

人乳头瘤病毒的免疫逃逸机制

蒋卫 李宁丽*

(上海交通大学医学院, 上海市免疫学研究所, 上海 200025)

摘要 人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是一类通过性传播的环状双链 DNA 病毒, 与宫颈癌、阴道癌、头颈部癌症、阴茎癌和肛门癌等许多癌症的发生有密切关系。该病毒的持续感染是危险的致癌因素。HPV持续感染宿主在于它能够逃避宿主的免疫攻击。现就近年来关于 HPV 的免疫逃逸机制的最新研究进展做一简要综述。

关键词 人乳头瘤病毒; 肿瘤免疫; 免疫治疗; 癌症

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是一类通过性传播的环状双链 DNA 病毒, 至今已发现了 100 多种亚型, 它与宫颈癌等许多癌症的发生密切相关。宫颈癌在全球妇女的癌症死因中高居第二位, 世界上每年的新发病例约为 45 万, 死亡率为 50%^[1,2]。

按照 HPV 的亚型与癌症相关性的将 HPV 分为高危型和低危型, 低危型如 HPV-6 和 HPV-11 能引起良性生殖器疣; 高危型如 HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV45、HPV56 则可引起外生殖器癌、宫颈癌及高度子宫颈上皮内瘤。全世界 99.7% 的宫颈鳞状细胞癌有 HPV 感染, 其中 50% 为 HPV16 型感染^[3]。

根据感染 HPV 后细胞异型度的不同, 可分为良性病变和浸润性恶性病变。肛门生殖器疣以及宫颈或肛门上皮内瘤变 I 级, 属于低度恶性鳞状上皮损害。宫颈癌或肛门上皮内瘤变 II 和 III 级, 可归为高度恶性鳞状上皮损害。低度恶性鳞状上皮损害表明轻微分化模式的改变, 并且在一年内可被免疫系统清除^[4,5]。然而, 有些感染不能自发的被清除, 可持续几十年的时间。尽管导致宫颈生殖器癌的因素还有很多, 如免疫抑制、感染 HIV、抽烟等, 但持续的高危型 HPV 感染仍是最危险的癌变原因^[6]。而 HPV 若要持续感染宿主就必须逃避宿主免疫系统的攻击。

1 HPV 的生长周期和致病机制

HPV 无包膜, 20 面体立体对称。HPV 为双链环状 DNA, 长度为 7.9 kb, 含 8 个开放读码框架; 可分为三个基因区, 包括两个编码区和一个非编码调控区。编码区分为 E 区和 L 区, 分别编码早期蛋白和晚期蛋白, 这些蛋白质一般是由一条 DNA 链转录的多顺反子翻译而成的。六个 E 蛋白(E1、E2、E4、

E5、E6 和 E7)主要参与病毒 DNA 的复制, 转录和细胞转化^[6], 两个 L 蛋白(L1 和 L2)为衣壳蛋白, 主要参与病毒颗粒的组装^[7]和 DNA 包装^[8]。

HPV 一般感染有增殖能力的表皮或黏膜上皮细胞, 病毒的生长周期与感染细胞的分化周期是一致的。随着从基层干细胞向表皮细胞的分化, 病毒依次进行早期蛋白的表达、DNA 复制、晚期蛋白的表达及病毒颗粒的装配。

HPV 首先感染基底细胞, 这是一层未分化的增殖细胞, 通常情况下可被分化细胞保护, HPV 可能通过上皮结构的微创进入上皮基底细胞, HPV 感染基底细胞后引起病毒基因表达的级联活化, 病毒基因组得以复制, 但此时病毒基因的表达大部分是被抑制的, 只有早期特异病毒基因限制性的表达。首先表达的病毒基因是复制因子 E1 和 E2, E1 和 E2 形成复合物结合到复制起始部位, 同时吸引细胞聚合酶和辅助蛋白介导病毒 DNA 的复制^[9-11]。病毒进入机体后便建立起低复制游离病毒基因组, 随后病毒的游离基因随分化基底细胞染色体同步复制, 最后感染细胞离开基底并分化, 上皮细胞的最上层生产病毒。

