

مارکر و سایتوکاین‌های سلول T سایتوتوکسیک در ویروس پاپیلومای انسانی نوع ۱۶

سکینه عباسی^{۱*}، شهرزاد شریف پور واجاری^۲

چکیده

زمینه و هدف: سرطان دهانه‌ی رحم چهارمین علت اصلی مرگ و میر در میان زنان بوده و سالانه حدود نیم میلیون مورد جدید در کشور های توسعه یافته شناسایی می‌شود. بر اساس بررسی های انکلوژیک، HPV به دو دسته ی پر خطر (high risk) و کم خطر (low risk) طبقه بندی شده و بیشتر موارد ابتلا مرتبط به نوع پرخطر ویروس پاپیلومای انسانی هستند. پاپیلومای نوع ۱۶ و نوع ۱۸ از انواع پرخطر در این سرطان به شمار می‌روند. پاپیلوما ویروس انسانی، گروه کوچکی از ویروس‌های بدون پوشش با DNA دو رشته ای هستند که جزو خانواده پاپیلوما ویریده (papilloma viridae) می‌باشند.

روش بررسی: در این مطالعه‌ی مروری بیش از ۲۰۰ مقاله‌ی مرتبط با ویروس پاپیلومای انسانی و عملکرد سیستم ایمنی در برابر این ویروس از پایگاه‌های Google Scholar، Scopus و Pubmed از سال ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۰ بررسی گردید که در نهایت از میان آن‌ها ۳۴ مقاله در رابطه با مارکرها و سایتوکاین ها در سرطان دهانه رحم، انتخاب شدند.

یافته ها: یکی از این روش‌های In-vitro در شناسایی مارکرها، استفاده از وکتور برای آلوده‌سازی سلول‌های دندریتیک جهت ارایه آنتی‌ژن، افزایش بیان مارکرها و بلوغ سلول T بکر (Native T cell) می‌باشد که منجر به شناسایی انواعی از مارکرها و سایتوکاین‌هایی مانند PD، CD، PDL، MHC، IFN، IL، TLR در ارتباط با سرطان دهانه‌ی رحم شده است.

نتیجه‌گیری: پیشگیری از سرطان رحم می‌تواند بار اقتصادی و همچنین بار اجتماعی ناشی از ابتلا به این بیماری را در جامعه کاهش دهد. از سایتوکاین‌های مهم و اصلی بیان شده در هنگام مواجهه با HPV می‌توان به IL-6 و IL-8 اشاره کرد. چندین اپی توپ آگونیست با قدرت اتصال بهبود یافته به آلل آنتی ژن لکوسیت انسانی (HLA-A2) کلاس I برای تقویت پاسخ‌های لنفوسیت T سایتوتوکسیک و استفاده در ساخت واکسن‌های موثر علیه HPV توصیف شده است؛ زیرا از قبل مشخص شده بود که اپیتوپ‌های مختلف از HPV 16 مانند E6 و E7، قادر به برانگیختن پاسخ‌های لنفوسیت T سایتوتوکسیک (CTL) انسانی از طریق اتصال به HLA-A2 هستند.

واژه‌های کلیدی: ویروس پاپیلومای انسانی، سرطان دهانه‌ی رحم، سلول T سایتوتوکسیک

دریافت مقاله: اسفند ۱۳۹۹
پذیرش مقاله: آبان ۱۴۰۰

* نویسنده مسئول:

سکینه عباسی؛

دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

Email :

abbasisak@tums.ac.ir

۱ دانشیار گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲ دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

