

Vacuna cubana antimeningocócica VA-MENGOC-BC®. Treinta años de uso y potencialidades vigentes

Victoriano Gustavo Sierra-González*

BioCubaFarma, La Habana, Cuba.

email: gsierra6352@gmail.com

La enfermedad meningocócica provoca cada año más de 500.000 casos y 85.000 muertes en el mundo y un 20% de los sobrevivientes sufre secuelas. En Cuba, en 1980, la incidencia llegó a 14,4 por 100.000 habitantes para todas las edades y fue declarada como el principal problema de salud del país. En niños menores de 1 año se reportaron más de 120 casos por 100.000 habitantes en algunas provincias. En 1989, investigadores en La Habana, Cuba desarrollaron una vacuna contra meningococo B y C; VA-MENGOC-BC®, la primera en el mundo eficaz contra el meningococo del serogrupo B. Su eficacia de 83% se demostró en un estudio de campo prospectivo a doble ciegas, aleatorizado, contra placebo. En su producción se empleó por primera vez la tecnología vesicular o proteoliposómica. Esta vacuna se usó en una campaña de vacunación masiva y posteriormente fue incluida en el Programa Ampliado de Inmunización en Cuba y tuvo un impacto acumulado sobre la incidencia de la enfermedad meningocócica del serogrupo B superior a 95% (93%-98%). La vacunación masiva y sistemática cambió el espectro de cepas del meningococo en los portadores asintomáticos sanos y la circulación de cepas en las poblaciones hacia fenotipos no virulentos. La enfermedad dejó de ser un problema de salud en el país. VA-MENGOC-BC® es la vacuna contra la enfermedad meningocócica del serogrupo B que se aplicó en el mayor número de susceptibles en el mundo. En América Latina se administraron más de 60 millones de dosis. En varios países donde se ha usado VA-MENGOC-BC®, circulan cepas diferentes a la vacunal y contra todas ellas se demostró un elevado porcentaje de efectividad (55%-98% en menores de 4 años y 73%-100% en mayores de 4 años). VA-MENGOC-BC® y su tecnología proteoliposómica han tenido impacto y mantienen su potencialidad, no solo en la enfermedad meningocócica, sino en el desarrollo de otras vacunas y adyuvantes.

Palabras clave: *Neisseria meningitidis*; enfermedad meningocócica; vacuna anti-meningocócica; biotecnología; industria farmacéutica; meningitis bacteriana; meningitis meningocócica; inmunización; vacunación; Cuba.

Introducción

La enfermedad meningocócica (EM) era una enfermedad muy temida desde el siglo XIX y aún sigue siendo un problema de salud global.⁽¹⁾ Su causa es la infección con *Neisseria meningitidis* (Nm),⁽²⁾ y sus variantes fundamentales son la meningitis y la septicemia, ambas graves, y causas principales de infección bacteriana invasiva.

La incidencia mundial varía entre 1x100.000 y 27,5 x100.000 habitantes. Durante las epidemias, en el denominado “Cinturón de la Meningitis” (países africanos del Sahara desde Gambia hasta Sudán), puede enfermar hasta el 1% de la población.^(3,4) La letalidad

mundial fluctúa entre 5,3%-26,2%, con una media de 14,4%. Durante una epidemia en África la letalidad puede superar el 30%.⁽⁵⁾ A pesar del subregistro en muchas regiones, se estima que ocurren más de 500.000 casos y más de 85.000 fallecidos anualmente. El 20% de los sobrevivientes presenta secuelas, con un riesgo tres veces más alto en África que en Estados Unidos o Europa.⁽⁶⁾

En el mundo existen millones de portadores nasofaríngeos asintomáticos de Nm que pueden transmitir la enfermedad a otras personas. La frecuencia mayor se reporta en adultos jóvenes (10%-35%).⁽⁷⁾ En los años 60 del pasado siglo, la EM se consideró un problema de salud solo en países tropicales, pero en

* Médico especializado en Inmunología y Bioquímica con un Doctorado en Ciencias Médicas. Miembro de Mérito de la Academia de Ciencias de Cuba. Asesor científico y académico de BioCubaFarma, La Habana, Cuba. ORCID: 0000-0003-0316-4679. https://www.researchgate.net/profile/Gustavo_Sierra2

El presente artículo es la traducción fiel al español del artículo original, publicado en idioma inglés en la revista MEDICC Review 2019;21(4):19-27. Autorizada su reproducción por la Dirección General y Editorial de dicha revista.

los años 70 ese criterio cambió, al aparecer brotes en Europa y América del Norte. Desde la Segunda Guerra Mundial, las principales epidemias se producen en los países del Sahara, incluido el “Cinturón de la Meningitis” donde entre un 60% y un 65% de las meningitis son meningocócicas. Hoy la EM está presente en todos los continentes. Los meningococos del serogrupo B causan EM principalmente en países de América del Norte, centro y sur de Europa, sur y nordeste de África, Medio Oriente, Rusia, China, Japón, Australia y Nueva Zelanda.⁽³⁾

En 1980, cuando comenzaron las etapas para la obtención de la vacuna y para realizar sus evaluaciones preclínicas y clínicas hasta los ensayos de eficacia, e iniciar su producción y uso, Cuba era un territorio “en rojo” en el mapa de la carga mundial de la EM, con una incidencia absoluta de 14,4 casos por 100.000 habitantes para todas las edades. Después de aplicar la vacuna, la EM dejó de ser un problema de salud y el país ya no está en ese mapa, en el que aún otras regiones del mundo siguen marcadas “en rojo”.

En este artículo se evalúan la importancia y la vigencia de la EM en el mundo, su situación en Cuba y los resultados obtenidos con la vacuna cubana anti-meningocócica BC, VA-MENGOC-BC[®], desde su obtención. Se analizan, entre otras cuestiones, el impacto de su empleo, la vigencia de su utilidad y la de su tecnología; pionera en Cuba y el mundo y su contribución al desarrollo científico cubano y mundial.

Enfermedad meningocócica en Cuba. Desarrollo de VA-MENGOC-BC[®]

Enfermedad meningocócica, características y carga en Cuba. Enfrentamiento y solución del problema

Desde 1916 hasta mediados de los años 70 del pasado siglo, en Cuba solo ocurrían casos esporádicos de EM. A partir de 1976 comenzaron brotes que adquirieron magnitud de epidemias. En 1978 la incidencia era 1,5 por 100.000 habitantes y en 1979 llegó a 5,6 por 100.000 habitantes. Más del 50% de los casos los provocó el serogrupo C y cerca del 35% el serogrupo B. Los más afectados fueron niños entre 10 y 14 años, seguidos por los menores de 1 año.⁽⁸⁾

Para controlar la enfermedad, en 1979 se vacunaron 3.245.046 personas entre 3 meses y 19 años con la vacuna anti-meningocócica AC de Merieux, Francia, con una cobertura superior al 80%. Disminuyó la incidencia por el serogrupo C, pero la EM continuó en

aumento y en 1980 llegó a 5,9 por 100.000 habitantes, la letalidad estuvo entre 10 y 25%,^(8,9) y cerca del 80% de los casos los provocó el serogrupo B. Ese año la EM fue declarada el principal problema de salud del país y en 1984 la incidencia se elevó a 14,4 por 100.000 habitantes para todas las edades. En niños menores de 1 año se reportaron más de 120 casos por 100.000 habitantes en algunas provincias del país.⁽⁸⁾

En esos momentos no existían en el mundo vacunas con eficacia probada contra Nm del serogrupo B o un candidato vacunal que pudiera ser exitoso a corto plazo. El máximo nivel de desarrollo al que habían llegado los grupos más avanzados, era una vacuna de Antígeno de Serotipo Específica (STA en inglés) cuyas características se resumen en el Recuadro 1 y se comparan con la vacuna cubana.^(9,10,11,12)

Entre 1980 y 1986 se obtuvo el candidato vacunal cubano basado en vesículas de membrana externa (VME) o proteoliposomas (PLS,) y se probó su eficacia clínica en el terreno entre 1987 y 89. Para obtener este candidato vacunal se creó un sistema productivo escalable e integrado, con un complejo “Know How” para el cultivo inicial, la fermentación, el proceso de extracción, la purificación, la formulación, la adyuvación, el llenado y el envase. Se obtuvieron VME estables, con la composición adecuada del lipopolisacárido para administrarlo a humanos sin toxicidad y conservar su contribución a la inmunogenicidad (Recuadro 1).

