

Χρήση Εμβολιασμού στην Πρόληψη Εμφάνισης Καρκίνου της Μήτρας

Ζωή Αγγελοπούλου,¹ Γεωργία Καραγκούνη,² Ελένη Κωτσάκου³

Vaccination Use in the Prevention of Uterine Cancer

Abstract at the end of the article

¹Νοσηλεύτρια MSc,
Νοσοκομείο «Μητέρα», Αθήνα
²Μαία
³Μαία MSc,
Νοσοκομείο «Μητέρα», Αθήνα
Νοσοκομείο «Μητέρα», Αθήνα

Εισαγωγή: Οι έως τώρα παραδοσιακά θεραπευτικές προσεγγίσεις του καρκίνου αποτελούν τις σημαντικότερες τεχνικές αντιμετώπισης, με σημαντικά αποδεκτά ποσοστά ανταπόκρισης και βελτίωσης στην επιβίωση των ασθενών με καρκίνο, αλλά σε γενικές γραμμές δεν έχουν επιλεκτική και απόλυτα εξειδικευμένη δράση, προκαλώντας κυτταροτοξικότητα τόσο σε φυσιολογικά όσο και σε καρκινικά κύτταρα καθιστώντας τη δράση τους συχνά μη ανεκτή. Οι σημαντικές πρόοδοι που έχουν επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια στην κατανόηση της βιολογίας του καρκίνου επέτρεψαν την εφαρμογή στοχευμένων θεραπειών κατά συγκεκριμένων μοριακών στόχων. Η ιδιαιτερότητα λοιπόν αυτή αποσκοπεί στη βελτίωση της στόχευσης του συγκεκριμένου όγκου και επομένως στην κατανόηση του μηχανισμού κυτταροτοξικότητας κατά των φυσιολογικών κυττάρων. Η επαγωγή λοιπόν και η συνεχιζόμενη μελέτη ανάπτυξης εμβολίων κατά του καρκίνου αναμένεται να οδηγήσει στη δημιουργία εξειδικευμένης ανοσολογικής μνήμης, με αποτέλεσμα την πρόληψη της πιθανής υποτροπής του όγκου. **Σκοπός:** Ανάλυση της απόδοσης των στρατηγικών εμβολιασμού για τους ασθενείς με καρκίνο σε τρέχουσες κλινικές δοκιμές, δίνοντας έμφαση σε πιθανές μελλοντικές κατευθύνσεις σχετικά με την πρόληψη και τον εν δυνάμει περιορισμό της νόσου. **Υλικό και Μέθοδος:** Διεξήχθη περιεκτική αναζήτηση στις βιβλιογραφικές βάσεις Medline, ScienceDirect, HEAL-Link κατά το χρονικό διάστημα 2000–2011, χρησιμοποιώντας τους ακόλουθους όρους: “Cancer”, “cervical cancer”, “HPV”, “HPV E6”, “HPV E7”, “therapeutic vaccines” και “DNA vaccines”. Ειδικότερα, επιλέχθηκαν και αναλύθηκαν 45 μελέτες. **Αποτελέσματα:** Τα εμβόλια για τον ιό HPV έχουν δείξει καλύτερη αποτελεσματικότητα, σε ποσοστό 90% στην πρόληψη των επίμονων λοιμώξεων από τον ιό HPV και στον έλεγχο των προκαρκινικών αλλοιώσεων, που προκαλούνται από τους γονότυπους 6, 11, 16 και 18 HPV, έως και 5 έτη μετά από τη λοίμωξη με HPV σε γυναίκες και άνδρες. **Συμπεράσματα:** Η ανάλυση υπέδειξε ότι συνδυασμός των τρεχουσών πρακτικών πρόληψης με προφυλακτικό εμβολιασμό γυναικών αλλά και ανδρών για τις μορφές καρκίνου που προκαλούνται από τους ιούς των ανθρωπίνων θηλωμάτων είναι πολύ επωφελής, ελπιδοφόρος και πιθανόν καθοριστικός για την εξέλιξη της νόσου.

Λέξεις ευρετηρίου: Εμβόλια DNA, HPV, HPV E6, HPV E7, θεραπευτικός εμβολιασμός, καρκίνος, καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

Υποβλήθηκε: 14.3.2014
Επανυποβλήθηκε: 7.11.2014
Εγκρίθηκε: 11.12.2014

Υπεύθυνη αλληλογραφίας:
Ζωή Αγγελοπούλου
Σουφλίου 6, 106 81 Αθήνα
Τηλ.: 6973 244 742
e-mail: zoula1985@yahoo.gr

Εισαγωγή

Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

Οι σημαντικές πρόοδοι που έχουν επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια στην κατανόηση της βιολογίας του καρκίνου επέτρεψαν την εφαρμογή στοχευμένων θεραπειών κατά συγκεκριμένων μοριακών στόχων. Ένα πρόσθετο μέσο βελτίωσης της επιθετικότητας ενός όγκου μπορεί να ασκηθεί από την ενεργητική ανοσοποίηση με ένα μη τοξικό θεραπευτικό παράγοντα, δυνητικά ικανό να προκαλέσει ανοσολογική απόκριση κατά του όγκου σε ασθενείς, τόσο σε αυτούς με πρωτοπαθείς όγκους όσο και σε εκείνους με μεταστάσεις.^{1,2}

Η επαγωγή λοιπόν και η συνεχιζόμενη μελέτη ανάπτυξης εμβολίων κατά του καρκίνου αναμένεται να οδηγήσει στη δημιουργία εξειδικευμένης ανοσολογικής μνήμης, με αποτέλεσμα την πρόληψη της πιθανής υποτροπής του όγκου. Μέχρι σήμερα έχει διαπιστωθεί ένας σημαντικός αριθμός από αντιγόνα που αναγνωρίζονται στα κύτταρα του όγκου από τα εξειδικευμένα Τ-λεμφοκύτταρα.

Τα ανθρώπινα καρκινικά αντιγόνα μπορούν να χωριστούν σε (α) ατομικά (π.χ. έπειτα από τυχαίες μεταλλάξεις που συμβαίνουν στο γονίδιο *cdk4* σε περιπτώσεις μελανώματος), (β) ειδικά αντιγόνα του όγκου (π.χ. σε εκείνα που προκύπτουν έπειτα από μεταλλάξεις ή αντισώματα του ιού, όπως στην περίπτωση του ιού HPV16 στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας) ή (γ) αντιγόνα διαφοροποίησης (π.χ. η περίπτωση του PSA στον καρκίνο του προστάτη).

