
Profylaktické vakcíny proti lidským papillomavirům

Prophylactic Vaccines against Human Papillomaviruses

Eva Hamšíková

Souhrn • Summary

Lidské papillomaviry (HPV) jsou etiologickým faktorem vzniku karcinomu děložního čípku, jednoho z nejčastějších zhoubných nádorů žen. Kromě tohoto onemocnění je infekce HPV vysoce pravděpodobnou příčinou vzniku dalších nádorových onemocnění anogenitálního traktu člověka a také asi 26 % karcinomů hlavy a krku. Cílem výzkumu vztahu HPV a lidských nádorových chorob byl vývoj vakcíny, která by vzniku těchto závažných chorob zabránila. V současné době jsou ve fázi III. klinického testování dvě vakcíny, připravené metodami genových manipulací; toto sdělení je souhrnem dosud získaných výsledků.

Human papillomaviruses (HPV) are etiologically linked to cervical cancer development, one of the most frequent malignancy in women. Besides that, HPV infection is also most probably the cause of other anogenital tumors of men as well as of about 26% of head and neck cancers. The goal of the relationship between HPV and human cancer research was the development of HPV vaccine, which might prevent these serious health problems. Nowadays, final clinical trials of two HPV vaccines, prepared by means of genetic manipulations are under way; this contribution summarizes current results.

Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2005; 14(10–11): 519–525.

Karcinom děložního čípku (KDC) v celosvětovém měřítku zůstává druhým nejčastějším zhoubným nádorem žen. Každoročně je diagnostikováno téměř 500 000 nových případů a umírá na něj téměř 250 000 žen [1]. Jeho incidence se geograficky významně liší (3–55/100 000 žen) [2; 3], nejvyšší incidence připadá na rozvojové země, zatímco v evropských a severoamerických zemích je roční výskyt asi 80 000 případů [4]. Epidemiologické, molekulárně biologické a imunologické studie, které se v posledních třiceti letech problémem KDC zabývaly,

ukázaly, že hlavním rizikovým faktorem pro jeho vznik je sexuálně přenosné infekční agens. V současné době je nade vše pochybnost prokázáno, že hlavním etiologickým faktorem vzniku KDC jsou vysoce rizikové typy lidských papillomavirů (HPV). Papillomavirové infekce jsou rovněž spojovány se vznikem některých dalších nádorů, jako jsou nádory vulvy, vaginy, penisu, anu a orofaryngu [5].

Papillomaviry, řazené do čeledi *Papillomaviridae*, jsou malé, neobalené viry, jejich genom je tvořen dvou-

řetězcovou, kovalentně uzavřenou molekulou DNA o délce přibližně 8000 párů bází. Virová DNA nese informaci až pro osm časných (E1 až E8) a dva pozdní proteiny (L1 a L2). V současné době je známo již více jak 100 genotypů HPV. Tyto viry infikují výhradně dlaždicové epitelu a na základě tkáňové specifity se dělí na kožní a slizniční a podle onkogenního potenciálu na nízkou (low risk, LR) a vysoce- (high risk, HR) rizikové typy.

Genitální trakt infikuje asi 40 typů HPV [6]. V současnosti je ve vyspělých státech papillomavirová infekce nejčastějším sexuálně přenosným virovým onemocněním [7, 8] – více než 50 % sexuálně aktivních lidí je v průběhu života infikováno jedním nebo více typy [9]. Vedle přenosu sexuálního byl prokázán i přenos perinatální (při porodu), transplacentární a kontaktem kůže [10]. Replikační cyklus papillomavirů je závislý na diferenciaci buněk. Vstupní branou pro infekci jsou mikroskopická poranění kůže nebo sliznice. K infekci jsou vnímavé kmenové buňky v bazální vrstvě epitelu, ve kterých dochází pouze k omezené expresi virového genomu. Při dozrávání buněk a jejich migraci k povrchu dochází k expresi dalších virových genů. Kompletní viriony vznikají až v terminálně diferencovaných keratinocytech. Buňky produkující HPV vykazují typické cytopatické změny vedoucí ke vzniku koilocytů. V tomto diferenciačním stadiu buněk nacházíme HPV DNA výlučně v epizomální formě a kompletní viriony jsou dostatečným zdrojem pro přenos infekce na jiné osoby.

Většina onemocnění genitálního traktu žen je způsobena 4 typy HPV – infekce LR typy 6 a 11 je zodpovědná za více než 90 % případů genitálních bradavic a HR typy 16 a 18 jsou zjišťovány ve více než 50 % (typ 16) a asi 20 % (typ 18) lézí KČ. Vzácněji jsou v KČ nalézány další typy jako 31, 33, 35, 45, 52, 56, 58 a 59, které jsou častěji přítomné v prekancerózních lézích. Riziko onemocnění výrazně zvyšuje perzistující infekce HR HPV, která je často spojena s přítomností velkého množství viru [4, 11, 12].

