

UNIVERZITETNI DOKTORSKI ŠTUDIJ BIOMEDICINA

SEMINAR pri predmetu Mikrobiologija

Anja Oštrbenk, univ. dipl. mikr.

**CEPIVO PROTI HUMANIM PAPILOMAVIRUSOM (HPV):
RAZUMEVANJE IN UČENJE**

MODERATOR SEMINARJA

prof. dr. Srečko Koren, dr. med.

LJUBLJANA, 8. marec 2013

IZVLEČEK

Razvoj cepiv je poleg odkritja antibiotikov zagotovo eden izmed največjih mejnikov v znanosti. Glede na učinkovitost cepiv proti mnogim bakterijskim in virusnim patogenom, je neučinkovitost cepiv proti najpogostejšim spolno prenosljivim boleznim bila frustrirajoča in presenetljiva. V seminarju predstavljam sestavo dvovalentnega in štirivalentnega cepiva proti HPV, ki prepreči hujše displazije in rak materničnega vratu, njegovo učinkovitost v kliničnih poskusih in uspešnost v državnih programih cepljenja. Glavni efektorski mehanizem cepiva je induciran nastanek specifičnih nevtralizirajočih protiteles proti virusom podobnim delcem, ki se intramuskularno injicira pri cepljenih osebah. Uspešnost cepiva temelji predvsem na intrinzični imunogenosti VLP, karakteristikah L1 nevtralizirajočih epitopov in mehanizmu tkivne okužbe. Znanje pridobljeno iz HPV cepiva bi lahko bila naslednja stopnička k izdelavi novih generacij cepiv tudi za druge spolno prenosljive bolezni (HIV, HSV). Na kratko so predstavljene razlike in podobnosti v biologiji vseh treh virusov in obeti za prihodnost.

VSEBINA

Humani virusi papiloma (HPV) so majhni, goli virusi s krožno, zaprto, dvojnovijačno DNA, ki prizadenejo stratificiran epitelij kože ter sluznice in so povezani z nastankom številnih benignih in malignih sprememb epitelija. Dedni material HPV je obdan z dvoplastno beljakovinsko sredico (kapsido), ki je sestavljena iz 72 morfoloških enot, tako imenovanih kapsomer, ki jih sestavljata velika plaščna beljakovina (L1) in mala plaščna beljakovina (L2). Sam genom pa sestavljajo nekodirajoče območje in kodirajoča območje, ki ga delimo na zgodnje območje (E) in pozno območje (L). Najbolj raziskana med vsemi območji sta gena E6 in E7, ki imata najpomembnejšo vlogo pri nastanku malignih transformacij s HPV okuženimi celicami.^{1,2} Ocenjena incidenca raka, povezanega z visokorizičnimi genotipi HPV je 610.000 od predvidenih 12.700.000 primerov v letu 2008, kot najpogostejši med malignimi novotvorbami je rak materničnega vratu (RMV), ki predstavlja 530.000 (86,9%) in je kljub učinkovitim programom presajanja še vedno med prvimi tremi vodilnimi raki v 90% vseh držav.^{3,4} Incidenca in delež raka materničnega vratu zelo variira med državami, kljub temu pa velik delež (85%) predstavljajo nerazvite države, v veliki meri zaradi pomanjkanja programov za zgodnje odkrivanje raka pri ženskah.⁵

