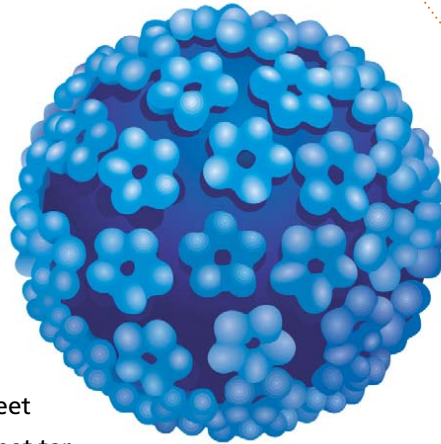


HPV



GlaxoSmithKline

Rokotteet ovat lääketieteen suurimpia menestystarinoita, joiden ansiosta monet entisajan vaikeat tartuntataudit ovat vaipuneet historiaan. Rokotekehityksen haasteet eivät kuitenkaan ole ohitse, sillä monet tartuntataudit odottavat vielä oikeaa rokotetta. Myös syöpätautien ehkäisy ja hoito rokotteilla on kiivaan tutkimuksen kohteena.



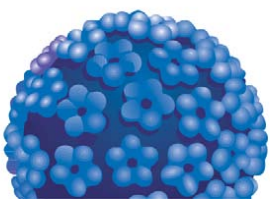
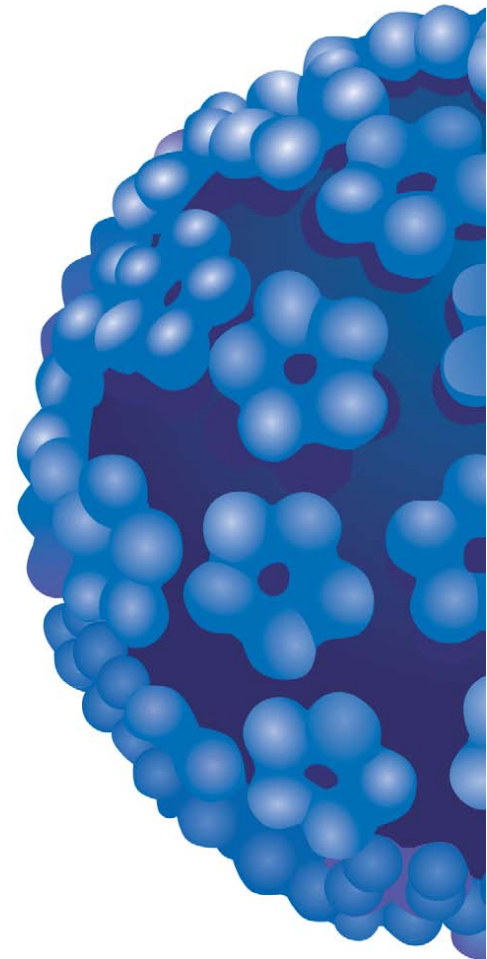
Ihmisen papilloomavirus (HPV) on erittäin yleinen ja laajalle levinnyt virus. Siitä esiintyy pelkästään ihmisellä noin sata erilaista muotoa, joiden oireet ja leviämistrategiat vaihtelevat tyyppistä toiseen. On arvioitu, että suurin osa ihmisistä saa elämänsä aikana jonkin HPV-infektion.

Eräät papilloomaviruksen muodot tarttuvat vain sukupuolikontaktissa. Näistä suurin osa

papilloomavirus >>

on vaarattomia, usein oireettomia ja katoavat itsestään viimeistään kahden vuoden sisällä. Osa infektioista voi kuitenkin muuttua pitkäkestoisiksi. Pitkäkestoiset infektiot syöpää aiheuttavilla eli onkogeenisilla HPV-tyypeillä voivat johtaa naisilla kohdunkaulan syövän kehittymiseen. Kaikkien kohdunkaulan syöpien taustalla uskotaan olevan jokin pysyvä HPV-infektio. Koska infektio ei aiheuta mitään oireita, kantaja on yleensä tietämätön infektiosta. Kondomi ei suojaa infektiolta täysin, sillä tartuntaan riittää ihokontakti sukuelinalueella.

