



HPV

Ένας ύπουλος ιός

Πέτρος Καρακίτσος

Αναπληρωτής Καθηγητής,

Διευθυντής Εργαστήριο Διαγνωστικής Κυτταρολογίας

Ιατρικής Σχολής Παμεπιστημίου Αθηνών

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων HPV (Human papillomavirus)

- ✓ Ένας κοινός σεξουαλικά μεταδιδόμενος ιός που μπορεί να μολύνει το δέρμα και τον βλεννογόνο του τραχήλου της μήτρας¹
- ✓ Περισσότερο από 100 τύποι έχουν πλήρως ταυτοποιηθεί²
 - 40 από αυτούς(HPV) μπορεί να μολύνουν το γεννητικό σύστημα ² Ο ιός HPV μεταδίδεται εύκολα ακόμη και μέσω στενής δερματικής επαφής ³
- ✓ Περίπου 15 HPV τύποι θεωρούνται υψηλού κίνδυνου⁴ και μπορεί να προκαλέσουν
Καρκίνο Τραχήλου Μήτρας²



1. Bosch FX et al. *J Clin Pathol* 2002;55:244–265; 2. Munoz N et al. *Int. J. Cancer* 2004;111:278–285; 3. Trottier H & Franco EL. *Am J Manag Care* 2006;12:S462–S472; 4. Franco EL et al. *Cancer J* 2003;9:348–359.

Επιθηλιοτροπισμός HPV

Δερματικές Μυρμηκίες

HPV 1-4, 7, 10, 26-29, 41, 48, 49, 57, 60, 63, 85

Ακροχορδονόμορφη επιδερμοδυσπλασία (Lewandowsky-Lutz) και SCC

HPV 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36, 38, 47, 90

Θηλώματα Πρωκτογεννητικής Χώρας

HPV 2, 6, 11, 16, 18, 30, 40-42, 44, 45, 54, 55, 61

Καρκινώματα Πρωκτογεννητικής Χώρας

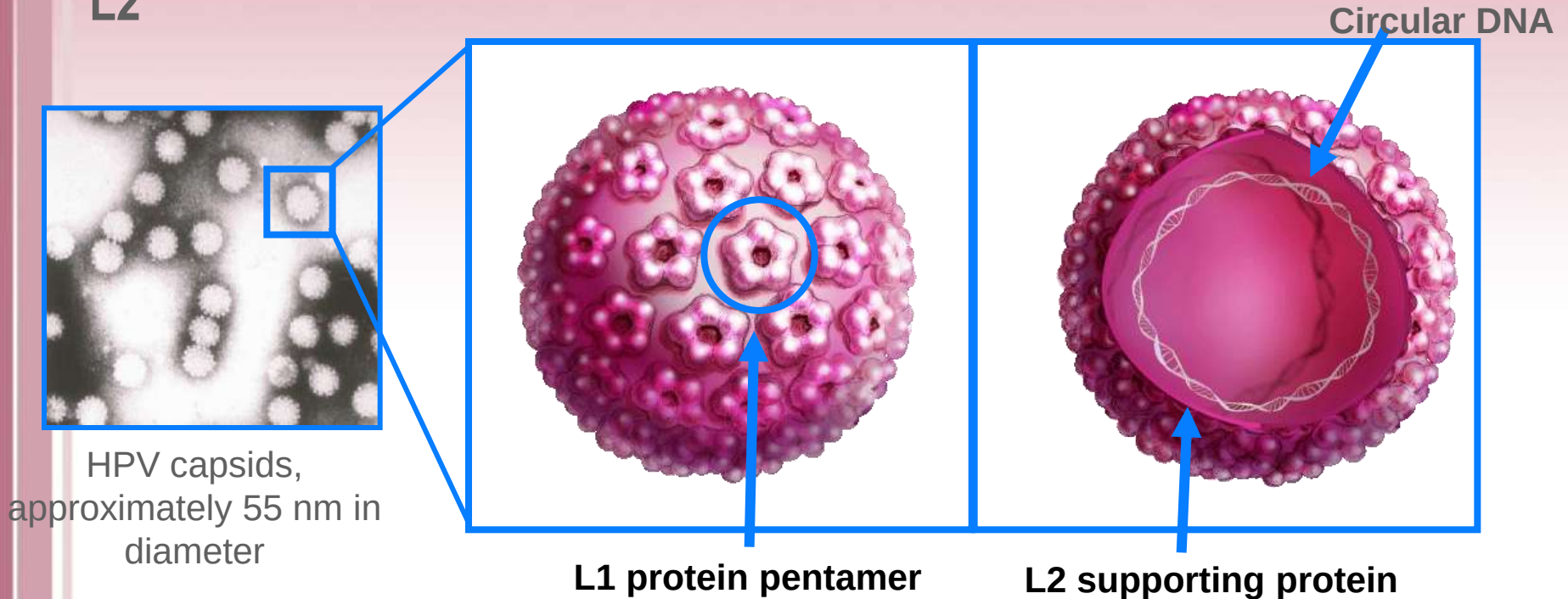
HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51-53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82

Θηλώματα Ανωτέρου Αναπνευστικού και Οφθαλμού

HPV 2, 6, 11, 13, 16, 32

Η δομή του ιού

- Ο HPV είναι σχετικά μικρός ιός και περιέχει διπλή έλικα DNA μέσα σε σφαιρικό καψίδιο το οποίο αποτελείται από 2 πρωτεΐνες, L1 και L2

