

Προφυλακτικά και θεραπευτικά εμβόλια ενάντια στον ιό των ανθρώπινων κονδυλωμάτων

Σοφία Κόντου, Κωνσταντίνος Χαϊδόγιαννος, Μυρτώ Τριάντη, Εμμανουήλ Σαλαμαλέκης

Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν»

Αλληλογραφία: Σοφία Κόντου, Γ. Θεοτόκη 11, 185 38 Πειραιάς
Τηλ.: 210 4517 673, 210 4284 406
Fax: 210 4517 673

Περίληψη

Μία εμμένουσα μόλυνση με τον ιό HPV μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου. Ο αιτιολογικός ρόλος του ιού στην τραχηλική καρκινογένεση καθώς και η κυτταρολογική και ανοσολογική ανταπόκριση του ιού μάς έχει δώσει ελπιδοφόρα μηνύματα για την πρόληψή του. Προφυλακτικά είναι τα εμβόλια που προκαλούν την παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων ενάντια στις HPV πρωτεΐνες L1 και λιγότερο L2. Τα θεραπευτικά εμβόλια βασίζονται στην πρόκληση της κυτταρικής ανοσίας εναντίον των κυττάρων που εκφράζουν τις πρωτεΐνες E6 και E7 με αποτέλεσμα την υποστρόφη των αλλοιώσεων. Τα συνδυασμένα ή χημειρικά εμβόλια προφυλάσσουν και υποστρέφουν τις βλάβες. Τα αποτελέσματα από όλες τις δημοσιευμένες μελέτες είναι πολύ ενθαρρυντικά όσον αφορά την πρόληψη της μόλυνσης με δραστηριότητα που αγγίζει το 100%. Ωστόσο, η δραστηριότητα θα πρέπει να αποτιμηθεί σε μεγαλύτερα δείγματα πληθυσμού και μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης. Ο χρόνος εμβολιασμού, η προτιμώμενη οδός χορήγησης του εμβολίου, η διάρκεια προστασίας, η ανάγκη ενός πολυδύναμου εμβολίου και οι περιορισμοί στην παραγωγή του εμβολίου αποτελούν αντικείμενο μελέτης.

Λέξεις κλειδιά: ιός των ανθρώπινων κονδυλωμάτων, καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, θεραπευτικά εμβόλια, προφυλακτικά εμβόλια, κλινικές μελέτες

Εισαγωγή

Πληθυσμιακός έλεγχος (screening)

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί την τρίτη αιτία θανάτου στο σύνολο των καρκίνων του γυναικολογικού συστήματος με θνησιμότητα που πλησιάζει το 80% στις αναπτυσσόμενες χώρες (<http://www.cancer.org>; Pisani et al., 1999). Υψηλότερη συχνότητα, 30 γυναίκες στις 100000, παρα-

τηρείται στη Λατινική Αμερική και Αφρική ενώ χαμηλές συχνότητες παρατηρούνται στη Δυτική Ευρώπη και Βόρεια Αμερική λόγω του υψηλού βαθμού μεθόδων ανίχνευσης - screening στις χώρες αυτές (Parkin et al., 2002; Parkin et al., 2003). Η εισαγωγή του κολποτραχηλικού επιχρίσματος κατά Πα-

πανικολάου στις μεθόδους ανίχνευσης–screening έχει ελαττώσει τη συχνότητα εμφάνισης και τη θνησιμότητα του καρκίνου του τραχήλου (Jenkins, 2001; Parkin et al., 2001; Arbyn and Temmerman, 2002). Νεότερες μέθοδοι ανίχνευσης όπως η κυτταρολογία υγρής φάσεως και το HPV DNA testing μπορεί να προκαλέσουν περαιτέρω ελάττωση στο μέλλον. Το HPV DNA testing μαζί με το κυτταρολογικό επίχρισμα κατά Παπανικολάου αυξάνουν την ευαισθησία για τις υψηλού βαθμού αλλοιώσεις και επιτρέπουν την αύξηση των μεσοδιαστημάτων ελέγχου (Franco, 2003). Παρόλα αυτά καμία μελέτη δεν έχει καταδείξει μείωση της συχνότητας του καρκίνου σε πληθυσμούς στους οποίους προστέθηκε στις μεθόδους ανίχνευσης το HPV DNA testing. Μελέτες που βρίσκονται τώρα σε εξέλιξη θα πρέπει να επεκταθούν σε διάρκεια και σε αριθμό ασθενών πριν εφαρμοστεί ευρέως το HPV DNA testing στις μεθόδους μαζικού screening και πριν βγουν πρώιμα συμπεράσματα.

Μέχρι στιγμής παρόλες τις μεθόδους ανίχνευσης και τις δυνατότητες θεραπείας η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου παραμένει σταθερή ή και αυξάνεται (Hinkula et al., 2004).

Εκτός από τις μεθόδους ανίχνευσης και θεραπείας, μία άλλη στρατηγική για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης αποτελεί η πρόληψη της μόλυνσης με τον ιό των ανθρώπινων κονδυλωμάτων.

Σκοπός αυτού του άρθρου είναι η παρουσίαση των σύγχρονων βιβλιογραφικών δεδομένων που αφορούν το μηχανισμό δράσης, τον τρόπο παραγωγής και τα είδη των εμβολίων ενάντια στον ιό των ανθρώπινων κονδυλωμάτων. Επίσης αναπτύσσονται οι μεγάλες κλινικές μελέτες των ερευνητών σε γυναίκες, στις οποίες χορηγήθηκαν προφυλακτικά και θεραπευτικά εμβόλια καθώς και τα αποτελέσματα εφαρμογής τους. Συζητούνται οι περιορισμοί της χορήγησης των εμβολίων αυτών καθώς και ερωτήματα–προβληματισμοί που πιθανόν να προκύψουν από την διαδεδομένη εφαρμογή τους στο μέλλον.

Φυσική ιστορία της μόλυνσης με τον HPV

Μεγάλες επιδημιολογικές και εργαστηριακές μελέτες στις αρχές της δεκαετίας του 1980, αποκάλυψαν την αιτιολογική σχέση του καρκίνου του τραχήλου με τον ιό των ανθρώπινων κονδυλωμάτων-HPV. Η λοίμωξη από κάποιον υψηλού κινδύνου τύπο HPV εμφανίζεται στο 99.7% των καρκίνων του τραχήλου (Schiffman et al., 2002; Bosch et al., 2002). Έχουν ανακαλυφθεί περισσότεροι από 100 γονότυποι του

HPV εκ των οποίων οι 40 προσβάλλουν το γεννητικό σύστημα και τουλάχιστον οι 15 εξ αυτών είναι ογκογόνοι (Schiffman and Castle, 2003). Κατατάσσονται σε υψηλού και χαμηλού κινδύνου ανάλογα με τη δυνατότητά τους να προκαλούν διηθητικό καρκίνο. Υψηλού κινδύνου είναι ο 16,18,31,33,35, 39,45,51,52,56,58,59,68,73,82 (Munoz et al., 2002). Οι γονότυποι 58,59,68,73 πιθανόν να είναι ογκογόνοι ενώ σαν χαμηλού κινδύνου κατατάσσονται οι 6,11,40,42,43,44,54,61,70,72,81. Μετά την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας ένα μεγάλο ποσοστό γυναικών θα εκτεθεί στον HPV. Ο ιός θα παραμείνει 6 με 12 μήνες στο γεννητικό σύστημα και συνήθως αυτόματα τις περισσότερες φορές υποχωρεί, μέχρι να συμβεί πιθανόν μία νέα μόλυνση με ένα καινούργιο γονότυπο. Η εμμένουσα μόλυνση με τον ιό είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας για την έναρξη της κακοήθους μετατροπής του ιού στο τραχηλικό επιθήλιο (Depuydt et al., 2003).

Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από τη μόλυνση μέχρι το προδιηθητικό και το διηθητικό στάδιο είναι 10-15 έτη. Η HPV μόλυνση είναι το πιο διαδεδομένο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα. Δύο στους τρεις ανθρώπους που έρχονται σε σεξουαλική επαφή με ένα σύντροφο HPV (+) θα αναπτύξουν μόλυνση από τον ιό μέσα στους επόμενους μήνες ενώ οι τρεις στους τέσσερις ασθενείς θα είναι ασυμπτωματικοί. Οι περισσότερες HPV λοιμώξεις υποστρέφουν. Η μέγιστη συχνότητα εμφάνισης παρατηρείται αμέσως μετά την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας στις γυναίκες ενώ μετά μειώνεται. Το 65% των γυναικών με βλάβες CIN I που συμβαίνουν σε γυναίκες ηλικίας 15-34 ετών θα υποστρέψουν (Sawaya et al., 2003). Σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς υπάρχει μία αυξημένη συχνότητα εμμένουσας μόλυνσης και διηθητικού καρκίνου από τον ιό, γεγονός που υποστηρίζει την υπόθεση ότι ο ιός προκαλεί μία υποκλινική μόλυνση η οποία ελέγχεται από την κυτταρική ανοσία. Η συσσώρευση λεμφοκυττάρων και η παρουσία κυτταροκινών (ιντερλευκίνης 12) στο πρώτο στάδιο της φλεγμονής υποστηρίζουν τη θεωρία αυτή του ανοσολογικού ελέγχου των κονδυλωμάτων (Coleman, 1994).

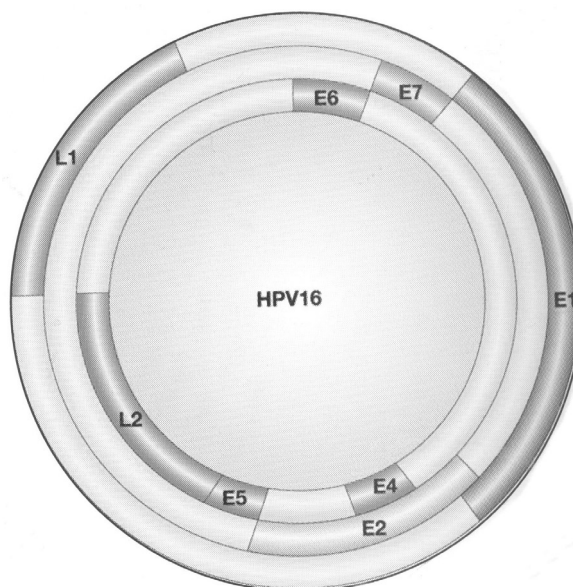
Μόλυνση με τον ιό HPV

Ο ιός συνδέεται και προσβάλλει τα πλακώδη κύτταρα της επιθηλιακής μεμβράνης ενώ μικροτραυματισμοί του επιθηλίου ευνοούν αυτή τη μετάδοση (Galloway, 2003). Ο κύκλος ζωής του ιού εξαρτάται από τη διαφοροποίηση των πλακωδών κυττάρων.

Στην οξεία λοίμωξη με τον ιό HPV, ένα πλήρες αντίγραφο του ιικού DNA υπάρχει σαν επίσωμα μέσα στα κύτταρα του ξενιστή. Σε αυτό το στάδιο ο ιός είναι ικανός να συμπληρώσει τον κύκλο της ζωής του, παράγοντας καινούργια αντίγραφα ιού. Σχηματίζεται έτσι μία γενιά μολυσματικών ιών πάνω στην επιφάνεια του επιθηλίου, οι οποίοι διασκορπίζονται σε πολλές περιοχές στον ίδιο ξενιστή ή μεταφέρονται σε άλλους ξενιστές (Goodman and Wilbur, 2003). Το αποτέλεσμα της προσβολής με τον ιό μπορεί να συνοδεύεται από «καλοήθεις» κυτταρομορφολογικές αλλαγές, όπως π.χ. κοιλοκυττάρωση. Σε μία μικρή μερίδα προσβαλλόμενων με τον HPV γυναικών, τα τμήματα του DNA του ιού ολοκληρώνονται εντός του κυττάρου του ξενιστή. Η ολοκλήρωση του μεταγραφικά ενεργού DNA στο κύτταρο - ξενιστή προκαλεί κακοήγη μετατροπή του ιού. Η κακοήγης μετατροπή απαιτεί την έκφραση των ογκοπρωτεϊνών που παράγονται από τον ιό. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της ενσωμάτωσης, το DNA του ιού συχνά διασπάται στην περιοχή του E2 γονιδίου το οποίο είναι υπεύθυνο για τον έλεγχο της αντιγραφής των άλλων ιικών γονιδίων. Σε μία μικρή μερίδα προσβαλλόμενων ασθενών τμήμα του γονιδιώματος ενσωματώνεται στο DNA του κυττάρου - ξενιστή προκαλώντας υψηλού βαθμού δυσπλασία που μπορεί να εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνωμα. Τα ογκογονίδια E6 και E7 διατηρούνται. Τα E6 και E7 κωδικοποιούν πρωτεΐνες που συνδέονται και αδρανοποιούν τα προϊόντα των ογκοκατασταλτικών γονιδίων του ξενιστή. Εξαιτίας της απώλειας των άλλων ιικών γονιδίων κατά τη διάρκεια της ενσωμάτωσης, ο κύκλος ζωής του ιού δεν έχει ολοκληρωθεί και νέα μόρια ιού σταματάνε να παράγονται. Γι' αυτό και τα κύτταρα με αλλοιώσεις HGSIL δεν εμφανίζουν κοιλοκυττάρωση και είναι πρώιμα και αδιαφοροποίητα. Δηλαδή όσο οι βλάβες CIN γίνονται πιο σοβαρές τα κοιλοκύτταρα εξαφανίζονται, ο αριθμός των αντιγράφων του ιού ελαττώνεται και το καψιδιακό αντιγόνο εξαφανίζεται υποδεικνύοντας ότι ο ιός δεν μπορεί να αναπαραχθεί σε λιγότερο διαφοροποιημένα κύτταρα. Αντίθετα, φαίνεται ότι τμήματα του DNA του ιού ολοκληρώνονται εντός του κυττάρου του ξενιστή, γεγονός που είναι απαραίτητο για την κακοήγη μετατροπή του HPV.

Μηχανισμός της HPV λοίμωξης (εικόνα 1)

Το γονιδίωμα του HPV περιέχει 6 «πρώιμες» πρωτεΐνες E1,E2,E4,E5,E6,E7 και 2 «όψιμες» πρωτεΐνες L1 και L2, 8 αντίστοιχα τμήματα «πλαίσια



Εικόνα 1: Μηχανισμός HPV.

ανοιχτής ανάγνωσης» και μία «μακρά περιοχή ελέγχου». Η περιοχή ελέγχου περιέχει τον προαγωγό και αυξάνει τα τμήματα του ιού που αναπαράγονται. Η έκφραση του γονιδίου του ιού είναι αντίστοιχη των σταδίων διαφοροποίησης του επιθηλίου (Pfister and Fuchs, 1987; Arrand, 1994). Οι L1 και L2 πρωτεΐνες εκφράζονται στα τελικά διαφοροποιημένα κύτταρα του πλακώδους επιθηλίου. Αυτές οι καψιδιακές πρωτεΐνες διευκολύνουν την είσοδο του DNA του ιού μέσα στα κύτταρα. Οι E1 και E2 πρωτεΐνες εκφράζονται στα παραβασικά πλακώδη κύτταρα και η λειτουργία τους αφορά τη συμμετοχή στην παραμονή σταθερού του ιικού επισώματος, ευοδώνοντας την έναρξη του αναδιπλασιασμού και λειτουργώντας ως μεταγραφικοί ρυθμιστές των πρωτεϊνών E6 και E7 (White et al., 1994; Schiffman, 1994; Liu et al., 1995).