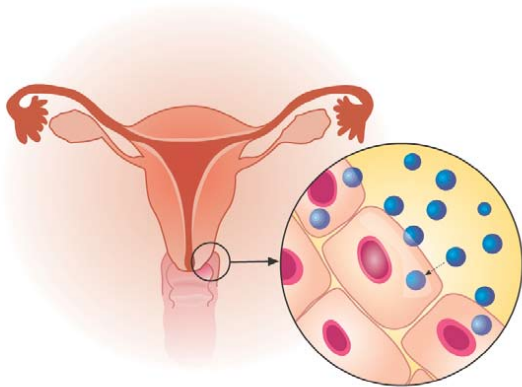
Maailmanlaajuisesti kohdunkaulan syöpä on naisten toiseksi yleisin syöpä, johon sairastuu vuosittain puoli miljoonaa naista. Se on naisten syöpätaudeista kolmanneksi pahin tappaja ja siihen kuolee arviolta 270 000 naista vuodessa. Se on naisten yleisin syöpä kehitysmaissa.



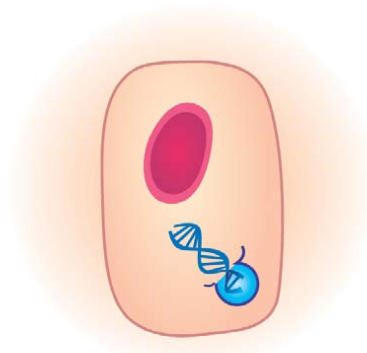
Mikä papilloomavirus?

Papilloomaviruksesta tunnetaan viisitoista muotoa, joilla on syöpää aiheuttavia eli onkogeenisia ominaisuuksia. Näistä tärkeimpiä ovat muodot HPV 16 ja 18, jotka aiheuttavat yli 70% kohdunkaulan syövästä. Eräät papilloomaviruksen muodot aiheuttavat syyliä iholle tai kondyloomia sukupuolielinten alueelle. Näihin muotoihin ei liity syöpäriskiä. Monet muodot ovat täysin oireettomia.

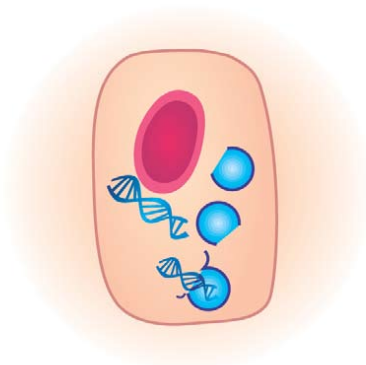
Papilloomavirus toimii "kaappaamalla" isäntäsolun DNA:n ja ohjelmoimalla sen tuottamaan uusia viruspartikkeleita. Viruksen lisääntyminen siis edellyttää, että isäntäsolu on aktiivisen jakautumisen vaiheessa.



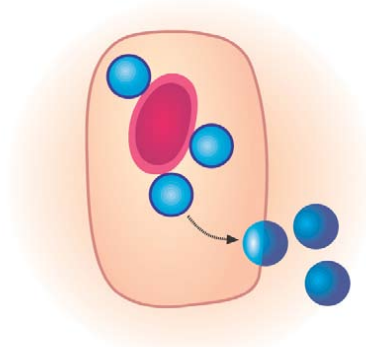
1. Virus kiinnittyy kohdunkaulan tyvikerroksen solukalvolle ja tunkeutuu sen sisään.