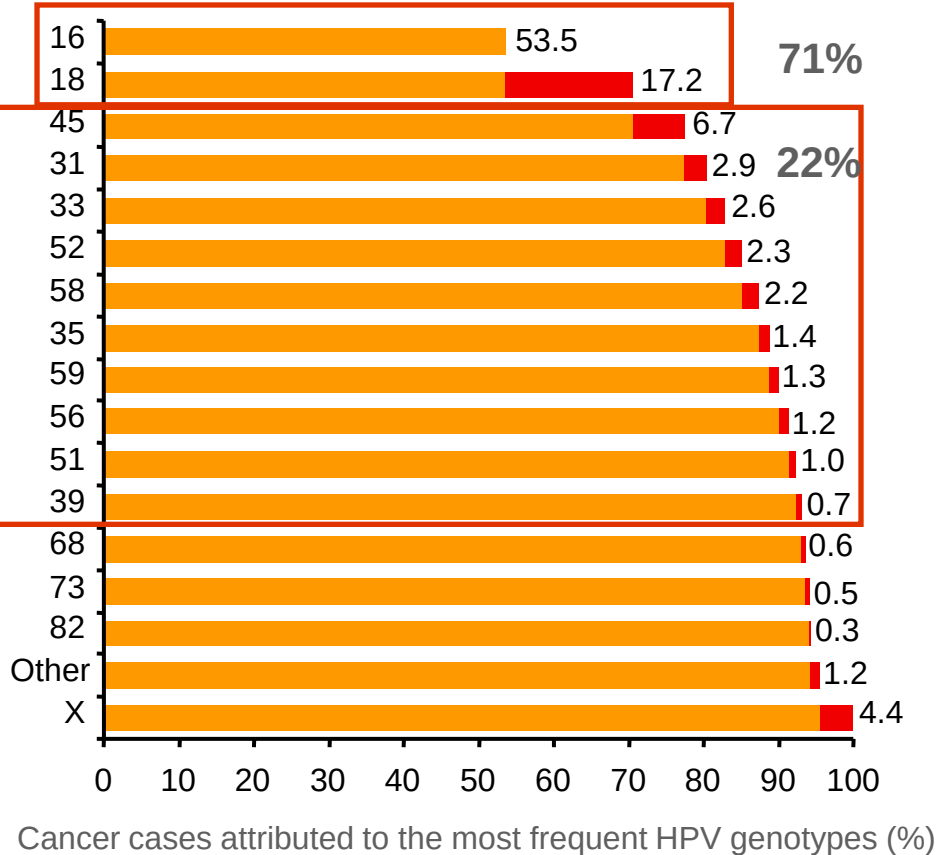


Οι τύποι **HPV 16 και 18** είναι υπεύθυνοι για **> 70%** των περιστατικών ΚΤΜ

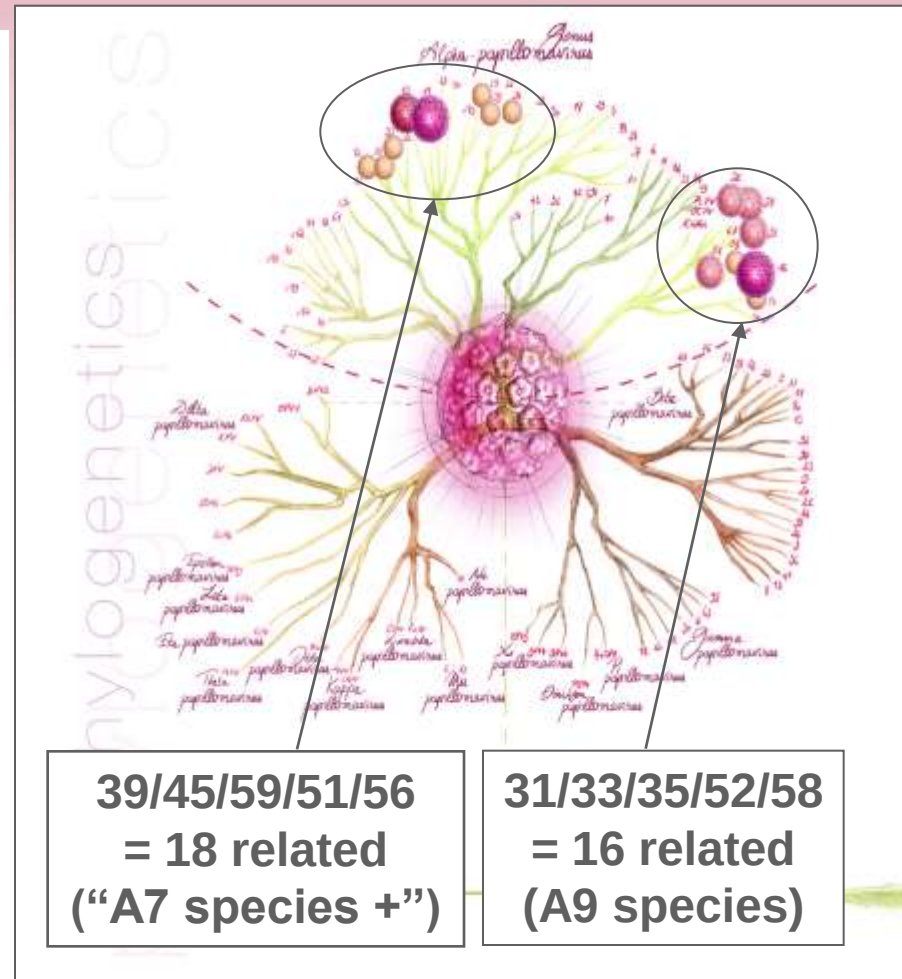
Οι τύποι **HPV 16,18,45 και 31** είναι υπεύθυνοι για **>90** των περιστατικών αδενοκαρκινώματος