Za profilakso sta odobreni dve cepivi, ki se aplicirata intramuskularno v treh odmerkih v obdobju 6 mesecev: dvovalentno (Cervarix) in štirivalentno (Silgard/Gardasil), ki vsebujeta plaščne beljakovine L1, v obliki virusu podobnih delcev (*angl. virus-like particles* (VLP)). Cervarix, ki ga proizvaja GlaxoSmithKline Biologicals vsebuje L1 protein HPV genotipov 16 in 18 v obliki VLP, pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA s pomočjo bakulovirusnega ekspresijskega sistema na osnovi celic, pridobljenih iz insekta *Trichoplusia ni*. Gardasil, ki ga proizvaja Merck vsebuje L1 protein HPV genotipov 6, 11, 16 in 18 v obliki VLP, pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA na celični kulturi kvasovk. Cepivi sta registrirani za preprečevanje predrakavih sprememb na materničnem vratu in raka materničnega vratu, Gardasil pa ščiti tudi pred genitalnimi bradavicami, ki jih povzroča okužba s HPV 6 ali HPV 11. Cepivi vsebujeta tudi aluminijeve soli, ki delujejo kot adjuvansi in omogočajo počasno sproščanje antigena in s tem aktivacijo limfocitov B.⁵⁻⁸ Randomizirani klinični poskusi so pokazali neverjetno učinkovitost obeh cepiv; ob koncu 4-letnega poskusa ni bilo niti enega primera CIN 3 displazije, povzročene s HPV 16 ali HPV 18, pri preiskovankah, ki so ob vključitvi v študijo bile HPV negativne in so bile cepljene z najmanj enim odmerkom cepiva. Izsledki študij so nakazali, da cepivo nudi »sterilizirajočo imunost« (*angl. sterilizing immunity*), imunski odgovor cepljenih oseb tako naj ne bi samo preprečil bolezni, ampak tudi začetno okužbo. Presenetljivo je, da trenutne raziskave kažejo na dolgotrajno zaščito (8.4 leta po cepljenju) in da je učinkovitost cepiva pri tistih, ki so prejeli en odmerek cepiva, enako visoka kot pri tistih, ki so prejeli tri odmerke cepiva, kar zahteva dodatne raziskave na področju optimalnega odmerka.^{9,10} Klinične študije, ki jih je financiral Merck, so pokazale 95 % učinkovitost cepiva Gardasil pri preprečevanju genitalnih bradavic ter displazij vulve in vagine pri mladih ženskah. V študiji, kjer so sodelovali moški, ki ob vključitvi niso bili okuženi s tarčnimi genotipi cepiva, pa so dokazali še visoko učinkovitost pri preprečevanju analnih infekcij, analnih intraepitelijskih neoplazij (AIN) in genitalnih bradavic. Do sedaj vse izvedene študije niso pokazale, da bi cepivo lahko uporabljali tudi v terapevtske namene ali da bi pri že okuženih osebah cepivo preprečilo hujše displazije. Avstralija, ki je prva država z izjemno uspešnim nacionalnim programom cepljenja proti HPV, je objavila že prve izsledke o uspešnosti štirivalentnega cepiva. Incidenca genitalnih bradavic se je zmanjšala za 59 % pri ženskah, mlajših od 27 let, incidenca CIN 3 displazij se je

zmanjšala za 48 % pri ženskah, mlajših od 18 let. Kot dodaten dokaz se stopnja okužbe pri starejših ženskah, ki niso bile tarčna skupina cepljenih, ni spremenila. Zanimiv pojav v Avstraliji nakazuje na čredno imunost cepiva, saj se je incidenca genitalnih bradavic pri mlajših moških (ki prav tako niso bili cepljeni) zmanjšala, medtem ko pri moških, ki imajo spolne odnose z moškimi, ni bilo opaziti nobenih sprememb.^{5,11,12}

Mehanizem učinkovanja cepiva

Dokazi nakazujejo, da imajo pri zaščiti s cepivom primarno, če ne edino vlogo protitelesa, ki nastanejo po profilaksi. Prvi dokaz, ki podpira to teorijo je visok titer virion-nevtralizirajočih serumskih protiteles proti L1 VLP, ki nastanejo pri cepljenih osebah. Močno imunogenost VLP cepiva so sprva dokazali *in vitro* z nevtralizacijskimi testi v serumu zajcev, cepljenih z BPV LPV (bovine papillomavirus), kasneje pa tudi v serumu živali, cepljenih z HPV VLP in nazadnje ljudeh. Za evaluacijo imunogenosti se pogosto uporablja infektivni pseudovirion, ki poleg L1 proteina, vsebuje še L2 monomere in plazmid, označen z luciferazo. V živalskih modelih, kot je mišji cervikovaginalni model se nato po dodatku substrata lahko spremlja dogodke, ki spremljajo okužbo in kvantificira nastanek inhibitornih protiteles. Drugi dokaz za ključno vlogo protiteles ima pasivni prenos seruma cepljene živali v necepljeno, ki je s tem zaščitena pred okužbo. Ta pojav so prav tako dokazali v mišjem cervikovaginalnem modelu, kjer so necepljeni miši vbrizgali 10.000-kratno redčitev seruma cepljene miši, ki je po injiciranju infektivnega pseudoviriona ostala zaščitena pred okužbo. S tem so dokazali tudi, da cepljenje z VPL inducira izredno visok titer nevtralizirajočih protiteles, ki ščitijo pred okužbo tudi pri zelo veliki izpostavljenosti. Tretji dokaz so prinesle klinične študije, kjer so opazili delno zaščito pred virusi, ki sicer niso vključeni v cepivo, vendar kažejo sorodnost z genotipi, ki so v cepivu. Kljub temu, da je bil titer protiteles pri delni zaščiti tudi do stokrat nižji od tistih, ki so jih dosegli genotipi, vključeni v cepivo, je to še dodatno podprlo teorijo, da je ključni mediator v procesu profilakse za HPV nastanek nevtralizirajočih protiteles. Intramuskularno injiciranje VLP izzove nastanek serumskih protiteles razreda IgG in malo, če sploh kaj sekretornih IgA. Sistemsko inducirana protitelesa IgG lahko na mesto okužbe, ki je sluznični epitelij genitalnega trakta, potujejo na dva načina: s transudacija IgG protiteles v cervikovaginalno sluznico in eksudacijo na mesto okužbe. Transudacijo so opazili že pri

