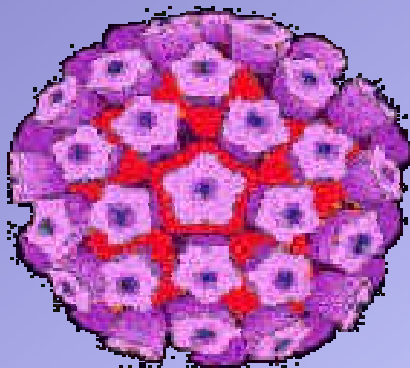


Papillomavirus



Giovanni Bracchitta

Caratteristiche del virus

Famiglia: *Papillomaviridae*

Genere: **Papillomavirus**

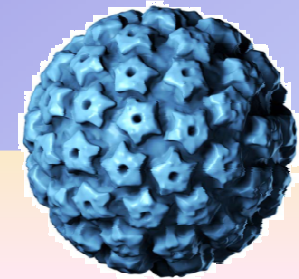
Genoma: dsDNA, circolare, 8.000 bp

Capside: icosaedrico, diametro 45-55 nm

Tropismo tissutale: cellule epiteliali

Virus specie specifici: uomo, bovini, cervi..

Caratteristiche del capside

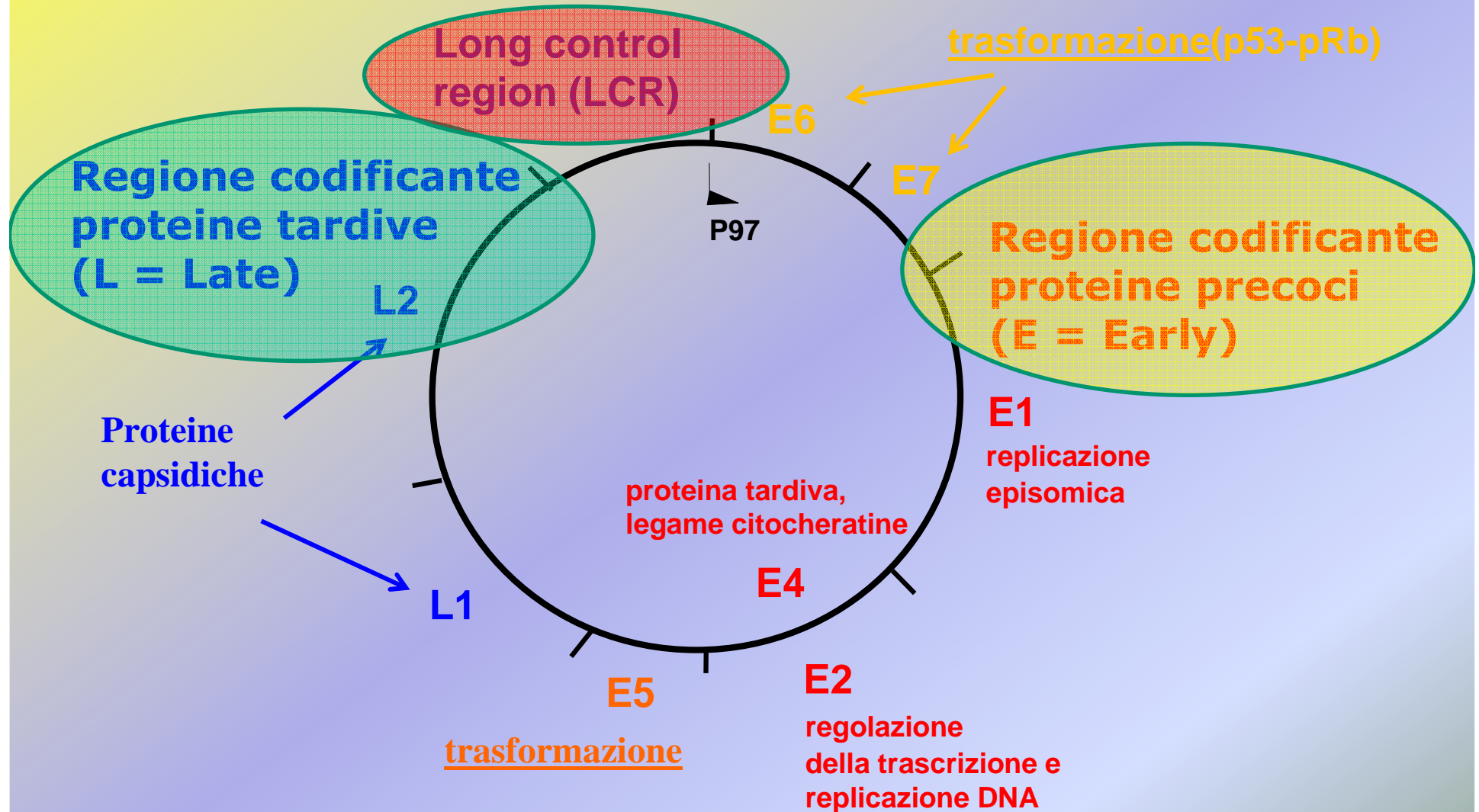


72 capsomeri : 60 esavalenti - 12 pentavalenti

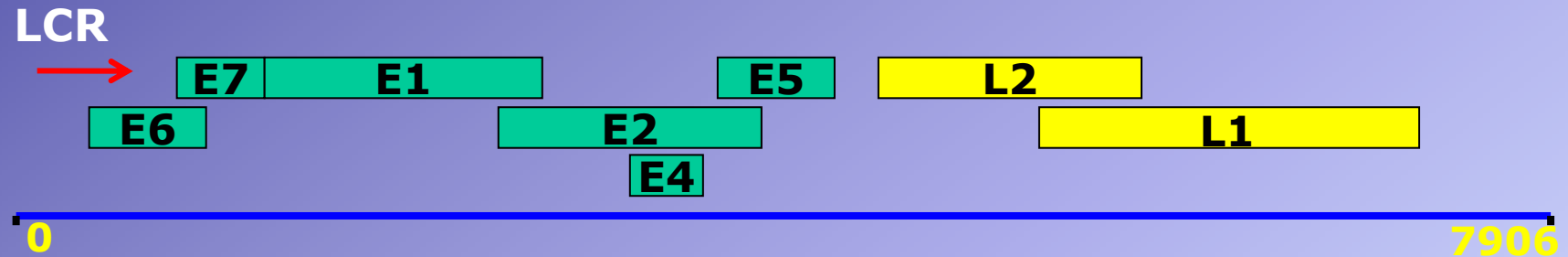
2 proteine strutturali:

- ☀ L1 - proteina capsidica maggiore peso molecolare di 55 kd rappresenta l'**80%** delle proteine capsidiche