三个 HPV 蛋白(E5、E6、和 E7)具有刺激细胞增殖的功能。E5 与表皮生长因子受体(EGFR)、血小板源性生长因子-β受体和集落刺激因子-1受体结合形成复合物刺激细胞生长, 它可以在细胞 DNA 被破坏后阻止细胞的凋亡^[12]。E6 和 E7 都能够促使体外培养的人类细胞无限增殖, 当它们被刺激共同表达的时候, 刺激增殖的功能是增强的。

随着细胞分裂, 病毒基因组分配到子细胞。有

收稿日期: 2007-07-16 接受日期: 2007-09-27

* 通讯作者。Tel: 021-63846590-776665, Fax: 021-63846383, E-mail: ninglixiaoxue57@yahoo.com.cn

些子细胞移行到上基底层并进行分化;而其他的细胞继续分裂,为病毒的持续复制做储备。对于未感染HPV的细胞,分化会导致细胞停止增殖,但感染细胞由于E7的作用可保持活跃的增殖状态^[13]。当进入上基底层后,晚期病毒基因表达被启动,表达L1和L2结构蛋白。L1和L2蛋白自发组装成包含病毒基因组的20面体衣壳,成熟的病毒颗粒从上皮的表层释放,同时分化细胞脱落。

在感染的初期,HPV是以游离状态存在的,但在大部分癌症中,HPV会整合到宿主基因组中^[14]。整合导致了E2开放阅读框的失活,E2是一种特异性DNA结合蛋白,可调节病毒mRNA转录及DNA复制,E6、E7转化作用亦受E2的调控,E2失活后丧失了抑制E6和E7转录的功能,导致E6和E7过度表达。E6可与p53结合,E7与Rb结合,导致这两种抑癌基因失活,使细胞无限制生长;此外,E6还可以激活端粒体酶,通常认为端粒酶的激活是细胞转化的起始步骤,在细胞永生化和恶变过程中起重要作用。

2 免疫逃逸机制

尽管大部分人会感染HPV,但绝大多数不会发展为癌症,这一过程涉及HPV基因组整合到宿主细胞DNA^[6]。这种整合会导致病毒生长周期终止,不会再产生病毒颗粒,因此,区分是病毒逃逸机制还是癌细胞逃逸免疫攻击机制是很重要的。而且,病毒致癌作用和肿瘤的发展可能是HPV生长周期中罕见的副产物,病毒通常与宿主细胞的共同进化,所以免疫系统很难清除病毒感染细胞。许多病毒能够调节宿主免疫反应,从而使其能在不利的抗病毒的环境中复制。

2.1 低表达

HPV种类繁多,具有种特异性和严格的嗜组织性,病毒具有这种繁殖限定性的原因还不清楚。病毒的整个生活周期局限在上皮层,病毒DNA在未分化细胞中复制,其后在外部分化上皮细胞中包装形成病毒颗粒,整个病毒生长周期也是感染的基底细胞分化脱屑的过程,由此减少了病毒暴露于宿主免疫系统的机会。而且HPV不会形成病毒血症,不能吸引任何炎症信号来活化及趋化树突状细胞(DC),因此,在鳞状上皮中启动免疫反应需要的主要信号是缺失的^[15]。HPV感染后也不造成细胞溶解,这就限制了抗原的产生,无法激活免疫系统。此外,病毒只编码低水平表达的非分泌性蛋白,大部分此类蛋白质为