zgodnjih imunogenih raziskavah, kjer je bil titer VLP specifičnih IgG protiteles cepljenih oseb tudi do desetkrat višji v cervikovaginalni sluznici kot v serumu. Študije na mišjem cervikovaginalnem modelu so pokazale, da je za okužbo keratinocitov s HPV nujna vezava virusne kapside z epitelno bazalno membrano na poškodovanem epiteliju. Tako so virioni izpostavljeni protitelesom, ki z eksudacijo pridejo na mesto okužbe, ko potujejo proti tarčnim poškodovanim celicam. Eksudacijski mehanizem je najverjetneje v veliki meri odgovoren za zaščito medirano s protitelesi, saj so klinični poskusi poročali o odlični zaščiti proti genitalnim bradavicam, ki nastajajo na mestih, kjer ni verjetno, da bi se pojavila protitelesa s transudacijo.^{5,13}

Zakaj je cepivo tako učinkovito?

1. Intrinzična imunogenost VLP

Virusom podobni delci ohranijo urejeno, ponavljajočo se in tesno razporejeno organizacijo epitopov, kot jih najdemo na površini naravnih virusov. Takšno razporeditev epitopov limfociti B prepoznajo kot tujek, ker je ne najdemo v lastnih celicah in sprožijo močan in konsistenten humoralni odziv proti VLP, s skoraj 100 % serokonverzijo tudi takrat, kadar so aplicirani brez adjuvansa. Protitelesni odgovor na VLP cepljenje je trajen, čeprav po prvem letu in pol pade za približno desetkrat, se nato ustavi pri določenem plato nivoju, ki ga cepljena oseba vzdržuje še leta, najverjetneje zaradi proliferacije v spominske limfocite B. Ta vzorec je podoben pri živih cepivih, kjer lahko opazimo stabilen odgovor protiteles na virusne strukturne elemente še desetletja po cepljenju. Dejstvo, da v kasnejših letih kliničnih študij še ni prišlo do nobenega izbruha okužbe pri cepljenih osebah (8.4 let), kaže na to, da bo cepljenje proti HPV imelo dolgoročno zaščito, tudi takrat ko nivo protiteles doseže plato nivo. Poleg epitopov, ki sprožijo močan imunski odziv, pa imajo VLP še nekaj lastnosti, ki jim omogočajo močno imunogenost. Delci so prave oblike in velikosti za direkten transport v limfne žleze, kjer so s folikularnimi dendritičnimi celicami predstavljeni limfocitom B. Del VLP se po injiciranju direktno veže z nekaterimi imunociti (med drugim z monociti, makrofagi in posebnimi dendritičnimi celicami), kar sproži prirojen imunski odgovor, vključno s produkcijo interleukinov, interferonov in faktorjev tumorske nekroze, kar pa vodi v zorenje dendritskih celic in aktivacijo pridobljenega imunskega odziva. Nekateri antigeni in med njimi tudi VLP, so še posebej učinkoviti pri indukciji

poglavitnega histokompatibilnostnega kompleksa razreda II z limfociti T pomočniki (CD4), ki še dodatno učinkuje na limfocite B in sproži protitelesni protivirusni imunski odziv.^{5,14}

