



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

HPV και καρκινογένεση. Σύγχρονη διαγνωστική, νέα θεραπευτικά δεδομένα και πρόληψη.

POST GRADUATE THESIS

HPV and carcinogenesis. Modern diagnostics, new therapeutic data and prevention.

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ(ΤΩΝ)/NAME OF STUDENTS

Μπίντας Νταγκμάρα Μόνικα

Bidas Dagmara Monika

ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ

Σωτήριος Φόρτης

Sotirios Fortis

ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2023



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Postgraduate program:
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

HPV and carcinogenesis. Modern diagnostics, new therapeutic data and prevention.

NAME OF STUDENT

BIDAS DAGMARA MONIKA

20023

mara1bidas@gmail.com

FIRST SUPERVISOR

SOTIRIS FORTIS

SECOND SUPERVISOR

ANASTASIOS KRIEMBARDIS

AIGALEO 2023

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 07/07/2023

	Ονόματα εξεταστών	Υπογραφή
1 ^{ος} Εξεταστής	Σωτήριος Φόρτης	
2 ^{ος} Εξεταστής	Αναστάσιος Κριεμπάρδης	

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Bidas Dagmara Monika του Josef, με αριθμό μητρώου 20023 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Bidas Dagmara Monika

Ευχαριστίες

Θερμές ευχαριστίες σε όλους όσους βοήθησαν στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας και ιδιαίτερα στον εισηγητή μου, Δρ. Φόρτη Σωτήριο, τόσο για την εμπιστοσύνη του όσο και για την ουσιαστική βοήθεια και καθοδήγησή του, σε όλα τα στάδια αυτής της εργασίας, καθώς επίσης και για την στήριξή του στην προηγούμενη προσπάθειά μου για εκπόνηση ερευνητικής διπλωματικής εργασίας.

Αφιερώσεις

Η διπλωματική αυτή εργασία είναι αφιερωμένη στον Δρ. Κωνσταντίνο Αντωνιάδη, MD, BSc, Ειδικό Μαιευτήρα – Γυναικολόγο, στους διευθύνοντες των Κλινικών εργαστηρίων Θεοχαρίδη, Νικόλαο Θεοχαρίδη, M.Sc και Κωνσταντίνο Θεοχαρίδη, M.Sc και στους σύ-ντροφο και γιό μου Κωνσταντίνο και Θεόδωρο Ιορδανίδη, για την έμπρακτη και ψυχολο-γική τους υποστήριξη στην προσπάθεια μου για επιμορφωτική και επαγγελματική πρό-οδο.

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papillomavirus, HPV) αποτελεί την συνηθέστερη σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη κατά τον τελευταίο αιώνα. Έχουν αναφερθεί περισσότεροι από 100 τύποι του ιού εκ των οποίων οι 40 ευθύνονται για την μόλυνση των γεννητικών οργάνων ενώ συγκεκριμένοι από αυτούς έχουν συνδεθεί με υψηλή ογκογονικότητα. Η χρόνια και μη ιάσιμη παραμονή του ιού στον ανθρώπινο οργανισμό μπορεί να σηματοδοτήσει την καρκινογένεση κυρίως στον τράχηλο της μήτρας και τα γεννητικά όργανα αλλά και στην στοματοφαρυγγική κοιλότητα.

Σκοπός: Να μελετηθεί η συσχέτιση του ιού ως λοιμογόνου παράγοντα στους ιστούς με την εκδήλωση προ- και καρκινικών αλλοιώσεων, να παρατεθούν δεδομένα σχετικά με την πρόληψη της μόλυνσης και της καρκινογένεσης από τον ιό, καθώς και μέθοδοι διάγνωσης του ιού που έχουν εφαρμοστεί έως σήμερα και τα νέα θεραπευτικά δεδομένα καρκίνων οφειλόμενων στον HPV.

Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση βιβλιογραφικών αναφορών σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων όπως το PubMed και το Google Scholar.

Αποτελέσματα: Η λοίμωξη από HPV μπορεί να οδηγήσει στην καρκινογένεση σε ποικιλία ιστών. Η σύγχρονη διαγνωστική με την αλληλούχιση του γενετικού υλικού του ιού παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την κλινική εκτίμηση της πορείας και της ογκογονικής του συμπεριφοράς. Σε συνδυασμό με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους, η πρόγνωση και η πρόβλεψη της πορείας των δυσπλασιών έχουν βελτιστοποιηθεί, ενώ ο εμβολιασμός κατά του ιού έχει συμβάλει στη μείωση της εξέλιξης σε κακοήθεια.

Συμπεράσματα: Παρά τη μη θεραπεύσιμη φύση του ιού, η σύγχρονη διαγνωστική και η συνεχιζόμενη έρευνα έχουν φέρει στο φως νέα δεδομένα, μέσω της ανίχνευσης ικών ογκογονιδίων που εκφράζονται σε ασθενείς με HPV και καρκίνο και δίνουν ελπίδα για την έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση αλλά και την εξατομικευμένη θεραπεία.

Λέξεις κλειδιά: Ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων, καρκίνος του τραχήλου μήτρας και στοματοφάρυγγα, σύγχρονη διαγνωστική, θεραπεία, εμβολιασμός

Abstract

Introduction: Human papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted infection of the last century. More than 100 types of the virus have been reported, 40 of which are responsible for the infection of the genital organs, while certain of them have been associated with high oncogenicity. The chronic and untreated presence of the virus in the human body may signal carcinogenesis, mainly in the cervix and genitals, but also in the oropharyngeal cavity.

Purpose: To study the relationship of the virus with the manifestation of pre- and cancerous lesions as an infectious agent in the tissues, to list data on the prevention of infection and carcinogenesis by the virus, as well as methods of diagnosing the virus to date and the new therapeutic data of HPV-related malignancies.

Method: Literature references were reviewed using online databases such as PubMed and Google Scholar.

Results: HPV infection can cause carcinogenesis. Modern diagnostics with genetic sequencing of the virus provides important information on the clinical evaluation of the course and its oncogenic behavior. Combined with immunohistochemical methods, prognosis and prediction of the course of the malignancies have been optimized, while vaccination against the virus has contributed to the reduction of progression to carcinogenesis.

Discussion: Despite the untreatable nature of the virus, modern diagnostics and ongoing research have brought to light new data through the detection of viral oncogenes that are expressed in HPV patients presenting with cancer, giving hope for early, valid diagnosis as well as personalized treatment.

Key words: human papillomavirus, cervical and oropharyngeal cancer, modern diagnostics, treatment, vaccination

Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας.....	iv
Ευχαριστίες	v
Αφιερώσεις	vi
Περίληψη	vii
Abstract	viii
Περιεχόμενα	ix
Περιεχόμενα Εικόνων.....	xi
Περιεχόμενα Πινάκων	xii
Συνομογραφίες	xiii
Πρόλογος	1
Εισαγωγή	3
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων	5
1.1. Εννοιολογική προσέγγιση των όρων	5
1.2. Εξέλιξη, δομή και μοριακή βιολογία του HPV	6
1.3. Δομή - Μορφολογία του HPV	7
1.4. Επιδημιολογικά στοιχεία	10
1.5. Επιδημιολογικά δεδομένα στην Ελλάδα	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Κλινικά χαρακτηριστικά των HPV λοιμώξεων	16
2.1. Παθογένεια της λοίμωξης του HPV	16
2.1.1. Ο κύκλος ζωής του HPV	16
2.1.2. Απορρύθμιση της έκφρασης των ογκογονιδίων του HPV στη νεοπλασματική εξέλιξη	20
2.1.3. Επιγενετική τροποποίηση της LCR του HPV: μεθυλίωση του DNA	24
2.1.4. Επιγενετική τροποποίηση της LCR του HPV: τροποποίηση της χρωματίνης.	25
2.1.5. Γενετική και επιγενετική τροποποίηση των γονιδίων του ξενιστή	27
2.1.6. Μεταλλάξεις του DNA του ξενιστή	29
2.2. Τρόποι μετάδοσης	30
2.3. Σχετιζόμενες με τον HPV προκαρκινικές και καρκινικές καταστάσεις	32
2.3.1. Καρκίνος στο γεννητικό σύστημα των γυναικών που σχετίζεται με την λοίμωξη από τον ιό	33
2.3.2. Καρκίνος του πρωκτού	34

2.3.3. Καρκίνος του πέους.....	35
2.3.4. Καρκίνος του δέρματος.....	36
2.3.5. Καρκίνος του στοματοφάρυγγα.....	38
Κεφάλαιο 3 – Πρόληψη.....	40
3.1. Η πρόληψη της HPV λοίμωξης.....	40
3.1.1. Εισαγωγή.....	40
3.1.2. Χρήση προφυλακτικού.....	40
3.1.3. Διακοπή του καπνίσματος.....	41
3.1.4. Ανδρική περιτομή.....	42
3.1.5. Εμβόλια κατά του HPV.....	42
3.2. Προ – συμπτωματικός έλεγχος.....	45
3.3. Εμβόλια.....	47
3.3.1. Εμβόλια που βασίζονται σε ζωντανούς φορείς.....	47
3.3.2. Εμβόλια με βάση πεπτίδια.....	49
3.3.3. Εμβόλια με βάση πρωτεΐνες.....	51
3.3.4. Εμβόλια με βάση τα νουκλεϊκά οξέα.....	51
3.3.5. Εμβόλια με βάση ολόκληρα κύτταρα.....	55
3.3.6. Εμβόλια με βάση τα DCs.....	56
3.3.7. Εμβόλια με βάση τα καρκινικά κύτταρα.....	56
3.4. Στρατηγικές προτεραιότητας για το HPV εμβόλιο.....	57
Κεφάλαιο 4 – Θεραπευτικά δεδομένα.....	59
4.1. Πρόσφατες θεραπευτικές προσεγγίσεις.....	59
4.1.1. Σύγχρονες διαγνωστικές μέθοδοι.....	61
4.2. Διαχωρισμός των θεραπευτικών μεθόδων.....	63
Συμπεράσματα.....	67
Αναφορές.....	70

Περιεχόμενα Εικόνων

Εικόνα 1. Μορφολογία και δομή του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV).....	9
Εικόνα 2 Επιπολασμός μόλυνσης από HPV υψηλού κινδύνου μεταξύ των γυναικών που υποβάλλονται σε έλεγχο τραχήλου της μήτρας.	11
Εικόνα 3. Νεοπλασματική εξέλιξη που σχετίζεται με τον HPV στο τραχηλικό επιθήλιο... ..	16
Εικόνα 4. Φυσικές καταστάσεις του γονιδιώματος του HPV16.	18
Εικόνα 5. Σημαντικές λειτουργίες των πρωτεϊνών E6 και E7 των ιών HPV υψηλού και χαμηλού κινδύνου.....	19
Εικόνα 6. Η μακρά περιοχή ελέγχου (LCR) του HPV16, η οποία τοποθετείται μεταξύ της όψιμης και της πρώιμης γονιδιακής πε-ριοχής του ιού.	24
Εικόνα 7. Σχήμα της στοματικής κοιλότητας και του στοματοφάρυγγα.	39
Εικόνα 8. Διάγραμμα ροής εργασίας για την ανίχνευση HPV από δείγματα FFPE.....	61
Εικόνα 9. Φυσική πρόοδος της λοίμωξης από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) και τρέχουσες και νέες θεραπείες.	65

Περιεχόμενα Πινάκων

Πίνακας 1. Ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης στην Ελλάδα και η επιδημιολογική κατάσταση των υποτύπων του ιού κατά την συχνότητα εμφάνισης.	13
Πίνακας 2 Κλινικές δοκιμές για θεραπευτικά εμβόλια HPV βασισμένα σε κύτταρα για προκαρκινικές και καρκινικές παθήσεις του τραχήλου της μήτρας.....	49
Πίνακας 3 Κλινικές δοκιμές για θεραπευτικά εμβόλια με βάση νουκλεϊκά οξέα HPV για προκαρκινικές και καρκινικές παθήσεις του τραχήλου της μήτρας.....	52
Πίνακας 4 Κλινικές δοκιμές για θεραπευτικά εμβόλια HPV βασισμένα σε κύτταρα για προκαρκινικές και καρκινικές παθήσεις του τραχήλου της μήτρας.....	55
Πίνακας 5 Τρέχουσες και μελλοντικές κατευθύνσεις στη θεραπεία των εξωτερικών κονδυλωμάτων και των προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας που σχετίζονται με τον HPV.....	63
Πίνακας 6 Τρέχουσες και μελλοντικές κατευθύνσεις στη θεραπεία της νόσου του τραχήλου της μήτρας που σχετίζεται με τον HPV.....	64

Συντομογραφίες

Συντομογραφία	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
HPV	Human papillomavirus	Ιός ανθρωπίνων θηλωμάτων
ΣΜΝ	-	Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα
LMIC	Low- and middle-income countries	Χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia	Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας
PIN	Prostate intraepithelial neoplasia	Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του προστάτη
AIN	Anal intraepithelial neoplasia	Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του πρωκτού
PCR	Polymerase chain reaction	Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome	Επίκτητη ανοσολογική ανεπάρκεια
COVID-19	Coronavirus disease 2019	Νόσος του κορωνοϊού 2019
HIV	Human immunodeficiency virus	Ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας
HSV	Human simplex virus	Ιός του απλού έρπητα
ORF	Open reading frame	Ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης
IARC	International agency for research on cancer	Διεθνής οργανισμός ερευνών για τον καρκίνο
LSIL	Low-grade squamous intraepithelial lesion	Χαμηλού βαθμού πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion	Υψηλού βαθμού πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση
SCC	Squamous cell carcinoma	Καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων
SCJ	Squamocolumnar junction	Αδενοπλακώδης συμβολή
LCR	Long control region	Μακρά περιοχή ελέγχου
HAT	Histone acetyltransferase	Ακετυλοτρανσφεράση ιστόνης
CDK	Cycline dependent kinase	Κυκλινοεξαρτώμενη κινάση
HRHPV	High risk HPV	HPV υψηλού κινδύνου
LRHPV	Low risk HPV	HPV χαμηλού κινδύνου
SIL	Squamous intraepithelial lesion	Πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση
ISH	In situ hybridization	In situ υβριδισμός

3' RACE – PCR	3' Rapid amplification of cDNA ends-polymerase chain reaction	Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης για ταχεία ενίσχυση των 3' άκρων cDNA
cDNA	Complementary DNA	Συμπληρωματικό DNA
CFS	Chromosome fragile sites	Εύθραυστες χρωμοσωμικές περιοχές
miRNA	MicroRNA	μικροRNA
E2BS	E2 binding site	Περιοχή πρόσδεσης στην E2
HDAC	Histone deacetylase	Αποακετυλάση των ιστονών
HATs	Histone acetyltransferases	Ακετυλοτρανσφεράσες των ιστονών
HOT	High occupancy target	Στόχος υψηλής πληρότητας
KDM	Lysine demethylase	Απομεθυλάση λυσίνης
NuRD	Nucleosome remodeling and deacetylase	Σύμπλοκο νουκλεοσωμικής αναδιαμόρφωσης και αποακετυλάσης
DNMTs	DNA methyltransferases	Μεθυλοτρανσφεράσες του DNA
OSCC	Oral squamous cell carcinoma	Στοματοφαρυγγικό καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων
PeIN	Penile intraepithelial neoplasia	Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του πέους
cSCC	Cutaneous squamous cell carcinoma	Καρκίνωμα των πλακωδών κυττάρων του δέρματος
mAbs	Monoclonal antibodies	Μονοκλωνικά αντισώματα
APCs	Antigen presenting cells	Αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα
MHC	Major histocompatibility complex	Μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας
TLR9	Toll-like receptor 9	Υποδοχέας τύπου toll 9
DCs	Dendritic cells	Δενδριτικά κύτταρα
OS	Overall survival	Συνολική επιβίωση
TMA	Transcription-mediated amplification	Ενίσχυση μέσω μεταγραφής
HPA	Hybridization protection assay	Δοκιμασία προστασίας υβριδισμού
DKA	Double kinetic assay	Διπλή κινητική δοκιμασία
RLU	Relevant luminescence unit	Σχετική μονάδα φωταύγιας
5-FU	5- Fluouracil	5- Φθορο-ουρακίλη
PDT	Photodynamic therapy	Φωτοδυναμική θεραπεία
CAR	Chimeric antigen receptor	Χιμαιρικός υποδοχέας αντιγόνου

Πρόλογος

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human papillomavirus, HPV), αποτελεί τη συχνότερη σεξουαλικά μεταδιδόμενη αιτία λοίμωξης ανδρών και γυναικών τις τελευταίες δεκαετίες, που μεταδίδεται μέσω άμεσης επαφής με το δέρμα ή με βλεννογόνους. Εκτιμάται πως η πιθανότητα λοίμωξης ενός σεξουαλικά ενεργού ατόμου έως 50 ετών αγγίζει το 80% (Martinez-Bailon et al., 2019).

Ο HPV είναι ένας θηλωματοϊός διπλής κυκλικής έλικας DNA ενώ μέχρι στιγμής έχουν καταγραφεί πάνω από 180 γονότυποι του, εκ των οποίων οι 100 προσβάλλουν τον άνθρωπο προκαλώντας δερματικά και γεννητικά κονδυλώματα ενώ περίπου 40 από αυτούς, γνωστοί ως γεννητικοί τύποι, παρουσιάζουν ογκογονική συμπεριφορά.

Οι γεννητικοί τύποι του ιού κατηγοριοποιούνται σε μία ομάδα υψηλού κινδύνου (HPV 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82), των οποίων η χρόνια και εμμένουσα λοίμωξη στους ιστούς μπορεί να οδηγήσει σε κακοήγη αλλοίωση των κυττάρων και καρκινογένεση, και σε μία ομάδα χαμηλού κινδύνου (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 73, 81) με μικρή πιθανότητα πρόκλησης καλοηθών αλλοιώσεων μακροπρόθεσμα (Bernard et al., 2010; Μορτάκης, 2016).

Η υποτροπιάζουσα εμμένουσα λοίμωξη από υψηλού κινδύνου γονότυπους του ιού σχετίζεται με προκαρκινικές αλλοιώσεις και ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας (Cervical intraepithelial neoplasia, CIN), ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του προστάτη (Prostate intraepithelial neoplasia, PIN), του πρωκτού (Anal intraepithelial neoplasia, AIN) και καρκίνο του στοματοφάρυγγα. Οι γονότυποι υψηλού κινδύνου 16 και 18 ευθύνονται για τις περισσότερες καρκινογενέσεις του τραχήλου της μήτρας ενώ οι χαμηλού κινδύνου 6, 11 προκαλούν οξυτενή κονδυλώματα (Martinez-Bailon et al., 2019).

Η διάγνωση της λοίμωξης από τον HPV είναι σύνθετη. Μπορεί να εκτιμηθεί με κλινική εξέταση από τον θεράποντα ιατρό, όπως επίσης και με δερματική δοκιμή διαλύματος οξικού οξέος σε περιπτώσεις δερματικών και εξωτερικών γεννητικών λοιμώξεων, είτε μέσω του τεστ Παπανικολάου εκτιμώντας τις πιθανές τραχηλικές κυτταρικές αλλοιώσεις.

Επιπρόσθετα, η μοριακή ανίχνευση και η ταυτοποίηση του γενετικού υλικού του HPV (HPV DNA test) με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (Polymerase chain reaction, PCR) και η ανίχνευση του mRNA των ογκογονοονιδίων HPV E6/E7 μέσω της δοκιμασίας Aptima HPV Test έχει συμβάλει σε μεγάλο βαθμό στην διάγνωση, δίνοντας

σημαντικές πληροφορίες για την παρακολούθηση της εξελικτικής ογκογονικής του πορείας στους ιστούς (Mayo_Clinic_Staff; Ratnam et al., 2011).

Επιπρόσθετα, η συμβολή της ανοσοϊστοχημείας έχει ανοίξει νέους δρόμους στην διάγνωση καρκινογενέσεων οφειλόμενων στον HPV, ανιχνεύοντας ογκοκατασταλτικές πρωτεΐνες όπως η p16^{INK4a} και η Ki-67 που εντοπίζονται σε χαμηλόβαθμες και υψηλόβαθμες τραχηλικές αλλοιώσεις (Fujii et al., 2015; Ratiu et al., 2017).

Μολονότι ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων δεν είναι θεραπεύσιμος, μπορεί να αντιμετωπιστεί με ποικίλους τρόπους αναλόγως των κλινικών του εκδηλώσεων. Στις περιπτώσεις δερματικών εκδηλώσεων μπορεί να αντιμετωπιστεί με φαρμακευτική αγωγή, κρυοθεραπεία ή καυτηριασμό. Στις περιπτώσεις που ο ιός έχει δημιουργήσει κυτταρικές αλλοιώσεις, οι θεραπείες παραπέμπουν σε χειρουργική παρέμβαση ή εξατομικευμένες θεραπείες μέσω νέων ανοσοκυτταροχημικών δεικτών (Mayo_Clinic_Staff; Shamseddine et al., 2021)

Τον σημαντικότερο ρόλο σχετικά με την HPV λοίμωξη διαδραματίζει η πρόληψη, όχι μόνο μέσω των μέτρων σεξουαλικής προστασίας αλλά κυρίως με τον εμβολιασμό κατά του ιού τόσο σε γυναίκες όσο και σε άνδρες, μειώνοντας με τον τρόπο αυτό τις πιθανότητες εκδήλωσης κυτταρικών αλλοιώσεων ύστερα από τη μόλυνσή τους με τον ιό (Kamolratanakul & Pitisuttithum, 2021).

Στην παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική μελέτη σχετικά με τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων. Συνολικά, μελετήθηκαν η σχέση του με την καρκινογένεση σε διάφορους ιστούς, οι σύγχρονες μέθοδοι ανίχνευσης των γονοτύπων του αλλά και τα νέα δεδομένα διάγνωσης των κυτταρικών αλλοιώσεων που μπορεί να προκαλέσει, η εξέλιξη των θεραπευτικών δεδομένων κατά των HPV-επαγόμενων καρκίνων και η πρόληψη της μόλυνσης και των πιθανών καρκινογενέσεων.

Εισαγωγή

Το 2020, αναφέρθηκαν περίπου 10 εκατομμύρια θάνατοι που σχετίζονται με τον καρκίνο, καθιστώντας τον μια από τις κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Αν και ο αριθμός αυτός προβλέπεται να αυξηθεί, η άνοδος αναμένεται να συμβεί κυρίως σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (Low and middle income countries, LMIC), καθώς αντιμετωπίζουν σήμερα τις μεγαλύτερες προκλήσεις στην αντιμετώπιση του φορτίου του καρκίνου (Sung et al., 2021). Παγκοσμίως, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο τέταρτος πιο συχνός γυναικείος καρκίνος μετά τον καρκίνο του μαστού, του παχέος εντέρου και του πνεύμονα και ευθύνεται για 600.000 νέες περιπτώσεις και 340.000 θανάτους ετησίως (Arbyn et al., 2020). Είναι σημαντικό ότι περίπου το 83% όλων των νέων περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και το 88% όλων των θανάτων συμβαίνουν σε LMIC.

Έτσι, εξάγεται το συμπέρασμα ότι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι η κύρια αιτία θανάτων που σχετίζονται με καρκίνο σε 36 χώρες που περιλαμβάνουν περιοχές όπως η Υποσαχάρια Αφρική, η Λατινική Αμερική και η Ινδία. Αυτή η επιβάρυνση πρέπει να ενσωματωθεί σε σχέση με τις κοινωνικοοικονομικές συνθήκες, τις υποδομές υγειονομικής περίθαλψης και τις ανταγωνιστικές ανάγκες υγείας, που δεν αποτελούν μόνο παράγοντες κινδύνου αυτής της νόσου, αλλά επηρεάζουν σημαντικά την πρόληψη και τη διαχείρισή της. Είναι ανησυχητικό το γεγονός ότι παρά τη σημαντική πρόοδο στην κατανόηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ως δυνητικά προλαμβανόμενης νόσου, δεν έχουν ακόμη υπάρξει σημαντικές βελτιώσεις στην επιβίωση των ασθενών και ως εκ τούτου το βάρος της νόσου παραμένει υψηλό.

Ο πιο σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι η μόλυνση από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) και ειδικότερα από τους γονοτύπους υψηλού κινδύνου (Bravo et al., 2010). Πράγματι, η επίμονη μόλυνση με τύπους HPV υψηλού κινδύνου είναι υπεύθυνη για έως και 99,7% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η σύνδεση μεταξύ του HPV και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας καθιερώθηκε τα τελευταία 30 χρόνια με βάση την ανίχνευση του HPV τύπου 16 σε ιστό καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (Crosbie et al., 2013). Ο HPV υπολογίζεται ότι μολύνει περίπου 291 εκατομμύρια γυναίκες παγκοσμίως, με ιδιαίτερα υψηλό επιπολασμό σε γυναίκες μικρότερες των 25 ετών. Ο εκτιμώμενος παγκόσμιος επιπολασμός του HPV μεταξύ των γυναικών με φυσιολογική κυτταρολογία είναι 11,7%, αλλά

υπάρχει σημαντική γεωγραφική διακύμανση, με την Υποσαχάρια Αφρική να έχει τον υψηλότερο επιπολασμό του HPV (24,0%) (Bruni et al., 2010). Η Υποσαχάρια Αφρική έχει επίσης υψηλή επιβάρυνση από HIV, με πάνω από το 70% όλων των παγκόσμιων οροθετικών ατόμων να κατοικούν στην Υποσαχάρια Αφρική. Υπάρχουν αδιάσειστα στοιχεία ότι οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από τον ιό HIV διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επίμονης μόλυνσης από πολλαπλούς τύπους HPV σε νεαρή ηλικία (13-18 ετών) (Moodley et al., 2009). Αυτοί οι παράγοντες οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε μικρότερη ηλικία.

Πράγματι, τα άτομα που έχουν μολυνθεί από τον ιό HIV έχουν 6 φορές υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Grulich et al., 2007). Επιπλέον, σε μια μελέτη στη Νότια Αφρική μεταξύ 2001 και 2009, η αύξηση της συχνότητας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας θα μπορούσε να εξηγηθεί από τον αυξημένο αριθμό των μολύνσεων από τον HIV που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Επιπλέον, ο αυξημένος αριθμός οροθετικών γυναικών που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του προσδόκιμου ζωής και ως εκ τούτου πρέπει να υποβάλλονται σε επαρκή έλεγχο επειδή έχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (Ghebre et al., 2017).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων

1.1. Εννοιολογική προσέγγιση των όρων

Ένας ιός είναι μία μολυσματική δομή που αποτελείται από ένα τμήμα νουκλεϊκού οξέος (είτε DNA είτε RNA) που περιβάλλεται από μια πρωτεϊνική επικάλυψη. Ένας ιός δεν μπορεί να αναπαραχθεί μόνος του. Αντίθετα, πρέπει να μολύνει κύτταρα και να χρησιμοποιεί στοιχεία του κυττάρου ξενιστή για να δημιουργήσει αντίγραφα του εαυτού του. Συχνά, ένας ιός καταλήγει να σκοτώνει το κύτταρο ξενιστή στη διαδικασία, προκαλώντας βλάβη στον οργανισμό ξενιστή (WHO, 2021). Γνωστά παραδείγματα ιών που προκαλούν ανθρωπίνες νόσους αποτελούν ο ιός της επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS), της νόσου του κορωνοϊού 2019 (Coronavirus disease 2019, COVID-19), της ιλαράς και της ευλογιάς.

Η μόλυνση από HPV είναι το πιο κοινό σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα (ΣΜΝ). Υπήρχαν περίπου 43 εκατομμύρια μολύνσεις από τον ιό HPV το 2018, πολλές μεταξύ των ανθρώπων στα τέλη της εφηβείας τους και στις αρχές της δεύτερης εικοσαετίας της ζωής τους. Υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι HPV. Ορισμένοι τύποι μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα υγείας, συμπεριλαμβανομένων των κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων και των καρκίνων. Υπάρχουν όμως εμβόλια που μπορούν να προλάβουν την εκδήλωση επιπλοκών. Ο HPV είναι ένας διαφορετικός ιός από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human immunodeficiency virus, HIV) και τον ιό του απλού έρπητα (Human simplex virus, HSV) (Cason et al., 1999).

Η λοίμωξη από τον ιό HPV είναι μια ιογενής λοίμωξη που προκαλεί συνήθως αναπτύξεις του δέρματος ή των βλεννογόνων (κονδυλώματα). Υπάρχουν περισσότεροι από 100 τύποι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων. Ορισμένοι τύποι HPV προκαλούν την ανάπτυξη κονδυλωμάτων και μερικοί μπορεί να προκαλέσουν την ανάπτυξη διαφορετικών τύπων καρκίνου. Αν και οι περισσότερες λοιμώξεις HPV δεν οδηγούν σε καρκίνο, ορισμένοι τύποι HPV των γεννητικών οργάνων μπορεί να προκαλέσουν καρκίνο στο κάτω μέρος της μήτρας που συνδέεται με τον κόλπο (τράχηλο). Άλλοι τύποι καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων του πρωκτού, του πέους, του κόλπου, του αιδοίου και του πίσω μέρους του λαιμού (στοματοφάρυγγας), έχουν συνδεθεί με τη μόλυνση από τον ιό HPV (Dunne & Markowitz, 2006). Αυτές οι λοιμώξεις συχνά μεταδίδονται σεξουαλικά ή μέσω άλλης επαφής δέρματος με δέρμα. Τα εμβόλια μπορούν να βοηθήσουν στην προστασία

από τα στελέχη του HPV που είναι πιο πιθανό να προκαλέσουν κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων ή καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

1.2. Εξέλιξη, δομή και μοριακή βιολογία του HPV

Οι ιοί των θηλωμάτων είναι μια μεγάλη οικογένεια μικρών ιών ειδικών για τους ξενιστές τους που είναι ανιχνεύσιμοι σε μια πληθώρα ζωικών ειδών, συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπου. Στην περίπτωση του ανθρώπου, έχουν εντοπιστεί περισσότεροι από 200 τύποι ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων και μεταξύ αυτών έχουν χαρακτηριστεί 85 γονότυποι. Η σχέση μεταξύ του HPV και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ανακαλύφθηκε τη δεκαετία του 1980 από τον Harald zur Hausen — μια ανακάλυψη που οδήγησε στο Νόμπελ Φυσιολογίας ή Ιατρικής το 2008 (Syrjänen, 2003). Κατά την επόμενη δεκαετία, περισσότερα στοιχεία θα συνεχίσουν να επιβεβαιώνουν τη σχέση μεταξύ ορισμένων γονότυπων του HPV και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Μέχρι στιγμής, 14 γονότυποι του HPV, γνωστοί ως HPV υψηλού κινδύνου, συνδέονται με τον καρκίνο, με τους HPV 16 και 18 να προκαλούν το 70% όλων των καρκίνων και των προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας (Huibregtse et al., 1991). Ευτυχώς, η μόλυνση δεν οδηγεί πάντα σε καρκίνο. Ορισμένες γυναίκες έχουν μολυνθεί από αυτά τα στελέχη υψηλού κινδύνου αλλά παραμένουν ασυμπτωματικές. Το ανοσοποιητικό τους σύστημα μπορεί ακόμη και να απαλλαγεί από τη μόλυνση εντελώς (Bravo et al., 2010). Ωστόσο, για άλλες γυναίκες, η επίμονη μόλυνση προκαλεί ιατρικά προβλήματα.

Παγκοσμίως, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο τέταρτος πιο διαδεδομένος καρκίνος στις γυναίκες. Το 2018, υπολογίστηκε ότι διαγνώστηκαν 570.000 νέες περιπτώσεις αυτής της ασθένειας και ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αντιπροσωπεύει περίπου το 7,5 τοις εκατό όλων των θανάτων γυναικών από καρκίνο (Bravo et al., 2010). Ο HPV μεταδίδεται συχνότερα μέσω της σεξουαλικής επαφής. Ωστόσο, η επαφή δέρματος με δέρμα είναι επίσης ένας καλά αναγνωρισμένος τρόπος μετάδοσης. Δεν αποτελεί έκπληξη, λοιπόν, ότι υπάρχουν ενδείξεις ότι ο HPV μπορεί επίσης να παίξει ρόλο σε ορισμένους άλλους καρκίνους, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων του ορθού, του αιδοίου, του κόλπου, του πέους και του στοματοφαρυγγικού καρκίνου (Kinoshita et al., 1997). Ωστόσο, μέχρι σήμερα, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο πιο μελετημένος καρκίνος.

κίνος που σχετίζεται με αυτήν την ιογενή λοίμωξη. Αυτό οφείλεται εν μέρει στη διαθεσιμότητα εκτεταμένων μεθόδων προσυμπτωματικού ελέγχου και στην εξέλιξη της κατανόησής μας για το πώς ορισμένα στελέχη του HPV μπορούν να προκαλέσουν καρκινογένεση.

Ο τύπος 16 παρουσιάζει το μεγαλύτερο ογκογόνο δυναμικό, καθώς ανευρίσκεται σε περισσότερο από το 50% των πλακωδών καρκίνων του τραχήλου, στο 49% των CIN 3 αλλοιώσεων και στο 40 – 90% των HPV σχετιζόμενων ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων αιδοίου, κόλπου, πέους, κεφαλής και πρωκτού (Doorbar et al., 2012). Παρ' όλα αυτά ανευρίσκεται και σε χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις του κατώτερου γεννητικού συστήματος (30-40%), 10% σε εξωφυτικά κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων και 7% σε νέες γυναίκες με φυσιολογικό τεστ Παπανικολάου (zur Hausen, 2009).

