

Neisseriaceae

N. meningitidis

Neisseriaceae

- Neisseria

- 10 είδη

- *N. gonorrhoeae*

- *N. meningitidis*



- Eikenella

- *E. Corrodens*



- Kingella

Σημαντικά παθογόνα του ανθρώπου

- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Neisseria meningitidis*

N. gonorrhoeae-N.meningitidis

□ *Neisseria gonorrhoeae*

- Νόσημα γνωστό από πολύ παλιά
- Ένα από τα συχνότερα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα

□ *Neisseria meningitidis*

- Αποκίζει το ρινοφάρυγγα υγιών ανθρώπων
- Το δεύτερο σε σειρά συχνότητας αίτιο μηνιγγίτιδας

Σύγκριση Μηνιγγιτιδόκοκκου - Γονόκοκκου

□ Ομοιότητες:

■ Και οι δύο διπλόκοκκοι

■ 80% ομοιότητα DNA

■ Δεν παράγουν εξωτοξίνες

■

■ Και οι δύο αποικίζουν βλεννώδεις επιφάνειες



Σύγκριση Μηνιγγιτιδόκοκκου και Γονόκοκκου

□ Διαφορές:

□ Γονόκοκκος : βλεννόρροια

- Εντοπισμένη λοίμωξη (συνήθως ουρήθρα και ενδοτράχηλο) και όχι θανατηφόρα

□ Μηνιγγιτιδόκοκκος : μηνιγγίτιδα και άλλα νοσήματα

- Συστηματική και πολλές φορές θανατηφόρα

Σύγκριση Μηνιγγιτιδόκοκκου και Γονόκοκκου

- Γιατί να νοσήματα είναι τόσο διαφορετικά?
 - Παρουσία στη φυσιολογική χλωρίδα
 - **Μηνιγγιτιδόκοκκος** : 10-20 % των υγιών ανθρώπων αποικίζουν στον ρινοφάρυγγα
 - **Γονόκοκκος**: δεν υπάρχει φορεία

Σύγκριση Μηνιγγιτιδόκοκκου και Γονόκοκκου

□ Διείσδυση βλεννογόνων

- Ίδιος μηχανισμός και στα δύο μικρόβια

- Διαφορετικός τροπισμός

 - Μηνιγγιτιδόκοκκος—ρινοφάρυγγας

 - Γονόκοκκος—κυλινδρικό και μεταβατικό επιθήλιο

Σύγκριση Μηνιγγιτιδόκοκκου και Γονόκοκκου

- Επιβίωση έναντι των μηχανισμών του ξενιστή
 - **Γονόκοκκος** : καταστρέφεται στο αίμα
 - **Μηνιγγιτιδόκοκκος**: αναπτύσσεται εξαιρετικά γρήγορα
 - **Λόγος** : έλυτρο

N. meningitidis

N. meningitidis

- **1805 (Vieusseaux, Geneva)** : Επιδημικός εγκεφαλονωτιαίος πυρετός
- **1887 (Weichselbaum)** : Απομόνωση μικροοργανισμού από ΕΝΥ
- **1901 (Ghon)** : Υγιείς φορείς
-
- **1909** : Ορότυποι
- **1937** : Θεραπεία με σουλφοναμίδες
- **1941-43** : Επιδημία με στελέχη ανθεκτικά στις σουλφοναμίδες
 - Προσπάθειες για εμβόλιο

N. meningitidis

- **Παράδοξο**
 - Αποικίζει τον ρινοφάρυγγα υγιών ατόμων
 - Το δεύτερο πιο συχνό αίτιο μηνιγγίτιδας της κοινότητας
- **Ιατρικό- κοινωνικό stress**
 - Ταχεία εισβολή
 - Κεραυνοβόλο εξέλιξη
 - Αυξημένη θνητότητα

N. meningitidis

- Σε αντίθεση με τις άλλες ναισέριες, η *N. meningitidis* φέρει **πολυσακχαριδικό έλυτρο.**
- Μεταδίδεται μεταξύ των ανθρώπων — ο μοναδικός φυσικός ξενιστής — με την αναπνευστική οδό.
- Αποικισμός του ρινοφάρυγγα είναι πολύ πιο συχνός από τη νόσο

Εισαγωγή

- Οι Ναϊσσέριες είναι Gram αρνητικοί κόκκοι με τα ακόλουθα γενικά χαρακτηριστικά

- Σχήμα νεφροειδές
- Διατάσσονται σε ζεύγη
 - Διπλόκοκκοι
- Oxidase positive
- Catalase positive
- Υποχρεωτικά αερόβιες



Ιδιότητες

1. Παραγωγή καταλάσης

N. gonorrhoeae



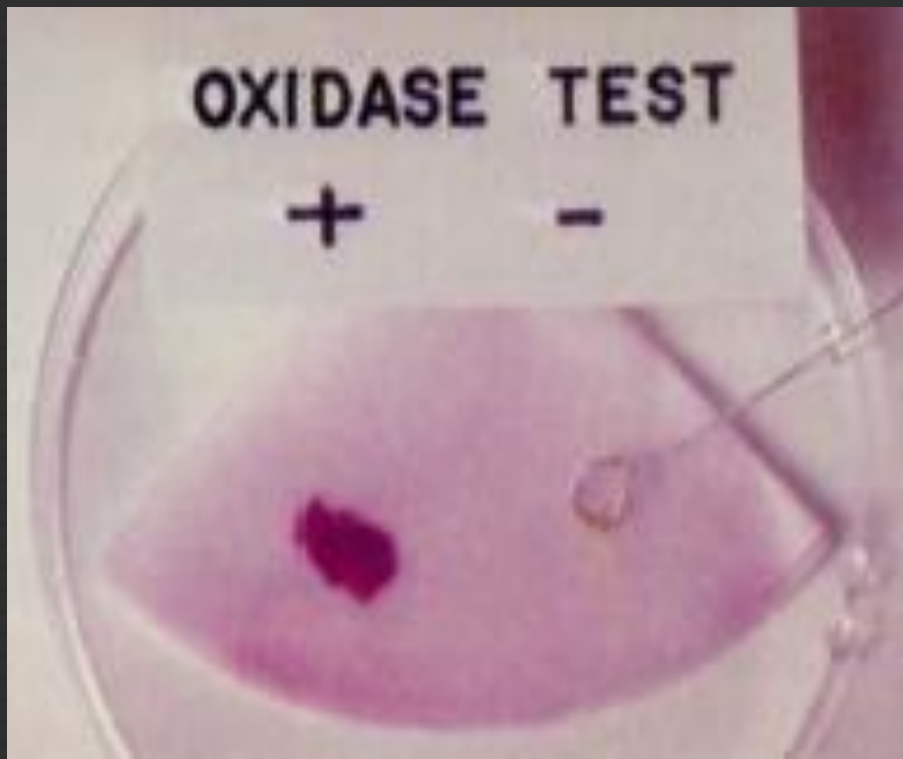
Superoxol



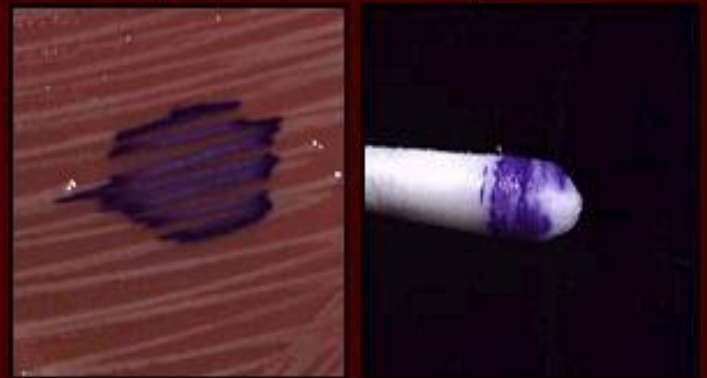
Superoxol +ve; 4+ reaction

Ιδιότητες

2. Παραγωγή οξειδάσης



N. gonorrhoeae: Oxidase-positive



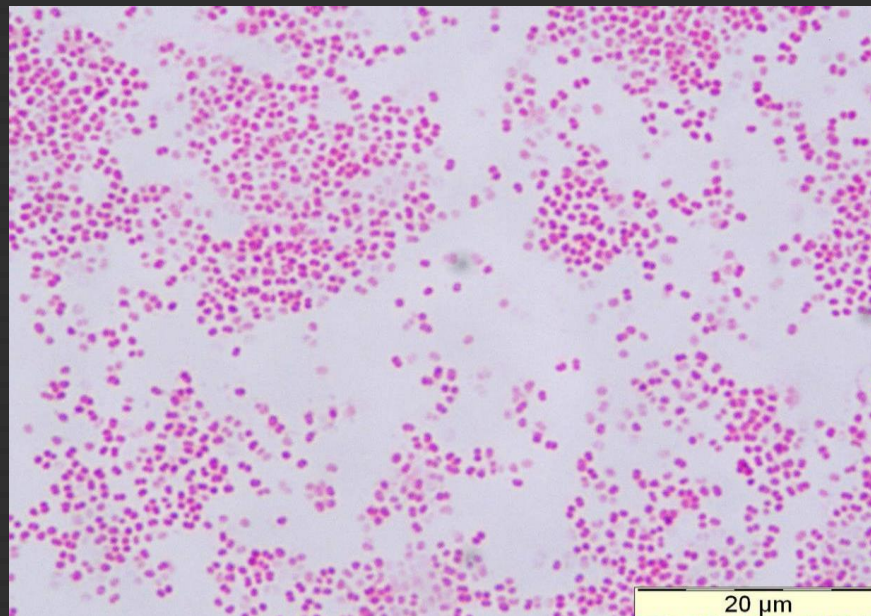
Ιδιότητες

Χρησιμοποιούν τα σάκχαρα οξειδωτικά

Μικροοργανισμός	Glucose	Maltose	Lactose	Sucrose
<i>N. gonorrhoeae</i>	+	-	-	-
<i>N. meningitidis</i>	+	+	-	-
<i>N. lactamica</i>	+	+	+	-
Nonpathogenic <i>Neisseria</i>	+	+	+	+

Ευαισθησία σε φυσικούς και χημικούς παράγοντες

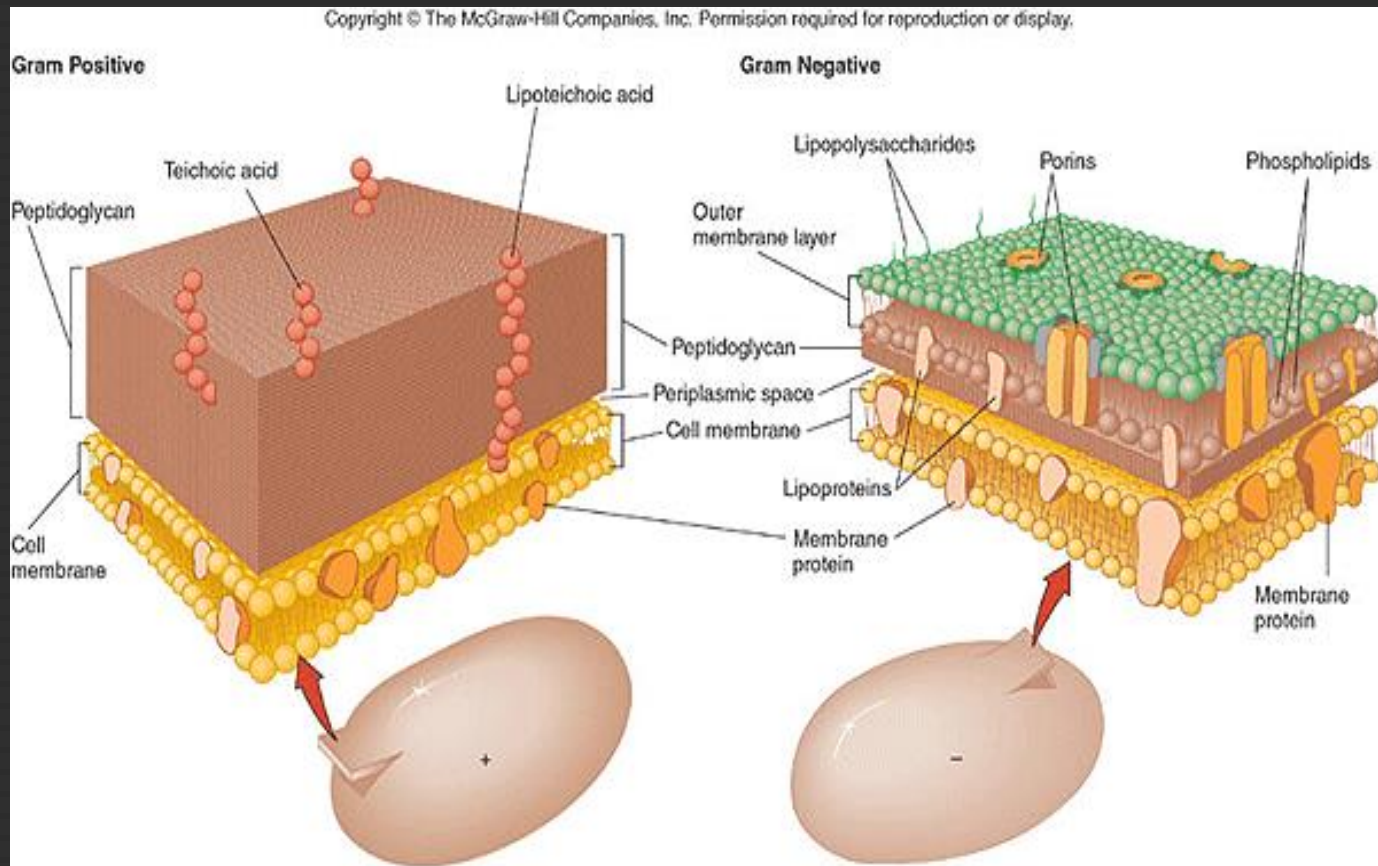
- Παράγουν αυτολυσίνη, η οποία καταστρέφει τα βακτήρια
- Γρήγορα καταστρέφεται από την ξηρασία, τον ήλιο, τη θερμότητα και πολλά αντισηπτικά



