

Novosti o HPV vakcinama: istorija, tipovi, zaštita i efikasnost

REFERENCA: Yousefi Z, Aria H, Ghaedrahmati F, Bakhtiari T, Azizi M, Bastan R, Hosseini R and Eskandari N (2022) An Update on Human Papilloma Virus Vaccines: History, Types, Protection, and Efficacy. *Front. Immunol.* 12:805695. doi: 10.3389/fimmu.2021.805695

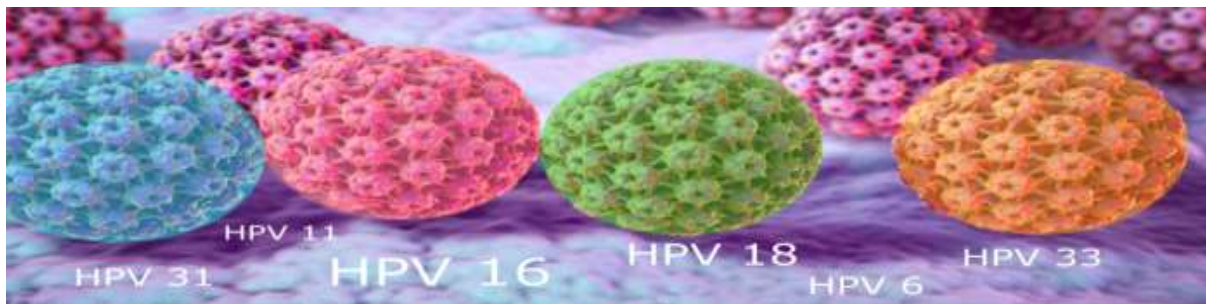
Sažet prevod: Asist dr T. Maksimović, dr D Kokanov, dr N. Stevanović, dr G S Nađ, dr M. Kojić, dr A. Šipka, Prof dr A Mandić; Institut za onkologiju Vojvodine

Humani papiloma virus (HPV) je najčešći polno prenosivi agens širom sveta. Rana prevencija HPV vakcinacijom je siguran i efikasan metod protiv ove bolesti. Tri profilaktičke HPV vakcine su odobrene za ciljanje visokorizičnih tipova HPV-a i zaštitu protiv poremećaja povezanih sa HPV-om. Ove postojeće vakcine su zasnovane na rekombinantnoj DNK tehnologiji i prečišćeni L1 protein koji se sklapa da formira prazne ljuske HPV-a. Međutim, terapijske vakcine se razlikuju od ovih profilaktičke vakcine. Oni su izazvali ćelijski posredovan imunitet protiv transformisanih ćelija, umesto da neutrališu antitela. Druga generacija profilaktičkih HPV vakcina, napravljena od alternativnih virusnih komponenti korišćenjem isplativih proizvodnih strategija, trenutno prolazi kroz klinička istraživanja. Svrha ovog pregleda je da pruži potpun i ažuran pregled tipova HPV vakcina i efikasnost svake od njih.

Ključne reči: humani papiloma virus (HPV), vakcine, HPV vakcinacija, rak grlića materice, prevalencija

UVOD

Vakcinacija je jeftin i efikasan metod za smanjenje rizika od zaraznih bolesti. Sprovođenje univerzalnog programa vakcinacije značajno je kontrolisalo i iskorenilo mnoge zaraznih bolesti i duboko ugrozio zdravlje ljudi. Humani papiloma virus (HPV) je virus koji utiče na različite delovi tela. Genitalna HPV infekcija je najčešća polno prenosiva infekcija širom sveta, zahvatajući 75% do 80% muškaraca i žena svih uzrasta (1). HPV virus može dovesti do razvoja genitalnih bradavica. Genitalne bradavice su male kvržice ili izrasline koje se pojavljuju na genitalijama i povećavaju rizik od razvoja raka grlića materice. Postoji mnogo vrsta HPV vakcina. Sve HPV vakcine mogu zaštititi od visokorizičnih tipova HPV-a, uključujući HPV16 i HPV18 koji izazivaju većina HPV karcinoma (2–4). Ovaj pregled je sveobuhvatna studija o dostupnim HPV vakcinama i njihovoj efikasnosti.



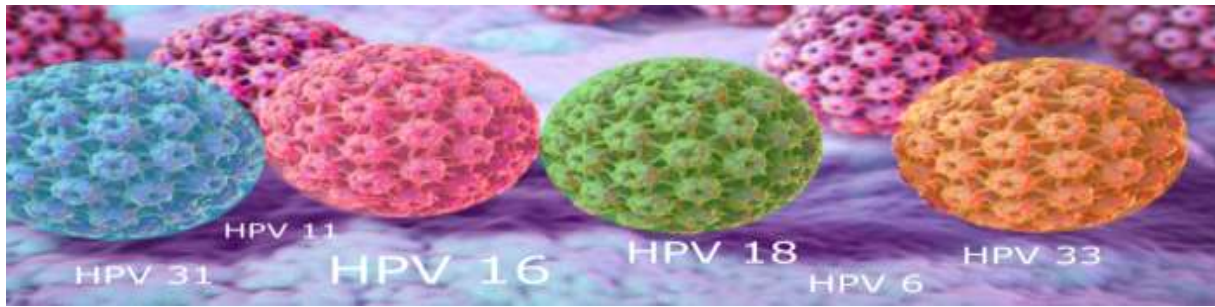
HPV je prepoznat kao uzrok oko 5% svih karcinoma širom sveta (5). Po prvi put, dr H. zur Hausen iz Univerziteta u Hajdelbergu u Nemačkoj, 12. februara 1985. otkrio je HPV. U izveštaju se navodi da „pronalaženje jakih dokaza povezujući viruse u porodici zvanih papiloma sa genitalnim karcinomima, posebno grlića materice i vulve (6).“ Postoje više od 100 tipova HPV-a, koji su podeljeni na kategorije kože ili sluzokože na osnovu njihovog tropizma tkiva (7). Pored toga, tipovi HPV-a su grupisani u visokorizične (HR, high risk) i niskorizične (LR, low risk) prema njihovom onkogenom kapacitetu (8).

EPIDEMIOLOGIJA I PREVALENCIJA HPV

HPV16 i HPV18 su među najčešćim i visokorizičnim tipovima HPV-a koji se mogu kontrolisati primenom vakcinacije (9). A metaanaliza na 157.879 žena, sa normalnom citologijom, pokazala da je prevalencija HPV-a oko 10% širom sveta (10). Viši procenat HPV infekcije pronađen je u Africi sa 22% žena pozitivnih na HPV infekciju. Prevalencija pozitivne cervikalne citologije na HPV se brže smanjuje kod žena nakon 30 godina godine (11). Žene sa upornom infekcijom imaju najveći rizik razvoja skvamoznih intraepitelnih lezija visokog stepena ili invazivnog raka grlića materice.

Međutim, epidemiologija HPV infekcije kod muškaraca je drugačija u poređenju sa ženskom populacijom. Najzastupljenije prijavljeni faktori koji su povezani sa HPV infekcijom kod muškaraca uključuju infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV), seksualnu ponašanje u tekućoj i prošlim godinama, broj seksualnih partnera, ne korištenje kondoma, rasu, etničku pripadnost i da li je muškarac obrezan ili ne (12– 16). Priroda HPV infekcije je pokazala nižu stopu rezolucije HPV-a kod neobrezanih muškaraca u poređenju sa obrezanim muškarcima (16). Pregled objavljenih članaka od 1990. do 2006. prijavili su da se prevalencija HPV-a kod muškaraca kretala od 1% do 73% (17).

Epidemiološke studije su otkrile da su visokorizični tipovi HPV-a povezani sa cervikalnom intraepitelnom neoplazijom (CIN), invazivnim karcinom grlića materice, i njegovim prekursorskim lezijama kod žena, dok su visokorizični podtipovi uzroci skvamoznog karcinoma glave i vrata i karcinoma penisa kod muškaraca (17, 18).



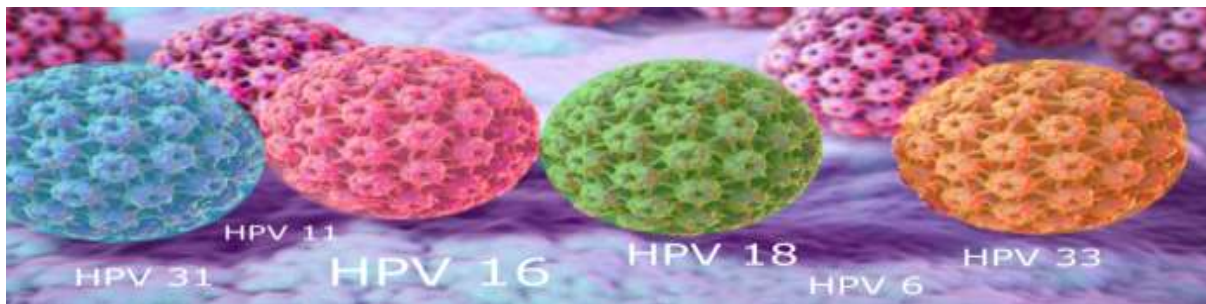
Pored gore navedenog, studije su pokazale uzročnu povezanost između epidemiologije i prevalencije dva virusa, odnosno HPV i HIV; HPV infekcija je češća među HIV pozitivnim pacijentima (7).

PATOGENEZA HPV INFEKCIJE

HPV su mali virusi bez omotača koji imaju dvolančanu DNK-a, te inficiraju i mukozne i kožne epitelne ćelije. DNK genom HPV-a kodira oko osam okvira otvorenog čitanja (oper reading frames). ORF-ovi su podeljeni u tri funkcionalna regiona, uključujući rani (E) region, kasni (L) region i nekodirajući deo ili dugi kontrolni region (LCR). Geni E regiona kodiraju proteine E1-E7 koji su neophodni za replikaciju virusa i uključeni su u patogenost virusa. Geni L regiona kodiraju kapsid proteine L1 i L2 potrebne za nastajanje viriona. Pored toga, LCR geni su važni za replikaciju i transkripciju virusne DNK i imaju tropizam za epitelne ćelije.