Η πρωτεΐνη E4 εκφράζεται στα διαφοροποιημένα κερατινοκύτταρα στην επιφανειακή επιθηλιακή μεμβράνη εκεί που πιθανόν απελευθερώνονται οι νέοι ιοί. Η E5 είναι σημαντική στην αρχή της προσβολής. Υπερέκφραση της E5 πρωτεΐνης μπορεί να τροποποιήσει την ανάπτυξη του κυττάρου και μπορεί να προκαλέσει την κακοήγη μεταμόρφωση του ιού. Οι πρωτεΐνες E6 και E7 στους υψηλού κινδύνου γονότυπους του HPV κωδικοποιούν ογκοπρωτεΐνες στα ανθρώπινα πλακώδη κύτταρα (Pecoraro et al., 1989). Η E6 μπορεί να συζευχθεί και να αδρανοποιήσει το p53 με αποτέλεσμα τη διακοπή της διαδικασίας της απόπτωσης και τη διακοπή του

ανάλογα του ιού -VLP's, 4) «Γυμνά» DNA εμβόλια και 5) Βρώσιμα εμβόλια. Φυτά που είναι γενετικά εφοδιασμένα να εκφράζουν τα HPV αντιγόνα σε φρούτα και λαχανικά. Τρώγοντας τα φαγητά προκαλείται ανοσοποίηση στο γαστρεντερικό σωλήνα. Επειδή λίγοι τύποι HPV μπορούν ν'αναπαραχθούν σε καλλιέργειες, η παραγωγή απενεργοποιημένων ή αραιωμένων ζωντανών ιών όπως συμβαίνει με άλλα εμβόλια δεν είναι εφικτή. Γι' αυτό και τα εμβόλια αυτά για τον HPV αποτελούν μία νέα γενιά εμβολίων και θα πρέπει να επιλέξουμε ποιους γονότυπους θα συμπεριλάβουμε. Στόχοι των εμβολίων αποτελούν τρεις κατηγορίες πρωτεϊνών η καθεμία από τις οποίες εκφράζεται σε διαφορετικό στάδιο της μόλυνσης από τον ιό. Εξαιτίας του ότι είναι παρούσες κατά τη διάρκεια της αρχικής μόλυνσης είναι ιδανικοί στόχοι για τα προληπτικά εμβόλια. Εξουδερωτικά αντισώματα έχουν βρεθεί και για τις δύο καψιδικές πρωτεΐνες, η ανοσολογική απάντηση για την L1 είναι 30 φορές μεγαλύτερη, γι' αυτό και τα περισσότερα προληπτικά εμβόλια έχουν στόχο την L1 και όχι την L2.

Οι ογκοπρωτεΐνες E6 και E7, συνεχίζουν να εκφράζονται κατά τα μεταγενέστερα στάδια της νόσου και αποτελούν τους πρωταρχικούς στόχους των θεραπευτικών εμβολίων. Επειδή οι πρωτεΐνες E1 και E2 είναι απαραίτητες για τον αναδιπλασιασμό, εκφράζονται σε υψηλότερα επίπεδα από τις E6 και E7 και στα αρχικά στάδια της μόλυνσης. Γι' αυτό πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι αυτές οι πρωτεΐνες E1, E2 αποτελούν καλύτερους στόχους των θεραπευτικών εμβολίων για τις πρώιμες βλάβες όπως π.χ. LGSIL.

Τύποι εμβολίων

Προφυλακτικά είναι τα εμβόλια που προκαλούν την παραγωγή εξουδερωτικών αντισωμάτων ενάντια στις HPV πρωτεΐνες L1 και λιγότερο L2. Η δημιουργία μορίων σαν του ιού VLP's, τα οποία μορφολογικά δεν ξεχωρίζουν από τους αυθεντικούς ιούς εκτός από την έλλειψη του αυτοαναπαραγόμενου τμήματος, έχει επιταχύνει πολύ την ανάπτυξη του εμβολίου (Lowy et al., 1998).

Τα θεραπευτικά εμβόλια βασίζονται στην πρόκληση της κυτταρικής ανοσίας εναντίον των κυττάρων που εκφράζουν τις πρωτεΐνες E6 και E7 με αποτέλεσμα την υποστρόφη των αλλοιώσεων. Επειδή καμία πρωτεΐνη δεν εντοπίζεται στην κυτταρική επιφάνεια, ο πιο αποτελεσματικός μηχανισμός για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων είναι μέσω της δράσης των κυτταροτοξικών T κυττάρων, τα

οποία αναγνωρίζουν ενδοκυττάρια πεπτίδια σε συνδυασμό με τα μόρια του μειζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (Duggan-Keen et al., 1998; Van Driel et al., 1999).

Τα συνδυασμένα ή χιμαιρικά εμβόλια έχουν σχεδιαστεί να έχουν τη δυνατότητα να προφυλάσσουν από τις λοιμώξεις καθώς και να υποστρέφουν τις βλάβες, προκαλώντας μία προστατευτική απάντηση από τις L1 και L2 πρωτεΐνες καθώς και μία ανοσολογική ανταπόκριση ενεργοποιώντας τα T λεμφοκύτταρα που έχουν σαν στόχο τις E6, E7 πρωτεΐνες. Τα πρώτα χιμαιρικά εμβόλια είναι L1 ή L1,L2 VLPs εμβόλια τα οποία ενεργοποιούν τα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα (Mc Neil, 1997).

Προφυλακτικά εμβόλια - κλινικές μελέτες

Για την πρόληψη της σεξουαλικά μεταδιδόμενης μόλυνσης με τον ιό HPV θα πρέπει τα εξουδερωτικά αντισώματα να δράσουν στην επιφάνεια του βλεννογόνου, εκεί που είναι το σημείο της μόλυνσης. Τα αντισώματα αυτά θα πρέπει να περάσουν από το αίμα στην επιφάνεια του γεννητικού βλεννογόνου ή μπορεί να συντίθενται τοπικά εκκρίνοντας κυρίως IgA (Parr and Parr, 1985; Thapar et al., 1990). Τα περισσότερα εμβόλια κατά των ιών βασίζονται σε αραιωμένες φόρμες του ιού. Η ανάπτυξη αραιωμένων εμβολίων δεν είναι εφικτή μια και οι ιοί δεν μπορούν να αναπτυχθούν σε σύστημα καλλιέργειας. Η L1 καψιδική πρωτεΐνη όταν υπερεκφράζεται σε κυτταρικές καλλιέργειες στο μαστό, σε έντομα, ή βακτηριδιακά κύτταρα δημιουργεί αυτόματα, μόρια με δομές ανάλογες του ιού (Kirnbauer et al., 1992; Hagensee et al., 1993; Naedelli-Haefliger et al., 1997). Τα μόρια VLP's μιμούνται τη φυσική δομή του ιού και προκαλούν διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος. Επίσης, επειδή τα VLP's δεν περιέχουν ιικό γονιδίωμα δεν είναι επιβλαβή. Σε πολλά μοντέλα ζώων μολυσμένα με τον ιό η ένεση VLP's προκαλεί υψηλούς τίτλους εξουδερωτικών αντισωμάτων, γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα την προστασία από τους ιούς. Άλλες μελέτες έχουν καταδείξει ότι η χορήγηση του εμβολίου είτε από το στόμα είτε από το βλεννογόνο της μύτης ή διακολπικά είναι πιο αποτελεσματική στην πρόκληση της ανοσίας στο βλεννογόνο του γεννητικού συστήματος εκκρίνοντας IgG αντισώματα σε υψηλότερους τίτλους από την ενέσιμη μορφή του εμβολίου. Μέχρι στιγμής υπάρχουν πολλές δημοσιευμένες κλινικές μελέτες στη φάση I/II που χρησιμοποιούν HPV VLP's εμβόλια αλλά όλα χορηγούμενα σε ενέσιμη μορφή (Evans et al., 2001;