- ☀ L2 - proteina capsidica minore peso molecolare di 70 kd rappresenta il restante **20%** delle proteine capsidiche

Organizzazione del genoma



Organizzazione del genoma e proteine virus indotte



- L1** Proteina capsidica maggiore (attacco alle cellule)
- L2** Proteina capsidica minore (efficienza assemblaggio)
- E1** Replicazione DNA virale, inizio sintesi del DNA
- E2** Replicazione DNA virale, controllo trascrizione
- E4** Legame citocheratine, alterazione del citoscheletro
- E5** Trasformazione cellulare (lega recettori EGF, PDGF)
- E6** Trasformazione cellulare (lega p53)
- E7** Trasformazione cellulare (lega pRb)

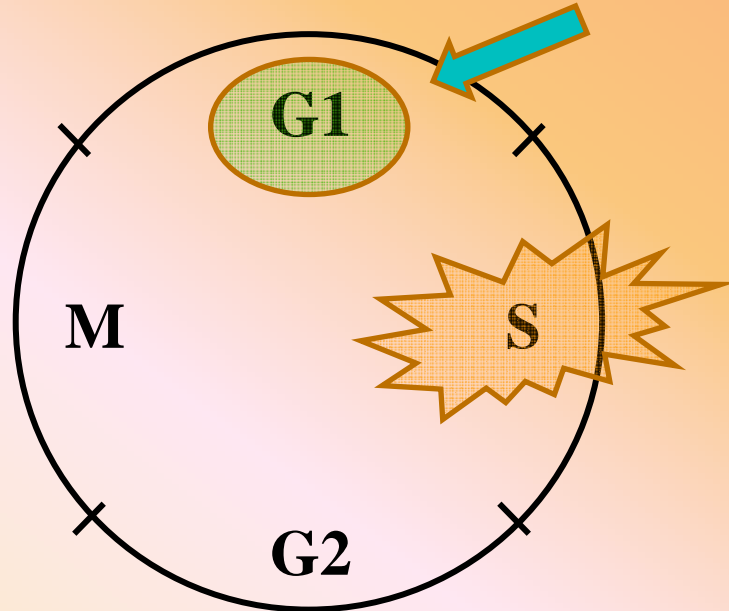
Interazione della proteina E6 di HPV con p53

