

Zkrocení (zlých) meningokoků ?

(The meningococcus tamed ?)

Pollard A J, Moxon E R.
Arch Dis Child , Vol. 87, 2002, s. 13 – 16
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

I v roce 2002 zůstává ve vyspělých státech *Neisseria meningitidis* jedním z častých původců úmrtí dětí a v rozvojových zemích stále vyvolává zničující epidemie. Odhaduje se, že ročně dojde na světě k půl milionu případů endemických meningokokových nákaz. Nejvíce jsou postiženy země v Africe a Asii. Vývoj několika nových vakcín snad povede během nejbližších 10 let k většímu poklesu incidence této nákazy.

Meningokoková onemocnění a vakcinace

Téměř všechny meningokokové infekce (MI) vyvolává pět seroskupin (A,B,C, Y a W135) meningokoků, biochemicky definovaných podle polysacharidového obalu. Meningokoky ze skupiny A jsou původci cyklických epidemií epidemické meningitidy v Africe a Asii. Podílí se také na občasných epidemiích při migraci velkých populačních skupin, nebo při lokálním přelidnění i v jiných světadílech. V průmyslově vyspělých státech vyvolává 30-70 % sporadických meningokokových infekcí seroskupina B. Tato také udržuje dlouhodobě vyšší incidenci MI. Meningokoky seroskupiny C vyvolávají hlavně menší epidemie mezi mladistvými a mladými dospělými, ale také sporadická onemocnění ve všech věkových skupinách. Seroskupina Y se podílí až na 30 % případů MI v USA a Kanadě, ale jinde se zatím vyskytuje zřídka. Ojedinelá sporadická onemocnění vyvolávaná meningokoky seroskupiny W135 byla donedávna ignorována a pozornost vyvolala až epidemie mezi poutníky do Mekky v roce 2000. I když tedy epidemiologická charakteristika infekcí působených různými seroskupinami meningokoků je značně odlišná, klinický obraz jimi vyvolaných invazivních infekcí je prakticky stejný.

Terapie antibiotiky a specializovaná intenzivní péče o nemocné může významně snížit úmrtnost na meningokokové sepsi. Je však zřejmé, že nelze zajistit časnou a komplexní péči při fulminantním průběhu infekce, která může vést ke smrti během několika hodin. Pro ochranu dětí a pro kontrolu výskytu MI je potřebné očkování dětí.

MenC je vakcína obsahující konjugát meningokokového polysacharidu s proteinem. Byla v listopadu 1999 zařazena mezi pravidelná očkování dětí v Anglii. Zakrátko vedlo očkování ke značnému snížení onemocnění dětí, vyvolávaných meningokoky ze seroskupiny C. Tato vakcína byla licensována také v jiných evropských státech a v Kanadě. Připravuje se kombinovaná vakcína s polysacharidy seroskupin A, C, Z a W135, vázanými na protein. Lze očekávat, že vakcína bude k dispozici během několika málo let a zajistí spolehlivou ochranu dětí před nákazou těmito meningokoky. Plánována je také kombinovaná vakcína obsahující meningokokové polysacharidy vázané na pneumokokový protein. Uvítána byla zpráva o přípravě kombinované konjugované vakcíny proti seroskupinám A a C, která by mohla chránit před cyklicky se opakujícími epidemiemi v Africe.

Bohužel není dořešena ochrana před meningokoky seroskupiny B. Nejvyšší incidence MI je ve věkové skupině 1-5 let, při čemž seroskupina B je nalézána 50 % nemocných v USA a u více než 65 % v UK. (Poznámka překladatele: Podle údajů ve Zprávách CEM bylo v období

od června 2001 - května 2002 vykázano celkem 113 meningokokových invazivních onemocnění. Na nich se podílela seroskupina B- 44,2 %, C- 33,6 %, A- 1,8 %, Y/W135- 1,8 % a u 18,6 % nemocných tento údaj chyběl). Polysacharidové pouzdro meningokoků skupiny B je homopolymerem kyseliny sialové a je shodné s polysacharidy nalézányými během vývoje v lidských tkáních. Imunitní systém proto nedetekuje toto pouzdro jako organismu cizí látku. Jeho imunogenita je slabá i po vazbě na protein. To je příčina, proč nelze užít stejného výrobního postupu meningokokové vakcíny proti skupině B jako proti jiným seroskupinám.