2. Viruksen "kuori" hajoaa ja viruksen DNA vapautuu solun sisään.



3. Viruksen DNA kaappaa isäntäsolun DNA:n. Nyt isäntäsolun DNA alkaa tuottamaan kopioita viruksen DNA:sta.



4. Uudet viruspartikkelit muodostuvat ja leviävät muihin soluihin.

Miten papillomavirus johtaa kohdunkaulan syöpään?

Syövät saavat alkunsa, kun normaalin solun DNA:han syntyy kopiointivirhe. Jos kopiointivirhe sattuu keskelle jotakin tärkeää geeniä, solu voi menettää kasvunsaätelymekanisminsa ja villiintyä lisääntymään. Silloin solun paras puolustus syöpää vastaan on lakata jakautumasta. Tämän jälkeen solu voi korjata vaurion tai eliminoitua ohjelmoidun solukuoleman kautta.

Solut voivat pysäyttää jakautumisen niin sanottujen jarruproteiinien avulla. Kun "jarrut" ovat päällä, solusykli pysähtyy ja DNA:n kopioiminen lakkaa. Suurin osa kudostempe erilaistuneista soluista ovat joka hetki tällaisen "jarrupolkimen" vaikutuksen piirissä ja siten turvassa syövältä.

Papilloomavirus vaikuttaa suoraan näiden jarruproteiinien toimintaan. Viruksen tuottamat proteiinit sitoutuvat solun jarruproteiineihin ja estävät niiden normaalin toiminnan. Näin virus herättää lepotilassa olevat solut takaisin aktiivisen jakautumisen vaiheeseen ja estää aktiivisesti jakautuvia soluja vaipumasta lepotilaan. Jos solut eivät saa jarruja takaisin päälle, seurauksena on kohdunkaulan tyvikerroksen solujen hallitsematon kasvu.

1. Normaali solu

Normaalin solun jakautumissykliä valvoo kaksi erilaista jarruproteiinia; "häätäjarru" p53 ja "pääjarru" pRb. Jos DNA:han tulee kopiointivirhe, p53 pysäyttää jakautumissyklin ja tarkastaa DNA:n vauriot. Jos vaurioita ei voi korjata, p53 laukaisee solun "itsemurhaohjelman". Jos pRb on aktivoitunut, se siirtää solun kokonaan pois jakautumissyklistä. Jakautuminen jatkuu vain, jos pRb inaktivoituu.

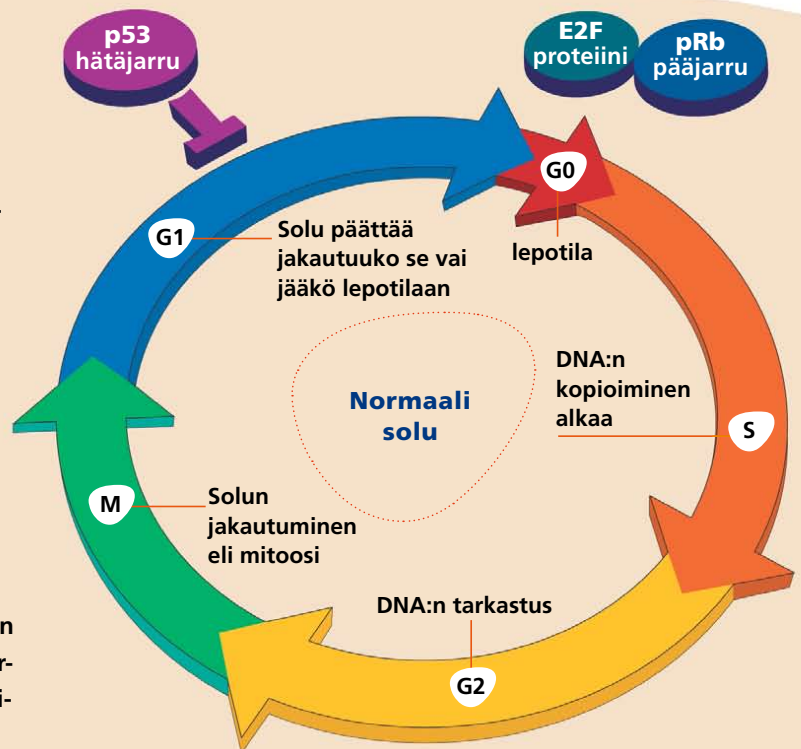
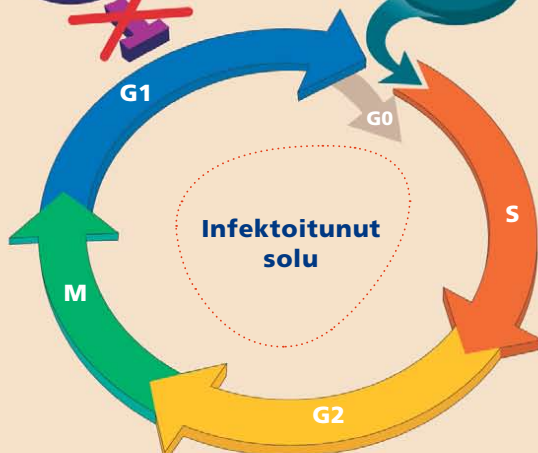
2. HPV ja häätäjarru

