

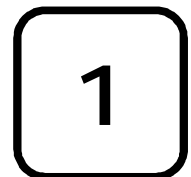
Il vaccino per il Papillomavirus

Un nuovo, importante strumento per difendere
la salute della donna

robertozarcone

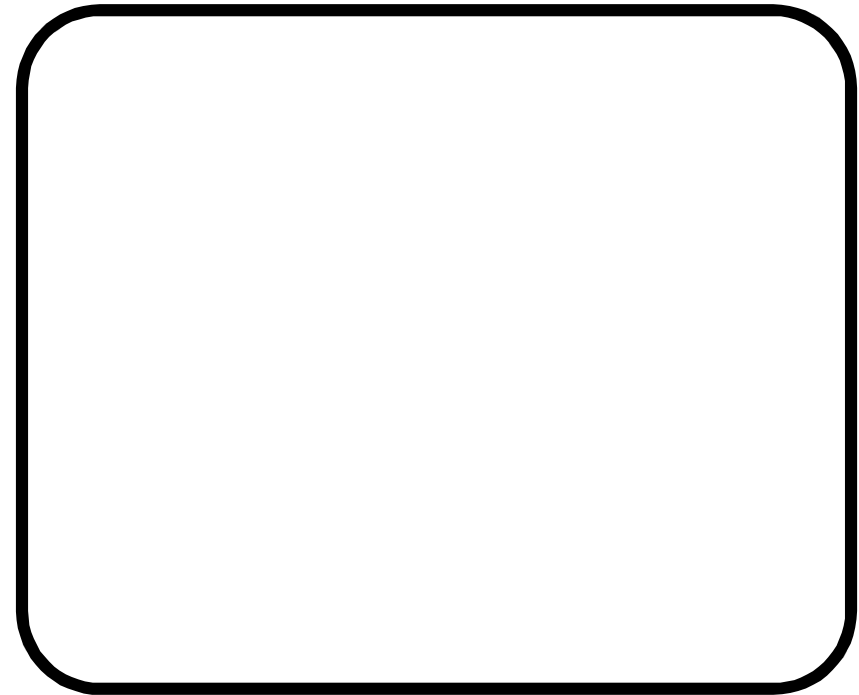
www.robertozarcone.it

roberto.zarcone@unina2.it



Il Papillomavirus

- Il Papillomavirus Umano (Human Papilloma Virus o HPV) è un virus molto comune, infatti il 70%¹ della popolazione lo incontra almeno una volta nella propria vita
- Ecco un gruppo di Papillomavirus fotografati con un microscopio elettronico.



1. Villa L et al. www.oncology.thelancet.com pubblicato on line il 7 aprile 2005.



Il Papillomavirus

- I Papillomavirus non infettano solo l'uomo, ma sono stati isolati in numerose altre specie animali (mammiferi, uccelli, ecc.). Inoltre, possono essere isolati in tutte le regioni del corpo, compresa la cute, la testa, il collo, il tratto respiratorio e genitale.
- Questo tipo di virus ha un impatto importante sulla salute umana, essendo stato associato a una serie di patologie tra cui il carcinoma invasivo del collo dell'utero.



