

# A tumort okozó humán papillomavírus elleni oltásról

Budai József

*Az utóbbi néhány évtizedben rohamosan bővültek a humán papillomavírussal kapcsolatos ismeretek. A kutatásokat felgyorsította az a felismerés, hogy a kórokozó – számos más betegség mellett – igen jelentős szerepet játszik az egyik legelterjedtebb malignus kórkép, a cervixcarcinoma létrejöttében is.*

**A** humán papillomavírusok (HPV) igen népes csoportját 200 körüli fenotípus alkotja; az emberen kívül a magasabb rendű gerincesekben is okoznak megbetegedést. A vírus epiteliotrop, a bőrbe, illetve a nyálkahártyába mikrosérüléseken át jut, majd a behatolási kapuban marad, és ott okoz benignus, illetve malignus sejtranszformációt.

## Viroológia, patogenezis

A csoport tagjai nem csupán biológiai tulajdonságaik alapján különböznek egymástól, hanem az egyes testtájékokon – az anogenitális régióban, a fej-száj-gége területén, a tenyéren, talpon – is rendszerint meghatározott fenotípusok jelenléte jellemző. Így például a cervix-, a méh-, a hüvely- és a rectumcarcinoma, valamint a genitális szemölcsök (condyloma acuminatum) kialakulásáért a népes csoport egyharmada tűnik felelősnek. Az egyes csoportok malignitása is különbözik. A leggyakoribb nagy malignitású fenotípusok a 16-os, 18-as, 58-as, míg kis malignitásúak a 6-os és 11-es típusok. A humán papillomavírusok jelenlétében a sejt formája, szerkezete és magja (magszáma) is megváltozik. Sejtburjánzás és karcinogenezis jelei mutatkoznak.

A fertőzés legtöbb esetben lassan progrediál, és emellett átmeneti jellegű is; az ép immunrendszer a vírust átlagosan nyolc hónap alatt eliminálja (immunelimináció). A reinfekció, illetve a vírus perzisztálása sok egyéb tényezőtől függ. A nagy malignitású típus esetében meghatározó még a genetikai faktor (HLA), a hormonális hatások, a

társfertőzöttség más vírusokkal-gombákkal, a celluláris immunstátus és az életkor. A dohányzás sokszorosára növeli a rákos elváltozás előrehaladási kockázatát. Hasonló hatású az antikoncepció korai alkalmazása, valamint a szexuálhigiéné alacsony színvonala, a „piszkos szex” is.

A humán papillomavírusok tartós jelenléte praecancerosus állapotot idéz elő, ilyen a squamosus intraepithelialis laesio (SIL) és a cervicalis intraepithelialis neoplasia (CIN). A humán papillomavírusok és a cervixcarcinoma közötti ok-okozati összefüggést és az egyes szerotípusok jelentőségét 1983-ban igazolták (zur Hausen). A 16-os, 18-as típus génszakaszait onkogéneknek definiálták. Az e gének által kódolt fehérjék felelősek a fertőzött sejt daganatos transzformációjáért, a víruszaporodásért és azért is, hogy a gazdaszervezet ne tudja eliminálni a rákos sejteket.

## Klinikum

A HPV-fertőzés következményei és megjelenési formái változatosak. A benignus vírusok a bőrön szemölcsök, a nyálkahártyákon viszont condyloma acuminatum kialakulását okozhatják. A malignus fenotípusok széles spektrumon jelenhetnek meg, a latens vagy enyhe, magától gyógyuló hámváltozáson keresztül a recidiváló praecancerosus cervicalis epithelialis neoplasia át az invazív méhnyakrákig. Utóbbi általában nyolc-tíz éves latenciaidő után következik be, és különösen fontos az említett kofaktorok szerepe. A természetes immuneliminációra a karcinogenezisre utaló elváltozások megjelenése után már nem számíthatunk.

A humán papillomavírus kimutatható az anogenitális hámban, az onnan leváló sejtekben és a nyákban. A fertőzött szülőúton áthaladó újszülöttnél később gégepapillomát okozhat. A vírus jelenléte – még negatív ci-

A humán papillomavírus a leggyakoribb nemi úton átvihető vírusfertőzés, bizonyítottan praecancerosus állapotot idéz elő, amely jelentős arányban alakul rákká.

A fertőzés legtöbb esetben lassan progrediál, és emellett átmeneti jellegű is; az ép immunrendszer a vírust átlagosan nyolc hónap alatt eliminálja (immunelimináció). A reinfekció, illetve a vírus perzisztálása sok egyéb tényezőtől függ.

A nagy malignitású típus esetében meghatározó még a genetikai faktor (HLA), a hormonális hatások, a

Levelezési cím: dr. Budai József, Fővárosi Önkormányzat Szent László Kórháza, H-1097 Budapest, Gyáli út 5-7.

tológiai kép mellett is! – 60–110-szeresére növeli a carcinoma lehetőségét. A méhnyakrák sikeres műtéti eltávolítása esetén is 70%-os a kiújulási esély, ha a humán papillomavírus kimutatható.

## A fertőzés gyakorisága

A nőknek 50%, a férfiaknak 30–50% az esélye a HPV-fertőzésre életük során. Franciaországban az incidencia 15,3%, Hollandiában 4,6%. A hazai bőr- és nemibeteg-gondozókban 2005. január és szeptember között 2716 condyloma acuminatumot észleltek, 24%-kal többet, mint az előző év hasonló időszakában. Európában évente 33 000 új cervixcarcinomát jelentenek, 15 000 halálessel. Magyarországon évente 1200 új esetet regisztrálnak! Az ijesztően magas hazai szám oka a hiányos rákszűrés. Évente több mint két és fél millió nő szűrésére lenne szükség, ehelyett 600 000 vizsgálatot végeznek. A skandináv országokban, ahol tíz éve minden évben szűrik a szexuálisan aktív nőket, elenyésző a méhnyakrák előfordulása.

