

HPV cjeviva

Pešut, Lea

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka / Sveučilište u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:193:361861>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-10**

Repository / Repozitorij:

BIotech

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

FAKULTET BIOTEHNOLOGIJE I RAZVOJA LIJEKOVA

Prijediplomski sveučilišni studij

„Biotehnologija i istraživanje lijekova“

Lea Pešut

HPV cjepiva

Završni rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

FAKULTET BIOTEHNOLOGIJE I RAZVOJA LIJEKOVA

Prijediplomski sveučilišni studij

„Biotehnologija i istraživanje lijekova“

Lea Pešut

HPV cjepiva

Završni rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: prof. dr. sc. Stribor Marković

UNIVERSITY OF RIJEKA

FACULTY OF BIOTECHNOLOGY AND DRUG DEVELOPMENT

Undergraduate university study

„Biotechnology and drug research“

Lea Pešut

HPV vaccines

Undergraduate thesis

Rijeka, 2024.

Mentor: prof. dr. sc. Stribor Marković

Mentor rada: prof. dr. sc. Stribor Marković

Završni rad obranjen je dana

pred povjerenstvom :

1.

2.

3.

Rad ima 33 stranice, 5 slika, 1 tablicu i 34 literaturna navoda.

SAŽETAK

Ljudski papilomavirus (*engl. Human papillomavirus*, HPV) je član porodice *Papillomaviridae*, koja obuhvaća male viruse bez ovojnice građene od dvostruke DNA. Dok većina papilomavirusa uzrokuje dobroćudne izrasline, neki tipovi su povezani s razvojem karcinoma u epitelnim tkivima. Postoji više od 200 tipova HPV-a, a 12 od njih je definirano kao onkogeni, dok je 8 prepoznato kao vjerojatno ili moguće onkogeni. HPV-16 i HPV-18 odgovorni su za približno 70% karcinoma vrata maternice i još veći postotak drugih, povezanih karcinoma. Mukozni tipovi prenose se spolnim putem, najčešće kontaktom koža na kožu, i predstavljaju najčešću spolno prenosivu infekciju. Iako većina infekcija HPV-om nestane unutar dvije godine bez izazivanja kliničke bolesti, dugotrajne infekcije onkogenim ili visokorizičnim tipovima mogu dovesti do prekanceroznih lezija i raka. Profilaktička cjepiva protiv HPV-a pružila su veliku zaštitu protiv nekoliko onkogenih sojeva HPV-a, aktivirajući humoralnu imunost i proizvodnju virus-neutralizirajućih protutijela. Cjepiva koja su trenutno dostupna temelje se na česticama sličnima virusu (*engl. Virus like particles, VLP*), nanočesticama koje se spontano sastavljaju od virusnih strukturnih proteina, oponašajući izvorne viruse, ali ne sadrže materijal za replikaciju. HPV kapsidni protein L1 može se samoorganizirati u obliku VLP-ova, koji su morfološki slični virionima i sposobni su inducirati visoki titar neutralizirajućih protutijela. Humoralni odgovor protiv L1 proteina HPV-a je primarni mehanizam djelovanja profilaktičkih cjepiva. Robustan odgovor protutijela može se postići kombiniranjem antigena s adjuvantima koji služe kako bi se povećala imunogenost cjepiva.

Cjepiva protiv HPV-a predstavljaju veliki napredak u borbi protiv bolesti povezanih s ovim virusom. Nastavak istraživanja i cijepljenje ključni su za poboljšanje zdravstvenih ishoda. Rezultati u Hrvatskoj ukazuju na potrebu povećanja stope cijepljenja protiv HPV-a podizanjem svijesti o učinkovitosti cjepiva i provođenjem strategija za poboljšanje dostupnosti cijepljenja.

Ključne riječi: HPV, cjepiva protiv HPV-a, adjuvanti u cjepivima, virus-like particles

SUMMARY

Human papillomavirus (HPV) belongs to the *Papillomaviridae* family, a group of small, non-enveloped viruses composed of double-stranded DNA. While most papillomaviruses cause benign growths, certain types are associated with the development of carcinomas in epithelial tissues. There are over 200 types of HPV, with 12 defined as oncogenic and 8 recognized as probably oncogenic. About 70% of cervical cancers are caused by HPV-16 and HPV-18, and they also have a greater influence on other related cancers. Mucosal types are transmitted sexually, most commonly through skin-to-skin contact, and represent the most common sexually transmitted infection. While most HPV infections resolve on their own within two years without causing any health issues, infections that persist with high-risk or cancer causing types can result in precancerous changes and eventually cancer. Prophylactic HPV vaccines have offered protection against various cancer-causing strains of HPV by stimulating humoral immunity and inducing the production of antibodies that neutralize the virus. Currently available vaccines are made using virus-like particles (VLPs), which are nanoparticles that spontaneously assemble from viral structural proteins, resembling real viruses but without replication material. The HPV capsid protein L1 can self-assemble into VLPs that are morphologically similar to virions and capable of inducing a high titer of neutralizing antibodies. The primary mechanism of action for prophylactic HPV vaccines is the humoral response targeting the L1 protein of the virus. A strong antibody response is generated by combining antigens with adjuvants, which enhance the vaccine's immunogenicity.

HPV vaccines represent a significant advancement in combating diseases associated with this virus. Continued research and vaccination are essential for improving health outcomes. Results in Croatia indicate a need to increase HPV vaccination rates by raising awareness of the vaccine's effectiveness and implementing strategies to improve vaccine accessibility.

Keywords: HPV, HPV vaccines, vaccine adjuvants, virus-like particles (VLPs)

Sadržaj

1.	UVOD	1
1.1.	Povijest otkrića onkogenih virusa i HPV-a.....	1
1.2.	Papilomavirusi	2
2.	SVRHA RADA.....	5
3.	HUMANI PAPILOMAVIRUS	6
3.1.	Klasifikacija HPV-a	6
3.2.	Tipovi HPV-A	6
3.3.	Struktura virusnog genoma	7
3.4.	Replikacijski ciklus HPV-a.....	8
3.5.	HPV i kancerogeneza	10
3.6.	Odgovor imunološkog sustava	11
3.7.	Epidemiologija	12
4.	CJEPIVA PROTIV HPV-A	14
4.1.	Povijest cjepiva.....	14
4.2.	Vrste profilaktičkih cjepiva	15
4.3.	Adjuvanti u cjepivima	16
4.3.1.	AS04 sustav u Cervarix cjepivu	18
4.3.2.	AAHS u cjepivu Gardasil	18
4.4.	Odabir antigena za cjepivo	20
4.4.1.	Virus-like particles	21
4.4.2.	Druga generacija VLP-ova	22
4.5.	Mehanizam djelovanja cjepiva pri primarnoj infekciji HPV-om	22
4.6.	Prevenција, a ne liječenje	23
4.6.1.	Moguća terapijska cjepiva.....	24
4.7.	Doze, sigurnost i imunogenost dostupnih cjepiva	24
4.6.1.	Sigurnost i nuspojave	25
4.6.2.	Usporedba cjepiva Gardasil i Cervarix	26
4.8.	Cijepljenje.....	26
4.8.1.	Stanje u svijetu.....	26
4.8.2.	Stanje u Hrvatskoj.....	27
	LITERATURA	29

1. UVOD

1.1. Povijest otkrića onkogenih virusa i HPV-a

Virusi su prepoznati kao maleni infektivni uzročnici. 1911. godine P. Rous otkrio je da filtrirani ekstrakti tumora mogu uzrokovati tumore kod pilića, te time povezoao viruse s rakom. Zatim, 1935. godine, P. Rous i J.W. Beard dokazali su da papilomavirus kunića može uzrokovati karcinome kože. Značajna uloga virusa u izazivanju raka konačno je potvrđena u drugoj polovici prošlog stoljeća nakon otkrića virusa koji uzrokuju tumore kod glodavaca. 1966. godine P. Rousu je dodijeljena Nobelova nagrada za otkriće virusa koji izazivaju tumore.

Trenutno je šest ljudskih virusa klasificirano od strane Međunarodne agencije za istraživanje raka (*engl. International Agency for Research on Cancer, IARC*) kao "kancerogenima za ljude": Epstein-Barr virus, hepatitis B virus, ljudski T-stanični limfotropni virus tip 1, hepatitis C virus i herpesvirus povezan s Kaposijevim sarkomom, poznat i kao ljudski herpesvirus 8, te nekoliko tipova HPV-a. Upravo se HPV smatra jednim od najznačajnijih zbog povezanosti s različitim vrstama raka. Proučavanje raka je, dakle, nepotpuno bez uzimanja u obzir tumorskih virusa. Opsežna istraživanja dovela su do razvoja novih preventivnih i terapijskih pristupa za liječenje nekih od ovih infekcija i s njima povezanih karcinoma (1).

Do 1970-ih se vjerovalo da postoji samo jedan tip HPV-a koji uzrokuje različite bradavice na različitim tkivima, smatrajući ih neugodnima, ali bezopasnima. Zbog toga i zbog nedostatka metoda za uzgoj virusa u laboratoriju napredak u proučavanju virusa bio je otežan. Međutim, 1959. godine otkriveno je da goveđi papilomavirus može transformirati stanice glodavaca, a 1972. je utvrđeno da bradavice mogu nastati na koži inokuliranoj ekstraktima iz papilomatoznih plakova pacijenata s rijetkim

genetskim sindromom *Epidermodysplasia verruciformis* (EV). Pronalaskom virusnih čestica u EV plakovima, koji mogu napredovati u maligne karcinome kože, potvrđena je sumnja da HPV infekcije mogu uzrokovati rak (1).

