

---

# Az emberi papillomavírus (HPV) fertőzéseinek nőgyógyászati vonatkozásai; különös tekintettel a méhnyak betegségeire

---

Bősze Péter dr.

*Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórháza,  
Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály*

## TARTALOM

Bevezetés .....	102
Az emberi papillomavírus szerkezete, fajtái és életfolyamata .....	103
Az emberi papillomavírus elpusztítása – immunválasz .....	111
Az emberi papillomavírus fertőzései – fertőződés, lefolyás, gyakoriság és megnyilvánulási formák, az ún. HPV-betegségek .....	113
Az emberi papillomavírus és a rákképződés. ....	119
A HPV-védőoltás .....	123

# Bevezetés

Az orvostudomány egyik legfontosabb felfedezése az elmúlt 25 évben az emberi (humán-) papillomavírus (HPV) rákképző szerepének bizonyítása volt. Népszerű, klinikai és laboratóriumi tanulmányok sora bizonyította, hogy a HPV-k bizonyos fajtái felelősek a méhnyakrák kialakulásáért. Ezeket a rákot okozó HPV-fajtákat a nemzetközi irodalomban nagy kockázatú (high-risk) HPV-fajtáknak (HPV-típusoknak) nevezik, de használatos a daganatkeltő, rákkeltő HPV-fajták megjelölés is. Később bebizonyosodott, hogy egy sor más rákféleség keletkezésében is meghatározók a HPV-k. Másként fogalmazva: számos HPV-fertőzés végeredménye a méhnyak-, illetve valamilyen más rák keletkezése.

Az a tény, hogy valamilyen fertőzés okoz rákot, a megelőzésnek új lehetőségét, a védőoltás alkalmazását teremtette meg. A tudósok, kutatók nem késlekedtek, és mára már megszületett a napi gyakorlatban alkalmazható HPV-vedőoltás, amely az orvoslás történetének egyik sarkalatos eseménye.

A rákképződés és a HPV-k közötti összefüggés bizonyításának és a védőoltás kifejlesztésének népszerűségi vonatkozásai felbecsülhetetlenek. Mindenekelőtt, mert a HPV-fertőzés világszerte rendkívül elterjedt – többé-kevésbé mindenki megkapja –, ez a leggyakoribb nemi érintkezéssel terjedő betegség. A HPV-vedőoltástól ekként elvileg egyfajta világméretű járvány jelen-

tős visszaszorítása remélhető egy-két évtized távlatában. Most a gyakorló orvosokon és az egészségügy szervezőin a sor, kezükben az óriási lehetőség.

A HPV-történet az orvosi gondolkodásra is hatott, és hat ma is: a molekuláris utak és támadáspontok megértését segíti, gyakorlati alkalmazásukra ösztökéli. A lehetőségek végtelenek, de a szakemberek felelőssége sem kisebb. A laboratórium és a betegágy között ki kell kövezni az utat, ez korunk gyógyítóinak egyik meghatározó feladata. Ennek szellemében és érdekében született ez a különszám is. Teljességre nem törekedhettem, hiszen a HPV okozta betegségek (függőlyök, méhnyak-, hüvely-, szeméremtesti rákok stb.) részletes ismertetése több száz oldalas könyvet eredményezne. A HPV-fertőzések sejt-, sőt molekuláris háttérének ismertetése és a megelőzés lehetőségeinek áttekintése, gyakorlati útmutató kialakításával, volt az alapvető szempont.

Az ebben az összefoglalóban közreadottak bizonyos részeit már közöltük a Nőgyógyászati Onkológia korábbi számaiban. Ezek közül kisebb-nagyobb részt csupán módosításokkal, többségüket azonban lényegesen átírva, más megvilágításba helyezve építettem be ebbe a számba. Átvételüktől nem lehetett eltekinteni, a megértés rovására ment volna.

*Bősze Péter*

# Az emberi papillomavírus szerkezete, fajtái és életfolyamata

**A PAPILOMAVÍRUSOK CSALÁDJA (PAPILOMAVIRIDAE)** A papillomavírusok évmilliók óta léteznek, nagyon sok élőlényben megtalálhatók és sajátosan fajgyediek, vagyis egy-egy fajra jellegzetesek. Nevük is innen ered: a HPV a humán- (emberi) papillomavírus, csak az emberre veszélyes. A HPV-k csoportja nem egységes, de közös tulajdonságuk, hogy csak a hámszövethez (nyálkahártya, bőr) kapcsolódnak, a hámsejteket, illetőleg a hámsejtté váló sejteket támadják meg (epitheliotrop vírusok), azokban jó- vagy rosszindulatú sejt szaporodást (proliferáció) okozhatnak. A nyálkahártyát fertőző (mucosotrop) HPV-k az ún.  $\alpha$ -nemzetség ( $\alpha$ -papillomavírus,  $\alpha$ -genus) – ide tartoznak az emberi HPV-k –, míg a bőrhöz kötődők (cutaneotrop) a  $\beta$ -nemzetség ( $\beta$ -papillomavírus,  $\beta$ -genus). Egyes HPV-k a bőr és a nyálkahártya hámsejtjeihez is képesek kapcsolódni.

**AZ EMBERI PAPILOMAVÍRUSOK FAJTÁI** Eddig több mint 120 fajta HPV-t azonosítottak, de még mindig ismernek fel újakat. Az ismert HPV-k szerkezetükben nagyon hasonlóak, ám hatásukban – mind a fertőzés helyét, mind az okozott elváltozás formáját illetően – nagyon különbözőek lehetnek. Ez minden bizonnyal azzal magyarázható, hogy ámbár az egyes HPV-fajták közös ősektől származtak, de külön-külön utakon fejlődtek.

A végebet és a nemi szerveket fertőző HPV-k száma meghaladja a negyvenet. A leggyakoribbak a HPV6, -11, -16, -18, -26, -30, -31, -33, -35, -39, -40, -42, -43, -44, -45, -51, -52, -53, -54, -56, -58, -59, -66 és -68. A HPV-ket kis- és nagy kockázatú csoportokra (low- és high-risk HPV; LR-HPV, illetve HR-HPV) osztják:

- A nagy kockázatú HPV-ket daganatkeltő (onkogén, onco-genic), rákkeltő (carcinogen, carcinogenic, cancer-causing) vagy veszélyes HPV-knek is nevezik. Az utóbbiakhoz a HPV16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -68, -73 és -82 tartoznak; közülük a HPV16, -18, -31, -33 és -45 a legjelentősebbek. A HPV16-fertőzés a leggyakoribb. Többek között a méhnyakrákok, a külső női nemi szervi, a végbél- és a vastagbélrákok, valamint a száj-, garatüregi rákok többségének keletkezésében vesznek részt.
- A kis kockázatú HPV-k jóindulatú elváltozásokat, szemölcsös növedékeket (göbcsék, warts) és enyhe hámbeli rákot (CIN1, VIN1) okoznak. Közülük a HPV6 és -11 a leggyakoribb.

A bőrhöz kötődő HPV-k: a HPV1, -4, -5, -8, -41, -48, -60, -63 és -65. A bőr és a nyálkahártyák hámsejtjeit is megtámadni képesek a HPV2, -3, -7, -10, -27, -28, -29, -40, -43, -57, -61, -62 és -72.

## AZ EMBERI PAPILOMAVÍRUSOK FAJTÁINAK, ALFAJAINAK, VÁLTOZATAINAK MEGHATÁROZÁSA

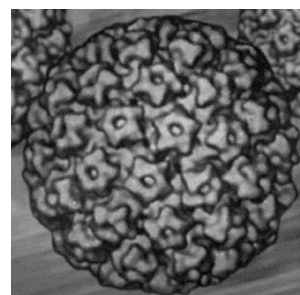
A legkorszerűbb osztályozás a HPV-k E6-, E7- és L1-fehérjéinek kódoló DNS-szakaszára, bázissorrendjére alapozott (lásd lejjebb). A törzsfajlás megállapításánál HPV-fajokat az L1 ~450 bázispárja szerint osztályozták: 10%-ot meghaladó eltérés a bázissorrendben már új HPV-fajta (genotípust) jelöl. Valamely HPV-nemzetségbe tartozó HPV-k L1-génjének szerkezete legfeljebb 60%-ban azonos a más nemzetségbe tartozó HPV-k L1-bázissorrendjével. Ha egy HPV-fajra jellemző bázissorrenden belül 2–10%-os eltérést találunk, külön alfajról beszélünk. Változat: az alfajon belüli 2%-ot meghaladó DNS-eltérés. Két százaléknál kisebb eltérések a bázisok sorrendjében (ún. génpolymorfizmus) nem kivételesek: földrajzi megoszlás és emberi típusok szerint is megfigyelhetők. Néha csak egy-egy bázispár cserélődik fel, ennek ellenére a kódolt fehérjék tulajdonsága – például az E7-fehérjék daganatkeltő képessége – jelentősen különbözhet. A HPV-ket tehát bázissorrendjük (genotípust) alapján osztályozzuk, más tulajdonságok, például tenyésztési, szerológiai jellemzők a csoportosításban nem szerepelnek. A nemzetközi szaknyelvben HPV-típusokról beszélünk; itt a típus szó nem utal a rendszertani osztályra, magyarul a típus kifejezésnek ebben az értelmében a „fajta” szót alkalmazzuk.

### A VÍRUSOK RENDSZERTANI OSZTÁLYOZÁSA

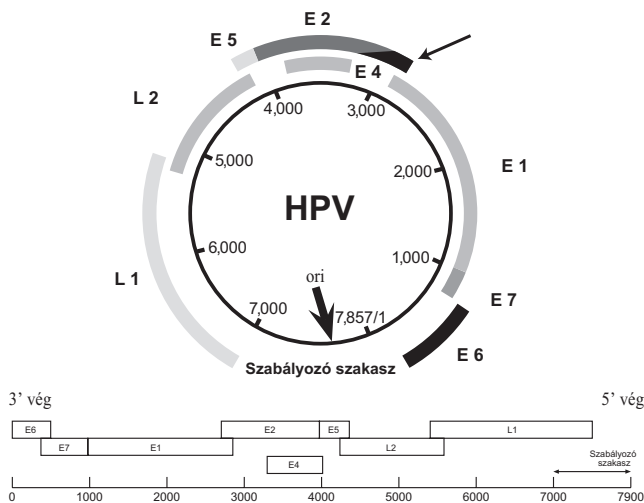
- Rend (-virales)
- Család (-viridae)
- Alcsalád (-virinae)
- Nemzetség/Nem (-vírus)
- Faj (-vírus)
- Alfaj (típus)
- Törzs
- Változat

## AZ EMBERI PAPILOMAVÍRUSOK SZERKEZETE

A HPV kicsi (~55 nm) DNS-vírus. Mindegyike két DNS-láncból épül fel – double-stranded vírusok –, nagyságuk és bázissorrendjük (szekvenciájuk) azonban különböző. A DNS-t 72 szerkezeti fehérje (capsomer) veszi körül; ezt nevezzük vírusburoknak. Egyes vírusoknál a vírusburokot még egy fehérjehéj, az ún. vírusboríték (envelope) burkolja be. A HPV-knél ez a külső héj nem található, vírusborítékuk tehát nincs (non-envelope vírusok), ezért könnyen fertőznek. A DNS a burokban mindig tömörítve helyezkedik el, és nem működik; szerkezeti egységét a burokfehérjék biztosítják.



1. ábra Az emberi papillomavírusok elektronmikroszkópos szerkezete



2. ábra A körkörös HPV-DNS szerkezete vázlatosan. Három részből: a korai (E) és a késő (L) génekből és a szabályozó szakaszból tevődik össze. A szabályozó szakaszban lévő, a DNS-másolást beindító bázisegységet az ún. ORI-t (viral origin of replication) a vastag nyíl jelöli. Jól látható, hogy egy-egy fehérje (például E2 és E4; vékony nyíllal jelölve) leolvasási keretei, vagyis az ezeket a fehérjéket kódoló gének, részben vagy egészében átfedik egymást

**A DNS-LÁNC** A HPV DNS-lánca körkörös, zárt, nagyjából 7900 bázispárból áll (hozzávetőlegesen 8 kb hosszú), és három szakaszra osztható: a korán és a későn átíródó gének szakaszára (early [E] and late [L] genes region) és a ~1 kb hosszú szabályozó egységre (2. ábra). A korai gének a hámérésnek (differentiálódás) már a kezdeti szakaszában kifejeződnek – ezért nevezzük ezeket korainak –, míg a későiek csak a kialakult, érett hámiban (vagyis a hámérés kései szakaszában) képeznek fehérjéket. A leolvasási keretek (open reading frame, ORF), azaz a kódoló gének, jellegzetesen a DNS-nek csak egyik szálán helyezkednek el (single sense strand), következésképpen csak az egyik szála irányítja a fehérjeképződést; sokan ezért a HPV DNS-ét egyszálú (single-stranded) DNS-nek is írják tévesen. A leolvasási keretéről ún. többgénés (többcistronos, polycistronic) hírvivő RNS (mRNS) íródik át; vagyis egy-egy mRNS több gén kódját is szállítja. A HPV-DNS nyolcféle fehérjét képez. A HPV-k kereszteződése (recombinatio) egészen kivételes, DNS-ük ennél fogva meglehetősen állandó.

**A KORÁN ÁTÍRÓDÓ GÉNEK/FEHÉRJÉK** A korán átíródó gének (E-gének, early region) szakasza a vírus-DNS 3'vége irányában (downstream) helyezkedik el, benne hat leolvasási keret található, ezek hatféle fehérjét (E1, E2, E4, E5, E6 és E7) képeznek. A korai gének az ún. szabályozó fehérjéket, a vírus életfolyamatait beindító, ellenőrző fehérjéket képezik (1. szövegtábla).

**A KÉSŐN ÁTÍRÓDÓ GÉNEK/FEHÉRJÉK** A későn átíródó gének (L-gének, late region) szakasza két leolvasási keretből (L1 és L2) áll, és a vírusburok kétféle fehérjéjét (L1- és L2-fehérjék) hozzák létre (1. szövegtábla). Ezek a fehérjék egyrészt az új vírusok szerkezetét építik fel (szerkezeti fehérjék), másrészt, mint enzimek, a vírus kialakítását – a DNS és a fehérjeburok összeépülését – szabályozzák.

**A HPV-DNS SZABÁLYOZÓ SZAKASZA** A szabályozó szakaszt többféleképpen nevezik: a korábbi irodalomban az ún. hosszú szabályozó szakasz (long control region, LCR), nem kódoló szakasz (noncoding region vagy untranslated region [UTR]) megjelölést rendszeresen írták, újabban az upstream regulatory region (URR) megnevezés terjedt el, amelyet magyarul felsővég-szabályozó szakasznak, egyszerűen szabályozó szakasznak nevezhetünk. A szabályozó rész megközelítőleg 1000 bázispárból épül fel, közvetlenül az E6-gén mellett – a DNS 5'vége irányában (upstream) – helyezkedik el (2. ábra), és az összes leolvasási keret átíródását vezérli az ún. cis-element segítségével. A szabályozó szakaszon egy korai és egy késői átíródást indító egységet (promoter) különböztetnek meg; a korai már az osztódó sejtekben működik, a késői csak az érett (formálódott) hámsejtekben társul hozzá (formálódásfüggő pártfogó, differentiation-dependent promoter). Ez utóbbi indítja be az E1-, E2-, E4- és E5-fehérjék számottevő képzését. A szabályozó szakaszon helyezkedik el a DNS-másolást beindító bázisegység, az ún. ORI (viral origin of replication) is.

A szabályozó szakasz működését a hozzá kapcsolódó korai vírusfehérjék – elsősorban az E2 és az E1 – és különböző sejtfehérjék irányítják; a vírusgének kifejeződését tehát az E1-E2 fehérjék, a szabályozó szakasz és bizonyos sejtfehérjék határozzák meg. A szabályozó szakasz végeredményben az új vírusok képződésének minden lépését (fehérjék képződése, a DNS sokszorozódása és a fehérjék, valamint a DNS összeépülése) irányítja.

**AZ EMBERI PAPILOMAVÍRUSOK ÉLETFOLYAMATA** Minden élőlény alapvető biológiai tulajdonsága fajtájának fenntartása, szaporodása, utódok létrehozása. Ez a biológiai alaptörvény a vírusokra, így a HPV-kre is vonatkozik. A vírusok is élőlények, hiszen génjeiket átírják, fehérjéket képeznek, de nem osztódnak, hanem sokszorozódnak.

Az egyetlen DNS-ből és az azt körülvevő fehérjeburokból álló, parányi HPV-k önmagukban nem képesek kettőződni, az utódvírusok (progeny virions/viruses) létrehozásához a hámsejteket használják: átalakítják a hámsejtek élettani változásait, igénybe veszik a sejt aminosavait, energiáját, fehérje- és DNS-képző enzimeit. A vírusfehérjéket, a vírusgének kódjai alapján, a gazdasejt fehérjeképző rendszere állítja elő a sejt plazmában vagy a riboszómákon. Hasonlóan, a vírusok DNS-ét is a sejt DNS-enzimjei mintázzák, az utódvírust is a sejt rakja össze. Ilyenformán a HPV-k csak a hámsejtekben maradhatnak meg és sokszorozódhatnak, ezért nevezzük ezeket sejten belüli (intracelluláris) vírusoknak. A sejten kívülre az életjelenségeket nem mutató, de a HPV-vel azonos szerkezetű, ún. virion (emberi papillomavirion) kerül. A HPV-k életfolyamata (fajfenntartása) tehát egy körforgás: a vírusvirion-vírus-virion stb. változások sorozata, a sejten belüli és kívüli létezési szakaszok váltakozása azzal a céllal, hogy mindig sokkal több virion kerüljön ki a sejtől, mint amenny-

## 1. szövegtábla Az emberi papillomavírusok fehérjéi

**KORAI (E) FEHÉRJÉK**

**E1-fehérje** Az E1-fehérje viszonylag nagy molekulású (68–85 kD), helikázhatású enzim, a vírus DNS-szálaival választja szét (DNS-helikáz), amely a DNS átíródásának előfeltétele. A sejtmagban képződik. Ez az egyetlen vírusrészlet (replikációs) E-fehérje. Az E1-fehérje a vírus hosszú, szabályozó szakaszának, a DNS-másolást beindító bázisegységéhez (ORI – viral origin of replication) kapcsolódik; így szabályozza és óvja a vírus-DNS-t, irányítja a vírus sokszorozódását. Közvetlenül nem befolyásolja a vírusgének átíródását.

Az E1<sup>Δ</sup>E4-fehérjét az E1- és az E4-leolvasó keret egy-egy kisebb szakasza kódolja – ún. kettős termék (spliced transcript) –, a felső hámréteg sejtjeinek plazmájában, jelentős mennyiségben található. Az E1<sup>Δ</sup>E4-fehérjék feladata pontosan nem ismert, egyik formája részt vesz a sejt G2–M ellenőrző pontjának gátlásában és a sejtplazmában lévő ciklin-B-cdk1 szétválasztásában.

**E2-fehérje** Az E2-fehérje a HPV szabályozó szakaszához kapcsolódik (ún. DNS-kötődő fehérje), és kettős működésű: szabályozza a vírusgének átíródását – a génkifejeződés legfőbb irányítója – és a vírus sokszorozódását; az utóbbit az E1-fehérjével együtt. A sejtmagban képződik. Az E2-fehérje csak meghatározott bázisszakaszhoz (E2 binding sites [E2BSs], E2-kötődési hely, palindromic motif) kötődhet; ennek alapján a szabályozó szakaszhoz négy helyen kapcsolódhat. A kötődési sorrend befolyásolja az E2 hatását: az 1. és a 2. helyhez kötődés visszafogja, a 3.-hoz és a 4.-hez elősegíti a géntátíródást. Például, ha az E2 a pártfogó (promoter) közeli – nem az azon lévő – kötődési helyre kapcsolódik, elősegíti működését (az RNS kötődését és a géntátíródást, de ha a pártfogón lévőhöz, akkor gátolja). Korábbi megfigyelések szerint az átíródást az E2 sejtben belüli töménysége (koncentrációja) szerint serkenti vagy fékezi; kis töménységben a géntátíródást fokozza. Alapvetően azonban az E2-fehérje a vírusgének, mindenekelőtt az E6–E7 gének átíródását gátolja. Az E2 ezen kívül több sejtfehérjéhez is, mint SPI, RPA, DNS-polimeráz- $\alpha$ -primáz, topizomeráz-I, p53 stb. kötődik. Az E2 a vírus beburkolásában is részt vesz.

Az E1 és az E2 fehérjék már képződésükkor összekapcsolódnak. Az E2-fehérje a szabályozó szakasz ún. tükrömintázatához (palindromic motif) kötődve elősegíti az E1-helikáz kötődését a vírus sokszorozódást elindító egységekhez (ORI), ennek következtében a sejt DNS-enzimjei (DNS-polimeráz, DNS-primáz, RPS [single-stranded-DNA-binding protein]) is az ORI-hoz kapcsolódhatnak, és megkezdődhet a vírus-DNS átíródása. Az E1 pedig óvja az E2-t, és élénkíti a működését. A HPV-DNS sokszorozódása tehát lényegében az E1–E2 fehérjéktől függ.

**E4-fehérjék** Az E4-gének kicsik, működésüket a HPV-k életfolyamatának viszonylag késői szakaszában kezdik a sejtplazmában. Az E4-fehérjék, minden bizonnyal E1<sup>Δ</sup>E4-formában, a sejtek keratin szerkezeti egységeire, az intermedier filamentumokra hatnak, a sejtműködést a G2-szakaszban, a G2–M átmenetet fékezik. A vírusokkal teli felszíni hámsejteket a hámfelszín felé irányítják, lazítják a sejtek kötődését, elősegítik azok leválását.

**E5-fehérjék** Az E5-génszakaszon három lehetséges leolvasási keret található, mindegyik más-más fehérjét képez. Az E5-fehérje működése nem teljesen tisztázott, de ezt a vírus harmadik daganatkeltő fehérjéjének tartják (onkogén), mert segíti az E6- és az E7-fehérjék működését. Az E5-fehérjék szerkezete az egyes HPV-fajtákban jelentősen különbözik: 42–91, jellegzetesen vízben oldódó aminosavból alakult két egyforma alegységből (dimer) épülnek fel. A sejtekben az E5-fehérjék az endoplasmaticus reticulum és a Golgi-apparátusnál (endomembrane compartment) találhatók. Fokozzák az epidermal growth factor receptor (EGFR) és más tirozinkinázok működését – így serkenti a vírus-DNS újraképződését, egy sor daganatkeltő fehérje képződését és a sejtyarapodást –, fékezik az ATPáz tevékenységét, gátolja az irányított sejtjelátvitelt és az MHC1-molekulát, ezen keresztül az immunvédekezést. Az E5-fehérjék inkább a HPV-fertőzés okozta sejtátalakulás kezdeti folyamataiban vesznek részt, talán az immunrendszerre kifejtett gátló hatásuk a legjelentősebb. Lehet, hogy részt vesznek a ritka, epider-

modysplasia verruciformisnak nevezett örökletes betegségben keletkező bőrrák kialakulásában (2).

**E6-fehérjék** Az E6-fehérje kicsi, hozzávetőlegesen 150 aminosavból álló, 16–18 kD molekulású, nem, mint enzim működik, hanem fehérjékhez kötődve befolyásolja (serkenti, gátolja) azok működését. A sejtmagban és a sejtplazmában is megtalálható. Sokféle sejtfehérjéhez képes kapcsolódni. Ilyenek többek között az átíródást segítő (transcriptional co-activators, IRF1 [interferonreszponziv-faktor], AMF1, p300/CBP [hiszton-acetil-transzferázok], p105Rp), a sejtek szerkezetét és a sejt-sejt kapcsolatot szabályozó (proteins involved in cell polarity and motility, PDZ-fehérjék [hDLG, hSRIB, MUPP1]), a fehérjék lebontását végző (hADA3 [adenozin-dezamináz], E6AP), a daganatkeltő (pRb, p53), a daganatkeltő (cMYC), a sejtvezérlést kiváltó (BAKK, FADD, E6BP/ERC55, p53), a DNS-kettőződést szabályozó (E6TP1) és a DNS-hibák kijávitását végző fehérjék (MCM7, XRCC1, p53, hTERT). A sejtműködést ilyenformán az E6 sok szinten befolyásolja, a legmeghatározóbb mégis a p53 működésének visszaszorítása, amelyet több vonalon valósít meg. Az E6-p53 fehérjék viszonyára a p53-fehérjék ún. polymorphysmusa (bázisváltozatossága) is kihat, például a 72-es codonban arginint tartalmazó p53 fokozottabban érzékeny az E6-fehérjével szemben.

**E7-fehérjék** Az E7-fehérje szintén kicsiny foszforfehérje, mintegy 100 aminosavból épül fel, és 10 kD molekulású, rövid életű (felezési ideje kevesebb mint 2 óra), és az ubikvitinfüggő fehérjebontással esik szét (6. ábra). A sejtmagban és a sejtplazmában is megtalálható. Az E7-fehérje a HPV másik fő daganatkeltő fehérjeje. Legjelentősebb, hogy a daganatkeltő retinoblastomfehérjéhez (pRb) kötődik, és ezáltal indítja el a vírus-DNS átíródását (4. ábra). Az E7-fehérje minden bizonnyal a pRb más hatását – például a hámsejt-átalakulást – is visszafogja.

Az E6-hoz hasonlóan, az E7-fehérje is számos, hozzávetőlegesen százféle más sejtfehérjéhez kapcsolódhat, mint p107, p130Rb, E2F, API-család, TBP (TATA-binding protein), TAF(II)10 (TBP-associated factor), HDAC1/2/3 (hiszton-deacetiláz, MI2B), HAT (hisztonacetil-transzferáz), ciklin-cdk (p21<sup>CIP1</sup>, p27<sup>KIP1</sup>, ciklin-A és -E), ATM, p600 (ataxia telangiectasia muted), ISGF3, IRF1, p48 stb. működése tehát meglehetősen sokrétű.

Lényeges, hogy az E7-fehérje – a pRb-hez kötődésétől függetlenül is – bizonytalanná teszi a centroszómákat, ennek fejleményeként osztódási hibák keletkezhetnek, a sejtek genetikailag bizonytalanná válhatnak.