Infekce HPV jsou převážně klinicky inaparentní (subklinické nebo latentní) anebo se projeví lézemi, které se zpravidla spontánně vyhojí do 1 roku. Inkubační doba od infekce k objevení se prvních klinických příznaků je 1 až 6 měsíců, následovaná až šestiměsíčním obdobím aktivního růstu lézí, kdy se zároveň aktivuje nespecifická a následně specifická buněčná imunitní odpověď a v průměru po devíti měsících se u většiny infikovaných jedinců vytváří specifické protilátky. Následují dva scénáře – buď je imunitní systém schopen infekci eradikovat a dojde k remisii onemocnění, ve druhém případě léze perzistuje nebo se znovu objeví.

Je zřejmé, že imunitní systém organismu hraje v kontrole infekce HPV důležitou úlohu. Opakovaně se podařilo prokázat, že regrese lézí, vyvolaných PV, je dílem buněčné imunity a že přítomnost neutralizačních protilátek je s to zabránit virové infekci. Také častější přítomnost těžkých cervikálních lézí u žen s poruchou imunity svědčí o tom, že správně fungující imunitní systém je předpokladem účinné obrany proti důsledkům infekce HPV.

Vzhledem ke všem nahromaděným důkazům o vztahu infekce papillomaviry ke vzniku lidských neoplázií je

hlavním motivem výzkumu v posledních letech příprava vakcín. Uvažuje se o imunologické intervenci dvojího druhu: jednak o prevenci infekce HPV navozením tvorby neutralizačních protilátek profylaktickými vakcínami a dále o likvidaci patologicky změněných infikovaných buněk indukci specifických cytotoxických lymfocytů pomocí vakcín terapeutických. Vývoj vakcín proti HPV je spojen se značnými obtížemi, které souvisejí především s biologií viru. HPV se nemnoží na běžných typech tkáňových kultur a proto není možné použít žádný z klasických postupů vývoje vakcín. Vývoj očkovacích látek proti HPV je tedy založen na technologii genového inženýrství.

Zatímco v oblasti terapeutických vakcín přes značné úsilí doposud nebylo dosaženo významnějších úspěchů, v oblasti preventivních vakcín je situace zcela odlišná. Průlom v jejich přípravě způsobilo poznání, že hlavní kapsidový protein HPV L1 (eventuálně společně s minoritním kapsidovým proteinem L2) tvoří při dostatečně vysoké hladině exprese v rekombinantních systémech virům podobné částice (pseudoviriony, virus-like particles, VLP) [13, 14]. Nejčastěji se jako expresní systém používají kvasinky nebo rekombinantní bakuloviry a hmyzí buňky. Pseudoviriony mají řadu výhod: nejsou infekční, neboť nenesou virovou DNA, takže nejsou schopny indukovat tvorbu nádorů, jsou vysoce imunogenní a navozují tvorbu neutralizačních protilátek proti konformačním epitopům na povrchu virových částic, váží se na myeloidní dendritické buňky a makrofágy, které je snadno pohlcují a jsou jimi aktivovány, na zvířecích modelech navozují protekci proti infekci vysokou dávkou odpovídajících papillomavirů a zabraňují progresi lézí vyvolaných příslušnými PV [15–17]. Stejně jako viriony se VLP váží na Langerhansovy buňky (profesionální antigen-přezentující buňky epitelu), ale podobně jako viriony je téměř neaktivují [18].

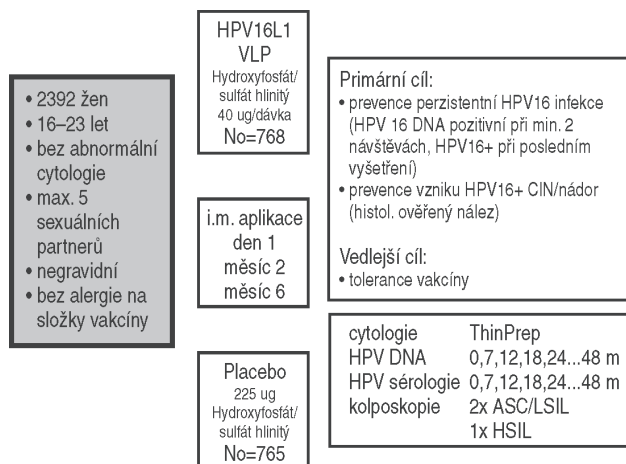
Koncem minulého století započalo několik skupin soustředěných kolem firem Merck & Co. a GlaxoSmith-Klein první klinické studie s vakcínami na bázi pseudovirionů HPV typu 16, 18 a 11. Cílem bylo prověřit bezpečnost vakcíny, velikost dávky, imunizační schéma a schopnost vakcíny vyvolat protilátkovou odpověď. Výsledky studií ukázaly, že vakcíny jsou dobře tolerovány a navozují vysoké titry protilátek proti použitým antigenům [19–22].

