

Interpretação de um artigo sobre Prevenção do cancro cervical através da vacinação por Papilomavírus

Vanessa Correia, 15351

Sara Albuquerque, 17461

Joana Lourenço, 17563

Évora, 28 de Junho de 2004

Índice

A ligação entre cancro cervical e HPV	3
A biologia da infecção por HPV	3
Infecções com vírus de alto risco	4
A resposta natural imunitária ao HPV	5
Prevenção e tratamento	5
Vacinação com VLPs (Virus-Like Particles / Virosomas)	5
Vacinas Profiláticas	6
Vacinas Terapêuticas	7
Modelos animais de terapia para a infecção do HPV	8
Ensaio humano de imunoterapia para a infecção com HPV	10
Conclusões e o Futuro	11
Bibliografia	11
Sites Consultados	11

O artigo a ser comentado é da revista *Nature* de Janeiro de 2004 onde é feita uma abordagem à terapêutica preventiva do colo do útero através de vacinas. A infecção provocada por HPV (Human papillomavirus) é actualmente a doença sexualmente transmissível (DST) mais frequente nos Estados Unidos. As suas lesões localizam-se no aparelho genital feminino e masculino e região anal e perianal. Há que ter em conta que no

artigo só se faz referência às lesões que ocorrem no aparelho genital feminino nomeadamente no colo do útero (cérvix). No entanto uma mulher pode chegar a uma consulta num estágio de cancro em que a mortalidade é elevada, talvez por isso o autor do artigo se refira à prevenção através de vacina, na tentativa de se estudar a melhor maneira de se diminuir a taxa de mortalidade.

Vacinas baseadas em partículas semelhantes ao HPV (VLP's) induzem o anticorpo neutralizante do vírus específico. A infecção persistente por papilomavírus é requerida para o desenvolvimento do cancro associado a este vírus, deste modo, têm sido desenvolvidas vacinas terapêuticas para eliminar a infecção por HPV. Tais vacinas testam os princípios para as condições de uma imunoterapia específica para o antígeno do tumor. Este artigo faz uma revisão do progresso no campo e refere algumas leves conclusões para o desenvolvimento futuro de vacinas profiláticas e vacinas virais terapêuticas.

Globalmente o cancro do colo do útero (ou cancro cervical) é um dos cancros mais comuns nas mulheres. O cancro do colo do útero é atribuído a uma infecção persistente com um alto risco por alguns HPV's e é o 1º cancro reconhecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a ser 100% atribuído a uma infecção. No presente o tratamento do cancro cervical combina cirurgia (conização) ou radioterapia com a adjuvante de quimioterapia, levando à cura de cerca de 100% daqueles que são localmente invasivos, mas que se encontram no estágio 1 da doença. Estes dados são da Federação Internacional de Ginecologistas e Obstretas. Quando a doença se espalha por detrás da pélvis – estágio 4, não é geralmente curável e muitos pacientes que se apresentam neste estágio da doença são de países em desenvolvimento.

A prevenção e a detecção antecipada do cancro cervical baseia-se em programas de rastreio de citologia (Teste Papanicolau), que têm marcadamente vindo a diminuir as mortes por cancro cervical onde estas medidas estão disponíveis. Apesar dos tratamentos actuais e dos programas e estratégias de rastreio ainda não se tem um conhecimento muito profundo do comportamento viral deste cancro comum.

A ligação entre cancro cervical e HPV

Muitos cancros são agora atribuídos, em parte, às consequências de infecções bacterianas ou infecções crónicas virais. Testes *in vitro* têm mostrado a probabilidade de mecanismos moleculares onde cuja a infecção por HPV promove a imortalização de células epiteliais e inicia o desenvolvimento do cancro cervical.

Apenas uma minoria de genótipos de HPV infectam o epitélio anogenital e a maioria destas infecções são auto-limitantes. Contudo, a persistência da infecção do epitélio anogenital, cerca de 5 anos numa vida, com um dos mais de 10 genótipos de HPV de maior risco é geralmente ligado ao cancro cervical e também a outras doenças anogenitais que em alguns casos podem também ser causadas por infecção por HPV. Infecção por HPV16, genótipo de maior risco, é responsável por mais de 50% dos cancros cervicais no mundo.