مقدمه

سرطان دهانه‌ی رحم، چهارمین علت اصلی مرگ‌ومیر زنان در سراسر جهان است (۱). سرطان دهانه رحم جزو بیماری‌های شایع زنان با تخمین ۵۶۹,۸۴۷ مورد ابتلای جدید و ۳۱۱,۳۶۷ مورد مرگ‌ومیر در سال ۲۰۱۸ در جهان گزارش شده است (۲). ویروس پاپیلوما‌ی انسانی (HPV: Human Papilloma Virus) مرتبط با سرطان دهانه‌ی رحم بوده و براساس گزارش آژانس بین‌المللی مطالعه بر سرطان، وابسته به سازمان جهانی سلامت (WHO)، حدود ۲۰ میلیون مورد جدید در کشورهای توسعه‌یافته تا سال ۲۰۲۵ پیش‌بینی شده است. تشخیص به‌موقع و شناسایی سطح بیماری می‌تواند در روند پیشرفت بیماری موثر باشد. همچنین تشخیص زودهنگام و دریافت درمان مناسب می‌تواند مرگ‌ومیر ناشی از سرطان دهانه رحم را کاهش دهد. غربالگری و درمان در برنامه جهانی WHO به‌عنوان راهی برای کاهش مشکل بهداشت عمومی در برابر سرطان دهانه رحم ذکر شده است (۳ و ۴). در سرطان پستان هم که یکی از سرطان‌های شایع در میان زنان است و ۱۶ درصد از سرطان‌های مربوط به زنان را تشکیل می‌دهد (۵ و ۶)، عفونت ویروسی می‌تواند در یک یا چند مرحله از فرایند بیماری‌زایی آن دخیل باشد. اما نتایج به‌دست آمده برای عامل سرطانی بودن این ویروس در سرطان پستان، به اثبات نرسیده است (۷). پاپیلوما ویروس انسانی، گروه کوچکی از ویروس‌های بدون پوشش با DNA دو رشته‌ای هستند که جزو خانواده‌ی پاپیلوما ویریده (papilloma viridae) می‌باشند. این ویروس‌ها اپی‌تلیال سنگفرشی را در نواحی مختلف آلوده می‌کنند. بر طبق اطلاعات موجود، تقریباً ۲۰۰ نوع پاپیلوما ویروس انسانی شناخته شده است (۸).

پتانسیل آنکولوژیک HPV (توانایی ایجاد تومور) بر ظرفیت مداخله‌ای (توانایی ایجاد اختلال در سلول میزبان) ویروس اثر دارد. پروتئین E7 و E6، پروتئین‌های موثر بر پتانسیل آنکولوژیک هستند (۹). در این نوع سرطان ناشی از HPV دو پروتئین E7 و E6 نقش کلیدی دارند. این دو پروتئین به‌عنوان انکوژن عمل می‌کنند. پروتئین P53 توسط E6 و پروتئین سرکوب‌کننده‌ی تومور توسط E7 مهار می‌شوند (۱۰).

بر اساس بررسی‌های آنکولوژیک، HPV به دو دسته‌ی پرخطر (high risk) و کم‌خطر (low risk) طبقه‌بندی شد (۱) و بیشتر موارد ابتلا مربوط به نوع پرخطر ویروس پاپیلوما‌ی انسانی است. پاپیلوما‌ی انسانی نوع ۱۶ و نوع ۱۸، از انواع پرخطر به‌شمار می‌آیند که سرطان‌های دستگاه تناسلی، سرطان سر و دهانه‌ی رحم

مربوط به عفونت ناشی از این ویروس است (۱۱). از انواع پرخطر دیگری که با سرطان دهانه رحم در ارتباطند می‌توان از انواع پاپیلوما‌ی ۳۱، ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۴۵، ۵۱، ۵۲، ۵۶، ۵۸، ۵۹ و ۶۸ نام برد و از انواع کم‌خطر هم می‌توان به پاپیلوما‌ی ۶ و ۱۱ اشاره کرد (۱۲). عفونت‌های مداوم حاصل از HPV پرخطر می‌تواند منجر به نئوپلازی داخل رحمی (CIN: Cervical Intraepithelial Neoplasia) شده که اگر درمان نشود، سبب کارسینوما‌ی رحم می‌گردد. معمولاً عفونت ناشی از HPV پس از حدود ۶ تا ۱۲ ماه به وسیله سیستم ایمنی پاک می‌شود؛ ولی در برخی موارد با پایداری عفونت در فرد مبتلا، باعث ایجاد ناهنجاری سلولی در بیمار می‌گردد (۱۳). در سنین بالای ۳۰ سال و زیر ۳۰ سال، شیوع HPV نوع پاپیلوما‌ی ۱۶ و ۱۸ به یک میزان مشاهده شده است ولی انواع پاپیلوما‌ی ۳۱، ۴۴، ۴۵، ۵۱ و ۵۶ در زنان زیر سن ۳۰ سال و انواع پاپیلوما‌ی ۶، ۱۱، ۴۴ و ۶۸ در زنان بالای ۳۰ سال شایع‌ترند (۱۴). اوج شیوع بیماری سرطان دهانه رحم، در دهه‌ی ۴۰ سالگی زنان دیده می‌شود. پیشگیری‌های ابتدایی شامل واکسیناسیون و غربالگری بوده (۱۵)، و تست‌های غربالگری مانند تست پاپ‌اسمیر (Pap smear) و کو‌تست (Co-test) می‌توان نام برد (۱۶).