Účinnost vakcíny firmy Merck & Co. ve smyslu ochrany před HPV16 infekcí a HPV16 asociovanými lézemi byla testována dvojitě slepou studií [23]. Schéma studie je uvedeno na obrázku 1.

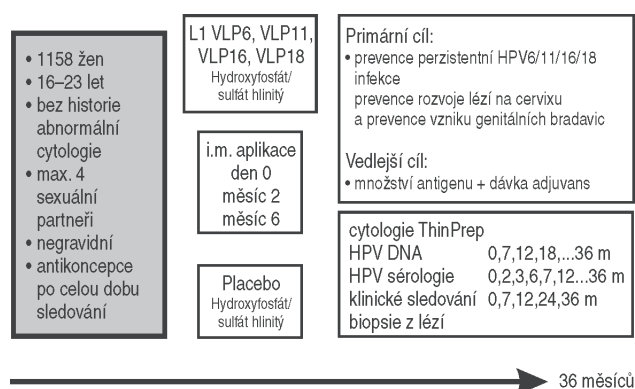
Pseudoviriony pro vakcínu byly připraveny v rekombinantním systému na kvasinkách (*Saccharomyces cerevisiae*), vyčištěny do více než 97% čistoty a adsorbovány na amorfní hydroxyfosfát-sulfát hlinitý. Jedna dávka obsahovala 40 µg VLP (vytvořených z L1 proteinu HPV 16) a 225 µg adjuvans, placebo 225 µg adjuvans.

Z 2392 žen, ochotných vstoupit do studie, bylo z primární analýzy účinnosti 859 žen vyloučeno pro přítomnost anti-VLP16 protilátek nebo pro genitální nález HPV16 DNA při vstupu do studie či ve vzorku odebraném 7 měsíců po 1. dávce. Primárním parametrem bylo

Obrázek 1: Klinické testy II. fáze, vakcína VLP16 (Merck & Co)



Obrázek 2: Klinické testy II. fáze, vakcína GARDASIL (Merck & Co)



zabránění vzniku perzistentní infekce HPV16, definované nálezem HPV16 DNA ve stěru z děložního čípku při dvou následujících kontrolách v minimálním intervalu 4 měsíců nebo nálezem HPV16 DNA při poslední kontrole. Dalším sledovaným parametrem byl abnormální cytologický nález na děložním čípku.

V tabulce 1 jsou uvedeny výsledky, získané průměrně 46 měsíců po započítání vakcinace. Je zjevné, že vakcína účinně zabránila vzniku patologického nálezu na děložním čípku, asociovaného s HPV16, stejně jako perzistentní HPV16 infekci. Analýza rovněž ukázala určitý rozdíl mezi skupinou vakcinovanou a skupinou, která dostala placebo, v abnormálním klinickém nálezem na děložním čípku bez ohledu na typ přítomného HPV. Měsíc po 3. dávce byl ve skupině vakcinovaných průměrný geometrický titr HPV16 specifických protilátek 1510 mMU/ml a v kontrolní skupině méně než 6 mMU/ml. Pro srovnání, ženy po prodělané a vyléčené přirozené infekci měly průměrný geometrický titr těchto protilátek 25.7 mMU/ml.

V další klinické studii účinnosti firmy Merck & Co. byla testována tetravalentní vakcína (GARDASIL), která obsahovala pseudoviriony, vytvořené z L1 proteinu HPV typů 6 a 11 (typy vyvolávající genitální bradavice) a typů 16 a 18 (typy nalézané ve více než 70 % lézí KDČ) [24]. Schéma studie je uvedeno na obrázku 2. Studie probíhala v Brazílii, USA a Evropě, jako vakcíny bylo použito

tří směsí, obsahujících různá množství jednotlivých pseudovirionů. Skupiny po 277 ženách byly imunizovány každá jednou ze směsí (vysoká/střední/nízká dávka imunogenu), a čtvrté skupině 275 žen bylo aplikováno placebo (polovině 225 a druhé polovině 450 µg hydroxyfosfát-sulfátu hlinitého).