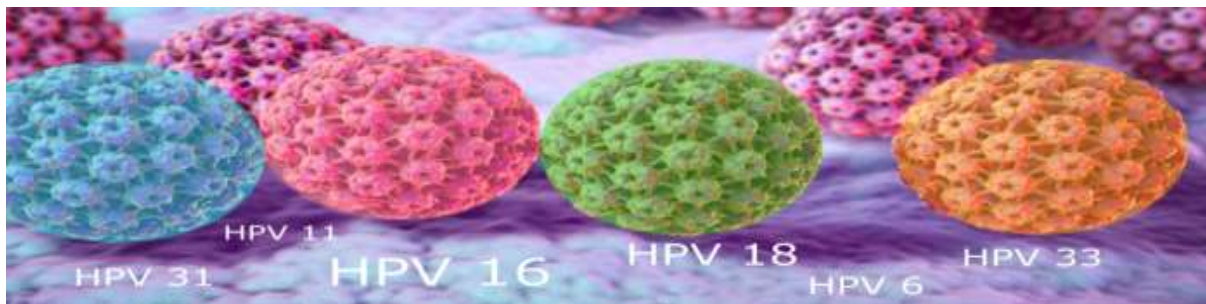
HPV može inficirati epitelne ćelije putem interakcije sa receptorima ćelijske površine kao što je integrin $\alpha 6$, koji su obilno eksprimiran u bazalnim ćelijama i epitelnim matičnim ćelijama (19).

E1 i E2 proteini oba su potrebna za pokretanje replikacije DNK papiloma virusa. Ekspresija virusnih gena je minimalna u fazama plazmida ili epizomalnog održavanja. Ekspresija nekoliko virusnih onkogeno kao npr Proteini E6 i E7 su visoko kontrolisani tokom normalnog života ciklus HPV-a. Štaviše, ekspresija virusnih gena je visoko regulisana kada inficirane ćelije uđu u različite faze (slika 1). Tokom virusne DNK replikacija, postoji najmanje 1.000 kopija virusa po ćeliji, a ovi virioni povećavaju ekspresiju L1 i L2 kapsidnih proteini zajedno sa nastankom infektivnih virusa (20, 22). Karakteristike životnog ciklusa HPV-a igraju važnu ulogu, izbegavajući prepoznavanje od strane imunog sistema. Životni ciklus HPV-a karakteriše nelitički imunitet inficiranih ćelija i nedostatak viremije i inflamatornih signala (23)



IMUNI ODGOVOR NA HPV

Niskorizični onkogeni tipovi HPV mogu izazvati cervikalni, vaginalni, vulvarni i analni karcinom kod žena i penilni, analni i orofaringealni karcinom kod muškaraca. Niskorizični neonkogeni tipovi HPV dovode se u vezu sa bradavicama i drugim benignim promenama kod oba pola. Petnaest tipova HPV, uključujući HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV35, HPV39, HPV45, HPV51, HPV52, HPV56, HPV58, HPV59, HPV68, HPV73 i HPV82, smatraju se visokorizičnim (23). Kod većine pacijenata, HPV infekcija protiče asimptomatski i može biti kontrolisana od strane imunog sistema. Međutim, kada se radi o imunokompromitovanoj osobi, osobi starije životne dobi ili ako postoji podatak o promeni više seksualnih partnera, dolazi do latentne virusne reaktivacije nakon primarne HPV infekcije. U malom broju slučajeva, virusne lezije progrediraju u invazivni karcinom, posebno ako je u pitanju HPV tip 16 i 18 (21). Većina seksualno aktivnih muškaraca i žena bivaju inficirani jednim ili više tipova HPV u nekom trenutku svog života, ali kod većine njih infekcija protekne bez ikakvih simptoma. (23) Imuni odgovor igra ključnu ulogu u sanaciji većine HPV infekcija. U borbu protiv HPV infekcija uključeni su urođeni i stečeni imuni sistem kao dve glavne komponente imunog sistema. Usled bilo koje mikrotraume, bila ona uzrokovana bakterijskom infekcijom ili seksualnim kontaktom, antigen prezentujuće ćelije (APCs) izložene su proteinima humanog papiloma virusa. Langerhansove ćelije (LCs), kao visoko specijalizovane antigen prezentujuće ćelije (APCs), prezentuju proteine humanog papiloma virusa u epidermisu. Međutim, one ne uspevaju da obezbede adekvatan imuni odgovor protiv HPV16 L1, što dovodi do imunološke tolerancije. Mononuklearni fagocitni sistem i dendritične ćelije (DCs) u koži imaju ključnu ulogu u prepoznavanju HPV antigena kada HPV inficira epitel. Ove ćelije pokreću efektorni imunološki odgovor oslobađanjem važnih proinflamatornih citokina, kao što su interleukin (IL)-1, IL-6, faktor tumorske nekroze alfa (TNF- α), i IL-12, koji stimuliše lokalnu inflamaciju i signalizira da postoji infekcija. Ovaj

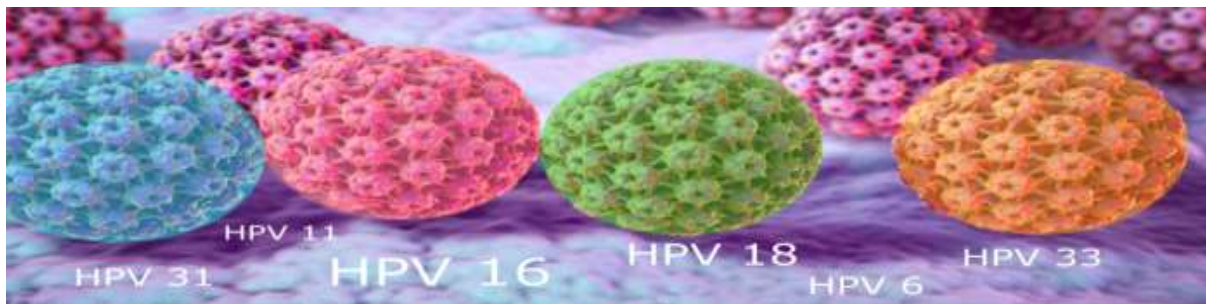


proces je od izuzetnog značaja u pokretanju specifičnog imunog odgovora (25). Urođeni imuni odgovor je jedino koristan u ranom čišćenju virusne infekcije, dok je specifični imuni odgovor odgovoran za lezije u regresiji.

Nekoliko studija otkrile su da CD8⁺ citotoksične T ćelije i CD4⁺ T helper 1 (TH1) ćelije (koje proizvode IL-2 i IFN- γ) prepoznavanjem E2 i E6 HPV proteina igraju važnu ulogu u sanaciji niskorizičnih HPV infekcija. Međutim, CD4⁺ T ćelije prepoznavanjem E7 proteina kontrolišu visokogradusne neoplazije (24, 26, 27). Zbog male koncentracije virusa u bazalnoj lamini i produkcije novostavljenih HPV viriona u gornjim slojevima epitela, tokom prirodne HPV infekcije ispoljava se neadekvatan humoralni imuni odgovor. (28). IgG i IgA su najbrojniji izotipovi antitela detektovanih u serumu pacijenata sa prirodnim infekcijama. Prethodna studija otkrila je ulogu imunih ćelija u nastanku CIN. CIN je potencijalna premaligna transformacija i displazija cervikalnih skvamoznih ćelija, uglavnom uzrokovana visokorizičnim HPV tipovima 16 i 18 (29). Klasifikovan je u CIN1 (blaga displazija) i CIN3 (jaka displazija i karcinom in situ). Lezija može proteći asimptomatski i regresirati spontano, ili pak progredirati u invazivni karcinom (21). Histološka regresija i imuni odgovor reprezentuje povezanost između CIN1 sa granzim B ekspresijom CD8⁺ T ćelija i CD56⁺ NK ćelija unutar lezije. Imunohistohemijski, studije su otkrile da CD8⁺ T ćelije u CIN1 i koilocitne ćelije cervikalnih lezija ekspresiraju $\alpha 4/\beta 7$ integrin (25).

STRATEGIJE IMUNOLOŠKE EVAZIJE HPV

HPV koristi mnoštvo strategija u izbegavanju imunog odgovora. Ovi mehanizmi evazije olakšavaju progresiju bolesti od infekcije do karcinoma (30). HPV može da izbegne prepoznavanje od strane imunih ćelija koristeći nizak nivo ekspresije virusnih antigena (30). Takođe, produkcija viriona samo u najudaljenijim slojevima epitela i neuništene inficirane ćelije ometaju pristup ćelijama imunog sistema virusnim partikulama. HPV menja gensku ekspresiju ćelija domaćina koristeći perturbaciju DNK metilacije, koja vodi do disregulacije važnih medijatora imunog odgovora poput hemokina, adhezionih molekula i toll-like



receptora (TLRs) (32). HPV remeti funkciju proteina domaćina kroz protein-protein interakciju (33). Interferonski put biva narušen u inficiranim keratinocitima posredstvom E5, E6 i E7 koji se vezuju za interferon regulatorne faktore (IRFs), kao faktore transkripcije za interferon indukujuće gene (34).

Otkriveno je da HPV18 remeti ekspresiju cikličnog gvanozin monofosfat-adenozin monofosfat stimulatora sintaze interferonskih gena (cGAS-STING) kao važnog odbrambenog mehanizma protiv DNK virusa (35). Inficirane HPV ćelije smanjuju ekspresiju imunoproteazomalnih subjedinica PSMB8 i PSMB9 uključenih u antigenski proces (36). HPV kompromituje i ekspresiju glavnog histokompatibilnog kompleksa klase I na ćelijsku površinu (MHC-I) posredstvom E5 onkoproteina, kroz zadržavanje u Goldžijevom kompleksu (37–39). Sve zajedno, inhibicija imunog odgovora od strane HPV onkoproteina dozvoljava inficiranim ćelijama da evadiraju ćelije imunog sistema i olakšaju perzistenciju virusne infekcije (30).

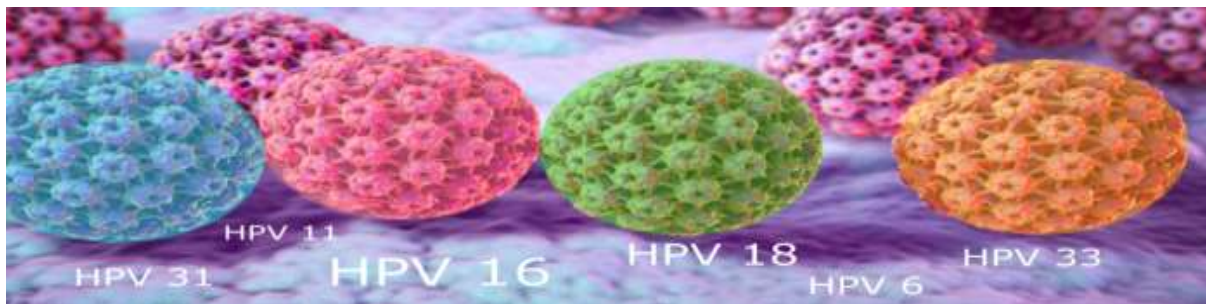
HPV I ETIOLOGIJA HUMANIH KARCINOMA

HPV je najčešće seksualno prenosivo oboljenje. Manifestacije HPV infekcije mogu da budu genitalne bradavice, intraepitelne neoplazije vulve, vagine i grlića i karcinom grlića materice. Osobe sa perzistentnom HPV infekcijom imaju veći rizik od lezije CIN2/CIN3.