Harro et al., 2001; Koutsky et al., 2002; Kawana et al., 2003; Harper, 2004; Ault et al., in press). Η μελέτη του Koutsky et al. είναι διπλή τυφλή μελέτη σε μαθήτριες κολεγίου ηλικίας 16-23 ετών, οι οποίες εμβολιάστηκαν με HPV 16 L1 VLP's. Ο πληθυσμός μελετήθηκε για τον HPV 16 και σχετιζόμενες με αυτόν τον τύπο δυσπλασίες ενώ μόνο οι γυναίκες που δεν παρουσίαζαν δυσπλασία συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Από τις 2392 γυναίκες, οι 859 αποκλείστηκαν επειδή ήταν HPV 16 θετικές είτε κατά τη διάρκεια του τελευταίου εμβολιασμού είτε αργότερα. Η ομάδα των εμβολιασθεισών γυναικών έλαβε τρεις δόσεις του εμβολίου των 40 μg στους 0, 2 και 6 μήνες και το ίδιο σχήμα έλαβε και η ομάδα των εμβολιασθεισών με placebo. Η παρακολούθηση έγινε κάθε 6 μήνες μέσω κυτταρολογικού επιχρίσματος κατά Παπανικολάου, HPV DNA testing και μέτρηση HPV 16 αντισωμάτων. Σε περίπτωση υποψίας από HPV μόλυνση οι ασθενείς παραπέμπονταν για κολποσκόπηση. Εμμένουσα HPV 16 μόλυνση ήταν αυτή που επιβεβαιώνονταν σε 2 επισκέψεις (με διαφορά 4 μηνών) και που ο HPV 16 ανιχνεύονταν μέσω PCR. Από τις εμβολιασθείσες γυναίκες οι 99.7% θετικοποιήθηκαν με μέσο όρο αντισωμάτων 58 φορές υψηλότερο από αυτές που προσβάλλονται με φυσικό τρόπο. Όλες οι γυναίκες παρακολούθηθηκαν επί 48 μήνες. Μία πρώτη ανάλυση έγινε όταν σχηματίστηκε ένας σημαντικός αριθμός γυναικών με εμμένουσα προσβολή HPV 16. Μετά από ένα διάστημα παρακολούθησης (μέσος χρόνος παρακολούθησης 17.4 μήνες) 41 γυναίκες στην ομάδα των εμβολιασθεισών με placebo ήταν HPV θετικές (n=765), 31 από την ίδια ομάδα εμφάνισαν εμμένουσα HPV 16 μόλυνση χωρίς CIN, 9 γυναίκες εμφάνισαν βλάβες CIN (5 CIN I, 4 CIN II) ενώ 1 γυναίκα HPV 16 DNA θετική χάθηκε στην παρακολούθηση. Από την ομάδα των εμβολιασθεισών γυναικών (n=768) καμία γυναίκα δεν προσβλήθηκε από τον ιό ούτε εμφάνισε βλάβη CIN. Με άλλα λόγια η συχνότητα της εμμένουσας προσβολής είναι 0/100 γυναίκες ανά έτος στην ομάδα των εμβολιασθεισών γυναικών έναντι 3.8 στην ομάδα των εμβολιασθεισών με placebo γυναικών γεγονός που καταδεικνύει 100% δραστηριότητα του εμβολίου. Προσωρινή προσβολή με τον ιό HPV 16 (θετικό μόνο σε μία επίσκεψη) ανιχνεύθηκε σε 6 γυναίκες στην ομάδα των εμβολιασθεισών και σε 27 γυναίκες στην ομάδα των εμβολιασθεισών με placebo. Η συχνότητα προσβολής από τον ιό (προσωρινή και εμμένουσα) είναι 0.6 για κάθε 100 γυναίκες στην ομάδα των εμβολιασθεισών και 6.3% στην ομάδα των εμβολιασθεισών με placebo. Αυτό

σημαίνει ότι η δραστηριότητα του εμβολίου είναι 91% ενάντια στη συχνότητα της προσβολής. Επιπροθέτως εμφανίστηκαν σε 44 γυναίκες CIN βλάβες μη σχετιζόμενες με τον HPV 16 και από τις δύο ομάδες (Koutsky et al., 2002).

Πρόσφατα δημοσιοποιήθηκαν τα αποτελέσματα από μία διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη εμβολίου HPV 18 L1 VLP's σε κλινική φάση I, σε 40 γυναίκες ηλικίας 16-23 ετών, από 3 διαφορετικά κολέγια (Merck Research Laboratories, West Point, PA), (Ault et al., in press). Οι γυναίκες ταξινομήθηκαν σε 2 ομάδες, εμβολιασθείσες και μη, σε αναλογία 2:1. Το εμβόλιο HPV 18 L1 VLP's χορηγήθηκε σε 3 δόσεις των 80 mg στους 0, 2 και 6 μήνες. Το αντικείμενο της μελέτης ήταν να καθοριστεί εάν ο εμβολιασμός θα προκαλούσε τίτλους αντισωμάτων HPV ≥ 200 Mpmu/ML σε παραπάνω από τις μισές εμβολιασθείσες. Όλες οι γυναίκες της ομάδας των εμβολιασθεισών ανέπτυξαν HPV 18 αντισώματα ένα μήνα μετά τη δεύτερη και τρίτη δόση του εμβολίου. Το 86% των εμβολιασθεισών ανέπτυξε HPV 18 αντισώματα > 200 μονάδων στους 3 μήνες ενώ το 100% των εμβολιασθεισών ανέπτυξε αυτές τις τιμές στους 7 μήνες. Ο τίτλος των αντισωμάτων αυξάνονταν μετά από κάθε επαναληπτική δόση του εμβολίου και ήταν 60 φορές υψηλότερος από τις γυναίκες που μολύνονταν από τον ιό με φυσικό τρόπο. Στο σημείο του εμβολιασμού εμφανίστηκε ερύθημα, συχνότερα στις εμβολιασθείσες με HPV από ό,τι στην ομάδα των placebo (40.7% και 7.7%, αντίστοιχα) και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική. Καμία άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια τοπική ή συστηματική δεν παρουσιάστηκε σε καμία ομάδα.

Η GlaxoSmith Kline Biologicals και η Medimmune (Suzich, 2004) έχει αναπτύξει ένα εμβόλιο για την πρόληψη του HPV 16 και HPV18 καθώς και τις σχετιζόμενες με αυτούς βλάβες. Το εμβόλιο αποτελείται από ισομερή HPV 16 L1 και HPV 18 L1 VLP's (20 μg το καθένα).

Σε μία πολυκεντρική μελέτη αποτιμήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του HPV 16,18 L1 VLP's εμβολίου για την πρόληψη της μόλυνσης με τον ιό (Harper, 2004). Σε αυτήν τη μελέτη διαρκείας 18-27 μηνών που έλαβε χώρα στη Βραζιλία και στη Β. Αμερική 1113 γυναίκες ηλικίας 15-25 ετών εξετάστηκαν μέσω test-pap, HPV DNA testing και μέτρησης αντισωμάτων κάθε 6 μήνες. Κάθε 3 μήνες η παρουσία του HPV DNA επιβεβαιώνονταν μέσω PCR. Για τον καθορισμό της ασφάλειας του εμβολίου οι γυναίκες κατέγραφαν τα συμπτώματά τους μετά τον εμβολιασμό για 7 ημέρες. Οι γυναίκες τα-

ξινόμηθηκαν σε δύο ομάδες, εμβολιασθείσες με HPV (366 γυναίκες) και εμβολιασθείσες με placebo (355 γυναίκες) και σε αυτές μετρήθηκαν οι τίτλοι των αντισωμάτων τους. Ο εμβολιασμός έγινε με βάση το πρωτόκολλο σε τρεις δόσεις καθώς και η μετέπειτα παρακολούθησή τους. Τοπική αντίδραση (87.6% στις placebo και 94% στις εμβολιασθείσες), πόνος και εξάντληση αποτέλεσαν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφηκαν. Η δραστηριότητα του εμβολίου για την πρόληψη HPV 16 ήταν 100% σε όλα τα δείγματα ενώ για HPV 16+ HPV 18 ήταν 90.9%. Η δραστηριότητα για την πρόληψη της εμμένουσας μόλυνσης από τον HPV 16,18 ήταν 100%. Στη μελέτη αυτή 6 γυναίκες στην ομάδα των placebo ανέπτυξαν εμμένουσα HPV 16 CIN 1 βλάβη ενώ καμία γυναίκα από την ομάδα των εμβολιασθεισών με HPV δεν ανέπτυξε τέτοια βλάβη.

Τα προφυλακτικά εμβόλια εισάγονται τώρα στη φάση III για να αποτιμηθεί η δραστηριότητά τους. Μία τέτοια μελέτη του NCI θα λάβει χώρα στην Κόστα Ρίκα σε μεγάλο δείγμα πληθυσμού.

Θεραπευτικά εμβόλια - κλινικές μελέτες

Εμβόλια με στόχο τις ογκοπρωτεΐνες E6,7 του HPV 16,18 είναι διαθέσιμες και χρησιμοποιούνται σε κλινικές μελέτες I,II σε προχωρημένο διηθητικό καρκίνο του τραχήλου ή και σε βλάβες HGSIL (πίνακας 1).