A biologia da infecção por HPV

Os papilomavírus são vírus de dupla cadeia de DNA que se replicam exclusivamente no epitélio estratificado escamoso usando a diferenciação do epitélio para regular a sua replicação.

Os viriões penetram no epitélio através de pequenas fendas/feridas e infectam as células estaminais epiteliais que estão localizadas na camada basal celular epitelial. Após o genoma viral ter sido libertado no interior da célula e encontrar-se no núcleo, mantém a sua conformação celular. É então iniciada a síntese das proteínas precoces E1 e E2. Seguidamente por acção de E1 e E2 – dá-se a replicação no genoma. Expressão dos genes precoces E6 e E7 conduz à transformação celular. A expressão das proteínas não estruturais E6 e E7 atrasa o ciclo celular e diferenciação, o que é normalmente observado nas células epiteliais que se movem da membrana basal e se tornam queratinócitos maduros. Este atraso no ciclo celular permite a replicação do DNA do hospedeiro nas células epiteliais suprabasais – levando à produção de uma verruga na pele, característica de algumas infecções por papilomavírus. As células transformadas aumentam em nº e acabam por substituir as normais, levando à formação de tumores benignos- assim o vírus promove a proliferação no tecido, sem ter que destruir a célula que o aloja.

Assim, as proteínas E1 e E2 em grande quantidade promovem a amplificação das cópias de vDNA, e por outro lado, inicia-se a síntese das proteínas tardias L1 e L2.

Infecções com vírus de alto risco

As Proteínas E6 e E7 muito activas interferem no ciclo celular. Se a ORF de E2 sofre rotura, então torna-se inútil e como consequência deixa de ser produzida e a sua quantidade quase se torna nula → isto leva a que deixe de poder regular eficientemente a expressão dos genes E6 e E7. Então a travagem à progressão do ciclo celular deixa de acontecer. Deste modo, a célula é induzida a dividir-se continuamente, conduzindo à formação de um tumor maligno (neoplasia).

O cápside do HPV é composto por capsómeros e proteínas L2.

E1, E2, E6, E7 → Proteínas não estruturais

L1 e L2 → Proteínas estruturais

L1

- Proteínas reúnem-se espontaneamente no citoplasma;
- Migram para o núcleo e são recrutados pelas L2 ;
- Se a L2 não está presente, a L1 é suficiente para formar o cápside, originando uma VLP, no entanto estas não possuem capacidade infecciosa.

L2

- Recrutam os capsómeros para determinadas subestruturas nucleares- montagem do virião;
- Papel primordial na génese dos viriões;
- Desempenha um papel de ligação a receptores de membrana dos queratinócitos.

E1 e E2

- Modulam o ciclo infeccioso do HPV;
- A sua quantidade é um indicador do número de genomas virais presentes na célula;
- Modo de regular o nº de genomas virais;
- Regulam a síntese de si próprias.

E2

- Regula indirectamente a taxa de divisão celular, através da sua acção na regulação da expressão das proteínas E6 e E7;

A resposta natural imunitária ao HPV

A resposta imunitária natural ao HPV depois da infecção é apesar de tudo fraca quando comparada com a maioria das restantes infecções virais. O papilomavírus parece ser apto para evadir as respostas imunitárias dos hospedeiros mamíferos ao evitar os principais elementos que iniciam a resposta imune à infecção viral, assim o hospedeiro mantém-se imunologicamente ignorante à infecção. Na confirmação disto, as respostas imunitárias naturais a uma infecção primária por HPV são lentas a aparecer, apesar das proteínas virais, se entregues optimamente com adjuvantes, serem imunogénicas em animais, assim como humanos não infectados ou infectados. As funções do papilomavírus promovem mecanismos adicionais potenciais para evadirem a indução das respostas imunitárias e mecanismos imunitários efectores.