Οι περισσότερες από τις πρωτεΐνες του καρκίνου είναι αυτο-αντιγόνα. Έτσι, η πρόκληση που καλούμαστε να μελετήσουμε είναι η δημιουργία εμβολίων κατά του καρκίνου με την προϋπόθεση να διαταραχθεί η ενδεχόμενη ανοσολογική ανοχή προς τα αντιγόνα του όγκου, χωρίς να προκαλούνται σημαντικές αυτοάνοσες αντιδράσεις που είναι επιβλαβείς για τον υγιή ιστό.^{2,3}

Επομένως, ο εμβολιασμός σε ασθενείς με καρκίνο θα πρέπει να είναι ικανός να μπορεί να προκαλέσει την ενεργοποίηση των CD8+ κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων (CTLs), ώστε αυτά να απορρίψουν, ως ξένα, τα καρκινικά κύτταρα μέσω της αναγνώρισης των σχετιζόμενων με τον όγκο αντιγονικών (TAA) επιτόπων, που υπάρχουν στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων.³

Το 2008, η επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατέτασσε αυτή τη μορφή του καρκίνου ως την τρίτη πιο κοινή μορφή καρκίνου στις γυναίκες που διαμένουν στις ΗΠΑ. Οι ετήσιοι ρυθμοί της νόσου έχουν μειωθεί κατά 75% ή περισσότερο κατά τον τελευταίο μισό αιώνα, λόγω της εισαγωγής της τακτικής του προσυμπτω-

ματικού ελέγχου του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας με την αντίστοιχη κυτταρολογική εξέταση (δοκιμασία κατά Παπανικολάου, test Pap).^{4,5}

Η μείωση του ποσοστού εμφάνισης του τραχήλου της μήτρας, σε περιπτώσεις όπου έχουν εφαρμοστεί επιτυχή προγράμματα κυτταρολογίας, πρέπει να θεωρηθεί μία από τις μεγαλύτερες επιτυχίες στην πρόληψη της νόσου του καρκίνου μέχρι σήμερα.^{4,5}

Ωστόσο, υπάρχει μια άνηση επιβάρυνση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Παγκόσμια, >80% του συνόλου των 500.000 ετήσιων περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας συμβαίνουν στις αναπτυσσόμενες χώρες. Στις ΗΠΑ, η ετήσια συχνότητα εμφάνισης είναι περίπου 11.000 περιπτώσεις καρκίνων του τραχήλου, με ποσοστό >60% των περιπτώσεων να συμβαίνουν σε πληθυσμούς υποεξυπηρετούμενων γυναικών. Τα ετήσια ποσοστά στους εν λόγω πληθυσμούς είναι 1,5–4 φορές υψηλότερα σε σχέση με τον αντίστοιχο πληθυσμό ίδιας ηλικίας, με ποσοστό εμφάνισης 8,4 γυναικών ανά 100.000.^{4,5}

Ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) και η αιτιολογική συσχέτιση με την εμφάνιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

Οι λοιμώξεις του τραχήλου της μήτρας από των ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων ~ ορότυπο 15, σχετίζονται με την εμφάνιση καρκίνου (καρκινογόνο ή υψηλού κινδύνου) σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και φαίνεται να αποτελεί σημαντική προϋπόθεση εμφάνισης σε παγκόσμιο επίπεδο.⁶

Ένα νέο πρότυπο καρκινογένεσης του τραχήλου της μήτρας αντικαθιστά ένα παλαιότερο μοντέλο σχετικά με την παθολογία της σταδιακής εξέλιξης από χαμηλής διαφοροποίησης, σε υψηλής ποιότητας μορφολογικές αλλαγές και οι εν λόγω μεταβολές μπορούν να συνοψιστούν σε τέσσερα διακριτά στάδια: (α) λοίμωξη με τον ιό HPV, (β) HPV εμμένουσα λοίμωξη, (γ) εξέλιξη της εμμένουσας λοίμωξης του τραχήλου της μήτρας σε προκαρκινικό στάδιο, καθώς και (δ) διατήρηση και εξέλιξη σε καρκινοματώδη κατάσταση.^{6,7}

Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο ιός HPV είναι το πλέον κοινό σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα. Οι περισσότερες HPV-λοιμώξεις, περιλαμβανομένων των καρκινογόνων γονοτύπων του HPV, είναι συνήθως παροδικές και υποχωρούν μέσα σε 6–12 μήνες, προκαλώντας μερικές φορές ήπιες μορφολογικές μεταβολές. Σε γενικές γραμμές, μπορεί να λεχθεί ότι οι καρκινογόνοι γονότυποι του HPV είναι τα απαραίτητα, αλλά συγχρόνως κοινά αιτία εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.⁸

Μοριακή βιολογία και μοριακή παθογένεση του ιού HPV που προκαλεί την εμφάνιση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

Ο HPV είναι ένας ιός DNA. Το γονιδίωμά του περιέχει περίπου 8.000 ζεύγη βάσεων, τα οποία κωδικοποιούν δύο κατηγορίες πρωτεϊνών: τις πρώιμες και τις όψιμες πρωτεΐνες.⁹ Οι πρωτεΐνες L1 και L2 είναι δομικά συστατικά του ιικού καψιδίου, ενώ οι πρωτεΐνες E1, E2, E4, E5, E6 και E7 είναι ζωτικής σημασίας ρυθμιστές του κύκλου ζωής του ιού. Οι πρωτεΐνες E1 και E2 ρυθμίζουν την αντιγραφή του DNA του ιού, ενώ η E2 ελέγχει την ιογενή μεταγραφή του RNA. Στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, η ιογενής ενσωμάτωση στο γονιδίωμα του ξενιστή συχνά οδηγεί στη διαγραφή διαφόρων γονιδίων-πρωτεϊνών (E2, E4, E5), γεγονότα που οδηγούν σε αύξηση στην έκφραση των ογκογονιδίων E6 και E7. Αυτά τα ογκογονίδια E6 και E7 αλληλεπιδρούν και αδρανοποιούν τα ογκοκατασταλτικά γονίδια p53 και Rb, εμποδίζοντας έτσι την κυτταρική απόπτωση και προάγοντας την πρόωξη της ανάπτυξης των κυττάρων, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην εξέλιξη της κακοήθειας που σχετίζεται με τη λοίμωξη από τον ιό HPV.¹⁰

Σκοπός

Στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι η ανάλυση της απόδοσης των στρατηγικών εμβολιασμού για τους ασθενείς με καρκίνο σε τρέχουσες κλινικές δοκιμές, δίνοντας έμφαση σε πιθανές μελλοντικές κατευθύνσεις σχετικά με την πρόληψη και τον εν δυνάμει περιορισμό της νόσου.

Υλικό και Μέθοδος

Διενεργήθηκε περιεκτική αναζήτηση στις βιβλιογραφικές βάσεις Medline και ScienceDirect, καθώς και στον ιστότοπο HEAL-Link, χρησιμοποιώντας τους ακόλουθους όρους στην αγγλική γλώσσα και σε συνδυασμό μεταξύ τους: "Nursing", "care", "caring", "cancer patients", "caring behaviors", "oncology". Επιπλέον διενεργήθηκε έλεγχος και των βιβλιογραφικών παραπομπών των εργασιών, με στόχο την όσο το δυνατό πληρέστερη συλλογή άρθρων. Το χρονικό διάστημα της αναζήτησης που επιλέχθηκε ήταν το 2000–2011.

