

Ιδιαιτερότητες της ανοσιακής απάντησης στην HPV λοίμωξη

Ε. Παπαδοπούλου-Αλατάκη

2

Οι ιοί των θηλωμάτων αποτελούν μια ομάδα DNA ιών που προκαλούν θηλώματα στα ανώτερα θηλαστικά και στον άνθρωπο. Οι ιοί του ανθρώπινου θηλώματος (HPV) διακρίνονται σε αυτούς που προσβάλλουν το δέρμα και προκαλούν δερματικές βλάβες και σε αυτούς που προσβάλλουν τους βλεννογόνους και προκαλούν κονδυλώματα (1).

Η HPV οικογένεια περιλαμβάνει πάνω από 100 τύπους, 35-40 από τους οποίους έχουν ιδιαίτερο τροπισμό στο επιθήλιο του γεννητικού βλεννογόνου. Από αυτούς, οι HPV 6,11 ευθύνονται για το 90% των γεννητικών κονδυλωμάτων (2, 3). Υπάρχουν όμως και ογκογόνα στελέχη, όπως οι HPV 16 και 18, που ευθύνονται για το 71,5% του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας καθώς και άλλοι ογκογόνοι τύποι (HPV 31, 33, 35, 45, 52, 56) που ενοχοποιούνται για το υπόλοιπο 28,5% του τραχηλικού καρκίνου (4).

Αποτελεί ο HPV τον απόλυτο ενεργοποιητή του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας; Τι είναι αυτό που καθιστά αυτόν τον μικρό, αλλά ευρέως διαδεδομένο ιό, τόσο αποτελεσματικό καρκινογόνο ;

Μηχανισμός HPV μόλυνσης

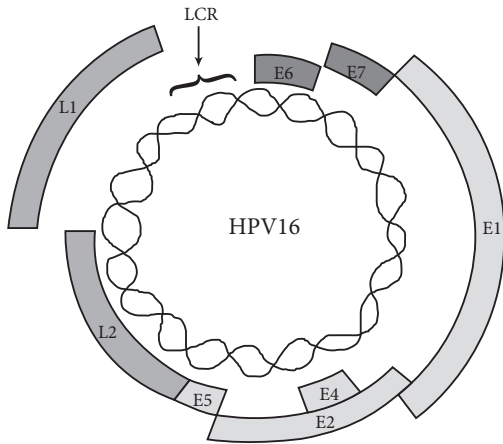
Ο ιός εισέρχεται μέσω μικροτραυματισμών του επιθηλίου του γεννητικού βλεννογόνου κατά τη σεξουαλική επαφή και εγκαθίσταται στα αναπτυσσόμενα βασικά κύτταρα του επιθηλίου. Είναι αποκλειστικά ενδοεπιθηλιακό παθογόνο με κύκλο αναπαραγωγής απόλυτα εξαρτημένο

από την επιθηλιακή διαφοροποίηση κατά την οποία τα ιϊκά γονίδια εκφράζονται διαφορετικά τόσο ως προς το χρόνο όσο και ως προς το χώρο (5).

Ο υποδοχέας για την είσοδο του HPV στα βασικά κύτταρα δεν έχει ακόμα πλήρως ταυτοποιηθεί. Για τη διευκόλυνση της προσκόλλησης και της εισόδου του ιού, παίζουν ρόλο οι α6 ιντεγκρίνες. Δύο μόρια από την οικογένεια των α6β1 και α6β4 ιντεγκρινών, τα οποία εκφράζονται στην επιφάνεια των βασικών κυττάρων, φαίνεται ότι βοηθούν στη διείσδυση του ιού στο γεννητικό σύστημα (6).