عملکرد بدن در مقابل ویروس HPV بدین صورت است که لنفوسیت T سایتوتوکسیک (CTL: Cytotoxic T lymphocyte) نقش مهمی در دفاع بدن در مقابل عفونت‌های داخل سلولی و سرطان دارند (۱۷). سیستم ایمنی علاوه بر پاسخ به عفونت‌های ویروسی به سلول‌های سرطانی نیز پاسخ می‌دهد و گاه ممکن است در برابر ویروس شکست بخورد که به آن فاز فرار می‌گویند (۱۸). به‌علاوه سیستم ایمنی اکتسابی نیز نقش مهمی را در مقابله با ویروس پاپیلوما‌ی انسانی ایفا می‌کند. بررسی‌ها در ۱۵ درصد زنان مبتلا به عفونت HPV نشان می‌دهد که مکانیسم سیستم ایمنی پاسخ موثری در مقابله با این ویروس داشته است (۱). لنفوسیت‌ها با بیان کموکاین‌های سرکوب‌کننده که توسط نوعی خاص از لنفوسیت‌ها به نام CTL صورت می‌گیرد، در این مقابله شرکت می‌کنند (۱۷). علاوه بر این، عفونت‌های پی‌درپی، عامل دیگری است که فرار ویروس از نظارت سیستم ایمنی را فراهم می‌کند. HPV به‌وسیله‌ی تاثیر بر بیان سایتوکاین و کاهش پاسخ سلول سمی می‌تواند موجب سرکوب سیستم ایمنی موضعی گردد (۱۹). از میان روش‌های اثبات ارتباط سیستم ایمنی در برابر ویروس HPV می‌توان به روش استفاده از وکتور مثل وکتور آدنو ویروس و کشت در محیط In-vitro برای بررسی سلول‌های دخیل در پاسخ سیستم ایمنی علاوه بر CTL به صورت

مولکولی و بررسی عملکرد سلول‌های دندرتیک (DC: Dendritic Cell) آلوده به آدنوویروس (به‌عنوان وکتور) اشاره کرد (۲۰).

مطالعات نشان می‌دهند که روش‌های آزمایشگاهی مختلفی برای بررسی چگونگی عملکرد سیستم ایمنی در برابر این ویروس وجود دارد که برای مثال می‌توان از روش کشت، استفاده از وکتور و روش مولکولی نام برد.

روش بررسی

در این مطالعه‌ی مروری بیش از ۲۰۰ مقاله مرتبط با ویروس پاپیلوما‌ی انسانی و عملکرد سیستم ایمنی در برابر این ویروس از پایگاه‌های Google Scholar، PubMed و Scopus از سال ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۰ بررسی گردید که در نهایت از میان آنها ۳۴ مقاله در مورد مارکرها و سایتوکاین‌ها در سرطان دهانه رحم، انتخاب شدند.

مارکرها و سایتوکاین‌هایی که می‌توان نام برد عبارتند از:
PD (anti-programmed death), PDL (anti-programmed death ligand),
CD (cluster of differentiation), MHC (Major histocompatibility complex),
FASL (apoptosis antigen 1 legand), IFN (interferon), IL (Interleukin),
TLR (Toll like receptor) (جدول ۱)

جدول ۱: مارکرها و سایتوکاین‌هایی که در هنگام مواجهه بدن با ویروس VPH بروز می‌کنند