Razvojem molekularne tehnologije konačno je otkriveno da postoji više tipova HPV-a, od kojih neki imaju sklonost prema određenim tkivima i mogu uzrokovati ozbiljne bolesti. Danas je poznato najmanje 200 različitih genotipova HPV-a, koji se identificiraju na temelju DNA sekvence. Tipovi HPV-a su podijeljeni u dvije glavne skupine: tipovi niskog rizika, koji uglavnom uzrokuju benigne bradavice, i tipovi visokog rizika, koji mogu dovesti do malignih bolesti (2).

Harald zur Hausen je 1974. godine predložio da HPV može biti uzročnik raka vrata maternice, što je kasnije potvrdio otkrićem novih tipova HPV-a (HPV16 i HPV18) u biopsijama navedenog karcinoma i zbog toga 2008. godine dobio Nobelovu nagradu za medicinu. Njegovim otkrićem su visokorizični tipovi HPV-a povezani s rakom vrata maternice, anogenitalnim karcinomima i nekim karcinomima glave i vrata (1).

1.2. Papilomavirusi

Papilomavirusi su skupina DNA virusa bez vanjske ovojnice koji specifično napadaju epitelne stanice. Poznati su po uzrokovanju bezopasnih izraslina na koži (bradavice) i na sluznicama (kondilomi). Dok većina papilomavirusa uzrokuje dobroćudne izrasline, neki tipovi su povezani s razvojem karcinoma u epitelnim tkivima. HPV je DNA virus koji se replicira u slojevitom skvamoznom epitelu. Mukozni tipovi prenose se spolnim putem, najčešće kontaktom kože na kožu, i predstavljaju najčešću spolno prenosivu infekciju. Iako većina HPV infekcija nestane unutar dvije godine bez izazivanja kliničke bolesti, dugotrajne infekcije onkogenim ili visokorizičnim tipovima mogu dovesti do prekanceroznih lezija i raka. HPV je povezan s

rakom maternice, vulve, vagine, penisa, anusa i orofarinksa. Perzistentna infekcija HPV-om je neophodna, ali ponekad nedovoljna da izazove rak grlića maternice. Većina infekcija spontano se povuče zahvaljujući imunološkom sustavu domaćina, stoga su HPV infekcije posebno problematične i često kronične kod imunokompromitiranih pacijenata, poput onih s HIV-om ili primatelja transplantata organa, jer je vjerojatnije da će infekcije ustrajati (3–5).

Dva najčešća mukozna tipa HPV-a niskog rizika su HPV6 i HPV11, koji zajedno uzrokuju oko 90% genitalnih bradavica i gotovo sve rekurentne respiratorne papilome. Također mogu izazvati niskorazredne intraepitelne neoplazme grlića maternice (*engl. cervical intraepithelial neoplasms, CIN1*), vulve (*engl. vulval intraepithelial neoplasms, VIN1*), vagine (*engl. vaginal intraepithelial neoplasms, VAIN1*) i anusa (*engl. anal intraepithelial neoplasms, AIN1*). S druge strane, HPV-ovi visokog rizika, poput HPV16 i HPV18, snažno su povezani s anogenitalnim karcinomima, posebno karcinomom grlića maternice, kao i s određenim karcinomima glave i vrata. Ovi visoko rizični HPV-ovi također su odgovorni za visokorazredne prekancerozne lezije u anogenitalnom području, poput CIN2/3, VIN2/3 i AIN2/3. Općenito, procjenjuje se da je HPV odgovoran za oko 5,2% svih karcinoma, a HPV16 i HPV18 uzrokuju čak 70% karcinoma grlića maternice diljem svijeta (2).

Na globalnoj razini, rak vrata maternice najčešći je rak uzrokovan HPV-om, a većina slučajeva i smrtnih ishoda javlja se u zemljama nižih prihoda, gdje su probir i liječenje prekanceroznih lezija grlića maternice ograničeni. Infekcija HPV-om utvrđuje se otkrivanjem DNA HPV-a u uzorcima biopsije ili brisevima, korištenjem osjetljivih metoda molekularne hibridizacije. HPV-ovi su vrlo uspješni patogeni jer izazivaju kronične infekcije s minimalnim sistemskim simptomima, omogućujući im neprimjetno opstajanje i širenje na nove domaćine. Njihov ciklus replikacije omogućuje im izbjegavanje imunološkog odgovora domaćina, što ih čini posebno otpornima i učinkovitima u prijenosu (2).

HPV je najčešći uzročnik spolno prenosivih bolesti u svijetu, te je rana prevencija cijepljenjem protiv HPV-a sigurna i učinkovita metoda. Cjepiva protiv HPV-a pružila su veliku zaštitu protiv nekoliko onkogenih sojeva HPV-a, te očekuju smanjiti širenje infekcije i učestalost raka (6).

2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada je pružiti pregled biologije HPV-a, te opis mehanizama, učinkovitosti, sigurnosti i utjecaja profilaktičkih cjepiva protiv njega. Infekcija HPV-om je uvelike raširena i povezana s različitim vrstama raka, posebno rakom vrata maternice, kao i genitalnim bradavicama. Unatoč dostupnosti učinkovitih cjepiva, HPV ostaje značajan izazov za javno zdravstvo zbog nedovoljne pokrivenosti cjepivima, nedostatka svijesti javnosti i ograničenog pristupa zdravstvenoj skrbi.

Ovaj rad ima za cilj sintetizirati trenutnu znanstvenu literaturu o biologiji HPV-a i epidemiologiji bolesti povezanih s HPV-om. Istraživat će se razvoj i mehanizam djelovanja dostupnih cjepiva protiv HPV-a, uključujući Gardasil i Cervarix, te njihova dokazana učinkovitost u prevenciji infekcija HPV-om i povezanih karcinoma.

Ključno je podići svijest o cjepivima protiv HPV-a, koja su se pokazala učinkovitima u sprječavanju visokorizičnih tipova HPV-a. Povećanje javne informiranosti o prednostima cijepljenja i poticanje što većeg broja ljudi na cijepljenje može značajno smanjiti učestalost raka povezanih s HPV-om.

3. HUMANI PAPILOMAVIRUS

3.1. Klasifikacija HPV-a

HPV je član porodice *Papillomaviridae*, koja obuhvaća male viruse bez ovojnice građene od dvostruke DNA (7). Papilomavirusi imaju ikosaedarsku kapsidu sastavljenu od 72 pentamera i jezgru kao mjesto virusne replikacije i sklapanja viriona (3).

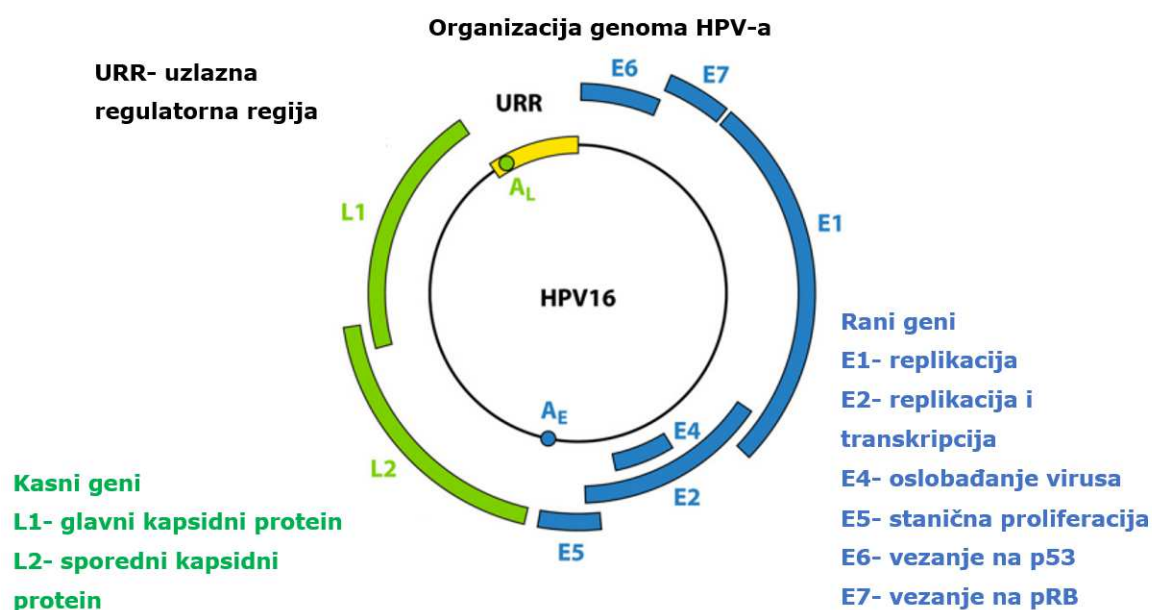
Porodica *Papillomaviridae* se dijeli na 53 roda. HPV-ovi su klasificirani u pet rodova: *alfa*, *beta*, *gama*, *mu* i *nu*, dok ostale rodove zauzimaju životinjski papilomavirusi. HPV-ovi od najveće medicinske važnosti, povezani s genitalnim karcinomom i rakom sluznice, članovi su *alfa* roda. Rod *alfa* uključuje HPV-ove koji se često nazivaju "genitalno-mukoznim" tipovima, s visokorizičnim tipovima povezanim s rakom grlića maternice, kao što su HPV16 i HPV18. *Alfa* papilomavirusi također uključuju i niskorizične mukozne tipove koji uzrokuju genitalne bradavice. Iako se kožni HPV tipovi općenito ne povezuju s karcinomima, određeni *beta* tipovi su uključeni u razvoj nemelanomskih karcinoma kože kod imunosuprimiranih pojedinaca (3).