Κύκλος HPV λοίμωξης

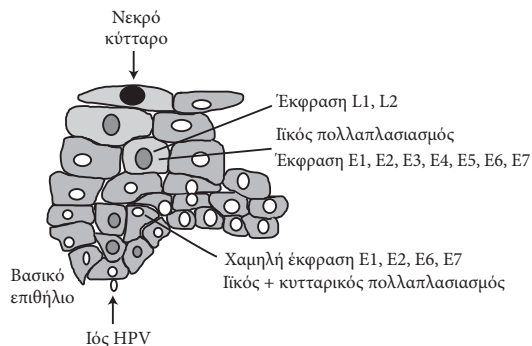
Ο HPV είναι ένας μικρός ιός που κωδικοποιεί μόνο 8-9 γονίδια. Επομένως εξαρτάται απόλυτα από τις πρωτεΐνες του ξενιστή προκειμένου να ολοκληρώσει έναν αποδοτικό κύκλο ζωής. Λοίμωξη και ιϊκή ανάπτυξη εξαρτώνται από το πλήρες πρόγραμμα της διαφοροποίησης του κερατινοκυττάρου. Ο ιός προσβάλλει πρωταρχικά τα βασικά κύτταρα, αλλά εκφράζει υψηλά επίπεδα ιϊκών πρωτεϊνών στις ανώτερες στοιβάδες του επιθηλίου. Δύο από τις μη δομικές ή πρώιμες πρωτεΐνες (E1 και E2) έχουν ως αποστολή την αντιγραφή και την DNA μεταγραφή (Εικ. 1). Οι υπόλοιπες πρώιμες πρωτεΐνες αλληλεπιδρούν με τις κυτταρικές πρωτεΐνες του ξενιστή, με σκοπό την ενίσχυση του ιϊκού γενώματος και το σχηματισμό του ιϊκού καψιδίου. Η E4 φαίνεται ότι διακόπτει εν μέρει το



Εικόνα 1. Πυρηνικές πρωτεΐνες: E1 – E7, καψιδικές πρωτεΐνες: L1 –L2

στρώμα της κερατίνης, ενώ η E5 εγκαθίσταται στα τμήματα της κυτταρικής μεμβράνης. Οι E6 και E7 πρωτεΐνες θεωρούνται οι ογκογόνες πρωτεΐνες του ιού, οι οποίες, μαζί με τις καψιδικές πρωτεΐνες L1 και L2, εκφράζονται στην επιφανειακή στοιβάδα (Εικ. 2) (7).

Σε μια οξεία λοίμωξη τα ιικά γονίδια δεν εκφράζονται στα βασικά και παραβασικά κύτταρα, παρά μόνο όταν τα κύτταρα του ξενιστή έχουν φθάσει σε ένα τελικό στάδιο διαφοροποίησης. Αντίθετα, σε μια χρόνια HPV λοίμωξη οι E6 και E7 εκφράζονται σε πολύ χαμηλά επίπεδα στα διαιρούμενα κύτταρα του βασικού επιθηλίου. Η ογκογονική τους έκφραση αναβαθμί-



Εικόνα 2. Κύκλος της φυσικής HPV λοίμωξης

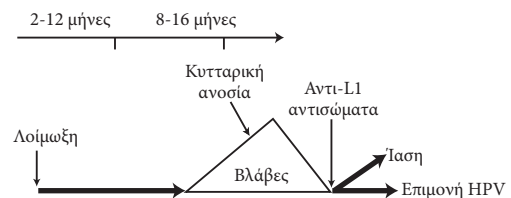
ζεται στα διαφοροποιημένα κύτταρα πάνω από το βασικό επιθήλιο μέχρι την πλήρη κατάληψη του επιθηλίου (8). Τότε, τα «φορτωμένα» με τον ιό HPV κερατινοκύτταρα αποπίπτουν από φυσικά αίτια χωρίς να προκαλέσουν φλεγμονή και συναγεμό προς το ανοσιακό σύστημα.