مارکرها‌ی سلول T	نوع موثر بر ویروس پاپیلوما‌ی انسانی	نویسنده / نویسندگان	اثر سایتوکاین / مارکر بر ویروس پاپیلوما‌ی انسانی
MHC	کلاس ۱ و کلاس ۲	Juno و همکاران (۲۰)	ایجاد پیوند (HLA) با پروتئین E6 و E7
PDL	PDL1	Otter و همکاران (۹)	بر سطح سلول سرطانی شده وصل می‌شود و مانع از ادامه فعالیت سلول سرطانی می‌شود.
Fas/FasL	انواع ندارد	Peters و همکاران (۲۱)	منجر به بیان پرفورین و گرآنزیم و اثر آنها بر سلول آلوده
CD	CD8	Malekzadeh و همکاران (۲۲)	برای تمایز افراد مبتلا از افراد سالم کاربرد دارد
TLR	TLR5 و TLR8 و TLR9	Khan و همکاران (۲۳)	مانع از متاستاز و پیشرفت بیماری
سایتوکاین‌های سلول T			
IL	IL6 و IL8	Bashaw و همکاران (۲۴)	برای دفاع در فرد مبتلا بیان می‌گردد.
IFN	IFN و IFN c	Fernandes و همکاران (۲۵)	عملکرد سلول T موثر (Effector) را افزایش می‌دهد

بحث

• انواع مارکر

• MHC

CTLها در فاز اولیه بالینی در برابر پروتئینهای E6 و E7 از گونه‌ی HPV نوع ۱۶، یک سری مارکر با عنوان مجموعه سازگاری عمده (MHC) را بیان می‌کنند که هرکدام از گیرنده‌های سطحی سلول با توجه به ژنتیک سلول بیان می‌شود (۲۶). برای مثال MHC1 در سطح تمامی سلول‌های هسته‌دار در سراسر بدن بیان می‌گردد و بیان آن در سطح سلول‌های T به‌عنوان یک ماشه (شروع‌کننده) برای فعال شدن سیگنالینگ سلول، عمل می‌کند. مارکرها، تحریک‌کننده‌ی سلول T در هنگام پاسخ به بیماری عفونی، آلرژی، خودایمنی و سرطان و حتی پیوند عضو می‌باشند.

در سطح سلول‌های T به‌طور نرمال گیرنده سلول T (T cell receptor) وجود دارد که به‌عنوان محدودکننده‌ی MHC عمل می‌کند. در واقع TCR با MHC یک کمپلکس ایجاد کرده ولی این کمپلکس TCR با هر نوع MHC پیوند ایجاد نمی‌کند بلکه با یک نوع اختصاصی MHC کلاس یک، ایجاد کمپلکس می‌کند که به آن HLA می‌گویند (۱۱). یکی از مهم‌ترین مارکرها‌ی بیان شده در افراد HPV مثبت، HLA-A2 است که توانایی بالایی برای فعال کردن CTL مخصوص HPV دارد (۱۰). در سرطان دهانه‌ی رحم، در سطح CTL به میزان بالایی HLA-1 بیان می‌گردد (۲۱). در افرادی HPV+، بیان HLA در سطح CTL با روش IFN- γ ELISPOT-ASSAY بررسی می‌گردد. در این روش پپتیدهای E6 و E7 با HLA پیوند برقرار کرده (۱۱)، و اتصال پپتیدها به HLA-A*0201 در تومورهای ناحیه‌ی اپی‌تلیال در روش رسوب ایمنی (Immune-precipitates) توسط دستگاه

سلولهای سرطانی دهانه رحم می‌باشد (۳۰).

● FASL

FAS و FASL جزو مولکول‌هایی از خانواده‌ی مارکرهای سرطانی هستند (۳۱). لیگاند FAS و گیرنده FAS منجر به بیان پرفورین و گرانزیم شده (granzymes) دانه‌های محتوی پروتئازها که مرگ برنامه‌ریزی سلول را موجب می‌شوند) و باعث تغییر در عملکرد سلول T سایتوتوکسیک می‌شوند (۲۱). میزان بیان FAS و FASL برای تشخیص روند پیشرفت سرطان دهانه رحم بسیار حایز اهمیت است (۳۲).