Detekce specifických protilátek v jednotlivých skupinách ukázala, že sérologická odpověď byla srovnatelná při aplikaci všech tří kombinací vakcíny. Sedm měsíců po první dávce byly všechny vakcinované ženy séropozitivní a titry specifických protilátek u nich dosahovaly maxima. Geometrický titr protilátek vakcinovaných byl opět výrazně vyšší než u žen z kontrolní skupiny, které byly při vstupu do studie séropozitivní, ale bez HPV DNA nálezu (tabulka 2). Účinnost vakcíny u žen, které byly séronegativní na daný typ HPV při vstupu do studie a zároveň negativní na genitální nález HPV DNA stejného typu v den 1 a v průběhu vakcinace a byly imunizovány podle vakcinačního protokolu (3 dávky vakcíny), je znázorněna v tabulce 3. Po 30 měsících sledování byl protektivní účinek vakcíny na vznik HPV asociovaných lézí (genitálních bradavic, resp. CIN) 100%, účinnost vakcíny ve smyslu zabránění infekce byla 86–100% podle typu HPV obsaženého ve vakcíně (ve 3 případech byla infekce detekována až v posledním odběru).

Protože imunologická odpověď byla srovnatelná za použití různě velkých množství jednotlivých VLP, ženy vakcinované vyššími dávkami měly více reakcí v místě

Tabulka 1: Účinnost HPV16 vakcíny (Merck & Co.) průměrně 46 měsíců po 1. dávce

	Vakcína No=768	Placebo No=765	Účinnost (%)
perzistentní HPV16 infekce + CIN	7	111	94
HPV16+, >2 náběry, >4 m	0	68	100
HPV16+ při poslední kontrole	7	19	67
CIN asociovaný s HPV16	0	24	100
CIN 1 asociovaný s HPV16	0	12	100
CIN 2/3 asociovaný s HPV16	0	12	100
CIN 1 bez ohledu na typ HPV	28	38	30
CIN 2/3 bez ohledu na typ HPV	8	16	52

Tabulka 2: Protilátková odpověď proti jednotlivým antigenům v kohortě „per protocol“ (HPV negativní ženy, 3 dávky vakcíny) (vakcína GARDASIL)

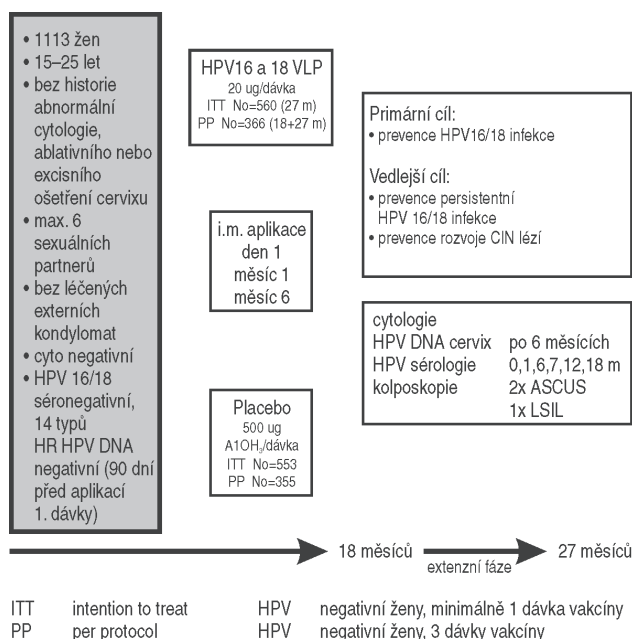
Antigen	měsíc 7 (GMT)		měsíc 36 (GMT)	
	vakcína	placebo (přirozená infekce)	vakcína	placebo (přirozená infekce)
HPV6	582	55	93	68
HPV11	697	94	94	96
HPV16	3892	37	509	29
HPV18	801	42	60	29

Tabulka 3: Účinnost vakcíny GARDASIL – perzistentní infekce, klinické nálezy 36 měsíců po 1. dávce

	Vakcína		Placebo		Účinnost (%)
	No	pozitivních	No	pozitivních	
perzistentní infekce HPV6 /11/16/18	235	4	233	35	89
HPV6	214	0	209	13	100
HPV11	214	0	209	3	
HPV16	199	3	198	21	86
HPV18	224	1	224	9	89
léze asociované s HPV6/ 11/16/18	235	0	233	6	100
externí genitální léze	235	0	233	3	
CIN	235	0	233	3	

aplikace a v neposlední řadě je příprava vakcíny finančně nákladná, verze vakcíny, obsahující nejnižší dávku jednotlivých typů, je nyní testována v klinických pokusech III. fáze.