Con las novedades tecnológicas en el desarrollo de VA-MENGOC-BC[®], se registraron patentes que obtuvieron concesiones en Cuba,^(13,14,18) y mediante el Tratado de Cooperación de Patentes (PCT-Sistema Internacional de Patentes), se registraron en países de América, Europa, Asia, África y Australia. En 1989, la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI) otorgó a los autores principales de la patente de VA-MENGOC-BC[®], la medalla de oro de esa organización. El logro científico más importante fue obtener las VME o PLS del meningococo del serogrupo B, inmunogénicas y estables, el proceso de obtención y el producto con una composición, formulación y eficacia diferentes a las de los candidatos vacunales que existían.

Los PLS o VME constituyen la estructura fundamental que garantiza la inmunogenicidad y capacidad protectora de la vacuna. La vacuna obtuvo la patente iniciadora de una familia de vacunas y a partir de ella se originaron nuevas investigaciones de desarrollo para otras vacunas y adyuvantes.⁽¹³⁾

Las características de las vesículas de membrana externa se muestran en la Figura 1 y en el Recuadro 2 aparece la formulación de la vacuna, las funciones de la mezcla y de algunas de las estructuras formadas.

Estudios de la vacuna en Cuba previos a su registro médico y aplicación masiva

Entre 1987 y 1989, se realizó un estudio de eficacia, prospectivo, aleatorizado con placebo y grupo control,

que incluyó a 106.251 voluntarios entre 10-16 años de edad en siete provincias del país.

En la discusión del protocolo final del ensayo y en su evaluación, participaron investigadores del Instituto Finlay, del Ministerio de Salud Pública de Cuba, del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos de Cuba, de la OMS y la OPS, y del Centro para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos de América.

Recuadro 1. Características de las vacunas contra meningococo B.

Vacunas de antígenos de serotipo específicos (años 1970 al 1978)

Vacunas basadas en antígenos de serotipo específico purificados, con adyuvantes, sin VME. En las formulaciones experimentales se incluían polisacáridos capsulares de otros grupos para lograr solubilidad. El lipopolisacárido estaba principalmente libre o formando parte de estructuras vesiculares o fragmentos de membranas y tenía que ser eliminado en su mayor proporción por su toxicidad.

Eran trabajos a escala de laboratorio, no estaban establecidas las tecnologías ni se cumplían las Buenas Prácticas de Fabricación. No existía correlato de protección demostrado en pruebas de eficacia controladas en humanos. Las pocas vacunas que se ensayaron en humanos fueron discontinuadas. Estas requerían obligatoriamente el Hidróxido de aluminio $[Al(OH)_3]$ como adyuvante y como reductor de toxicidad.^(9,10,11,12)

Vacuna cubana VA-MENGOC-BC® (años 1982 al 1989)

Vacuna de VME o PLS. La eficacia serológica y general está relacionada con la presencia, estabilidad y consistencia de las VME. La estructura vesicular otorga propiedades adyuvantes e inmunoestimuladoras a VA-MENGOC-BC®, a otras vacunas y a inmunógenos. Las VME proporcionan al polisacárido y a otros antígenos poco inmunogénicos, cierto grado de timodependencia, y potencian la respuesta inmune frente a ellos.

El lipopolisacárido está integrado en las VME y se puede adsorber o no al gel de $Al(OH)_3$. La capacidad adyuvante no depende del $Al(OH)_3$ sino de las VME, que también contienen las proteínas necesarias para la protección contra un amplio espectro de cepas heterólogas.^(13,14,15,16) El papel fundamental del $Al(OH)_3$ en VA-MENGOC-BC® es lograr estabilidad farmacéutica, lo que está sustentado por los resultados con nuevas formulaciones en desarrollo preclínico sin $Al(OH)_3$.⁽¹⁷⁾

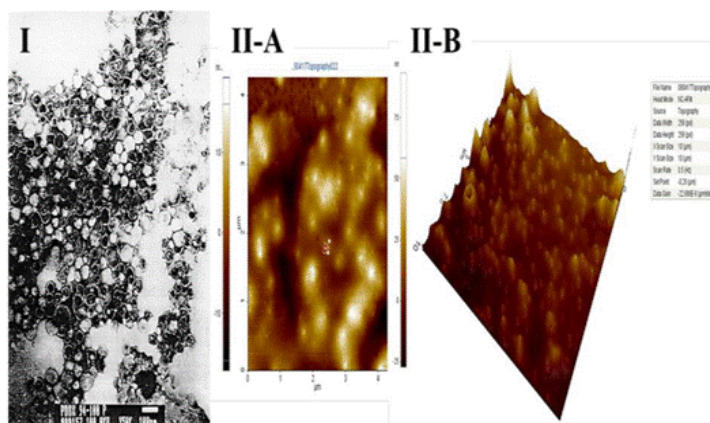


Fig. 1. Características de VA-MENGOC-BC®. Vesículas de membrana externa (VME) de la cepa CU-B385/83 de *Neisseria meningitidis* serogrupo B; núcleo activo de VA-MENGOC-BC®. Microfotografías electrónicas de proteoliposomas (PLS) o VME. Las VME bien definidas de 50 a 80 nm de diámetro y estables química y físicamente constituyen el corazón de VA-MENGOC-BC® y su inmunogenicidad. I. Microscopía electrónica de Transmisión. II-A. Microscopía de Fuerza Atómica en dos dimensiones y II-B en tres dimensiones. Digital Nanoscope III AFM (Santa Bárbara CA) acoplado a J-Scanner de 125 μ m, Software usado UTHSCSA Image Trial (EE.UU.).

Recuadro 2. Características adicionales de la composición de VA-MENGOC-BC®.

VA-MENGOC-BC® es una vacuna bivalente de antígenos de los meningococos de los serogrupos B y C, que forma una mezcla estable adsorbida a gel de Al(OH)₃. Cada dosis contiene 50 µg de proteínas de membrana del serogrupo B, con 2 µg de lipopolisacárido (LPS), integrado en las VME, y 50 µg de polisacárido del serogrupo C, así como 2 mg de gel de Al(OH)₃, formulación tamponada con fosfatos y cloruro de sodio a pH fisiológico; esta mezcla permite la adsorción del complejo proteínas-polisacárido-LPS de manera estable y conveniente para su presentación al Sistema Inmune.

Estudios de proteómica demuestran las bases de su amplio espectro protector. La integración a las vesículas y la adsorción al gel detoxifica al LPS y asegura la conservación de sus propiedades adyuvantes, necesarias en la formulación. Las VME constituyen el adyuvante fundamental capaz de provocar un potente patrón de respuesta inmune tipo Th-1.^(18,19,20)

El estudio de campo se siguió por 1 año y 4 meses y durante ese tiempo ocurrieron 25 casos de EM. Se decodificó el sistema de doble ciego y se asignaron los casos al grupo placebo o vacunado.