3.2. Tipovi HPV-A

Postoji više od 200 tipova HPV-a, a više od 40 njih inficira epitel sluznice. 12 tipova HPV-a je definirano kao onkogeni (tipovi 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), dok je 8 prepoznato kao vjerojatno ili moguće onkogeni (26, 53, 66, 67, 68, 70, 73, 82). Ovi tipovi pokazuju varijacije u onkogenosti, pri čemu HPV-16 ima izrazito najveći rizik za napredovanje u rak. HPV-16 i HPV-18 odgovorni su za približno 70% karcinoma vrata maternice i još veći postotak drugih, povezanih karcinoma (4,8).

3.3. Struktura virusnog genoma

Papilomavirusi posjeduju dvolančani, kružni DNA genom veličine približno 8 kb. Genom je podijeljen s dva poliadenilacijska signala (rani i kasni virusni signal) u tri različite regije: uzlazna regulatorna regija (*engl. upstream regulatory region, URR*), rana (*engl. early, E*) i kasna (*engl. late, L*) genska regija. URR ne kodira nijedan protein, a njegova veličina varira među papilomavirusima. URR sadrži mjesta vezanja za virusne E1 i E2 proteine za početak replikacije, kao i nekoliko staničnih transkripcijskih faktora. Također sadrži mjesto početka replikacije (*engl. origin of replication, Ori*), koje je ključno za virusnu replikaciju.



Slika 1. Genom visokorizičnog HPV-a. Preuzeto i modificirano prema (2).

Rana regija genoma HPV-a kodira sedam virusnih nestrukturnih proteina: E1, E2, E1[^]E4, E5, E6, E7 i E8[^]E2. E1 i E2 su neophodni za replikaciju DNA papiloma virusa. E1 je virusna Ori-vezujuća DNA helikaza s E2 kao pomoćnim proteinom, bitnim za virusnu DNA replikaciju. E5, E6 i E7 imaju ulogu u staničnoj proliferaciji, a E4 u oslobađanju viriona. E5, E6 i E7 su ujedno i virusni onkogeni uključeni u poticanje besmrtnosti i transformacije

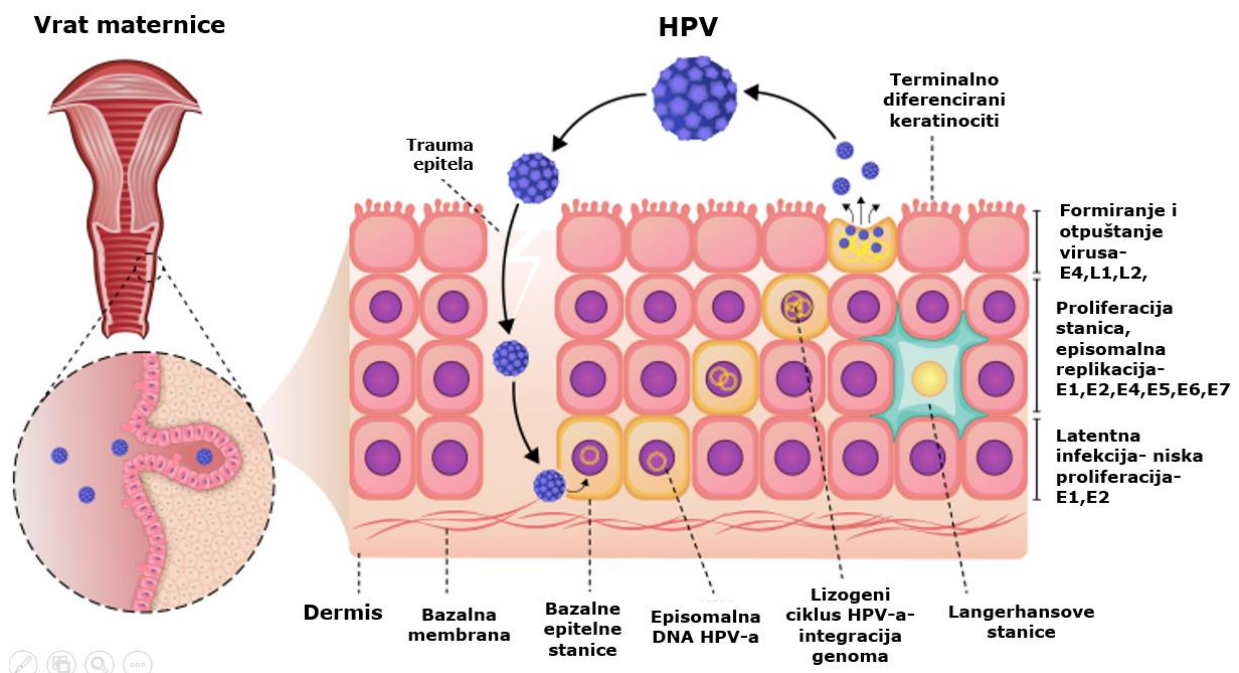
stanica. Kasna regija kodira virusne strukturne proteine koji grade kapsidu HPV-a, pri čemu je L1 glavni, a L2 sporedni kapsidni protein (Slika 1). Potpuno formirana virusna kapsida sadržava 360 L1 kapsidnih proteina organiziranih u 72 pentamera s L2 proteinima ugrađenim u središte pentamerske strukture (2,9,10).

3.4. Replikacijski ciklus HPV-a

Infekcija HPV-om započinje mikrotraumom epitela, što omogućuje virusu ulazak u epitelne stanice bazalnog sloja koje su još uvijek sposobne za proliferaciju. Genom HPV-a se zatim prenosi u unutrašnjost jezgre gdje se nalazi u ekstrakromosomskom obliku, poznatom kao episom, ali mehanizmi prijenosa i dalje nisu poznati. Iskorištavanjem replikacijskih mehanizama stanice domaćina, broj kopija genoma povećava se na 50 do 100, replicirajući se jednom tijekom svake stanične diobe.

Dok je infekcija HPV-a prisutna u bazalnim stanicama, izražavaju se virusni onkoproteini E6 i E7, a ostali rani proteini prisutni su u zanemarivim količinama. Proteini E6 i E7 modificiraju stanično okruženje kako bi potaknuli daljnju replikaciju virusa tijekom diferencijacije inficiranih stanica. E5 protein povisuje razinu mitogenih čimbenika, što potiče proliferaciju bazalnih stanica i odgađa njihovu diferencijaciju, a povećava broj inficiranih stanica. Nakon uspostave infekcije, HPV napreduje prema površini epitela gdje dolazi do formiranja viriona i njihovog otpuštanja u okolinu, što je potaknuto izražavanjem proteina E1 i E2. Protein E2 ograničava izražavanje onkogenih proteina E6 i E7, čime se zaustavlja proliferacija stanica domaćina i omogućuje diferencijaciju stanica te prelazak u više slojeve suprabazalnog epitela. S reduciranim izražavanjem E6 i E7, omogućeno je i vezanje E1 proteina na URR čime se aktiviraju DNA replikacijski mehanizmi u stanici domaćina. Proteini E4, L1 i L2, koji su nužni za stvaranje viriona, počinju se izražavati u gornjim slojevima epitela. E4,

osim u gornjim slojevima, ima ulogu i u povećanju umnožavanja genoma virusa u srednjim slojevima epitela gdje su stanice obično u S ili G2 fazama staničnog ciklusa. Virusne čestice stvaraju se u tisućama kopija i prenose se na novog domaćina putem izravnog kontakta između epitela i sluznica (11–13).



Slika 2. Patogeneza HPV-a. Virus je u početku latentan unutar epitelnih stanica i ima nisku stopu proliferacije, a nakon ulaska u lizogeni ciklus (integracija u genom domaćina i replikacija), stopa proliferacije se kreće povećavati. Virusi se, zatim, okupljaju i izlučuju iz keratinocita kako bi ponovili ciklus infekcije. Preuzeto i modificirano prema (6).

3.5. HPV i kancerogeneza

U mnogim stanicama cervikalnog karcinoma DNA HPV-a je integrirana u genom domaćina. Integracija visokorizičnog HPV-a vjerojatno je ključni događaj u karcinogenezi karcinoma cerviksa. Stanice cervikalnog karcinoma mogu istovremeno sadržavati i episomalne i integrirane DNA, ali se integracija češće pojavljuje u karcinomu povezanim s HPV-om 18 nego s HPV-om 16. Virusni genom se tijekom integracije DNA prekida u regiji E1/E2 što dovodi do gubitka tih regija. Gubitak E2 rezultira nekontroliranom i povećanom ekspresijom onkogenih proteina E6 i E7 jer E2 inače potiče inhibiciju transkripcije tih proteina. Povećana ekspresija ranih gena E6 i E7 dovodi do maligne transformacije stanica domaćina i formiranja tumora. E6 i E7 su nezavisno sposobni poticati besmrtnost različitih tipova ljudskih stanica u tkivnoj kulturi, ali je učinkovitost povećana kada su izraženi zajedno.

E6 onkoprotein protein veže se za tumorski supresor p53 i razgrađuje ga. Protein p53 služi za aktivaciju transkripcije gena poput p21 ili GADD45, kada stanica pretrpi oštećenje DNA, što uzrokuje odgodu ulaska stanice u S fazu dok se DNA ne popravi. P53 također inducira apoptozu aktiviranjem gena poput bax 1 i fas receptorskog gena. E6 protein, osim p53, potiče razgradnju i pro-apoptotičkog proteina BAK. Ovo rezultira otpornošću stanice na apoptozu, povećanjem kromosomske nestabilnosti i deregulacije staničnog ciklusa.