Κατανομή HPV: 10 πιο συχνά εμφανιζόμενοι τύποι στον ΚΤΜ μετά από 16/18

Γονότυπος HPV



Munoz N et al. Int J Cancer 2004; 111: 278–85.



Καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων και αδενοκαρκίνωμα

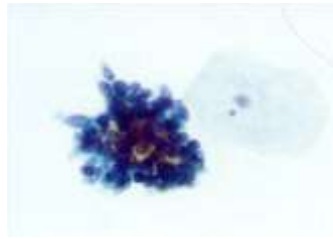
Καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων		Αδενοκαρκίνωμα (10 – 20 % of all Cervical Cancer)	
τύπος HPV	%	τύπος HPV	%
16	62.14	16	49.07
18	7.91	18	31.02
45	5.00	45	12.04
Total	75.05	Total	92.13

- HPV-18 plays a greater role in endocervical adenocarcinoma than in squamous cell carcinoma^{2,3}
- HPV-45 represents the third most prevalent type in adenocarcinoma¹⁻³

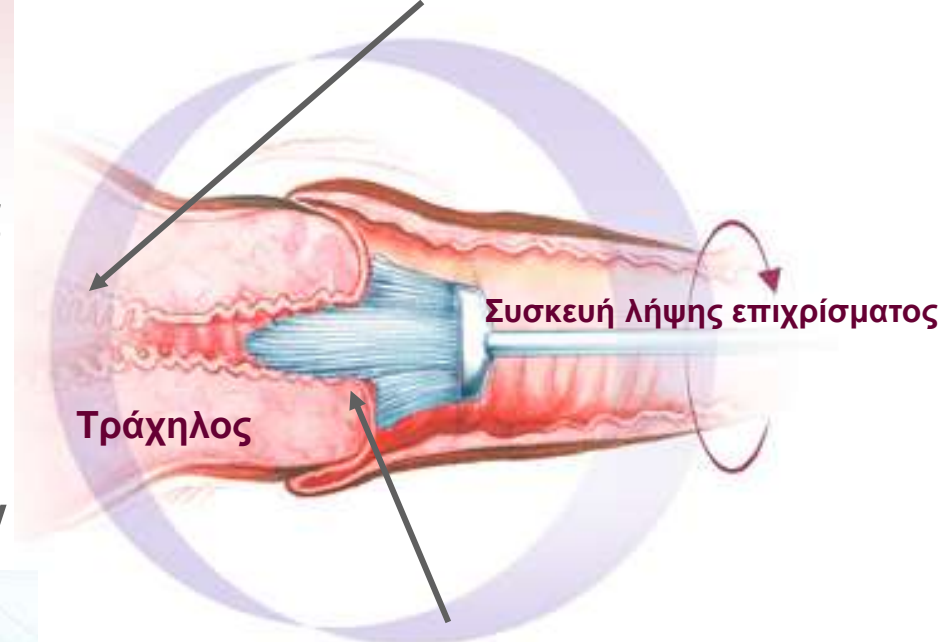
1.Bulk S, et al. Br J Cancer 2006 Jan 16;94(1):171-5. 2.Castellsague X, et al. J Natl Cancer Inst 2006 Mar1;98(5):303-15.
3.Clifford G, Franceschi S. Int J Cancer 2008 Apr 1;122(7):1684-5. 4. Adapted from: De Sanjose et al, Beijing 2007

Αδενοκαρκινώματα

- ✓ Τα αδενοκαρκινώματα είναι λιγότερο πιθανό να εντοπιστούν με test Pap
- ✓ Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα είναι συχνότερα στα αδενοκαρκινώματα, με αποτέλεσμα καθυστερημένη διάγνωσή τους
- ✓ Η πρόγνωση του αδενοκαρκινώματος είναι χειρότερη από το καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων του τραχήλου της μήτρας
- ✓ Τα αδενοκαρκινώματα έχουν μεγάλη συσχέτιση με λοίμωξη με τον HPV-18
- ✓ Τα αδενοκαρκινώματα αποτελούν περίπου το 15 – 25% των περιπτώσεων διηθητικού καρκίνου