Οι κλινικές μελέτες που αφορούν τα θεραπευτικά εμβόλια παρουσιάζουν μεγάλα προβλήματα στην εφαρμογή τους. Για λόγους ηθικής δεοντολογίας, οι ερευνητές δεν επέτρεψαν στις γυναίκες που εμφρά-

νισαν ανώμαλο κυτταρολογικό επίχρισμα (κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης) να μην λάβουν θεραπεία, λόγω της μεγάλης πιθανότητας ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου. Λόγω αυτού χρησιμοποιήθηκε ένα πιο πρώιμο στάδιο όπως οι HGSIL βλάβες ως σημείο τερματισμού της κλινικής μελέτης (Hines et al., 1998). Άλλοι προτείνουν ακόμη και τις βλάβες CIN I ως τέτοιο σημείο. Εάν εφαρμοστεί κάτι τέτοιο, θα συμπεριληφθούν μεγάλα δείγματα ασθενών στη μελέτη αυτή αλλά η αποτίμηση της δραστηριότητας του εμβολίου θα παρουσιάσει προβλήματα. Οι χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις LGSIL οφείλονται σε μεγαλύτερη ποικιλία γονοτύπων του ιού, με αποτέλεσμα το εμβόλιο να μην είναι δραστικό, γεγονός που μπορεί να ξεπεραστεί εάν βρεθούν εμβόλια για πολλούς τύπους του ιού. Επίσης λιγότερο από το 1% των γυναικών που προσβάλλονται από τον τύπο 16 και έχουν αναπτύξει CIN I βλάβη θα αναπτύξουν διηθητικό καρκίνο ενώ παράγοντες που σχετίζονται με αυτό δεν έχουν καλά διασαφηνιστεί (www.cdc.gov/nchtp/std/reports_publications/99HPV_report.htm). Οι κλινικές μελέτες που αφορούν την πρόληψη της μόλυνσης δεν παρουσιάζουν αυτά τα προβλήματα.

Προβλήματα εφαρμογής εμβολίων

Τα αποτελέσματα από όλες τις δημοσιευμένες μελέτες είναι πολύ ενθαρρυντικά (Evans et al., 2001; Harro et al., 2001; Koutsky et al., 2002; Harper, 2004; Suzich, 2004; Jenkins, 2004; Tjalma et al., 2004; Ault et al., in press). Ωστόσο θα πρέπει να αποτιμηθούν στη φάση III με μακράς διάρκειας

Πίνακας 1: Θεραπευτικά Εμβόλια

Αντιγόνο	Αριθμός ασθενών	Κατάσταση ασθενών
HPV 16,18 E6 E7 πρωτεΐνη	8	Προχωρημένος διηθητικός καρκίνος
HPV 16,18 E6 E7 πρωτεΐνη	10	CIN III
HPV 16,18 E6 E7 πρωτεΐνη	14	Προχωρημένος διηθητικός καρκίνος
HPV 16,18 E6 E7 πρωτεΐνη	18	Μικροδιηθητικός καρκίνος τραχήλου
HPV 6-L2 E7	36	Οξυτενή κονδυλώματα
HPV 6-L2 E7 πρωτεΐνη	5	Προχωρημένος διηθητικός καρκίνος
HPV 16-E7 πεπτιδίο	15	Προχωρημένος διηθητικός καρκίνος
HPV 16-E7 πεπτιδίο	45	CIN II-III
HPV 16 πεπτιδίο	15	VIN
HPV 16-E7 πεπτιδίο	15	Υποτροπή διηθητικού καρκίνου τραχήλου

παρακολούθηση (Πίνακες 2,3) στηριζόμενοι στα πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα της 100% δραστηριότητας του εμβολίου HPV 16,18 L1 VLP's ενάντια στην εμμένουσα μόλυνση με τον τύπο 16,18 η GlaxoSmithkline ετοιμάζεται να περάσει το εμβόλιο στη φάση ΙΙΙ σε μεγάλο δείγμα πληθυσμού (28000). Η μελέτη αυτή είναι διπλή τυφλή πολυκεντρική σε έφηβες και νέες ηλικίας 15-25 ετών που εμβολιάζονται σε 3 δόσεις και με διάρκεια παρακολούθησης μεγαλύτερη των 48 μηνών. Θα λάβει χώρα στην Ευρώπη, Νότια Αμερική, Λατινική Αμερική, Ασία και στόχο έχει να αξιολογήσει πιο εκτενώς και σε μεγάλο δείγμα πληθυσμού. Επιπρόσθετα υποστηρικτικά στοιχεία για τη δραστηριότητα του εμβολίου, όσον αφορά την πρόληψη, θα έρθουν από τη μελέτη που θα διεξαχθεί στην Κόστα Ρίκα. Παρόλα, όμως, τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα από όλες τις δημοσιευμένες μελέτες, έχουν ανακύψει προβληματισμοί κατά την εφαρμογή των εμ-

βολίων αυτών και ερωτήματα που παραμένουν για απάντηση.

1. Είναι σημαντικό να αποτιμηθεί ποιο είναι το κατάλληλο σημείο τετρατισμού για τα HPV εμβόλια (προληπτικά). Ενα τέτοιο σημείο φαίνεται να είναι η εμμένουσα μόλυνση με τον ιό. Επειδή η HPV κλινική νόσος συμβαίνει μόνο σε ένα μικρό ποσοστό μολυσμένων από τον ιό γυναικών, η αποτίμηση της δραστηριότητας του εμβολίου βασίζεται στην προστασία ενάντια στη μόλυνση. Η εμφάνιση βλάβης CIN κατά τη διάρκεια της μόλυνσης σε μία γυναίκα που έχει εμβολιασθεί για ένα τύπο του ιού μπορεί να προκαλέσει έλλειψη προστασίας ή μόλυνση με άλλον τύπο ιού από αυτόν για τον οποίο εμβολιάστηκε. Γι'αυτό και θα χρειαστούν μεγάλα δείγματα πληθυσμού να συμπεριληφθούν σε προοπτικές μελέτες για να αποτιμηθεί η δραστηριότητα αυτών των εμβολίων (Af Geijersstam et al., 1998). Οι παρούσες μελέτες δείχνουν μία ασφάλεια και παραγωγή

Πίνακας 2: Προφυλακτικά Εμβόλια

Εταιρεία	Αντιγόνο Τύπος εμβολίου	Κλινική φάση
Medimmune Smith Kline Beecham (MEDI -501)	HPV 11 L1, VLPs	II
Medimmune Smith Kline Beecham (MEDI-503,504)	HPV 16,18 L1, VLPs	II, Ευρώπη, Ν.Αμερική, Λ.Αμερική, Ασία, 28000 γυναίκες
Merck	HPV 6-11-16-18 L1, VLPs	III, ΗΠΑ, Ευρώπη, Αυστραλία, Ν.Αμερική.
NCI	HPV 16 L1, VLPs	III, Κόστα Ρίκα, 15000 γυναίκες
Medigene	HPV 16 L1, E7	II

Πίνακας 3: Προφυλακτικά Εμβόλια και κλινικές μελέτες

Ερευνήτης	Κλινική φάση	Αντιγόνο Τύπος εμβολίου
Evans και συν. 2001	I, σε υγιείς εθελοντές	HPV 11 L1 VLP
Harro και συν. 2001	I, σε υγιείς εθελοντές	HPV 16 L1 VLP
Koutsky και συν. 2002	II, σε υγιείς εθελοντές	HPV 16 L1 VLP
Ault και συν. 2004	I, σε υγιείς εθελοντές	HPV 18 L1 VLP
Harper και συν. 2004	I, σε υγιείς εθελοντές	HPV 16, HPV 18 L1 VLP

υψηλού τίτλου εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του ιού. Παρόλα αυτά χρειάζεται παρακολούθηση για να δούμε εάν τα επίπεδα των αντισωμάτων παραμένουν σταθερά μετά από δεκαετίες ή χρειάζονται επαναληπτικές δόσεις. Μετά από μία μόλυνση εμφανίζονται αντισώματα τα οποία παραμένουν για δεκαετίες αλλά αυτά διακυμαίνονται. Επίσης δεν είναι γνωστό, μέχρι στιγμής, το ελάχιστο προστατευτικό επίπεδο των αντισωμάτων αυτών καθώς και η διάρκεια της προστασίας που παρέχουν τα εμβόλια αυτά. Ωστόσο, τα στοιχεία που ανακύπτουν από την παραγωγή αντισωμάτων από εμβόλια HPV L1 VLP's είναι πολύ ενθαρρυντικά και σε αυτά εμφανίζεται μόνο μία μικρή μείωση στους υψηλούς τίτλους των αντισωμάτων μετά από 6-8 μήνες. Για να είναι αποτελεσματικό ένα εμβόλιο θα πρέπει να παρέχει προστασία για 1-2 δεκαετίες. Πιθανόν να χρειάζεται αναμνηστική δόση μετά από 5-10 έτη.

2. Επίσης υπάρχει η πιθανότητα ανάπτυξης καινούργιων τύπων HPV ή τύπων που δεν επηρεάζονται από τα εμβόλια.