Vežanje onkoproteina E7 na pRb pojačava učinak E6 poticanjem napredovanja staničnog ciklusa, čime se nadopunjuje uloga E6 u sprječavanju apoptoze. U ovom slučaju oslobađa se transkripcijski faktor E2F koji stimulira sintezu DNA u stanici. Ako je E6 onkoprotein oslobodio istu stanicu od kontrole p53 i spriječio apoptozu, ta stanica ulazi u S fazu s oštećenom DNA i zahvaljujući djelovanju E7 može replicirati DNA HPV-a.

Inhibitor ciklin-ovisnih kinaza INK4A (poznat i kao p16) suprotstavlja se nekim funkcijama E7. INK4A inhibira ciklin-ovisne kinaze koje potiču napredovanje staničnog ciklusa, djelujući kao tumorski supresor. Međutim, E7 može zaobići ovu inhibiciju izravnim aktiviranjem ciklina A i E, potičući napredovanje i proliferaciju staničnog ciklusa.

Visokorizični tipovi HPV-a mogu transformirati i immortalizirati zaražene stanice, ali mnogi slučajevi infekcije HPV-om se spontano povlače. Obično se cervikalni karcinom pojavljuje tek nakon nekoliko godina perzistentne infekcije HPV-om. Ovo ukazuje da infekcija HPV-om može inicirati, ali ne nužno i dovesti do raka, te su potrebni dodatni onkogeni faktori ili kofaktori za razvoj HPV-inducirane malignosti (12,14).

3.6. Odgovor imunološkog sustava

Imunološki odgovor igra ključnu ulogu u eliminaciji većine HPV infekcija. Dva glavna dijela imunološkog sustava, urođeni i stečeni imunološki sustav, su glavni borci protiv infekcije HPV-om.

Tijekom mikroozljede koja može biti uzrokovana bakterijskom infekcijom ili seksualnim kontaktom, stanice koje prezentiraju antigene (*engl. Antigen-presenting cell, APC*) dolaze u kontakt s proteinima HPV-a. Langerhansove stanice, visoko specijalizirani APC-ovi, prezentiraju proteine HPV-a u epidermi. Međutim, Langerhansove stanice ne uspijevaju izazvati dovoljno jak imunološki odgovor protiv L1 HPV-a16, što može dovesti do imunološke tolerancije. U obrani imunološkog sustava dodatno sudjeluju monocitno-makrofagne i dendritičke stanice u koži koje su ključne u prepoznavanju HPV antigena. Izazivaju efektorske imunološke odgovore oslobađanjem važnih proinflamatornih citokina, uključujući interleukin (IL)-1, IL-6, faktor nekroze tumora alfa (TNF- α) i IL-12, koji potiču lokalnu upalu i djeluju kao signali opasnosti. Ovaj proces je vrlo bitan za izazivanje stečenog imunološkog odgovora.

Urođeni imunološki odgovor koristan je samo u ranom uklanjanju virusne infekcije, dok je stečeni nužan za regresiju već uspostavljenih lezija. Nekoliko studija pokazalo je da CD8+ citotoksične T stanice i CD4+ T pomoćničke (*engl. T-helper, TH*) stanice 1 (koje proizvode IL-2 i IFN- γ), prepoznajući E2 i E6 HPV proteine, igraju važnu ulogu u uklanjanju infekcija HPV-om. CD4+ T stanice koje prepoznaju E7 proteine mogu kontrolirati i intraepitelne neoplazije visokog stupnja.

Bijeg od mehanizama imunološkog sustava je važan korak u progresiji tumora povezanih s HPV-om. Poznato je da je humoralni imunološki odgovor na prirodnu infekciju HPV-om slab zbog niske razine virusnog titra u bazalnoj membrani i proizvodnje novonastalih HPV viriona u gornjim slojevima epitela. Osim što time izbjegava humoralni imunološki odgovor, HPV se tijekom infekcije nalazi samo u epitelnim stanicama čime može izbjeći imunološke nadzorne stanice u krvotoku. Uz to, smanjuje izražavanje ranih gena u donjim slojevima epitela kako bi spriječio stimulaciju imunološkog sustava. Također, rani proteini se uglavnom nalaze u jezgri, te se tako štite od nadzora APC-ova (11,12).

3.7. Epidemiologija

Procjenjuje se da će približno 80% spolno aktivnih žena i muškaraca tijekom života barem jednom biti zaraženi HPV-om (15). U nekim europskim zemljama prevalencija visokorizične infekcije HPV-om kod žena premašuje 15%, dok je jedna studija otkrila da prevalencija onkogenih tipova HPV-a kod muškaraca iznosi 12% (16). Najveća prevalencija cervikalnog HPV-a među ženama je u podsaharskoj Africi (24%), zatim u Latinskoj Americi i Karibima (16%), istočnoj Europi (14%) i jugoistočnoj Aziji (14%) (17).

Rak vrata maternice je najčešći oblik raka povezan s HPV-om u svijetu, s preko pola milijuna novih slučajeva godišnje. Četvrti je vodeći uzrok raka i smrti od raka kod žena 2022. godine, s oko 660 000 novih slučajeva i oko

350 000 smrtnih slučajeva diljem svijeta. Ostali karcinomi povezani s HPV-om kod žena i muškaraca javljaju se najmanje deset puta rjeđe. U zemljama u razvoju, gdje je probir manje uspješan, zabilježeno je oko 88% svih slučajeva raka vrata maternice na globalnoj razini. HPV-ovi uzrokuju 26-30% karcinoma glave i vrata. Trenutno, incidencija karcinoma skvamoznih stanica orofarinksa povezanih s HPV-om raste u razvijenim zemljama (15,17,18).

U svim regijama, prevalencija HPV-a bila je najviša kod žena mlađih od 35 godina, smanjujući se kod starijih žena, ali se ponovno povećavala kod žena od 45 godina i starijih, posebno u Africi, Južnoj i Sjevernoj Americi te Europi (18). Što se tiče infekcija HPV-om kod muškaraca, stope su više kod muškaraca koji su spolno aktivni s drugim muškarcima i muškaraca koji su HIV pozitivni. Globalno, HPV-ovi su odgovorni za 50,8% slučajeva raka penisa, 79,8% penilne intraepitelne neoplazije i 90% genitalnih bradavica (15).

U svibnju 2018., glavni direktor Svjetske zdravstvene organizacije (*engl. The World Health Organization, WHO*) pozvao je na eliminaciju raka vrata maternice kao javnozdravstvenog problema. U siječnju 2019. usvojena je globalna strategija za razdoblje 2020.–2030. s tri glavna cilja: cijepljenje 90% djevojčica do 15. godine, probir 70% žena između 35 i 45 godina, te liječenje 90% žena s dijagnosticiranom cervikalnom bolešću. Osim eliminacije raka vrata maternice, globalna strategija vjerojatno će dovesti do smanjenja drugih HPV-om povezanih karcinoma, osobito zahvaljujući širokom prihvaćanju cijepljenja protiv HPV-a među ženskom i muškom populacijom (18).

Hrvatska se po učestalosti i smrtnosti raka vrata maternice svrstava u sredinu ljestvice zemalja EU, zauzimajući 11. mjesto po učestalosti i 12. po smrtnosti. U 2021. godini zabilježeno je 268 novih slučajeva, dok je 2022. godine od ove bolesti preminulo 109 žena, s prosjekom od oko 309 novih dijagnoza godišnje tijekom posljednjih deset godina (19).

4. CJEPIVA PROTIV HPV-A

Profilaktička cjepiva protiv HPV-a aktiviraju humoralnu imunost i proizvodnju virus-neutralizirajućih protutijela, sprječavaju ulazak virusa u stanice domaćina te pružaju učinkovitu zaštitu protiv infekcije HPV-om. Cjepiva koja su trenutno dostupna temelje se na česticama sličnima virusu (*engl. Virus like particles, VLP*) (4,6).

2006. godine je odobreno prvo cjepivo protiv HPV-a, a sva cjepiva ciljaju na HPV-16 i HPV-18. HPV-16 i HPV-18 uzrokuju većinu karcinoma koji se pripisuju HPV-u. Cjepiva protiv HPV-a su također prva podjedinčna cjepiva koja dosljedno induciraju dugoročne odgovore serumskih protutijela, trajne više od desetljeća. Visoka učinkovitost, ustanovljena u kliničkim ispitivanjima prije licenciranja, potvrđena je dramatičnim utjecajem i djelotvornošću uočenom u nacionalnim programima imunizacije tijekom posljednjeg desetljeća. Trenutno postoje ambiciozni ciljevi za smanjenje bolesti povezanih s HPV-om. Za razliku od profilaktičkih cjepiva, cjepiva za liječenje HPV infekcija ili inducirane neoplazije (terapeutska cjepiva) do sada su imala ograničen klinički uspjeh i nisu komercijalizirana (4).

4.1. Povijest cjepiva

HPV je 1980-ih identificiran kao primarni uzrok raka vrata maternice, te je nakon toga uslijedio rad na razvoju cjepiva. Studije na životinjskim modelima pokazale su da se životinje mogu zaštititi od papiloma virusnih lezija koristeći pročišćene virione, te da su neutralizirajuća protutijela potrebna i prije svega dovoljna za zaštitu od virusne infekcije. Razvoj cjepiva započeo je upotrebom dijelova virusa (podjedinica), umjesto cijelog virusa zbog potencijalnog uzrokovanja raka onkogenima u virusnom genomu (4).

4.2. Vrste profilaktičkih cjepiva

Prvo komercijalno dostupno cjepivo protiv HPV-a je četverovalentno cjepivo Gardasil (Merck & Co.). Američka agencija za hranu i lijekove (*engl. The Food and Drug Administration, FDA*) ga je licencirala 2006. godine. Dvovalentno cjepivo protiv HPV-a, Cervarix (GlaxoSmithKline Biologicals) odobreno je od strane Europske agencije za lijekove (*engl. The European Medicines Agency, EMA*) 2007., a od strane FDA 2009. Cervarix štiti od najčešćih onkogenih, visokorizičnih tipova HPV-a (16 i 18) koji uzrokuju 70% karcinoma vrata maternice. Gardasil, osim visokorizičnih HPV tipova 16 i 18, štiti i od niskorizičnih HPV-a 6 i 11 koji uzrokuju oko 90% genitalnih bradavica (4,6,8).

