PAPILLOMAVIRUS UMANI (HPV)

Molti PV animali, alcuni con potere oncogeno.

Specie specifici.

HPV: Oltre 118 genotipi, definiti in base all'omologia del DNA, alcuni con potenziale oncogeno. Classificati in molti generi (α, β, γ, ... π)

Tessuto specifici (cutanei, mucosali)

Spesso infezione asintomatica subclinica, persistente o latente.

I geni E6 e E7 dei tipi a rischio oncogeno si legano alle proteine oncosoppressori p53 e Rb.

TRASMISSIONE: contatto diretto o indiretto con superfici contaminate, rapporti sessuali.

Scoperti da Giuseppe Ciuffo, 1907, mediante inoculazione di se stesso

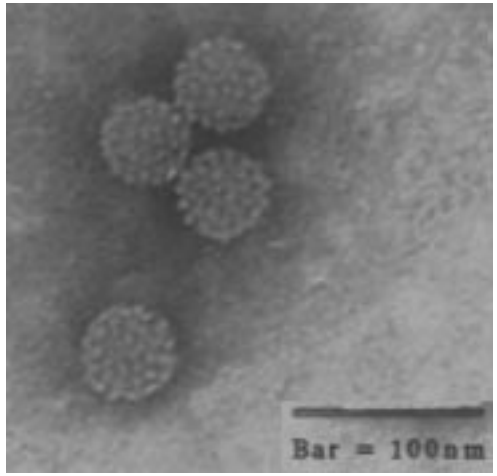
GIORNALE ITALIANO
DELLE
MALATTIE VENEREE
E DELLA PELLE
FONDATO NEL 1866 DAL DOTT. CAV. G. B. SORRESINA
Vol. XLVIII — Anno XLIV
MILANO
TIPOGRAFIA DEGLI OPERAI (SOC. ANONIMA COOP.)
Corso Vittorio Emanuele 12-16
1907
ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE NELLA R. UNIVERSITÀ DI CAGLIARI
INNESTO POSITIVO CON FILTRATO DI VERRUCA VOLGARE
pel Dott. Giuseppe Ciuffo assistente.