Φυσική πορεία της HPV λοίμωξης

Ο χρόνος από τη λοίμωξη μέχρι την έκλυση του ιού είναι περίπου τρεις εβδομάδες, χρόνος που απαιτείται για την πλήρη διαφοροποίηση του κερατινοκυττάρου. Η περίοδος μεταξύ λοίμωξης και εμφάνισης των βλαβών ποικίλλει ευρέως, από εβδομάδες έως μήνες. Το γεγονός αυτό αποτελεί ένδειξη ότι ο ιός μπορεί αποτελεσματικά και επί μακρόν να αποφεύγει το ανοσιακό σύστημα.

Οι περισσότερες από τις HPV λοιμώξεις ιώνται. Το 70-90% των προσβεβλημένων γυναικών αποβάλλουν τον ιό 12-24 μήνες μετά την προσβολή. Αναπτύσσουν ειδικά εξουδετερωτικά αντί-L1 αντισώματα, προστατευτικά σε επαναλοίμωξη. Αν, ωστόσο, η ανοσιακή απάντηση αποτύχει να ελέγξει τη λοίμωξη, τότε εγκαθίσταται μια επίμονη λοίμωξη, συχνά με τοπικά υψηλά επίπεδα HPV DNA (10-30% των HPV λοιμώξεων καταλήγουν σε χρόνια λοίμωξη) (Εικ. 3) (7).

Ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για την εξέλιξη σε νεοπλασία και καρκίνο του τραχήλου είναι η επίμονη HPV λοίμωξη από έναν υψηλού κινδύνου γονότυπο του ιού. Η εγκατάσταση της χρόνιας λοίμωξης εξαρτάται κυρίως από την ικανότητα του προσβεβλημένου ατόμου



Εικόνα 3. Φυσική πορεία της HPV λοίμωξης

να επιστρατεύσει αποτελεσματική ανοσιακή απάντηση στον HPV, αλλά και από τους μηχανισμούς διαφυγής του ιού από το ανοσιακό σύστημα.

Μηχανισμοί ανοσοδιαφυγής του HPV

Γιατί το ανοσιακό σύστημα αγνοεί ή αποτυγχάνει να εντοπίσει την HPV λοίμωξη επί μακρό χρονικό διάστημα;

Η HPV λοίμωξη είναι αποκλειστικά ενδοεπιθηλιακή και, θεωρητικά, η HPV εισβολή θα έπρεπε να εντοπίζεται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα του επιθηλίου (Langerhan cells: LCs). Το ενεργοποιημένο LC θα έπρεπε να μεταναστεύσει προς το λεμφαδένα και να παρουσιάσει το αντιγόνο στα αδρανή T λεμφοκύτταρα, τα οποία μετά τη διαφοροποίησή τους θα επέστρεφαν στην εστία της φλεγμονής για να καταστρέψουν τα φλεγμαίνοντα κερατινοκύτταρα. Αυτό όμως δεν συμβαίνει και οι μηχανισμοί αποφυγής του HPV από την ανοσιακή επιτήρηση είναι οι εξής:

Μη ειδική ανοσιακή απάντηση

Το γυναικείο γεννητικό σύστημα διαθέτει πολύ λίγα λεμφοξίδια, τα οποία θα έπρεπε να αποτελούν τα σημεία της επαγωγικής δράσης του MALT (Mucosa associated lymphoma tissue).

Αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα

Κύτταρα Langerhans

Τα δενδριτικά κύτταρα ενεργοποιούνται από το μήνυμα της εισόδου των ιϊκών καψιδίων. Όμως τα LCs, αντίθετα με τα άλλα δενδριτικά κύτταρα του στρώματος, δεν ενεργοποιούνται από την ενσωμάτωση των HPV καψιδίων, φαινόμενο που αναστέλλει και την ωρίμανση των LCs, αλλά και την έναρξη ανοσιακής απάντησης κατά των καψιδικών πρωτεϊνών. Κλινικές παρατηρήσεις έδειξαν ότι ο αριθμός των LCs είναι σημαντικά ελαττωμένος στις θέσεις της HPV λοίμωξης (6,7). Αυτή η πτωχή αντιγονο-

παρουσίαση οδηγεί σε μια HPV ειδική κυτταρική ανεργία (9).

