

MODIFICAÇÕES NO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS CONTRA O HPV

HPV VACCINE DEVELOPMENT MODIFICATIONS

¹ ALMEIDA, B.R.; ² PINTO, G.V.S

¹ Graduando em Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos – UNIFIO

² Professor doutor do Curso de Biomedicina – UNIFIO

RESUMO

O vírus papiloma humano (HPV) se classifica como o vírus sexualmente transmissível mais freqüente, foram detectados mais de 200 tipos ou genótipos, os mesmos são divididos em grupos de baixo e alto grau. O artigo teve como objetivo abordar questões envolvendo testes que utilizaram da sorologia positiva para anticorpos anti-HPV 16 e HPV-18 para o desenvolvimento de vacinas terapêuticas. Para elaborar o artigo foi realizada uma pesquisa em treze artigos com o foco em absorver o melhor de cada material. Durante o desenvolvimento desse artigo é possível encontrar quatro tipos de vacinas terapêuticas que vem sendo criadas para uma possível substituição das vacinas profiláticas. Em conclusão testes realizados mostram que a efetividade no organismo humano das vacinas terapêuticas não é totalmente confiável e protegida de reações indesejáveis.

Palavras-chave: HPV. Vacinas. Vacinas Terapêuticas. IST. Proteção.

ABSTRACT

The human papilloma virus (HPV) is classified as the most frequent sexually transmitted virus, were detected more than 200 types or genotypes, they are divided into low and high grade groups. The article aimed to address questions involving tests that used positive serology for anti-HPV 16 and HPV-18 antibodies for the development of therapeutic vaccines. To elaborate the article a research was conducted in thirteen articles with the focus on absorbing the best of each material. During the development of this article it is possible to find four types of therapeutic vaccines that have been created for a possible replacement of prophylactic vaccines. In conclusion, tests show that the effectiveness of therapeutic vaccines in the human body is not fully reliable and protected from undesirable reactions.

Keywords: HPV, Vaccines, Therapeutic Vaccines, IST, Protection

INTRODUÇÃO

O vírus papiloma humano (HPV) se classifica como o vírus sexualmente transmissível mais freqüente, foram detectados mais de 200 tipos ou genótipos, que por sua vez são divididos em dois grupos de baixo risco (HPV-6 e HPV-11) encontrados na maioria das verrugas genitais ou condilomas genitais e os de alto risco que provocam mudanças de alto e baixo grau nas células cervicais, assim como condições pré-cancerígenas (HPV-16 e HPV-18 são alguns dos tipos que se encaixam nessa classe e responsáveis por 70% das lesões que acabam se desenvolvendo em câncer de colo uterino), por isso serão o foco para o desenvolvimento desse artigo, visando abordar questões envolvendo testes que

utilizaram da sorologia positiva para anticorpos anti-HPV 16 e HPV-18 para o desenvolvimento de vacinas terapêuticas de melhor desempenho.(RAMA, 2006)

O HPV pertence a família *Papillomaviridae*, o mesmo é constituído por uma cápside que possui 72 capsómeros, sem invólucro lipoproteico e uma cadeia dupla de DNA, seu genoma é dividido em duas etapas a E, onde as proteínas iniciais são sintetizadas, e a L, onde são codificadas as proteínas que serão produzidas após as proteínas da região E.(MARTINS,P.P, 2013). A infecção inicial por HPV ocorre nas células-tronco epiteliais, ou em células que estão transitoriamente se dividindo, localizadas nas camadas mais baixas do epitélio estratificado, à medida que as células mais profundas do epitélio vão se dividindo, elas migram da camada basal e tornam-se gradativamente diferenciadas, com isso o vírus amplia o seu material genético e libera novos vírus com concomitante mudança de padrão da expressão gênica, uma vez que são as proteínas L1 e L2 que montam o capsídeo. (LIMBERGER, 2012).