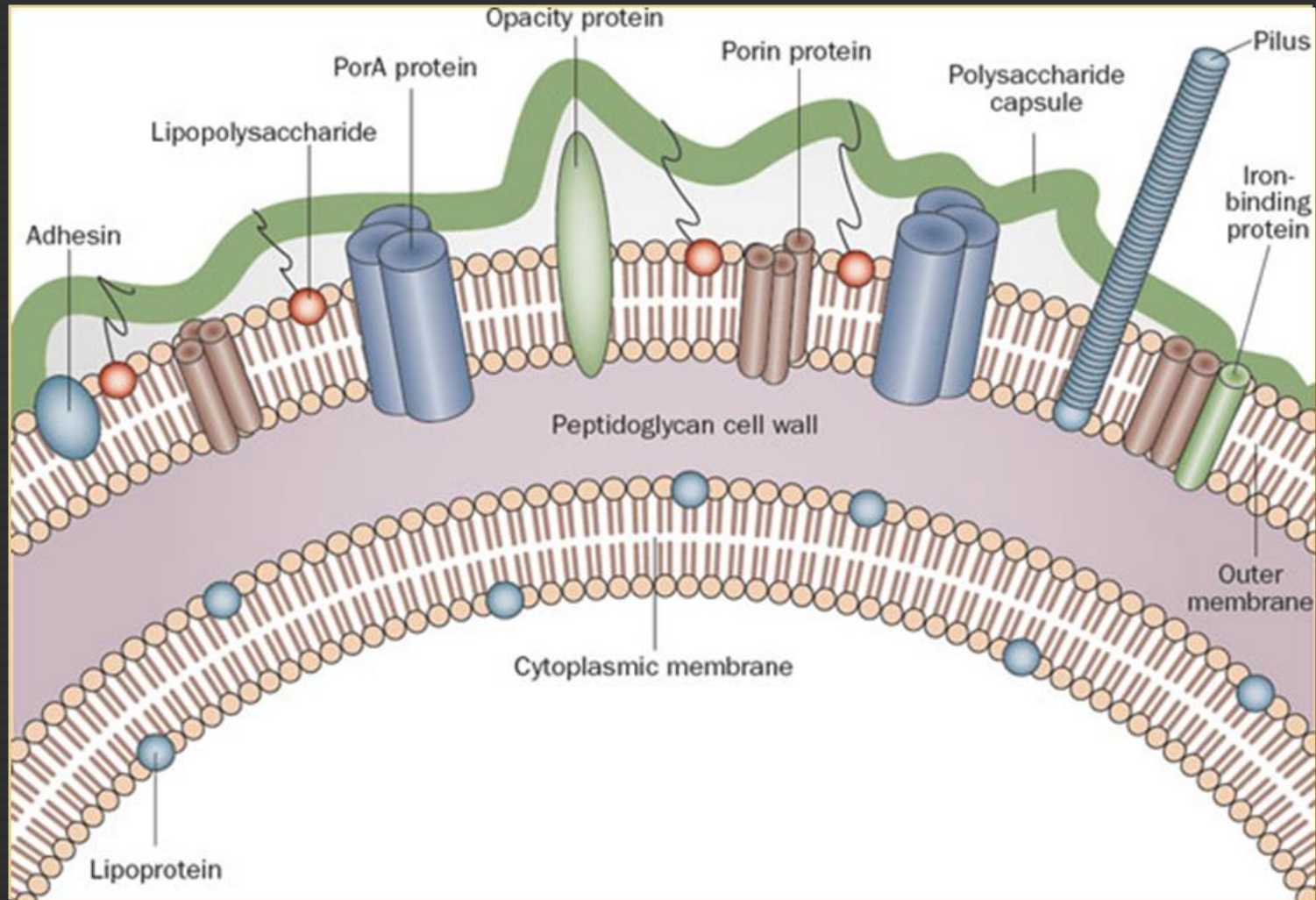
Δομή

- Κυτταρικό τοίχωμα Gram-αρνητικών βακτηρίων:
 - Κυτταροπλασματική μεμβράνη
 - Πεπτιδογλυκάνη
 - Εξωτερική μεμβράνη
 - *N. meningitidis*
 - έχει πολυσακχαριδικό έλυτρο

Κυτταρικό τοίχωμα Gram-αρνητικών βακτηρίων



Κυτταρικό τοίχωμα *N. meningitidis*



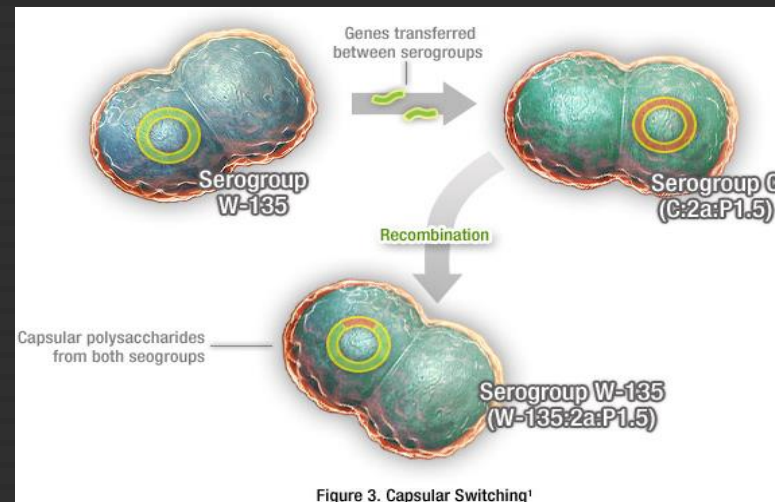
Έλυτρο

- Έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα 13 οροομάδες με βάση δομικές διαφορές του ελύτρου
 - **13 serogroups :**
 - **A, B, C, D, H, I, K, L, X, Y, Z, W135 και 29E.**
- Οι περισσότερες λοιμώξεις προκαλούνται από 5 οροομάδες
 - **A, B, C, Y, W135**
- Το έλυτρο των οροτύπων **B, C, W-135 και Y** περιέχει **sialic acids**
 - Λιγότερο αναγνωρίσιμα από το ανοσολογικό σύστημα

Ποικιλία στην έκφραση του ελύτρου

1. Capsule switching

- Γενετικές ομοιότητες των γονιδίων του ελύτρου μεταξύ των ομάδων **B, C, W** και **Y** (όχι η A) διευκολύνει την οριζόντια ανταλλαγή περιοχών του οπερονίου του ελύτρου
 - capsule switching
 - Πίεση εμβολίου



Ποικιλία στην έκφραση του ελύτρου

2. Phase variation

- **On/off έκφραση του ελύτρου**
- Ελέγχεται από το γονίδιο *siaD*
 - ▣ Πρόωρος τερματισμός της μετάφρασης
 - ▣ Αναστρέψιμος τερματισμός του γονιδίου βιοσύνθεσης των σιαλικών οξέων - gene *siaA*
- **Η phase variation του ελύτρου επηρεάζει τις αλληλεπιδράσεις με τα κύτταρα στόχους**
 - ▣ Απώλεια του ελύτρου επιτρέπει στις προσκολλητίνες να ασκήσουν την δράση τους

LOS -λιποολιγοσακχαρίτης



- Αποτελείται από :
 - **Λιπίδιο A**
 - **Ολιγοσακχαρίτη** χωρίς πλευρικές αλυσίδες **{O Ag}**

- Έχει δράση ενδοτοξίνης

LPS

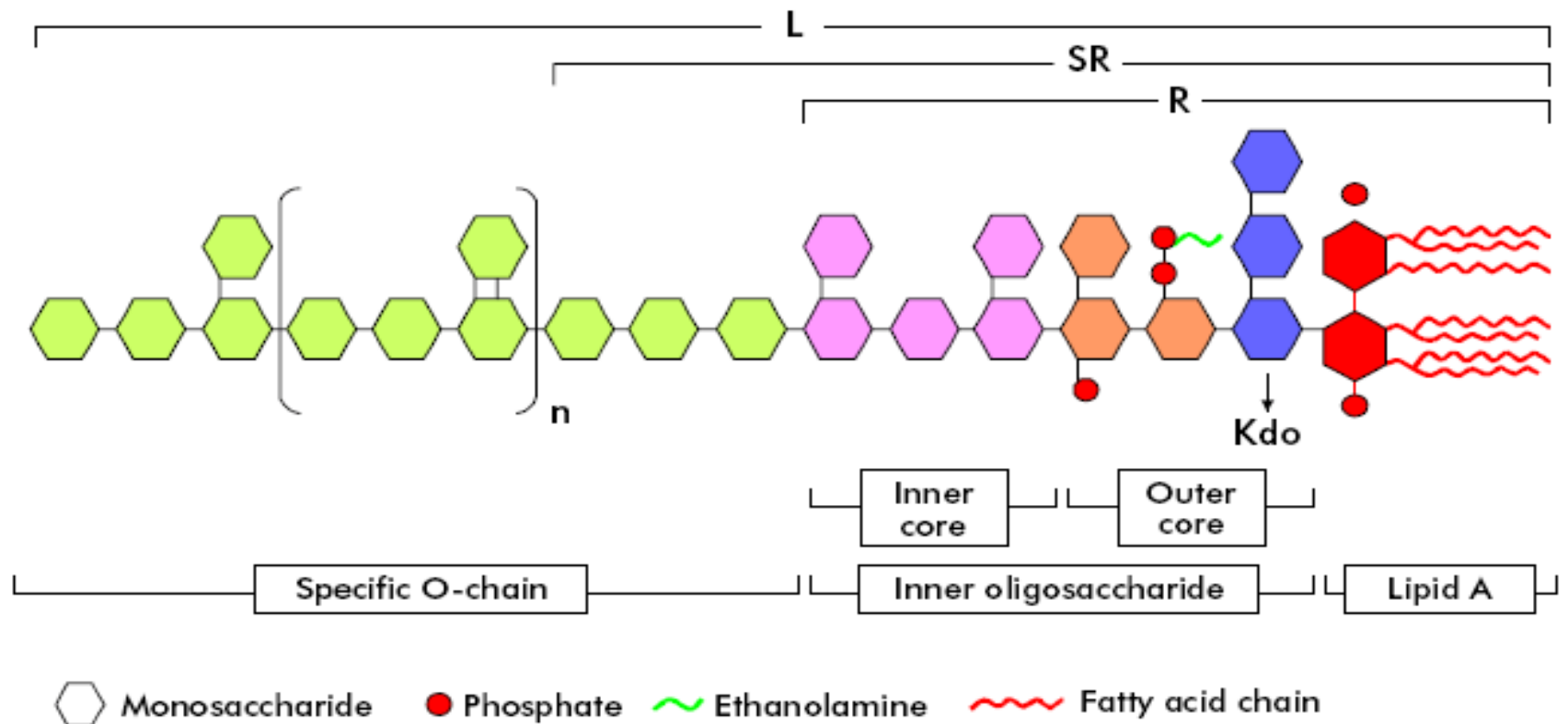
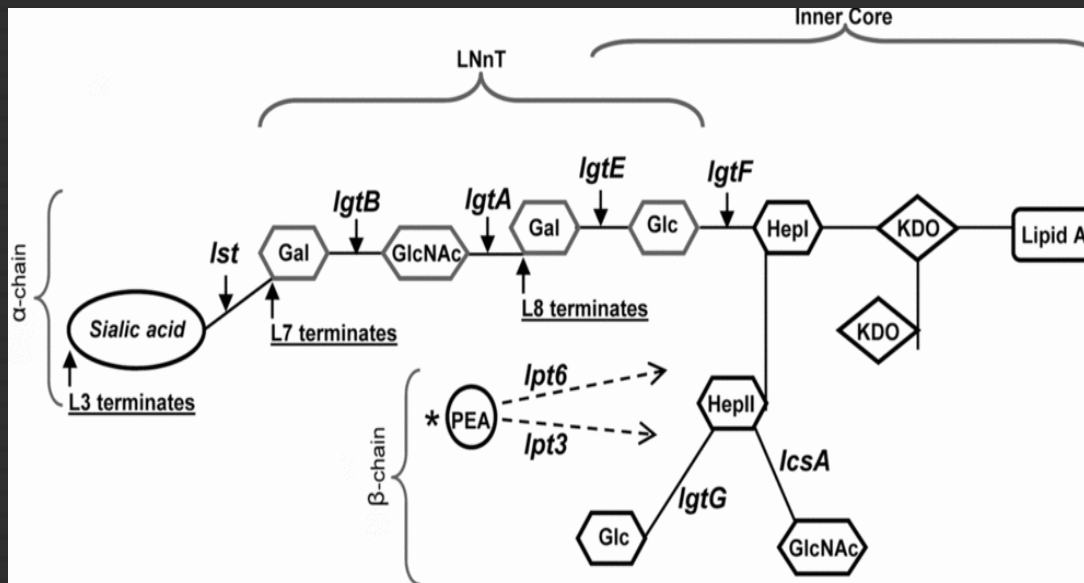