- A proteína E6 inibe as interacções célula epitelial – célula dendrítica.
- As proteínas E6 e E7 bloqueiam a produção de uma resposta das células infectadas para interferões do tipo 1.
- Anticorpos específicos para a proteína não estrutural E7 aparecem apenas com o estabelecimento do cancro cervical invasivo, apesar da proteína ser expressa durante a infecção e durante 10-20 anos de progressão da infecção crónica para doença invasiva.

A resposta imune que eventualmente resulta em infecção natural em algumas pessoas, protege o hospedeiro de futuros contactos virais, sendo mais difícil de se estabelecer. Embora vacas, coelhos e cães infectados ou imunizados com os seus papilomavírus específicos para a espécie, desenvolveram anticorpos neutralizantes e parecem ser resistentes a futuros contactos virais, indicando que a imunidade protectora se pode desenvolver depois de uma resolução bem sucedida da infecção primária.

Prevenção e tratamento

- Largamente prevenido por programas citológicos de rastreio;
- Estádio precoce (local) da doença é curável por cirurgia e radioterapia;
- Estádio mais avançado, a doença mata por invasão local mais do que doenças metastáticas;
- Alguns benefícios pela quimioterapia juntamente com a cirurgia e radioterapia.

Vacinação com VLPs (Virus-Like Particles / Virosomas)

A vacinação com virosomas consiste num tipo de vacinação activa por meio de DNA recombinante. Isto porque os VLPs consistem em partículas recombinantes desenvolvidas in vitro, através da tecnologia de DNA recombinante, a partir de uma ou mais proteínas virais do cápside do HPV, as quais são geralmente extraídas por meio da sua expressão em células procarióticas ou eucarióticas. De uma forma simplificada pode-se dizer que os virosomas são vírus artificiais unicamente constituídos por uma membrana na qual apresentam proteínas que fazem parte da constituição dos vírus naturais. Logo, ao contrário dos vírus naturais, estes VLPs não contêm qualquer material genético, o que significa que não se conseguem replicar dentro da célula nem danificar as células saudáveis, o que os torna portanto não-infecciosos. Outro facto importante é que como imitam a estrutura de autênticas partículas de vírus e apresentam os antígenos virais (proteínas da cápside) numa conformação bastante autêntica, são altamente imunogénicos.

Nos dias de hoje recorre-se essencialmente às proteínas L1 do cápside do HPV para a vacinação com VLPs (L1VLPs).

Existem dois tipos de vacinas com VLPs, as profiláticas e as terapêuticas, sendo que a diferença entre elas consiste em que, enquanto as primeiras são utilizadas para a prevenção de infecção por papilomavírus, sendo portanto administradas às mulheres antes da sua exposição ao vírus, as segundas são utilizadas para a regressão de lesões induzidas pelo vírus, o que significa que quando são administradas as mulheres já se encontram infectadas.

Vacinas Profiláticas

Ao serem administradas, estas vacinas induzem o braço humoral do sistema imunitário, permitindo a formação de elevados níveis de anticorpos neutralizantes do papilomavírus. É por este motivo que conferem uma protecção absoluta contra o cancro cervical, tendo-se

verificado que também conferem uma protecção similar contra lesões pré-malignas no cérvix que estão associadas com o vírus.

Como estas vacinas, em termos imunológicos, imitam a infecção que previnem, perante um novo encontro com o agente infeccioso, o sistema de imunidade adquirida vai rechamar as células efectoras específicas, entrando assim em actividade a memória do sistema imunitário. Esta restimulação aumenta a eficácia do sistema imunitário e reduz marcadamente o número de células que ficam infectadas, prevenindo desta forma o cancro cervical.