Αποτελέσματα

Εργαλεία πρόληψης εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μέσω της στόχευσης του ιού HPV

Εμβολιασμός και γενικευμένος έλεγχος (screening)

Με βάση τη σχεδόν απόλυτη σύνδεση μεταξύ του αιτιολογικού παράγοντα της καρκινογένεσης (HPV) και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, δύο νέες προσεγγίσεις έχουν αναπτυχθεί για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας:

- Η πρωτογενής πρόληψη μέσω του εμβολιασμού για την αποφυγή της λοίμωξης με HPV και
- Η δευτερογενής πρόληψη μέσω της ανίχνευσης καρκινογόνων HPV γονοτύπων για τον εντοπισμό και τη θεραπεία των γυναικών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, οι οποίες έχουν προκαρκινικές αλλοιώσεις και σημεία πρώιμων σταδίων καρκίνου. Και οι δύο τεχνολογίες είναι πολύ αποτελεσματικές, όταν χρησιμοποιούνται σε αντίστοιχους πληθυσμούς-στόχους. Τα εμβόλια για τον ιό HPV έχουν δείξει καλύτερη αποτελεσματικότητα, έως και σε ποσοστό 90% στην πρόληψη των επίμονων λοιμώξεων από τον ιό HPV και στον έλεγχο των προκαρκινικών αλλοιώσεων, έως και 5 έτη μετά από τη λοίμωξη με HPV σε γυναίκες, οι οποίες μέχρι τότε δεν είχαν λάβει θεραπεία, αλλά και σε εκείνες που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία προϋπαρχουσών λοιμώξεων από HPV.^{11,12}

Η εξέταση του γενετικού υλικού (DNA) του ιού HPV είναι πιο ευαίσθητη σε σχέση με την κλινική κυτταρολογική εξέταση για την ανίχνευση προκαρκινικών αλλοιώσεων.¹³ Η ανάπτυξη και η διαθεσιμότητα νέων τεχνολογιών για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας παρέχουν μια χρυσή ευκαιρία για την αντιμετώπισή του, λόγω του γεγονότος ότι αυτά τα νέα εργαλεία είναι ισχυρά και μπορούν να μειώσουν ταχέως την ενδημικότητα, έχοντας παράλληλα μια μακράς διάρκειας επίπτωση.¹⁴

Ωστόσο, τα οφέλη για τη δημόσια υγεία των παλαιών ή των νέων μεθόδων σχετικά με την πρόληψη και την ανίχνευση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας απαιτούν εμπειριστατωμένη μελέτη σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου. Μόνο με την παρέμβαση στα εν λόγω στρώματα του πληθυσμού θα υπάρξει ουσιαστική μελέτη σχετικά με τη μείωση της εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου.

Προληπτικά εμβόλια σχετικά με τη λοίμωξη με τον ιό HPV

Η υλοποίηση του στενού δεσμού μεταξύ της HPV-λοίμωξης και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη πολλών εμβολίων HPV. Τα προληπτικά εμβόλια HPV αποσκοπούν στην πρόληψη της HPV-λοίμωξης με την πρόκληση παραγωγής ειδικών εξουδερωτικών αντισωμάτων. Η βελτίωση της κατανόησης της προστατευτικής χημικής ανοσολογικής απόκρισης

ενάντια σε πρωτογενή HPV-λοίμωξη, έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη προληπτικών εμβολίων HPV που στοχεύουν τις πρωτεΐνες L1 ή/και L2 του ιικού καψιδίου. Η επιμόλυνση των κυτταρικών σειρών ζών με το γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη L1 του καψιδίου, οδηγεί στη συναρμολόγηση του ιού, σχηματίζοντας σωματίδια (VLPs) σε επιμολυσμένα κύτταρα. Σε προκλινικά μοντέλα, τα σωματίδια VLPs ήταν σε θέση να προκαλέσουν παραγωγή αντισωμάτων, γεγονός που οδηγούσε στη δημιουργία προστατευτικής ανοσίας.¹²

Υπάρχουν δύο εμπορικά διαθέσιμα προληπτικά εμβόλια για τον ιό HPV. Το Gardasil είναι ένα τετραδύναμο (HPV L1 VLP) εμβόλιο που περιέχει τον παράγοντα L1 VLP, το οποίο προέρχεται από τους ιικούς γονότυπους HPV-6, 11, 16 και 18. Έχει αποδειχθεί ότι είναι εξαιρετικά επιτυχής στην προστασία από τη μόλυνση με τέσσερις από τους κλινικά, πλέον σημαντικούς τύπους του HPV, δηλαδή τους γονότυπους HPV-6 και 11, υπεύθυνους για τα καλοήγητα κονδυλώματα και HPV-16 και 18 για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Το Gardasil έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης του υψηλού βαθμού διαφοροποίησης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (CIN), που σχετίζεται με τους γονότυπους HPV-16 και 18.¹⁵

Ένα άλλο προληπτικό εμβόλιο κατά του HPV που περιέχει L1 VLP, προέρχεται από τον HPV-16 και 18. Το εμβόλιο L1 VLP χορηγείται με ανοσοενισχυτικά AS04. Το Cervarix προσφέρει μερική διασταυρούμενη προστασία έναντι των τύπων HPV 31 και 45, οι οποίοι δεν περιλαμβάνονται στο πρωτοαναφερόμενο εμβόλιο. Τόσο το Gardasil όσο και το Cervarix είναι ιδιαίτερα ανοσογόνα και είναι σε θέση να παράγουν υψηλούς τίτλους εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά της πρωτεΐνης L1 από τους τύπους HPV, οι οποίοι συχνά συνδέονται με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (HPV-16 και 18). Τα συγκεκριμένα εμβόλια έχουν δείξει αποτελεσματικότητα σε μια περίοδο πενταετών μελετών.¹⁶

Διαφορετικές μορφές των θεραπευτικών εμβολίων HPV

Πολλές διαφορετικές μορφές εμβολίων έχουν χρησιμοποιηθεί για την ανάπτυξη των κατάλληλων θεραπευτικών παραγόντων. Αυτές οι μέθοδοι περιλαμβάνουν τη δημιουργία πεπτιδίων ή πρωτεϊνών με ανοσογονικότητα, εμβόλια τύπου DNA ή RNA, ολοκυτταρικά εμβόλια και συνδυασμένες μορφές αυτών. Κάθε μορφή έχει τα δικά της πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα.

Εμβόλια που περιέχουν τμήμα πεπτιδίων είναι γνωστό ότι γίνονται καλά ανεκτά, είναι σταθερά και εύκολα στην Παρασκευή, σε μεγάλη κλίμακα. Ωστόσο, η αντιγονική ιδιότητα που αποδίδεται από τα εν λόγω εμβόλια, περιορίζεται σε μια συγκεκριμένη τάξη αντιγόνων ιστοσυμβατότητας

(MHC I) που εκφράζεται σε ένα άτομο. Ένα άλλο ζήτημα για τα σχετικά εμβόλια είναι η χαμηλή ανοσογονικότητά τους. Επομένως, είναι αναγκαίο για αυτού του είδους τα εμβόλια να συγχωρηθούν και άλλοι ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες, όπως οι Toll-like υποδοχείς (TLR), οι κυτταροκίνες και τα συν-διεγερτικά μόρια.¹⁷

Από την άλλη πλευρά, τα εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς είναι σε θέση να παράγουν ισχυρή κυτταρική και χυμική ανοσολογική απόκριση.^{17,18} Ωστόσο, η προϋπάρχουσα ανοσία στις εν λόγω ουσίες μπορεί δυνητικά να μειώσει την αποτελεσματικότητα των εμβολίων από ζώντες φορείς και να περιορίσει τον αριθμό των πιθανών επανειλημμένων εμβολιασμών. Επιπλέον, οι εγγενείς παθογόνες ιδιότητες των ιογενών και των βακτηριακών φορέων μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο τα συγκεκριμένα εμβόλια, όταν αυτά χορηγούνται σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα.^{17,18}