Za malignu transformaciju ćelije, potrebna je ekspresija E6 i E7 onkoproteina.

Visoki nivoi ekspresije E6 i E7 onkoproteina su otkriveni u nekim lezijama CIN2, CIN3 i invazivnim karcinomima, čija je virusna DNK integrisana u genom ćelije domaćina, pa se smatra da ovi onkoproteini imaju glavnu ulogu u razvoju karcinoma povezanih sa HPV-om.

E6 i E7 onkoproteini stvaraju komplekse sa ćelijskim regulacijskim proteinima domaćina (p53 i pRb).



Uloga E6 u indukovanju maligniteta povezanih sa HPV-om povezana je sa formiranjem kompleksa ubikvitin ligaze UBE3A i indukuje ubikvitinaciju p53.

Onkoprotein E7 se vezuje za retinoblastoma gen (pRb) i reguliše progresiju ćelijskog ciklusa putem različitih mehanizama, uključujući interakciju sa p21 i p27, podstičući ulazak ćelija u S-fazu i inaktivirajući tumor supresorski protein retinoblastoma.

HPV I VAKCINACIJA

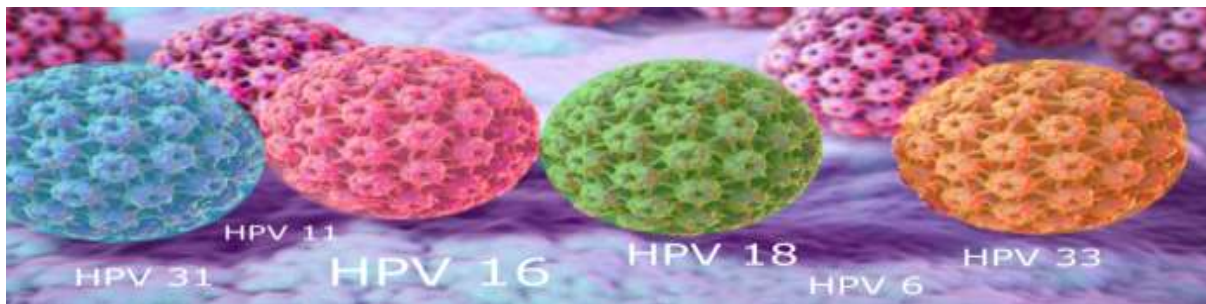
Protiv virusnih infekcija postoje profilaktičke i terapijske vakcine. Virusne vakcine se uspešno koriste za indukovanje humoralnog imunog odgovora izazvanog vakcinacijom. Postoji razlika između profilaktičkih i terapijskih vakcina jer se kod profilaktičkih vakcina indukuje humoralni imuni odgovor (neutrališuća IgG antitela) a kod terapijskih-ćelijski posredovan imuni odgovor (CD8⁺ T ćelije). Do sada ni jedna terapijska vakcina nije odobrena za upotrebu kod virusnih infekcija, iako se rade različita ispitivanja.

E6 i E7 onkoproteini su meta za terapijsku vakcinaciju.

Klinička ispitivanja HPV terapijskih vakcina pokazuju da su one bezbedne i efikasne u lečenju raka grlića materice, ali da imaju i ograničenja. Bakterijska vektorska vakcina, ADKSS11-001, i DNK vakcina, VGKS3100, su u fazi III kliničkih ispitivanja, što ukazuje da imaju obećavajući potencijal.

Kombinacija terapijske HPV vakcine i anti-PD1 terapije se do sada pokazala efikasnom.

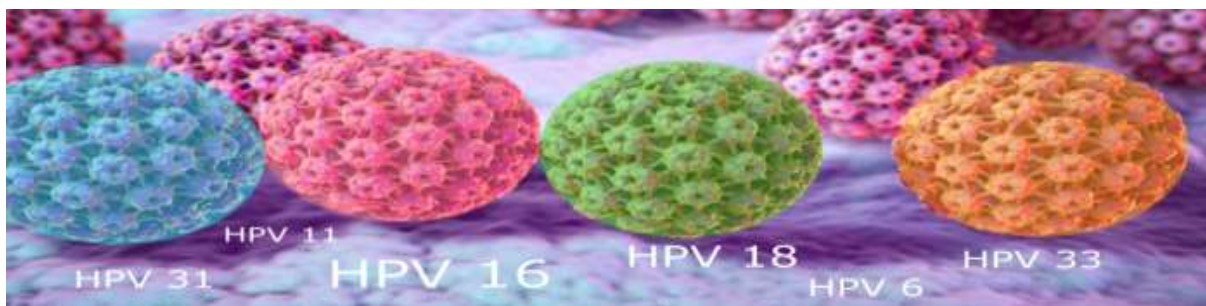
U različitim studijama ispitivane su različite metode za sintezu terapijskih vakcina, uključujući vakcine zasnovane na nukleinskim kiselinama, peptidima, proteinima, ćelijama i živim vektorima, od kojih su sve trenutno u kliničkim ispitivanjima. Vakcine zasnovane na peptidima, na primer, mogu se koristiti kao pojačivač za vakcine zasnovane na virusima da bi se sprečio antivektorski imunitet (NCT03911076).



Primećeno je smanjenje prevalencije i incidence HPV-a, genitalnih bradavica i lezija grlića materice u regionima koji su pokriveni HPV vakcinacijom. Kada se koristi kod HPV negativnih mladih žena mlađih od 25 godina u režimu sa tri doze, efikasnost HPV vakcina je približno 100%.

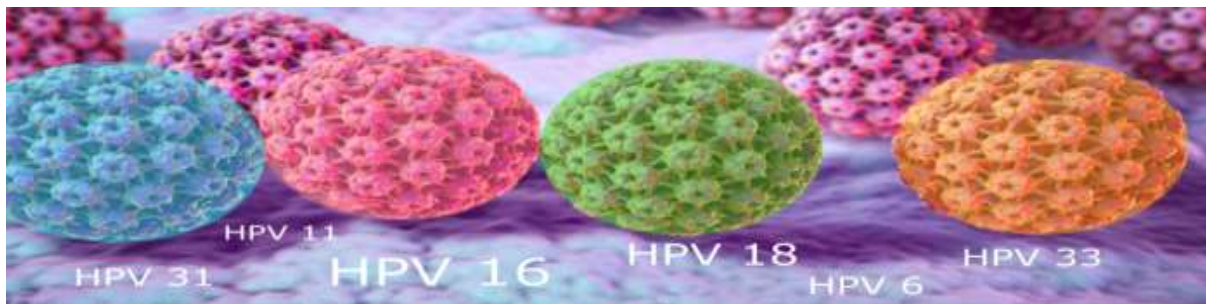
PROFILAKTIČKE VAKCINE

Profilaktičke vakcine aktiviraju humoralni imunitet i proizvodnju antitela koja neutrališu viruse, inhibiraju viruse da uđu u ćelije domaćina i indukuju efikasnu zaštitu od HPV infekcije. Do danas (2021), u većini zemalja su dostupne tri profilaktičke licencirane vakcine za prevenciju HPV infekcija visokog rizika: vakcine su Gardasil, Cervarix i Gardasil-9. Ove vakcine su proizvedene tehnologijom rekombinante DNK korišćenjem HPV L1 kapsidnih proteina, koji su se sami spojili u neinfektivni oblik čestice sličnih virusu (VLP). VLP-ovi ne sadrže genom virusne DNK i živi HPV, koji je infektivan i neokogen. Prva generacija profilaktičkih vakcina odobrena je 2006. godine i nazvana je Gardasil™ (Merck, West Point, PA, SAD) ili rekombinantna vakcina sa kvadrivalentnim humanim papiloma virusom (53). Ima VRL koji sadrži HPV 6 niskog rizika (20mg) i HPV 11 (40mg) i HPV 16 visokog rizika (40mg) i HPV 18 (20mg), koji su odgovorni za 90% genitalnih bradavica. Cervarix™ (GlaxoSmithKline, Rikensart, Belgija) ili rekombinantna bivalentna vakcina humanog papiloma virusa sadrži VLP visokorizičnih HPV 16 (20mg) i HPV 18 (20mg), koji uzrokuju približno 70% invazivnih karcinoma grlića materice širom sveta (54). Ova vakcina je odobrena 2009. Bivalentne vakcine su proizvedene korišćenjem ćelija insekata zaraženih bakulovirusom *Trichoplusia*, a četverovalentne vakcine su napravljene od strane *Saccharomyces cerevisiae*, koja je eksprimirala L1 gen. Da bi se poboljšala efikasnost imunog odgovora na duže vreme, bivalentne vakcine sadrže vlasnički adjuvans ACO4, koji je konstruisan od 500mg aluminijum hidroksisa i 50mg agonista receptora 4 sličnih putanji, 3-O-dezakil-4' monofosforil lipida A kao dodatni imunostimulator. Pored toga, četverovalentne



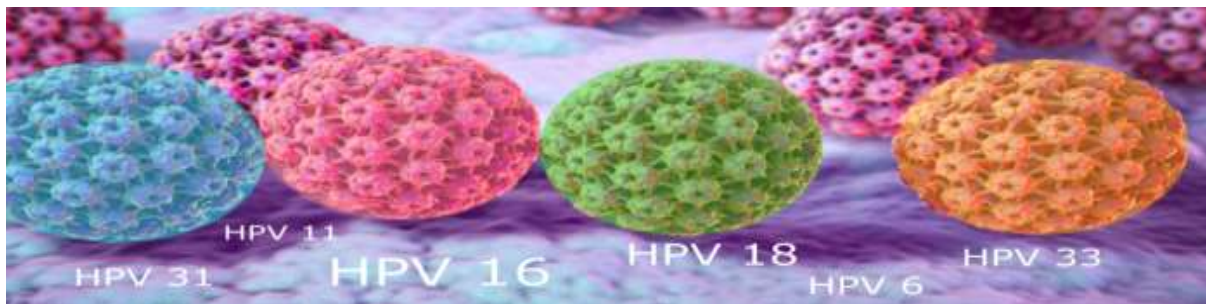
vakcine su koristile 225mg amorfnog aluminijum hidrosifosfat sulfata (AAHS) kao pomoćno sredstvo. Prijavljeno je da su obe vakcine otkrile efikasne profile bezbednosti i imunogenosti. Međutim, dvovalentne vakcine su proizvele veću imunogenost protiv HPV infekcije nego četverovalentne vakcine (55). Druga generacija profilaktičke vakcine protiv HPV-a je Gardasil-9™ (Merck, West Point, PA, SAD) ili 9-valentna rekombinantna vakcina humanog papiloma virusa. Ima VLP za dva HPV 6 niskog rizika (20mg),