● انواع سایتوکاین

● IFN

اینترفرون‌ها نقش مهمی در دفاع بدن و در پاسخ التهابی و تنظیم سیستم ایمنی در هنگام مواجهه با عفونت ناشی از HPV بازی می‌کنند (۲۵). یکی از اینترفرون‌های خاص برای شناسایی در هنگام مواجهه با HPV16E7، IFN- γ می‌باشد (۳۳). IFN- γ در ایمنی سلولی نقش دارد و در هنگام مواجهه با عفونت‌های ویروسی و تومور فعال می‌گردد (۳۲). منبع اصلی تولید IFN- γ ، سلول T فعال شده است (۳۰) IFN‌ها دو نوع هستند: نوع اول شامل α ، β ، γ ، δ ، ϵ و ω بوده و نوع دوم تنها شامل γ می‌باشد (۳۴). بررسی DC‌هایی آلوده به آدنو ویروس (تحت عنوان وکتور) نشان می‌دهد که T سل‌ها فعال شده به میزان بیشتری IFN- γ تولید می‌کند. در بررسی‌های مولکولی انجام شده مشخص شده که آگونیست‌های سطح CTL در مواجهه با HPV افزایش می‌یابد و همچنین سلول‌های T، IFN- γ را می‌سازند (۱۰).

● IL

در افراد مبتلا به سرطان دهانه رحم، به میزان بالایی سایتوکاین اینترلوکین نیز بیان می‌گردد (۲۹). به‌طور کلی فعالیت این سایتوکاین‌ها مدت کوتاهی پس از پخش شدن عفونت HPV اتفاق می‌افتد (۳۵). از این سایتوکاین‌های می‌توان به IL6، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (Vascular endothelial growth factor) و فاکتور رشد کبدی (Hepatocyte growth factor) اشاره کرد (۲۷). به‌طور کلی سایتوکاین‌ها با خاصیت پیش التهابی در هر دو گروه افراد HPV مثبت و HPV منفی بیان می‌شوند ولی یکسری از IL‌های IL17a و IL8 ارتباط مستقیم با عفونت HPV دارند (۳۵). اما نوعی دیگری از سایتوکاین‌ها مثل β -IL و α -TNF (فاکتور نکروزدهنده تومور) بیشتر نقش دفاعی را بازی می‌کند (۳۰). لازم به ذکر

طیف‌سنج جرمی (Mass Spectrometry, MS3) مورد بررسی قرار گرفته و تنها یک مارکر E7 از سویه HPV-16 تشخیص داده شد (۲۸ و ۲۷). این مارکر در صورت مواجهه تنها با CTL نیز بیان می‌شود که می‌تواند به‌عنوان یک آگونیست ساختگی برای طیف وسیعی از واکنش‌ها علیه HPV استفاده شود (۱۱).

● PD, PDL

استفاده از وکتور آدنو ویروس حامل HPV16E7، فاکتوری به نام آنتی PD1 (PD1 β CD39 β یا PD1 β TIM3 β) به عنوان فاکتور بازدارنده برای نواحی کنترل در چرخه‌ی سلولی سلول T و در CTL‌های خاص بیان می‌شود. حدود ۷۰ درصد از بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن رحم (HNSCC: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma) و HPV مثبت و حدود ۵۰ درصد از افراد مبتلا به سرطان دهانه‌ی رحم، PDL1 را در سطح سلول‌های خود بیان می‌کنند (۲۹). بنابراین HPV منجر به بارز شدن PDL1 در سطح سلول‌های سرطانی دهانه رحم می‌شود. PD1 بارز شده بر سطح CTL به PDL1 در سطح سلول‌های سرطانی وصل شده و مانع ادامه‌ی فعالیت سلول‌های سرطانی می‌گردد (۱۰).

● CD

بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد که با توجه به نوع بیماری، مارکرهای سطحی تغییر می‌کنند. به عنوان مثال در بیماری HPV مارکرهای فنوتایپی CD28-، CD107a and CD161 (NKG2D+) می‌باشند (۱۸). همچنین افرادی که مبتلا به بدخیمی سرطان سلول سنگفرشی سر و گردن رحم (HNSCC) که HPV منفی هستند، به میزان بیشتری نسبت به افراد HPV مثبت، CD8 را بیان می‌کنند (۲۲). به‌طوری‌که می‌توان از این مارکر برای تمایز بیماران HPV مثبت از HPV منفی که هر دو مبتلا به سرطان دهانه رحم می‌باشند، استفاده کرد.