Τα ολοκυτταρικά εμβόλια από την άλλη πλευρά περιλαμβάνουν το συνδυασμό δενδριτικών κυττάρων και καρκινικών κυττάρων. Η θεραπευτική αυτή προσέγγιση απαιτεί την προετοιμασία των επιμέρους δενδριτικών κυττάρων (AX) με E6/E7 πεπτιδία, DNA ή RNA που κωδικοποιεί τα σχετικά πεπτιδία ή επιμόλυνση με ζωντανούς φορείς που μεταφέρουν E6/E7. Ωστόσο, οι προσεγγίσεις αυτές μπορεί να αποδειχθούν δαπανηρές εάν εφαρμοστούν σε προγράμματα ανοσοποίησης μεγάλης κλίμακας. Τα καρκινικά κύτταρα που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή των εμβολίων, προϋποθέτουν τη συστηματική διαχείριση ολόκληρων καρκινικών κυττάρων, προκειμένου να βοηθήσουν στην αναγνώριση των HPV-σχετιζόμενων με τον όγκο αντιγόνων από το ανοσοποιητικό σύστημα. Ωστόσο, η εισαγωγή νέων καρκινικών κυττάρων σε ασθενείς εγείρει ανησυχίες σχετικά με την ασφάλειά τους. Πολλά εμβόλια HPV που στηρίζονται στις στρατηγικές αυτές έχουν δοκιμαστεί σε πρώιμης φάσης κλινικές δοκιμασίες.¹⁹

Εμβόλια DNA

Τα εμβόλια DNA έχουν αναδειχθεί ως μια ελκυστική μορφή των θεραπευτικών εμβολίων κατά του ιού HPV, εμφανίζοντας ένα πολλά υποσχόμενο δυναμικό σχήμα στην αντιμετώπιση των βλαβών που προκαλούνται από τον ιό HPV. Τα εμβόλια DNA έχουν πολλά πλεονεκτήματα σε σχέση με άλλες μορφές θεραπευτικών εμβολίων HPV. Για παράδειγμα, σε σύγκριση με τους ζωντανούς ιούς-οχήματα (vector-based) και τα εμβόλια που βασίζονται στη χρήση καρκινικών κυττάρων, είναι σχετικά ασφαλή και μπορεί να χορηγηθούν επανειλημμένα στο ίδιο άτομο χωρίς να χάνουν την αποτελεσματικότητά τους. Δεδομένου ότι τα εμβόλια DNA δεν προκαλούν άμεση επίδραση στην ανοσολογική απάντηση του εμβολιασμένου ασθενούς, είναι

κατάλληλα σε περιπτώσεις όπου απαιτούνται πολλαπλές λειτουργίες, προκειμένου να επιτευχθεί και να διατηρηθεί ο στόχος των ανοσοποιητικών απαντήσεων. Τα εμβόλια DNA είναι επίσης σταθερά, εύκολα στην προετοιμασία τους, εξαγόμενα σε υψηλή καθαρότητα και σχετικά ανέξοδα όσον αφορά στην αποθήκευση και στη μεταφορά τους.²⁰

Η παρουσία του ολικού μήκους συμπληρωματικού DNA παρέχει ταυτόχρονα την παρουσία πολλών επιτόπων, υπερβαίνοντας έτσι τον περιορισμό του MHC, στα εμβόλια που έχουν ως βάση τα πεπτίδια. Το πλασμιδιακό DNA από μόνο του περιέχει μη μεθυλιωμένα CpG μοτίβα, που μπορεί να λειτουργήσουν ως ισχυρά ανοσοενισχυτικά. Τα εμβόλια DNA είναι επίσης σε θέση να παρέχουν σταθερή απελευθέρωση αντιγονικών πρωτεϊνών, ενισχύοντας έτσι την ανοσολογική μνήμη. Επιπλέον, μπορούν να κατασκευαστούν για να εκφράσουν HPV πεπτίδια ή πρωτεΐνες, γεγονός που επιτρέπει στα εμβόλια DNA να εμφανίζουν αντιγονοπαρουσιαστική ιδιότητα, ενισχύοντας την ανάπτυξη τόσο των CD4+ και όσο και των CD8+ T-λεμφοκυττάρων σε *in vivo* απαντήσεις.^{20,21}

Αν και έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην ανάπτυξη προληπτικών εμβολίων κατά του HPV με την εμπορευματοποίηση του Gardasil και του Cervarix, η αύξηση του υπάρχοντος πληθυσμού των πασχόντων με τον ιό HPV που σχετίζεται με ανωμαλίες και προκαρκινικές αλλοιώσεις, υπογραμμίζει την ανάγκη προόδου στον τομέα των θεραπευτικών εμβολίων για όλους τους γονότυπους του ιού HPV.

Μέχρι τώρα, έχουν συζητηθεί αρκετά πολλές στρατηγικές που αφορούν στην τροποποίηση των δενδριτικών κυττάρων για την ενίσχυση της θεραπευτικής δραστηριότητας του εμβολίου DNA κατά του ιού HPV. Η αυξημένη κατανόηση της κυτταρικής βιολογίας των δενδριτικών κυττάρων θα οδηγήσει στην περαιτέρω ανάπτυξη καινοτόμων στρατηγικών για τη βελτιστοποίηση του εμβολίου, με προοπτική τη βελτιστοποίηση των απαντήσεων του ανοσοποιητικού συστήματος.^{20,21}

Η διαθεσιμότητα των διαφόρων μορφών των θεραπευτικών εμβολίων HPV δημιουργεί ευκαιρίες αναφορικά με την ανάπτυξη συνδυαστικών θεραπευτικών σχημάτων για την περαιτέρω ενίσχυση της θεραπευτικής δραστηριότητας του εμβολίου DNA. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι το συνδυαστικό HPV-16 E6/E7 εμβόλιο DNA, το οποίο ακολουθείται από ενίσχυση με ανασυνδυασμένο εμβόλιο ή αδενοϊό ή με τον HPV-16 E6/E7 που εκφράζεται σε καρκινικά κύτταρα προκαλεί μεγαλύτερη HPV αντιγονοπαρουσίαση με τη δράση CD8+ T-λεμφοκυττάρων σε εμβολιασμένα ποντίκια, σε σύγκριση με το μονό, απλό εμβολιασμό με εμβόλιο DNA, με ιικό εμβόλιο ή με εμβόλιο κυττάρων όγκου.^{22,23}

Είναι σημαντικό επίσης να εξεταστεί η χρήση των ανοσοτροποποιητικών παραγόντων σε συνδυασμό με τη θεραπευτική χρήση εμβολίων HPV DNA, δεδομένου ότι υπάρχουν πολλοί παράγοντες στο μικροπεριβάλλον του όγκου που μπορεί να εμποδίζουν την επιτυχία μιας αποτελεσματικής ανοσοποιητικής θεραπείας. Για παράδειγμα, τα Treg κύτταρα μπορεί να απελευθερώσουν ανοσοποιητικές κατασταλτικές κυτταροκίνες, όπως οι IL-10 και TGF-β, οι οποίες μπορεί να αναστείλουν τη λειτουργία των T-λεμφοκυττάρων. Η μείωση της έκκρισης κυτταροκινών από τα κύτταρα Treg στο τοπικό μικροπεριβάλλον του όγκου έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ισχύ του θεραπευτικού εμβολίου κατά του HPV.²⁴