Figure 1. Scheme of the general chemical structure of bacterial lipopolysaccharides: Lipid A, internal oligosaccharide and specific O-chain. Rough type LPS (R) do not contain specific O-chain, semi-rough type (SR) just contain a repetitive unit of specific O-chain, and smooth type (S) contain two or more repetitive units of specific O-chain.

Phase and antigenic variation of LPS



Οι διάφοροι ανασότυποι του LPS καθορίζονται από διαφορές στην έκφραση των διαφόρων σακχάρων στην α και β αλυσίδα.

Phase variation του αριθμού των γονιδίων που εκφράζονται

Πρωτεΐνες Por

□ Πρωτεΐνες εξωτερικής μεμβράνης

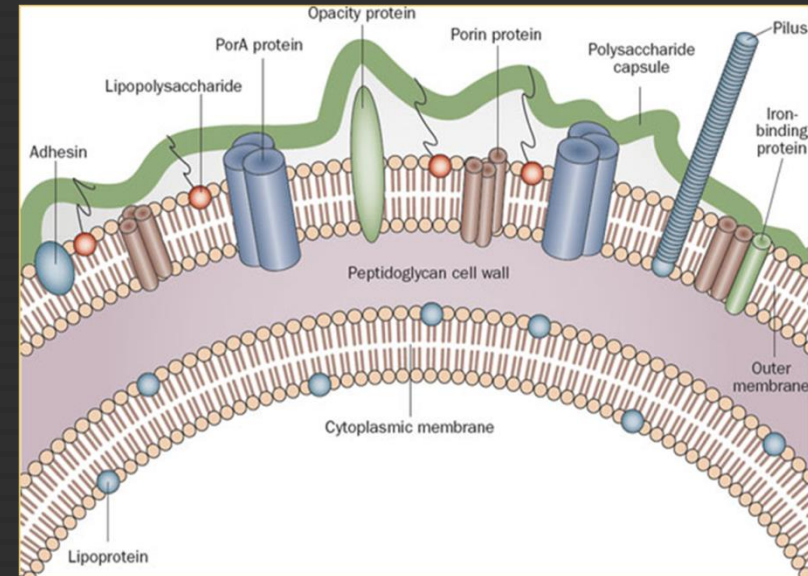
□ πορίνες (I)

■ PorA :

- Στην *Neisseria gonorrhoeae* είναι σιωπηρό

■ PorB :

- αντοχή στη βακτηριοκτόνο δράση του ορού,
- διείσδυση → βακτηραιμία



Άλλες πρωτεΐνες

- **Rmp (reduction modifiable proteins) :**
 - αναστέλλουν τη βακτηριοκτόνο δράση του ορού
- **IgA1 πρωτεάση**
- **Βακτηριακοί υποδοχείς που συνδέουν την τρανσφερίνη**
 - Ανταγωνίζονται τον ξενιστή για πρόσληψη σιδήρου
 - Αυστηρώς ανθρώπινα παθογόνα

Προσκολλητίνες

□ Major adhesins

- Εκφράζονται πάντοτε στο βακτήριο
 - Φίμπριες
 - Opacity proteins

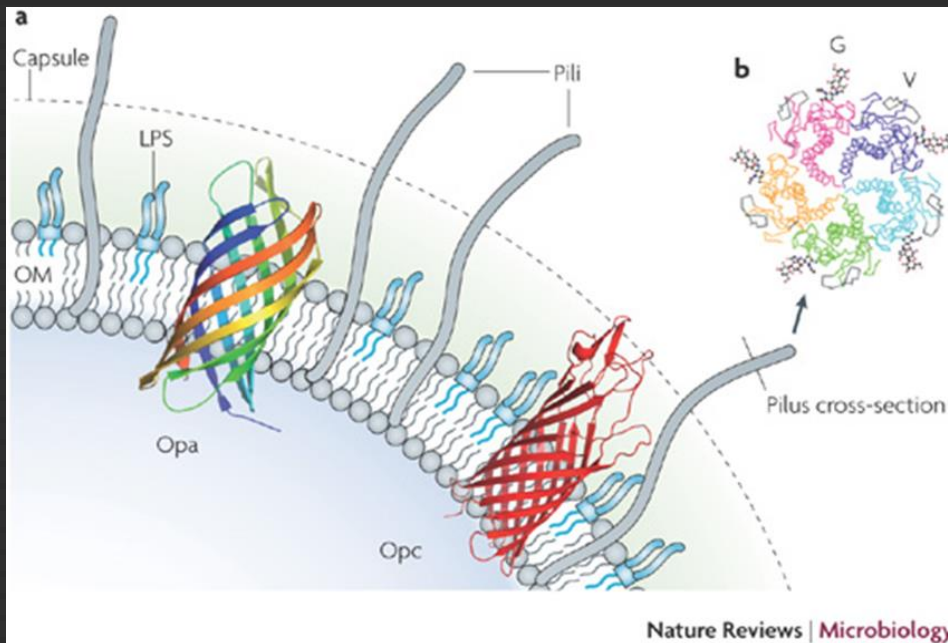
□ Minor adhesins

- Η έκφραση τους αυξάνει *in vivo*

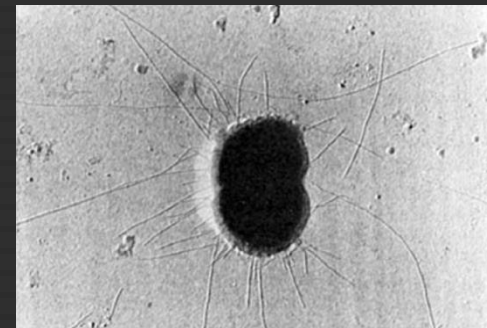
Ινίδια

■ Ινίδια (Fimbriae - pili):

- Διευκολύνουν την προσκόλληση στα κύτταρα του ξενιστή
- Μεταφορά γενετικού υλικού
- Κινητικότητα



Αντιγονική μεταβλητότητα και μεταβλητότητα έκφρασης



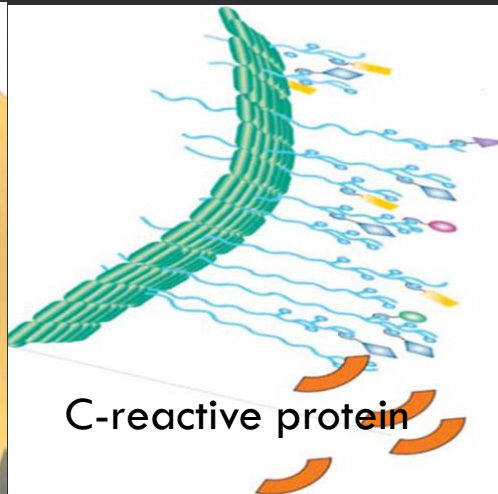
Ινίδια

- Υφίστανται μετα-μεταφραστικές αλλαγές
 - Phase variation
- Περιέχουν φωσφορυλοχολίνη
 - Αναγνωρίζεται από την CRP
 - Συνδέεται με τον PAF-receptor (platelet-activating factor)
- Η πλειότητα των βακτηρίων που προσβάλλουν το αναπνευστικό έχουν μια κοινή στρατηγική στην εξέλιξη της λοίμωξης των βλεννογόνων σε βακτηριαιμία : τη Pcho

Innate invasion versus innate immunity

Η Pcho μιμείται τον PAF-platelet activating factor και συνδέεται με τον PAFr : ενδοκυττάρωση

PAF receptor



Υποδοχείς για τις φίμπριες:
Membrane-cofactor protein-
CD46 ?

- Η C-reactive protein δεσμεύεται στην ChoP και αναστέλλει την επαφή του βακτηρίου με το ευκαρυωτικό κύτταρο

Opa - opacity proteins

- Opa

- Opc

- αυξάνουν την προσκολλητική ικανότητα και διείσδυση στα επιθηλιακά κύτταρα

- Υποδοχείς

- **CEACAM**-carcinoembryonic antigen-related cell-adhesion molecule

- Εκφράζεται σε

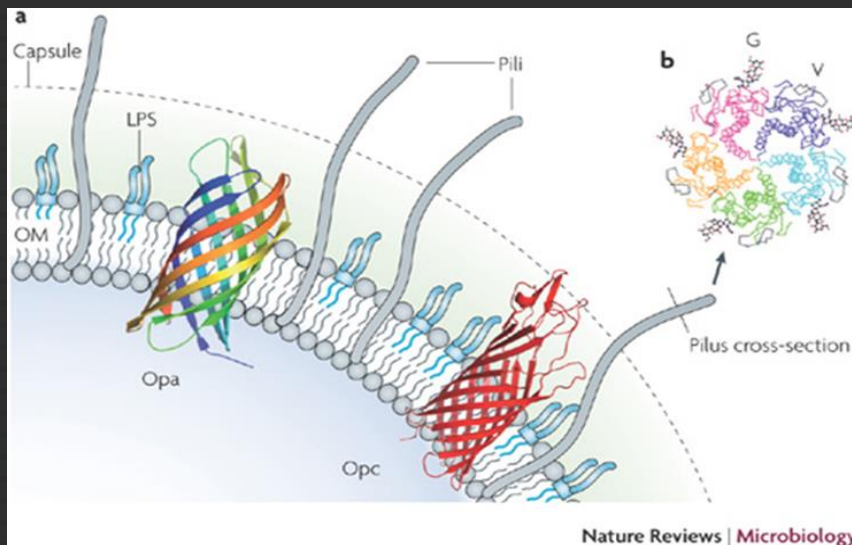
- Ενδοθηλιακά

- Επιθηλιακά

- Ανοσοκύτταρα

- **HSPGs**-heparan sulphate proteoglycans

- επιθηλιακά



Ταξινόμηση

- Οι μηνιγγιτιδόκοκκοι ταξινομούνται με βάση:
 - **Δομικές διαφορές του ελύτρου** (οροομάδες)
 - 13 serogroups :
 - **A, B, C, D, H, I, K, L, X, Y, Z, W135** και 29E.
 - **Πρωτεΐνες της εξωτερικής μεμβράνης** (major outer-membrane protein- (OMP) :
 - **porins** (ορότυποι)
 - 20 serotypes
 - **Άλλες OMPs** (ορουπότυποι)
 - **Lipo-oligosaccharide** (LOS; immunotype)

Ταξινόμηση

- **Στέλεχος B:2b:P1:L3**
 - serogroup (B),
 - serotype (2b),
 - serosubtype (P1),
 - immunotype (L3).
- Πέντε οροομάδες (A, B, C, Y, και W-135) ευθύνονται για >90% των λοιμώξεων

