

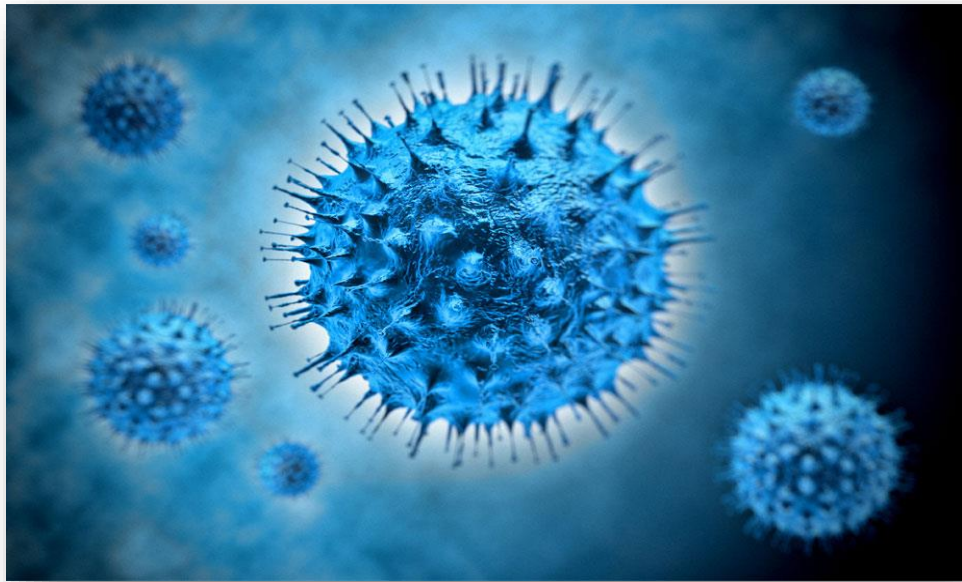


ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ

Ο ΙΟΣ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΘΗΛΩΜΑΤΩΝ



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

Ελένη Σωτηριάδου

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Δρ. Σκεπαστιανός Πέτρος

Καθηγητής Μικροβιολογίας-Αιματολογίας

Θεσσαλονίκη, 2018

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Περίληψη

Η έρευνα για τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (human papilloma virus) έχει ξεκινήσει εδώ και πολλά χρόνια. Είναι πλέον ευρέως διαδεδομένο ότι προκαλεί βλάβες σε διάφορα μέρη του σώματος. Άλλοτε ο ανθρωπίνος οργανισμός κατέχει την δυνατότητα άμυνας και καταπολέμησης ενάντια του ιού και άλλοτε μπορεί να επέλθουν πολύ σοβαρές επιπτώσεις καθώς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου. Σημαντικό είναι ότι έχει υπάρξει πρόοδος στην ανίχνευση του ιού μέσα από ειδικές μεθόδους που συνεχώς εξελίσσονται στο πέρασμα των χρόνων. Αυτό έχει συμβάλει όχι μόνο στην κατανόηση μετάδοσης του ιού αλλά και στην σωστή πρόληψη μέσα από τα κατάλληλα εμβόλια . Γιατί σύμφωνα και με τον Ιπποκράτη <<κάλλιον του θεραπεύειν το προλαμβάνειν>>. Τέλος, η αντιμετώπιση και θεραπεία του ιού ποικίλει ανάλογα με τις αλλοιώσεις που έχουν προκληθεί. Πιο συγκεκριμένα, η εργασία πραγματεύεται στο πρώτο κεφάλαιο την ιστορική αναδρομή του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων η οποία ξεκινά από το 1895. Στη συνέχεια στο δεύτερο κεφάλαιο εκτείνεται μια πλήρης αναφορά για την δομή και την βλαπτική ικανότητά του στον άνθρωπο μέσω ορισμένων γονιδίων που απαρτίζεται, αλλά και την ανοσολογική απόκριση του ατόμου που νοσεί όπως και τους τρόπους μετάδοσης. Μετέπειτα διερευνώνται τα κλινικά συμπτώματα του ιού τα οποία δεν αφορούν μόνο την περιοχή των γεννητικών οργάνων αλλά και διάφορα σημεία του σώματος. Οι αλλοιώσεις που προκαλούνται μπορεί να είναι είτε χαμηλού (LGSIL) είτε υψηλού κινδύνου (HGSIL) οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε προκαρκινικές ή καρκινικές καταστάσεις. Στο τέταρτο κεφάλαιο εκτείνονται οι μέθοδοι με τις οποίες έχει επιτευχθεί η ανίχνευση του ιού σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο. Τέλος, πολύ σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η πρόληψη του ιού μέσα από τον εμβολιασμό που αφορά τόσο τον γυναικείο όσο και τον ανδρικό πληθυσμό αλλά και η κατάλληλη θεραπεία η οποία διαφέρει ανάλογα με τον βαθμό των αλλοιώσεων που έχουν δημιουργηθεί και αν η λοίμωξη είναι εμμένουσα.

Summary

Human papilloma virus research has been launched for many years. It is now widespread that it causes damage to various parts of the body. The human body also has the potential to protect and deal with the virus and sometimes it can affect seriously, as there is an increased chance of precancerous or cancerous conditions. Importantly, progress has been made in detecting the virus through specific methods that are constantly evolving over the years. This has contributed not only to understanding the transmission of the virus but also to proper prevention through appropriate vaccines. Because, according to Hippocrates, «prevention is better than treatment". Finally, the treatment of the virus varies according to the lesions that have been caused. More specifically, the study deals with the historical chapter of the human papilloma virus starting in 1895. In the second chapter there is a full report for its structure and its harmfulness to humans through certain genes that are comprised, the immune response of the person being infected and the modes of transmission. Then, the clinical symptoms of the virus are investigated, not only in the genital area but also in various parts of the body. The lesions induced may be either low (LGSIL) or high risk (HGSIL) which can lead to precancerous or cancerous conditions. The fourth chapter covers the methods by which virus detection has been achieved at cellular and molecular level. Finally, a very important role is played by the prevention of the virus through vaccination involving both the female and the male population, but also the appropriate treatment which varies according to the degree of the lesions that have been created and whether the infection is persistent.

Πρόλογος

Η πτυχιακή εργασία με θέμα : << Ο ΙΟΣ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΘΗΛΩΜΑΤΩΝ >> , εκπονήθηκε στο τελευταίο εξάμηνο στα πλαίσια των προϋποθέσεων που είναι απαραίτητες για την απόκτηση του πτυχίου μου και την αποφοίτηση μου από το τμήμα των Ιατρικών Εργαστηρίων του Αλεξάνδρειου Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος της Θεσσαλονίκης.

Σε πρώτο επίπεδο γίνεται μια ιστορική αναφορά για τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων.

Στη συνέχεια έχει διεξαχθεί μια εκτενέστερη ανάλυση για την δομή του ιού, τις επιπτώσεις του στην υγεία του ανθρώπινου οργανισμού και τέλος τους τρόπους πρόληψης και αντιμετώπισης του.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου Δρ. Σκεπαστιανό Πέτρο για την καθοδήγηση που μου παρείχε όλο αυτό το διάστημα αλλά και για την αμέριστη βοήθεια του στην συγγραφή αυτής της πτυχιακής εργασίας.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην οικογένεια μου, η οποία με στήριξε έμπρακτα αυτά τα 4 χρόνια της φοίτησης μου.

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη.....	2
Summary	3
Πρόλογος.....	4
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1° ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΟ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΘΗΛΩΜΑΤΩΝ	6
1.Εννοιολογική προσέγγιση των όρων	6
1.2 HPV ιστορική αναδρομή	6
1.3 Δομή του HPV.....	8
1.4 Οι περιοχές που απαρτίζεται ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων	9
1.5 Η δράση των γονιδίων στον μετασχηματισμό του ιού	11
1.6 Κύκλος αντιγραφής του ιού.....	12
1.7 Ανοσολογική απάντηση σε μόλυνση με hrv.....	13
1.8 Τρόποι μετάδοσης	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2° ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ HPV ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ	16
2. Κλινικά χαρακτηριστικά	16
2.1 Κοινή κονδυλώματα των χεριών και του προσώπου.....	17
2.2 Στοματικά θηλώματα.....	19
2.3 Θηλώματα της γεννητικής περιοχής.....	22
2.4 Σχετιζόμενες με τον HPV προκαρκινικές και καρκινικές καταστάσεις.....	25
2.4.1Καρκίνος στο γεννητικό σύστημα των γυναικών που σχετίζεται με την λοίμωξη από τον ιό	27
2.4.2 Καρκίνος του πρωκτού.....	28
2.4.3 Καρκίνος του πέους.....	29
2.4.4 Καρκίνος του δέρματος	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3° ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ HPV	31
3. Μέθοδοι ανίχνευσης.....	31
3.1 Μη μοριακές τεχνικές.....	32
3.1.1 Κυτταρολογική -Ιστολογική εξέταση.....	32
3.1.2 Ανοσοιστοχημεία.....	32
3.2 Μοριακές τεχνικές.....	35
3.2.1 PCR	36
3.2.2 Real-time PCR.....	37
3.2.3Hybrid Capture	38
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4° Γενικά στοιχεία και εξέλιξη έρευνας του ιού.....	40

4. Γενικά στοιχεία.....	40
4.1 Τρόποι πρόληψης κατά του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων	40
4.2 ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	43
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	45
Ελληνική βιβλιογραφία	45
Ξένη βιβλιογραφία	45

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΟ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΘΗΛΩΜΑΤΩΝ

1.Εννοιολογική προσέγγιση των όρων

Στην οικογένεια των Papovaviridae ανήκουν δύο γένη τα οποία είναι: οι Papillomavirus και Polyomavirus. Το όνομα της οικογενείας των δύο ιών προήλθε από τα δύο πρώτα γράμματα των ονομάτων καθενός από τα γένη. Ο όρος papilloma προέρχεται από την λατινική λέξη papilla που σημαίνει θηλή και από την λέξη oma που σημαίνει όγκος. Παράλληλα ο όρος Polyomavirus ετυμολογικώς σημαίνει πολλοί ογκογόνοι ιοί.

Οι ιοί papovaviridae προκαλούν καλοήθεις όγκους του δέρματος σε ορισμένους ξενιστές. Πιο συγκεκριμένα οι ιοί papilloma προσβάλλουν : 1. Άνθρωπος, 2. Κουνέλι 3. Βοοειδή, 4. Σκύλος, 5. Χάμστερ, 6. Άλογο, 7. Πρόβατο, 8. Ελάφι, 9. Ελέφαντας, 10. Πίθηκος, 11. Ορισμένα είδη πτηνών. Οι ιοί polyoma προσβάλλουν τον άνθρωπο, τον πίθηκο, τον ποντικό, το κουνέλι και διάφορα είδη πουλιών. Κυριότερος από τους Papillomavirus είναι ο ανθρώπινος παπιλωματοϊός ή human papilloma virus ή HPV, ο οποίος προκαλεί θηλώματα στον άνθρωπο.

1.2 HPV ιστορική αναδρομή

Στην οικογένεια των Papovaviridae ανήκουν δύο γένη: το γένος Papilloma και το γένος Polyoma. Αρχικά ο όρος papovaviridae προέρχεται από τα αρχικά papilloma ,polyoma, vacuolating(κενοτοπιώδεις ιοί των πιθήκων rhesus). Ο όρος papilloma προέρχεται από την λατινική λέξη papilla που σημαίνει θηλή και από την λέξη oma που σημαίνει όγκος. Ο HPV, είναι ένας ιός που έχει παρουσία στη γη από το παρελθόν, προσβάλλει το ανθρώπινο είδος δημιουργώντας καλοήθεις όγκους του δέρματος. Ενώ παράλληλα

προσβάλλει και άλλα είδη θηλαστικών ,ερπετών και πτηνών σε όλη τη διάρκεια της ύπαρξής τους. Τα δερματικά και γεννητικά κονδυλώματα είναι γνωστά από την Αρχαιότητα. Ο Σωρανός ο Εφέσιος ασχολήθηκε με τη γυναικολογία εκείνη την εποχή, παρατήρησε την ύπαρξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που προκαλείται από τον HPV. Η έρευνα σχετικά με τον HPV ξεκίνησε το 1895 όταν οι McFadyean και Hobday κατέδειξαν την μεταδοτική φύση του ιού σε σκύλους , μετέπειτα το 1907 ο Ciuffo απέδειξε ότι ο ιός μπορεί να μεταδοθεί και στον ανθρώπινο οργανισμό. Το 1920 ο Magelhaes κατάφερε να επιμολύνει άλογα με κυτταρικό διάλυμα από κονδυλώματα βοοειδών, με BPV (Bovine Papilloma Virus), με αποτέλεσμα να εμφανίσουν σαρκοειδείς όγκους διεισδυτικούς, αλλά όχι μεταστατικούς. Το 1933 ο Shore ανακάλυψε ότι ο papilloma virus των κονίκλων προκαλούσε καλοήγη κονδυλώματα ενώ το 25% εκ των οποίων μεταλλάσσονταν σε κακοήθεια εντός ενός έτους. . Το 1934 οι Rous και Beard, κατάφεραν να μεταδώσουν τον ιό από άγριους λαγούς σε οικιακούς ωστόσο παρατήρησαν την εξαλλαγή των θηλωμάτων σε ακανθοκυτταρικά καρκινώματα, αποδεικνύοντας για πρώτη φορά τη πιθανή ογκογόνο δράση του ιού. Δυστυχώς, για τα επόμενα 30 χρόνια υποστηρίχτηκε ότι οι άνθρωποι είχαν διαφορετικό ανοσοποιητικό σύστημα και ότι κανένας ιός δεν παίζει ρόλο στους καρκίνους τους. Αυτή η αντίληψη άρχισε να αλλάζει τη δεκαετία του '70. Διαπιστώθηκε αρχικά ότι η επιδερμοδυσπλασία , της οποίας οι αλλοιώσεις προκαλούνται από τον ιό HPV και συχνά μετασχηματίζονται σε καρκινώματα πλακωδών κυττάρων και αποτελούσε ένα μοντέλο ογκογένεσης του HPV. Ο νομπελίστας Dr. Harald zur Hausen ανακάλυψε την συσχέτιση ιικού HPV DNA, σε περιοχές με βλάβες στον τράχηλο της μήτρας. Μεταξύ του 1977 και του 1985, μια σειρά παρατηρήσεων έδειξε ότι περισσότεροι από ένας τύπος HPV υπήρχαν και ο καθένας είχε διαφορετική παθογένεια.

Παραδείγματος χάριν, οι HPV-6 και -11 απομονώθηκαν από κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων ,τα DNA τους κλωνοποιήθηκαν και αναλύθηκαν ως προς την αλληλουχία τους. Παρ'όλα αυτά, ήταν η απομόνωση των HPV-16 και -18 σε βλάβες του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που παρείχαν τα πρώτα σαφή στοιχεία για την αιτιώδη συνάφεια μεταξύ αυτών των ιών και του καρκίνου των γεννητικών από οργάνων. Οι βασικές αρχές της μοριακής και κυτταρικής ογκογένεσης του ιού του θηλώματος δημιουργήθηκαν γρήγορα στις αρχές της δεκαετίας του 1990. Η δεκαετία αυτή είδε την ταχεία ανάπτυξη των πολυάριθμων επιδημιολογικών μελετών που στερεοποιήθηκαν.

Ωστόσο, μόνο στα τέλη της δεκαετίας του 1990 η διαθεσιμότητα πλήρων και μερικών γονιδιωματικών αλληλουχιών από μια μεγάλη ποικιλία τύπων HPV επέτρεψε την καθιέρωση μιας νέας ταξινομικής δομής και παρείχε ένα παράθυρο για τη μελέτη της συν-εξέλιξης των θηλωματοϊών με τους ξενιστές πρωτευόντων

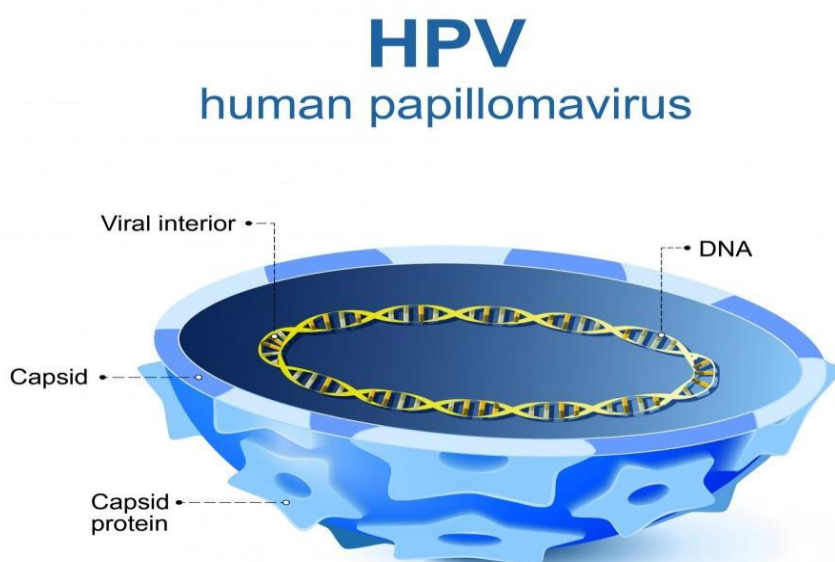
Με πιο περιορισμένες, αλλά αυξανόμενες αποδείξεις, άλλοι καρκίνοι προστέθηκαν επίσης στον κατάλογο, όπως οι καρκίνοι του αιδοίου, του κόλπου, του πέους, του πρωκτού και πιο πρόσφατη του στοματοφάρυγγα. Μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1990, πρόωρες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η πρόληψη θα μπορούσε να επιτευχθεί με την δημιουργία εμβολίων .Αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα αυτού του εμβολίου για την πρόληψη των λοιμώξεων του τραχήλου της μήτρας HPV-16 το 2004, και τα αποτελέσματα ήταν θεαματικά. Το εμβόλιο παρείχε προστασία. Από το 2006, δύο εμβόλια HPV έχουν κυκλοφορήσει στην αγορά και σε όλο τον κόσμο, αφού έδειξε

σχεδόν πλήρη προστασία έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που προκαλούνται από HPV-16 ή -18, και για ένα από αυτά τα δύο εμβόλια, κατά των κονδυλωμάτων εξωτερικών γεννητικών οργάνων που προκαλούνται τον HPV-6 ή 11.