Hledání nových cest k přípravě vakcíny proti meningokokům seroskupiny B

Byla předložena řada různých návrhů, ale vyhodnocení každé kandidátní vakcíny se potýká s chyběním vhodného laboratorního testu o jejich protekční hodnotě. Pouze se předpokládá, že určitý titr baktericidních protilátek souvisí se stupněm kolektivní ochrany.

Polysacharidové kandidátní vakcíny

Snahy o přípravu těchto vakcín pokračují v podobě chemické modifikace pouzdrového polysacharidu, která by mohla navodit vznik imunogenních epitopů. Vývoj dospěl k vakcíně obsahující pozměněný polysacharid navázaný na protein. Tato konjugovaná vakcína vyvolala baktericidní protilátky jak u myši, tak u opic. Jsou však obavy, že by u lidí mohla být autoreaktivní, ač v prvních pokusech nebyla u očkovaných zaznamenána žádná nežádoucí reakce. Pokračuje vývoj vakcíny, která by neobsahovala autoreaktivní epitopy a tak byla zcela bezpečná.

Vakcíny z jiných složek zevního obalu meningokoků

Mimo polysacharidového pouzdra mají meningokoky zevní obal, obsahující proteiny, lipoprotein a lipopolysacharid.

Od sedmdesátých let minulého století se intenzivně zkoumá, zda je možné využít proteiny zevního obalu meningokoků (OMPs) k přípravě vakcíny. Na neštěstí exponované části obalu jsou téměř všechny u různých isolátů meningokoků skupiny B (MsB) silně variabilní. Vakcína obsahující protein z jednoho isolátu neposkytuje ochranu proti celé seroskupině B. Navíc se zdá, že antigenní oblasti těchto proteinů se rychle mění následkem nabývané imunity lidí vůči MsB, takže vakcína se může stát během krátké doby neúčinná vůči nově vzniklému kmenu MsB. Přesto byla testováno několik takových kandidátních vakcín a jedna z nich se rutinně podává ve Střední a Jižní Americe. Žádná však nechrání malé děti u nichž je infekce MsB nejčastější.

Prvé OMP-vakcíny obsahovaly nerozpustné shluky bílkovin zevního obalu. Ač u zvířat byly imunogenní, u lidí byla jejich imunogenita mnohem slabší. V Čile testovali jinou OMP vakcínu s přídatkem polysacharidu meningokoka skupiny C. U 70 % starších dětí a mladých dospělých vedla ke vzniku imunity, ale nechránila děti mladší pěti let. Někteří výrobci zkoušeli vylepšit imunogenitu OMP-vakcín tak, že proteiny obalu byly obsaženy v kulovitých částech, známých pod názvem vesikuly zevního obalu (OMV). Tento typ vakcíny je nyní testován ve velkých studiích a ukazuje se, že je imunogenní a poskytuje ochranu před MsB zvláště starším dětem. Bohužel, opět nechrání děti mladší čtyř let.

Hlavním proteinovým imunogenem v těchto OMV-vakcínách je antigenně měnlivý porin, označovaný jako PorA. K navození širší ochrany byla připravena hexavalentní OMV-vakcína obsahující šest různých typů PorA. Dosavadní výsledky nejsou jednoznačné a ukázalo se, že malé mutace genů kodujících porin A jsou časté a snižují komplementem zprostředkovanou baktericiditu protilátek.