**KÉSŐI (L) FEHÉRJÉK**

**L1-fehérjék** Az L1-fehérjék a vírus burkát képező ún. vázfehérjéknek (major capsid protein, fő burokkfehérjék) 80%-át alkotják, 57 kD molekulásúak, semlegesítő (neutralizáló) ellenanyag képződését kiváltó antigén-meghatározókat (neutralizáló epitópokat) tartalmaznak. Szoros kapcsolatban állnak az L2-fehérjékkel, és a HPV-kben meglehetősen állandósultak; ezért is nagyon alkalmasak ellenanyag gerjesztésére. Az L1-fehérje ámbár a hámsejt plazmájában keletkezik (a riboszómák képezik), gyorsan a sejtmagba kerül, ott épül össze a vírus-DNS-sel. Az L1-gén nem teljes egészében, csak meghatározott részével kódolja az L1-fehérjét.

Az olyan HPV-ket, amelyeknek burka csak L1-fehérjéből áll, álvirionnak vagy elterjedtebben vírusrészletnek (viruslike particles VLPs) nevezzük. Ezek szinte megkülönböztethetetlenek a szabályos virionoktól, amely arra utal, hogy az L2-fehérjék voltaképpen nem szükségesek a vírusburokhoz. A vírusrészletet mesterségesen állítják elő védőoltásokhoz.

**L2-fehérjék** Az L2-fehérjék (minor capsid protein) molekulásúja: 43–53 kD, a vírusburok alatt találhatók, annak nem közvetlen részei, és valószínűleg a DNS-t tömörítik. Ezek a fehérjék a HPV-kben különbözőek, következésképpen fajlagos ellenanyag képzésére nagyon alkalmasak. Az L2-fehérje gátolja az E2-fehérjék géntátíródást serkentő hatását, de nem befolyásolja az E2-fehérje – E1-fehérjével kapcsolt – DNS-sokszorozódást kiváltó tevékenységét. Legfontosabb szerepük a HPV-sejt kötődésben (fertőződés), a vírusok sejtbe jutásában, plazmában belüli szállításában és a sejtmagba jutásában, kötődésében van.



nyi bejutott; egy-egy sejtben több ezer új vírus képződhet. A HPV sejtben belüli létezése összehasonlíthatatlanul hosszabb, mint a sejtben kívüli; az utóbbi többnyire néhány nap, de legfeljebb egy-két hónap.

Mivel a vírus és a virion azonos szerkezetűek, és – meghatározás szerint – csak abban különböznek, hogy a vírus életjelenséget (DNS-másolás, génkifejeződés, kódolás, átíródás) mutat, a virion pedig nem, vírusról csak a sejtben belüli létezésben beszélhetünk. Az elnevezés nem szerencsés, a gyakorlatban a fogalmakat átfedéssel alkalmazzuk, a virion helyett is általában vírust mondunk, ami nem megtévesztő; érteni kell, hogy miről van szó. Tulajdonképpen a „virion” kifejezés helyett életjelenséget nem mutató „HPV-ről”, a vírus életjelenséget nem mutató szakaszáról is beszélhetnénk, egyszerűen sejtben kívüli HPV-t is mondhatnánk. A gyakorló orvos számára teljesen megfelelő a „vírus” kifejezés; a virion helyett a vírus elnevezés.

A HPV-k életfolyamata szorosan kapcsolódik a hámsejtekéhez (3. ábra). A HPV-k a parányi sérülések miatt szabaddá váló (hámmal nem fedett) alaphártyához (membrana basalis) kötődnek, és a hám helyreállítására odavándorló alapsejteket fertőzik meg. Ezek a sejtek osztódva képezik az alapközeli (parabasalis) sejtréteget. Egy-egy osztódó fertőzött hámsejtben a HPV-DNS-ek a sejtmagban vannak, a kromoszómáktól függetlenül, számuk 50–100, és bennük a vírus korai génei, szemben a későiekkel, némileg már kifejeződnek. Az érő, érett hámsejtekben (közbenő sejtek) képződnek fokozottan a korai HPV-fehérjék, és másolódik a vírus-DNS. A késői fehérjék csak a legfelső hámréteg sejtjeiben (felszíni sejtek) keletkez-

### 3. ábra A hámsejtek életfolyamata.

A nyálkahártyák hámborítéka állandóan pusztul: a felszíni hámsejtek lelékődnek, és a hám újraképződik. A hámsejtek pótlása az alaphártyáról (membrana basalis; nyilakkal jelölve), az alapsejtek (bazális) osztódásával kezdődik. Az alapsejteknek két formáját, az ún. hámőssejteket (epidermal stem cells) és a TA-sejteket (transit amplifying) különböztetik meg (1). A TA-sejtek gyarapodó sejtek, csak behatárolt ideig osztódnak, majd érett hámsejteké alakulnak. A hámőssejtek korlátlanul osztódhatnak, ám mégis csak nagyon ritkán a TA-sejtek állományának kiegészítésére. A hámőssejtekből tehát TA-sejtek keletkeznek, ekként biztosítják a hámszövet fennmaradását, és csak a TA-sejteken keresztül, közvetve alakulnak érett hámsejtek. Az osztódó őssejtek csak az egyike lesz TA-sejt, a másik megmarad őssejtnak. Hasonlóan, az osztódó TA-sejtekből is csak az egyik válik el az alaphártyától, és válik érett hámsejtté, a másik TA-sejt marad az alaphártyához kötve. A kétféle alapsejt létezése és elkülönítése körül még sok a bizonytalanság. Az alaphártyáról elvált osztódó sejtek az ún. alapközeli (parabasalis) sejtréteget képezik. Az osztódást befejező hámsejtek fokozatosan formálódnak, érnek (differenciálódás) közben (intermediér) és felszíni (szuperficiális) sejtékké. Az érő hámsejtek tehát már nem osztódnak, úgymond kilépnek a sejtciklusból; génműködésük folyamatosan változik, és végül a sejt elpusztulásához vezet. A felszíni sejtek maghártyája folyamatosan gyengül, felszakad, és a sejtek szétesnek. A nemzetközi irodalomban a hámnak azt az alsó részét, amelyben a sejtek osztódnak stem-cell-like compartmentnek, a gyarapodó hámsejtek területét proliferating compartmentnek, a hámrés (differenciálódás) területét pedig differentiating compartmentnek is nevezik



nek, és ezek a sejtek rakják össze a vírus DNS-ét és fehérjéit (virion). Az újonnan képződött HPV-k a hámsejtek leválásával, szétesésével a környezetbe jutnak, és újra fertőzhetnek (megmaradó fertőzés), ám többnyire elpusztulnak, előbb-utóbb teljesen. Ez magyarázza, hogy a HPV-fertőzések szokásosan átmenetiek. A vírusok sokszorozódási ideje legkevesebb három hét, a hámsejtek ugyanis ennyi idő alatt formálódnak teljesen, válnak az alapsejtekből felszíni sejtékké, és lökődnek le.

A továbbiakban a HPV-knek a fenti bekezdésben vázlatosan ismertetett életfolyamatának a részleteit tárgyalom a teljesség igénye nélkül.

- **A HPV ÉS A HÁMSEJT KAPCSOLÓDÁSA** A HPV minden bizonnyal a szabadon fekvő (hámfosztott) alaphártyához kötődik, a HSPG-hez (heparan sulfate proteoglycan) kapcsolódva, és az alaphártya helyreállítására odavándorló, kezdetleges, osztódóképes alapsejteket (activated keratinocytes) fertőzi. A HPV-fertőzés végeredményben a hámsérülés és a gyógyulás eseményéhez kapcsolódik. A részletek kevésbé ismertek, valószínűleg az L1-fehérje kapcsolódik az alaphártyához és a hámsejt kötőfehérjéjéhez (receptor). Az utóbbihoz úgy, hogy az L2-fehérje az alaphártyához fűződik, és furin hatására átalakul, majd széthasad, ennek következtében a sejtbe kötődő L1-rész a felszínre kerül (1). A vírusok hámsejtekhez kötődése tehát kétféle, egymástól elválasztott folyamat: a vírualaphártya, illetőleg az átalakított vírus és a sejt kapcsolódásából áll, és több órát vesz igénybe. A HPV-k kötődéséhez az L1- és az L2-fehérjék egyaránt szükségesek.
- **A HPV BEJUTÁSA A SEJTBE** A sejtbe fűződött HPV-k endocytosisal jutnak a sejtplazmába: a vírust a hámsejtek fajlagos kötőfehérjéi juttatják a sejtbe lassan, néhány óra alatt; más vírusok kötődése és sejtbe jutása néhány percig tart. A sejtbe bevitt vírust a kötőfehérjével együtt hólyagocská (korai endosoma) veszi körül, amely késői endosomává alakulva a vírus külső (L1) burkát néhány óra alatt lebontja, majd a vírus-DNS az L2-vel együtt a kiszabadul a sejtplazmába. A plazmába jutott DNS-L2-együttest, valószínűleg a mikrotubulosok a sejtmagba szállítják. Az egész folyamat (a HPV sejtbe kötődésétől a magba jutásig) ~24 óráig tart.
- **A DNS-L2 a magban az ún. ND10-khez (nuclear domain 10, más néven promyelocytic leukemia protein oncogenic domain [POD]) kapcsolódik, ahol a DNS átíródása, a mRNS képződése azonnal megkezdődik. Ezt nevezzük kezdeti DNS-másolásnak, amely a sejt S-szakaszától független; hozzávetőlegesen 100 vírus-DNS keletkezik. Az L2 szerepe a HPV-DNS kiszabadulásában, a sejtmagba szállításában és az ND10-hez kapcsolódásában is meghatározó.**
- **A HPV AZ OSZTÓDÓ HÁMSEJTEKBE** Valószínű, hogy a magba került DNS-L2 hatására a maghártya széttörik, és a sejt osztódik. Az osztódó, gyarapodó sejtekben a vírusgén kifejeződése visszafogott, az E6/E7-mRNS átíródás például alig mérhe-

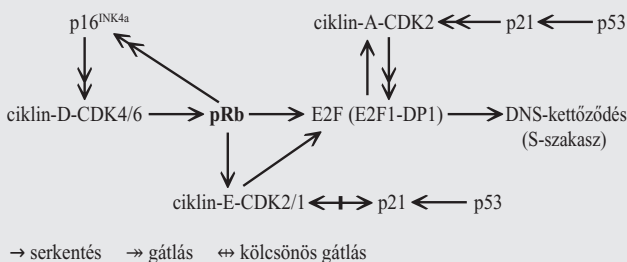
tő, az E6-E7 fehérjék mégis nélkülözhetetlenek, mert a sejt-működés megváltoztatásával az osztódó sejtekben is ezek biztosítják a kromoszómákhoz nem kötött (episomális) vírus-DNS épségét és másolódását. Az E1-E2 fehérjék a kezdeti DNS-másolódást indítják el. Egy-egy alapsejtbe csupán néhány HPV hatol, a HPV-DNS-ek száma tehát az alapsejtekben kicsi, ám a sejtek osztódásával – a kezdeti DNS-másolódás eredményeként – osztódásonként mindig nagyobb lesz. A vírus-DNS-ek a sejtek kromoszómaival együtt jutnak a leánysejtekbe, annak köszönhetően, hogy az E2-fehérje a vírus-DNS-eket a kromoszómákhoz erősíti, ún. erősítő molekulák (tethering factors), mint BRD4, ChLR1 stb., igénybevételeivel. Ha ez nem következne be, a vírus-DNS-ek a sejtek szétválásakor elvesznének. Az is lényeges a HPV megmaradásához, hogy a HPV-DNS-ek száma az osztódó sejtekben ne legyen túl sok. Alapvetően ezt is az E2 irányítja a szabályozó szakasz korai promoterén keresztül, amely meghatározza az

E1/6/7 és E2 képződését is, az utóbbinál tehát kölcsönhatás, önmagát szabályozó hatás van. A vírus életének az osztódó hámsejtekben töltött szakaszát fenntartó időszaknak (maintenance phase) nevezzük; ehhez tehát az E1-, E2-, E6- és E7-gének működése szükséges.

- A HPV AZ ÉRŐ, ÉRETT HÁMSEJTEKBE A korai HPV-fehérjék számotvető képződése a hámsejtek érésével, közbenső és felszíni sejtekké válásával indul meg és fokozódik; a HPV-DNS is ezekben a sejtekben másolódik, sokszorozódik jelentősen. Az érő hámsejtek osztódásra már nem képesek, mert DNS-képző fehérjéket (DNS-polimeráz stb.) nem termelnek. Mivel a HPV csak egyetlen DNS-sokszorozó enzimet (E1-fehérje) képez, DNS-ének másolásához szüksége van a sejt enzimjeire. Ezt az E7-fehérjével oldja meg, azáltal, hogy az E7-fehérje a retinoblastomafehérjék családját megköti; a sejtek ugyanis az E7-pRb kötődés (1. szövegábra) miatt az

1. szövegábra A G1-S ellenőrző pont szabályozásának megváltoztatása HPV-fertőzésekben, az ún. pRb- vagy G1-út

**Szabályozása az ép hámsejtekben**



A sejt csak a G1-S ellenőrzési ponton keresztül juthat a sejtosztódás S-szakaszába, amelyben a DNS-ét megkettőzi. Ezen a ponton (nyugvópont vagy restrikciós pont) túljutva, a sejtosztódás végbemegy, még a DNS-hibás sejtnek is. A defoszforilált pRb (daganatgátló fehérje; Rb – retinoblastoma) az E2F-átíró módosított molekulájához (E2F1-DP1) kapcsolódva gátolja annak és a hozzátartozó gén működését a sejt nyugalmi (G0-) és bizonyára a G1-szakaszában is. Amikor azonban a pRb foszforilálódik, az E2F-DP1 és a pRb kötődése szétválik, a pRb gátlóhatása megszűnik, az E2F szabadon kifejtheti hatását: a DNS-képzéshez szükséges fehérjék génjeinek átíródását.

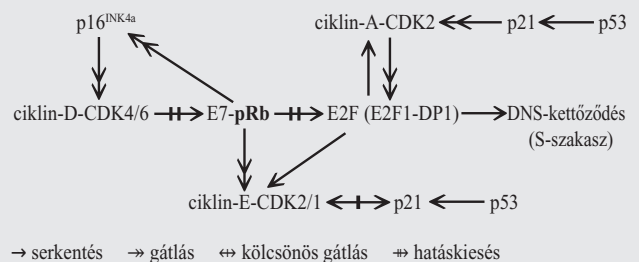
A pRb részleges foszforilációját (hatástalanítását) az osztódásfüggő ciklin-D-CDK4/6 együttese kezdi, és a ciklin-E-CDK2 teszi teljesé. A ciklin-D- és -E-fehérje is csak ebben a sejt szakaszban képződik a sejtől jövő osztódási jelzések hatására. Az osztódásjelzéseket a jelátviteli fehérjék (RAS-RAF, IMEK-MAPK/ERK) szállítják a ciklin-D- és -E-génekhez. A keletkezett ciklin-D- és -E-fehérjék a ciklinfüggő kináz (CDK) -4, illetve -6-hoz kötődnek, és azokat működésbe hozzák: a pRb-t foszforilálják. A folyamat fokozatos, és önmagát erősíti: a pRb és az E2F fokozatosan válik el, az E2F fokozatosan indítja el a gének átíródását, többek között a ciklin-E génjét is. Az így keletkező ciklin-E-CDK2 együttes foszforilálja tovább a pRb-t, amely további E2F felszabadulásához vezet, ez pedig még inkább serkenti a ciklin-E-gén átíródását, sok ciklin-E-CDK2 keletkezik, és a pRb végül teljesen foszforilálódik; a sejt átlendül G1-S nyugvópont. Voltaképp a ciklin-E-CDK2 irányítja a sejtet az S-szakaszba. A ciklin-E-CDK2 saját gátlóját, a p27<sup>Kip1</sup> ciklinfüggő kinázgátlót is foszforilálja, vagyis gátolja, így hatása még kifejezettebb.

Az E2F a ciklin-A átíródást is serkenti, a keletkezett ciklin-A először a CDK2-vel, majd a CDK1-gyel egyesül, és a G1-szakasz végétől folyamatosan jelen van; mindkettő szükséges a sejtosztódás szabályozásához: az E2F gátlásával szabályozzák a DNS másolódását.

A ciklin-D-CDK4/6 működését a p16 (p16<sup>INK4a</sup>), a ciklin-E-CDK2 és a ciklin-A-CDK2 tevékenységét pedig a p21 (p21<sup>waf1/cip1</sup>) szorítja vissza. A p21 a PCNA-hoz (proliferációs sejtmagantigén) fűződve is fékezi a DNS képződését. A p21-et kódoló gént a p53 hozza működésbe, vagyis a p21 a p53-tól függ. Ezt p53-p21-útnak is nevezik; a p53 ezen keresztül képes a sejtosztódást a G1-S szakaszban megállítani (G1-S cell cycle arrest).

A sejt-DNS átíródásával párhuzamosan a sejt központ (centrosoma) is kétöződik, és ebben is ciklin-E-CDK2 a fő szabályozó molekula. A molekuláris történések jórészt ismeretlenek, noha vizsgálatokkal igazolták, hogy a ciklin-E-CDK2 kötődhet többek között a nucleophosminhoz, a MPS1-kinázhoz, a CP110-hez, és talán ezeken keresztül irányítja, indíthatja el a sejt központ másolódását. A ciklin-E-CDK2-nek ezt a hatását is gátolja a p21-fehérje.

**A szabályozás megváltozása HPV-fertőzött sejtekben**



A HPV-fertőzött sejtekben az E7-fehérje kapcsolódik a pRb-hez, ennek következtében az E2F1-DP1 átíró és pRb együttese szétválik, a sejt az S-szakaszba jut, az E2F felszabadul, és szabályozatlanná válik: kötetlenül indítja el az E2F-függő géneket, és a DNS átíródásához szükséges fehérjék képződnek. A vírus-DNS többszöröződése csak az S-szakaszban lehetséges.

Az E7 és pRb társulása miatt a pRb-t szabályozó (foszforiláló) folyamatok, a ciklin-CDK-k szabályozó működése nem érvényesül, és elmarad a pRb-nek a p16-ot fékező hatása (negatív visszajelző hatás az ún. pRb-p16<sup>INK4A</sup> körben) is. Az utóbbi következménye, hogy a p16<sup>INK4a</sup> bőségben képződik (p16<sup>INK4a</sup> overexpression), de csak az osztódó HPV-fertőzött sejtekben.

Egyidejűleg sok p53 is keletkezik, elsősorban, mert a pRb-E7 sejt hibát okoz, és vészjelek keletkeznek; ezek a p53 képződésének ingerei. A p53-at azonban az E6 megköti (2. szövegábra).

„S-szakaszba” – a DNS-képződés szakaszába – jutnak, és újra termelnek DNS-t előállító enzimeket. Ám ezt az „S-szakaszt” nem követi sejtosztódás, mivel az E4 a G2–M átmenetet gátolja; ezért S-szerű szakasznak (S phase-like state) nevezik. Az E4-fehérje megakadályozza a sejt saját DNS-ének másolódását: gátolja az ún. pre-replication complexes kialakulását, ennek következtében a sejt DNS-t másoló enzimeit csak a vírus DNS-ét képesek másolni. Az S-szerű szakasz létrehozásával az HPV késlelteti a hámsejtek érését, hogy bőven legyen idő sokszorozódására. A hámsejtek működésének átalakítását a HPV E1- és E2-fehérjéi indítják és irányítják.

A fentiekén kívül, a felső közbenső és az alsó felszíni sejtekben a vírusok szabályozó szakaszának kései átíródást indító egysége (promoter) is működésbe jön, és bőséggel képződik E1-, E2-, E1-, E4- és E5-fehérje. Ennek következtében ezekben a sejtekben nagyon sok DNS másolódik, egy-egy sejtben sok ezer képződik.

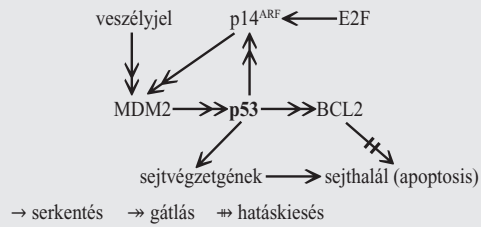
A sejterésnek, az E7-pRb kapcsolódás következményeként kialakult zavarát a sejt – elsősorban a p53 – felismeri, és védekező folyamatokat indít el: a sejtosztódást a G1–S vagy a G2–S szakaszban megállítja (cell cycle arrest), és a hibákat kijavítja. Ha ez nem sikerül, bekapcsolja a sejtvégzetgéneket, az irányított sejtpusztulást. Bizonyították is, hogy a pRb lebontására a sejtek a p53-képződés fokozásával válaszolnak. Az E6-fehérjék a p53 megkötésével (2. szövegábra) megakadályozzák, hogy a sejt a genetikai kisiklását felismerje és a sejt a sejtvégzet útjára (apoptosis) terelődjen. A p53 kiiktatása a vírusok létehez nélkülözhetetlen; amelyik vírus erre nem képes, az nem maradhat meg. A p53 ugyanis elpusztítja a HPV-val fertőzött sejtet, és ekként a vírust is. Voltaképp ezt a folyamatot a természetes immunvédekezés részének is tekinthetjük. A DNS-vírusok mindegyike, köztük a HPV is, a p53-sejtvégzet útját akadályozzák meg.

A késői gének a burokfehérjéket a hámszövet legfelső sejtrétegeiben képezik, ezekben alakul ki a teljes vírus. Az L1- és L2-fehérjék sokkal nagyobb mennyiségben termelődnek, mint a korai fehérjék, többségük az újonnan képződött vírus-DNS-ekről íródik át. A burokfehérjék képződésekor a korai fehérjék már nagyon visszafogottan keletkeznek, feltételezhetően, mert az L2-fehérje gátolja az E2-fehérjék génátíródást irányító hatását.

- A HPV-K KIJUTÁSA A SEJTEKBŐL Az újonnan képződött vírusok rendre a felszíni sejtekből szabadulnak ki azok leválásakor (desquamatio), a sejtek szétesésével. A HPV-vírusok tömeget tartalmazó felszíni sejtek nem oldódnak fel, nem halnak el, gyulladásszerű jelenségen nem keletkeznek. Az E4-fehérjék elősegítik a vírusok kijutását a sejtekből: valószínűleg a felszíni hámsejtek kapcsolódását lazítják, és így a sejtek könnyebben leválnak. A részletek kevésbé ismertek. A szabadabbá vált vírusok (virionok) újra fertőzhetnek, az alapsejtekhez kötődhetnek, és a folyamat kezdődik előlről.

## 2. szövegábra A sejtvégzet megakadályozása a HPV-fertőzött sejtekben

### A sejtvégzet p53-útja



A sejtvégzet (apoptosis, irányított sejthalál) folyamata rendkívül bonyolult és sokrétű, lépcsőzetes (kaszpáz) rendszer. Az ábra csak a p53-hoz kötött utat (ún. p53-út) mutatja vázlatosan (vö. 110. oldal). A sejtvégzetet a BCL2-fehérjecsaldó egyes tagjai (BAX, BAK, BID, BIK, PUMA stb.) serkentik, mások – elsősorban a BCL2 – gátolják. A serkentőket proapoptotikus (sejtvégzet), a gátlókat antiapoptotikus (sejtvégzetgátló) géneknek/fehérjéknek nevezzük.

A p53 a sejtmi hibajelzéseket észleli és feldolgozza. Ha a sejt a hibákat nem képes kijavítani, a p53 a sejtvégzet folyamatát elindítja.

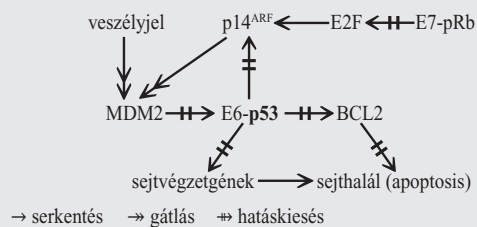
A sejtvégzet p53-útját az MDM2-rendszer (MDM2 → p53) szabályozza. A p53-hoz az MDM2-nek nevezett ubikvitin-ligáz azonnal hozzákapszolódik, és a p53-at az ubikvitinrendszer (2. szövegábra) lebontja. Ez magyarázza, hogy a p53 a sejtben legfeljebb 10–20 percig (ún. felezési idő, half-life) marad épségben.

A p53–MDM2 kapcsolat önmagát szabályozza: ha sok p53 képződik, az MDM2 molekulák is megszaporodnak, és csökkentik a p53-szintet, ennek következtében pedig az MDM2 mennyisége kevesedik. Ez az önszabályozás biztosítja a kétféle fehérje kiegyensúlyozottságát és így a sejt épségét. A p53 az ép sejtben nagyon kis mennyiségben van jelen. A MDM2-nek a p53-at bontó hatásához az MDMX-fehérje szükséges, ugyanis az MDM2 ezt ismeri fel; az MDMX a p53-hoz kapcsolódik, és azt közvetlenül is gátolja.

A különböző veszélyjelek (stress signals), például DNS-hiba, DNS-törések, hőhatás, oxigén-, táplálékhiány stb., az MDM2-t és az MDMX-et is kikapcsolják; az előbbi önmagát (önubikvitináció, auto-ubiquitination), az utóbbit az ubikvitinrendszerrel (poly-ubiquitination) lebontják. Ennek következtében a p53 felszabadul és bekapcsolódik. Egyidejűleg a veszélyjelre a p53-molekulák sokasága képződik, ugyanakkor felezési idejük is nő, hiszen nincs MDM2. Ennek háromféle következménye lehet: a sejt nyugalomba kerül, megáll a sejtosztódás, és/vagy a sejt elpusztul.

Az MDM2-t a p14<sup>ARF</sup> (ARF-nek is mondjuk) daganatgátló fehérje is hatástalanítja. A p14<sup>ARF</sup> az E2F átíródási tényező hatására képződik a pRb hibája/gátlása következményeként, például E7-pRb képződésekor (3. ábra). Ez a folyamat is a sejtvédekezés egyik formája. A HPV-E7 és pRb társulásakor, a felszabaduló E2F hatására szabálytalanul képződnek fehérjék; ezt a sejt a p53 gerjesztésével igyekszik kiküszöbölni az MDM2 hatástalanításával, amelyet az E2F és az MDM2 összekapcsolódásával ér el.

### A sejthalál megakadályozása a HPV-val fertőzött sejtekben



Az HPV a sejtvégzetet a p53 megkötésével akadályozza meg: a vírus E6-fehérjéje kapcsolódik a p53-hoz, és gátolja működését. Ennek következtében a sejt nem képes a halálgéneket mozgósítani, a gátló BCL2-gént pedig fékezni, így a sejt nem pusztul el.