## Prevenció

A kondom csak csekély biztonságot nyújt az átvitel megakadályozásában, hiszen az anogenitális terület egészében fertőzött. Eredményesebb a monogámia, illetve az absztinens szexuális magatartás, ezek azonban kizárólag egyedi esetekben jönnek szóba. Igen fontos lenne viszont a nőkre és férfiakra egyaránt kiterjedő rendszeres szűrések bevezetése. A férfiak szűrése nem csupán a peniscarcinoma megelőzésében lenne fontos, hanem azért is, mert vektorként kiemelkedő szerepet játszanak a humán papillomavírus szexuális terjesztésében.

A nők évenkénti nőgyógyászati szűrővizsgálatok rendszeresen végzik a méhnyak hámjáról levett kenet citológiai vizsgálatát (Papanicolaou-teszt). A besorolás P1/2, P3, P4, P5; a P3 elváltozásnál már a papillomavírus kimutatása és tipizálása is része a vizsgálatnak.

## Papillomavírus elleni oltóanyagok

A humán papillomavírusok és a méhnyakrák közötti összefüggés felismerésével felcsillant a remény, hogy lehetőség nyílik a betegség specifikus megelőzésére, és ezzel a hepatitis B után egy további virális eredetű, onkogén fertőzés eliminálására. A védőoltás kidolgozása hosszú időt vett igénybe. Mindenekelőtt azt kellett tisztázni, hogy a vírus melyik komponense felel meg leginkább az elvárásnak: a vakcina legyen hatásos és emellett ártalmatlan. Utóbbi különösen nagy fontosságú szempont, hiszen onkogén ágensről van szó. Végül

az oltóanyag előállítására azt a géntechnológiai módszert alkalmazták, ami korábban a hepatitis B-vakcina előállításában már bevált. Vakcinatörzsnek a leggyakoribb anogenitális papillomavírusokat választották: a malignus 16-os és 18-as, illetve a benignus változatok közül a 6-os, 11-es jelű fenotípusokat. Utóbbiak az anogenitális régió szélesebb HPV-mentességét hivatottak biztosítani, a benignus, de esetenként kellemetlen elváltozások kialakulását megakadályozni.

Rekombináns géntechnológia révén ezek génjeit (L1) a *Saccharomyces cerevisiae* (pékélesztő) genetikai rendszerébe ültették be, a hibrid ezt követően folyamatosan termeli a „HPV-like” partikulát, a protektív antigénként szereplő burok-, illetve tokfehérjét. A vakcina a vírus strukturális, onkogén elemeit nem tartalmazza! A vakcináció jelenlegi célja a profilaxis, azaz hogy védjen az adott típusokkal szemben.

Az oltóanyaggyártást két nagy vakcinatermelő cég indította el, a Merck Sharp and Dohme (MSD) és a GlaxoSmithKline (GSK). A vakcinák vizsgálatai túljutottak a II. és III. fázison, engedélyezésük – széles körű, tömeges oltási kampányok után – a közeljövőben várható. A két gyár termékei nem azonos komponenseket tartalmaznak, a Gardasil (MSD) négy szerotípus (6-os, 11-es, 16-os, 18-as), a GSK terméke (Cervarix) csak a malignus 16-os és 18-as típusok ellen immunizál. A vizsgálatok szerint a hatékonyság 85%-os, a mellékhatások aránya igen csekély. Az alapimmunizálás a hepatitis B-oltás sémájához hasonló; ellenőrzés a 0.-1.-6. hónap folyamán, valamint a 60. hónap táján javasolt. Az előzetes adatok szerint az oltás a cervixcarcinomát 70%-ban, a condylomát 90%-ban előzi meg.

A Gardasil III. fázisú, multicentrikus vizsgálatában 25 000 nő vesz részt, főleg a fejlődő országokban. Az újraoltás szükségességét a későbbi szerológiai és citológiai utánkövetés fogja eldönteni. A célcsoport a 9–25 évesek korosztálya. A humán papillomavírus a leggyakoribb nemi úton átvihető vírusfertőzés, bizonyítottan praecancerosus állapotot idéz elő, és jelentős arányban megy át rákos elfajulásba. A védőoltás az enyhe fertőzések és az invazív cervixcarcinoma incidenciáját is jelentősen csökkenti. A 25 év feletti oltása pedig az immunelimináció fokozása révén csökkentheti e korosztály nagymérvű fertőzöttségéből adódó kockázatát. A vakcináció a nők százazreit mentheti meg a kiterjedt rákos betegség pusztításától.

A benignus vírusok a bőrön szemölcsök, a nyálkahártyákon viszont condyloma acuminatum kialakulását okozhatják.

Az előzetes adatok szerint az oltás a cervixcarcinomát 70%-ban, a condylomát 90%-ban előzi meg.

## AJÁNLOTT IRODALOM

1. Moyer V. Two HPV vaccines show feasibility of vaccinating young girls. *Medscape Medical News* 2005.

2. Zacharyczuk C. HPV vaccine shows good prevention against cervical precancers. *Inf Dis in Child* www.idinchildren.com/2005