1.3 Δομή του HPV

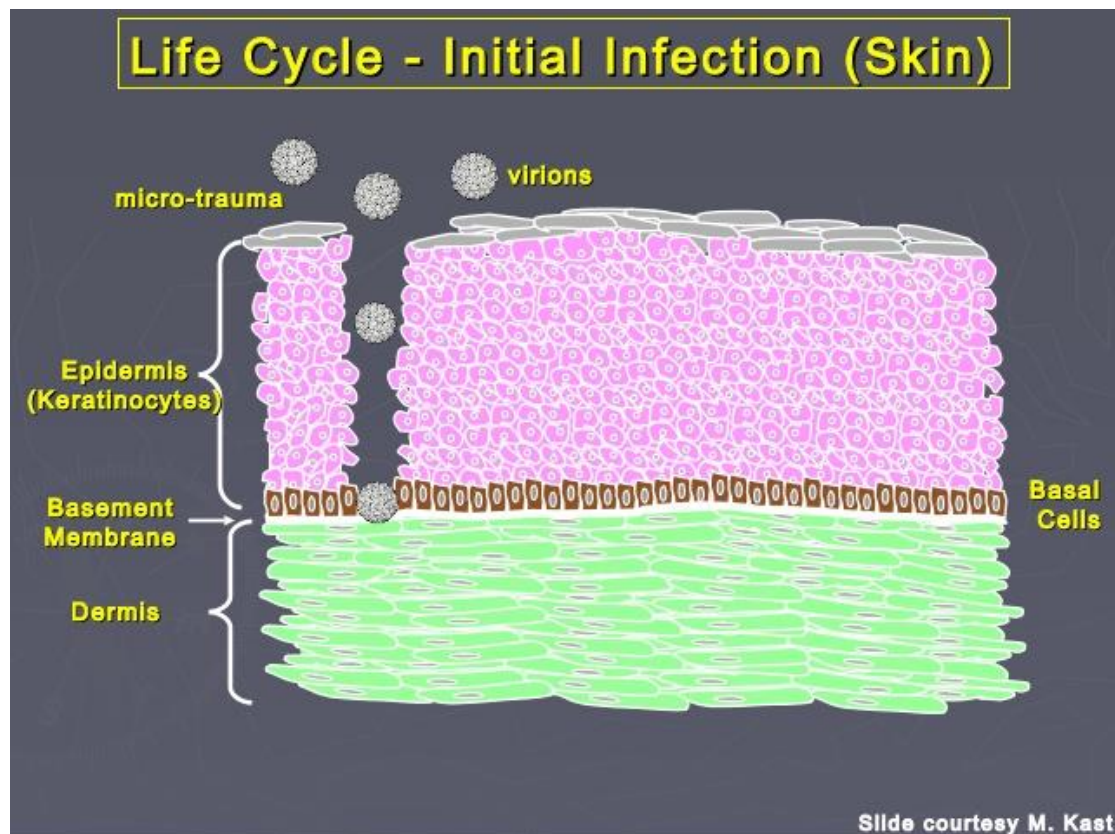
Ο HPV ως προς την δομή του αποτελείται από διπλή έλικα DNA μήκους 8.000 νουκλεοτιδίων. Έχει διάμετρο 52-55nm. Ο ιός του ανθρώπινου θηλώματος είναι ένας μη περιβεβλημένος ιός. Αυτό σημαίνει ότι ο ιός υπάρχει χωρίς έναν φάκελο που το περιβάλλει για προστασία. Οι ερευνητές έχουν διαπιστώσει ότι αυτοί οι τύποι ιών είναι συνήθως πιο μολυσματικοί και μπορούν να ευδοκιμήσουν ακόμα και σε αντίξοα περιβάλλοντα. Επιπλέον περιβάλλεται από εικοσάεδρη πρωτεϊνική κάψα που συντίθενται από 72 καψομερίδια. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει φάκελος, ο ιός προστατεύεται μόνο από το καψίδιο, και αυτό έχει όλες τις πρωτεΐνες και τα ένζυμα που χρειάζονται για να βοηθήσουν το ίδιο το αντίγραφο του ιού για να επιβιώσει. Διαφέρει από άλλους θηλωματοϊούς ως προς την αντιγονικότητα του καψιδίου. Παράλληλα το καψίδιο συντελεί πολύ σημαντικό ρόλο για τον ιό καθώς περιβάλλει και προστατεύει το γενετικό υλικό του. Επίσης είναι το μέσο που οδηγεί το γενετικό υλικό γύρω από τα διαφορετικά κύτταρα ξενιστή. Τέλος βοηθά στην δέσμευση των συγκεκριμένων κύτταρων που ο ιός πρέπει να μολύνει.

Εικόνα 1



Οι θηλωματοϊοί αντιγράφονται και συναρμολογούνται αποκλειστικά στον πυρήνα. Ο ιός μολύνει τα κερατινοκύτταρα στα βασικά στρώματα ενός στρωματοποιημένου πλακώδους επιθηλίου. Ωστόσο, η έκφραση και η αντιγραφή του ιικού γονιδίου διεξάγονται με αυστηρά ελεγχόμενο τρόπο και ρυθμίζονται με διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων. Ο μηχανισμός κατά τον οποίο η διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων ρυθμίζει την έκφραση του HPV γονιδίου δεν είναι πλήρως κατανοητή.

Εικόνα 2

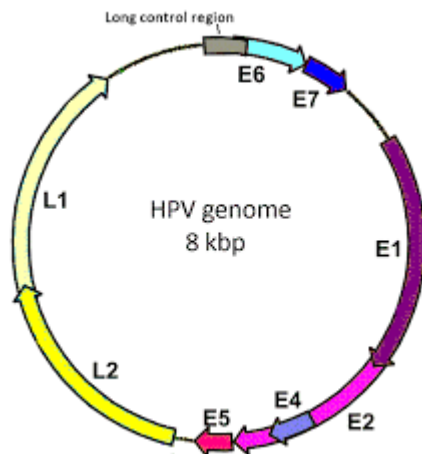


Πηγή <https://www.slideshare.net/abhijitch/hpv-34109237>

1.4 Οι περιοχές που απαρτίζεται ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων

Υπάρχει γενική συμφωνία ότι όλοι οι ιοί θηλώματος περιέχουν ένα δίκλωνο κυκλικό DNA, το οποίο μπορεί γενικά να χωριστεί σε τρεις μεγάλες περιοχές: πρώιμη, όψιμη και μακρά περιοχή ελέγχου (LCR ή μη κωδικοποιητική περιοχή [NCR]). ή ρυθμιστική περιοχή).

Εικόνα 3



Πηγή <http://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:639992/FULLTEXT01.pdf>

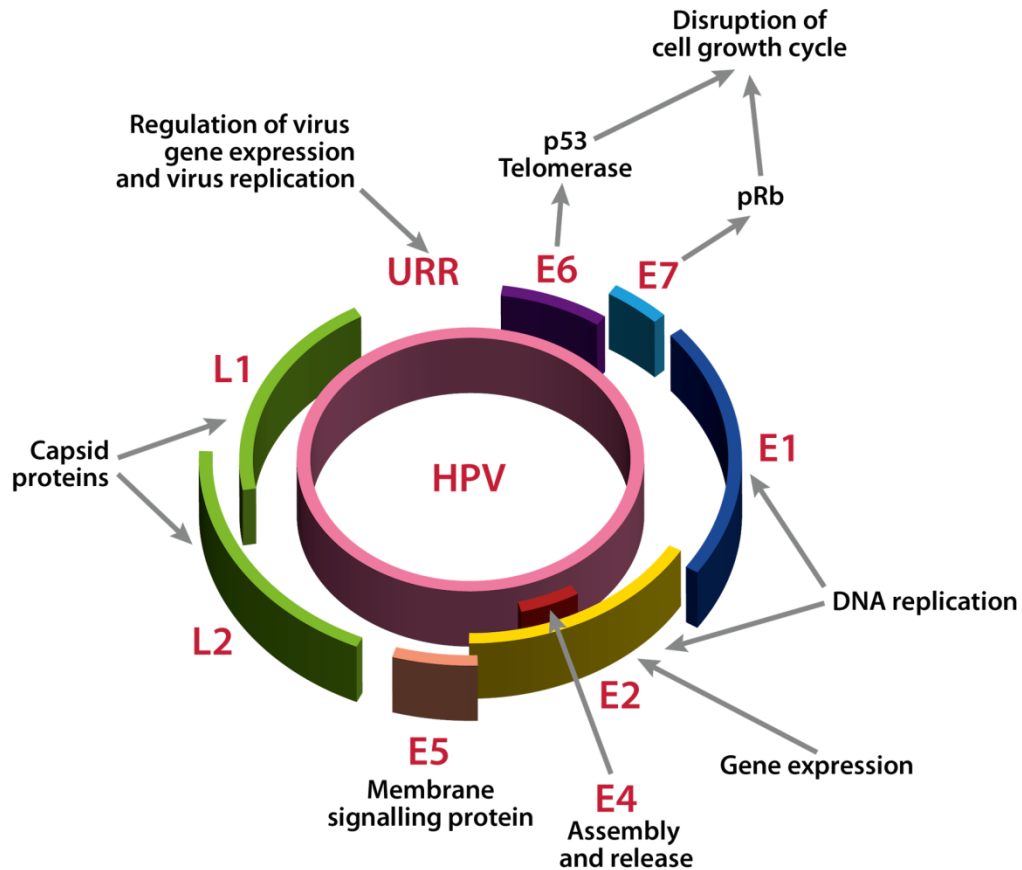
Η πρώιμη περιοχή των γονιδιωμάτων του ιού του θηλώματος καταλαμβάνει πάνω από το 50% του γονιδιώματος του ιού και κωδικοποιεί έξι κοινά ανοικτά πλαίσια ανάγνωσης (E1, E2, E4, E5, E6 και E7) σε αδιαφοροποίητα ή ενδιάμεσα διαφοροποιημένα κερατινοκύτταρα. Οι "πρώιμες" πρωτεΐνες είναι ρυθμιστικές σε λειτουργία. Παίζουν ρόλο στην αντιγραφή και μεταγραφή του γονιδιώματος του HPV, τον κυτταρικό κύκλο, την κυτταρική σηματοδότηση και τον έλεγχο της απόπτωσης, την ανοσολογική διαμόρφωση και τη δομική τροποποίηση του μολυσμένου κυττάρου. Οι περισσότερες από αυτές τις πρωτεΐνες εκφράζονται σε ολόκληρο τον μολυσματικό κύκλο. Τα E1 και E2 εμπλέκονται στην αντιγραφή του ιικού DNA και στην ρύθμιση της πρώιμης μεταγραφής. Το E4 συμβάλλει στην ωρίμανση του ιικού σωματιδίου καθώς διευκολύνει την απελευθέρωση των ιικών σωματιδίων από τα διαφοροποιημένα κερατινοκύτταρα. Τα E5, E6 και E7 είναι ικά ογκογόνα και η έκφρασή τους προκαλεί κυτταρική αθανατοποίηση και μετασχηματισμό. Συγκεκριμένα, οι E6 και E7 είναι δύο ικές ογκοπρωτεΐνες οι οποίες απενεργοποιούν, αντιστοίχως, τις p53 και pRb, δύο κυτταρικές κατασταλτικές πρωτεΐνες όγκου.

Η όψιμη περιοχή όλων των γονιδιωμάτων του ιού του θηλώματος, που καλύπτει σχεδόν το 40% του γονιδιώματος του ιού κωδικοποιεί L1 και L2 για μετάφραση μίας κύριας (L1) και μιας δευτερεύουσας (L2) πρωτεΐνης του καψιδίου. Τα L1 και L2 περιλαμβάνουν το καψίδιο του ιού που απαιτείται για τη μετάδοση, διάδοση και επιβίωση του ιού στο περιβάλλον. Το L1 είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της μείζονος καψιδικής πρωτεΐνης ενώ παράλληλα καθορίζει την ομάδα και τον τύπο του ιού. Το L2 συμβάλλει στην παραγωγή της ελάσσονος καψιδικής πρωτεΐνης και στον καθορισμό του τύπου του ιού.

Η περιοχή LCR, ένα τμήμα περίπου 850 bp (10% του γονιδιώματος του HPV), δεν έχει συνδράμει στην κωδικοποίηση της πρωτεΐνης, αλλά είναι υπεύθυνη για την αρχή

της αντιγραφής καθώς επίσης φέρει και πολλαπλές θέσεις δέσμησης του παράγοντα μεταγραφής που είναι σημαντικές στη ρύθμιση της πολυμεράσης RNA II.

Εικόνα 4



Πηγή <https://www.genpathdiagnostics.com/division/womens-health/page/2/>

1.5 Η δράση των γονιδίων στον μετασχηματισμό του ιού

Οι HPV είναι αποκλειστικά ενδοεπιθηλιακοί παθογόνοι παράγοντες και η μόλυνση και η ανάπτυξη του ιού εξαρτώνται απόλυτα από την έκφραση του πλήρους προγράμματος διαφοροποίησης των κερατινοκυττάρων. Πιστεύεται ότι ο ιός μολύνει πρωτόγονα βασικά κερατινοκύτταρα της επιδερμίδας και των βλεννογόνων και στην συνέχεια συμμετέχει στην απελευθέρωση του πυρηνικού τους οξέος στον πυρήνα των κυττάρων. Έπειτα ακολουθεί η έκφραση των πρώιμων γονιδίων με την παραγωγή ρυθμιστικών πρωτεϊνών οι οποίες συντελούν σημαντικό ρόλο στον αναπλασιασμό τόσο του ιικού όσο και κυτταρικού γενετικού υλικού (DNA). Η ενίσχυση του γονιδιώματος, η οποία είναι απαραίτητη για την παραγωγή μολυσματικών ισοματιών, αποτρέπεται μέχρι να αυξηθούν τα επίπεδα πρωτεϊνών αντιγραφής του ιού και εξαρτάται από τη συν-έκφραση αρκετών πρωτεϊνών ιού. Τα γονίδια και οι

πρωτεΐνες που έχουν σημαντικό ρόλο στην αναπαραγωγή του ιού είναι τα E1 και 2 τα οποία διαταράσσονται μετά στην ενσωμάτωση του ιικού γονιδιώματος με αύξηση μετέπειτα των E6 και 7 που προάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Το γονίδιο E7 οδηγεί τα μολυσμένα κύτταρα στην φάση S, (DNA synthesis, σύνθεση του DNA στην διάρκεια της φάσης αυτής το DNA αντιγράφει με εξαιρετική ακρίβεια τον εαυτό του δημιουργώντας ένα πανομοιότυπο αντίγραφο του θυγατρικού DNA.), και συνδέεται με την ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη Rb οδηγώντας σε αύξηση του κυττάρου, διακόπτοντας την διαφοροποίηση. Το E6 σταματά την κυτταρική απόπτωση μετά την σύνδεση της με την ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη p53. Η p53 βοηθά στην επιδιόρθωση των βλαβών του γενετικού υλικού. Τέλος το E5 όταν βρεθεί σε αλληλεπίδραση με τους αυξητικούς παράγοντες συμμετέχει στον μετασχηματισμό ενώ παράλληλα αν και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο η λειτουργία του ωστόσο δεν υπάρχει σε όλους τους θηλωματοιούς. Στην συνέχεια τα όσιμα γονίδια (L1 και L2) μεταγράφονται και παράγονται οι δομικές πρωτεΐνες των ιών όπου εν τέλει περιορίζονται στα τελικώς διαφοροποιημένα επιθηλιακά κύτταρα

1.6 Κύκλος αντιγραφής του ιού

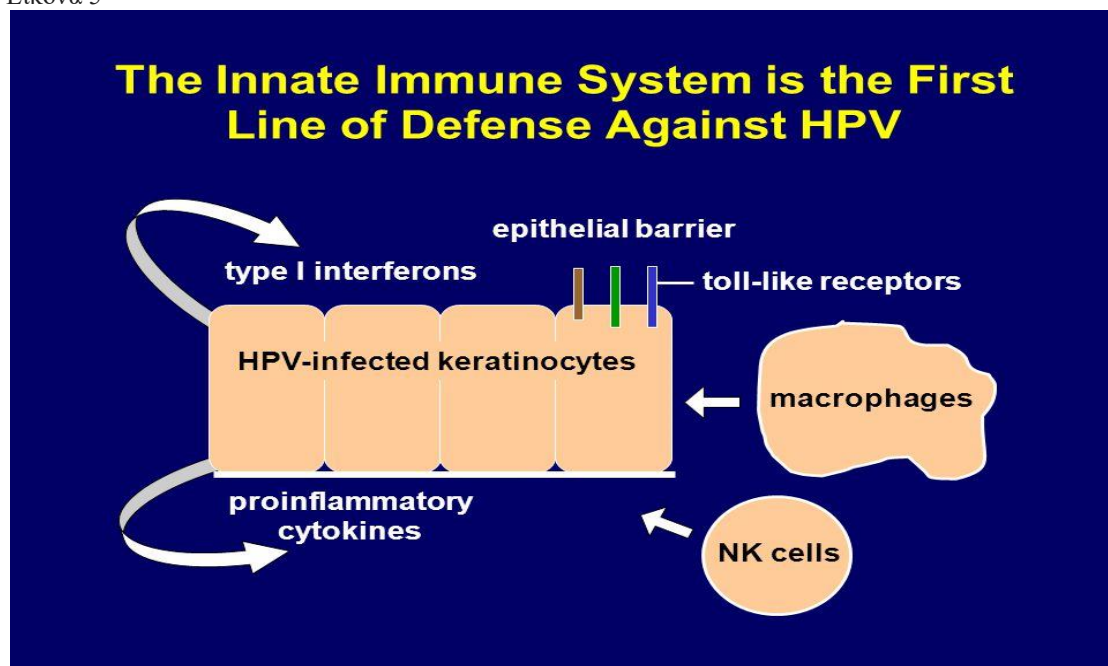
Ο κύκλος αντιγραφής του HPV είναι στενά συνδεδεμένος με τη διαφοροποίηση του επιθηλίου που προσβάλλει. Ο HPV μπορεί να αποκτήσει πρόσβαση σε διαιρούμενα βασικά επιθηλιακά κύτταρα με προσκόλληση σε κύτταρα χρησιμοποιώντας κοινά μόρια κυτταρικής επιφάνειας όπως πρωτεογλυκάνες θειικής ηπαρίνης . Η αβ-ιντεγκρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υποδοχέας του ιού , σε μερικές περιπτώσεις, και η είσοδος του ιού είναι μέσω ενδοκυττάρωσης. Μόλις βρεθεί στο εσωτερικό του κυττάρου, αποκαλύπτεται ο ιός και το κυτταρικό γονιδίωμα του μεταφέρεται στον πυρήνα. Κατά τον διαχωρισμό του μολυσμένου κυττάρου, το πυρηνικό γονιδίωμα αναδιπλασιάζεται σε 20-100 αντίγραφα και διατηρείται σε θυγατρικά κύτταρα κατά τον διαχωρισμό μέσω προσάρτησης των γονιδιωμάτων του ιού στα χρωμοσώματα του ξενιστή μέσω του παράγοντα αντιγραφής / μεταγραφής του ιού. Μία ιδέα είναι ότι κατά την πρώτη φάση της μόλυνσης των κυττάρων βασικής στιβάδας εκφράζονται μόνο οι πρωτεΐνες αντιγραφής του ιού E1 και E2 προκειμένου να δημιουργηθούν και να διατηρηθούν τα γονιδιώματα με χαμηλό αριθμό αντιγράφων . Ωστόσο, πρέπει να διεξαχθούν περαιτέρω εργασίες για να διαπιστωθεί αυτό ως γεγονός. Αν και οι ογκοπρωτεΐνες E6 και E7 εκφράζονται επίσης σύντομα μετά τη μόλυνση, η ακριβής χρονική διεξαγωγή των πρώιμων συμβάντων στον κύκλο ζωής του ιού είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Αυτό συμβαίνει επειδή εξακολουθεί να είναι τεχνικά πολύ δύσκολο να μολυνθούν τα επιθηλιακά κύτταρα και να ακολουθηθεί η πορεία της μόλυνσης με τον HPV. Η μόλυνση μπορεί να παραμείνει στο μολυσμένο βλαστικό κύτταρο και τα θυγατρικά του κύτταρα στο βασικό στρώμα του επιθηλίου για μεγάλο χρονικό διάστημα, μέχρι και αρκετά χρόνια. Η εμμονή θεωρείται ο κύριος παράγοντας κινδύνου που υποκρύπτει την πρόοδο του τραχηλικού όγκου. Ωστόσο, μια φυσιολογική μόλυνση απαιτεί ότι η διαίρεση ενός βασικού βλαστοκυττάρου μερικές φορές αποδίδει ένα κύτταρο με την ικανότητα να διαφοροποιείται σε ανώτερα στρώματα επιθηλίου. Κανονικά, κατά την διαφοροποίηση τα επιθηλιακά κύτταρα σταματούν να διαιρούνται και αρχίζουν την τελική διαφοροποίηση. Είναι σημαντικό ότι σε επιθηλιακά κύτταρα μολυσμένα με HPV η συντονισμένη δράση των

ογκοπρωτεϊνών E6 και E7 και των πρωτεϊνών εταίρων τους p53 και pRb αντιστοίχως, επανενεργοποιεί την κυτταρική διαίρεση, αναστέλλει την απόπτωση και καταργεί την επιθηλιακή διαφοροποίηση]. Η μη προγραμματισμένη διαίρεση των μολυσμένων κυττάρων στις διαφοροποιούμενες επιθηλιακές στιβάδες προκαλεί τη φυσική εκδήλωση της λοίμωξης ως αδένα. Η επανενεργοποίηση της κυτταρικής διαίρεσης επιτρέπει την περαιτέρω ενίσχυση των γονιδιωμάτων του ιού για να αποδώσει πολλές χιλιάδες αντίγραφα. Τέλος, κατά την διαφοροποίηση προς το κοκκώδες επιθηλιακό στρώμα, εκφράζονται οι καψιδικές πρωτεΐνες L1 και L2 του ιού και ενθυλακώνονται τα νεοσυντιθέμενα γονιδιώματα ιού . Η χρονική οργάνωση του κύκλου αναπαραγωγής του ιού είναι επίσης διαφορετική μεταξύ των διαφορετικών τύπων HPV που ενδεχομένως αντικατοπτρίζουν τις διαφορές στις περιοχές μόλυνσης και στους διαφορετικούς τρόπους μετάδοσης .