E蛋白,E蛋白不仅低水平表达且主要存在于感染细胞核中;而强免疫原性衣壳蛋白只在外层末期分化的细胞中产生,不能有效地在感染早期提呈给免疫系统。

2.2 分子模拟

宿主免疫系统能够区别自身和非己分子,对自身分子产生免疫耐受。HPV可以通过模拟宿主蛋白并且利用宿主能耐受自身蛋白的特性来逃避特异性抗原免疫反应的。HPV16E7与参与主要调节过程的许多人类蛋白质具有广泛的相似性^[16],如着色性干皮病G簇补体蛋白和眼癌结合蛋白1就是两个与HPV16E7拥有共同模体的蛋白质。因此,若宿主针对这些共同模体发生免疫反应将导致切割修复的抑制或者细胞生命周期调节的紊乱。目前没有证据表明,人类T细胞能针对这些蛋白质的共有抗原产生免疫反应,因此拥有共同的抗原可能是HPV逃避机体免疫识别的机制之一。

2.3 抗原提呈的调节

T细胞通过受体与感染细胞表面的MHC-病毒抗原肽识别结合。HPV介导的抗原加工机制的失调导致感染细胞表面MHC-抗原肽复合物的下调,从而保护HPV免受免疫系统的攻击。目前已经证明,在HPV相关肿瘤中MHC-I是缺失的。由于在肿瘤细胞中人类白细胞抗原(HLA-I),蛋白酶体亚单位低分子量蛋白质(LMP)2和7以及抗原处理相关转运蛋白(TAP)1和2的表达均是减少的^[17],因此来自于E6和E7的免疫原性肽不能被肿瘤细胞有效的加工和递呈,肿瘤细胞这种表型可能是自然选择的结果。然而,HPV诱发的喉部良性病变也显示MHC-I和TAP-1分子的表达的减少。引起MHC-I失调的一系列机制,包括有HLA-I等位基因的转录但无蛋白质表达,非正常HLA-I等位基因的转录,无HLA-B位点的转录,杂合子丢失。

HPV的E7主要存在于感染细胞的细胞核中,该蛋白质的其中一个功能是调节转录。HPV16和18的E7可抑制MHC-I重链表达的启动子。类似的,HPV16E5也可干扰高尔基复合体的内环境^[18]。HPV16E5能介导高尔基复合体和内涵体碱化,由于MHC-I与肽复合物的稳定性是pH依赖性的,因此碱化可能会导致包括MHC-I复合物的运输在内的胞外和胞内运输的破坏^[19]。HPV16E5除了能破坏MHC-I递呈还能干扰MHC-II递呈抗原。不变链是伴侣蛋白,它在内质网与MHC-II的抗原结合槽结合,阻碍MHC-II与抗原肽结合,只有当不变链在酸化内体内降解后,MHC-II

才能荷肽。E5能阻止不变链的降解,阻断MHC-II-抗原肽的形成。E5还能阻断成熟MHC-II二聚体的形成,造成细胞表面的MHC-II表达减少。因此,HPV除了能干扰CTL和NK细胞识别感染细胞,可能还通过下调MHC-II阻止CD4⁺T细胞识别感染细胞,HPV通过这些机制可逃避免疫系统的攻击。

