## NOVAS ABORDAGENS NA BUSCA DE VACINAS TERAPÊUTICAS PARA DOENÇAS ASSOCIADAS AO HPV: CENÁRIO ATUAL E PERSPECTIVAS FUTURAS

**NATHÁLIA CORREIA ROMEIRO BORGES1**;KAMILLY GRAZIELY LINS ARAÚJO1; LÍVIA MARIA SILVA FARIAS1;, RAPHAELA FRANCINO FERREIRA SANTOS1; THIAGO JOSÉ MATOS ROCHA1-2

1 Centro Universitário CESMAC; 2Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas

\*Email do primeiro autor: correianathalia31@gmail.com; \*E-mail: do orientador: tmatosrocha@cesmac.edu.br

**Introdução:** O papilomavírus humano é um vírus de DNA dupla fita não envelopado responsável pelo desenvolvimento de tumores benignos e malignos de pele e de mucosas, sendo o principal causador de câncer do colo do útero, carcinoma de escamosas da orofaringe, ânus, reto, pênis, vagina e vulva. Dessa forma, nos últimos anos, um esforço considerável tem sido feito para controlar as doenças induzidas pelo HPV usando abordagens profiláticas ou terapêuticas. **Objetivos:** Apresentar perspectivas futuras para as modalidades de vacinas terapêuticas contra o HPV. **Métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados PubMed (Medline), Lilacs e Scielo com a estratégia de busca “HPV AND vaccine AND therapeutic” e com o filtro de temporalidade para 2018 e 2022. Os estudos foram selecionados de acordo com título, resumo e leitura completa, sendo incluídos os que continham as expressões “HPV” ou “Papilomavírus Humano” e “vacinas” no título. Já as publicações que abordaram sobre prevenção e conscientização sobre o HPV ou apenas sobre as vacinas profiláticas foram retiradas desta revisão. **Resultados:** Dos 366 artigos encontrados, 317 foram excluídos pelo título. Dos 49 que restaram, 15 foram eliminados pela leitura do resumo e cinco foram removidos pela leitura completa do artigo, logo, 29 foram selecionados para o presente resumo. Foi evidenciado que a maioria das vacinas terapêuticas contra o HPV tem como alvo as duas principais oncoproteínas: E6 e E7.  As principais estratégias em desenvolvimento para terapias vacinais contra as malignidades causadas pelo HPV incluem o uso de vetores (bactérias e vírus), peptídeos/proteínas, e de ferramentas de edição de genoma. Por enquanto, todas as modalidades se encontram em fase de pesquisa. Vacinas como a MVA E2 e a VGX-3100 atingiram a fase III de estudos, mas ainda necessitam de aprimoramentos. **Conclusões:** A perspectiva para o cenário das vacinas terapêuticas contra o HPV é que, em breve, elas estarão disponíveis no mercado, pois se apresentam seguras e eficazes nos principais estudos realizados até o momento. Uma vez no mercado, o preço elevado e a consequente baixa acessibilidade são esperados, resultados do inevitável alto custo de produção.

**Palavras-chave:** Papilomavírus Humano. Vacinas. Tecnologias em saúde

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

AKHATOVA, Ayazhan et al. The Efficacy of Therapeutic DNA Vaccines Expressing the Human Papillomavirus E6 and E7 Oncoproteins for Treatment of Cervical Cancer: Systematic Review. **Vaccines**, v. 10, n. 1, p. 53, 2021.

BOILESEN, Ditte Rahbæk; NIELSEN, Karen Nørgaard; HOLST, Peter Johannes. Novel Antigenic Targets of HPV Therapeutic Vaccines. **Vaccines**, v. 9, n. 11, p. 1262, 2021.

BRYAN, Stacey et al. HPV vaccine in the treatment of usual type vulval and vaginal intraepithelial neoplasia: a systematic review. **BMC women's health**, v. 19, n. 1, p. 1-6, 2019.

CAI, Shan et al. Effectiveness and Safety of Therapeutic Vaccines for Precancerous Cervical Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in oncology,** v. 12, 2022.

CASTRO-EGUILUZ, Denisse et al. Therapeutic use of human papillomavirus vaccines in cervical lesions. **Revista de investigación clínica**, v. 72, n. 4, p. 239-249, 2020.

CHABEDA, Aleyo et al. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases. **Papillomavirus** **research**, v. 5, p. 46-58, 2018.

DADAR, Maryam et al. Advances in designing and developing vaccines, drugs and therapeutic approaches to counter human papilloma virus. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 2478, 2018.

DE SOUSA, Luana Guimaraes et al. ISA101 and nivolumab for HPV-16+ cancer: updated clinical efficacy and immune correlates of response. **Journal for immunotherapy of cancer**, v. 10, n. 2, p. e004232, 2022.