1.7 Ανοσολογική απάντηση σε μόλυνση με hrv

Το ανοσοποιητικό σύστημα χρησιμοποιεί έμφυτη και προσαρμοστική ανοσία για να αναγνωρίσει και να καταπολεμήσει ξένους παράγοντες που εισβάλλουν στο σώμα, αλλά αυτές οι μέθοδοι πολλές φορές είναι αποτελεσματικές κατά του ιού του ανθρώπινου θηλώματος (HPV). Κατά τη διάρκεια των πρώτων σταδίων μίας μόλυνσης από HPV, η έμφυτη ανταπόκριση του ξενιστή γίνεται η πρώτη γραμμή άμυνας κατά της λοίμωξης. Τα δενδριτικά κύτταρα (DC), τα κύτταρα Langerhans (LC), τα natural killer (NK), T natural killer (NKT) και κερατινοκυττάρων, μεταξύ άλλων, είναι σημαντικά κύτταρα που εμπλέκονται στην προαγωγή μιας καλής προσαρμοστικής ανοσοαπόκρισης κατά της HPV λοίμωξης προωθώντας μία ισχυρή ειδική απόκριση κυτταροτοξικού T κυττάρου. Οι περισσότεροι από αυτούς τους κυτταρικούς τύπους μπορούν να προάγουν μια προ-φλεγμονώδη διαδικασία με μεσολάβηση κυτοκίνης, η οποία συνδέει την έμφυτη με την προσαρμοστική ανοσοαπόκριση. Επιπλέον, τα κύτταρα NK είναι σε θέση να εξαλείψουν άμεσα HPV μολυσμένα κύτταρα .

Εικόνα 5

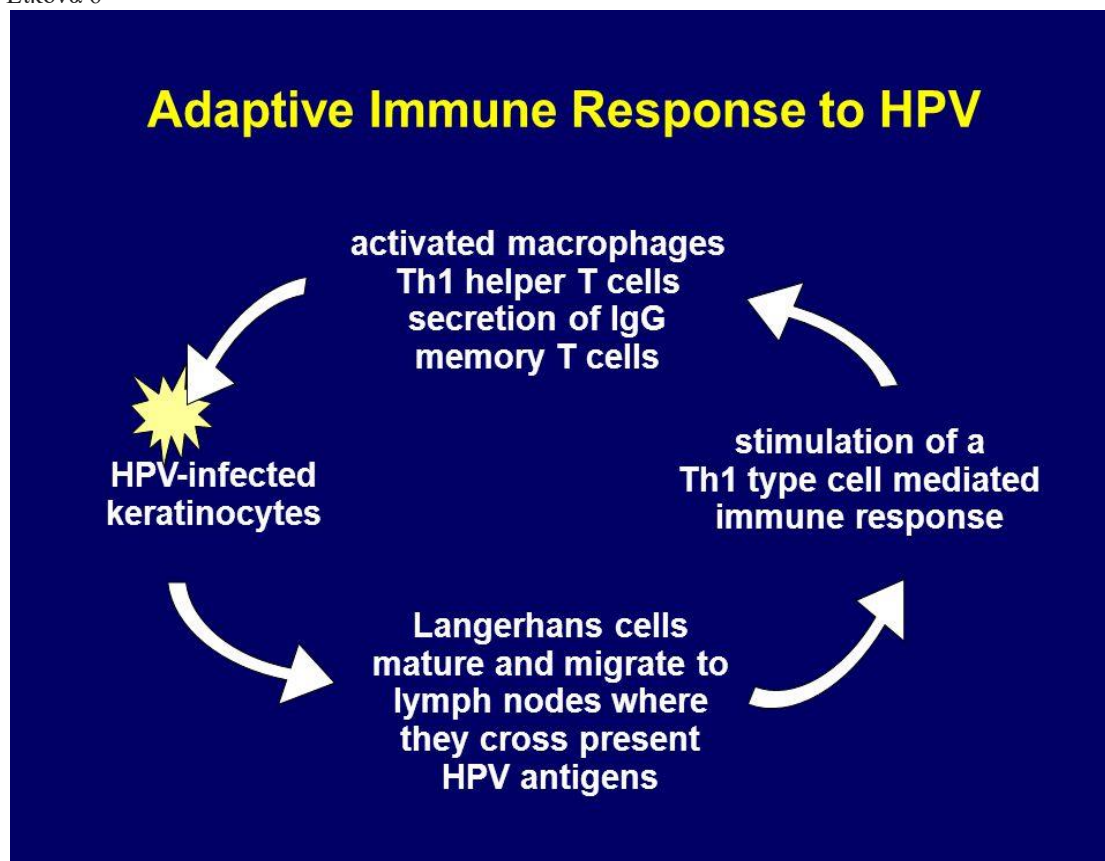


Πηγή <https://slideplayer.com/slide/5346625/>

Ο HPV μολύνει τα κερατινοκύτταρα της βασικής στρώσης του τραχηλικού επιθηλίου. Ως κύριος στόχος του HPV, το κερατινοκύτταρο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο κατά την έναρξη της μόλυνσης από τον ιό HPV και εν συνεχεία καθίσταται σύνδεσμος για την προώθηση αποτελεσματικής προσαρμοστικής ανοσοαπόκρισης. Τα κερατινοκύτταρα αποτελούν μέρος του έμφυτου συστήματος ανοσολογικής άμυνας και έχουν θεωρηθεί ως άνοσοι δείκτες . Μπορούν να λειτουργήσουν ως κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο και είναι ικανά να επάγουν την έκφραση κυτοκινών τύπου TH1 και TH2 και κυτταροτοξικών αποκρίσεων σε κύτταρα T CD4 + και CD8 +, αντίστοιχα .

Οι ιντερφερόνες (IFNs) είναι συστατικά του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος που μεσολαβούν στην ενδοκυτταρική προστασία έναντι των ιών μέσω αντιικών, αντι-πολλαπλασιαστικών και ανοσοδιεγερτικών μηχανισμών. Η υποχώρηση των HPV βλαβών μπορεί να σχετίζεται με την αντίδραση ιντερφερόνης.

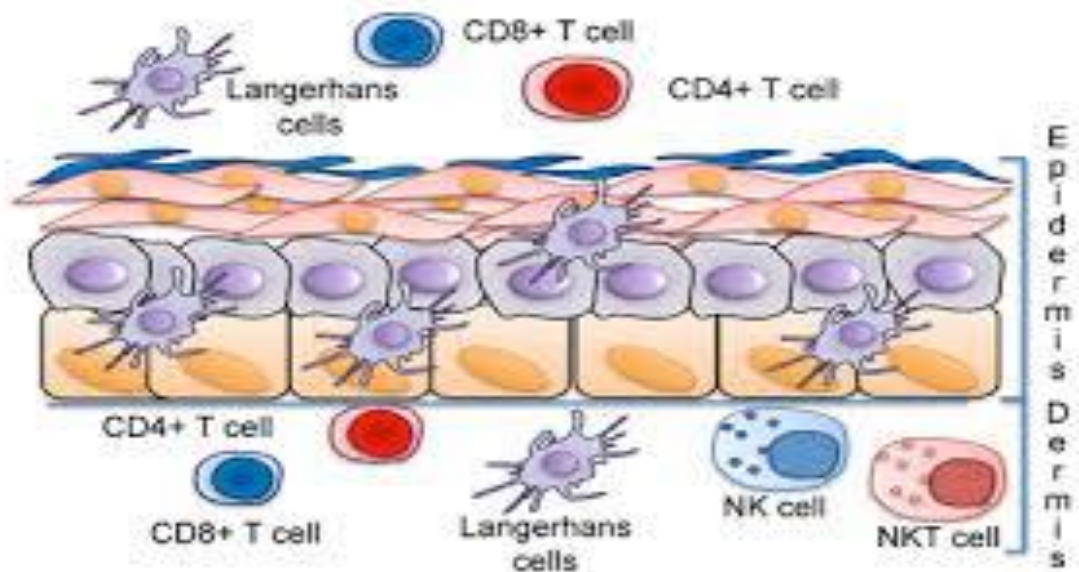
Εικόνα 6



Πηγή <https://slideplayer.com/slide/5346625/>

Οι αποτελεσματικές ανοσολογικές αποκρίσεις σε HPV λοίμωξη φαίνεται να ανταποκρίνονται συστηματικά και περιλαμβάνουν εξειδικευμένες για τον κάθε τύπο HPV εξουδετερωτικές αποκρίσεις αντισωμάτων έναντι των διαφορετικών επιτόπων της πρωτεΐνης του μείζονος καψιδίου (L1) . Μια θετική αντίδραση του οργανισμού πιθανώς προκύπτει από προηγούμενες ή ταυτόχρονες μολύνσεις από HPV ή αυθόρμητη υποχώρηση του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων.

Εικόνα 7



Πηγή

https://www.google.gr/url?sa=i&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwuj947pzLPeAhURDuwKHdWyCF8QjRx6BAGBEAU&url=http%3A%2F%2Frevistamedica.imss.gob.mx%2Feditorial%2Findex.php%2Frevista_medica%2Frt%2FprinterFriendly%2F188%2F1665&psig=AOvVaw0qXrq069X3GQGzwSM1SWs3&ust=1541175506086037

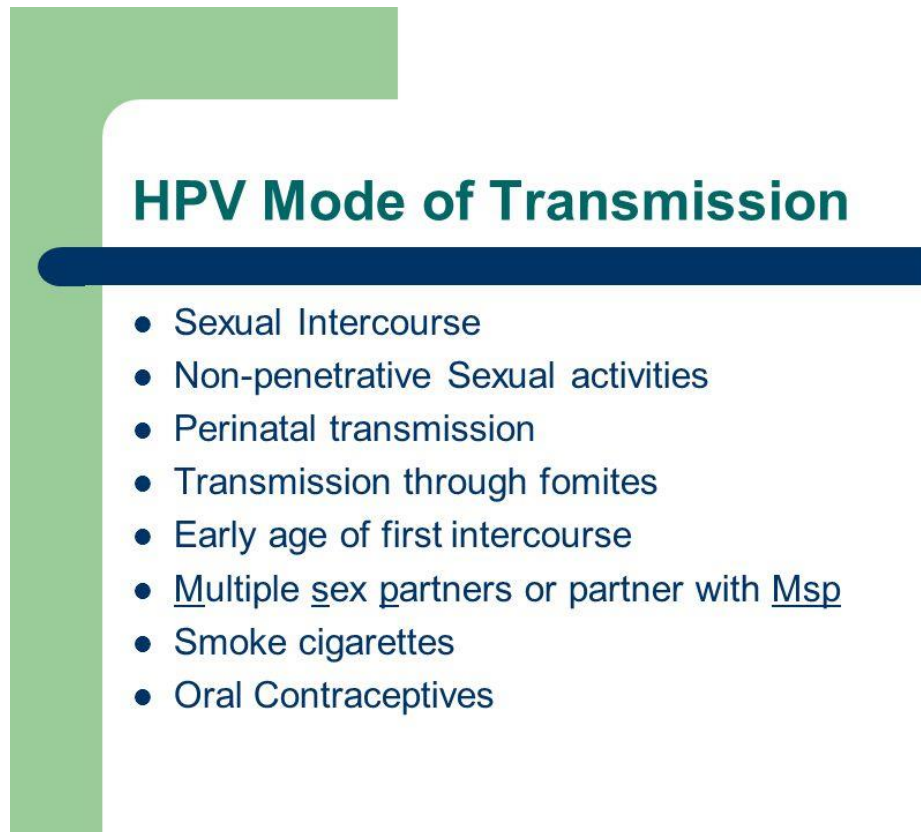
1.8 Τρόποι μετάδοσης

Η μετάδοση του ιού των ανθρωπίνων θηλώματων όταν έχει δημιουργήσει δερματικές αλλοιώσεις δηλαδή δερματικές μυρμηκίες, αυτό πιθανώς να έχει συμβεί με άμεση επαφή με ένα μολυσμένο άτομο. Επιπλέον σημαντικό ρόλο στην μεταδοτική δυνατότητα του ιού παίζουν τα μολυσμένα αντικείμενα όπως όργανα γυμναστικής είτε από εξοπλισμούς πισίνας μπορεί να προκληθούν πελματικά κονδυλώματα. Καθοριστικό ρόλο στη μετάδοση του ιού και στην δημιουργία δερματικών βλαβών παίζει κάποια ασυνέχεια του δέρματος δηλαδή ήπια τραύματα που επιτρέπουν την εισχώρηση του ιού στα βασικά στρώματα της επιδερμίδας.

Η μετάδοση του ιού που προκαλεί προβλήματα που αφορούν την γεννητική περιοχή τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες, συμβαίνει κατά την περίοδο της σεξουαλικής δραστηριότητας. Ο ιός HPV δεν είναι μια τυπική σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη καθώς η σεξουαλική επαφή δεν είναι απαραίτητη για τη μετάδοση του HPV ακόμη και η επαφή του δέρματος με το δέρμα κάποιου που φέρει τον ιό κατά τη διάρκεια της μη διεισδυτικής σεξουαλικής επαφής μπορεί να είναι πρωταρχικός τρόπος μετάδοσης του γεννητικού HPV. Ωστόσο υπάρχουν περισσότερες πιθανότητες μετάδοσης κατά την περίοδο της σεξουαλικής δραστηριότητας καθώς σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και ο αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου που συνδράμουν στην ανάπτυξη και μεταφορά του ιού είναι η σεξουαλική δραστηριότητα όπως προαναφέρθηκε, η μακρόχρονη χρήση αντισυλληπτικής θεραπείας, το κάπνισμα αλλά και η μόλυνση από άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα. Πιο συγκεκριμένα εάν το άτομο έχει νοσήσει και από τον ιό HIV τότε λόγω του εξασθενημένου ανοσοποιητικού συστήματος του είναι πιο επιρρεπής σε μολύνσεις.

Επιπλέον ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων μπορεί να μεταφερθεί με κάθετη μετάδοση από την μητέρα στο έμβρυο ή με περιγεννητική από την μητέρα στο νεογνό. Η μετάδοση του ιού μπορεί να αφορά τύπους χαμηλού αλλά και υψηλού κινδύνου. Η κάθετα μεταφερόμενη λαρυγγική θηλωμάτωση εμφανίζεται σε ευαίσθητα βρέφη που εκτίθενται σε αφροδίσια κονδυλώματα που προκαλούνται από HPV-11.

Εικόνα 8



Πηγή <https://slideplayer.com/slide/5893509/>

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ HPV ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

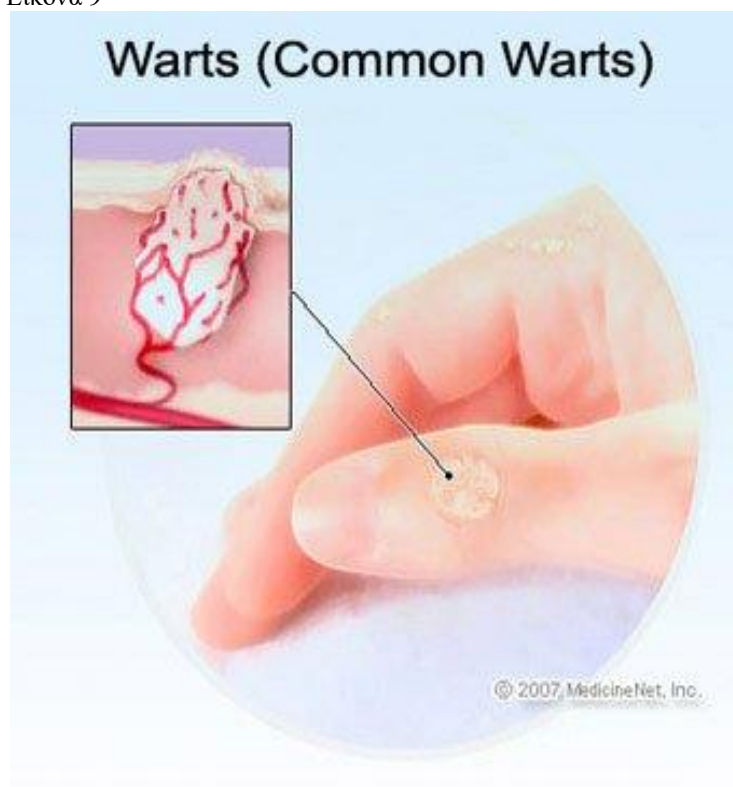
2. Κλινικά χαρακτηριστικά

Ύστερα από έρευνες που έχουν διεξαχθεί καταδείχθηκε ότι υπάρχουν πολλοί τύποι papilloma ιών καθένας από τους οποίους έχει διαφορετική βλαπτική επίδραση στον ανθρώπινο οργανισμό. Πιο συγκεκριμένα είναι μια ομάδα περισσότερων από 100 ιών DNA που μολύνουν ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα και προκαλούν δερματικές ή βλεννοδερματικές βλάβες.