En los 52.966 voluntarios (distribuidos en 99 escuelas) que recibieron la vacuna se reportaron 4 casos y en los 53.285 (distribuidos en 98 escuelas) que recibieron placebo 21 casos. La eficacia estimada fue 83% ($p=0,0019$) (cálculo por conglomerados o escuelas).⁽¹⁶⁾ VA-MENGOC-BC® fue la primera vacuna en el mundo efectiva contra el meningococo del serogrupo B, evaluada en un ensayo de campo, prospectivo, controlado, a doble ciegos con vacuna y placebo.

En 1989 se completaron los ensayos preclínicos y clínicos de Fase I, II y III exigidos por las autoridades regulatorias nacionales e internacionales y el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos de Cuba -entidad regulatoria cubana- otorgó el Registro Médico Sanitario a VA-MENGOC-BC®.⁽¹⁸⁾

Resultados de la vacunación de 1989 a 2019

Con la vacuna registrada comenzó la Fase IV poslicenciamiento. Entre 1989 y 1990 se realizó una campaña nacional de vacunación, en la que se inmunizaron más de 3 millones de personas entre 3 meses y 24 años de edad y se logró una cobertura superior al 95%. Incluyó además grupos de alto riesgo, principalmente trabajadores y estudiantes con dormitorios colectivos, reclusos, personal sanitario, etc, sin considerar la edad, con un orden de prioridad por provincias de acuerdo con la incidencia de la enfermedad.^(8,16)

En 1991 se incorporó VA-MENGOC-BC® al Programa Nacional de Inmunización y se mantiene desde entonces sin interrupciones ni cambios esenciales, con un esquema de 2 dosis, la primera a los 3 meses de edad y la segunda a los 5 meses. Esta inmunización universal y sistemática en la infancia mantuvo la cobertura para

los que nacieron después de la campaña de vacunación masiva.

La tasa de incidencia de la EM en Cuba antes de la vacunación alcanzó un valor de 14,4 x 100.000 habitantes. Después de la vacunación la tasa disminuyó a ≤ 1 x 100.000 habitantes en 1993 y a partir del 2008 se mantiene por debajo de 0,1 por 100.000 habitantes. En niños ≤ 6 años de edad la tasa de incidencia antes de la vacunación estaba entre 38-120 x 100.000 habitantes y bajó a 0,01-1,8 x 100.000 habitantes. La reducción se estimó en 95% (93%-98%) y se eliminó la EM como problema de salud.^(8,16,21,22,23)

Efecto de la vacunación masiva sobre el patrón de cepas de portadores y enfermos

En la etapa epidémica pre-vacunación, el 96,8% de las cepas de los enfermos era del serogrupo B, 1,4% del C y 1,8% de los no agrupables. En los portadores el 67,3% era del serogrupo B, y el 32,7% no agrupables. La campaña de vacunación cambió el patrón de distribución de las cepas. En los enfermos el 100% fueron del serogrupo B. En los portadores sanos la distribución de las cepas cambió a 26,7% del serogrupo B y 70,8% los no agrupables y apareció el serogrupo W₁₃₅ en el 2,5% de los casos.⁽²⁴⁾

La presión selectiva de la vacuna efectiva contra el grupo B en más del 95% medido por la disminución de la incidencia de casos de enfermos y la disminución de la expresión de cápsula B en los portadores sanos desde 67,3% hasta 26,7%, no se había descrito antes para ninguna vacuna anti-meningocócica B.

Los cambios en los serotipos y subtipos en los enfermos y portadores posteriores a la vacunación pueden interpretarse como expresión del amplio espectro de la respuesta inmune inducida por la vacuna, pues se eliminaron o disminuyeron los serotipos y subtipos epidémicos y aumentaron los no-tipables, no-subtipables en los enfermos y portadores.

Los serotipos y subtipos distintos a la cepa vacunal no aumentaron en los enfermos ni en los portadores. La vacuna fue eficaz contra cepas homólogas y heterólogas a la vacunal.⁽²⁴⁾ La frecuencia y diversidad de los complejos clonales hipervirulentos (ST-32 y ST-41/44) en los enfermos y portadores disminuyeron después de la vacunación y han sido reemplazados por el complejo ST-53, lo cual representa un cambio positivo.⁽²⁵⁾ Después de 2008 aparecieron cuatro cepas del serotipo B:17 nunca antes reportado en Cuba. Ya entre octubre del 2004 y marzo del 2005 se habían reportado en Canadá cepas B:17:P1.19 pertenecientes a un nuevo clon circulante (ST-69).⁽²⁶⁾

Estos cambios son favorables pues se eliminaron dos de los clones hipervirulentos más importantes en la generación y expansión de la epidemia cubana y de otras en el mundo, además del cambio de fenotipos en portadores hacia variantes no virulentas y de la transformación provocada por la vacuna en las cepas epidémicas en los enfermos. Sin embargo, hay que evaluar cuidadosamente la posible relevancia de la aparición, aunque muy limitada, del clon ST-53 y si las cepas B:17 encontradas son ST-269 como las de Canadá, así como los niveles de protección conferidos por nuestra vacuna contra dichas cepas.

Importancia del esquema de inmunización y la cobertura en la efectividad de VA-MENGOC-BC®

A pesar del efecto de la inmunidad poblacional y la protección lograda por las altas coberturas del Programa Nacional de Inmunización, como se ha demostrado en los 30 años transcurridos, hay indicios de la disminución con el tiempo de la protección post-inmunización con el esquema de dos dosis de VA-MENGOC-BC® que se emplea en el programa de inmunización cubano, particularmente en niños de hasta 1 año de vida, aunque este esquema logra buena protección contra la forma clínica meningococcémica, que es la más grave y letal.⁽²⁷⁾

La disminución de la protección en el tiempo con el esquema utilizado en el programa, podría explicarse por la menor inmunogenicidad de las vacunas bacterianas, que requieren de esquemas primarios de más de dos dosis, con refuerzos en el esquema inicial,⁽²⁷⁾ e incluso dosis de refuerzo después de transcurrido cierto tiempo o frente a estados de estrés del Sistema Inmune. Para VA-MENGOC-BC® se demostró la superioridad del esquema de tres dosis en estudios realizados en Cuba y en otros países.^(16,28,29,30)

Si se aplicara un esquema de inmunización inicial con tres dosis o más, y con refuerzo, que madure mejor la respuesta inmune sistémica, la vacuna podría ofrecer una protección superior en lactantes y contra la forma clínica meningea y debe por tanto valorarse. Sin embargo, aunque se aumentara el número de dosis, es conveniente mantener las altas coberturas que han demostrado efectividad e impacto sostenido.

Aplicación de la Gamma Globulina Hiperinmune Anti-meningocócica en niños graves

Los voluntarios que participaron en los ensayos clínicos para el registro de la vacuna, aceptaron donar sangre para obtener el plasma donde estaban los anticuerpos inducidos por la vacuna en altas concentraciones. Se purificaron las globulinas,^(31,32) se caracterizó su composición y concentración y se realizaron los estudios preclínicos y toxicológicos fundamentales.^(32,33) Se produjeron varios lotes de gammaglobulina específica antimeningocócica (GGHAM), que la autoridad regulatoria nacional liberó para su uso experimental en niños enfermos con alto riesgo para la vida.

Con la GGHAM se realizó un ensayo clínico que incluyó 123 niños con el diagnóstico de EM en 21 unidades de cuidados intensivos de nueve provincias del país.^(31,32) Los niños se incorporaron en el ensayo una vez obtenido el consentimiento de los padres o tutores legales para que sus hijos recibieran el tratamiento, explicándoles las ventajas y posibles riesgos de la administración de la GGHAM y que firmaran el consentimiento informado. Por razones éticas se usaron como comparación los resultados de la serie histórica y no quedaron niños sin que se les administrara la GGHAM.