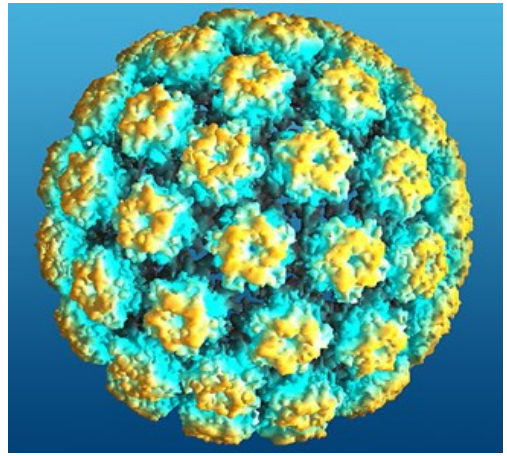
Il Virus

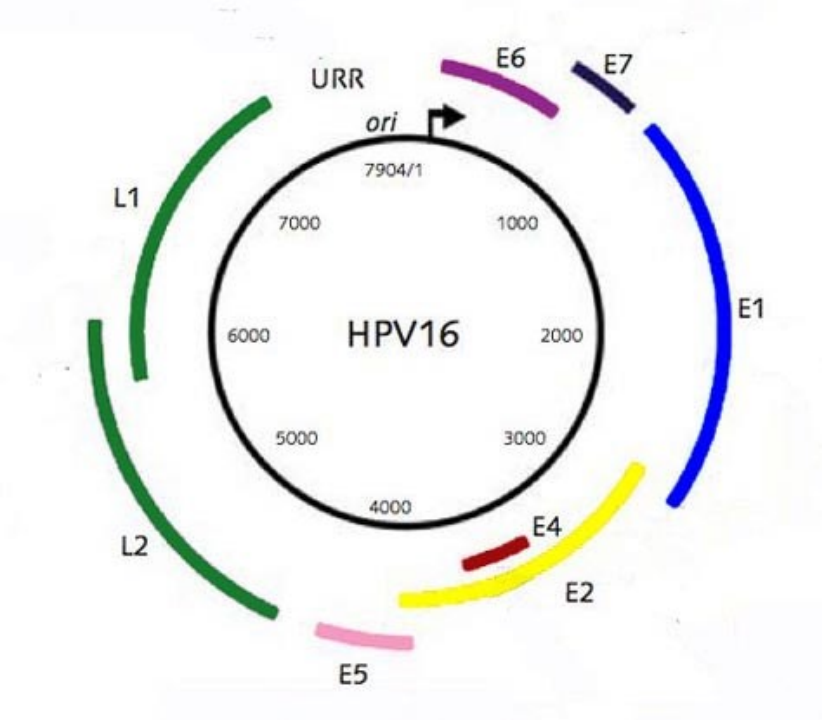
Diametro circa 50 nm

Capside nudo, formato da 72 capsomeri.