3. Οι τύποι του ιού που σχετίζονται με υψηλόβαθμες αλλοιώσεις και διηθητικό καρκίνο διαφέρουν από περιοχή σε περιοχή και γι'αυτό και η επιλογή των τύπων του ιού που θα συμπεριληφθούν σε ένα εμβόλιο είναι σημαντική παράμετρος (Clifford et al., 2003). Παρόλες όμως τις γεωγραφικές ποικιλίες, ο τύπος 16 είναι ο επικρατέστερος (40-58%). Οι τύποι 16, 18, 45, 31, 33 είναι υπεύθυνοι για το περισσότερο από το 84% όλων των διηθητικών καρκίνων. Γι'αυτό και αντισώματα ενάντια σε έναν τύπο HPV δεν προστατεύουν από άλλον τύπο του ιού, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την εφαρμογή πολυδύναμων εμβολίων. Για να είναι αποτελεσματικά τα εμβόλια στο 80% του πληθυσμού, θα πρέπει να περιέχουν VLP's από τους συχνότερους τύπους του ιού της κάθε περιοχής ή χώρας (Lowy and Frazer, 2003). Ένα εμβόλιο που περιέχει τους 8 πιο συχνούς τύπους του ιού, δυνητικά παρέχει 95% προστασία από το διηθητικό καρκίνο (Munoz et al., 2003).

4. Παρόλα αυτά όμως ο συνδυασμός πολλών τύπων σε ένα εμβόλιο μπορεί να είναι προβληματικός. Αποτελεί ερώτημα το πόσο διαφορετικοί τύποι μπορούν να συμπεριληφθούν, δεδομένου ότι ο κάθε τύπος απαιτεί ένα ικανό ποσό αντιγόνου.

5. Σύμφωνα με μία θεωρία, όταν ένα εμβόλιο παρέχει προστασία σε μερικούς τύπους, αλλά όχι σε όλους, κάποιοι άλλοι ογκογόνοι ιοί μπορεί να εμφανιστούν και να αντικαταστήσουν το κενό που δημιουργείται στο οικοσύστημα. Γι'αυτό μπορεί ένα

πολυδύναμο εμβόλιο που περιέχει τους πιο συχνούς τύπους του ιού να ελαττώσει την ανάγκη για κολποσκόπηση και θεραπεία αλλά τα προγράμματα screening θα πρέπει να συνεχίζονται, εκτός εάν τα εμβόλια αποδειχθούν πολύ αποτελεσματικά σε μεγάλα δείγματα πληθυσμού. Επίσης πολλοί άλλοι τύποι του ιού, οι οποίοι δεν προκαλούν διηθητικό καρκίνο μπορεί να προκαλέσουν βλάβες CIN και γι'αυτό προγράμματα μαζικού screening εξακολουθούν να είναι αναγκαία. Είναι σαφές ότι πολλοί τύποι του ιού μπορεί να ανιχνευθούν στην ίδια γυναίκα. Ωστόσο δεν είναι ξεκάθαρο εάν αυτοί οι διαφορετικοί τύποι μπορούν να αντιδρούν μεταξύ τους και να επηρεάζουν τη μόλυνση από άλλους ιούς και αυτό έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών μελετών. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι η μόλυνση με τον τύπο 6 αντιδρά με τον τύπο 16 στην εμφάνιση της τραχηλικής καρκινογένεσης. Περαιτέρω μελέτες χρειάζονται για να αποσαφηνίσουν αυτό το θέμα (Luostarinen et al., 1999).

6. Ορισμένοι ερευνητές έχουν προτείνει να συμπεριληφθούν και οι τύποι των οξυτενών κονδυλωμάτων 6,11 στο πολυδύναμο εμβόλιο εξαιτίας της προστασίας που θα παρέχουν εναντίον των κονδυλωμάτων στους άντρες έτσι ώστε και αυτοί να έχουν ένα κίνητρο να εμβολιαστούν (Bosch et al., 1995; Duggan-Keen et al., 1998).

7. Ένα ελπιδοφόρο εύρημα είναι ότι η L2 πρωτεΐνη προκαλεί εξουδετερωτικά αντισώματα για ομόλογους και ετερόλογους τύπους του ιού. Ωστόσο θα πρέπει να αποσαφηνιστεί εάν η L2 έχει αποτελεσματικότητα στο να προλαμβάνει τις λοιμώξεις (Roden et al., 2000). Θεωρητικά κάτι τέτοιο θα ελάττωνε την ανάγκη για πολυδύναμο εμβόλιο.

8. Ένα άλλο σχετιζόμενο με αυτό ερώτημα που θα πρέπει να απαντηθεί είναι εάν αυτό θα είχε επίδραση σε άλλους τύπους του ιού που δεν σχετιζόταν με τον τράχηλο της μήτρας.

9. Η προτιμώμενη οδός χορήγησης για τα εμβόλια είναι σημαντική παράμετρος. Ο ιός εισέρχεται στον οργανισμό μέσω των κυττάρων του βλεννογόνου και δεν διασπείρεται συστηματικά. Γι' αυτό και τα εμβόλια για να είναι αποτελεσματικά θα πρέπει να προκαλούν βλεννογονική ανοσία τοπικά, εκκρίνοντας IgA τοπικά επιπροσθέτως από τη συστηματική ανοσία που θα προλάβει τη μόλυνση από τον ιό (Davidson et al., 2002). Ωστόσο, υπάρχουν στοιχεία που καταδεικνύουν ότι η έκθεση ενός αντιγόνου σ'ένα σημείο της επιφάνειας ενός βλεννογόνου (π.χ. μύτη, στο γαστρεντερικό σωλήνα) μπορεί να διεγείρει ανοσολογική απάντηση σ'ένα απομακρυσμένο σημείο ενός άλλου βλεννογόνου (π.χ. τράχη-

λος ή κόλπος). Ερευνητές μελετούν εάν η οδός χορήγησης από το στόμα ή από τη μύτη προκαλεί πιο αποτελεσματική ανοσοποίηση στην έκκριση αντισωμάτων από την ενδομυϊκή χορήγηση του εμβολίου. Παρόλο που είναι απλούστερα και οικονομικότερα τα εμβόλια αυτά δεν μπορούν να παράγουν μακράς διάρκειας ανοσολογική απάντηση.

10. Ο σωστός χρόνος εμβολιασμού και η διάρκεια της προστασίας από αυτό είναι επίσης ένα άλλο θέμα ενδιαφέροντος και περαιτέρω μελέτης. Ο HPV είναι ένα σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα (Brinton, 1992). Για να είναι αποτελεσματικό το εμβόλιο θα πρέπει να χορηγείται πριν την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας. Φαίνεται να είναι πιο σωστό να χορηγείται το εμβόλιο κατά την παιδική ηλικία προσθέτοντας μία επαναληπτική δόση στην εφηβεία. Μέχρι στιγμής από τις κλινικές μελέτες που έχουν λάβει χώρα φαίνεται ότι για να είναι αποτελεσματικό το προφυλακτικό εμβόλιο θα πρέπει να χορηγείται στην ηλικία των 12 ετών σε ενέσιμη μορφή.

11. Για να είναι αποτελεσματικό ένα πρόγραμμα εμβολιασμού θα πρέπει να συνοδεύεται από ένα επιμορφωτικό πρόγραμμα όσον αφορά τη μετάδοση του ιού. Όταν οι γυναίκες-μητέρες ενημερώθηκαν για την αξία του εμβολίου και τη μετάδοση του ιού, επέτρεψαν στις κόρες τους να εμβολιαστούν σε ποσοστό 84% και να συμπεριληφθούν στις κλινικές αυτές μελέτες.

12. Για να μειωθεί η συχνότητα μετάδοσης του ιού είναι λογικό ότι το εμβόλιο θα πρέπει να χορηγείται και στους άντρες αν και αυτοί σπάνια νοσούν. Η φυσική ιστορία της μόλυνσης από τον ιό στους άντρες αποτελεί θέμα διαμάχης. Μέχρι στιγμής υπάρχουν λίγα διαθέσιμα στοιχεία που να αφορούν την ανοσολογική ανταπόκριση του ιού στους άντρες, δεδομένου ότι τώρα άρχισαν τέτοιες μελέτες. Είναι αναμενόμενο βέβαια ότι η ανοσοποίηση με εμβόλια στους άντρες θα προκαλέσει ανοσολογική απάντηση ανάλογη των γυναικών. Ακόμη όμως δεν έχει μελετηθεί εάν ο αντρικός πληθυσμός προστατεύεται από τη μόλυνση και τη νόσο την οφειλόμενη από τον ιό.