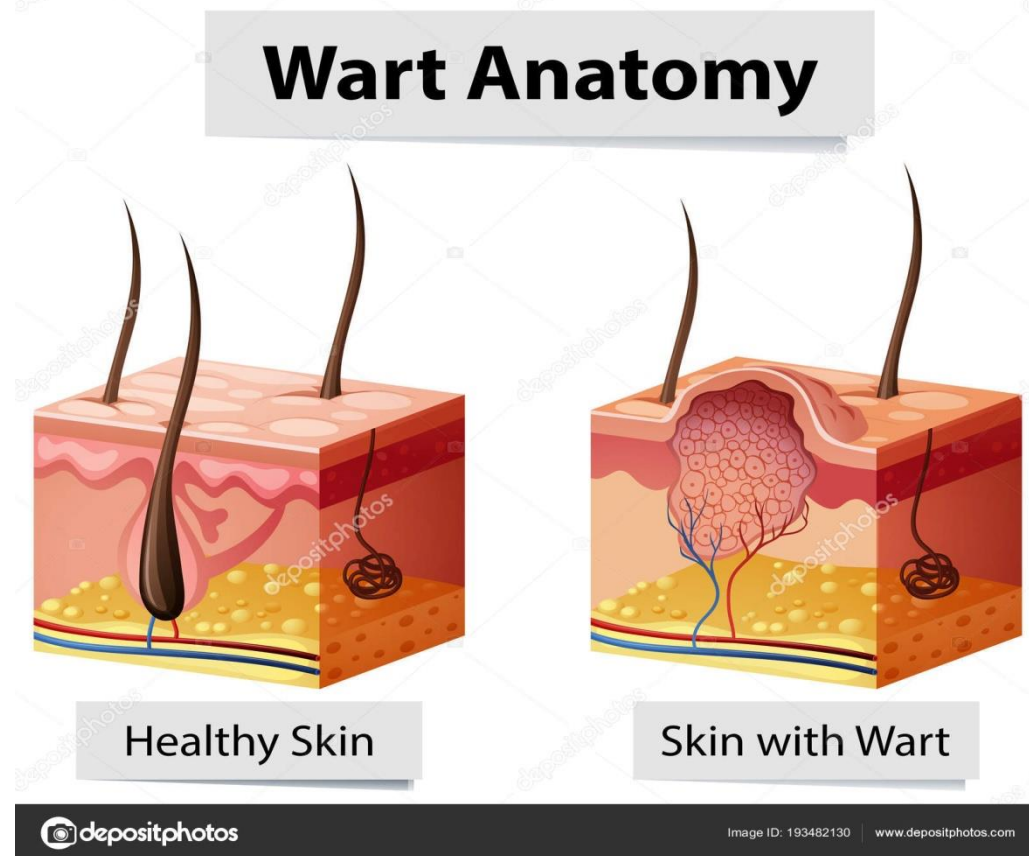
2.1 Κοινή κονδυλώματα των χεριών και του προσώπου

Τα κοινά κονδυλώματα είναι συνήθως εξωτερικά, πολλαπλά, ακανόνιστα, τραχιά οζίδια που εμφανίζουν ποικίλα κλινικά σχήματα σε διαφορετικές θέσεις του τραύματος, ιδιαίτερα στα δάκτυλα, αλλά και σε άλλες επιφάνειες του δέρματος όπως τα χέρια, τους αγκώνες και τα γόνατα . Αυτά κυμαίνονται από μικροί βλαστοί έως μεγάλες, υπερκερατωτικές, σχισμένες, όπως οι βλάβες σε σχήμα κουνουπιδιού. Οι συνηθισμένες βλάβες κονδυλωμάτων προκαλούνται συχνότερα από τον HPV 2, ενώ οι μικρότερες, ενδοφυσικές, σημειακές βλάβες που παρατηρούνται συνήθως στις παλάμες των χεριών συσχετίζονται με τον HPV 4 .Παράλληλα οι τύποι 1,2,3,4,7,8,10 προσβάλλουν το κερατινοποιημένο επιθήλιο των ποδιών και των χεριών προκαλώντας μυρμηκίες . Είναι καλοήθεις βλάβες οι οποίες εξαφανίζονται αυτόματα. Ωστόσο μπορεί να υπάρξει επαναλαμβανόμενη ή εκτεταμένη ανάπτυξη βλαβών στο δέρμα και αυτό να οφείλεται : 1. Σε αντοχή στην θεραπεία , 2.Σε ασθενείς με πρωτογενή ή δευτερογενή κυτταρική ανοσοανεπάρκεια του οργανισμού. Επιπλέον οι τύποι 5 και 8 προκαλούν καρκίνωμα του δέρματος.

Εικόνα 9



Πηγή https://www.medicinenet.com/warts_common_warts/article.htm



Πηγή <https://www.alamy.com/wart-human-skin-anatomy-illustration-illustration-image181871412.html>

Ενώ συγχρόνως εκτός από τους τύπους 5 και 8, οι 9,10,12,14,15,17,19-29 προκαλούν μυρμηκιομορφή επιδερμοδυσπλασία σε ποικίλα σημεία του δέρματος. Η μυρμηκιομορφή επιδερμοδυσπλασία είναι μια σπάνια αυτοσωματική υπολειπόμενη κατάσταση που συνδέεται με τη μετάλλαξη σε ένα από τα δύο γονίδια (EVER1 και EVER2) στον μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 17, όπου η επιλεκτική εξάντληση συγκεκριμένων κλώνων T κυττάρων συνδέεται με εκτεταμένη μόλυνση περιορίζεται σε ένα υποσύνολο περίπου 20 β-HPV τύπων. Τα γονίδια EVER κωδικοποιούν διαμεμβρανικές πρωτεΐνες οι οποίες είναι σημαντικοί ρυθμιστές της ομοιοστασίας ψευδαργύρου, η απώλεια των οποίων ενισχύει την έκφραση των γονιδίων των ιών E6 και E7. Στη συγκεκριμένη γενετική δερματική νόσο παρατηρείται μία εκλεκτική μείωση των ειδικών T-κυτταρικών κλώνων με δημιουργία μεγάλων επίπεδων μυρμηκίων που διατηρούνται εφ'όρου ζωής.

Εικόνα 11



Πηγή <http://www.hellenicdermatlas.com/gr/viewpicture/2680/>

2.2 Στοματικά θηλώματα

Άλλη μια σοβαρή επίπτωση στον οργανισμό είναι η στοματική θηλωμάτωση που προκαλείται από τους τύπους 2,7,13,32 η οποία παρατηρείται στο επιθήλιο του στοματικού βλεννογόνου και την γλώσσα με μια ποικιλία καλοηθών βλαβών και θηλωμάτων. Αυτές οι προκαλούμενες από HPV βλάβες του στόματος περιλαμβάνουν κοινά κονδυλώματα στον βλεννογόνο του στόματος που σχετίζονται με τον HPV 2.

Εικόνα 12

**ORAL
SQUAMOUS
PAPILLOMA**



Πηγή https://www.youtube.com/watch?v=BgsCpUMS_8w

Οι πολλαπλές μαλακές κηλίδες της νόσου του Heck (εστιακή επιθηλιακή υπερπλασία) έχουν σχέση με τον HPV 13 ή 32.

Εικόνα 13

Εστιακή Επιθηλιακή Υπερπλασία



- Νόσος του Heck
- Περιγράφηκε σε Ινδιάνους και Εσκιμώους
- Εμφανίζεται συχνότερα σε παιδιά
- Αιτιολογία
 - Λοίμωξη από ιούς HPV (13 και 32)
- Κλινική Εικόνα
 - Πολλαπλές προεξοχές με κοκκώδη ή λεία επιφάνεια

Πηγή <https://slideplayer.gr/slide/6017782/>

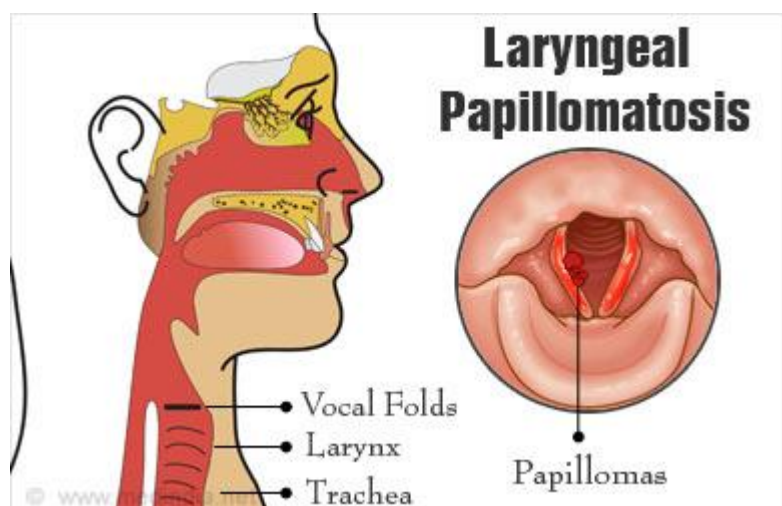
Επιπλέον ο βλεννογόνος της στοματικής κοιλότητας μπορεί να επηρεαστεί από την μυρμηκιά *Verruca Vulgaris* που οφείλεται στους τύπους 1,2,4,7,6,16 και εντοπίζεται στα χείλη. Ανεύρεται σε ποσοστό 55% σε στοματικές βλάβες.

Εικόνα 14



Πηγή <https://www.alamy.com/stock-photo/viral-papilloma.html>

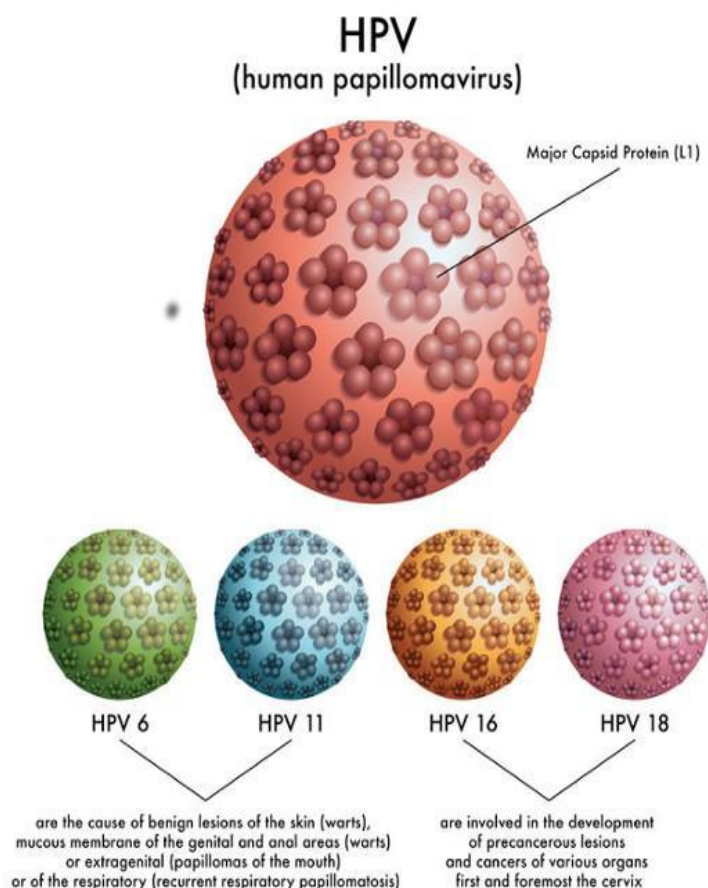
Μια άλλη νοσολογική οντότητα που σχετίζεται με τον HPV είναι η υποτροπιάζουσα αναπνευστική/ λαρυγγική θηλωμάτωση. Αποκτάται είτε κατά τη γέννηση είτε από την μητέρα από μητέρα με τρέχουσα λοίμωξη από τον HPV στον τράχηλο ή με κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων. Αγόρια και κορίτσια προσβάλλονται με την ίδια συχνότητα. Η HPV μόλυνση παρουσιάζει καλοήγη πλακώδη θηλώματα στο βλεννογόνο της ανώτερης αναπνευστικής οδού και συχνότερα στο λάρυγγα.. Το παιδί παρουσιάζει μια μη φυσιολογική κραυγή ή / και βραχνάδα φωνής ή το άσκοπο κλάμα λόγω της πίεσης στις φωνητικές χορδές, έχει μέγιστη συχνότητα εμφάνισης σε παιδιά κάτω των 5 ετών και χαρακτηρίζεται από την παρουσία HPV 6 ή 11 εξωφυτικών βλεννογόνων βλαβών. Αυτά αποτελούνται από έναν αγγειακό πυρήνα συνδετικού ιστού που καλύπτεται από υπερπλαστικό στρωματοποιημένο επιθήλιο. Η λαρυγγική θηλωμάτωση μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή, καθώς η ταχεία ανάπτυξη των βλαβών μπορεί εύκολα να εμποδίσει τον μικρό αεραγωγό, καθιστώντας τη χειρουργική επέμβαση απαραίτητη και σωτήρια. Επομένως είναι μια σπάνια νόσος με σημαντική νοσηρότητα που παράλληλα μπορούν να μολυνθούν και οι ενήλικες μέσω στοματικής σεξουαλικής επαφής με μολυσμένο σύντροφο. Τα συμπτώματα που παρουσιάζονται είναι το βράγχος της φωνής. Καθώς η λοίμωξη προχωράει χωρίς να αντιμετωπιστεί μπορεί να αποβεί μοιραία ακόμη και στους ενήλικες ασθενείς..



Πηγή <https://www.medindia.net/patients/patientinfo/laryngeal-papillomatosis.htm>

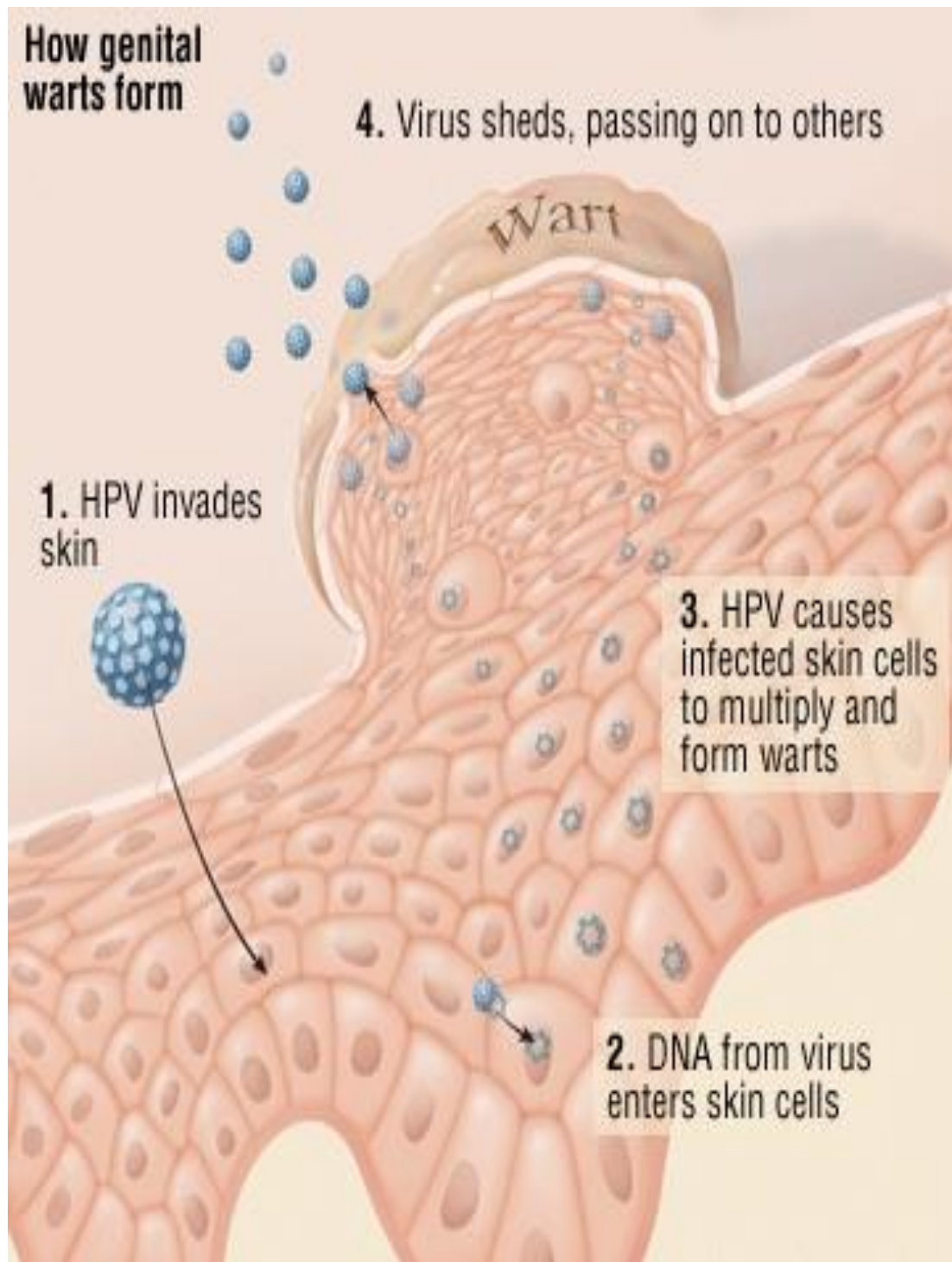
2.3 Θηλώματα της γεννητικής περιοχής

Ανθρώπινοι θηλωματοϊοί προκαλούν την πιο κοινή σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη στον κόσμο και είναι υπεύθυνοι για σχεδόν όλες τις περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η λοίμωξη από ιό ανθρώπινου θηλώματος μπορεί να χωριστεί σε μολύνσεις χαμηλού κινδύνου (που προκαλούν κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων) και υψηλού κινδύνου λοιμώξεις (προκαλώντας νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας). Οι τύποι 6 και 11 του HPV προκαλούν τις περισσότερες περιπτώσεις κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων (90%) και είναι χαμηλού κινδύνου. Ενώ οι τύποι 16 και 18 είναι υψηλού κινδύνου και συνδέονται με τις υποκλινικές ή λανθάνουσες λοιμώξεις για αυτό μπορούν να ανευρεθούν μόνο μέσω της αντίχνευσης του DNA του HPV. Οι τύποι HPV υψηλού κινδύνου 16 και 18 προκαλούν περίπου το 70% όλων των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας και έχουν επίσης συνδεθεί με τον καρκίνο του πέους και τον καρκίνο του πρωκτού.



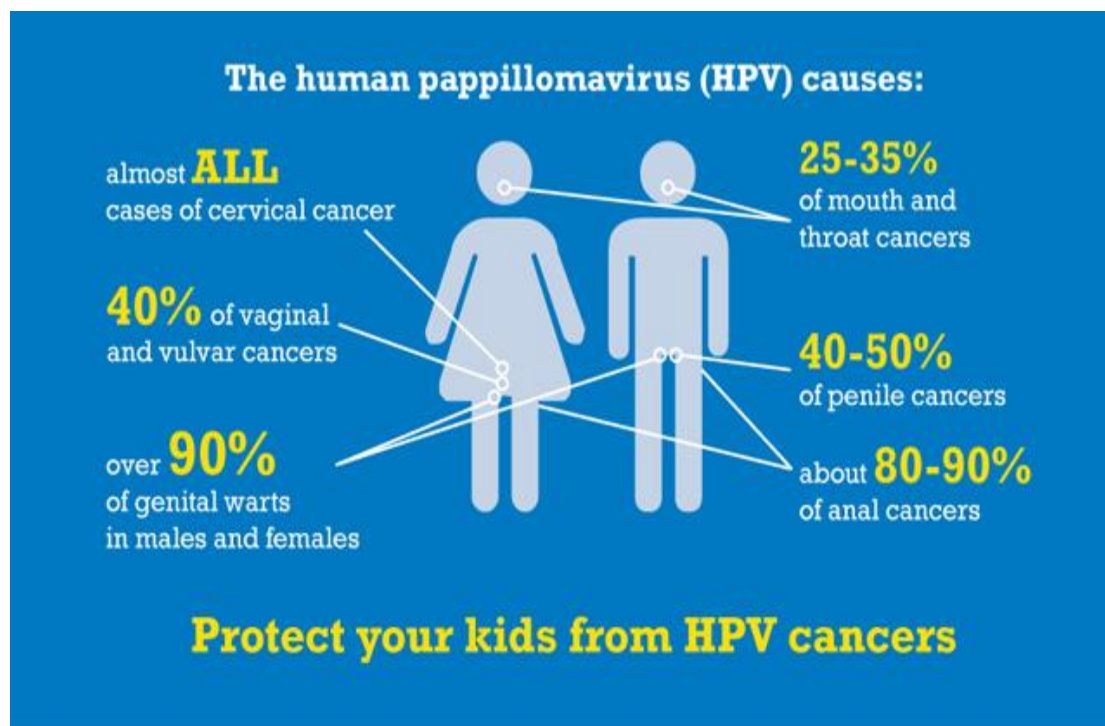
Πηγή https://www.123rf.com/photo_30650830_stock-vector-hpv-human-papillomavirus.html

Στις περισσότερες περιπτώσεις, το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού νικάει μια μόλυνση HPV προτού δημιουργήσει κονδυλώματα. Όταν εμφανίζονται κονδυλώματα, ποικίλλουν ανάλογα με τον τύπο του HPV. Καθώς ένα άτομο μπορεί να μολυνθεί με πολλαπλούς τύπους HPV. Η έκθεση σε ανθρώπινο ιό θηλώματος τυπικά παράγει μια σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη η οποία μπορεί να προχωρήσει σε μια κλινικά εμφανή διαδικασία, όπως τα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων και οι τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες της κατώτερης γεννητικής οδού. Τα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων εμφανίζονται ως: 1. επίπεδες αλλοιώσεις, 2. μικρά εξογκώματα σαν κουνουπίδι ή 3. μικροσκοπικές προεξοχές. Στις γυναίκες, τα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων εμφανίζονται ως επί το πλείστον στο αιδοίο, αλλά μπορούν επίσης να εμφανιστούν κοντά στον πρωκτό, στον τράχηλο ή στον κόλπο. Σε άνδρες, κονδυλώματα γεννητικών οργάνων εμφανίζονται στο πέος και το όσχεο ή γύρω από τον πρωκτό. Σπάνια προκαλούν δυσφορία ή πόνο. Παρόλο που οι περισσότερες λοιμώξεις από ιό θηλώματος υποχωρούν εντός δύο ετών, ορισμένες μολύνσεις υψηλού κινδύνου παραμένουν και θεωρούνται πρόδρομοι του καρκίνου.