● TLR

TLR دارای انواع مختلفی است که از میان آنها انواع TLR5، TLR8 و TLR9 در سرطان رحم افزایش می‌یابند (۲۳) و به حدی می‌رسد که محرکی برای ترشح IFN-1 باشد (۲۴). مطالعات اخیر نشان داده است که TLR در پیشرفت و متاستاز تومور موثر بوده و همچنین در سطح سلول‌های بافت سرطانی نیز یافت شده است. پیشرفت تومور اغلب با بیان غیرطبیعی TLRها و التهاب همراه است. افزایش بیان TLR4 اختصاصاً مرتبط با پیشرفت سرطان و رشد

بزرگی در جهت تولید واکسن برای پیشگیری از ابتلا به پاپیلوما ویروس و سرطانهای ناشی از آن به دست آمده است. IL8 و IL6 از سایتوکاینهای مهم و اصلی بیان شده در هنگام مواجهه با ویروس می باشد. چندین اپیتوپ آگونیست با قدرت اتصالی بهبود یافته به آلل آنتی ژن لکوسیت انسانی (HLA-A2) کلاس I برای تقویت پاسخهای لنفوسیت T سیتوتوکسیک و استفاده در ساخت واکسنهای موثر علیه HPV شناسایی شده است؛ زیرا اپیتوپهای مختلف از 16 HPV مانند E6 و E7، قادر به برانگیختن پاسخهای لنفوسیت T سیتوتوکسیک (CTL) انسانی از طریق اتصال به HLA-A2 می باشند.

است که در افراد مبتلا با HPV مثبت IL6 و IL8 و در افراد HPV منفی، IL16 و IL17 به طور اختصاصی به میزان زیاد بیان می شود (۲۲).

نتیجه گیری

پیشگیری از سرطان رحم می تواند بار اقتصادی و همچنین بار اجتماعی ناشی از ابتلا به این بیماری را در جامعه کاهش دهد. بررسی مارکرهای سطحی CTL ها و دیگر سلولهای دخیل در دفاع، هنگام مواجهه با بیماری ویروسی می تواند به طور چشمگیری به ساختن واکسن جهت پیشگیری کمک کند. موفقیت های

References

1. Amador Molina A, Trejo Moreno C, Romero Rodriguez D, Sada Ovalle I, Prrez Cardenas E, Lamoyi E, et al. Vaccination with human papillomavirus-18 E1 protein plus a-galactosyl-ceramide induces CD8+ cytotoxic response and impairs the growth of E1-expressing tumors. *Vaccine* 2019; 37(9): 1219-28.
2. Bhatla N & Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2020; 65(1): 98-108.
3. Rachel Franciosi J, Fernanda Gelmini G, Sperandio Roxo V, De Carvalho NS & da Graca Bicalho M. Is there a role played by HLA-E, if any, in HPV immune evasion? *The Scandinavian Journal of Immunology* 2020; 91(3): e12850.
4. Abbasi S, Azimi F, Othman F, Einollahi N, Dashti N, Nabatchian F, et al. Risk factors for breast cancer in Iranian women: A case-control study. *International Journal of Cancer Research* 2009; 5(1): 1-11.
5. Abbasi S & Rasouli M. A rare FANCA gene variation as a Breast cancer susceptibility allele in an Iranian population. *Molecular Medicine Report* 2017; 15(6): 3983-8.
6. Abbasi S, Farhangian P & Jahandoost S. The effects of sex protein receptors and sex steroid hormone gene polymorphisms on breast cancer risk. *Journal of the National Medical Association* 2017; 109(2): 126-38.
7. Al Badry BJ, Al Muswie RT & Jameel S. Histopathological study of human papillomavirus (HPV) in Breast cancer patients. *Journal of Physics: Conference Series* 2019; 1294(6): 062080.
8. De Carolis S, Storci G, Cerrarelli C, Savini C, Gallucci L, Sansone P, et al. HPV DNA associates with breast cancer malignancy and it is transferred to breast cancer stromal cells by extracellular vesicles. *Frontiers in Oncology* 2019; 9(860): 1-12.
9. Otter S, Whitaker S, Chatterjee J & Stewar A. The human papillomavirus as a common pathogen in oropharyngeal anal and cervical cancers. *Clinical Oncology* 2019; 31(2): 81-90.
10. Tsang KY, Fantini M, Fernando RI, Palena C, David JM, Hodge JW, et al. Identification and characterization of enhancer agonist human cytotoxic T-cell epitopes of the human papillomavirus type 16 (HPV16) E6/E7. *Vaccine* 2017; 35(19): 2605-11.
11. Shayestehpour M, Jalilvand S, Salimi V, Moghim S, Yavarian J, Romani B, et al. Targeting human breast cancer cells by an oncolytic adenovirus using microRNA-targeting strategy. *Virus Research* 2017; 240(1): 207-14.
12. Shoja Z, Farahmand M, Hosseini N & Jalilvand S. A meta-analysis on human papillomavirus type distribution among women with cervical neoplasia in the WHO eastern Mediterranean region. *Intervirology* 2019; 62(3-4): 101-11.
13. Hamkar R, Shoja Z, Ghavami N, Heydari N, Farahmand M & Jalilvand S. Type-specific human papillomavirus prevalence in Iranian women with normal cervical cytology: The impact of current HPV vaccines. *Intervirology* 2017; 60(4): 125-30.