13. Ειδικές ομάδες είναι οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς, που εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μόλυνσης και ανάπτυξης της νόσου. Ειδικές μελέτες θα πρέπει να γίνουν για να αποτιμηθεί το αναμενόμενο όφελος σε αυτές τις ομάδες πληθυσμού. Επίσης θα πρέπει να γίνουν μελέτες για το ποιες κατηγορίες πληθυσμών αφορά το εμβόλιο αυτό. Ο κίνδυνος προσβολής στη ζωή ενός ατόμου είναι 60-80% ενώ το 55-92% των γυναικών που

έχουν προσβληθεί θα αναπτύξουν αντισώματα. Στη μεγαλύτερη πλειονότητα του πληθυσμού ακόμη και στις γυναίκες που έχουν ελεγχθεί δεν θα αναπτυχθεί διηθητικός καρκίνος. Γι' αυτό μόνο ορισμένες γυναίκες θα ωφεληθούν από την προστατευτική δράση ενός τέτοιου τύπου εμβολίου. Από την άλλη μεριά το κόστος του screening μπορεί να ελαττωθεί δραματικά, εάν ένα αποτελεσματικό εμβόλιο γίνει ευρέως διαθέσιμο καθώς θα έχουμε οφέλη από το μεγάλο πληθυσμό που δεν θα ελεγχθεί. Ωστόσο λόγω του μεγάλου χρόνου που μεσολαβεί από τη μόλυνση έως την ανάπτυξη του διηθητικού καρκίνου θα πάρει αρκετά χρόνια για να αποτιμηθεί η δραστηριότητα του εμβολίου στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης του διηθητικού καρκίνου. Τα συνδυασμένα εμβόλια θεωρητικά μπορεί να μας δώσουν αποτελέσματα σε λιγότερο χρόνο.

14. Για να είναι εφαρμόσιμα τα εμβόλια θα πρέπει να είναι οικονομικά, εύκολα στην παραγωγή τους και να παραμένουν σταθερά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Οι αναπτυσσόμενες χώρες έχουν μία αυξημένη συχνότητα διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας με πτωχή επιβίωση. Το screening που εφαρμόζεται στις αναπτυγμένες χώρες δεν είναι δυνατόν να εφαρμοστεί στις χώρες ειδικά του τρίτου κόσμου (Jenkins, 2001; Parkin et al, 2002). Γι' αυτό και οι χώρες αυτές φαίνεται ότι θα ωφεληθούν περισσότερο από το εμβόλιο. Προβλήματα που ανακύπτουν όπως το υψηλό κόστος εμβολιασμού μπορούν να ξεπεραστούν.

Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα από όλες τις δημοσιευμένες μελέτες είναι πολύ ενθαρρυντικά όσον αφορά στην πρόληψη της μόλυνσης με τον ιό HPV, με δραστηριότητα που αγγίζει το 100%. Ωστόσο, η δραστηριότητα θα πρέπει να αποτιμηθεί σε μεγαλύτερα δείγματα πληθυσμού και μεγαλύτερο χρονικό διάστημα παρακολούθησης. Ο χρόνος εμβολιασμού, η προτιμώμενη οδός χορήγησης του εμβολίου, η διάρκεια προστασίας, η πιθανή ανάγκη αναμνηστικής δόσης, η ανάγκη ενός πολυδύναμου εμβολίου, η συμμετοχή του αντρικού πληθυσμού στον εμβολιασμό και η παραγωγή οικονομικού εμβολίου για τις αναπτυσσόμενες χώρες αποτελούν αντικείμενο μελέτης.

Prophylactic and therapeutic vaccines against HPV infection

S. Kontou, K. Xaidogiannos, M. Trianti, E. Salamalekis

3rd Gynecological Department of Athens University,
"Attikon" Hospital, Athens, Greece

Correspondence: Sofia Kontou,
11 Theotoki str., 185 38 Pireus, Greece
Tel: 210 4517 673, 210 4284 406
Fax: 210 4517 673

Summary

Persistent infection with one of the oncogenic HPV types is necessary for the development of cervical cancer. The role of HPV in cervical carcinogenesis and their immune response have created expectations for prevention. Vaccines based on the induction of neutralizing antibodies against the HPV structural proteins L1 and L2 are termed "prophylactic". Vaccines based on the induction of cellular immunity directed against cells expressing viral proteins are termed therapeutic and intended to induce regression of HPV associated lesions. Combined or chimeric vaccines are designed to have the ability to both protect against HPV infection and induce regression of HPV associated lesions. The results of all published HPV vaccine studies are extremely encouraging. First of all, the results have to be confirmed in larger phase III clinical trials with long-term follow up. The preferred delivery route of vaccine administration, the optimal timing of vaccination, the duration of protection of vaccine-induced immunity, the need of multivalent vaccines are also a major interest of further study.

Key words: human papillomavirus, vaccination, prophylactic vaccine, therapeutic vaccine, screening, cervical cancer

Βιβλιογραφία

Af Geijersstam, V., Kibur, M., Wang, Z. et al. (1998) Stability over time of serum antibody levels to human papillomavirus type 16. *J. Infect. Dis.* 177,1710-1714.
American Cancer Society home page. Available from <http://www.cancer.org>.
Arrand, J. (1994) Molecular papillomaviruses. In: Stern, P.L., Stanley, M.A., eds. *Human Papillomaviruses and Cervical Cancer: Biology and Immunology*. Oxford University Press, 28-40.
Arbyn, M. and Temmerman, M. (2002) Belgian Parliament calls for organized cervical cancer screening and HPV research throughout Europe. *Lancet Oncol.* 3,74.
Ault, K.A., Giuliano, A.R., Edwards, R.P. et al. A phase I study to evaluate a human papillomavirus (HPV) type

18 L1 VLP vaccine. *Vaccine* (in press).
Awady, M.K., Kaplan, J.B., O'Brien, S.J. and Burk, R.D. (1987) Molecular analysis of integrated human papillomavirus 16 sequences in the cervical cancer cell line Si-Ha. *Virology*, 159,389-398.
Bosch, F.X., Lorincz, A., Munoz, N. et al., (2002) The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin. Pathol.* 55,244-265.
Bosch, F.X., Manos, M.M., Munoz, N., et al., (1995) Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *Nat. Cancer Inst.* 87,796-802.
Brinton, L.A. (1992) Epidemiology of cervical cancer-overview. *IARC Sci. Publ.* 119,3-23.
Choo, K.B., Pan, C.C. and Han, S.H. (1987) Integration of human papillomavirus typ 16 into cellular DNA of cervical carcinoma: preferential deletion of the E2 gene and invariable retention of the long control region and the E6/E7 open reading frames. *Virology*, 161,259-261.
Clifford, G., Smith, J., Aguado, T. and Franceschi, S. (2003) Comparison of HPV types distribution in high grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br. J. Cancer*, 89,101-105.
Coleman, N., Birley, H.D., Renton, A.M. et al. (1994) Immunological events in regressing genital warts. *Am. J. Clin. Pathol*, 102,768-774.
Crum, C.P. (2002) The beginning of the end for cervical cancer? *N. Engl. J. Med.* 347,1703-1705.
Davidson, E.J., Kitchener, H.C. and Stern, P.L. (2002) The use of vaccines in the prevention and treatment of cervical cancer. *Clin. Oncol.* 14,193-200.
Depuydt, C.E., Vereecken, A.J., Salembier, G.M. et al. (2003) Thinlayer liquid-based cervical cytology and PCR for detecting and typing human papillomavirus DNA in Flemish women. *Br. J. Cancer*, 88,560-566.
Duggan-Keen, M.F., Brown, M.D., Stacey, S.N. and Stern P.L. (1998) Papillomavirus vaccines. *Frontiers in Bioscience* 3,1192-1208. Available online at www.bioscience.org/1998/v3/d/duggan/d1208.htm.
Evans, T.G., Bonnez, W., Rose, R.C. et al. (2001) A phase 1 study of recombinant virus like particle vaccine against human papillomavirus type 11 in healthy adult volunteers. *J. Inf. Dis.*, 183,1485-1493.
Franco, E.L. (2003) Chapter 13: primary screening of cervical cancer with human papillomavirus tests. *J. Natl. Cancer. Inst. Monogr.*, 31,89-96.
Galloway, D.A. (1998) Is vaccination against human papillomavirus a possibility? *Lancet*, 351 (suppl III),22-24.
Galloway, D.A. (2003) Papillomavirus vaccines in clinical trials. *Lancet, Infect Dis.* 3,469-475.
Goodman, A. and Wilbur, D.C. (2003) Case records of the Massachusetts Gneral Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 32-2003. A 37-year-old woman with atypical squamous cells on a Papanicolaou smear. *N. Engl. J. Med.* 349,1555-1564.
Hagensee, M.E., Yaegashi, N. and Galoway, D.A. (1993) Self-assembly of human papillomavirus type 1 capsids by expression of the L1 protein alone or by coexpression of the L1 and L2 capsid proteins. *JvIROl* 67,315-322.
Harper, D.M. (2004) HPV 16/18 L1 VLP cervical cancer vaccine pilot efficacy results. Presentation International Papillomavirus Society. Mexico City, 20 February