2.4 Σχετιζόμενες με τον HPV προκαρκινικές και καρκινικές καταστάσεις

Εικόνα 18



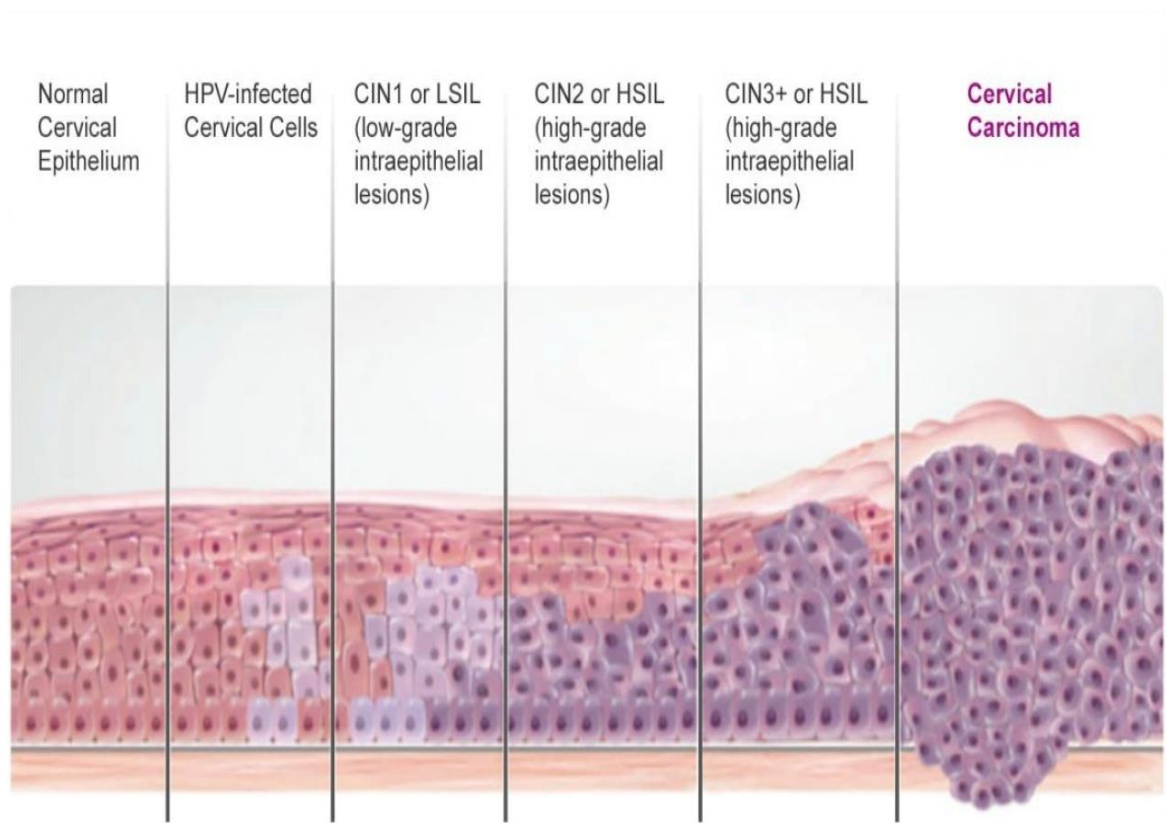
Πηγή <http://rosslandtelegraph.com/news/bc-takes-significant-step-forward-preventing-cancer-hpv-announcement-43525#.W9sxTtUzbcc>

Ο όρος ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία αφορά το φάσμα αλλοιώσεων του πλακώδους επιθηλίου οι οποίες θεωρούνται πρόδρομες διηθητικού ακανθοκυτταρικού καρκινώματος. Πρόκειται για αλλοιώσεις που έχουν σχέση με τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων. Οι σχετιζόμενες με τον ιό HPV προκαρκινικές παθήσεις εμφανίζονται ως ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία και ονομάζονται ανάλογα με τη θέση στην οποία βρίσκονται. Εκτενέστερα η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του ταχίλου (CIN) για τις πλέον κοινώς αναγνωρισμένες και διεξοδικά μελετημένες συνέπειες της επίμονης λοίμωξης από τον ιό HPV, μαζί με VIN και VAIN (ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του αιδοίου και του κόλπου αντίστοιχα) PIN (ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία πέους) και AIN (πρωκτική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία). Η κατάλληλη παρέμβαση μπορεί συνήθως να αποτρέψει την πρόοδο σε διηθητικό καρκίνο, αλλά υπάρχει σημαντική νοσηρότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία των προκαρκινικών σταδίων.

Cervical intraepithelial neoplasia (CIN)
Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN)
Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN)
Anal intraepithelial neoplasia (AIN)
Penile intraepithelial neoplasia (PIN)

Όσο αναφορά την ταξινόμηση των ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων του ταχίλου της μήτρας γίνεται με βάση το σύστημα Bethesda. Πιο συγκεκριμένα CIN-1/ LGSIL που αφορά την χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση του πλακώδους επιθηλίου και CIN-2 και 3/ HGSIL που σχετίζεται με υψηλού βαθμού αλλοίωση η οποία μπορεί να οδηγήσει σε διηθητικό καρκίνωμα.

Εικόνα 19



πηγή <https://pzarganis.com/ca/grammesparakolouthisis.html>

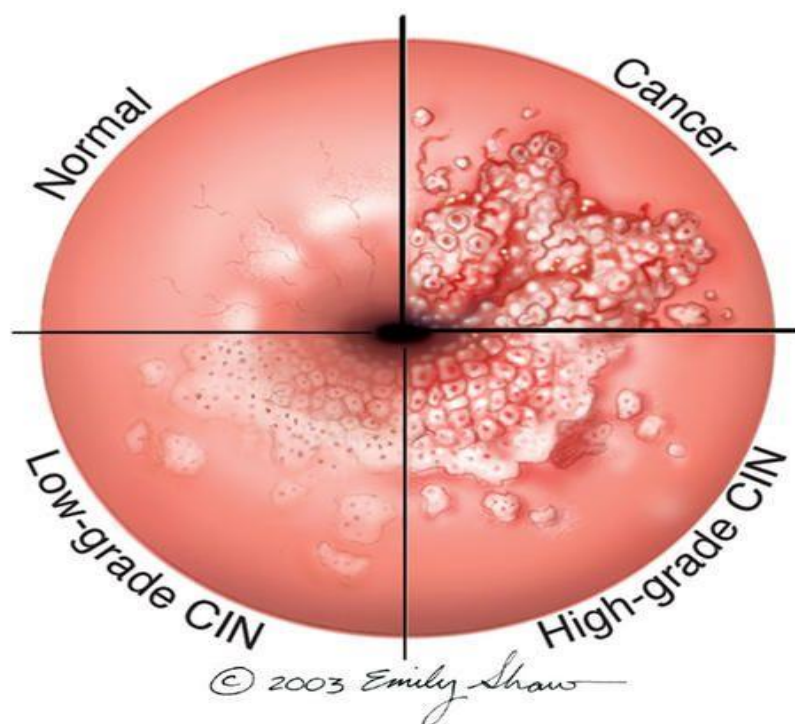
2.4.1 Καρκίνος στο γεννητικό σύστημα των γυναικών που σχετίζεται με την λοίμωξη από τον ιό

Οι τύποι HPV-6 και 11 και άλλοι υπότυποι χαμηλού κινδύνου βρίσκονται κυρίως σε χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις. Ενώ οι τύποι HPV-16 και 18 βρίσκονται σε υψηλού βαθμού βλάβες και σε διηθητικό καρκίνο. Ο καρκίνος του αιδοίου σε νεαρές γυναίκες συνδέεται με επίμονο λοίμωξη HPV, συνήθως με HPV 16 όπως και στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Αφορά μόνο το 3% των γυναικολογικών καρκίνων παγκοσμίως. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, ωστόσο, παρατηρήθηκε αύξηση του καρκίνου του αιδοίου σε νεαρές γυναίκες, και συνήθως εμφανίζεται σε περιοχές που έχουν μολυνθεί από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων. Στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, μπορεί να εμφανιστεί ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα στο δέρμα του αιδοίου. Η πρόγνωση καθορίζεται από το μέγεθος του καρκινώματος, από το βάθος της διήθησης, τον βαθμό της ιστολογικής διαφοροποίησης του νεοπλασματος και την έκταση των μεταστάσεων στους λεμφαδένες.

Οι περισσότεροι καρκίνοι του τραχήλου της μήτρας αναπτύσσονται στη ζώνη μετασχηματισμού, σε πρώιμη φάση μπορεί να είναι συμπτωματικοί, αλλά τα μεταγενέστερα στάδια μπορεί να εμφανιστούν με μη φυσιολογική κολπική αιμορραγία και απόρριψη, πυελικό πόνο ή πόνο κατά τη συνουσία. Περίπου το 80-90% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας είναι καρκινώματα πλακωδών κυττάρων και το 10-20% είναι αδενοκαρκινώματα.

Τα HPV18 και 45 ανιχνεύονται συχνότερα σε αδενοκαρκινώματα τα οποία μπορεί να είναι πιο επιθετικές βλάβες. Η ενδοεπιθηλιακή αδενική νεοπλασία του τραχήλου θεωρείται πρόδρομος του διηθητικού αδενοκαρκινώματος και ανιχνεύεται ολοένα και συχνότερα. Το αδενοκαρκίνωμα είναι η δεύτερη πιο συνηθισμένη κακοήθεια του τραχήλου της μήτρας. Σήμερα αποτελεί το 10-20% των επεμβατικών καρκίνων του τραχήλου της μήτρας. Η ενσωμάτωση του HPV στο γονιδίωμα θα οδηγήσει στην απενεργοποίηση της οδού p53 και της οδού Rb. Η ενσωμάτωση είναι απαραίτητη για την εμφάνιση της καρκινογένεσης του τραχήλου της μήτρας.

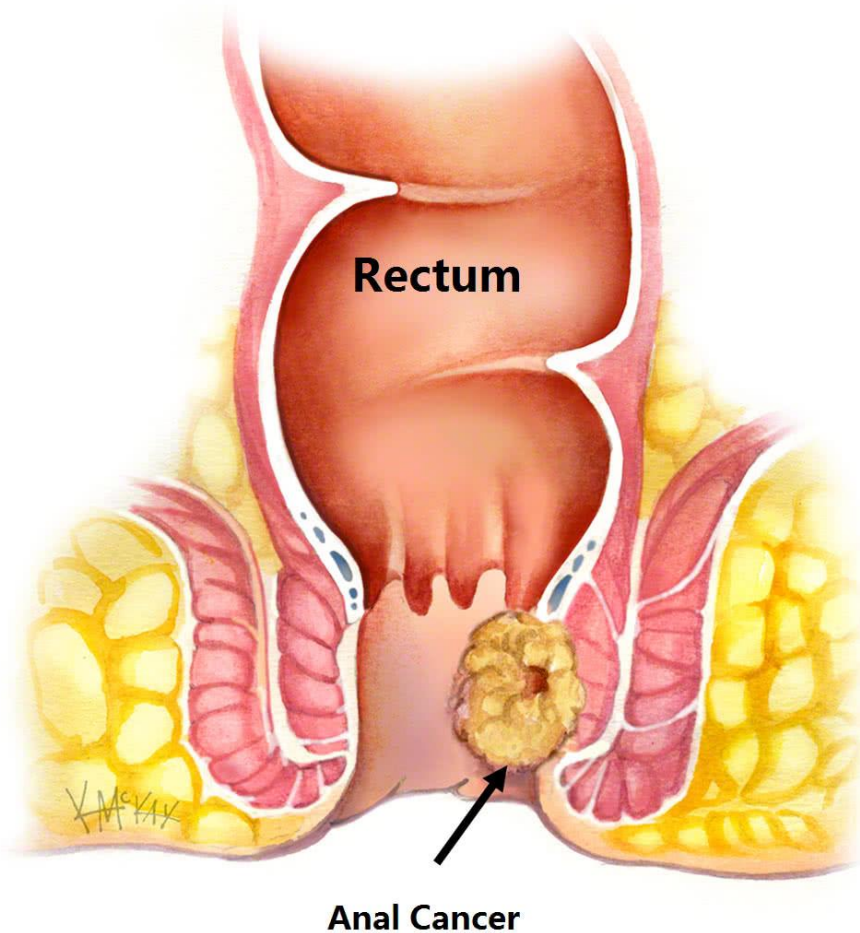
Εικόνα 20



Πηγή <https://pzarganis.com/ca/grammesparakolouthisis.html>

2.4.2 Καρκίνος του πρωκτού

Ενώ ο καρκίνος του πρωκτού είναι αριθμητικά σχετικά ασυνήθιστος, υπάρχουν πολλές αναφορές σημαντικών αυξήσεων τα τελευταία χρόνια, ιδιαίτερα στους άνδρες που έχουν σεξουαλική επαφή με τους άνδρες και σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα εξαιτίας του HIV . Τα HIV θετικά άτομα έχουν πιθανότητες καρκίνου πρωκτού περίπου τρεις φορές υψηλότερες από εκείνες των υψηλότερων παγκοσμίως αναφερόμενων περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Σε χαμηλού βαθμού AIN (ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του πρωκτού), πολλαπλοί τύποι βρίσκονται σε ποσοστό άνω του 50%, με περίπου το ένα τρίτο να περιέχει HPV 16 και το ένα τρίτο να περιέχει HPV 6 και HPV 18, 33, 58 και 45 να συνθέτουν το υπόλοιπο. Ο καρκίνος του πρωκτού σε σύγκριση με τον τράχηλο, με HPV 16 σε πάνω από 70%, HPV 18 σε περίπου 5%, ακολουθούμενο από HPV 33,6 και 31. Περίπου το 10% του AIN θα προχωρήσει σε καρκίνο εντός 5-10 ετών, συγκρίσιμο με την πρόοδο του CIN3 στο ίδιο χρονικό πλαίσιο. Κίνδυνο διατρέχουν ασθενείς με καταπονημένο ανοσοποιητικό σύστημα λόγω του HIV ή της μεταμόσχευσης οργάνων, άνδρες που ασκούν σεξουαλική δραστηριότητα με άλλους άνδρες αλλά και οι γυναίκες αναπτύσσουν καρκίνο του πρωκτού.



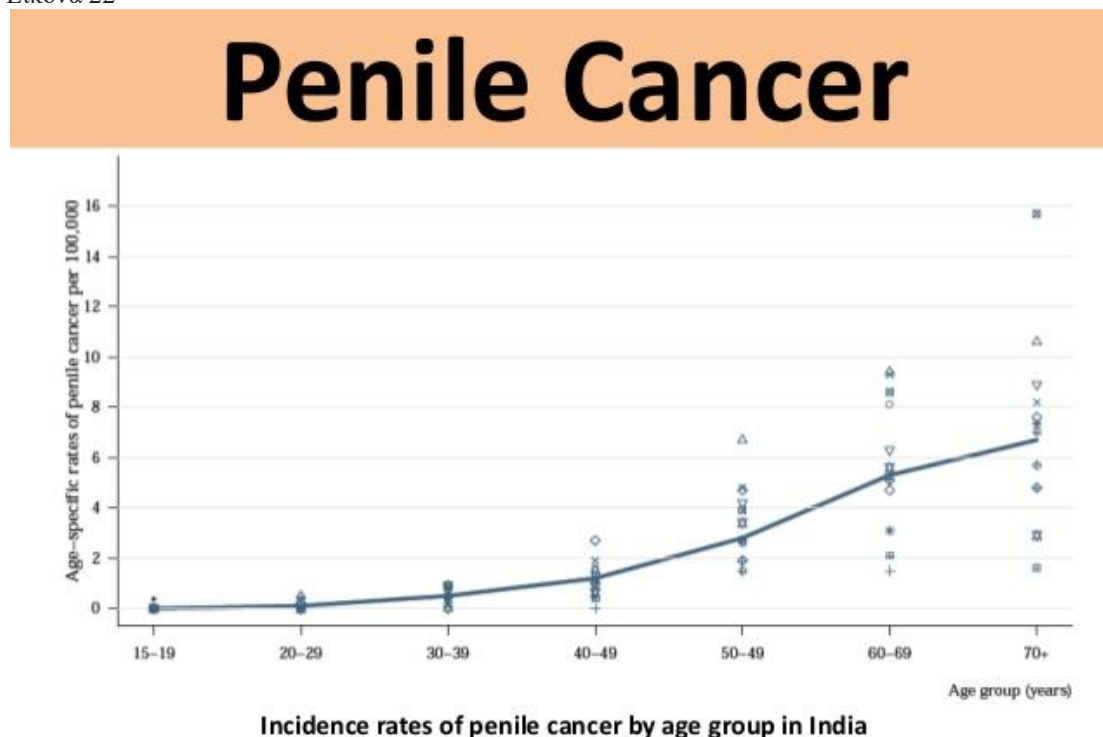
Πηγή http://www.rahmancancercare.com/Page/Patients_Support/Types%20of%20Cancer

2.4.3 Καρκίνος του πέους

Οι καρκίνοι του κόλπου, του αιδοίου και του πέους είναι σπάνιοι. Αυτό πιστεύεται ότι οφείλεται στο γεγονός ότι αυτές οι περιοχές στερούνται κυτταρικής ζώνης μετασχηματισμού σε αντίθεση με τον τράχηλο και τον πρωκτό. Ο καρκίνος του πέους είναι μια σπάνια και μπορεί να αποβεί μοιραία ασθένεια, ειδικά σε προχωρημένα στάδια. Η αιτιολογία του καρκίνου του πέους είναι πολυπαραγοντική με πολλαπλούς καθορισμένους παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της μόλυνσης από τον ιό του ανθρώπινου θηλώματος (HPV). Περίπου το 40% των καρκίνων του πέους αποδίδεται στον HPV. Οι περισσότεροι καρκίνοι του πέους εμφανίζονται σε άνδρες ηλικίας άνω των 50 ετών και περίπου 50% σχετίζονται με τον ιό HPV. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν την ανώδυνη εμφάνιση επίπεδων μπλε-καφέ αυξήσεων, κόκκινου εξανθήματος ή μολυσμένων βλαστοκυττάρων κάτω από την

ακροποσθία ή στη βάλανο ή τον άξονα του πέους, μπορεί να υπάρχει αιμορραγία. Ο καρκίνος του πέους είναι λιγότερο συνηθισμένος στους άνδρες που έχουν κάνει περιτομή κατά τη γέννηση. Ενώ η υποκλινική μόλυνση του HPV στο πέος μπορεί να ανιχνευθεί χρησιμοποιώντας οξικό οξύ, οι καρκίνοι του πέους παρουσιάζουν δύσκολα διαγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα. Η διάγνωση συχνά καθυστερείται επειδή οι ασθενείς αγνοούν πρώιμες ασυμπτωματικές βλάβες και υπάρχει μεγάλη διαμάχη ως προς την καλύτερη μορφή θεραπείας. Για τους άνδρες, ο καρκίνος του πέους μπορεί να αναπτυχθεί μετά ή ανεξάρτητα από την λοίμωξη από HPV.