Uma das formas de evitar a infecção é através da vacinação à mesma funciona da seguinte maneira, esta identifica a parte principal do DNA do vírus que o codifica para a fabricação do capsídeo viral (parte que envolve o genoma do vírus), depois através de um fungo (*Sacaromicescerevisiae*) obtêm apenas a “capa” do vírus, esta foi submetida a testes e provou ser capaz de induzir fortemente a produção de anticorpos quando administrada em seres humanos, a mesma se classificou como VLP (*virus likeparticle*), conhecida também como vacina profilática. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017)

Com tudo a tecnologia vem evoluindo e por meio de pesquisas foi possível constatar anticorpos neutralizantes encontrados no soro de mulheres infectadas com o HPV, e recentemente a detecção dos títulos sorológicos de anticorpos anti-HPV estão sendo estudados como indicadores de produção de anticorpos neutralizantes, nos ensaios clínicos que visam o desenvolvimento de vacinas terapêuticas. (RAMA, 2006).

METODOLOGIA

Para a elaboração do projeto referente ao vírus HPV com foco nas vacinas terapêuticas, foi realizada uma pesquisa em treze artigos com o objetivo de absorver o melhor de cada material e assim desenvolver o projeto, essa revisão se deu a

partir de base de dados como SCIELO (Scientific Eletronic Library Online) utilizando como descritores os seguintes termos: HPV, sorologia positiva para anticorpos anti-HPV 16 ou HPV 18, HPV and vacinas terapêuticas. Para seleção dos artigos não foram utilizados filtros de data.

DESENVOLVIMENTO

O vírus papiloma humano e sua existência no organismo

A evolução da infecção pelo HPV no organismo humano é caracterizada na grande maioria dos casos como autolimitada e ocorrendo sua eliminação espontânea em aproximadamente dois anos, sem causar lesões e sintomas, pois sabe-se que somente a infecção pelo vírus não é suficiente para desenvolver o carcinoma. Entre a infecção pelo vírus e o desenvolvimento de lesões pré-malignas ou malignas existe um período de latência, sugerindo que existam outros fatores que poderiam atuar como co-fatores na carcinogênese cervical, entre eles estão: iniciação sexual precoce, multiplicidade de parceiros sexuais, paridade, predisposição genética, status imunológico, baixa ingestão de vitaminas, tabagismo, uso de contraceptivos orais, nível socioeconômico e coinfeções por *Chlamydia trachomatis* e HIV. Estudos mostraram que a história natural da infecção por HPV no epitélio cervical não pode ser detectada a não ser que esta esteja em processo de replicação viral, isso acontece de forma mais pronunciada em mulheres pós-púberes, o que explicaria o fato de a maior parte das infecções por HPV serem diagnosticadas nessa faixa etária (ZARDO, 2014).

Vacina Profilática

Esta estimula a resposta humoral, baseada no contato com "partículas semelhantes ao vírus" ou *virus-like particles* (VLP), que se caracterizam com morfologia semelhante ao vírus, contudo, sem conter o DNA viral, responsável pelos danos da infecção por esse agente. O capsídeo dos papilomavírus contém duas proteínas, a L1 e a L2. A expressão dessas proteínas gera os VLP, que são a principal fonte de antígenos empregadas em ensaios clínicos para o desenvolvimento de vacinas profiláticas. Esses anticorpos induzidos pela vacina são liberados na mucosa genital, impedindo o quadro infeccioso precocemente. (ZARDO, 2014)

Vacina Terapêutica

Objetivando um tratamento mais específico e menos invasivo, diversos estudos tem se empenhado no desenvolvimento de vacinas terapêuticas contra as células infectadas por HPV e seus cânceres associados. O principal alvo desta abordagem vacinal esta no desenvolvimento de ações contra as oncoproteínas E6 e E7 dos vírus de alto risco, visto que estas proteínas são expressas constitutivamente nas células neoplásicas transformadas por HPV. (KAVATI, 2017)

As proteínas E6 e E7 possuem seqüência antigênica apresentada por moléculas de MHC de classe I e II. E uma resposta eficiente contra tais proteínas seria essencialmente mediada por células T CD8⁺ com auxílio de células T CD4⁺ Th1, superando os mecanismos de tolerância induzidos por E6 e E7. Assim diversas estratégias têm sido estudadas como o desenvolvimento de vacinas de DNA, vacinas de proteínas recombinantes, vacinas peptídicas ou vacinas celulares. (KAVATI, 2017).