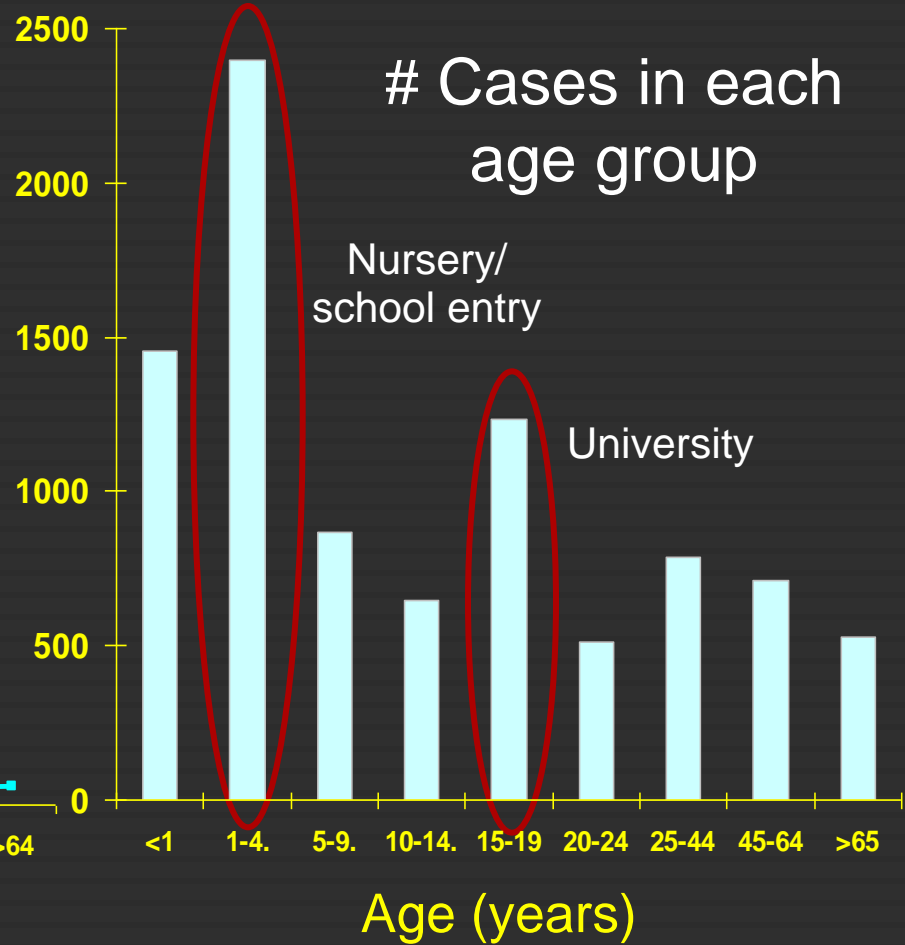
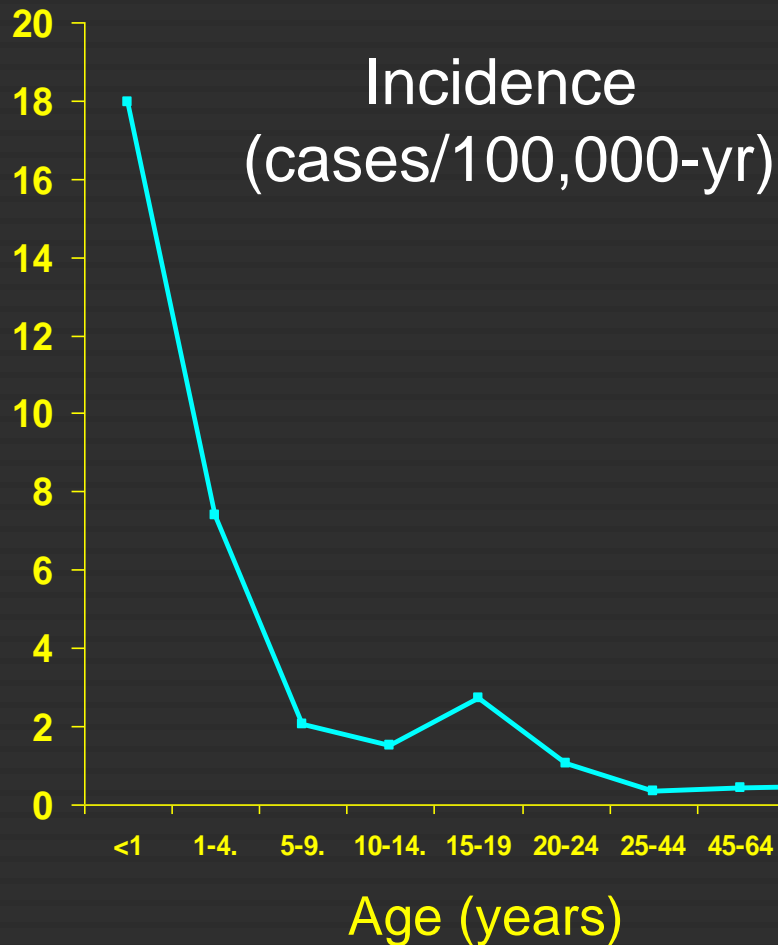
Επιδημιολογία -Μηνιγγιτιδοκοκκική φορεία

- Παγκόσμια κατανομή
- Όταν η φορεία είναι **>20%** → κίνδυνος επιδημίας
- Μετάδοση από φορέα → με την αναπνευστική οδό
- Πολλοί παράγοντες ευθύνονται για την εξέλιξη της φορείας σε διεισδυτική νόσο
 - Η νόσος εμφανίζεται σε μη αποικισμένα άτομα
 - Ιογενείς λοιμώξεις και *Mycoplasma pneumoniae* → μηνιγγιτιδόκοκκική μηνιγγίτιδα

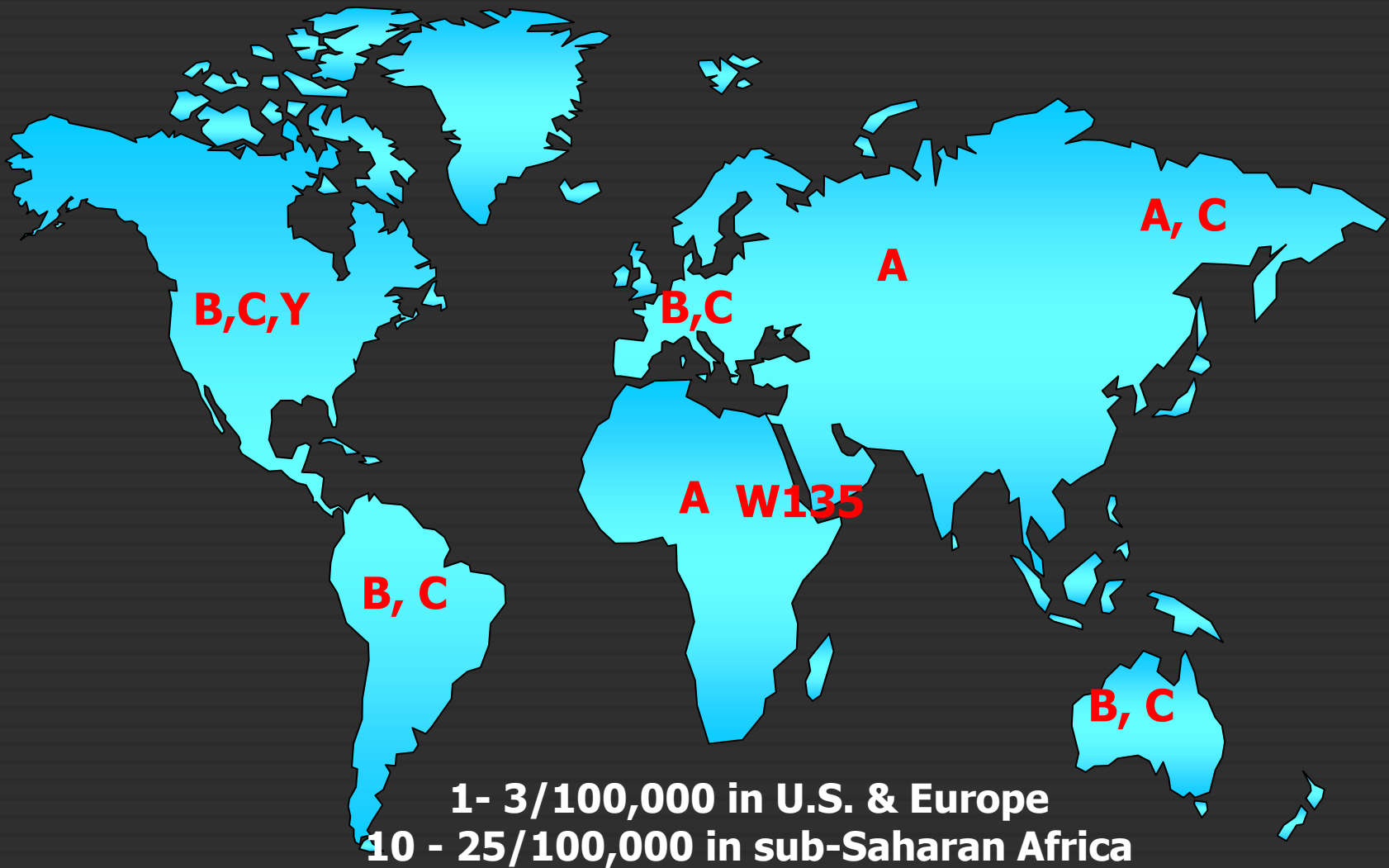
Επιδημιολογία

- Οι επιδημίες οφείλονται σε εισαγωγή **νέου στελέχους**
- Η νόσος μεταδίδεται **μόνο από άνθρωπο σε άνθρωπο**
- Πιο συχνά στα παιδιά
- **Στις αναπτυσσόμενες χώρες-**
 - Ορότυπος Α
- **Στις ανεπτυγμένες-**
 - Ορότυπος Β, C, Υ

Μεγαλύτερη συχνότητα της νόσου: μικρά παιδιά και νεαροί ενήλικες

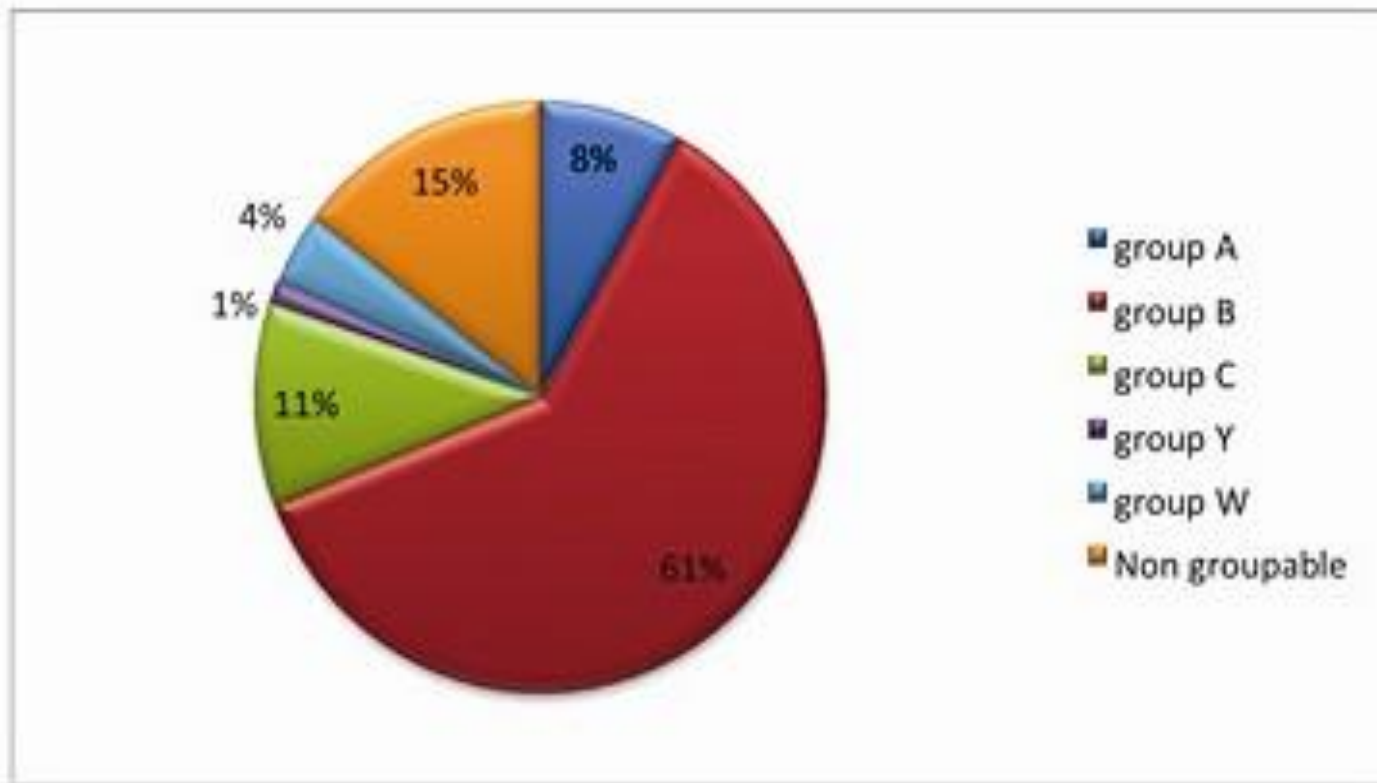


Επιδημιολογία οροτύπων 1990s-2003



Επιδημιολογία

Γράφημα 3: Κατανομή μηνιγγοτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας ανά ορότυπο στην Ελλάδα, 1998-2011