Infezione virale
Danneggiamento DNA
Stress cellulare



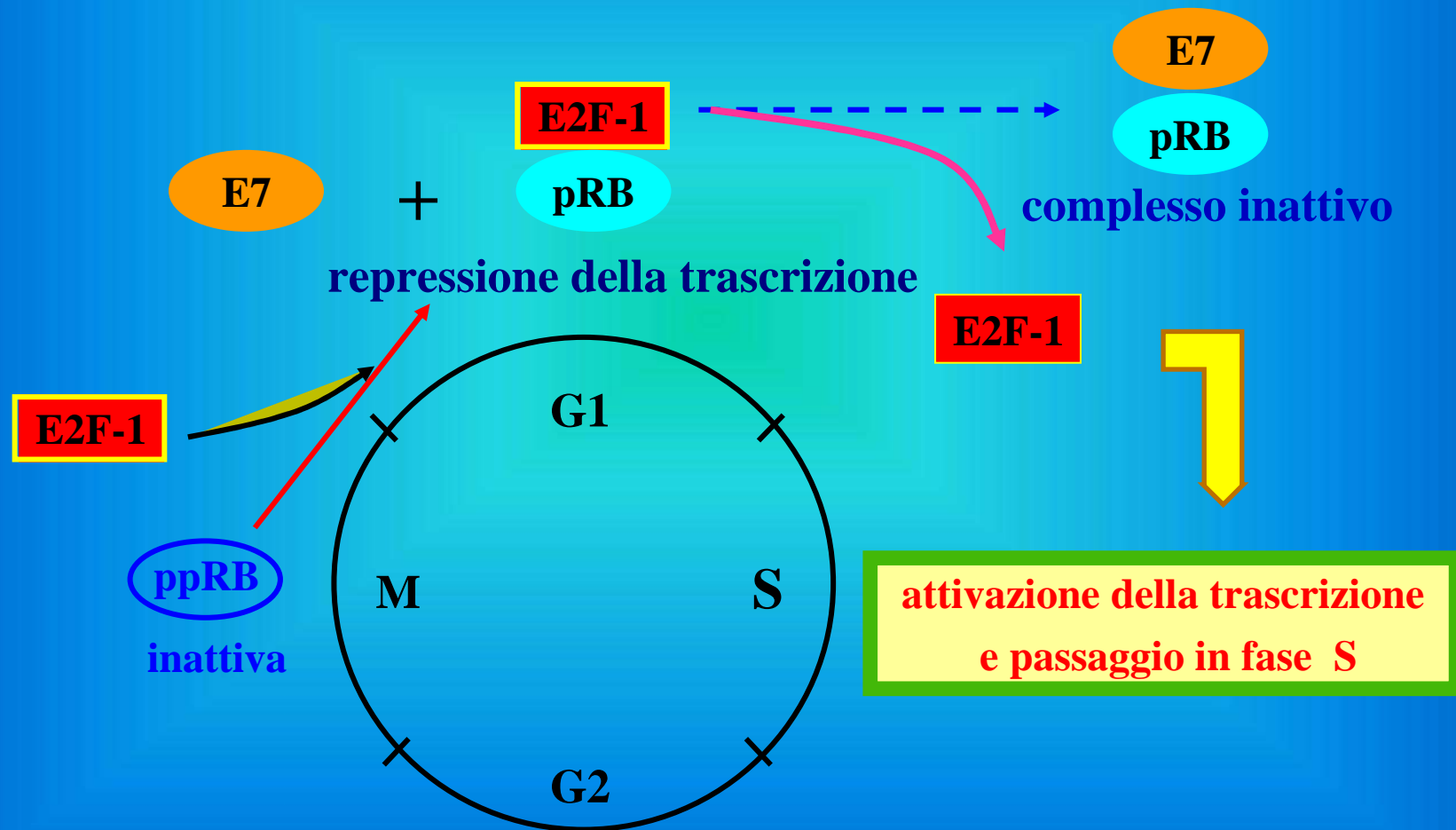
E6 HPV alto rischio
(lega e degrada p53 ubiquitino-dipendente)