14. Holme F, Jeronimo J, Maldonado F, Camel C, Sandoval M, Martinez Granera B, et al. Introduction of HPV testing for cervical cancer screening in Central America: The scale-up project. *Preventive Medicine* 2020; 135(1): 106076.
15. Thompson EL, Galvin AM, Daley EM, Tatar O, Zimet GD & Rosberger Z. Recent changes in cervical cancer screening guidelines: U.S. women's willingness for HPV testing instead of pap testing. *Preventive Medicine* 2019; 130(1): 105928.
16. Ahrends T, Spanjaard A, Pilzecker B, Babala N, Bovens A, Xiao Y, et al. CD4+ T cell help confers a cytotoxic t cell effector program including coinhibitory receptor downregulation and increased tissue invasiveness. *Immunity* 2017; 47(5): 848-61.
17. Perri F, Ionna F, Longo F, Della Vittoria Scarpati G, De Angelis C, Ottaiano A, et al. Immune response against head and neck cancer: Biological mechanisms and implication on therapy. *Translational Oncology* 2020; 13(2): 262-74.
18. Cicchini L, Westrich JA, Xu T, W Vermeer D, N Berger J, T Clambey E, et al. Suppression of antitumor immune responses by human papillomavirus through epigenetic downregulation of CXCL14. *American Society for Microbiology* 2016; 7(3): e00270-16.
19. Bonsack M. Identification and biological validation of HPV16 E6/E7-derived T cell target epitopes and their use for performance assessment of MHC class (I) binding predictors [Thesis]. Heidelberg, Germany: Ruperto Carola University; 2019.
20. Juno JA, Van Bockel D, Kent SJ, Kelleher AD, Zaunders JJ & Ling Munier CM. Cytotoxic CD4 T cells—friend or foe during viral infection? *Frontiers in Immunology* 2017; 8(19): 1-16.
21. Peters B, Nielsen M & Sette A. T cell epitope predictions. *Annual Review of Immunology* 2020; 38(1): 123-45.
22. Malekzadeh N, Kabiri F & Ahangari R. Evaluate the effect adjuvant alum and naloxone HPV vaccine on immune editing process in tumor microenvironment in mice. *Tehran University Medical Journal (TUMJ)* 2019; 76(11): 731-5[Article in Persian].
23. Khan AA, Khan Z & Warnakulasuriya S. Cancer-associated toll-like receptor modulation and insinuation in infection susceptibility: Association or coincidence? *Annals of Oncology* 2016; 27(6): 984-97.
24. Bashaw AA, Leggatt GR, Chandra J, Tuong ZK & Frazer IH. Modulation of antigen presenting cell functions during chronic HPV infection. *Papillomavirus Research* 2017; 4(1): 58-65.
25. Fernandes APM, Goncalves MA, Duarte G, Cunha FQ, Simoes RT & Donadi EA. HPV16, HPV18, and HIV infection may influence cervical cytokine intralesional levels. *Virology* 2005; 334(2): 294-8.
26. Economopoulou P, Agelaki S, Perisanidis C, Giotakis EI & Psyrris A. The promise of immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Annals of Oncology* 2016; 27(9): 1675-85.
27. Riemer AB, Keskin DB, Zhang G, Handley M, Anderson KS, Brusica V, et al. A conserved e7-derived cytotoxic T lymphocyte epitope expressed on human papillomavirus 16-transformed hla-a2+ epithelial cancers. *The Journal of Biological Chemistry* 2010; 285(38): 29608-22.
28. Garcia Bates TM, Kim E, Concha Benavente F, Trivedi S, Mailliard RB, Gambotto A, et al. Enhanced cytotoxic CD8 T cell priming using dendritic cell-expressing human papillomavirus-16 E6/E7-p16INK4 fusion protein with sequenced anti-programmed death-1. *The Journal of Immunology* 2016; 196(6): 2870-8.
29. Krishna S, Ulrich P, Wilson E, Parikh F, Narang P, Yang S, et al. Human papilloma virus specific immunogenicity and dysfunction of cd8 β t cells in head and neck cancer. *Cancer Research* 2018; 78(21): 6159-70.
30. Yang X, Cheng Y & Chunsheng L. The role of TLRs in cervical cancer with HPV infection. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2017; 2(1): e17055.
31. Zhou JH, Chen HZ, Ye F, Lu WG & Xie X. Fas-mediated pathway and apoptosis in normal cervix, cervical intraepithelial neoplasia and cervical squamous cancer. *Oncology Report* 2006; 16(2): 307-11.