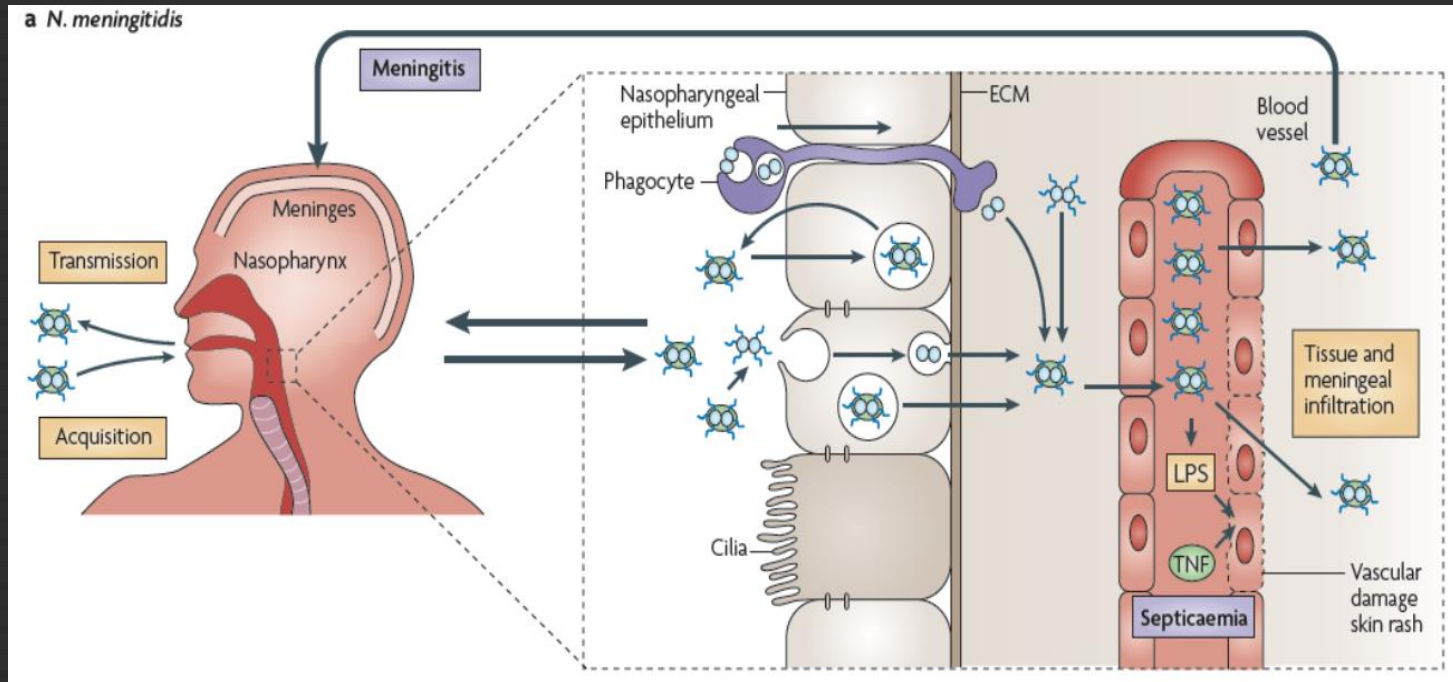
Αποικισμός

- Μόλυνση με **ελυτροφόρα ή μη ελυτροφόρα στελέχη**
- Δεν επιβιώνει στο περιβάλλον
 - Στενή επαφή
 - Από άτομο σε άτομο ή άμεση επαφή
- Φορείς σε μη ενδημικές περιοχές φέρουν ελυτροφόρα ή μη ελυτροφόρα στελέχη
- Φορείς σε ενδημικές περιοχές φέρουν ελυτροφόρα στελέχη

Σταθερή και γρήγορη πρόσδεση στα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου: βασική προϋπόθεση για τον αποικισμό

Φίμπριες

Αιματογενής διασπορά



Τα βακτήρια εισέρχονται στα φαγοκυτταρικά κυστίδια όπου **επιβιώνουν, πολλαπλασιάζονται και μεταναστεύουν** στον υποεπιθηλιακό χώρο

Αμυντικοί μηχανισμοί του ξενιστή

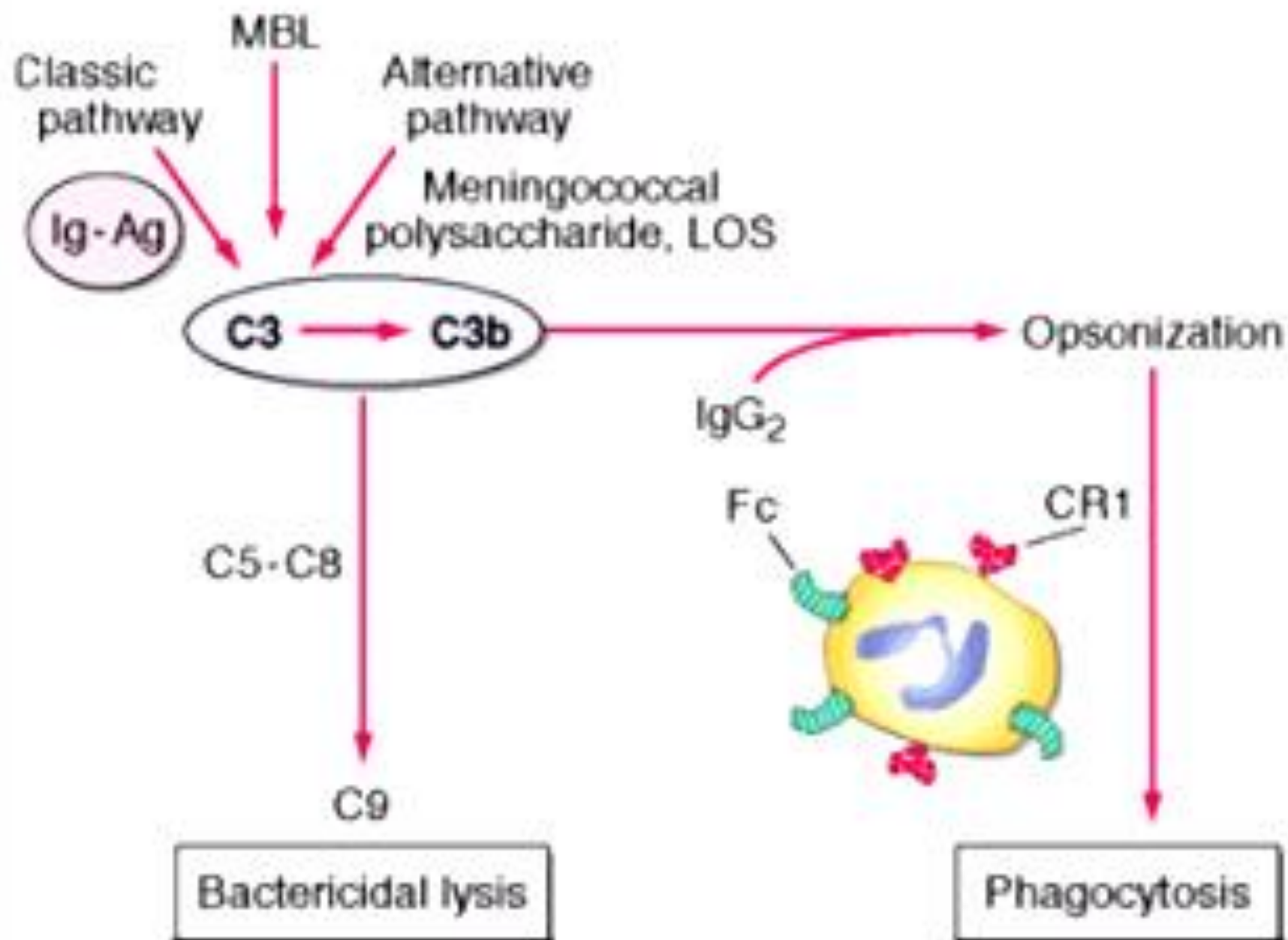
- Τα νεογνά προστατεύονται κατά τους πρώτους μήνες της ζωής με **παθητική** μεταφορά των μητρικών IgG αντισωμάτων
 - Καθώς τα μητρικά αντισώματα μειώνονται, ο κίνδυνος προσβολής αυξάνει, **με το peak μεταξύ των 3 και 9 μηνών.**
- Στη συνέχεια η συχνότητα της νόσου μειώνεται
 - Προστατευτικά αντισώματα λόγω αποικισμού με μη παθογόνα βακτήρια (cross-reactive antigens)

Αμυντικοί μηχανισμοί του ξενιστή

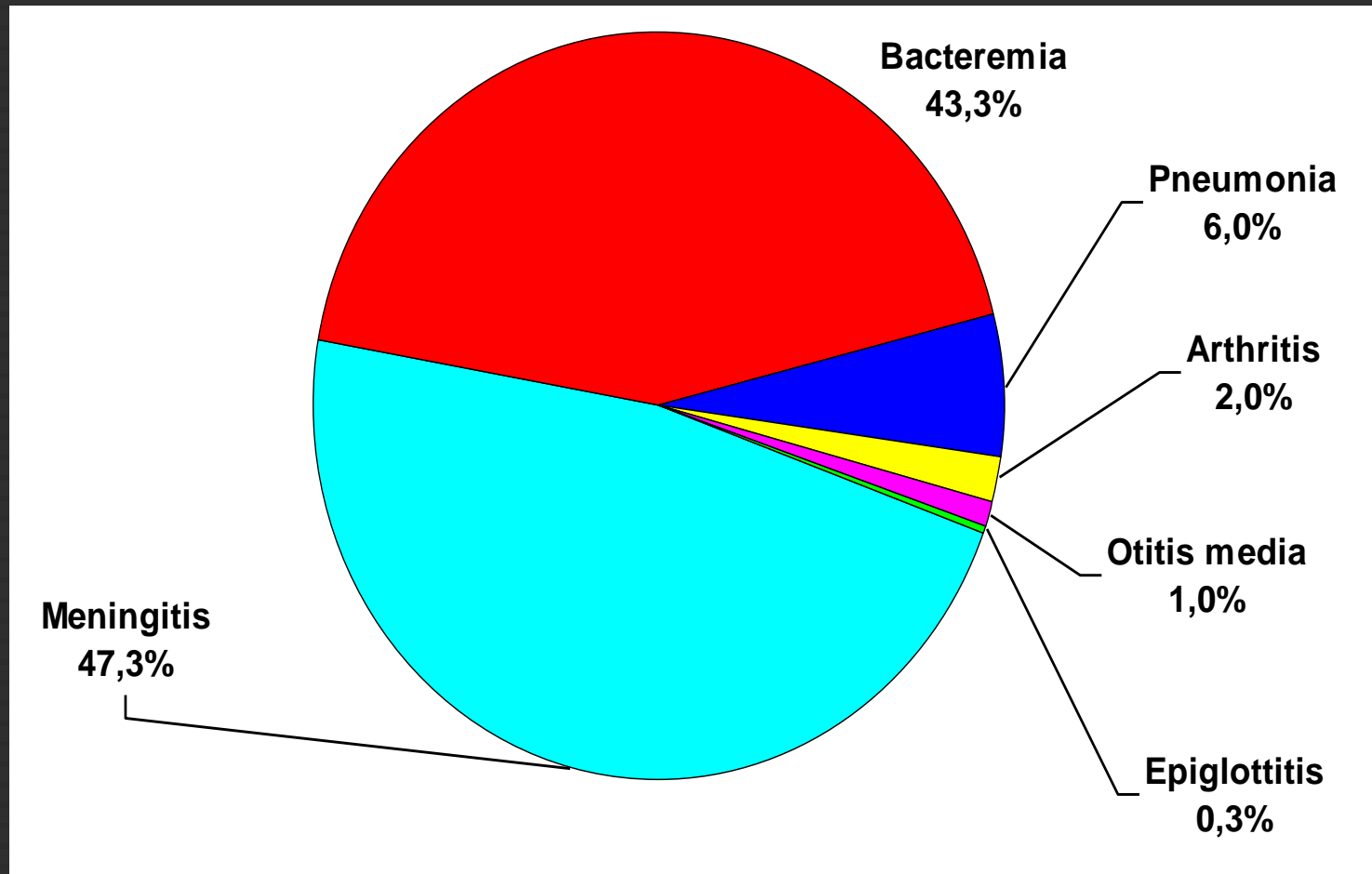
- **group A** πολυσακχαρίτης – *Bacillus pumilis*
- **group C** πολυσακχαρίτης - K92 της *E. Coli*
-
- **group B** πολυσακχαρίτης - K1 της *E.coli*
 - group B πολυσακχαρίτης – γλυκοπρωτεΐνες ΚΝΣ, καρδιάς, ήπατος, νεφρού.
 - ⇒ η φτωχή ανοσογονικότητα του συγκεκριμένου πολυσακχαρίτη (group B) οφείλεται στο γεγονός ότι μιμείται στοιχεία του ξενιστή