HPV 11 (40mg) i sedam visokorizičnih, HPV 16 (60mg), HPV 18 (40mg), HPV 31 (20mg), HPV 33 (20mg), HPV 45 (20mg), HPV 52 (20mg) i HPV 58 (20mg). Ova vakcina je nevalentna anti-HPV vakcina i odobrena je 2014. Onkogeni HPV podtipovi 31, 33, 45, 52 i 58 uzrokuju više od 15% karcinoma grlića materice. Pored toga, nevalentna vakcina je razvijena korišćenjem *Saccharomyces cerevisiae* ekspresnog L1 gena i 500mg AAHS kao pomoćnog sredstva (56,57). Nevalentna vakcina je dostupna za upotrebu u SAD i uzima se pre seksualne aktivnosti (58). Sve tri anti-HPV vakcine se primenjuju intramuskularno. HPV vakcine se preporučuju za upotrebu kod devojčica od 11 do 12 godina i žena sa imunosupresijom ili nedostatkom imunog sistema. Iako je efikasnost anti-HPV vakcina započeta i potvrđena nakon primene tri doze kod žena starosti 16-25 godina, Savetodavni komitet za praksu imunizacije (ACIP) je 2016. godine podržao da samo dve doze (u rasponu od 6-12 meseci) vakcinacije su potrebne za osobe mlađe od 15 godina (59). Međutim, za žene sa oslabljenim imunitetom ili vakcinaciju koja je početa između 15 i 45 godina, preporučuje se program sa tri doze (na 0, 1-2 meseca, 6 meseci) (59-61). Pored toga, treću dozu vakcine treba uzeti u obzir za osobe koje ne prime vakcinu pre navršenih 15 godina. Takođe, preporučuje se vakcinacija žena od 15 do 26 godina, muškaraca od 15 do 21 godinu i visokorizičnih muškaraca do 26 godina starosti u seriji od tri doze (61, 62). HPV vakcine su bezbedne, a njihove lokalne neželjene reakcije kao što su bol, orok i crvenilo su obično kratke i reverzibilne. Sistemske reakcije dostupnih HPV vakcina, uključujući groznicu, mučninu, vrtoglavicu, umor, glavobolju i mijalgiju, retko se primećuju nakon vakcinacije (63). Nekoliko studija je otkrilo da HPV VLP izazivaju efikasan humoralni imuni odgovor, a HPV



vakcinacija generiše od 10 do 100 puta veće titre specifičnih neutralizujućih antitela protiv HPV antigena od prirodne infekcije (64-66). Međutim, nivoi proizvedenih antitela zavise od pola i starosti vakcinisanih pojedinca i vrste primenjene vakcine. Poređenje serokonverzije kod muškaraca i žena mlađih od 30 godina pokazalo je veće titre specifičnih antitela među devojčicama starosti od 9 i 15 godina u odnosu na žene koje su primile vakcinu sa 16 i 26 godina (67-71).

Dugogodišnja procena imunogenosti HPV16/HPV18 vakcine u serumu žena starosti između 15 i 55 godina pokazala je visok nivo seropozitivnih antitela za anti-HPV16 vakcinu u svim starosnim grupama, 10 godina nakon prve doze vakcinacije. Nasuprot tome, stope seropozitivnosti za anti-HPV18 opadale su u starosnoj grupi od 15-55 godina sa starenjem (67). Međutim, anti-HPV16 i anti-HPV18 antitela bila su veća od prirodne infekcije HPV-om u ispitivanim grupama i mogla su se otkriti više od 30 godina nakon vakcinacije (72). Dodatno, upotreba adjuvansa i ukupan broj primljenih doza mogu uticati na imunogenost HPV vakcina. U nekim od vakcina, kao što su bivalentne vakcine, dodavanje pomoćnih sredstava poboljšalo je veličinu i trajnost imunoloških odgovora (65,73). Štaviše, aktivna komponenta HPV vakcina može uticati na efikasnost imunološkog odgovora i nivo neutralizujućih antitela. Koncentracija svakog L1 VLP-a i odnos antigena i adjuvansa su važne razlike između različitih profilaktičkih HPV vakcina, uključujući Gardasil i Cervix. Gardasil ima dvostruko veće koncentracije HPV16 L1 VLP i ekvivalentnu koncentraciju HPV16 L1 VLP u poređenju sa Cervix-om. Gardasil-9 sadrži dvostruko veću količinu HPV18 L1 VLP, 50% više HPV16 antigena i dvostruko veću količinu adjuvansa u Gardasilu. Studije su otkrile vezu između imunogenosti HPV vakcina i broja doza vakcinacije. Dve doze HPV vakcine su više zaštitne od jedne, ali različite studije nisu otkrile statistički značajne razlike između druge i treće doze (59, 65, 73). Nakon tri doze primene, ovi nalazi su pokazali

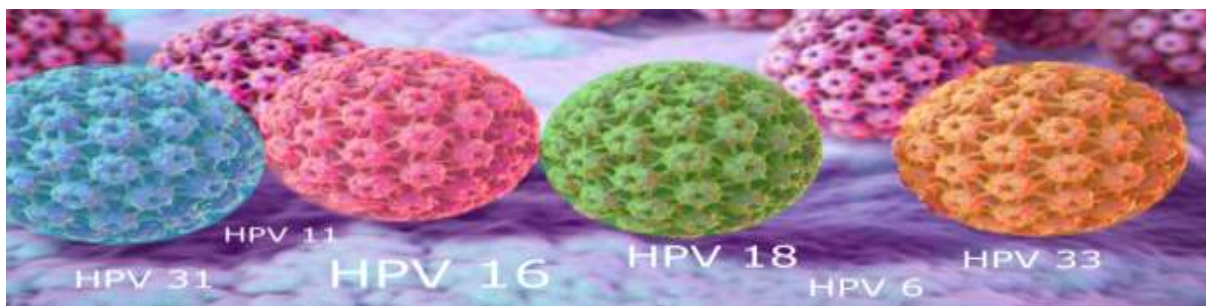


da HPV vakcine mogu da izazovu veći odgovor antitela kod mlađih devojčica nego kod starijih.

Tipovi profilaktičkih HPV vakcina izazvali su specifične imune odgovore, ali struktura sličnosti između L1 gena vakcinalnih i nevakcinalnih HPV tipova dovela je do dugotrajne unakrsno reaktivne imunogenosti protiv tipova HPV koji nisu uključeni u vakcinu. Prethodne studije su ozveštavale o unakrsnoj zaštiti protiv tipova HPV31 i HPV45 nakon primene dvovalentnih (HPV16/HPV18) vakcina. Pored toga, otkrivena je unakrsno reaktivna imunogenost protiv HPV45 za četvorovalentnu HPV vakcinu (74). Ovi nalazi sugerišu da bi vakcinacija protiv HPV-a mogla da izazove efikasan imuni odgovor protiv nevakcinisanih tipova HPV-a.

Poslednjih godina, različite bakterije kao što je *Escherichia coli* (*E. coli*) su korišćenje za proizvodnju HPV L1 VLP vakcine umesto skupih eukariotskih sistema (75). Dve vakcine zasnovane na VLP bazirane na *E. coli* protiv HPV16/HPV18 [*E. coli* na bazi HPV16 i HPV16 L1 VLP (Celonin TM) i HPV6/HPV11 [*E. coli* bazirani HPV6, HPV11 L1 VLPs (GelcolinTM)] su trenutno u fazi III i fazi I kliničkih ispitivanja, respektivno (**Slika 3**) (76). Pored toga, da bi se smanjili troškovi proizvodnje HPV vakcina, metilotrofni kvasci *Pichia pastoris* i *Hansenula polymorpha* se koriste, kao odgovarajući sistemi ekspresije, za proizvodnju HPV6, HPV11, HPV16 i HPV18 VLP. HPV16 i HPV18 VLP zasnovani na *Pichia pastoris*, kao i HPV6, HPV11, HPV16 i HPV18 zasnovani na *Hansenula polymorpha*, nalaze se u fazi I kliničkih ispitivanja (76). Paralelno, napredni sistemi se sastoje od transgenih biljaka i autenuiranih bakterija (npr. mutant *Salmonella enterica* ili *Shigella*) sposobne da proizvode L1 VLP (77).

Iako je kapsidni protein L1 visoko imunogen i koristi se za proizvodnju trenutnih HPV vakcina, manji kapsidni protein L2 koji je vidoko očuvan među različitim tipovima HPV-a mogao bi da se koristi kao odgovarajući kandidat za proizvodnju pan-HPV vakcine (75). pored toga, ovaj protein se može dobiti bakterijama (78). Međutim, vakcine zasnovane na L2

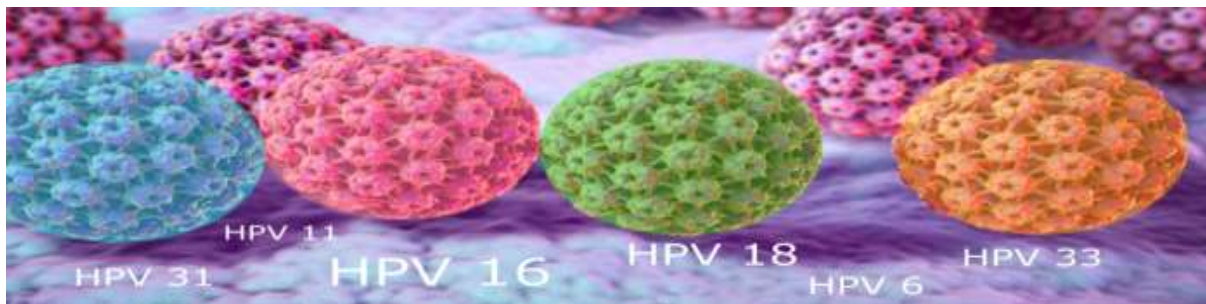


proizvele su niže nivoe neutralizujućih antitela od VLP-ova zasnovanih na L1 proteinu. Strategije za poboljšanje imunogenosti L2 proteina su procenjene i otkrile su obećavajuće rezultate. Himerne čestice nalik L1-L2 virusu proizvedene na osnovu visoke imunogenosti vakcina zasnovanih na L1 i široke unakrsne zaštite L2 mogu povećati terapijski potencijal trenutnih HPV vakcina (79). Do danas, sprovedene su eksplanatorne studija za proizvodnju efikasnih HPV vakcina korišćenjem različitih komponenti profilaktičkih HPV vakcina, kao što je kombinacija L2 proteina i ranih HPV proteina E6 ili E7. L2 VLP je manje imunogen od L1 VLP i može izazvati dugotrajne neutralizujuće reakcije antitela, kao i zaštitu od različitih sojeva HPV-a. Prikaz L2 peptida na bakterijama, virusnim kapsidima ili VLP-ovima i drugim platformama su primeri tehnika za poboljšanje snage humornog odgovora. Vakcine zasnovane na L2 same po sebi nemaju terapijski potencijal, ali kada se kombinuju sa virusnim onkoproteinima, E6 i E7, mogu da generišu i preventivni i terapijski imunitet (80).