2. Karakteristike L1 nevtralizirajočih epitopov

L1 epitopi so pri prepoznavanju nevtralizacijskih protiteles konformacijsko odvisni. Tako so v obliki virusom podobnih delcev epitopi ohranjeni, medtem ko so v denaturiranih L1 in L1 peptidih epitopi denaturirani, kar pojasni neuspešnost cepiv pred generacijo cepiv VLP. Kakorkoli, podrobne študije so kljub temu uspele dokazati, da človeški poliklonski odgovor na cepljenje z VLP inducira nastanek nevtralizirajočih protiteles, ki prepoznajo več različnih L1 epitopov. Ta širina prepoznavanje pojasni tudi kako cepivo ščiti pred različnimi variantami genotipov (na primer HPV 16), ki se med seboj razlikujejo v majhnem številu aminokislin. Določen virusni genotip predstavlja tudi določen virusni serotip, ni pa velike verjetnosti, da bi lahko obstajali različni serotipi znotraj posameznega genotipa. To trditev je še dodatno potrdila tretja faza kliničnih poskusov, kjer je cepivo imelo podobno učinkovitost po celem svetu, kljub dejstvu, da po lokalnih regijah prevladujejo različne variante HPV genotipov.^{5,15}

3. Mehanizem tkivne okužbe

Nedavno pridobljeni vpogled v mehanizem in dinamiko HPV okužbe cervikovaginalnega epitelija v mišjem modelu nakazuje, da cepivo sproži tako močan imunogeni odziv na VLP tudi zaradi svojega unikatnega procesa med okužbo. Okužba epitelija se začne z vezavo virusne kapside na heparan sulfat proteoglikan (HSPG) na bazalni membrani, ki se izpostavi ob poškodbi. Preden se virion lahko veže na tarčno celico (bazalne epitelne keratocite), mora priti do konformacijske spremembe, ki izpostavi amino konce kapsidnega proteina L2 za cepitev s celičnim furinom ali celično proproteinsko konvertazo 5 (PC5). Ta cepitev je nujno potrebna, da se izpostavi keratinocit-vezavna determinanta, ki se nahaja na L1. Vezava keratinocit-vezavne determinante s do sedaj še nepoznanim keratinocitnim receptorjem na tarčni celici povzroči vstop virusa in posledično okužbo. Vsak korak v tem procesu je neverjetno počasen, kar pomeni, da je virus v več korakih za daljše obdobje izpostavljen

imunskemu odzivu preden vstopi v celico, kar olajša interakcijo VLP induciranih protiteles, ki so zato sposobne preprečiti okužbo.^{5,16}

4. Zaščita medirana s protitelesi na tkivni ravni

Študije, ki so vključevale aktivno VLP cepljenje in pasivni prenos seruma, ki je vseboval protitelesa proti VLP v nativni serum, so pokazale dva mehanizma kako nevtralizirajoča protitelesa preprečijo vaginalno infekcijo. Pri visokih titrih protiteles, ki so nastala kot odgovor na VLP, preprečijo vezavo na bazalno membrano, najverjetneje tako, da zablokirajo HSPG-vezavna mesta na virionu. Pri nizki koncentraciji protiteles se virioni sicer vežejo na bazalno membrano in proteoliza L2 poteče, vendar je moten stabilen prehod virusnega delca na celično površino. Spoznanje, da je za preprečitev okužbe *in vivo* zadosten nižji titer protiteles, kot je za *in vitro* nevtralizacijo, nakazujejo da pri naravni okužbi sodelujejo še drugi mehanizmi, ki preprečijo okužbo celic, ki jih z *in vitro* nevtralizacijskimi testi ne zaznamo.^{5,17}