Papilloomaviruksen tuottama E6-proteiini sitoutuu p53-proteiiniin ja estää sen normaalin toiminnan. Tämän jälkeen solu ei voi enää korjata DNA:han syntyneitä vaurioita tai eliminoida sitä ohjelmoidun solukuoleman kautta.

HPV ja häätäjarru



HPV ja pääjarru



3. HPV ja pääjarru

Lepotilaan siirtyneissä soluissa pRb esiintyy yhdessä E2F-proteiinin kanssa. Kun papilloomaviruksen tuottama E7-proteiini sitoutuu pRb:hen, E2F irtoaa ja aktivoituu. Se toimii solusyklin "kaasupolkimena" ja sysää jakautumisen jälleen liikkeelle.

Kun häätäjarru ja pääjarru ovat poissa pelistä, solut villiintyvät jakautumaan vailla mahdollisuutta korjata DNA:han kertyneitä kopiointivirheitä tai eliminoitua ohjelmoidun solukuoleman kautta.

Miten kohdunkaulan syöpää voidaan ehkäistä rokotteilla?

Rokotteet tarjoavat uuden lähestymistavan kohdunkaulan syövän ehkäisyyn. HPV-infektioita vastaan suunnattujen rokotteiden on arvioitu vähentävän riskiä sairastua kohdunkaulan syöpään jopa yli 70 prosentilla, koska niiden avulla on mahdollista saada täydellinen immunitetti HPV:n muotojen 16 ja 18 aiheuttamia pysyviä infektioita vastaan. HPV-infektioiden ehkäiseminen rokotteilla on kuitenkin haasteellista kahdesta eri syystä.

1. Luontaiset HPV-infektiot eivät yleensä herätä niin voimakasta immunologista reaktiota, että se johtaisi pitkäkestoiseen immunitettiin. Ihmiset voivat siis saada saman HPV-infektion useita kertoja elämänsä aikana.
2. Jos rokotteilla onnistutaan synnyttämään immunitetti yhtä onkogeenisia HPV:n muotoa vastaan, se ei välttämättä suojele muilta onkogeenisilta muodoilta.

Jotta rokote olisi tehokas syövän ja sen esiasteiden ehkäisyssä, sen olisi tarjottava suoja ennen kaikkea onkogeenisia HPV-tyyppejä vastaan ja aiheutettava pitkäkestoinen ja voimakas immunitetti. Tämä on mahdollista yhdistämällä korkeatasoiseen antigeeniin tehokas adjuvantti. Huippunykykaikaisen adjuvantin avulla saatetaan myös rokotteen suoja laajentaa muitakin kuin rokotteen sisältämiä virustyyppiejä vastaan.