Čak i bez pomoćnog sredstva, miševi inokulisani jednom dozom MC2-16L2 VLP-a bili su delimično zaštićeni od infekcije visokom dozom HPV16 godinu dana kasnije (81). Vakcinacija zasnovana na L2 takođe ima potencijal da smanji učestalost maligniteta skvamoznih ćelija kože (82). Pored toga, postoji veliko interesovanje za razvoj kombinovanih profilaktičkih i terapijskih vakcina.

TA-GW vakcina je na stipsi koja se sastoji od fuzionog proteina koji sadrži L2 i E7 proteine HPV6 proizvedene u *E. Coli*. Imunogenost je dokazana u odgovorima T-ćelija i antitela u ispitivanjima faze I kod zdravih dobrovoljaca i kliničkoj studiji faze Iia na 25 pacijenata sa genitalnim bradavicama (83,84). pet osoba u fazi Iia studija je bilo potpuno bez bradavica nakon 8 nedelja. Nije bilo recidiva bradavica ni kod jedne od 13 osoba čije su bradavice iskorenjene vakcinom. 2A Pharma je sprovedla kliničko ispitivanje faze I (NCT03929172) na zdravoj odrasloj osobi kako bi ispitala bezbednost AAVLP vakcine i njenu imunogenost protiv HPV16/31. Ishodi ovog eksperimenta, kao najnaprednijeg pokušaja da se razvije HPV vakcinacija zasnovana na L2, sa oduševljenjem se očekuju.

Efikasnost i imunogenost profilaktičke vakcine



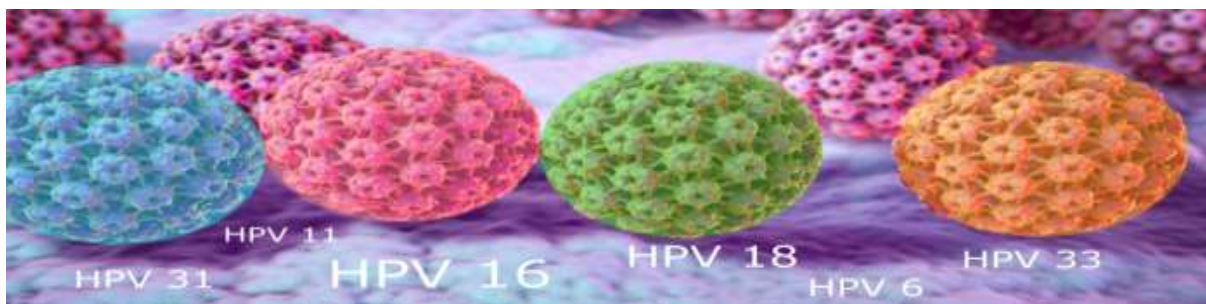
Dvovalentna i četverovalentna HPV vakcina obezbeđuje visok nivo zaštite od upornih virusnih infekcija HPV 16 i HPV 18 serotipom. Istraživanja koja su evaluirala jednovalentnu, dvovalentnu i četverovalentnu profilaktičku HPV vakcinu, otkrila su da ove vakcine obezbeđuju niži nivo neutrališućih antitela kod žena koje su vakcinisane između 24 i 45 godina. Shodno tome, mlade žene između 15 i 26 godina predstavljaju primarnu ciljnu populaciju za vakcinaciju HPV vakcinama (85). Takođe, prethodno istraživanje je dodatno pokazalo da profilaktička vakcina *CERVARIX* doprinosi većoj zaštiti od HPV infekcije u odnosu na *GARDASIL* vakcinu (86).

Profilaktička HPV vakcina igra ključnu ulogu u prevenciji različitih poremećaja uzrokovanih HPV infekcijom putem izazivanja produkcije specifičnih antitela. Nivo ovih neutrališućih, specifičnih antitela se može određivati u cilju evaluacije imunogenosti ovih vakcina.

Kliničko istraživanje je pokazalo sličnu imunogenost prema HPV infekciji i cervikalnom karcinomu posle administracije tri doze različitih profilaktičkih vakcina. Izmereni nivoi anti-HPV16 i anti-HPV18 antitela su bili značajno niži posle aplikovanja *GARDASIL* vakcine u poređenju sa *CERVARIX* vakcinom (87). Nalazi tri ispitivana serološka esej uključujući: *pseudovirus neutralization assay* (koji preporučuje SZO), kompetitivni imunoesej (epitop-specifičan) i 3-VLP-IgG vezujući esej, otkrili su da administracija jedne doze *GARDASIL* i *GARDASIL-9* vakcine, indukuju niži nivo antitela, posebno onih protiv HPV18 i 45 (88,89).

Evaluacija imunološkog odgovora na HPV nakon godinu dana od vakcinacije AS04-adjuvanted HPV-16/HPV18 vakcinom, otkrila je postojanje specifičnih IgG i IgA antitela u serumu ovih žena. Mesec dana nakon vakcinacije nivo IgA je bio 95% i smanjuje se vremenom. Godinu dana nakon vakcinacije je izmeren nivo IgA bio 79%. Slični rezultati su zabeleženi i za nivo serumskih IgG antitela. Ovi rezultati sugerišu da buster doza vakcine uz korišćenje adjuvanasa, može poboljšati imunološki odgovor i povećati nivo neutrališućih antitela (90).

IZAZOVI I OGRANIČENJA HPV VAKCINA

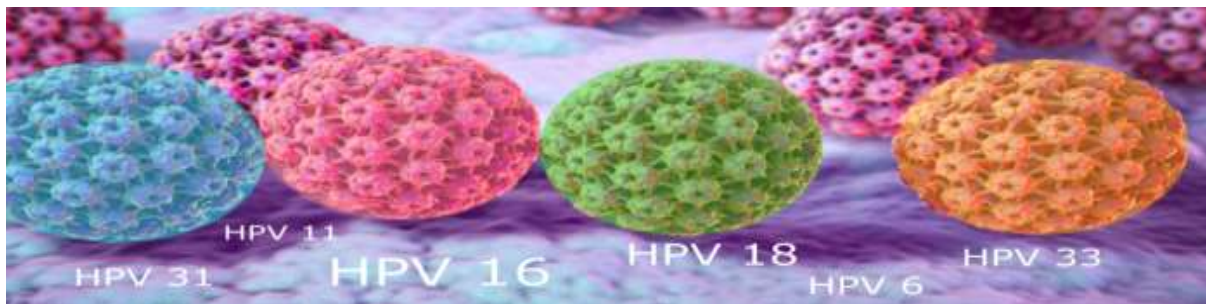


Od juna 2006. godine, kada su HPV vakcine prvi put odobrene u SAD, brojni prikupljeni podaci širom sveta su demonstrirali bezbednost i efektivnost programa HPV vakcinacije u cilju prevencije i tretmana HPV infekcije i sa njom povezanih bolesti.

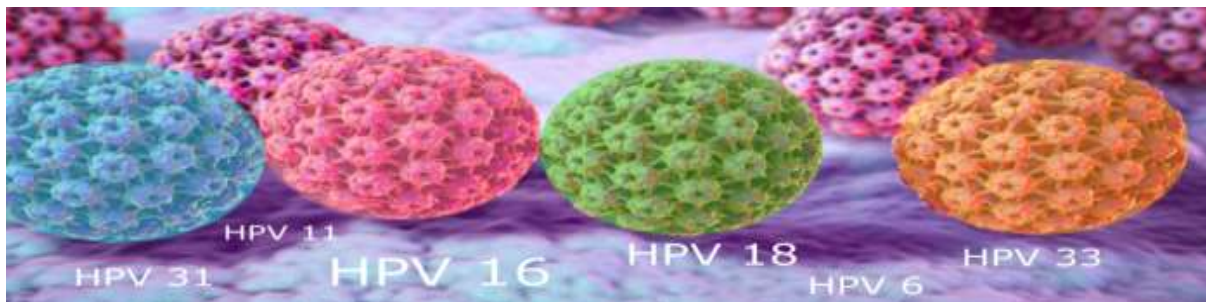
Uprkos tome, postoje mnoga ograničenja za široko sprovođenje ovog programa, kao što su: visoka cena vakcine, nedostupnost, nedostatak odgovarajućih skladišta i problemi sa zahtevnim uslovima transporta (91). Takođe, problem postoji i u nedostatku prosvete populacije i javnosti o HPV povezanim bolestima i programu vakcinacije, posebno u zemljama sa niskim ili srednjim primanjima (92). Kampanje za vakcinaciju moraju da obezbede adekvatne informacije o bezbednosti i efikasnosti vakcinacije, kao i dovoljno obučenog zdravstvenog osoblja (91). Glavni izazovi implementacije HPV vakcinacije su to što vakcine ne pružaju zaštitu od svih tipova HPV infekcije (93).

REFERENCE

1. Perez-Campos Mayoral E, Mayoral-Andrade G, Pérez-Campos Mayoral L, Canseco SP, Cruz RM, Hernández-Huerta MT, et al. Diagnosis of Transient/Latent HPV Infections - A Point of View! *Arch Med Res* (2018) 49(5):293–6. doi: 10.1016/j.arcmed.2018.10.004
2. Madrid-Marina V, Torres-Poveda K, López-Toledo G, Garcia-Carranca A. Advantages and Disadvantages of Current Prophylactic Vaccines Against HPV. *Arch Med Res* (2009) 40(6):471–7. doi: 10.1016/j.arcmed.2009.08.005
3. Alaez-Verson C, Berumen-Campos J, Munguía-Saldaña A, Flores-Aguilar H, Guardado-Estrada M, Rodriguez-Gomez A, et al. HPV-16 and HLA-DRB1 Alleles Are Associated With Cervical Carcinoma in Mexican Mestizo Women. *Arch Med Res* (2011) 42(5):421–5. doi: 10.1016/j.arcmed.2011.07.002
4. Lizano M, Berumen J, Garcia-Carranca A. HPV-Related Carcinogenesis: Basic Concepts, Viral Types and Variants. *Arch Med Res* (2009) 40(6):428–34. doi: 10.1016/j.arcmed.2009.06.001