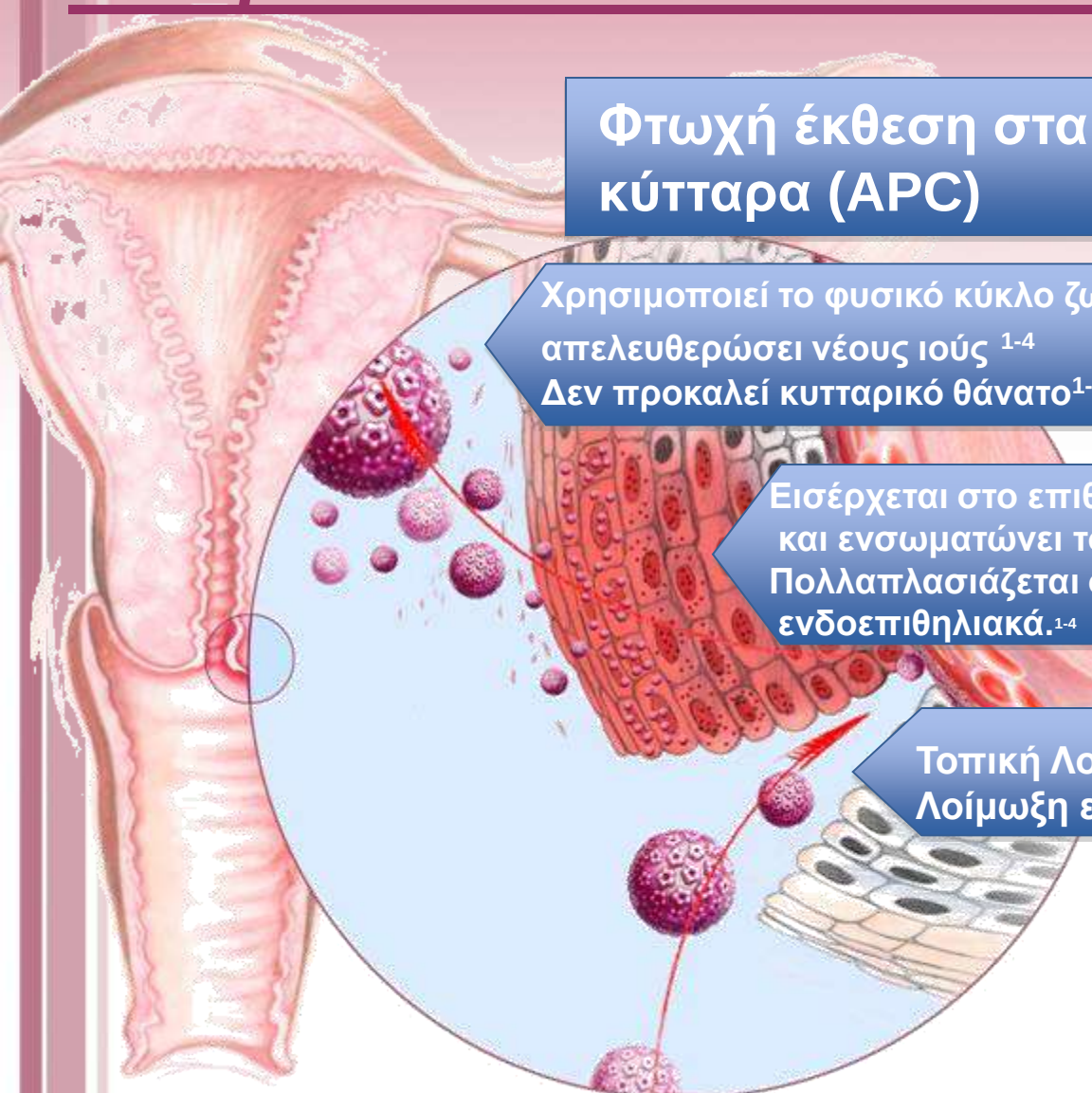


Αδενοκαρκίνωμα: Η ανατομική θέση ανάπτυξής του είναι δυνατόν να διαφεύγει από τα όρια της συσκευής λήψης του επιχρίσματος



Καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων:
Η ανατομική θέση ανάπτυξής του ευρίσκεται μέσα στα όρια της συσκευής λήψης του επιχρίσματος

Ο μηχανισμός της HPV λοίμωξης : *A Sophisticated Immune Evasion Mechanism*¹⁻⁴



Φτωχή έκθεση στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APC)

Χρησιμοποιεί το φυσικό κύκλο ζωής των επιθηλιακών κυττάρων για να απελευθερώσει νέους ιούς ¹⁻⁴

Δεν προκαλεί κυτταρικό θάνατο¹⁻⁴

Καθόλου φλεγμονή, καμία έλξη των κυττάρων του ανοσιακού συστήματος

Εισέρχεται στο επιθηλιακό κύτταρο της βασικής στοιβάδας και ενσωματώνει το DNA ¹⁻⁴