2.4 对干扰素的干扰作用

IFN调节因子(IRF)是一类调节病毒和IFN信号通路的转录因子家族,该因子参与抗病毒防御,免疫反应和细胞生长调节,它们通过结合IFN刺激反应元件,在调节I型IFN基因、IFN刺激基因和其他细胞因子的表达方面具有重要作用。抗病毒免疫中IFN通路非常重要,许多病毒正是通过破坏此通路来逃避免疫系统的攻击。体内和体外实验均表明HPV能够避免IFN-I的影响。当宫颈上皮细胞DNA与HPV-16、HPV-18和HPV-33型DNA重组后可无限增殖,IFN- α 不能有效地抑制人类宫颈上皮细胞中E6/E7 RNA的转录;而IFN- γ 是免疫细胞分泌的,它能够抑制HPV的感染。而且,比较对IFN- α 治疗无反应的具有恶化前病变的病人和对IFN- α 治疗有反应的病人,发现前者具有更高水平的E7 mRNA,这就表明,HPV E7能够抑制IFN刺激反应元件(ISRE)。E7可抑制IFN- α 介导的信号转导,其机制为,E7结合p48/IRF-9并抑制p48/IRF-9移位到细胞核由此抑制IFN刺激生长因子-3转录复合体(ISGF-3)的形成^[20,21]。E7与IFN调节因子-1(IRF-1)作用,并促使组蛋白脱乙酰基酶结合IFN- β 转录的启动子,由此抑制IRF-1介导IFN- β 启动子的活化,这是E7干扰IFN介导信号转导的另一机制^[22]。体内HPV18E7的表达可降低IRF-1目标基因的表达,例如TAP-1、IFN- β 、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等基因^[23]。E7有条件的表达能抑制NF- κ B DNA的结合功能,因此引起NF- κ B DNA诱导的基因表达的失活^[24]。E6也是针对IFN通路的。E6能结合IRF-3,IRF-3是一种在大部分细胞类型中持续产生的因子,在胞浆中以非活化的形式存在。HPV16E6结合IRF-3抑制它的转活化功能,因此阻碍了IFN- β mRNA的转录。E6结合Tyk2后抑制Tyk2与IFN- α 受体的胞质段的结合,并抑制Tyk2,STAT-1和STAT-2的磷酸化,阻碍Jak-STA的活化,由此,特异干扰IFN- α 的信号转导。最近,基因表达的CDNA微阵分析表明HPV16E6改变了三组基因的表达:IFN反应性基因,NF- κ B刺激基因和细胞周期调节基因。E6减少IFN- α 和IFN- β 的表达,下调核STAT-1,并

减少STAT-1与ISRE的结合^[25]。因此,E6和E7能直接改变与宿主抵抗感染有关的基因表达。

2.5 细胞因子和化学趋化物的抑制

最早期的对感染的免疫反应之一是释放调节免疫反应的蛋白质,如细胞因子、趋化因子、黏附分子和蛋白酶都是可直接引起免疫系统细胞迁移和局部炎症渗出的分子。这些蛋白质的表达的改变能妨碍甚至抑制清除感染的免疫反应。干扰细胞因子的模式能使HPV逃避免疫系统的攻击,HPV E6和E7除了对HPV细胞周期产生影响,还能抑制免疫调节物的产生。MCP-1能趋化一系列细胞,包括单核细胞,记忆T细胞和NK细胞,与清除病毒感染相关。在感染HPV后,MCP-1的表达是被抑制的。目前,HPV如何抑制MCP-1的产生的机制还不清楚,但在女性生殖道的初期上皮细胞中,高危型HPV的E6和E7均可抑制MCP-1的表达^[26]。IL-8是另一种化学因子,几乎机体的所有的有核细胞都能产生IL-8。然而,在这些细胞中,单核细胞和巨噬细胞是主要的细胞来源。IL-8最初被认为是中性粒细胞的趋化物,IL-8现在被认为是一个潜在的活化剂和中性粒细胞,嗜碱性粒细胞和T细胞的化学趋化物。在HPV感染中,当E6和E7表达的时候,IL-8的表达是下调的。E6和E7可抑制IL-8启动子的转录。这表明,抑制细胞因子的表达由此抑制炎症以及T细胞和NK细胞的活化也可能是HPV逃避免疫攻击的一个机制。

IL-18能够刺激与炎症相关的基因的表达。IL-18能刺激IFN- γ 生成的。IL-18目前被认为是一种先天免疫反应和获得性免疫反应的重要的调节物。它促使CD8⁺T细胞在清除病毒中发挥重要作用,HPV蛋白下调IL-18有助于病毒逃避免疫检测。做转染实验确定HPV的癌蛋白能否调节IL-8的表达,结果表明HPV16E6而不是E7能够通过P53独立通路下调IL-18的表达^[27]。因为E6不能抑制IL-18启动子的活动,也不能抑制E6结合IL-18,E6可能是通过泛素通路或其他通路降解IL-18,由此阻碍IL-18对IFN- γ 的诱导。HPV16E6和E7可竞争性的与IL-18受体结合,在局部病变灶抑制IL-18诱导的IFN- γ 的生成^[28]。IL-18与IFN- α 能协同促进人类NK细胞生成IFN- γ ,而IFN- γ 可增强NK细胞的溶细胞作用。HPV16E6通过下调IL-18阻碍NK细胞的功能。