Κερατινοκύτταρα

Τα κύτταρα αυτά έχουν τη δυνατότητα να παρουσιάζουν τα ιϊκά πεπτιδία καθώς ο HPV πολλαπλασιάζεται μέσα σε αυτά χωρίς να επάγει τη λύση τους. Ωστόσο, τα κερατινοκύτταρα δεν εκφράζουν HLA τάξης II μόρια καθώς και συνδιεγερτικά B7 μόρια, που είναι απαραίτητα για την ειδική ανοσιακή απάντηση.

Ιντερφερόνες

Ακόμα και επί απουσίας κυτταρόλυσης και κυτταρικού θανάτου, τα HPV κερατινοκύτταρα θα έπρεπε να ενεργοποιήσουν το ισχυρό αντιϊκό αμυντικό σύστημα μέσω της έκκρισης ιντερφερονών τύπου 1. Οι ιντερφερόνες INF-α, INF-β έχουν αντιϊκές και ανοσοδιεγερτικές ικανότητες, δρουν ως γέφυρα μεταξύ της μη ειδικής και της ειδικής ανοσίας και συγχρόνως ενεργοποιούν τα ανώριμα δενδριτικά κύτταρα. Οι περισσότεροι DNA ιοί έχουν μηχανισμούς αναστολής της σύνθεσης ιντερφερόνης και οι ιοί των θηλωμάτων, βεβαίως, δεν αποτελούν εξαίρεση. Όλοι οι υψηλού κινδύνου HPV ιοί καταστέλλουν τη γονιδιακή έκφραση της INF-α. Οι HPV E6, E7 πρωτεΐνες αναστέλλουν την οδό μεταφοράς του μηνύματος των ιντερφερονών, με αποτέλεσμα την καταστολή της έκκρισης INF-α, INF-β.

Κυτταροκίνες

Στην HPV λοίμωξη υπάρχει πολύ μικρή ή καθόλου έκλυση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, οι οποίες είναι εξαιρετικά σημαντικές για τα δενδριτικά κύτταρα προκειμένου να ενεργοποιηθούν και να μεταναστεύσουν προς τον λεμφικό ιστό, αλλά και για την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων και των φυσικών κυτταροκτόνων.

Οι TNFα και TNFβ, παράγοντες νέκρωσης

των όγκων, έχουν μια ισχυρή αντιϊκή και αντινεοπλασματική δράση. Έχει βρεθεί ότι τα HPV προσβεβλημένα κύτταρα δεν είναι ευαίσθητα στη δράση του TNF, κατά τη διάρκεια της νεοπλασματικής εξεργασίας (8).

Ο TGF-β είναι ένας αυξητικός παράγοντας με σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ανοσοκαταστολής. Τα HPV κύτταρα αποκτούν ανοχή στον TGF-β κατά τη διάρκεια της νεοπλασματικής εξεργασίας.

Ειδική ανοσιακή απάντηση

Η πρώτη στρατηγική του HPV προκειμένου να αποφύγει την εντόπισή του από το ανοσιακό σύστημα είναι να διατηρεί «χαμηλό προφίλ».

Ο κύκλος της λοίμωξης του HPV αποτελεί από μόνος του μηχανισμό ανοσοδιαφυγής που εμποδίζει την εντόπιση του ιού από τον ξενιστή, διότι: αφενός μεν η λοίμωξη περιορίζεται στα επιθηλιακά κύτταρα του τραχήλου, αφετέρου δε ο HPV πολλαπλασιασμός δεν προκαλεί κυτταρικό θάνατο, καθώς το κερατινοκύτταρο είναι ήδη προγραμματισμένο να πεθάνει και αυτός ο «θάνατος από φυσικά αίτια» δεν αποτελεί σήμα κινδύνου για το ανοσιακό σύστημα. Δηλαδή, δεν υπάρχει κυτταρόλυση ή θάνατος ως συνέπεια του HPV πολλαπλασιασμού. Ιικά σωματίδια εκλύονται επειδή το προσβεβλημένο με τον ιό κερατινοκύτταρο είναι προορισμένο σε θάνατο και τελικά αποπίπτει μακριά από την ανοσιακή επιτήρηση.