5. Virusne strategije za izognitev protitelesnemu imunskemu odzivu

Virusi so sposobni razviti mehanizme, s katerimi zmanjšajo intrinzično imunogenost na svoje virione ali inhibirajo aktivnost specifičnih protiteles, ki nastanejo kot posledica okužbe. Za enkrat še ni dokazov, da bi papilomavirusi razvili te mehanizme, so pa razvili alternativno strategijo, kako minimalizirati svojo izpostavljenost imunskemu sistemu. To dosežejo na ta način, da omejijo ekspresijo kapsidnih proteinov in posledično njihovo sestavo v virione do terminalne diferenciacije keratinocitov, ki niso več pod strogim imunskim nadzorom in tako pri naravnem poteku okužbe ne sprožijo ali sprožijo zelo šibek imunski odgovor. L1 specifična protitelesa, ki tako nastanejo pri naravni okužbi se pojavijo šele mesece po okužbi, če sploh, in še to v zelo majhnih titrih. S cepljenjem, kjer intramuskularno injiciramo relativno visoko dozo VLP dokaj enostavno in učinkovito obidemo virusni alternativni mehanizem, kako se izogniti imunskemu odzivu.^{5,18}

6. Pričakovanja za pojavnost drugih tipov HPV

Dejstvo, da so se HPV in ostali papilomavirusi razvili v tako veliko in raznoliko skupino genotipov in s tem tudi serotipov, nakazuje na to, da je pri njihovi evoluciji

izogibanje specifičnim protitelesom pri imunskem odzivu imelo veliko vlogo. Vendar moramo upoštevati, da mutacije DNA genomov teh virusov potekajo izjemno počasi in skozi dolgo časovno obdobje. Zaradi počasnih mutacij in raznolikost epitopov, ki so jih sposobni prepoznavati z VLP inducirana nevtralizirajoča protitelesa se zdi skoraj nemogoče, da bi se nenadoma pojavila kakšna »pobegla varianta« tarčnih genotipov v cepivu. Prav tako se ne zdi verjetno, da bi kateri od ne-tarčnih genotipov zavzel spraznjeno ekološko nišo. Podrobne prospektivne študije namreč kažejo na to, da izguba nekega genotipa nima vpliva na pridobitev novega genotipa. Prav tako je potrebno upoštevati dejstvo, da sta HPV 16 in HPV 18 bolj onkogeni kot ostali visokorizični genotipi in pogostejše ter hitreje povzročita hujše displazije in rak. Možnost, da bi drugi genotipi povečali svojo karcinogenost ni tako verjetna, saj napredujoče lezije izgubijo diferenciacijsko-specifični signal, ki je nujno potreben za produkcijo novih virionov. Karcinogeneza je slepa ulica za virus v tolikšni meri kot je za gostitelja. Kljub temu, da je možnost zamenjave HPV tipov potrebno spremljati v državah z visoko precepljenostjo, ni za pričakovati, da bi ta možnost vplivala na učinkovit program cepljenja.⁵

Uspešnost HPV cepiva je dokaz, da je možno razviti cepivo, ki varno in zelo učinkovito prepreči primarno genitalno okužbo spolno prenosljivega virusa. Glede na dolgo zgodovino neuspešnih poskusov za razvoj učinkovitih cepiv proti ostalim spolno prenosljivim boleznim (HIV, HSV), se poraja vprašanje ali lahko uspešnost HPV cepiva pomaga pri izdelavi drugih cepiv, ki bi bila sposobna preprečiti primarno infekcijo ostalih virusov. Zelo uporabna lekcija od HPV cepiva je dejstvo, da so virusom podobni delci sposobni izzvati tako močan, konsistenten in dolg protitelesni odziv pri ljudeh. Podatki iz obsežnih kliničnih študij podpirajo trditev, da VLP predstavljajo atraktivno strategijo, ki sproži varen in močan IgG protitelesni odgovor na antigene. HIV se deloma izogne nastanku specifičnih protiteles tako, da prikaže svoj glavni plaščni protein Env, ki je delno nefunkcionalen in v zelo nizki meri na površini virusa. Prikaz nativnega in popolnoma funkcionalnega proteina na gosto razvrščenem nizu bi lahko sprožil nastanek robustnejših protiteles in s tem močnejši ter učinkovitejši imunski odgovor. Prikaz HSV antigena - plaščna glikoproteina gB in gD, kot VLP bi lahko sprožila močnejši protitelesni odziv kot monomerni proteini antigenov, ki so bili evaluirani v prejšnjih kliničnih poskusih. Čeprav se zdi zelo verjetno, da bi z VLP lahko