U 2014. godini, FDA je licencirala devetvalentno cjepivo, Gardasil 9 (Merck & Co.), koje nudi zaštitu protiv HPV tipova 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 53 i 58. Pet dodatnih tipova pokrivenih Gardasilom 9 moglo bi pokriti HPV tipove povezane s dodatnih 20% slučajeva karcinoma vrata maternice (8).

Dodatne razlike između navedenih cjepiva su i proizvođačke stanice za virusne L1 proteine i adjuvante. Za Cervarix se proteini proizvode u L1-rekombinantnim stanicama insekata zaraženim bakulovirusom, dok se za Gardasil proizvode u kvascu (*Saccharomyces cerevisiae*) (4).

Nedavno su se počela razvijati cjepiva protiv HPV-a u Kini, Indiji i drugim zemljama. Xiamen Inovax Biotech je 2020. godine u Kini razvio dvovalentno cjepivo (Cecolin) koje sadrži HPV-16 i HPV-18 VLP-ove, te ga trenutno ispituje WHO. Proteini L1 za Cecolin se proizvode u bakteriji *Escherichia coli*, a cjepivo sadrži alum kao adjuvant (4).

Ime cjepiva	Tipovi HPV-a	Proizvođač, datum licenciranja	Adjuvant	Proizvođačke stanice
Gardasil; četverovalentan	HPV-6/11/16/18	Merck & Co; 2006	Amorfni aluminij- hidroksifos- fat-sulfat	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> - izražava L1
Cervarix ;dvovalentan	HPV-16/18	GlaxoSmithKline; 2007	Aluminij- hidroksid+ monofosforil lipid A	Stanična linija insekata <i>Trichoplusia ni</i> zaražena rekombinantnim bakulovirusom koji kodira L1
Gardasil; Deveterovalentan	HPV- 6/11/16/18/31/33/45/52/58	Merck & Co; 2014	Amorfni aluminij- hidroksifosfat- sulfat	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> - izražava L1

Tablica 1. Karakteristike dostupnih cjepiva

4.3. Adjuvanti u cjepivima

Humoralni odgovor protiv L1 proteina HPV-a je primarni mehanizam djelovanja profilaktičkih cjepiva za koji je dokazano, u studijama na životinjama, da sprječava bolest kod necijepljenih životinja nakon virusne infekcije. Jedan od ciljeva profilaktičkih cjepiva je izazvati robustan odgovor protutijela, što se može postići samo kombiniranjem antigena s adjuvantom (Slika 3) (20).

Adjuvantni su različite komponente koje služe kako bi se povećala imunogenost cjepiva kada se primjenjuju zajedno s antigenima cjepiva. Mogu se proizvesti od sintetskih malih molekula do složenih prirodnih ekstrakata i čestičnih materijala. Adjuvantni ciljaju stanice urođene imunosti i aktiviraju signalne putove receptora za prepoznavanje uzoraka (*engl. pattern recognition receptors*, PRRs) kako bi pojačali specifične imunološke odgovore. Osnovni princip je poticanje generiranja signala za prezentaciju antigena i kostimulacijskih signala aktiviranjem APC-ova. Signal za prezentaciju antigena je glavni histokompatibilni kompleks (*engl. major histocompatibility complex*, MHC) koji se prezentira na površini APC-a nakon što su antigeni preuzeti i obrađeni. Kostimulacijski signali uključuju kostimulacijske molekule (npr. CD40, CD80, CD86) izražene na površini APC-a i izlučene upalne citokine (npr. IL-6, IL-10, IL-12 i TNF- α) (21).

APC-ovi stimuliraju stečeni imunološki odgovor aktiviranjem T i B stanica. B stanice proliferiraju u plazma stanice, stvarajući velike količine protutijela, i u memorijske B stanice, koje nakon kasnije stimulacije mogu reaktivirati plazma stanice kako bi nadoknadile neutralizirajuća protutijela (20).

U svrhu poboljšanja učinkovitosti imunološkog odgovora tijekom duljeg vremenskog perioda, dvovalentna cjepiva (Cervarix) sadrže vlastiti adjuvant AS04 koji sadrži 500 mg aluminij-hidroksida i 50 mg agonista Toll-like receptora 4 (*engl. Toll-like receptor*, TLR). Monofosforil lipid A (MPLA) se koristi kao agonist TLR-a za koji se pretpostavlja da djeluje kao poveznica između virusa, kao što je HPV, i aktivacije urođenog imunološkog sustava, te kao dodatni imunostimulator. Četverovalentna cjepiva (Gardasil), s druge strane, sadrže adjuvant na bazi aluminijske soli, točnije 225 mg amorfnog aluminij-hidroksifosfat-sulfata (AAHS) (6,20).

Aluminijski adjuvantni pojačavaju proizvodnju IgG i IgE protutijela poticanjem odgovora Th2 stanica. Međutim, mehanizmi djelovanja aluminijskih adjuvanata su složeni i još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni. Trenutno postoje dva mehanizma koja su dobro poznata. Prvi mehanizam je da aluminijski adjuvantni djeluju kao sustavi za isporuku koji se blisko

vežu na antigene, te ih kontinuirano otpuštaju, produžujući tako bioraspoloživost antigena i povećavajući prezentaciju antigena. Drugi mehanizam funkcionira na način da se aluminijski adjuvantni također mogu koristiti u svrhu poticanja proizvodnje molekulskih uzoraka povezanih s oštećenjem (*engl. damage-associated molecular patterns, DAMP*). Time se aktiviraju PRR-ovi urođenih imunoloških putova, što rezultira proizvodnjom citokina (npr. IL-1 β) (21).

4.3.1. AS04 sustav u Cervarix cjepivu

Sustav AS04, temeljen na TLR agonistima, u ljudi osigurava viši titar protutijela (koncentracija protutijela u krvi) nego sami aluminijski adjuvant. Imunostimulacijska funkcija AS04 jača je od one aluminijskog adjuvanta zbog prisutnosti moćnije imunostimulirajuće molekule monofosforil lipid A (MPLA). MPLA, derivat niske toksičnosti izoliran iz lipopolisaharida, može specifično aktivirati TLR4 na APC-u što dovodi ekspresije proinflamatornih citokina, rezultirajući jačim Th1 staničnim odgovorom.

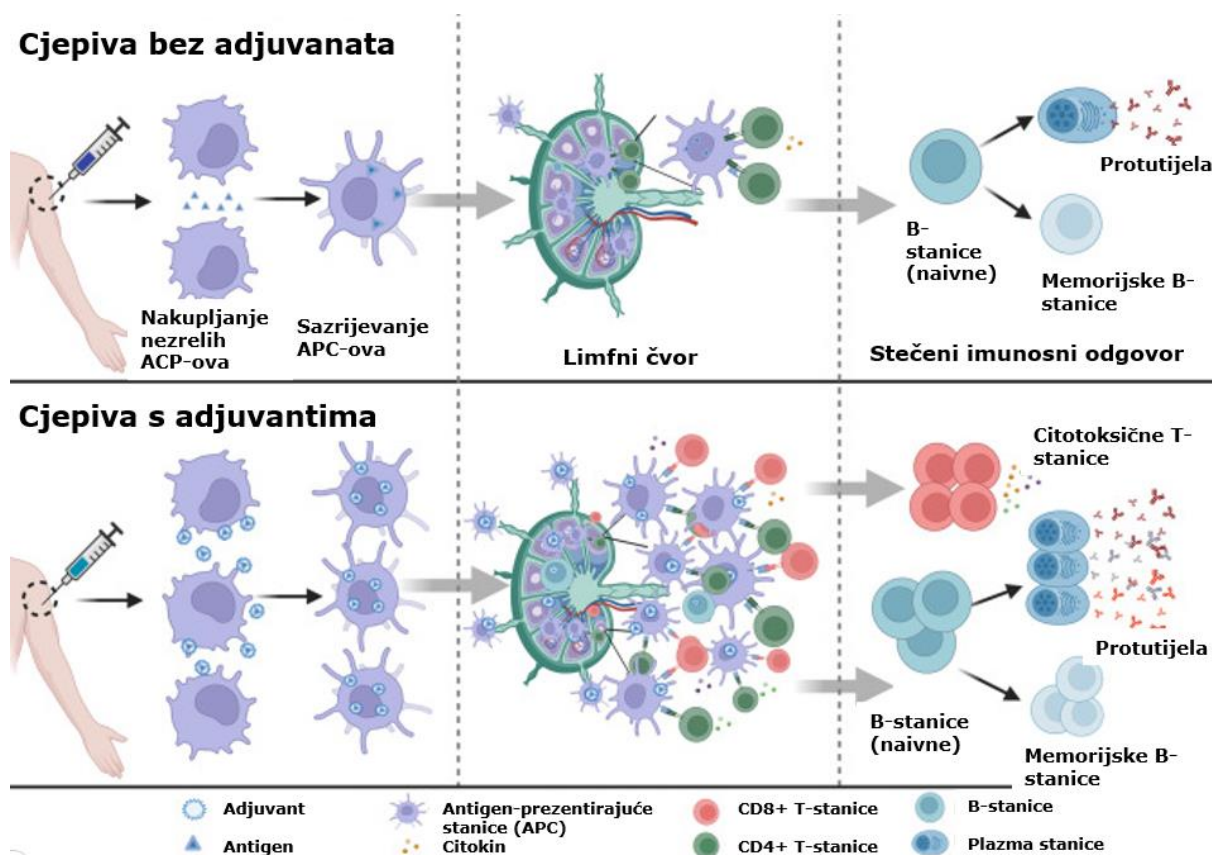
Dakle, AS04 proizvodi jači odgovor protutijela i Th1 stanični odgovor od aluminijskih adjuvanta i inducira uravnoteženiji Th1/Th2 imunološki odgovor (20,21).