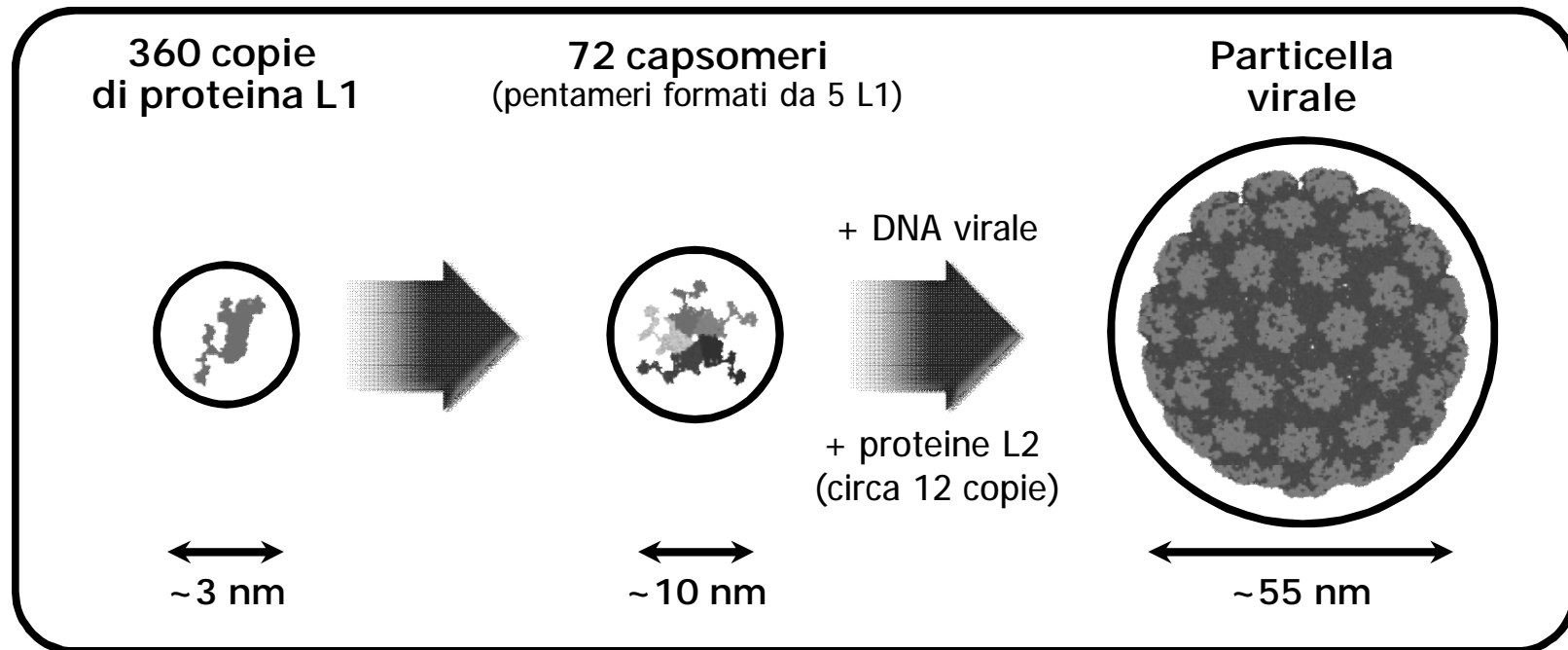
Struttura del Papillomavirus

- Il Papillomavirus è circondato da un guscio proteico (il capsid), composto da 360 copie di una proteina detta L1 e da 12 copie della proteina L2.
- Il capsid è una struttura modulare, composta da unità fondamentali che si ripetono: i *capsomeri*. I capsomeri sono formati dalle proteine L1 ed L2 e sono in grado di "autoassemblarsi" per formare il capsid.



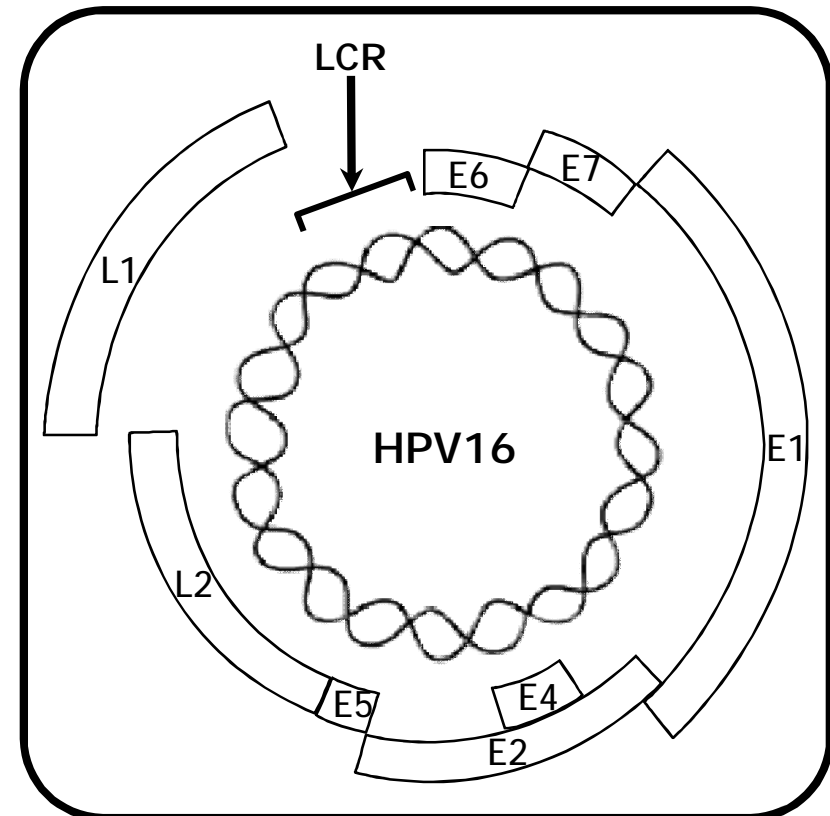
Struttura del Papillomavirus

Una volta assemblato, il capsid dell'HPV ha la forma di un parallelepipedo regolare detto *icosaedro*.



Struttura del Papillomavirus

Il genoma dell'HPV è costituito da una singola molecola di DNA circolare a doppia elica. È composto da circa 7.900 coppie di basi, un numero basso, molto inferiore a quello di altri virus (l'*Herpes simplex*, per esempio, possiede ben 152.000 coppie di basi).