Εικόνα 22



Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, Brotans M, Mena M, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in India. Summary Report 2015-03- 20. [Accessed on 1st July 2015]

Πηγή <https://www.slideshare.net/LifecareCentre/hpv-diseases-more-than-cervical-cancer-dr-sharda-jain>

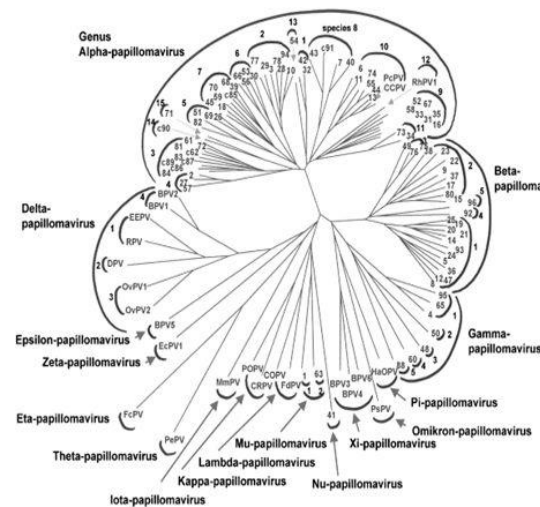
2.4.4 Καρκίνος του δέρματος

Η πλειοψηφία του HPV μολύνει το δέρμα φυσιολογικών και ανοσοκατασταλμένων ατόμων. Σε φυσιολογικούς ανθρώπους, οι περισσότεροι από τους τύπους HPV φαίνεται να δημιουργούν μια λανθάνουσα λοίμωξη του δέρματος, πιθανότατα ως φυσιολογική χλωρίδα που κατοικεί στους θύλακες των τριχών. Ωστόσο, σε ασθενείς με διάφορα συστηματικά και εντοπισμένα προβλήματα κυτταρικής ανοσίας, κάποιες λοιμώξεις από HPV εμφανίζονται να εμπλέκονται στην ανάπτυξη μη-μελανοτικού καρκίνου του δέρματος και των προδρόμων βλαβών του στο δέρμα, συνήθως σε περιοχές που εκτίθενται σε ηλιακό φως. Μετά την καταστολή της συστηματικής κυτταρικής μεσολαβούμενης ανοσίας ή της μείωσης της ρύθμισης της τοπικής ανοσοαπόκρισης του δέρματος, κάποιες από τις λανθάνουσες λοιμώξεις από HPV θα

γίνουν κλινικά εμφανείς, συχνά ως διάσπαρτες ή εντοπισμένες αλλοιώσεις. Οι ασθενείς με επιδερμοδυσπλασία verruciformis (EV), μια αυτοσωμική υπολειπόμενη ασθένεια που χαρακτηρίζεται από διάφορους βαθμούς κυτταρικής μεσολαβούμενης ανοσίας, αναπτύσσουν καρκινώματα που σχετίζονται με αρκετούς HPV (ιδιαίτερα HPV-5 και -8).

Εικόνα 23

HPV and skin cancer



De Villiers et al., Virology, 2004

HPVs are small DNA tumour viruses.

HPVs can be subdivided in cutaneous and mucosal types based on their anatomical site of infection.

mucosal types (alpha types: HPV16, 18) are associated with cervical cancer

The association between HPV and skin cancer was first identified in patients with the rare disease Epidermodysplasia verruciformis (EV)

EV patients have a predisposition to infection with EV types or beta-HPV types) and develop non-melanoma skin cancer (NMSC), mainly SCCs, at sun-exposed body sites.

These skin cancers frequently harbour the oncogenic types HPV5 or HPV8.

Πηγή <https://slideplayer.com/slide/5102150/>

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ HPV

3. Μέθοδοι ανίχνευσης

Ο HPV δεν μπορεί να πολλαπλασιαστεί σε καλλιέργειες ιστών και επομένως στις περισσότερες περιπτώσεις η ακριβής αναγνώρισή του βασίζεται σε τεχνικές μοριακής βιολογίας. Με δίκλωνο DNA γονιδίωμα περίπου 8000 ζευγών βάσης (bp) και γνωστή φυσική δομή και οργάνωση γονιδίων, οι δοκιμές επιλογής για την ανίχνευση του HPV σε κλινικά δείγματα βασίζονται στην τεχνολογία νουκλεϊκών ανιχνευτών.

Ωστόσο χρησιμοποιούνται και άλλες μη μοριακές τεχνικές οι οποίες είναι εξίσου σημαντικές για την ανίχνευση του ιού.

3.1 Μη μοριακές τεχνικές

3.1.1 Κυτταρολογική -Ιστολογική εξέταση

Είναι βασισμένες στην μορφολογία των κυττάρων κατά την ιστολογική εξέταση. Με αυτόν τον τρόπο δεν ανιχνεύεται άμεσα ο ιός, αλλά βλέπουμε τα αποτελέσματα της δράσης του στους ιστούς Αρχικά η HPV λοίμωξη αναγνωρίζεται μορφολογικά σε επιχρίσματα του τραχήλου που παρατηρούνται κύτταρα με κενोटόπια και άτυπη χρωματίνη στον πυρήνα (κοιλοκυττάρωση). Η γυναίκα τοποθετείται σε ύπτια θέση ,ο τράχηλος εκτίθεται και εφαρμόζονται στο τραχηλικό επιθήλιο κανονικό αλατόνερο, 3-5% αραιό οξικό οξύ και ιώδιο του Lugol σε σειρά. Στην συνέχεια , ο τράχηλος εξετάζεται με γυμνό μάτι ή με χειροκίνητη μεγεθυντική συσκευή (συνήθως μεγέθυνση 4 ×) και επαρκή φωτεινή πηγή. Το οξικό οξύ προκαλεί λεύκανση επιθηλιακών κυττάρων με υψηλή πυρηνική κυτταροπλασματική αναλογία. Μια σειρά επιθηλιακών αλλαγών εμφανίζονται μετά την εφαρμογή του οξικού οξέος, όπως η ανώριμη πλακώδης μεταπλασία, η μόλυνση του τραχήλου της μήτρας με HPV (τύποι χαμηλού και υψηλού κινδύνου) και πρόδρομες μορφές καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Το ιώδιο σκουραίνει το γλυκογόνο που αποθηκεύεται στα επιθηλιακά κύτταρα του τραχήλου της μήτρας. Περιοχές ανώριμης μεταπλασίας, νεοπλασίας, ατροφίας και κονδυλώματος κηλιδώνονται μόνο εν μέρει ή καθόλου. . Ο σκοπός της κολποσκόπησης είναι να εξετάσει τη ζώνη μετάπτωσης και να βρει περιοχές ανωμαλιών.(Η ζώνη μετάπτωσης είναι η ζώνη μετάβασης από το πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο σε βλεννοεκκριτικό μονόστιβο κυλινδρικό επιθήλιο του τραχήλου). Η κυτταρολογική εξέταση είναι μια μη επεμβατική μέθοδος υπεύθυνη για την ανεύρεση προκαρκινικών αλλοιώσεων στον τράχηλο. Η εξέταση του τραχηλικού επιχρίσματος στηρίζεται στην ανίχνευση ανώμαλων πυρήνων. Τέλος η κυτταρολογική εξέταση δεν βοηθά στην εξεύρεση διηθητικού καρκινώματος, η διάγνωση αυτού στον τράχηλο γίνεται με ιστολογική εξέταση βιοψιών από τις ύποπτες περιοχές. Μορφολογικές ανωμαλίες σε τραχηλικά επιχρίσματα που μπορεί να μας οδηγήσουν στην λήψη βιοψίας είναι: 1. Ανωμαλίες στο μέγεθος, τον αριθμό και την μορφή των πυρήνιων 2.δυσανάλογη πυρηνική διόγκωση 3.παρουσία πολυπύρηνων κυττάρων 4.υπερχρωμασία και 5. Ακανόνιστη πύκνωση χρωματίνης.

3.1.2 Ανοσοϊστοχημεία

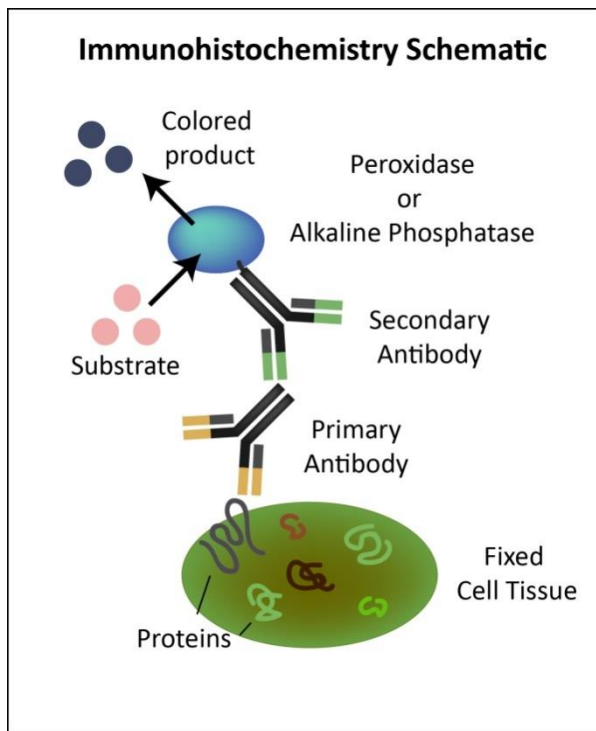
Η μέθοδος της ανοσοϊστοχημείας είναι ένα από τα πιο σημαντικά «εργαλεία» διάγνωσης για τον Παθολογοανατόμο, δεδομένου ότι έχει ευρεία διάγνωση των νεοπλασιών αλλά και στην παθογένεσή τους, στον καθορισμό υποτύπων στους όγκους (καρκινώματα, λεμφώματα) καθώς και στην ανάδειξη προγνωστικών δεικτών που βοηθούν σε στοχευμένη θεραπεία και ανταπόκριση σε αυτή. Η ανοσοϊστοχημεία

(immunohistochemistry) και ανοσοκυτταροχημεία (immunocytochemistry) αποτελούν δύο είδη εργαστηριακών τεχνικών που χρησιμοποιούνται στην έρευνα και στη διάγνωση και αποτελούν μέρος μιας ευρύτερης ομάδας μεθόδων. Συνδυάζουν τη βιοχημεία με την ανοσοβιολογία και την ιστολογία – κυτταρολογία. Χαρακτηρίζονται από τον μεγάλο βαθμό ακρίβειας και ειδικότητας για μεγάλο αριθμό αντιγόνων των ιστών και των κυττάρων. Η ανοσοϊστοχημεία αποτελεί μια τεχνική κατά την οποία αναγνωρίζονται φυσιολογικά ή παθολογικά συστατικά των κυττάρων και των ιστών μέσω της χρήσης ειδικών αντισωμάτων εναντίον αντιγόνων-στόχων. Ένα αντίσωμα κατευθύνεται προς ένα ειδικό αντιγόνο – στόχο και μια βιοχημική αντίδραση λαμβάνει χώρα για να καταστήσει ορατό το σύμπλεγμα που δημιουργείται. Το αποτέλεσμα της εφαρμογής των μεθόδων αυτών γίνεται αντιληπτό μέσω των ανοσοσημασμένων (αντισώματα συνδεδεμένα με φθορίζουσες ουσίες, ένζυμα, ραδιοϊσότοπα) αντισωμάτων, που τελικά κάνουν ορατό το σύμπλεγμα. Η μέθοδος βασίζεται στην χρήση ειδικών αντισωμάτων με τα οποία, λόγω και της μεγάλης ειδικότητας στη σύνδεση αντιγόνου – αντισώματος, καθίσταται δυνατός ο εντοπισμός του αντιγόνου σε επίπεδο ιστού. Στην ομάδα ενζύμων που χρησιμοποιήθηκαν για αυτό το σκοπό περιλαμβάνονται η υπεροξειδάση, η αλκαλική φωσφατάση.

Επιπροσθέτως οι ανοσολογικές μέθοδοι εφαρμόστηκαν σε ιστολογικές τομές από κονδυλώματα ή αλλοιώσεις CIN. Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι να αξιολογήσει την ανοσοϊστοχημική έκφραση των L1 και L2 σε συσχέτισμό με τον βαθμό της βλάβης. . Οι πρωτεΐνες καψιδίου HPV εκφράζονται σχεδόν αποκλειστικά σε LSIL / CIN1 και σπάνια σε HSIL / CIN 2. Η τεχνική βασίζεται στην ικανότητα ενός αντισώματος να εντοπίζει και να συνδέεται με το αντίστοιχο αντιγόνο του ιστού. Στην συνέχεια το αντίσωμα σημαίνεται με το κατάλληλο δευτερογενές αντίσωμα, ενώ η παρουσία ενζύμου επιτρέπει την λειτουργία του χρωμογόνου, καθιστώντας το σύμπλεγμα Αντιγόνου – Αντισώματος ορατό.

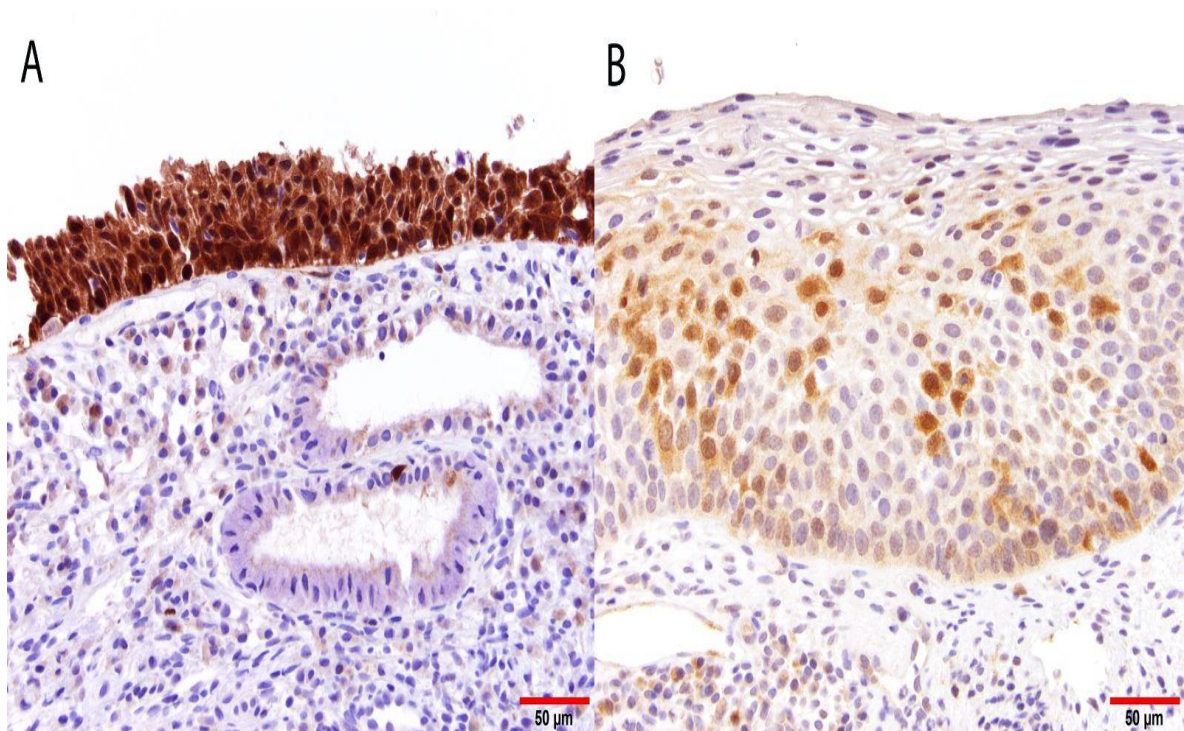
Ουσιαστικά χρησιμοποιούνται αντισώματα anti papilloma τα οποία αντιδρούν με τα αντιγόνα papilloma των ιστών. Έπειτα χρωματίζονται με σημασμένη ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη. Η σήμανση θα γίνει είτε με φθορίζουσα χρωστική(ανοσοφθορισμός) είτε με αλκαλική φωσφατάση ή υπεροξειδάση. Τέλος η σύνδεση αντιγόνου αντισώματος θα ελεγχτεί με μικροσκόπιο οπτικό, φθορίζον ή ηλεκτρονικό ανάλογα με την σήμανση που θα χρησιμοποιηθεί.

Εικόνα 24

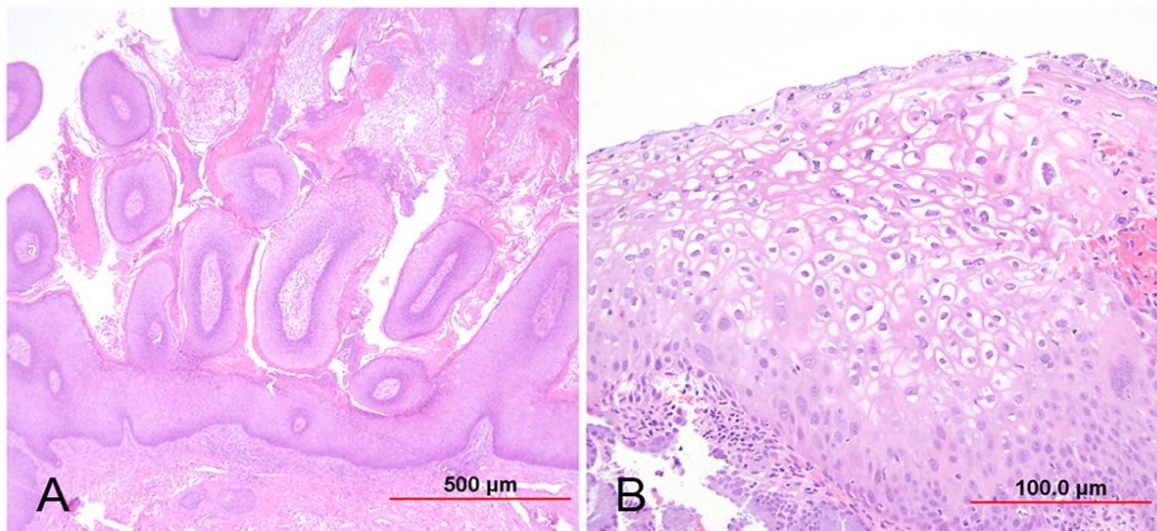


Πηγή <https://rockland-inc.com/ihc-products.aspx>

Εικόνα 25



Εικόνα 26



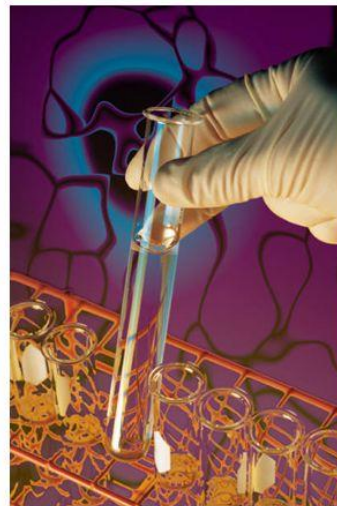
3.2 Μοριακές τεχνικές

Εικόνα 27

HPV- DNA testing

Currently the most widely used HPV testing methods are based on the detection of HPV DNA and include:

- polymerase chain reaction (PCR)-based methods
- nucleic acid hybridization assays with signal amplification.