DI BONITO, Paola et al. Anti-cancer vaccine for HPV-associated neoplasms: focus on a therapeutic HPV vaccine based on a novel tumor antigen delivery method using endogenously engineered exosomes. **Cancers**, v. 11, n. 2, p. 138, 2019.

ESKANDARI, Nahid et al. An Update on Human Papilloma Virus (HPV) Vaccines: History, Types, Protection, and Efficacy. **Frontiers in Immunology**, p. 6036, 2021.

GARBUGLIA, Anna Rosa et al. O Uso de Vacinas Terapêuticas e Profiláticas na Terapia da Doença do Papilomavírus. **Frontiers in immunology**, vol. 11, p. 188, 2020.

GARCÍA-QUIROZ, Janine et al. The Interaction of Human Papillomavirus Infection and Prostaglandin E2 Signaling in Carcinogenesis: A Focus on Cervical Cancer Therapeutics. **Cells**, vol. 11, n 19, p. 2528, 15 ago. 2022.

GARDELLA, Barbara et al. New Perspectives in Therapeutic Vaccines for HPV: A Critical Review. **Medicina**, v. 58, n. 7, p. 860, 2022.

GOMES, Diana *et al*. Abordagens in silico: uma maneira de revelar novos medicamentos terapêuticos para o tratamento do câncer do colo do útero. **Farmacêutica (Basileia)**, vol. 14, n. 8, p. 741, 29 jul. 2021.

GONÇALVES, Caroline Amélia *et al*. Safety, efficacy and immunogenicity of therapeutic vaccines in the treatment of patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus: a systematic review protocol. **BJM Open**, [*s. l.*], 2019.

HARPER, Diane M. et al. The efficacy and safety of Tipapkinogen Sovacivec therapeutic HPV vaccine in cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3: Randomized controlled phase II trial with 2.5 years of follow-up. **Gynecologic Oncology**, v. 153, n. 3, p. 521-529, 2019.

HASAN, Yasmin et al. A Phase 1 trial assessing the safety and tolerability of a therapeutic DNA vaccination against HPV16 and HPV18 E6/E7 oncogenes after chemoradiation for cervical cancer. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 107, n. 3, p. 487-498, 2020.

KOMDEUR, Fenne L. et al. First-in-human phase I clinical trial of an SFV-based RNA replicon cancer vaccine against HPV-induced cancers. **Molecular Therapy**, v. 29, n. 2, p. 611-625, 2021.

MASSARELLI, Erminia 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 oncology**, v. 5, n. 1, p. 67-73, 2019.

MO, Yicheng et al. Prophylactic and Therapeutic HPV Vaccines: Current Scenario and Perspectives. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, p. 901, 2022.

MORAND, Grégoire B. et al. Therapeutic Vaccines for HPV-Associated Oropharyngeal and Cervical Cancer: The Next De-Intensification Strategy?. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 15, p. 8395, 2022.

ORBEGOSO, Cecilia *et al*. O status atual da imunoterapia para o câncer do colo do útero. **Reports of practical oncology and radiotherapy: Journal of Greatpoland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology**, vol. 23, n. 6, p. 580-588, 18 maio 2018.

POURHOSSEIN, Behzad et al. Evaluation of therapeutic potency of human papillomavirus-16 E7 DNA vaccine alone and with interleukin-18 as a genetic adjuvant. **Scientia Medica**, v. 28, n. 3, p. 3, 2018.

RAVILLA, Rahul et al. Cervical Microbiome and Response to a Human Papillomavirus Therapeutic Vaccine for Treating High-Grade Cervical Squamous Intraepithelial Lesion. **Integrative cancer therapies**, v. 18, p. 1534735419893063, 2019.

RUMFIELD, Claire Smalley et al. Vacinas terapêuticas para malignidades associadas ao HPV. **ImmunoTargets and therapy**, vol. 9, p.167-200. 7 out. 2020.

TANG, Jianming et al. Therapeutic DNA Vaccines against HPV-Related Malignancies: Promising Leads from Clinical Trials. **Viruses**, v. 14, n. 2, p. 239, 2022.

VENTURA, Cathy et al. The Effectiveness of Therapeutic Vaccines for the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia 3: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Vaccines (Basel)**, v. 10, n. 9, p. 1560, 2022.

ZHANG, Jiahui *et al*. Nanovaccines Peptide-Based no Tratamento do Câncer Cervical: Uma Revisão dos Avanços Recentes. **International Journal of nanomedicine**, vol. 17, p. 869-900, 25 fev. 2022.

ZHOU, Jade Z.; JOU, Jessica; COHEN, Ezra. Vaccine Strategies for Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. **Cancers**, v. 14, n. 1, p. 33, 2021.