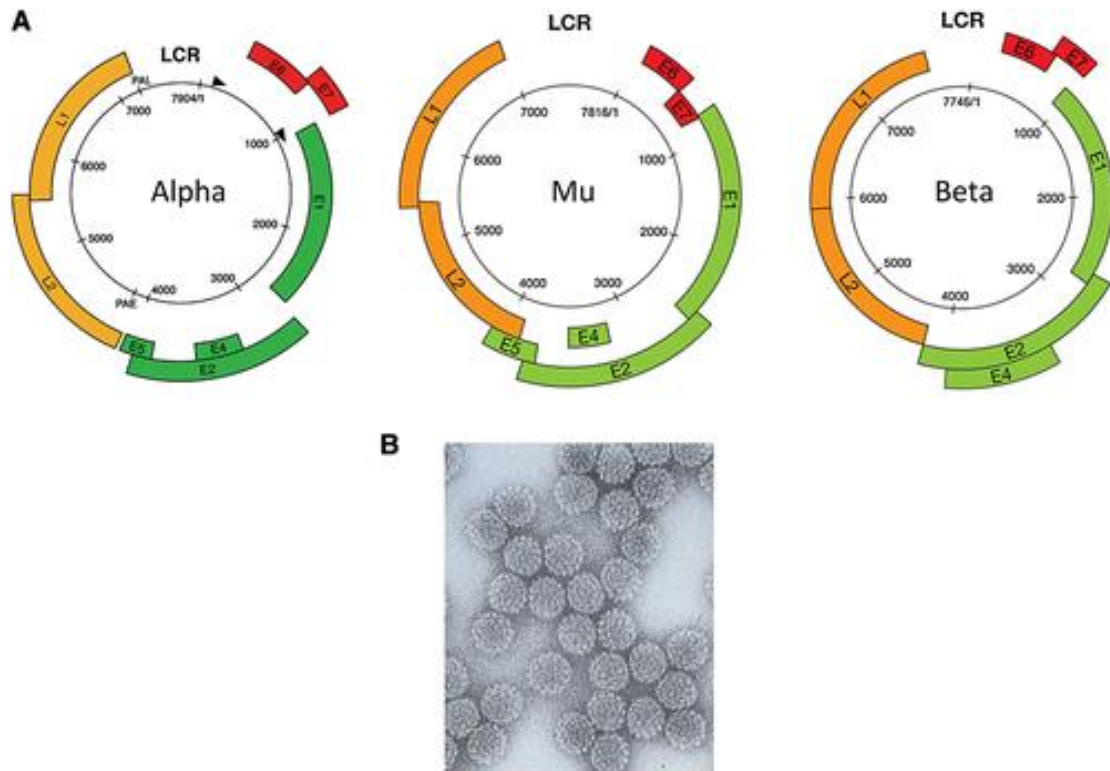
Ο τύπος 18, αν και ευθύνεται για το 25% των διηθητικών καρκίνων του τραχήλου, εντούτοις δεν ανιχνεύεται τόσο συχνά όσο θα ήταν αναμενόμενο σε προκαρκινικές αλλοιώσεις (Bravo IG, 2010). Αυτό υποδεικνύει ότι αυτοί οι καρκίνοι είτε εμφανίζονται de novo, χωρίς να προηγείται η γνωστή ενδοεπιθηλιακή πορεία από χαμηλού προς υψηλού βαθμού νεοπλασία, είτε ότι η πορεία αυτή διαδραματίζεται εξαιρετικά γρήγορα ώστε ο προληπτικός έλεγχος δεν προλαβαίνει να την εντοπίσει (πιθανότατα η ενσωμάτωση του DNA του ιού πραγματοποιείται αρκετά νωρίς και συνοδεύεται από ελάττωση του ιϊκού φορτίου). Ο συγκεκριμένος τύπος σχετίζεται με το 68% των αδenoκαρκινωμάτων και των αδenoπλακωδών καρκινωμάτων του τραχήλου αλλά και με 25% των πλακωδών καρκινωμάτων του τραχήλου (Armbruster-Moraes et al., 1994).

1.3. Δομή - Μορφολογία του HPV

Οι Papillomaviridae είναι μια οικογένεια DNA ιών χωρίς περίβλημα, των οποίων τα μέλη είναι γνωστά ως ιοί θηλωμάτων (Van Doorslaer et al., 2018). Αρκετές εκατοντάδες είδη ιών θηλωμάτων, που παραδοσιακά αναφέρονται ως "τύποι", έχουν εντοπιστεί και μολύνουν όλα τα προστατευόμενα θηλαστικά, αλλά και άλλα σπονδυλωτά όπως πουλιά, φίδια, χελώνες και ψάρια (Lange et al., 2011). Η μόλυνση από τους περισσότερους τύπους ιών θηλωμάτων είναι είτε ασυμπτωματική (π.χ. από τους περισσότερους βήτα HPV) είτε προκαλεί μικρούς καλοήθεις όγκους, γνωστούς ως θηλώματα ή κονδυλώματα (π.χ. HPV1, HPV6 ή HPV11). Τα θηλώματα που προκαλούνται από ορισμένους τύπους, ωστόσο, όπως οι 16 και 18, ενέχουν κίνδυνο να εξελιχθούν σε κακοήθειες.

Οι ιοί των θηλωμάτων συνήθως θεωρούνται ως ιστοειδικοί και σπάνια μεταδίδονται μεταξύ των ειδών (Mistry et al., 2008). Οι ιοί των θηλωμάτων αναπαράγονται αποκλειστικά στο βασικό στρώμα των ιστών της επιφάνειας του σώματος. Όλοι οι γνωστοί τύποι ιών θηλωμάτων μολύνουν μια συγκεκριμένη επιφάνεια του σώματος, τυπικά το δέρμα ή το βλεννογόνο επιθήλιο των γεννητικών οργάνων, του πρωκτού, του στόματος ή των αεραγωγών (Doorbar, 2005). Για παράδειγμα, ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων τύπου 1 τείνει να μολύνει τα πέλματα των ποδιών και ο HPV τύπου 2 τις παλάμες των χεριών, όπου μπορούν να προκαλέσουν κονδυλώματα (McBride, 2022). Επιπλέον, υπάρχουν καταγραφές της παρουσίας DNA του ιού των θηλωμάτων στο αίμα και στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος (Taberna et al., 2017).

Οι ιοί των θηλωμάτων εντοπίστηκαν για πρώτη φορά στις αρχές του 20ου αιώνα, όταν αποδείχθηκε ότι τα κονδυλώματα του δέρματος, ή θηλώματα, μπορούσαν να μεταδοθούν μεταξύ των ατόμων από ένα φιλτραρισμένο μολυσματικό παράγοντα. Το 1935 ο Francis Peyton Rous, ο οποίος είχε προηγουμένως αποδείξει την ύπαρξη ενός καρκινογόνου ιού σαρκώματος στα κοτόπουλα, συνέχισε την έρευνά του, αποδεικνύοντας ότι ένας ιός θηλώματος μπορούσε να προκαλέσει καρκίνο του δέρματος σε μολυσμένα κουνέλια (Münger et al., 2001). Αυτή ήταν η πρώτη απόδειξη ότι ένας ιός θα μπορούσε να προκαλέσει καρκίνο σε θηλαστικά. Τα σωματίδια του ιού των θηλωμάτων μοιράζονται μια κοινή εικοσαεδρική δομή χωρίς περίβλημα (διάμετρος 50–60 nm). Τα γονιδιώματά τους περιλαμβάνουν δίκλινα κυκλικά μόρια (επισώματα) μήκους 8000 ζευγών βάσεων, που περιέχουν οκτώ ή εννέα ανοιχτά πλαίσια ανάγνωσης (Open reading frame, ORF). Αν και ο αριθμός των γονιδίων περιορίζεται από το μικρό μέγεθος του γονιδιώματος του ιού των θηλωμάτων, ο αριθμός των κωδικοποιούμενων πρωτεϊνών είναι πολύ μεγαλύτερος, καθώς η γονιδιακή έκφραση περιλαμβάνει τη χρήση πολλαπλών υποκινητών και πολύπλοκων προτύπων ματίσματος. Η χαρτογράφηση λεπτής δομής δείχνει ότι το περίβλημα του ιού περιέχει 360 μόρια πρωτεΐνης L1 διατεταγμένα σε 72 καψομερή, το καθένα αποτελούμενο από 5 μόρια L1, τα οποία έχουν έναν πυρήνα beta HPV που θυμίζει άλλους εικοσαεδρικούς ιούς (Εικόνα 1). Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των καψομερών απαιτούν τη συμμετοχή της C-τελική ουράς της πρωτεΐνης L1, η οποία εκτείνεται προς τα γειτονικά καψομερή και τα συνδέει στη βάση τους μέσω δισουλφιδικών δεσμών (Chen et al., 2001).



Εικόνα 1. Μορφολογία και δομή του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV). (Α) Τυπική οργάνωση του γονιδιώματος των υψηλού κινδύνου ιικών τύπων Alpha, Mu και Beta HPV. Αν και όλα μοιράζονται μια κοινή γενετική οργάνωση, το μέγεθος και η θέση των κύριων ανοιχτών πλαισίων οργάνωσης (ORF) μπορεί να ποικίλλει, με τους Beta HPV να στερούνται E5 ORF. Οι θέσεις των κύριων υποκινητών σημειώνονται με βέλη στον χάρτη του Alpha HPV υψηλού κινδύνου, με πρώιμες και όψιμες θέσεις πολυαδενυλίωσης ση-μειωμένες ως όψιμη πολυαδενυλίωση και πρώιμη πολυαδενυλίωση, (Β) Ηλεκτρονική μικρογραφία αρνητικά χρωματισμένων σωματιδίων ιού θηλωμάτων. Τα σωματίδια του ιού των θηλωμάτων έχουν διάμετρο περί-που 55 nm και είναι χωρίς περίβλημα (Chen et al., 2001).

Τα σωματίδια του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων περιέχουν επίσης έναν μεταβλητό αριθμό μορίων L2, τα οποία δεν εκτίθενται πλήρως στην επιφάνεια του ιού, εκτός από τα αμινοξέα (Rubio et al., 2011). Κατά τη διάρκεια της μόλυνσης, το L2 καθίσταται διαθέσιμο για δέσμευση στην εξωκυττάρια μήτρα και διασπάται από τη φουρίνη κατά τη διάρκεια της μόλυνσης. Οι κύριες εκτεθειμένες στην επιφάνεια περιοχές του L1 περιλαμβάνουν μια σειρά από υπερμεταβλητές θηλιές αμινοξέων που έχουν αποκλίσει μεταξύ των διαφορετικών ιικών τύπων, ως απόκριση στην πίεση επιλογής του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή. Ως εκ τούτου, τα αντισώματα που έχουν παραχθεί έναντι ενός τύπου HPV να συνδέονται ελάχιστα με άλλους τύπους του ιού. Αυτό έχει πρακτικές συνέπειες για τα τρέχοντα προφυλακτικά εμβόλια, τα οποία προσφέρουν περιορισμένη διασταυρούμενη προστασία. Το γονιδίωμα του ιού κωδικοποιεί επίσης ρυθμιστικές πρωτεΐνες που διεγείρουν την είσοδο στον κυτταρικό κύκλο και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, καθώς και πρωτεΐνες που μεσολαβούν στην αντιγραφή του ιικού γονιδιώματος, στη συγκρότηση

των σωματιδίων του ιού και πιθανώς επίσης στην αποτελεσματική απελευθέρωση και μετάδοση του ιού, αν και πολλά από τα γονίδια που κωδικοποιούν τις παραπάνω πρωτεΐνες περιέχονται στην πρώιμη περιοχή του ιού (Wang & Roden, 2013).

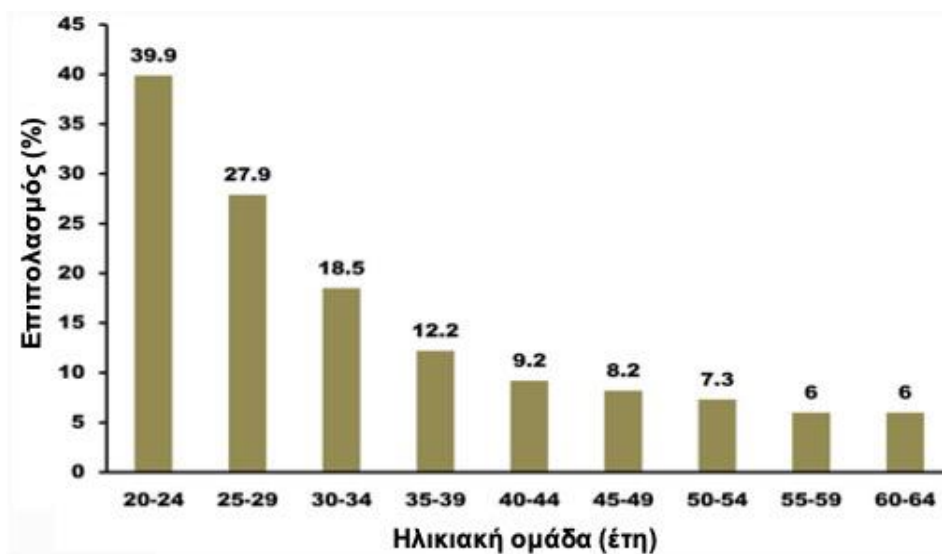
Η ανίχνευση και η ταυτοποίηση του τύπου HPV στους ιστούς γίνεται μέσω της ανίχνευσης του ιικού DNA ή mRNA. Περισσότεροι από 200 τύποι HPV έχουν ταξινομηθεί και περισσότεροι από 40 τύποι HPV μπορούν να μολύνουν το γεννητικό σύστημα του ανθρώπου (Doorbar, 2006). Οι τύποι HPV που μολύνουν τα γεννητικά όργανα, οι οποίοι έχουν ειδική συγγένεια με το δέρμα και τον βλεννογόνο των γεννητικών οργάνων, χωρίζονται σε δύο ομάδες με βάση το εάν έχουν συσχέτιση με τον καρκίνο: χαμηλού κινδύνου (μη ογκογόνοι τύποι) και υψηλού κινδύνου (ογκογόνοι τύποι) (Viens et al., 2016):

- **Τύποι HPV χαμηλού κινδύνου:** Η μόλυνση από τύπους χαμηλού κινδύνου μπορεί να προκαλέσει κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων και καλοήθεις ή χαμηλού βαθμού κυτταρικές αλλαγές (Doorbar et al., 2012).
- **Τύποι HPV υψηλού κινδύνου:** Η μόλυνση από τύπους υψηλού κινδύνου (ογκογόνοι) μπορεί να προκαλέσει χαμηλού βαθμού κυτταρικές αλλαγές του τραχήλου της μήτρας, υψηλού βαθμού κυτταρικές αλλαγές του τραχήλου της μήτρας (μέτριες έως σοβαρές ανωμαλίες του τεστ Παπανικολάου) και καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Επιπλέον, ορισμένοι τύποι HPV υψηλού κινδύνου έχουν συσχετιστεί με καρκίνους του αιδοίου, του κόλπου, του πρωκτού, του πέους και του στοματοφάρυγγα (Saraiya et al., 2015). Συνολικά 12 τύποι HPV έχουν αναγνωρισθεί ως τύποι υψηλού κινδύνου: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 και 59, με 2 επιπλέον τύπους (68 και 73) να λαμβάνονται υπόψη ως πιθανώς καρκινογόνοι. Οι περισσότεροι καρκίνοι που σχετίζονται με τον HPV προκαλούνται από τους τύπους HPV 16 ή 18 και περίπου το 65-70% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας προκαλούνται από τους τύπους HPV 16 ή 18. Επιπλέον, περίπου το 10% των καρκίνων που σχετίζονται με τον HPV προκαλούνται από τους τύπους HPV 31, 33, 45, 52 και 58 (Schiffman et al., 2016).

1.4. Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων είναι ο συχνότερα σεξουαλικά μεταδιδόμενος παράγοντας στις Ηνωμένες Πολιτείες. Περίπου 6,2 εκατομμύρια άτομα ως επί των πλείστων έφηβοι και νεαροί ενήλικες προσβάλλονται από τη λοίμωξη κάθε χρόνο (Arbyn et al., 2020). Κλινικές αξιολογήσεις έχουν δείξει ότι η εμφάνιση ΣΜΝ σε έφηβα κορίτσια είναι

συνήθως περίπου 30% και μπορεί να αγγίξει το 64% σε ορισμένους πληθυσμούς (Arbyn et al., 2020; Syrjänen & Puranen, 2000). Μια ξεχωριστή αξιολόγηση ανέφερε ότι στα 4 χρόνια μετά την πρώτη τους εμπειρία σεξουαλικής επαφής, περισσότερο από το 50% του νεαρού γυναικείου πληθυσμού προσβλήθηκε από λοίμωξη από τον HPV στον τράχηλο της μήτρας (Brianti, 2017). Η ίδια μελέτη τεκμηρίωσε επίσης ότι ο HPV μπορεί να μεταδοθεί άνευ σεξουαλικής διείθυσης, αν και με μικρότερη πιθανότητα. Εκτός από το σεξουαλικό ιστορικό, αξιολογήσεις στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν τεκμηριώσει ότι ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών διατρέχουν επίσης κίνδυνο μόλυνσης. Η συχνότητα εμφάνισης φαίνεται χαμηλότερη μετά από αυτό το ηλικιακό φάσμα στις περισσότερες μελέτες, με εξαίρεση μία μελέτη στην Κόστα Ρίκα που παραθέτει ότι η εμφάνιση αυξάνεται ξανά μετά τα 40 έτη. Επιπλέον, άνδρες και γυναίκες φαίνεται να έχουν στενά ποσοστά μόλυνσης από τον HPV. Η Εικόνα 2 δείχνει τα ποσοστά μόλυνσης από HPV ανα ηλικία ασθενούς.



Εικόνα 2 Επιπολασμός μόλυνσης από HPV υψηλού κινδύνου μεταξύ των γυναικών που υποβάλλονται σε έλεγχο τραχήλου της μήτρας. Έλεγχος HPV σε έλεγχο ρουτίνας τραχήλου της μήτρας: δεδομένα διατομής από τη δοκιμή ARTISTIC (Kitchener et al., 2006).

Ο εντοπισμός του HPV υψηλού κινδύνου σε κορίτσια χωρίς σεξουαλικές επαφές, νεογνά και παιδιά προσφέρει απόδειξη ότι η σεξουαλική αλληλεπίδραση δεν είναι η μόνη μέθοδος μετάδοσης του ιού. Οι ορότυποι HPV χαμηλού και υψηλού κινδύνου μπορούν να κυκλοφορήσουν μέσω μη σεξουαλικών μεθόδων, όπως η σωματική επαφή, το κοινό μπάνιο και το άγγιγμα μολυσμένων επιφανειών (Brianti, 2017). Φαίνεται ότι η επιμόλυνση του βρέφους από την μητέρα με HPV υψηλού κινδύνου συμβαίνει κατά την διάρκεια του το-

κετού καθώς το νεογνό διέρχεται από το μολυσμένο κανάλι γέννησης. Αυτό συμβαίνει συχνότερα σε μητέρες με εξαιρετικά υψηλό ιικό φορτίο HPV DNA, ειδικότερα σε εκείνες που έχουν προσβληθεί με τύπο HPV-16. Επιπλέον, έχει υπάρξει αναφορά δύο μητέρων με λοιμώξεις από HPV 16 και 18 που γέννησαν νεογνά με ταυτόσημες λοιμώξεις (Cason, 1998).

Η κύηση φαίνεται να κλιμακώνει την πιθανότητα μόλυνσης του γεννητικού συστήματος από HPV. Αυτό φάνηκε σε μια μελέτη στην οποία το 52,5% των μητέρων βρέθηκαν θετικές για HPV DNA στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, σε αντίθεση με το 17,5% μετά τον τοκετό (Brianti et al., 2017; Rando et al., 1989). Μια ορθολογιστική εξήγηση για αυτό θα μπορούσε να είναι ότι το ορμονικό προφίλ της κύησης κλιμακώνει τη μεταγραφή των γονιδίων του HPV λόγω της επικοινωνίας μεταξύ των γλυκοκορτικοειδών και των στοιχείων απόκρισής τους στη μη κωδικοποιητική περιοχή του HPV 16. Επιπλέον, οι έγκυες γυναίκες βρίσκονται σε κατάσταση ανοσοκαταστολής. Οι λοιμώξεις από τον HPV μπορούν επίσης να μεταφερθούν σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μέσω του πλακούντα και του αμνιακού υγρού. Μια μελέτη έδειξε ότι το HPV DNA βρισκόταν στο 75% των αμνιακών υγρών που ελήφθησαν από μητέρες που βρέθηκαν θετικές στο DNA του HPV που μολύνει τον τράχηλο της μήτρας (Syrjänen & Puranen, 2000) (Cason et al., 1998; Syrjänen & Puranen, 2000).

Σε παγκόσμια βάση, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι σε συχνότητα η δεύτερη πιο κοινή κακοήθεια στις γυναίκες, επηρεάζοντας περίπου 35 στις 100.000 γυναίκες (Cubie, 2013). Οι επιστήμονες έχουν δώσει μεγάλη έμφαση στην σχέση του HPV με τον καρκίνο. Γενετικό υλικό HPV έχει ταυτοποιηθεί σε περισσότερο από το 99% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ωστόσο, οι πιο συχνοί ορότυποι υψηλού κινδύνου διαφέρουν μεταξύ χωρών, εθνοτήτων και κοινωνικοοικονομικών καταστάσεων. Σε μία μελέτη όπου διερευνήθηκαν άνω των 30.000 καρκίνων του τραχήλου της μήτρας από τον Διεθνή Οργανισμό Ερευνών για τον Καρκίνο (International agency for research on cancer, IARC), έδειξε ότι από τους συνηθέστερους ορότυπους HPV που μπορούν να προκαλέσουν κακοήθεια του τραχήλου της μήτρας (16, 18, 58, 33, 45, 31, 52, 35, 59, 39, 51 και 56), ο HPV 16 ευθύνεται για περισσότερο από το 50% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας, ενώ οι HPV 16 και 18 μαζί οδηγούν σε πάνω από το 70% των περιπτώσεων σε όλο τον κόσμο (Burd, 2016). Οι ορότυποι HPV 18 και 45 εμπλέκονται στα πιο επιθετικά αδενοκαρκινώματα του τραχήλου της μήτρας (Cubie, 2013).

Έχει ανακαλυφθεί ότι η χρόνια μόλυνση από ορότυπους HPV υψηλού κινδύνου είναι ο μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου για την εξέλιξη από πρόδρομες βλάβες του τραχήλου της μήτρας σε κακοήθεια. Η επιμονή ορίζεται τυπικά ως η αναγνώριση πανομοιότυπων τύπων HPV υψηλού κινδύνου σε >2 επισκέψεις που διαχωρίζονται με 4-6 μήνες (Dunne & Markowitz, 2006). Στην πραγματικότητα, μελέτες έχουν δείξει ότι τέτοιες επίμονες λοιμώξεις μπορούν να αυξήσουν την πιθανότητα ανάπτυξης υψηλόβαθμων μορφών κακοήθειας του τραχήλου της μήτρας περισσότερο από 10 φορές (Dunne & Markowitz, 2006).

1.5. Επιδημιολογικά δεδομένα στην Ελλάδα

Στην Ελλάδα η επίπτωση της HPV λοίμωξης είναι υψηλή και εκτιμάται ότι αυξάνεται διαρκώς τις τελευταίες δεκαετίες. Πληθώρα δεδομένων για την επίπτωση και τον επιπολασμό της HPV λοίμωξης στην Ελλάδα προέρχονται από τη μελέτη «ΛΥΣΙΣΤΡΑΤΗ» (Πίνακας 1). Στην εν λόγω μελέτη αναλύθηκε ο συνολικός επιπολασμός της HPV λοίμωξης και η κατανομή των τύπων υψηλού κινδύνου στις Ελληνίδες ηλικίας από 18 έως 65 ετών και έδειξαν ότι ήταν υψηλότερος στις ηλικίες των 20 έως 29 ετών, ενώ ακολούθως αυξημένη κατανομή παρατηρήθηκε στην ηλικιακή ομάδα 50- 59 ετών. Συνολικά, το 5,8% των γυναικών ήταν θετικές σε κάποιον από τους τύπους HPV υψηλού κινδύνου. Ο συχνότερος τύπος που ταυτοποιήθηκε ήταν ο HPV 16 ενώ ακολούθως οι τύποι 31,35,53,18,51,56,57,52,39,66,45,33,59, και 68. Ο τύπος HPV 16 ταυτοποιήκε στο 24,8% του συνόλου των γυναικών που διαγνώστηκαν θετικές στον ιό και στο 1,4% που συμμετείχαν στη μελέτη (Agorastos et al., 2009; Kroupis et al., 2007; Panotopoulou et al., 2007; Stamataki et al., 2010).

Πίνακας 1. Ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης στην Ελλάδα και η επιδημιολογική κατάταξη των υποτύπων του ιού κατά την συχνότητα εμφάνισης (Θανασιάς, 2020).

Μελέτη	Έτος	Επιπολασμός HPV	Υπότυποι HPV
Agorastos et al	2014	5.8%	16, 31, 35, 53, 18, 51, 56, 58, 52, 39, 66, 45, 33, 59, 68
Kroupis et al	2007	23.6%	16, 58
Panotopoulou et al	2007	24.6%	11, 18, 6, 16, 31, 33
Stamataki et al	2010	22.7%	16, 53, 18

Μελέτη που πραγματοποιήθηκε από το Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο της Θεσσαλονίκης, σε δείγμα 1300 γυναικών περίπου που προσήλθαν στα εξωτερικά ιατρεία έξι γυναικολογικών κλινικών στη Βόρεια Ελλάδα έδειξε ότι ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης ήταν 2.5%. Το χαμηλό αυτό ποσοστό, ένα από τα χαμηλότερα ποσοστά HPV λοίμωξης που έχει διαπιστωθεί παγκοσμίως, δεν θεωρήθηκε αξιόπιστο, και από τους ίδιους τους ερευνητές αποδόθηκε στο γεγονός ότι οι γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν περισσότερο συνειδητοποιημένες σε θέματα πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (Agorastos et al., 2009).

Επιπρόσθετα, μία παλαιότερη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με παθολογικά κυτταρολογικά ευρήματα μετά από τη λήψη τραχηλικών βιοψιών έδειξε ότι στις περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, οι υψηλού κινδύνου γονότυποι HPV 16, 18 και 31 ανιχνεύθηκαν σε ποσοστά 56%, 23% και 6% αντίστοιχα. Ο ιός HPV 18 ανιχνεύθηκε στο 13% και 14% των χαμηλόβαθμων αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας (Labropoulou et al., 1997).

Σε άλλη παρόμοια μελέτη της οποίας ο σκοπός ήταν η εκτίμηση του επιπολασμού του ιού HPV σε τραχηλικό κυτταρολογικό επίχρισμα δείγματος γυναικών που παρακολουθούνταν στα εξωτερικά ιατρεία δημόσιου νοσοκομείου στην Αττική, καθώς και η διερεύνηση των σχετιζόμενων παραγόντων κινδύνου της HPV λοίμωξης, διαπιστώθηκε ότι ο επιπολασμός ήταν υψηλός σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Λοίμωξη από τον ιό HPV ανιχνεύθηκε στο 22.7% του δείγματος με μέγιστο επιπολασμό 56.9% στο ηλικιακό φάσμα των 21 έως 30 ετών. Στις γυναίκες με πρώτη διάγνωση HPV, ο επιπολασμός των υψηλού κινδύνου HPV υποτύπων 16, 53 και 18 ήταν 5.3%, 4.9% και 0,9%. Ο HPV 16 ήταν ο συχνότερος υπότυπος που απομονώθηκε, είτε μόνος του, είτε σε συνύπαρξη με άλλους τύπους του ιού. Ταυτόχρονα, η εναλλαγή πολλαπλών ερωτικών συντρόφων και η κατανάλωση οινόπνεύματος φαίνεται να αποτελούν τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη HPV λοίμωξης και ακολουθούσαν η νεαρή ηλικία και το χαμηλό οικογενειακό εισόδημα των μελετώμενων γυναικών (Stamataki et al., 2010).

Επιπλέον, σε μελέτη που διεξήχθη στο Αντικαρκινικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών από τον Μάιο του 2003 έως και τον Σεπτέμβριο του 2006, με τη συμμετοχή 1636 γυναικών ηλικίας από 18 έως 48 ετών, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης ήταν 74.5% σε γυναίκες χωρίς παθολογικά κυτταρολογικά ευρήματα. Ο ιός HPV ανιχνεύθηκε στο 62.9% των χαμηλόβαθμων τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων, στο 86.7% των

υψηλόβαθμων ενδοεπιθηλιακών τραχηλικών αλλοιώσεων και στο 47.3% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας. Ο πιο κοινός υπότυπος στο δείγμα της μελέτης ήταν ο HPV 11-χαμηλής επικινδυνότητας υπότυπος με ποσοστό ανίχνευσης 13.4%. Ο υψηλής επικινδυνότητας τύπος HPV 18 ανιχνεύθηκε σε ποσοστό 10.3%. Ακολουθούσαν οι HPV 6, 16, 31 και 33 που ανιχνεύθηκαν στο 7.2%, 6.4%, 3.4% και 3.4%, αντίστοιχα (Panotopoulou et al., 2007).

Επίσης, σε άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στον Ελλαδικό χώρο παραθέτει ότι ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης σε γυναίκες άνευ τραχηλικών αλλοιώσεων ήταν 23.6%. Η μελέτη διεξήχθη σε 841 γυναίκες ηλικίας από 16 έως 72 ετών που εξετάσθηκαν σε νοσοκομείο της Αττικής μεταξύ των ετών από το 1998 έως 2003. Ο υπότυπος HPV 58 σχετίσθηκε με θετικά κυτταρολογικά ευρήματα των γυναικών που μελετήθηκαν. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση του επιπολασμού του ιού HPV με την αύξηση της ηλικίας. Συμπερασματικά οι ερευνητές ανέφεραν ότι η HPV λοίμωξη, ειδικότερα εκείνη με παρουσία γενετικού υλικού HPV 16, πρέπει να αποτελεί σημαντική ανησυχία για τη Δημόσια Υγεία στην Ελλάδα (Kroupis et al., 2007).

Επιπρόσθετα, μία άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη χώρα μας με συμμετοχή γυναικών από την Κρήτη και την Κεντρική Ελλάδα έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές αναφορικά με τον επιπολασμό του ιού HPV και τη συχνότητα εμφάνισης των υποτύπων του. Πιο συγκεκριμένα, ο επιπολασμός του ογκογόνου υπότυπου HPV 18 ήταν μεγαλύτερος στην Κρήτη σε σχέση με την Κεντρική Ελλάδα, με ποσοστό 29.7% έναντι 13.1%. Ο υψηλού κινδύνου υπότυπος HPV 16 ανιχνεύθηκε συχνότερα στην Κεντρική Ελλάδα (34.2%) σε σχέση με την Κρήτη (23%). Άλλοι υπότυποι του ιού HPV ανιχνεύθηκαν συχνότερα σε γυναίκες από την Κεντρική Ελλάδα σε σχέση με τις γυναίκες από την Κρήτη (52.6% έναντι 45.9%). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα και επιβεβαίωσαν την παρατήρηση ότι η διαφορετική συχνότητα των διαφόρων υποτύπων του ιού HPV δεν αφορά μόνο σε διαφορές μεταξύ ηπείρων ή χωρών, αλλά και σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές της ίδια χώρας (Mammas et al., 2008).

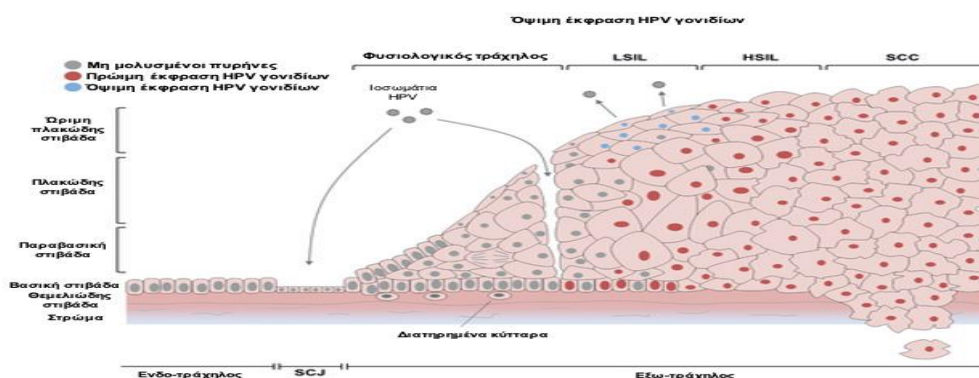
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Κλινικά χαρακτηριστικά των HPV λοιμώξεων

2.1. Παθογένεια της λοίμωξης του HPV

2.1.1. Ο κύκλος ζωής του HPV

Η λοίμωξη από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων αποτελεί σημαντικό κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως, καθώς σχετίζεται με το ~4,8% όλων των ανθρώπινων καρκίνων (Forman et al., 2012). Παρά το γεγονός ότι η λοίμωξη από τον HPV είναι σχεδόν καθολική, ο ιός δεν προκαλεί καρκίνο στη πλειονότητα των περιπτώσεων. Οι πλείστες λοιμώξεις δεν ανιχνεύονται και έχουν την ικανότητα να εξαλείφονται από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή εντός 18 μηνών. Πάραυτα, το 10-15% των γυναικών δεν καταπολεμά τη λοίμωξη από τον HPV, με την εμμονή του HPV υψηλού κινδύνου να αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου των γεννητικού συστήματος (Woodman et al., 2001).

Ο HPV μολύνει τα κύτταρα της βασικής στιβάδας στα στρωματοποιημένα επιθήλια, πιθανότατα μέσω επιθηλιακών τραυμάτων ή μικροσχισμών, χρησιμοποιώντας μια διαδικασία εισόδου που πιστεύεται ότι απαιτεί συνεχή κυτταρική διαίρεση. Λόγω της αυξημένης προσβασιμότητας των επιθηλιακών εφεδρικών κυττάρων ή των βλαστικών κυττάρων σε αυτή τη θέση, η ζώνη μετασχηματισμού του τραχήλου της μήτρας κοντά στην αδενοπλακική συμβολή μπορεί να είναι επιρρεπής στον καρκίνο. Η ικανότητα του HPV να στοχεύει τα βασικά βλαστικά κύτταρα είναι επίσης πιθανό να παρέχει έναν μηχανισμό για χρόνια λοίμωξη σε ορισμένα άτομα (Εικόνα 3)(Aydin et al., 2014).

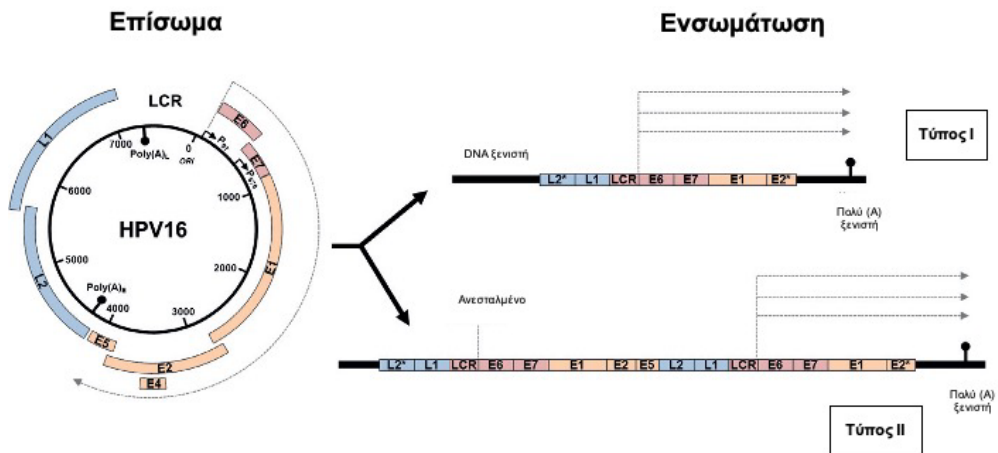


Εικόνα 3. Νεοπλασματική εξέλιξη που σχετίζεται με τον HPV στο τραχηλικό επιθήλιο (Groves & Coleman, 2015). LSIL, χαμηλού βαθμού πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις; HSIL, υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις; SCC, καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων; SCJ, αδενοπλακώδης συμβολή; HPV, ιός ανθρώπινων θηλωμάτων

Ο HPV μπορεί να μολύνει τα βασικά πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα μετά από μικροτραυματισμό ή μπορεί να στοχεύει κύτταρα στην ή κοντά στην αδενοπλάκωδη συμβολή (Squamocolumnar junction, SCJ), συμπεριλαμβανομένων των επιθηλιακών εφεδρικών κυττάρων. Στον κανονικό κύκλο ζωής του ιού, ξεκινά η πρώιμη έκφραση των γονιδίων του HPV, ενώ το γονιδίωμα του HPV διατηρείται σε χαμηλό αριθμό αντιγράφων. Καθώς τα μολυσμένα βασικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται και τα θυγατρικά κύτταρα μετακινούνται στην παραβασική στιβάδα, η έκφραση των ογκοπρωτεϊνών E6 και E7 του ιού επιτρέπεται στα κύτταρα που κανονικά θα διαφοροποιούνταν να επανέλθουν στον κυτταρικό κύκλο και να παράγουν ένα διευρυμένο επιθήλιο (Doorbar, 2006).