**ÖSSZEGZÉS** A HPV-k életfolyamatához az éretlen alapsejtek, az osztódó hámsejtek, az érő, érett és leváló hámsejtek egyaránt szükségesek, azaz a hám mindegyik rétege. A HPV-k csak így sokszorozódhatnak, utóvírusok csak így keletkezhetnek. Ezt nevezzük termékeny (produktív) fertőzésnek, amely 2–3 hét alatt zajlik le. Ha bármelyik lépés kimarad, utóvírusok nem képződnek. Ez a nonproductive, magyarul terméketlen fertőzés.

A HPV-k szabályos életfolyamatát a sejt kromoszómaival nem egyesült (episomalis) korai gének irányítják. A korai fehérjék már az alap- és osztódó hámsejtekben is képződnek, csak nagyon-nagyon kevés mennyiségben, nem így a későiek, amelyek kizárólag az érett, felszíni laphámban keletkeznek. A vírus-DNS, mai ismereteink szerint, csak a sejtmagban másolódik, kezdetben a sejt S-szakaszától függetlenül, az érett hámsejtekben azonban már a sejt DNS-képző enzimjeinek segítségével és bőséggel.

Végeredményben a HPV-k a már nem osztódó (érő/érett) hámsejtek működését három szinten változtatják meg:

- bekapcsolják a sejtek DNS-képző enzimjeit anélkül, hogy a sejtek osztódnának;
- késleltetik a sejtérést;
- meggátolják, hogy a károsodott sejt elpusztítsa önmagát.

A HPV-k életfolyamata a mirigysejtekben alig tisztázott.

**A SEJTMŰKÖDÉS MEGVÁLTOZÁSÁNAK KÜLÖNBSEGEI A KIS ÉS NAGY KOCKÁZATÚ HPV-FERTŐZÉSEKNÉL** A kétféle fertőzés különböző megnyilvánulásának számos oka van, közülük sok még tisztázatlan, de az már ismert, hogy mindkettőnél ugyanazok a fehérjék működnek, ezek aminosav-összetételében azonban van különbség, és különböznek az E6-E7 fehérjék hírvivő RNS-ei is: a kis kockázatú E6-E7 fehérjék leolvasási kereteit külön-külön, míg a nagy kockázatúakét csak egyetlen RNS szállítja. A hatáskülönbség ismertebb okai a következők:

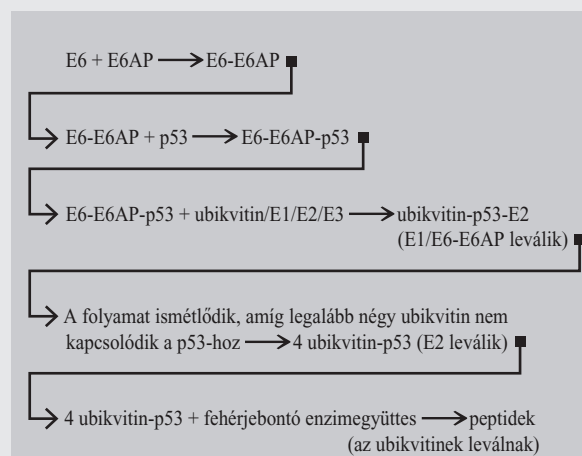
1. Talán a leglényegesebb különbség a kis és a nagy kockázatú HPV-k hatása között az, hogy az utóbbiak E6-E7 fehérjéi a p53-at és a pRb-t nemcsak fékzik, hanem le is bontják és ezáltal a folyamatot visszafordíthatatlanná alakítják (3. szövegábra). Ennek is következménye a sejtek halhatatlansága (immortalisatio).

A pRb és a p53 lebontása sarkalatos, az E6- és E7-fehérjék ugyanis rövid életűek, és nem valószínű – még a HPV16/18-fertőzéseknél sem –, hogy a sejtekben annyi E6-, E7-fehérje képződjék, amennyi egyszerű kötődéssel a pRb és a p53 működését hathatósan visszaszorítaná. A pRb és a p53 lebontása a folyamat visszafordíthatatlanságának kulcsa.

2. Alapvető különbség a kis és a nagy kockázatú HPV-fertőzések között az is, hogy a nagy kockázatú HPV-DNS képes tartósan beépülni a sejtek kromoszómaiba, és DNS-kettőződési zavarokat, kromoszómahibákat okozhat. A kis kockázatú vírus DNS-e a kromoszómákba nem épül be, a magban azoktól függetlenül van.

## 2. szövegtábla A p53 és a pRb lebontása

A nagy kockázatú HPV-k E6-E7 fehérjéi a pRb-t és a p53-at a proteosomához juttatják; amelyben azok túlnyomórészt, de nem kizárólag az ubikvitin fehérjebontó rendszeren keresztül bomlanak le (6. ábra; vö. fogalomtár).



6. ábra A ubikvitin fehérjebontó rendszer a HPV-fertőzött sejtekben. Az E6-fehérje először az E6AP-nak (E6-associated protein) nevezett E3-enzimmel (ubikvitin-ligáz) kapcsolódik; az E6AP tehát az E3-enzimek egyik fajtája (HECT E3-család – HECT [homology for E6AP carboxyl terminus]). Az E6AP önmagában nem képes kapcsolódni a p53-mal, csak ha előbb az N-végénél lévő „felismerő” szakaszhoz (N-terminal substrate recognition domain) egy E6-fehérje kötődik. A p53 tehát az E6-E6AP-együtteshez kapcsolódik, amelyhez aztán ubikvitin (legalább négy) társul. Ezt az együttest vezeti az E2 a proteosomához, ahol az ubikvitinek leválnak, a p53 pedig lebomlik. A kis és a nagy kockázatú E6 is kapcsolódik a p53 C-végéhez, de a p53 magjához (core region) csak a nagy kockázatú; a p53 lebontásához erre van szükség.

A nagy kockázatú E6-fehérjék a p53-at számos más módon, közvetve (fehérje-fehérje kapcsolat) és közvetlenül is gátolják (1. szövegtábla); az E6AP-ligáznak ezek egy részében is szerepe van, jóllehet az E6AP-tól független folyamatok (fehérjelebontás is) bekövetkeznek. Az E6 közvetlenül, a p53-hoz kapcsolódva is gátolja annak működését. Többféle lehetőséget is feltételeznek, például megakadályozza a p53 kapcsolódását a DNS-hez, vagy hogy a magból, sejtől jövő hibajelek eljussanak a p53-hoz, avagy a p53-gén átíródását stb. Az E6AP-vel csak a nagy kockázatú E6-fehérje képes kapcsolódni, a kis kockázatú nem. Lényeges még, hogy a nagy kockázatú E6-fehérjék a BAK-sejthalálgénekhöz is kötődnek, így a sejtvégzetet még hathatósabban gátolják. A sejtvégzet folyamatát a kis kockázatú HPV-k is akadályozzák, de a p53-függő sejthalál gátlása és a sejtsztódás megállítása is kevésbé kifejezett, és rövidebb ideig tart.

A nagy kockázatú HPV-ék az E6-E7 fehérjék képzésére egyetlen, két leolvasó keretet tartalmazó mRNS-t (bicistronic mRNA) hoznak létre. Erről az E6 fordítódik le. Az E7-képzéséhez, az E6 bázisegységének végéről néhányat le kell vágni (splicing). Ennek eredményeképp ún. csonka (truncated) E6\* is keletkezik, amely ugyancsak kapcsolódik E6AP-vel, de nem bomlik le; így akadályozza az E6-nak a p53-at gátló, lebontó hatását. Ugyanakkor az E6\* kapcsolódik az egyik PDZ-fehérjéhez (PATJ), valamint a Dlg-, Scrib- és Akt-fehérjékhez, és ezeket lebontja.

A pRb gátlása, lebontása mindenben hasonlatos a p53-éhoz; az ubikvitin-proteosoma rendszer ebben is alapvető. Lényeges az is, hogy a nagy kockázatú E7-fehérje nemcsak a pRb-t (p105), hanem a retinoblastomafehérje-család más tagjait (p107, p130, p600) is megkötö, továbbá, hogy más sejtfehérjékkel is kapcsolódik (1. szövegtábla), ekként segíti a HPV-k megmaradását.

3. A kis kockázatú HPV-k (például a HPV5) E6/E7-fehérjei IL8 (interleukin-8), MCP1 (monocyte chemoattractant protein-1), ICAM1 (intercellular adhesion molecule-1) képződését váltják ki. Ezek a molekulák fokozzák a gyulladásos immunválaszt. A nagy kockázatú HPV-k E6/E7-fehérjei ezzel ellentétben fékezik e molekulák képződését, gátolják az immunvédekezést, következésképpen a gyulladásos immunfolyamatokat is. A legjelentősebb valószínűleg mégis az E5-fehérje képzésének különbsége: a nagy kockázatú, tartós HPV-fertőzésekben – szemben a kis kockázatúakkal – az E5 folyamatosan képződik, és fékezi a helyi immunvédekezést.

4. A nagy kockázatú E6, ellentétben a kis kockázatúval, a telomeráznak, az enzim működését gyorsító alegységét (hTERT) serkenti, és különböző, a hTERT átíródását fokozó molekulákhoz (C-MYC, E6AP, MAX stb.) kötődve elősegíti a telomeráz működését, és így gátolja a telomerek rövidülését (3). A kromoszómavégek rövidülése a sejtek öregedéséhez, pusztulásához vezet, a rövidülés fékezése viszont meghosszabbítja az életüket.

A telomeráz egy-egy ribonukleinsavól (RNS) és fehérjemolekulából áll (ribonukleoprotein), a kromoszómavégek, a telomerák őre. Rövid, a telomera bázisainak mintafelszínül szolgáló RNS-szakaszt (structural RNA component, hTR) foglal magába, amelyhez az RNS átíródását serkentő enzim (reverz transzkriptáz, hTERT) társul. A telomeráz a benne lévő RNS mintázatát kiegészítő hat bázispárt

kapcsol a kromoszómák végéhez, így akadályozza meg a telomerák rövidülését. A sejtosztódásoknál ugyanis, a telomerák – ha másolódnak – megrövidülnek, és ha hosszuk egy meghatározott szint alá csökken, a sejt elpusztul. A sejtek megmaradásához és halhatatlanná válásához is, a kromoszómavégek megőrzése emiatt elengedhetetlen. A telomerák csak azokban a sejtekben másolódnak, amelyekben telomeráz van. A telomeráz az ember szöveteinek nagy részében nincs meg, az ivarsejtekben, a ráksejtekben azonban mindig megtalálható.

Míndezek együtt teszik lehetővé, hogy a nagy kockázatú HPV-k a sejteket halhatatlanná (immortalisatio) tehetik, anélkül, hogy a sejtekben kromoszómahibák keletkeznének. Erre a kis kockázatú HPV-k nem képesek.

#### IRODALOM

1. Schiller JT, Day PM, Kines RC. Current understanding of the mechanism of HPV infection. *Gynecol Oncol* 2010;118:S12–7.)
2. Korzeniewski N, Spardy N, Duensing A, Duensing S. Genomic instability and cancer: lessons learned from human papillomaviruses. *Cancer Let* 2011;305:113–22.
3. Kiyono T, Foster SA, Koop JI, McDougall JK, Galloway DA, Klingelhutz AJ. Both Rb/p16INK4a inactivation and telomerase activity are required to immortalise human epithelial cells. *Nature* 1998;396:84–8.

#### FORRÁS

Bősze P. Az emberi papillomavírus szerepe a rákképződésben: alapvető sejten belüli molekuláris változások. *Nőgyógyászati Onkológia* 2008;13:75–89.

# Az emberi papillomavírusok elpusztítása – immunválasz

**A HPV-K ELPUSZTÍTÁSA** A szervezetbe jutott vírusokat lényegében az immunrendszer pusztítja el; ebben a veleszületett és a szerzett immunvédekezés is részt vesz. A HPV-k ezeket a folyamatokat játsszák ki, csak így maradhatnak meg.

**IMMUNVÉDEKEZÉS A HPV-FERTŐZÉSEKBE** Ismert, hogy a HPV-k csak a hámsejteket támadják meg, a keringésbe nem kerülnek (nincs viraemia), és általános szervezeti folyamatokat (gyulladás stb.) sem váltanak ki. A HPV-knek csak töredéke kerül egyáltalán kapcsolatba az immunrendszerrel, következésképpen az immunválasz csekély, és csak a fertőzések helyén jön létre. Az immunrendszer szinte „nem észleli” a HPV-fertőzést. Az immunvédekezés ennek ellenére a HPV-fertőzéseknek is meghatározó; jól bizonyítják ezt a következők:

- Immungátolt asszonyoknál gyakori a HPV-fertőződés, náluk gyorsan és kiterjedt HPV-eltávolítás alakul ki, és sokkal többször keletkezik súlyos CIN és rák is.
- A jóindulatú HPV-növedékeket és a CIN1-t a sejtközvetített immunfolyamatok előbb-utóbb megszüntetik. A legjelentősebb az E2 és az E6 elleni CD4+ T-sejtes Th1-válasz.
- Ha az immunvédelem nem megfelelő, a HPV-fertőzés idővel válik (megmaradó HPV-fertőzöttség).
- Visszafogott immunválaszoknál a HPV-fertőződés, -betegségek és azok súlyosbodása is kifejezettebb.
- Az immunvédekezés a korral gyengül; az idősebb nők HPV-fertőzése feltehetően ezért gyakorta hosszán tartó és megmaradó.

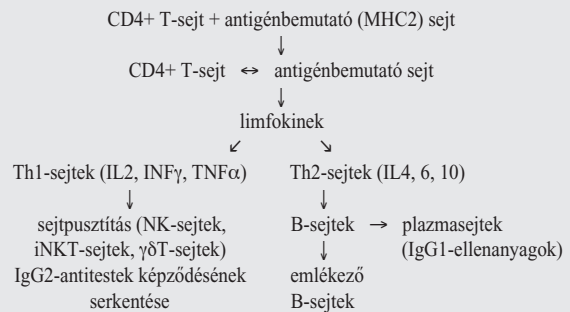
**A MÉHNYAKNYÁLHÁRTYA IMMUNSEJTJEI** A nyálkahártya nyiroksejtjei, az ún. MALT (Mucosal-Associated Lymphoid Tissue), az egészséges méhnyakon többnyire a hám alatti kötőszövetben található, a hámsejtek között sokkal ritkábban és csupán az osztódó hámsejtek rétegében. Közvetlenül az alaphártya alatt szétszórva vagy halmazokban CD4+ T-sejtek találhatóak, a hámban a CD4+ és CD8+ T-sejtek is megfigyelhetők. Következésképpen az immunsejtek csak az alaphártyához kötődő és az alapsejtekben lévő HPV-kkel érintkezhetnek, immunválasz tehát csak itt alakulhat ki.

A CD4+ T-sejtek és a CD8+ T-sejtek a sejtes immunválasz legfontosabb sejtjei (3. szövegábra).

- A visszafejlődő CIN1-ben – hasonlóan a kis kockázatú HPV-k okozta elváltozásokhoz – túlnyomórészt a CD4+ T-sejtek fordulnak elő a kötőszövetben és a hámsejtek között is. A CD4+ nyiroksejtek tehát meghatározók a HPV-betegségek gyógyulásában; jelenlétük a rákelőző elváltozásokban a folyamat visszafordulását jelzi.

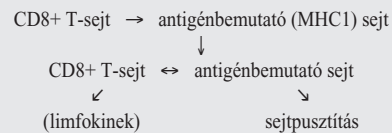
3. szövegábra Sejtközvetített immunitás (cell mediated immunity, CMI)

## CD4+ T-sejt



A CD4+ T-sejtek az antigénbemutató sejteknek az MHC2-fehérjéjéhez kapcsolódó (peptideket) ismerik fel. A folyamat alatt a CD4-fehérje az antigénbemutató sejt MHC2-fehérjéjéhez kapcsolódik járulékos (segítő) molekulaként. Az antigénbemutató sejtekhez kapcsolódó segítő- (CD4+, Th) T-sejtek limfocitákat termelnek. Az elválasztott limfociták szerint ezeket a sejteket két alcsoportra: Th1- és Th2-sejtekre osztjuk. A Th1-sejtekben termelődő limfociták az ellenanyag-képződés serkentése mellett a sejten belüli kórokozók elpusztításában (sejtközvetített immunitásban) nélkülözhetetlenek. A Th2-kiliszabados limfociták az ellenanyagot termelő sejtek tevékenységét fokozzák.

## CD8+ T-sejt



A CD8+ T-sejtek az MHC1-fehérjékben foglalt antigéneket ismerik fel, és az antigénbemutató sejtek MHC1-fehérjéjével társulnak. Ezek – ámbár limfocitákat is termelnek – közvetlenül elpusztítják azt a sejtet, amelyhez az MHC1-fehérjén keresztül kapcsolódnak. A T-sejtek ellenanyagot nem termelnek.

- A CD4+ T-sejtek jelentőségére az is utal, hogy a HIV-betegségeknél gyakran alakul ki CIN, és többségük súlyossága is válik. A HIV-fertőzéseket ugyanis a CD4+ T-sejtek hiánya jellemzi.
- A CD8+ T-sejtek sejtoldó hatása már a kezdeti HPV-eltávolításokban is érvényesülhet, a súlyosabb elváltozásokban valószínűleg kifejezettebben. Erre utalnak a CIN3-ban, a méhnyakrákban sokszor felfedezhető CD8+ T-sejteket tartalmazó halmazok. Az ilyen elváltozásokban kevés a CD4+ T-sejt, és a CD4+ – CD8+ arány is az utóbbi javára tolódik el.

A méhnyak antigénbemutató sejtjei (APC, antigen presenting cells) a Langerhans-sejtek; ezek dendritikus sejtek, és a méhnyak alapállományában és hámjában is megtalálhatók.

**HPV ÉS AZ IMMUNRENDSZER KAPCSOLATA** A vírusok és az immunvédekezés kapcsolata még sok részletében felderítetlen, néhány alapvető folyamata mindazonáltal ismert. Ezekből is kiderül, hogy a HPV-k az immunrendszert sokféleképp igyekeznek elkerülni:

- A HPV-k nem jutnak a keringésbe.
- A megtámadt sejteket nem oldják fel, azok nem halnak el (nincs necrosis), így gyulladás – az immunfolyamatok sokaságát elindító inger – még helyileg sem keletkezik. A fertőzött hámsejtek természetes módon, lelökődéssel pusztulnak el.
- A lelökődött hámsejtekből kiszabaduló HPV-k nem jutnak kapcsolatba a vér- és nyirokkeringéssel, a nyiroksomókkal, hogy immunfolyamatokat indítsanak be.
- A HPV-fertőzött sejtekben az antigént bemutató sejtek működéséhez olyannyira fontos (a nyiroksejteknek jelző), ún. gyulladáskeltő citokinek (proinflammatory cytokines) alig képződnek, ezért a fertőzés helyét a nyiroksejtek nem szűrik be. A hámsejtekbe hatoló HPV-ket ugyanis a méhnyakhám APC-sejtjeinek, a Langerhans-sejteknek kellene felismerniük, de ez nem következik be.
- Hasonlóan nem képződnek az 1-es formájú interferonok (IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ ), a veszélyes HPV-k ugyanis gátolják az interferont kódoló géneket. A HPV16-E6 és -E7 közvetlenül is akadályozza a hámsejtekben az interferonok által kiváltott jelátvitelt és az interferon célpontjait képező géneket.
- Az E5-fehérjék gátolják az MHC1-fehérjék képződését, és/vagy megakadályozzák, hogy azok a sejt felszínre jussanak. Sejt felszíni MHC1-fehérjék hiányában a sejtpusztító T-sejtek nem ismerik fel, ezért nem is pusztítják el a HPV-vel fertőzött sejteket. Az E5-fehérjéknek ez a hatása a kis és a nagy kockázatú HPV-knél is megfigyelhető, az utóbbiaknál lényegesen kifejezettebb.
- HPV-fertőzésnél az ellenanyag-képződés csekély, és gyakorta megkésképe – hónapokkal, esetleg évekkel később – megy végbe. Ellenanyag a szérumban a HPV-fertőzötteknek csak 60%-ban mutatható ki (az ún. szerokonverzió 60%). Megmaradó HPV-fertőzéseknél az immunrendszer több el-

lenanyagot képez, mint az átmenetieknél. Az ellenanyagok képződése ugyanazon HPV újrafertőzésével szemben valamelyes védelmet nyújt, sőt bizonyos keresztfertőzésekkel szemben is. Az idősebbek ritkább HPV-fertőződése feltehetően a HPV-vel szemben korábban képződött ellenanyagoknak köszönhető.

**AZ IMMUNFOLYAMATOK ALAKULÁSA RÁKELŐZŐ ELVÁLTOZÁSOKBAN ÉS RÁKBAN** Az immunvédekezés lehetőségei a vírus-DNS és a sejt kromoszómájának egyesülésével még jobban elfojtódhatnak. Kísérletekben az IFN $\beta$  a HPV-ket elpusztítja a sejtekben, a kromoszómába ékelődött HPV-DNS-re azonban hatástalan (1). Hasonlóképp az E2-re és az E6-ra bekövetkező T-sejt-válasz is elmarad, vagy rendkívül csekély az ilyen sejtekben (2). Végeredményben, és ez a legfontosabb, a sejtpusztító T-sejtek a CIN- és a ráksejteket nem tudják megsemmisíteni.

**ÖSSZEGEZÉS** A HPV-k a szervezetben csak az immunvédekezés elkerülésével, visszaszorításával maradhatnak meg, okozhatnak betegséget. A HPV a lehetőségek széles mezejét alkalmazza: nem kerül a keringésbe, nem oldja, pusztítja el a sejteket, nem gyulladáskeltő, gátolja az immunrendszert riasztó más molekulák képződését (citokinek, interferonok stb.), csak az immunsejteknek nehezebben elérhető, érett hámsejtekben sokszorozódik, sokféle immunfolyamatot (T-sejtek, antigénbemutató stb.) gátol, és az is lényeges, hogy a levált hámsejtekből kiszabadult vírusok sem találkoznak az immunrendszerrel.

Az immunvédekezés egyénekenként lényegesen különbözhet, ennek hátterében a HLA-rendszer sokfélesége (polymorphysmus) állhat.

#### IRODALOM

1. Pett MR, Herdman MT, Palmer Rd, et al. Selection of cervical keratinocytes containing integrated HPV16 associates with episome loss and an endogenous antiviral response. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2006;103:3822–7.
2. Stanley M. Immunology of HPV and HPV vaccines. Gynecol Oncol 2008;109:S19–21.



# A papillomavírus fertőzései – fertőződés, lefolyás, gyakoriság és megnyilvánulási formák, az ún. HPV-betegségek

**A HPV-FERTŐZŐDÉS** A HPV-fertőzés nyálkahártya-nyálkahártya, bőr-bőr, bőr-nyálkahártya közvetlen kapcsolattal terjed, leginkább nemi érintkezéssel (hüvelyi és végbéli is), vagyis jellegzetes ún. nemi érintkezéssel terjedő betegség (sexually transmitted disease, STD) és nem nemi (venerológiai) betegség. A vírus a fertőzés helyéről szakadatlanul leválik, és kimutatható a nőknél a méhnyakban, a hüvelyben, a szemremetesen; férfiaknál a hímvessző bőrén, a makkon, a fitymán; valamint nőknél és férfiaknál is a gát környékén és a végbélben. Nemi együttlét HPV-vel fertőzött társsal csaknem mindig fertőződéssel jár, gyakorlatilag mindegyik HPV-fajtánál. Ez is magyarázza, hogy miért fertőződhet valaki egyidejűleg többféle HPV-vel is. Ám a HPV-fertőzés tényleges hüvelybe hatolás nélküli nemi kapcsolatoknál, sőt nemi érintkezés nélkül is előfordulhat; szüzeknél is megfigyelték.

Az újszülöttek is fertőződhetnek HPV-vel a szülőcsatornában: a HPV6/11 és talán a 42 és 16 is az anyáról a magzatra juthat. Ismereteink szerint a szülés alatti fertőződés következménye a szerencsére nagyon-nagyon ritka, ám végzetes gyermekkori gégepapillomatosis.

**A HPV-FERTŐZŐDÉST BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK** A nők fertőződését, azaz hogy a HPV-vel érintkezve kialakul-e bennük fertőzés, vagy sem, sok minden befolyásolja; ezeket lényegében három csoportba sorolhatjuk:

- a fertőzést okozó HPV fajtája;
- a környezeti vagy külső tényezők (ezeket másodlagos kockázati tényezőknek vagy társtényezőknek [HPV co-factors] is nevezik);
- a szervezet védekezőképessége.

**A FERTŐZÉST OKOZÓ HPV FAJTÁJA** A nagy kockázatú HPV-k előszeregettel fertőznek, mert ügyesebben jutnak a sejtbe, és játsszák ki az immunrendszert. Nem tudjuk, hogy a fertőzést okozó vírusok száma (viral load) befolyásolja-e a fertőződést, mint ahogy azt sem, hogy ha egyszerre többféle HPV fertőz, nagyobb-e a veszély.

Fertőződés egyszerre több HPV-fajttával megszokott jelenség: a fertőzöttek hozzávetőlegesen felében mutatható ki egyidejűleg többféle HPV-DNS. A többes fertőzés a különböző HPV-betegségek mindegyikében előfordulhat, egyiknél sem jellem-

zően. Legvalószínűbb oka, hogy egyszerre több HPV fertőz, ámde az is lehetséges, hogy az első fertőzést újabbak követik más HPV-fajttával. Érdekes, hogy a törzsfejlődésben egymáshoz közel álló fajták (például HPV16 és 31; 18 és 45; 6 és 11 stb.) gyakrabban társulnak, de a rákkeltő és a nem rákkeltő fajták is előfordulhatnak együttesen. Bizonyos fajták, például a HPV18 és a 6/11, viszont vajmi ritkán társulnak.

Nem ismert, miként módosul a betegségek lefolyása, ha egyidejűleg többféle HPV is jelen van, illetve a különböző HPV-fajták befolyásolják-e egymás hatását. Valószínű, hogy a HPV-fajták többes fertőzéseknél is egymástól függetlenül hatnak, ám ezek összeadódnak, fokozva a rákképződés veszélyét. Egyesek a többes HPV-fertőzéseknél a megmaradó fertőzéseket gyakoribbnak találták, mások viszont nem.