P53 alti livelli
arresto del ciclo in G1

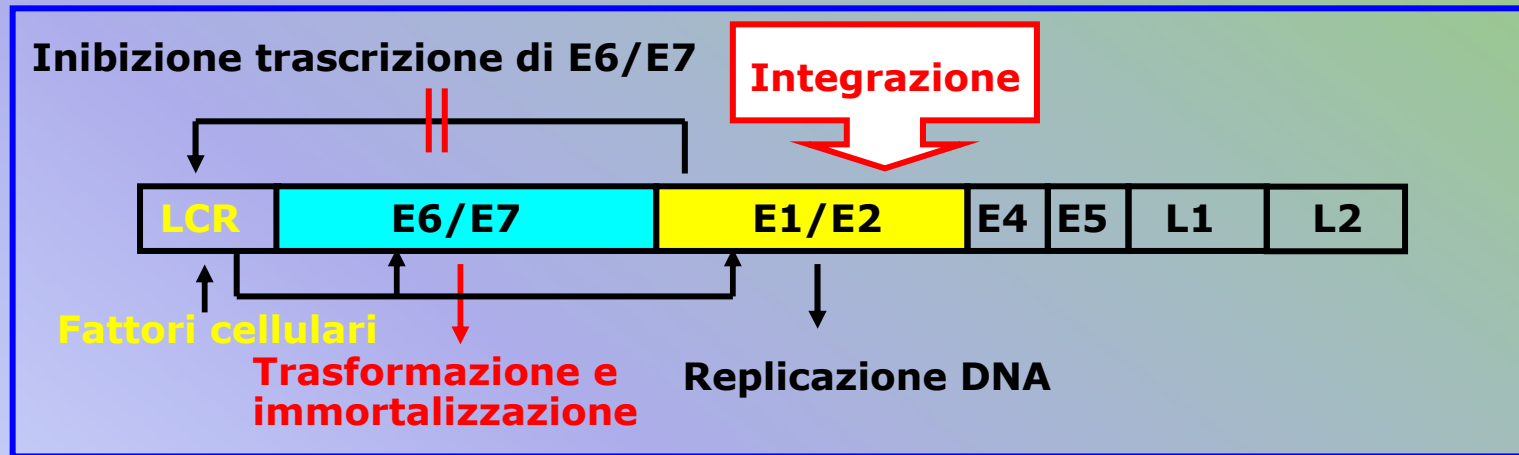


p53
bassi livelli
(passaggio in fase S
e accumulo
mutazioni)

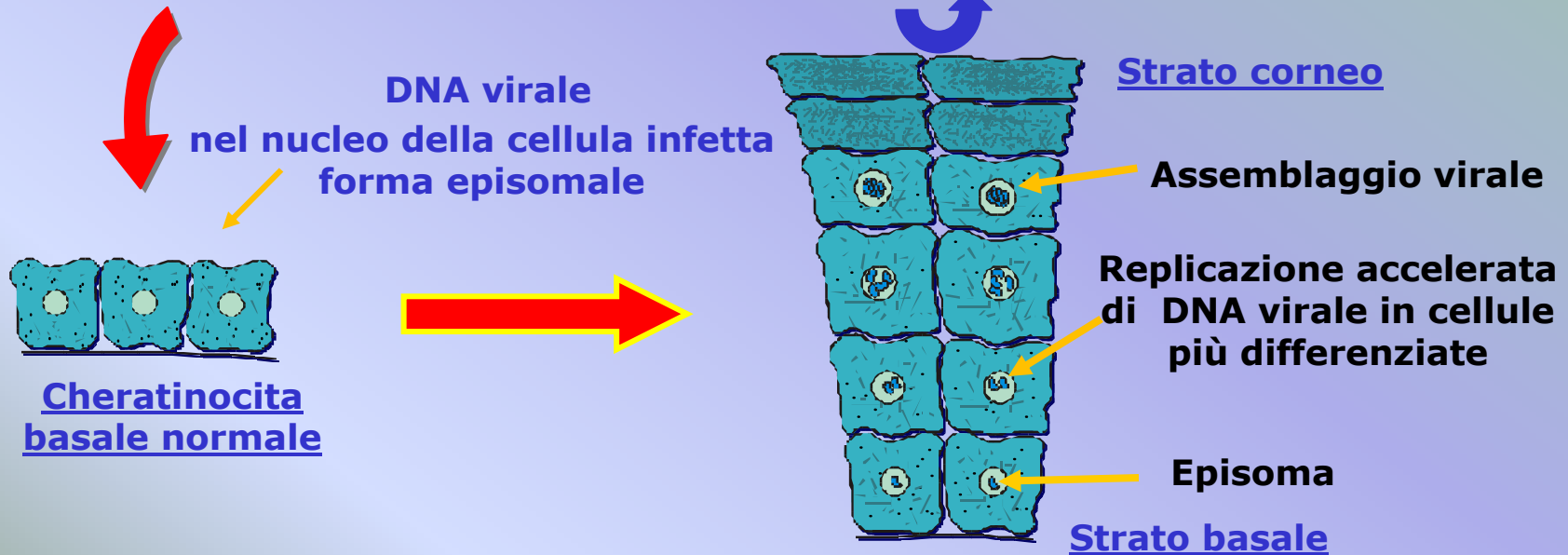
Interazione della proteina E7 di HPV con pRB