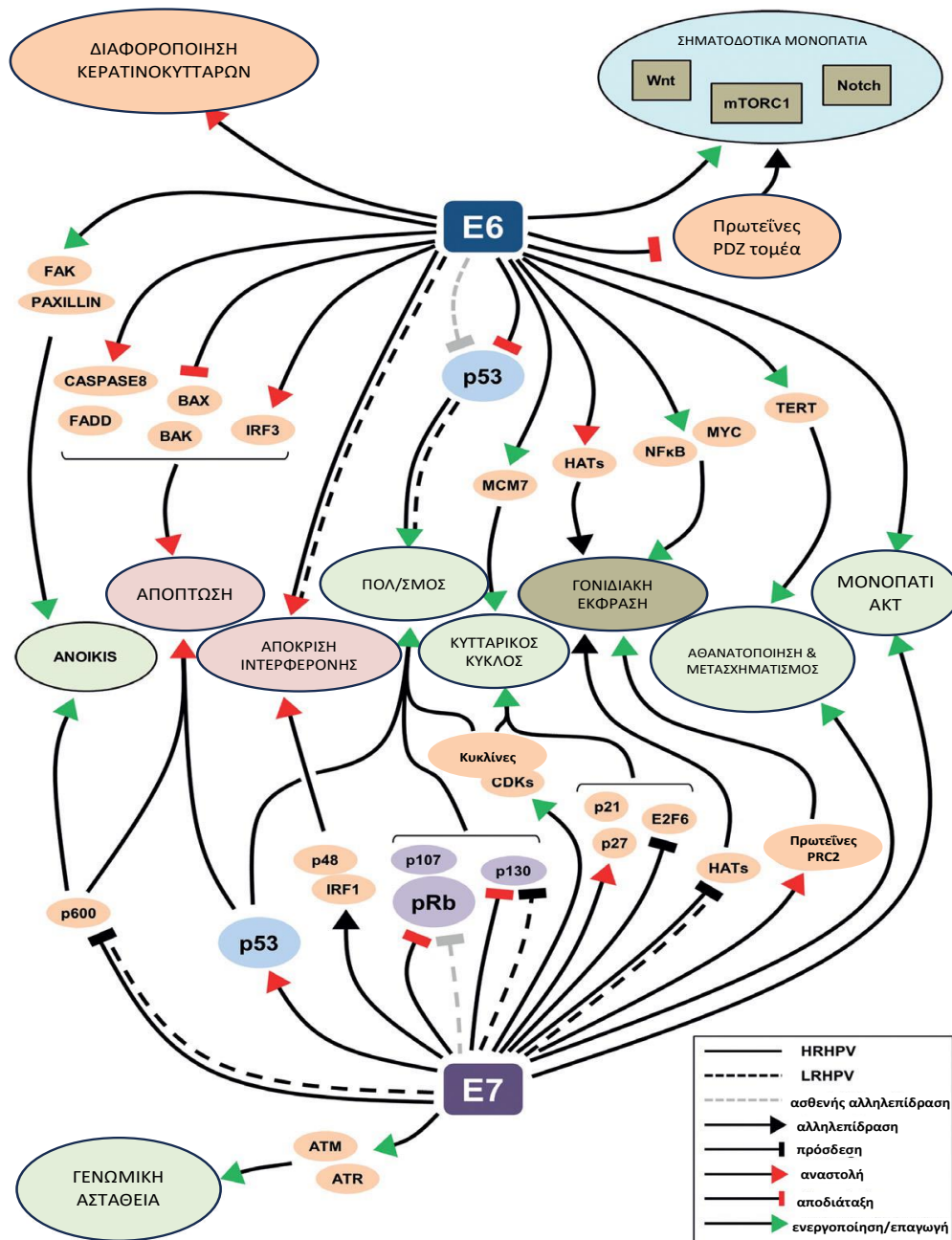
Καθώς τα κύτταρα μεταναστεύουν στα ανώτερα στρώματα, αντιγράφουν το γονιδίωμα του ιού σε τεράστιους αριθμούς, με αποτέλεσμα την παραγωγή του γονιδίου E4 του ιού και, σε ορισμένες περιπτώσεις, των δομικών πρωτεϊνών L1 και L2. Τα γεγονότα αυτά επιτρέπουν τον ενθυσιασμό σε μολυσματικούς ιούς, οι οποίοι στη συνέχεια αποβάλλονται από την κερατινοποιημένη επιφάνεια. Η εν λόγω ολοκλήρωση του κύκλου ζωής του ιού υποστηρίζεται σε μια χαμηλού βαθμού πλακώδη ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση (Low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL), αλλά όχι σε μία υψηλού βαθμού πλακώδη ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση (High grade squamous intraepithelial lesion, HSIL), όπου η εξέλιξη της νόσου σχετίζεται με απορρύθμιση της έκφρασης των πρώιμων γονιδίων του ιού και απώλεια της έκφρασης των όψιμων γονιδίων. Το πλακώδες καρκίνωμα (SCC) αναπτύσσεται όταν τα κύτταρα έχουν την ικανότητα να εισέρχονται στο υποκείμενο στρώμα μέσω της βασικής μεμβράνης του επιθηλίου (Park et al., 1996).

Η αρχική λοίμωξη των βασικών κυττάρων συνδέεται συχνά με χαμηλού επιπέδου ενίσχυση του επίσωματος HPV (100 αντίγραφα/κύτταρο). Ο συντονισμός των πρώιμων ιικών γονιδίων E1 (DNA ελικάση) και E2 (μεταγραφικός παράγοντας και συνδετικός παράγοντας του γονιδιώματος) επιτρέπει την αντιγραφή του ιικού DNA (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Φυσικές καταστάσεις του γονιδιώματος του HPV16 (Groves & Coleman, 2015). Το αριστερό πάνελ δείχνει τη γονιδιωματική οργάνωση του κύριου ιού HPV16, καταδεικνύοντας την πρώιμη (E) περιοχή, την όψιμη (L) περιοχή και τη μακρά περιοχή ελέγχου (Long control region, LCR). Οι ενσωματωμένες μορφές του HPV που ανιχνεύονται στην νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας (δηλαδή μετά από μια διαδικασία επιλογής) μπορεί να αντιπροσωπεύουν θραύσματα του γονιδιώματος του ιού, με διατήρηση του E6/E7 και διαγραφή ή διακοπή του E2 (ενσωματώσεις τύπου I), ή μπορεί να αντιπροσωπεύουν συναθροισμένα αντίγραφα πλήρους μήκους (ενσωματώσεις τύπου II), στα οποία η μεταγραφική δραστηριότητα φαίνεται να περιορίζεται σε καθοδικές αλληλουχίες. ORI, σημείο έναρξης αντιγραφής; *διαταραγμένο ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης

Ο αριθμός αντιγράφων του ιού διατηρείται στη συνέχεια εντός του βασικού επιθηλιακού διαμερίσματος, με την πρωτεΐνη E2, σε συνδυασμό με διάφορους εταίρους πρόσδεσης του ξενιστή, να κατευθύνει τον καταμερισμό των γονιδιωμάτων του ιού μέσω πρόσδεσης στα χρωμοσώματα του ξενιστή. Αυτή η φάση διατήρησης του κύκλου ζωής του ιού περιλαμβάνει επίσης την έκφραση των ογκοπρωτεϊνών E6 και E7 από τον πρώιμο υποκινητή του ιού, δηλαδή τον p97 στον HPV16 (Doorbar, 2006). Οι HPV E6 και E7 αλληλεπιδρούν με διάφορες πρωτεΐνες του ξενιστή και εκτελούν πολλές ρυθμιστικές λειτουργίες εντός του μολυσμένου κυττάρου (Εικόνα 5). Το περιορισμένο επίπεδο στο οποίο εκφράζονται οι πρωτεΐνες E6 και E7 στα βασικά κύτταρα είναι πιθανό να βοηθά την ανοσολογική διαφυγή και τελικά την επιμονή της λοίμωξης στον ξενιστή.



Εικόνα 5. Σημαντικές λειτουργίες των πρωτεϊνών E6 και E7 των ιών HPV υψηλού και χαμηλού κινδύνου (Groves & Coleman, 2015). Δίνεται μια επισκόπηση των σημαντικών άμεσων και έμμεσων επιδράσεων των πρωτεϊνών HPV E6 και E7 του α – γένους σε κυτταρικές οδούς και διεργασίες. Παρουσιάζονται ορισμένες από τις περιοχές επικάλυψης και αλληλεπίδρασης μεταξύ των λειτουργιών των δύο ογκοπρωτεϊνών. Σημαντικοί ρόλοι των E6 και E7 περιλαμβάνουν την αναστολή (HPV χαμηλού κινδύνου) και την αποδόμηση (HPV υψηλού κινδύνου) των κυτταρικών p53 και pRb, αντίστοιχα. Η απώλεια της p53 έχει πολλαπλές συνέπειες, συμπεριλαμβανομένων των επιπτώσεων στον πολλαπλασιασμό, την επιδιόρθωση του DNA, τη γήρανση και την απόπτωση. Το διάγραμμα δεν λαμβάνει υπόψη τις δοσοεξαρτώμενες επιδράσεις των ογκοπρωτεϊνών του ιού ή το επίπεδο έκφρασής τους καθ' όλη τη διάρκεια της εξέλιξης. Το κόκκινο οβάλ σχήμα δείχνει τη γενική καθοδική ρύθμιση μιας κυτταρικής διεργασίας ή οδού, το πράσινο οβάλ σχήμα δείχνει τη γενική ανοδική ρύθμιση μιας κυτταρικής διεργασίας ή οδού και το καφέ οβάλ σχήμα δείχνει την τροποποίηση μιας κυτταρικής διεργασίας ή οδού. HATs, ακετυλοτρανσφεράσες ιστονών, συμπεριλαμβανομένων των p300, CBP, pCAF και TIP60; CDKs, κυκλινεξεαρτώμενες κινάσες; HRHPV, HPV υψηλού κινδύνου; LRHPV, HPV χαμηλού κινδύνου.

Το πρόγραμμα γονιδιακής έκφρασης του ιού κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής του HPV καθορίζεται από το προφίλ διαφοροποίησης των μολυσμένων κυττάρων. Οι πρωτεΐνες του HPV είναι σε θέση να οδηγήσουν τα διαφοροποιούμενα υπερβασικά πλακώδη

επιθηλιακά κύτταρα πίσω στον κυτταρικό κύκλο, προκειμένου να επανενεργοποιήσουν τη σύνθεση του DNA και να διατηρήσουν έτσι έναν αυξημένο αριθμό αντιγράφων του γονιδιώματος του ιού (Chow et al., 2010).

Το μάτισμα του RNA του ιού μετατοπίζεται από τις πρώιμες στις όψιμες θέσεις πολυαδενυλίωσης, ελεγχόμενο από την E2 και τη διαθεσιμότητα παραγόντων ματίσματος, οι οποίοι εκφράζονται ποικιλοτρόπως ανάλογα με την κατάσταση διαφοροποίησης του μολυσμένου κυττάρου. Στα επιφανειακά στρώματα των κυττάρων, παρόμοιες διαδικασίες είναι υπεύθυνες για την ανάπτυξη των όψιμων γονιδιακών προϊόντων L1 και L2, των πρωτεϊνών του ιικού καψιδίου. Όταν οι νέοι ιοί αυτοσυναρμολογηθούν, συσκευάσουν τα διπλασιασμένα γονιδιώματά τους και αποβληθούν μη λυτικά από το κύτταρο στο άμεσο εξωτερικό περιβάλλον, ολοκληρώνεται ο παραγωγικός κύκλος ζωής (Johansson & Schwartz, 2013).

2.1.2. Απορρύθμιση της έκφρασης των ογκογονιδίων του HPV στη νεοπλασματική εξέλιξη

Ένα σημαντικό γεγονός κατά τη νεοπλασματική εξέλιξη που σχετίζεται με τον HPV είναι η απορρύθμιση των φυσιολογικών προτύπων έκφρασης των γονιδίων του ιού. Η αυξημένη έκφραση των E6 και E7 στο βασικό επιθήλιο οδηγεί σε προ – κακοήθεις επιδράσεις στο διαμέρισμα των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων, με αποτέλεσμα αυξημένη είσοδο στον κυτταρικό κύκλο και απώλεια της διαφοροποίησης σε όλο το επιθήλιο. Υπάρχουν πολλαπλές αιτίες της απορρυθμισμένης έκφρασης των γονιδίων του HPV, που συμβαίνουν τόσο σε γενετικό όσο και σε επιγενετικό επίπεδο. Το συνηθέστερο γεγονός στο SCC του τραχήλου της μήτρας είναι η ενσωμάτωση του γονιδιώματος του ιού στα χρωμοσώματα του ξενιστή (Εικόνα 2). Ωστόσο, ένα ποσοστό των SCC του τραχήλου της μήτρας σχετίζεται με τη διατήρηση των επισωμάτων, όπου το ανοικτό πλαίσιο ανάγνωσης της E2 διατηρείται και εκφράζεται καθ' όλη τη διάρκεια της εξέλιξης προς κακοήθεια (Gray et al., 2010).

Σε δείγματα ιστού SCC του τραχήλου της μήτρας, περίπου το 50 – 80% των HPV16– θετικών και σχεδόν όλες οι HPV18– θετικές περιπτώσεις σχετίζονται με ενσωμάτωση των γονιδιωμάτων του ιού (Groves & Coleman, 2014). Στα επιφανειακά στρώματα των κυττάρων, παρόμοιες διαδικασίες είναι υπεύθυνες για την ανάπτυξη των όψιμων γονιδιακών

προϊόντων L1 και L2, των πρωτεϊνών του ιικού καψιδίου. Όταν οι νέοι ιοί αυτοσυναρμολογηθούν, συσκευάζουν τα διπλασιασμένα γονιδιώματά τους και αποβληθούν μη λυτικά από το κύτταρο στο άμεσο εξωτερικό περιβάλλον, ολοκληρώνεται ο παραγωγικός κύκλος ζωής. Η συχνότητα ενσωμάτωσης του HPV σε πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (Squamous intraepithelial lesions, SIL) έχει συζητηθεί ευρέως. Έχει προταθεί ότι η ενσωμάτωση μπορεί να είναι είτε ένα πρώιμο γεγονός που σχετίζεται με την εξέλιξη από LSIL σε HSIL, είτε ένα μεταγενέστερο γεγονός που συνοδεύει την εξέλιξη από HSIL σε SCC (Chow et al., 2010).

Αυτές οι αντίθετες απόψεις μπορούν εν μέρει να εξηγηθούν με βάση τις διαφορές στην μέθοδο που χρησιμοποιούν οι εκάστοτε τεχνικές εντοπισμού του ενσωματωμένου HPV. Τα πρωτόκολλα που έχουν σχεδιαστεί για την ανίχνευση μεταγράφων σύντηξης ιού – ξενιστή, όπως ο *in situ* υβριδισμός RNA (In situ hybridization, ISH) ή η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης για ταχεία ενίσχυση των 3' άκρων cDNA (3' Rapid amplification of cDNA ends- polymerase chain reaction, 3' RACE – PCR), θα εντοπίσουν μόνο μεταγραφικά ενεργές ενσωματώσεις (Johansson & Schwartz, 2013)

Ωστόσο, οι μέθοδοι που στοχεύουν στο DNA του ιού, συμπεριλαμβανομένων της DNA ISH, της αποτύπωσης κατά Southern (Southern blotting), της PCR περιορισμού και της ποσοτικής PCR, ανιχνεύουν όλα τα ολοκληρωμένα γονιδιώματα του ιού, ανεξάρτητα από τη μεταγραφική τους δραστηριότητα. Προηγούμενες *in vitro* έρευνες αποκάλυψαν ότι τα συμβάντα ενσωμάτωσης του HPV συμβαίνουν αρχικά σε κύτταρα που διατηρούν μη ενσωματωμένους επιτόπους. Η έκφραση του μεταγραφικού ρυθμιστή E2 του ιού από τέτοια επισώματα είναι ικανή να καταστείλει την προερχόμενη από την μεταγραφή ενσωμάτωση (Pett et al., 2006).

Η εκκαθάριση των επισωμάτων, π.χ. μέσω μιας αντίδρασης του ξενιστή κατά του ιού, είναι ένα σημαντικό βήμα για την υπέρβαση αυτής της μεταγραφικής αναστολής και αποτελεί ένα βασικό πρόσθετο βήμα στην εξέλιξη των νεοπλασμάτων του τραχήλου της μήτρας μετά την αρχική ενσωμάτωση του ιού. Ως εκ τούτου, η ταυτοποίηση του ενσωματωμένου DNA του ιού δεν υποδεικνύει απαραίτητα μεταγραφικά ενεργά, και επομένως επιλεγμένα, γεγονότα ενσωμάτωσης, τα οποία χρειάζονται προσεγγίσεις ανίχνευσης με βάση το RNA (Groves & Coleman, 2015).

Ο HRHPV μπορεί να βρεθεί στα SCC του τραχήλου της μήτρας ως ένα αντίγραφο ή ως πολλά αντίγραφα. Στην πρώτη περίπτωση, η πλήρης απώλεια ή η περικοπή της πρώιμης 3' περιοχής του ιού οδηγεί σε απαλοιφή ή διακοπή της προερχόμενης από την ενσωμάτωση E2, μαζί με απώλεια της πρώιμης θέσης πολυαδενυλίωσης των ιικών γονιδίων. Έτσι, η μεταγραφική πολυμεράση υιοθετεί την πλησιέστερη θέση πολυαδενυλίωσης του ξενιστή, παράγοντας μετάγραφα σύντηξης ιού-ξενιστή που θεωρούνται πιο σταθερά από εκείνα του ιού μόνα τους. Αυτές οι τροποποιήσεις έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη έκφραση και σταθερότητα των μεταγράφων που κωδικοποιούν τα HRHPV E6 και E7 σε κύτταρα που επιλέγονται κατά την καρκινογένεση του τραχήλου της μήτρας. (Gray et al., 2010).

Ο δεύτερος τύπος ενσωμάτωσης (ενσωματώσεις τύπου II) περιλαμβάνει συγκαταμερή του πλήρους μήκους HPV (συμπεριλαμβανομένου του γονιδίου E2), που περιέχουν συχνά παρεμβαλλόμενες αλληλουχίες του ξενιστή. Στα κύτταρα που περιέχουν πολλαπλά ενσωματωμένα αντίγραφα του HPV, φαίνεται ότι υπάρχει επιλογή των κυττάρων που περιέχουν μόνο λίγες μεταγραφικά ενεργές περιοχές. Η επιγενετική αποσιώπηση των αντιγράφων πλήρους μήκους, όπως αυτή που προκαλείται από τη μεθυλίωση του DNA, θα σταματούσε την έκφραση του E2 στο συν-συνδυασμένο ιικό DNA, με τη μεταγραφή να περιορίζεται σε αλληλουχίες διασταύρωσης ιού-ξενιστή όπου το γονίδιο E2 έχει υποστεί βλάβη ή έχει διαγραφεί. Προκειμένου να αποφευχθεί η επιβλαβής γονιδιωματική αστάθεια που προκαλείται από την υπερέκφραση του γονιδίου, μια τέτοια επιγενετική ρύθμιση θα μπορούσε επίσης να περιορίσει τη μεταγραφή των E6 και E7. (Gray et al., 2010).

Μέχρι πρόσφατα, δεν ήταν σαφές εάν όλα τα γεγονότα ενσωμάτωσης, μετά την αποκατάστασή τους λόγω απώλειας της ενσωμάτωσης, οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα ογκογονιδίων του ιού ή σε πλεονέκτημα κυτταρικής ανάπτυξης. Στα κύτταρα που περιέχουν πολλαπλά ενσωματωμένα αντίγραφα του HPV, φαίνεται ότι υπάρχει επιλογή των κυττάρων που περιέχουν μόνο λίγες μεταγραφικά ενεργές περιοχές. Η επιγενετική αποσιώπηση των αντιγράφων πλήρους μήκους, όπως αυτή που προκαλείται από τη μεθυλίωση του DNA, θα σταματούσε την έκφραση του E2 στο συν-συνδυασμένο ιικό DNA, με τη μεταγραφή να περιορίζεται σε αλληλουχίες διασταύρωσης ιού-ξενιστή όπου το γονίδιο E2 έχει υποστεί βλάβη ή έχει διαγραφεί. Προκειμένου να αποφευχθεί η επιβλαβής γονιδιωματική αστάθεια που προκαλείται από την υπερέκφραση του γονιδίου, μια τέτοια επιγενετική ρύθμιση θα μπορούσε επίσης να περιορίσει τη μεταγραφή των E6 και E7. Το μοντέλο W12

της σχετιζόμενης με τον HPV16 καρκινογένεσης του τραχήλου της μήτρας επέτρεψε τη δημιουργία ενός χρήσιμου πάνελ κυτταρικών κλώνων που προέρχονταν από πανομοιότυπο υπόβαθρο υπό μη ανταγωνιστικές συνθήκες και διέφεραν μόνο ως προς τη γονιδιωματική θέση ενσωμάτωσης του HPV 16 (Dall et al., 2008). Είναι ενδιαφέρον ότι, σε σύγκριση με τα κύτταρα που περιείχαν την ενσωμάτωση και από τα οποία δημιουργήθηκαν, μόνο το 50% αυτών των κλώνων περίπου εμφάνισε σημαντικά μεγαλύτερους ρυθμούς ανάπτυξης και περίπου μόνο το 50% εμφάνισε σημαντικά μεγαλύτερη έκφραση των E6/E7, υποδεικνύοντας ότι η ενσωμάτωση του HRHPV από μόνη της δεν οδηγεί απαραίτητα σε αυξημένη έκφραση ογκογονιδίων ή σε πλεονέκτημα κυτταρικής ανάπτυξης. Παρόλο που το επιγενετικό περιβάλλον στο LCR του ενσωματωμένου ιού και η συμβολή των γονιδίων του ξενιστή φαίνεται να είναι σημαντικά, είναι ακόμη άγνωστο τι είναι αυτό που παρέχει σε ορισμένες ενσωματώσεις ιών ένα επιλεκτικό πλεονέκτημα έναντι άλλων. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι, μέσω μηχανισμών που δεν έχουν ακόμη αναγνωριστεί, η θέση ενσωμάτωσης του ιού στο γονιδίωμα του ξενιστή μπορεί επίσης να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο τα κύτταρα αντιδρούν στις στεροειδείς ορμόνες. (Scarpini et al., 2014).

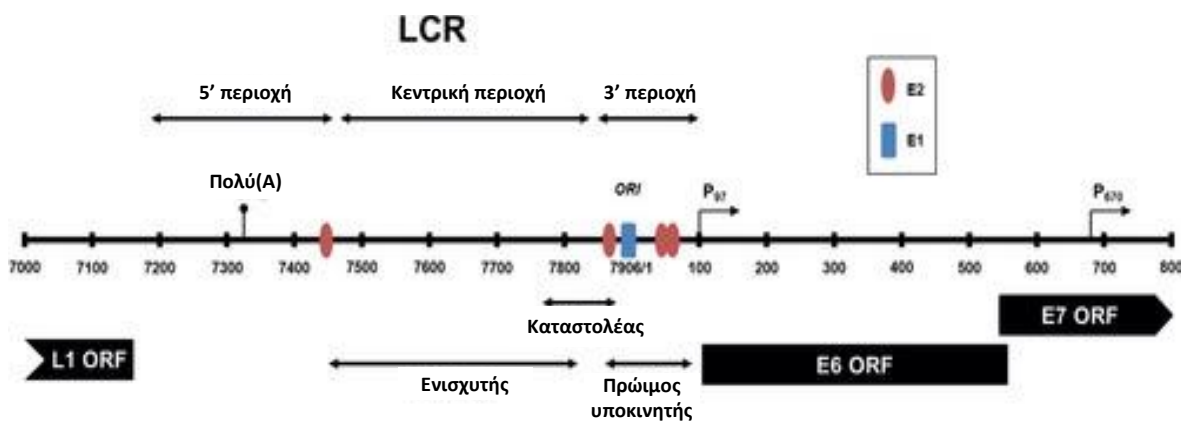
Η μεγάλη πλειονότητα των θέσεων ενσωμάτωσης του HRHPV στο SCC του τραχήλου της μήτρας έχει χαρτογραφηθεί σε ή κοντά σε εύθραυστες χρωμοσωμικές περιοχές (Chromosome fragile sites, CFS), με περίπου το 50% των επιλεγμένων θέσεων ενσωμάτωσης των HPV 16 και HPV 18 να βρίσκονται στην ίδια χρωμοσωμική ζώνη με μια CFS. Αν και συνήθως παρατηρείται σημαντική γονιδιωματική αστάθεια μετά την εμφάνιση κυττάρων που εκφράζουν ιντεγκρίνες, οι πρωτεΐνες E6/E7 είναι πιθανό να παίζουν ρόλο στη διαδικασία ενσωμάτωσης. Ενώ οι θέσεις ενσωμάτωσης του HRHPV είναι ευρέως κατανεμημένες σε όλο το ανθρώπινο γονιδίωμα, φαίνεται ότι η ενσωμάτωση είναι πιθανότερο να συμβεί σε συγκεκριμένες γονιδιωματικές θέσεις, όπως οι 3q28, 4q13.3, 8q24.21, 13q22.1 και 17q21 (Winder et al., 2007).

Μόνο μέχρι περίπου 50 νουκλεοτίδια ορισμένων θέσεων ενσωμάτωσης παρουσιάζουν ομοιότητα αλληλουχίας με το γονιδίωμα του HPV16, συχνότερα με τα γονίδια E5 και L2. Οι θέσεις ενσωμάτωσης του HPV έχουν επίσης την τάση να εμφανίζονται κοντά σε συστάδες μικροRNAs (miRNAs) του ξενιστή. Σε μια μελέτη, πάνω από τα δύο τρίτα των ενσωματώσεων χαρτογραφήθηκαν εντός 3 mb ενός τόπου που κωδικοποιεί miRNA, οδηγώντας ενδεχομένως σε απορρύθμιση της έκφρασης των miRNA. Έχει προταθεί ότι ο μηχανισμός με τον οποίο τα γονιδιώματα του HPV προσδένονται στα χρωμοσώματα του ξενιστή, που

περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση του συμπλόκου E2:Brd4 με ακετυλιωμένες ιστόνες που βρίσκονται συχνότερα σε ενεργά σημεία μεταγραφής ή CFS, επιτρέπει στα γονιδιώματα του HPV να ενσωματώνονται συχνότερα σε CFS όταν αυξάνεται η γονιδιωματική αστάθεια (Jang et al., 2014).

2.1.3. Επιγενετική τροποποίηση της LCR του HPV: μεθυλίωση του DNA

Διάφορα μονοπάτια μπορούν να οδηγήσουν στην απορρύθμιση της έκφρασης των ογκογονιδίων του HPV όταν διατηρείται η ενσωμάτωση. Έχουν αναφερθεί μεταλλάξεις στο LCR των ιντεγκρινών, οι οποίες αλλάζουν τον τρόπο με τον οποίο αλληλεπιδρούν διάφοροι μεταγραφικοί παράγοντες και επηρεάζουν την ποσότητα της ιικής μεταγραφής. Ωστόσο, δεν είναι ακόμη σαφές πώς αυτές οι τροποποιήσεις σχετίζονται με την κλινική ασθένεια (Groves & Coleman, 2015). Μεγαλύτερη σημασία μπορεί να έχουν οι επιγενετικές αλλαγές που επηρεάζουν την LCR του ιού (Εικόνα 6).



Εικόνα 6. Η μακρά περιοχή ελέγχου (LCR) του HPV16, η οποία τοποθετείται μεταξύ της όψιμης και της πρώιμης γονιδιακής περιοχής του ιού (Groves & Coleman, 2015). Η πρωτεΐνη αντιγραφής του ιού E1 συνδέεται ως διμερές εξαμερών στη θέση έναρξης της αντιγραφής (ORI), ενώ ο μεταγραφικός παράγοντας E2 του ιού συνδέεται ως διμερές σε τέσσερις θέσεις πρόσδεσης στον E2 (E2 binding sites, E2BSs), οι οποίες ορίζουν σε γενικές γραμμές την 5', την κεντρική και την 3' περιοχή. Η μεταγραφή των πρώιμων γονιδίων πραγματοποιείται από τον πρώιμο υποκινητή (P₉₇) και υπαγορεύεται από τη σύνδεση πολυάριθμων μεταγραφικών παραγόντων του ξενιστή και του διμερούς E2 του ιού σε όλες τις περιοχές του ενισχυτή, του καταστολέα και του υποκινητή. Η ενεργοποίηση της μεταγραφής από τον όψιμο υποκινητή (P₆₇₀) εξαρτάται από την κυτταρική διαφοροποίηση και τη δέσμευση μεταγραφικών παραγόντων που σχετίζονται με τη διαφοροποίηση. Πολυ(A), περιοχή όψιμης πολυαδενυλίωσης – ORF, ανοικτό πλαίσιο ανάγνωσης.

Η μεθυλίωση των δινοκυλεοτιδίων CpG εντός των θέσεων πρόσδεσης της E2 (E2BSs) στο LCR είναι ένας τρόπος για να αποτραπεί η πρόσδεση της ιικής ρυθμιστικής πρωτεΐνης E2 στο ολοκληρωμένο γονιδίωμα του HPV. Δεν είναι ακόμη σαφές εάν η μεθυλίωση του DNA του LCR συμβάλλει στην ανάπτυξη της νόσου. Άλλες έρευνες έχουν δείξει ότι μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση της μεθυλίωσης του LCR DNA μετά τη μόλυνση από

τον HPV16, σε αντίθεση με την αρχική υπόθεση που πρότεινε ότι η μεθυλίωση του DNA στον LCR μειώνεται με την εξέλιξη από τον φυσιολογικό τράχηλο σε SIL και στη συνέχεια σε SCC μετά από μόλυνση από τον HPV16 (Groves & Coleman, 2015).

Υπάρχουν περαιτέρω αποκλίσεις μεταξύ των μελετών που επικεντρώθηκαν στα E2BSs στην LCR, σε σχέση με την εξέλιξη της νόσου αλλά και την κυτταρική διαφοροποίηση. Σε κύτταρα που παρουσιάζουν διατήρηση των επισωμάτων, τα E2BSs των γονιδιωμάτων σε μονοστρωματική καλλιέργεια βασικού τύπου παρουσίασαν υψηλά επίπεδα μεθυλίωσης που χάθηκαν κατά τη διάρκεια της κυτταρικής διαφοροποίησης (Kalantari et al., 2008). Μια άλλη μελέτη, ενώ έδειξε ελαττωμένες μεθυλώσεις που σχετίζονται με τη διαφοροποίηση σε απομακρυσμένα E2BSs, έδειξε αύξηση της μεθυλίωσης του DNA στα τρία E2BSs που βρίσκονται κοντά στον υποκινητή (Εικόνα 6), αλλαγές που μπορεί να διευκολύνουν την αντιγραφή των επισωμάτων σε διαφοροποιημένα κύτταρα (Vinokurova & von Knebel Doeberitz, 2011). Αναφορικά με τα ενσωματωμένα ιικά γονιδιώματα εντοπίζεται περιορισμένη μεθυλίωση του DNA στην LCR, εκτός εάν πολλαπλά αντίγραφα έχουν ενσωματωθεί ταυτόχρονα (Chaiwongkot et al., 2013).

2.1.4. Επιγενετική τροποποίηση της LCR του HPV: τροποποίηση της χρωματίνης

Η γονιδιακή έκφραση από τα ιικά γονιδιώματα, είτε επισωματικά είτε ενσωματωμένα, συνδέεται επίσης με μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις στις ουρές των ιστονών των νουκλεοσωμάτων στην LCR του HPV και με την επακόλουθη κατάληψη των μεταγραφικών παραγόντων. Η συσχέτιση των νουκλεοσωμάτων με το γονιδίωμα του HPV, είτε πρόκειται για επισωματικό είτε για ενσωματωμένο, είναι γνωστή εδώ και σχεδόν 50 χρόνια. Σύμφωνα με συγκεκριμένες αλληλουχίες DNA, αποδείχθηκε ότι οι ιστόνες συνδέονται λειτουργικά με τον LCR του HPV στον ενισχυτή και τον πρώιμο υποκινητή (Εικόνα 6), με αποτέλεσμα η κατάληψη των νουκλεοσωμάτων να διαφέρει για τις διάφορες μορφές του HPV 16 (Stünkel & Bernard, 1999).

Περαιτέρω στοιχεία από τη χρήση αναστολέων της αποακετυλάσης των ιστονών (Histone deacetylase, HDAC), οι οποίοι προκάλεσαν αυξημένα επίπεδα πρώιμων μεταγραφών, ανέδειξαν την τροποποίηση των ιστονών που σχετίζονται με τα επισώματα και την αναδιαμόρφωση των νουκλεοσωμάτων ως μεθόδους μεταγραφικής ρύθμισης του ιού (del Mar Pena & Laimins, 2001). Αυτό το πρώιμο εύρημα επαληθεύτηκε από εργασίες που έδειξαν την απαραίτητη συμμετοχή ορισμένων ακετυλοτρανσφερασών των ιστονών

(Histone acetyltransferases, HATs), συμπεριλαμβανομένης της p300, για την αποτελεσματική ενεργοποίηση της έκφρασης των γονιδίων του HPV και την παρουσία ακετυλιωμένων ιστονών H3 και H4 (H3ac και H4ac, αντίστοιχα) στην LCR σε μεταγραφικά ενεργά επισωματικά και ενσωματωμένα γονιδιώματα HPV (Scarpini et al., 2014). Σύμφωνα με αυτές τις παρατηρήσεις, η στρατολόγηση των HDACs από διάφορες πρωτεΐνες του ξενιστή είναι ικανή να καταστείλει τη μεταγραφή του HPV (Johannsen & Lambert, 2013).