Genoma:DNA a doppia elica, circolare, circa 8 kb



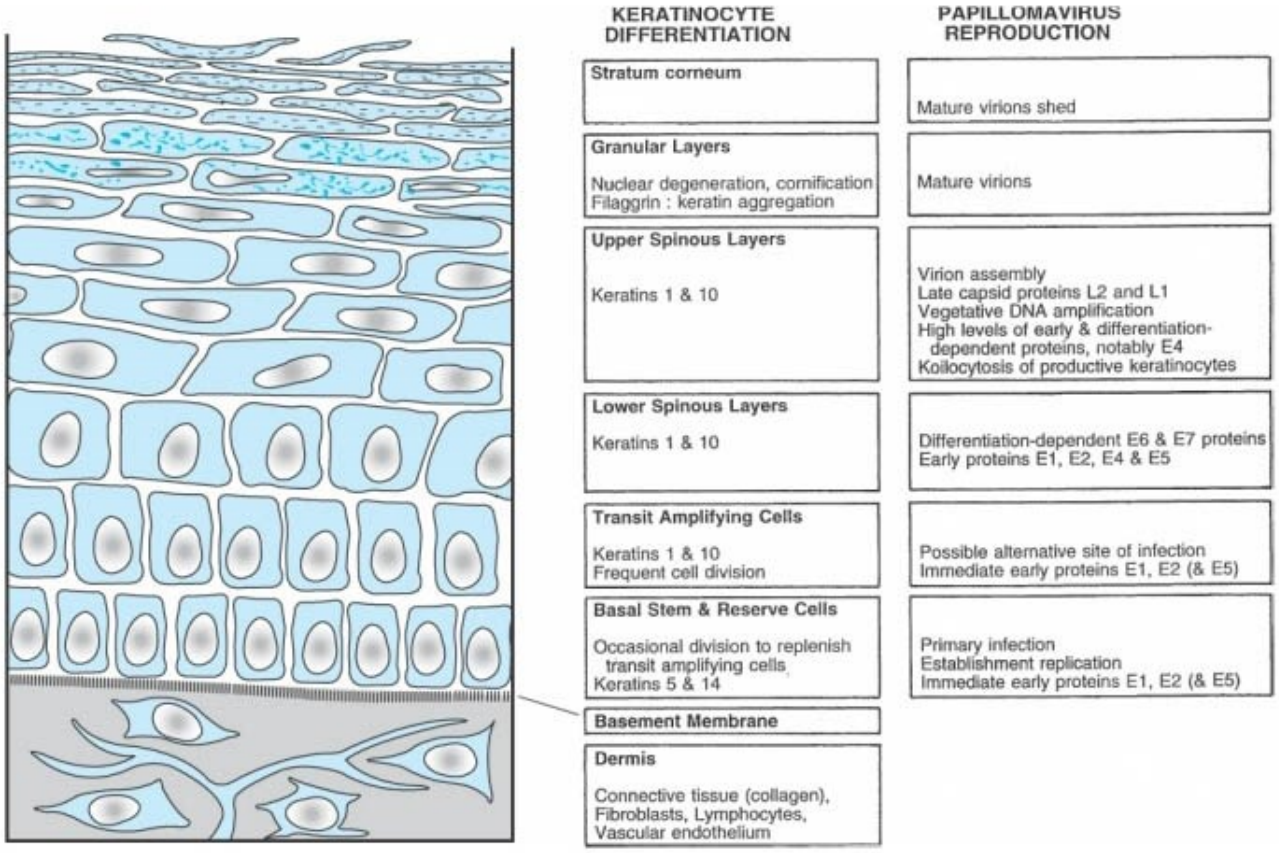




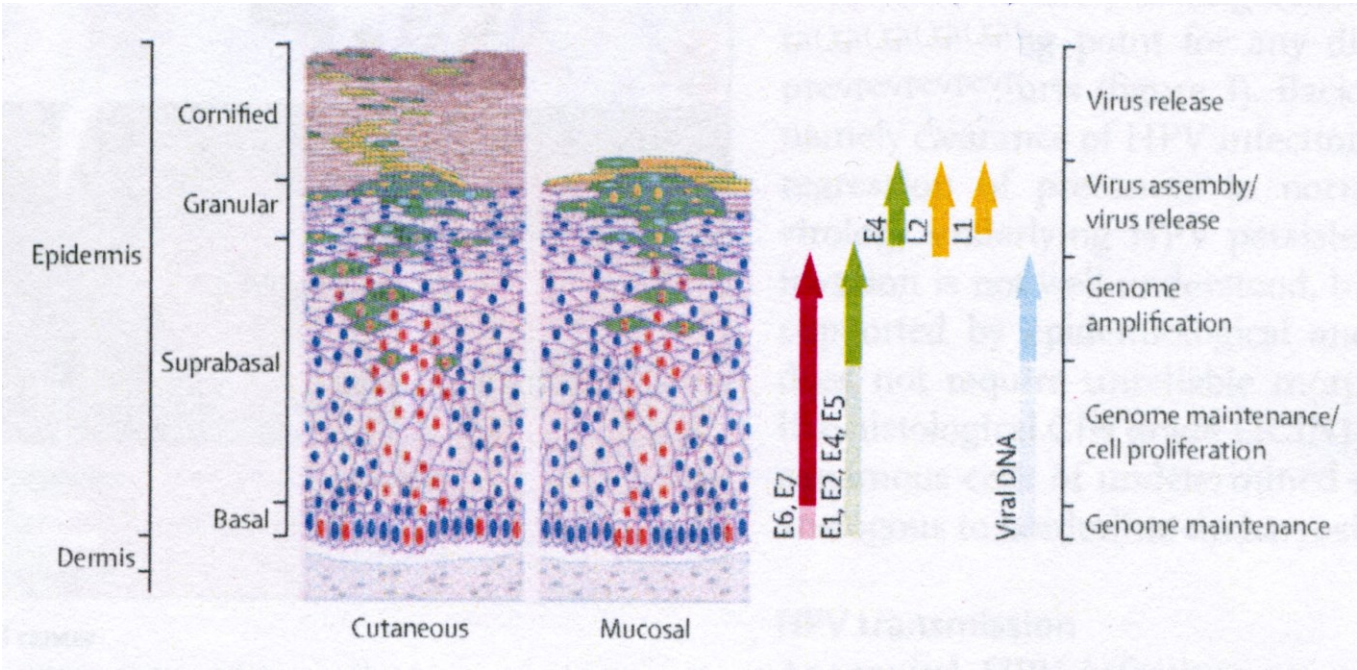
Funzioni dei geni:

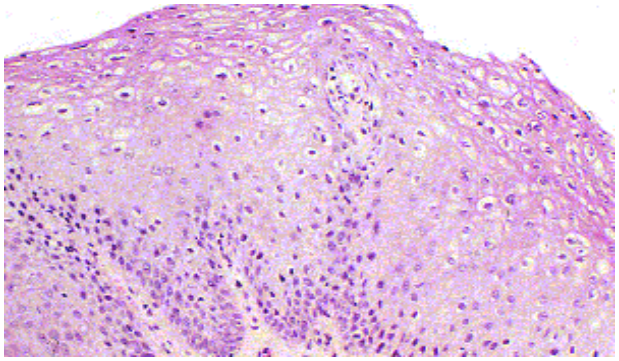
Replicazione plasmidica: E1
Regolazione trascrizione: E2
Trasformazione: E6, E7
Proteine capsidiche L1, L2