**KÖRNYEZETI TÉNYEZŐK** A környezeti vagy külső tényezők hatását a HPV-fertőződésre a 1. táblázat foglalja össze. Ezeknek a HPV-fertőzést elősegítő hatása jóllehet bizonyos fokig ellentmondásos, elsősorban, mert egymással összefüggnek, jelentőségük mégsem lebecsülendő. Közülük néhány (dohányzás, a fogamzásgátlók tartós szedése stb.) a HPV-fertőződés lefolyását és alakulását is kedvezőtlenül befolyásolja.

**A SZERVEZET VÉDEKEZŐKÉPESSÉGE** Az immunrendszer működése a HPV-fertőzések kialakulását és lefolyását is alapvetően befolyásolja; részletek az 111–112. oldalon olvashatók.

**A HPV-FERTŐZÉSEK LEFOLYÁSA** A HPV-fertőzéseket a gyakorlat szempontjából, két alapvető formára bontjuk: átmeneti és megmaradó HPV-fertőzéseket különböztetünk meg.

**ÁTMENETI HPV-FERTŐZŐDÉSEK** A HPV-fertőzések döntő többsége (95–97%-a) átmeneti (transziens, transient HPV infection) fertőzés, rendre két éven belül visszafejlődik, a fele már egy év alatt elmúlik. A nagy kockázatú HPV-k fertőzései szokásosan tovább tartanak, mint a nem daganatkeltőké; 50%-uk (felezési idő, half-life) 8–10 hónap alatt zajlik le, szemben a kis kockázatú HPV-k fertőzéseinek 4–5 hónapos felezési idejével. A leghosszabbak a HPV16 okozta fertőzések (felezési idő 16 hónap). Minél tovább tart valamely HPV-fertőzés, annál kisebb a valószínűsége, hogy elmúlik, és nagyobb a szöveti elváltozás kialakulásának a veszélye.

## 1. táblázat A HPV-fertőződést befolyásoló külső (környezeti) tényezők (1)

**A nemi társak száma, viselkedése**

Több tanulmány is bizonyította, hogy a nők HPV-fertőzése annál gyakoribb, minél több férfivel volt/van kapcsolatuk. Meghatározó azonban a társaik nemi élete is: korábbi kapcsolataik más nőkkel, egyidejűleg mással is közölnöke-e stb. Ezek nemcsak a HPV-fertőzések kialakulását, megmaradását, de a méhnyakrákok – mirigy- és laphámrákok egyaránt – keletkezését is elősegítik. Korábbi vizsgálatok a nemi élet korai kezdését szintén a méhnyakrák kockázati tényezőjének találták, és a serdülőkorúaknál gyakori, kiterjedt átmeneti sávval magyarázták. Ám a további vizsgálatok ezt az összefüggést nem erősítették meg: ha a korai kezdést nem követi kapcsolat sok férfival, a méhnyakrák veszélye nem nagyobb.

**Körülmetelés (circumcisio)**

A körülmetélt férfiak társainál ritkább a HPV-fertőzés, különösen a megmaradó HPV-fertőzések száma sokkal kisebb, és a méhnyakrák is kevésbé gyakori. A fityma eltávolítása tehát véd a HPV-fertőzésektől.

**Dohányzás**

A dohányzás független kockázati tényező: legalább kétszeresére növeli a méhnyaklaphámrák kialakulásának a valószínűségét a HPV-vel fertőzötteknél. Különösen nagy a veszély a dohányzóknál, de azok is veszélyeztetettebbek, akik korábban dohányoztak. Az összefüggés egyenes arányban áll a naponta elszívott cigaretták számával. Ennek lehetséges magyarázata az, hogy a dohányzás az immunfolyamatokat visszafogja, befolyásolja a nemi hormonok anyagcseréjét, és genetikai károsodásokat okoz. Hasonló kapcsolatot a méhnyak mirigyhámrákja és a dohányzás között nem állapítottak meg. Újabb megfigyelések arra is utalnak, hogy a dohányzás a HPV-k kiürülését kedvezőtlenül befolyásolja, sőt a vírusfertőzés megmaradását is elősegítheti, jóllehet ez még vitatott. A HPV-vel fertőzött sejtekben feltételezhetően elősegíti a génhibák kialakulását. A HPV-fertőződést azonban a dohányzás nem befolyásolja.

**Táplálkozás**

A vitaminok (A-, C-, E-, B<sub>12</sub>-vitamin), a folsav stb., valamint különböző étkezési szokások és a HPV-fertőzés, valamint a CIN kapcsolatát sokan tanulmányozták. Az eredmények eltérők, vitathatatlan összefüggést nem állapíthatunk meg, jóllehet az antioxidánsokat tartalmazó ételek feltehetően védenek a méhnyakráktól, elősegítik a vírusfertőzés leküzdését.

**Fogamzásgátló tabletták és a progeszteron egyedüli alkalmazása**

A HPV-fertőződést a fogamzásgátló készítmények szedése nem segíti elő, de a HPV-vel fertőzött nőknél a fogamzásgátlók tartós (több mint öt év) szedése jelentősen (OR: 2,72; tíz évnél hosszabb szedésnél 4,48) növeli a méhnyakrák kialakulásának a veszélyét. Leginkább a CIN-méhnyakrák átalakulást viszik előre. A veszély a csak progeszteront tartalmazó készítmények (progeszteroninjekció) adásánál is

fennáll, de kisebb mértékben. Lehetséges magyarázat: az ösztrogének és a progeszteron is fokozza a HPV géneinek (többek között az E2, E6 és E7) kifejeződését, amely minden bizonnyal a progeszteron-jelfogókon (receptorokon) keresztül érvényesül, ámbar a hormonok a vírus-DNS-re közvetlenül is hatnak. A progeszteronnak elsősorban a mirigyrákok képződésében van szerepe.

**Hormonhatások**

Az ösztrogének valószínűleg csökkentik a HPV-fertőzés kialakulását, marandó fertőzésnél viszont a nemi hormonok elősegítik a rákelőző állapotok, a méhnyakrák kifejlődését (17).

**Védőgumi (condom) használata**

A védőgumi bizonyos mértékig véd a HPV-fertőzésektől: azok a nők, akiknek társai állandóan használták a védőgumit, 70%-kal ritkábban fertőződtek. Teljesen azonban nem véd: a gumival nem fedett területek érintkezésével ugyanis (például szeméremtest-hercezacskó) a vírus átadódhat. További nagy előnye, hogy a védőgumi rendszeres használatakor a kis és a nagy kockázatu HPV-k gyorsabban ürülnek ki, csökken a megmaradó fertőzések veszélye, ritkább a súlyos CIN kialakulása a nagy kockázatu HPV-pozitív nőkben, és gyorsabb a CIN visszafejlődése.

**Szülések száma, életkor az első szüléskor**

Az IARC-tanulmány (2) szerint a hét vagy több gyermeket szült HPV-pozitív asszonyoknál a méhnyakrák (laphámrák) képződésének kockázata 3,8-szor (OR) nagyobb, mint a HPV-pozitív nem szült nőké. Az ICESCC is egyértelmű összefüggést állapított meg a szülések száma (RR szülesenként = 1,10) és a méhnyakrák között. Kétségtelenül nagyobb a méhnyakrák kialakulásának kockázata a fiatal első szülőknél is (RR = 1,07). Valószínű magyarázat: mindkettő elősegíti az átmeneti sáv – a HPV-fertőzések helye – létrejöttét és hosszabb idejű megmaradását. Ezt alátámasztja az is, hogy a szülések a méhnyak mirigyrákjának keletkezését feltehetően nem befolyásolják.

**Más nemi érintkezéssel terjedő betegségek társulása**

A korábbi irodalmi adatok meglehetősen ellentmondásosak, a legtöbb vizsgálat mégis arra utal, hogy a Chlamydia trachomatis és talán a Herpes simplex 2-es típusú fertőzés is valamelyest fokozza a súlyos CIN és a méhnyakrák veszélyét a HPV-vel fertőzött nőknél. Oka inkább a gyulladásos folyamatokban, mint a korokozókban rejlik. A gyulladás ugyanis szabad gyökök képződésével és a genetikai egyensúly megbomlásával társulhat. A Chlamydia trachomatis fokozza a nagy kockázatu HPV-k megmaradását is, míg a Herpes simplex inkább a HPV-fertőzés kialakulását segíti elő. A Trichomonas vaginalis és a HPV-fertőzések között kapcsolat nem igazoltak. A Humán immunodeficiencia vírus (HIV-) fertőzésben – az immunrendszer tompult működése miatt – a CIN, a méhnyakrák veszélye lényegesen nagyobb, mint a népességben általában.

Feltételezhetően az is előfordulhat, hogy a fertőzés nem szűnik meg teljesen csak „alvó” (dormant) állapotba kerül – a vírus észrevétlenül (nem kimutathatóan) megbújik a laphám alapsejtjeiben –, majd újra fellángol. Az a megfigyelés, hogy az immunizált betegeknél a HPV-fertőzés nagyon gyakori és súlyos, támogatja ezt a lehetőséget. Az esetleges „alvó” fertőzést az újrafertőződéstől megkülönböztetni nem lehet, ezt még csak nehezíti, hogy újrafertőződés ugyanazzal a HPV-fajtával sem szokatlan. Az „alvó” vírusfertőzés elképzelése azonban nem bizonyított.

A házasság kezdetével a nőknek nagyjából a fele fertőződik HPV-vel három éven belül, de zömükben a fertőzés két év alatt meg is szűnik; a nagy kockázatu HPV-knek is >90%-a kiürül. A fertőzések leginkább rejtettek (a vírus kimutatható, de szöveti átalakulást nem okoz), vagy legfeljebb CIN1 keletkezik. Ezek a sejtközvetített immunitás és némileg az ellenanyag-képződés hatására megszűnnek. Ha az immunválasz nem kielégítő (a fertőzések ~10–15%-a), a HPV-fertőzés hosszasan megmarad, folyamatosan újabb és újabb vírusok keletkeznek.

**MEGMARADÓ HPV-FERTŐZŐDÉS** A hosszasan (>2 év) fennálló fertőzések megmaradó (perzisztens) HPV-fertőzéseknek (persistent HPV infection) nevezzük.

A megmaradó HPV-fertőződés fogalmát a szerzők nem értelmezik egységesen: általában a két évnél tovább is fennálló, egyazon HPV-fajta okozta fertőzést tartják megmaradónak, amelyet bizonyos időközönként vett HPV-minták alapján állapíthatunk meg. A bizonyos időközök sem tisztázottak; kézenfekvő a félévenkénti (6, 12, 18 stb. hónap) mintavétel, de nem meghatározó. Végeredményben mindegy, hogy öt vagy nyolc stb. hónap elteltével vesszük a mintákat, és az sem lényeges, hogy szabályos időközönként, csupán az a fontos, hogy a HPV-meghatározásokkal legalább két éves időtartamot lefedjünk. Így sem könnyű a fennálló HPV-fertőzés valós fennállási idejére következtetni, hiszen a kezdetét legtöbbször nem ismerjük. Feltétel, hogy mindegyik vizsgálat ugyanazt a HPV-fajtát (sőt változatot) igazolja. Különböző HPV-k okozta fertőzés – bármilyen hosszú ideig is tart – nem tekintendő megmaradó fertőzésnek. Elméletileg ugyanaz a HPV-fajta okozta megmaradó fertőzés is lehet újrafertőződés következménye (új társ), ám ennek valószínűsége elenyésző. A megmaradó és újrafertőződés elkülönítésében a HPV-változat meghatározása segíthet.

Megmaradó HPV-fertőzést leginkább a veszélyes kockázati HPV-k okoznak, a kis kockázatiak sokszor ritkábban maradnak meg két év után is, de előfordulnak több évig is eltartó ilyen fertőzések, például amelyet a HPV61 okoz. Egyes felmérések szerint idősebbeknél gyakoribb a megmaradó a HPV-fertőzés, mint a fiataloknál, de ez nem bizonyított.

Az átmeneti és a megmaradó HPV-fertőződést a gyakorlatban azért különítjük el, mert rosszindulatú elváltozás csak az utóbbiakból keletkezhet (vö. 119. oldal), klinikai jelentőségük tehát alapvetően más.

#### A HPV-FERTŐZÉSEK GYAKORISÁGA

A HPV fertőzéseinek előfordulását világszerte számos vizsgálattal igyekeztek felmérni. Ezeknek a népességi (epidemiológiai) tanulmányoknak az eredményeit a vizsgálatok formája, az alkalmazott vizsgáló (laboratóriumi) és statisztikai módszerek érzékenyen befolyásolják. A tanulmányok különbözőségeinek kiküszöbölésére az ún. metaelemzések sokaságát végezték, noha a módszertani különbség áthidalására ezek sem alkalmas. Az egységesen, sok ország bevonásával végzett, előretékintő tanulmányok eredményei jóval egyöntetűbbek; az effélék azonban körülményesek, buktatókat rejtenek, és a vizsgált esetek száma is elmarad a metaelemzések esetszámától. Valószínű adatokat a kétféle tanulmányok összegezéséből nyerhetünk. A megfontolások ellenére a népességi vizsgálatok adatai tájékoztatók, hiszen nem is a pontos értékek a lényegesek, hanem az irányzatok, már csak azért is, mert egyazon népességben a fertőzések előfordulása időről időre változhat.

A HPV-fertőzés szokásosan a HPV-DNS kimutatásán alapszik. Ennek sokféle és nagyon eltérő módszerét alkalmazzák világszerte, részletezésük nem fér ebbe az összefoglalóba. A HPV-DNS meghatározása csak a meglévő fertőzésről tájékoztat, korábbi, már lezajlottakról nem. A HPV-vel szemben termelődött ellenanyagok utalnak befejeződött fertőzésre, ám ellenanyag a szérumban kimutatható mennyiségben a fertőzötteknek csak alig több mint felében képződik.

A HPV-fertőzés nagyon elterjedt világszerte: a legtöbb nő az élete folyamán valamikor megfertőződik; a fertőződés kockázata 80%. A HPV-fertőzések előfordulása egy adott időpontban (fertőzöttség, prevalencia) átlagosan ~15%, de országoként eltérő: 1,6 és 25% között változik. A leggyakoribb fiataloknál (<25 év, 25–45%-os fertőzöttség), a 30–40 éveseknél lényegesen csökken, de a változókor után valamelyest újra több. Az utóbbi magyarázata többféle: egyesek a gyakoribb, új párkapcsolatokra, mások inkább az immunrendszer gyengülésére és a lappangó fertőzések következményes fellángolására vezetnek vissza, ámde más oka is lehet. Kislányoknál, a serdülés előtt a HPV-fertőzés gyakorlatilag nem fordul elő.

Leginkább a tizenévesek fertőződnek; ők a legkevésbé ellenállóak (az immunvédekezésük a HPV-vel szemben még nem alakult ki), a méhnyak átmeneti sávja kiterjed, és szerfelett sérülékeny, továbbá a nemi társaikat is gyakran váltják. A nemi életet kezdő nőknek legkevésbé fele – a nemi társak számával arányosan sokkal több – viszonylag rövid idő alatt (40–50%-uk 2–3 éven belül) fertőződik, leggyakrabban a HPV16-tal (4–5), az évenkénti fertőzési aránya a fiatal nőknél 10–15%, a védőgumit nem használó kapcsolatokban még több.

A 35–50 évesek fertőzöttsége között jelentősek a földrajzi eltérések: Afrika, Közép- és Dél-Amerika, Észak-Amerika (~20%),

Ázsia/Ausztrália, Dél- és Észak-Európa, Közép-Kelet (~15%). Egy-egy földrajzi területen belül is nagyok a különbségek: az arány az ún. nagy kockázati vidékeken 50–60%-os is lehet, a különösen veszélyeztetetteknél (pl. örömlányok) még a 80%-t is meghaladhatja.

Az 50 év feletti korcsoportjában a HPV-fertőzések némileg gyakoribbak a harminc-negyven évesekhez viszonyítva, de ez az arány még mindig jóval kisebb, mint a fiatal lányoknál. Oka nem ismert, esetleg a gyakoribb válásokra, a nemi társ váltására vezethető vissza. Az is lehetséges, hogy a HPV-fertőzés sokáig rejtve megmarad, és ebben a korban újra fellángol, de ez nem bizonyított. A változókorban gyakoribb HPV-fertőzöttséggel együtt ebben a korcsoportban a súlyos CIN és a méhnyakrák is gyakoribb.

A járványtani vizsgálatok zöme egységesen, fiataloknál, középkorúaknál és idősebbeknél egyaránt, a HPV16-ot találta a leggyakoribb HPV-kórokozónak, amelyet a HPV18 követ.

A HPV-fertőzések terjedésére jellemző, hogy gyakorlatilag az egész népességre kiterjed, és független az ún. fertőzést terjesztő csoportoktól, vagyis azoktól, akik nyaklól nélkül váltogatják nemi társaikat. Az utóbbi csoportok más nemi érintkezéssel terjedő betegségeknél, például vérbaj, kankó, eléggé meghatározók. A HPV-fertőzés az egyetlen kapcsolatban élőknél is kimutatható, és ez megint arra utal, hogy terjedését a közösségekben lényegesen a nemi viselkedés sem befolyásolja.

Az ún. sejtkenetnegatív nőknek, vagyis akiknek sejtkenetvizsgálata (rákszűrés) negatív, hozzávetőlegesen 10%-a fertőzött HPV-vel. Közöttük is a HPV16-fertőződés a legáltalánosabb, ezt a HPV18 követi.

**A HPV-FERTŐZÉSEK FORMÁI** A HPV-fertőzés nem tartozik a jellegzetes fertőző betegségek közé, mert gyulladáshoz vezető tüneteket legtöbbször nem okoz, legfeljebb helyi elváltozások alakulnak ki. A fertőzések zöme észrevétlen, a fertőzöttek nem is tudnak róla.

A HPV-fertőzéseket a szövettani átalakulások alapján legújabbban a 2. táblázat szerint osztályozzuk (3).

**REJTETT (LATENS) FERTŐZÖTTSÉG (LATENT HPV INFECTION)** A rejtett fertőzésnél a szövetek épek, eltérés jóformán a sejtekben sincs, de a HPV-DNS/RNS kimutatható. Valószínűleg a legtöbb fertőzés rejtett formában zajlik le; a HPV jelenlétére csupán a HPV DNS-ének, ritkábban RNS-ének kimutatásával következtethetünk. A szokásos vizsgáló módszerekkel (sejtkenetvizsgálat, kolposzkópia stb.) a vírusfertőzésnek ez a szakasza nem ismerhető fel.

A rejtett fertőzöttség természetesen tünetmentes, és egyéenként rendkívül változó ideig – néhány héttől több hónapig – tart. Gyakorlati jelentősége a HPV továbbadása, a rákképződés



## 2. táblázat A méhnyak és a hüvely (nyálkahártyák) HPV-fertőzéseinek csoportosítása

Rejtett HPV-fertőzés

Sejlő HPV-fertőzés

Rákelőző elváltozások, nemi szervi rákok

- Laphámabeli rákosodás (cervical intraepithelial neoplasia, CIN)
- Laphámrák (cervical squamous cell carcinoma)
- Mirigyhámabeli rákosodás (cervical glandular intraepithelial neoplasia, CGIN)
- Hámabeli mirigyák (adenocarcinoma in situ, AIS)
- Mirigyrák (cervical adenocarcinoma)
- Hüvelyhámabeli rákosodás (vaginal intraepithelial neoplasia, VAIN)
- Hüvelyi laphámrák (vaginal squamous cell carcinoma)
- Hüvelyi mirigyák (vaginal adenocarcinoma)

Jóindulatú HPV-fertőzések

- Hegyes függőly (condyloma acuminatum)
- Rendellenes hegyes függőly (atypical condyloma)
- Lapos HPV-fertőzések (jellegzetes lapos HPV-fertőzés/függőly, paránytűskés és befelé növvő függőly; typical flat, spiked and endophytic condylomas)

Kevert HPV-fertőzések

Lapos HPV-fertőzések egyidejű rákelőző elváltozással vagy rákkal

stb. szempontjából elhanyagolható. Kezeleni, miután a HPV-t elpusztító gyógyszerünk nincs, nem lehet, csupán a fertőzöttek rendszeres ellenőrzésére szorítkozhatunk.

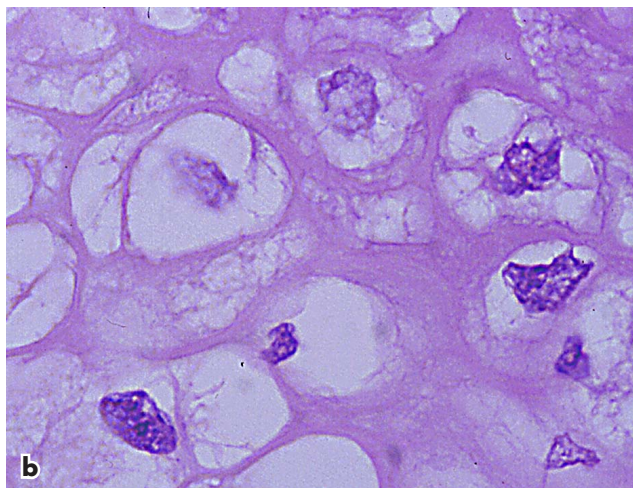
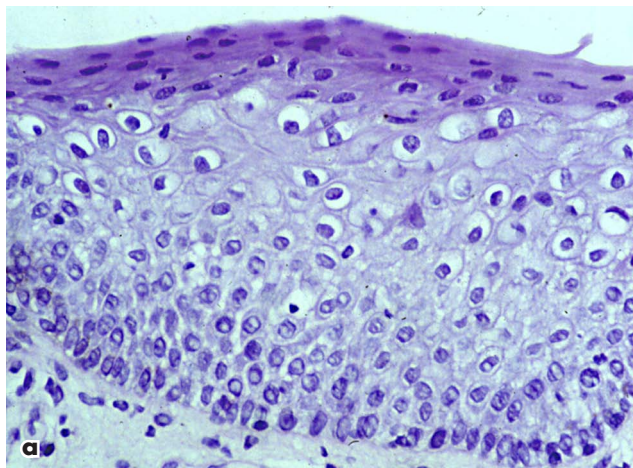
**SEJLŐ HPV-FERTŐZÉSEK (SUBTLE HPV INFECTIONS)** A sejlő fertőzések a HPV-fertőzések gyanúját keltő elváltozások; bennük a HPV által okozott sejt- és szövettani jellegzetességek nem láthatók (4. ábra). Lefolyásuk nem ismert, ezért is tartjuk különálló HPV-fertőzési formának. Tüneteket nem okoznak, de rendszerint sejt- vagy kolposzkópiai vizsgálattal felismerhető eltéréseket sem.

**RÁKELŐZŐ ÁLLAPOTOK (PREBLASTOMATOSISOK, PRAECANCEROSISOK) ÉS NEMI SZERVI RÁKOK (NEOPLASTIC HPV INFECTIONS)** Ezeket az 1. táblázat mutatja be; tárgyalásuk több könyvfejezet terjedelmű, meghaladja ennek az összefoglalónak a határait.

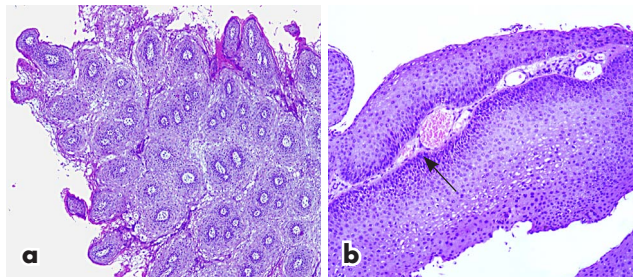
**JÓINDULATÚ HPV-FERTŐZÉSEK** Alapvetően két formájukat: a szemölcsös (warty) és a vízszintesen növekvőket (flat) különböztetjük meg. A szemölcsös változatok, a hegyes függőly és a rendellenes függőly (atypical condyloma) jól meghatározott kórképek (5. ábra), a vízszintesen növekvő vagy másként a lapos növekedésűek azonban nem.

**HEGYES ÉS RENDELLENES FÜGGŐLY (CONDYLOMA ACUMINATUM, ATÍPIKUS CONDYLOMA)** A kis kockázatú HPV-fertőzések (>90%-ban HPV6/11) következménye. A HPV6/11 erősen fertőzőképes, a nemi társak könnyen fertőződnek. A függőlyök a fertőzést követő 2–3 hónapon belül alakulnak ki, de a betegek 80%-ában két éven belül vissza is fejlődnek, csupán 20%-ukban állandósulnak. Két formája, a jellegzetes és a rendellenes hegyes függőly, ismert (5. ábra); az utóbbi is jóindulatú, rosszindulatúvá kivételesen válhat.

A hegyes függőly ránézéssel felismerhető, szövettani vizsgálata csak kétes esetben – főleg 35–40 évnél idősebbeknél – szükséges. Kolposzkóppal a függőlyök még biztonságosabban



4. ábra a. Sejlő HPV-fertőzés. A hámszövet kissé megvastagodott (acanthosis), zömében közbelső sejtekből áll, a felső rétegekben lévő sejtek plazmája nagyon enyhén hólyagos, ám megközelítően sem annyira, mint a koilocitáké. Egy-egy sejtosztódás, az alapközeli sejtek enyhe burjánzása és csekély szarusodás (parakeratosis) is előfordul. A HPV-vizsgálat HPV42-t mutatott ki (HE, x250). b. A HPV-fertőzések jellegzetes sejtátalakulásai. A sejtek plazmája hólyagos, a szélek felé tömörült. A sejtplazmában fonalszerű képződmények, az intermedier filamentumok szétesett maradványai körvonalazhatók. A sejtmagok nagyobbak, kromatindúsak, kifejezetten szögletesek, bennük a kromatin eloszlása egyenetlen. Néhány sejtben a magvacska (nucleolus) is jól észrevehető (HE, x100)



5. ábra A jellegzetes (a) és a rendellenes (b) hegyes függőly szövettani képe. Mindkettő számos hegyes (papillaris), kötőszöveti növedékből áll, bennük tágtult hajszálér. A hám zömében koilocitákból épül fel, közbelső rétege kiszélesedett, felléte rendszerint fokozott és kóros szarusodás is látható. a. A jellegzetes formában kóros hámtálatulás nincs (HPV6-fertőzés, HE, x40). b. A rendellenes hegyes függőly alap- és alapközeli sejtrétegeinek egy részében (nyíljal jelölve) kóros hámváltozás (HPV11, HE, x100) látható



azonosíthatók. A HPV kimutatása felesleges, a kezelés a szokásos nőgyógyászati vizsgálat alapján elkezdhető. Az alsó női nemi szervek egészének alapos vizsgálata lényeges, mert elég gyakran egyidejűleg HPV-fertőzés máshol is fennállhat. Ha a végbélnyílás környéke érintett, végbéltükrözés megfontolandó, egyébként a végbélnyílás fölé terjedő függőlyök elkerülhetik a kezelőorvos figyelmét.