Doorbar J. Molecular Biology of Human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Science*, 2006, 110:525-541.
Phelps WC and Alexander KA. Antiviral therapy for human papillomaviruses: Rational and prospects. *Ann Intern Med* 1995; 123:368-382.



Struttura del Papillomavirus

- Una volta avvenuta l'infezione (con l'ingresso del DNA virale nelle cellule umane), il genoma dell'HPV può andare incontro a due destini differenti. Può essere inglobato nel DNA della cellula ospite, oppure può persistere in forma di *episoma* (molecola di DNA circolare indipendente).
- Nelle malattie più gravi, il genoma del Papillomavirus tendenzialmente si integra nel DNA umano.



I tipi di Papillomavirus

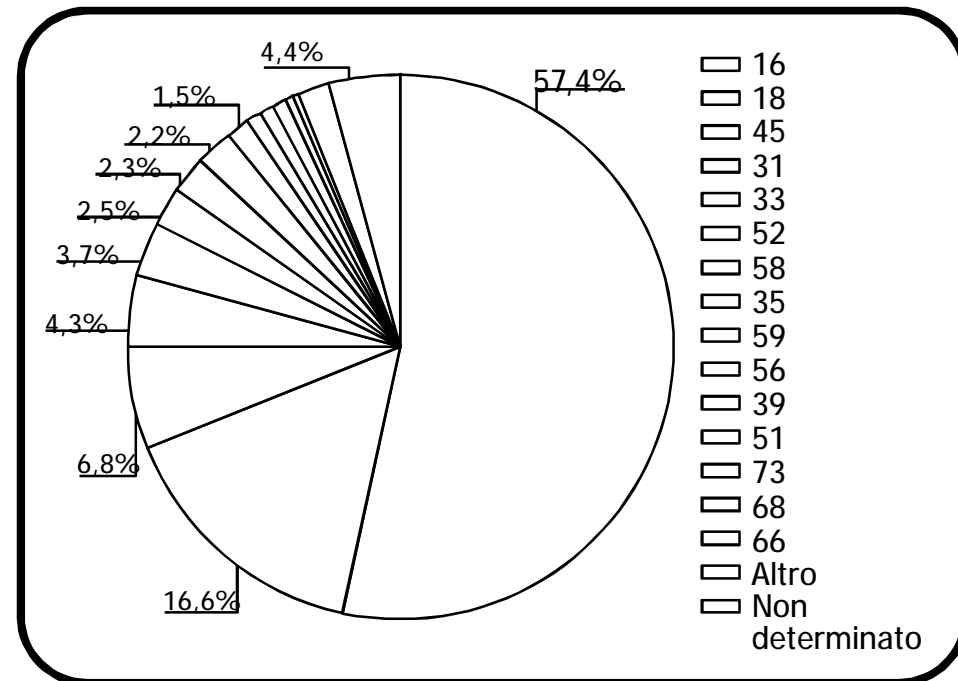
Ad oggi sono stati isolati circa 200 tipi di Papillomavirus, a ciascuno dei quali è stato assegnato un numero identificativo (es.: HPV-1, HPV-2). Di questi, 40 provocano infezioni del tratto genitale e 15 (tipi ad alto rischio) sono implicati nello sviluppo del cancro invasivo del collo dell'utero.



I tipi di Papillomavirus

- I tipi più importanti dal punto di vista clinico sono il 16 e 18. Questi sono considerati ad alto rischio, in quanto responsabili di oltre il 75%¹ dei casi di cancro invasivo del collo dell'utero.
- Il tipo 16 è il Papillomavirus con maggiore prevalenza nel mondo, seguito dal 18.

Prevalenza mondiale di diversi tipi di Papillomavirus



1. Clifford GM et al. British Journal of Cancer, 88:63-73 (2003)



I tipi di Papillomavirus

- I tipi 6 e 11, invece, sono considerati a basso rischio, in quanto associati a patologie meno severe, come i condilomi genitali.
- Tuttavia l'impatto di questi tipi virali non va sottovalutato, poiché i condilomi genitali sono una delle malattie a trasmissione sessuale più diffuse.



L'infezione da Papillomavirus

- Il Papillomavirus Umano si replica tendenzialmente all'interno dell'epitelio squamoso stratificato.
- Penetra nell'epitelio attraverso microabrasioni e raggiunge, infettandole, le cellule staminali dello strato basale.
- L'infezione da Papillomavirus può dare origine a malattie di severità diversa.



Le patologie causate dal Papillomavirus

- Condilomi genitali
- Lesioni potenzialmente precancerose del collo dell'utero
- Lesioni precancerose del collo dell'utero, della vulva e della vagina
- Cancro invasivo del collo dell'utero, della vulva e della vagina



I condilomi genitali

- I condilomi genitali (detti anche verruche genitali) sono la meno grave e la più comune delle malattie provocate dal Papillomavirus.
- Nel caso dei condilomi l'infezione virale determina un aumento incontrollato della proliferazione delle cellule epiteliali.
- Sull'epitelio dell'apparato genitale si formano così escrescenze e ispessimenti facilmente riconoscibili.