Η χρήση των θεραπευτικών εμβολίων HPV μπορεί δυνητικά να συνδυαστεί και με άλλες θεραπευτικές μεθόδους, όπως η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία, ώστε να αυξηθούν τα θεραπευτικά αποτελέσματα του εμβολίου. Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, όπως η σισπλατίνη, η βορτεζομίμη και η απιγενίνη έχει αποδειχθεί ότι καθιστούν την έκφραση της E7 –που εκφράζουν τα καρκινικά κύτταρα– σημαντική για την κυτταροτοξική δράση των T-λεμφοκυττάρων.^{25,26}

Η χαμηλή δόση ακτινοθεραπείας έχει επίσης εφαρμοστεί σε συνδυασμό με ένα θεραπευτικό εμβόλιο DNA κατά του ιού HPV για τον έλεγχο της έκφρασης του E7 του όγκου σε προκλινικά μοντέλα, ενισχύοντας σημαντικά τη θεραπευτική δράση κατά του όγκου που παράγεται από το εμβόλιο DNA για τον ιό HPV.²⁷

Ως εκ τούτου, η χρήση των συνδυασμένων θεραπειών, όπως η χρήση ανοσοτροποποιητικών παραγόντων, καθώς και η χημειοθεραπεία/ακτινοθεραπεία θα επιτρέψει στα εμβόλια HPV να είναι περισσότερο αποτελεσματικά με ένα συνεργιστικό τρόπο στο μέλλον. Συνεχίζοντας την πρόοδο στις προσπάθειες αυτές μπορεί να επιτευχθεί ο τελικός έλεγχος των γονοτύπων HPV, που σχετίζονται με κακοήθειες.

Δεύτερη γενιά εμβολίων – εμβόλια διασταυρούμενης αντίδρασης

Τα τρέχοντα εμβόλια είναι σε θέση να προκαλούν ανοσολογικές αποκρίσεις εναντίον των δύο πιο κοινών ογκογονικών τύπων που βρίσκονται σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, του HPV-16 και του HPV-18, αλλά όχι ενάντια σε όλους τους υπόλοιπους υψηλού κινδύνου ιούς HPV των βλεννογόνων. Τα δεδομένα από πολλές χώρες αποδεικνύουν ότι η παρουσία, σε σημαντικά επίπεδα, των ιών HPV που δεν περιλαμβάνονται στο παρόν διαθέσιμο εμβόλιο, δείχνουν ότι τα εν λόγω εμβόλια θα μπορούσαν να είναι λιγότερο αποτελεσματικά σε ορισμένες περιοχές του κόσμου.²⁸

Το προφανές είναι ότι ένα πολλαπλό εμβόλιο κατά ενός πλήθους ιών HPV, θα έχει μείζονα αντίκτυπο στη δημόσια υγεία και στις προσπάθειες ανάπτυξης ενός ενιαίου εμβολίου L1 VLP – θεραπευτικού συνδυαστικού τύπου. Αναμφισβήτητα, τα εμβόλια VLP είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά κατά αρκετών τύπων ιών, κυρίως στοχεύοντας την πρωτεΐνη L1, αλλά η αποτελεσματικότητά τους ενάντια σε άλλους τύπους του HPV είναι μεταβλητή, ανάλογα με τη φυλογενετική τους ομοιότητα.²⁹

Η πρόληψη μολύνσεων και ασθενειών που συνδέονται ανοσολογικά με πρόσθετους ογκογονικούς γονότυπους, οι οποίοι σχετίζονται με τους ιικούς τύπους HPV 16 και 18 (κυρίως HPV 31 και 45), μπορούν να παράγουν ένα σημαντικό επιπρόσθετο μέτρο προστασίας και προφύλαξης. Μια στατιστικά σημαντική προστατευτική επίδραση έναντι ιολογικών και κλινικών συμπτωμάτων, μετά από τη λοίμωξη με τον ιικό γονότυπο HPV 31 (εμμένουσα λοίμωξη σε ασθενείς CIN2-3/AIS), έχει σημειωθεί μετά από τη χορήγηση τετραδύναμου εμβολίου.³⁰

Επίσης, μετά τη χορήγηση διδύναμου εμβολίου έχει αναφερθεί μια διασταυρούμενη αντίδραση (έπειτα από παρακολούθηση σε μια περίοδο 66 μηνών), καθώς επίσης και εμμένουσα λοίμωξη, η οποία οδηγεί στην εμφάνιση καρκινώματος σταδίου 2 (CIN 2), που σχετίζεται με τους ιικούς γονότυπους HPV 31 και HPV-45.³¹

Η χρήση των εμβολίων L2 στην αντιμετώπιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

Πολλές έρευνες προτείνουν ότι η ανοσοποίηση κατά της πρωτεΐνης 2 του καψιδίου θα μπορούσε επίσης να λειτουργήσει ως ένα γενικευμένο και ευρύ εμβόλιο HPV κατά διαφορετικών γονοτύπων του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων. Εκτός από εκείνους που προκαλούν κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων ή/και του τραχήλου της μήτρας, όπως ήδη αναφέρθηκε, υπάρχουν και άλλοι γονότυποι που επηρεάζουν το βλεννογόνο της μήτρας. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι εμβολιασμοί σε ζωικά μοντέλα με L2 πολυπεπίδια παρέχουν σημαντική προστασία έναντι του ομόλογου ιού των θηλωμάτων του βόειου ζωικού βλεννογόνου (BPV) και σε αντίστοιχες δερματικές περιοχές των μελετώμενων κονίκλων (μοντέλο CRPV).³² Εκτός από την ομόλογη προστασία, έχει παρατηρηθεί ότι και ο ανοφθαλμισμός τμήματος αμινοτελικών πολυπεπτιδίων L2 μπορεί επίσης να προκαλέσει προστασία έναντι διαφόρων τύπων ετερόλογων θηλωμάτων. Πράγματι, ο εμβολιασμός με HPV-16 L2 –ο οποίος περιλαμβάνει τα αμινοξικά κατάλοιπα 11–200– προστατεύει από την εμφάνιση του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων CRPV σε δερματικές και βλεννογονικές περιοχές. Παράλληλα,

ο εμβολιασμός με BPV-1 L2 αποτελείται από πεπτιδία που περιλαμβάνουν τα αμινοξικά κατάλοιπα 1–88, εμφανίζοντας ιδιότητες διασταυρούμενης αντίδρασης κατά διαφορετικών γονοτύπων του ιού HPV. Η προστασία που εμφανίζεται από τη χρήση ομόλογων και ετερόλογων πολυπεπτιδίων L2, φαίνεται να διαμεσολαβείται από τη δράση εξουδετερωτικών αντισωμάτων.³²

Η εφαρμογή του εμβολίου HPV-16 L2E6E7 σε εθελοντές, το οποίο περιέχει την πρωτεΐνη σύντηξης που παράγεται από L2-συγκεκριμένα αντισώματα, φαίνεται να εξουδετερώνει έναν αποκλίνοντα τύπο του ιού HPV.^{33,34} Έτσι, η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού L2 έχει αποδειχθεί σε προκλινικές και κλινικές μελέτες. Παράλληλα, όμως, από την άλλη πλευρά γεννάται το ερώτημα, αφού η φυσική λοίμωξη δεν προκαλεί την παραγωγή αντι-L2 αντισωμάτων και πολλοί επίτοποι L2 δεν εντοπίζονται στην επιφάνεια του ιού, πώς μπορεί τα αντισώματα κατά της L2 αμινοτελικής περιοχής να εξουδετερώσουν τον ιό;

Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι κατά τη διάρκεια της λοίμωξης μια κυτταρική πρωτεάση πρωτεολύει την αμινοτελική περιοχή της πρωτεΐνης L2, καθιστώντας προσβάσιμη την εσωτερική δομική επιφάνεια του πεπτιδίου, καθιστώντας έτσι ικανή την εμφάνιση των ειδικών επιτόπων. Έτσι, η δεσμευτική ικανότητα των αντι-L2 αντισωμάτων εμποδίζει τη μεταφορά του ιού από την εξωκυττάρια μήτρα της επιφάνειας των κυττάρων και συνεπώς αποτρέπει τις μολύνσεις.³⁴

Ωστόσο, τα μονοδύναμα ανοσογόνα L2 εμβόλια παράγουν ένα μεγαλύτερο αριθμό αντισωμάτων για τους ομόλογους ιικούς γονότυπους σε σχέση με τους ετερόλογους τύπους του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων.

Η χαμηλότερη ανοσοποιητική ανταπόκριση σε ετερόλογους ιικούς τύπους HPV θα μπορούσε να περιορίσει σημαντικά το εύρος και τη διάρκεια της προστασίας ενός L2 εμβολίου. Για να αντιμετωπιστεί αυτό το ζήτημα και παρέχοντας μεγαλύτερη ανοσολογική απόκριση, ο αντιγονικός επίτοπος της πρωτεΐνης L2 εισήχθη στις επιφάνειες των σωματιδίων VLPs, προκαλώντας αύξηση στους τίτλους των εξουδετερωτικών αντισωμάτων περίπου κατά 10 φορές.³⁴

Επαναλαμβανόμενα μοτίβα του ίδιου πεπτιδίου που εμφανίζονται στη βακτηριακή θυρεοδοξίνη ή L2 πρωτεΐνες σύντηξης από διαφορετικούς τύπους θηλωμάτων, έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί στην πρόκληση παραγωγής πολλαπλών αντισωμάτων εξουδετέρωσης σε διαφορετικούς, κλινικά σχετικούς, υποτύπους του ιού HPV.³⁵ Ειδικότερα, η συνένωση των L2 προκαλεί επαναλαμβανόμενη εμφάνιση των Β-λεμφοκυτταρικών επιτόπων, γεγονός που ενισχύει την παραγωγή αντισωμάτων. Πράγματι, το εν

λόγω πολυμερές των πρωτεϊνών L2 οδηγεί στην παραγωγή αντιορών, που εξουδετερώνουν σε υψηλότερους τίτλους.

Ενώ λοιπόν η συνδυασμένη παραγωγή του L2 επιτόπου φαίνεται να είναι μια πολλά υποσχόμενη λύση, η παραγωγή VLP/L2 δε λύνει το πρόβλημα της ακριβής παραγωγής των VLPs. Παράλληλα, ένα άλλο μειονέκτημα στα υπάρχοντα εμβόλια είναι ότι η παραγωγή των VLPs συμβαίνει σε ευκαρυωτικά κύτταρα, έχοντας υψηλό κόστος παραγωγής. Μια φθηνότερη εναλλακτική λύση σε αντίθεση με τα σωματίδια VLPs είναι η παραγωγή της πενταμερούς πρωτεΐνης L1 σε βακτήρια του γένους *Salmonella enterica*, ορότυπος typhimurium typhi.³⁶

Η τοπική παραγωγή στις αναδυόμενες οικονομίες μπορεί να είναι η λύση, ιδιαίτερα αν επιτευχθεί με την ανάπτυξη πολύ χαμηλού κόστους τεχνολογιών, όπως είναι οι εγκαταστάσεις παραγωγής των εμβολίων VLP ή L2. Ένας αριθμός μελετών έδειξαν ότι τα VLPs από ιούς HPV μπορεί επίσης να παραχθούν σε μια ποικιλία φυτικών ειδών, όπως στον καπνό, σε πατάτες και σε τομάτες. Το σημαντικό μειονέκτημα στις πρώτες μελέτες ήταν η χαμηλή παραγωγή των αντιγόνων ανά γραμμάριο του συνόλου των διαλυτών πρωτεϊνών (TSP). Πρόσφατα, με τη χρήση τεχνολογιών παροδικής έκφρασης, η φυτική παραγωγή αντιγόνων L1 ανήλθε στο 24% (3 g/kg) των TSP, καθιστώντας τη χρήση των εν λόγω τεχνολογιών χρήσιμο εργαλείο για την προετοιμασία παραγωγής βιομηχανικής κλίμακας.^{37,38}

Τέλος, η VLP διαδικασία παραγωγής μπορεί να εφαρμοστεί σε τομάτες, παρέχοντας τη δυνατότητα προσφοράς φθηνών, ανθεκτικών στη θερμότητα εμβολίων που θα λαμβάνονται από το στόμα.^{37,38} Ωστόσο, τα VLPs L1 έως σήμερα έχουν επιδείξει σχετικά πτωχή ανοσογονικότητα, όταν λαμβάνονται από το στόμα.

Η εφαρμογή του εμβολιασμού κατά του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στον ανδρικό πληθυσμό

Η χρήση του εμβολίου Gardasil προστατεύει τους πληθυσμούς των γυναικών από τα κοινά στελέχη του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), ιού που είναι υπεύθυνος για το 70% περίπου των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας. Σύμφωνα με τα Εθνικά Κέντρα για τον Έλεγχο των Ασθενειών και την Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών Πρόληψης, περίπου το 25% των γυναικών έχουν λάβει το εμβόλιο. Σήμερα λοιπόν, ο επόμενος στόχος είναι το Gardasil να εφαρμοστεί με επιτυχία στους άνδρες.³⁹

Το Νοέμβριο του 2009, η εταιρεία Merck η οποία παράγει το εν λόγω εμβόλιο, ανακοίνωσε την ολοκλήρωση της αρχικής μελέτης που δείχνει ότι το Gardasil έχει 90% θετικά αποτελέσματα στην πρόληψη των γεννητικών

αλλοιώσεων των εξωτερικών γεννητικών οργάνων που προκαλούνται από τους γονοτύπους 6, 11, 16 και 18 HPV στους άνδρες, ηλικίας 16–26 ετών.³⁹

Με βάση τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης, καθώς και προηγούμενων μελετών σε νεότερους άνδρες, επιδιώκεται η έγκριση για τη χρήση του Gardasil σε αγόρια ηλικίας 9–26 ετών για την πρόληψη των αλλοιώσεων των εξωτερικών γεννητικών οργάνων, περιλαμβανομένων και των κονδυλωμάτων.³⁹

Σύμφωνα με το National Cancer Institute των ΗΠΑ, >1.200 νέα περιστατικά καρκίνου του πέους και περίπου 2.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου του πρωκτού διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο. Σε ποσοστό 80% και 90% των περιπτώσεων, ο καρκίνος του πρωκτού είναι το αποτέλεσμα λοιμώξεων με τον ιό HPV –συνήθως το γονότυπο HPV-16– όπως και στο 40% περίπου του συνόλου των καρκίνων του πέους.³⁹

Επιπρόσθετα, επειδή ο HPV είναι το πλέον κοινό, σεξουαλικώς μεταδιδόμενο νόσημα στις ΗΠΑ μεταξύ ανδρών και γυναικών, με περίπου 6,2 εκατομμύρια νέα άτομα να μολύνονται κάθε χρόνο, η μείωση των νέων περιστατικών του ιού HPV στο γενικό πληθυσμό θα μπορούσε να επηρεάσει τη μετάδοση νοσημάτων, καθώς και τα ποσοστά εμφάνισης του καρκίνου.