**Στην προστασία έναντι της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου
ενέχονται και τα αντισώματα και το συμπλήρωμα**





Κλινικά νοσήματα



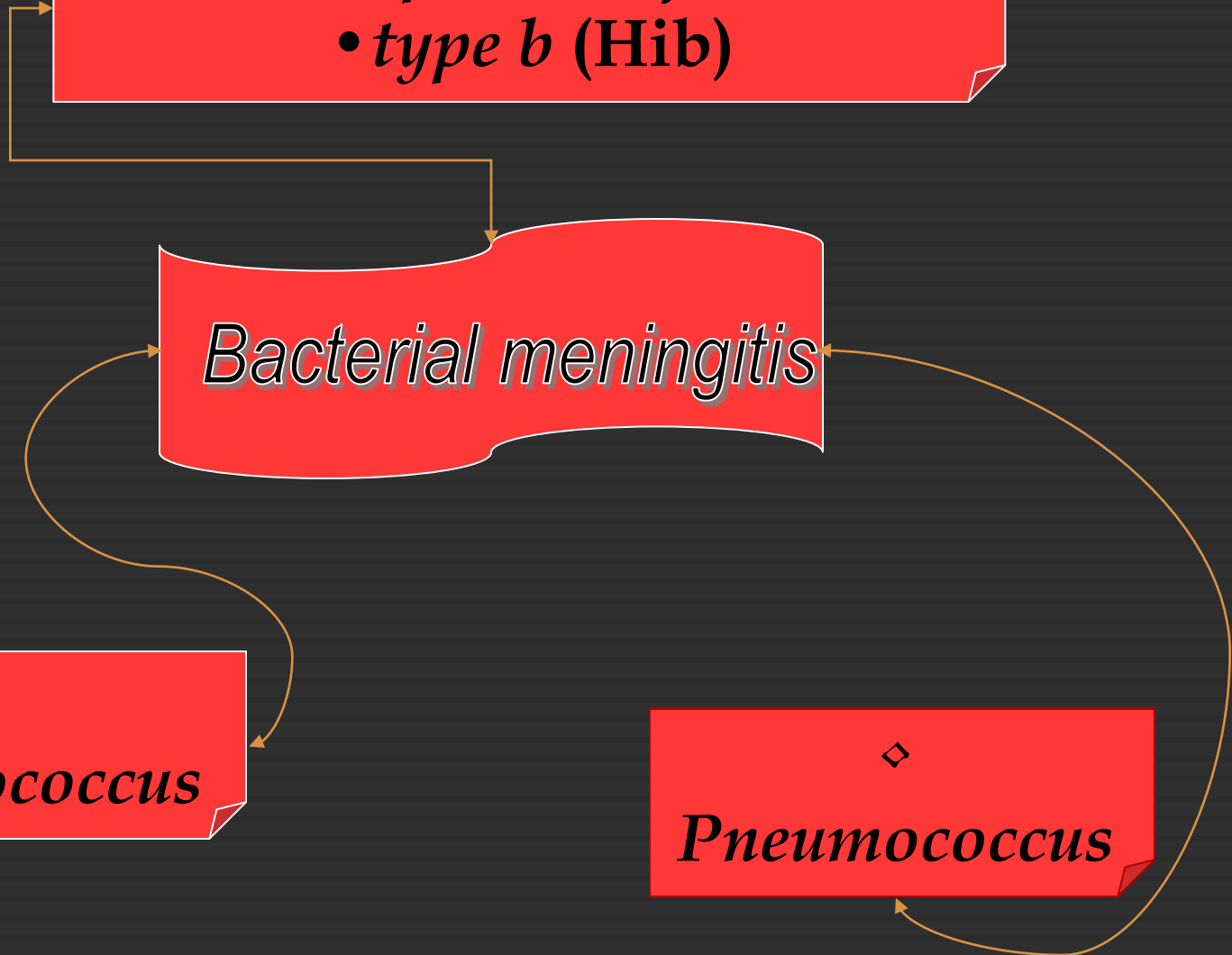
Μηνιγγίτιδα

- ◊ *Haemophilus Influenzae*
 - *type b (Hib)*

Bacterial meningitis

- ◊ *Meningococcus*

- ◊ *Pneumococcus*

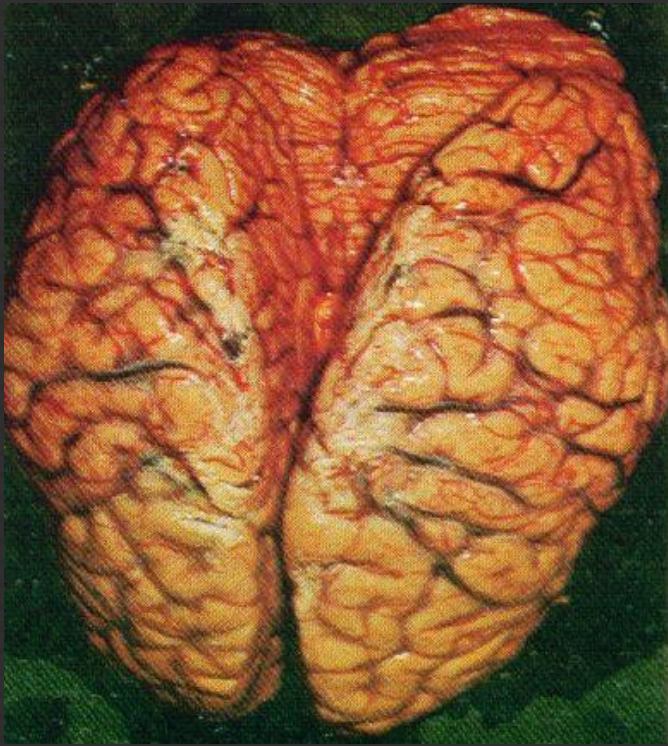


Μηνιγγίτιδα

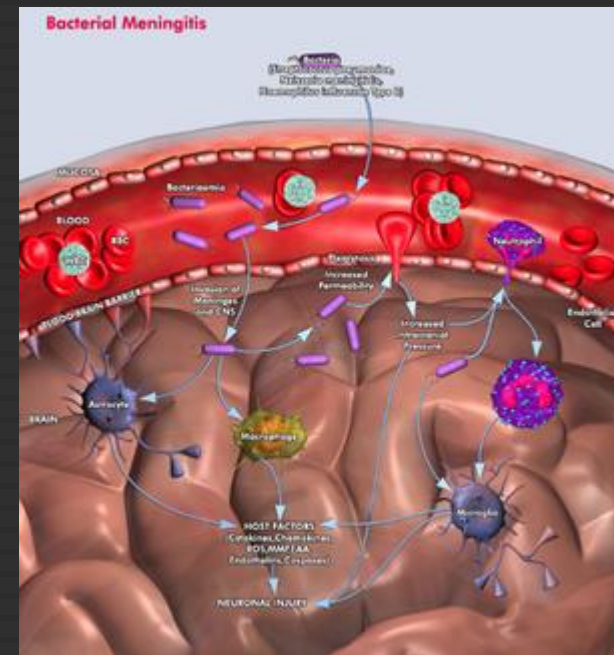


Θνητότητα :
85% χωρίς θεραπεία
10% με θεραπεία

- **Δεύτερη** αιτία μηνιγγίτιδας μετά τον πνευμονιόκοκκο
 - Εμφανίζεται με την μορφή σποραδικών κρουσμάτων
 - Σπάνια με την μορφή μικροεπιδημιών
- Αρχική εντόπιση στο ρινοφάρυγγα → βακτηριαμία → μήνιγγες



Congestion of the meninges and dilatation of veins



Μηνιγγίτιδα

- Συμπτώματα :
 - πυρετός, κεφαλαλγία, έμετοι, μηνιγγισμός, εξάνθημα
- Πρόγνωση: καλύτερη της πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας
 - Θνητότητα – 7% (ενήλικες)
 - Νευρολογικές επιπλοκές >10% (ενήλικες)
 - Πρόγνωση καλύτερη στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες

Neck stiffness and head retraction





An unconscious patient admitted to hospital with a petechial haemorrhages and ecchymosis

Μηνιγγιτιδοκοκκαιμία (Waterhouse-Friederichsen syndrome)

- Σηψαιμία χωρίς μηνιγγίτιδα



- Οξεία έναρξη:

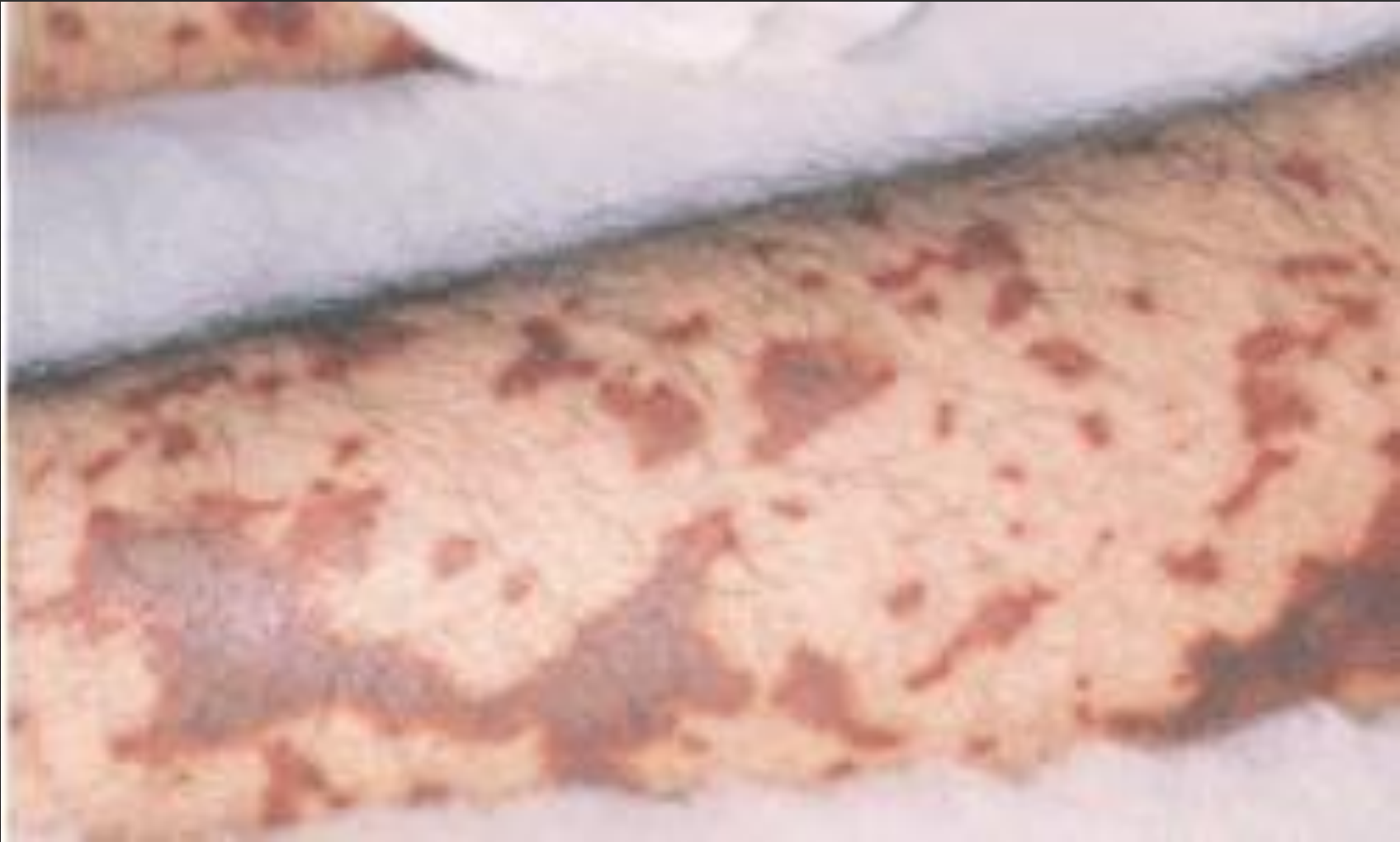
- Θρόμβωση των μικρών αγγείων
- Πολλαπλή έκπτωση οργάνων
- Αιμορραγικό εξάνθημα,
 - Θώρακα
 - Άκρων