Další kandidátní vakcíny s obsahem proteinů zevního obalu

Antigenní variabilita proteinů zevního obalu meningokoků (OMPs), porinu A (PorA) a slabý ochranný efekt OMV vakcín, včetně obav, zda polysacharidové vakcíny proti meningokokům seroskupiny B jsou bezpečné a navozují imunitu, vedly k výzkumu dalších složek zevního obalu meningokoků. Ideální kandidátní vakcína by měla po aplikaci zvířatům navodit baktericidní protilátky v séru, které poskytnou modelovému zvířeti ochranu a budou mít jen malou antigenní odlišnost. Některé již připravené a na zvířatech testované vakcíny se zdají být slibné. Z nich však pouze TbpB vakcína, obsahující protein meningokoků skupiny B s navázaným transferinem, byla v preklinické studii testována u lidí a výsledek byl nevalný.

Nový podnět pro přípravu a výzkum kandidátních vakcín představuje dnes využití dvou sekvencí genomu meningokoků. Pomocí výpočetní techniky Pizza a spol skenovali meningokokový genom a našli 570 sekvencí DNA, které kódují proteiny nalézající se asi na povrchu, nebo vylučovaných meningokoků. Vybráno bylo pět těchto proteinů, které patogenní *neisserie* obsahují nejčastěji. Z nich dva (GNA33 a GNA1964) vyvolávaly u myši tvorbu baktericidních protilátek. Studuje se možnost jejich kombinace s OMV ke zvýšení imunogenity vakcín.

Obdobný výzkum využívá k přípravě kandidátních rekombinantních vakcín s *Escherichia coli* genomovou sekvencí z kmene ATCC13090 meningokoka skupiny B.

Celobuněčné a exotoxinové vakcíny

Jednou z možností překonání heterogenity povrchových struktur k přípravě účinné vakcíny je vývoj vakcíny, která by měla namísto jednoho celé spektrum povrchových antigenů. Je třeba uvést, že již téměř před sto lety začal vývoj meningokokových vakcín pokusy s inaktivovanými, celobuněčnými očkovacími látkami. Jejich protekční efekt byla však malý a výskyt nežádoucích povakcinačních reakcí byl častý. Pokusy s exotoxinovou vakcínou v třicátých letech nebyly zcela marné, ale její vývoj nepokračoval. Nedávno se uvažovalo o intranasálním očkování živou komensální neiserií – *N. lactamica*, nebo živou, atenuovanou *N. meningitidis*. V současnosti však chybí zprávy o úspěšnosti této imunizace u lidí a navíc je nepravděpodobné, že by živá vakcína, obsahující *N. meningitidis* byla kdy schválena. Koncepce vakcíny obsahující více antigenů je však stále v popředí zájmu.

Lipopolysacharid

Lipopolysacharidový (LPS) endotoxin tvoří hlavní složku zevního obalu meningokoků. Tvrdí se, že je příčinou dramatického klinického obrazu meningokokové nemoci tím, že stimuluje mohutnou produkci zánětlivých cytokinů. Podobně jako polysacharidové pouzdro i LPS je mezi invazivními kmeny meningokoků poměrně neměnné. Proto je jeho využití k přípravě kandidátní vakcíny proti meningokokům seroskupiny B i jiným seroskupinám nadějně. V rekonvalescentním lidském séru, stejně jako po imunizaci OMV vakcínou, která obsahuje LPS, jsou přítomny baktericidní anti-LPS protilátky. Ukázalo se také, že u myši má jedna protilátka proti vnitřní vrstvě LPS baktericidní aktivitu vůči 70 % testovaným meningokokům ze skupiny A i B. Zvyšuje také opsonizační činnost lidských fagocytů. Byla již připravena konjugovaná protein-lipopolysacharidová vakcína z vnitřní vrstvy LPS, která navozuje baktericidní protilátky u zvířat a působí na celou řadu izolovaných meningokoků.

Závěr

Je pravděpodobné, že v několika nejbližších letech budou dostupné účinné, multivalentní, konjugované protein-polysacharidové meningokokové vakcíny proti seroskupinám A, C, Y a W135, jak samostatné, tak v kombinaci s konjugovanými vakcínami proti pneumokokům.