2.6 细胞因子异常分泌

CD4⁺辅助T细胞根据生成因子的不同分为两个亚型:TH1主要生成IL-2和IFN- γ ,TH2主要生成IL-4I、

IL-5、IL-6、IL-10 和 IL-13。TH1 细胞主要参与细胞介导的反应,而TH2因子则主要与有抗体生成的过敏反应有关。而且,TH1 和 TH2 细胞各自独特的细胞因子可互相抑制对方的分化和效应功能。细胞因子将导致一个不正确的免疫反应,这种反应能产生免疫抑制作用,从而影响宿主清除感染。CTL 在控制 HPV 感染方面起主要作用,因为 TH1 有促进 CTL 的作用,因此,HPV 有可能通过阻碍诱导 TH1 逃避免疫反应。目前大部分对 HPV 相关癌症的细胞因子研究都表明,TH2 细胞因子与病变进展到浸润癌相关。而且,宫颈癌的肿瘤浸润淋巴细胞主要是 TH2/TC2^[29], T 调节细胞的比例增加,然而,这可能是由于癌症导致的,不是 HPV 的免疫逃逸机制。最近的一项研究比较了细胞学均正常 HPV DNA(+)和 HPV DNA (-)的宫颈分泌液,结果表明在 HPV DNA(+)的样本中 IL-10 的水平是增高的^[30]。在早期宫颈癌病变中,IL-10 增高会抑制针对 HPV 感染的免疫反应。这就表明 HPV 可通过诱导改变细胞因子抑制免疫反应,并且先于癌症的发生,但目前此机制还未被阐明。

2.7 黏附分子的调节

临床研究表明,在感染 HPV 的部位,郎格汉斯细胞(LC)的数量是显著减少的。黏附分子,如 E-钙黏蛋白,对介导 LC 和角质化细胞之间的接触是必须的,而且,HPV16E6 可下调细胞表面的 E-钙黏蛋白的表达,由此干扰 E-钙黏蛋白介导的黏附^[31]。这个过程还不是很清楚。正常的 LC 也表达黏附分子,如 E-钙黏蛋白、ICAM-1、VCAM-1、LFA-3 等,但是恶化宫颈癌活检标本中,上皮 LC 无任何黏附或共刺激分子的表达。HPV 可感染 LC,但是否 HPV 的任何蛋白质都能调节 LC 黏附分子的表达现在还不清楚。可能是由于上皮细胞缺乏 E-钙黏蛋白的表达,造成 LC 和上皮细胞之间无法黏附,这也许是感染病灶的局部环境 LC 细胞减少的一个原因,因此, E6 介导角质化上皮细胞 E-钙黏蛋白表达的下调,这也间接的限制了 LC 对病毒抗原的递呈,结果阻碍了细胞介导的免疫反应的启动,病毒由此得以存活。

2.8 细胞内信号的调节

研究 HPV 和其疫苗时遇到的困难是体外无法生成病毒颗粒。为了克服这个困难,研究人员利用了包括自我组装的 L1 衣壳蛋白在内的 HPV 病毒类颗粒(VLP)。VLP 能被来源于感染个体的抗体血清所识别,这种类病毒颗粒的抗原决定簇和天然 HPV 的抗原决定簇类似。目前,HPV-VLP 可作为研究 HPV 与免