Εάν ο FDA (Food and Drug Administration, Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) εγκρίνει τον εμβολιασμό σε αρσενικά άτομα, η Συμβουλευτική Επιτροπή CDC (Centers for Disease Control and Prevention) για τις Πρακτικές Ανοσοποίησης (ACIP), θα πρέπει επίσης να αναθεωρήσει τα στοιχεία και να προτείνει τρόπους με τους οποίους πρέπει να γίνεται η χρήση του εμβολίου. Η σύσταση του ACIP είναι επίσης σημαντική, γιατί χρησιμεύει ως κατευθυντήρια γραμμή για την πρωτοβάθμια φροντίδα. Για τις γυναίκες συνιστάται, ότι το Gardasil πρέπει να αρχίζει να χορηγείται σε ηλικία 9–11 ετών, με την περίοδο των εμβολιασμών να συστήνεται στις ηλικίες των 12–26 ετών.³⁹

Συζήτηση – Συμπεράσματα

Τα προγράμματα προδιαγνωστικού ελέγχου αποτελούν ένα σημαντικό εργαλείο παρακολούθησης, καθώς ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι σχεδόν πέντε φορές υψηλότερος στις γυναίκες που δεν υποβάλλονται τακτικά σε προληπτικό έλεγχο. Παρόλη όμως τη σχετική επιτυχία του προληπτικού ελέγχου στη μείωση των κρουσμάτων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, η νόσος δεν έχει εξαλειφθεί, επειδή ο έλεγχος δεν φθάνει τελικά σε όλες τις γυναίκες, οι διαγνωστικές εξετάσεις δεν είναι 100% αποτελεσματικές, ενώ και οι

προκαρκινικές αλλοιώσεις δεν αντιμετωπίζονται πάντα με τον πλέον ενδεδειγμένο τρόπο.

Επίσης, τα διαθέσιμα προγράμματα προληπτικού ελέγχου μπορούν να αναδείξουν τα μη φυσιολογικά και προκαρκινικά κύτταρα στον τράχηλο, αλλά δεν προλαμβάνουν την αιτία των τραχηλικών ανωμαλιών, δηλαδή την επίμονη λοίμωξη από ογκογόνους τύπους του HPV.

Από τις έως σήμερα έρευνες φαίνεται ότι τα εμβόλια L1 VLP είναι πολύ αποτελεσματικά στην πρόληψη νέων λοιμώξεων για τους δύο πιο κοινούς ογκογόνους τύπους του ιού HPV, μειώνοντας σημαντικά τα ποσοστά των HPV-συνδεδεμένων καρκίνων με την προϋπόθεση ότι το εμβόλιο είναι ευρέως χορηγούμενο. Για να επιτευχθούν αυτές οι προϋποθέσεις, είναι απαραίτητο να διεξαχθούν περισσότερες μελέτες ώστε να ανευρεθούν ευρέως φάσματος εμβόλια, ενδεχομένως πιο οικονομικά. Επιπλέον, τα παραπάνω κλινικά οφέλη για τον εξεταζόμενο πληθυσμό θα προκύψουν μόνο κατά την εναρμόνιση με τις εφαρμοζόμενες προληπτικές στρατηγικές (πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας φροντίδας) και την εξασφάλιση, με την πάροδο του χρόνου, σαφών και πλήρων πληροφοριών για την εκάστοτε κοινότητα.

Επιπρόσθετα, μελλοντικός στόχος για την εξάλειψη των γονοτύπων του HPV που σχετίζονται με παθολογικές καταστάσεις, μπορεί να είναι η τοπική παραγωγή αντιγόνων με πολλαπλή δραστηριότητα, μεταξύ των διαφόρων τύπων του ιού HPV.

Συμπερασματικά, είναι προφανές ότι καθώς η εφαρμογή ενός αποτελεσματικού προγράμματος προληπτικού ελέγχου έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας δεν υπάρχει, ο εμβολιασμός γυναικών και ανδρών μπορεί να αποδειχθεί η καλύτερη στρατηγική επιλογή, επειδή όχι μόνο θα καταστήσει δυνατή μακροπρόθεσμα τη μείωση του κινδύνου εκδήλωσης της νόσου, αλλά θα περιορίσει και το κόστος της στον προϋπολογισμό υγείας της χώρας, αφού θα αποτρέψει περιπτώσεις, οι οποίες θα απαιτούσαν διαφορετικά πολύ δαπανηρή θεραπευτική αντιμετώπιση. Σε αυτή τη βάση, η εθνική πολιτική υγείας όσον αφορά στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας πρέπει να εστιάσει στην υλοποίηση ενός προγράμματος εμβολιασμού στοχευμένου στις έφηβες και στους έφηβους για τον τελικό περιορισμό των λοιμώξεων του ιού HPV, γεγονός που συνιστά δυναμικά καρκινωμάτωση κατάσταση.

ABSTRACT

Vaccination Use in the Prevention of Uterine Cancer

Zoi Angelopoulou,¹ Georgia Karagouni,² Eleni Kotsakou³

¹Nurse MSc, "Mitera" Hospital, Athens, ²Midwife, ³Midwife MSc, "Mitera" Hospital, Athens, Greece

Introduction: The traditional therapeutic approaches to cancer constitute, to date, the most important techniques of treatment, with significant response rates and improvement in the survival of patients with cancer. In general, however, their action is neither completely selective nor specific, and results in cytotoxicity in both normal and cancerous cells, often with intolerable effects. Significant progress has been achieved in recent years in the understanding of the biology of cancer and has enabled the application of targeted therapies directed against selected molecular targets. Specifically, this has led to both the targeting of the specific tumor cells and the understanding of the mechanism of cytotoxicity in normal cells. The development and ongoing study of cancer vaccines are expected to lead to the creation of specialized immune memory, aimed at preventing possible tumor relapse. **Aim:** Review and analysis of the efficacy of vaccination strategies for patients with uterine cancer in clinical trials, focusing on possible future directions for the prevention and the potential reduction of the disease. **Method:** A comprehensive search was conducted in the bibliographical databases Medline, ScienceDirect, HEAL-Link during the period 2000–2011, using the following terms: "Cancer", "cervical cancer", "HPV", "HPV E6", "HPV E7", "therapeutic vaccines", "DNA vaccines", giving 45 studies which were selected and analyzed. **Results:** The vaccines for HPV infection have shown better effectiveness, in 90%, in preventing persistent HPV infections and screening of precancerous lesions caused by the genotypes 6, 11, 16 and 18 HP up to five years following infection with HPV, both in women and men. **Conclusions:** The analysis suggests that a combination of the current preventive practices of vaccination of women and also of men is effective for the types of cancer caused by human papillomaviruses, and constitutes a promising approach, potentially determinant for the progression of the disease.