I condilomi genitali

- I condilomi genitali colpiscono sia individui di sesso maschile, sia femminile.
- Sono fastidiosi, ma non hanno conseguenze severe. In genere, però, richiedono un trattamento da parte del medico.
- Possono facilmente essere trasmesse al partner.



Le lesioni cervicali intraepiteliali (CIN)

- Quando infetta le cellule dell'epitelio che riveste la cervice uterina, il Papillomavirus può dare origine a neoplasie cervicali intraepiteliali (CIN) di severità diversa.
- Alcune proteine del Papillomavirus, infatti, sono in grado di aumentare la velocità di proliferazione delle cellule ospiti e di inibire i meccanismi di controllo che consentono a queste ultime di eliminare le cellule con anomalie.



Le lesioni potenzialmente precancerose del collo dell'utero (CIN1)

- Le CIN causate da Papillomavirus vengono classificate con un numero da 1 a 3, in base alla presenza più o meno elevata di cellule anomale nello spessore epiteliale.
- La CIN1 è la forma di displasia meno severa; può regredire spontaneamente nella maggioranza dei casi, tuttavia essa è potenzialmente in grado di evolvere in un cancro.



Le lesioni precancerose (CIN2-3)

- Le lesioni di basso grado provocate dal Papillomavirus possono peggiorare.
- Le cellule possono cominciare a moltiplicarsi sempre più intensamente e con sempre meno ordine.
- Si formano, così, lesioni pericolose perché possono trasformarsi in un vero cancro.
- Le lesioni precancerose possono colpire non solo il collo dell'utero, ma anche altre parti dell'apparato genitale come la vulva e la vagina.
- In genere, queste lesioni richiedono l'intervento immediato di un medico.

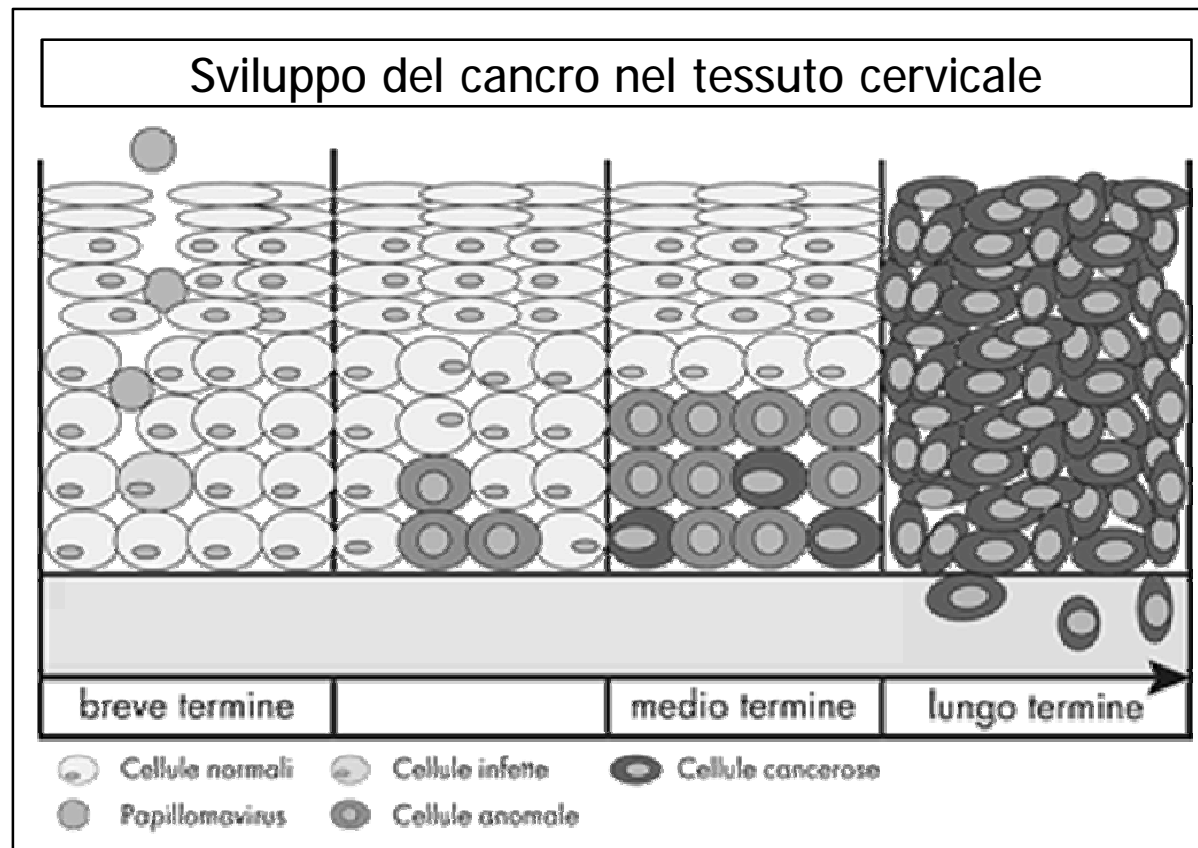


Il cancro invasivo del collo dell'utero

- Il cancro invasivo del collo dell'utero è una forma di tumore molto pericolosa che colpisce le donne.
- Se non diagnosticata e curata in tempo può essere mortale.