疫系统细胞互相作用的一个模型。对 HPV-16 VLP 和 DC 细胞亚型互相作用的研究表明,当 VLP 与 LC 共温育的时候,LC 不能被活化,也不能启动针对 L1 来源的抗原的特异性免疫反应^[32];相反的,VLP 能活化骨髓来源的 DC,并刺激 HPV 特异 T 细胞^[33]。HPV-VLP 被吸收后,启动 LC 和 DC 中不同的细胞内信号级联放大反应。在 DC 中,当 HPV-VLP 刺激的时候,MAPK 通路被激活;在 LC 中,该通路是不被激活的。然而,在 LC 中磷酸肌醇 3 激酶(PI3-K)被激活,经一系列级联反应,AKT 失活,抑制 PI3-K 后,此过程可被逆转。阻断 PI3-K 也可逆转 HPV-VLP 的刺激作用,使 HPV-VLP 对 LC 的刺激从免疫抑制到免疫激活,这表明 HPV 可通过激活 PI3-K 来抑制 LC 诱导免疫反应的功能。

2.9 APC 迁移的抑制

尽管 LC 存在于表皮的微环境中,但在炎症条件下当局部的 LC 缺失的时候,它们的前体可被招募过来。这种招募依赖于表皮细胞分泌的细胞因子和化学因子,其中,巨噬细胞炎症蛋白 3 α (MIP-3 α)是 LC 前体细胞最有效的化学趋化剂^[34]。许多组织都能产生 MIP-3 α ^[35],包括角质化上皮细胞,但主要还是在炎症上皮细胞中产生。记忆 T 细胞和 LC 前体细胞能表达 MIP-3 α 受体,它们能针对 MIP-3 α 发生迁移。表达 HPV E6 和 E7 的感染细胞生成较少的 MIP-3 α ,这会导致 LC 前体迁移减少^[36]。缺少 MIP-3 α 表达会减少炎症部位的 LC 数量,在 HPV 持续感染的部位 LC 将会显著减少。因此,除了下调表皮的黏附分子,干扰趋化因子的表达可能也是一种 HPV 逃避免疫反应的机制。

2.10 抑制凋亡

细胞凋亡,又称程序性细胞死亡,是基因调控机体的一种生理机制,为维持自身稳态所必需的。HPV E6 是一种转化活性蛋白,HPV E6 能加速 p53 经泛素介导途径而降解^[37]。E6 与 p53 的作用还必须依赖 E6-相关蛋白(E6-AP)的参与,正常细胞中 E6-AP 并不参与 p53 的降解。p53 的降解需要 E6 和 E6-AP 一同参与。E6 除了通过泛素介导的降解产物抑制 p53 依赖性途径的细胞凋亡外,还具有抑制非 p53 依赖性途径的细胞凋亡。除了 HPV E6,HPV E5 也可通过 P13K-Akt 和 ERK1/2 MAPK 信号传递来抑制细胞凋亡^[38]。通过长期选择和进化,很多病毒是具有抗凋亡的机制,为了完成其自身的复制周期,它们或者通过表达病毒抗凋亡蛋白,如 HPV E6 和 E5,或通过激

活宿主其他抗凋亡机制来抑制或延迟病毒感染细胞发生凋亡。

3 小结

尽管HPV是个相对简单的病毒,但为了生存,它已经进化到利用复杂的机制来逃避宿主免疫系统。许多关于病毒如何逃逸宿主免疫的细节目前还不是很清楚。尽管持续感染对HPV相关癌症的发展来说是最危险的因素,但要进展到癌症还不单单只是持续感染这么简单,未来对宿主和HPV关系的研究会让我们更清楚HPV抵抗宿主免疫的天性以及HPV诱导的癌症的发展过程,这同时也会给我们研究如何预防与治疗病毒诱导的癌症提供更好的思路。

参考文献(References)

