



***NEISSERIA MENINGITIDIS* SEROGRUP B AŞI ANTİJENLERİNİN GENETİK ANALİZİ: MENB AŞILARI TÜRKİYE İZOLATLARINI KAPSIYOR MU?**

**Zekiye Bakkaloğlu, Selin Nar Ötgün, Dilek Güldemir,
Meral Turan, Rıza Durmaz**

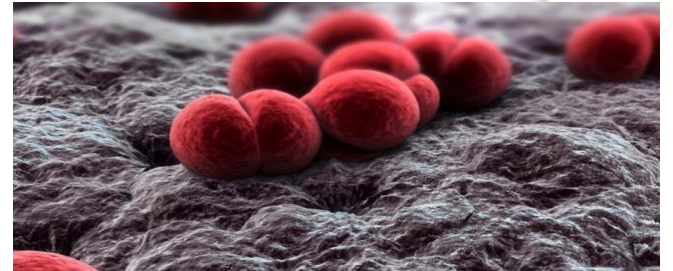
¹Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, ANKARA

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, ANKARA



GİRİŞ

- ***Neisseria meningitidis***, bakteriyel menenjitlerin en sık görülen üç etkeninden biridir.
 - ❖ ***N. meningitidis***'in 13 serogrubu bulunmaktadır.
 - ❖ İnvaziv meningokok suşlarının serogruplarının dağılımı ülkelere göre farklılık göstermektedir.
 - ❖ Serogrup A, B, C, Y, X ve W135 birçok ülkede saptanan yaygın serogruplardır.





Türkiye'de invaziv *N. meningitidis* serogrup dağılımları

Serogrup	2005-6* Sayı (%)	2007- 2008* Sayı (%)	2009-10* Sayı (%)	2011-12* Sayı (%)	2005-2012* Sayı (%)	2006-2009** Sayı (%)	Temmuz 2012/ ---*** Sayı (%)
W135	59 (43)	19 (17.6)	23 (56)	26 (56.5)	127 (38)	1(2)	1 (3)
B	43 (31)	38 (35)	3(7.3)	3(6.5)	87 (26)	31(66)	23 (64)
A	1 (0.8)	9 (8.3)	15 (37)	3(6.5)	28 (8.4)	1 (2)	1 (3)
C	0	0	0	0	0	2 (4)	-
Y	3(2.2)	0	0	0	3 (0.9)	0	1 (3)
X	-	-	-	-	-	1 (2)	-
Tiplendirilemeyen	32	42 (39)	0	14 (30.5)	88 (26.4)	16 (25)	10 (28)
N. meningitidis sayısı	138	108	41	46	333	47	36
Çalışma grubu	Menenjitli çocuk	Menenjitli çocuk	Menenjitli i çocuk	Menenjitli i çocuk	Menenjitli çocuk	Menenjitli çocuk	Menenjitli çocuk ve erişkin

*Ceyhan M. et al., Human Vaccines and Immunotherapeutics 2014, 10:9; 2706-2712; ** Toprak D et al. [Pediatr Infect Dis J.](#) 2014;33(10):1087-9;

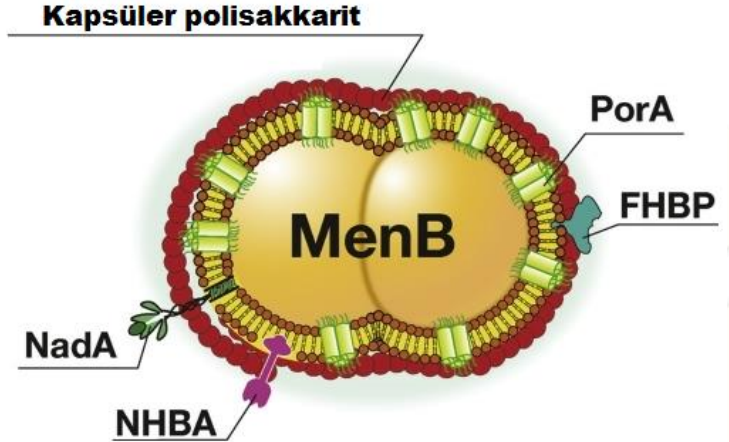
*** THSK, MRLDB, Ulusal Moleküler Mikrobiyoloji Referans Merkez Lab verileri



MenB Aşılı

Serogrup B' de bulunan dört yüzey antijeninin değişik kombinasyonları kullanılmıştır:

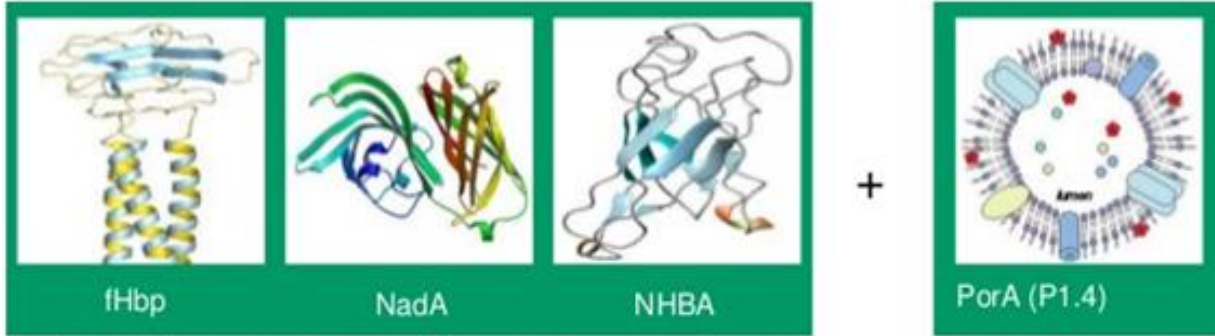
- *Neisseria adhesin A* (NadA),
- *Neisserial heparin-binding antigen* (NHBA)
- *Factor H-binding protein* (fHBP)
- Dış membran vezikülü (OMV)



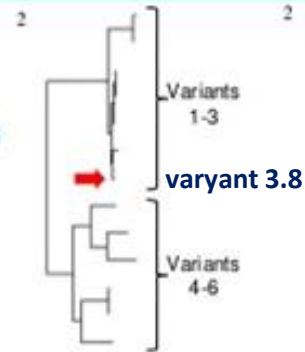
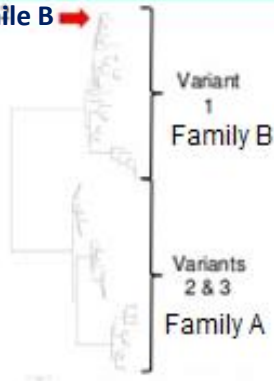
- Bu antijenler, bakterinin invazyonuna ve vücutta canlı kalmasına yardımcı olmaktadır (<http://www.meningitis.org/menb-vaccine>).
- Bunlara karşı oluşan antikorlar ise bakteriyi nötralize ederek hastalığı engellemektedir.



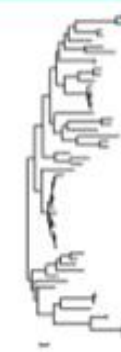
Dört valanlı aşı- MenB-4C (Bexsero)



varyant 1.1/alt aile B →



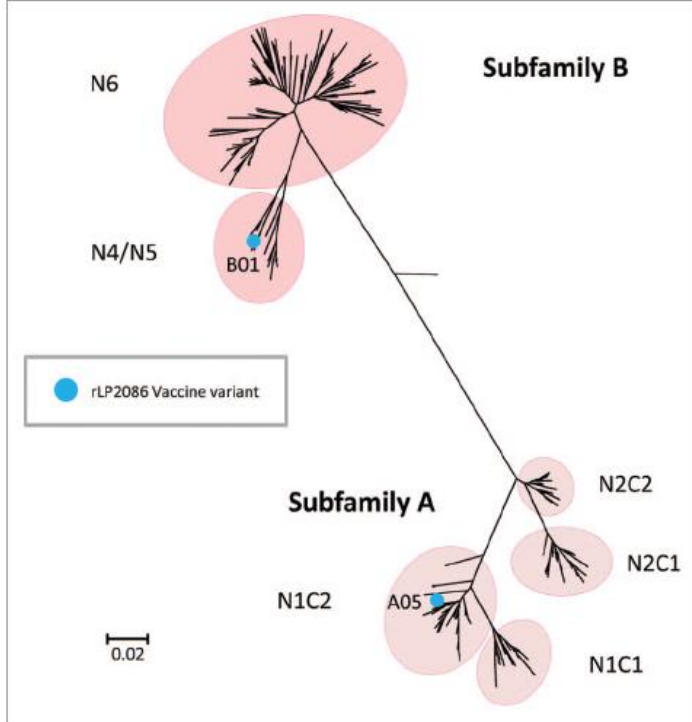
← peptid 2



249 VR1 variants³
649 VR2 variants⁴



Bivalan aşı- MenB-fHBP (Trumenba)



Rekombinant lipoprotein fHbp

- fHbp Varyant 1.55/alt aile B01
- fHbp Varyant 3.45/alt aile A05



AMAÇ

MenB aşılarının ülkemizdeki suşları kapsayıcılık durumu hakkında bilgi edinmektir.



GEREÇ VE YÖNTEM

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'na farklı merkezlerden 2010-2016 tarihleri arasında gelen 24 MenB izolatının aşı antijenlerini kodlayan *fHbp*, *nadA* ve *nhba* gen dizilimleri DNA dizi analizi ile belirlendikten sonra allel ve peptid varyantları saptanmıştır (<http://pubmlst.org/neisseria>).