5. de Sanjose S, Brotons M, Pavón MA. The Natural History of Human Papillomavirus Infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* (2018) 47:2–13. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015
6. Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H, Kleinheinz A, Scheurlen W, zur Hausen H. A New Type of Papillomavirus DNA, its Presence in Genital Cancer Biopsies and in Cell Lines Derived From Cervical Cancer. *EMBO J* (1984) 3(5):1151–7. doi: 10.1002/j.1460-2075.1984.tb01944.x
7. Palefsky JM, Hirsch MS, Bloom A. Human Papillomavirus Infections: Epidemiology and Disease Associations. Waltham: UpToDate (2018).
8. Munoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated With Cervical Cancer. *N Engl J Med* (2003) 348(6):518–27. doi: 10.1056/NEJMoa021641
9. Wright TCJr., Schiffman M. Adding a Test for Human Papillomavirus DNA to Cervical-Cancer Screening. *N Engl J Med* (2003) 348(6):489–90. doi: 10.1056/NEJMp020178
10. De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide Prevalence and Genotype Distribution of Cervical Human Papillomavirus DNA in Women With Normal Cytology: A Meta-Analysis. *Lancet Infect Dis* (2007) 7(7):453–9. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70158-5
11. Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K, Wilkens LR, Zhu X, Thompson PJ, et al. Sequential Acquisition of Human Papillomavirus (HPV) Infection of the Anus and Cervix: The Hawaii HPV Cohort Study. *J Infect Dis* (2010) 201(9):1331–9. doi: 10.1086/651620
12. Baldwin SB, Wallace DR, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Vaught LC, Giuliano AR. Condom Use and Other Factors Affecting Penile Human Papillomavirus Detection in Men Attending a Sexually Transmitted Disease Clinic. *Sex Transm Dis* (2004) 31(10):601–7. doi: 10.1097/01.olq.0000140012.02703.10
13. Castellsagué X, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJLM, Shah KV, De Sanjosé S, et al. Male Circumcision, Penile Human Papillomavirus Infection, and Cervical Cancer in Female Partners. *N Engl J Med* (2002) 346(15):1105–12. doi: 10.1056/NEJMoa011688
14. Nyitray AG, Carvalho da Silva RJ, Baggio ML, Lu B, Smith D, Abrahamsen M, et al. Age-Specific Prevalence of and Risk Factors for Anal Human Papillomavirus (HPV) Among



Men Who Have Sex With Women and Men Who Have Sex With Men: The HPV in Men (HIM) Study. *J Infect Dis* (2011) 203(1):49–57. doi: 10.1093/infdis/jiq021

15. Vardas E, Giuliano AR, Goldstone S, Palefsky JM, Moreira EDJr., Penny ME, et al. External Genital Human Papillomavirus Prevalence and Associated Factors Among Heterosexual Men on 5 Continents. *J Infect Dis* (2011) 203 (1):58–65. doi: 10.1093/infdis/jiq015

16. Goldstone S, Palefsky JM, Giuliano AR, Moreira EDJr., Aranda C, Jessen H, et al. Prevalence of and Risk Factors for Human Papillomavirus (HPV) Infection Among HIV-Seronegative Men Who Have Sex With Men. *J Infect Dis* (2011) 203(1):66–74. doi: 10.1093/infdis/jiq016

17. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV Infection Among Men: A Systematic Review of the Literature. *J Infect Dis* (2006) 194(8):1044–57. doi: 10.1086/507432

18. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer C, Shah KV. The Causal Relation Between Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *J Clin Pathol* (2002) 55(4):244–65. doi: 10.1136/jcp.55.4.244

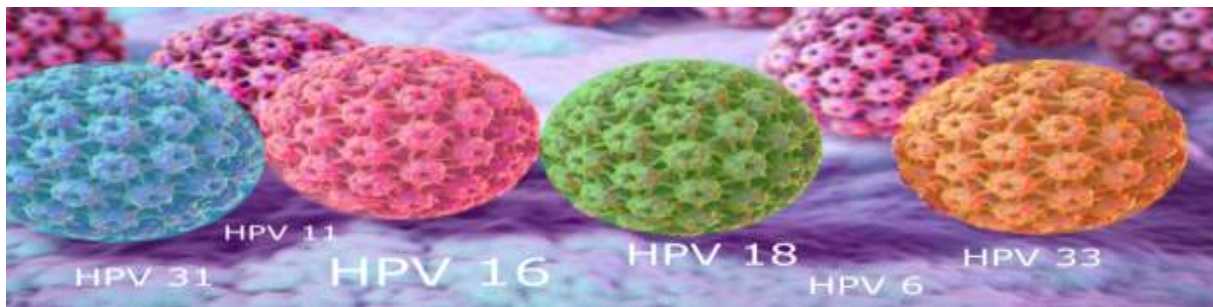
19. Brianti P, Flammoneis E, Mercuri SR. Review of HPV-Related Diseases and Cancers. *New Microbiol* (2017) 40(2):80–5.

20. Stanley M. Gynecologic Oncology Pathology and Epidemiology of HPV Infection in Females. *Gynecol Oncol* (2010) 117(2):S5–10. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.01.024

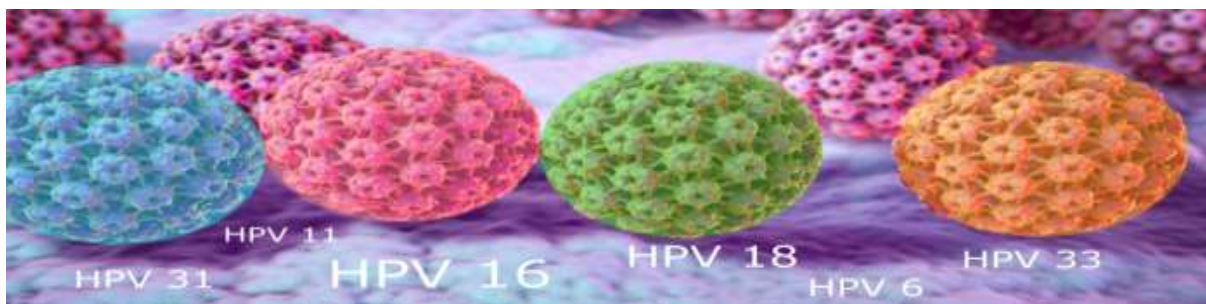
21. Georgescu SR, Mitran CI, Mitran MI, Caruntu C, Sarbu MI, Matei C, et al. Review Article New Insights in the Pathogenesis of HPV Infection and the Associated Carcinogenic Processes : The Role of Chronic Inflammation and Oxidative Stress. (2018) 2018:5315816. doi: 10.1155/2018/5315816

22. Graham SV. The Human Papillomavirus Replication Cycle , and its Links to Cancer Progression : A Comprehensive Review. *Clin Sci* (2017) 131 (17):2201–21. doi: 10.1042/CS20160786

23. Aggarwal P. HPV Infection: Pathogenesis and Detection. In: S Mehta, A Singla, editors. *Preventive Oncology for the Gynecologist*. Singapore: Springer Singapore (2019). p. 101–15.



24. Sasagawa T, Takagi H. Immune Responses Against Human Papillomavirus (HPV) Infection and Evasion of Host Defense in Cervical Cancer. Uchinada-machi: Springer (2012). pp. 807–15.
25. Stanley M. Chapter 18. Immune Responses to Human Papillomavirus and the Development of Human Papillomavirus Vaccines. Human Papillomavirus. INC: Cambridge (2020) p. 283–98.
26. Garcia-Chacon R, Velasco-Ramirez SF, Flores-Romo L, Daneri-Navarro A. Immunobiology of HPV Infection. Arch Med Res (2009) 40(6):443–8. doi:10.1016/j.arcmed.2009.05.003
27. Doorbar J. Host Control of Human Papillomavirus Infection and Disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol (2018) 47:27–41. doi: 10.1016/j.bpobgyn. 2017.08.001
28. Doorbar J. Host Control of Human Papillomavirus Infection and Disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol (2018) 47:27–41. doi: 10.1016/j.bpobgyn. 2017.08.001
29. Anderson LA, O’Rourke MA, Wilson R, Jamison J, Gavin ATGroup NIHPVW. HPV Prevalence and Type-Distribution in Cervical Cancer and Premalignant Lesions of the Cervix: A Population-Based Study From Northern Ireland. J Med Virol (2016) 88(7):1262–70. doi: 10.1002/jmv.24447
30. Steinbach A, Riemer AB. Immune Evasion Mechanisms of Human Papillomavirus: An Update. Int J Cancer (2018) 142(2):224–9. doi: 10.1002/ijc.31027
31. Stanley MA. Epithelial Cell Responses to Infection With Human Papillomavirus. Clin Microbiol Rev (2012) 25(2):215–22. doi: 10.1128/CMR.05028-11
32. Burgers WA, Blanchon L, Pradhan S, De Launoit Y, Kouzarides T, Fuks F. Viral Oncoproteins Target the DNA Methyltransferases. Oncogene (2007) 26(11):1650–5. doi: 10.1038/sj.onc.1209950
33. Nasu K, Narahara H. Pattern Recognition via the Toll-Like Receptor System in the Human Female Genital Tract. Mediators Inflammation (2010)2010:976024. doi: 10.1155/2010/976024
34. Park J-S, Kim E-J, Kwon H-J, Hwang E-S, Namkoong S-E, Um S-J. Inactivation of Interferon Regulatory Factor-1 Tumor Suppressor Protein by HPV E7 Oncoprotein



Implication for the E7-Mediated Immune Evasion Mechanism in Cervical Carcinogenesis. *J Biol Chem* (2000) 275(10):6764–9. doi: 10.1074/jbc.275.10.6764

35. Lau L, Gray EE, Brunette RL, Stetson DB. DNA Tumor Virus Oncogenes Antagonize the cGAS-STING DNA-Sensing Pathway. *Sci* (80-) (2015) 350 (6260):568–71. doi: 10.1126/science.aab3291

36. Evans M, Borysiewicz LK, Evans AS, Rowe M, Jones M, Gileadi U, et al. Antigen Processing Defects in Cervical Carcinomas Limit the Presentation of a CTL Epitope From Human Papillomavirus 16 E6. *J Immunol* (2001) 167 (9):5420–8. doi: 10.4049/jimmunol.167.9.5420

37. Hasim A, Abudula M, Aimiduo R, Ma J-Q, Jiao Z, Akula G, et al. Post-Transcriptional and Epigenetic Regulation of Antigen Processing Machinery (APM) Components and HLA-I in Cervical Cancers From Uighur Women. *PloS One* (2012) 7(9). doi: 10.1371/journal.pone.0044952