La Replicazione

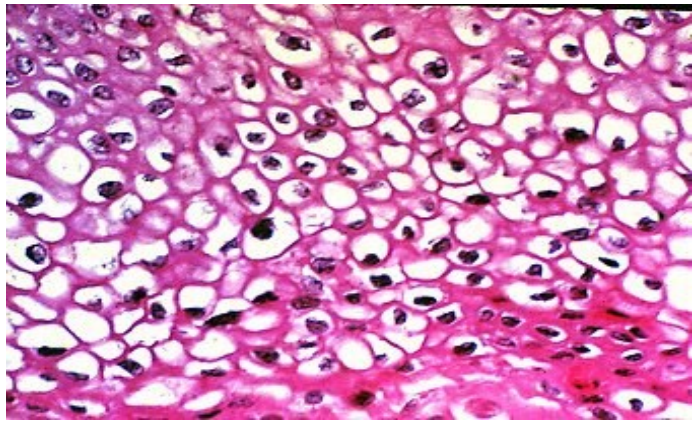


La replicazione di HPV è controllata dalla trascrizione della cellula ospite come determinato dalla differenziazione della cute o dell'epitelio mucosale. Il virus raggiunge lo strato della membrana basale attraverso lesioni della pelle. I geni precoci del virus stimolano la crescita delle cellule, portando alla formazione di escrescenze epidermiche (papillomatosi). La crescita cellulare facilita la replicazione del genoma virale. L'aumento del numero delle cellule causa l'ispessimento dello strato basale e spinoso. Mentre la cellula si differenzia, i fattori cellulari specifici espressi nei diversi strati e tipi di pelle e di mucose promuovono la trascrizione dei geni virali.
L'espressione di geni virali correla con quella di specifiche cheratine. I geni tardivi sono espressi solo nello strato superiore completamente differenziato, ed il virus viene liberato con le cellule morte dello strato più superficiale





Danno cellulare caratteristico: COILOCITOSI.
Le cellule (soprattutto dello strato spinoso) presentano nuclei picnotici, raggrinziti, circondati da aloni chiari, con estesa vacuolozzazione



Malattie da Papillomavirus

VERRUCHE COMUNI: lesioni esofitiche circoscritte, singole o multiple, benigne. Infezione tramite microlesioni della cute, abrasione o macerazione della pelle (verruche plantari in frequentatori di piscina).

EPIDERMODISPLASIA VERRUCIFORME: rara malattia ereditaria, con difetti nell'immunità cellulo mediata. HPV 5, 8 e altri. Verruche diffuse su tutto il corpo → sviluppo di carcinomi squamosi nelle zone esposte al sole.

LESIONI PAPILLARI del cavo orale (HPV 2, 6, 11, ecc). IPERPLASIA FOCALE EPITELIALE della mucosa orale; frequente nelle popolazioni amerindie (HPV 13, 32), lesione persistente senza caratteri di malignità.

Malattie da Papillomavirus

CONDILOMA ACUMINATO O PIANO: lesione benigna della mucosa ano-genitale, trasmissione sessuale. HPV 6, 11, 16, 18, ecc.

NEOPLASIA INTRAEPITELIALE E CARCINOMA CERVICE UTERINA: associato a HPV 16, 18, 31, 33, ecc. Nei carcinomi il DNA è frequentemente integrato → Alterazione dell'espressione genica. Necessità di cofattori.

PAPILLOMI LARINGEI: HPV 6 e 11; di solito in bambini; infezione perinatale durante il parto.

Infez. Benigna, ma resistente al trattamento → problemi respiratori.