Πολλαπλασιάζεται στο κύτταρο και παραμένει εξ ολοκλήρου ενδοεπιθηλιακά.¹⁻⁴

Τοπική Ανοσοκαταστολή¹⁻⁴

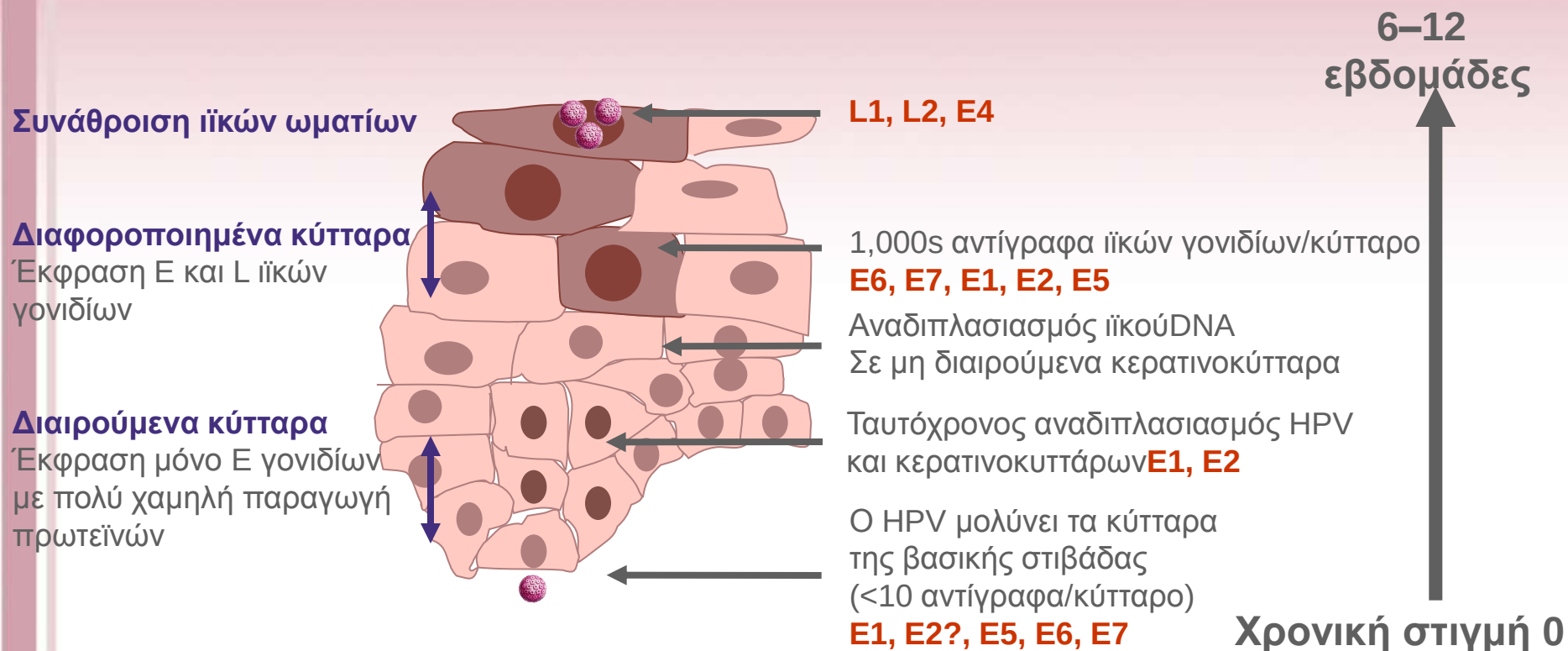
Τοπική Λοίμωξη¹⁻⁴

Όχι Ιαίμία (πχ Ηπατίτιδα)

Λοίμωξη επιθηλιακών κυττάρων λόγω εκδορών¹⁻⁴

Κύκλος ζωής υψηλού κινδύνου HPVs

Απουσία ιαιμίας, κυτταρόλυσης ή κυτταρικού θανάτου

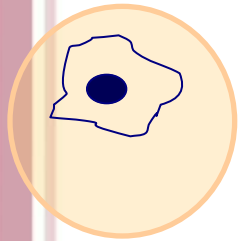


- Το γονιδίωμα του HPV κωδικοποιεί 8 γονίδια:
 - 6 κωδικοποιούν τις **«πρώιμες»** μη δομικές πρωτεΐνες (E1, E2, E4, E5, E6, E7)
 - 2 κωδικοποιούν τις **«όψιμες»** δομικές πρωτεΐνες (L1, L2).

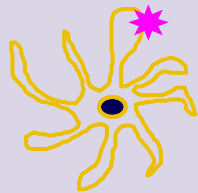
Φυσική ανοσιακή απάντηση στον HPV

Μη ειδική-έμφυτη
απάντηση

Ιστός



Αντιγόνο
παρουσιαστικό
κύτταρο

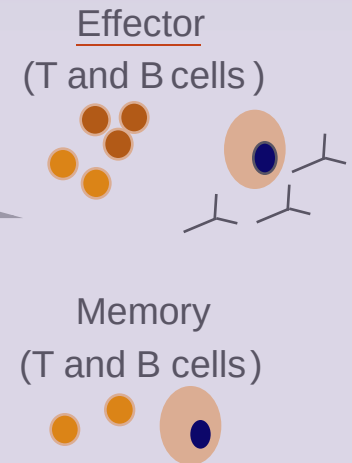
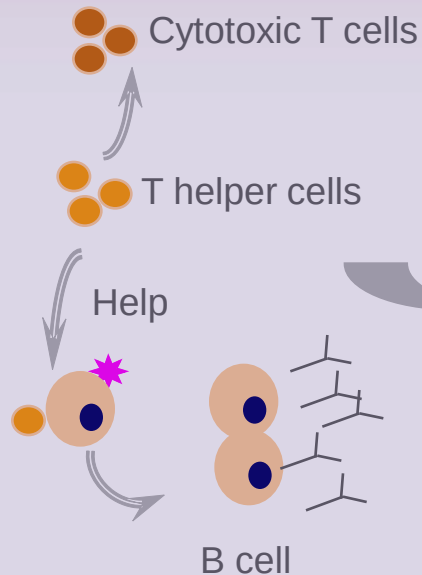