- [1] Parkin DM. *Int J Cancer*, 2006, **118**: 3030
- [2] Lowndes CM. *Epidemiol Infect*, 2006, **134**: 1
- [3] Bosch FX *et al.* *J Natl Cancer Inst*, 1995, **87**: 796
- [4] Jenson AB *et al.* *Dermatol Clin*, 1991, **9**: 203
- [5] Hopfl R *et al.* *Lancet*, 2000, **356**: 1985
- [6] zur Hausen H. *Biochim Biophys Acta*, 1996, **1288**: 55
- [7] Kimbaurer R *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, **89**: 12180
- [8] Zhou J *et al.* *J Virol*, 1994, **68**: 619
- [9] Mohr IJ *et al.* *Science*, 1990, **250**: 1694
- [10] Frattini MG *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**: 12398
- [11] Conger KL *et al.* *J Biol Chem*, 1999, **274**: 2696
- [12] Zhang B *et al.* *J Virol*, 2002, **76**: 220
- [13] Cheng S *et al.* *Genes Dev*, 1995, **9**: 2335
- [14] Wentzensen N *et al.* *Cancer Res*, 2004, **64**: 3878
- [15] Kupper TS *et al.* *Nat Rev Immunol*, 2004, **4**: 211
- [16] Natale C *et al.* *immunol Cell Biol*, 2000, **78**: 580
- [17] Evans M *et al.* *J Immunol*, 2001, **167**: 5420
- [18] Schapiro F *et al.* *J Cell Biol*, 2000, **148**: 305
- [19] Ashrafi GH *et al.* *Int J Cancer*, 2005, **113**: 276
- [20] Barnard P *et al.* *Virology*, 1999, **259**: 305
- [21] Barnard P *et al.* *Virology*, 2000, **277**: 411
- [22] Park JS *et al.* *J Biol Chem*, 2000, **275**: 6764
- [23] Um SJ *et al.* *Cancer Lett*, 2002, **179**: 205
- [24] Perea SE *et al.* *Int J Mol Med*, 2000, **5**: 661
- [25] Nees M *et al.* *J Virol*, 2001, **75**: 4283
- [26] Kleine-Lowinski K *et al.* *Int J Cancer*, 2003, **107**: 407
- [27] Cho YS *et al.* *FEBS Lett*, 2001, **501**: 139
- [28] Lee SJ *et al.* *J Immunol*, 2001, **167**: 497
- [29] Sheu BC *et al.* *J Immunol*, 2001, **167**: 2972
- [30] Azar KK *et al.* *Hum Pathol*, 2004, **35**: 1376
- [31] Matthews K *et al.* *J Virol*, 2003, **77**: 8378
- [32] Fausch SC *et al.* *J Immunol*, 2002, **169**: 3242
- [33] Lenz P *et al.* *Clin Immunol*, 2003, **106**: 231
- [34] Dieu-Nosjean MC *et al.* *J Exp Med*, 2000, **192**: 705
- [35] Caux C *et al.* *Springer Semin Immunopathol*, 2000, **22**: 345
- [36] Guess JC *et al.* *J Virol*, 2005, **79**: 14852
- [37] Werness BA *et al.* *Science*, 1990, **248**: 76
- [38] Kabsch K *et al.* *J Virol*, 2002, **76**: 12162

The Mechanisms Used by Human Papillomavirus to Escape the Host Immune Response

Wei Jiang, Ning-Li Li*

(Shanghai Institute of Immunology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Abstract Human papillomavirus (HPV) is a family of sexually transmitted, double-stranded DNA viruses which is associated with many different types of cancers including cervical, vaginal, head and neck, penile and anal cancer. The greatest risk factor for the development of cervical and other cancers that have been linked to the human papillomavirus (HPV) family is the persistence of the virus. The reason for persistence of the HPV is the virus can escape the host immunity. This review focuses on the advances in mechanisms used by HPV to escape the host immune system.

Key words human papillomavirus; tumor immunity; immunotherapy; cancer

Received: July 16, 2007 Accepted: September 27, 2007

*Corresponding author. Tel: 86-21-63846590-776665, Fax: 86-21-63846383, E-mail: ninglixiaoxue57@yahoo.com.cn