Los casos se estratificaron de acuerdo con los factores de mal pronóstico (FMP) que presentaban. Los FMP se establecieron por el cuadro clínico y la evolución de los pacientes registrados en la serie histórica de la epidemia. Para evaluar la efectividad de la administración de la GGHAM se contrastaron los resultados de la supervivencia de los niños en el ensayo clínico con los reportados en la serie histórica con iguales FMP.

Se empleó el tratamiento establecido según las normas para estos enfermos, considerando los FMP y se adicionó la GGHAM. En los niños que tuvieron hasta 2 FMP, el tratamiento convencional en la serie histórica y con la GGHAM logró 100% de sobrevida. Con 3 y 4 FMP, los porcentajes respectivos de sobrevida con el tratamiento

convencional fueron 86% y 78,5%, mientras que en ambos casos la sobrevida con la GGHAM fue de 100%. Los enfermos con 5 FMP se consideran muy graves y con el tratamiento que había demostrado ser el más efectivo se lograba 53% de sobrevida.

Cuando se adicionó la GGHAM la supervivencia llegó al 88,9%. Los niños con 6 FMP se clasifican como graves críticos, y con el tratamiento convencional lograban una sobrevida del 21,4%. Se alcanzó una sobrevida del 62,5% cuando se utilizó la GGHAM. Con 7 y 8 FMP la administración de la GGHAM no mejoró la sobrevida.

Encontramos combinaciones de FMP con alta letalidad y muy baja sobrevida (20%) con el tratamiento convencional, como fueron los casos con conteo plaquetario <150.000, + shock, + acidosis (pH<7,3). Al administrarles la GGHAM la sobrevida se elevó hasta un 62,5%. Estos resultados aportaron nuevas evidencias a favor de la capacidad protectora de los anticuerpos inducidos por la vacuna.^(31,32)

Potencialidad de VA-MENGOC-BC® en la prevención de la enfermedad gonocócica

Dos especies bacterianas del género *Neisseria*; *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae* están relacionadas antigénicamente, y causan enfermedades en humanos: la primera provoca la EM y la segunda enfermedad gonocócica o gonorrea (EG). Ambas son comensales y patógenos exclusivos del humano. La gonorrea es una enfermedad de transmisión sexual. Los gonococos se han convertido en super-bacterias resistentes y constituyen un problema en expansión, sin que exista aún una vacuna para su prevención.^(34,35)

Estudios de laboratorio realizados en el Instituto Finlay y el Instituto de Medicina Tropical (IPK) “Pedro Kourí”, demostraron reacciones cruzadas in vitro entre anticuerpos séricos y en secreciones inducidos por la administración de VA-MENGOC-BC® en ratones. También se identificaron elementos de una respuesta de tipo celular inducida por esta vacuna contra gonococos, lo que explicaría el comportamiento epidemiológico observado en la reducción de la incidencia de la EG después de las campañas de vacunación masiva con VA-MENGOC-BC®.⁽³⁶⁾

En un estudio de casos y controles realizado en Nueva Zelanda, los que recibieron una vacuna antimeningocócica de VME tuvieron un riesgo significativamente menor de enfermar de gonorrea que los no vacunados (OR 0,69; p<0,001).⁽³⁷⁾

Otro estudio en el mismo país, con la misma vacuna, reportó una efectividad general de 31% y una efectividad de 47% para una de las cohortes en la reducción de la hospitalización causada por EG.⁽³⁸⁾

Avances en el campo de los adyuvantes para vacunas humanas. Paquete tecnológico y patentes

La plataforma tecnológica de adyuvantes para vacunas humanas más utilizada en Cuba se basa en la tecnología proteoliposómica por la que se obtienen las VME a partir de la cepa CU-B385/83 de Nm.

Esta tecnología, que se empleó para producir más de 70 millones de dosis de la vacuna antimeningocócica, generó una familia de patentes, nuevas vacunas y oportunidades de desarrollo biomédico y biotecnológico.

Una nueva vacuna terapéutica antialérgica, actualmente en ensayo clínico, usa la tecnología proteoliposómica como adyuvante vacunal. Vacunas terapéuticas en desarrollo contra diferentes tipos de cáncer emplean también variantes de la tecnología vesicular proteoliposómica como adyuvante.

Las nuevas generaciones de vacunas experimentales anti-meningocócicas, anti-leptosirósicas, anti-colérica y anti-pertúsica, también emplean la tecnología de VME en su producción.⁽³⁹⁾ La Figura 2 y la Tabla 1 resumen estos aspectos.

Otros avances científico-tecnológicos obtenidos en el macro-proyecto meningo. Paquete científico tecnológico, selección de patentes y publicaciones

Mediante tecnologías de ingeniería genética se clonaron y obtuvieron proteínas importantes para las nuevas generaciones de vacunas anti-meningocócicas del serogrupo B: PorA, PorB, OpcA, NadA, Tbp, NspA, NlpB, lpdA, y otras, y variantes de algunas de ellas.^(49,50)

Se obtuvieron y caracterizaron los mimotopos peptídicos del polisacárido del serogrupo B por tecnología de fagos filamentosos, que abren nuevas potencialidades vacunales basadas en el polisacárido B y evitan el posible desarrollo de autoinmunidad.⁽⁵¹⁾

Se produjeron anticuerpos monoclonales contra Nm que se emplean con fines diagnósticos, en técnicas analíticas y en procesos de purificación. Con el uso de la proteómica, se estudió la cepa CU-B385/83 que

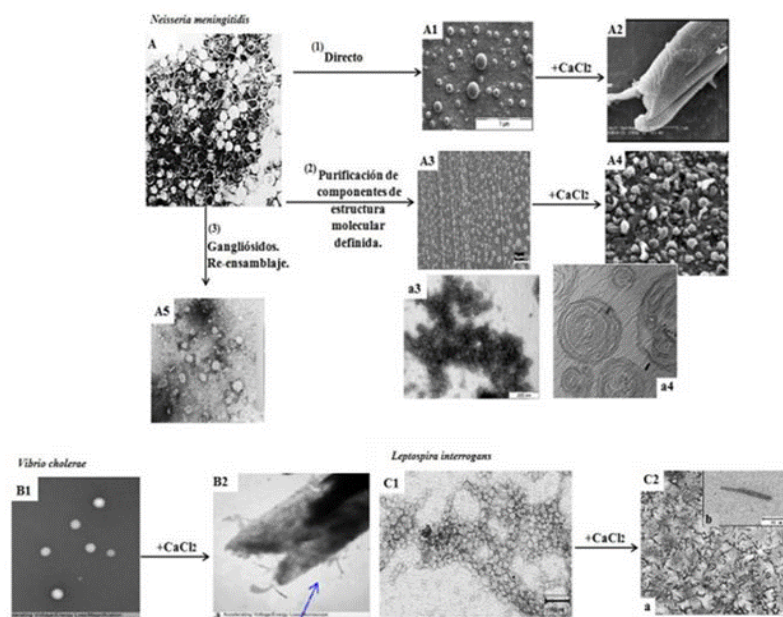


Fig. 2. Plataforma desarrollada a partir de la tecnología vesicular o proteoliposómica.