- 2004 to 26 February 2004.
- Harro, C.D., Pang, Y.Y., Roden, R.B. et al. (2001) Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus particle vaccine. *J. Natl. Cancer Inst* 93,284-292.
- Hines, J.F., Ghim, S.J. and Jenson, A.B. (1998) Prospects for human papillomavirus vaccine development: emerging HPV vaccines. *Curr. Opin. Obst. Gynecol.* 10,15-19.
- Hinkula, M., Pukkala, E., Kyyronen, P. et al. (2004) A population-based study on the risk of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia among grand multiparous women in Finland. *Br. J. Cancer* 90,1025-9.
- Jenkins, D. (2001) Diagnosing human papillomaviruses: recent advances. *Curr. Opin. Dis.* 14,53-62.
- Jenkins, D. (2004) Phase III Efficacy trials. Presentation 21st International Conference of the International Papillomavirus Society. Mexico City, 20 February 2004 to 26 February 2004.
- Kawana, K., Yasugi, T., Kanda, T. et al. (2003) Safety and immunogenicity of a peptide containing the cross-neutralization epitope of HPV 16 L2 administered nasally in healthy volunteers. *Vaccine*, 21,4256-4260.
- Kirnbauer, R., Booy, F., Cheng, et al., (1992) Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89,12180-12184.
- Koutsky, L.A., Ault, K.A., Wheeler, C.M. et al. (2002) Proof of principle study investigators. A control-led trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N. Engl. J. Med.* 347,1645-1651.
- Liu, J.S., Kuo, S.R., Broker, T.R. and Chow, L.T. (1995) The functions of human papillomaviruses type 11 E1,E2 and E2C proteins in cell-free DNA replication. *J. Biol. Chem.* 270,27283-27291.
- Lowy, D.R. and Frazer, I.H. (2003) Chapter 16: prophylactic human papillomavirus vaccines. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 31,111-116.
- Lowy, D.R. and Schiller, J.T. (1998) Papillomaviruses and cervical cancer: pathogenesis and vaccine development. *J. Nat. Cancer Inst. Monogr.* 23,27-30.
- Lowy, D.R. and Schiller, J.T. (1998) Papillomaviruses prophylactic vaccine prospects. *Biochimica Acta.* 1423,M1-M8.
- Luostarinen, T., Geijersstam, V., Bjorge, T. et al. (1999) No excess risk of cervical carcinoma among women seropositive for both HPV and 16 HPV6/11. *Int. J. Cancer* 80,818-822.
- McDougall, J.K. (1996) HPV immortalization and transformation. In :Lacey, C., ed. *Papillomavirus Reviews: Current Research on Papillomaviruses*. Leeds University Press, 47-53.
- Mc Neil, C. (1997) HPV Vaccine treatment trials proliferate, diversity. *J. Natl. Cancer Inst.* 89,280-281.
- Munoz, N., Bosch, F.X., de Sanjose, S. et al. (2003) Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 348,518-527.
- Naedelli-Haefliger, C., Roden, R.B., Benyacoub, J. et al. (1997) Human papillomaviruses type 16 virus like particles expressed in attenuated *Salmonella typhimurium* elicit mucosal and systemic neutralizing antibodies in mice. *Infect. Immun.* 65,3328-3336.
- NIAID Task Force on Immunology, (1998) Report of the NIAID Task Force on Immunology. U.S. Department of Health Human Services, Bethesda, MD.
- Parkin, D.M., Bray, F.I. and Devesa, S.S. (2001) Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur. J. Cancer*, 37,S4-S66.
- Parkin, D.M., Ferlay, J., Hamdi-Cherif, M. et al. (2003) *Cancer in Africa : Epidemiology and Prevention*. Lyon :IARC Scientific Publications, No 153.
- Parkin, D.M.,Whelan, S.L., Ferlay, J., et al. (2002) *B.Cancer Incidence in five Continents*. Lyon: IARC Scientific Publications, No. 155.
- Parr, M.B. and Parr, E.L. (1985) Immunohistochemical localization of immunoglobulins A, G and M in the mouse female genital tract. *J. Reprod. Fertil.* 74,361-370.
- Pecoraro, G., Morgan, D. and Defendi, V. (1989) Differential effects of human papillomaviruses type 6, 16 and 18 DNAs on immortalization and transformation of human cervical epithelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86,563-567.
- Pfister, H. and Fuchs, P.G. (1987) Papillomaviruses: particles, genome organization and proteins. In: Syrjanen, K., Gissmann, L., Koss, L.G., eds. *Papillomaviruses and Human Disease*. Berlin: Springer- Verlag, 1-18.
- Pisani, P., Parkin, D.M., Bray, F. and Ferlay, J. (1999) Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int. J. Cancer*, 83,18-29.
- Rock, C.L., Michael, C.W., Reynolds, R.K. and Ruffin, M.T. (2000) Prevention of cervix cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 33,169-85.
- Roden, R.B., Yutzy, V.I. W.H., Fallon, R., et al. (2000) Minor capsid protein of human genital papillomaviruses contains sudominan, cross-neutraling epitopes. *Virology*, 270,254-257.
- Romanczuk, H. and Howley, P.M. (1992) Disruption of either the E1 or the E2 regulatory gene of human papillomavirus type 16 increases viral immortalization capacity. *Proc. Natl. Acad. Si. USA*, 89,3159-3163.
- Sawaya, G.F., McConnell, K.J., Kulasingam, S.L. et al. (2003) Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N. Engl. J. Med.* 349,1501-1509.
- Schiffman, M.H., Bauer, H.M., Hoover, R.N. et al. (1993) Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J. Natl. Cancer Inst.* 85,958-964.
- Schiffman, M. and Castle, P.E. (2003) Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 127,930-934.
- Schiffman, M.H. (1994) Epidemiology of cervical human papillomaviruses infections. In: Zur Hausen, H. ed. *Human Pathogenic Papillomaviruses. Current Topics in Microbiology and Immunology*. Berlin: Springer Verlag, 55-81.
- Schwarz, E., Freese, U.K., Gissmann, L. et al. (1985) Structure and transription of human papillomaviruses sequences in cervical cells. *Nature*, 314,111-4.
- Suzich, J.A. (2004) Selection of vaccine candidate. Presentation 21st International Conference of the International

- al Papillomavirus Society. Mexico City, 20 February 2004 to 26 February 2004.
- Thapar, M.A., Parr, E.L. and Parr, M.B. (1990) Secretory immune responses in mouse vaginal fluid after pelvic, parenteral or vaginal immunization. *Immunology*, 70,121-125.
- Tjalma, W.A.A., d'Hauwers, K.W., Depuydt, C.E. et al. (2004) Primary prevention of cervical intraepithelial neoplasia and cancer by humwn pwpillomwvirus vaccines. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 4, 39-50.
- U.S. Centers for Disease Control, Division of Sexually Transmitted Diseases. Prevention of genital HPV infection and sequelae: report of an external consultants' meeting, December 1999. Available online at www.cdc.gov/nchtp/dstd/reports_publications/99HPVreport.htm.
- Van Driel, W.J, Kenter G.G., Fleuren G.J., Melief, C.J. and Trimbos, B.J. (1999) Immunotherapeutic strategies for cervical swuamous carcinoma. *Cur. Ther. Issues Gynec. Cancer*, 13,259-271.
- White, A.E., Livanos, E.M. and Tisty, T.D. (1994) Differential disruption of genomic integrity and cell cycle regulation in normal human fibroblasts by the HPV oncoproteins. *Genes*, 8,666-677.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 8/2/2005 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 22/4/2005