Další vakcína, která již přechází do III. fáze klinických pokusů, je vakcína firmy GSK CERVARIX, složená z pseudovirionů odvozených od HPV typu 16 a 18. Narozdíl od vakcíny firmy Merck & Co. je připravována v bakulovirovém expresním systému na hmyzích buňkách. Schéma studie, uveřejněné v listopadu 2004 [25], je uvedeno na obr. 3.

Obrázek 3: Klinické testy II. fáze, vakcína CERVARIX (GSK)

Studie byla opět provedena jako dvojitě slepá, s cílem sledovat imunogenicitu, snášenlivost, bezpečnost a účinnost vakcíny vzhledem k incidentní a perzistentní infekci typu HPV ve vakcíně obsaženými a k prevenci vzniku abnormálních cervikálních nálezů. Do studie byly zavzaty ženy z USA, Kanady a Brazílie.

Dávka vakcíny obsahovala 20 µg HPV16 L1 VLP a 20 µg HPV18 L1 VLP navázané na adjuvans AS04, které obsahuje 500 µg hydroxidu hlinitého a 50 µg 3-deacylovaného monofosforyl-lipidu. Placebo obsahovalo 500 µg hydroxidu hlinitého. Protilátková odpověď byla testována za 7 a 18 měsíců po 1. imunizační dávce: v 7. měsíci všechny sledované ženy vytvořily protilátky proti typu 16 a 99.7 % žen proti typu 18. Po 18 měsících byla sérokonverze kompletní proti oběma typům. Geometrický titr protilátek je uveden v tabulce 4; stejně jako v případě vakcíny GARDASIL dosahuje maximálních hodnot 7 měsíců po 1. dávce.

Účinnost vakcíny proti infekcím typu 16 a 18 dvacet sedm měsíců po započítání očkování je uvedena v tabulce 5. Je zřejmé, že vakcína je schopna lépe zabránit perzistentní infekci, definované opakovaným nálezem HPV DNA ve stěru z děložního čípku. Ve skupině žen, které

Tabulka 4: Protilátková odpověď proti jednotlivým typům (vakcína CERVARIX)

	GMT	
	HPV16	HPV18
prevakcinační (den 1)	4	4
měsíc 7	5 334	3 365
měsíc 18	801	481
přirozená infekce	50	41

Cut-off titr: 8 pro HPV16
7 pro HPV18

Tabulka 5: Účinnost vakcíny CERVARIX – incidentní a perzistentní infekce, abnormální cytologické nálezy (27 měsíců po první dávce)

kohorta	typ HPV	vakcína (No=366)	placebo (No=355)	účinnost (%)	
PP ¹	incidentní infekce	16: 6 18: 6 16/18: 12	29 16 41	81,2 65,1 73,6	
	perzistentní infekce	16: 0 18: 0 16/18: 0	13 4 16	100 100 100	
	abnormální cytologické nálezy		1 15	93,5	
			(No=560)	(No=553)	
	ITT ²	incidentní infekce	16: 14 18: 13 16/18: 25	53 31 72	75,2 59,5 67,6
		perzistentní infekce	16: 4 18: 1 16/18: 4	25 11 31	84,5 91,1 87,5
abnormální cytologické nálezy			2 27	92,9	

¹ PP (per protocol) HPV negativní ženy, 3 dávky vakcíny
² ITT (intention-to-treat) HPV negativní ženy, alespoň 1 dávka vakcíny

dostaly 3 dávky vakcíny byla účinnost vakcíny vyšší, než u žen, které obdržely pouze první dávku. Výskyt abnormálních cytologických nálezů byl u obou skupin srovnatelný (tabulka 5). Na 22. mezinárodní HPV konferenci o papillomavirech v květnu 2005 ve Vancouveru prezentoval G. Dubin [26] potenciál této vakcíny ve smyslu ochrany proti perzistentní infekci typu HPV, které jsou příbuzné typu 16 (typ 31, 35, 33, 58, 52) a typu 18 (typ 45, 59, 70, 85, 39, 68). U HPV-negativních žen, které byly očkovány 3 dávkami vakcíny, byla sledována schopnost vakcíny zabránit vzniku lézí asociovaných s jinými HPV typy než 16 a 18. Analýzu provedli na vzorcích odebraných 18 měsíců po aplikaci 1. dávky a získané výsledky jsou shrnuty v tabulce 6. Z výsledků je zřejmé, že tato vakcína poskytuje alespoň částečnou protekci proti perzistující infekci podobnými typy HPV i proti rozvoji jimi vyvolaných lézí, přestože se dosud mělo obecně za to, že VLP navozují pouze tvorbu typově specifických neutralizačních protilátek.