La Figura está compuesta por un conjunto de imágenes y representa, por medio de microfotografías electrónicas, la plataforma de formulaciones adyuvantes, de estructura proteoliposómica y coclear, desarrollada a partir de la tecnología del Instituto Finlay de Cuba, para la obtención de VME de *Neisseria meningitidis* B. El bloque superior con tres líneas diferentes; 1) A, A1, A2 representa nuevas VME y cocleatos a partir directamente de las originales. 2) A, A3, A4, a3, a4 representa una nueva generación de nano-VME y nano-cocleatos y 3) Directamente de las VME originales se obtienen PLS muy pequeños (VSSP) con gangliósidos. Las 4 fotos del bloque inferior representan la aplicación de la tecnología vesicular a vacunas de cólera (B1, B2) y de leptospira (C1, C2).

Fuente: Sierra GVG, Tamargo SB. Adyuvantes inmunológicos para vacunas humanas; estado actual, tendencias mundiales y en Cuba. Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba.2011;1 (2):1-32.

Tabla 1. Paquete tecnológico: “know how” de nuevos adyuvantes y vacunas basadas en la tecnología vesicular de VA-MENGOC-BC®.

Documento	Pat.	PI	Producto biotecnológico	Referencia
CU 21888 A1	X	-	Vacuna contra <i>Neisseria meningitidis</i> B	(13)
EP 0301992 B1	X	-	Vacuna, gamma y FT, <i>Neisseria meningitidis</i>	(14)
WO 2004/047805A1	X	-	Vacunas y adyuvantes basados en cocleatos	(40)
WO 2003/094964A1	X	-	Vacunas y tratamientos antialérgicos	(41)
WO2010/057447A1	X	-	Vacunas y formas de aplicación	(42)
WO2011/137876A2	X	-	Vacunas contra antígenos tolerogénicos. Vacunas contra Malaria	(43)
WO02/45746A2	X	-	Adyuvante para antígenos poco inmunogénicos (cáncer)	(44)
Vaccine (1999)	-	X	Adyuvante para antígenos poco inmunogénicos (cáncer)	(45)
VacciMonitor (2012)	-	X	Nanococleatos y proteoliposomas de <i>Leptospira</i>	(46)
BMC Immunol. (2013)	-	X	Nuevas vacunas de <i>N. meningitidis</i> B sin Al(OH) ₃ .	(17)
J Sci Tot Env (2019)	-	X	Nanococleatos y nanoproteoliposomas anti-meningocócicos	(19)
Rev Chim (2019)	-	X	Evaluación immuno-toxicológica de vacunas sin Al(OH) ₃	(20)
Methods (2009)	-	X	Proteoliposomas y cocleatos de <i>Vibrio cholerae</i> O1	(47)
BMV Immunol (2013)	-	X	Vacuna acelular de <i>Bordetella Pertussis</i>	(48)

Pat: Patentes P.I.: Publicación Índice.

contiene en sus vesículas de membrana externa todas las proteínas esenciales para la protección contra Nm con poder inmunomodulador.^(15,52,53)

Se desarrollaron ensayos ultramicroanalíticos tipo ELISA (que emplean cantidades pequeñas de reactivos y muestras biológicas), para el diagnóstico serológico de la respuesta inmune inducida por VA-MENGOC-BC® en los estudios de campo, para evaluar inmunidad poblacional y para cuantificar las concentraciones de inmunoglobulina G anti-meningocócica de los plasmas hiperinmunes empleados en la producción de la GGHAM.⁽³²⁾

La proteína recombinante de Nm P64K, obtenida por ingeniería genética se empleó como portadora para vacunas y su N-terminal forma parte de construcciones genéticas que permiten un alto nivel de expresión de las proteínas de fusión.

Está incorporada en la estructura de candidatos vacunales en desarrollo contra el dengue, en vacunas terapéuticas contra el cáncer y contra enfermedades autoinmunes. Es la proteína portadora de la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF, usada en el tratamiento de pacientes con cáncer

de pulmón.⁽⁵⁴⁾ En la Tabla 2 se resumen las patentes y publicaciones de este paquete tecnológico.

Aplicación de VA-MENGOC-BC® en otros países

En varios países de América Latina circulan cepas, diferentes a la vacunal y contra todas ellas VA-MENGOC-BC® ha tenido un porcentaje alto de efectividad, en el rango de 55%-98% en menores de 4 años y de 73%-100% en mayores de 4 años. La Tabla 3 muestra los resultados de la evaluación de eficacia y efectividad en varios países, incluida Cuba.

En 1989-90 se administraron dos dosis de VA-MENGOC-BC® a 2,4 millones de niños en el estado de Sao Paulo, Brasil. La efectividad fue menor que en las evaluaciones cubanas, debido probablemente a que se realizaron intervenciones aisladas sin el rigor ni las coberturas de una campaña o programa, en un estado con más de 40 millones de habitantes. Después se incorporaron otros países y regiones dentro de países que aplicaron esquemas de vacunación de dos dosis, restringidos a algunos grupos de edad, con coberturas

Tabla 2. Paquete Científico Tecnológico, selección de Patentes y Publicaciones-Índice sobre resultados obtenidos en el macro-proyecto meningo.

Documento	Pat.	PI	Producto biotecnológico	Referencia
EP 0474313 A2	X	-	Proteína-r P64K, portadora (cáncer, enfermedades infecciosas)	(55)
WO2009/003425A1	X	-	CIMAvax- EGF (vacuna terapéutica contra el cáncer)	(56)
CU 2006/0020	X	-	Péptidos miméticos del polisacárido B de <i>Neisseria meningitidis</i>	(57)
USP 5,747,653	X	-	Gammaglobulina hiperinmune y su método.	(58)
Int J of Med Micr (2011)	-	X	Péptidos miméticos del polisacárido B de <i>Neisseria meningitidis</i>	(51)
Exp Rev Vaccines (2015)	-	X	CIMAvaxEGF-P64K (vacuna terapéutica contra cancer de pulmón)	(59]
BBRC 308 (2003)	-	X	Dengue virus-P64k proteína-r	(60)
Tesis Doctoral (2006)	-	X	Obtención de inmunoglobulina humana antimeningocócica	(32)
Proteomics (2006)	-	X	Caracterización de vesículas de VA-MENGOC-BC®	(52)
Hum Vaccine (2009)	-	X	Caracterización de vesículas de VA-MENGOC-BC®	(53)
Microb Pathogen (1997)	-	X	Obtención de proteínas reguladoras del hierro de <i>Neisseria meningitidis</i>	(49)
Biotechnología Aplicada (2008)	-	X	Propiedades genéticas e inmunológicas del antígeno NlpB	(50)

Pat: Patentes P.I.: Publicación Índice.

inferiores a las de Cuba y con una mayor heterogeneidad en las cepas circulantes. Por lo general, se vacunaron niños de estados, provincias o localidades con altas tasas de incidencia, en intervenciones únicas no insertadas en un programa nacional de inmunización, que dejaban sin vacunar a niños de localidades vecinas y pertenecientes a grupos de edad en riesgo.

Varias revisiones que incluyen estudios de VA-MENGOC-BC® frente a cepas heterólogas de Nm en niños menores de 2 y 4 años demuestran la efectividad de la vacuna en esas condiciones.^(69,70,71)

Conclusiones

La EM ya no es un problema de salud pública en Cuba después de la introducción de la vacuna VA-MENGOC-BC®, debido a su estructura (basada en la presencia, estabilidad y consistencia de PLS que confieren inmunogenicidad y capacidad protectora) y la estrategia de administración.

VA-MENGOC-BC® es la primera vacuna de probada eficacia contra el serogrupo B de *N. meningitidis* y también es efectiva contra el serogrupo C y un amplio espectro de cepas heterólogas del serogrupo B. Tiene reactividad cruzada contra *N. gonorrhoeae*, que amplía el posible espectro de prevención de esta infección. La aplicación sistemática de la vacuna con una amplia cobertura en el Programa Nacional de Inmunización de Cuba mantiene baja la incidencia de la EM.