4.3.2 AAHS u cjepivu Gardasil

Gardasil cjepivo sadrži adjuvantni sustav amornog aluminijevog hidroksifosfat sulfata koji kod miševa osigurava bolje vezanje na HPV-16 od jednostavnog aluminijevog adjuvanta. AAHS ima jedinstvena svojstva koja rezultiraju većim kapacitetom adsorpcije HPV L1 VLP-ova na adjuvant. Osim toga, miševi imunizirani s HPV 16 L1 VLP-ovima adsorbiranim na AAHS

stvorili su značajno viši titar protutijela nego miševi imunizirani VLP-ovima adsorbiranim na aluminij hidroksid (20,22).

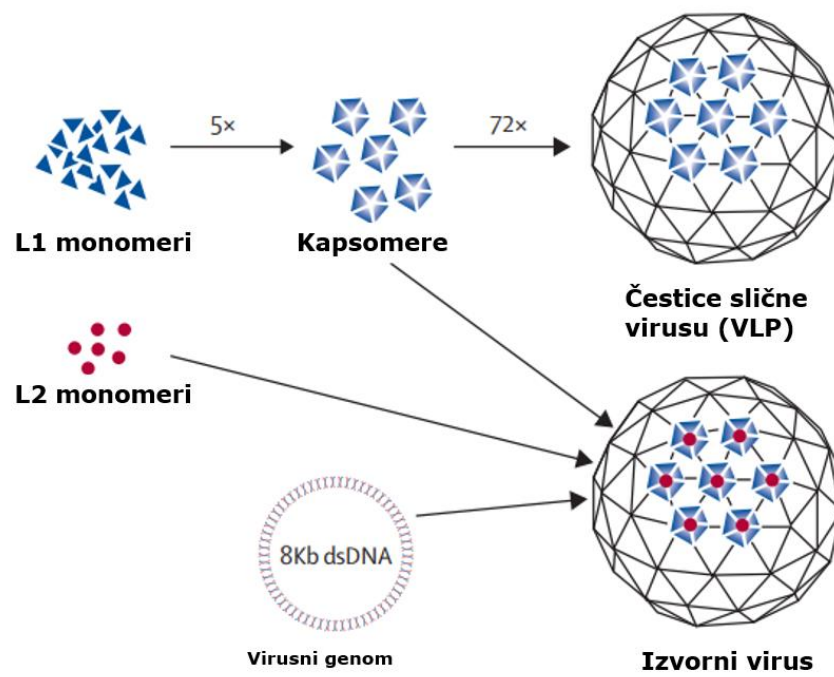
Ovi rezultati pokazuju da kemijski sastav aluminijskih pomoćnih sredstava može imati dubok utjecaj na veličinu i kvalitetu imunološkog odgovora na HPV VLP cjepiva (20,22). Zabilježeno je da su oba cjepiva pokazala učinkovitu sigurnosti i imunogenost. Međutim, dvovalentna cjepiva proizvela su veću imunogenost protiv infekcije HPV-om od četverovalentnih cjepiva (6).



Slika 3. a Cjepiva bez adjuvanata induciraju manju proizvodnju protutijela, aktiviranih T-stanica i citokina koji usmjeravaju odgovor TH stanica. **b** Cjepiva s adjuvantima potiču sazrijevanje većeg broja APC-ova, te time povećavaju interakciju između njih i T-stanica, potiču proizvodnju većeg broja citokina, multifunkcionalnih T-stanica i protutijela. Preuzeto i modificirano prema (21).

4.4. Odabir antigena za cjepivo

Trenutno licencirana cjepiva protiv HPV-a dobivena su prekomjernom ekspresijom glavnog kapsidnog proteina L1 u stanicama kvasaca i insekata. Protein L1 može se samoorganizirati u obliku VLP-ova, koji su morfološki slični virionima i sposobni su inducirati visoki titar neutralizirajućih protutijela, ali nisu zarazni jer im nedostaje potencijalno onkogeno virusno DNA (Slika 4). Primjena VLP-ova temeljenih na L1 omogućuje imunološkom sustavu stvaranje titra protutijela koji su 100 puta viši u usporedbi s prirodnim infekcijama. Međutim, budući da L1 nije konzerviran među različitim tipovima HPV-a, istraživači su se također fokusirali na razvoj cjepiva baziranih na L2. Izazov kod L2 je njegova nemogućnost formiranja VLP-a (5,23).



Slika 4. Organizacija monomera L1 i L2. Preuzeto i modificirano prema (24).

4.4.1. Virus-like particles

VLP-ovi su nanočestice koje se spontano sastavljaju od virusnih strukturnih proteina, oponašajući prirodne viruse ili bakteriofage, ali ne sadrže materijal za replikaciju. Atraktivne su platforme cjepiva jer kombiniraju sigurnost i jednostavnost proizvodnje. VLP-ovi su osmišljeni tako da prikazuju jedan ili više antigena, što može potaknuti stanične i humoralne imunološke odgovore. Njihova sposobnost interakcije s dendritičkim stanicama i induciranja snažnog B-staničnog odgovora, kao i specifičnih CD4 i CD8 T-staničnih odgovora, može povećati učinkovitost cjepiva (5,25).

VLP-ovi imaju brojne prednosti u odnosu na druge platforme cjepiva. Izgrađeni su od glavnih strukturnih proteina virusa pa se mogu samoorganizirati u visoko imunogene čestice koje oponašaju morfologiju, strukturu epitopa i antigenost izvornog virusa. Budući da nemaju infektivni virusni genom, VLP-ovi su sigurnija opcija za cjepivo od atenuiranih ili neaktivnih virusa, koji predstavljaju rizik od povratka u infektivni oblik i mogu biti problematični za imunokompromitirane osobe. VLP-ovi mogu prevladati mnoge proizvodne izazove jer se, umjesto u staničnim linijama sisavaca, mogu proizvoditi u bakterijama, kvascu ili kukcima, što olakšava proizvodnju i poboljšava sigurnost. Imunološki odgovor je dugotrajan i visokog afiniteta zahvaljujući organiziranoj i gusto zbijenoj strukturi epitopa koja omogućuje učinkovitu prezentaciju B-stanicama. To dovodi do snažne aktivacije B-stanica čime se pokreće stanično posredovana imunost za liječenje postojećih infekcija ili raka (5).

4.4.2. Druga generacija VLP-ova

Iako je kapsidni protein L1 vrlo imunogeničan, manji kapsidni protein L2 koji je visoko konzerviran među različitim tipovima HPV-a (sadrži epitope koji mogu pružiti široke unakrsne neutralizirajuće odgovore protutijela), mogao bi biti prikladan kandidat za proizvodnju cjepiva koje bi pružalo široku zaštitu protiv mnogo tipova HPV-a (6,8).

Cjepiva bazirana na L2 proteinu proizvode niže razine neutralizirajućih protutijela nego VLP-ovi bazirani na L1. Također, protein L2 nema sposobnost samoorganizacije, no strategije za poboljšanje njegove imunogenosti za sada pokazuju obećavajuće rezultate (6,25).

Na primjer, VLP-ovi druge generacije, poput L2 i kimeričnih L1-L2 VLP-ova, trenutno privlače veliku pažnju. Kimerični L1-L2 VLP-ovi proizvedeni su na temelju visoke imunogenosti cjepiva baziranih na L1. Zahvaljujući širokoj unakrsnoj zaštiti koju pruža L2, ovi VLP-ovi mogli bi povećati terapijski potencijal trenutnih cjepiva protiv HPV-a. Iako upotreba L2 peptida na bakterijama, virusnim kapsidama, VLP-ovima i drugim platformama još uvijek nije prisutna u dostupnim cjepivima protiv HPV-a, te su metode primjeri tehnika za poboljšanje snage humoralnog odgovora (6,8).

4.5. Mehanizam djelovanja cjepiva pri primarnoj infekciji HPV-om

Osim što induciraju odgovore B-stanica i T-stanica, HPV VLP cjepiva induciraju i protutijela koja se vežu na virione i tako sprječavaju početnu infekciju. Intramuskularna injekcija inducira sustavna protutijela (uglavnom imunoglobulin G, IgG) koja dosežu mjesta cervikovaginalne infekcije putem dva mehanizma. Prvi mehanizam je transudacija IgG-a putem Fc receptora (izražen u cerviksu) preko epitelne barijere u mukozne sekrecije. Drugi je mehanizam izravna eksudacija serumskih i intersticijskih protutijela na

mjestima oštećenja tkiva koja omogućuju vezivanje viriona za bazalnu membranu, odnosno mjesta započinjanja infekcije.

Budući da su Gardasil i Gardasil 9 vrlo učinkoviti u sprječavanju anogenitalnih bradavica, od kojih mnoge nastaju na kožnim površinama koje nisu prekrivene sluzi, drugi mehanizam je vjerojatno dovoljan za sprječavanje infekcije (4).