Έχει αποδειχθεί ότι η ποσότητα συσχέτισης των μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων των ιστονών στο LCR των πλακώδων κυττάρων του τραχήλου της μήτρας μεταβάλλεται καθώς τα κύτταρα αναπτύσσονται και καθώς η ασθένεια επιδεινώνεται. Κατά τη διαφοροποίηση των κυττάρων, η ενεργοποίηση της έκφρασης του όψιμου γονιδίου του ιού συνδέεται με τη διέγερση του όψιμου υποκινητή (Εικόνα 6), που συμπίπτει με αυξήσεις των επιπέδων των ενεργών δεικτών H3ac και της διμεθυλιωμένης λυσίνης 4 της H3 (H3K4me3) και με αυξημένη πρόσδεση μεταγραφικών παραγόντων στον ενισχυτή και τον υποκινητή (Wooldridge & Laimins, 2008). Ο ικός ενισχυτής και οι πρώιμοι και όψιμοι υποκινητές περιείχαν H3ac και H4ac καθ' όλη τη διάρκεια της *in vitro* νεοπλασματικής εξέλιξης που συνδέεται με τον επιστατικό HPV 16. Καθώς τα κύτταρα εξελίσσονταν φαινοτυπικά σε SCC, η ακετυλίωση των ιστονών σε όλο το γονιδίωμα του HPV 16 αρχικά αυξήθηκε, ωστόσο, στη συνέχεια μειώθηκε παράλληλα με τη μείωση της έκφρασης του ογκογονιδίου στα κύτταρα όψιμου σταδίου (μια τροποποίηση ικανή να μειώσει την υπερβολική γονιδιωματική αστάθεια) (Gray et al., 2010).

Διαπιστώθηκε ότι οι υψηλοί ρυθμοί μεταγραφής του ιού ανά πρότυπο DNA σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα των δεικτών ενεργού μεταγραφής H3ac και H3K4me3 σε όλο το LCR και τα ανοικτά πλαίσια ανάγνωσης των πρώιμων γονιδίων, καθώς και με μειωμένα επίπεδα των H3K9me2 και H3K27me2. Οι τελευταίοι είναι βιοδείκτες μεταγραφικής καταστολής που έχουν επίσης παρατηρηθεί σε πολλά γονιδιώματα ετεροχρωματίνης των κυττάρων SCC του τραχήλου της μήτρας CaSki (De-Castro Arce et al., 2012).

Συνολικά, τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι τα επίπεδα μεταγραφής των ογκογονιδίων του HPV 16 στα πλακώδη κύτταρα του τραχήλου της μήτρας σχετίζονται άμεσα με τη δομή της χρωματίνης στην LCR και στους υποκινητές του γονιδιώματος HPV. Τα ευρήματα αυτά συνάδουν με τα δημοσιευμένα δεδομένα ChIP-seq σχετικά με τροποποιήσεις ιστονών που παρατηρούνται σε πληθυσμούς κυττάρων αδενοκαρκινώματος τραχήλου της μήτρας HeLa που περιέχουν ενσωματωμένο HPV 18 (Johannsen & Lambert, 2013).

Εντυπωσιακό είναι ότι η αξιολόγηση της συσχέτισης των μεταγραφικών παραγόντων κατά μήκος του γονιδιώματος του HPV 18 σε κύτταρα HeLa έδειξε δέσμευση όλων των πρωτεϊνών που αλληλεπιδρούν στην LCR. Παρά το μήκος της LCR και την παρουσία γνωστών μοτίβων πρόσδεσης, είναι απίθανο όλοι οι μεταγραφικοί παράγοντες να μπορούν να δεσμεύονται σε αυτή την περιοχή ταυτόχρονα- ως εκ τούτου, οι συσχετίσεις θα είναι δυναμικές (Johannsen & Lambert, 2013).

Επιπλέον, είναι πιθανόν η πρόσδεση των μεταγραφικών παραγόντων να μην πραγματοποιείται με ρυθμιζόμενο, ειδικό για την αλληλουχία τρόπο, τουλάχιστον στα κύτταρα HeLa. Η ανακάλυψη ότι συγκεκριμένα τμήματα του ανθρώπινου γονιδιώματος, γνωστά ως περιοχές-στόχοι υψηλής πληρότητας (HOT), μπορούν να δεσμεύσουν μια ποικιλία άσχετων μεταγραφικών παραγόντων, για πρώτη φορά στο *C. elegans*, υποστηρίζει αυτό (Gerstein et al., 2010).

Είναι σημαντικό ότι τέτοιες περιοχές έχουν βρεθεί σε κύτταρα HeLa, αν και η σημασία τους για το ενσωματωμένο γονιδίωμα του ιού δεν έχει ακόμη αποδειχθεί. Έχει προταθεί ότι ένας μικρότερος αριθμός κοινών συμπαραγόντων θα μπορούσε να προσελκύσει την πλειονότητα των μεταγραφικών παραγόντων στις περιοχές HOT, επιτρέποντας τη δυνατότητα σύνδεσης συγκεκριμένων μεταγραφικών παραγόντων με συγκεκριμένη αλληλουχία. Επομένως, θα είναι ενδιαφέρον να μάθουμε ποιοι μεταγραφικοί παράγοντες μπορούν να δεσμεύσουν μια σχετικά σύντομη γονιδιωματική ρυθμιστική αλληλουχία, όπως η LCR, και αν αυτές οι αλληλεπιδράσεις έχουν κάποια βιολογική σημασία, όπως κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης των μολυσμένων με HPV κυττάρων (Yip et al., 2012).

2.1.5. Γενετική και επιγενετική τροποποίηση των γονιδίων του ξενιστή

Εκτός από τις παραπάνω επιδράσεις του ξενιστή στη μεταγραφή του HPV, οι ογκοπρωτεΐνες του HRHPV είναι σε θέση να τροποποιούν τη μεταγραφή γονιδίων του ξενιστή μέσω επιγενετικών μηχανισμών. Η πρωτεΐνη E7 αλληλεπιδρά με τις πρωτεΐνες της ομάδας polycomb- οι οποίες δρουν συντονισμένα για την καταστολή της γονιδιακής έκφρασης- και αναστέλλουν τις πρωτεΐνες αυτές (McLaughlin-Drubin et al., 2008). Σε συνδυασμό με τη μεσολαβούμενη από την E7 ανοδική ρύθμιση των απομεθυλασών λυσίνης (Lysine demethylase, KDM) 6A και 6B, οι οποίες απομακρύνουν τον προαιρετικό ετεροχρωματικό δείκτη H3K27me3, η απενεργοποίηση της μεθυλοτρανσφεράσης των ιστονών EZH2 του κατασταλτικού συμπλέγματος polycomb 2 (PRC2) και η καθοδική ρύθμιση της πρωτεΐνης

BMI1 του PRC1 από τις πρωτεΐνες του HRHPV είναι σε θέση να προκαλέσουν επανενεργοποίηση της μεταγραφής από πολυάριθμα φυσιολογικά κατεσταλμένα γονίδια, συμπεριλαμβανομένων μελών της ομάδας HOX και του αναστολέα της κυκλινοεξαρτώμενης κίνησης p16INK4A (Hyland et al., 2011).

Είναι ενδιαφέρον ότι στα SCC, ο HPV 16 έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνει τα επίπεδα της RBBP4 (RbAp48) (Kong et al., 2007), μιας δεσμευόμενης στο νουκλεόσωμα πρωτεΐνης στρατολόγησης του PRC2 και τα σύμπλοκα που περιέχουν HDAC, συμπεριλαμβανομένων των NuRD, Sin3 και CoREST, ρυθμίζοντας έτσι περαιτέρω έμμεσα την καθολική γονιδιακή έκφραση του ξενιστή. Επιπλέον, η E7 είναι σε θέση να δεσμεύει και να απομονώνει τις HDAC, επιτρέποντας τόσο τη μεταγραφική ενεργοποίηση γονιδίων-στόχων, όπως αυτή που μεσολαβείται από τον φυσιολογικά κατασταλμένο από τις HDAC μεταγραφικό παράγοντα HIF1α (Bodily et al., 2011), όσο και την καταστολή ανοσολογικών γονιδίων όπως ο υποδοχέας τύπου toll 9 (toll-like receptor 9, TLR9) μέσω επαναστόχευσης ενζύμων αποακετυλάσης (HDAC1) και απομεθυλάσης (JARID1B)(Hasan et al., 2013).

Πράγματι, η πρωτεΐνη E7 αποδείχθηκε για πρώτη φορά ότι αποκτά δραστικότητα HDAC μέσω αλληλεπίδρασης με το Mi-2 (CHD4), μέλος του συμπλόκου νουκλεοσωμικής αναδιαμόρφωσης και αποακετυλάσης (Nucleosome remodeling and deacetylase, NuRD), προωθώντας έτσι την ανάπτυξη των μολυσμένων από τον HPV κυττάρων (Brehm et al., 1999). Επιπλέον, η E7 μπορεί να δεσμεύσει το ένζυμο αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης BRG1 (SMARCA4) και, παράλληλα με την αποκτηθείσα HDAC δραστικότητα, να καταστείλει τους υποκινητές των γονιδίων του ξενιστή, συμπεριλαμβανομένου εκείνου του C-FOS, σε αντίθεση με την ενεργοποιητική επίδραση του BRG1 στην ενσωματωμένη LCR του HPV 18 (D. Lee et al., 2002). Προκειμένου να ξεκινήσουν και να διατηρήσουν τη μόλυνση των κερατινοκυττάρων, οι ογκοπρωτεΐνες του HPV, ιδίως η E7, εξισορροπούν μια γενική κυτταρική καταστολή των συμπλόκων τροποποίησης της χρωματίνης, ανακατευθύνοντας τη δραστηριότητα των ενζύμων προς συγκεκριμένα γονίδια του ξενιστή, πιθανότατα συμπεριλαμβανομένου του ιικού γονιδιώματος.

Ο αυξανόμενος όγκος στοιχείων που καταδεικνύει μεταβολές στη μεθυλίωση του DNA των γονιδίων του ξενιστή κατά την πορεία της νόσου που σχετίζεται με τον HPV έχει σημαντική κλινική αξία. Οι μεθυλοτρανσφεράσες του DNA (DNMTs) 1, 3A και 3B έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζονται σε πρωτεϊνικό επίπεδο σε στελέχη υψηλού κινδύνου HPV (Leonard

et al., 2012). Η αύξηση της μεθυλίωσης του DNA του γονιδιώματος του ξενιστή, η οποία συμβαίνει συχνά σε ογκοκατασταλτικά γονίδια και καταστέλλει τη μεταγραφή τους, είναι το συνολικό αποτέλεσμα, είτε άμεσα είτε έμμεσα (Steenbergen et al., 2014).

2.1.6. Μεταλλάξεις του DNA του ξενιστή

Στα SCC που σχετίζονται με τον HPV, η απορρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης του ιού συνδέεται συνήθως με ανωμαλίες των γονιδίων του ξενιστή, συνήθως με τρόπο που ενεργοποιεί ογκογονίδια ή αδρανοποιεί ογκοκατασταλτικά γονίδια. Τα ποσοστά και οι συσχετίσεις των σωματικών μεταλλάξεων στα SCC έχουν πρόσφατα αναλυθεί διεξοδικά χάρη στην πρόσφατη έρευνα για την αλληλούχιση επόμενης γενιάς σε όλο το γονιδίωμα. Δεδομένου ότι ο HRHPV αδρανοποιεί λειτουργικά τα p53 και pRB (Εικόνα 5), το SCC του τραχήλου της μήτρας έχει αναφερθεί πολύ συχνά ότι φέρει σωματικές μεταλλάξεις TP53 και RB1 (5% και 3%, αντίστοιχα) (Forbes et al., 2011).

Πολλά από τα πιο συχνά μεταλλαγμένα γονίδια σχετίζονται με σηματοδοτικά μονοπάτια· επαναλαμβανόμενες μεταλλάξεις έχουν βρεθεί σε SCC του τραχήλου της μήτρας και της κεφαλής και του τραχήλου στα γονίδια PIK3CA, MAPK1 και EGFR, με ισχυρή σύνδεση μεταξύ του σηματοδοτικού μονοπατιού NOTCH και των SCC κεφαλής και τραχήλου (Stransky et al., 2011). Τα γονίδια CDKN2A, PTEN, HRAS και FBXW7 μεταλλάσσονται επίσης αρκετά συχνά στα SCC (Agrawal et al., 2011).

Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι πρόσφατα ανακαλύφθηκε ένας μικρός αριθμός μεταλλάξεων σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην τροποποίηση και αναδιαμόρφωση της χρωματίνης, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που κωδικοποιούν τα ένζυμα καταστολέα (EZH2) και ενεργοποιητές (MLL2, p300) (Stransky et al., 2011). Επιπλέον, είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι το γονίδιο ERBB2, το οποίο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που συνδέεται με τον EGFR που ενεργοποιείται με ligand και ενισχύει την ενεργοποίηση με τη μεσολάβηση κινάσης των μεταγενέστερων σηματοδοτικών μονοπατιών, όπως η MAPK και η PI3CA, αναφέρεται ότι αποτελεί σημείο ενσωμάτωσης του HPV, με αντίστοιχη αύξηση της γονιδιακής έκφρασης (Forbes et al., 2011).

2.2. Τρόποι μετάδοσης

Η λοίμωξη από τον HPV μπορεί να μεταδοθεί κάθετα από τη μητέρα ή τον πατέρα στους απογόνους. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του τοκετού, ο ιός μπορεί να μεταδοθεί από τη μητέρα στο έμβρυο ή στο νεογέννητο. Η μόλυνση μπορεί επίσης να συμβεί κατά τη γονιμοποίηση μέσω μολυσμένου ωαρίου ή σπερματοζωαρίου. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν μελέτες για την ανίχνευση του HPV στα ωάρια, παρόλο που ο ιός έχει ανιχνευθεί στο σπερματικό πλάσμα και στα σπερματοζωάρια. Ο κύριος τρόπος μετάδοσης από τη μητέρα στο παιδί γίνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του τοκετού (Syrjanen, 2010).

Η ενδομήτρια μετάδοση είναι ένας άλλος τρόπος μετάδοσης του HPV. Εφόσον δεν υπάρχει ιωτική φάση του HPV, η αιματογενής διάδοση από τη μητέρα στο έμβρυο είναι απίθανη. Το έμβρυο μπορεί να μολυνθεί μέσω των μικρορωγμών στις εμβρυϊκές μεμβράνες ή μέσω του πλακούντα εάν η μητέρα έχει λοίμωξη των γεννητικών οργάνων από τον HPV. Σε δείγματα πλακούντα από υγιείς έγκυες γυναίκες, τα ποσοστά ανίχνευσης HPV-DNA κυμαίνονται από 0% έως 42,5% (Rombaldi et al., 2008). Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη των Fedrizzi et al. (2009), τα φυσιολογικά δείγματα ενδομητρίου καπνιστριών περιείχαν HPV-DNA 3,5 φορές συχνότερα από ό,τι τα δείγματα μη καπνιστριών (Fedrizzi et al., 2009). Μια φινλανδική οικογενειακή μελέτη διαπίστωσε τριπλάσιο επιπολασμό του HPV στα δείγματα πλακούντα καπνιστριών σε σύγκριση με τις μη καπνίστριες (Sarkola et al., 2008).

Η μετάδοση μέσω του πλακούντα αποτελεί άλλον έναν τρόπο μετάδοσης. Οι περισσότερες λοιμώξεις στα νεογνά συμβαίνουν κατά τη στιγμή του τοκετού. Η ταυτόχρονη ανίχνευση του ίδιου HPV τύπου μεταξύ μητέρων και νεογνών υποδηλώνει περιγεννητική μετάδοση. Η περιγεννητική μετάδοση συμβαίνει συνήθως από την άμεση επαφή με το μολυσμένο γεννητικό σύστημα της μητέρας ή από την ανιούσα μόλυνση, ιδίως μετά την πρόωρη ρήξη των μεμβρανών. Στην πλειονότητα των μελετών, οι μητέρες του τρίτου τριμήνου υποβλήθηκαν σε εξέταση μόλυνσης από HPV στα γεννητικά όργανα. Οι υγιείς μητέρες παρατηρήθηκαν και κατά τη διάρκεια και των τριών τριμήνων μιας πρόσφατης μελέτης, καθώς και μετά τον τοκετό. Σε αυτή τη μελέτη, το τελευταίο τρίμηνο είχε χαμηλότερο επιπολασμό λοίμωξης από HPV από ό,τι το πρώτο και το δεύτερο τρίμηνο (S. M. Lee et al., 2013).

Η λοίμωξη των γεννητικών οργάνων από HPV μπορεί να οδηγήσει σε θετικότητα του πλακούντα και του ομφάλιου αίματος. Υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα ανίχνευσης HPV στο ομφάλιο αίμα όταν η μητέρα έχει ιστορικό κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων. Υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα ενδομήτριας μετάδοσης στο έμβρυο σε γυναίκες που έχουν γεννητικά κονδυλώματα και επίμονη λοίμωξη από HPV (Syrjänen, 2003). Σε μια άλλη μελέτη, οι έγκυες γυναίκες με κλινικές και εργαστηριακές ενδείξεις λοίμωξης από HPV είχαν μειωμένη πιθανότητα περιγεννητικής μετάδοσης (περίπου 2,8%). Η συμφωνία της HPV – λοίμωξης μεταξύ μητέρας και βρέφους είναι 39%, με εύρος 0,2-73% (Kaye et al., 1994).

Η ανοσοποίηση των γυναικών πριν από την εγκυμοσύνη δεν συνιστάται διότι η πιθανότητα μόλυνσης είναι μικρότερη, σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα. Ο κίνδυνος μόλυνσης κατά τον κοιλιακό τοκετό είναι χαμηλός και δεν συνιστάται η τομή εάν διαπιστωθεί ότι η έγκυος έχει λοίμωξη από τον HPV των γεννητικών οργάνων. Η πιθανότητα το νεογέννητο να βρεθεί θετικό για HPV είναι υψηλότερη εάν το αίμα του ομφάλιου λώρου ή ο πλακούντας είναι θετικά για HPV – DNA (Sarkola et al., 2008).

Τα αποτελέσματα σχετικά με την επιμονή της λοίμωξης από HPV σε νεογέννητα που μολύνθηκαν κατά τη γέννηση είναι αμφισβητήσιμα. Στα βρέφη σπάνια η λοίμωξη επιμένει μετά τη γέννηση, οπότε θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη εναλλακτικές οδοί μετάδοσης, όπως η στενή επαφή ή η σκληροκοιτίτιδα σε παιδιά με λοίμωξη από HPV. (Sabeena et al., 2017).

Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων μπορεί να μεταδοθεί οριζόντια μεταξύ σεξουαλικά μη εκτεθειμένων ενηλίκων και παιδιών με αυτοενοφθαλμισμό, ετεροενοφθαλμισμό ή μέσω μολυσμένων επιφανειών. Η μόλυνση από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων στις μητέρες στις κλινικές μετά τον τοκετό μπορεί να οδηγήσει σε μόλυνση των βρεφών μέσω στενής επαφής (Medeiros et al., 2005).

Τα φιλά και άλλες σωματικές επαφές μεταξύ μελών της οικογένειας μπορούν να μεταδώσουν τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων. Οι ενήλικες που έχουν κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων μπορούν να μεταδώσουν ορισμένες μορφές του HPV των γεννητικών οργάνων στους συντρόφους τους μέσω της επαφής των γεννητικών οργάνων και των δακτύλων. Ο HPV μεταδίδεται γενικά κυρίως μέσω της σεξουαλικής επαφής και οι περισσότεροι άνθρωποι μολύνονται από αυτόν λίγο μετά την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας. Η ασθένεια αυτή μεταδίδεται εύκολα κατά τη διάρκεια της στοματικής

επαφής, του πρωκτογεννητικού τρόπου, της επαφής και της τριβής με το δέρμα όπως και της ανταλλαγής σωματικών υγρών. Δεν έχει καταγραφεί μετάδοση του HPV από επιφάνειες όπως το κάθισμα της τουαλέτας, οι βρύσες ή τα πόμολα (Rintala et al., 2005).

Τα φιλιά και άλλες σωματικές επαφές μεταξύ μελών της οικογένειας μπορούν να μεταδώσουν τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων. Οι ενήλικες που έχουν κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων μπορούν να μεταδώσουν ορισμένες μορφές του HPV των γεννητικών οργάνων στους συντρόφους τους μέσω της επαφής των γεννητικών οργάνων και των δακτύλων (Nygård et al., 2014).

Η μελέτη των de Martino et al., (de Martino et al., 2013) έδειξε ότι ο HPV μπορεί να μεταδοθεί μέσω μολυσμένων πετσετών ή άλλων αντικειμένων. Δεν είναι σαφές πώς οι μολυσμένες επιφάνειες συμβάλλουν στην εμφάνιση ενεργού νόσου. Οι καθετήρες διακολπικού υπερηχογραφήματος και τα κολποσκόπια στις γυναικολογικές κλινικές μπορούν να εξαπλώσουν τη μόλυνση και η πλειονότητα των απολυμαντικών δεν επαρκεί για να σκοτώσει τον HPV.

Επεμβατικές διαδικασίες όπως το διακολπικό υπερηχογράφημα μπορεί να οδηγήσουν σε νοσοκομειακές λοιμώξεις και σε πρόσφατη μελέτη ανακαλύφθηκαν ανιχνευτές που ήταν θετικοί για HPV-DNA και ελεύθερα ιόντα ακόμη και μετά από επεξεργασία με εξωνουκλεάσες. Οι ανιχνευτές υπερήχων έχουν επίσης βρεθεί θετικοί για HPV – DNA μετά τη χρήση ήπιων απολυμαντικών, όπως οι τεταρτοταγείς ενώσεις αμμωνίου (Casalegno et al., 2012).

2.3. Σχετιζόμενες με τον HPV προκαρκινικές και καρκινικές καταστάσεις

Ο HPV μπορεί να προκαλέσει καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και άλλους καρκίνους, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του αιδοίου, του κόλπου, του πέους ή του πρωκτού. Το ωτοφαρυγγικό καρκίνωμα, συχνά γνωστό ως καρκίνος του λαιμού, μπορεί να προκληθεί από αυτόν. Οι αμυγδαλές και η βάση της γλώσσας είναι δύο παραδείγματα αυτού (CDC, 2022).

Αφού ένα άτομο προσβληθεί από τον ιό HPV, ο καρκίνος συχνά χρειάζεται χρόνια ή και δεκαετίες για να αναπτυχθεί. Διάφορα είδη του ιού HPV είναι υπεύθυνα για τα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων και την κακοήθεια. Δεν υπάρχει μέθοδος για να προβλεφθεί εάν ένα άτομο θα πάθει καρκίνο ή άλλη ασθένεια ως αποτέλεσμα του ιού HPV.

Τα άτομα με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα, όπως τα άτομα που ζουν με τον ιό HIV, μπορεί να δυσκολεύονται περισσότερο να καταπολεμήσουν τον HPV (G. Liu et al., 2018). Μπορεί επίσης να είναι πιο επιρρεπείς σε προβλήματα υγείας που σχετίζονται με τον HPV.

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

Ο ιός HPV έχει προσδιοριστεί ως οριστικός παράγοντας κινδύνου για πολυάριθμους ανθρώπινους καρκίνους των βλεννογόνων επιφανειών, συμπεριλαμβανομένων των καρκινωμάτων του πέους, του αιδοίου, του κόλπου, του πρωκτού, του στοματοφάρυγγα και του τραχήλου της μήτρας. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι η τέταρτη συχνότερη κακοήθεια στις γυναίκες παγκοσμίως, με περίπου 528 χιλιάδες περιπτώσεις (δηλαδή περίπου το 12% όλων των γυναικείων καρκίνων) και περίπου 266 χιλιάδες θανάτους (δηλαδή περίπου το 50% των περιπτώσεων) ετησίως (IARC, 2012).

Τα καρκινώματα από πλακώδη κύτταρα αποτελούν τον κύριο όγκο των κακοηθειών του τραχήλου της μήτρας, ενώ τα αδενοκαρκινώματα και τα αδενοσκληρωτικά καρκινώματα είναι επίσης συχνά. Σύμφωνα με τα συστήματα ταξινόμησης της τριπλής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας (CIN) και της διπλής πλακώδους ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης (SIL), τα SCC αναπτύσσονται από πρόδρομες αλλοιώσεις (P. Baldwin et al., 2003).

Σύμφωνα με τους Middleton et al. (2003), οι χαμηλού βαθμού SIL (LSIL) αντιστοιχούν συνήθως στο CIN1 και είναι μη νεοπλασματικές παραγωγικές HPV λοιμώξεις με χαμηλή πιθανότητα να εξελιχθούν σε κακοήθεια (Middleton et al., 2003). Αντίθετα, τα υψηλού βαθμού SILs (HSILs), τα οποία συχνά αντιστοιχούν σε CIN2/3, περιλαμβάνουν ανεπιτυχείς ιογενείς λοιμώξεις στις οποίες τα βασικά επιθηλιακά κύτταρα παρουσιάζουν δυσρυθμισμένη έκφραση των πρώιμων γονιδίων του HPV και μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης διηθητικής νόσου (McIndoe et al., 1984). Λόγω του σχηματισμού κυττάρων με το μεγαλύτερο ανταγωνιστικό πλεονέκτημα ανάπτυξης, τα SCC του τραχήλου της μήτρας που αναπτύσσονται από αυτά τα πρόδρομα SIL είναι συνήθως κλωνικά (Park et al., 1996).

Οι πρώτες μελέτες που εξέταζαν τις θέσεις στις οποίες ο HPV εισήχθη στις κακοήθειες του τραχήλου της μήτρας ανακάλυψαν στοιχεία για την εισαγωγή τόσο σε θέσεις ογκοκατασταλτικών γονιδίων όσο και σε θέσεις ογκογονιδίων του ξενιστή. Αναφέρθηκε

επαναλαμβανόμενη ενσωμάτωση, για παράδειγμα, κοντά στο γονίδιο MYC στο 8q24 (Ferber et al., 2003).

Υπάρχει πλέον μια πολύ καλύτερη αντίληψη του μεγέθους της ενίσχυσης της ικής αλληλουχίας και της τοπικής αναδιάταξης του DNA του ξενιστή στις θέσεις ενσωμάτωσης χάρη στις πρόσφατες αναλύσεις σε όλο το γονιδίωμα των HPV-θετικών κυτταρικών σειρών και καρκινικών ιστών (Adey et al., 2013). Σημαντικές αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων στις θέσεις ενσωμάτωσης του HPV προτάθηκαν από διατομεακές μελέτες σε όλο το γονιδίωμα καρκινωμάτων του τραχήλου της μήτρας (Tang et al., 2013). Παρά τις άλλες ενδείξεις που υποστηρίζουν πιθανή ενθετική μεταλλαξογένεση του HPV στην νεοπλασία του πρωκτογεννητικού συστήματος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν λίγα λειτουργικά δεδομένα που υποστηρίζουν αυτή την πιθανότητα και συνεπώς δεν έχει επαληθευτεί η αιτιώδης συσχέτιση με την καρκινογένεση του τραχήλου της μήτρας (Wentzensen et al., 2002). Πράγματι, μια πρόσφατη μελέτη στοματοφαρυγγικού καρκινώματος πλακωδών κυττάρων (Oral squamous cell carcinoma, OSCC) διαπίστωσε ότι η ενσωμάτωση του γονιδιώματος του HPV16 δεν είχε σημαντική επίδραση στην έκφραση των γονιδίων του ξενιστή που έχουν υποστεί βλάβη από τον ιό (Olthof et al., 2014).

2.3.2. Καρκίνος του πρωκτού

Ο καρκίνος του πρωκτού, ο οποίος αναπτύσσεται στον πρωκτικό σωλήνα, είναι ένα ασυνήθιστο είδος καρκίνου. Τα κόπρανα εγκαταλείπουν το ανθρώπινο σώμα μέσω ενός μικρού σωλήνα που ονομάζεται πρωκτικός σωλήνας, ο οποίος βρίσκεται κοντά στο τέλος του ορθού. Ο ιός HPV είναι η κύρια αιτία του καρκίνου του πρωκτού. Η πρωκτική αιμορραγία και ο πρωκτικός πόνος είναι δύο σημεία και συμπτώματα του καρκίνου του πρωκτού (Tilston, 1997).

Τα περισσότερα άτομα με καρκίνο του πρωκτού αντιμετωπίζονται με συνδυασμό χημειοθεραπείας και ακτινοβολίας. Αν και ο συνδυασμός των θεραπειών για τον καρκίνο του πρωκτού αυξάνει την πιθανότητα ίασης, οι συνδυασμένες θεραπείες αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο παρενεργειών (Wolpin & Mayer, 2008). Οι ερευνητές έχουν βρει ορισμένους παράγοντες κινδύνου που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πρωκτού, αλλά η ακριβής αιτία δεν είναι γνωστή. Είναι επίσης σημαντικό ότι ορισμένα άτομα με καρκίνο του πρωκτού δεν έχουν γνωστούς παράγοντες κινδύνου (Ronco et al., 2014).

Σύμφωνα με τους Grulich et al. (2012), η λοίμωξη από τον HPV φαίνεται να συνδέεται με την πλειονότητα των περιπτώσεων καρκίνου του πρωκτού. Η πλειονότητα των ατόμων με HPV λοιμώξεις δεν αποκτούν καρκίνο του πρωκτού, παρά το γεγονός ότι ο ιός φαίνεται να παίζει ρόλο στη νόσο. (Grulich et al., 2012). Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι ο HPV συμβάλλει σε μεγάλο αριθμό πλακώδους καρκινώματος του πρωκτού (Varnai et al., 2006). Ο καρκίνος των πλακωδών κυττάρων φέρει συχνά τον υπότυπο 16 του HPV, ο οποίος είναι επίσης παρών σε λίγα πρωκτικά κονδυλώματα. Ο HPV 18 είναι ένας άλλος υπότυπος που είναι λιγότερο συχνός. Ο HPV 6 και ο HPV 11 είναι οι πιο συχνές αιτίες των πρωκτικών κονδυλωμάτων (McCormack, 2014). Τα κονδυλώματα με HPV 6 ή HPV 11 έχουν σημαντικά λιγότερες πιθανότητες να γίνουν καρκινικά από εκείνα με HPV 16 (Durst et al., 1983).

2.3.3. Καρκίνος του πέους

Ο καρκίνος του πέους είναι μια σπάνια ασθένεια και υπάρχουν διάφοροι παράγοντες κινδύνου που έχουν συσχετιστεί με τη νόσο, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από τον ιό HPV. Η ανάπτυξη ενός εμβολίου έχει κριθεί ότι είναι ζωτικής σημασίας για τη μείωση της επίπτωσης των καρκίνων που σχετίζονται με τον HPV, ως αποτέλεσμα της κατανόησης της βιολογίας του HPV (Kidd et al., 2017). Οι HPV 16 και HPV 18 υψηλού κινδύνου συνδέονται ιδιαίτερα με τους καρκίνους των γεννητικών οργάνων, όπως διαπιστώθηκε προηγουμένως. Περίπου το 31% των περιπτώσεων καρκίνου του πέους περιλαμβάνει τον HPV 16 ή τον HPV 18, με τον HPV 16 να είναι η πιο κοινή παραλλαγή. (Wiener et al., 1992).

Σύμφωνα με τους Ingles et al. (2015), ο τύπος του HPV επηρεάζει το πόσο γρήγορα εξαπλώνεται η λοίμωξη των γεννητικών οργάνων. (Ingles et al., 2015). Μια μελέτη διαπίστωσε ότι το 22% των ανδρών με λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων από τον HPV 11 ανέπτυξε οζίδια θετικά για τον HPV 11, ενώ το 16% των ανδρών με λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων από τον HPV 6 εξελίχθηκε σε οζίδια θετικά για τον HPV 6. Μετά την αρχική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων, και οι δύο μορφές λοιμώξεων εξελίχθηκαν γρήγορα, με μέσο χρόνο 7,7 μήνες (Sudenga et al., 2016). Ωστόσο, μόνο το 2% των γεννητικών HPV 16 εξελίχθηκε σε ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του πέους (Penile intraepithelial neoplasia PeIN) εντός 24 μηνών (Sudenga et al., 2016). Η λοίμωξη με HPV 16 είχε σχετικά αργό ρυθμό εξέλιξης σε νόσο, με το 50% να χρειάζεται περισσότερο από 19 μήνες για να ανιχνευθεί PeIN

(Sudenga et al., 2016). Η PeIN θεωρείται πρόδρομη βλάβη του διηθητικού SCC και ορίζεται ως αλλαγή του πλακώδους επιθηλίου του πέους που υποδεικνύεται από δυσπλαστικές αλλαγές με άθικτη βασική μεμβράνη (Spiess et al., 2016).

Δεν είναι ακόμη σαφές πώς ο HPV επηρεάζει την πρόγνωση ενός ασθενούς για καρκίνο του πέους. Το αν οι κακοήθειες με λοίμωξη από HPV έχουν καλύτερη πρόγνωση από ό,τι οι όγκοι χωρίς λοίμωξη από HPV είναι αμφισβητήσιμο. Σε μια έρευνα που συμμετείχαν 82 ασθενείς με καρκίνο του πέους, HPV DNA βρέθηκε στο 30,5% των όγκων, με τον HPV 16 να είναι το πιο κοινό στέλεχος. Όταν ελήφθησαν υπόψη οι λεμφαδενικές μεταστάσεις ($P=0,386$) και το ποσοστό 10ετούς επιβίωσης (68,4% έναντι 69,1%, $P=0,83$), η μελέτη αυτή δεν διαπίστωσε καμία συσχέτιση μεταξύ αρνητικών και θετικών στον HPV ατόμων (Bezerra et al., 2001).

Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι το 31% των 29 ασθενών με διηθητικούς όγκους SCC στο πέος βρέθηκαν θετικοί για HPV16 ή HPV18 DNA. Ακόμη και μετά την προσαρμογή για τον έλεγχο του σταδίου του όγκου, η μελέτη αυτή δεν κατέδειξε καμία διαφορά μεταξύ των ατόμων με αρνητικό HPV και των ατόμων με θετικό HPV όσον αφορά την οζώδη μετάσταση ή την επιβίωση (Wiener et al., 1992).

Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά διαφέρουν από μια άλλη μελέτη που εξέτασε την κατάσταση του HPV ως προγνωστικό δείκτη σε 171 ασθενείς με καρκίνο του πέους. Το 76% των καρκίνων σε αυτή τη μελέτη είχαν HPV 16 και το 29% από αυτούς περιείχαν DNA HPV υψηλού κινδύνου. Η βελτιωμένη 5ετής ειδική για τη νόσο επιβίωση (78% έναντι 93%, $P=0,03$) συνδέθηκε με τον HPV υψηλού κινδύνου. Επιπλέον, η πολυπαραγοντική ανάλυση διαπίστωσε ότι ο HPV υψηλού κινδύνου ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας του ειδικού για τη νόσο θανάτου [λόγος κινδύνου (HR), 0,14; 95% CI, 0,03-0,63; $P=0,01$] (Lont et al., 2006).