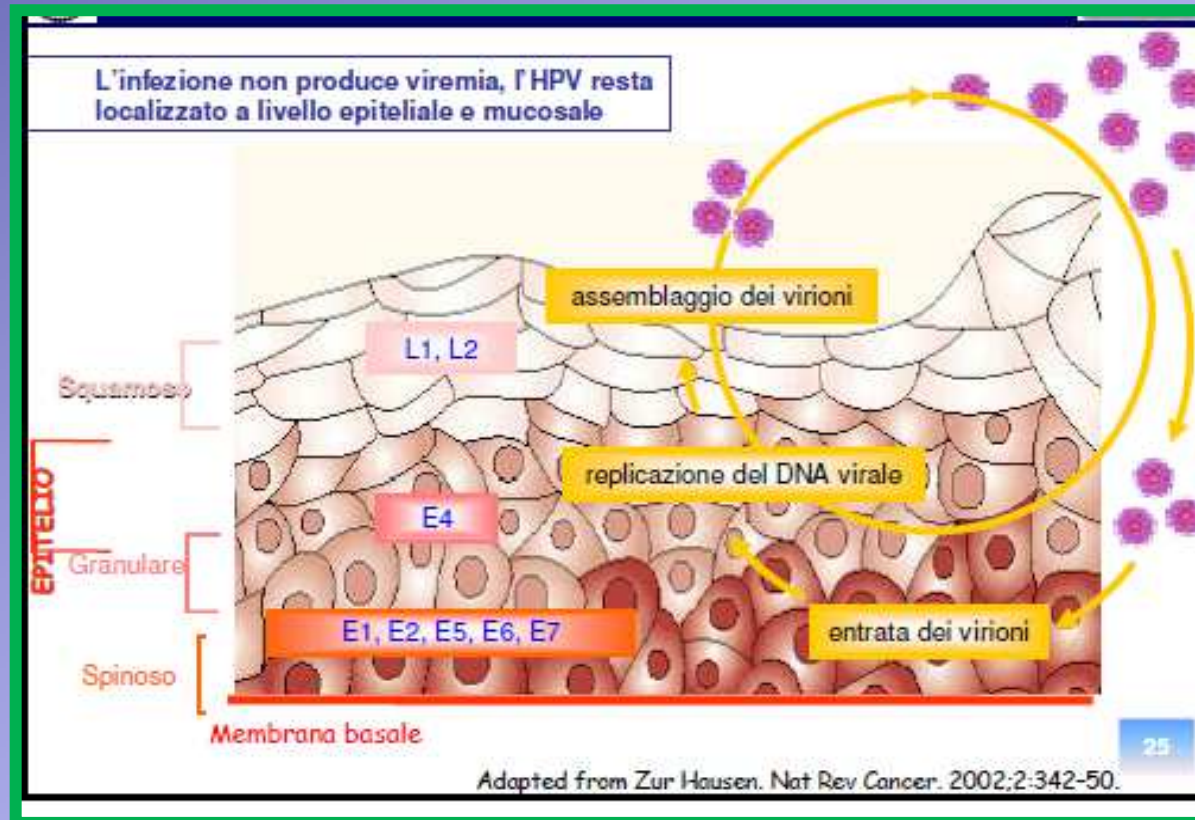
Infezione e trasformazione



Infezione



Espressione dei geni di HPV



Replicazione plasmidica: nelle cellule basali
Replicazione vegetativa: nelle cellule differenziate