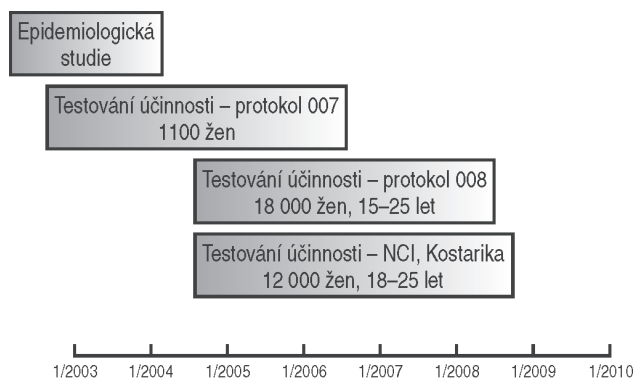
Tabulka 6: Účinnost vakcíny CERVARIX proti typově podobným typům HPV v kohortě „per protocol“ – incidentní a perzistentní infekce, abnormální cytologické nálezy

	incidentní infekce	perzistentní infekce	abnormální cytologie
HPV52	90 %	78,5 %	
HPV45	63 %	77,1 %	
příbuzné HPV16	51,1 %	45,1 %	72,8 %
příbuzné HPV18	43,0 %	1 %	0,2 %
12 HR HPV typů (bez HPV16, 18)	42,3 %	27,1 %	68,2 %

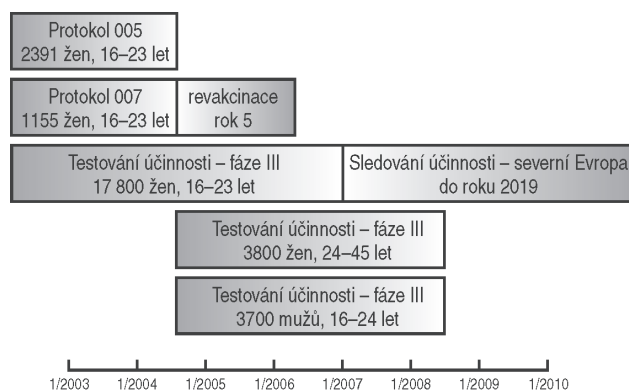
Vedlejší účinky, doprovázející aplikaci HPV vakcín, jsou srovnatelné s aplikací příslušného placebo. Patří k nim především: bolest, zarudnutí a zduření v místě vpichu, systémové vedlejší účinky zahrnují nevolnost, gastrointestinální potíže, bolest hlavy, svědění, vyrážku a zvýšenou teplotu.

Obrázky 4 a 5 ukazují časový harmonogram klinického testování obou vakcín. Očekává se, že firma Merck & Co. uvede vakcínu GARDASIL na trh již v příštím roce,

Obrázek 4: Časový harmonogram klinických pokusů vakcíny CERVARIX



Obrázek 5: Časový harmonogram klinických pokusů vakcíny GARDASIL



firma GSK by ji mohla následovat s vakcínou CERVARIX o rok později.

Očkování profylaktickými vakcínami proti HPV by mělo zabránit navození perzistentní infekce a s ní souvisejícího vzniku lézí včetně genitálních bradavic a prekancerózních změn na děložním čípku. Očekává se též, že dojde k redukci výskytu malignit, které jsou s HPV infekcí asociovány. Inkubační doba mezi infekcí a vznikem nádorů je, stejně jako u jiných nádorových virů, dlouhá a může trvat až několik desítek let. Testy účinnosti vakcín budou tedy vyžadovat dlouhodobé studie. Protože více než 50 % případů KDCČ je spojeno s HPV16 a dalších téměř 20 % s HPV18 [4], aplikace HPV vakcín by měla zabránit vzniku až 70 % těchto nádorů. Podobnou situaci můžeme očekávat i u ostatních nádorových onemocnění, v případě nádorů hlavy a krku, které jsou vyvolány HPV, by redukce měla být vyšší, neboť v těchto nádorech nacházíme téměř výlučně typ 16. V kratším časovém horizontu by se mělo projevit snížení výskytu těžkých anogenitálních lézí.