32. Sun T, Zhou Y, Li H, Han Z, Shi Y, Wang I, et al. FASL -844C polymorphism is associated with increased activation-induced T cell death and risk of cervical cancer. *The Journal of Experimental Medicine* 2020; 202(7): 967-74.
33. Kim S, Chung HW, Young Kong H & Lim JB. Identificaiton of novel immunogenic human papillomavirus type 16 E7-specific epitopes restricted to HLA-A*33;03 for cervical cancer immunotherapy. *Yonsei Medical Journal* 2017; 58(1): 43-50.
34. De Carlo CA, Rosa B, Jackson R, Niccoli S, G Escott N & Zehbe I. Toll-like receptor transcriptome in the HPV-positive cervical cancer microenvironment. *Clinical and Developmental Immunology* 2012: 2012(1): 785825.
35. Otani S, Fujii T, Kukimoto I, Yamamoto N, Tsukamoto T, Ichikawa R, at al. Cytokine expression profiles in cervical mucus from patients with cervical cancer and its precursor lesions. *Cytokine* 2020; 120(1): 210-9.

Cytotoxic T-Cell Markers and Cytokines in Human Papillomavirus 16

Sakineh Abbasi^{1*} (Ph.D.), Shahrzad Sharifpour Vajari² (B.S.)

1 Associate Professor, Department of Laboratory Sciences, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 Master of Sciences Student in Biochemistry, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Received: Feb 2021
Accepted: Oct 2021

Background and Aim: Cervical cancer is the fourth main cause of mortality among women, and annually about half a million new cases are detected in developed countries. Based on oncological studies, human papillomavirus (HPV) is classified into two categories: high-risk type and low-risk type, and most cases are related to the high-risk type of human papillomavirus. HPV 16 and 18 are among the more dangerous ones in this type of cancer. Human papillomavirus is a small group of uncoated viruses with double-stranded DNA that belong to the papillomaviridae family.

Materials and Methods: In this review study, more than 200 articles related to human papillomavirus and immune system function against this virus were reviewed from 2015 to 2020 and among them, 34 articles related to markers and cytokines in cervical cancer were chosen from Google Scholar, Scopus, and PubMed.

Results: One of In-vitro methods in markers detection, is using vectors to infect dendritic cells to present antigen, increase the expression of markers and mature T cell, which leads to the identification of a variety of markers and cytokines such as PD, PDL, CD, MHC, FASL, IFN, IL, TLR associated with cervical cancer.

Conclusion: Cervical cancer prevention can reduce the economic as well as the social burden of having the disease in the community. Important cytokines expressed when exposed to HPV include IL-6 and IL-8. Several agonist epitopes with enhanced binding power to the human leukocyte antigen (HLA-A2) A2 class I antigen have been described to enhance cytotoxic T lymphocyte responses and to be used in the development of effective HPV vaccines; this is because it has already been shown that different epitopes of 16 HPVs, such as E6 and E7, are able to elicit human cytotoxic T lymphocyte (CTL) responses by binding to HLA-A2.

Keywords: Human Papillomavirus, Cervical Cancer, Cytotoxic T-Cell

* Corresponding Author:
Abbasi S
Email:
abbasisak@tums.ac.ir