4.6. Prevencija, a ne liječenje

Primarna uloga postojećih profilaktičkih cjepiva je poticanje snažnog odgovora protutijela koji neutraliziraju virus, čime se sprječava njegova replikacija i daljnja infekcija HPV-om. Na primjer, trenutna profilaktička cjepiva protiv HPV-a prvenstveno su usmjerena na induciranje imunosti protiv L1 kapsidnog proteina. L1 je nuklearni protein koji se ne izražava na površini već zaraženih stanica pa L1 protutijela iz cjepiva ne mogu izazvati regresiju već uspostavljenih infekcija. Ovo pruža ograničenu terapijsku korist jer cjepiva sprječavaju ulazak HPV-a u stanice samo tijekom početne infekcije (26,27).

Ključno je da se cjepivo primjeni prije prvog kontakta s virusom kako bi bilo što učinkovitije. Studije su pokazale da cijepljenje prije prvog seksualnog kontakta može zaštititi od približno 90% infekcija i prekanceroznih lezija povezanih s HPV-om, dok cijepljenje nakon izlaganja HPV-u štiti od samo 50–60% infekcija (8).

Dostupna cjepiva nemaju dokazani terapijski učinak, što predstavlja problem za milijune ljudi koji već nose kroničnu HPV infekciju. Osim cjepiva, za prevenciju i rano otkrivanje preporuča se i redovit probir (screening) za cervikalnu HPV infekciju, intraepitelnu neoplaziju i rak (28).

4.6.1. Moguća terapijska cjepiva

Trenutna terapijska cjepiva protiv raka povezanog s HPV-om koja se primjenjuju u kliničkim ispitivanjima uklanjaju rak ili prekancerozne lezije uglavnom putem imunološkog odgovora specifičnog za E6 i E7 (26). Cilj terapijskog cjepiva protiv HPV-a je inducirati virus-specifične T-stanične odgovore protiv već postojećih HPV infekcija i lezija. Ukratko, većina terapijskih cjepiva koristi E6 i E7 kao ciljne antigene. Budući da su onkoproteini E6 i E7 kontinuirano izraženi u malignim tkivima i uključeni su u zaustavljanje staničnog ciklusa, oni su idealne mete za terapijska cjepiva (29).

Klinička ispitivanja koja su kombinirala različite terapijske strategije, kao što su cjepiva u kombinaciji s inhibitorom kontrolne točke, pokazala su obećavajuće rezultate za liječenje karcinoma povezanih s HPV-om. Na primjer, kombinirana terapija s protutijelima protiv programiranog liganda smrti 1 (PD-L1) i terapijskim cjepivima za HPV pokazala je suzbijanje rasta tumora i povećane imunološke odgovore stanica (8).

Smanjenjem inhibicije T-stanica i povećanjem proinflamatornih citokina, kombinirana terapija može riješiti neke od potencijalnih nedostataka terapijskih cjepiva (6).

4.7. Doze, sigurnost i imunogenost dostupnih cjepiva

WHO odobrava cijepljenje s dvije doze cjepiva za dječake i djevojčice u dobi od 9 do 14 godina i tri doze za one u dobi od 15 ili više godina (30). Kliničko ispitivanje dvovalentnog cjepiva u Kostariki pokazalo je da je 100% žena, bez obzira na broj doza, ostalo seropozitivno na HPV16/18 nakon 4 godine. To ukazuje da čak i jedna doza može izazvati dugotrajan imunološki odgovor (30). Titar protutijela raste nakon svake doze, opada s vremenom nakon

zadnje doze i stabilizira se nakon otprilike 2 godine. Istraživanja pokazuju trajnost razine protutijela do 11 ili 12 godina nakon cijepljenja (4).

Žene koje su primile dvije doze cjepiva u razmaku od šest mjeseci imale su titar protutijela usporediv s onima koje su primile tri doze. To sugerira da bi dvije doze mogle biti jednako učinkovite kao tri doze u održavanju imuniteta. U skupini koja je primila jednu dozu, razine protutijela ostale su stabilne tijekom četverogodišnjeg razdoblja, što ukazuje na održani imunološki odgovor čak i sa samo jednom dozom. Studije su pokazale da je imunološki odgovor na dvovalentna i četverovalentna cjepiva s dvije doze bio jednako jak u djevojčica u dobi od 9-14 godina kao i u žena u dobi od 15-26 godina koje su primile tri doze. To sugerira da mlađim djevojkama ne treba više doza da bi postigle istu razinu imuniteta. Istraživanja o devetvalentnom cjepivu pokazuju da tri dodatne doze za osobe prethodno cijepljene četverovalentnim cjepivom rezultiraju nižim titrom protutijela za dodatne HPV tipove, ali klinička važnost ovog smanjenja još nije utvrđena. Unatoč tome, devetvalentno cjepivo i dalje pruža značajnu zaštitu proširujući spektar HPV tipova koji su obuhvaćeni (30).

4.6.1. Sigurnost i nuspojave

Ispitivanja provedena prije izdavanja dozvole koja su uključivala više od 50000 žena pokazala su da su cjepiva protiv HPV-a sigurna, pri čemu je najčešća reakcija bila blaga bol na mjestu injekcije bez ozbiljnih nuspojava ili smrti koje bi se mogle pripisati cjepivu. Ovo je potvrdio Američki sustav za prijavu nuspojava cjepiva (*engl. The US Vaccine Adverse Events Reporting System*, VAERS) i studije u Ujedinjenom Kraljevstvu i Nizozemskoj (30).

4.6.2. Usporedba cjepiva Gardasil i Cervarix

Prethodna su istraživanja pokazala da profilaktičko cjepivo Cervarix ima veću zaštitu od infekcije HPV-om od Gardasila. Kliničko istraživanje pokazalo je sličnu imunogenost protiv infekcije HPV-om i raka vrata maternice nakon primjene tri doze različitih profilaktičkih cjepiva. Međutim, razine anti-HPV16 i anti-HPV18 protutijela bile su značajno niže nakon primjene Gardasila u usporedbi s Cervarixom. Smatra se da je viši titar nakon Cervarixa posljedica adjuvanta AS04 (4,6).

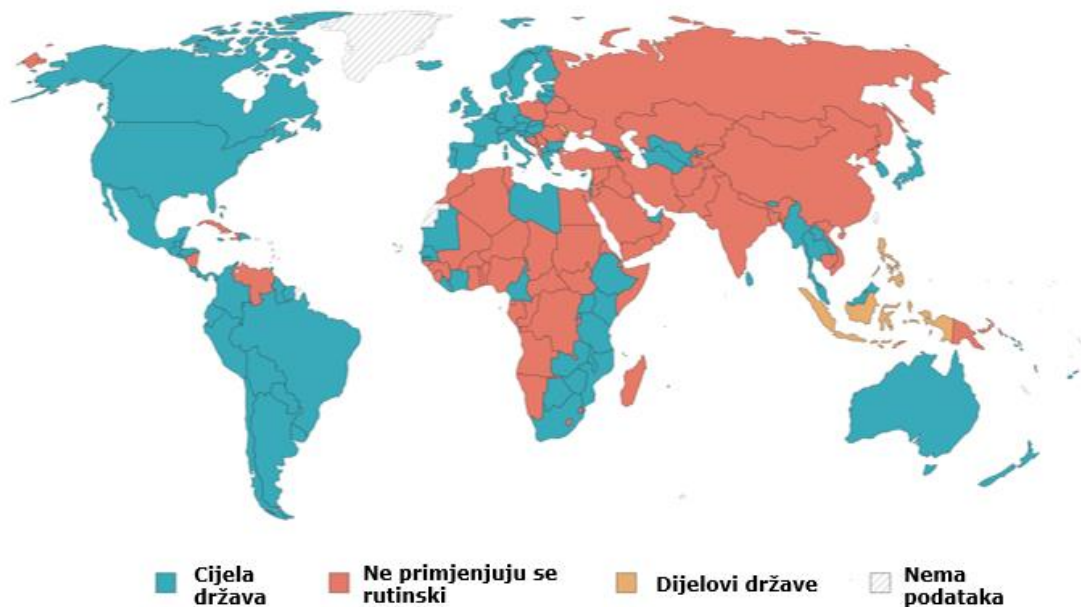
4.8. Cijepljenje

4.8.1. Stanje u svijetu

Nacionalni programi cijepljenja protiv HPV-a pokrivaju oko 30% globalne ciljane populacije s većom pokrivenošću u zemljama s visokim prihodima, gdje je do 2014. godine oko 32% žena u dobi od 10 do 20 godina primilo punu dozu cjepiva. U zemljama poput Australije, Danske i Švedske pokrivenost prelazi 60%. Australija je bila jedna od prvih zemalja koja je 2007. uvela nacionalni program cijepljenja protiv HPV-a, što je dovelo do smanjenja incidencije infekcija HPV-om tipova 6, 11, 16 i 18 za 70%, uz postizanje visoke stope cijepljenosti za oba spola. Od 2006. godine, preko 110 zemalja provelo je kampanje cijepljenja protiv HPV-a, no samo oko 40 ih je uvelo rodno neutralne programe. Imunitet stada nije moguć ako muškarci nisu uključeni u programe cijepljenja, pa bi zato usvajanje rodno neutralnih rasporeda cijepljenja protiv HPV-a smanjilo prijenos infekcija u populaciji i minimiziralo stigmatu povezanu s cjepivom.

U zemljama s niskim prihodima samo 1% adolescentica je potpuno cijepljeno. Ipak, u nekim zemljama s niskim i srednjim prihodima, poput Butana i Ruande, postignuta je visoka pokrivenost, iako unutar tih zemalja

postoji razlika u pokrivenosti između urbanih i ruralnih područja. S obzirom na to da se više od 80% smrtnih slučajeva od raka vrata maternice događa u zemljama s niskim i srednjim prihodima, uvođenje cjepiva protiv HPV-a u tim zemljama predstavlja hitnu javnozdravstvenu potrebu (8,15).