La vacunación cambia los patrones de las cepas en los portadores asintomáticos y cepas circulantes, lo cual es importante para la epidemiología de la enfermedad. Una mayor supervivencia en niños con EM severa tratados con gammaglobulina hiperinmune meningocócica, evidencia la capacidad protectora de los anticuerpos inducidos por la vacuna. La tecnología de producción de VA-MENGOC-BC® contribuye al desarrollo de la industria farmacéutica y biotecnológica cubana, obteniendo importantes avances tecnológicos, respaldados por una familia de patentes y publicaciones primarias en el campo de las vacunas y adyuvantes, para beneficio actual y futuro.

Conflicto de intereses

El autor es uno de los autores principales de la patente y del desarrollo de VA-MENGOC-BC® a ciclo completo y también fundador del Instituto Finlay.

Referencias

1. Vieusseux M. Memoire sur la maladie qui a régné à Genève au printemps de 1805. J Med Clin Pharm. 1805;11:163–82.
2. Weichselbaum A. Ueber die aetiologie der akuten meningitis cerebro-spinal. Fortschr Med. 1887;5:573–83, 620–63.
3. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. Vaccine. 2009;27(Suppl 2):B51–63.
4. Nadel S, Ninis N. Invasive meningococcal disease in the vaccine era. Front Pediatr. 2018;6:321. doi: 10.3389/fped.2018.00321.

Tabla 3. Eficacia/efectividad de la vacuna evaluada en poblaciones y grupos de edades de diferentes países.

Lugar	Fecha	Grupo de edad	Efectividad por grupo de edad (%)		Referencia
			≤ 4 años	> 4 años	
Cuba (7 Provincias)	1987-1989	10 a 16 años	-	83*	(16)
Cuba (12 Provincias)	1988-1990	3 meses a 4 años	93	-	(61,62)
Cuba (14 Provincias)	1989-1994	3 meses a 4 años	81	-	(62)
Cuba	1997-2008	menores de 1 año	84	-	(27)
Brasil (Santa Catarina)	1990-1992	3 meses a 7 años	66	88	(63)
Brasil (Rio de Janeiro)	1990-1992	6 meses a 9 años	64	82	(64)
Brasil (Sao Paulo)	1990-1991	3 meses a 6 años	(55%)**	73	(65,66)
Colombia (Antioquia)	1991-1994	3 meses a 4 años	98	-	(67)
Uruguay (Canelones)	2002-2003	4 a 19 años	-	100	(68)
Uruguay (Montevideo)	2002-2003	4 a 19 años	-	88	(68)

* Eficacia con placebo y vacuna en diseño prospectivo aleatorizado a doble ciegas.

** Efectividad en la rama prospectiva del estudio.

5. Lukšić I, Mulic R, Falconer R, Orban M, Sidhu S, Rudan I. Estimating global and regional morbidity from acute bacterial meningitis in children. *Croat Med J.* 2013;54(6):510–8.
6. Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:317–28.
7. Caugant DA, Maiden MC. Meningococcal carriage and disease—population biology and evolution. *Vaccine.* 2009;27(Suppl 2):B64–70.
8. Valcárcel M, Rodríguez R, Terry H. *La Enfermedad Meningocócica en Cuba: Cronología de una Epidemia.* La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 1991.
9. Zollinger WD, Mandrell RE, Altieri P, Berman S, Lowenthal J, Artenstein MS. Safety and immunogenicity of a *Neisseria meningitidis* type 2 protein vaccine in animals and humans. *J Infect Dis.* 1978;137:728–39.
10. Helting TB, Guthöhrlein G, Blackkolb F, Ronneberger H. Serotype determinant protein of *Neisseria meningitidis*. Large scale preparation by direct detergent treatment of the bacterial cells. *Acta Pathol Microbiol Scand C.* 1981;89(2):69–78.
11. Frasch CE, Peppler MS. Protection against group B *Neisseria meningitidis* disease: preparation of soluble protein and protein-polysaccharide immunogens. *Infect Immun.* 1982;37(1):271–80.
12. Frøholm LO, Berdal BP, Bøvre K, Gaustad P, Harboe A, Holten E, et al. Meningococcal group B vaccine trial in Norway. Preliminary report of results available November 1983. *NIPH Ann.* 1983;6(2):133–8.
13. Campa C, Sierra VG, Gutiérrez MM, Bisset G, García L, Puentes G, et al. Método para la obtención de una vacuna de amplio espectro protector contra *Neisseria meningitidis* del serogrupo B y la vacuna resultante. Patente Cubana CU 21888 A1. 1989 Enero 6.
14. Campa C, Sierra VG, Gutiérrez MM, Bisset G, García L, Puentes G, et al. Method for obtaining a vaccine with wide protective range against group B *Neisseria meningitidis*, the resulting vaccine, gammaglobulin and transfer factor. European Patent EP0301992 B1. 1995 Mayo 24.
15. Masforrol Y, Gil J, García D, Noda J, Ramos Y, Betancourt L, et al. A deeper mining on the protein composition of VA-MENGOC-BC®: An OMV based vaccine against *N. meningitidis* serogroup B and C. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13:2548–60.
16. Sierra GV, Campa HC, Varcacel NM, García IL, Izquierdo PL, Sotolongo PF, et al. Vaccine against group B *Neisseria meningitidis*: protection trial and mass vaccination results in Cuba. *NIPH Ann.* 1991;14(2):195–207.
17. Tamargo B, Ramírez W, Márquez Y, Cedré B, Fresno M, Sierra G. New proteoliposomal formulation from *N. meningitidis* serogroup B, without aluminum hydroxide, retains its antimeningococcal protectogenic potencial as well as Th-1 adjuvant capacity. *BMC Immunology.* 2013;14(Suppl 1):S12. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2172/14/S1/S12> (Consultado en línea: 8 de enero de 2019)
18. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). VA-MENGOC-BC®. Vacuna antimeningocócica BC. La Habana: CECMED; 1987. Disponible en: http://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp_va_mengoc_bc_2016_formato_cecmec_rev_rol_20161025.pdf. (Consultado en línea: 2 de mayo de 2019)
19. Tamargo Santos B, Fleitas Pérez C, Infante Bourzac JF, Márquez Nápoles Y, Ramírez González W, Bourg V, et al. Remote induction of cellular immune response in mice by anti-meningococcal nanocochleates nanoproteoliposomes. *Sci Total Environ.* 2019;668:1055–63.
20. Tamargo SB, Bungau S, Fleitas Pérez C, Márquez Nápoles Y, Infante Bourzac JF, Oliva Hernández R, et al. Immunotoxicological evaluation of the adjuvant formulations for experimental antimeningococcal vaccines without aluminium hydroxide. *Rev Chimie (Bucharest).* 2019;70(4):1251–7.
21. Pérez Rodríguez A, Dickinson F, Tamargo I, Sosa J, Quintana I, Ortiz P, et al. Resultados y experiencias de la vigilancia nacional de meningitis bacteriana en Cuba. *Biotechnol Apl.* 2003;20(2):118–22.
22. Sotolongo Padrón F, Campa Huergo C, Casanueva Gil V, Fajardo Díaz EM, Cuevas Valdespino IE, González Gotera N. Cuban Meningococcal BC vaccine: experiences and contributions from 20 years of application. *MEDICC Rev.* 2007;9(1):16–22.
23. Rodríguez M, Pérez A, Llanes R, Dickinson F, Cuevas, IE, Pérez K. Características epidemiológicas y microbiológicas en casos confirmados de enfermedad meningocócica en Cuba, 1998–2007. *VacciMonitor.* 2013;22(2):1–8.
24. Martínez Motas I, Sierra González G, Núñez Gutiérrez N, Izquierdo Pérez L, Climent Ruíz Y, Mirabal Sosa M. Caracterización de cepas de *Neisseria meningitidis* aisladas de portadores en Cuba durante 20 años. *Rev Cubana Med Trop.* 2006;58(2):124–33.
25. Climent Y, Yero D, Martínez I, Martín A, Jolley KA, Sotolongo F, et al. Clonal distribution of disease-associated and healthy carrier isolates of *Neisseria meningitidis* between 1983 and 2005 in Cuba. *J Clin Microbiol.* 2010;48:802–10.
26. Law DK, Lorange M, Ringuette L, Dion R, Giguère M, Henderson AM, et al. Invasive meningococcal disease in Quebec, Canada, due to an emerging clone of ST-269 serogroup B meningococci with serotype antigen 17 and serosubtype antigen P1.19 (B:17:P1.19). *J Clin Microbiol.* 2006;44:2743–9.
27. Pérez Rodríguez A, Dickinson Meneses F, Rodríguez Ortega M. Efectividad de la vacuna antimeningocócica VA-MENGOC-BC® en el primer año de vida, Cuba, 1997–2008. *Rev Cubana Med Trop.* 2011;63(2):155–60.