2.3.4. Καρκίνος του δέρματος

Υπάρχουν όλο και περισσότερα στοιχεία σχετικά με τη σχέση μεταξύ του ιού HPV και του καρκινώματος των πλακωδών κυττάρων (SCC), καθώς και του καρκινώματος των πλακωδών κυττάρων του δέρματος (cutaneous squamous cell carcinoma, cSCC). Παρά την ύπαρξη εμβολίου έναντι του HPV, το οποίο αποσκοπεί στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης των σχετικών τύπων καρκίνου, ο HPV οδηγεί σε περίπου 700.000 νέες περιπτώσεις

καρκίνου παγκοσμίως κάθε χρόνο (Kauvar et al., 2015). Αυτοί οι αριθμοί δεν αντικατοπτρίζουν καν τους αριθμούς του καρκίνου του δέρματος. Με άλλα λόγια, παρόλο που υπάρχουν αρκετά στοιχεία που συνδέουν το cSCC με τον HPV, είναι ακόμη άγνωστο αν ο HPV προκαλεί άμεσα δερματικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (Civantos et al., 2020).

Τα άτομα με προηγούμενη διάγνωση λοίμωξης από HPV έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος, τόσο μελανώματος όσο και άλλων τύπων, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό μετά από προσαρμογή για το φύλο, τις συννοσηρότητες και τους συγχορηγούμενους φαρμακευτικούς παράγοντες. Καθώς μεγαλώνουν, τα άτομα με λοίμωξη από HPV έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν καρκίνο του δέρματος. Σε σύγκριση με τα άτομα με λοιμώξεις του βλεννογόνου, τα άτομα με προηγούμενες λοιμώξεις δερματικού τύπου έχουν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο του δέρματος (Apalla et al., 2017).

Ο μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (Non-melanoma skin cancer, NMSC) και η συσχέτισή του με τη λοίμωξη από HPV έχει διερευνηθεί σε πολλές μελέτες. Η διερεύνηση βιοψιών δέρματος για διαφορετικούς ογκογόνους επιθηλιοτροπικούς ιούς έδειξε ότι η ανίχνευση HPV ήταν συχνότερη σε NMSC σε σύγκριση με μη καρκινικές βιοψίες, υποστηρίζοντας τον ρόλο της λοίμωξης από HPV στην ανάπτυξη NMSC (Baez et al., 2019). Οι άλφα-παπιλοϊοί αναγνωρίστηκαν γενικά ως τύποι HPV υψηλού κινδύνου, ιδίως ο HPV 16, που προκαλούν καρκίνους των πρωκτογεννητικών οργάνων, της κεφαλής και του τραχήλου. Μια άλλη μελέτη εξέτασε τη σχέση μεταξύ του NMSC στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου και των τύπων HPV υψηλού κινδύνου (Martinez-Bailon et al., 2019).

Όσον αφορά τους HPV χαμηλού κινδύνου, οι δερματικοί τύποι του ιού διαδίδονται παντού στο υγιές δέρμα και μπορεί να αποτελούν εγγενές μέρος της φυσιολογικής μικροχλωρίδας τόσο σε ανοσολογικά φυσιολογικά όσο και σε ανοσοκατασταλμένα άτομα. Πρόσφατα, μεταξύ των δερματικών HPV, προτάθηκαν αυξανόμενες ενδείξεις για τον αιτιολογικό ρόλο των βήτα HPV στο NMSC. Ως μεσολαβητής στην έναρξη της δερματικής καρκινογένεσης στα NMSCs, οι τύποι HPV beta παίζουν ρόλο στον αποκαλούμενο μηχανισμό hit-and-run, επιδεινώνοντας τη συσσώρευση σωματικών μεταλλάξεων που προκαλούνται από την υπεριώδη ακτινοβολία (Gheit, 2019). Ο υψηλός επιπολασμός του HPV του βλεννογόνου στα NMSC επισημάνθηκε σε μια πρόσφατη παθολογική μελέτη, υποδεικνύοντας ότι οι ενεργές λοιμώξεις που αξιολογούνται με βάση την έκφραση της E6 σχετίζονται με

απώλεια της λειτουργίας της πρωτεΐνης p53. Από κοινού, τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν ότι διάφοροι τύποι HPV συμμετέχουν στην καρκινογένεση των NMSC (Viario et al., 2018).

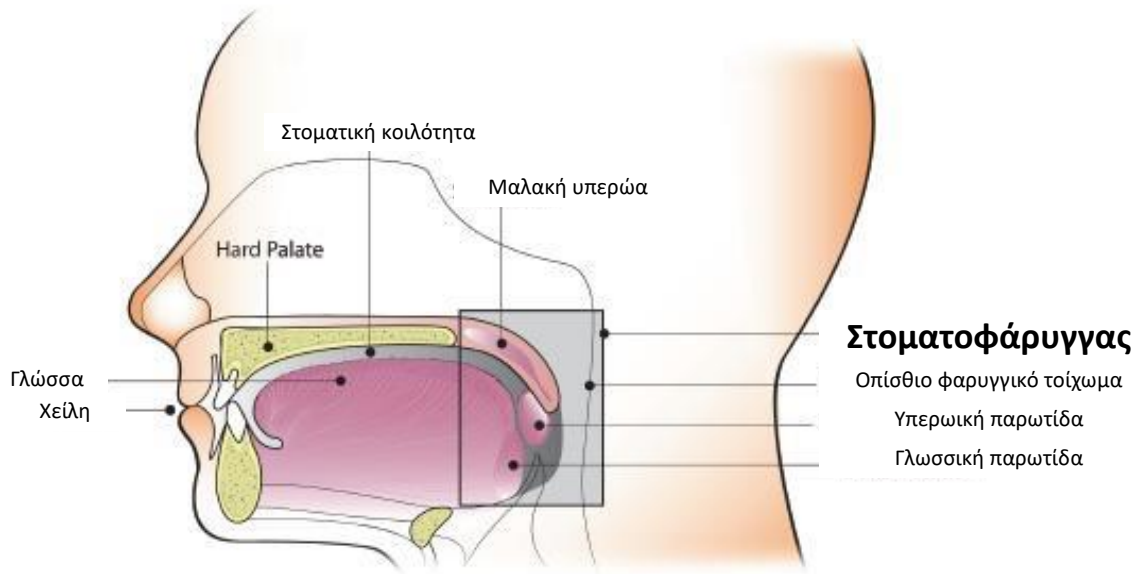
Η υπεριώδης ακτινοβολία θεωρείται ως ο κύριος παράγοντας κινδύνου στην καρκινογένεση του δέρματος, αν και η ιδέα της ιογενούς αιτιολογίας του μελανώματος έχει λάβει λιγότερη προσοχή. Υπάρχει συζήτηση σχετικά με τη συμβολή του HPV στη δημιουργία μελανώματος. Σε προηγούμενες μελέτες διαπιστώθηκε διακύμανση του ποσοστού ανίχνευσης HPV στο μελάνωμα, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις ανιχνεύθηκαν ιοί HPV υψηλού κινδύνου, γεγονός που υποδεικνύει ότι ο HPV16 υψηλού κινδύνου για το βλεννογόνο παίζει ρόλο σε μια υποομάδα μελανώματος (La Placa et al., 2005). Το μελάνωμα βρέθηκε να σχετίζεται πολύ περισσότερο με τον υπότυπο 22 του HPV beta και σημαντικά λιγότερο με τον υπότυπο 21 του ιού σε σχέση με το φυσιολογικό δέρμα (Dahlgren et al., 2005).

2.3.5. Καρκίνος του στοματοφάρυγγα

Περίπου 40 από τα περισσότερα από 100 διαφορετικά στελέχη του HPV μπορούν να μεταδοθούν με άμεσο σεξ στην περιοχή του κόλπου, καθώς και στο στόμα και το λαιμό. Η στοματική επαφή είναι ένας από τους πιθανούς τρόπους εξάπλωσης του στοματικού HPV στο στόμα (Charman & Yom, 2018).

Κατά τη διάρκεια της ζωής τους, πολλοί άνθρωποι εκτίθενται στον HPV του στόματος. Ο στοματικός HPV είναι όλο και πιο διαδεδομένος καθώς οι άνθρωποι μεγαλώνουν-περίπου το 10% των ανδρών και το 3,6% των γυναικών τον έχουν. Για τους περισσότερους ανθρώπους, ο στοματικός HPV εξαφανίζεται μέσα σε ένα ή δύο χρόνια, αλλά για άλλους ανθρώπους, η μόλυνση συνεχίζεται. (WHO, 2021).

Ο στοματοφάρυγγας ή το πίσω μέρος του λαιμού, που περιλαμβάνει τις αμυγδαλές και τη βάση της γλώσσας, μπορεί να μολυνθεί από τον HPV και να αναπτύξει καρκίνο (Εικόνα 7). Πρόκειται για καρκίνο του στοματοφάρυγγα. ο καρκίνος συχνά χρειάζεται χρόνια για να αναπτυχθεί μετά τη μόλυνση από τον HPV. Δεν είναι σαφές εάν ο καρκίνος του στοματοφάρυγγα προκαλείται από τον HPV από μόνος του ή εάν ο HPV αλληλεπιδρά με άλλες μεταβλητές (όπως το κάπνισμα ή η μάσηση καπνού) για τη δημιουργία αυτών των όγκων. Άλλοι καρκίνοι της κεφαλής και του τραχήλου, όπως εκείνοι του στόματος, του λάρυγγα, των χειλιών, της μύτης ή των σιελογόνων αδένων, δεν είναι γνωστό ότι προκαλούνται από τον HPV (WHO, 2021).



Εικόνα 7. Σχήμα της στοματικής κοιλότητας και του στοματοφάρυγγα (CDC, 2023). Η στοματική κοιλότητα περιλαμβάνει τα χείλη, τον χειλικό και τον βλεννογόνο του στόματος, τα μπροστινά δύο τρίτα της γλώσσας, το οπισθοστοματικό επίθεμα, τον πυθμένα του στόματος, τα ούλα και τη σκληρή υπερώα. Ο στοματοφάρυγγας περιλαμβάνει την υπερώα και τη γλωσσική αμυγδαλή, το πίσω ένα τρίτο της βάσης της γλώσσας, τη μαλακή υπερώα και το οπίσθιο φάρυγγικό τοίχωμα.

Τα συμπτώματα του καρκίνου του στοματοφάρυγγα μπορεί να περιλαμβάνουν μακροχρόνιο πονόλαιμο, πόνους στα αυτιά, βραχνάδα, πρησμένους λεμφαδένες, πόνο κατά την κατάποση και ανεξήγητη απώλεια βάρους. Ορισμένα άτομα δεν παρουσιάζουν κανένα σύμπτωμα. Το εμβόλιο HPV δημιουργήθηκε για την προστασία από ασθένειες του αναπαραγωγικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ο καρκίνος του στοματοφάρυγγα μπορεί να προληφθεί από το εμβόλιο, καθώς προστατεύει από τις μορφές του HPV που μπορεί να τον προκαλέσουν (Pygynia et al., 2014).

Κεφάλαιο 3 – Πρόληψη

3.1. Η πρόληψη της HPV λοίμωξης

3.1.1. Εισαγωγή

Υπάρχουν δύο τρόποι για την πρόληψη των καρκίνων που σχετίζονται με τον HPV: με την πρόληψη της μόλυνσης μέσω του προληπτικού εμβολίου HPV και με την ανακοπή της πορείας της νόσου μέσω της έγκαιρης ανίχνευσης, η οποία περιλαμβάνει τον έλεγχο και τη θεραπεία. Η πρωτογενής πρόληψη με εμβολιασμό είναι πολλά υποσχόμενη, καθώς σε μια δοκιμή διαπιστώθηκε ότι το εμβόλιο ήταν εξαιρετικά αποτελεσματικό έναντι μιας μεμονωμένης μόλυνσης από το στόμα με HPV16/18. Εκτός από το άμεσο όφελος του εμβολιασμού, η έμμεση προστασία από τη μειωμένη λοίμωξη των γεννητικών οργάνων από τον HPV θα πρέπει επίσης να μειώσει την έκθεση στον HPV από το στόμα σε ατομικό επίπεδο (Kreimer, 2014).

Για τις σημερινές ανεμβολίαστες ομάδες που φέρουν το βάρος των μη τραχηλικών καρκίνων που σχετίζονται με τον HPV για το προβλέψιμο μέλλον, δεν υπάρχουν ευκαιρίες δευτερογενούς πρόληψης, καθώς ο τομέας δεν έχει ακόμη επικυρώσει καμία μέθοδο ελέγχου για μη τραχηλικούς καρκίνους που σχετίζονται με τον HPV. Τα δεδομένα για τα αντισώματα HPV16 E6 στον ορό υποδηλώνουν ότι αυτή η εξέταση μπορεί μια μέρα να είναι σε θέση να ανιχνεύσει πολλούς από τους ασθενείς υψηλού κινδύνου πριν από την ανάπτυξη όγκου (Schiller et al., 2012). Παρακάτω αναφέρονται οι κύριοι τρόποι πρόληψης της HPV λοίμωξης.

3.1.2. Χρήση προφυλακτικού

Η κύρια μέθοδος μετάδοσης του HPV είναι το σεξ. Οι άνδρες χρησιμεύουν ως φορείς και μεταφορείς του ιού, γεγονός που αποτελεί κρίσιμο κρίκο στην επιδημιολογική αλυσίδα του HPV (Castellsague et al., 2003). Επιπρόσθετα, το θηλυκό γένος είναι πιθανότερο να μεταδώσει τον ιό HPV στους άνδρες συντρόφους τους παρά το αντίστροφο (Malagon et al., 2021). Η διασταυρούμενη λοίμωξη μεταξύ των συντρόφων είναι μια πραγματικότητα που δεν πρέπει να παραγνωρίζεται, διότι συμβάλλει στον ανεπαρκή έλεγχο του HPV. Οι άνδρες που δεν χρησιμοποιούν προφυλακτικά είχαν μεγαλύτερα ποσοστά

μόλυνσης από τον ιό HPV και τα προφυλακτικά είναι εξαιρετικά στη φυσική απομόνωση της μόλυνσης (Vardas et al., 2011).

Ο αριθμός των προφυλακτικών που χρησιμοποιήθηκαν τους προηγούμενους τρεις μήνες σχετίζεται με μειωμένο επιπολασμό του HPV, σύμφωνα με έκθεση των Nielson et al. (2007), (Nielson et al., 2007) Κατά τη διατομεακή ανάλυση που περιλάμβανε τρία έθνη, το χαμηλό ποσοστό ανίχνευσης οποιουδήποτε τύπου HPV, οποιουδήποτε ογκογόνου τύπου και πολλών τύπων επηρεάζεται σημαντικά από τη συνεπή χρήση προφυλακτικού (Repp et al., 2012).

Παρόμοια με τα ευρήματα της προηγούμενης έρευνας, μια δεύτερη μελέτη με 393 άνδρες αποκάλυψε ότι η συνήθης χρήση προφυλακτικού κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής δραστηριότητας σχετίζεται με μείωση του ογκογόνου και συνολικού κινδύνου HPV. Κατά συνέπεια, η χρήση προφυλακτικών κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής δραστηριότητας είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη της μετάδοσης και της μόλυνσης από τον HPV..(S. B. Baldwin et al., 2004).

3.1.3. Διακοπή του καπνίσματος

Το κάπνισμα αποτελεί γνωστό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τη μόλυνση από τον HPV. Ο Schabath et al., απέδειξαν ότι το κάπνισμα συνολικά, καθώς και το κάπνισμα κατά τη στιγμή της διάγνωσης με ιστορικό καπνίσματος μεγαλύτερο από πέντε πακέτα/ έτος σχετίζεται με υψηλότερη επίπτωση λοίμωξης από τον HPV και χαμηλότερη πιθανότητα κάθαρσης της λοίμωξης στους άνδρες (Schabath et al., 2014).

Επιπλέον, οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι οι άνδρες που κάπνιζαν 10 ή περισσότερα τσιγάρα την ημέρα είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν μόλυνση από τον ιό HPV (Nielson et al., 2007). Ο επιπολασμός του HPV στις γυναίκες σε μελέτη του 2014 αναφέρθηκε ότι ήταν 40,8% για τους καπνιστές και 25,2% για τους μη καπνιστές, ενώ τα ποσοστά για τους άνδρες ήταν 68,2% και 63,2%, αντίστοιχα. Αυτό δείχνει ότι οι άνδρες έχουν περισσότερες πιθανότητες από τις γυναίκες να προσβληθούν από τον HPV εάν έχουν ιστορικό καπνίσματος. Για την πρόληψη του HPV, η έγκαιρη διακοπή του καπνίσματος στους άνδρες μπορεί να είναι πολύ σημαντική (Kaderli et al., 2014).

3.1.4. Ανδρική περιτομή

Σύμφωνα με πολυάριθμες έρευνες η ανδρική περιτομή μειώνει αποτελεσματικά τον κίνδυνο πολλαπλών στελεχών λοίμωξης από HPV στους άνδρες, γεγονός που μειώνει τον κίνδυνο διαταραχών που σχετίζονται με τον HPV. (Castellsague et al., 2003; Gray et al., 2010; Smith et al., 2021). Στη μελέτη του Baldwin et al., (S. B. Baldwin et al., 2004) προτάθηκε ότι η περιτομή μειώνει τον κίνδυνο μόλυνσης από HPV. Οι άνδρες που έχουν υποβληθεί σε περιτομή ενδέχεται να είναι λιγότερο πιθανό να επιτρέψουν την εισβολή του ιού μέσω επιθηλιακών εκδορών, την επακόλουθη αποβολή του ιού και την παραμονή του ιού. Ως εκ τούτου, η περιτομή είναι η αποτελεσματικότερη μέθοδος για τη μείωση της κάθαρσης οποιασδήποτε λοίμωξης από τον HPV και του ογκογονιδίου (Lu et al., 2009).

Όπως συμβαίνει με τον εμβολιασμό κατά του HPV, η περιτομή προάγει την υγεία των ανδρικών γεννητικών οργάνων αποτρέποντας την προσβολή τους από ορισμένες ασθένειες, βελτιώνοντας κατά συνέπεια την υγεία των γυναικών. Οι άνδρες με περιτομή έχουν λιγότερες πιθανότητες να μεταδώσουν τον ιό HPV στις συντρόφους τους (Morris et al., 2019).

Επιπλέον, η παρουσία ακροποσθίας στον σεξουαλικό σύντροφο μιας γυναίκας αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (Agarwal et al., 1993) Σύμφωνα με έρευνες η περιτομή μπορεί να μειώσει σημαντικά τον επιπολασμό του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στις γυναίκες συντρόφους σε ετεροφυλόφιλους γάμους. Ως εκ τούτου, οι νέες ιατρικές συστάσεις θα πρέπει να περιλαμβάνουν την περιτομή ως σημαντική προληπτική παρέμβαση για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, τον καρκίνο του πέους και άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τον HPV. (Castellsague et al., 2003; Morris et al., 2019).

3.1.5. Εμβόλια κατά του HPV

Μέχρι σήμερα, 107 χώρες έχουν εισαγάγει προγράμματα εμβολιασμού κατά του HPV, μεταξύ των οποίων οι ανεπτυγμένες χώρες που έχουν υψηλή κάλυψη εφαρμογής του εμβολίου – αντίθετα, στις αναπτυσσόμενες χώρες μεσαίου και χαμηλού εισοδήματος, η κλίμακα εισαγωγής του εμβολίου κατά του HPV δεν είναι ακόμη ικανοποιητική (Bruni et al., 2021). Θεωρείται ότι το εμβόλιο κατά του HPV παίζει πόλο κλειδί στην πρόληψη του

καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στις γυναίκες.(Lehtinen et al., 2018). Ως εκ τούτου, το εμβόλιο κατά του HPV θεωρείται απαραίτητο τόσο στους άνδρες, όσο και τις γυναίκες.

Από έρευνα έχει προκύψει ότι η εξάλειψη του HPV16 στον γενικό πληθυσμό προβλέπεται όταν επιτυγχάνεται κάλυψη 75% των εφήβων νεαρής ηλικίας (Vänskä et al., 2020). Επιπλέον, θα πρέπει να αναφερθεί ότι ο όρος "επίδραση της αγέλης" αναφέρεται στην έμμεση προστασία που παρέχει ο εμβολιασμός στα άτομα που δεν έχουν εμβολιαστεί, μειώνοντας την εξάπλωση της λοίμωξης μεταξύ του ευπαθούς πληθυσμού. Μια κοινοτική τυχαίοποιημένη δοκιμή ανέφερε ότι ο εμβολιασμός των εφήβων πρώιμης ηλικίας ανεξαρτήτως φύλου, παρήγαγε ένα εντυπωσιακό αποτέλεσμα στον πληθυσμό, αυξάνοντας σημαντικά τον προστατευτικό αντίκτυπο του εμβολιασμού στην υγεία των γυναικών (Lehtinen et al., 2018).

Παρ' όλα αυτά, εξακολουθούν να υπάρχουν εμπόδια για την επίτευξη υψηλών επιπέδων εμβολιασμού κατά του HPV στους άνδρες, όπως ενδεικτικά η έλλειψη γνώσεων σχετικά με τον HPV, οι προκαταλήψεις κατά του εμβολίου, διάφοροι κοινωνικοδημογραφικοί και θρησκευτικοί παράγοντες, ο φόβος των παρενεργειών και οι ανησυχίες σχετικά με το κόστος (Grandahl & Nevés, 2021). Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να ενισχυθεί η ευαισθητοποίηση του κοινού σχετικά με τις λοιμώξεις που σχετίζονται με τον HPV, ώστε περισσότεροι άνθρωποι να είναι πρόθυμοι να εμβολιαστούν.

Οι εμβολιασμοί κατά του HPV με δισθενή, τετραθενή και εννεαθενή εμβόλια είναι οι τρεις διαθέσιμες ποικιλίες. Το μονοδύναμο εμβόλιο προσφέρει προστασία έναντι των HPV6, HPV11, HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV45, HPV52 και HPV58, ενώ το τετραδύναμο εμβόλιο προσφέρει προστασία έναντι των HPV6, HPV11, HPV16 και HPV18. Αυτά τα τρία είδη εμβολίων είναι όλα αποτελεσματικά κατά των HPV16 και HPV18, καθώς και κατά των κακοηθειών που συνδέονται με τον HPV (Van Damme et al., 2016).

Σύμφωνα με τη σύσταση της Συμβουλευτικής Επιτροπής για τις Πρακτικές Ανοσοποίησης, οι γυναίκες ηλικίας 11 ή 12 ετών θα πρέπει να εμβολιάζονται με δισθενές, τετραδύναμο ή εννεαδύναμο εμβόλιο HPV, ενώ οι άνδρες της ίδιας ηλικίας θα πρέπει να εμβολιάζονται με τετραδύναμο ή δισθενές εμβόλιο HPV. Η Συμβουλευτική Επιτροπή για τις Ταθλυκά ηλικίας 11 ή 12 ετών θα πρέπει να λαμβάνουν ένα δισθενές, τετραδύναμο ή μονοδύναμο εμβόλιο κατά του HPV, ενώ οι άνδρες της ίδιας ηλικίας θα πρέπει να λαμβάνουν

ένα τετραδύναμο ή δισθενές εμβόλιο κατά του HPV, σύμφωνα με τις συμβουλές της Συμβουλευτικής Επιτροπής για τις πρακτικές ανοσοποίησης (Oshman & Davis, 2020; Petrosky et al., 2015). Οι γυναίκες και οι άνδρες ηλικίας 13 έως 26 ετών που δεν έχουν κάνει το εμβόλιο κατά του HPV ή που δεν έχουν λάβει και τις τρεις απαιτούμενες δόσεις συμβουλεύονται επίσης να το κάνουν, σύμφωνα με τη Συμβουλευτική Επιτροπή για τις πρακτικές ανοσοποίησης. Για τη χορήγηση κάθε τύπου εμβολίου χρησιμοποιείται ένα πρόγραμμα τριών δόσεων. Η τρίτη δόση πρέπει να χορηγείται έξι μήνες μετά την πρώτη δόση και η δεύτερη δόση πρέπει να χορηγείται ένα έως δύο μήνες μετά την πρώτη δόση, σύμφωνα με τις τρέχουσες συστάσεις.

Η πρωτογενής πρόληψη του στοματοφαρυγγικού καρκίνου που προκαλείται από τον HPV μέσω προληπτικού εμβολιασμού είναι σπουδαία. Η ανακάλυψη ότι η κύρια καψιδιακή πρωτεΐνη L1 του ιού των θηλωμάτων αυτοσυναρμολογείται σε ιόμορφα σωματίδια αποτέλεσε τη βάση για ένα προφυλακτικό εμβόλιο κατά του HPV που παράγει εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι των καψιδιακών πρωτεϊνών του ιού (Kirnbauer et al., 1992). Τα εμβόλια αυτά προκαλούν υψηλές συγκεντρώσεις εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι της L1 στο αίμα και σχεδόν όλα τα εμβολιασμένα άτομα μεταστρέφονται σε ορομετατροπή μετά τη λήψη τριών δόσεων (Sankaranarayanan et al., 2016).

Σύμφωνα με την πλειονότητα των ερευνητών, υπάρχει σημαντική υστέρηση μεταξύ της λοίμωξης από τον ιό HPV και της εμφάνισης του καρκίνου του στοματοφάρυγγα, γεγονός που καθιστά τους όγκους αυτούς κατάλληλους για δευτερογενή πρόληψη. Από τον τράχηλο της μήτρας, γίνεται αντιληπτό ότι η λοίμωξη από τον HPV παραμένει καθ' όλη τη διάρκεια του διαστήματος και τα δύο κύρια ογκογονίδια του ιού, E6 και E7, συνεχίζουν να εκφράζονται στους όγκους. Μπορεί να χρησιμοποιηθούν αυτά τα χαρακτηριστικά του ιού για να αναπτυχθούν εργαλεία διαλογής για τη δευτερογενή πρόληψη (Nielson et al., 2007).

Μια στρατηγική για την πρόληψη του HPV – προκαλούμενου στοματοφαρυγγικού καρκίνου θα πρέπει να ενσωματώνει όλα τα διαθέσιμα εργαλεία. Φυσικά, προκειμένου να σταματήσουν όλες οι κακοήθειες που συνδέονται με τον HPV, οι ειδικοί της δημόσιας υγείας θα πρέπει να συνεχίσουν να εξαπλώνουν τον συνιστώμενο πληθυσμό για προληπτικό εμβολιασμό κατά του HPV. Συνιστάται η παρακολούθηση της μακροχρόνιας άμυνας και ο αναμνηστικός εμβολιασμός.

Το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων υποστηρίζει ότι όλοι οι εμβολιασμοί που έχουν λάβει έγκριση περιέχουν αντιγόνα που προστατεύουν από τις ασθένειες που προκαλούνται από τους τύπους 16 και 18 του HPV και ότι τα αντιγόνα αυτά έχει διαπιστωθεί ότι προλαμβάνουν περισσότερο από το 90% των προκαρκινικών αλλοιώσεων που συνδέονται με αυτούς τους δύο τύπους ιών. Επιπλέον, το εννεαδύναμο εμβόλιο προστατεύει από πάνω από το 90% των προκαρκινικών αλλοιώσεων που συνδέονται με τους τύπους HPV 31, 33, 45, 52 και 58. Τα εμβόλια κατά του HPV χορηγούνται σε σχήμα δύο δόσεων σε διάστημα έξι μηνών για άτομα ηλικίας 9 έως 15 ετών και σε τρεις δόσεις σε άτομα ηλικίας 16 ετών και άνω (ECDC, 2023).

3.2. Προ – συμπτωματικός έλεγχος

Η μόλυνση από τον HPV μπορεί να προκαλέσει κονδυλώματα στο δερματικό επιθήλιο. Η φυσική εξέταση ή οι μοριακές μελέτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό μη φυσιολογικών επιθηλιακών κυττάρων του τραχήλου της μήτρας. Τα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων μπορεί να είναι επίπεδα, σε σχήμα κουνουπιδιού, κερατοειδή ή σε σχήμα θόλου. Χρησιμοποιώντας είτε το τεστ Παπανικολάου είτε την υγρή κυτταρολογική μέθοδο για την προετοιμασία του δείγματος για κυτταρολογία τραχήλου της μήτρας, μπορεί κανείς να διαγνώσει με ακρίβεια αυτές τις μορφολογικές ανωμαλίες. Για την αξιολόγηση της πλακώδους συμβολής, της περιοχής με τον υψηλότερο κίνδυνο νεοπλασίας, λαμβάνονται κύτταρα από τον αυχενικό σωλήνα και την εξωτερική επιφάνεια του τραχήλου της μήτρας (έξω-τραχηλικός και έσω-τραχηλικός, αντίστοιχα) (Bongaerts et al., 2018).

Κυτταρολογικές εξέταση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση του HPV υψηλού κινδύνου και να προσδιοριστεί εάν ο HPV έχει αρχίσει να προκαλεί δυσπλασία του τραχήλου της μήτρας. Ακόμη και αν η κυτταρική μορφολογία στο τεστ Παπανικολάου είναι καλοήθης, το 5,3% των δειγμάτων θα είναι θετικό για HPV υψηλού κινδύνου. Υψηλού βαθμού πλακώδες ενδοεπιθηλιακό αποτέλεσμα θεωρείται εκείνο που βγαίνει πάνω από 90% θετικό για HPV υψηλού κινδύνου.

Επειδή οι πρώιμες πρωτεΐνες HPV, όπως η E6 και η E7, έχουν συνδεθεί με την καρκινογένεση κακοηθειών που προκαλούνται από τον HPV, αυτές οι ογκοπρωτεΐνες είναι ελκυστικοί δείκτες για ανίχνευση. Πιο κρίσιμα, τα μονοκλωνικά αντισώματα (mAbs) έχουν

παραχθεί ως μιμητές αντισωμάτων, όπως και τα νέα ανοσολογικά κιτ για ανοσοδιαγνωστικές τεχνικές που βασίζονται στη μέθοδο ELISA (Enzyme - Linked ImmunoSorbent Assay). Ένα αντι-HPV16 E7 mAb τύπου IgG2a, για παράδειγμα, μπορεί να είναι χρήσιμο για την ανίχνευση της ογκοπρωτεΐνης HPV16 E7 στον HPV16-θετικό ιστό καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (Mayrand et al., 2006).

Μαζί με τις καρκινογόνες πρώιμες πρωτεΐνες, οι όψιμες πρωτεΐνες HPV L1 και L2 μπορούν να παραχθούν για τη διάγνωση διαφόρων γονότυπων HPV. Ένα mAb που ανιχνεύει τον HPV16 L1 μπορεί, για παράδειγμα, να αναγνωρίσει επίσης τους HPV18 L1, HPV31 L1, HPV45 L1 και HPV6 L1. Εκτός από την ταυτοποίηση των αντιγόνων πρωτεΐνης HPV, υπάρχει μια απλούστερη και πιο αποτελεσματική μέθοδος. Αντισώματα έναντι των πρωτεϊνών HPV έχουν βρεθεί σε δείγματα εξωκρινών ασθενών. Η κοιλική πλύση, για παράδειγμα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό αντισωμάτων πρωτεΐνης HPV σε άτομα με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Ωστόσο, πρέπει να καθοριστούν ειδικά κριτήρια για την απόκτηση αποδεκτών δειγμάτων με υψηλή απόδοση ανίχνευσης. Τα αντισώματα κατά του HPV μπορούν να ανιχνευθούν στους ορούς των ασθενών υποστηρίζοντας τη βάση της ορολογικής ανίχνευσης των αντισωμάτων κατά του HPV. Ωστόσο, λόγω της έλλειψης σημαντικής ορολογικής αντίδρασης του ξενιστή, ο ορολογικός έλεγχος για τον HPV έχει περιορισμένη ακρίβεια. Ως αποτέλεσμα, είναι κρίσιμο να κατανοήσουμε ότι η αξιόπιστη διάγνωση της λοίμωξης από HPV εξαρτάται από την ανίχνευση του ιικού νουκλεϊκού οξέος (Dong et al., 2020).

Ο *in situ* υβριδισμός, όπως ο υβριδισμός southern blot ή dot spot, τα συστήματα ενίσχυσης σήματος και κυρίως τα συστήματα ενίσχυσης στόχου, όπως η PCR, η PCR σε πραγματικό χρόνο και η PCR αντίστροφης μεταγραφάσης, αποτελούν παραδείγματα τεχνολογιών μοριακής ανίχνευσης. Επειδή η περιοχή L1 του ιού είναι το πιο διατηρημένο τμήμα του γονιδιώματος, τα σετ εκκινητών PCR που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση μιας ευρείας ποικιλίας γονότυπων HPV τον στοχεύουν. Για τον ποσοτικό προσδιορισμό μπορούν να χρησιμοποιηθούν ειδικοί για τον τύπο εκκινητές PCR σε συνδυασμό με φθορίζοντες ανιχνευτές. Οι δοκιμές PCR είναι πολύ επαναλαμβανόμενες και αναπαραγωγίμες, καθώς και ευαίσθητες και ειδικές. Το αυξημένο περιεχόμενο πληροφοριών, η υψηλή απόδοση και το φθινό κόστος θα καθιστούσαν αυτή τη μελέτη που βασίζεται σε PCR σε πραγματικό χρόνο πιο χρήσιμη στην κλινική πρακτική (Y. Liao et al., 2013).

3.3. Εμβόλια

Η περιορισμένη υιοθέτηση εμβολίων παγκοσμίως, η περιορισμένη διασταυρούμενη προστασία, το κόστος και η απαίτηση για ψυκτική αλυσίδα είναι οι λόγοι για τους οποίους εξακολουθεί να υπάρχει ένας σημαντικός πληθυσμός που πάσχει από HPV λοίμωξη παρά την ύπαρξη εμβολίων. Τα θεραπευτικά εμβόλια σε αντίθεση με τα προφυλακτικά εμβόλια στοχεύουν στη δημιουργία κυτταροδιαμεσολαβούμενης ανοσίας και όχι στην εξουδετέρωση αντισωμάτων (Tian et al., 2022). Γενικά, η λοίμωξη από HPV είναι ένας εξαιρετικός στόχος για θεραπευτικό εμβολιασμό, καθώς οι προ-επεμβατικές φάσεις είναι καλά κατανοητές και η ανάπτυξη καρκίνου μπορεί να διαρκέσει έως και 30 χρόνια. Αυτό το παράθυρο προσφέρει πολλές ευκαιρίες παρέμβασης (Farmer et al., 2021).