Slika 5. Države koje pružaju i preporučuju cjepiva protiv HPV-a (2021.).
Preuzeto i modificirano prema (31).

4.8.2. Stanje u Hrvatskoj

Od školske godine 2015./2016. u Hrvatskoj je omogućeno dobrovoljno i besplatno cijepljenje protiv HPV-a devetvalentnim cjepivom za sve učenike i učenice osmog razreda osnovne škole, a od 2019. godine, ovisno o raspoloživosti cjepiva, i za sve osobe do 25. godine. Broj cijepljene djece i mladih značajno je porastao od 2016. godine, kada je prvu dozu primilo 5282 djece i mladih, do 21306 cijepljenih prvom dozom u 2022. godini. Međutim, broj zabilježenih cijepljenih protiv HPV-a ostaje nizak s obzirom

na ciljanu populaciju. Prema novijim podacima, oko 18,3% osoba u dobi od 18 do 25 godina primilo je cjepivo protiv HPV-a, pri čemu žene čine 65,6% cijepjenih. Rezultati ukazuju na potrebu povećanja stope cijepjenja protiv HPV-a u Hrvatskoj podizanjem svijesti o učinkovitosti cjepiva i provođenjem strategija za poboljšanje dostupnosti cijepjenja (32–34).

LITERATURA

1. Sarid R, Gao SJ. Viruses and Human Cancer: From Detection to Causality. *Cancer Lett.* 2011 Jun 28;305(2):218–27.
2. Stanley MA. Epithelial Cell Responses to Infection with Human Papillomavirus. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Apr;25(2):215–22.
3. Knipe DM, Howley P. *Fields Virology.* Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 2664 p.
4. Markowitz LE, Schiller JT. Human Papillomavirus Vaccines. *J Infect Dis.* 2021 Sep 30;224(Suppl 4):S367–78.
5. Buonaguro FM, Buonaguro L. *Virus-like Particles in Vaccine Development* [Internet]. Unitec House, 2 Albert Place, London N3 1QB, UK: Future Medicine Ltd; 2014 [cited 2024 Jul 24]. Available from: <https://librarianresources.taylorandfrancis.com/future-science-group-platform-migration-library-guide/ebooks/>
6. Yousefi Z, Aria H, Ghaedrahmati F, Bakhtiari T, Azizi M, Bastan R, et al. An Update on Human Papilloma Virus Vaccines: History, Types, Protection, and Efficacy. *Front Immunol.* 2022 Jan 27;12:805695.
7. Van Doorslaer K, Chen Z, Bernard HU, Chan PKS, DeSalle R, Dillner J, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Papillomaviridae. *J Gen Virol.* 2018 Aug;99(8):989–90.
8. Cheng L, Wang Y, Du J. Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. *Vaccines (Basel).* 2020 Jul 16;8(3):391.
9. Yu L, Majerciak V, Zheng ZM. HPV16 and HPV18 Genome Structure, Expression, and Post-Transcriptional Regulation. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 29;23(9):4943.

10. Mallen-St Clair J, Alani M, Wang MB, Srivatsan ES. Human papillomavirus in oropharyngeal cancer: The changing face of a disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2016 Dec 1;1866(2):141–50.
11. Hadžisejdić I, Grce M, Grahovac B. Humani papiloma virus i karcinom cerviksa: mehanizmi karcinogeneze, epidemiologija, dijagnostika i profilaksa. *Medicina Fluminensis: Medicina Fluminensis*. 2010 Jun 7;46(2):112–23.
12. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002 May;2(5):342–50.
13. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst*. 2000 May 3;92(9):690–8.
14. Motoyama S, Ladines-Llave CA, Luis Villanueva S, Maruo T. The role of human papilloma virus in the molecular biology of cervical carcinogenesis. *Kobe J Med Sci*. 2004 Jan;50(1–2):9–19.
15. Milano G, Guarducci G, Nante N, Montomoli E, Manini I. Human Papillomavirus Epidemiology and Prevention: Is There Still a Gender Gap? *Vaccines*. 2023 Jun;11(6):1060.
16. EuropeanCancer. European Cancer Organisation. 2020 [cited 2024 Aug 8]. The Impact of HPV. Available from: <https://www.europeancancer.org/content/the-impact-of-hpv.html>
17. Human papillomavirus and cancer [Internet]. [cited 2024 Aug 8]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer>

18. Pešut E, Đukić A, Lulić L, Skelin J, Šimić I, Milutin Gašperov N, et al. Human Papillomaviruses-Associated Cancers: An Update of Current Knowledge. *Viruses*. 2021 Nov 6;13(11):2234.
19. Izvješće sa simpozija o prevenciji raka vrata maternice [Internet]. [cited 2024 Aug 8]. Available from: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/izvjesce-sa-simpozija-o-prevenciji-raka-vrata-maternice/>
20. Harper DM. Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Review of Vaccines*. 2009 Dec;8(12):1663–79.
21. Zhao T, Cai Y, Jiang Y, He X, Wei Y, Yu Y, et al. Vaccine adjuvants: mechanisms and platforms. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Jul 19;8:283.
22. Caulfield MJ, Shi L, Wang S, Wang B, Tobery TW, Mach H, et al. Effect of Alternative Aluminum Adjuvants on the Absorption and Immunogenicity of HPV16 L1 VLPs in Mice. *Human Vaccines*. 2007 Jul 1;3(4):139–45.
23. Nooraei S, Bahrulolum H, Hoseini ZS, Katalani C, Hajizade A, Easton AJ, et al. Virus-like particles: preparation, immunogenicity and their roles as nanovaccines and drug nanocarriers. *J Nanobiotechnology*. 2021 Feb 25;19:59.
24. Schiller JT, Müller M. Next generation prophylactic human papillomavirus vaccines. *Lancet Oncol*. 2015 May;16(5):e217-225.
25. Ruzzi F, Semprini MS, Scalambra L, Palladini A, Angelicola S, Cappello C, et al. Virus-like Particle (VLP) Vaccines for Cancer Immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 19;24(16):12963.

26. Zhao Y, Baldin AV, Isayev O, Werner J, Zamyatnin AA, Bazhin AV. Cancer Vaccines: Antigen Selection Strategy. *Vaccines (Basel)*. 2021 Jan 25;9(2):85.
27. Schiller J, Lowy D. Explanations for the high potency of HPV prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2018 Aug 6;36(32 Pt A):4768–73.
28. Boilesen DR, Nielsen KN, Holst PJ. Novel Antigenic Targets of HPV Therapeutic Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2021 Nov 1;9(11):1262.
29. Kamolratanakul S, Pitisuttithum P. Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer. *Vaccines (Basel)*. 2021 Nov 30;9(12):1413.
30. Mo Y, Ma J, Zhang H, Shen J, Chen J, Hong J, et al. Prophylactic and Therapeutic HPV Vaccines: Current Scenario and Perspectives. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Jul 4;12:909223.
31. Our World in Data [Internet]. [cited 2024 Aug 16]. Which countries include human papillomavirus (HPV) vaccines in their vaccination schedules? Available from: <https://ourworldindata.org/grapher/human-papillomavirus-vaccine-immunization-schedule>
32. Nemeth Blažić T, Božičević I, Kosanović Ličina ML, Štulhofer A, Nola IA. Self-reported HPV vaccination status and HPV vaccine hesitancy in a nationally representative sample of emerging adults in Croatia. *Front Public Health*. 2023 Nov 6;11:1182582.
33. Cijepljenje protiv humanog papiloma virusa (HPV) [Internet]. [cited 2024 Aug 9]. Available from: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/cijepljenje-protiv-humanog-papiloma-virusa-hpv/>
34. Pešut E, Šimić I, Fureš R, Milutin Gašperov N, Lež C, Feratović F, et al. Monitoring HPV Prevalence and Risk Cofactors for Abnormal Cytology

in the Post-Vaccination Period among Croatian Women. *Viruses*. 2024
Apr 20;16(4):642.

Životopis

OSOBNI PODACI

Ime i prezime	Lea Pešut
Mobilni	+385 958474153
Elektronička pošta	lea.pesut@student.uniri.hr
Državljanstvo	Hrvatsko
Datum rođenja	11.2.2003.

PRAKTIČNO ISKUSTVO

Period	11.9.2023.-22.9.2023.
Mjesto	Nova Gradiška
Ustanova zaposlenja	EMPWR Nutrition Group Production d.o.o.
Naziv radnog mjesta	Praktikant
Funkcija	Praćenje proizvodnje, laboratorijsko uzorkovanje i analiza gotovih proizvoda

ŠKOLOVANJE

Period	2021.-2024.
Mjesto	Rijeka
Ustanova	Fakultet biotehnologije i razvoja lijekova Sveučilišta u Rijeci (FABRI)
Zvanje	univ. bacc. biotechn. et pharm. inv.

Period	2017./2021.
Mjesto	Slavonski Brod
Ustanova	Gimnazija „Matija Mesić“
Zvanje	Srednja stručna sprema

Volontiranje

Fakultet biotehnologije i razvoja lijekova Sveučilišta u Rijeci (FABRI)
Projekt student mentor Odjela za Biotehnologiju 2022. –2023.

OSOBNJE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE

Materinji jezik

Hrvatski

Strani jezici

Jezik	Engleski
Govori	Izvršno
Piše	Izvršno
Čita	Izvršno

TEHNIČKE VJEŠTINE I SPOSOBNOSTI

Poznavanje paketa Microsoft Office (Word, Excel, PowerPoint)
--

SOCIJALNE VJEŠTINE I SPOSOBNOSTI

Komunikativna sam i pristupačna osoba koja se brzo prilagođava novim situacijama. Lako se snalazim u grupnim zadacima, ali i u samostalnom radu.
--