HPV e Oncogenesi

Alcuni tipi di HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66; probabilmente anche 26, 53, 68, 73, 82) sono associati al carcinoma della cervice uterina (neoplasia più comune nelle donne dei Paesi del Terzo Mondo, circa 500.000 nuovi casi all'anno). HPV18 è particolarmente presente in adenocarcinomi

Oltre il 90% dei carcinomi squamosi della cervice uterina contiene DNA di HPV

Diverse zone del mondo hanno diverse prevalenze di HPV ad alto rischio (globalizzazione, immigrazione)

	Proportion of cervical cancers caused	Cumulative total
HPV16	54·6%	54·6%
HPV18	15·8%	70·4%
HPV33	4·4%	74·8%
HPV45	3·7%	78·5%
HPV31	3·5%	82·0%
HPV58	3·4%	85·4%
HPV52	2·5%	87·9%
HPV35	1·8%	89·7%
HPV59	1·1%	90·8%
HPV56	0·8%	92·2%
HPV51	0·7%	92·9%
HPV39	0·7%	93·6%
HPV73	0·5%	94·1%
HPV68	0·5%	94·6%
HPV82	0·2%	94·8%
No type identified	5·2%	100%

Table 2: Proportion of cervical cancer caused by the carcinogenic HPV types

Necessità di cofattori per l'oncogenesi da Papillomavirus:

Papilloma del coniglio: conversione maligna dopo applicazione di catrame.

Papillomatosi esofagea del bovino: conversione maligna negli animali nutriti con felci fermentate (contengono una tossina immunosoppressiva e radiomimetica).

Epidermodisplasia verruciforme: conversione maligna solo delle lesioni con tipi ad alto potere oncogeno, in siti esposti alla luce del sole.

Papilloma laringeo: andamento maligno in seguito a terapia con raggi X.

Il papillomavirus da solo non è in grado di indurre l'oncogenesi.

Anche gli HPV oncogeni del tratto genitale esplicano il loro potenziale maligno in associazione ad altri fattori, che devono ancora essere individuati con precisione.

Fra quelli più probabili:
ormonali (sono ugualmente diffusi negli uomini, ma scarsa incidenza di tumori) ,
chimici (fumo di tabacco, metaboliti della popolazione microbica vaginale),
Infettivi (virus dell'herpes simplex 2, clamidia trachomatis).

PAP TEST

Il **test di Papanicolaou** o **Pap test** è un esame citologico che indaga le alterazioni delle cellule della cervice dell'utero.

Per l'esecuzione del Pap test viene prelevata una piccola quantità di cellule del collo dell'utero con la spatola di Ayre Le cellule vengono quindi strisciate su un vetrino, colorate secondo il metodo di Papanicolau ed esaminate al microscopio da un citologo o patologo che provvederà a stilare un referto.

RISULTATI PAP TEST

Negativo	non evidenza di lesione intraepiteliale o neoplastica
LSIL	lesione squamosa intraepiteliale di basso grado, comprendente HPV/displasia lieve, CIN1
HSIL	lesione squamosa intraepiteliale di alto grado, comprendente displasia moderata e grave, carcinoma in situ / CIN2, CIN3
AIS	cellule ghiandolari sospette per adenocarcinoma in-situ del collo dell'utero
Carcinoma	cellule di carcinoma squamoso
ASC-US	cellule squamose atipiche, non ulteriormente classificabili
ASC-H	cellule squamose atipiche, non si esclude una HSIL
AGC	cellule ghiandolari atipiche, specificando se endometriali, endocervicali, ghiandolari o non altrimenti specificate
Adenocarcinoma	Adenocarcinoma: endocervicale, endometriale, extrauterino o non altrimenti specificato
CTM	Cellule tumorali maligne non altrimenti specificabili