Τα θεραπευτικά εμβόλια απαιτούν ορθολογικό σχεδιασμό για την επίτευξη υψηλής συγκέντρωσης αντιγόνου που αναγνωρίζεται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (Antigen presenting cells, APCs) για την αποτελεσματική προετοιμασία και ενεργοποίηση της κυτταρικής ανοσολογικής απάντησης. Έχουν κατασκευαστεί αρκετά εμβολιαστικά σχήματα με στόχο τα E6 και E7, συμπεριλαμβανομένων εμβολίων ζωντανών φορέων, εμβολίων με βάση πεπτίδια/πρωτεΐνες και εμβολίων με βάση νουκλεϊκά οξέα. Τα σχήματα αυτά έχουν δείξει ενθαρρυντικά οφέλη σε προκλινικές και κλινικές μελέτες και μπορούν να παρέχουν μια νέα εναλλακτική λύση για τη ρύθμιση της πορείας των προκαρκινικών και καρκινικών ασθενειών του τραχήλου της μήτρας που σχετίζονται με τον HPV (Scheffner et al., 1990). Ωστόσο, ενώ η ογκοπρωτεΐνη HPV E5 χρησιμοποιήθηκε σε ορισμένες προκλινικές έρευνες, δεν έχει ακόμη αποδειχθεί χρήσιμη σε κλινικές δοκιμές. Η έγχυση πεπτιδίου E5 σε συνδυασμό με CpG, για παράδειγμα, οδήγησε σε σημαντική κυτταρική ανοσία και προστάτευσε τα ποντίκια από την ανάπτυξη όγκου. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω προκλινική έρευνα για να εξεταστεί η αποτελεσματικότητα της E5 (S. J. Liao et al., 2013). Συνεχίζοντας, τα διάφορα θεραπευτικά εμβόλια εξετάζονται παρακάτω.

3.3.1. Εμβόλια που βασίζονται σε ζωντανούς φορείς

Οι βακτηριακοί και ιικοί φορείς είναι παραδείγματα εμβολιασμών με βάση ζωντανούς φορείς. Οι φορείς είναι εξαιρετικά ανοσογόνοι και πολλαπλασιάζονται μέσα στα κύτταρα, βοηθώντας τα αντιγόνα να διαδοθούν. Αυτοί οι φορείς παραδίδουν τα αντιγόνα E6 και E7 στα δενδριτικά κύτταρα (Dendritic cells, DCs), τα οποία διεγείρουν την έκφραση του

αντιγόνου μέσω του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (Major histocompatibility complex, MHC) τάξης I (κυτταροτοξικά T-κύτταρα (CD8+)) ή τάξης II (βοηθητικά T-κύτταρα (CD4+)) (Adachi et al., 2010). Ωστόσο, αυτοί οι φορείς μπορεί να προκαλέσουν ανησυχία σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα και η αποτελεσματικότητα της ανοσολογικής απόκρισης μετά από επαναλαμβανόμενο εμβολιασμό με τον ίδιο φορέα είναι επίσης περιορισμένη (Schnupf & Portnoy, 2007).

3.3.1.1. Εμβόλια που βασίζονται σε βακτηριακούς φορείς

Τα *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus plantarum*, και *Lactobacillus casei* είναι μεταξύ των βακτηρίων που μπορούν να μεταφέρουν γονίδια ή πρωτεΐνες ενδιαφέροντος, όπως E6 και E7, σε κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο (Grasso et al., 2013). Η λιστέρια είναι ένα τροφιογενές παθογόνο που συνήθως μεταδίδεται μέσω μη παστεριωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων. Λόγω της απελευθέρωσης της listeriolysin O, μιας τοξίνης που σχηματίζει πόρους, είναι σε θέση να αποφύγει το φαγοσωμικό διάλυμα. Αυτό το χαρακτηριστικό επιτρέπει την παρουσίαση των πεπτιδικών αντιγόνων των βακτηρίων τόσο στο μονοπάτι MHC τάξης I όσο και στο μονοπάτι MHC τάξης II, δεδομένου ότι η *Listeria* μπορεί να είναι παρούσα τόσο στο κυτταρόπλασμα όσο και στα ενδοσωμικά διαμερίσματα των κυττάρων (Komdeur et al., 2021).

3.3.1.2. Εμβόλια βασισμένα σε ιικούς φορείς

Έχουν επίσης εξεταστεί διάφοροι ιοί, συμπεριλαμβανομένων των αδενοϊών, των αδενο-συνδεδεμένων ιών, των αλφαϊρών, των λεντιϊών και των ιών της ευλογιάς, για την παροχή αντιγόνων HPV E6 και E7 (Komdeur et al., 2021). Μεταξύ αυτών των ιών, ο ιός vaccinia είναι ένας πολλά υποσχόμενος φορέας για τη χορήγηση εμβολίων λόγω του μεγάλου γονιδιώματος, της εξαιρετικά μολυσματικής φύσης του και της χαμηλής πιθανότητας μη ελεγχόμενης ενσωμάτωσης ξένου DNA στο γονιδιώμα του. Τα εμβόλια που βασίζονται στην εμβολία vaccinia περιλαμβάνουν εμβόλια vaccinia που κωδικοποιούν τη σύντηξη του E7 και της καλρετικουλίνης (CRT) για την ενίσχυση της επεξεργασίας του MHC τάξης I στα DCs και εμβόλια vaccinia που κωδικοποιούν το E7 και τη λιστεριολυσίνη O για τη διευκόλυνση της παρουσίασης του MHC τάξης I και II (Harper et al., 2019).

3.3.2. Εμβόλια με βάση πεπτίδια

Παρά το γεγονός ότι είναι ασφαλή, σταθερά και απλά στην παρασκευή τους, τα πεπτιδικά εμβόλια παρεμποδίζονται από την ανάγκη ταυτοποίησης ανοσολογικών επιτόπων που ταιριάζουν με πολυμορφικά μόρια MHC εντός των πληθυσμών (Lin et al., 2010). Σε αυτή την περίπτωση, τεχνολογίες *in silico* όπως η πρόβλεψη και χαρτογράφηση επιτόπων, η μοριακή μοντελοποίηση και η δομική εμβολή μπορούν να προβλέψουν εξαιρετικά ανοσογόνους επιτόπους με υψηλή ειδικότητα και να χρησιμοποιηθούν για την παραγωγή ενός αποτελεσματικού εμβολίου σε σύντομο χρονικό διάστημα (Namvar et al., 2020). Τα πεπτιδικά εμβόλια είναι επίσης ανοσογόνα και απαιτούν ανοσοενισχυτικά για να είναι αποτελεσματικά (Lin et al., 2010).

Το εμβόλιο HPV16 με συνθετικό μακρύ πεπτίδιο (HPV16-SLP) αποτελείται από επικαλυπτόμενα πεπτίδια E6 και E7 με Montanide ISA-51 ως βοηθητικό είναι ένα εμβόλιο βασισμένο σε πεπτίδια που έχει μελετηθεί εκτενώς (Zwaveling et al., 2002). Το θεραπευτικό δυναμικό του εμβολίου HPV16-SLP έχει αξιολογηθεί στις κλινικές δοκιμές NCT01923116, NCT02426892 και NCT02128126. Το ISA101 σε κλινική δοκιμή φάσης I/II (NCT02128126) έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες όπως η καρβοπλατίνη και η πακλιταξέλη με ή χωρίς μπεβασιζουμάμπη ως στρατηγική ανοσοθεραπείας. Οι κλινικές δοκιμές για τα θεραπευτικά εμβόλια έναντι του HPV που βασίζονται σε πεπτίδια συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 Κλινικές δοκιμές για θεραπευτικά εμβόλια HPV βασισμένα σε κύτταρα για προκαρκινικές και καρκινικές παθήσεις του τραχήλου της μήτρας (Khairkha et al., 2022).

Εμβόλιο	NCT#	Φάση	Τύπος κακοήθειας HPV	Αριθμός συμμετεχόντων	Μέτρο έκβασης	Κατάσταση
Εμβόλια με βάση πεπτίδια						
ISA101	NCT02426892	II	HPV 16 θετικοί ανίατοι συμπαγείς όγκοι	28	Ασφάλεια και θεραπεία συνδυασμού του Nivolumab με το ISA101	Ενεργό, χωρίς πρόσληψη
ISA101/ISA101b	NCT02128126	I/II	Προχωρημένος ή υποτροπιάζων καρκίνος του τραχήλου της μήτρας	93	Ασφάλεια, ανεκτικότητα	Ολοκληρώθηκε

DPX-E7	NCT02865135	I//II	Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, του πρωκτού και του στοματοφάρυγγα (HLA-A2 +)	11	Ασφάλεια	Ενεργό, δεν διενεργεί προσλήψεις, Ολοκλήρωση Δεκέμβριος 2023
Πεπτίδιο P16_37-63 με Montanide ISA-51	NCT01462838	I/II	Προχωρημένοι καρκίνοι HPV και P16INK4a θετικοί καρκίνοι	26	Ανοσολογική απόκριση και απόκριση του όγκου, ασφάλεια	Ολοκληρώθηκε
PepCan	NCT02481414	II	Υψηλού βαθμού πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (HSIL)	125	Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του PepCan	Πρόσληψη
Εμβόλια με βάση πρωτεΐνες						
TA-CIN	NCT02405221	I	Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας σχετιζόμενος με τον HPV 16	14	Ασφάλεια και σκοπιμότητα	Πρόσληψη Ολοκλήρωση Νοέμβριος 2022
ProCervix με imiquimod	NCT01957878	II	Λοιμώξεις που σχετίζονται με τον HPV16/18	239	Ασφάλεια και αννεκτικότητα	Ολοκληρώθηκε
TVGV-1 έναντι GPI-0100	NCT02576561	II	Υψηλού βαθμού πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (HSIL)	10	Απουσία HSIL (CIN2/3)	Άγνωστος
HSP-E7	NCT00054041	II	HPV16 θετικό CIN3	84	Υποχώρηση των βλαβών, τοξικότητα και ιστολογική ανταπόκριση	Ολοκληρώθηκε
SGN-00101 (HSP-E7)	NCT00091130	II	HPV16 θετικά άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιόριστης σημασίας ή χαμηλού βαθμού πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (LSIL)	139	Αποτελεσματικότητα του εμβολίου και υποχώρηση των βλαβών	Ολοκληρώθηκε

3.3.3. Εμβόλια με βάση πρωτεΐνες

Όπως και τα εμβόλια με βάση τα πεπτιδία, τα εμβόλια με βάση τις πρωτεΐνες πάσχουν από χαμηλή ανοσογονικότητα. Οι στρατηγικές για την αύξηση της δραστηριότητας είναι παρόμοιες με εκείνες που χρησιμοποιούνται στα πεπτιδικά εμβόλια. Οι εμβολιασμοί με βάση τις πρωτεΐνες έχουν το πλεονέκτημα ότι περιλαμβάνουν όλους τους επιτόπους του ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου, αποφεύγοντας παράλληλα τον περιορισμό του MHC. Ωστόσο, τα εμβόλια με βάση τις πρωτεΐνες χορηγούνται μέσω της οδού MHC κατηγορίας II, πράγμα που σημαίνει ότι προκαλούν σχηματισμό αντισωμάτων αντί να προκαλούν απόκριση T-κυττάρων (Su et al., 2010). Οι στρατηγικές για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος επικεντρώνονται στην ενίσχυση της παρουσίας του MHC τάξης I (Stewart et al., 2004).

Για παράδειγμα, τα βοηθητικά και τα ανοσοδιεγερτικά μόρια, όπως το λιποσωμικό-πολυκατιονικό-DNA σωματίδιο-φορέας (Cui & Huang, 2005) και το ISCOMATRIX (Stewart et al., 2004) με βάση τη σαπωνίνη, μπορούν να αυξήσουν την ενδογενή επεξεργασία και την περαιτέρω έκφραση του αντιγόνου τάξης I του MHC. Ένα εμβόλιο με βάση πρωτεΐνες που έχει προχωρήσει σε κλινικές δοκιμές είναι το TA-CIN το οποίο περιέχει μια πρωτεΐνη σύντηξης που αποτελείται από τον HPV16 L2, E6 και E7 (de Jong et al., 2002). Στην κλινική μελέτη NCT02405221, εξετάζεται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TA-CIN σε συνδυασμό με επικουρικό GPI-0100 στον σχετιζόμενο με τον HPV16 καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (Πίνακας 2). Το GTL001 (ProCervix) είναι ένας άλλος εμβολιασμός με βάση την πρωτεΐνη που περιέχει πρωτεΐνες HPV 16 και HPV 18 E7 (Van Damme et al., 2016). Στην κλινική μελέτη φάσης II NCT01957878, ωστόσο, το GTL001 δεν ξεπέρασε το εικονικό φάρμακο όσον αφορά την ιική κάθαρση. Γενικά, το μέλλον των πρωτεϊνικών εμβολίων εξαρτάται από την αύξηση της ανοσογονικότητας και της απόκρισης των T-κυττάρων μέσω εκλεκτικών ανοσοενισχυτικών και πρωτεϊνών σύντηξης.

3.3.4. Εμβόλια με βάση τα νουκλεϊκά οξέα

Τα εμβόλια που βασίζονται σε νουκλεϊκά οξέα είναι ασφαλή και απλά στην παρασκευή και τον καθαρισμό. Αυτά τα θεραπευτικά εμβόλια δεν παράγουν εξουδετερωτικά αντισώματα, επιτρέποντας την υποτροπιάζουσα ανοσοποίηση (S. J. Lee et al., 2016). Στη

συνέχεια, εμβαθύνουμε και διερευνούμε τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα αυτών των εμβολίων. Οι κλινικές δοκιμές για θεραπευτικά εμβόλια με βάση τα νουκλεϊκά οξέα HPV συνοψίζονται στον Πίνακα 3

Πίνακας 3 Κλινικές δοκιμές για θεραπευτικά εμβόλια με βάση νουκλεϊκά οξέα HPV για προκαρκινικές και καρκινικές παθήσεις του τραχήλου της μήτρας (Khairkha et al., 2022).

Εμβόλιο	NCT#	Φάση	Τύπος κακοήθειας HPV	Αριθμός	Μέτρο έκβασης	Κατάσταση
Εμβόλια με βάση το DNA						
VGX-3100	NCT01304524	II	Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας (CIN) 2/3 με HPV16/18	167	Εξάλειψη του HPV16/18 συν παλινδρόμηση σε CIN1	Ολοκληρώθηκε
VGX-3100 (ΑΠΟΚΑΛΥΨΗ 1)	NCT03185013	III	Υψηλού βαθμού πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας (HSIL)	200	Ποσοστό ασθενών χωρίς ενδείξεις HSIL	Ενεργός, Ολοκλήρωση Απρίλιος 2021
VGX-3100 (REVEAL 2)	NCT03721978	III	Υψηλού βαθμού πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας (HSIL)	198	Ποσοστό ασθενών χωρίς HSIL και χωρίς HPV16/18	Πρόσληψη, ολοκλήρωση Μάιος 2021
VB10.16	NCT02529930	I/II	Τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (CIN) 2/3 και τραχηλική ενδοεπιθηλιακή βλάβη υψηλού βαθμού πλακώδους (HSIL)	34	Ασφάλεια, ανοσογονικότητα, πρωτογενής αξιολόγηση αποτελεσματικότητας	Ολοκληρώθηκε

pNGVL4a-Sig/E7(detox)/HSP70	NCT00121173	I/II	Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας (CIN) 2/3	16	Ασφάλεια, ανεκτικότητα, αποτελεσματικότητα, υποχώρηση της CIN3 και κλινική ανοσολογία	Ολοκληρώθηκε
GX-188E	NCT02596243	II	Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας (CIN) 2/3	134	Παλινδρόμηση σε CIN1, κάθαρση του hrv16/18	Άγνωστος
Εμβόλια με βάση το RNA						
HARE-40	NCT03418480	I/II	HPV16 θετικοί καρκίνοι	44	Τοξικότητα που περιορίζει τη δόση	Στρατολόγηση, ολοκλήρωση Δεκέμβριος 2023

3.3.4.1. Εμβόλια με βάση το DNA

Τα εμβόλια DNA έχουν μελετηθεί εκτενώς και έχουν αποδειχθεί ασφαλή σε κλινικές δοκιμές (Vici et al., 2016). Πρόκειται για την παράδοση πλασμιδιακού DNA που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη ενδιαφέροντος στον ιστό του ξενιστή και οδηγεί σε έκφραση και παραγωγή της πρωτεΐνης. Το πλασμίδιο είναι συχνά ένα βακτηριακό πλασμίδιο που περιέχει έναν ισχυρό ιικό υποκινητή ο οποίος ελέγχει την έκφραση της πρωτεΐνης ενδιαφέροντος. Ο βακτηριακός κορμός DNA μπορεί να προκαλέσει έμφυτη ανοσολογική απόκριση μέσω της αναγνώρισης μοτίβων CpG που αποτελούν συνδέτη για τον TLR9 στα δενδριτικά κύτταρα και τα Β-κύτταρα και τα κύτταρα φυσικούς φονείς (Barber, 2011).

Τα εμβόλια DNA πιστεύεται ότι επάγουν προσαρμοστικές κυτταρικές ανοσολογικές αποκρίσεις μέσω της παρουσίασης αντιγόνου που σχετίζεται με MHC τάξης I ή II. Τα εμβόλια DNA έχουν το πλεονέκτημα της απλότητας, της θερμοσταθερότητας, του χαμηλού κόστους παρασκευής, της δυνατότητας πρόκλησης τόσο κυτταρικής όσο και χυμικής

ανοσίας, της απουσίας ανοσίας κατά του φορέα, της εξαιρετικής ασφάλειας και ανεκτικότητας στον άνθρωπο. Ωστόσο, επειδή τα εμβόλια DNA έχουν χαμηλή ανοσογονικότητα, πρέπει να χορηγούνται τακτικά. Η χρήση εμβολίων DNA σε μια τεχνική ετερόλογης ανοσοποίησης prime-boost μπορεί να αυξήσει την ανοσογονικότητά τους. Η χρήση τόσο τυποποιημένων όσο και νέων μεθόδων εμβολιασμού προσφέρει ενδιαφέρουσες προοπτικές για την πρόκληση διακριτών ανοσολογικών αποκρίσεων που θα επιτρέψουν καλύτερη ανοσογονικότητα (Fiander et al., 2006).

Η κυτταρική πρόσληψη του γυμνού DNA είναι αναποτελεσματική *in vivo* και το μεγαλύτερο μέρος του εγχυόμενου DNA παραμένει εξωκυτταρικά (Duruis et al., 2000). Η βελτιστοποίηση των κωδικονίων μπορεί να βελτιώσει την έκφραση (Stratford et al., 2000) και η προσθήκη μιας αλληλουχίας-οδηγού μπορεί να στοχεύσει τα αντιγόνα στο ενδοπλασματικό δίκτυο (Sher et al., 2019). Επίσης, η ηλεκτροδιαπερατότητα μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την πρόσληψη του εμβολίου. Ωστόσο, αναπτύχθηκε μια ποικιλία εμβολίων με βάση το DNA σε προκλινικές μελέτες, μερικά από τα οποία έφθασαν σε κλινικές δοκιμές. Πρόσφατα, αναπτύχθηκαν εμβόλια DNA με χρήση doggybone DNA χωρίς τη χρήση βακτηρίων. Οι Allen et al. (2018) έδειξαν ότι ένας γραμμικός εμβολιασμός DNA σκυλίσιου οστού παράγει ανοσολογικές αποκρίσεις παρόμοιες με το πλασμιδικό DNA. Είναι ενδιαφέρον ότι, σε ένα προκλινικό παράδειγμα, αυτές οι αποκρίσεις ήταν ανεξάρτητες από την ανοσολογική ανίχνευση από το TLR9 (Allen et al., 2018).

3.3.4.2. Εμβόλια με βάση το RNA

Τα εμβόλια RNA περιέχουν γυμνό RNA που διατηρεί την κυτταρική έκφραση αντιγόνων λόγω αυτοπεριοριζόμενης αντιγραφής. Έτσι, τα εμβόλια RNA παράγουν περισσότερη αντιγονική πρωτεΐνη από τα εμβόλια DNA. Επίσης, σε αντίθεση με τα εμβόλια DNA, τα εμβόλια RNA πρέπει να διασχίσουν μόνο την πλασματική μεμβράνη αλλά όχι την πυρηνική μεμβράνη, δεδομένου ότι τα μετάγραφα mRNA μεταφράζονται απευθείας στο κυτταρόπλασμα μόλις το εμβόλιο χορηγηθεί και εσωτερικευθεί από τα κύτταρα ξενιστές με αποτέλεσμα να βελτιώνεται η πιθανότητα επιτυχούς διαμόλυνσης. Τα εμβόλια RNA μπορούν επίσης να ενεργοποιήσουν την ένφυτη ανοσία, δεδομένου ότι το mRNA είναι ένας φυσικός σύνδεσμος TLR7/8 (Diebold et al., 2004).

Επειδή αυτή η τεχνική είναι νέα, οι συσκευές χορήγησης *in vivo* αξιολογούνται και βελτιώνονται επί του παρόντος. Λόγω της εγγενούς φλεγμονώδους δραστηριότητας του

mRNA, τα εμβόλια RNA έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν βλάβη (M. A. Liu, 2019). Πολλοί άλλοι καρκίνοι έχουν επωφεληθεί από τα εμβόλια RNA, αλλά λίγοι είναι διαθέσιμοι για τον HPV δεδομένου ότι είναι εύθραυστοι. Ένα από τα εμβόλια που χρησιμοποιεί mRNA ενθυλακωμένο σε λιπιδικό πλέγμα (lipoplex) έτσι ώστε να λαμβάνεται κατά προτίμηση από δενδριτικά κύτταρα σε λεμφοειδή διαμερίσματα είναι το HPV 16 RNA-LPX. Η ενθυλάκωση μπορεί να διατηρήσει το mRNA από τη διάσπαση της νουκλεάσης, αυξάνοντας την πρόσληψη των κυττάρων και την αποτελεσματικότητα της μεταφοράς. Το μόνο εμβόλιο RNA για ασθένεια που σχετίζεται με τον HPV που έχει εισέλθει σε κλινικές δοκιμές είναι το HARE-40 (NCT03418480), το οποίο αξιολογεί τον εμβολιασμό HPV16 RNA-LPX με και χωρίς αντι-CD40 (Pardi et al., 2018).

3.3.5. Εμβόλια με βάση ολόκληρα κύτταρα

Τα εμβόλια που βασίζονται σε ολόκληρα κύτταρα περιλαμβάνουν τα APC του ασθενούς που φορτώνονται απευθείας με αντιγόνα του HPV και εγχέονται πίσω στον ασθενή. Αυτή η τεχνολογία προσφέρει το πλεονέκτημα της άμεσης εισαγωγής ειδικών κυττάρων αντιγόνου στον ασθενή, γεγονός που αποφεύγει το λάθος που σχετίζεται με την παραγωγή ειδικών κυττάρων αντιγόνου μέσα στο μικροπεριβάλλον του όγκου μέσω του εμβολιασμού. Ωστόσο, αυτή η τεχνική είναι περιορισμένη από το HLA και η ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπειών με βάση ολόκληρα κύτταρα απαιτεί χρόνο. Ο Πίνακας 4 συνοψίζει τις κλινικές μελέτες για θεραπευτικά κυτταρικά εμβόλια.

Πίνακας 4 Κλινικές δοκιμές για θεραπευτικά εμβόλια HPV βασισμένα σε κύτταρα για προκαρκινικές και καρκινικές παθήσεις του τραχήλου της μήτρας (Khairkha et al., 2022).

Εμβόλιο	NCT#	Φάση	Τύπος κακοήθειας HPV	Αριθμός συμμετεχόντων	Μέτρο έκβασης	Κατάσταση
Εμβόλια με βάση τα δενδριτικά κύτταρα						
Με βάση τα DCs	NCT0015766	I	Υποτροπιάζων καρκίνος του τραχήλου της μήτρας	12	Ασφάλεια, ανοσολογική ανταπόκριση και κλινική ανταπόκριση	Άγνωστος

Εμβόλιο DCs	NCT03870113	I	Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας (CIN) 1/2	80	Ανοσογονικότητα του εμβολίου, ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης	Δεν έχει γίνει ακόμη πρόσληψη, ολοκλήρωση Δεκέμβριος 2022
Άλλα εμβόλια με βάση κύτταρα						
BVAC	NCT02866006	I/II	Μεταστατικός, προοδευτικός ή υποτροπιάζων καρκίνος του τραχήλου της μήτρας θετικός στον HPV 16/18	30	Ορολογική, χημεία αίματος	Στρατολόγηση, ολοκλήρωση Αύγουστος 2020
E7 TCR	NCT02858310	I/II	Μεταστατικός ή ανθεκτικός υποτροπιάζων καρκίνος HPV16 θετικό	180	Ασφαλής δοσολογία, αποτελεσματικότητα και ποσοστό ανταπόκρισης	Πρόσληψη, ολοκλήρωση Ιανουάριος 2026

3.3.6. Εμβόλια με βάση τα DCs

Ένας άλλος τύπος κυτταρικού εμβολίου μπορεί να προκύψει φορτώνοντας DCs με αντιγόνα HPV και παραδίδοντάς τα στους ασθενείς (Πίνακας 4). Η ex vivo παρασκευή των DCs μπορεί να επιτευχθεί με φυσική φόρτιση των μορίων MHC I και II και η φόρτιση αντιγόνου μπορεί να επιτευχθεί μέσω παλμικής φόρτισης DCs με αντιγονικά πεπτίδια ή πρωτεΐνες ή μέσω διασταυρούμενης μόλυνσης με DNA ή RNA που κωδικοποιεί αντιγόνα HPV (Santin et al., 2005). Η μεταφορά γονιδίων σε DCs μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αποτελεσματική φόρτωση αντιγόνων καρκίνου σε DCs στοχεύοντας αδενοϊικούς φορείς σε CD40 με συγκεκριμένα αντισώματα. Τα NCT0015766 και NCT03870113 είναι δύο κλινικές δοκιμές εμβολίων που βασίζονται σε DC που ερευνώνται επί του παρόντος για ασφάλεια, ανοσολογικές και κλινικές ανταποκρίσεις.

3.3.7. Εμβόλια με βάση τα καρκινικά κύτταρα

Τα ex vivo καρκινικά κύτταρα που τροποποιούνται για να παράγουν ανοσορυθμιστικές πρωτεΐνες όπως οι κυτοκίνες IL-2, IL-12 και GM-CSF μπορούν να ενισχύσουν την

ανοσογονικότητα και να χρησιμοποιηθούν ως μέθοδος εμβολιασμού σε ολόκληρα κύτταρα (Ma et al., 2010). Η χρήση εμβολίου με βάση τα κύτταρα του όγκου είναι μια ενδιαφέρουσα στρατηγική εάν τα αντιγόνα του όγκου είναι άγνωστα. Ωστόσο, υπάρχει πάντα μια ανησυχία για την ασφάλεια σχετικά με την έγχυση κυττάρων όγκου σε ασθενείς. Τα εμβόλια HPV με βάση τα καρκινικά κύτταρα έχουν δοκιμαστεί σε προκλινικά μοντέλα, αλλά όχι ακόμη σε κλινικές δοκιμές.

Για παράδειγμα, αυτόλογα ή αλλογενή κύτταρα όγκου που έχουν μετατραπεί με GM-CSF έχουν χρησιμοποιηθεί σε κλινικές δοκιμές για πολλούς άλλους καρκίνους. Επίσης, τα εμβόλια με βάση τα κύτταρα όγκου έχουν περιορισμένο πεδίο εφαρμογής για την ανάπτυξη εμβολίων κατά του HPV, καθώς είναι δύσκολο να παραχθούν σε μεγάλη κλίμακα (Bolhassani et al., 2009).

3.4. Στρατηγικές προτεραιότητας για το HPV εμβόλιο

Ο HPV προκαλεί το 5% όλων των καρκίνων παγκοσμίως, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας, του κόλπου και του αιδοίου, της κεφαλής και του τραχήλου, του πέους, του πρωκτού και των κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων, επηρεάζοντας σημαντικά και τα δύο φύλα (Szymonowicz & Chen, 2020). Ο εμβολιασμός ως μέσο πρωτογενούς πρόληψης είναι ένα εξαιρετικά αποτελεσματικό μέτρο δημόσιας υγείας που σώζει ζωές (WHO, 2021).

Μια πρόσφατη μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο έδειξε μείωση κατά 87% στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε εμβολιασμένα κορίτσια 12 έως 13 ετών που έλαβαν το εμβόλιο για τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) μεταξύ 2006 και 2019 (Torjesen, 2021). Επομένως, η επέκταση της κάλυψης των εμβολιασμών για αγόρια και η παροχή ίσης πρόσβασης σε αγόρια και κορίτσια στους εμβολιασμούς μπορεί να διασφαλίσει τη μελλοντική τους υγεία.

Η συμπερίληψη αγοριών στις συστάσεις εμβολιασμού κατά του HPV είναι πλήρως σύμφωνη με τη διεθνή στρατηγική του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης, που από κοινού οραματίζονται την εξάλειψη των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας και των καρκίνων που σχετίζονται με τον HPV με συγκεκριμένους στόχους τα επόμενα χρόνια (MSD, 2023). Πιο συγκεκριμένα, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ανακοίνωσε ότι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας θα εξαλειφθεί ως παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας όταν όλες οι χώρες επιτύχουν <4 περιπτώσεις/100.000 γυναίκες/έτος,

εάν υιοθετηθεί μέσω της παγκόσμιας στρατηγικής 90-70-90, η επίτευξη του ακολουθώντας τρεις στόχους μέχρι το 2030 (MSD, 2023):

- Το 90% των κοριτσιών κάτω των 15 ετών θα εμβολιαστεί πλήρως κατά του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV)
- Το 70% των γυναικών ελέγχονται με υψηλή ακρίβεια (HPV τεστ) σε ηλικίες 35 και 45 ετών
- Το ενενήντα τοις εκατό των γυναικών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (προκαρκινικό) λαμβάνουν κατάλληλη θεραπεία και υποστηρικτική φροντίδα.

Κεφάλαιο 4 – Θεραπευτικά δεδομένα

4.1. Πρόσφατες θεραπευτικές προσεγγίσεις

Παρόλο που ο απώτερος στόχος του εμβολιασμού κατά του HPV είναι η πρόληψη του διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, υπάρχουν σημαντικά εμπόδια που εμποδίζουν την υιοθέτηση του εμβολίου σε όλο τον κόσμο και ως εκ τούτου πολλές γυναίκες διαγιγνώσκονται με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδεικνύουν πλήρη θεραπεία των νόσων του τραχήλου της μήτρας που σχετίζονται με τον HPV (Satterwhite et al., 2013). Ο κύριος στόχος της θεραπείας είναι η ανακούφιση των συμπτωμάτων, η εξάλειψη της ζώνης μετάβασης των κονδυλωμάτων και η μείωση της πιθανότητας ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στο μέλλον. Η διαχείριση και η θεραπεία των νόσων που σχετίζονται με τον HPV εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τους τύπους HPV, τις διαθέσιμες θεραπείες και την εξέλιξη της νόσου (Chesson et al., 2014).

Για τη θεραπεία των εξωτερικών γεννητικών κονδυλωμάτων που προκαλούνται από μη ογκογόνους HPV, οι συνιστώμενες θεραπείες περιλαμβάνουν την ποδοφυλλοτοξίνη (αντιμυτωτικός παράγοντας που καταστρέφει τα κονδυλώματα) (Beutner et al., 1989), το Imiquimod (παράγωγο ιμιδαζοκινολιναμίνης που επάγει τα μακροφάγα να εκκρίνουν τις κυτταροκίνες IL-2 και IFN- α , οι οποίες εγκρίθηκαν για τα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων HPV από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων) (Edwards et al., 1998), συνεκατεχίνες (ενώσεις που προέρχονται από φύλλα πράσινου τσαγιού του είδους *Camellia sinensis* και περιέχουν το δραστικό συστατικό epigallocatechingallate με διάφορες ανοσοτροποποιητικές και αντιπολλαπλασιαστικές ιδιότητες ενεργοποιώντας το μονοπάτι της κασπάσης και αναστέλλοντας την τελομεράση) (Meltzer et al., 2009) και το τριχλωροξικό οξύ (Abdullah et al., 1993).

Επίσης, ορισμένες περιορισμένες θεραπείες των εξωτερικών κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων, όπως η 5-φθορο-ουρακίλη (ένας αντιμεταβολίτης που εμποδίζει τη σύνθεση του DNA), η ενδοθηλιακή/τοπική ιντερφερόνη (προφλεγμονώδη κυτταροκίνη με ευρεία αντι-ική δράση) και η φωτοδυναμική θεραπεία (τοπικό 5-αμινολεβουλικό οξύ (ALA) ως φωτοευαισθητοποιητής ακολουθούμενο από ακτινοβολία) μπορούν να χρησιμο-

ποιηθούν σε ορισμένες περιπτώσεις (Khairkha et al., 2022). Για τη θεραπεία των προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας που προκαλούνται από ογκογόνους HPV, συνιστώνται χειρουργικές μέθοδοι που περιλαμβάνουν θεραπεία εκτομής με τοπική αναισθησία, κρυσχειρουργική (κατάψυξη), ηλεκτροχειρουργική που αναφέρεται επίσης ως κωνική βιοψία ή κωνοποίηση ή διαδικασία ηλεκτροχειρουργικής εκτομής βρόχου και θεραπεία με λέιζερ (Fedrizzi et al., 2009).

Οι επιλογές θεραπείας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας περιλαμβάνουν επί του παρόντος επικουρική ή νεοεπικουρική χημειοθεραπεία με ακτινοβολία, καθώς και πλήρη ή ριζική υστερεκτομή. Η χημειοθεραπεία έχει αποδειχθεί ευεργετική στη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, από πρώιμο στάδιο έως προχωρημένη και μεταστατική νόσο (Scatchard et al., 2012). Οι γυναίκες με απομακρυσμένες μεταστατικές και υποτροπιάζουσες νόσους αντιμετωπίζονται παραδοσιακά με χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη. Η οριστική ακτινοθεραπεία με ταυτόχρονη χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη (CRT), παρά τα υψηλά ποσοστά υποτροπής (25-40%), θεωρείται το πρότυπο στον διηθητικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (Marchetti et al., 2020).

Η στρατηγική της χημειοθεραπείας μπορεί να διεξαχθεί είτε ως επικουρική χημειοθεραπεία μετά τη χειρουργική επέμβαση είτε ως νεοεπικουρική χημειοθεραπεία πριν από τη χειρουργική επέμβαση με παρόμοια ποσοστά συνολικής επιβίωσης (Overall survival, OS) (Sardi et al., 2005). Επιπλέον, έρευνες και αναλύσεις έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός Vinorelbine, Paclitaxel, Pemetrexed, Ifosfamide, Irinotecan, Topotecan, Capecitabine και S-1 με άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα αυξάνει τις πιθανότητες θεραπείας και μπορεί να χορηγηθεί με βάση την κατάσταση του ασθενούς (Sardi et al., 2005).