Ao comparar os vários tipos de genótipos de HPV verificou-se uma certa variabilidade na sequência de aminoácidos da proteína L1 (constituída por aproximadamente 500 aminoácidos), variabilidade esta que se encontrava concentrada num pequeno número de aminoácidos localizados nas faces solúveis dos ápices de três loops, os quais consistiam precisamente nos locais que os anticorpos iam reconhecer – epitopos. Isto significa portanto que a protecção dada a doenças associadas com HPV após vacinação com VLPs é genotipicamente específica nos animais, de tal maneira que os anticorpos produzidos neutralizam in vitro apenas o genótipo para o qual o anticorpo foi criado. A presença de epitopos de conformação nas VLPs parece ser imprescindível para a indução da neutralização, facto este demonstrado por a vacinação em modelos animais com a proteína L1 desnaturada ter falhado na protecção contra o vírus.

Esta é uma vacina segura alternativa às outras vacinas convencionais de produção de vírus em cultura contínua de células in vitro (vacinas com vírus vivos atenuados). No entanto para que no processo de replicação do papilomavírus ocorra a produção de proteínas virais da cápside, é necessário a diferenciação das células do epitélio e, embora sistemas recentemente desenvolvidos já permitam a recapitulação de todo o ciclo de vida deste vírus, são ainda insuficientes para criar uma vacina eficaz.

O risco crescente de cancro cervical resulta apenas de uma infecção persistente de papilomavírus. Analisando os dois tipos infecção com HPV, persistente e breve, registaram-se diferenças em termos dos resultados obtidos com vacinação com VLPs, verificando-se que enquanto que para a primeira se obtém uma prevenção absoluta, para a segunda obtém-se somente uma redução da incidência das infecções. Uma possível explicação para tal é que as infecções breves afectam somente células mais superficiais do epitélio cervical que se encontram menos protegidas pelos anticorpos, ao passo que as infecções persistentes afectam as células epiteliais estaminais, que têm capacidade de auto-renovação (daí que a infecção destas resulte muito mais provavelmente de uma infecção persistente), que se encontram localizadas em camadas mais profundas do epitélio e portanto mais expostas aos anticorpos, daí a prevenção absoluta.

As vacinas baseadas em VLP induzem tanto a imunidade sistémica como a mucosal, no entanto ainda se desconhece a contribuição relativa de cada uma delas para a protecção.

As vacinas profiláticas que estão a ser alvo de ensaios actualmente incorporam dois genótipos de alto-risco dos HPV – HPV 16 e HPV 18, os quais conjuntamente são responsáveis por aproximadamente 70% dos casos de cancro cervical. Isto significa que, na melhor das perspectivas, estas vacinas irão prevenir apenas 2/3 do cancro cervical em mulheres imunizadas com sucesso.

Em termos futuros pretende-se definir a duração desta imunidade não só relativamente a mulheres saudáveis e comprometidamente imunes, como a homens nas mesmas situações e a crianças que ainda não tenham iniciado a sua vida sexual. Isto permitirá definir melhor o papel e uso óptimo destas vacinas como uma das várias estratégias disponíveis para a prevenção do cancro cervical. Espera-se ainda que estudos posteriores permitam avaliar a importância patogénica das infecções por HPV para outros tipos de cancro, nomeadamente o esofágico e o oral (devido às práticas de sexo oral).

Vacinas Terapêuticas

Com o objectivo de destruir as células que já se encontram infectadas com o vírus, estas vacinas activam os mecanismos efectores mediados por células T que são específicos do antígeno e que irão permitir quer a eliminação das células infectadas quer consequentemente a eliminação da doença.

- **O porquê das vacinas com VLPs....**

- O cancro cervical é o único cancro humano que é 100% atribuível à infecção por um vírus – papilomavírus humano
- O cancro cervical e a sua lesão precursora – CIN, exprimem proteínas virais definidas
- Reúnem muitos dos requerimentos para uma bem sucedida imunoterapia, pelo que constituirão um óptimo caso-teste para os efeitos prováveis de uma intervenção imunológica destinada a prevenir ou a tratar o cancro humano.

- **O porquê das vacinas profiláticas...**

A infecção por HPV precede e desempenha um papel central no desenvolvimento do cancro cervical.