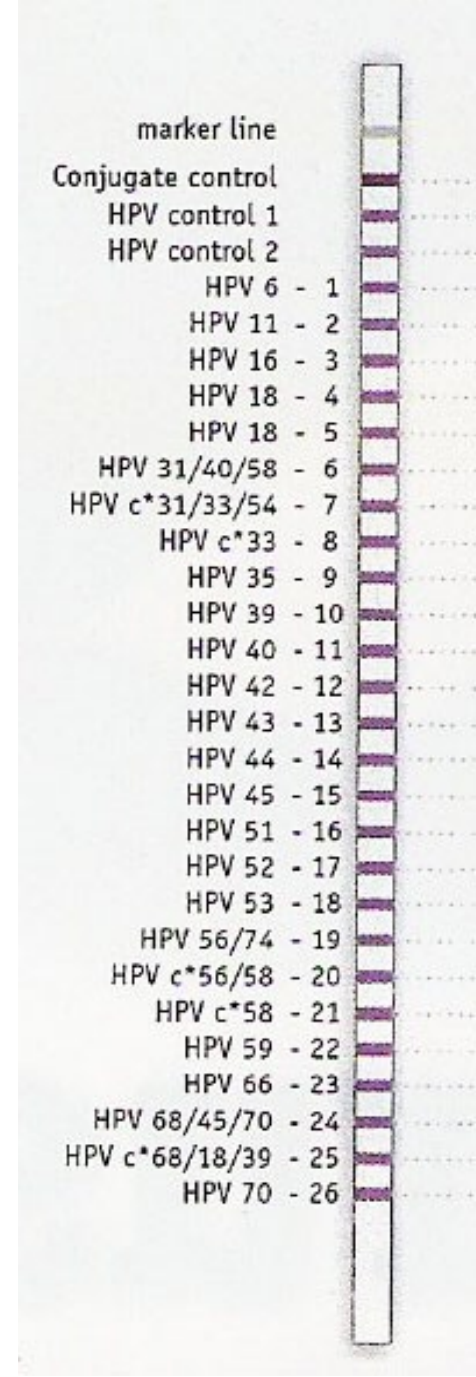
Con test "non negativo" è indicato un approfondimento diagnostico (colposcopia ed eventualmente biopsia) o una ripetizione a breve scadenza del test, eventualmente associata a tecniche biomolecolari come la tipizzazione HPV.

Ridotta mortalità per Ca cervice uterina del 70%

Genotipizzazione dei Papillomavirus

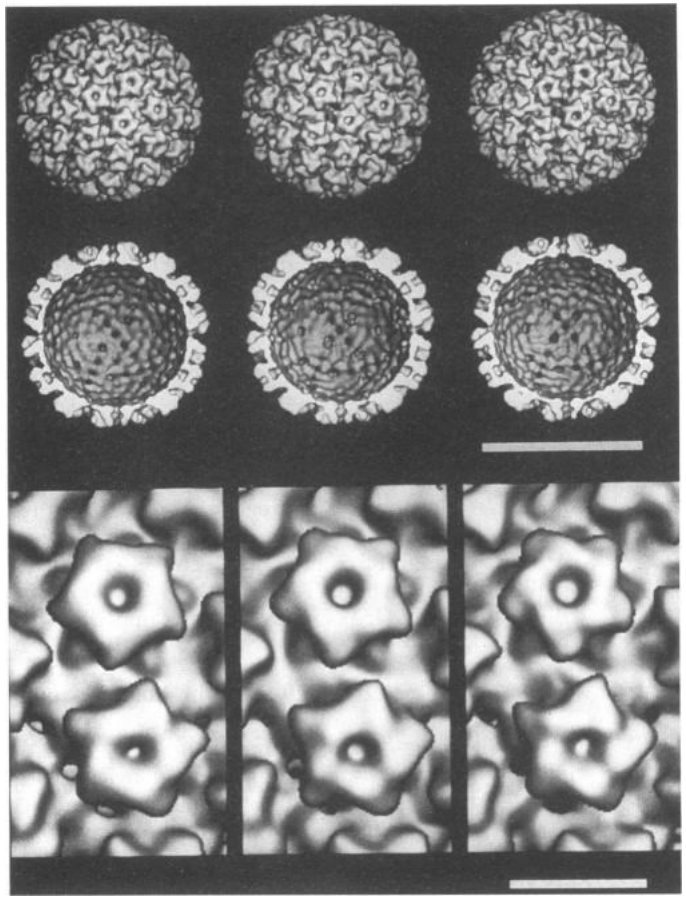
Sistema INNO-LiPA per HPV

Parte della regione L1 del genoma virale viene amplificata con primers consensus e basi biotinilate e poi denaturata. Gli ampliconi vengono ibridati a sonde immobilizzate sulla striscia, specifiche per i singoli tipi. Dopo lavaggi (stringenti) si aggiunge il sistema rivelatore (streptavidina, fosfatasi, cromogeno).