28. Tappero JW, Lagos R, Ballesteros AM, Plikaytis B, Williams D, Dykes J, et al. Immunogenicity of 2 serogroup B outer-membrane protein meningococcal vaccines. A randomized controlled trial in Chile. *JAMA*. 1999;281:1520–7.
29. Perkins BA, Jonsdottir K, Briem H, Griffiths E, Plikaytis BD, Hoiby EA, et al. Immunogenicity of two efficacious outer membrane protein-based serogroup B meningococcal vaccines among young adults in Iceland. *J Infect Dis*. 1998;177:683–91.
30. Boutriau D, Poolman J, Borrow JR, Findlow J, Diez J, Puig-Barbera J, et al. Immunogenicity and safety of three doses of a bivalent meningococcal outer membrane vesicle vaccine in healthy adolescents. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14(1):65–73.
31. Galguera Domínguez M, Sierra González G, Martínez Torres E, Campa Huergo C, Almeida González L, Le Riverend Morales L, et al. Utilización terapéutica de gamma globulina hiperinmune específica en la enfermedad meningocócica del niño. *Rev Cubana Pediatr*. 1991;63(1):55–62.
32. Balboa GJA. Inmunoglobulina humana antimeningococcica: obtención, caracterización y capacidad protectora [tesis doctoral]. La Habana: Instituto Finlay; 2006.
33. Camero Santiesteban AA, Balboa González JA, Nerey Olivares MC, Malberty Agüero JA, Paradoa Pérez M, Joó Sánchez L, et al. Composición de inmunoglobulinas en la inmunoglobulina humana antimeningocócica. *Rev Cubana Farm*. 1998;32(3):151–6.
34. Wi T, Lahra MM, Ndowa F, Bala M, Dillon JR, Ramón-Pardo P, et al. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: global surveillance and a call for international collaborative action. *PLoS Med*. 2017;14(7):e1002344. doi: 10.1371/journal.pmed.1002344
35. Petousis-Harris H. Impact of meningococcal group B OMV vaccines, beyond their brief. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14:1058–63.
36. Pérez O, del Campo J, Cuello M, González E, Nuñez N, Cabrera O, et al. Mucosal approaches in *Neisseria* vaccinology. *VacciMonitor*. 2009;18(2):55–7.
37. Petousis-Harris H, Paynter J, Morgan J, Saxton P, McArdle B, Goodyear-Smith F, et al. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. *Lancet*. 2017;390:1603–10.
38. Paynter J, Goodyear-Smith F, Morgan J, Saxton P, Black S, Petousis-Harris H. Effectiveness of a Group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine in preventing hospitalization from gonorrhoea in New Zealand: a retrospective cohort study. *Vaccines (Basel)*. 2019;7(1). pii: E5. doi: 10.3390/vaccines7010005.
39. Sierra González G, Tamargo Santos B. Adyuvantes inmunológicos para vacunas humanas; estado actual, tendencias mundiales y en Cuba. *Anales Acad Cienc Cuba*. 2011;1(2):1–32.
40. Pérez Martín OG, Bracho Grando GR, Lastre González M, Sierra González VG, Campa Huergo C, Mora González N, et al. Method of obtaining cochlear structures, vaccine compositions, adjuvants and inter mediates thereof. World Intellectual Property Organization WO2004/047805 A1. 2004 Junio 10.
41. Lastre González M, Pérez Martín O, Labrada Rosado A, Bidot Martínez I, Pérez Lastre J, Bracho Granada G, et al. Allergy vaccine composition, production method thereof and use of same in allergy treatment. World Intellectual Property Organization WO2003/094964. 2003 Nov 20.
42. Pérez Martín O, González Aznar E, Romeu Álvarez B, Del Campo Alonso J, Acevedo Grogues R, Lastre González M, et al. Single-time vaccines. World Intellectual Property Organization WO2010/057447 A1. 2010 Mayo 27.
43. Pérez Martín O, Pérez Cuello M, Cabrera Blanco O, Balboa González JA, Lastre González M, González Zayas V, et al. Adjuvanted tolerogens as a malaria vaccine. World Intellectual Property Organization WO2011/137876 A2. 2011 Nov 10.
44. Fernández Molina LE, Sánchez Ramírez B, Suárez Pestana ER, De La Barrera Aira A, Mesa Pardillo C, De León Delgado J, et al. Pharmaceutical compositions enhancing the immunogenicity of poorly immunogenic antigens. World Intellectual Property Organization WO2002/045746A2. 2002 Junio 13
45. Estévez F, Carr A, Solorzano L, Valiente O, Mesa C, Barroso O, et al. Enhancement of the immune response to poorly immunogenic gangliosides after incorporation into very small size proteoliposomes (VSSP). *Vaccine*. 1999;18(1–2):190–7.
46. Tamargo B, Rosario LA, Batista N, Arencibia DF, Fernández K, Villegas A, et al. Protección inducida por nanococleatos derivados de proteoliposomas de *Leptospira interrogans* serovar Canicola. *VacciMonitor*. 2012;21(1):3–9.
47. Acevedo R, Callicó A, del Campo J, González E, Cedré B, González L, et al. Intranasal administration of proteoliposome-derived cocleates from *Vibrio cholerae* O1 induce mucosal and systemic immune responses in mice. *Methods* 2009;49(4):309–15.
48. Fernández S, Fajardo EM, Mandiarote A, Año G, Padrón MA, Acosta M, et al. A proteoliposome formulation derived from *Bordetella pertussis* induces protection in two murine challenge models. *BMC Immunol*. 2013;14 Suppl 1:S8. doi: 10.1186/1471-2172-14-S1-S8.
49. Pajón R, China G, Marrero E, González D, Guillén G. Sequence analysis of the structural *tbpA* gene: protein topology and variable regions within neisserial receptors for transferrin iron acquisition. *Microb Pathog*. 1997;23(2):71–84.
50. Delgado M, Yero D, Niebla O, Sardiñas G, González S, Caballero E, et al. Analysis of the genetic variability and immunological properties of the NlpB antigen, a novel protein identified in *Neisseria meningitidis*. *Biotecnol Apl*. 2009;26(1):85–7.
51. Menéndez T, Santiago-Vispo NF, Cruz-Leal Y, Coizeau E, Garay H, Reyes O, et al. Identification and characterization of phage-displayed peptide mimetics of *Neisseria meningitidis* serogroup