- **O porquê das vacinas terapêuticas...**

Existe uma estimativa de 5 milhões de mulheres em todo o mundo já se encontrarem infectadas pelo HPV, indo esta infecção conduzir ao cancro cervical invasivo.

Comparando os dois tipos de vacinas, enquanto que as terapêuticas poderão ter um impacto imediato nos níveis de incidência do cancro cervical, as profiláticas demorarão muitos anos para reduzir o número de mortes causadas por este tipo de cancro. Esta é a perspectiva apresentada no artigo, no entanto se tivermos em conta o futuro, como a introdução em massa de vacinas profiláticas vai ter muito provavelmente um impacto de mais longo prazo na saúde humana, comparativamente com as vacinas terapêuticas, consideramos, a título de opinião pessoal, que as vacinas profiláticas devem ter igual prioridade do que as terapêuticas.

Em termos das proteínas que codificam o papilomavírus, as proteínas nucleares E2, E6 e E7 são de particular interesse para o desenvolvimento de vacinas na actualidade, em particular a E7 que parece induzir imunidade protectora celular em pré-malignidades humanas e induz

a formação de anticorpos específicos após o estabelecimento de cancro cervical invasivo, embora esta resposta imune seja claramente não protectora do hospedeiro.

Com a aprovação das vacinas num futuro próximo, consideramos, a título pessoal, que há que começar a pensar nos problemas que vão surgir em termos da sua aceitação, distribuição, financiamento e administração.

Modelos animais de terapia para a infecção do HPV

Determinadas infecções animais como o papilomavirus, tais como o papilomavirus bovino (BPV), o papilomavirus do coelho cottontail e o papilomavirus oral canino, proporcionaram um estudo detalhado da resposta imune à infecção com o papilomavirus e uma definição do uso da vacinação profilática.

A maioria destas infecções animais com o papilomavirus, são rapidamente auto-limitantes, induzindo uma forte resposta imune que protege contra futuras infecções e não são malignas.

A regressão natural destas infecções, reflecte a expressão (primordialmente nas células epiteliais) das proteínas virais que se desenvolvem mais tardiamente (proteínas estruturais), pois estas proporcionam uma melhor resposta à infecção.

De entre as infecções acima referidas, existem algumas (BPV1, BPV4 e CRPV), que se assemelham bastante a infecções de alto risco com o HPV. Estas, embora geralmente tratáveis, podem persistir e tornar-se malignas. O risco de progressão destas infecções é geneticamente determinado e está intimamente ligado aos MHC (o que também é observado nos humanos).

No que diz respeito a imunoterapias aplicadas a estas infecções, estas são dirigidas para proteínas estruturais e não estruturais. As imunoterapias apenas podem modelar o curso da doença, em cada uma destas infecções virais, se forem aplicadas depois do encontro com o vírus e antes do estabelecimento de lesões. No caso de infecções limitantes, a proteína E2 parece ser eficaz na repressão da transcrição de genes virais (E6 e E7). Em relação às infecções persistentes, obtém-se um melhor resultado, após a administração de uma vacina baseada em todas as proteínas virais não estruturais.

Executaram-se experiências com tumores transplantáveis, para exprimirem proteínas do papilomavirus. Estes são susceptíveis a um grande conjunto de aproximações terapêuticas específicas e não específicas, tais como, vacinas de polinucleótidos, vectores virais e bacterianos (exprimem várias proteínas virais não estruturais) e imunogénios baseados em proteínas virais ou péptidos. Estes podem ser obtidos através da incorporação de estimulantes de imunidade inata (proteínas de choque térmico) ou, através de combinação com adjuvantes que promovam respostas imunes mediadas por células.

Terapias baseadas em células dendríticas que já tiveram um primeiro contacto com o antígeno, também mostraram ser eficazes. A eficácia de imunoterapias aplicadas antes da formação de tumores pode ser conseguida tanto com a amplificação de imunidade inata como da adaptativa.

A rejeição dos tumores depende, das células T CD8⁺ específicas do antígeno e da indução de memória.