Ώριμο
Δενδριτικό κύτταρο

Adaptive responses

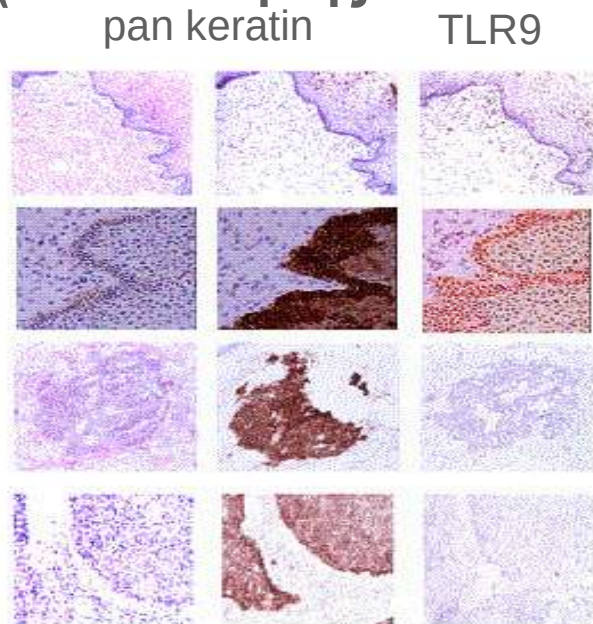
Lymph/lymphoid organs

Blood/tissue



Μηχανισμοί αποφυγής της φυσικής ανοσοεπιτήρησης από τον HPV

- ✓ Καταστολή των εξαρτωμένων δικτύων μεταγωγής σήματος TLR9 μέσω E6/E7
- ✓ Επίδραση της έκφρασης της IFN μέσω E6/E7
- ✓ Επίδραση της έκφρασης των IFN- εξαρτωμένων δικτύων μεταγωγής σήματος μέσω E6/E7
- ✓ Ελάττωση της μετανάστευσης των κυττάρων Langerhans (Ελάττωση της E-cadherin μέσω E6)

