

# Vaccini verdi contro i tumori causati dal virus del papilloma umano (HPV)

■ Rosella Franconi

Il carcinoma della cervice uterina (o cancro del collo dell'utero) è, a livello mondiale, il secondo tumore maligno nella donna, con circa 500.000 nuovi casi per anno e oltre 275.000 decessi, dei quali l'88% nei paesi in via di sviluppo (13% di tutti i tumori femminili). In Italia, dai registri nazionali dei tumori, risultano 3.000 nuovi casi per anno, con circa 1.500 morti/anno. Lo screening delle donne per le lesioni pre-cancerose (Pap test) è un intervento efficace per prevenire il cancro della cervice. Questo tumore è stato il primo ad essere riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come totalmente riconducibile ad un'infezione grazie alle dimostrazioni dei primi anni '80 del virologo tedesco Harald zur Hausen (premio Nobel per la Medicina, 2008). La fondamentale scoperta che l'infezione da virus del papilloma umano (HPV) è la causa del tumore del collo dell'utero (ma anche di altri tumori, per un totale di circa 5% di tutti i tumori) ha aperto la strada a nuovi sistemi

di screening primario (test HPV) e a nuove strategie di prevenzione basate sulla vaccinazione.

Recentemente, sono stati commercializzati due vaccini preventivi (*Gardasil*<sup>®</sup>, prodotto in lievito e *Cervarix*<sup>®</sup>, prodotto in cellule di insetto) contro i papillomavirus umani oncogeni più frequenti (HPV 16 e 18), capaci di conferire un'efficiente protezione contro le infezioni persistenti da HPV e di conseguenza dai tumori indotti da questi virus. L'azione preventiva di entrambi i vaccini è dovuta alla somministrazione di "particelle virus-simili" (VLP), costituite dall'assemblaggio della proteina L1 del capsido virale e altamente purificate. Gli alti costi (attualmente circa 180 euro per il ciclo di tre dosi) e la necessità della catena del freddo per la conservazione, rendono complicata tale vaccinazione nei paesi in via di sviluppo, dove l'incidenza di carcinoma cervicale è più alta. Vi è perciò la necessità di sviluppare di vaccini preventivi di "seconda generazione", a basso costo, a più ampio spettro, termostabili, somministrabili in singola dose senza siringhe. Allo stesso tempo, è necessario sviluppare nuove strategie terapeutiche (in particolare immunoterapia)

per gli individui con infezioni persistenti che non potrebbero comunque trarre beneficio dai vaccini preventivi. Le oncoproteine E6 ed E7 degli HPV ad alto rischio rappresentano candidati ideali per la realizzazione di questi vaccini terapeutici, poiché sono antigeni 'tumore-specifico'.

Vari vaccini sperimentali basati su queste proteine hanno dato risultati promettenti, dimostrando di controllare o bloccare, anche in sperimentazione clinica, lo sviluppo neoplastico.