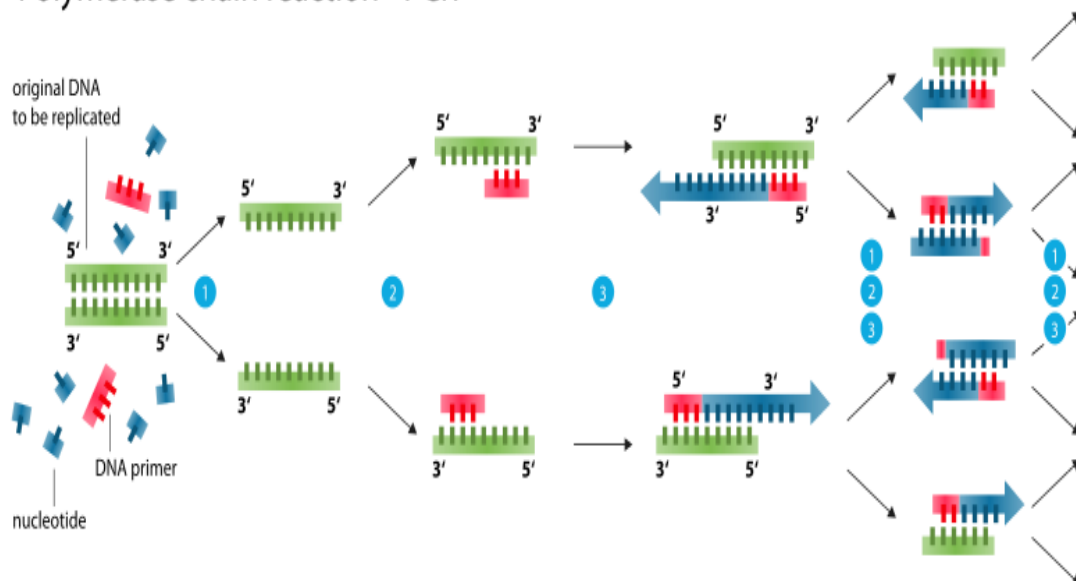
3.2.1 PCR

Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (polymerase chain reaction- PCR) είναι μέθοδος κατα την οποία δίνεται η δυνατότητα πολλαπλασιασμού μιας συγκεκριμένης αλληλουχίας βάσεων DNA που υπάρχει σε πολύ μικρή ποσότητα. Με αυτή την τεχνική επιτυγχάνεται ο πολλαπλασιασμός του επιλεγμένου τμήματος DNA σε πολλά αντίγραφα του μέσα από επαναλαμβανόμενους κύκλους σύνθεσης του γενετικού υλικού. Για την έναρξη του πολλαπλασιασμού χρησιμοποιείται ένα ζεύγος εκκινητών (primers) τα οποία είναι συνθετικά ολιγονουκλεοτίδια που προσκολλώνται στις ακρες του επιλεγμένου τμήματος. Τέλος η μέθοδος ολοκληρώνεται με την DNA πολυμεράση η οποία οδηγεί σε τερματισμό των επαναλαμβανόμενων κύκλων σύνθεσης του γενετικού υλικού.

Τελευταία χρησιμοποιείται η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) με πολύ μεγάλη επιτυχία. Με την μέθοδο αυτή έχει επιτευχθεί η ταυτοποίηση 25 γονότυπων (χαμηλού και υψηλού κινδύνου) σε βιοψίες και σε ξέσματα τράχηλου. Η διαδικασία που θα ακολουθηθεί είναι αρχικά να διεξαχθεί screening του HPV DNA και έπειτα ταυτοποίηση των ιών. Επιπροσθέτως η ενίσχυση του DNA του ιού με την μέθοδο PCR μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ποικιλία εκκινητών ώστε να καταφέρουμε να ενισχύσουμε οποιοδήποτε υποτύπο. Οι τεχνικές με βάση την PCR είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες, ειδικές και χρησιμοποιούνται ευρέως, μπορεί να εφαρμοστεί με επιτυχία στην ανίχνευση και τον προσδιορισμό γονότυπου του HPV.

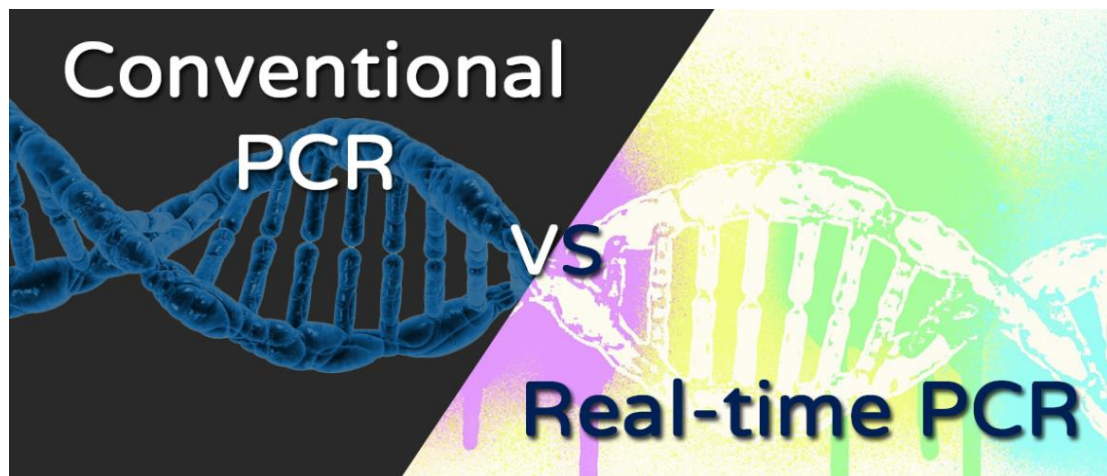
Εικόνα 28

Polymerase chain reaction - PCR



3.2.2 Real-time PCR

Εικόνα 29



PCR σε πραγματικό χρόνο αυτή η δοκιμασία είναι ένα αξιόπιστο, ευαίσθητο και ειδικό διαγνωστικό εργαλείο για την ανίχνευση και τον προσδιορισμό των στοχευόμενων γονότυπων HPV σε δείγματα ιστών και σε κυτταρικά δείγματα.

Τα πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου είναι: (i) ικανότητα ανίχνευσης ικού φορτίου, (ii) με τη χρήση διαφορετικών φθοριοχρωμάτων που εκπέμπουν φθορισμό, καθώς προχωρά η αντίδραση PCR, οι αντιδράσεις μπορούν να διεξαχθούν σε πολλαπλάσια και μπορούν να ενισχύσουν διαφορετικούς στόχους νουκλεϊκού οξέος. (iii) τα νουκλεϊνικά οξέα μπορούν να ανιχνευθούν ακόμη και σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις, και τέλος, (iv) είναι εξαιρετικά αναπαραγωγίμο, γρήγορο και εφαρμόσιμο σε κλινικά δείγματα.

Είναι μια ακριβής μέθοδος εκτίμησης του ικού φορτίου, ενώ ελέγχει για παραλλαγές στο κυτταρικό δείγμα με ποσοτικοποίηση ενός πυρηνικού γονιδίου.



Traditional PCR vs. real time PCR

Traditional PCR methods is use gel electrophoresis for the detection of PCR amplification in the final phase or at **end-point** of the PCR reaction.

real time PCR allows for the detection of PCR product (DNA)**during** the early phases of the reaction.

3.2.3Hybrid Capture

Υβριδικές δοκιμασίες καταγραφής

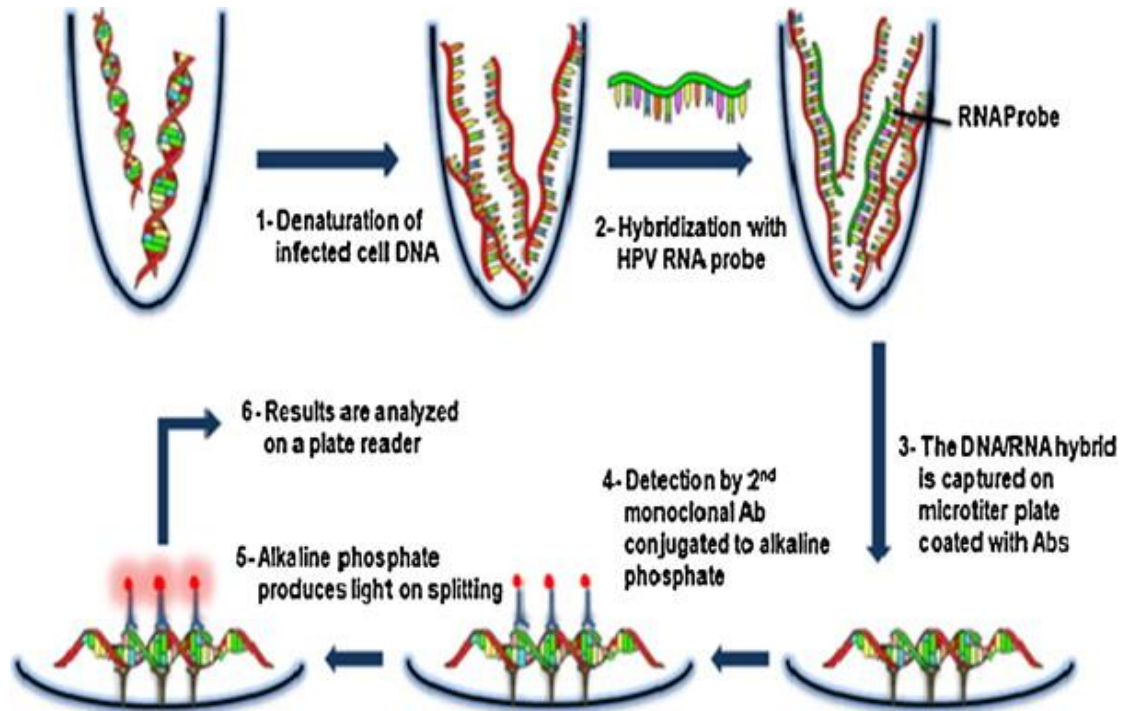
Ο προσδιορισμός υβριδικής καταγραφής βασίζεται σε διάλυμα συμπληρωματικών ανιχνευτών συνθετικού RNA στην γονιδιωματική αλληλουχία υψηλού κινδύνου(τύποι 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, και 68) και 5 τύπους HPV χαμηλού κινδύνου (6, 11, 42, 43, 44).

Ο ανιχνευτής (probe: είναι σημασμένη γνωστή αλληλουχία νουκλεοτιδίων DNA και RNA, που χρησιμοποιείται για την ανεύρεση και τον διαχωρισμό μιας συμπληρωματικής αλληλουχίας που βρίσκεται ανάμεσα σε ένα μείγμα πολλών τμημάτων DNA και RNA) "Α" έχει ανιχνευτές RNA για την ανεύρεση τύπων HPV χαμηλού κινδύνου ενώ ο ανιχνευτής "Β" διαθέτει RNA ανιχνευτές για την ανίχνευση των τύπων HPV υψηλού κινδύνου, σε δυο ξεχωριστές αντιδράσεις. Ειδικά υβρίδια HPV DNA-RNA σχηματίζονται σε διάλυμα και στη συνέχεια συλλαμβάνονται από αντισώματα συνδεδεμένα με τα βοθρία μιας πλάκας μικροτιτλοδότησης που αναγνωρίζουν ειδικά υβρίδια HPV DNA-RNA. Το ακινητοποιημένα υβρίδια ανιχνεύονται με μια σειρά αντιδράσεων που παράγουν ένα προϊόν φωταύγειας που μπορεί να είναι μετρούμενο σε ένα φωτόμετρο. Η ένταση της εκπομπής φωτός, είναι ανάλογη με την ποσότητα του στοχευόμενου DNA που υπάρχει στο δείγμα, παρέχοντας μια ημιποσοτική μέτρηση ιικού φορτίου .

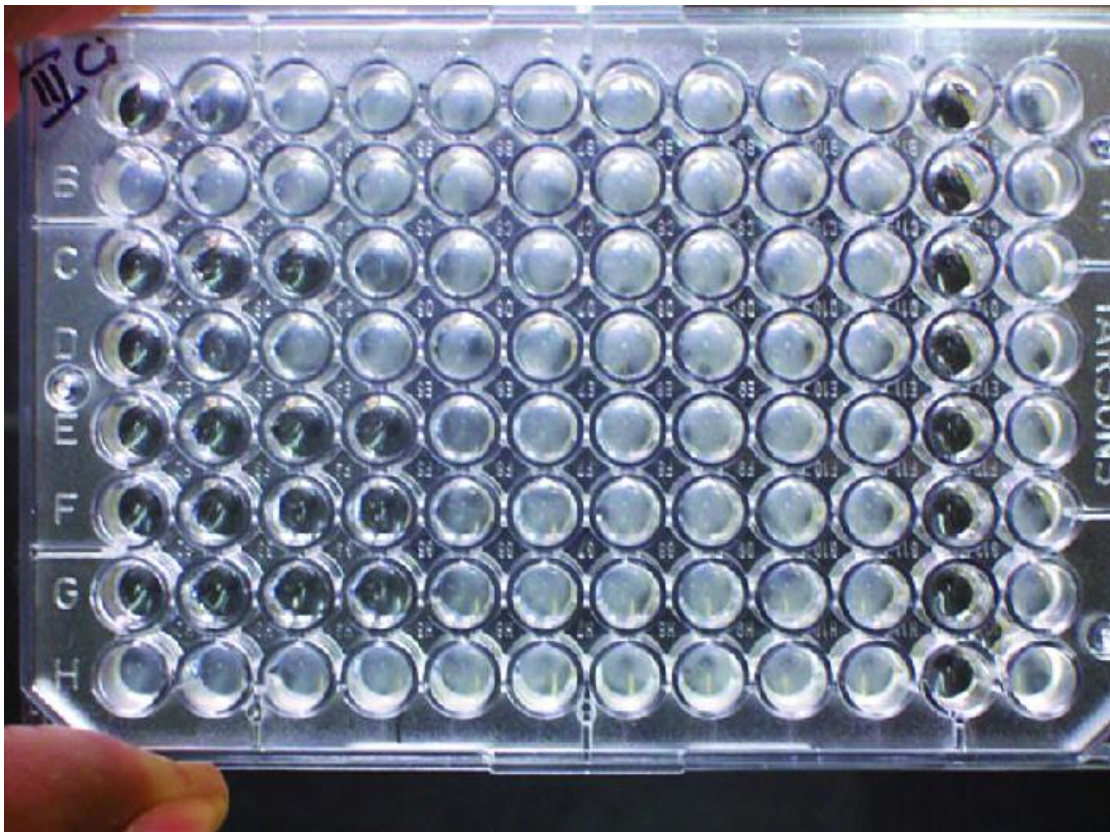
Η δοκιμασία Hybrid Capture είναι επί του παρόντος διαθέσιμη σε μορφή μικροπλάκας 96 φρεατίων, είναι εύκολο να εκτελεστεί σε κλινικά περιβάλλοντα και είναι κατάλληλη για αυτοματοποίηση .Επιπλέον, ο προσδιορισμός της υβριδικής

καταγραφής δεν απαιτεί ειδικές εγκαταστάσεις για την αποφυγή της διασταυρούμενης μόλυνσης σε αντίθεση με τα πρωτόκολλα PCR.

Εικόνα 31



Εικόνα 32



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο Γενικά στοιχεία και εξέλιξη έρευνας του ιού

4. Γενικά στοιχεία

Η αποδοχή μιας επίσημης ταξινόμησης για την οικογένεια Papillomaviridae βασιζόμενη αποκλειστικά στη σχετικότητα της αλληλουχίας DNA επιτεύχθηκε μέχρι το 2003. Ήδη από το τέλος της δεκαετίας του 1960 αναγνωρίστηκε ότι ο ιός προσβάλλει διαφορετικές ανατομικές θέσεις του σώματος επομένως οδηγεί σε διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις. . Ο ιός ανθρώπινου θηλώματος (HPV) είναι ένας σεξουαλικά μεταδιδόμενος ιός υπεύθυνος για την ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, του καρκίνου του πρωκτού, του καρκίνου του λάρυγγα, καθώς και των κονδυλωμάτων της γεννητικής περιοχής. Ο ρυθμός απομόνωσης και χαρακτηρισμού των νέων τύπων ιού θηλώματος εξαρτιόταν σε μεγάλο βαθμό από την ανάπτυξη νέων εργαστηριακών τεχνικών. Η εισαγωγή κάθε νέας τεχνικής οδήγησε σε μια σταδιακή αύξηση στον αριθμό των νέων στελεχών. Επομένως τα δεδομένα που υπάρχουν μέχρι σήμερα είναι ότι έχουν ανακαλυφθεί τουλάχιστον 200 υπότυποι HPV και έχουν αναλυθεί οι αλληλουχίες του γονιδιώματος σε 100 περίπου από αυτούς. Η αναγνώριση ενός ιικού παράγοντα όπως ο HPV ως κύρια αιτία των ασθενειών συνεπάγεται ότι τα προληπτικά εμβόλια ή οι παρεμβάσεις κατά του ιικού παράγοντα πρέπει να αποτρέπουν την (τις) ασθένεια (-ες) που προκαλεί. Ένα σημαντικό επίκεντρο της τρέχουσας έρευνας HPV είναι η παρεμπόδιση του ιού να εισέλθει σε κύτταρο και να μεταφέρει το γενετικό του υλικό στον πυρήνα, εμποδίζοντας έτσι την ανάπτυξη καρκίνου. Παρόλο που τα διαθέσιμα εμβόλια HPV είναι εξαιρετικά επιτυχημένα, έχουν εντοπιστεί περίπου 15 επιπλέον HPV που προκαλούν καρκίνο και δεν προστατεύονται από τα εμβόλια. Ως εκ τούτου, περίπου 150.000 περιπτώσεις καρκίνου δεν θα προληφθούν ετησίως με τα τρέχοντα εμβόλια. Οι ερευνητικές προσπάθειες που επικεντρώνονται στη βασική κυτταρική βιολογία της μόλυνσης από τον ιό HPV έχουν ως στόχο τον εντοπισμό κοινών μολυσματικών στοιχείων που μπορεί να οδηγήσουν σε φθηνά εμβόλια ή αντι-ικά για να αποτρέψουν τη μόλυνση από τους περισσότερους αν όχι όλους τους ιούς HPV.