Μηνιγγιτιδοκοκκαιμία: Waterhouse-Friederichsen syndrome

- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη-ΔΕΠ (DIC)
- Shock
- Αμφοτερόπλευρη καταστροφή επινεφριδίων
- Νεκρωτικά δάκτυλα συχνά
 - Θνητότητα πολύ υψηλή





Fulminant meningococemia with extensive purpuric patches.



Waterhouse-Friederichsen syndrome



Παθογένεια σηψαιμικής νόσου.

□ Shock

□ Ενδοτοξίνη:

- διαστολή αγγείων
- ενδαγγειακές μικροθρομβώσεις
- δυσλειτουργία μυοκαρδίου

□ C3a, C5a (inflammatory mediators) προκαλούν αγγειοδιαστολή

- Μειωμένη παροχή αίματος => **shock**

□ Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC)

Endotoxin

**Monocyte
Macrophage
Cytokines**

Anti-cytokine
substances
soluble receptors
(cytokines, endotoxin),
glucocorticoids

TNF, IL-1

Induce iNOS

Nitric Oxide

↓VO₂

↓SVRI

Myocardial depression

Phospholipid
derivatives
PAF, PG's, IL-B4

Activate Cascades
Complement
Kinin
Coagulation

Chemotaxis

Increased permeability

SIRS/MODS/Shock

Βακτηραιμία χωρίς σηψαιμία

- Νόσος ανώτερου αναπνευστικού ή ιογενές εξάνθημα
 - Ίαση χωρίς θεραπεία
 - ⇒ χαμηλό φορτίο βακτηραιμίας

Μικροβιαμία χωρίς μηνιγγίτιδα

- Κακουχία
- Αδυναμία
- Πονοκέφαλος
- Εξάνθημα
- Υπόταση

Άλλες λοιμώξεις

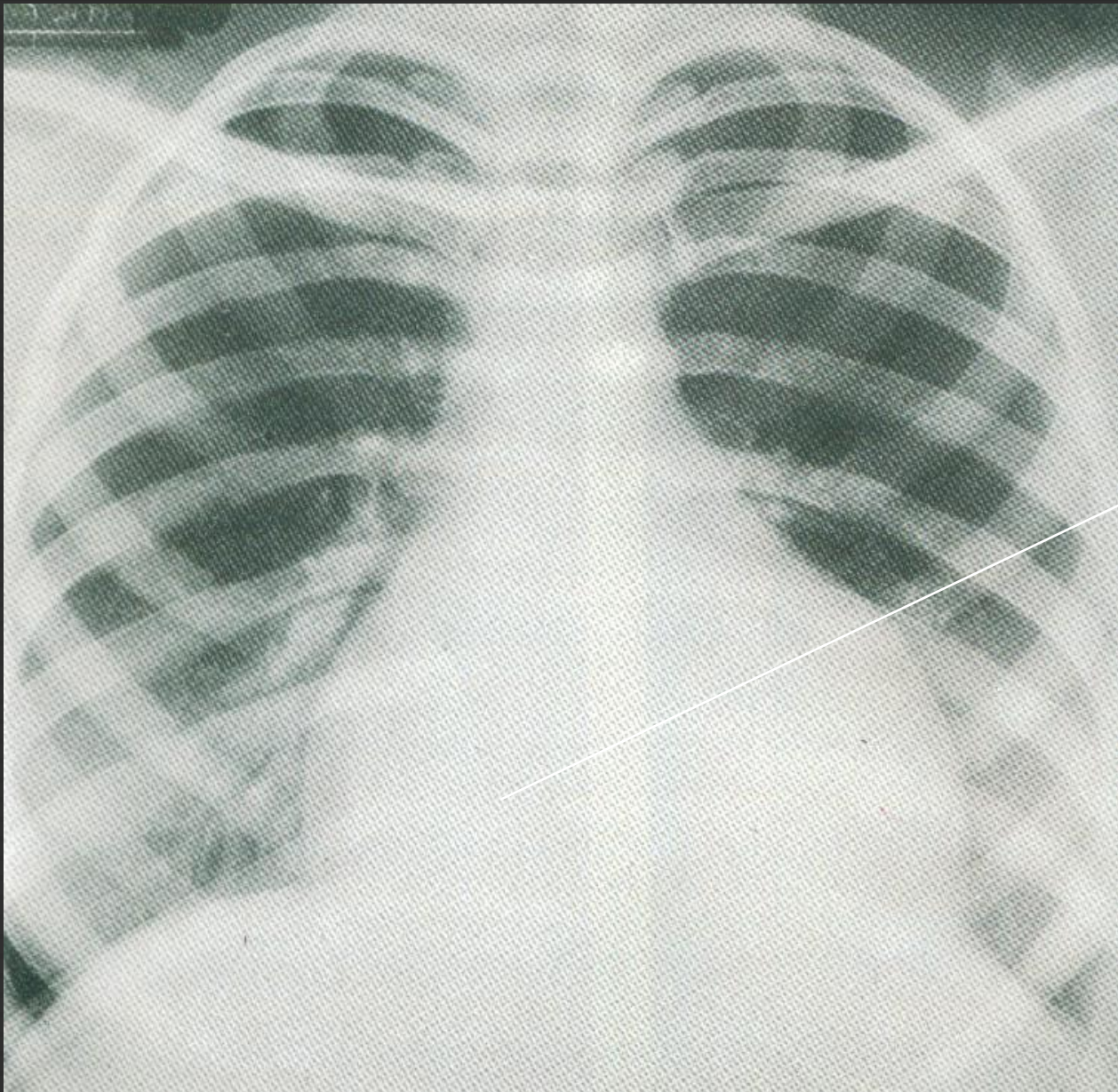
- Χρόνια μικροβιαμία με μηνιγγιτιδόκοκκο
- Πνευμονία (ομάδα Υ)
 - Βήχας
 - Θωρακικό άλγος
 - Αδιαθεσία
- Αρθρίτιδα
- Περικαρδίτιδα, ενδοκαρδίτιδα (σπάνια)
- Φαρυγγίτιδα
- Ουρηθρίτιδα

Η αρθρίτιδα εμφανίζεται στο **όψιμο** στάδιο της νόσου

Το αρθρικό υγρό είναι **πυώδες** και περιέχει

πυοσφαίρια και μικροοργανισμούς





Globular
shadow of
pericardial
effusion

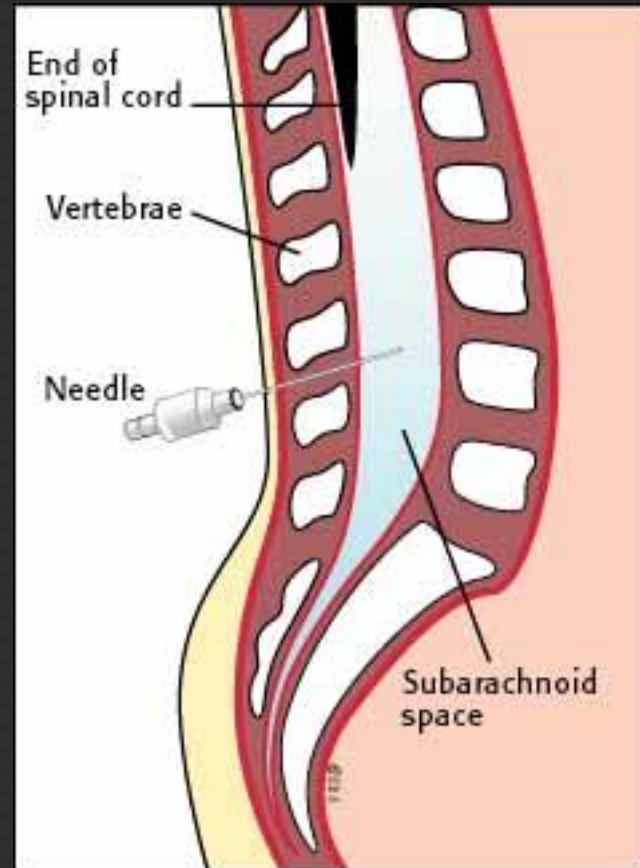
Εργαστηριακή Διάγνωση

Δείγμα

- Αίμα
-
- ΕΝΥ
- Δερματική βλάβη
- Πτύελα
- Περικαρδιακό υγρό



Οσφυονωτιαία παρακέντηση

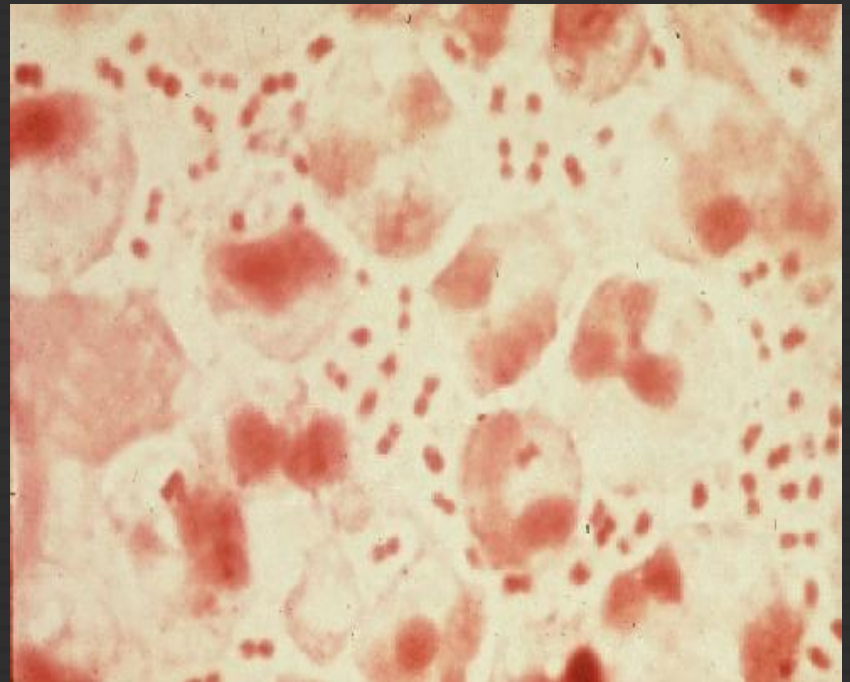
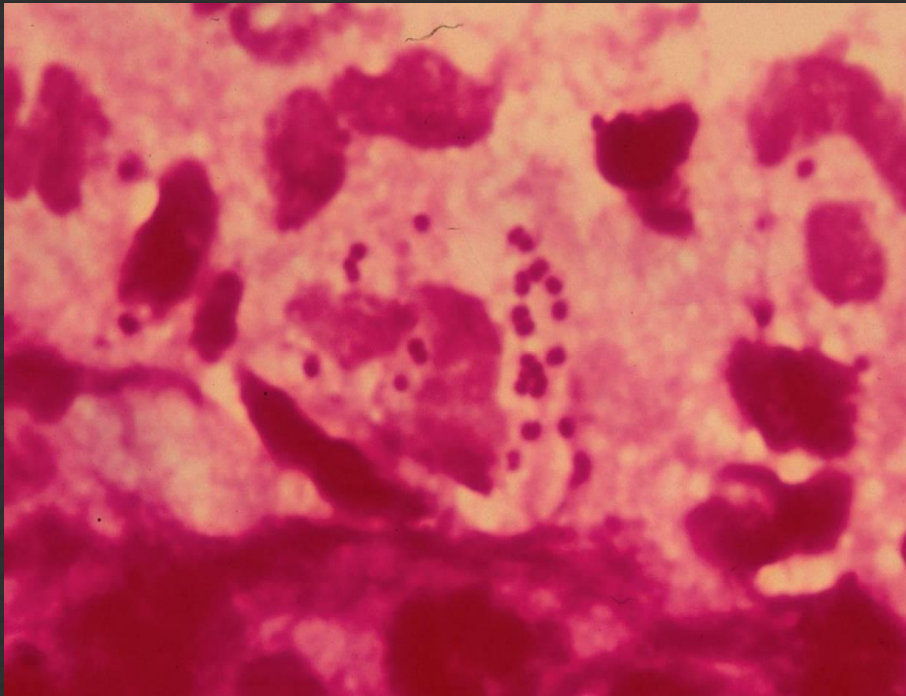