Le patologie causate dal Papillomavirus viste da vicino



Epidemiologia delle patologie causate da Papillomavirus

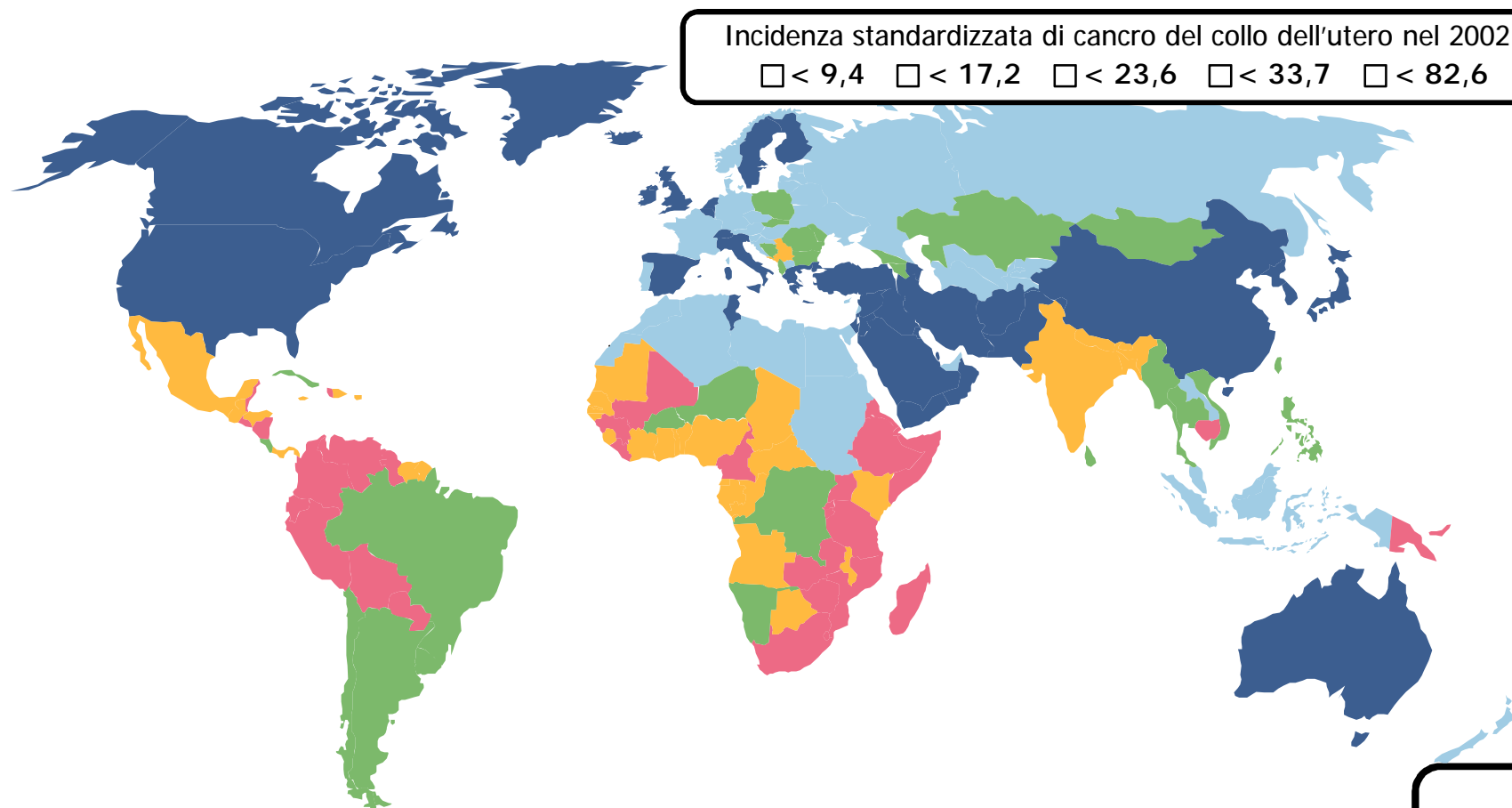
- Le malattie provocate dal Papillomavirus sono molto comuni. Hanno un'ampia diffusione nel mondo.
- I dati che riguardano il cancro invasivo del collo dell'utero, in particolare, sono impressionanti:
 - rappresenta, per diffusione, il secondo tipo di cancro tra le donne giovani (15-44 anni), dopo il tumore al seno;
 - ha una prevalenza mondiale di circa 2 milioni di casi (510.000 nuove diagnosi ogni anno);
 - provoca 288.000 morti l'anno;