Papillomavirus Umani (HPV): classificazione

Sono stati identificati circa 150 genotipi di HPV (35 genitali)

☀ Un nuovo isolato per essere classificato come nuovo genotipo di HPV deve avere una omologia inferiore al 90% nella sequenza nucleotidica della regione L1 rispetto alla sequenza corrispondente del genoma dei tipi conosciuti

☀ Un sottotipo è classificato come tale quando l'omologia è compresa tra 90% e 98% (tra 98% e 100% si parla di variante)

Associazione tra **lesioni cutanee** e genotipi di HPV

Verruche comuni, piane, plantari e palmari	1, 2, 3, 4, 7, 10, 26-29, 41, 48, 49, 75, 76, 77
Verruche in Epidermodisplasia verruciforme	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 46, 47
Carcinomi cutanei in epidermodisplasia verruciforme	5, 8, 14, 17, 20, 47
Carcinomi cutanei	16, 18 , 33, 34, 35, 41

Associazione tra **lesioni mucose** e genotipi di HPV

<p><u>VIE RESPIRATORIE:</u> Papillomi Ca. laringo-bronchiali</p>	<p>6, 11 16, 18</p>
<p><u>CONGIUNTIVA:</u> Papillomi</p>	<p>6, 11</p>
<p><u>CAVITA' ORALE:</u> Iperplasia epiteliale focale Ca. oro-faringei</p>	<p>13, 32 16, 18</p>
<p><u>TRATTO GENITALE:</u> Condilomi acuminati Condilomi piani Papulosi bowenoide Ca. vulvari, penieni, anali Ca. cervice uterina</p>	<p>6, 11 6, 11, 16, 18, 31 16 16, 18, 31, 33, 39, 40, 59, 68 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67, 68, 71, 74</p>



Lesione cutanea



Lesione mucosa



Epidermodisplasia verruciforme

Trasmissione

HPV cutanei

per contatto diretto o con superfici contaminate, autoinoculazione

HPV mucosi

regione anogenitale

sessuale (fomiti, perinatale o in utero)

app. respiratorio

perinatale o in utero (oro-genitale)

congiuntiva

(perinatale o in utero)

Prevalenza delle infezioni genitali da HPV

50% della popolazione attiva sessualmente è stata infettata da HPV - Infezione a trasmissione sessuale più frequente nell'uomo

- Correlata al numero e alla frequenza dei partner
- Correlata all'età (massima tra i 15 e i 25 anni)
- Correlata allo stato immunitario (> in pazienti HIV +)
- Correlata alle abitudini di vita (fumo, alimentazione, contraccettivi orali)

Lesioni ano-genitali da HPV

- Condilomi acuminati e piani a livello dei genitali maschili (pene, scroto) e femminili (cervice uterina, vagina, vulva) e in regione perianale [**HPV 6, 11, 16, 18, ecc.**]
- Carcinomi cervicali, vulvari, anali e del pene (e lesioni intraepiteliali squamose [SIL] che li precedono) [**HPV 16, 18**, 31, 33, 39, 45, 52, 58, ecc.]

Infezione da HPV e SIL

- **Periodo di incubazione da 3 settimane a 8 mesi**
- **L'infezione da HPV in genere decorre senza provocare lesioni (latente o subclinica) e si risolve (immunità cellulomediata)**
- **L'infezione da HPV può tuttavia causare l'insorgenza di SIL (lesioni intraepiteliali squamose)**
 - ✿ il 57% regredisce spontaneamente
 - ✿ il 32% persiste
 - ✿ l'11% si svilupperà come carcinoma in situ

Andamento impossibile da prevedere

HPV genitali e rischio oncogeno

✘ HPV alto rischio:

HPV **16, 18, 31, 33,**
35, 39, **45,** 51, 52,
56, 58, 59, 68...

✘ HPV basso rischio:

HPV **6, 11,** 26, 42, 43,
44, 53, 54, 55, 62, 66...