Sarkalatos a hegyes függőly és az ún. micropapillomatosis labialis elkülönítése. Az utóbbi élettani állapot, nem betegség, és a kisajkak belső felszínén, a bemenet környéken, mindkét oldalon, többé-kevésbé egyformán lévő, alig észrevehető – máskor kifejezett –, szabályos alakú, elkülönült, parányi szemölcsöcskék sokasága (micropapillomatosis) jellemzi. Lévéni alkati adottság, kezelést nem kíván.

A kezelés helyi, általános gyógyszeres kezelés nincs, ámbar immun- (többnyire interferon) kezeléssel korábban próbálkoztak, szerény eredménnyel. A kezelés idejére a házasélet felfüggesztése nem feltétlenül javasolt, a társ(ak) vizsgálata viszont igen. Új kapcsolatnál a gumióvszer használata kívánatos, egyébként védő hatása nem bizonyított. A kezelés részleteit területi megszorítások miatt nem tárgyalom.

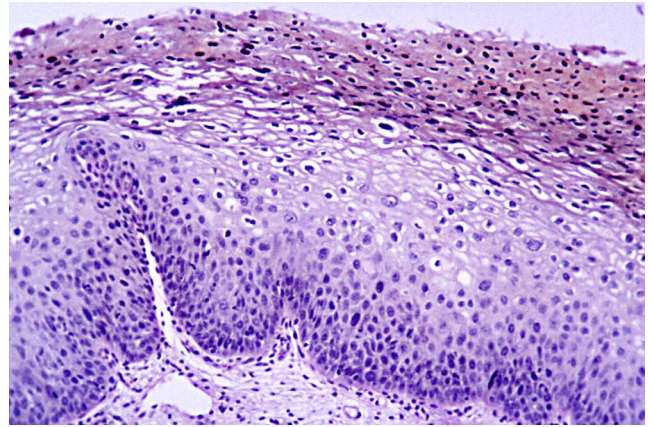
**LAPOS HPV-FERTŐZÉS** A széles függőly (flat condyloma) léptenyomon használt elnevezés, sokszor a felszínes – nem kiemelkedő – elváltozásokra is vonatkoztatják. Ez ellentmondó, hiszen a condyloma szó növedéket jelent; ezért a széles függőly névből valamilyen vízszintesen terjedő, de a felszínből kiemelkedő szövetátalakulásra következtethetünk. A széles függőlyök jelentős része azonban nem ilyen, hanem sima, felszínes rendelkezés. A „lapos HPV-fertőzés” elnevezés az ellentmondásokat szerencsésen áthidalja.

Megjegyzés: Korábban a HPV-fertőzéseknek a tüneteket nem okozó, szemmel nem látható, de kenetvizsgálattal és/vagy kolposzkóppal már felismerhető, jóindulatú formáit összefoglalóan lappangó fertőzéseknek neveztük (1). Ezekre az irodalomban a „szubklinikai HPV-fertőzés” (subclinical papillomavirus infection, SPI), a „kezdetleges HPV-fertőzés” (minimally developed infection) és a „nem condylomatosisos HPV-fertőzés” elnevezést is alkalmazzák. De ide sorolták az ún. lapos függőlyöket (flat condyloma) is. Egyik megnevezés sincs pontosan értelmezve, egyértelműen meghatározva; a fogalmak egymást átfedik, ezért az új felosztásban ezeket az elnevezéseket mellőztük. A „szubklinikai” jelző egyébként sem szerencsés, mert más HPV-betegségek, például a CIN, a VAIN, az AIS, a CGIN, a kevert fertőzések stb. mind „szubklinikaiak”.

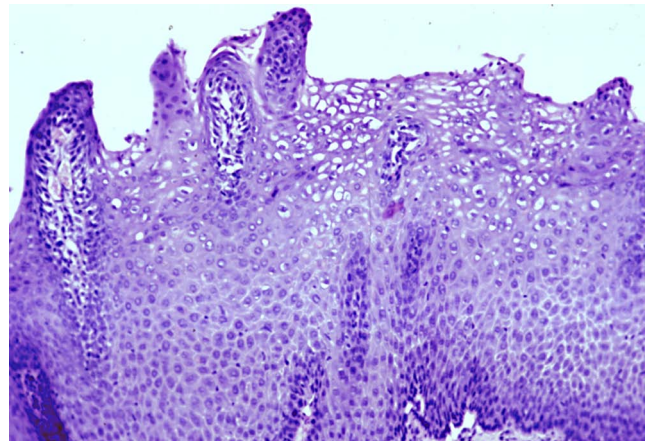
A lapos HPV-fertőzéseknek, szöveti szerkezetük szerint, három formáját különböztetjük meg (6–8. ábra); ezek csak szövettanilag különböznek, klinikailag nem önálló betegségek.

Megjegyzés: A laphám koilociták átalakulása esetenként nagyon változó: előfordulhat, hogy csak elvétve látunk koilocitákat, máskor viszont a középső-felső hámrétegek szinte teljesen a koilocitákból állnak, az eredeti hámrétegződés már nehezen ismerhető fel.

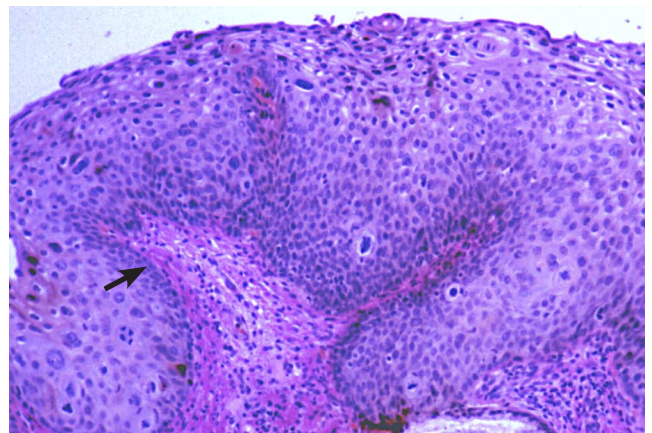
A lapos HPV-fertőzés klinikailag nem nyilvánul meg, tüneteket nem okoz, de a nőorvosi gyakorlatban szokásos vizsgálati módokkal (sejtvizsgálatok, kolposzkópia stb.) már felismerhető, mindenképp a méhnyakon.



6. ábra Jellegzetes lapos HPV-fertőzés. A hám felszíne sima, a közbenső rétege széles, felette szarusodás; a HPV-k sejt hatásai (koilociták, mag szerkezeti eltérések) is mind láthatók. A koilociták néhány két, illetve többmagú. Az alapsejtek épek, az alapközeliakban némi burjánzás felismerhető, CIN-sejtek azonban nincsenek. (HPV11-fertőzés, HE, x100)



7. ábra Paránytűskés HPV-fertőzés. A jellegzetes lapos HPV-fertőzés ismérve mellett a parányi, vékony hámmal fedett kötőszöveti nyúlványokból felépülő tűskésedés jellemzi. A nyúlványokban hajszálér van. Számos koilocita figyelhető meg, az alapsejtek épek, CIN-sejtek nincsenek (HPV16-fertőzés HE, x100)



8. ábra Befelé növe HPV-fertőzés. A felszín teljesen sima, a közbenső réteget a szokásos koilociták alkotják, ezek között két- és többmagúak is vannak. Sok a sejtosztódás és a sejtvégzetttest (apoptotic body). Jellegzetessége a befelé, a hámszövet felé forduló növekedés. A hámszövet a nyálkahártya mélyedéseibe is beterjednek az alapszövetet maguk előtt nyomva. Az alaphártya középső részén CIN-sejtek is felfedezhetők (vastag nyíl), egyébként az alapsejtek épek (HPV18-fertőzés, HE, x100)

A sejtkenetekben (szűrés) általában csekély eltérések, koilociták láthatók, néha LSIL (low-grade squamous epithelial lesion) alakul ki.

A kolposzkóppal látott kép nagyon változó: gyakran csupán csekély, csak sejthető elváltozások (finom pontozottság/mozaikosság, ecetsavfehér elszíneződés stb.) fordulnak elő, máskor ezek sokkal kifejezettebbek, kiterjedtebbek, és – ellentétben a rákelőző elváltozásokkal – az átmeneti sáv határait túlléphetik, vagy éppen azon kívül találhatóak. A kolposzkópiai jellegzetességek egyébként azonosak a rákelőző elváltozásoknál látottakkal; a kétféle elváltozás elkülönítése kolposzkóppal erőltetett, nem megbízható, csak az elváltozások súlyossága és elhelyezkedése lehet támpont. Viszonylag jellegzetesebb az ún. széles függőlyök (condyloma latum) kolposzkóppal látott képe. Ezek rendszerint a méhnyakon vannak, ecetsavval fehéren festődnek, és gyakran túlterjednek az átmeneti sávon. A kolposzkóppal ecetsavfehér, többé-kevésbé sima felszínű, éles szélű, az ép hámra is ráterjedő széles elváltozást fedezhetünk fel. Alkalmanként a fehéres elszíneződés az ecetsavas ecsetelés után csak lassan alakul ki. Pontozottság, mozaikosság nem vagy csak nagyon halványan és egyenetlenül látható.

A lapos HPV-fertőzés gyakori, és rendszerint átmeneti; a HPV-fertőzések jelentős százaléka ebben a formában zajlik le. Kezelés – hasonlóan a rejtett és sejlő fertőzésekhez – nem szükséges. A betegség megállapítása többnyire kizárás alapon lehetséges: kórismézésében a negatív vagy nem jellemző sejtkenetlet (ASCUS/LSIL, P3) és a kolposzkóppal látható szövetszövetmódosulások segítenek. A sejttenész szokás szerint a negatív kenevteknél is jelzi a HPV-fertőzés gyanúját, és gyakorta a vizsgálat megismétlését javasolja néhány (általában hat) hónap múlva.

**KEVERT HPV-FERTŐZÉSEK** Nem is olyan ritka, hogy valamely rákelőző átalakulás vagy rák jóindulatú szövetszaporulatot okozó HPV-fertőzéssel társul. Az efféléket nevezzük kevert HPV-fertőzéseknek.

**ÖSSZEGZÉS** A HPV-fertőzés hamisítatlan nemi érintkezéssel terjedő betegség, átadásában a nők és a férfiak egyaránt részt vesznek, a nők és a férfiak is lehetnek tünetmentes hordozók, egymást fertőzhetnek, és a betegség bármelyikükben kialakulhat, jóllehet a nőknél sokkal gyakoribb. Ebből következik, hogy fertőződést és a betegség lefolyását befolyásoló tényezők mind-mind a nemi élettel kapcsolatosak. A nagyon fiatalon kezdett nemi élet, a sok nemi társ, a nők viszonya olyan férfivel, akinek sok mással is van/volt kapcsolata jelentősen elősegítik a fertőződést, és kedvezőtlenül hatnak a körlefolásra. A HPV-fertőzések lefolyását a dohányzás és a fogamzásgátlók tar-

tós szedése is hátrányosan befolyásolja, a körülméletelés és a védőgumi alkalmazása viszont jelentősen véd.

A HPV-fertőzések szakaszosak, döntő többségüket az immunrendszer leküzdí, és csak töredékük okoz elváltozásokat, betegségeket. Fiataloknál rendkívül gyakori a HPV-fertőzés, már-már népbetegség. Alapvetően a HPV fajtája szerint keletkeznek a kórképek, de a fertőződést és azok lefolyását különböző, ún. társ- vagy külső/környezeti tényezők is befolyásolják.

**KIEGÉSZÍTÉS** A HPV-betegségeket tüneteik alapján és a vírus kimutatásával kórismézzük. Az utóbbit molekuláris módszerekkel végezzük, alkalmazásuk a napi orvosi gyakorlatban az utóbbi évtized egyik legjelentősebb vívmánya.

A HPV-fertőzések kezelésének célja, hasonlóan minden más nemi érintkezéssel terjedő betegségéig kezeléséhez: a fertőzés, a tünetek és a kórokozó átadásának megszüntetése, továbbá a kiújulás megelőzése. Sajnos a HPV-fertőzések és -betegségek kiújulásával – kisebb-nagyobb mértékben – óhatatlanul számolnunk kell; erről a beteget jó előre tájékoztassuk. Tanácsadás, felvilágosítás a HPV-fertőzések, mint nemi érintkezéssel terjedő betegségek, természetéről, következményeiről feltétlenül szükséges. Ezzel a betegek és hozzátartozóik szorongását oldhatjuk, félremagyarázásokat, vádaskodásokat – a nemi élet és társkapcsolat következményes zavarai – kerülhetünk el. Egyértelműen bizonyított, hogy a dohányzás fokozza a HPV-fertőzések kialakulását, súlyosbodását, ezért a dohányzás abbahagyása – legalább a kezelés idejére – nagyon is helyénvaló. A fogamzásgátló tabletták szedését a fertőzőteknél célszerű átmenetileg felfüggeszteni, a védőgumi alkalmazása tanácsos.

A kezelés egyik új lehetősége az ún. HPV-gyógyoltás (terápiás HPV-vakcina), amely még nem megoldott, de jelentős eredmények már most is vannak.

**KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS** A szövettani felvételeket Kari Syrjänen készítette (3). Hálásan köszönöm, hogy ezeket rendelkezésemre bocsátotta.

#### IRODALOM

1. Bősze P. A női nemi szervek HPV-fertőzéseinek megjelenési formái. *Nőgyógy Onkol* 2007;12:125–33.
2. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: The IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1085–92.
3. Bősze P, Syrjänen KJ. Tissue-based classification of HPV infection of the uterine cervix and vagina (mucosal HPV infections). *Eur J Gynecol Oncol* 2010;31:605–11.



# Az emberi papillomavírus és a rákképződés

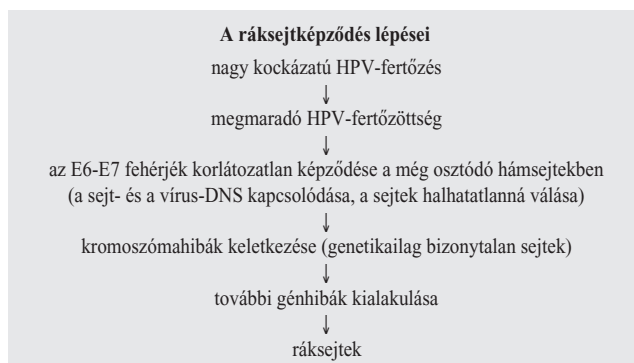
Idestova 100 éve is elmúlt, hogy megfigyelték: a méhnyakrák apácáknál nagyon ritka, míg az örömlányoknál meglehetősen gyakori. Alighanem ez volt az első utalás arra, hogy a méhnyakrák nem érintkezéssel terjedő betegség. A feltevést később vizsgálatok sokasága erősítette meg, és egyre jobban körvonalazódott, hogy ennek hátterében az emberi papillomavírus (HPV) áll. Az ok-okozati összefüggéseket a 80-as években kezdték tudományos módszerekkel is tisztázni. A HPV-k egyes fajtái és a méhnyakrák kialakulása közötti kapcsolat tehát régóta ismert, mégis meghökkentő az ismereteink robbanásszerű gyarapodása: a 70-es években még úgy gondolták, hogy csak egyetlen HPV-fajta van, és ez idézi elő a nyálkahártyák és a bőr különböző betegségeit. Tudásunk hihetetlen gazdagodását az elmúlt fél évszázadban a DNS-t vizsgáló módszereknek köszönhetjük.

Ma már könyvtárnyi az irodalma, hogy a méhnyakrák rákelőző állapotaiban (CIN3, adenocarcinoma in situ, AIS) és a már kialakult méhnyakrákok csaknem mindegyikében kimutatható a HPV, mindenekelőtt a daganatképződésre hajlamosító fajták (HPV16/18 stb.), a kis kockázatúak csak többes fertőződés részeként. Az is ismert, hogy a HPV-vel fertőzöttek között sokkal gyakrabban keletkezik CIN és méhnyakrák; a kockázati arány (RR = 280) olyan nagy, hogy az összefüggés nem lehet véletlen, de hibalehetőség vagy valamilyen más tényező hatása sem. Előrettekintő, sokesetű tanulmányok is bizonyították, hogy a súlyos CIN-t mindig megelőzi a veszélyes HPV-k okozta fertőzés. Hasonlóan, a CIN-re utaló sejtelméresek megjelenése előtt a HPV már felfedezhető. A HPV-k kóroki részvételét kizárva más rosszindulatú daganatokban (szeméremtestrák, hüvelyrák, végbél-, vastagbélrák, hímvesszőrák, szájüregi rák, a bőrrák bizonyos formái stb.) is felismerték. Csakhamar nyilvánvalóvá vált, hogy a rákot kizárólag a veszélyes kockázatú HPV-k okozhatnak, de az is, hogy a vírus önmagában a rák keletkezéséhez nem elegendő.

A méhnyak rákjának kialakulása – hasonlóan más HPV-függő rákokéhoz – lépcsőzetes folyamat: HPV-fertőződés → megmaradó HPV-fertőzöttség → rákelőző állapot → rák. A rákelőző elváltozásokat is fokozatokra (CIN1-3) bontjuk, ám ez a szakaszolás mesterséges, de gyakorlati jelentőségű. A folyamat bármely pontján a vírusfertőzés megszűnhet, úgymond a HPV kiürül (clearance), és az elváltozás visszafejlődhet.

**A RÁKSEJTEK KIALAKULÁSA** A ráksejtek keletkezését a veszélyes kockázatú HPV-k E6-E7 fehérjéinek, a még osztódó hámsejtekben bekövetkező, éveken keresztül, szünet és korlátozás nélküli képződése idézi elő. Eszerint a ráksejt keletkezésének két alapfeltétele a veszélyes kockázatú és a megmaradó HPV-fertőzés. Ehhez szükséges még, hogy a vírusfehérjék az osztó-

dó sejtekben képződjenek, a sejtek ne pusztuljanak el, és bennük kromoszómahibák keletkezzenek. Ennek következtében a sejtek genetikai egyensúlya megbomlik, lehetővé téve további gén-kromoszóma hibák kialakulását. Az E6-E7 fehérjék korlátozatlanul majdnem mindig a sejt- és a vírus-DNS összekapcsolódása miatt képződnek, de a genetikai hibák is jószerivel ennek utóhatásai.



A nagy kockázatú HPV-kről az első részben, a maradandó HPV-fertőzésről a 114. oldalon olvashatunk.

**A SEJT-DNS ÉS A VÍRUS-DNS KAPCSOLÓDÁSA** A kétféle DNS közvetlen kapcsolódásakor a körkörös HPV-DNS feltörik, és egy része – tehát nem az egész DNS – beépül a sejt DNS-ébe, véletlenszerűen ragadva valamelyik kromoszómához. Szokásosan a szabályozószakaszt és az E6-, E7-géneket tartalmazó DNS-rész egyesül a sejt-DNS-sel. Elméletileg a körkörös vírus-DNS bárhol szétválhat, nagyon gyakran mégis az E1-E2 leolvasási keretnél bomlik fel, és az E1-E2 DNS-szakasz széthasad. Az E2-gén letörhet, elveszhet, károsodhat, és az E2-fehérjék működése kiesik, az E2-nek az E6-, E7-gének működését gátló hatása megszűnik, következésképpen az E6-, E7-fehérjék elszabadultan képződhetnek. Hasonló következményekkel jár az E1-leolvasókeret sérülése, elvesztése is. A sejtmagba épült HPV-DNS elvileg a ráksejtek fékezetlen osztódása alatt elveszhet.

A HPV-re a sejt és a vírus DNS-ének kapcsolódása végzetes, mert a sejt DNS-éhez kötött HPV-DNS többé nem íródik át, nem kettőződik, sokszorozódik, abból új vírus nem képződhet. A kapcsolódás a vírusnak tehát nem célja; inkább „balesetnek” foghatjuk fel; a nemzetközi irodalomban a „melléktermék” (byproduct) kifejezést olvashatjuk.

**A SEJTEK HALHATATLANNÁ VÁLÁSA** A sejtek megmaradásának, úgymond halhatatlanná válásának (immortalisatio) számos oka van, a HPV-k is sokféle hatással igyekeznek ezt elérni. Ezek közül a két legfontosabb a sejtvégtet gátlása és a kromoszómavégek óvása.

1. A SEJTVÉGZET (APOPTOSIS) MEGAKADÁLYOZÁSA A nagy kockázatú E6-fehérje a p53-molekulákat nemcsak megköti, hanem le is bontja, következésképpen a CIN-sejtek nem pusztulnak el, annak ellenére sem, hogy az E7-pRb kapcsolódás miatt keletkezett káros sejtekben a p53-képződés fokozott. Ehhez járul még a gátló BCL2-fehérjék fokozott képződése, mivel a p53-fehérjéknek a BCL2-gének működését gátló hatása elmarad. A nem működő p53-fehérjék és a BCL2-fehérjék is immunszövevettani vizsgálattal jól kimutathatók.

2. A KROMOSZÓMAVÉGEK (TELOMEREK) RÖVIDÜLÉSÉNEK GÁTLÁSA A sejt-működés átalakítása és a tervezett sejthalál gátlása mellett a méhnyakrák képződéséhez a telomerázok működése is szükséges. Ebben a telomerázok fehérjérsze a döntő: az emberi sejtekben az enzim RNS-szakasza csaknem minden sejtben kialakul, de a fehérje-összetevője, a hTERT, nem. A méhnyak laphámrákjainak 90%-ában, a CIN3-nak 40%-ában fokozott telomerázműködést és hTERT-képződést állapítottak meg, ellentétben az ép méhnyak hámszövetével és a CIN1/2-vel, amelyekben egyiket sem lehetett kimutatni (1). Ebből arra következtethetünk, hogy a CIN-méhnyakrák átalakulásban a telomerázok működése lényeges, de a részletek feltárásához további vizsgálatok szükségesek.

**GENETIKAILAG BIZONYTALAN SEJTEK** A sejtek genetikai bizonytalanságát (genomic instability) a szerkezeti és/vagy a számbeli kromoszómahibák okozzák; a genetikailag bizonytalan sejt tehát szerkezeti/számbeli kromoszómahibákat hordozó sejt. A kromoszómahibák zömében végzetesek, néhány, főleg a genetikailag alkalmazkodni képes sejtnek, azonban növekedési, burjánzási előnyt biztosíthatnak. Ilyenek a ráksejtek. A ráksejtek csupán a genetikailag bizonytalan sejtekből alakulhatnak.

Már 100 évnél is több, hogy a rák és a kromoszómahiba összetartozását Theodor Boveri először felvetette: feltételezte, hogy a sejtben a többletkromoszóma-osztódási zavarokhoz, a sejtek többirányú széthúzóadásához (többpólusú sejtek) vezet, és kromoszómahiány alakul ki. Ez az ún. Boveri-elmélet.

Kromoszómahibák a sejtekben könnyen keletkeznek genetikai betegségekben (Fanconi-vérszegénység, kromoszómákhoz kötött, recesszív betegségek stb.) szenvedőknél. Elősegítik külső behatások (dohányzás, mérgező anyagok, hormon- és sugárhatás stb.) is, de a HPV-fertőzések közvetlen következményei is lehetnek. Ennek részletei nem ismertek; az immunválasznak, a nitrogén-oxidnak, a nitrogén-oxid-szintetáznak és más tényezőknél is tulajdonítanak szerepet (2).

A HPV okozta ráksejtekben a kromoszómahibák jobbára a sejt- és a vírus-DNS-k egyesüléséből erednek: a HPV kicsiny DNS-töredékének egyesülése a sejt-kromoszómával megbontja a sejtek genetikai egyensúlyát. Az ilyen sejtek osztódásakor mindkét DNS-t tartalmazó utódsejtek is keletkeznek, ezek genetikailag kiegyensúlyozatlanok, bennük különböző génhibák vagy akár nagyobb DNS-károsodások, kromoszómahibák már szokásosan előfordulnak. De az is megesik, hogy a genetikai elváltozások csupán sejtosztódási zavar következményei, tehát

a sejt és a vírus DNS-einek egyesülése nélkül is létrejöhetnek. A nagy kockázatú HPV-k E7-fehérjéi a sejt-központ (centrosoma) osztódását is zavarhatják; a sejtekben több sejt-központ (centrosome overduplication) alakulhat ki, a sejtosztódás következményes hibáival. Különösen jelentős az aneuploidia (egyenlőtlen kromoszómaszám), mert még egyetlen kromoszóma elvesztése vagy nyeresé is előszeretettel vált ki a ráksejtek képződéséhez szükséges géntérzéseket. A kromoszómavesztés, -nyeres (aneuploidia) a hibás sejtosztódás következménye.

**ÖSSZEGZÉS** A ráksejtképződés molekuláris kulcsszereplői az E6- és az E7-fehérjék, ezeknek szabályozatlan képződése a még osztódó alapsejtekben. Az E6-, E7-fehérjék hatására a sejtek rendezetlenül osztódnak, ugyanakkor a sejt-hibákat kijavító fehérjék működése is károsul, és a sejtvégzet folyamata sem érvényesül, a sejtek halhatatlanná válnak. Mindez a sejtek genetikai egyensúlyát megbontja, genetikai hibák halmozódásával.

A ráksejteket a HPV nem tudja hathatósan befolyásolni, saját szolgálatába állítani, már csak azért sem, mert a HPV-DNS rendszerint a ráksejtek DNS-ébe beépült, és mivel a vírus a ráksejtekben nem sokszorozódik, a ráksejtek nem fertőznek, nem terjesztik a HPV-fertőzést.

**RÁKELŐZŐ ELVÁLTOZÁSOK** A HPV-vel összefüggő rákelőző állapotot leginkább a méhnyak laphámrákjánál tanulmányozták, a legtöbbet a méhnyak laphám-beli rákosodásáról (cervicalis intraepithelialis neoplasia [CIN]) tudunk; többnyire ezeket az ismereteinket vonatkoztatjuk más rákokra is.

A CIN1-t a kis és a nagy kockázatú HPV-k is előidézhetik, az utóbbiak gyakrabban. Többségükben a vírusok szokásosan sokszorozódnak; ezek nem is tarthatók rákelőző elváltozásnak. A CIN1-eknek csak töredéke alakul CIN2-vé.