Dosavadní výsledky ukazují, že preventivní HPV vakcíny jsou srovnatelně bezpečné u infikovaných žen. I když případná vakcinace nebude s to ovlivnit probíhající infekci, bude schopná zabránit infekci jinými typy, ve vakcíně obsaženými, mohla by zkrátit dobu perzistující infekce, zabránit autoinokulaci a tím snížit riziko progresu onemocnění a v neposlední řadě neutralizací vznikajících virionů zabránit nebo alespoň významně omezit riziko nákazy sexuálních partnerů. V zemích s efektivním Pap skríníngem pro prevenci KDCČ by se měl snížit výskyt abnormálních cytologických nálezů a tím i ekonomických nákladů, spojených se sledováním těchto nálezů, na ně navazujících expertních kolposkopií, punkčních biopsií, eventuálně chirurgických výkonů. Neméně významnou skutečností je odstranění, či alespoň minimalizování rizik spojených s chirurgickou léčbou onemocnění, jako je např. ztráta fertility u mladých žen a psychické trauma spojené s vlastním výkonem, či související se ztrátou partnera a nejistotou prognózy onemocnění. Očekává se rovněž snížení incidence KDCČ u žen, které se z různých důvodů skríníngu neúčastní. Předpokládá se, že bude nastolena otázka změn ve skríníngu ve smyslu delších intervalů mezi cytologickými kontrolami, even-

tuelně posunutí věkové hranice pro vstup do skriningového programu. Potenciálním problémem může být postoj vakcinovaných žen, které mohou nabýt falešného dojmu, že další cytologické vyšetřování je zbytečné.

Před implementací HPV vakcín bude třeba uvážit některé body, které s touto vakcínou souvisejí. Z dosavadních výsledků je jasné, že vakcína je bezpečná, imunogenní a v krátkodobém horizontu účinná proti perzistující infekci HPV a vzniku cervikálních abnormalit. Důležitým bodem bude výběr cílové populace: v současnosti se zdá, že by měly být vakcinovány děti, v prvním přiblížení dívky, neboť zdravotní problémy v důsledku HPV infekce jsou významně závažnější u žen. V ekonomicky vyspělých zemích by se měla proočkovat nejspíš celá populace. Není také jasné, zda by měla být vakcinace povinná nebo dobrovolná a nakolik ovlivní rozšíření ostatních typů HPV v populaci, jestli po eliminaci dosud nejčastěji se vyskytujícího typu 16 nedojde k masivnímu rozšíření typu jiného. Dalším problémem je, zdali bude obecně přijatelná vakcína proti sexuálně přenosným onemocněním.

Současně testované profylaktické vakcíny mají určitá omezení. **1.** Výroba je nákladná, vyžaduje kultivaci kvasinek, eventuelně hmyzích buněk a řadu purifikačních kroků. **2.** Distribuce vakcíny je nákladná, vakcínu je nutné uchovávat v chladu a je třeba aplikovat parenterálně 3 dávky, přičemž imunizační protokol musí být minimálně čtyřměsíční. **3.** Nevyjasněnou otázkou zůstává jednak typová specifita, i když se zdá, že vakcína je alespoň částečně účinná proti infekci typu podobnými typům vakcinálním, jednak protekce v čase a s ní související nutnost revakcinace. **4.** Neočekává se regrese HPV-indukovaných neoplázií.

Proto se v nyní výzkum v oblasti HPV soustřeďuje na přípravu HPV vakcín 2. generace, které by byly s to alespoň některé nevýhody profylaktických vakcín klinicky testovaných v současné době odstranit. Alespoň některé přístupy jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7: HPV vakcíny druhé generace

Vakcína	Potenciální výhody
další typy VLP (HPV31, 45, 33, 52...)	další onkogenní typy
stabilizace VLP	snížení distribučních nákladů zpomalení degradace v organismu
aerosol/orální vakcíny	snížení distribučních nákladů
VLP v rostlinách – hrubé extrakty	snížení výrobních nákladů
L1 (DNA, pentamery, bakterie – Salmonella, virové vektory)	snížení distribučních/ výrobních nákladů
chimerické VLP	kombinované vakcíny (profylaktické + terapeutické)
VLP kombinované s terapeutickými HPV vakcínami	kombinované vakcíny (profylaktické + terapeutické)
L2 proteiny/imunodominantní peptidy	typové zkřížená protekce, nižší výrobní náklady

Závěrem je možné shrnout, že klinické testy účinnosti profylaktických vakcín proti HPV firmy Merck (GARDASIL) a firmy GSK (CERVARIX) jsou úspěšné a první vakcína, pravděpodobně GARDASIL, bude komerčně dostupná nejspíše koncem roku 2006 nebo v roce následujícím. Omezení současně testovaných vakcín by měly alespoň částečně vyřešit vakcíny 2. generace. Pro vývoj těchto vakcín je třeba důkladně identifikovat imunitní znaky protekce proti infekci HPV.