Αξιολόγηση του ΕΝΥ

Condition	WBC	Protein (mg/dL)	Glucose (mg/dL)
Normal	<7, lymphs mainly	5-45	>50
Bacterial, acute	➤ 100 – 60.000 ➤ neutrophils	100-500	Low
TB	10 – 500-	100-500	<50
Fungal	25 – 500	25-500	<50
Viral	<1000	50-100	Normal

Gram χρώση του ΕΝΥ

- **Ενδο και εξωκυττάριοι** Gram-αρνητικοί διπλόκοκκοι σε ποσοστό ~85% των ασθενών



Διάγνωση

- **Latex ENY**
 - 0,02 – 0,05 μg/ml Ags
 - Ταχύτητα
 - Ειδικότητα
 - Ψευδώς αρνητικά → συχνά
 - 50% δεν ανιχνεύεται

- **Γαλακτική αφυδρογονάση** – Νευραμινιδάση στο ENY
 - ↑ μόνο στη μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα

Εκλεκτικά υλικά για Ναισέριες

Υλικό

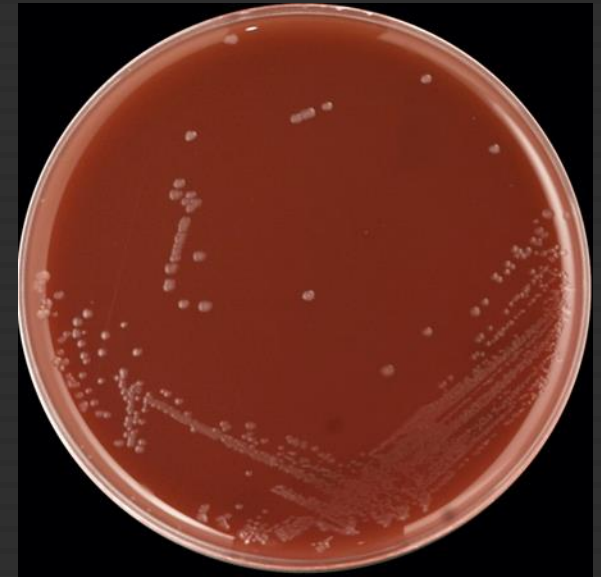
1. Αιματούχο
άγαρ



2. Σοκολατόχρωμο
άγαρ

Καλλιέργεια

- Αναπτύσσονται σχετικά αργά, σε 24-48 h, σε εμπλουτισμένα θρεπτικά υλικά
- **Αποικίες**
 - 1-5 mm
 - άχρωμες, βλεννώδεις
- **Τυποποίηση βακτηρίου**
 - Παραγωγή καταλάσης
 - Παραγωγή οξειδάσης
 - Διάσπαση σακχάρων



N.meningitidis

Θεραπεία και προφύλαξη

- Φάρμακο εκλογής-**Penicillin**
 - Αντοχή (πολύ σπάνια)
 - Πολύ σπάνια
 - β-λακταμάση)
 - Ενδιάμεση αντοχή (MIC 0,1-1 $\mu\text{g}/\text{mL}$):
 - Συχνά
 - Διαταραχή στις penicillin-binding proteins

N.meningitidis

Θεραπεία και προφύλαξη

- Προφυλακτική θεραπεία των ατόμων του περιβάλλοντος:
 - Μόνο στενή επαφή
 - *Rifampin*
 - *Ceftriaxone*
 - *Ciprofloxacin*

Προφύλαξη - Εμβόλιο

Meningococcal Polysaccharide Vaccine (MPSV)

- **Τετραδύναμο** πολυσακχαριδικό εμβόλιο (A, C, Y, W-135)
- Χορηγείται σε παιδιά άνω των 2 ετών
- Χορηγείται υποδόρια

Προφύλαξη - Εμβόλιο

Συζευγμένο εμβόλιο έναντι του τύπου C – Meningitec

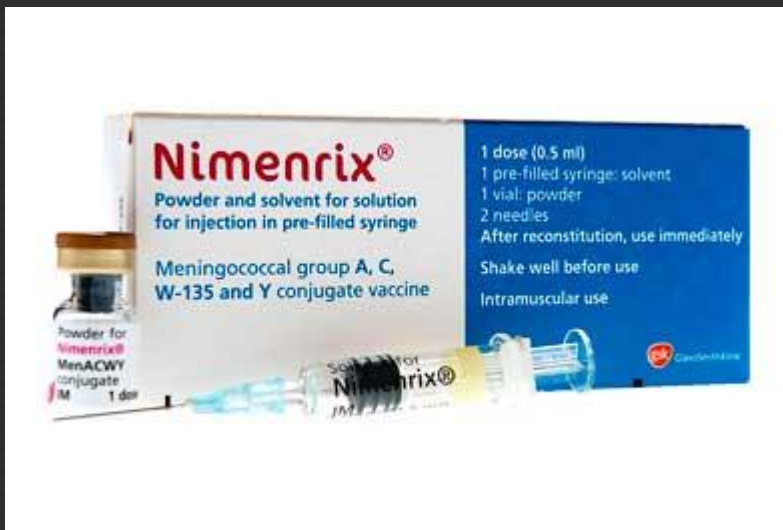
- Αγγλία : 1999
- Ελλάδα : Σεπτέμβριο 2000
 - 1^η δόση : 2^ο μήνα
 - 2^η δόση : 4^ο μήνα
 - Επαναληπτική : μετά τον 12^ο μήνα



Προφύλαξη - Εμβόλιο

- Τετραδύναμο συζευγμένο εμβόλιο για *N. meningitidis* οροομάδας A, C, W-135 και Y.

Ενδείκνυται για την ενεργή ανοσοποίηση εφήβων (ηλικίας άνω των 11 ετών) και ενηλίκων που διατρέχουν κίνδυνο



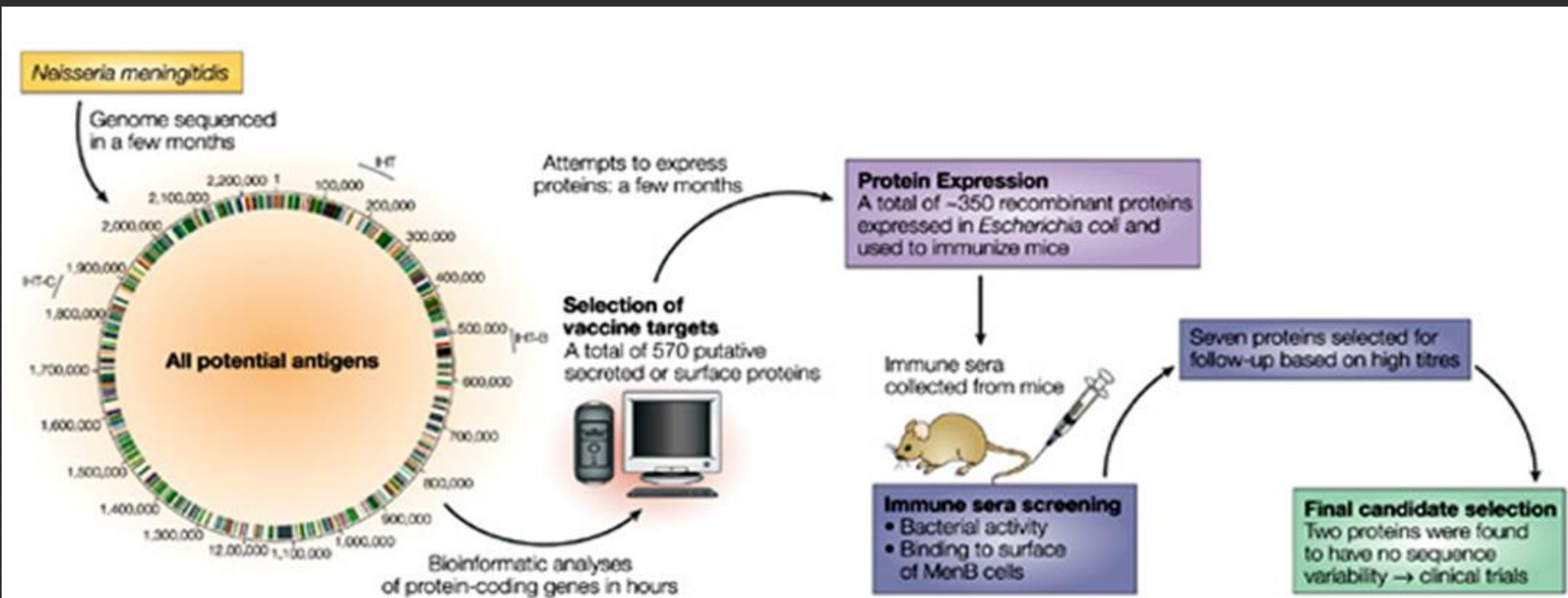
Menveo
2010
FDA

Reverse vaccinology

Εμβόλιο κατά της μηνιγγίτιδας B

- Δημιουργία εμβολίων από την... ανάποδη!
- Το νέο εμβόλιο κατά της μηνιγγίτιδας B είναι εξαιρετικά πρωτοποριακό
- Παρασκευάστηκε με μια μέθοδο που δεν είχε ξαναχρησιμοποιηθεί και η οποία προέκυψε από τις προόδους που συντελέστηκαν κατά τα τέλη του 20ού αιώνα στη Μοριακή Βιολογία και τη Γενετική.
- Η μέθοδος αποτελεί σύλληψη του ιταλικής καταγωγής επιστήμονα Rino Rappuoli και έχει ήδη αποτελέσει τη βάση για τη δημιουργία ενός νέου πεδίου της Reverse vaccinology (ανάστροφης παρασκευής εμβολίων).

Με τη βοήθεια ηλεκτρονικών υπολογιστών εντόπισε τα **γονίδια** που κωδικοποιούν για τη σύνθεση των πρωτεϊνών του βακτηρίου δίνοντας έμφαση σε αυτές της μεμβρανικής επιφάνειάς του. Από αυτές επέλεξε όσες από προηγούμενα δεδομένα θεώρησε ότι θα είχαν ισχυρή αντιγονική δράση.

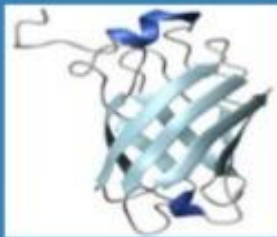


Το Bexsero[®] εγκρίθηκε στην Ευρωπαϊκή Ένωση τον Ιανουάριο του 2013
Στην Ελλάδα κυκλοφόρησε τον Μάρτιο του 2014



Novartis investigational MenB 4CMenB vaccine (Bexsero[®])

- Bexsero (previously known as 4CMenB or rMenB+OMV) contains 4 main antigens.
- Three recombinant proteins discovered by genome mining/reverse vaccinology combined with OMV from the New Zealand outbreak strain (NZ 98/254).



fHBP 1



NadA



NHBA



PorA
(presented as
part of an OMV)

Bexsero®

- **NadA** (Neisserial adhesin A)
-
- **NHBA** (Neisseria Heparin Binding Antigen) as a fusion protein
-
- **fHbp** (factor H Binding Protein) as a fusion protein and
- **PorA P1.4** as the main antigen of Outer Membrane Vesicles (OMV) derived from *N. meningitidis* serogroup B, strain NZ 98/254.



Tilly Lockey