Έτσι, η HPV λοίμωξη δεν συνοδεύεται από φλεγμονή και δεν υπάρχει εμφανές «σήμα» να προειδοποιήσει το ανοσιακό σύστημα για την παρουσία του ιού. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα χρόνια λοίμωξη, καθώς ο ξενιστής παραμένει αγνοώντας το παθογόνο για μεγάλες περιόδους.

Η λοίμωξη δεν εξαπλώνεται σε όλο το σώμα. Δεν υπάρχει ιαιμία. Τα ιοσώματα αποβάλλονται από τις βλεννογόνιες επιφάνειες στον

αυλό του κόλπου, έτσι ώστε υπάρχει πωχή επαφή του μικού αντιγόνου με τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Δεν υπάρχει πρόσβαση του ιού στους λεμφαδένες και ως εκ τούτου είναι ελάχιστη η πιθανότητα να αναπτυχθεί ειδική ανοσιακή απάντηση (10,11).

Κυτταρική ανοσία

Χαμηλή κυτταροτοξική ανοσιακή απάντηση (CTL) έχει ανιχνευθεί σε ασθενείς με αρχόμενο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Οι πρωτεΐνες E3, E6, E7 έχουν αναγνωρισθεί ως ανοσιακοί στόχοι, αλλά δεν ξέρουμε ακόμα αν σε αυτή τη διαδικασία συμμετέχουν τα κυτταροτοξικά T κύτταρα, τα φυσικά κυτταροκτόνα ή άλλα κύτταρα.

Ο HPV ασκεί αρνητική ρύθμιση στην έκφραση των πρωτεϊνών του μειζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας: MHC τάξης I και II. Το γεγονός αυτό εμποδίζει τόσο τα T βοηθητικά (CD4+) όσο και τα T κυτταροτοξικά (CD8+) λεμφοκύτταρα να αναγνωρίσουν τον ιό (6).

Ακόμα και όταν οι E6 και E7 πρωτεΐνες του HPV εκφράζονται από τα κερατινοκύτταρα, τα κατασταλτικά T λεμφοκύτταρα δεν τα αναγνωρίζουν. Αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα της ανεπαρκούς παρουσίασης των ιικών επιτόπων κατά τη διάρκεια της μακράς λανθάνουσας περιόδου μετά την έναρξη της HPV λοίμωξης.

Αντισωματική απάντηση (χυμική ανοσία)

Δεν επάγεται σθεναρή χυμική απάντηση λόγω του ότι ο HPV αποφεύγει την ιαιμία. Εξουδερωτικά αντισώματα εμφανίζονται σε πολλά, αλλά όχι σε όλα τα άτομα μετά από μια HPV λοίμωξη και κατευθύνονται εναντίον επιτόπων της L1 πρωτεΐνης του καψιδίου του ιοσώματος. Το 50-70% των γυναικών με HPV λοίμωξη θα αναπτύξουν αντισώματα. Τα επίπεδα των αντισωμάτων αυτών είναι πολύ χαμηλά. Αυτό οφείλεται στην αποκλειστικά ενδοεπιθηλιακή ανάπτυξη του ιού και στην απουσία ιαιμίας. Η πα-

ραγωγή των ιοσωμάτων μέσα στα επιθηλιακά κύτταρα, μακριά από τα αντιγονοπαρουσιαστικά και τα μακροφάγα, περιορίζει σημαντικά την αντιγονική επαφή, τη μεταφορά στους λεμφαδένες και την αντιγονοπαρουσίαση στα Τ και Β κύτταρα.