Tento literární přehled byl vypracován v rámci grantu IGA MZ ČR NC/7548–3.

LITERATURA

- Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer*, 2001; 37 (Suppl 8): S4-S66.
- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer*, 1993; 54: 594-606.
- Parkin DM, Pisani P, Munoz N, Ferlay J. The global health burden of infection associated cancers. *Cancer Surv*, 1999; 33: 5-33.
- Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJ. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer*, 2004; 111(2): 278-285.
- Gillison ML, Shah KV. Chapter 9: Role of mucosal human papillomavirus in nongenital cancers. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2003; (31): 57-65.
- de Villiers E-M. Taxonomic classification of papillomaviruses. *Papillomavirus Rep*, 2001; 12: 57-63.
- zur Hausen H. Papillomavirus infections – a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta*, 1996; 1288: F55-F78.
- Cates W, Jr. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. American Social Health Association Panel. *Sex Transm Dis*, 1999; 26(4 Suppl): S2-S7.
- Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med*, 1997; 102(5A): 3-8.
- Mant C, Cason J, Rice P, Best JM. Non-sexual transmission of cervical cancer-associated papillomaviruses: An update. *Papillomavirus Rep*, 2000; 11(1): 1-5.
- Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P, Basu J, Tachezy R, Lewis R, Romney S. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst*, 1995; 87: 1365-1371.
- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*, 2003; 348(6): 518-527.
- Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology*, 1991; 185: 251-257.
- Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992; 89: 12180-12184.
- Lin Y-L, Borenstein LA, Ahmed R, Wettstein FO. Cotton-

- tail rabbit papillomavirus L1 protein-based vaccines: Protection is achieved only with a full-length, nondenatured product. *J Virol*, 1993; 67: 4154-4162.
16. Suzich JA, Ghim SJ, Palmer-Hill FJ, White WI, Tamura JK, Bell JA, Newsome JA, Jenson AB, Schlegel R. Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995; 92: 11553-11557.
 17. Kirnbauer R, Chandrachud LM, O'Neil BW, Wagner ER, Grindlay GJ, Armstrong A, McGarvie GM, Schiller JT, Lowy DR, Campo MS. Virus-like particles of bovine papillomavirus type 4 in prophylactic and therapeutic immunization. *Virology*, 1996; 219: 37-44.
 18. Fausch SC, Dasilva DM, Rudolf MP, Kast WM. Human papillomavirus virus-like particles do not activate langerhans cells: A possible immune escape mechanism used by human papillomaviruses. *J Immunol*, 2002; 169(6): 3242-3249.
 19. Ault KA, Giuliano AR, Edwards RP, Tamms G, Kim LL, Smith JF, Jansen KU, Allende M, Taddeo FJ, Skulsky D, Barr E. A phase I study to evaluate a human papillomavirus (HPV) type 18 L1 VLP vaccine. *Vaccine*, 2004; 22(23-24): 3004-3007.
 20. Harro CD, Pang YYS, Roden RBS, Hildesheim A, et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Nat Cancer Inst*, 2001; 93(4): 284-292.
 21. Evans TG, Bonnez W, Rose RC, Koenig S, et al. A phase I study of a recombinant viruslike particle vaccine against human papillomavirus type 11 in healthy adult volunteers. *J Infect Dis*, 2001; 183(10): 1485-1493.
 22. Brown DR, Fife KH, Wheeler CM, Koutsky LA, Lupinacci LM, Railkar R, Suhr G, Barr E, DiCello A, Li W, Smith JF, Tadesse A, et al. Early assessment of the efficacy of a human papillomavirus type 16 L1 virus-like particle vaccine. *Vaccine*, 2004; 22(21-22): 2936-2942.
 23. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Eng J Med*, 2002; 347(21): 1645-1651.
 24. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, Wheeler CM, Koutsky LA, Malm C, Lehtinen M, Skjeldestad FE, Olsson SE, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*, 2005; 6(5): 271-278.
 25. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, Zahaf T, Innis B, Naud P, De Carvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira J, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2004; 364(9447): 1757-1765.
 26. Dubin G, Colau B, Zahaf T, Quint W, et al. Cross-protection against persistent HPV infection, abnormal cytology and CIN associated with HPV-16 and 18 related HPV types by a HPV 16/18 virus-like particle vaccine. 22nd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop 2005; p. 32.

RNDr. Eva Hamšíková
Ústav hematologie a krevní transfuze
NRL pro papillomaviry
U Nemocnice 1, 128 20 Praha 2
eva.hamsikova@uhkt.cz