HPV e carcinoma della cervice

- Il carcinoma della cervice è la **seconda causa di morte** per tumore tra le donne (dopo il carcinoma della mammella)
- **500.000 nuovi casi** di carcinoma della cervice uterina ogni anno nel mondo
- Nel **97%-99.7% dei casi** è presente DNA di HPV nei carcinomi della cervice (in PCR)
- Il **53%** dei carcinomi della cervice correlati ad HPV sono **associati al 16**, il **15%** al **18**, il 9% al 45, il 6% al 31 e il 3% al 33 (IARC, 2000)

Cofattori della progressione tumorale

Fattori genetici (anormalità di struttura o numeriche dei cromosomi, riarrangiamenti o sovraespressione di oncogeni cellulari)

Antigeni HLA (associazione HLA-cl.II D con carcinoma della cervice)

Immunodepressione (infezione da HIV)

Coinfezioni con altri virus o microrganismi (HSV-2, Clamidia)

Numero dei parti

Fumo

Contraccettivi orali

Fattori ormonali

Dieta (assenza di carotenoidi, vitamina C)

Diagnosi di Infezione

Gli HPV non possono essere coltivati in vitro

ciclo replicativo dipendente da eventi che regolano la maturazione dei cheratinociti. Difficile indurre la differenziazione dei cheratinociti in vitro.

La diagnosi sierologica è poco affidabile

- Hanno proteine capsidiche antigenicamente simili nei diversi genotipi di HPV.
- Le proteine capsidiche non sempre sono espresse in tutte le lesioni (solo in infezioni produttive).

Diagnosi di infezione

Metodi Indiretti

Evidenziano lesioni clinicamente apparenti [infezioni cliniche] o modificazioni cellulari e di tessuto indotte dal virus [infezioni subcliniche]. Non evidenziano le infezioni latenti (non produttive).

- Indagine clinica e colposcopica
- Indagine microscopica di strisci cellulari (Pap-test)
- Indagine microscopica di preparati istologici

Diagnosi di Infezione da HPV

Metodi Molecolari

Evidenziano la presenza del genoma virale in cellule e tessuti e identificano il genotipo virale.

- Tecniche di ibridazione su acidi nucleici virali (da/su cellule o tessuti)
 - Dot-blot ibridazione
 - Ibridazione in fase liquida e cattura in micropiastra
 - Ibridazione "in situ"
- Tecniche di amplificazione degli acidi nucleici (PCR) seguite da ibridazione molecolare (da cellule o tessuti)

Utilizzo dei Metodi Molecolari in diagnostica

- Screening di popolazione (insieme al Pap-test)
- Interpretazione di quadri citologici dubbi (ASCUS, AGUS)
- Follow-up di pazienti conizzate (per controllare le recidive)
- SIL di basso grado (per stabilire in base al genotipo virale la frequenza dei controlli)

Terapia

Rimozione delle lesioni: conizzazione, laser, crioterapia, elettrocoagulazione

Interferone: in lesioni molto estese, in condilomi acuminati ricorrenti o in papillomatosi laringee

Acido Retinoico: sembra avere un buon potenziale terapeutico, sopprime l'attività trascrizionale del virus

Imiquimod: nuovo farmaco per il trattamento dei condilomi, sembra avere una buona efficacia in quanto stimola le difese immunitarie e la produzione di interferone

Vaccini

Vaccini Preventivi (Gardasil – Cervarix)

- Sono state impiegate **particelle virus-like (VLP) costituite da L1**. La protezione conferita dai vaccini è tipo-specifica e specie-specifica.
- Non si conosce la durata della protezione.
- Tali vaccini non sono efficaci se somministrati dopo il contatto con il virus.
- Devono essere vaccini polivalenti.
- Devono essere somministrati prima dell'inizio dell'attività sessuale.

Vaccini

Vaccini Terapeutici

Sono allo studio anche vaccini in grado di stimolare la risposta immunitaria nei confronti delle oncoproteine virali con lo scopo di indurre l'eliminazione dei virus in replicazione o di eradicare tumori indotti dall'HPV.

Studi su animali hanno fornito dati sull'efficacia dell'utilizzo di proteine virali (E2, E6 ed E7) come vaccini immunoterapeutici per verruche e tumori associati ai papillomavirus.

HPV in Gravidanza

- ☀ L'infezione può comparire per la prima volta in gravidanza ed assumere aspetti aberranti;
- ☀ La trasmissione materno-fetale è possibile a livello del canale del parto e può svilupparsi papillomatosi respiratoria giovanile e condilomatosi genitale nel nato, ma non c'è indicazione per il cesareo;
- ☀ Il rischio di contrarre l'infezione in gravidanza non è diverso rispetto alla condizione non gravidica.