Ακόμα και αν λαμβάνουν χημειοθεραπεία, πολλές γυναίκες υποβάλλονται στη χειρουργική επέμβαση. Η υστερεκτομή είναι ένα είδος χειρουργικής επέμβασης κατά την οποία αφαιρείται η μήτρα. Μεταξύ των διαφόρων τύπων υστερεκτομής, έχει επιβεβαιωθεί ότι επικρατεί η ριζική υστερεκτομή κατά την οποία αφαιρείται η μήτρα en bloc με το παραμήτριο (δηλ. στρογγυλός, πλατύς, καρδιακός και μητριάιος σύνδεσμος) και το άνω ένα τρίτο έως το ήμισυ του κόλπου (Marchetti et al., 2020).

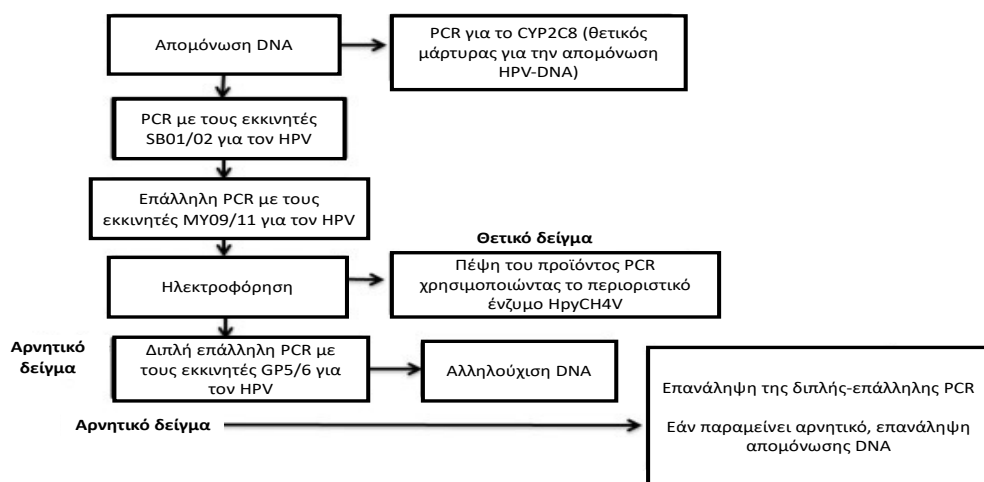
4.1.1. Σύγχρονες διαγνωστικές μέθοδοι

4.1.1.1. Μέθοδος PCR

Οι μοριακές προσεγγίσεις για την ταυτοποίηση του HPV-DNA (κυρίως ογκογονικοί γονότυποι) έχουν ήδη αναπτυχθεί και χρησιμοποιούνται σε κλινικά εργαστήρια σε όλο τον κόσμο. Έχουν προταθεί διάφορες στρατηγικές για τη μοριακή διάγνωση του HPV, συμπεριλαμβανομένων των παραδοσιακών μεθόδων PCR, της PCR σε πραγματικό χρόνο, της υβριδικής σύλληψης και των μικροσυστοιχιών (Smith et al., 2007).

Επειδή ο στόχος του DNA αυξάνεται επιλεκτικά, η μέθοδος PCR εξακολουθεί να θεωρείται ο χρυσός κανόνας για την αναγνώριση του HPV. Η υπερτιθέμενη PCR με κιτ εκκινητών MY09/11 και GP5+/6+, μια εκδοχή αυτής της προσέγγισης, είναι μια πολύ ευαίσθητη ειδική μέθοδος για την ταυτοποίηση του HPV DNA, με τους δύο εκκινητές να στοχεύουν τη διατηρημένη περιοχή L1 του ιικού γονιδιώματος, επιτρέποντας την ταυτοποίηση μιας ευρείας ποικιλίας γονότυπων HPV (Qu et al., 1997). Ωστόσο, η πλειονότητα των μεθόδων ενίσχυσης χρησιμοποιεί απλή PCR με δύο ζεύγη εκκινητών: MY09/11 ή GP5/6 ή GP5+/6+ (S et al., 2016).

Επειδή τα υλικά που έχουν σταθεροποιηθεί με φορμαλίνη και ενθυλακωμένα με παραφίνη (FFPE) έχουν συνήθως υποστεί εκτεταμένες βλάβες, η συγκέντρωση σχετικά μεγάλων θραυσμάτων στο απομονωμένο μοντέλο DNA είναι χαμηλή και δεν μπορεί να ενισχυθεί αποτελεσματικά χρησιμοποιώντας κανονικές τεχνικές. Για την επίτευξη της τυποποίησης του HPV από δείγματα κατακερματισμένου DNA, έχει αναπτυχθεί μια μέθοδος που βασίζεται στην προσαρμογή ήδη υπάρχοντων πρωτοκόλλων (Εικόνα 8).



Εικόνα 8. Διάγραμμα ροής εργασίας για την ανίχνευση HPV από δείγματα FFPE (Smith et al., 2007).

4.1.1.2. Aptima HPV test

Η δοκιμασία Aptima HPV περιλαμβάνει τρία διαδοχικά στάδια, τα οποία λαμβάνουν χώρα σε ένα μόνο σωληνάριο: εγκλωβισμός στόχου, ενίσχυση στόχου με ενίσχυση μέσω μεταγραφής (Transcription-mediated amplification, TMA) και ανίχνευση των προϊόντων ενίσχυσης με τη δοκιμασία προστασίας υβριδισμού (Hybridization protection assay, HPA). Η δοκιμασία ενσωματώνει έναν εσωτερικό μάρτυρα για τη σύλληψη, την ενίσχυση και την ανίχνευση νουκλεϊκών οξέων, καθώς και για το σφάλμα του χειριστή ή του οργάνου. Μετά τη λύση των κυττάρων, το mRNA-στόχος απομονώνεται από το δείγμα με τη χρήση ολιγομερών εγκλωβισμού, ειδικών για την αλληλουχία-στόχο που περιέχουν επίσης μία ουρά δεοξυαδενοσίνης (Castle et al., 2015).

Κατά τη διάρκεια του σταδίου του υβριδισμού, τα ολιγομερή εγκλωβισμού προσδένονται σε συγκεκριμένες αλληλουχίες νουκλεοτιδίων των μορίων-στόχων, δηλαδή των E6/E7 mRNAs. Τα σύμπλοκα ολιγομερούς-στόχου συλλαμβάνονται στη συνέχεια με μείωση της θερμοκρασίας της αντίδρασης σε θερμοκρασία δωματίου, η οποία επιτρέπει τον υβριδισμό της περιοχής δεοξυαδενοσίνης του ολιγομερούς σε μόρια πολυδεοξυθυμιδίνης που είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένα με μαγνητικά σωματίδια. Μετά τη σύλληψη του στόχου, το mRNA του HPV ενισχύεται μέσω TMA, στην οποία συμμετέχουν τα δύο ένζυμα αντίστροφη μεταγραφάση MMLV και T7 RNA πολυμεράση (Munson et al., 2014).

Η αντίστροφη μεταγραφάση παράγει ένα αντίγραφο DNA της αλληλουχίας mRNA του στόχου που περιέχει μια αλληλουχία υποκινητή για την T7 RNA πολυμεράση. Στη συνέχεια, η T7 RNA πολυμεράση παράγει πολλαπλά αντίγραφα αμπλικονίων RNA από το πρότυπο αντίγραφο DNA. Η ανίχνευση των αμπλικονίων RNA επιτυγχάνεται με τη δοκιμασία προστασίας υβριδισμού (HPA) με τη χρήση μονόκλωνων ανιχνευτών νουκλεϊκού οξέος συμπληρωματικών προς το αμπλικόνιο. Μετά την αδρανοποίηση των μη υβριδοποιημένων ανιχνευτών, τα υβρίδια RNA:DNA ανιχνεύονται ως σήματα φωτονίων με φωτομετρικές μετρήσεις (Haedicke & Iftner, 2016).

Τα σήματα εσωτερικού ελέγχου διακρίνονται από τα σήματα HPV με τη χρήση ανιχνευτών με διαφορετική κινητική εκπομπής φωτός (flasher vs glower). Η διπλή κινητική δοκιμασία (Double kinetic assay, DKA) διαφοροποιεί στη συνέχεια τα σήματα και από τις δύο σημάσεις. Τα αποτελέσματα αναφέρονται ως σχετικές μονάδες φωτός (Relevant luminescence unit, RLU) (Pyne et al., 2015). Η δοκιμασία Aptima HPV μπορεί να εκτελεστεί στο ημιαυτόματο σύστημα άμεσης δειγματοληψίας σε σωληνάριο (DTS®) (Hologic), καθώς

και στο TIGRIS® DTS™ (Hologic) ή στην πλατφόρμα PANTHER® (Hologic), τα οποία αυτοματοποιούν πλήρως τα στάδια επεξεργασίας του δείγματος (Dockter et al., 2009).

4.2. Διαχωρισμός των θεραπευτικών μεθόδων

Η περίληψη των διαθέσιμων θεραπειών για τα εξωτερικά κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων που προκαλούνται από ογκογόνους και μη ογκογόνους HPV, τις προκαρκινικές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας και τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας παρουσιάζεται στους Πίνακες 5 και 6 και στην Εικόνα 9.

Πίνακας 5 Τρέχουσες και μελλοντικές κατευθύνσεις στη θεραπεία των εξωτερικών κονδυλωμάτων και των προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας που σχετίζονται με τον HPV (Πηγή: (Khairkhah et al., 2022)).

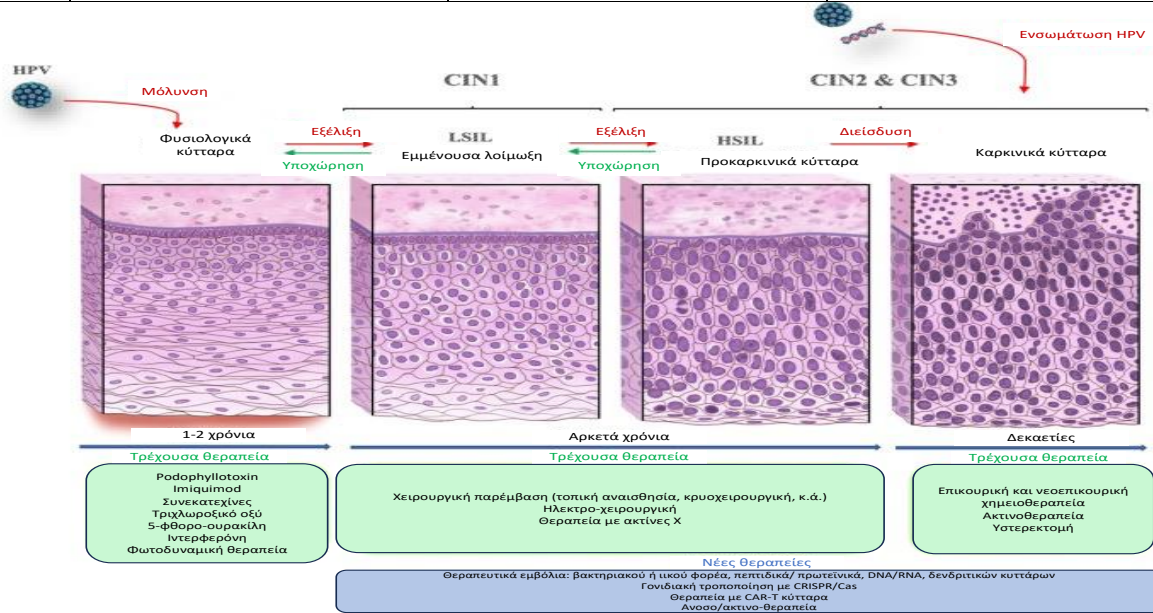
Θεραπεία	Τρόπος δράσης	Κάθαρση κονδυλωμάτων %	Υποτροπή %	Ασφάλεια κατά την εγκυμοσύνη	Διαχείριση
Συνιστώμενες θεραπείες για τα κονδυλώματα των εξωτερικών γεννητικών οργάνων που προκαλούνται από μη ογκογόνους HPV					
Podophyllotoxin	Αντιμιτωτικό φάρμακο	36-83%	4-100%	Άγνωστο	Δύο φορές την ημέρα για τρεις ημέρες και στη συνέχεια διάλειμμα τεσσάρων ημερών *Μέγιστη θεραπεία τεσσάρων εβδομάδων
Imiquimod	Τροποποιητής της ανοσολογικής απόκρισης	28-100%	6-26%	Άγνωστο	Τρεις φορές εβδομαδιαίως *Μέγιστο 16 εβδομάδες
Συνεκατεχνίες	Ανοσοτροποποιητικές και αντιικές επιδράσεις	47-59%	4-8%	Ναι	Τρεις φορές ημερησίως
Τριχλωροξικό οξύ (TCA)	Καταστροφή με χημική πήξη των πρωτεϊνών	56-94%	36%	Ναι	Συνήθως απαιτούνται πολλαπλές επισκέψεις στο ιατρείο (εβδομαδιαία διαστήματα)
Περιορισμένη θεραπεία για τα εξωτερικά κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων που προκαλούνται από μη ογκογόνους HPV					

5-φθοροουρακίλη (5FU)	Αντιμεταβολικό που εμποδίζει τη σύνθεση του DNA	10-50%	50%	Όχι	Συνήθως διαρκεί 3 μήνες
Ενδοθηλιακή/τοπική ιντερφερόνη	Προφλεγμονώδης κυτταροκίνη με ικές επιδράσεις	17-90%	9-69%	Όχι	Συνήθως διαρκεί 10 εβδομάδες
Φωτοδυναμική θεραπεία (Photodynamic therapy, PDT)	Καταστροφή με φωτοτοξικότητα	96%	9%	Ναι	Συνήθως, δύο και πέντε συνεδρίες ανά 2-4 εβδομαδιαία διαστήματα
Θεραπεία των προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας που προκαλούνται από ογκογόνους HPV					
Θεραπεία με εκτομή	Χειρουργική επέμβαση	90-95%	19-29%	Ναι	Τα κονδυλώματα συνήθως εξαλείφονται με μία μόνο επίσκεψη στο ιατρείο
Εκθετική θεραπεία	Χειρουργική επέμβαση	Σχεδόν 100%	17-22%	Ναι	Τα κονδυλώματα συνήθως εξαλείφονται με μία μόνο επίσκεψη στο ιατρείο

Πίνακας 6 Τρέχουσες και μελλοντικές κατευθύνσεις στη θεραπεία της νόσου του τραχήλου της μήτρας που σχετίζεται με τον HPV (Kaye et al., 1994).

Θεραπεία	Τρόπος δράσης	Ασφάλεια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης	Χορήγηση
Επικουρική χημειοθεραπεία	Αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τον πολλαπλασιασμό του όγκου, παρεμβαίνοντας στην κυτταρική διαίρεση	Δεν συνιστάται στο πρώτο τρίμηνο αλλά εξαρτάται από την περίπτωση	Διάφορες χημειοθεραπείες μετά τη χειρουργική επέμβαση με βάση το στάδιο και τον τύπο των ογκογόνων HPV

Νεοεπικουρική χημειοθεραπεία	Αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και του πολλαπλασιασμού του όγκου, παρέμβαση στην κυτταρική διαίρεση	Δεν συνιστάται στο πρώτο τρίμηνο αλλά εξαρτάται από την περίπτωση	Διάφορες χημειοθεραπείες πριν από τη χειρουργική επέμβαση με βάση το στάδιο και τον τύπο των ογκογόνων HPV
Ακτινοβολία	Καταστροφή του DNA των καρκινικών κυττάρων	Ναι, με μειωμένη δόση ακτινοβολίας	Διάφορες ανάλογα με το στάδιο και τον τύπο των ογκογόνων HPV
Υστερεκτομή	Χειρουργική επέμβαση	-	Η μήτρα αφαιρείται σε μία μεγάλη χειρουργική επέμβαση



Εικόνα 9. Φυσική πρόοδος της λοίμωξης από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) και τρέχουσες και νέες θεραπείες (Khairkhan et al., 2022). Ο HPV εγκαθιστά μόλυνση στα βασικά επιθηλιακά κύτταρα. Η πλειονότητα των λοιμώξεων είναι παροδικές, αλλά περίπου το 10-20% των λοιμώξεων επιμένουν, οδηγώντας σε εξέλιξη της νόσου, όπως φαίνεται από τα κόκκινα βέλη. Οι βλάβες είναι γνωστές ως τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (CIN) και ταξινομούνται με βάση τη σοβαρότητα. Οι χαμηλού βαθμού πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές βλάβες (LSIL) θα εξελιχθούν σταδιακά σε πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές βλάβες υψηλού βαθμού (HSIL) και τελικά θα οδηγήσουν σε διηθητικό καρκίνωμα. Η υποχώρηση του όγκου σε απόκριση στις αρχικές θεραπείες απεικονίζεται με πράσινα βέλη. Οι τρέχουσες μέθοδοι θεραπείας για κάθε τμήμα παρατίθενται σε πράσινα κουτιά. Διαφορετικές νέες μέθοδοι θεραπείας για LSIL, HSIL και καρκίνο του τραχήλου της μήτρας παρατίθενται στο μπλε πλαίσιο. CAR, χημειοκυστική υποδοχέα αντιγόνο.

Πρόσφατα, η θεραπεία με τη χρήση τροποποιημένων T-κυττάρων που ανακατευθύνονται από γονίδια που κωδικοποιούν υποδοχείς T-κυττάρων ειδικούς για τον όγκο ή χημειοκυστική υποδοχέα αντιγόνο (Chimeric antigen receptor, CAR) έχει επιδείξει θετικά

αποτελέσματα στη θεραπεία του καρκίνου. Η ανοσοθεραπεία CAR-T περιλαμβάνει τη γενετική τροποποίηση των T-κυττάρων ενός ασθενούς ώστε να έχουν έναν υποδοχέα που στοχεύει τα καρκινικά κύτταρα του ίδιου ασθενούς. Επιπλέον, οι ερευνητές χρησιμοποιούν την τεχνολογία που βασίζεται στο CRISPR για την αναστολή σημείου ελέγχου, με την γενετική επεξεργασία του γονιδίου PD-1 στα T-κύτταρα (Khairkhan et al., 2022).

Μια άλλη προηγμένη θεραπευτική μέθοδος είναι η ραδιοανοσοθεραπεία, η οποία χρησιμοποιεί mAb ειδικά για καρκινικά αντιγόνα για τη στοχευμένη χορήγηση κυτταροκτόνου ιονίζουσας ακτινοβολίας στα καρκινικά κύτταρα. Σε αυτή τη μέθοδο, χορηγούνται συστηματικά ραδιοσημασμένα mAbs που δεσμεύονται σε συγκεκριμένα αντιγόνα που σχετίζονται με τον όγκο. Ραδιοσημασμένα mAbs ειδικά για τις E6 ή E7 με β-εκκινητή 188-ρενίου ή β-εκκινητή 177-λουτετίου δεσμεύονται στις εξωκυττάρια E6 και E7 και παρέχουν κυτταροτοξική ακτινοβολία στην περιοχή. Τα επιζώντα καρκινικά κύτταρα με ασθενή ή καθόλου έκφραση E6 ή E7 θανατώνονται επίσης από την ακτινοβολία μέσω του φαινομένου "διασταυρούμενων πυρών" που παράγεται από την ακτινοβολία (Farmer et al., 2021).

Συμπεράσματα

Ενώ ο HPV είναι ευρέως διαδεδομένος, ο επιπολασμός και η συχνότητα εμφάνισης της λοίμωξης, καθώς και η επιβάρυνση των σχετικών ασθενειών, ποικίλλουν σημαντικά από και εντός των περιοχών λόγω ποικίλων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων εξωγενών (γεωγραφική περιοχή, κοινωνικοοικονομική ανάπτυξη, καλλιέργεια και μοριακή μεταβλητότητα του ιικού γονιδιώματος) και εγγενών (τρόπος ζωής, ηλικία, φύλο, προσβεβλημένη ανατομική περιοχή και κατάσταση υγείας). Ο HPV είναι η δεύτερη πιο συχνή λοίμωξη που ευθύνεται για γυναικολογικές παθήσεις και η πρώτη αιτία γυναικείου καρκίνου.

Η λοίμωξη από HPV επηρεάζει το 50% έως 80% των σεξουαλικά ενεργών γυναικών κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Ο παγκόσμιος επιπολασμός του HPV εκτιμάται ότι είναι περίπου 11,7%. Η καρκινογένεση των HPV υψηλού κινδύνου είναι το κύριο βάρος της λοίμωξης από HPV. Επειδή δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για τον HPV, η αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης του HPV των γεννητικών οργάνων έχει προκαλέσει ευρεία ανησυχία. Ο εμβολιασμός προωθείται επί του παρόντος ως η πιο αποτελεσματική προσέγγιση πρόληψης και θεραπείας της λοίμωξης από HPV.

Τα μελλοντικά εμβόλια θα πρέπει να είναι πολυδύναμα για όλους τους καρκινογόνους τύπους HPV που αναφέρθηκαν ότι παρέχουν πλήρη αποτελεσματικότητα εμβολιασμού. Αυτοί οι εμβολιασμοί, ωστόσο, θα είναι πολύ πιο δαπανηροί από τις υπάρχουσες εκδόσεις. Αν και ορισμένοι ερευνητές έχουν δείξει ότι οι εμβολιασμοί έχουν ευνοϊκή κλινική αποτελεσματικότητα στη μείωση της κακοήθειας, απαιτούνται σημαντικές κλινικές δοκιμές αυτών των εμβολίων με βάση τον πληθυσμό για να προσδιοριστεί το πραγματικό όφελος της ανοσοποίησης.

Η επίδραση του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) σε διάφορες κακοήθειες γίνεται πιο εμφανής κατά τη διάρκεια πολυάριθμων ερευνητικών μελετών. Απαιτείται περισσότερη έρευνα για την κατανόηση των μοριακών αλλοιώσεων που προκαλούνται από τον ιό στον καρκίνο και για την εξεύρεση μιας μεθόδου για μη επεμβατική δειγματοληψία από ασθενείς με καρκίνο. Η καρκινογένεση προκαλείται από διάφορους λόγους.

Όπως και με άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα μολυσματικά παθογόνα, οι παράγοντες κινδύνου που προάγουν την ανάπτυξη του HPV και των συναφών ασθενειών

(καρκίνοι, κονδυλώματα του ανωγεννητικού συστήματος και του δέρματος) είναι πιο διαδεδομένοι σε φτωχές χώρες / περιοχές με χαμηλό κατά κεφαλήν οικονομικό εισόδημα.

Η ανθρώπινη λοίμωξη από HPV και ο αντίκτυπος της λοίμωξης από HPV στους συντρόφους γίνονται όλο και πιο σημαντικοί στην ιατρική, τις τρέχουσες επιδημιολογικές και κλινικές ερευνητικές πρωτοβουλίες και την κλινική πρακτική. Τα προφυλακτικά μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη της μετάδοσης του HPV διαχωρίζοντας φυσικά την επαφή με τους βλεννογόνους του δέρματος, που είναι η κύρια οδός μόλυνσης από HPV. Το κάπνισμα έχει επίσης βρεθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας για τη μόλυνση από HPV και η διακοπή του καπνίσματος είναι μία από τις γνωστές μεθόδους πρόληψης του HPV. Επιπλέον, μελέτες έχουν διαδοχικά αποδείξει ότι ο εμβολιασμός ασκεί καθοριστική επίδραση στην πρόληψη της HPV λοίμωξης.

Από τη μία πλευρά, η λοίμωξη από HPV στους άνδρες μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρκίνο του γυναικείου τραχήλου της μήτρας. Η υψηλή συμφωνία των τύπων HPV στους εταίρους, από την άλλη πλευρά, υποδηλώνει ότι η διασταυρούμενη μόλυνση αποτελεί εμπόδιο στη διαχείριση του HPV. Συνοψίζοντας, η θεραπεία της λοίμωξης από HPV στους άνδρες θα πρέπει αναμφίβολα να αντιμετωπίζεται εξίσου με εκείνη των γυναικών.

Η έγκαιρη παρέμβαση μπορεί να προστατεύσει από τη μετάδοση του ιού HPV, μειώνοντας παράλληλα τον κίνδυνο καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και διευκολύνοντας τη θεραπεία για τις γυναίκες ασθενείς με HPV. Ωστόσο, πρέπει να γίνει σημαντικό έργο στην πρόληψη και θεραπεία του HPV και των συναφών κακοήθων ασθενειών.

Οι εμβολιασμοί κατά του HPV μείωσαν σημαντικά τη λοίμωξη από HPV και τις ασθένειες που σχετίζονται με τον HPV. Προβλέπεται καλύτερη προστασία έναντι λοιμώξεων από HPV και λιγότερα περιστατικά κακοηθειών που σχετίζονται με τον HPV με αυξημένη εμβολιαστική κάλυψη και εφαρμογή προγραμμάτων ανοσοποίησης όλων των φύλων. Για να γίνει αυτό, απαιτούνται εκπαιδευτικές εκστρατείες που τονίζουν τους κινδύνους του HPV και τα πλεονεκτήματα των εμβολιασμών, ιδιαίτερα σε χώρες και περιοχές χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Οι μειωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες από εναλλακτικά ανοσοενισχυτικά ή άλλα σχέδια εμβολίων θα βοηθήσουν στην έγκαιρη πρόσληψη και διανομή εμβολίων. Ένα άλλο σημαντικό ζήτημα είναι ότι τα είδη HPV που δεν καλύπτονται από τους εμβολιασμούς εξακολουθούν να είναι κοινά μεταξύ των νέων

γυναικών. Τα εμβόλια HPV επόμενης γενιάς θα πρέπει να επικεντρωθούν σε εμβόλια υψηλής ισχύος με ευρύ φάσμα προστασίας. Επιπλέον, μελέτες ή κλινικές δοκιμές είναι απαραίτητες για την αξιολόγηση της επίδρασης του εμβολιασμού κατά του HPV σε όλους τους καρκίνους που σχετίζονται με τον HPV. Τα θεραπευτικά εμβόλια κατά του HPV έχουν μεγάλη σημασία και αποτελούν πολλά υποσχόμενο εργαλείο για την καταπολέμηση της λοίμωξης του ιού και των πιθανά συνεπαγόμενων καρκινικών βλαβών καθώς δίνουν ελπίδες για βελτιστοποίηση της πρόληψης αλλά και της θεραπείας.

Αναφορές

- Abdullah, A. N., Walzman, M., & Wade, A. (1993). Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. *Sex Transm Dis*, 20(6), 344-345.
- Adachi, K., Kawana, K., Yokoyama, T., Fujii, T., Tomio, A., Miura, S., Tomio, K., Kojima, S., Oda, K., Sewaki, T., Yasugi, T., Kozuma, S., & Taketani, Y. (2010). Oral immunization with a *Lactobacillus casei* vaccine expressing human papillomavirus (HPV) type 16 E7 is an effective strategy to induce mucosal cytotoxic lymphocytes against HPV16 E7. *Vaccine*, 28(16), 2810-2817. doi:10.1016/j.vaccine.2010.02.005
- Adey, A., Burton, J. N., Kitzman, J. O., Hiatt, J. B., Lewis, A. P., Martin, B. K., Qiu, R., Lee, C., & Shendure, J. (2013). The haplotype-resolved genome and epigenome of the aneuploid HeLa cancer cell line. *Nature*, 500(7461), 207-211. doi:10.1038/nature12064
- Agarwal, S. S., Sehgal, A., Sardana, S., Kumar, A., & Luthra, U. K. (1993). Role of male behavior in cervical carcinogenesis among women with one lifetime sexual partner. *Cancer*, 72(5), 1666-1669. doi:10.1002/1097-0142(19930901)72:5<1666::aid-cncr2820720528>3.0.co;2-m
- Agorastos, T., Lambropoulos, A. F., Sotiriadis, A., Mikos, T., Togaridou, E., & Emmanouilides, C. J. (2009). Prevalence and distribution of high-risk human papillomavirus in Greece. *Eur J Cancer Prev*, 18(6), 504-509. doi:10.1097/CEJ.0b013e32832abd5e
- Agrawal, N., Frederick, M. J., Pickering, C. R., Bettegowda, C., Chang, K., Li, R. J., Fakhry, C., Xie, T. X., Zhang, J., Wang, J., Zhang, N., El-Naggar, A. K., Jasser, S. A., Weinstein, J. N., Trevino, L., Drummond, J. A., Muzny, D. M., Wu, Y., Wood, L. D., Hruban, R. H., Westra, W. H., Koch, W. M., Califano, J. A., Gibbs, R. A., Sidransky, D., Vogelstein, B., Velculescu, V. E., Papadopoulos, N., Wheeler, D. A., Kinzler, K. W., & Myers, J. N. (2011). Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science*, 333(6046), 1154-1157. doi:10.1126/science.1206923
- Allen, A., Wang, C., Caproni, L. J., Sugiyarto, G., Harden, E., Douglas, L. R., Duriez, P. J., Karbowniczek, K., Extance, J., Rothwell, P. J., Orefo, I., Tite, J. P., Stevenson, F. K., Ottensmeier, C. H., & Savelyeva, N. (2018). Linear doggybone DNA vaccine induces similar immunological responses to conventional plasmid DNA independently of immune recognition by TLR9 in a pre-clinical model. *Cancer Immunol Immunother*, 67(4), 627-638. doi:10.1007/s00262-017-2111-y
- Apalla, Z., Nashan, D., Weller, R. B., & Castellsague, X. (2017). Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 7(Suppl 1), 5-19. doi:10.1007/s13555-016-0165-y
- Arbyn, M., Weiderpass, E., Bruni, L., de Sanjosé, S., Saraiya, M., Ferlay, J., & Bray, F. (2020). Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide

- analysis. *Lancet Glob Health*, 8(2), e191-e203. doi:10.1016/s2214-109x(19)30482-6
- Armbruster-Moraes, E., Ioshimoto, L. M., Leão, E., & Zugaib, M. (1994). Presence of human papillomavirus DNA in amniotic fluids of pregnant women with cervical lesions. *Gynecol Oncol*, 54(2), 152-158. doi:10.1006/gyno.1994.1185
- Aydin, I., Weber, S., Snijder, B., Samperio Ventayol, P., Kuhbacher, A., Becker, M., Day, P. M., Schiller, J. T., Kann, M., Pelkmans, L., Helenius, A., & Schelhaas, M. (2014). Large scale RNAi reveals the requirement of nuclear envelope breakdown for nuclear import of human papillomaviruses. *PLoS Pathog*, 10(5), e1004162. doi:10.1371/journal.ppat.1004162
- Baez, C. F., Goncalves, M. T. V., da Rocha, W. M., Magalhaes de Souza, L., Savassi-Ribas, F., de Oliveira Almeida, N. K., Delbue, S., Guimaraes, M., Cavalcanti, S. M. B., Luz, F. B., & Varella, R. B. (2019). Investigation of three oncogenic epitheliotropic viruses shows human papillomavirus in association with non-melanoma skin cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 38(6), 1129-1133. doi:10.1007/s10096-019-03508-z
- Baldwin, P., Laskey, R., & Coleman, N. (2003). Translational approaches to improving cervical screening. *Nat Rev Cancer*, 3(3), 217-226. doi:10.1038/nrc1010
- Baldwin, S. B., Wallace, D. R., Papenfuss, M. R., Abrahamsen, M., Vaught, L. C., & Giuliano, A. R. (2004). Condom use and other factors affecting penile human papillomavirus detection in men attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis*, 31(10), 601-607. doi:10.1097/01.olq.0000140012.02703.10
- Barber, G. N. (2011). Cytoplasmic DNA innate immune pathways. *Immunol Rev*, 243(1), 99-108. doi:10.1111/j.1600-065X.2011.01051.x
- Bernard, H. U., Burk, R. D., Chen, Z., van Doorslaer, K., zur Hausen, H., & de Villiers, E. M. (2010). Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*, 401(1), 70-79. doi:10.1016/j.virol.2010.02.002
- Beutner, K. R., Conant, M. A., Friedman-Kien, A. E., Illeman, M., Artman, N. N., Thisted, R. A., & King, D. H. (1989). Patient-applied podofilox for treatment of genital warts. *Lancet*, 1(8642), 831-834. doi:10.1016/s0140-6736(89)92282-4
- Bezerra, A. L., Lopes, A., Landman, G., Alencar, G. N., Torloni, H., & Villa, L. L. (2001). Clinicopathologic features and human papillomavirus dna prevalence of warty and squamous cell carcinoma of the penis. *Am J Surg Pathol*, 25(5), 673-678. doi:10.1097/00000478-200105000-00017
- Bodily, J. M., Mehta, K. P., & Laimins, L. A. (2011). Human papillomavirus E7 enhances hypoxia-inducible factor 1-mediated transcription by inhibiting binding of histone deacetylases. *Cancer Res*, 71(3), 1187-1195. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-2626
- Bolhassani, A., Mohit, E., & Rafati, S. (2009). Different spectra of therapeutic vaccine development against HPV infections. *Hum Vaccin*, 5(10), 671-689.

doi:10.4161/hv.5.10.9370

- Bongaerts, O., Clevers, C., Debets, M., Paffen, D., Senden, L., Rijks, K., Ruiten, L., Sie-Go, D., van Diest, P. J., & Nap, M. (2018). Conventional Microscopical versus Digital Whole-Slide Imaging-Based Diagnosis of Thin-Layer Cervical Specimens: A Validation Study. *J Pathol Inform*, 9, 29. doi:10.4103/jpi.jpi_28_18
- Bravo, I. G., de Sanjose, S., & Gottschling, M. (2010). The clinical importance of understanding the evolution of papillomaviruses. *Trends Microbiol*, 18(10), 432-438. doi:10.1016/j.tim.2010.07.008
- Brehm, A., Nielsen, S. J., Miska, E. A., McCance, D. J., Reid, J. L., Bannister, A. J., & Kouzarides, T. (1999). The E7 oncoprotein associates with Mi2 and histone deacetylase activity to promote cell growth. *EMBO J*, 18(9), 2449-2458. doi:10.1093/emboj/18.9.2449
- Brianti, P., De Flammineis, E., & Mercuri, S. R. (2017). Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol*, 40(2), 80-85.
- Bruni, L., Diaz, M., Castellsague, X., Ferrer, E., Bosch, F. X., & de Sanjose, S. (2010). Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*, 202(12), 1789-1799. doi:10.1086/657321
- Bruni, L., Saura-Lázaro, A., Montoliu, A., Brotons, M., Alemany, L., Diallo, M. S., Afsar, O. Z., LaMontagne, D. S., Mosina, L., Contreras, M., Velandia-González, M., Pastore, R., Gacic-Dobo, M., & Bloem, P. (2021). HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010-2019. *Prev Med*, 144, 106399. doi:10.1016/j.ypmed.2020.106399
- Burd, E. M. (2016). Human Papillomavirus Laboratory Testing: the Changing Paradigm. *Clin Microbiol Rev*, 29(2), 291-319. doi:10.1128/CMR.00013-15
- Casalegno, J. S., Le Bail Carval, K., Eibach, D., Valdeyron, M. L., Lamblin, G., Jacquemoud, H., Mellier, G., Lina, B., Gaucherand, P., Mathevet, P., & Mekki, Y. (2012). High risk HPV contamination of endocavity vaginal ultrasound probes: an underestimated route of nosocomial infection? *PLoS One*, 7(10), e48137. doi:10.1371/journal.pone.0048137
- Cason, J., Best, J. M., & Raju, K. S. (1999). Vertical transmission of human papillomaviruses. *Am J Obstet Gynecol*, 180(3 Pt 1), 774-775. doi:10.1016/s0002-9378(99)70293-0
- Cason, J., Rice, P., & Best, J. M. (1998). Transmission of cervical cancer-associated human papilloma viruses from mother to child. *Intervirology*, 41(4-5), 213-218. doi:10.1159/000024939
- Castellsague, X., Bosch, F. X., & Munoz, N. (2003). The male role in cervical cancer. *Salud Publica Mex*, 45 Suppl 3, S345-353. doi:10.1590/s0036-36342003000900008