sprožili enako močan odgovor s protitelesi proti HIV in HSV, se tu poraja vprašanje ali bi bila ta specifična protitelesa enako uspešna pri preprečevanju primarne okužbe s HIV in HSV kot je to primer pri HPV, zaradi razlik v bazični biologiji teh virusov. Okužba s HIV in HSV nima tako počasne kinetike, kot to opazimo pri HPV, zato je okno, v katerem bi protitelesa lahko preprečila vstop virusa veliko krajše. Tudi travma, ki je nujna, da HPV vstopi v celico, ni nujna za vstop HIV in HSV, ki lahko okužita intaktno površino tarčnih celic. Če preventiva okužbe serumskih nevtralizirajočih protiteles za HIV in HSV tako temelji na transudaciji in ne eksudaciji (virusa sta sposobni okužiti tkiva, ki niso poškodovana, medtem ko HPV lahko okuži samo poškodovan epitelij, kamor protitelesa pridejo tako s transudacijo kot z eksudacijo), je lokalni nivo specifičnih protiteles tako nižji in bolj variabilen pri HIV in HSV specifičnih protiteles kot HPV specifičnih protiteles. Takojšen nastanek velikega titra HIV nevtralizirajočih protiteles tako pri naravni okužbi kot pri cepljenju, onemogoča maskiranje glavnega proteina Env z glikanskim plaščom, ki pokriva protein in zmanjša njegovo imunogenost. Druga možna ovira pri cepljenju proti HIV je virusni RNA genom, ki se podvoji z RNA polimerazo, ki je podvržena napakam in lahko hitro spremeni sestavo Env, kadar mora ubežati nevtralizirajočim protitelesom. Tudi epitopi, ki jih prepoznavajo specifična protitelesa (CD4-vezavna domena) so pri virusu HIV težko dostopni ali pa so dostopni le krajši čas med vezavo virusa in celice. Kljub temu možnosti za cepivo ohranja dejstvo, da je HIV manj infektiven kot HPV, prenos zahteva 200-2.000 heteroseksualnih izpostavitvev, da pride do ene okužbe. V teoriji bi tako moralo biti lažje zmotiti širjenje okužbe težje prenosljivega virusa in začetna stopnja okužbe v sluznici bi lahko bila dovzetna za delovanje nevtralizirajočih protiteles. HIV je tudi manj uspešnejši pri translokaciji skozi človeško sluznico kot HPV, še posebej pri kislem pH, ki ga tipično najdemo pri ženskah s cervikovaginalno floro, kjer prevladujejo laktobacili. Če bi protitelesa v cepivu, povzročila trdno vezavo z virusi in preprečila translokacijo skozi sluznico, bi lahko tako preprečila infekcijo *in vivo*, kljub pomanjkanju *in vitro* nevtralizirajoče aktivnosti. V tem kontekstu bi bil še posebej zaželen nastanek IgA protiteles, ki imajo posebno afiniteto do sluznice. Tako kot HPV ima tudi HSV stabilen DNA genom, ki ni zmožen tako hitrega nastanka mutant, ki ubežijo nevtralizirajočim protitelesom kot HIV. Vendar za razliko od HPV, na evolucijo HSV ni vplivalo izogibanje protitelesom, saj imamo samo dva serotipa (in dva

pripadajoča genotipa). Zdi se, da so virusi, ki imajo veliko serotipov (kot sta HPV in virus gripe), bolj dovzetni za protitelesni imunski odziv, medtem ko so virusi z manj serotipi (HSV) bolj kontrolirani s celičnim imunskim odzivom. Možno pa je, da bi bila preobstoječa protitelesa v večji koncentraciji, kot pri naravni okužbi, uspešnejša pri preprečitvi okužbe. HSV lahko vstopi v celico preko različnih alternativnih receptorjev, kar predstavlja dodatno težavo s protitelesi medirano zaščito, saj bi protitelesa, ki bi nastala pri cepljenju težko hkrati blokirala vse alternativne interakcije in preprečila vstop. Za uspešno cepivo proti HSV bi bilo potrebno ustvariti še močnejši in bolj raznolik spekter protiteles, ki bi sodelovali s celičnim imunskim odzivom na primarnem mestu infekcije, ter tako preprečili prenos virusa.^{5,19-21}