Το αποτέλεσμα είναι ότι τα αντισώματα κατά του HPV, που θα μπορούσαν να προλάβουν και να ελέγξουν την επέκταση της λοίμωξης, δεν παράγονται επαρκώς και δεν εξασφαλίζεται προστασία από μελλοντική λοίμωξη. Κατά συνέπεια, μια προηγούμενη λοίμωξη δεν επάγει απαραίτητως ανοσία έναντι επακόλουθης λοίμωξης. Μια γυναίκα μπορεί να προσβληθεί από τον ίδιο τύπο HPV περισσότερες από μία φορές και να εμφανίσει πολλαπλές, εμμένουσες λοιμώξεις από ογκογόνο τύπο HPV (11).

Συμπερασματικά, οι ιδιαιτερότητες της ανοσιακής απάντησης στην HPV λοίμωξη στηρίζονται στο γεγονός ότι ο ιός HPV αποφεύγει τη φυσική ανοσία του ξενιστή και παράλληλα καθυστερεί την ενεργοποίηση της ειδικής ανοσιακής απάντησης. Τα δενδριτικά κύτταρα του ξενιστή εκτίθενται σε χαμηλού επιπέδου ικές πρωτεΐνες, μέσα σε ένα μη φλεγμονώδες περιβάλλον για μια παρατεταμένη χρονική περίοδο. Ως αποτέλεσμα, δεν εγκαθίσταται ισχυρή τοπική ανοσιακή απάντηση στον προσβεβλημένο βλεννογόνο. Σε αυτό το περιβάλλον ανοχής του HPV αντιγόνου, η άμυνα του ξενιστή οπισθοχωρεί ανεπιστρεπτή. Τα εναντίον του HPV δραστικά κύτταρα δεν στρατολογούνται εναντίον της προσβεβλημένης περιοχής και η δρασικότητά τους υποβαθμίζεται.

Εάν κατά τη διάρκεια μιας επίμονης HPV λοίμωξης συμβεί απελευθέρωση με μεγάλη πρωτεϊνική έκφραση των υψηλού κινδύνου Ε6 και Ε7 και εάν αυτό το γεγονός δεν οδηγήσει σε μια δρασική κυτταροεξαρθρώμενη ανοσιακή

απάντηση, τότε η εξέλιξη σε ενδοεπιθηλιακές βλάβες και σε διηθητικό καρκίνωμα είναι απρόσκοπτη.

Οι μηχανισμοί διαφυγής του HPV από την ανοσιακή επιτήρηση του ξενιστή αποτελεί ένα πεδίο έντονης επιστημονικής διερεύνησης που παραμένει ακόμα ανοιχτό.

Βιβλιογραφία

1. Howley P.M, Lowy D.R. Papillomaviruses and their replication. In: Knipe D.M, Howley P.M, editors. Fields Virology. 4th ed. Baltimore: Lippincott. Williams Wilkins 2197-2229, 2001.
2. Shew M.L, Fortenberg J.D. HPV infection in adolescents: natural history, complications and indicators for viral typing. *Semin Pediatr Infect Dis* 16: 168-174, 2005.
3. Ault Kevin. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* 1-5, 2006.
4. Kanodia S, Fahey L.M, Kast W.M. Mechanisms used by human papillomavirus to escape the host immune response. *Current Cancer Drug Targets* 7: 79-89, 2007.
5. Stanley M.A. HPV vaccines expectations and realities. *HPV today*. March 2003.
6. Gonçalves M.A.G, Donadi E.A. Immune cellular response to HPV: Current Concepts. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 8:1-9, 2004.
7. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* S1: 16-22, 2005.
8. Gravitt P. HPV: the ultimate cancer initiator? *HPV Today*. September 2003.
9. Jimerez-Flores R, Mendez-Cruz R, Ojeda-Otriz J et al. High-risk human papilloma virus infection decreases the frequency of dendritic Langerhanæ cells in the human female genital tract. *Immunology* 117: 220-228, 2005.
10. OæBrien P.M, Campo M. S. Evasion of host immunity directed by papillomavirus-encoded proteins. *Virus Research* 88: 103-117, 2002.
11. Stanley M. HPV, a master at evading the host defenses. *HPV Today* (21), September 2007.