Key-words: cancer, cervical cancer, DNA vaccines, HPV, HPV E6, HPV E7, therapeutic vaccines

✉ **Corresponding Author:** Zoi Angelopoulou, 6 Soufliou street, GR-106 81 Athens, Greece, tel.: +30 6973 244 742, e-mail: zoula1985@yahoo.gr

Βιβλιογραφία

1. Nencioni A, Grünbach F, Patrone F, Brossart P. Anticancer vaccination strategies. *Ann Oncol* 2004, 15(Suppl 4):iv153–iv160.
2. Sung MH, Simon R. Candidate epitope identification using peptide property models: Application to cancer immunotherapy. *Methods* 2004, 34:460–467.
3. Huber CH, Wölfel T. Immunotherapy of cancer: From vision to standard clinical practice. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004, 130:367–374.
4. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, Howe HL, Weir HK, Center MM et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst* 2008, 100:1672–1694.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008, 58:71–96.
6. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007, 370:890–907.
7. Wright TC Jr, Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *N Engl J Med* 2003, 348:489–490.
8. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: A retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008, 9:425–432.
9. Tindle RW. Immune evasion in human papillomavirus-associated cervical cancer. *Nat Rev Cancer* 2002, 2:59–65.
10. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002, 2:342–350.
11. Roden RB, Monie A, Wu TC. Opportunities to improve the prevention and treatment of cervical cancer. *Curr Mol Med* 2007, 7:490–503.
12. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007, 356:1915–1927.
13. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006, 24:5571–5583.
14. Roden R, Wu TC. How will HPV vaccines affect cervical cancer? *Nat Rev Cancer* 2006, 6:753–763.
15. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: Follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006, 367:1247–1255.
16. Gunn GR, Zubair A, Peters C, Pan ZK, Wu TC, Paterson Y. Two *Listeria monocytogenes* vaccine vectors that express different molecular forms of human papilloma virus-16 (HPV-16) E7 induce qualitatively different T cell immunity that correlates with their ability to induce regression of established tumors immortalized by HPV-16. *J Immunol* 2001, 167:6471–6479.
17. Jabbar IA, Fernando GJ, Saunders N, Aldovini A, Young R, Malcolm K et al. Immune responses induced by BCG recombinant for human papillomavirus L1 and E7 proteins. *Vaccine* 2000, 18:2444–2453.
18. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A et al. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008, 100:492–501.
19. Hung CF, Ma B, Monie A, Tsen SW, Wu TC. Therapeutic human papillomavirus vaccines: Current clinical trials and future directions. *Expert Opin Biol Ther* 2008, 8:421–439.
20. Donnelly JJ, Ulmer JB, Liu MA. DNA vaccines. *Life Sci* 1997, 60:163–172.
21. Gurunathan S, Klinman DM, Seder RA. DNA vaccines: Immunology, application, and optimization. *Annu Rev Immunol* 2000, 18:927–974.
22. Chen CH, Wang TL, Hung CF, Yang Y, Young RA, Pardoll DM et al. Enhancement of DNA vaccine potency by linkage of antigen gene to an HSP70 gene. *Cancer Res* 2000, 60:1035–1042.
23. Wlazlo AP, Deng H, Giles-Davis W, Ertl HC. DNA vaccines against the human papillomavirus type 16 E6 or E7 oncoproteins. *Cancer Gene Ther* 2004, 11:457–464.
24. Chuang CM, Hoory T, Monie A, Wu A, Wang MC, Hung CF. Enhancing therapeutic HPV DNA vaccine potency through depletion of CD4+CD25+ T regulatory cells. *Vaccine* 2009, 27:684–689.
25. Tseng CW, Monie A, Wu CY, Huang B, Wang MC, Hung CF et al. Treatment with proteasome inhibitor bortezomib enhances antigen-specific CD8+ T-cell-mediated antitumor immunity induced by DNA vaccination. *J Mol Med (Berl)* 2008, 86:899–908.
26. Chuang CM, Monie A, Wu A, Hung CF. Combination of apigenin treatment with therapeutic HPV DNA vaccination generates enhanced therapeutic antitumor effects. *J Biomed Sci* 2009, 16:49.
27. Tseng CW, Trimble C, Zeng Q, Monie A, Alvarez RD, Huh WK et al. Low-dose radiation enhances therapeutic HPV DNA vaccination in tumor-bearing hosts. *Cancer Immunol Immunother* 2009, 58:737–748.
28. Sheets EE, Urban RG, Crum CP, Hedley ML, Politch JA, Gold MA et al. Immunotherapy of human cervical high-grade cervical intraepithelial neoplasia with microparticle-delivered human papillomavirus 16 E7 plasmid DNA. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 188:916–926.
29. Pokorna D, Rubio I, Müller M. DNA-vaccination via tattooing induces stronger humoral and cellular immune responses than intramuscular delivery supported by molecular adjuvants. *Genet Vaccines Ther* 2008, 6:4.
30. Prausnitz MR, Mikszta JA, Cormier M, Andrianov AK. Microneedle-based vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009, 333:369–393.
31. Voltan R, Castaldello A, Brocca-Cofano E, De Michele R, Triulzi C, Altavilla G et al. Priming with a very low dose of DNA complexed with cationic block copolymers followed by protein boost elicits broad and long-lasting antigen-specific humoral and cellular responses in mice. *Vaccine* 2009, 27:4498–4507.
32. Peng S, Trimble C, Ji H, He L, Tsai YC, Macaes B et al. Charac-

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ – REVIEW

ΧΡΗΣΗ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

- terization of HPV-16 E6 DNA vaccines employing intracellular targeting and intercellular spreading strategies. *J Biomed Sci* 2005, 12:689–700.
33. Hung CF, He L, Juang J, Lin TJ, Ling M, Wu TC. Improving DNA vaccine potency by linking Marek's disease virus type 1 VP22 to an antigen. *J Virol* 2002, 76:2676–2682.
34. Slupetzky K, Gambhira R, Culp TD, Shafti-Keramat S, Schellenbacher C, Christensen ND et al. A papillomavirus-like particle (VLP) vaccine displaying HPV16 L2 epitopes induces cross-neutralizing antibodies to HPV11. *Vaccine* 2007, 25:2001-2010.
35. Jagu S, Karanam B, Gambhira R, Chivukula SV, Chaganti RJ, Lowy DR et al. Concatenated multitype L2 fusion proteins as candidate prophylactic pan-human papillomavirus vaccines. *J Natl Cancer Inst* 2009, 101:782-792.
36. Fraillery D, Baud D, Pang SY, Schiller J, Bobst M, Zosso N et al. *Salmonella enterica* serovar Typhi Ty21a expressing human papillomavirus type 16 L1 as a potential live vaccine against cervical cancer and typhoid fever. *Clin Vaccine Immunol* 2007, 14:1285-1295.
37. Varsani A, Williamson AL, Rose RC, Jaffer M, Rybicki EP. Expression of human papillomavirus type 16 major capsid protein in transgenic *Nicotiana tabacum* cv. Xanthi. *Arch Virol* 2003, 148:1771-1786.
38. Fernández-San Millán A, Ortigosa SM, Hervás-Stubbs S, Corral-Martínez P, Seguí-Simarro JM, Gaétan J et al. Human papillomavirus L1 protein expressed in tobacco chloroplasts self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Plant Biotechnol J* 2008, 6:427-441.
39. Chitale R. Merck hopes to extend Gardasil vaccine to men. *J Natl Cancer Inst* 2009, 101:222-223.