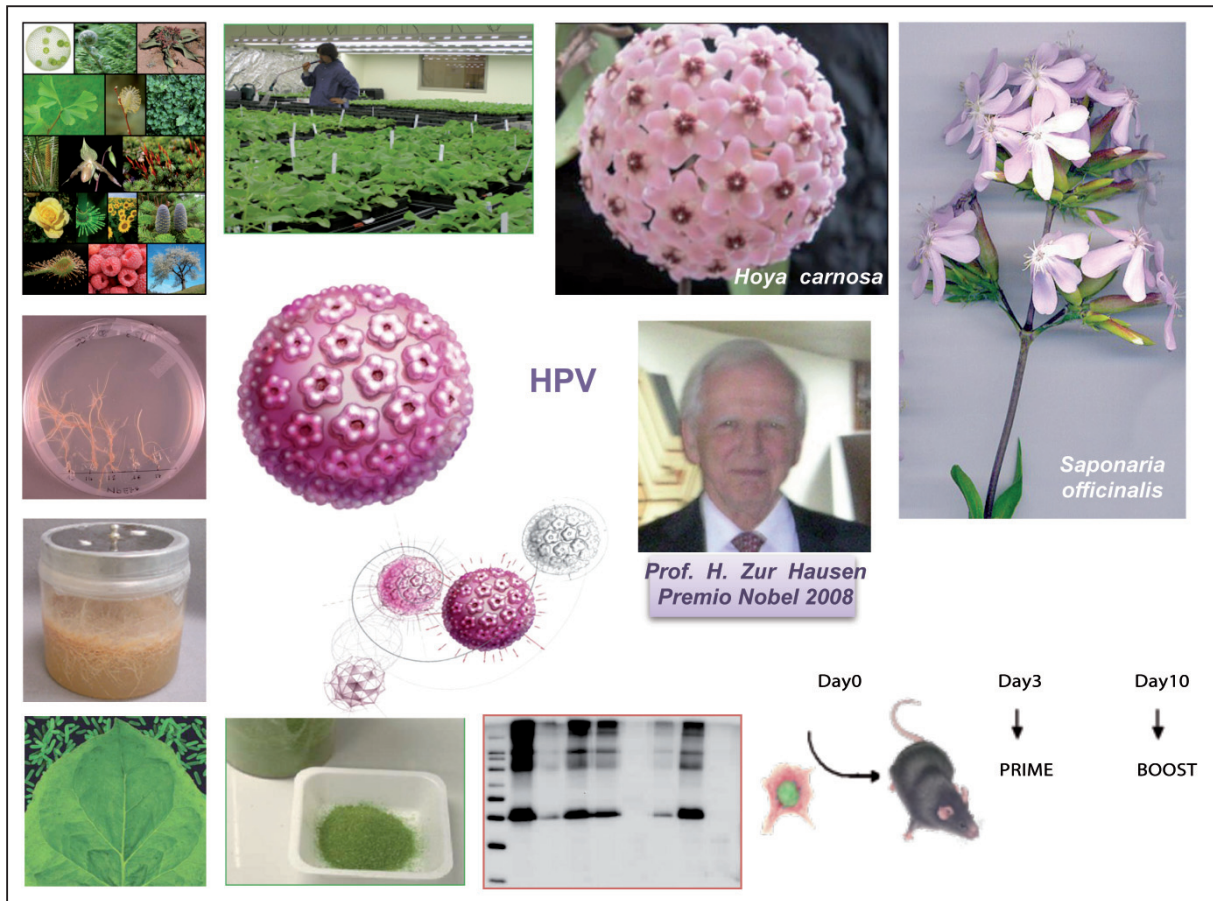
Di conseguenza, centinaia di milioni di donne e uomini già infetti (o che lo saranno nel prossimo futuro) potrebbero trarre beneficio da un intervento terapeutico di questo tipo.

Le piante rappresentano una piattaforma alternativa sia per lo sviluppo di vaccini preventivi che terapeutici anti-HPV. Sarebbe, infatti, strategico produrre in pianta vaccini che rappresentano copie (o biosimilari) di prodotti di successo (perché molto efficaci) ma costosi, come gli attuali vaccini preventivi contro HPV.

Effettivamente, numerosi studi hanno già dimostrato che la proteina L1/VLP può essere prodotta in pianta, in forma biologicamente attiva, sia in maniera transgenica

■ Rosella Franconi

ENEA, Unità Tecnica Biologia delle Radiazioni e Salute dell'Uomo



(tabacco e patata) che transiente. Per quanto riguarda i vaccini terapeutici, la prima dimostrazione della possibilità di usare le piante per la produzione di vaccini terapeutici contro le patologie associate ad HPV risale al 2002 quando, presso i nostri laboratori, in collaborazione con il Laboratorio di Virologia dell'Istituto per i Tumori "Regina Elena" e l'Istituto Superiore di Sanità di Roma, l'oncoproteina E7 di HPV 16 è stata prodotta in piante di tabacco tramite il virus X della patata (PVX).

In seguito a vaccinazione di topi con l'estratto vegetale, è stata ottenuta una risposta immunitaria E7-specifica (mediata sia da anticorpi che da cellule) in grado di inibire lo sviluppo del tumore. Questi studi hanno inoltre suggerito che il "vaccino verde" è dotato di intrinseche proprietà "adiuvanti" (immunostimolanti), proprietà confermate da studi su cellule dendritiche umane (le migliori cellule che presentano l'antigene al sistema immunitario). Successivamente, la proteina E7

è stata espressa ad altissime alte rese (3 mg/g tessuto fresco) e purificata. La vaccinazione di topi con la proteina purificata da pianta ha determinato la regressione di tumori già stabilizzati nel 100% degli animali.

Questi risultati aprono perciò la strada sia alla sperimentazione clinica delle molecole prodotte in pianta, come pure alla ricerca e caratterizzazione di nuovi principi attivi vegetali di natura proteica da usare come immunostimolanti nelle terapie anti-cancro.