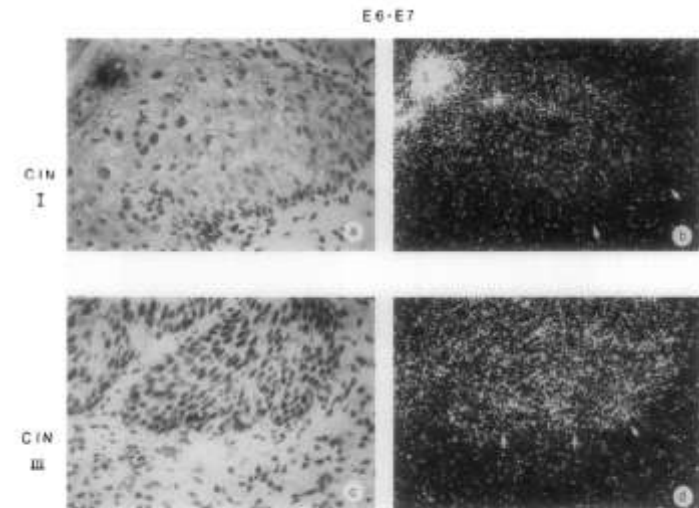


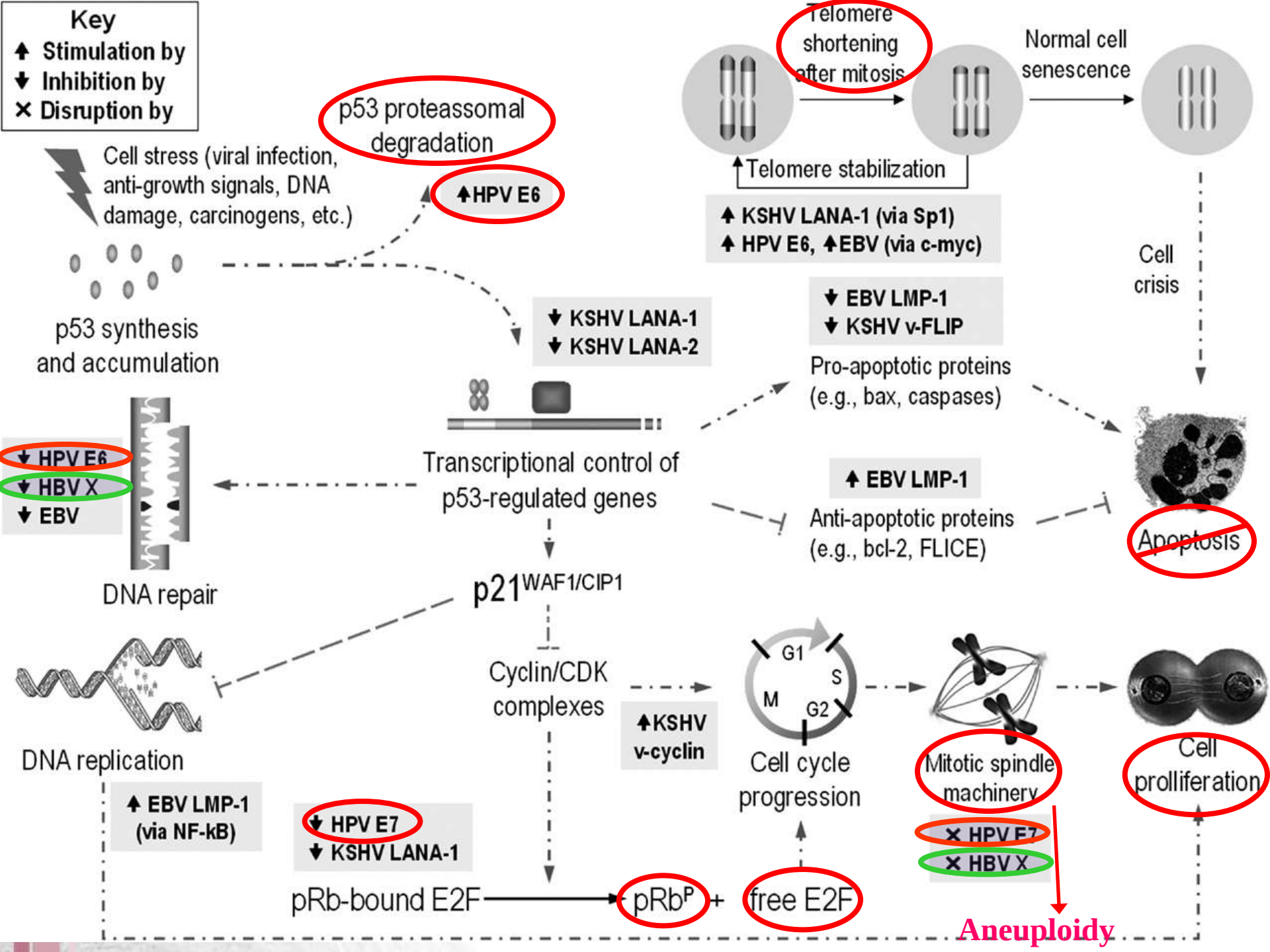
Φυσιολογικό x4

Φυσιολογικό x40

Ασθενής α
HPV16 x20

Ασθενής β
HPV16 x20





Ποια η διαφορετικότητα του HPV?

- ✓ Ο HPV χαρακτηρίζεται από την ικανότητά του να διαφεύγει από το φυσικό μηχανισμό ανοσιακής απάντησης
 - Δεν προκαλεί ιαιμία (πχ Ηπατίτιδα)
 - Δεν καταστρέφει άμεσα τα κύτταρα του ξενιστή
 - Δεν προκαλεί φλεγμονή και καθυστερεί τη φλεγμονώδη απάντηση μέσω κυτοκινών

Margaret Stanley. Immune responses to human papillomavirus. Vaccine 24S1 (2006) S1/16-S1/22.

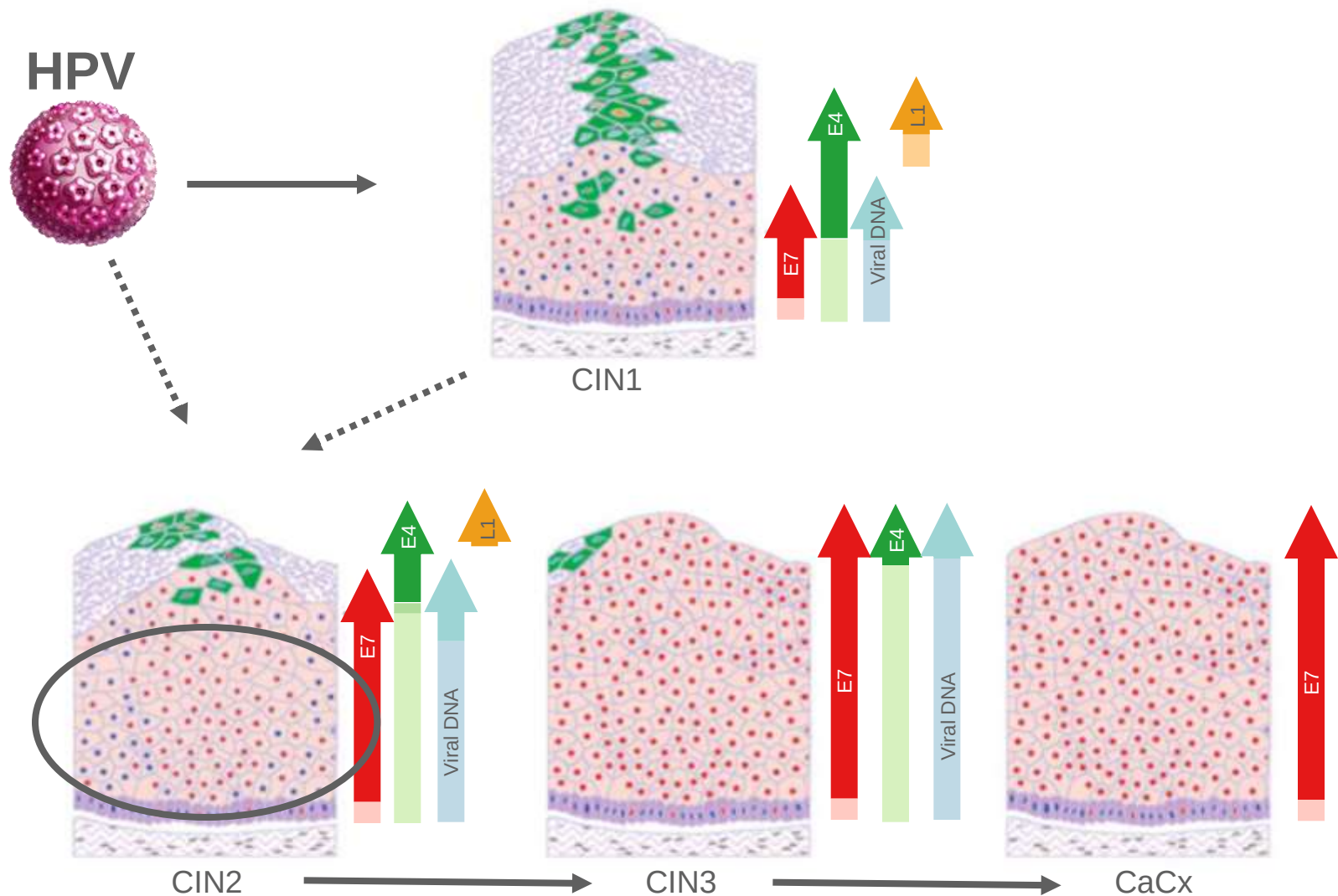
Stanley, Lowy, Frazer. Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms. Vaccine 24S3 (2006) S3/106-S3/113.