ZAKLJUČEK

Okoli 5% raka pri človeku povzročijo humani virusi papiloma, najpogosteje rak materničnega vratu. Trenutno sta na voljo dve profilaktični HPV cepivi, ki ščitita pred okužbo z genotipoma 16 in 18. Temeljni efektorski mehanizem cepiva je induciran nastanek specifičnih protiteles proti L1 proteinu, ki je injiciran kot virusom podoben delec in sproži hiter in močan protitelesni imunski odziv. Zaradi edinstvenega poteka HPV okužbe, še posebej počasen vstop virusa in dolgo okno izpostavljenosti, je HPV zelo dovzetan za zaščito s nevtralizirajočimi protitelesi. Glede na uspeh cepiva, bi bila to lahko odskočna deska za izdelavo cepiv proti HSV in HIV, ki so bili do sedaj neuspešna. Kljub edinstveni biologiji HPV virusa, ki omogoča cepivu, da prepreči primarno okužbo na sluznici, bi se lahko ta način preventive poskušal uporabiti tudi pri drugih spolno prenosljivih virusih. Vendar je tu potrebno še raziskati, če bi zaščita samo z nevtralizirajočimi protitelesi bila zadostna, ali bo potrebna kombinacija celičnega in protitelesnega imunskega odziva.

LITERATURA

1. Poljak M, Petrovec M. Medicinska virologija. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011.
2. Poljak M, Kocjan BJ, Seme K, Fujs K, Potočnik M, Luzar B, et al. Humani virusi papilloma (HPV). Onkologija. 2005; 9: 60-72.
3. Bosch FX, Editors. The path to eliminate cervical cancer in the world and the challenges of professional education. Preface. Vaccine. 2012; 30(5): xi-xii.
4. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. Vaccine. 2012; 30(5): F12-F23.
5. Schiller JT, Lowy DR. Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. Nat Rev Microbiol 2012; 10:681-92.
6. EMA. Dodatek 1 – povzetek glavnih značilnosti zdravila Silgard. EMA 2013. Dosegljivo na: http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000732/WC500051549.pdf
7. EMA. Dodatek 1 – povzetek glavnih značilnosti zdravila Cervarix. EMA 2013. Dosegljivo na: http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf
8. EMA. Dodatek 1 – povzetek glavnih značilnosti zdravila Gardasil. EMA 2013. Dosegljivo na: http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf
9. Roteli-Martins CM, Naud P, De Borja P, Teixeira JC, De Carvalho NS, Zahaf T, et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. Vaccin Immunother. 2012; 8: 390-7.
10. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. J Natl Cancer Inst. 2011; 103: 1444-51.
11. Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville Am, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. Lancet. 2011; 377: 2085-92.
12. Donovan B, Franklin N, Guy R, Grulich AE, Regan DG, Ali H, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. Lancet Infect Dis. 2011; 11: 39-44.

13. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*. 2006; 24(Suppl 3): 106-13.
14. Lenz P, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus virus-like particles induce cytokines characteristic of innate immune response in plasmacytoid dendritic cells. *Eur J Immunol*. 2005; 35: 1548-56.
15. Carter JJ, Wipf GC, Madeleine MM, Schwartz SM, Koutsky LA, Galloway DA. Identification of human papillomavirus type 16 L1 surface loops required for neutralization by human sera. *J Virol*. 2006; 80(10). 4664-72.
16. Kines RC, Thompson CD, Lowy DR, Schiller JT, Day PM. The initial steps leading to papillomavirus infection occur on the basement membrane prior to cell surface binding. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106: 20458-63.
17. Day PM, Kines RC, Thompson CD, Jagu S, Roden RB, Lowy DR, et al. In vivo mechanisms of vaccine-induced protection against HPV infection. *Cell Host Microbe*. 2010; 8: 260-70.
18. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol*. 2005; 32(Suppl. 1): S7-S15.
19. Mascola JR, Montefiori DC. The role of antibodies in HIV vaccines. *Annu Rev Immunol*. 2010; 28: 413-44.
20. Bachmann MF, Zinkernagel RM. The influence of virus structure on antibody responses and virus serotype formation. *Immune Today*. 1996; 17: 553-58.
21. Tomaras GD, Haynes BF. Strategies for eliciting HIV-1 inhibitory antibodies. *Curr opin HIV AIDS*. 2010; 5: 421-7.