4.1 Τρόποι πρόληψης κατά του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων

Έχει σαφώς αποδειχθεί ότι οι σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις από ιό ανθρώπινου θηλώματος (HPV) αποτελούν τη βασική αιτία των κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και συμβάλλουν στην ανάπτυξη άλλων τύπων καρκίνων του ανοσοποιητικού συστήματος. Υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος μόλυνσης από HPV με αυξανόμενο αριθμό σεξουαλικών εταίρων. Τα μέτρα αγωγής υγείας που στοχεύουν στη βελτίωση της χρήσης των προφυλακτικών, στη μείωση του αριθμού των σεξουαλικών εταίρων και στην προώθηση μαζικών προγραμμάτων ενημέρωσης του πληθυσμού για ασφαλέστερη

σεξουαλική επαφή έχουν χρησιμοποιηθεί με στόχο τη μείωση της μετάδοσης του HPV. Η χρήση προφυλακτικού δεν εκμηδενίζει την μετάδοση του ιού καθώς ο HPV προσβάλλει και την περιγεννητική περιοχή ωστόσο συμβάλλει σε μεγάλο βαθμό στην μείωση της εξάπλωσης του.

Επιπλέον πολύ σημαντική μέθοδος πρόληψης αποτελεί το τεστ Παπανικολάου (ή Pap smear) εξετάζει τις προκαρκινικές τραχηλικές βλάβες και τον καρκίνο πρώιμου σταδίου (κυτταρικές αλλαγές στον τράχηλο που μπορεί να οδηγήσουν σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας αν δεν αντιμετωπιστούν κατάλληλα). Εάν ο γυναικολόγος διαπιστώσει τυχόν μη φυσιολογικά αποτελέσματα από τη δοκιμασία εξέτασης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, πρέπει να τεθεί η ασθενής σε συνεχή παρακολούθηση σε περίπτωση που χρειαστεί θεραπεία ή περαιτέρω εξετάσεις. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας μπορεί επίσης να προληφθεί ή να βρεθεί έγκαιρα μέσω της τακτικής εξέτασης test PAP.

Εξίσου σημαντική είναι και η δοκιμή HPV η οποία αναζητά τον ιό που μπορεί να προκαλέσει αυτές τις κυτταρικές αλλοιώσεις καθώς μπορεί να εντοπίσει υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας προγενέστερα από τα τεστ Παπανικολάου με αποδεκτά ποσοστά εξειδίκευσης. Η δοκιμή HPV DNA ανιχνεύει μόνο τους τύπους HPV υψηλού κινδύνου και έχει μεγαλύτερη παραγωγικότητα από την κυτταρολογική. Η δοκιμή HPV είναι υβριδισμός διαλύματος που έχει την ικανότητα να ενισχύει το σήμα DNA σε 13 τύπους HPV υψηλού κινδύνου. Πρέπει να διεξάγεται μόνο σε γυναίκες ηλικίας 30 ετών και άνω επειδή οι γυναίκες ηλικίας κάτω των 30 ετών έχουν υψηλότερες πιθανότητες παροδικής μόλυνσης και χαμηλότερες υποκείμενων βλαβών υψηλού βαθμού. Επομένως, σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 30 ετών μπορεί να οδηγήσει σε περιττή αξιολόγηση.

Εικόνα 33

[HPV PREVENTION]

ABSTINENCE: The only 100 percent effective way to prevent HPV transmission is abstinence from any sexual contact, including oral, anal, and vaginal sex

GET TESTED: It's important for women to have regular check-ups, which include Pap smears to look for cervical cancer in its earliest stages

GET VACCINATED: The FDA has approved two vaccines (Cervarix and Gardasil) to protect females against the types of HPV that cause most cervical cancers. Gardasil also protects males against genital warts however the vaccine does not protect all types of HPV.

USE CONDOMS: If you are sexually active, using a condom can help lower the risk of HPV transmission.



Sources: <http://www.everydayhealth.com/sexual-health-pictures/ways-to-prevent-hpv-0117.aspx#05>

Τα εμβόλια προστατεύουν από τους τύπους του ιού ανθρώπινου θηλώματος (HPV) που προκαλούν συχνότερα κολπικές αιμορραγίες και πρωκτικούς καρκίνους, καθώς και τους τύπους HPV που προκαλούν τα περισσότερα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων. Αυτοί που προκαλούν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας θεωρούνται τύποι υψηλού κινδύνου και εκείνοι που προκαλούν κονδυλώματα γεννητικών οργάνων θεωρούνται τύποι χαμηλού κινδύνου. Αυτή τη στιγμή, το εμβόλιο HPV δεν έχει αποδειχθεί ότι εμποδίζει τους προκαρκινικές καταστάσεις και καρκίνους σε άλλες περιοχές του σώματος, όπως το πέος ή το στοματοφάρυγγα, αν και το εμβόλιο προστατεύει από τους τύπους HPV που απαντώνται συχνότερα σε αυτούς τους τύπους καρκίνου. Πιο πρόσφατα, προφυλακτικά εμβόλια HPV έχουν αναπτυχθεί με στόχο τη μείωση του πλήθους των ασθενειών που σχετίζονται με τον HPV των γεννητικών οργάνων. Έχουν αναπτυχθεί δύο εμβόλια: Gardasil, ένα τετραδύναμο εμβόλιο που στοχεύει τον HPV-6, -11, -16 και -18 και το Cervarix, ένα δισθενές εμβόλιο που στοχεύει τους HPV-16 και -18. Οι HPV-16 και -18 συνδέονται συχνότερα με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Σε κλινικές δοκιμές, ο εμβολιασμός κατά του HPV έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλής, ανοσογόνος και εξαιρετικά αποτελεσματικός έναντι ειδικής για τον τύπο HPV λοίμωξης. Τα δεδομένα πρόβλεψης δείχνουν επίσης ότι η εφαρμογή του εμβολιασμού κατά του HPV στο πλαίσιο ενός εθνικού προγράμματος προσυμπτωματικού ελέγχου είναι πιθανό να είναι οικονομικά αποδοτικό σε σχέση με την τρέχουσα κλινική πρακτική. Μια αξιοσημείωτη διαφορά είναι ότι το τετραδύναμο εμβόλιο Gardasil εγκρίθηκε πρόσφατα για χρήση σε αγόρια και νέους άνδρες για να μειώσει την εξάπλωση των κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων. Ωστόσο ο εμβολιασμός δεν αντικαθιστά τον συστηματικό έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας με τα τεστ Παπανικολάου, καθώς τα εμβόλια δεν προστατεύουν από όλους τους τύπους HPV.

Οι περιορισμοί των εμβολίων περιλαμβάνουν μειωμένη αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της νόσου του τραχήλου της μήτρας σε γυναίκες που ήταν ήδη οροθετικές κατά του HPV τη στιγμή της χορήγησης. Επομένως, είναι βέλτιστο να χορηγηθεί το εμβόλιο πριν από τη σεξουαλική επαφή άρα και πιθανή εμφάνισή του ιού. Οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς μπορεί επίσης να εμφανίσουν μειωμένη ανταπόκριση τόσο στο Gardasil όσο και στο Cervarix. Η ασφάλεια δεν έχει τεκμηριωθεί σε έγκυες γυναίκες. Ως εκ τούτου, το εμβόλιο δεν συνιστάται προς το παρόν για χρήση σε αυτόν τον πληθυσμό.

Εικόνα 34



Εικόνα 35

HPV vaccine options

Vaccine ▼	Who is it for?	How many doses?	What infections does it prevent?
Cervarix	Girls 9 to 26 years of age.	3	HPV types 16 and 18 (which cause cancer).
Gardasil	Girls and boys 9 to 26 years of age.	3	HPV types 6, 11 (which cause genital warts), and HPV 16 and 18 (which cause cancer).

4.2 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Υπάρχουν πολλές εναλλακτικές λύσεις για τη θεραπεία των κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων, αλλά καμία δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι εξαιρετικά αποτελεσματική ή για να μειώσει τη μετάδοση της νόσου. Οι περισσότερες έχουν σχεδιαστεί για να εξαλείψουν τις επιφανειακές αλλοιώσεις, όχι για να θεραπεύσουν την ίδια τη μόλυνση. Δεν υπάρχει θεραπεία για τον ίδιο τον ιό. Ωστόσο, υπάρχουν θεραπείες για τα προβλήματα υγείας που μπορεί να προκαλέσει ο HPV. Αυτό οδηγεί σε ένα σχετικά υψηλό ποσοστό υποτροπής και στην ανάγκη για εναλλακτική θεραπεία. Η επιλογή της θεραπείας μπορεί να εξαρτάται από πολλούς παράγοντες,

συμπεριλαμβανομένου του μεγέθους, του αριθμού και της θέσης ή της μορφολογίας των κονδυλωμάτων κόστος και το προφίλ παρενεργειών.

Σε άτομα που διαθέτουν ένα ισχυρό ανοσοποιητικό σύστημα εάν μολυνθούν από τον ιό και δημιουργηθούν βλάβες όπως οι δερματικές μυρμηκίες, τότε αυτές εξαφανίζονται αυτόματα έπειτα από κάποιο διάστημα. Σε περίπτωση που ο ιός έχει δημιουργήσει αλλοιώσεις όπως τα γεννητικά κονδυλώματα τότε

ο ασθενής λαμβάνει μια θεραπεία με τοπική χρήση στην βλάβη. Δηλαδή θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί podofilox για περίπου 4 εβδομάδες. Καταστρέφει τον ιστό των κονδυλωμάτων. Οι έρευνες δείχνουν ότι περίπου το 45% έως 90% των κονδυλωμάτων εκκαθαρίζονται, αλλά μερικές φορές τα κονδυλώματα επανέρχονται. Αλλά και το Imiquimod που ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενή και καταπολεμά τον ιό. Συχνά καθαρίζει τα κονδυλώματα, αλλά όχι πάντα μόνιμα. Είναι ανοσορρυθμιστές που ενεργοποιούν τα μονοκύτταρα μικροφάγα και προκαλούν απελευθέρωση της ιντερφερόνης α.

Εάν δεν υποχωρούν τα κονδυλώματα τότε άλλες επιλογές για την αφαίρεση των κονδυλωμάτων πρέπει να πραγματοποιούνται από ιατρό σε ιατρικό γραφείο ή νοσοκομείο. Μία τέτοια επιλογή είναι η τοπική ρητίνη ποδοφυλλίνης, η οποία έρχεται σε διάλυμα 10% έως 25%. Αποτελεί παράγοντα κατά του ιικού πολλαπλασιασμού. Δεν πρέπει να εφαρμόζεται περισσότερο από 0,5 mL ανά θεραπεία και το διάλυμα δεν πρέπει να έρχεται σε επαφή με ανοιχτό τραύμα, καθώς μπορεί να προκύψει συστηματική απορρόφηση που οδηγεί σε τοξικότητα. Το τριχλωροξικό οξύ (TCA) και το διχλωροξικό οξύ (BCA) 80% έως 90% Τα διαλύματα είναι καυστικά και καταστρέφουν τα κονδυλώματα με χημική πήξη πρωτεϊνών.

Η κρυοθεραπεία είναι μια θεραπεία που χρησιμοποιείται ευρέως σε πολλές χώρες, δεδομένου ότι είναι η μόνη διαθέσιμη επιλογή εκτός των χειρουργικών ρυθμίσεων λόγω της ευκολίας χρήσης της. Ωστόσο, είναι σημαντική η λήψη ιστολογικού δείγματος γιατί η διάγνωση και η απεικόνιση της βλάβης πρέπει να είναι βέβαιη πριν από τη χρήση της κρυοθεραπείας για την επίγνωση ύπαρξης διηθητικού καρκίνου. Η κρυοθεραπεία με χρήση υγρού αζώτου καταστρέφει τα κονδυλώματα μέσω θερμικά προκαλούμενης κυτταρόλυσης. Μπορεί να επαναληφθεί κάθε 1 έως 2 εβδομάδες.

Το πλεονέκτημα της χειρουργικής αφαίρεσης είναι ότι συνήθως εξαλείφει τα κονδυλώματα σε μία και μοναδική επίσκεψη και είναι πιο ευεργετικό για ασθενείς με πολυάριθμα κονδυλώματα σε μια μεγάλη περιοχή. Σημαντική για την θεραπεία κατά των θηλωμάτων επίσης είναι η διαδικασία ηλεκτροχειρουργικής εκτομής βρόχου (LEEP). Τα μη φυσιολογικά κύτταρα αφαιρούνται με ηλεκτρικό ρεύμα. Ο στόχος είναι να αφαιρεθούν όλα τα ανώμαλα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των περισσότερων ή όλων των κυττάρων με HPV. Ενώ παράλληλα και η Conization διαδικασία, γνωστή και ως βιοψία κώνου, αφαιρεί τις μη φυσιολογικές περιοχές

Η θεραπεία για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας περιλαμβάνει χημειοθεραπεία με επικουρική ακτινοθεραπεία. Αυτός ο τύπος θεραπείας πρέπει να εκτελείται από ιατρό σε παρακολουθούμενη κατάσταση λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με τη χορήγηση κυτταροτοξικών παραγόντων. Κάθε κύκλος χημειοθεραπείας / ακτινοβολίας μπορεί να διαρκέσει πολλές εβδομάδες και οι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν πολλούς κύκλους σε μια προσπάθεια να προκαλέσουν ύφεση.

Η θεραπεία για τον καρκίνο του πρωκτού περιλαμβάνει συνήθως αφαιρετικές τεχνικές, με ηλεκτροδιαβροχή, πήξη με υπέρυθρη ακτινοβολία ή με αφαίρεση με λέιζερ. Η εκτομή προορίζεται για εκείνες τις υψηλού βαθμού πρωκτικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (AIN) Έχουν υπάρξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα από

κλινικές δοκιμές με τη χρήση τοπικών θεραπειών για τη θεραπεία υψηλού βαθμού ΑΙΝ όπως 5-φθοροουρακίλη (5-FU), ιμικιμομίδη και τοπικήcidofovir. Τέλος η θεραπεία του καρκίνου του πέους γίνεται με ριζική βουβωνική λεμφαδενοεκτομή εάν μπορεί να επιλυθεί.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ελληνική βιβλιογραφία

Καλκάνη Μπουσιάκου, Ε. (2007). *Ιολογία*. Αθήνα: Εκδοτικός όμιλος ΊΩΝ.

Πόγγας, Ν. & Χαρβάλου, Α. (2011). *Ιατρική Μικροβιολογία*. Αθήνα: Οδυσσέας.

Greenwood, Slack, Peutherer, Barer, D. (2011). *Ιατρική Μικροβιολογία*. Μετάφραση από τα Αγγλικά από Σπανάκης, Πιπεράκη, Ν. Κύπρος: Broken Hill. (το πρωτότυπο έργο εκδόθηκε 2007).

Underwood J.C.E, S.S Cross. (2011). *Γενική και Συστηματική Παθολογική Ανατομική*. Μετάφραση από τα Αγγλικά από Σταθόπουλος, Ε. Αθήνα: Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιανου. (το πρωτότυπο έργο εκδόθηκε 2009).

Ξένη βιβλιογραφία

Graham, S. (2010). *Human papillomavirus: gene expression, regulation and prospects for novel diagnostic methods and antiviral therapies*. Διαθέσιμο σε: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21073310> (Ανακτήθηκε 18 Ιουλίου, 2018).

Stefănescu, B. (2007). *[Adenocarcinoma of the uterine cervix--risk factors]*. Διαθέσιμο σε: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17595861> (Ανακτήθηκε 24 Ιουλίου, 2018).

Aksoy, Gottschalk, Meneses, P. (2017). HPV entry into cells. Διαθέσιμο σε: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383574216301077> (Ανακτήθηκε 15 Ιουλίου, 2018).

Jenson, Ghim, Geyer, Sundberg, A. (2001). Human Papillomavirus and Skin Cancer. Διαθέσιμο σε: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15529060> (Ανακτήθηκε 19 Ιουλίου, 2018).

Stanley, M. (2006). Immune responses to human papillomavirus.. Διαθέσιμο σε: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16219398> (Ανακτήθηκε 25 Ιουλίου, 2018).

Giles, S. (2003). Transmission of HPV. Διαθέσιμο σε: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC155944/> (Ανακτήθηκε 14 Ιουνίου, 2018).

Amador-Molina, Alfredo et al. “Role of Innate Immunity against Human Papillomavirus (HPV) Infections and Effect of Adjuvants in Promoting Specific Immune Response.” *Viruses* 5.11 (2013): 2624–2642. PMC. Web. 5 Sept. 2018.

Centers for Disease Control and Prevention, (2018). Preventing HPV-Associated Cancers. Διαθέσιμο σε: https://www.cdc.gov/cancer/hpv/basic_info/prevention.htm (Ανακτήθηκε 1 Σεπτεμβρίου, 2018).

Stanley, M. (2007). Prevention strategies against the human papillomavirus: the effectiveness of vaccination.. Διαθέσιμο σε: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938013> (Ανακτήθηκε 8 Αυγούστου, 2018).

Jessica A. Marketta, Tomasz Z. Jodlowski, (2010). Prevention and Treatment of Human Papillomavirus Infections. Διαθέσιμο σε: <https://www.uspharmacist.com/article/prevention-and-treatment-of-human-papillomavirus-infections> (Ανακτήθηκε 2 Ιουλίου, 2018).

McGraw, Shaniqua L, and Jeanne M Ferrante, (2014). Update on prevention and screening of cervical cancer. Διαθέσιμο σε: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4129537/> (Ανακτήθηκε 1 Σεπτεμβρίου, 2018)

Stern PL, van der Burg SH, Hampson IN, Broker TR, Fiander A, Lacey CJ, Kitchener HC, Einstein MH., (2012). Therapy of human papillomavirus-related disease.. Διαθέσιμο σε: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23199967> (Ανακτήθηκε 30 Αυγούστου, 2018).

Lowy D, Solomon D, Hildesheim A, Schiller JT, Schiffman M., (2008). Human papillomavirus infection and the primary and secondary prevention of cervical cancer.. Διαθέσιμο σε: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18798536> (Ανακτήθηκε 10 Ιουλίου, 2018).

Broomall EM, Reynolds SM, Jacobson RM., (2010). Epidemiology, clinical manifestations, and recent advances in vaccination against human papillomavirus.. Διαθέσιμο σε: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20203463> (Ανακτήθηκε 30 Ιουνίου, 2018).

Tovar JM, Bazaldua OV, Vargas L, Reile E., (2008). Human papillomavirus, cervical cancer, and the vaccines.. Διαθέσιμο

σε: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18654072> (Ανακτήθηκε 24 Ιουλίου, 2018).

. Pinidis, Petros et al, (2016). Human Papilloma Virus' Life Cycle and Carcinogenesis. Διαθέσιμο

σε: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5394500/> (Ανακτήθηκε 8 Αυγούστου, 2018).

Heather A. Cubie, (2013). Diseases associated with human papillomavirus infection. Διαθέσιμο

σε: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682213003565> (Ανακτήθηκε 10 Ιουλίου, 2018).

Abreu, André L P et al., (2012). A review of methods for detect human Papillomavirus infection. Διαθέσιμο

σε: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3507852/> (Ανακτήθηκε 11 Ιουλίου, 2018).

Bonnez, W. (2009). Guide to genital HPV diseases and prevention. USA: Informa Healthcare.

Luisa Lina Villa , Lynette Denny, (2006). Methods for detection of HPV infection and its clinical utility. Διαθέσιμο σε: creening.iarc.fr/doc/HPV%20supplement%20-%20chapter%2007.pdf (Ανακτήθηκε 8 Αυγούστου, 2018).

Anne Skou Andersen, Anne Sophie Koldjær Slling, Therese Ovesen and Maria Rusan, (2014). The interplay between HPV and host immunity in head and neck squamous cell carcinoma. Διαθέσιμο

σε: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ijc.28411> (Ανακτήθηκε 30 Ιουνίου, 2018).