A CIN2-k 50–60%-a sem megy át CIN3-ba, hanem visszafelődik. Bizonyos százalékban nem is a nagy kockázatú HPV-fertőzés következménye, vagyis a CIN2-átalakulás sem mindig rákelőző rendellenesség. Ezekben a CIN2-kben a HPV-k életfolyamata szokványos, a HPV-DNS jószerivel mindig a kromoszómáktól függetlenül található a sejt-magban.

A CIN3-má alakuló CIN2-k viszont már tényleges rákelőző állapotok, bennük, hasonlóan a CIN3-hoz, a HPV-k életfolyamata megváltozik: a vírus és sejt DNS-e rendre összekapcsolódik, az E6-E7 fehérjék folyamatosan képződnek a CIN-né vált hám egészségében, az L1-L2 fehérjék azonban már elvesznek, vagy nem is termelődnek, utóvírusok rendszerint nem keletkeznek. Minél súlyosabb az elváltozás, annál gyakoribb, hogy a két DNS összetapad: CIN3/CIS (>80%), rákoknál pedig 100%-ban. Jellegetes még, hogy a vírus már az alapi, a még osztódó hámsejtekben (basalis, parabasalis) kifejezi korai fehérjéit, megváltoztatja azok működését. Ezek a sejtek nem képesek érett hámsejtekké válni, viszont osztódnak, felszaporodnak, szövettanilag kimutatható CIN-t hozva létre. Előrehaladt CIN-



## 3. táblázat A CIN és a ráksejtek kialakulását befolyásoló tényezők

**HPV fajtája**

A rákelőző állapotok és a rák keletkezésében is a nagy kockázatú HPV fajtája a leginkább meghatározó: csak a nagy kockázatúak okoznak rákelőző elváltozásokat és rákot; a HPV16/18 a legveszélyesebb. A négy-öt évig megmaradó HPV16-fertőzések 40%-ában alakul ki rák.

**Vírusszám**

A fertőzést okozó vírusok száma (viral load) és a betegségek formája, viselkedése között nyilvánvaló viszony nem állapítható meg: jóindulatú elváltozásokban, sőt CIN1-ben is megfigyelték a vírusok nagyfokú felszaporodását. Mindazonáltal, ha a kezdeti fertőzőkor sok daganatkeltő vírus – elsősorban a HPV16 – van jelen (a vírusszám nagy), a CIN kifejlődésének veszélye fokozottabb, viszonyítva a kevesebb vírus által okozott (a vírusszám kicsi) fertőzésekhez. A vírusszám jelentőségének értékelését a többes fertőzések is nehezítik: a HPV-vizsgálatok 20–30%-ában található egyidejűleg két vagy többféle HPV. Ilyenkor a különböző vírusok számszerű aránya lényegesen különbözhet.

- HPV-DNS-másolatok száma [copy number]
- E6-, E7-fehérjék mennyisége, formája és állandó képződése
- Vírusszám DNS egységessülése
- A telomeráz működése
- Több sejtközpont (centrosoma) kialakulása

ben a gén- és a kromoszómahibák is szép számmal kimutathatók, az aneuploidia sem ritka.

A HPV-fertőzött sejtekben a rákelőző elváltozások kialakulásához szükséges átalakulások kivétel nélkül csak a megmaradó HPV-fertőzöttségnél következhetnek be, elsősorban mert az E6-E7 fehérjék folyamatos, szünet nélküli képződése csak ezekben lehetséges. Ha az E6-E7 fehérjék képződése csökken, a CIN visszafejlődik. A megmaradó HPV-fertőzöttség tehát a CIN keletkezésének előfeltétele, de önmagában nem elegendő.

**A CIN KIALAKULÁSA** A CIN-t különböző sejthalmazok, kóros sejtklónok építik fel, vagyis nem egyetlen sejtől, hanem több HPV-fertőzött alapsejt osztódássorozatából keletkezik. Ezek az osztódássorozatok egymástól függetlenek, nem is feltétlenül egyszerre kezdődnek, és más-más HPV-k következményei is lehetnek. Ezt a CIN-ben nagyon gyakran felfedezhető többes HPV-fertőzés is megerősíti. Elképzelhető a felülfertőzés is: a CIN kialakulása alatt újabb HPV-fertőzés jön létre, és újabb rendellenes sejtklónok keletkeznek. A sejtklónok sokasága magyarázza, hogy egyazon szövetmintában akár CIN1 és CIN3 is előfordulhat.

**A CIN SÚLYOSBODÁSA** A CIN túlnyomórészt (90–95%-ban) visszafejlődik, és csak csekély hányada súlyosbodik, lefolyása volta-képpen a HPV-fertőzéssel párhuzamos: a HPV-k kiürülésével a CIN is elmúlik, és fordítva, a CIN megmaradása, súlyosbodása csak egyidejű HPV-fertőzésnél lehetséges. A CIN súlyosbodásának a legfontosabb oka a megmaradó nagy kockázatú HPV-fertőzés.

A CIN1–CIN3 átalakulásra kiható egyéb tényezők is többnyire a vírusfertőzéssel kapcsolatosak. A legfontosabbakat a 3. táblázat összegezi. A CIN súlyosbodásában részt vevő tényezők

hatása csak közvetett: ezek a sejtek genetikai bizonytalanságához vezetnek. A CIN súlyosbodása a gén- és a kromoszómahibák felgyülemelésének következménye.

**CIN-MÉHNYAKRÁK ÁTALAKULÁS** A CIN-méhnyakrák átalakulásában a HPV – jelenlegi ismereteink szerint – közvetlenül nem vesz részt. Sokkal inkább arról van szó, hogy a genetikai egyensúly a HPV-módosított alapsejtek szaporodása miatt felborul, egyre inkább több és több gén- és kromoszómahibás sejt keletkezik, míg végül kialakul a ráksejt. A kromoszómák károsodásai a sejtműködést szabályozó gének elvesztéséhez is vezethetnek, például a 3-as kromoszóma rövid karjának letörése (ezen ugyanis egy vagy több daganatgátló gén is elhelyezkedik), de az immunfolyamathoz szükséges gének sérülése, elvesztése sem kevésbé fontos. A ráksejt a sejtműködést szabályozó géneknek legalább 4–8 hibáját tartalmazó, az alaphártya áttörésére (invázió) és áttétképződésre (metastasis) is képes sejt. Szövettanilag a hámbeli rák (carcinoma in situ) és a rák az alaphártya áttörésében különbözik, míg sejtszinten a genetikai hibák számában és formájában. A ráksejtek szaporodása további genetikai eltérések, kromoszóma-rendellenességek kialakulásához vezet.

**A MÉHNYAKRÁK** A méhnyakrák sejteiben a veszélyes HPV-k, leginkább a HPV16 és -18, csaknem 100%-ban kimutathatók: a HPV16 a méhnyakrákok 50–70%-ban, a HPV18 7–20%-ában van jelen, együtt tehát a méhnyakrákok 60–80%-áért felelősek. Utánuk a HPV33, -45 és -31 fordul elő leginkább, ámbar az elterjedtségben jelentős földrajzi különbségek vannak: Ázsiában például a HPV16 és -18 után a HPV58, -33 és -52 a leggyakoribb. A mirigyrákok felét a HPV16, bő egyharmadát a HPV18 és hozzávetőlegesen 6%-át a HPV45 okozza.

A méhnyakrákok szövettani metszeteiben a genetikai hibák sejttani megnyilvánulásai (kóros sejtosztódások, több sejtközpontú sejtek [centrosoma amplifikáció] stb.) bőséggel láthatók. Több, főleg háromirányú osztódások a HPV-rákok jellegzetességei. A kóros sejtosztódások az aneuploidia sejttani, szövettani megfelelői.

Összegezve: a HPV nem törekszik a rák létrehozására; ellenkezőleg a ráksejtekben elpusztul. A rákképződés végeredményében a HPV-fertőzés kiküszöbölése, gén- és kromoszómakárosodások felhalmozódásának a következménye. Ez magyarázza, hogy a rák kialakulása a HPV-fertőzéseknek ritka eseménye: a nagy kockázatú HPV-fertőzéseknek hozzávetőlegesen csak 1%-a alakul rákká.

**IRODALOM**

1. Snijders PJ, van Duin M, Walboomers JMM, Risse EKJ, Helmhorst TJM, et al. Telomerase activity in cervical carcinomas and a subset of intraepithelial neoplasia grade III lesions: strong association with elevated messenger RNA levels of its catalytic subunit and high-risk human papillomavirus DNA. *Cancer Res* 1998;58:3812–8.
2. Hiraku Y, Tabata T, Ma N, et al. Nitrate and oxidative DNA damage in cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus infection. *Cancer Sci* 2007;98:964–72.

# A HPV-védőoltás

**BEVEZETÉS** A HPV-oltások kétfélék: a HPV-fertőzést meggátoló, ún. védőoltások (HPV-védőoltás, prophylactic vaccines) és a gyógyító oltások (HPV-gyógyoltás, therapeutic vaccines). A védőoltásokat a fertőzés előtt kell adni, míg a gyógyító oltásokkal a már kialakult fertőzést/betegséget kezeljük.

A védőoltásokkal immunizáljuk a szervezetet, azért, hogy, amikor a baktérium/vírus bejut a szervezetbe, velük szemben azonnal és bőségesen képezzen ellenanyagot (antitestet) (humoralis immunválasz), sarkallja a sejtközvetített immunfolyamatokat (sejtes immunválasz), és így elpusztítsa a behatoló kórokozót, azaz megakadályozza vagy lényegesen mérsékelje a fertőződést. Az immunizálás olyan antigén beadása, amellyel szemben fajlagos, fertőződést gátló, ún. semlegesítő ellenanyagok (neutralising antibodies) képződnek. Ezek javarészt IgG1- (immunglobulin-G1) molekulák. Az oltóanyag tehát valamilyen antigénből és vivőanyagból áll. Ehhez szokásosan tesznek adalékot (adjuvánst) is, amely így vagy úgy segíti az oltást, például javítja a felszívódást, fokozza az antigén hatását vagy az ellenanyag képződését, tompítja az esetleges mellékhatásokat, tartósít stb.

A gyógyító oltásokkal sejtes immunválaszt váltunk ki a már kialakult rákelőző elváltozás (praecancerosis) vagy a rákbetegség gyógyítása céljából.

Két gyógyszercég már kifejlesztette a HPV-védőoltást: a GlaxoSmithKline (GSK) két támadáspontú (HPV16 és HPV18) (Cervarix), míg a Merck & Co. Inc. négy támadáspontú (HPV6, HPV11, HPV16 és HPV18) (Gardasil) védőoltást állított elő.

A védőoltásokkal ellentétben a gyógyító HPV-oltások még gyermekcipőben járnak, gyakorlati alkalmazásuk a jövő ígérete.

**AZ EMBERI PAPILOMAVÍRUS FERTŐZÉSEINEK, BETEGSÉGEINEK MEGELŐZÉSI LEHETŐSÉGEI** A fertőző betegségek megelőzésének fogalma többrejt:

- a fertőződés kivédése;
- a betegség kialakulásának megakadályozása;
- a súlyos betegség elhárítása.

Az első kettőt elsődleges, míg a harmadik formát másodlagos megelőzésnek nevezzük.

**A FERTŐZŐDÉS KIVÉDÉSE** A fertőződés kivédésével megakadályozzuk, hogy a kórokozó a szervezetbe jusson. A HPV-fertőződéseknel ennek egyik legfontosabb módja a nemi élet szabályozá-

sa, a nemi életre vonatkozó kellő tájékoztatás (kevesebb nemi társ, a nemi élet későbbi kezdése, fogamzásgátló módszerek stb.). A tájékoztatási kezdeményezések hatása az egész népességben hosszú időt igényel, és nehezen, többnyire csak közvetve mérhető. Mégis nagyon fontos, mert a meggondoltabb nemi élet egymagában lényegesen mérsékli a HPV-fertőzéseket és a nem érintkezéssel terjedő más betegségeket, továbbá az ún. HPV-rák keletkezését. Sajnos a nők javarésze e felől is kevésbé tájékozott.

A fogamzásgátló módszerek közül a védőgumi használatának a jelentősége, a korábbi ellentmondó vélemények után, ismét előtérbe került: bizonyos hogy sokszor véd, sőt a HPV-fertőzések kivédésének ez az egyik leghatékonyabb módszere (*1. táblázat*).

**A BETEGSÉG KIALAKULÁSÁNAK MEGAKADÁLYOZÁSA** Ilyenkor a fertőzést igyekszünk feltartóztatni, megakadályozni, hogy a fertőzött egyénben betegség alakuljon ki. A HPV-fertőzéseknel ennek leghatásosabb módszere a HPV-védőoltás. De ebbe a fogalomkörbe tartozik a rákelőző elváltozások felismerése (rákszűrés), kezelése és ezzel a rákosodás folyamatának megakasztása. Ide sorolhatjuk még a fogamzásgátló tabletták szedésének abbahagyását vagy mellőzését is: bizonyos ugyanis, hogy a fogamzásgátló hormonok elősegítik a HPV-fertőzések kibontakozását, a HPV-betegségek kialakulását és súlyosbodását is (*1. táblázat*). Az utóbbi már a megelőzés lehetőségeinek harmadik fogalomkörébe vág.

**A SÚLYOS BETEGSÉG ELHÁRÍTÁSA** Ennek jellegzetes példája a kezdeti rák orvoslása: a betegség már kialakult ugyan, de nem engedjük, hogy előrehaladjon, gyógyíthatatlanná váljék. A kezdeti méhnyakrákot rendszerint a rákszűréssel fedezzük fel; a rákszűrés tehát kettős értelmezésű: a rákelőző állapotok kezelésével gátoljuk a rákképződést, a rák korai felismerésével és gyógyításával viszont a betegség súlyosbodásának álljuk útját.

**A HPV-VÉDŐOLTÁS** A HPV-oltásról a Nőgyógyászati Onkológia hasábjain már jelent meg közlemény (1), ezért ebben az összefoglalóban elsősorban az utóbbi évek adatait és az újabb tapasztalatokat tárgyalom, kiegészítve a gyökerek áttekintésével.

## TÖRTÉNELMI VISSZAPILLANTÁS

A védőoltás ötlete egy angol falusi orvostól, Edward Jennertől származik, aki a halálos himlőjárvány idején a fertőzéstől úgy védett meg valakit, hogy megfertőzte ártalmatlan tehénvírussal. Tanulmányairól 1876-ban számolt be. A vakcináció elnevezés is tőle ered: a latin vacca (tehén), illetve a tehénhimlő latin nevéből (vaccinia). A vakcináció magyarul védőoltást jelent, a vakcinálás pedig a védőoltás adását, beoltást, oltóanyaggal (vakcina) végzett immunizálást, védetté tevését.

A betegségeket kivédő oltások tehát több mint egy évszázaddal ezelőtt kezdődtek, és fejlődtek tudományosan megalapozott, nemzetközi szabványok szerint megfogalmazott napi gyakorlattá. Már sokféle baktérium és vírus ellen fejlesztettek ki oltóanyagot, és gátolták meg az ilyen baktérium- és vírusfertőzéseket. A fejlett vagy fejlődő országokban senki nem nő fel védőoltások nélkül, ennek köszönhetően világjárványokat okozó, emberek százezreit pusztító betegségek tűntek el többé-kevésbé teljesen.

A HPV elleni védőoltás két alapkérdése az volt, hogy kiváltható-e a szervezetben az elölt vírussal, illetőleg valamely vírus-részecskével ellenanyag-képződés, és hogy ezek a semlegesítő ellenanyagok védenek-e a HPV-fertőzésektől. A válasz mindkettőre igen.

- Már az ún. első szakasz (fázis-1) vizsgálatok egyértelműen bizonyították, hogy a HPV-L1-oltóanyaggal – adalék hozzáadása nélkül is – az emberek egyöntetűen immunizálhatók, a szervezet temérdek HPV-t semlegesítő ellenanyag képzésére sarkallható, valamint hogy az oltóanyag biztonságos, az oltások nem megterhelők, a beoltottak könnyen elviselik. A bevezető vizsgálatok tisztázták azt is, hogy megfelelő immunizáláshoz 20–100 µg VLP-L1-oltóanyagot kell adni, hat hónap alatt, három részletben.
- Az ellenanyagok védőhatásának bizonyítása Shope (2) állatkísérleteivel kezdődött. Az ún. Shope-kísérlet és sok további kétségtelenül megmutatta, hogy az L1-fehérjét tartalmazó HPV-szerű részecskéket (HPV-L1-szerű részecskék; L1 virus like particles, L1 VLP) izomba adva sajátos ellenanyagok képezhetők, és ezek megvédnek a fertőzésektől. Ebből következett arra, hogy a HPV-L1-szerű részecskék oltásra alkalmazhatók.

A papillomavírusok szigorúan fajlagosak: csak egy-egy fajta élőlényt fertőznek, ezért az emberi HPV-oltások kidolgozásában az állatkísérleteket legfeljebb az alapelv és részleteinek feltárására végezhetők. Így is történt: az állatkísérletek hosszú sora meggyőzte a kutatókat a HPV-részecskék biztonságáról, hatékonyságáról, de a védőoltás hatását az emberekre az emberekkel végzett vizsgálatokkal tisztázták.

#### ÁLTALÁNOS SZEMPONTOK

1. A védőoltások hatásosságát általában annak alapján ítéljük meg, hogy az adott betegség a beoltottnál kialakul-e, és ha igen, milyen gyakran. Ezt az elvet a HPV-védőoltásoknál nem alkalmazhatjuk, hiszen egyetlen tanulmány sem választhatja vizsgálat tárgyának a méhnyakrák kivédésének arányát, magától értetődő erkölcsi okok miatt, és azért sem, mert a méhnyakrák kialakulása jól követhető, az előállapotok felfedezhetők, gyógyíthatók, ekként a méhnyakrák kivédhető. A hatásosságot tehát más célpontok (endpoints) szerint mérhetjük. Ilyen lehet maga a HPV-fertőződés, a megmaradó (persistens) HPV-fertőzés, a CIN, különösen a súlyos CIN és az AIS előfordulása. A súlyos CIN-csoportba a szerzők beleveszik a CIN2-t is (CIN2+), jóllehet a CIN2-elváltozások jelentős hányada nem rákelőző állapot. Ez óhatatlan hibaforrás, amelyet az eredmé-

nyek gyakorlati megítélésénél tartunk szem előtt. A CIN3 és az AIS közvetlen rákelőző elváltozások; ezeket mindig kezeljük. Megállapodás szerint a szövettani vizsgálattal igazolt súlyos rákelőző állapotok előfordulási arányát – rendre a nagy kockázatú HPV-DNS kimutatásával egyidejűleg – értékeljük a védőoltás hatékonyságának a megállapítására. De hasznos tájékoztató a HPV-fertőzések, főleg a megmaradó HPV-fertőzések gyakorisága is.

2. A klinikai tanulmányoknak lényeges hibalehetősége a követési idő hossza. Általános a hároméves követési idő, abból kiindulva, hogy a súlyos CIN a HPV-fertőzéstől számított 24 hónapon belül már kialakul. Minden bizonnyal a CIN3-, CIS-esetek bizonyos hányada azonban hosszabb idő alatt jön létre. Ez a hibaforrás azonban kizárható, mert négyösszetevőjű oltással 5 éves, a kétösszetevőjű oltással 9 éves követési idejű vizsgálatokat közöltek.

**A HPV-VÉDŐOLTÁS ÖSSZETEVŐI** Mindegyik HPV-védőoltás három alkotórészből áll: az antigénből, az antigént vivő anyagból és az ún. adalékanyagból vagy -anyagokból. Az antigén és vivőanyaga összeépült, az adalék különálló, az oltóanyaghoz kevert alkotóelem.

**AZ ANTIGÉN** Állatkísérletek sorozatával a HPV-fehérjék mindegyikével külön-külön és változó együttadásban kísérleteztek. Embereken végzett kísérletes vizsgálatok követték ezeket, és csakhamar egyértelművé vált, hogy a védőoltások számára az L1- és bizonyos fokig az L2-burokfehérjék talán a legalkalmasabb antigének. A jelenlegi védőoltásokba az L1-fehérjét építették be; ez a törzsfajlásban leginkább megőrződött vírusfehérje, ugyanakkor tartalmaz változó, egyes vírusokra jellegzetes részeket (antigén-meghatározók) is, így fajlagos immunizálásra is kitűnően alkalmazható. Az L1-fehérjék csak akkor képesek kiváltani ellenanyagok képződését, ha eredeti szerkezetük megtartott.

A fertőzések elleni oltásoknál antigénként szokásosan az elölt vagy a legyengített vírusokat juttatjuk a szervezetbe. Ezeket a kórokozó tenyésztésével nyerik. A HPV-oltásoknál ez a módszer nem alkalmazható, mert a HPV-k nem tenyészthetők. Helyette a burokfehérjék képzésével állítják elő a HPV-L1-antigéneket. Kiderült ugyanis, hogy bizonyos vivőanyagok, mint a rekombináns baculovírus vagy a gombák által kódolt L1-fehérjék az eredeti szerkezetüknek megfelelően, azaz virusszerűen rendeződnek.

**A VIVŐANYAG (VEKTOR)** A különböző oltások a vivőanyagok sokaságát (rekombináns vakcinavírusok, DNS/adenovírusok, vírus-szerű részecskék stb.) hasznosítják. A HPV-védőoltásra az ún. virusszerű részecskéket (virus-like particles, VLPs) választották; ezek megfelelőnek bizonyultak, és a legbiztonságosabbnak is. A virusszerű részecskék, elektronmikroszkóppal is igazolhatóan, azonosak a vírus alkati és szerkezeti sajátágaival, csupán DNS-ük nincs (DNA-free virus-like particles), ezért nem életképesek, nem fertőznek, ebből kifolyólag biztonsággal alkalmazhatók.

**ADALÉKANYAGOK** A fehérjeantigént tartalmazó oltásokhoz, az immunválasz fokozására szokásosan kevernek valamilyen



adalékot (adjuváns), rendre egyfajta alumíniumsót (alumínium-hidroxid/szulfát stb.). A négy támadáspontú védőoltásban (Silgard) az amorf alumínium-hidroxifoszfat-szulfát (AAHS) van; ezt évtizedek óta emberek millióinak adták a legkülönbözőbb oltásokkal, és teljesen ártalmatlannak találták. A két támadáspontú (Cervarix) készítmény az ún. AS04-adalékrendszert (3-deacylated monophosphoryl lipid [MPL] és alumínium-hidroxid) tartalmazza. Az AS04 adalékot csak a kétösszetevőjű oltóanyag tartalmazza, hatásosabban növeli az immunválaszt, mint az alumíniumsók önmagában és nem káros.

Az alumíniumsók serkentik az ellenanyagok és a Th2-sejtek képződését. Hogy miként – nem tudjuk pontosan. Valószínűleg az alumíniumsók kötik a vízdoldékony antigént, amely attól csak lassan válik el. Ekként az oltás helyén az antigének nagyobb töménységben és hosszabban maradnak, következésképpen az antigén-bemutató sejtek számára jobban hozzáférhető. Az alumínium-hidroxid közvetlenül is sarkallja a macrophagok antigén-bemutatását, továbbá a TLR-en (toll like receptor) keresztül beindított antigén-bemutató sejtekben tevősíti a kaszpáz-1-et, és növeli az IL18 és az IL1 $\beta$  képződését. Ezek az immunserkentők, párososodva TLR gerjesztésével, azt eredményezik, hogy főleg a T-sejt-függő ellenanyagválasz, mindenekelőtt az IgG1-termelődés fokozódjon. Az alumíniumsók hatása között is van különbség: az alumínium-hidroxid negatív, az alumínium-foszfat pozitív, az AAHS pedig pozitív és negatív töltésű; a HPV16-L1-antigénhez az utóbbi kötődik a legerősebben.

Az MPL egy TLR4-egyűthető (agonista). A TLR4 jellegzetes mintázatfelismerő jelfogó az antigén-bemutató, a faló- (phagocyt) stb. sejtek falában. Azonosít számos baktérium-antigént, így a lipopoliszaharidokat (LPS) is. A TLR4 a jelvivőjével (ligand) kötődve megváltoztatja a sejt működését: fokozódik az antigének bemutatása és a falósejtek tevékenysége, valamint immunserkentő, hatására gyulladáskészítő (proinflammatory) citokinek képződnek; ezek segítik a CD4+ Th2-sejtek kialakulását, tehát a természetes immunitásban fontosak. Az MPL a Salmonella minnesota sejtfalából előállított tisztított LTS, amely képes a TLR4-hez kapcsolódni, és így fokozza az immunrendszer működését. Az AS04-ben az MPL és az alumínium-hidroxid immunélénkítő hatása összeadódik, ezért fokozza kifejezettebben az immunválaszt, még akkor is, ha az oltóanyagban kevés antigén van.

**ÖSSZEGZÉS** Mindkét kifejlesztett védőoltás nagy tisztaságú L1-fehérjéből összetevődő HPV-szerű részecskékből áll.

A Cervarixban 20-20  $\mu$ g HPV16/18-L1-részecske és AS04-adalék (500  $\mu$ g alumínium-hidroxid és 50  $\mu$ g MPLA) van 0,5 ml oltóanyagban. Az L1-fehérjét a baculovírus képezi. Az oltást három részben: 0, 1. és 6. hónapban adjuk izomba.

A Silgardban 20/40/40/20  $\mu$ g HPV6/11/16/18-L1-részecske és AAHS-adalék (225  $\mu$ g) van 0,5 ml oltóanyagban. Az L1-fehérjét gomba (*Saccharomyces cerevisiae*) képezi. Az oltást három részben: 0, 2. és 6. hónapban adjuk izomba.

**Megjegyzés:** A HPV-védőoltást a nemzetközi irodalomban a subunit vaccinae-nek is nevezik, utalva arra, hogy az oltás nem az egész vírust, hanem annak csak egy részét (L1-fehérje) tartalmazza.

**A HPV-VÉDŐOLTÁS HATÁSMÓDJÁ** A védőoltások mindegyikének hatékonysága két tényezőn alapszik: az ellenanyagok képződésén és az ún. immunemlékezésen (immunológiai memória, immune memory) (3. szövegtábla). Az utóbbi a tartós immun-

### 3. szövegtábla Az immunemlékezés

Az immunemlékezés a sejtközvetített immunitással alakul ki, kulcsszereplői a CD+ T-sejtek (3. szövegtábla). Ennek folyamán az antigén hatására, az APC-sejtek segítségével keletkezett TH2-sejtek gerjesztik a B-sejteket, amelyekből emlékező B-sejtek és plazmasejtek képződnek. A kétféle sejt keletkezését a Th2-sejteknek egyik különleges csoportja, a segítő Th-tüszősejtek és a keletkezett citokinek befolyásolják. A citokinek fajtáját és mennyiségét a csontvelőben a különböző sejtek kölcsönhatása módosítja.