Parkin DM, Bray F . Chapter 2: the burden of HPV related cancers. Vaccine 2006,24s3(s11-s25)

Ferlay et al, editors. Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 2.0 IARC Cancer-Base No.5. Lyon. IARC Press, 2004. Parkin DM, Bray F . Chapter 2: the burden of HPV related cancers. Vaccine 2006,24s3(s11-s25)



Epidemiologia delle patologie causate da Papillomavirus



Parkin DM, Bray F . Chapter 2: the burden of HPV related cancers. Vaccine 2006; 24(s3):s11-s25



Epidemiologia delle patologie causate da Papillomavirus

Anche in Italia le malattie provocate dal Papillomavirus rappresentano un'importante problematica sanitaria.

Malattia	Diffusione in Italia*	Tipi di Papillomavirus maggiormente responsabili
Lesioni di basso grado del collo dell'utero	47.000 casi ogni anno	6, 11, 16 e 18
Lesioni precancerose del collo dell'utero	14.700 casi ogni anno	16 e 18
Cancro del collo dell'utero	3.500 casi e 1.700 morti ogni anno	16 e 18

* Modificata da: S. Franceschi – Congresso Nazionale GISCI 2006



Prevenzione delle patologie causate dal Papillomavirus

- Per ridurre enormemente il rischio di ammalarsi, è necessario evitare l'infezione da Papillomavirus.
- Inoltre è possibile adottare una strategia di "diagnosi precoce". Nei Paesi industrializzati, infatti, esistono programmi di screening per il cancro invasivo del collo dell'utero, basati sul Pap-test.



Il Pap-test

- Il Pap-test consente la diagnosi precoce di anomalie cellulari, di forme precancerose e del cancro invasivo del collo dell'utero.
- Si tratta di un esame di semplice esecuzione, indolore, poco fastidioso e piuttosto economico.
- Per questi motivi è stato adottato come principale strumento di screening per le malattie causate dal Papillomavirus in molti Paesi del mondo.



La prevenzione

- I programmi di screening cervicale basati sul Pap-test hanno diminuito la mortalità da cancro invasivo del collo dell'utero.
- Attualmente, in Europa, ogni giorno muoiono ancora 40¹ donne per carcinoma cervicale.
- È possibile, oggi, prendere in considerazione anche altre strategie preventive che impediscano di contrarre l'infezione da Papillomavirus.

1. Ferlay et al. IARC Cancer Base n°5, Version 2.0. IARC Press, 2004. Lyon, France.



Sistemi per ridurre le conseguenze cliniche da Papillomavirus

L'infezione si contrae per contatto genitale. Per ridurre il rischio, quindi, è necessario:

- evitare di avere contatti sessuali con persone infette;
- utilizzare sempre il preservativo, specie nei rapporti a rischio;
- vaccinarsi contro il Papillomavirus.



Qual è il sistema più sicuro per evitare l'infezione?

Il profilattico, anche se usato correttamente,
lascia un 30% di probabilità di contrarre il virus.
Va comunque sempre **utilizzato** nei rapporti a rischio.



Qual è il sistema più sicuro per evitare le conseguenze cliniche da Papillomavirus?

Il nuovo vaccino ha dimostrato un'efficacia protettiva fino al 100% contro le malattie associate ai tipi 6, 11, 16 e 18 di Papillomavirus (condilomi genitali, lesioni precancerose o CIN2-3 e più gravi come adenocarcinoma *in situ* e cancro invasivo del collo dell'utero) in giovani donne di età 16-26 anni, non esposte precedentemente a tali virus.



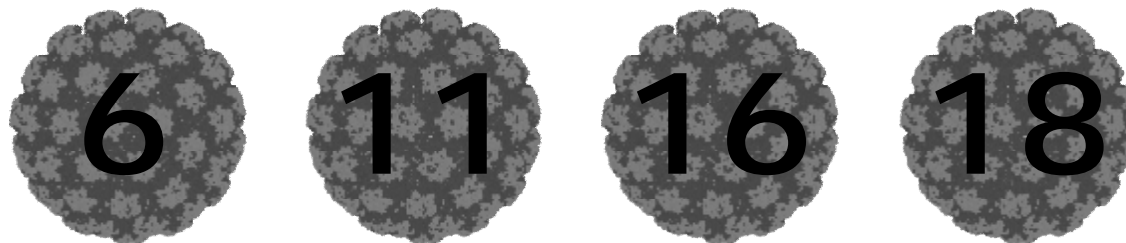
Contenuto del vaccino per il Papillomavirus

- Il vaccino per il Papillomavirus contiene particelle virus-simili (Virus-Like Particle, VLP) di Papillomavirus Umano di tipo 6, 11, 16 e 18; queste sono i “gusci vuoti” di virus completi.
- Le VLP contengono solo la proteina virale L1. Sono, invece, del tutto prive di DNA virale.
- Per questo motivo non possono determinare infezione e, quindi, nemmeno lesioni e carcinomi.