Vacinas Peptídicas

Vacinas baseadas em peptídeos são consideradas uma importante estratégia no desenvolvimento de vacinas terapêuticas por serem consideradas estáveis, seguras não apresentarem reações adversas graves, pois utilizam pequenas seqüências de aminoácidos, além de possibilitar combinações de diferentes epítomos. Diversos peptídeos E7 já foram descritos como promissores tendo demonstrado resultados satisfatórios em testes pré clínicos. Entretanto, tais vacinas quando em testes clínicos não resultaram na ativação das células de interesse ou essa ativação ocorreu em um número muito pequeno de pacientes testados. (KAVATI, 2017)

Vacinas de proteínas recombinantes

Tem a vantagem de conter e apresentar todos os epítomos ao sistema imune hospedeiro, sendo processados conforme sua especificidade (FRAZER; LEGGATT; MATTAROLLO, 2011).

A empresa Nventa Biopharmaceutical Corporation (Califórnia, E.U.A) produziu uma vacina terapêutica chamada SGN-00101 (HspE7) que consiste em uma proteína recombinante com a seqüência completa do gene *E7* funcionada com a proteína Hsp65 (“heat shock protein”) de *Mycobacterium bovis*. Em ensaios clínicos

fase I e II a vacina tem demonstrado a capacidade de ativar resposta de células B e T contra patógenos e antígenos tumorais de HPV, induzindo a regressão de lesões de baixo grau. (GOLDSTONE *et al.*, 2002).

Vacinas de DNA

Outra estratégia bastante estudada contra lesões ou tumores HPV-positivos. As vacinas de DNA são relativamente seguras, estáveis e fáceis de produzir e armazenar. São capazes de manter a expressão dos genes de interesse, promovem a apresentação de antígenos através do MHC de classe I e permite a administração de repetidas doses, sem levar à produção de anticorpos neutralizantes contra a vacina. A desvantagem do uso desta estratégia vacinal é que testes clínicos têm demonstrado baixos níveis de imunogenicidade em humanos. (KAVATI, 2017)

Vacinas celulares

Tem sido bastante exploradas na busca de um tratamento terapêutico contra células tumorais. Alguns estudos demonstram que as vacinas de células dendríticas apresentam bons resultados quando retiradas do hospedeiro, tratadas *in vitro* contra antígenos do HPV e inoculadas novamente no hospedeiro infectado. As células dendríticas podem servir como um adjuvante natural, pois são capazes de aumentar a potencia da imunoterapia antígeno-específica contra o câncer, tais vacinas celulares demonstram a capacidade de debater as células transformadas por HPV. (SANTIN *et al.*, 2008; WANG *et al.*, 2000.)

Outro tipo de vacina baseadas em células testadas, ocorre quando células tumorais são isoladas e manipuladas *ex vivo* a expressarem proteínas imunomoduladoras para aumentar a imunogenicidade *in vivo*. Células efetoras retornam ao hospedeiro treinadas a encontrar e destruir células tumorais que expressam antígeno HPV (CHANG *et al.*, 2000; MIKYSKOVA *et al.*, 2004) Entretanto essa técnica trás riscos de implantar novos tumores nos pacientes, além de terem altos custos, então poucas pesquisas têm mantido nessa linha e poucos testes clínicos estão sendo estudados (YANG *et al.*, 2016)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Assim sendo, foi possível concluir que mesmo o vírus do HPV ser bastante estudado e possuir vacinas profiláticas até o momento funcionais, o ambiente das

vacinas terapêuticas ainda precisa de mais desenvolvimento, percebemos isso pela falta de artigos científicos relacionados a este tema em especial.