Vakcíny OMV, ze zevního obalu meningokoků seroskupiny B, se již užívají v endemických oblastech Střední a Jižní Ameriky. Nechrání však malé děti a poskytují jen omezenou ochranu před jinými, než ve vakcíně obsaženými kmeny meningokoků. Za nedlouho mají být zahájeny na Novém Zélandu velké studie s monovalentními OMV vakcínami, které snad poslouží ke kontrole nemocí vyvolávaných hyperendemickým klonem meningokoků seroskupiny B.

Snahy o přípravu účinných vakcín proti meningokokům jsou podporovány znalostí složení genomu meningokoků seroskupiny B. Probíhá již několik preklinických, nebo pilotních klinických studií, s některými novými kandidátními vakcínami. Tuto skupinu meningokoků však nelze podceňovat. Jejich úspěšná kolonizace lidského nosohltanu je asi dána schopností měnit své imunogenní povrchové substance. Tím se vyhýbají imunitní reakci jak získané, tak povakcinační. Je nepravděpodobné, že by vakcíny zaměřené jen vůči jedné složce povrchu byly potřebně úspěšné. Tento problém však může být překonán přípravou vakcín s větším počtem různých povrchových proteinů meningokoků. Nejzajímavější jsou pro přípravu kandidátních vakcín vysoce konzervativní, málo měnlivé struktury meningokoků, jako je polysacharid jejich pouzdra, vnitřní vrstva lipopolysacharidu a některé proteiny. Nejspíše v následujících pěti letech budou tyto vakcíny použity ke klinickým studiím.

Meningokoky se dosud nepodařilo „zkrotit“, ale doba k získání účinné vakcíny je dnes mnohem blíže než kdy jindy. Na přípravě vakcíny se podílí několik skupin výzkumníků, státní ústavy a nejméně pět výrobců vakcín. Je tedy důvod k optimistickému předpokladu, že bude dosaženo kontroly endemických meningokokových infekcí díky očkování dětí proti všem pěti seroskupinám meningokoků.

53 citací, kopie v archivu oddělení epidemiologie KHS Ostrava.

Poznámky překladatele

Uvádí se, že bakteriální meningitidy usmrtí ročně asi 171 000 osob. Ani při současných možnostech antibiotické terapie a intenzivního ošetření neklesá jejich letalita v průmyslových zemích pod 5 %, zatím co v rozvojových zemích je několiknásobně vyšší. Asi 10-20 % osob, které přežijí bakteriální meningitidu, má trvalé následky v podobě epilepsie, duševní retardace, nebo hluchoty. Mimo novorozeneckého období vyvolávají velkou většinu těchto onemocnění tři původci: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*.

Incidence invazivních meningokokových infekcí dosahuje v průmyslových státech hodnot 1-3/100 000 obyvatel. Nejvyšší bývá u malých dětí do 5 let věku, druhý vrchol incidence je u mladistvých a mladých dospělých. Podle literatury je letalita u malých dětí asi 5 %, ale u mladistvých a mladých dospělých až 25 %. Značně vyšší riziko mají proti stejně starým vrstevníkům ti, kteří žijí na kolejích, v internátech a všude tam, kde jsou ložnice společné pro větší počet osob. Znamé je také vyšší riziko osob při požívání alkoholu, kouření, větší fyzické námaze, nebo při současném virovém ARO. Úmrtnost je vyšší u imunosuprimovaných osob, u hyposplenismu a při deficitu komplementu.

Současné poznatky umožňují izolované kmeny *N meningitidis* členit podle chemické a antigenní odlišnosti polysacharidového pouzdra do 12 skupin. Z nich pět, uváděných v tomto SMD (A,B,C, Y, W135), vyvolává prakticky všechna meningokoková onemocnění. V Evropě je 50-90 % těchto onemocnění způsobeno kmeny ze skupiny B, zbytek působí skupina C. Velkou převahu onemocnění meningokoky skupiny B hlásí Norsko, Nizozemí, Německo, Dánsko, zatím co vyšší, nebo stoupající výskyt kmenů skupiny C uvádí Česko, Slovensko, Řecko, Irsko, Španělsko a Velká Británie. Onemocnění, vyvolaná kmeny skupiny A jsou v Evropě a USA ojedinělá již více jak 25 let.