Contenuto del vaccino per il Papillomavirus

- Se iniettate nell'uomo, invece, le VLP sono in grado di stimolare la produzione di elevate quantità di anticorpi neutralizzanti per il Papillomavirus.
- Questi anticorpi sono capaci di legarsi al Papillomavirus, impedendo che questo infetti le cellule dell'individuo vaccinato.
- Il nuovo vaccino contiene VLP dei 4 tipi di Papillomavirus più comuni e pericolosi:



Chi dovrebbe vaccinarsi?

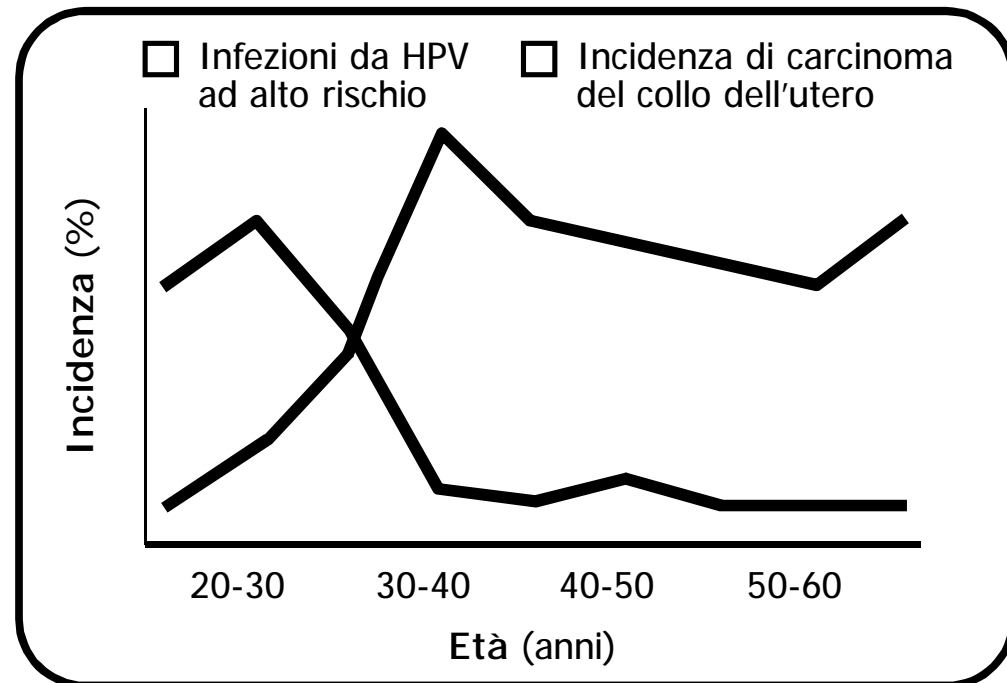
- La stragrande maggioranza delle persone, prima o poi, incontra il Papillomavirus.
- Per fortuna, nel 90% dei casi l'infezione guarisce spontaneamente.
- La vaccinazione è indicata nei bambini ed adolescenti di età compresa tra 9 e 15 anni e nelle giovani donne di età compresa tra 16 e 26 anni.



Quando bisognerebbe vaccinarsi?

Le malattie provocate dal Papillomavirus si manifestano negli adulti, ma il primo contatto con il virus si ha nell'adolescenza o all'inizio dell'età adulta.

Andamento delle infezioni da HPV e dell'incidenza di cancro invasivo del collo dell'utero in base all'età¹



1. Modificato da: Bosch XF. Salud Publica de Mexico, vol 45 (suppl. 3):S326-S329, 2003.



Quando bisognerebbe vaccinarsi?

- Per questo motivo, sarebbe preferibile vaccinarsi il più precocemente possibile, prima dell'esordio sessuale.
- L'età iniziale per la vaccinazione è 9 anni. Anche se la vaccinazione è gratuita per le ragazze nel 12° anno di età (11 anni compiuti) è comunque consigliata la vaccinazione di tutte le donne di età superiore ai 12 anni.