Como foi possível constatar após a leitura do artigo existem variados caminhos em estudo para esse tipo de vacina, porém os testes realizados possuem melhor desempenho no organismo de animais, para seres humanos ainda é arriscado iniciar o processo de vacinação e trocar as vacinas profiláticas, mesmo estas sendo teoricamente mais invasivas e menos específicas.

Com tudo creio que continuar com essa visão de modificação seja um bom objetivo a ser alcançado no universo da saúde, já que a vacina terapêutica visa proteger a população contra todos os tipos viral causadores de verrugas ou lesões, quem sabe até mesmo curando milhares de vidas por todo o mundo, realizando uma comparação muito leiga com o caso do “paciente de Berlim” que possuía o vírus do HIV e através do transplante de medula foi “curado”, assim sendo essa vacina terapêutica pode ser futuramente uma forma de cura contra o HPV sem ter que usar meios como a sorte, quando utilizo esta palavra me refiro por exemplo a doadores compatíveis algo que é extremamente complicado de se encontrar.

REFERÊNCIAS

CHANG, E.Y. et al. Antigen-specific câncer immunotherapy using a GM-CSF secreting allogeneic tumor cell-based vaccine. **Int J Cancer**, v.86, n.5, p. 725-730, 2000.

FRAZER, I.H; LEGGATT, G.R; MATTAROLLO, S.R. Prevention and treatment of papillomavirus-related cancers through immunization. **Annu. Rev. Immunol.** v.29. p.111-138, 2011.

GOLDSTONE, S.E; PALEFSKY, J.M; WINNETT, M.T; NEEFFE, J.R. Activity of HspE7, a novel immunotherapy, in patients with anogenital warts. **Dis Colon Rectum**, v.45, n.4, p. 502-507, 2002.

KAVATI, Érica Akemi. **Desenvolvimento de vacina profilática e terapêutica contra o HPV e cânceres associados ao vírus.** São Paulo, 2017.

LIMBERGER, A. et al. Aspectos imunológicos da infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV). Londrina. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde.** v.33, n.1, p. 111-112, jan/jun., 2012.

MARTINS, Patrícia Peixoto. **Métodos de diagnóstico de infecção pelo vírus do papiloma humano.** Lisboa, 2013

MIKYSKOVA, R. et al. Treatment of minimal residual disease after surgery or chemotherapy in mice carrying HPV16-associated tumours: Cytokine and gene therapy with IL-2 and GM-CSF. **Int J. Oncol**, v. 24, n.1, p. 161-167, 2004.

Ministério da Saúde. Guia sobre HPV perguntas e respostas. 2017.

RAMA, C.H. et al. Detecção sorológica de anti-HPV 16 e 18 e sua associação com os achados do papanicolaou em adolescentes e mulheres jovens. São Paulo. **Revista da Associação Médica Brasileira**. 2006.

SANTIN, A.D. et al. Human papillomavirus type 16 and 18 E7-pulsed dendritic cell vaccination of stage IB or IIA cervical cancer patients: a phase I escalating-dose trial. **J Virol**, v.82, n.4, p. 1968-1979, 2008.

WANG, T.L. et al. Intramuscular administration of E7-transfected dendritic cells generates the most potent E7-specific anti-tumor immunity. **Gene Ther**, v.7, n.9, p.726-733, 2000.

YANG, A. et al. Perspectives for therapeutic HPV vaccine development. **J Biomed Sci**, v.23, n.1, p.75, 2016.

ZARDO, G.P. et al. Vacina como agente de imunização contra o HPV. **Reitoria, Pontifícia Universidade Católica do Paraná**. R. Imaculada Conceição, Prado Velho, 2014