BULGULAR

MenB izolatlarında saptanan Nad-A varyantları

NadA varyantı	izolat sayısı
NadA geni olmayan	17
NadA-1 varyant	3
NadA-4/5 varyant	4

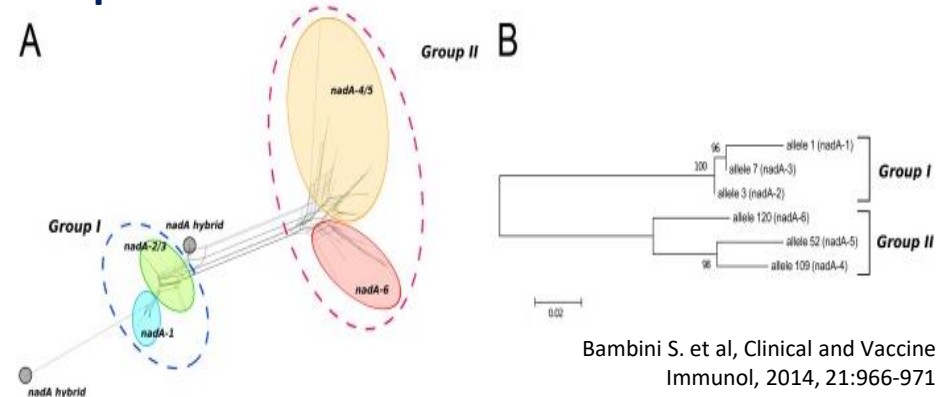
Bexsero aşısında kullanılan NadA-3.8 varyantı

Grup I: Varyantlar arası homoloji >%90'dır.

Grup II: Varyantlar arası homoloji > %75'tir.

❑ Grup I ve II arasında çapraz reaksiyon çok zayıftır.

❑ NadA invaziv izolatların sadece 1/3'ünde saptanmaktadır.





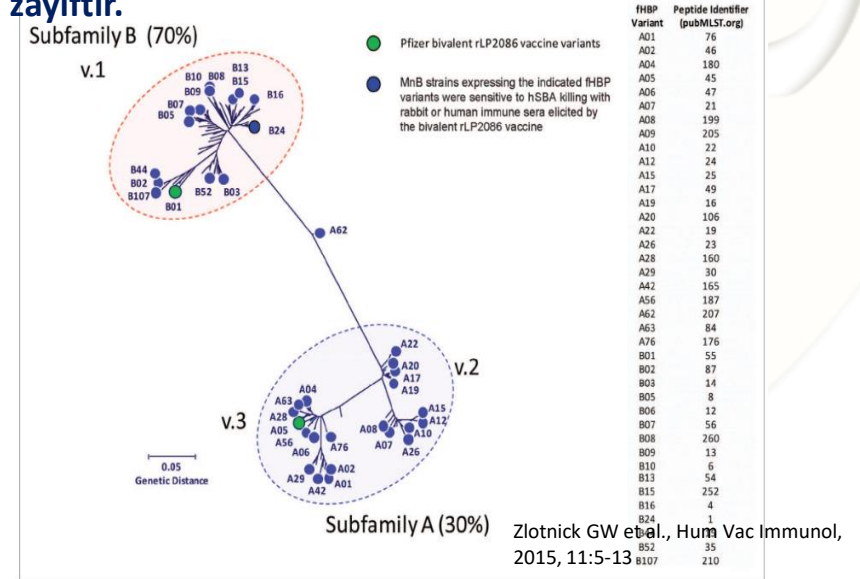
BULGULAR-2

MenB izolatlarında saptanan fHbp varyantları

fHbp	İzolat sayısı
Varyant 1/alt aile B	8
Varyant 2/ alt aile A	8
Varyant 3/ alt aile A	4
Yeni varyant	2

Bexsero aşısında kullanılan fHbp varyant 1.1/ alt aile B
Trumenba aşısında kullanılan fHbp varyant 1.55/alt aile B
varyant 3.45/alt aile A

fHbp Varyant 2 ve 3 arasında çapraz reaksiyon yüksek; alt aile A ve B arasında çapraz reaksiyon zayıftır.





BULGULAR-3

MenB izolatlarında saptanan NHBA varyantları

NHBA	İzolat sayısı
Peptid 3	3
Peptid 6	1
Peptid 18	5
Peptid 20	6
Peptid 21	4
Peptid 367	1
Yeni peptid *	1

Bexsero aşısında kullanılan NHBA peptid 2

* peptid 6'dan 3 amino asit farklı

**NHBA varyantları
arasındaki
çapraz koruyuculuk
yüksektir.**



SONUÇLAR

Sınırlı sayıda izolat kullanılarak elde edilen ilk bulgularımıza göre;

- ✓ **Mevcut lisanslı aşılardaki proteinlerle, ülkemizdeki MenB suşlarında saptanan proteinler arasındaki farklılıkların dikkat çekici olduğu,**
- ✓ **Aşıların kapsayıcılığı hakkında yorum yapabilmek için daha fazla izolatla geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu anlaşılmaktadır.**
- **Aşı proteinlerinin ekspresyon seviyelerindeki farklılıklar nedeniyle, MenB aşılarının invaziv meningokokal hastalıkları önlemedeki etkinliğini saptamak için proteinlerin ekspresyon düzeylerinin araştırılması da gerekmektedir.**