- B capsular polysaccharide. *Int J Med Microbiol.* 2011;301(1):16–25.
52. Uli L, Castellanos Serra L, Betancourt L, Domínguez F, Barberá R, Sotolongo F, et al. Outer membrane vesicles of the VA-MENGOC-BC® vaccine against serogroup B of *Neisseria meningitidis*: Analysis of protein components by two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry. *Proteomics.* 2006;6:3389–99.
 53. Gil J, Betancourt LZ, Sardiñas G, Yero D, Niebla O, Delgado M, et al. Proteomic study via a non-gel based approach of meningococcal outer membrane vesicle vaccine obtained from strain CU385: a road map for discovering new antigens. *Hum Vaccin.* 2009;5(5):347–56.
 54. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). CIMAvax®-EGF. (Conjugado químico de Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante acoplado a la proteína recombinante rP64K). CIMAvax®-EGF. Vacuna terapéutica indicada para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, en estadios avanzados (IIIb/IV). La Habana: CECMED; 2008. Disponible en: https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp_cima-vax_egf.pdf. (Consultado en línea: 15 de octubre de 2018).
 55. Silva R, Selman M, Guillén G, Herrera L, Fernández JR, Novoa LI, et al. Nucleotide sequence coding for an outer membrane protein from *Neisseria meningitidis* and use of said protein in vaccine preparations. European Patent EP0474313 A2. 1992 Marzo 11.
 56. Rodríguez Martínez GM, Viña Rodríguez L, Calvo González L, Cuevas Fiallo A, Chico Véliz E, Crombet Ramos T, et al. Production of an homogeneous vaccine preparation for cancer treatment. World Intellectual Property Organization WO 2009/003425 A1. 2009 Enero 8.
 57. Menéndez Medina T, Cruz Leal Y, Coizeau Rodríguez E, Guillén Nieto GE, Santiago Vispo NF, Cinza Estévez Z, et al. Mimotopes of capsular polysaccharides of *Neisseria meningitidis* and pharmaceutical formulations. World Intellectual Property Organization WO 2007/087758 A2. 2007 Agosto 9.
 58. Campa Huergo C, Sierra González G, Gutiérrez Vázquez MM, Bisset Jorrín G, García Imía LG, Puentes Rizo GC, et al. Method of producing of an anti-meningococ hyperimmune gamma globulin and gamma globulin produced by method. US Patent 5,747,653A. 1998 Mayo 5.
 59. Tania Crombet R, Rodríguez PC, Neningen Vinageras E, García Verdecia B, Lage Dávila A. CIMAvax EGF (EGF-P64K) vaccine for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Vaccines* 2015;14(10):1303–11.
 60. Zulueta A, Hermida L, Lazo L, Valdés I, Rodríguez R, López C, et al. The fusion site of envelope fragments from each serotype of Dengue virus in the P64k protein, influence some parameters of the resulting chimeric constructs. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;308:619–26.
 61. Ochoa RF, Sierra G. Vacunas contra la enfermedad meningocócica. En: Ochoa RF, Menéndez J, editores. *Prevención de la enfermedad meningocócica*. 1ra ed. La Habana: Finlay Ediciones; 2010. p. 67–84.
 62. Rico O, Almeyda L. Impacto de la vacunación con VA-MENGOC-BC en los niños menores de seis años en algunas provincias de Cuba. *Rev Soc Argentina Pediatr Filial Córdoba.* 1994;3(3):65–8.
 63. Costa EA, Martins H, Klein CH. Avaliação da proteção conferida pela vacina antimeningocócica BC no Estado de Santa Catarina, Brazil, 1990/92. *Rev Saúde Pública.* 1996;30(5):460–70.
 64. Noronha CP, Struchiner CJ, Halloran ME. Assessment of the direct effectiveness of BC meningococcal vaccine in Rio de Janeiro, Brazil: a case-control study. *Int J Epidemiol.* 1995;24(5):1050–7.
 65. de Moraes JC, Perkins BA, Camargo MCC, Hidalgo NT, Barbosa HA, Sacchi CT, et al. Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brazil. *Lancet.* 1992;340:1074–8.
 66. Costa EA, Amaral JC, Juárez E. Eficácia da vacina antimeningocócica (VA-MENGOC-BC®) nas condições de uso no Brasil, no período 1989/90. *Inf Epidemiol SUS.* 1994;3(2):35–9.
 67. Galeano LA, Echeverry ML. Efectividad de una vacuna antimeningocócica en una cohorte de Itagüí, Colombia, 1995. *Bol Epidemiol Antioquia.* 1995;20(2):110–8.
 68. Pírez MC, Picón T, Galazka J, Rubio I, Montano A, Ferrari AM. Control de un brote epidémico de enfermedad meningocócica por *Neisseria meningitidis* serogrupo B. *Rev Méd Urug.* 2004;20(2):92–101.
 69. Ochoa-Azze RF. Cross-protection induced by VA-MENGOC-BC vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14:1064–8.
 70. Ochoa-Azze RF, García-Imía L, Vérez-Bencomo V. Effectiveness of a Serogroup B and C Meningococcal vaccine developed in Cuba. *MEDICC Rev.* 2018;20(3):22–9.
 71. Ochoa-Azze R, García-Imía L. Efectividad de la vacuna VA-MENGOC-BC® contra cepas heterólogas de meningococo B. *VacciMonitor.* 2016;25(2):43–8.

Cuban Meningococcal Vaccine VA-MENGOC-BC®: 30 Years of Use and Future Potential

Abstract

Every year, meningococcal infection by *Neisseria meningitidis* causes over 500,000 cases and 85,000 deaths in the world, with 20% of survivors suffering sequelae. In Cuba its incidence in 1980 reached 5.9 cases per 100,000 population; about 80% of cases were serogroup B, prompting health authorities to declare meningococcal disease the country's main public health problem. Several provinces reported over 120 cases per 100,000 children aged <1 year, overwhelmingly serogroup B. At that time, no vaccines existed with proven efficacy against *N. meningitidis* serogroup B, nor was there a vaccine candidate that could be successful in the short term. By 1989, researchers in Havana had developed a Cuban meningococcal B and C vaccine, VA-MENGOC-BC®, the world's first against serogroup B meningococcal disease. Its efficacy of 83% was demonstrated in a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled field study. Vaccine production used vesicle or proteoliposome technology for the first time. The same year, the World Intellectual Property Organization awarded its gold medal to the main authors of the VA-MENGOC-BC® patent. The vaccine was used in a mass vaccination campaign and later included in Cuba's National Immunization Program, with a cumulative impact on incidence of serogroup B meningococcal disease greater than 95% (93%-98%). Mass, systematic vaccination shifted the spectrum of meningococcal strains in healthy asymptomatic carriers and strains circulating among population groups toward nonvirulent phenotypes. The disease ceased to be a public health problem in the country. VA-MENGOC-BC® is the most widely applied vaccine against serogroup B meningococcal disease in the world. Over 60 million doses have been administered in Latin America. In several countries where it has been applied, in which strains other than the vaccine-targeted strains circulate, VA-MENGOC-BC® has demonstrated effectiveness against all (55%-98% in children aged ≥4 years and 73%-100% in children aged >4 years). The vaccine and its proteoliposome technology have had an impact and continue to have potential, not only for meningococcal disease, but also for development of other vaccines and adjuvants.

Keywords: *Neisseria meningitidis*; meningococcal disease; meningococcal vaccine; biotechnology; pharmaceutical industry; bacterial meningitis; meningococcal meningitis; immunization; vaccination; Cuba.

Recibido: 19 de Noviembre de 2019

Aceptado: 30 de Noviembre de 2019