Munoz, Castellsagué, Berrington de González, Gissmann. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. Vaccine 24S3 (2006) S3/1-S3/10.

Ποια η διαφορετικότητα του HPV?

- ✓ Η φυσική λοίμωξη δεν επάγει ικανοποιητική ανοσιακή απάντηση και δεν οδηγεί πάντα σε επαρκή ανοσία για να προστατεύσει από μελλοντικές λοιμώξεις με τον ίδιο ή διαφορετικό τύπο του HPV
- ✓ Δημιουργία αντισωμάτων παρατηρείται καθυστερημένα και μόνο ~ 50% των γυναικών μετά από φυσική λοίμωξη
- ✓ Κατά τη διάρκεια της ενεργής σεξουαλικής τους ζωής, οι γυναίκες κινδυνεύουν από λοίμωξη με ογκογόνους τύπους του HPV και επακόλουθη επαναλοίμωξη

Έκφραση του γονιδιώματος του HPV στην εμμένουσα λοίμωξη και ο ρόλος του στην εξέλιξη της νόσου



Η εξέλιξη της νόσου και ο ρόλος του εμβολιασμού

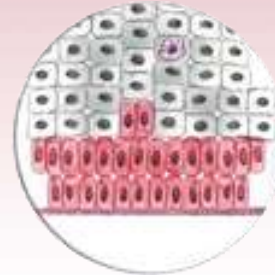
Μήνες μετά την έναρξη σεξουαλικής δραστηριότητας

Έτη

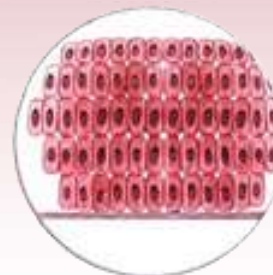
**Αποτροπή λοίμωξης
πριν την έναρξη της.
Πρόληψη μέσω
εμβολιασμού**



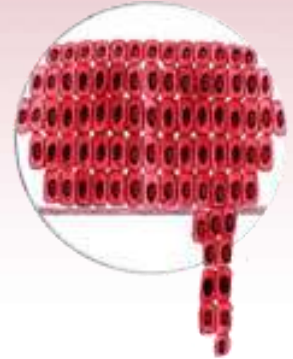
CIN 1



CIN 2



CIN 3

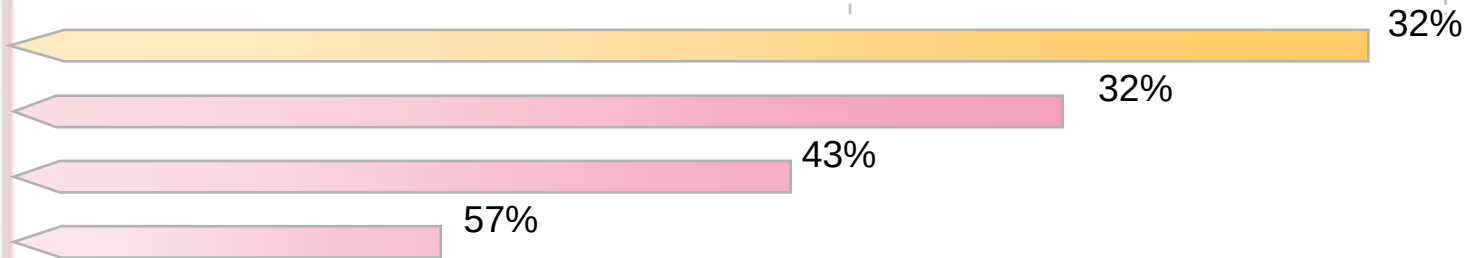


Διηθητικό
καρκίνωμα

Φυσιολογικό
επιθήλιο

Χαμηλού βαθμού
ενδοεπιθηλιακες αλλοιώσεις

Υψηλού βαθμού
ενδοεπιθηλιακες αλλοιώσεις



Έλεγχος

Θεραπεία