As aproximações terapêuticas usadas em ensaios clínicos humanos (com taxas variáveis de sucesso), têm provado ser eficazes em modelos de tumores transplantáveis.

Para a explicação do papel da imunoterapia para antígenos específicos associados a tumores, foi estabelecido um modelo animal. No qual, pele exprimindo vários antígenos de papilomavirus a partir de um promotor (keratina 4, K14) que é apenas activo em células epiteliais, foi transplantada em células naive imunocompetentes. Este modelo mostra que antígenos nucleares de papilomavirus codificados (E6 e E7) invocam respostas imunes fracas, não conduzindo à rejeição. Em contraste, antígenos secretados, como a ovalbumina, provocam fortes respostas imunes, conduzindo a uma rápida rejeição.

A amplificação da imunidade inata, através de uma infecção com *Listeria monocytogenes*, ou, através de um conjunto de vírus, promove a rejeição de enxertos transgénicos K14-E7, colocados recentemente e ainda não muito bem estabelecidos. A rejeição do enxerto é específica de um antígeno e induz uma memória a longo prazo prevenindo a instalação de futuros enxertos. A rejeição de enxertos K14-E7 é alcançada pela transferência passiva de células T CD8⁺ específicas activadas *in vivo*, através de imunização específica. Para enxertos recentemente colocados é mais eficaz a combinação da imunoterapia específica activa com a passiva. Nenhuma terapia foi identificada como promovendo a indução da rejeição de enxertos bem adaptados, embora estes continuem a exprimir o antígeno tumoral E7, que faz com que o enxerto se torne maligno.

Os modelos animais considerados em conjunto, indicam que proteínas precoces, de alto risco de HPV (como antígenos nucleares), são fracamente apresentáveis pelas células epiteliais para produzirem uma eficaz imunidade terapêutica. Para além disso, também são fracamente apresentadas pelas células epiteliais às células T efectoras, induzidas pela vacinação. O que afecta a apresentação permanece ainda por descobrir, no entanto, são avançadas duas hipóteses: o baixo tráfego de células efectoras a uma pele alvo, deficiente em sinais pró-inflamatórios, e a pobre apresentação directa, pelas células epiteliais, de péptidos relevantes, no contexto dos MHC, a células efectoras que alcancem o local de infecção da pele. As células efectoras específicas para a proteína E7, não conseguem matar queratinócitos que a expressem, o que indica que o processamento de antígenos para a apresentação directa pelos queratinócitos às células T pode ser defeituoso, pois estas estão perturbadas pelos vírus. No entanto, estas conseguem matar a maioria das linhas celulares que expressem o E7 e também queratinócitos que são expostos a péptidos E7 relevantes, pois estes não se encontram perturbados pelo vírus. Das células T específicas do antígeno com o qual tiveram um primeiro contacto, um grande número consegue provocar a rejeição de um enxerto *in vivo*, pois este é considerado “non-self” pelo organismo, mas, apenas um pequeno numero (células específicas do E7) conseguem provocar a rejeição de um tumor transplantável, pois este para chegar a tumor foi considerado “self” pelo organismo. A condução do tráfego de células efectoras para alvos da pele pode ser requerido para o desenvolvimento da vacina terapêutica eficaz para a infecção com o papilomavirus

Ensaio humano de imunoterapia para a infecção com HPV

Um grande número de intervenções terapêuticas tem sido testado, para o cancro cervical e a lesão pré-maligna precedente.

Os cancros cervicais, contrariamente às lesões precedentes pré-malignas, expressam apenas dois genes virais (E6 e E7) de forma consistente, resultado de uma integração selectiva do genoma do papilomavirus em células transformadas.