#### B-sejtek

A B-sejtek a csontvelőben, az ős nyiroksejtekből folyamatosan képződnek, állandó pusztulásukkal arányban. A csontvelőből a vér- és nyirokkeringésbe jutnak, egy részük ezekben kering, többségük azonban a másodlagos nyirokszervek (nyirokcsomó, lép) tüszőiben várja, hogy valamelyik antigén hatására gerjesztődjék. A B-sejtek mindegyikének sejtthártyáján jellegzetes immunglobulin van, amely egyetlen antigénnel kapcsolódik, és annak megfelelően mintázódik. Ez a sejt felszíni immunglobulin (membrán Ig, mIg) tehát kötőfehérje (jelfogó); az angol irodalomban a „BCR” (membrane-bound B-cell receptor) betűszóval jelölik. Az mIg-molekulák változatossága határtalan; ez teszi lehetővé, hogy a B-sejtek a szervezetbe került különböző antigéneket szinte mind felismerjék. A B-sejten mindig csak egyetlen fajlagos mIg jön létre, és ezt a további osztódások alatt is szigorúan megőrzi, vagyis az egyetlen B-sejtből kialakult sejtvonalak (klónok) mindegyik tagja ugyanazt az mIg-et hordozza.

A B-sejtek – ellentétben a T-sejtekkel – közvetlenül felismerni csak a térszerkezetüket is megtartott fehérjéket képesek, az ilyen azonban nagyon-nagyon ritka. Az antigén-B-sejt kapcsolódás szokászerűen a sejtközvetített immunválaszként jön létre (3. szövegtábla).

Az emlékező B-sejtek zömében a lépben, de valószínűleg a szervezet más részeiben, például a hámszövetben is raktározódnak, és időről időre a keringésbe jutnak. Ha a fajlagos antigénnel ismét találkoznak (fertőződé, újabb oltás) azonnal, robbanásszerűen sokasodnak, újabb emlékező B-sejtek és plazmasejtek tömege keletkezik, miközben nagyon sok és igen hatékony ellenanyag képződik. Ez azért lehetséges, mer az emlékező B-sejtek ismételt fertőződéskor már közvetlenül érintkeznek az antigénnel, azokkal szemben sokkal érzékenyebbek is; az antigént bemutató sejtekre és a Th-sejtekre tehát már nincs szükség.

#### Plazmasejtek

A plazmasejtek közül először a gyenge hatású ellenanyagot elválasztó, rövid életű plazmasejtek keletkeznek a nyirokcsomókban és a lépben. A nyirokcsomók velőállományában ugyanakkor ún. hosszú életű plazmasejtek (long-lived plasma cells, LLPCs) is termelődnek, ezek a csontvelőbe vándorolnak, és fészkekben (niches) tárolódnak. A hosszú életű plazmasejtek az antigén hatására már nem érzékenyek, és ameddig a csontvelőben vannak, folyamatosan elválasztanak kevés ellenanyagot. A képződött ellenanyag azonos a plazmasejtjé alakult B-sejt fajlagos mIg-jével.

Az immunemlékezés végeredményben kétlépcsős, a keringő ellenanyagokon és az emlékező B-sejteken alapszik, de mindkettő az ellenanyagok hatásában nyilvánul meg. Az emlékező B-sejtek formáját az antigén mennyisége, jellege és erőssége határozza meg, az immunemlékezet ekként antigénfüggő. Nem ismert részleteiben a kétféle folyamat szerepe az ismételt immunválaszban, a fajlagos antigénnel való találkozáskor. A bizonyítékok egyre inkább valószínűsítik, hogy az ellenanyag-védelem kétféle szabályozás alatt áll. Az sem világos teljesen, hogy az immunemlékezés miként maradhat meg évtizedekig vagy akár az egész életen át.

védekezés záloga. Lényege az emlékező immunsejtek megmaradása, cselekvőképességük megőrzése és jelenlétük a vérkeringésben. Bármelyik védőoltás csak akkor lehet eredményes és időtálló, ha az oltóanyag antigénje tartós immunemlékezés és ellenanyag-képződés létrehozására alkalmas.

Az oltóanyag az izomból azonnal a nyirokcsomókba szívódik, és gyorsan beindítja a természetes és szerzett immunfolyamatokat is. Ekként tehát kiküszöböljük a HPV-knek a hámbeli fertőzéseknél alkalmazott, immunrendszert kijátszó módszereit. A HPV-védőoltás mindkét immunrendszert kifejezetten serkenti a védekezés szempontjából, mégis a semlegesítő ellenanyag termelődése a legjelentősebb.

Az izomba adott HPV-szerű részecskéket (L1-fehérjét) rögvest, az oltás hatására gerjesztődött dendritikus sejtek veszik fel, és szállítják a nyirokcsomókba, elindítva a T-sejt-választ, a sejtközvetített immunfolyamatot. Az oltás csíramentes gyulladást idéz elő, ez serkenti a dendritikus sejteket. A HPV-szerű részecske önmagában is nagyon erős immunhatású (immunogén), következésképpen az immunválasz is kifejezett, és gyorsan zajlik: sok emlékező B-sejt és plazmasejt keletkezik, az ellenanyag-képződés bőséges.

Az első oltásnál az L1-fehérjék még az eredeti B-sejtekhez kötődnek, és mintázzák azok felszíni mIg-jét. Ilyenkor többféle ellenanyag is képződik, amelyek változó erősséggel kötődnek az antigénhez. A második oltásnál már az átalakított, fajlagos B-sejtek kapcsolódnak az antigénhez, és csak az antigént erősen kötők (fajlagos B-sejtek) őrződnek meg, a többi elpusztul. A harmadik oltás még fokozza és finomítja a kiválasztódásnak ezt a folyamatát; ennek eredményeként jóformán csak a HPV-L1-t azonnal és szorosan megkötni képes emlékező B-sejtek és a hosszú életű, nagyon hatásos, fajlagos ellenanyagot képző plazmasejtek tartósodnak.

A HPV-fertőződés kivédéséhez, a megmaradó HPV-fertőzés megakadályozásához az oltással immunizáltakban a HPV-t semlegesítő ellenanyagoknak a nemi szervek nyálkahártyában is jelen kell lenniük, méghozzá jelentős mennyiségben. A szérumban keringő ellenanyagok ugyanis nem képesek semlegesíteni a nemi szervek nyálkahártyáját (hámsejtjeit) fertőző vírusokat. A női nemi szervek nyálkahártyáiba az ellenanyag-molekulák a szérumból jutnak át, többé-kevésbé mennyiségarányosan, vagyis a szérum-ellenanyagszintből következtethetünk a nemi szervek nyálkahártyáiban lévő ellenanyag mennyiségére.

A HPV-k a sejten kívül csak a fertőződéskor és a fertőzött sejtek szétesésekor vannak. A védőoltás hatására keletkező fajlagos ellenanyagok csak ezeket a HPV-eket támadhatják meg, a sejten lévő vírusokat nem. Pontosan még nem ismerjük, hogy a HPV-ellenanyagok miként akadályozzák meg a vírusok sejtbe jutását. A legújabb kutatások kétféle folyamatot ismertek fel:

- az ellenanyagok minden bizonnyal gátolják az alaphártya-sejtek vírust megkötő jelfogóit és ekként a HPV-k kötődését a csupaszvá vált alaphártya sejtjeihez;
- egyidejűleg az alaphártyasejtekhez kapcsolódott, alakját megváltoztató HPV-burokhoz is kötődnek, így tartóztatják fel a HPV-k hámsejtekbe jutását (3).

A HPV-jelfogó kapcsolódásának megakadályozásához több ellenanyag szükséges, mint a vírusok sejtbe jutásának (burok-kötődés) gátlásához.

**ELLENANYAG-KÉPZŐDÉS** Már a legelső oltást követően sok HPV-L1-ellenanyag képződik, mennyiségük a szérumban lényegesen több, mint a természetes HPV-fertőzések után. Ennek oka az utóbbiak természetében rejlik: Az alapsejtekbe jutott vírusok, miután lényegesen nem befolyásolják azok működését, a sejtekben úgymond „elbújhatnak az immunrendszer elől”. Nem okoznak az immunrendszert sarkalló gyulladást sem, ennek következtében a méhnyak antigén-bemutató sejtjeinek (Langerhans-sejtek, macrophagok) működése is gyenge. A szétesett sejtekből kiszabaduló vírusok azonnal újabb sejtekbe hatolnak, vagyis az immunsejtekkel csak a hámsejtekkel érintkeznek. Ilyenformán a vírusantigének nem vagy alig jutnak a nyirokkeringésbe és a nyirokcsomókba, az immunfolyamatok keletkezésének helyére. Mindazonáltal a szervezetben a HPV-fertőzéseknel mégis kialakul immunválasz, képződik ellenanyag, de ez jóval visszafogottabb.

Az izomba fecskendezett HPV-szerű részecskék viszont azonnal bekerülnek a vér-nyirok keringésbe, kifejezett kapcsolatba lépnek az immunsejtekkel, következésképpen számottevő ellenanyag gyakorlatilag mindenkinél termelődik: az ellenanyag-negatívak mind pozitívvá válnak (seroconversion).

Az ellenanyagszint mindegyik oltás után tetemesen emelkedik, akár több mint százszorosan is meghaladja a HPV-fertőzést követő ellenanyag-képződés mértékét. Egy-két hónappal a harmadik oltás után éri el a legmagasabb értéket (csúcserték), majd folyamatosan csökken 1–2 évig, és szokásosan alacsonyabb, de az eredeti értékekhez viszonyítva még mindig legalább tízszer magasabb szinten állandósul, legalábbis AS04-t tartalmazó oltásokat követően. A csak alumíniumsóval kiegészített oltások után csupán a HPV16-ot semlegesítő antitestek szintje marad ezen a szinten, a HPV18, -11, -6 szérumszintje lecsökken, legtöbbször a HPV-fertőzést követő értékekre (4).

Az ellenanyagok mennyiségének alakulása tükrözi a plazmasejtek képződését és működését. Az oltásokat követően, sok, ám zömében rövid életű plazmasejt alakul, és termel ellenanyagot. Egyúttal azonban létrejönnek hosszú életű plazmasejtek is, az oltások ismétlésével több és több, ezek többsége el is jut és tárolódik a csontvelőben, miközben folyamatosan képeznek ellenanyagot, és így biztosítják a szérum állandósult ellenanyagszintjét.

Ismételt antigénhatásra (HPV-fertőződés) az ellenanyagszint hirtelen megugrik, akár a csúcsertéknél is magasabbra, utalva a plazmasejtek sokaságának újraképződésére, az immunemlékezés megőrzésére, azaz az oltás tartós védőhatására. A HPV-védőoltás már véd az első adag beadását követően is, mivel azonnal és jelentős mennyiségben képződnek a semlegesítő ellenanyagok; ez a három részlet beadása alatti (hat hónap) esetleges HPV-fertőzések kivédése szempontjából lényeges.

Mivel a HPV-oltás 7–8 éve kezdődött, a követési ideje is leghosszabb 8 év. Ez alatt a beoltottak csaknem mindegyike ellenanyag-pozitív maradt. A 7–8 éves megfigyelési időből évtizedekre előre nem következtethetünk, de az ellenanyag szérumszintjeinek alakulása alapján végzett számítási módsze-

rekkel arra az eredményre jutottak, hogy például a kéttámadású védőoltások hatására még 50 év után is mérhető ellenanyag lesz a szérumban (5).

Nagyritkán előfordult, hogy évekkal az oltás után az ellenanyag mennyisége a szérumban lecsökkent az eredeti szintre vagy éppen a mérésküszöb alá, ám ezeknél a nőknél is megmaradt a védőhatás (6–7).

Az ellenanyagszint a kora tizenéveseknél (9–15 év) a legmagasabb, a fiatalabbaknál általában több semlegesítő ellenanyag képződik, mint az idősebbeknél. Megfigyelték azt is, hogy a szérumszint a 9–11 éves életkorban nem változik, a 12–13. életévben – a serdülés kora – ellenben meredeken esik (8).

**AZ EMLÉKEZŐ B-SEJTEK KÉPZŐDÉSE** Az ASO4-et tartalmazó HPV-oltásoknál nemcsak az ellenanyagok szérumszintje nagyobb lényegesen, és marad emelkedett tartósabban a csak alumínium-hidroxidot tartalmazó oltásokkal összehasonlítva, hanem az emlékező B-sejtek képződése is alapvetően fokozottabb. A Cervarix adásakor az emlékező B-sejtek a szérumban is találhatóak, legtöbb a harmadik oltás után (9). Ebből is látszik, hogy a HPV-védőoltás hathatósan fokozza mind a két immunválaszt.

**ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATOK** A kétféle védőoltás (Cervarix, Gardasil) immunhatását 18–45 éveseknél hasonlították össze véletlenbeválasztásos vizsgálatban, és az eredményeket korcsoportok szerint értékelték (10). Mérték a szérum és a méhnyaknyák ellenanyagszintjét és az emlékező B-sejt mennyiségét hét hónappal az első oltást követően. Az ellenanyag-negatív nők két kivétellel (27, 35 éves nő a Gardasil-csoportban) ellenanyag-pozitívak lettek; a szérumátváltozás (szerokonverzió) aránya 98% volt. A HPV16-ot semlegesítő ellenanyag szérumszintje a Cervarix-csoportban, mindegyik korosztályban átlagosan 2,3–4,8-szor volt nagyobb, a HPV18-é pedig 6,8–9,1-szer. A szerzők összegezve megállapítják, hogy a Cervarix minden esetben, a kortól és a korábbi HPV-fertőződés előfordulásától függetlenül, erősebben serkentette az ellenanyag-képződést, mint a Gardasil. Ugyanezt figyelték meg a méhnyakváladékban lévő ellenanyagokra és a keringő emlékező B-sejtekre vonatkozóan is. A különbség hátterében az ASO4-adalék immunválaszt tetéző hatása áll. Nem tudjuk a fokozottabb immunválaszt jelentőségét, de jó okkal feltételezhető, hogy az immunvédekezés évtizedek távlatában tartósabb lesz a Cervarix-oltást kapóknál. Ezt eldönteni azonban a jövő vizsgálatait fogják.

Megjegyzés: az irodalmi adatok elemzésekor, az ellenanyagszintek összevetésénél feltétlenül számításba kell venni a különböző vizsgálatokban alkalmazott módszereket is, mert nem szabványosítottak. A különböző mérőeljárások (ELISA, Luminex-assay stb.) nem ugyanazt az ellenanyagot mérik, következésképpen eredményeik sem vehetőek össze.

**ÖSSZEGEZÉS** A HPV-oltás védőhatásának leginkább meghatározó eleme, minden bizonnyal, a semlegesítő ellenanyag; hatásának erőssége és tartóssága egyenes arányban van az ellenanyagok szérumban lévő mennyiségével. Mindamelllett tisztázatlan az a

legkisebb ellenanyagszint, amely még véd, illetőleg az hogy az ellenanyag-negatív (szeronegatív) egyéneknek miként érvényesül a védőhatás. Feltételezhető, hogy az utóbbiak szérumban mégiscsak van semlegesítő ellenanyag, de ez nem mutatható ki a vizsgáló módszerekkel.

A védelem tartóssága és hathatós bevetése ismételt fertőződéskor az immunemlékezéstől függ; ez az emlékező B-sejtekre és a hosszú életű plazmasejtekre alapozott. Az előbbieket a lépben és más nyirokszövetekben, az utóbbiakat a csontvelőben telepednek meg.

**KERESZTVÉDELEM** A keresztvédelem olyan immunválasz, amely nemcsak az oltóanyagban lévő, hanem más HPV-k fertőzéseitől is véd. Ebben is a semlegesítő ellenanyagok és az emlékező B-sejtek vesznek részt.

A HPV-fertőzésekben csaknem kizárólag fajlagos – csak az adott HPV-vel szemben hatásos – ellenanyag termelődik. Ezzel szemben az oltásra keletkező ellenanyagok szokásosan többfélék, mivel a beadott L1-fehérjék többféle antigén-meghatározót hordoznak, az immunrendszer pedig ezek majd mindegyikével szemben képez B-sejteket, plazmasejteket, azok meg ellenanyagot, vélhetőleg a fokozott immunválaszt követően. A vírusrészek hatására tehát különböző B-sejt-népességek (polyclonal response) és semlegesítő ellenanyagok alakulnak ki.

Az L1-fehérjék antigén-meghatározóinak immunserkentő hatása különböző; egy-kettő közülük kiemelkedően hatásos, ezeket nevezzük immunodominant, magyarul immunirányító antigéneknek. Az immunirányító antigének fokozzák legerősebben a B-sejtek képződését – a B-sejt-halmazokban ezek vannak legtöbbször –, és mindig fajtaazonos ellenanyagot mintáznak. Az L1-molekulák gyengébb antigénjeire keletkező B-sejtek (B-sejt-alnépesség [szubpopuláció]) és ellenanyagok között vannak más (nonvaccine type) HPV-knek az L1-fehérjéin jelen lévő antigén-meghatározókkal kapcsolatba lépők is. Így jön létre a keresztvédelem. Ez utóbbi ellenanyagoknak a mennyisége a szérumban egy-két nagyságrenddel kevesebb, mint a fajtaazonos ellenanyagoké. Következésképpen a keresztvédelem is elmarad a fajlagostól.

Közös (a törzsfajlásban megőrzött) antigén-meghatározók az egymáshoz közeli, úgymond az „egy HPV-családba” tartozó HPV-k L1-fehérjéin találhatóak, ezért a keresztvédelem is jószerivel csak az oltásban lévő (vaccine-matched HPV, vaccine type) HPV-hez közeli HPV-kre terjed ki. Ilyen közeli antigének találhatóak a HPV16-on és -31-en vagy a HPV18-on és -45-ön stb. Az oltásban nem lévő HPV-eket semlegesítő ellenanyagokat az angol nyelvű irodalomban cross-reactive, cross-neutralizing antibodies kifejezésekkel jelölik, magyarul a kereszttellenanyagok megnevezést használhatjuk.

A keresztvédelem mértéke egyénenként változhat, mert az ellenanyag képződését az egyén immunrendszere (például a fő



hisztokompatibilitási együttes formája, haplotípusa) is befolyásolja. Az is előfordulhat, hogy egyáltalán nem jön létre keresztvédelem.

Ellentétben az oltással, a HPV-fertőzéseknel az immunválasz annyira csekély, hogy csupán az immunirányító antigén-meghatározók hatása érvényesül, legalábbis a szérumban csak az azokra fajlagos ellenanyagok mutathatók ki; ezért nincs keresztvédelem.

Hasonlóan a fajlagos immunvédelemhez, a sejtközvetített immunfolyamatok a keresztvédelemben is közvetlenül, tehát nemcsak az ellenanyagokon keresztül vesznek részt. Ennek hátterében szintén a közeli HPV-k L1-fehérjéin lévő azonos (megőrződött), sejtközvetített immunfolyamatokat, például CD8+ T-sejtes választ kiváltó antigén-meghatározók állnak.

Megjegyzések: A semlegesítő ellenanyagok hatásmódjuk szerint kétféleképpen lehetnek: többféle HPV-fajtát egyformán vagy egyfélével erősen, más fajtákat csak alig vagy egyáltalán nem semlegesítő ellenanyagok (11).

Többnyire az ún. szerkezeti (conformational) antigén-meghatározók váltanak ki ellenanyag-képződést, mivel a T-sejtek nem a bennük lévő atomok szerint, hanem azok térbeli elhelyezkedése alapján ismerik fel ezeket. Rendszerint az ún. lineáris epitopok indítják el a sejtközvetített, így a CD8+ T-sejt-választ; ilyenkor a T-sejtek az antigént képező atomokat vagy azok egy részét azonosítják, térbeli szerkezetüktől függetlenül.

A keresztvédelemről a két és négy támadáspontú oltásoknál is beszámoltak. Összesítve megállapítható, hogy a védőoltás csökkentette a HPV31 és -45 okozta CIN/AIS kialakulását 50%-kal, a HPV33, -52 és -58-fertőzésekkel összefüggőket 30%-kal, jóllehet az adatok eléggé szórta, főleg az oltás fajtája szerint. A négy támadáspontú oltásoknál, a HPV31 és -45 által okozott elváltozásokat együtt elemezve 40%-os védelmet, a HPV31, -33, -45, -52, -58 okozta szövetátalakulások együttesével szemben 25%-os védelmet állapítottak meg. Statisztikailag szignifikáns védelem (46,2%) azonban csak a HPV31-gyel szemben alakult ki (12). A keresztvédelem az AS04-et tartalmazó oltásoknál mindig kifejezettebb volt (11). LSIL miatt beutalt, 15–25 éves, HPV16/18-DNS- és ellenanyag-negatív nő vizsgálata szerint az oltás a HPV16, -18, -31, -33, -45 és -51 által együtt okozott CIN2+-elváltozásoktól lényegesen (statisztikailag szignifikánsan), a HPV16/18-cal és a HPV31/45-tel kapcsolódó betegségektől pedig teljesen megóv (13). A HPV31, -33, -45, -52 és -58 fertőzéseket együtt elemezve ~70%-osnak találták a védelmet. *Romanowski* (13) a HPV-fajtákat figyelmen kívül hagyva is értékelték a CIN3 kivédésére vonatkozó adatokat. Megállapították, hogy a két összetevőjű védőoltás 93,2%-ban megakadályozta a CIN3 keletkezését, ami a keresztvédelem hatékonyságát bizonyítja. Ezekben az esetekben ugyanis a HPV16/18 okozta fertőzések aránya legfeljebb 60–70% lehetett. A négy összetevőjű védőoltás csak 43%-ban volt hatásos a CIN3 kivédésében. A szerzők arra is felfigyeltek, hogy az AS04-t tartalmazó oltást kapottaknál 33%-kal ritkábban kellett méhnyakműtétet végezni.

A jövő védőoltásainak egyik legfontosabb célja, hogy amennyire csak lehet, megvédjen mind a 20 veszélyes HPV, de leg-

alábbis a HPV16-on és 18-on kívül a HPV31, -33, -35, -45, -52 és -58 általi fertőzéstől (14). Az ún. második nemzedékű védőoltások egyik fajtája tartalmazza az L2-fehérjét is, amellyel az ellenanyag-képződés jóval szerényebb, de sokrétűbb: számos más HPV-fajttával szemben is keletkezik ellenanyag, ezért bizonyára kiterjedtebb lesz a keresztvédelem is, mint az L1-antigénél. Mások a DNS-alapú oltóanyagot dolgozzák; ez olyan módosított DNS-szakasz alkalmazása, amely több HPV-fajttára fajlagos L1-fehérjét kódol. A klinikai vizsgálatokig még hosszú az út: a legnagyobb nehézség az oltások enyhe immunizáló képessége.

**A RÁKELŐZŐ ELVÁLTOZÁSOK ÉS A RÁK KELETKEZÉSÉNEK MEGAKADÁLYOZÁSA** Már az első-harmadik szakasz (fázis 1–3), majd a véletlenbeválasztásos vizsgálatok sokasága is igazolta a HPV-oltás védőhatását. Ezek többségét korábban részletesen ismertettem (1), az alábbiakban csak összesítések és az elmúlt években közreadott tanulmányok tárgyalására szorítkozom.

A PATRICIA-nak nevezett vizsgálatban a két támadáspontú oltást alkalmazták. Végső elemzés szerint ez a védőoltás kivédte a 15–25 éves lányoknál a HPV16/18 okozta CIN2-t 97,7%-ban, a CIN3-at pedig 100%-ban, vagyis hatásos volt a már nemi életet élőknel is ().

*Stanley* (9) foglalta össze az utóbbi évek véletlenbeválasztásos vizsgálatainak eredményeit, és megállapította, hogy a négy támadáspontú oltás véletlenbeválasztásos vizsgálatainak összesített (20 583 nő, négyéves követési idő) eredménye szerint ez az oltás is közel 100%-ban kivédi a HPV16/18 okozta CIN- és AIS-elváltozásokat.

Elsőként *Kautsky és munkatársai* (16) bizonyították az oltás alkalmazhatóságát 2002-ben. A szerzők véletlenbeválasztásos, kettősosvak, álgógyszerrel (placebóval) ellenőrzött, HPV16-L1-vizsgálatról (egy támadáspontú oltás) számoltak be. A kísérletben 2392 önként vállalkozó, HPV16-negatív, 16–23 éves nő vett részt. Csak az ellenőrző – oltást nem kapott nők – csoportjában alakult ki HPV16-fertőzés és CIN: az oltás tehát 100%-os biztonsággal kivédte a HPV16-fertőzést. Ebben a sorozatban is megerősítették az oltások nagymérvű immunogenitását és biztonságát. A tanulmányt folytatták 8,5 évvel az első oltást követően 290 résztvevő bevonásával. Az oltottak között nem alakult ki egyetlen CIN sem.

**A VÉDŐHATÁS IDŐTARTAMA** Erre nem adhatunk igazi választ, hiszen a HPV-védőoltás alkalmazása csupán szűk évtizedre nyúlik vissza. Ismeretes, hogy a védőoltások időtartama változó: a hepatitis-B elleni oltás például még 20 év múlva is véd, ugyanakkor a DTP-oltásnál már 5–10 év után emlékeztető oltást kell adni. Bizonyos, hogy a kétösszetevőjű oltóanyag több mint 6 éven át, a négyösszetevőjű 5 éven át véd a HPV16/18 fajtához köthető méhnyakelváltozások ellen. Hogy ez a további évek múltával is így lesz-e, a jövő kérdése; számítási minták valószínűsítik legalább 20 évig tartó védettséget (13). Egyszerűbb

lenne képet alkotni a védettségről, ha ismernénk védettséget jelző immunmutatót, ám ilyet még nem azonosítottak.

A hatékony ellenanyag-képződés messzemenően a B-sejtek emlékezésének megmaradásától függ (3. szövegtábla), ezt azonban nem tudjuk közvetlenül vizsgálni. Kétségtelen, hogy a HPV-szerű részecskék hathatósan serkentik az emlékező B-sejtek keletkezését, ez pedig arányos az emlékezés időtartamával. A hosszú ideig tartó védelem tehát elméletileg is nagyon valószínű.