E' entrato in uso un vaccino anti-HPV. Consiste di particelle simil-virali (virus-like particle, VLP), prodotte clonando L1 di HPV6, 11, 16 e 18. Le L1 ricombinanti si autoassemblano in VLPs strutturalmente uguali ai virioni. Non contenendo acidi nucleici, le VPLs non sono infettanti.

Virioni da verruche | Psvirioni con L1 | Psvirioni con L1+L2



Sono disponibili due vaccini:
Gardasil, tetravalente (HPV6, 11, 16,18), con L1 prodotta in lievito
Cervarix, bivalente (HPV16, 18), con L1 prodotta tramite baculovirus in cellule di insetto

La morfologia degli pseudovirioni composti solo da L1 e' uguale ai virioni naturali.

Il vaccino, contenente VLPs + adiuvante, viene somministrato con 3 iniezioni IM, e protegge per almeno 4 anni (ancora non si sa se sia necessario un richiamo), e stimola una significativa risposta anticorpale.

Il vaccino non ha effetto sulle infezioni già in corso, ma solo nel prevenire le nuove infezioni.

Infatti l'infezione da HPV è ristretta alle cellule epiteliali, pertanto la presentazione degli antigeni virali al sistema immunitario è limitata. L'infezione naturale del tratto genitale causa nella maggior parte dei soggetti (ma non in tutti) lo sviluppo di anticorpi contro HPV che non hanno alcun effetto sulle infezioni già in atto o latenti.

L''infezione naturale da HPV è eliminata attraverso la risposta cellulo-mediata specifica, mediata soprattutto da cellule dendritiche e linfociti T citotossici. Al momento, non ci sono vaccini in grado di stimolare tali risposte.

Anche in donne vaccinate è necessario continuare lo screening di routine, perchè esistono altri tipi oncogeni di HPV (es. 31, 33, ecc.), responsabili del 30% delle neoplasie, contro cui il vaccino non è efficace.

1. Papillomavirus umano

Si contrae per via sessuale ed è il primo responsabile del cancro al collo dell'utero. Il vaccino, già disponibile gratuitamente per le adolescenti italiane, è stato salutato da alcuni con entusiasmo perché libera dal rischio-cancro, da altri con perplessità, perché è molto costoso e protegge da un tumore per il quale esistono sistemi di screening efficacissimi.

L'espresso, 22/11/2007. p 197

Non è vero che libera dal rischio cancro!!!! Ha effetto solo su HPV 16 e 18, non sugli altri HPV oncogeni

La diminuzione delle infezioni da HPV16 e HPV18 altererà la frequenza degli altri tipi oncogeni, che potranno occupare la "nicchia" lasciata libera?

La trasmissione del virus HPV da madre a figlio, alla nascita, è possibile ma rara. Infatti la possibilità che questo accada è non più di 1,1 casi ogni 100.000 neonati. Tuttavia il taglio cesareo non è indicato in donne portatrici dell'infezione, a meno che non vi sia una infezione florida, con condilomatosi molto estesa, o non vi siano altre indicazioni ad un taglio cesareo.

Il reale rischio di trasmissione feto-neonatale è motivo di discussione, soprattutto in relazione all'insorgere in alcuni casi della papillomatosi respiratoria ricorrente giovanile e della condilomatosi genitale infantile.

La papillomatosi respiratoria ricorrente giovanile è un'infezione della laringe potenzialmente mortale, che compare entro i primi 5 anni di vita, e normalmente, ma non sempre, è prodotta da tipi a basso rischio tumorale, il 6 e l'11, responsabili della condilomatosi genitale. La frequenza dei neonati affetti è molto bassa, ma il 60% delle madri ha un'infezione da HPV.