Os ensaios para o cancro, foram levados a cabo em pacientes em estado terminal, pois a sua imunidade está parcialmente comprometida pela radioterapia e/ou quimioterapia. As células de cancro cervical sofrem mutações e deleções em genes envolvidos no processamento e apresentação de antigénios, o que indica que são alvos fracos para a imunoterapia específica. A indução da imunidade celular e humoral contém limitações, que se traduzem na pouca informação disponível de intervenções imunoterapêuticas prévias bem sucedidas em humanos, acerca, de doses, frequências óptimas de distribuição de antigénios e da escolha do adjuvante. Imunizações repetidas conjuntamente com adjuvantes licenciados baseados em alumínio, tendem a influenciar as respostas imunes resultantes, produzindo anticorpos e células TH2, que produzem citocinas do tipo IL4 e IL5. Este tipo de imunoterapia não terá muito sucesso na erradicação de células tumorais, pois não há produção de células T citotóxicas e células TH1, que produzam citocinas IFN- γ e factores que proporcionem a necrose do tumor. Para além disso, a exposição prévia ao antigénio, resultado de uma infecção com o HPV, pode ter provocado uma resposta imune ineficaz pelos TH2.

Os ensaios de imunoterapia em pacientes com um estágio pré-maligno associado ao HPV serão provavelmente mais informativos, pois evidenciam mecanismos imunossupressivos associados ao cancro. O mecanismo mais relevante será, a apresentação enfraquecida de antigénio pelas células do cancro cervical, como consequência de mutações nos genes do MHC e TAP. A indução da imunidade específica, pelas proteínas iniciais do papilomavirus, pode ser conseguida através de diversos métodos de distribuição de antigénios, tais como, adjuvantes (saponina e a emulsão de óleo em água), vectores virais recombinantes, proteínas de fusão de proteínas de choque térmico e sistemas polinucleotídicos de expressão de antigénios.

Os efeitos clínicos benéficos destas imunoterapias, são de difícil definição, embora possam reflectir a indução da imunidade inata, em que as respostas obtidas não são específicas da doença causada, pelo genótipo do papilomavirus. Estes efeitos benéficos justificam a realização de futuros ensaios placebo controlados. Estes futuros ensaios, podem evoluir para ensaios combinados de vacinação profilática e terapêutica para a prevenção e eliminação da infecção inicial do HPV.

Conclusões e o Futuro

As vacinas para a prevenção de infecção com HPV's de alto risco, são vacinas convencionais que induzem altas taxas de anticorpos neutralizadores e que providenciam a

protecção do hospedeiro contra a infecção e as suas consequências potencialmente malignas.

As vacinas baseadas em HPV-VLP, alargam o conjunto de génotipos de HPV para os quais estamos protegidos e definem melhor a duração da protecção.

As vacinas para tratamento de infecções persistentes como o papilomavirus são experimentais. Existe a necessidade de métodos eficazes para ultrapassar obstáculos, tais como, a pobre apresentação de antígenos virais núcleo-proteicos (exprimidos em baixos níveis), e o baixo tráfego de populações de células T efectoras, para locais não inflamados da pele. No entanto as respostas imunes específicas do papilomavirus, podem ser induzidas em humanos, através de amplificação da imunidade inata, que parece acompanhar a resolução natural da infecção persistente como o papilomavirus.

Estão em desenvolvimento vacinas que promovem o tráfego de células efectoras potencialmente para a pele. Este facto, permite um optimismo cauteloso que imunoterapia eficaz para a infecção com o papilomavirus pode ser alcançada.

Bibliografia

- Goldsby, R.A., Kindt, T.J., Osborne, B.A., Kuby, J., 2003. *Immunology*, Fifth Edition, W.H. Freeman and Company, New York.
- Sinogas, C., 2003- 04. Aulas teóricas de Imunologia
- Duncan, I., Novembro 1989. *Colposcopia e Tratamento do Esfregaço Cervical Anormal*, UPDATE nº11
- Reed, B. *et al*, Abril 1991. *Genital Human Papillomavirus Infection*, Family Physician, University of Michigan.
- Black, A., Junho 1990. *The Inflammatory cervical smear. A study in general practice*, British Journal Of General Practice.

Sites Consultados

<http://evunix.uevora.pt/~sinogas/TRABALHOS/2003/papiloma.htm>

http://www.digene.com.br/banco_not/109_atualiz.htm