Felderítetlen, hogy az oltást követő HPV-fertőzés fokozza-e a védettséget, tartható-e „természetes emlékeztető oltásnak”. Az a megfigyelés, miszerint a HPV-fertőzés után az ellenanyagok még tíz év múltával is kimutathatók, nagyon is erősíti ennek a lehetőségét. Az emlékeztető oltás szükségessége sem tisztázott, erre a beoltottak további követése adhat választ.

**MELLÉKHATÁSOK, SZÖVŐDMÉNYEK** A HPV-védőoltásoknak nincs jelentős mellékhatásuk, alkalmanként előfordul túlérzékeny-ség. Egy-két halálesetről a Gardasil adásakor ugyan hírt adtak, de a részletes vizsgálatok kiderítették, hogy ezeket nem az oltás okozta. Általános tünetként keletkezhet hőemelkedés, láz, leginkább mégis az oltás beadásának helyén fordul elő átmeneti bőrpír, az oltás helyén fájdalom, duzzanat, esetleg vizenyő, amelyhez alkalmanként bevérzés is társulhat. A Cervarix alkalmazásakor valamivel gyakoribbak a helyi szövődmények; minden bizonnyal az AS04 járulékos hatása miatt (10). A HPV-védőoltások súlyos mellékhatásáról vajmi ritkán számoltak be, és mivel az oltóanyag nem tartalmaz fertőzőképes vírust, nem okozhat HPV-betegséget.

**SZŰRÉS** A beoltottakat rendszeres szűrése elengedhetetlen, részben mert kialakulhat súlyos elváltozás az oltás alatt már meglévő vagy a védőoltással nem semlegesíthető HPV-fajta okozta fertőzésből; és erre több példa is van. Másrészt nem ismerjük pontosan a védőoltás hatásának időtartamát sem, így előfordulhat, hogy évekkel/évtizedekkel az oltás után a HPV16/18 újra fertőzhet. Amíg elegendő tapasztalatunk nem lesz a védőoltással, addig nem szabad változtatni a szokásos szűrési gyakorlaton.

Kézenfekvő, hogy beoltottak szűrése majd módosul, előreláthatóan ritkábban fogjuk szűrni őket, és a HPV-meghatározás – kivált az oltásban nem lévő fajták keresése – felváltja a ketvizsgálatokat. A HPV16- és 18-fertőzések kiesésével lényegesen csökkeni fog a pozitív sejtletek száma is, olyannyira, hogy már nem fognak megtérülni a szokványos szűrés költségei. Mindazonáltal az oltással és a szűréssel elvileg az összes méhnyakrák kivédhető, de hogy a kettőt miként társítsuk, a következő évtized feladata, és népegészségügyi szervezési kérdés.

**A VEDŐOLTÁS NÉPESSÉGI JELENTŐSÉGE** Világszerte a rákok 12%-a idült vírusfertőzés következménye, a HPV egyedül a rákoknak >5%-át okozza (18). A méhnyakrák a nők második leggyakoribb rákja, évente >500 000 nőben alakul ki, és több mint 50%-uk belehal a betegségbe. Évente 100 000-re becsülik a HPV-fer-

tőzéssel összefüggő egyéb rákok (szeméremtest- és hüvelyrák, végbélrák, hímvesszőrák, száj- és garatüregi rák) előfordulását (19). A föld lakosainak növekedésével a méhnyakrákok száma várhatóan nő, az arány az Egészségügyi Világszervezet felmérése szerint 40% 2020-ra (56% a fejlődő és 11% a fejlett országokban), és ha nem akadályozzuk meg, 2030-ra évi egymillió méhnyakrákkal számolhatunk. Tekintetbe kell venni az egyéb szervi, főleg a száj- és garatüregi HPV-rákok gyakoribb keletkezését is.

A méhnyakrák előfordulását a felmérések leginkább az ún. age-standardized rate (ASR) szerint ismertetik, amely 100 000 nőre vonatkoztatott méhnyakrákot jelent. A méhnyakrákok 80%-a a fejlődő országokban fordul elő, ahol szervezett rákszűrés nincs. Különösen gyakori Latin-Amerikában (ASR 35), a Karib-szigeteken (ASR 33), Közép-Afrika országaiban (ASR 31), Dél- és Délkelet-Ázsiában (ASR 18). A legritkább (ASR 5–10) Európában (kivéve néhány kelet-európai országot), az Egyesült Államokban és Japánban, vagyis ahol a rákszűrés hatékony.

A méhnyakrákban meghaltak megoszlása földrészenként változik, az ötéves túlélés az Egyesült Államokban és Európában az összes méhnyakrákra számítva 60–75%, a fejlődő országokban 50%-nál is kevesebb (20–40%). Miután a méhnyakrák leginkább a fiatal nők betegsége, az ún. életévvesztesség (years of life lost) tetemes.

A méhnyakrák kialakulásának összesített valószínűsége (cumulative risk) 65 éves korig a fejlődő országokban 1,8–3%, a fejlettekben 0,8%, mutatva a megelőzés, a szűrés óriási jelentőségét.

Körülményes felmérni a rákelőző állapotok gyakoriságát, hiszen a betegség nem okoz tüneteket, csak a szűrésen részt vevőknél ismerjük fel azokat. A CIN-ek javarésze is észrevétlenül visszafejldik, és mint a HPV-fertőzések túlnyomó részében, a beteg nem is tud elváltozásáról. A rákelőző állapotok népességi vonatkozásairól a fejlődő országokból szinte nincsenek is adataink. A fejlett országokban a CIN az ivarérett nőknél mindennapos, az Egyesült Államokban évente több mint egymillió nőnél kórisméznak CIN1-t és 500 000-nél súlyos CIN-t (CIN2+) (14).

A fentiekből következik, hogy

- ha az emberiség egészét oltjuk, évenként megelőzhetünk több mint egymillió rákelőző elváltozást/rákot;
- a védőoltás népességi hatását a földrajzi helyzet messzemenően befolyásolja.

A HPV16 és -18 okozza a méhnyakrákok 71%-át, a HPV16, -18, -31, -33, -35, -45, -52 és -58 együtt a 90%-ukért felelős (20).

Összegezve: a HPV-védőoltástól nemcsak a HPV16/18 okozta rákok előfordulásának számottevő csökkenését remélhetjük, hanem más HPV-fajták, mindenekelőtt a HPV31/33/45 által előidézett rosszindulatú elváltozásokét is. Ennek népegészségügyi jelentősége a fejlett és a fejlődő országokban is rendkívüli, talán elképzelni sem tudjuk.

**EGÉSZSÉGSZERVEZÉSI TAPASZTALATOK, IRÁNYELVEK** Mintegy 120 országban engedélyezték már a HPV-védőoltást; Európában legkevesebb 18 ország építette be a HPV-oltást a nemzeti egészségügyi rendszerébe, leginkább az Egészségügyi Világszervezet (WHO) kezdeményezésére. A WHO 2006-ban javasolt világméretű harcot a HPV okozta rákok ellen a HPV-védőoltás bevetésével (21). A 9–13 évesek korosztályának javasolja az oltást, lehetőleg az első nemi kapcsolat előtt, hiszen a védőoltás a HPV-vel még nem fertőzötteknél a leghatékonyabb. Úgy véli, hogy a lakosság beoltása legjobban a HPV-védőoltásnak a nemzeti oltási előirányzatokba való beépítésével oldható meg.

Rövid áttekintést néhány országnak a HPV-oltással kapcsolatos szervezési elgondolásairól a 4. táblázat ad.

#### 4. táblázat A HPV-védőoltás szervezése néhány országban

Ausztriában 2006-tól, Litvániában és Szlovéniában 2009-től oltják a fiatal lányokat.

Belgiumban az Egészségügyi Minisztérium Tanácsadó Bizottsága már 2007-ben javaslatot tett a HPV-oltás bevezetésére. Javasolja a 10–13 éves lányok oltását az iskolarendszereken keresztül, és az utóoltások kiterjesztését 14–15 éves lányokra. Idősebbek beoltására a családorvos tehet javaslatot. Nyomatékkal hangsúlyozza a beoltottak rendszeres szűrését és pontos nyilvántartását.

Olaszország 2008-ban hirdette meg az országos HPV-védőoltás-tervét: minden 12 éves lánynak ingyen biztosítja az oltást. Ezt helyi kezdeményezések kiterjesztették támogatással a 16, nem egy vidéken még a 25 éves korosztályig is. A Nemzeti Oltásszervezet felügyeli a tervezet végrehajtását, és tartja nyilván a beoltottakat.

Az Egyesült Királyság a két támadáspontú oltást (Cervarix) választotta nemzeti védőoltási előirányzataihoz. Az oltásokat 2008 szeptemberében kezdték el, a 12–13 éves lányokat oltják. A felzárkóztató oltásokat 18 éves korig biztosítják. Az Egyesült Királyságban évente 3000 méhnyakrákot kórisméznek, a betegek egyharmada a betegség áldozata lesz. Jelenleg ez a világ legnagyobb nemzeti védőoltási előirányzata.

Hollandia 2009-től szintén a két támadáspontú oltást vezette be: beoltják a 12 éves lányokat, és indítottak felzárkóztató oltástervet is a 13–16 éves lányok részére. Hollandiában évente hétszáz nő betegszik meg méhnyakrákban, és kétszáz belehal betegségébe. Náluk az emlőrákot követően ez a leggyakoribb halált okozó daganat. Ehhez társulnak még a kezelés és a méhnyakrák előállapotaival együtt járó szenvedések, lelki-teszt megterhelések. A nemzeti védőoltási tervtől mindezek lényeges csökkenést várják.

A beoltandóknak Franciaországban, Luxemburgban és Norvégiában 17–30%-a, Dániában és Olaszországban 56–58%-a, az Egyesült Királyságban és Portugáliában 80–81%-a kapja meg a védőoltást (22). Ez is tükrözi a beoltás gyakorlati nehézségeit.

Délkelet-Ázsiában először Malajziában vezették be HPV-védőoltást: minden 13 éves kislányt ingyen oltanak.

Ausztráliában 2007 óta a 12–26 éves lányoknak az állam fizeti a védőoltást. A 12 éves lányokat folyamatosan oltják, a 13–18 évesek elmaradt oltását többé-kevésbé már megadták, a 19–26 évesek oltását a családorvosok kezébe adták. A négy támadáspontú védőoltást választották. A függőlyök előfordulása már az első három évben számottevően csökkent. Remélik, hogy néhány év múlva hasonlóan kevesebb lesz a méhnyakrák is. A beoltottakat nemzeti nyilvántartásba vették.

A védőoltás országonkénti rendszere elég eltérő, mégis egyéges abban, hogy a kora tizenéves lányoknak vagy még fiatalabbaknak javasolják az oltást, és ingyen adják. Általánosan

elfogadott továbbá, hogy a beoltottakat pontosan nyilván kell tartani és követni: az oltás eredményei csak így mérhetőek le. A felzárkóztató oltások irányelveiben is van hasonlóság: 18–25 éves korig mindenki az állam terhére kapja meg utólag a védőoltást. A fiúk beoltása Ausztrália kivételével nem része az oltási terveknek. Egyedileg bírálják el a 25 évnél idősebbek oltását több országban is, és a döntést a családorvosokra bízák. Sehol nem kötik a védőoltást a nemi élethez, és szükségtelennek tartják a HPV-vizsgálatot is. Az egészségügyi felvilágosítás, leginkább mint iskolai tantárgy, nagyon lényeges. A védőoltás nem befolyásolja a rákszűrés nemzeti irányelveit, ezek a beoltottakra ugyanúgy vonatkoznak, mindaddig, amíg elég tapasztalat nem gyűlik össze az esetleges módosításhoz.

Az oltás drága, és ez határt szab népességi alkalmazásának, jöllehet a költségek 15–20 év távlatában minden bizonnyal tetemesen megtérülnek. Az eddigi követési időszak azonban ennél sokkal rövidebb, ezért matematikai mintákkal igyekeztek kiszámítani az oltás költséghatékonyágát, és ebből arra következtettek, hogy a HPV-védőoltás nagyon is gazdaságos; az elmaradt kiadások várhatóan jóval meghaladják a befektetett pénzt. Az efféle számítások óhatatlanul hordoznak hibalehetőséget, csak tényleges adatokkal, sok-sok év múlva alkothatunk valós képet. Hozzátehetném és kérdezem, hogy szükségese-e egyáltalán az ilyen számítások az oltás bevezetéséhez, alkalmazásához, hiszen ez szakmai és nem gazdasági kérdés. Az orvoslás nem üzleti vállalkozás, hanem esküvel megpecselt elkötelezettség a betegek legjobb kezelésére, az egészség megőrzésére. A fejlődő országokban, ahol rákszűrés nem végeznek, a védőoltás „mentőöv”. Óriási a gyógyszercegek felelőssége is: ha jobban előtérbe helyezik a túlzott nyereség helyett az emberi szempontokat, csökkenthetik az oltóanyag árát. Ennek már vannak jelei.

Az ár mellett leginkább az ismeretek hiánya korlátozza a népesség beoltását: fejletlen társadalmakban a beoltandóknak rendre csak töredéke kapja meg védőoltást, ám az arány az ún. fejlett országokban sem 100%, sőt országrészenként is lényegesen különbözhet. Jelentős gátló tényező még a szülők ódzkodása, amely megint a tájékozatlanságból adódik, de lehetnek más akadályok, mint kulturális, vallási és más szokásokból adódók is. Az ismeretterjesztés, a felvilágosítás a sikeres védőoltási tervek Achilles-ina, és a legfontosabb teendők egyike. Eredményes felvilágosításhoz elengedhetetlenek a tömegtájékoztatás eszközei, a társadalmi szervezetek munkája, az iskolai oktatás, szakmai állásfoglalások kiadása stb.

Felvetették, hogy kifizetendő-e, vagy egyáltalán érdemes-e oltási terveket készíteni azokban az országokban, ahol a rákszűrés nagyon hatékony, méhnyakrák alig fordul elő, mint például Finnországban vagy Dániában. A felmérések szerint a válasz igen, a védőoltás ezekben az országokban is előnyös még a női nemi szervi rákok vonatkozásában is (23). Ha hozzáadjuk, hogy az oltással kivédjük más szervek HPV-rákjainak zömét is, még inkább kétségtelenek a nemzeti védőoltási szervezések előnyei.



**ÖSSZEZÉS, GYAKORLATI KÖVETKEZTETÉSEK**

1. A HPV-k kizárólag helyileg, a hámszövetben telepednek meg, és okoznak idült fertőzést gyulladáshoz vezető jelek és a nélkül, hogy a hámszövetet elpusztítanak; következőképpen a fertőzött sejtekben nem képződnek immunserkentő és gyulladáshoz vezető molekulák (citokinek stb.) sem. Visszaszorítják továbbá az interferonok keletkezését és a Langerhans-sejtek működését. A HPV-k a hámsejtekből kiszabadulva helyileg szóródnak, távol az erekől. Ilyenformán a vírusok elkerülnek a vér- és nyirokkeringést, nem jutnak el az immunválasz kialakulásának a helyére, és nem váltanak ki vírusellenes citokinválaszt sem. Ez teszi lehetővé számukra, hogy kijátsszák az immunrendszert, „észrevétlenül” hosszú ideig megmaradjanak, és bőséggel sokszorozódnak.

A védőoltással tulajdonképpen megkerüljük a HPV-k „immunrendszert megtévesztő” életformáját. A dendritikus sejtek az izomba adott L1-vírusrészeket nyomban felveszik, és a nyirokcsomókba viszik, ahol azok erős T-sejtfüggő, B-sejtes immunválaszt váltanak ki: bőségesen képződnek plazmasejtek és ellenanyagok, valamint emlékező B-sejtek.

2. A csaknem egy évtizedes követési idő és a sok véletlenbevételezéses vizsgálat vitathatatlanul tette, hogy a védőoltás gyakorlatilag 100%-ban megakadályozza azokat a HPV-betegségeket, amelyeket az oltásban lévő vírusfajták okoznak, kivált a HPV-vel még nem fertőzötteknél. Ugyanakkor jelentősen véd más, rendre az oltóanyagban lévő HPV-fajta közeli HPV-k okozta elváltozásokkal szemben is. A betegségek elleni védelem azonban csak másodlagos, a HPV-fertőzés megelőzésének az eredménye. Az oltás ugyanis kizárólag a HPV-fertőzéstől – vagy esetleg az ún. alvó fertőzés fellángolásától – véd, zajló HPV-fertőzésre vagy kialakult HPV-betegségekre számottevően nem hat. A semlegesítő ellenanyagok tartóztatják fel a fertőzést: a vírusokhoz kötődve megakadályozzák azok bejutását a hámsejtekbe.

3. Még nem tudjuk a védelem időhosszát, hogy hány évig tart; egy évtizedre vonatkozóan azonban már a megfigyelések szerint is biztosnak mondhatjuk. A további évtizedekre csak számítási minták alapján következtethetünk. Angliában és Ausztráliában az oltás az egész népességre kiterjedő, pontosan adatolt, egészségügyi ellátás. Ezek folyamatos elemzésétől remélhetünk pontos adatokat a védőoltás távoli hatékonyságáról is.

4. Bizonyított, hogy az AS04-adaléket tartalmazó oltóanyagra bekövetkező immunválasz (semlegesítő ellenanyag- és emlékező B-sejt-képződés is) jóval kifejezettebb, mint a csak alumíniumot tartalmazó oltásra keletkező. A fokozottabb immunválasz következményeként a keresztvédelem is jelentősebb – a Cervarix a HPV16, -18, -31, -33, -45 és -51 okozta fertőzésektől is véd –, és minden bizonnyal a védőhatás időtartama is hosszabb, noha az utóbbit még egyértelműen nem ítélték meg.

5. A védőoltás a HPV-vel még nem fertőzötteknél a leghatékonyabb, ezért javasoljuk a kora tizenéveseknek, lehetőleg a

serdülés megindulása és a nemi élet megkezdése előtt. Ámde jótékony hatása a fertőzésen átesetteknél is bizonyított.

A HPV-védőoltás a HPV-fertőzések és következményeik kezelésére nem alkalmas. Elviekben ugyan valószínű, hogy a védőoltás valamelyest tompítja a meglévő fertőzést, de meg nem gyógyítja. Az oltás tehát a fertőzötteknél is inkább előnyös, mintsem hátrányos, következőképpen a HPV-fertőzöttség alatt is bármikor adható, tudva, hogy csak az újabb fertőzésektől óv.

6. A beoltandók – kiskorúaknál a szüleik – megfelelő tájékoztatása és beleegyezése az oltásba elengedhetetlen, de a hivatalos nyilatkozat („Megfelelő tájékoztatás utáni beleegyező nyilatkozat”) szükségességéről minden ország maga dönt. Nélkülözhetetlen a beoltottak nyilvántartása, ám adataik bizalmasak, az oltás ténye az orvosi titoktartás része. Ezt figyelembe véve foganatosítottak nemzeti nyilvántartást több, gazdaságilag fejlett országban is.

7. A várandós nők HPV-oltásával alig van tapasztalatunk: náluk érhetően nem végeznek tervezett vizsgálatokat, csupán a véletlenül beoltott állapotosok megfigyeléseire támaszkodhatunk. Nem adtak hírt gyakoribb vetelésről, fejlődési rendellenességekről, az esetszám azonban nagyon kicsi bármiféle megalapozott következtetés levonására. Óvatosságból állapotosoknak ne adjunk oltást, a megkezdett oltásortozatot inkább a szülés utánra halasszuk, és az eredeti sorrend szerint folytassuk. Akik néhány hónapon belül babát szeretnének, jobb, ha csak a szülés után kezdjük az oltást. Gyermekágyasok oltása nem ellenjavallt, jóllehet kellő adat erről sincs. Nem tudjuk, hogy antigén vagy az ellenanyag átjut-e az anyatejbe.

8. Az oltás biztonságos, ritkán okoz átmeneti, helyi kellemetlenségeket. Ne adjunk oltást lázas betegeknek, az oltóanyaggal szemben érzékenyeknek és véralvadási zavarban szenvedőknek, ha a vérzés veszélye fennáll.

9. Továbbra is változatlanul kell szűrni a beoltottakat, már csupán azért is, mert a HPV-oltás nem óv meg teljesen a méhnyakráktól sem. Ez a gyakorlat a jövőben minden bizonnyal változni fog.

10. A HPV-védőoltás társadalmi jelentősége felbecsülhetetlen, mivel a HPV-védőoltás hathatósan véd a méhnyak-, a szeméremtest- és a hüvelyrákok többségével szemben. Hozzátehetjük még, hogy minden bizonnyal csökkenti a végbél-, a hímvessző- és a száj-garat üregi rákok előfordulását is. Joggal mondhatjuk tehát, hogy a védőoltás kifejlesztése korunk egyik legnagyobb vívmánya. A négy támadáspontú oltás ezen kívül a függőlyök 80%-ával szemben és a nagyon ritka gégeszemölcsösség ellen is védelmet nyújt.

11. A HPV népbetegség, eredményes küzdelem ellene csak a női lakosság teljes beoltásával lehet. Ez viszont kizárólag

a népegészségügyi oltásterv keretében oldható meg, a HPV-védőoltás népegészségügyi kérdés. A 9–13 éves lányok beoltása mellett a felzárkóztató oltások is lényegesek: célszerű utólag beoltani a 25 évesnél fiatalabbakat. A 25 év felettiek oltása egyedi mérlegelés tárgya, de állami támogatással javasolt, jól lehet hatékonyságáról még nem tudunk eleget. A HPV-védőoltás hazai népegészségügyi felkarolása nem halasztható tovább, késleltetése egészségügyi rövidlátás, pénzügyi nem menthető. Az emberi szenvedésnek gátat vetni minden nemzet egészségpolitikájának alapvető kötelessége, akkor is, ha az eredmény 15–20 év messzeségben válik nyilvánvalóvá.

A fiúk oltásának jelentőségéről nincs elég tapasztalatunk. A rózsahimlő- (rubeola) oltás tapasztalatai szerint azonban nagyon is célszerű az ő beoltásuk is. A rózsahimlő is túlnyomórészt lányokat fertőz, ennek ellenére visszaszorítani a betegséget csak a fiúk egyidejű beoltásával sikerült. A HPV fertőzi a férfiakat is, következésképpen a HPV-fertőzés elviekben is csak a fiúk-lányok beoltásával szüntethető meg, de erről csak sok év után nyerhetünk valós képet. A férfi-férfi kapcsolatban veszélyeztetettek végbélrákja is csak a férfiak oltásával előzhető meg.

12. Semmilyen megelőzési kezdeményezés nem lehet sikeres az emberek, a társadalom megfelelő tájékoztatása nélkül. A HPV-fertőzések gyakoriságáról, természetéről, kapcsolatáról a rákos betegségekkel, a megelőzés lehetőségeiről stb. folyamatosan tájékoztatni kell a társadalom széles tömegeit, az iskolásokat kiemelten. Az elemi iskolákban az egészségvédelem oktatása a felnövő nemzedék egészségének kulcsa. Nagyon fontos az orvosok, egészségügyi dolgozók megfelelő és folyamatos képzése is.

**ZÁRÓGONDOLAT** Az elmúlt 20 év a rákgyógyászat legdicsőbb két évtizedeinek egyike: a HPV rákkeltő hatásának felfedezésétől a védőoltás megszületéséig vezetett. A HPV-védőoltás orvostörténeti esemény, a jövő egyik legjelentősebb fegyvere a rák elleni küzdelemben, és messzemenően nemcsak a nemi szervi rákokkal szemben. Hiszem, legalábbis bízom hinni, hogy a daganatok elleni védőoltások hosszú sora követi, és talán egyszer a rák is úgy vérzik el, mint a fertőző ragályok, járványok az elmúlt századok alatt.

A gyógyító oltás még várat magára, hosszú évek szükségesek, amíg szokványos kezeléssé válik.

## IRODALOM

1. Bősze P. Az emberi papillomavirus elleni oltás (HPV-oltás): orvostörténeti esemény. *Nőgyógy Onkol* 2009;14:152–62.
2. Shope RE. Immunization of rabbits to infectious papillomatosis. *J Exp Med* 1937;65:607–24.
3. Stainly Immune responses to genital HPV infection and prophylactic vaccine. *J reprod Immunol* 2009;81:132–3.
4. Olsson S-E, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm CH, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic

quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25:4930–9.

5. David MP, Van Herck K, Hardt K, et al. Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: modelling of sustained antibody responses. *Gynecol Oncol* 2009;115:51–6.

6. Jura AE, Kjaer SK, Wheeler CN, et al. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2008;26:6844–51.

7. Romanowsky B, de Borja PC, Naud PS, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of randomized placebo-controlled trial up to 6.4 years. *lancet* 2009;374:11975–85.

8. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce e, et al. Safty and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *pediatr Infect Dis J* 2007;26:201–9.

9. Stanly M. Potential mechanisms for HPV vaccine-induced long-term protection. *Gynecol Oncol* 2010;118:S2–S7.

10. Einstein MH, Baron M, Levin ML, et al. Comparison of the immunogenicity and safty of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccine in healthy women aged 18-45 years. *Human Vaccines* 2009;5:1–15.

11. Christensen ND, Bounds CE. Cross-protective responses to human papillomavirus infection. *Future Virol* 2010;5:163–74.

12. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV: types 6, 11, 16, and 18) L1 virus particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2008;199:926–35.

13. Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: Review of currently available vaccines. *Human Vaccines* 2011;7:2:1–9.

14. de Sanjose S, Quint WGV, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* DOI:10.1016/S1470-2045(10)70230–8.

15. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301–14.

16. Kautsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of papillomavirus type 16 vaccine. *NEJM* 2002;347:1645–51.

17. Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP, et al. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine* 2009;27:5612–9.

18. Parkin D. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J cancer* 2006;118:3030–44.

19. Chaturvedi AK, Beyond cervical cancer: burden of other HPV-related cancers among men and women. *J Adolesc Health* 2010;46(4 suppl):S20–6.

20. Silvia de S, Wim GVQ, Laia A, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncology* 2010;11:1048–56.

21. WHO U. Preparing for the Introduction of HPV vaccines, Policy and Programme Guidance for Countries 2006.

22. Dorleans F, Giambi C, Dematte L, et al. The current status of introduction of human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe.: first results of the VENICE2 2010 survey. *Eur Surveill* 2010;15:19730.

23. Torvinen S, Nieminen P, Lehtinen M, et al. Cost effectiveness of prophylactic HPV 16/18 vaccination in Finland. results from a modelling exercise. *J Med Econ* 2010;13:284–94.