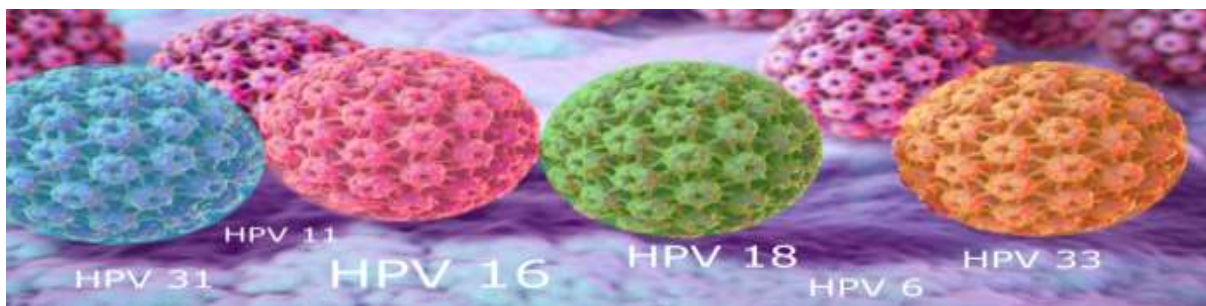
38. Cifaldi L, Romania P, Lorenzi S, Locatelli F, Fruci D. Role of Endoplasmic Reticulum Aminopeptidases in Health and Disease: From Infection to Cancer. *Int J Mol Sci* (2012) 13(7):8338–52. doi: 10.3390/ijms13078338

39. Georgopoulos NT, Proffitt JL, Blair GE. Transcriptional Regulation of the Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I Heavy Chain, TAP1 and LMP2 Genes by the Human Papillomavirus (HPV) Type 6b, 16 and 18 E7 Oncoproteins. *Oncogene* (2000) 19(42):4930–5. doi: 10.1038/sj.onc.1203860

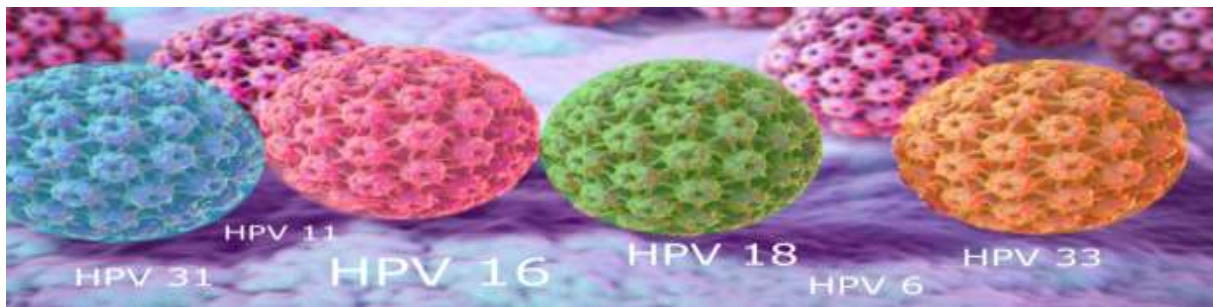
40. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, Monk BJ, Stanley MA, Franceschi S. Carcinogenic Human Papillomavirus Infection. *Nat Rev Dis Prim* (2016) 2:16086. doi: 10.1038/nrdp.2016.86

41. Moazeni-Roodi A, Hashemi M. Association Between miR-124-1 Rs531564 Polymorphism and Risk of Cancer: An Updated Meta-Analysis of Case-Control Studies. *EXCLI J* (2018) 17:608–19. doi: 10.17179/excli2018-1419

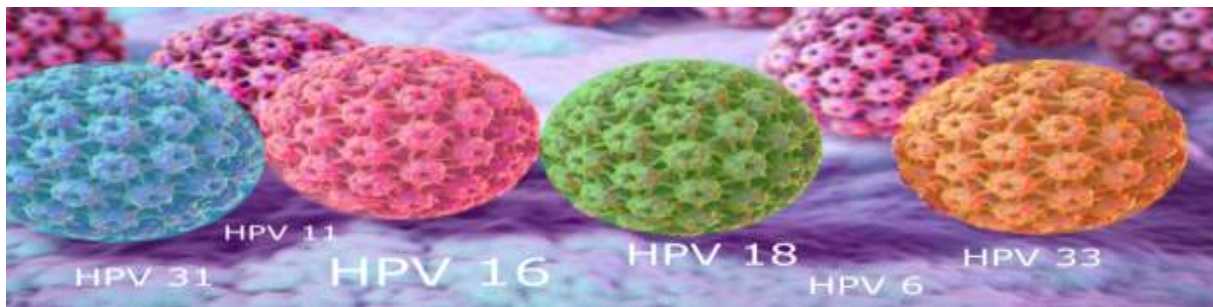
42. Mariani L, Vici P, Suligo B, Checcucci-Lisi G, Drury R. Early Direct and Indirect Impact of Quadrivalent HPV (4hpv) Vaccine on Genital Warts: A Systematic Review. *Adv Ther* (2015) 32(1):10–30. doi: 10.1007/s12325-015-0178-4



43. Stanley M, Pinto LA, Trimble C. Human Papillomavirus Vaccines – Immune Responses. *Vaccine* (2012) 30:F83–7. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.04.106
44. Garbuglia AR, Lapa D, Sias C, Capobianchi MR, Porto PD. The Use of Both Therapeutic and Prophylactic Vaccines in the Therapy of Papillomavirus Disease. *Front Immunol* (2020) 11: (February):1–14. doi: 10.3389/fimmu.2020.00188
45. Ayesha N, Aboulaghras S, Jahangeer M, Riasat A, Ramzan R, Fatima R, et al. Physiopathology and Effectiveness of Therapeutic Vaccines Against Human Papillomavirus. *Environ Sci Pollut Res* (2021) 28(35):47752–72. doi: 10.1007/s11356-021-15441-w
46. Sun Y-Y, Peng S, Han L, Qiu J, Song L, Tsai Y, et al. Local HPV Recombinant Vaccinia Boost Following Priming With an HPV DNA Vaccine Enhances Local HPV-Specific CD8+ T-Cell–Mediated Tumor Control in the Genital Tract. *Clin Cancer Res* (2016) 22(3):657–69. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0234
47. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, Shen X, Dallas M, Yan J, et al. Safety, Efficacy, and Immunogenicity of VGX-3100, a Therapeutic Synthetic DNA Vaccine Targeting Human Papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 Proteins for Cervical Intraepithelial Neoplasia 2/3: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2b Trial. *Lancet* (2015) 386(10008):2078–88. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00239-1
48. Kim TJ, Jin H-T, Hur S-Y, Yang HG, Seo YB, Hong SR, et al. Clearance of Persistent HPV Infection and Cervical Lesion by Therapeutic DNA Vaccine in CIN3 Patients. *Nat Commun* (2014) 5(1):1–14. doi: 10.1038/ncomms6317
49. Massarelli E, William W, Johnson F, Kies M, Ferrarotto R, Guo M, et al. Combining Immune Checkpoint Blockade and Tumor-Specific Vaccine for Patients With Incurable Human Papillomavirus 16–Related Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* (2019) 5(1):67–73. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4051
50. Smalley Rumfield C, Roller N, Pellom ST, Schlom J, Jochems C. Therapeutic Vaccines for HPV-Associated Malignancies. *ImmunoTargets Ther* (2020)9:167–200:Oct 7. doi: 10.2147/ITT.S273327
51. Maver PJ, Poljak M. Progress in Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination in 2016: A Literature Review. *Vaccine* (2018) 36(36):5416–23. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.113



52. Murillo R, Ordóñez- Reyes C. Human Papillomavirus (HPV) Vaccination: From Clinical Studies to Immunization Programs. *Int J Gynecol Cancer* (2019)29(8):1317 LP–1326. doi: 10.1136/ijgc-2019-000582
53. Harper DM, DeMars LR. HPV Vaccines—a Review of the First Decade. *Gynecol Oncol* (2017) 146(1):196–204. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.04.004
54. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human Papillomavirus Type Distribution in Invasive Cervical Cancer and High-Grade Cervical Lesions: A Meta-Analysis Update. *Int J Cancer* (2007) 121(3):621–32. doi: 10.1002/ijc.22527
55. Harper DM. Currently Approved Prophylactic HPV Vaccines. *Expert Rev Vaccines* (2009) 8(12):1663–79. doi: 10.1586/erv.09.123
56. Zhai L, Tumban E. Gardasil-9: A Global Survey of Projected Efficacy. *Antiviral Res* (2016) 130:101–9. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.03.016
57. Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-Valent HPV Vaccine Against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med* (2015) 372(8):711–23. doi: 10.1056/NEJMoa1405044
58. Organization WH.. Human Papillomavirus Vaccines: WHO Position Paper, May 2017–Recommendations. *Vaccine* (2017) 35(43):5753–5. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.069
59. Dobson SRM, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajdén M, et al. Immunogenicity of 2 Doses of HPV Vaccine in Younger Adolescents vs 3 Doses in Young Women: A Randomized Clinical Trial. *Jama* (2013) 309(17):1793–802. doi: 10.1001/jama.2013.1625
60. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination—Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morb Mortal Wkly Rep* (2016) 65(49):1405–8. doi: 10.15585/mmwr.mm6549a5
61. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep* (2014) 63(5):1–30.
62. Petrosky E, Bocchini JAJr., Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations



of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* (2015) 64(11):300.

63. Phillips A, Patel C, Pillsbury A, Brotherton J, Macartney K. Safety of Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. *Drug Saf* (2018) 41(4):329–46. doi: 10.1007/s40264-017-0625-z

64. Pattyn J, Keer SV, Tjalma W, Matheussen V, Damme PV, Vorsters A. Infection and Vaccine-Induced HPV-Specific Antibodies in Cervicovaginal Secretions . A Review of the Literature. *Papillomavirus Res* (2019) 8 (September):100185. doi: 10.1016/j.pvr.2019.100185

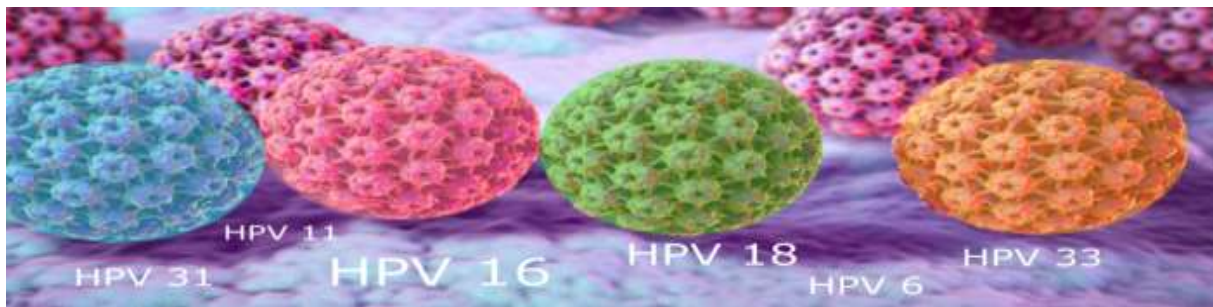
65. Safaeian M, Porras C, Pan Y, Kreimer A, Schiller JT, Gonzalez P, et al. Durable Antibody Responses Following One Dose of the Bivalent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine in the Costa Rica Vaccine Trial. *Cancer Prev Res* (2013) 6(11):1242–50. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0203

66. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High Sustained Efficacy of a Prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus Types 6/11/16/18 L1 Virus-Like Particle Vaccine Through 5 Years of Follow-Up. *Br J Cancer* (2006) 95(11):1459–66. doi: 10.1038/sj.bjc.6603469

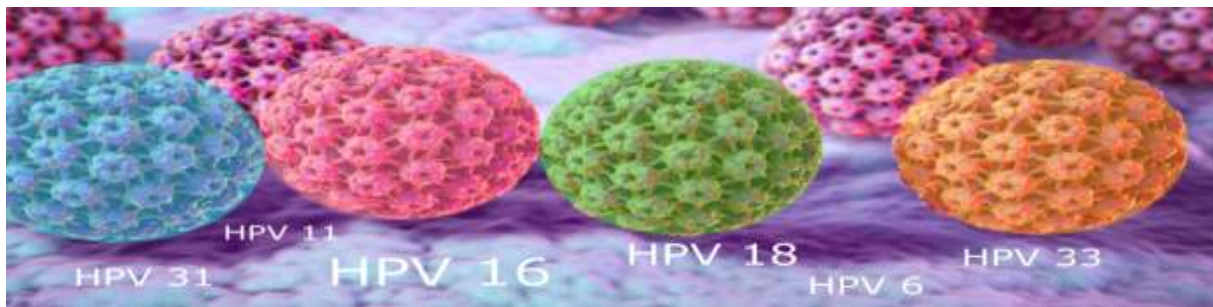
67. Romanowski B, Naud PS, Roteli-Martins CM, De NSC, Teixeira JC, Aoki F, et al. Sustained Efficacy and Immunogenicity of the Human Papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine: Analysis of a Randomised Placebo-Controlled Trial Up to 6.4 Years. *Lancet (London England)* (2009) 374(9706):1975–85. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61567-1

68. Vesikari T, Brodzki N, Van Damme P, Diez-Domingo J, Icardi G, Petersen LK, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9–15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J* (2015) 34(9):992–8. doi: 10.1097/INF.0000000000000773

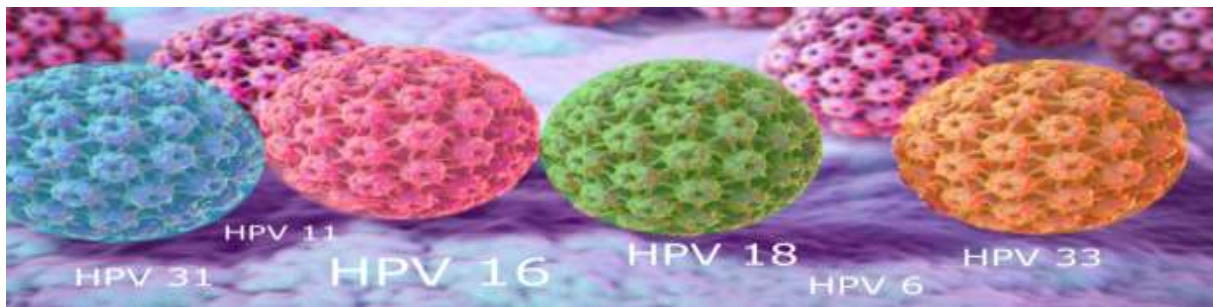
69. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J, et al. Safety and Persistent Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus Types 6, 11, 16, 18 L1 Virus-Like Particle Vaccine in Preadolescents and Adolescents: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J* (2007) 26(3):201–9. doi: 10.1097/01.inf.0000253970.29190.5a



70. Garland SM, Cheung T-H, McNeill S, Petersen LK, Romaguera J, Vazquez-Narvaez J, et al. Safety and Immunogenicity of a 9-Valent HPV Vaccine in Females 12–26 Years of Age Who Previously Received the Quadrivalent HPV Vaccine. *Vaccine* (2015) 33(48):6855–64. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.08.059
71. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, et al. Immunization of Early Adolescent Females With Human Papillomavirus Type 16 and 18 L1 Virus-Like Particle Vaccine Containing AS04 Adjuvant. *J Adolesc Health* (2007) 40(6):564–71. doi: 10.1016/j.jadohealth.2007.02.015
72. Schwarz TF, Galaj A, Spaczynski M, Wysocki J, Kaufmann AM, Poncelet S, et al. Ten-Year Immune Persistence and Safety of the HPV-16/18 AS 04-Adjuvanted Vaccine in Females Vaccinated at 15–55 Years of Age. *Cancer Med* (2017) 6(11):2723–31. doi: 10.1002/cam4.1155
73. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic Responses Following Administration of a Vaccine Targeting Human Papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* (2006) 24(27–28):5571–83. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.04.068
74. Malagón T, Drolet M, Boily M-C, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-Protective Efficacy of Two Human Papillomavirus Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Infect Dis* (2012) 12(10):781–9. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70187-1
75. Schiller JT, Müller M. Next Generation Prophylactic Human Papillomavirus Vaccines. *Lancet Oncol* (2015) 16(5):e217–25. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71179-9
76. Barra F, Leone Roberti Maggiore U, Bogani G, Ditto A, Signorelli M, Martinelli F, et al. New Prophylactics Human Papilloma Virus (HPV) Vaccines Against Cervical Cancer. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* (2019) 39(1):1–10. doi: 10.1080/01443615.2018.1493441
77. Dadar M, Chakraborty S, Dhama K, Prasad M, Khandia R, Hassan S, et al. Advances in Designing and Developing Vaccines, Drugs and Therapeutic Approaches to Counter Human Papilloma Virus. *Front Immunol* (2018)9:2478. doi: 10.3389/fimmu.2018.02478
78. Schellenbacher C, Roden RBS, Kirnbauer R. Developments in L2-Based Human Papillomavirus (HPV) Vaccines. *Virus Res* (2017) 231:166–75. doi:10.1016/j.virusres.2016.11.020



79. Schellenbacher C, Roden R, Kirnbauer R. Chimeric L1-L2 Virus-Like Particles as Potential Broad-Spectrum Human Papillomavirus Vaccines. *J Virol* (2009) 83(19):10085–95. doi: 10.1128/JVI.01088-09
80. Olczak P, Roden RBS. Progress in L2-Based Prophylactic Vaccine Development for Protection Against Diverse Human Papillomavirus Genotypes and Associated Diseases. *Vaccines* (2020) 8(4):568. doi: 10.3390/vaccines8040568
81. Peabody J, Muttill P, Chackerian B, Tumban E. Characterization of a Spray-Dried Candidate HPV L2-VLP Vaccine Stored for Multiple Years at Room Temperature. *Papillomavirus Res*(2017) 3:116–20. doi: 10.1016/j.pvr.2017.03.004
82. Hasche D, Vinzón SE, Rösl F. Cutaneous Papillomaviruses and non-Melanoma Skin Cancer: Causal Agents or Innocent Bystanders? *Front Microbiol* (2018) 9:874. doi: 10.3389/fmicb.2018.00874
83. Thompson HSG, Davies ML, Holding FP, Fallon RE, Mann AE, O’neill T, et al. Phase I Safety and Antigenicity of TA-GW: A Recombinant HPV6 L2E7 Vaccine for the Treatment of Genital Warts. *Vaccine* (1999) 17(1):40–9. doi: 10.1016/S0264-410X(98)00146-7
84. Lacey CJN, Thompson HSG, Monteiro EF, O’neill T, Davies ML, Holding FP, et al. Phase IIa Safety and Immunogenicity of a Therapeutic Vaccine, TA-GW, in Persons With Genital Warts. *J Infect Dis* (1999) 179(3):612–8. doi: 10.1086/314616
85. Arbyn M, Xu L. Efficacy and Safety of Prophylactic HPV Vaccines. A Cochrane Review of Randomized Trials. *Expert Rev Vaccines* (2018) 17(12):1085–91. doi: 10.1080/14760584.2018.1548282
86. Bissett SL, Godi A, Jit M, Beddows S. Seropositivity to non-Vaccine Incorporated Genotypes Induced by the Bivalent and Quadrivalent HPV Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccine* (2017) 35(32):3922–9. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.028
87. Leung TF, Liu AP-Y, Lim FS, Thollot F, Oh HML, Lee BW, et al. Comparative Immunogenicity and Safety of Human Papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine and 4vhpv Vaccine Administered According to Two-or Three-Dose Schedules in Girls Aged 9–14 Years: Results to Month 36 From a Randomized Trial. *Vaccine* (2018) 36(1):98–106. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.11.034



88. Toh ZQ, Russell FM, Reyburn R, Fong J, Tuivaga E, Ratu T, et al. Sustained Antibody Responses 6 Years Following 1, 2, or 3 Doses of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine in Adolescent Fijian Girls, and Subsequent Responses to a Single Dose of Bivalent HPV Vaccine: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* (2017) 64(7):852–9. doi: 10.1093/cid/ciw865
89. Guevara A, Cabello R, Woelber L, Moreira EDJr., Joura E, Reich O, et al. Antibody Persistence and Evidence of Immune Memory at 5 Years Following Administration of the 9-Valent HPV Vaccine. *Vaccine* (2017) 35(37):5050–7. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.017
90. Costa APF, Gonçalves AK, Machado PRL, de Souza LBFC, Sarmiento A, Cobucci RNO, et al. Immune Response to Human Papillomavirus One Year After Prophylactic Vaccination With AS04-Adjuvanted HPV-16/18 Vaccine: HPV-Specific IgG and IgA Antibodies in the Circulation and the Cervix. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* (2018) 19(8):2313. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.8.2313
91. de Oliveira CM, Fregnani JHTG, Villa LL. HPV Vaccine: Updates and Highlights. *Acta Cytol* (2019) 63(2):159–68. doi: 10.1159/000497617
92. Ladner J, Besson M-H, Audureau E, Rodrigues M, Saba J. Experiences and Lessons Learned From 29 HPV Vaccination Programs Implemented in 19 Low and Middle-Income Countries, 2009-2014. *BMC Health Serv Res* (2016) 16(1):575. doi: 10.1186/s12913-016-1824-5
93. Brotherton JML. Impact of HPV Vaccination: Achievements and Future Challenges. *Papillomavirus Res* (2019) 7:138. doi: 10.1016/j.pvr.2019.04.004
94. Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K, Wilkens LR, Zhu X, Ning L, et al. Acquisition of Anal Human Papillomavirus (HPV) Infection in Women: The Hawaii HPV Cohort Study. *J Infect Dis* (2008) 197(7):957–66. doi: 10.1086/529207
95. Wei Y, Dong J, Li F, Wei Z, Tian Y. Knockdown of SLC39A7 Suppresses Cell Proliferation, Migration and Invasion in Cervical Cancer. *EXCLI J* (2017) 16:1165–76.