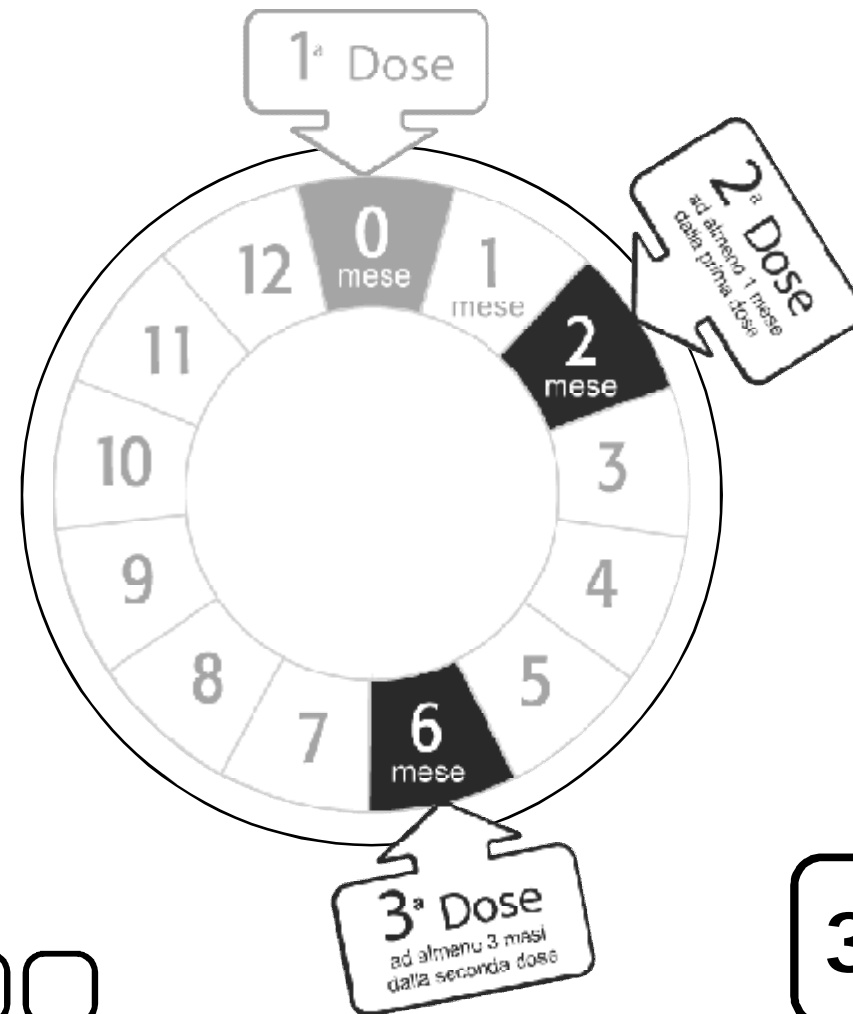
Tipi di Papillomavirus da cui il vaccino protegge

- Il nuovo vaccino protegge dai 4 tipi più diffusi e pericolosi di Papillomavirus:
 - il 6, l'11, il 16 e il 18.
- Questi 4 tipi di Papillomavirus sono responsabili di gran parte delle malattie che abbiamo descritto in precedenza.



Posologia del vaccino per il Papillomavirus

La vaccinazione consiste in 3 iniezioni intramuscolari da 0,5 ml che devono essere Effettuate nel corso di un anno.



Tollerabilità e sicurezza del vaccino per il Papillomavirus

- Il vaccino per il Papillomavirus è stato sperimentato su più di 20.000 adolescenti e donne, dimostrando un buon profilo di tollerabilità e sicurezza.
- In una piccola percentuale di casi (< 2%) può capitare che, dopo la vaccinazione, si verifichi febbre o una reazione nell'area in cui si è effettuata l'iniezione.
- Si tratta di effetti lievi che scompaiono in breve tempo.



Si può vaccinare anche chi ha già incontrato il Papillomavirus?

- Il momento ideale per vaccinarsi sarebbe prima di qualunque possibile esposizione al Papillomavirus.
- Tuttavia, anche chi è già stato infettato da uno o più dei 4 tipi di Papillomavirus di cui abbiamo parlato in precedenza può vaccinarsi.
- La vaccinazione lo proteggerà dai rimanenti tipi di virus verso cui il vaccino offre protezione.

Ferris D for the FUTURE II Study Group. Efficacy of a quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine in women with virologic evidence of HPV infection: A Combined Analysis. (Abstract and speaker presentation) EUROGIN 6th International Multidisciplinary Congress. 23-26 April 2006. Paris, France.



Durata dell'effetto protettivo

- Come per tutti i nuovi vaccini, non si sa quanto duri l'effetto protettivo del vaccino. Sono in corso studi a lungo termine che risponderanno a questa domanda.
- Finora, però, si è visto che a 5 anni dalla vaccinazione i livelli di protezione sono ancora molto elevati.
- Gli scienziati sono convinti che la protezione contro il Papillomavirus si manterrà a lungo nel tempo.



Modalità di conservazione del vaccino

- La *shelf life* del vaccino è di 3 anni.
- Il vaccino deve essere conservato in frigorifero (2-8°C) e non deve essere congelato.
- La siringa preriempita contenente il vaccino deve essere conservata nell'astuccio esterno per proteggerla dalla luce.