- Castle, P. E., Eaton, B., Reid, J., Getman, D., & Dockter, J. (2015). Comparison of human papillomavirus detection by Aptima HPV and cobas HPV tests in a population of women referred for colposcopy following detection of atypical squamous cells of undetermined significance by Pap cytology. *J Clin Microbiol*, *53*(4), 1277-1281. doi:10.1128/jcm.03558-14
- CDC. (2022). Retrieved from <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/public/index.html>
- Chaiwongkot, A., Vinokurova, S., Pientong, C., Ekalaksananan, T., Kongyingyoes, B., Kleebkaow, P., Chumworathayi, B., Patarapadungkit, N., Reuschenbach, M., & von Knebel Doeberitz, M. (2013). Differential methylation of E2 binding sites in episomal and integrated HPV 16 genomes in preinvasive and invasive cervical lesions. *Int J Cancer*, *132*(9), 2087-2094. doi:10.1002/ijc.27906
- Chapman, C. H., & Yom, S. S. (2018). Oropharyngeal Cancer. In E. K. Hansen & M. Roach Iii (Eds.), *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology* (pp. 171-192). Cham: Springer International Publishing.
- Chen, X. S., Casini, G., Harrison, S. C., & Garcea, R. L. (2001). Papillomavirus capsid protein expression in Escherichia coli: purification and assembly of HPV11 and HPV16 L1. *J Mol Biol*, *307*(1), 173-182. doi:10.1006/jmbi.2000.4464
- Chesson, H. W., Dunne, E. F., Hariri, S., & Markowitz, L. E. (2014). The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis*, *41*(11), 660-664. doi:10.1097/olq.0000000000000193
- Chow, L. T., Broker, T. R., & Steinberg, B. M. (2010). The natural history of human papillomavirus infections of the mucosal epithelia. *APMIS*, *118*(6-7), 422-449. doi:10.1111/j.1600-0463.2010.02625.x
- Civantos, F. J., Vermorken, J. B., Shah, J. P., Rinaldo, A., Suarez, C., Kowalski, L. P., Rodrigo, J. P., Olsen, K., Strojan, P., Makitie, A. A., Takes, R. P., de Bree, R., Corry, J., Paleri, V., Shaha, A. R., Hartl, D. M., Mendenhall, W., Piazza, C., Hinni, M., Robbins, K. T., Tong, N. W., Sanabria, A., Coca-Pelaz, A., Langendijk, J. A., Hernandez-Prera, J., & Ferlito, A. (2020). Metastatic Squamous Cell Carcinoma to the Cervical Lymph Nodes From an Unknown Primary Cancer: Management in the HPV Era. *Front Oncol*, *10*, 593164. doi:10.3389/fonc.2020.593164
- Crosbie, E. J., Einstein, M. H., Franceschi, S., & Kitchener, H. C. (2013). Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*, *382*(9895), 889-899. doi:10.1016/S0140-6736(13)60022-7
- Cubie, H. A. (2013). Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology*, *445*(1-2), 21-34. doi:10.1016/j.virol.2013.06.007
- Cui, Z., & Huang, L. (2005). Liposome-polycation-DNA (LPD) particle as a carrier and adjuvant for protein-based vaccines: therapeutic effect against cervical cancer. *Cancer Immunol Immunother*, *54*(12), 1180-1190. doi:10.1007/s00262-005-0685-2

- Dahlgren, L., Schedvins, K., Kanter-Lewensohn, L., Dalianis, T., & Ragnarsson-Olding, B. K. (2005). Human papilloma virus (HPV) is rarely detected in malignant melanomas of sun sheltered mucosal membranes. *Acta Oncol*, *44*(7), 694-699. doi:10.1080/02841860500247461
- Dall, K. L., Scarpini, C. G., Roberts, I., Winder, D. M., Stanley, M. A., Muralidhar, B., Herdman, M. T., Pett, M. R., & Coleman, N. (2008). Characterization of naturally occurring HPV16 integration sites isolated from cervical keratinocytes under noncompetitive conditions. *Cancer Res*, *68*(20), 8249-8259. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-1741
- De-Castro Arce, J., Gockel-Krzikalla, E., & Rosl, F. (2012). Silencing of multi-copy HPV16 by viral self-methylation and chromatin occlusion: a model for epigenetic virus-host interaction. *Hum Mol Genet*, *21*(8), 1693-1705. doi:10.1093/hmg/ddr604
- de Jong, A., O'Neill, T., Khan, A. Y., Kwappenberg, K. M., Chisholm, S. E., Whittle, N. R., Dobson, J. A., Jack, L. C., St Clair Roberts, J. A., Offringa, R., van der Burg, S. H., & Hickling, J. K. (2002). Enhancement of human papillomavirus (HPV) type 16 E6 and E7-specific T-cell immunity in healthy volunteers through vaccination with TA-CIN, an HPV16 L2E7E6 fusion protein vaccine. *Vaccine*, *20*(29-30), 3456-3464. doi:10.1016/s0264-410x(02)00350-x
- de Martino, M., Haitel, A., Wrba, F., Schatzl, G., Klatter, T., & Waldert, M. (2013). High-risk human papilloma virus infection of the foreskin in asymptomatic boys. *Urology*, *81*(4), 869-872. doi:10.1016/j.urology.2012.12.011
- del Mar Pena, L. M., & Laimins, L. A. (2001). Differentiation-dependent chromatin rearrangement coincides with activation of human papillomavirus type 31 late gene expression. *J Virol*, *75*(20), 10005-10013. doi:10.1128/JVI.75.20.10005-10013.2001
- Diebold, S. S., Kaisho, T., Hemmi, H., Akira, S., & Reis e Sousa, C. (2004). Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA. *Science*, *303*(5663), 1529-1531. doi:10.1126/science.1093616
- Dockter, J., Schroder, A., Eaton, B., Wang, A., Sikhamsay, N., Morales, L., & Giachetti, C. (2009). Analytical characterization of the APTIMA HPV Assay. *J Clin Virol*, *45 Suppl 1*, S39-47. doi:10.1016/s1386-6532(09)70007-1
- Dong, Z., Hu, R., Du, Y., Tan, L., Li, L., Du, J., Bai, L., Ma, Y., & Cui, H. (2020). Immunodiagnosis and Immunotherapeutics Based on Human Papillomavirus for HPV-Induced Cancers. *Front Immunol*, *11*, 586796. doi:10.3389/fimmu.2020.586796
- Doorbar, J. (2005). The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol*, *32 Suppl 1*, S7-15. doi:10.1016/j.jcv.2004.12.006
- Doorbar, J. (2006). Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*, *110*(5), 525-541. doi:10.1042/CS20050369
- Doorbar, J., Quint, W., Banks, L., Bravo, I. G., Stoler, M., Broker, T. R., & Stanley, M. A. (2012). The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, *30 Suppl 5*,

F55-70. doi:10.1016/j.vaccine.2012.06.083

Dunne, E. F., & Markowitz, L. E. (2006). Genital human papillomavirus infection. *Clin Infect Dis*, 43(5), 624-629. doi:10.1086/505982

Dupuis, M., Denis-Mize, K., Woo, C., Goldbeck, C., Selby, M. J., Chen, M., Otten, G. R., Ulmer, J. B., Donnelly, J. J., Ott, G., & McDonald, D. M. (2000). Distribution of DNA vaccines determines their immunogenicity after intramuscular injection in mice. *J Immunol*, 165(5), 2850-2858. doi:10.4049/jimmunol.165.5.2850

Durst, M., Gissmann, L., Ikenberg, H., & zur Hausen, H. (1983). A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 80(12), 3812-3815. doi:10.1073/pnas.80.12.3812

ECDC. (2023). Retrieved from <https://www.ecdc.europa.eu/en/human-papillomavirus/prevention-control>

Edwards, L., Ferenczy, A., Eron, L., Baker, D., Owens, M. L., Fox, T. L., Hougham, A. J., & Schmitt, K. A. (1998). Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. Human PapillomaVirus. *Arch Dermatol*, 134(1), 25-30. doi:10.1001/archderm.134.1.25

Farmer, E., Cheng, M. A., Hung, C. F., & Wu, T. C. (2021). Vaccination Strategies for the Control and Treatment of HPV Infection and HPV-Associated Cancer. *Recent Results Cancer Res*, 217, 157-195. doi:10.1007/978-3-030-57362-1_8

Fedrizzi, E. N., Villa, L. L., de Souza, I. V., Sebastiao, A. P., Urbanetz, A. A., & De Carvalho, N. S. (2009). Does human papillomavirus play a role in endometrial carcinogenesis? *Int J Gynecol Pathol*, 28(4), 322-327. doi:10.1097/PGP.0b013e318199943b

Ferber, M. J., Thorland, E. C., Brink, A. A., Rapp, A. K., Phillips, L. A., McGovern, R., Gostout, B. S., Cheung, T. H., Chung, T. K., Fu, W. Y., & Smith, D. I. (2003). Preferential integration of human papillomavirus type 18 near the c-myc locus in cervical carcinoma. *Oncogene*, 22(46), 7233-7242. doi:10.1038/sj.onc.1207006

Fiander, A. N., Tristram, A. J., Davidson, E. J., Tomlinson, A. E., Man, S., Baldwin, P. J., Sterling, J. C., & Kitchener, H. C. (2006). Prime-boost vaccination strategy in women with high-grade, noncervical anogenital intraepithelial neoplasia: clinical results from a multicenter phase II trial. *Int J Gynecol Cancer*, 16(3), 1075-1081. doi:10.1111/j.1525-1438.2006.00598.x

Forbes, S. A., Bindal, N., Bamford, S., Cole, C., Kok, C. Y., Beare, D., Jia, M., Shepherd, R., Leung, K., Menzies, A., Teague, J. W., Campbell, P. J., Stratton, M. R., & Futreal, P. A. (2011). COSMIC: mining complete cancer genomes in the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer. *Nucleic Acids Res*, 39(Database issue), D945-950. doi:10.1093/nar/gkq929

Forman, D., de Martel, C., Lacey, C. J., Soerjomataram, I., Lortet-Tieulent, J., Bruni, L.,

- Vignat, J., Ferlay, J., Bray, F., Plummer, M., & Franceschi, S. (2012). Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine, 30 Suppl 5*, F12-23. doi:10.1016/j.vaccine.2012.07.055
- Fujii, T., Saito, M., Hasegawa, T., Iwata, T., Kuramoto, H., Kubushiro, K., Ohmura, M., Ochiai, K., Arai, H., Sakamoto, M., Motoyama, T., & Aoki, D. (2015). Performance of p16INK4a/Ki-67 immunocytochemistry for identifying CIN2+ in atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion specimens: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Int J Clin Oncol, 20*(1), 134-142. doi:10.1007/s10147-014-0688-0
- Gerstein, M. B., Lu, Z. J., Van Nostrand, E. L., Cheng, C., Arshinoff, B. I., Liu, T., Yip, K. Y., Robilotto, R., Rechtsteiner, A., Ikegami, K., Alves, P., Chateigner, A., Perry, M., Morris, M., Auerbach, R. K., Feng, X., Leng, J., Vielle, A., Niu, W., Rhrissorrakrai, K., Agarwal, A., Alexander, R. P., Barber, G., Brdlik, C. M., Brennan, J., Brouillet, J. J., Carr, A., Cheung, M. S., Clawson, H., Contrino, S., Dannenberg, L. O., Dernburg, A. F., Desai, A., Dick, L., Dose, A. C., Du, J., Egelhofer, T., Ercan, S., Euskirchen, G., Ewing, B., Feingold, E. A., Gassmann, R., Good, P. J., Green, P., Gullier, F., Gutwein, M., Guyer, M. S., Habegger, L., Han, T., Henikoff, J. G., Henz, S. R., Hinrichs, A., Holster, H., Hyman, T., Iniguez, A. L., Janette, J., Jensen, M., Kato, M., Kent, W. J., Kephart, E., Khivansara, V., Khurana, E., Kim, J. K., Kolasinska-Zwierz, P., Lai, E. C., Latorre, I., Leahey, A., Lewis, S., Lloyd, P., Lochovsky, L., Lowdon, R. F., Lubling, Y., Lyne, R., MacCoss, M., Mackowiak, S. D., Mangone, M., McKay, S., Mecnas, D., Merrihew, G., Miller, D. M., 3rd, Muroyama, A., Murray, J. I., Ooi, S. L., Pham, H., Phippen, T., Preston, E. A., Rajewsky, N., Ratsch, G., Rosenbaum, H., Rozowsky, J., Rutherford, K., Ruzanov, P., Sarov, M., Sasidharan, R., Sboner, A., Scheid, P., Segal, E., Shin, H., Shou, C., Slack, F. J., Slightam, C., Smith, R., Spencer, W. C., Stinson, E. O., Taing, S., Takasaki, T., Vafeados, D., Voronina, K., Wang, G., Washington, N. L., Whittle, C. M., Wu, B., Yan, K. K., Zeller, G., Zha, Z., Zhong, M., Zhou, X., mod, E. C., Ahringer, J., Strome, S., Gunsalus, K. C., Micklem, G., Liu, X. S., Reinke, V., Kim, S. K., Hillier, L. W., Henikoff, S., Piano, F., Snyder, M., Stein, L., Lieb, J. D., & Waterston, R. H. (2010). Integrative analysis of the *Caenorhabditis elegans* genome by the modENCODE project. *Science, 330*(6012), 1775-1787. doi:10.1126/science.1196914
- Ghebre, R. G., Grover, S., Xu, M. J., Chuang, L. T., & Simonds, H. (2017). Cervical cancer control in HIV-infected women: Past, present and future. *Gynecol Oncol Rep, 21*, 101-108. doi:10.1016/j.gore.2017.07.009
- Gheit, T. (2019). Mucosal and Cutaneous Human Papillomavirus Infections and Cancer Biology. *Front Oncol, 9*, 355. doi:10.3389/fonc.2019.00355
- Grandahl, M., & Nevéus, T. (2021). Barriers towards HPV Vaccinations for Boys and Young Men: A Narrative Review. *Viruses, 13*(8). doi:10.3390/v13081644
- Grasso, F., Negri, D. R., Mochi, S., Rossi, A., Cesolini, A., Giovannelli, A., Chiantore, M. V., Leone, P., Giorgi, C., & Cara, A. (2013). Successful therapeutic vaccination with integrase defective lentiviral vector expressing nononcogenic human papillomavirus E7 protein. *Int J Cancer, 132*(2), 335-344. doi:10.1002/ijc.27676

- Gray, E., Pett, M. R., Ward, D., Winder, D. M., Stanley, M. A., Roberts, I., Scarpini, C. G., & Coleman, N. (2010). In vitro progression of human papillomavirus 16 episome-associated cervical neoplasia displays fundamental similarities to integrant-associated carcinogenesis. *Cancer Res*, *70*(10), 4081-4091. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-3335
- Groves, I. J., & Coleman, N. (2015). Pathogenesis of human papillomavirus-associated mucosal disease. *J Pathol*, *235*(4), 527-538. doi:10.1002/path.4496
- Grulich, A. E., Poynten, I. M., Machalek, D. A., Jin, F., Templeton, D. J., & Hillman, R. J. (2012). The epidemiology of anal cancer. *Sex Health*, *9*(6), 504-508. doi:10.1071/SH12070
- Grulich, A. E., van Leeuwen, M. T., Falster, M. O., & Vajdic, C. M. (2007). Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*, *370*(9581), 59-67. doi:10.1016/S0140-6736(07)61050-2
- Haedicke, J., & Iftner, T. (2016). A review of the clinical performance of the Aptima HPV assay. *J Clin Virol*, *76 Suppl 1*, S40-s48. doi:10.1016/j.jcv.2015.10.027
- Harper, D. M., Nieminen, P., Donders, G., Einstein, M. H., Garcia, F., Huh, W. K., Stoler, M. H., Glavini, K., Attley, G., Limacher, J. M., Bastien, B., & Calleja, E. (2019). The efficacy and safety of Tipapkinogen Sovacivec therapeutic HPV vaccine in cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3: Randomized controlled phase II trial with 2.5 years of follow-up. *Gynecol Oncol*, *153*(3), 521-529. doi:10.1016/j.ygyno.2019.03.250
- Hasan, U. A., Zannetti, C., Parroche, P., Goutagny, N., Malfroy, M., Roblot, G., Carreira, C., Hussain, I., Muller, M., Taylor-Papadimitriou, J., Picard, D., Sylla, B. S., Trinchieri, G., Medzhitov, R., & Tommasino, M. (2013). The human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein induces a transcriptional repressor complex on the Toll-like receptor 9 promoter. *J Exp Med*, *210*(7), 1369-1387. doi:10.1084/jem.20122394
- Huibregtse, J. M., Scheffner, M., & Howley, P. M. (1991). A cellular protein mediates association of p53 with the E6 oncoprotein of human papillomavirus types 16 or 18. *EMBO J*, *10*(13), 4129-4135. doi:10.1002/j.1460-2075.1991.tb04990.x
- Hyland, P. L., McDade, S. S., McCloskey, R., Dickson, G. J., Arthur, K., McCance, D. J., & Patel, D. (2011). Evidence for alteration of EZH2, BMI1, and KDM6A and epigenetic reprogramming in human papillomavirus type 16 E6/E7-expressing keratinocytes. *J Virol*, *85*(21), 10999-11006. doi:10.1128/JVI.00160-11
- IARC. (2012). Biological agents. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, *100*(Pt B), 1-441.
- Ingles, D. J., Pierce Campbell, C. M., Messina, J. A., Stoler, M. H., Lin, H. Y., Fulp, W. J., Abrahamsen, M., Sirak, B. A., O'Keefe, M. T., Papenfuss, M., Gage, C., Carvalho da Silva, R., Gonzalez Sosa, R., Rojas Juarez, O., Villa, L. L., Lazcano Ponce, E., & Giuliano, A. R. (2015). Human papillomavirus virus (HPV) genotype- and age-specific analyses of external genital lesions among men in the HPV Infection in Men (HIM) Study. *J Infect Dis*, *211*(7), 1060-1067. doi:10.1093/infdis/jiu587

- Jang, M. K., Shen, K., & McBride, A. A. (2014). Papillomavirus genomes associate with BRD4 to replicate at fragile sites in the host genome. *PLoS Pathog*, *10*(5), e1004117. doi:10.1371/journal.ppat.1004117
- Johannsen, E., & Lambert, P. F. (2013). Epigenetics of human papillomaviruses. *Virology*, *445*(1-2), 205-212. doi:10.1016/j.virol.2013.07.016
- Johansson, C., & Schwartz, S. (2013). Regulation of human papillomavirus gene expression by splicing and polyadenylation. *Nat Rev Microbiol*, *11*(4), 239-251. doi:10.1038/nrmicro2984
- Kaderli, R., Schnuriger, B., & Brugger, L. E. (2014). The impact of smoking on HPV infection and the development of anogenital warts. *Int J Colorectal Dis*, *29*(8), 899-908. doi:10.1007/s00384-014-1922-y
- Kalantari, M., Lee, D., Calleja-Macias, I. E., Lambert, P. F., & Bernard, H. U. (2008). Effects of cellular differentiation, chromosomal integration and 5-aza-2'-deoxycytidine treatment on human papillomavirus-16 DNA methylation in cultured cell lines. *Virology*, *374*(2), 292-303. doi:10.1016/j.virol.2007.12.016
- Kamolratanakul, S., & Pitisuttithum, P. (2021). Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer. *Vaccines (Basel)*, *9*(12). doi:10.3390/vaccines9121413
- Kauvar, A. N., Arpey, C. J., Hruza, G., Olbricht, S. M., Bennett, R., & Mahmoud, B. H. (2015). Consensus for Nonmelanoma Skin Cancer Treatment, Part II: Squamous Cell Carcinoma, Including a Cost Analysis of Treatment Methods. *Dermatol Surg*, *41*(11), 1214-1240. doi:10.1097/DSS.0000000000000478
- Kaye, J. N., Cason, J., Pakarian, F. B., Jewers, R. J., Kell, B., Bible, J., Raju, K. S., & Best, J. M. (1994). Viral load as a determinant for transmission of human papillomavirus type 16 from mother to child. *J Med Virol*, *44*(4), 415-421. doi:10.1002/jmv.1890440419
- Khairkhah, N., Bolhassani, A., & Najafipour, R. (2022). Current and future direction in treatment of HPV-related cervical disease. *J Mol Med (Berl)*, *100*(6), 829-845. doi:10.1007/s00109-022-02199-y
- Kidd, L. C., Chaing, S., Chipollini, J., Giuliano, A. R., Spiess, P. E., & Sharma, P. (2017). Relationship between human papillomavirus and penile cancer-implications for prevention and treatment. *Transl Androl Urol*, *6*(5), 791-802. doi:10.21037/tau.2017.06.27
- Kinoshita, T., Shirasawa, H., Shino, Y., Moriya, H., Desbarats, L., Eilers, M., & Simizu, B. (1997). Transactivation of prothymosin alpha and c-myc promoters by human papillomavirus type 16 E6 protein. *Virology*, *232*(1), 53-61. doi:10.1006/viro.1997.8536
- Kirnbauer, R., Booy, F., Cheng, N., Lowy, D. R., & Schiller, J. T. (1992). Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *89*(24), 12180-12184.

doi:10.1073/pnas.89.24.12180

- Kitchener, H. C., Almonte, M., Wheeler, P., Desai, M., Gilham, C., Bailey, A., Sargent, A., & Peto, J. (2006). HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer*, *95*(1), 56-61. doi:10.1038/sj.bjc.6603210
- Komdeur, F. L., Singh, A., van de Wall, S., Meulenbergh, J. J. M., Boerma, A., Hoogeboom, B. N., Paijens, S. T., Oyarce, C., de Bruyn, M., Schuurin, E., Regts, J., Marra, R., Werner, N., Sluis, J., van der Zee, A. G. J., Wilschut, J. C., Allersma, D. P., van Zanten, C. J., Kosterink, J. G. W., Jorritsma-Smit, A., Yigit, R., Nijman, H. W., & Daemen, T. (2021). First-in-Human Phase I Clinical Trial of an SFV-Based RNA Replicon Cancer Vaccine against HPV-Induced Cancers. *Mol Ther*, *29*(2), 611-625. doi:10.1016/j.ymthe.2020.11.002
- Kong, L., Yu, X. P., Bai, X. H., Zhang, W. F., Zhang, Y., Zhao, W. M., Jia, J. H., Tang, W., Zhou, Y. B., & Liu, C. J. (2007). RbAp48 is a critical mediator controlling the transforming activity of human papillomavirus type 16 in cervical cancer. *J Biol Chem*, *282*(36), 26381-26391. doi:10.1074/jbc.M702195200
- Kreimer, A. R. (2014). Prospects for prevention of HPV-driven oropharynx cancer. *Oral Oncol*, *50*(6), 555-559. doi:10.1016/j.oraloncology.2013.06.007
- Kroupis, C., Thomopoulou, G., Papathomas, T. G., Vourlidis, N., & Lazaris, A. C. (2007). Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Athens, Greece. *Epidemiol Infect*, *135*(6), 943-950. doi:10.1017/S095026880700876X
- La Placa, M., Ambretti, S., Bonvicini, F., Venturoli, S., Bianchi, T., Varotti, C., Zerbini, M., & Musiani, M. (2005). Presence of high-risk mucosal human papillomavirus genotypes in primary melanoma and in acquired dysplastic melanocytic naevi. *Br J Dermatol*, *152*(5), 909-914. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06344.x
- Labropoulou, V., Diakomanolis, E., Dailianas, S., Kalpaktsoglou, K., Balamotis, A., & Mavromara, P. (1997). Type-specific prevalence of genital human papillomaviruses in benign, premalignant, and malignant biopsies in patients from Greece. *Sex Transm Dis*, *24*(8), 469-474. doi:10.1097/00007435-199709000-00005
- Lange, C. E., Favrot, C., Ackermann, M., Gull, J., Vetsch, E., & Tobler, K. (2011). Novel snake papillomavirus does not cluster with other non-mammalian papillomaviruses. *Virology*, *8*, 436. doi:10.1186/1743-422X-8-436
- Lee, D., Lim, C., Seo, T., Kwon, H., Min, H., & Choe, J. (2002). The viral oncogene human papillomavirus E7 deregulates transcriptional silencing by Brm-related gene 1 via molecular interactions. *J Biol Chem*, *277*(50), 48842-48848. doi:10.1074/jbc.M203583200
- Lee, S. J., Yang, A., Wu, T. C., & Hung, C. F. (2016). Immunotherapy for human papillomavirus-associated disease and cervical cancer: review of clinical and translational research. *J Gynecol Oncol*, *27*(5), e51. doi:10.3802/jgo.2016.27.e51

- Lee, S. M., Park, J. S., Norwitz, E. R., Koo, J. N., Oh, I. H., Park, J. W., Kim, S. M., Kim, Y. H., Park, C. W., & Song, Y. S. (2013). Risk of vertical transmission of human papillomavirus throughout pregnancy: a prospective study. *PLoS One*, *8*(6), e66368. doi:10.1371/journal.pone.0066368
- Lehtinen, M., Söderlund-Strand, A., Vänskä, S., Luostarinen, T., Eriksson, T., Natunen, K., Apter, D., Baussano, I., Harjula, K., Hokkanen, M., Kuortti, M., Palmroth, J., Petäjä, T., Pukkala, E., Rekonen, S., Siitari-Mattila, M., Surcel, H. M., Tuomivaara, L., Paavonen, J., Dillner, J., Dubin, G., & Garnett, G. (2018). Impact of gender-neutral or girls-only vaccination against human papillomavirus-Results of a community-randomized clinical trial (I). *Int J Cancer*, *142*(5), 949-958. doi:10.1002/ijc.31119
- Leonard, S. M., Wei, W., Collins, S. I., Pereira, M., Diyaf, A., Constandinou-Williams, C., Young, L. S., Roberts, S., & Woodman, C. B. (2012). Oncogenic human papillomavirus imposes an instructive pattern of DNA methylation changes which parallel the natural history of cervical HPV infection in young women. *Carcinogenesis*, *33*(7), 1286-1293. doi:10.1093/carcin/bgs157
- Liao, S. J., Deng, D. R., Zeng, D., Zhang, L., Hu, X. J., Zhang, W. N., Li, L., Jiang, X. F., Wang, C. Y., Zhou, J. F., Wang, S. X., Zhang, H. W., & Ma, D. (2013). HPV16 E5 peptide vaccine in treatment of cervical cancer in vitro and in vivo. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, *33*(5), 735-742. doi:10.1007/s11596-013-1189-5
- Liao, Y., Zhou, Y., Guo, Q., Xie, X., Luo, E., Li, J., & Li, Q. (2013). Simultaneous detection, genotyping, and quantification of human papillomaviruses by multicolor real-time PCR and melting curve analysis. *J Clin Microbiol*, *51*(2), 429-435. doi:10.1128/jcm.02115-12
- Lin, K., Doolan, K., Hung, C. F., & Wu, T. C. (2010). Perspectives for preventive and therapeutic HPV vaccines. *J Formos Med Assoc*, *109*(1), 4-24. doi:10.1016/s0929-6646(10)60017-4
- Liu, G., Sharma, M., Tan, N., & Barnabas, R. V. (2018). HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. *Aids*, *32*(6), 795-808. doi:10.1097/qad.0000000000001765
- Liu, M. A. (2019). A Comparison of Plasmid DNA and mRNA as Vaccine Technologies. *Vaccines (Basel)*, *7*(2). doi:10.3390/vaccines7020037
- Lont, A. P., Kroon, B. K., Horenblas, S., Gallee, M. P., Berkhof, J., Meijer, C. J., & Snijders, P. J. (2006). Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *Int J Cancer*, *119*(5), 1078-1081. doi:10.1002/ijc.21961
- Lu, B., Wu, Y., Nielson, C. M., Flores, R., Abrahamsen, M., Papenfuss, M., Harris, R. B., & Giuliano, A. R. (2009). Factors associated with acquisition and clearance of human papillomavirus infection in a cohort of US men: a prospective study. *J Infect Dis*, *199*(3), 362-371. doi:10.1086/596050

- Münger, K., Basile, J. R., Duensing, S., Eichten, A., Gonzalez, S. L., Grace, M., & Zacny, V. L. (2001). Biological activities and molecular targets of the human papillomavirus E7 oncoprotein. *Oncogene*, *20*(54), 7888-7898. doi:10.1038/sj.onc.1204860
- Ma, B., Xu, Y., Hung, C.-F., & Wu, T.-C. J. C. c. t. r. (2010). HPV and therapeutic vaccines: where are we in 2010? , *6*(2), 81-103.
- Malagon, T., MacCosham, A., Burchell, A. N., El-Zein, M., Tellier, P. P., Coutlee, F., Franco, E. L., & Group, H. S. (2021). Sex- and Type-specific Genital Human Papillomavirus Transmission Rates Between Heterosexual Partners: A Bayesian Reanalysis of the HITCH Cohort. *Epidemiology*, *32*(3), 368-377. doi:10.1097/EDE.0000000000001324
- Mammas, I. N., Vageli, D., & Spandidos, D. A. (2008). Geographic variations of human papilloma virus infection and their possible impact on the effectiveness of the vaccination programme. *Oncol Rep*, *20*(1), 141-145.
- Marchetti, C., Fagotti, A., Tombolini, V., Scambia, G., & De Felice, F. (2020). Survival and toxicity in neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus definitive chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, *83*, 101945. doi:10.1016/j.ctrv.2019.101945
- Martinez-Bailon, C., Mantilla-Morales, A., Mendez-Matias, G., Alvarado-Cabrero, I., Maldonado-Rodriguez, R., Quintero-Becerra, J., Arias-Flores, R., & Pina-Sanchez, P. (2019). Human papillomavirus genotypes and P16INK4A expression in squamous penile carcinoma in Mexican patients. *BMC Infect Dis*, *19*(1), 1068. doi:10.1186/s12879-019-4696-6
- Mayo_Clinic_Staff. Retrieved from <https://www.mayoclinic.org/>
- Mayrand, M. H., Duarte-Franco, E., Coutlée, F., Rodrigues, I., Walter, S. D., Ratnam, S., & Franco, E. L. (2006). Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCST). *Int J Cancer*, *119*(3), 615-623. doi:10.1002/ijc.21897
- McBride, A. A. (2022). Human papillomaviruses: diversity, infection and host interactions. *Nat Rev Microbiol*, *20*(2), 95-108. doi:10.1038/s41579-021-00617-5
- McCormack, P. L. (2014). Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (gardasil((R))): a review of its use in the prevention of premalignant anogenital lesions, cervical and anal cancers, and genital warts. *Drugs*, *74*(11), 1253-1283. doi:10.1007/s40265-014-0255-z
- McIndoe, W. A., McLean, M. R., Jones, R. W., & Mullins, P. R. (1984). The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol*, *64*(4), 451-458.
- McLaughlin-Drubin, M. E., Huh, K. W., & Munger, K. (2008). Human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein associates with E2F6. *J Virol*, *82*(17), 8695-8705. doi:10.1128/JVI.00579-08

- Medeiros, L. R., Ethur, A. B., Hilgert, J. B., Zanini, R. R., Berwanger, O., Bozzetti, M. C., & Mylius, L. C. (2005). Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. *Cad Saude Publica*, *21*(4), 1006-1015. doi:10.1590/s0102-311x2005000400003
- Meltzer, S. M., Monk, B. J., & Tewari, K. S. (2009). Green tea catechins for treatment of external genital warts. *Am J Obstet Gynecol*, *200*(3), 233.e231-237. doi:10.1016/j.ajog.2008.07.064
- Middleton, K., Peh, W., Southern, S., Griffin, H., Sotlar, K., Nakahara, T., El-Sherif, A., Morris, L., Seth, R., Hibma, M., Jenkins, D., Lambert, P., Coleman, N., & Doorbar, J. (2003). Organization of human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for selection of diagnostic markers. *J Virol*, *77*(19), 10186-10201. doi:10.1128/jvi.77.19.10186-10201.2003
- Mistry, N., Wibom, C., & Evander, M. (2008). Cutaneous and mucosal human papillomaviruses differ in net surface charge, potential impact on tropism. *Virol J*, *5*, 118. doi:10.1186/1743-422X-5-118
- Moodley, J. R., Constant, D., Hoffman, M., Salimo, A., Allan, B., Rybicki, E., Hitzeroth, I., & Williamson, A. L. (2009). Human papillomavirus prevalence, viral load and pre-cancerous lesions of the cervix in women initiating highly active antiretroviral therapy in South Africa: a cross-sectional study. *BMC Cancer*, *9*, 275. doi:10.1186/1471-2407-9-275
- Morris, B. J., Hankins, C. A., Banerjee, J., Lumbers, E. R., Mindel, A., Klausner, J. D., & Krieger, J. N. (2019). Does Male Circumcision Reduce Women's Risk of Sexually Transmitted Infections, Cervical Cancer, and Associated Conditions? *Front Public Health*, *7*, 4. doi:10.3389/fpubh.2019.00004
- MSD. (2023). Retrieved from <https://www.msd.gr/news/emvoliasmos-agoriwn-koritsiwn-hpv/>
- Munson, E., Schroeder, E. R., Ross, K. C., Yauck, C., Bieganski, T., Amrhein, R. D., Napierala, M., & Harkins, A. L. (2014). Effect of preanalytical processing of ThinPrep specimens on detection of high-risk human papillomavirus by the Aptima HPV assay. *J Clin Microbiol*, *52*(5), 1448-1452. doi:10.1128/jcm.03624-13
- Namvar, A., Panahi, H. A., Agi, E., & Bolhassani, A. (2020). Development of HPV(16,18,31,45) E5 and E7 peptides-based vaccines predicted by immunoinformatics tools. *Biotechnol Lett*, *42*(3), 403-418. doi:10.1007/s10529-020-02792-6
- Nielson, C. M., Flores, R., Harris, R. B., Abrahamsen, M., Papenfuss, M. R., Dunne, E. F., Markowitz, L. E., & Giuliano, A. R. (2007). Human papillomavirus prevalence and type distribution in male anogenital sites and semen. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *16*(6), 1107-1114. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0997
- Olthof, N. C., Speel, E. J., Kolligs, J., Haesevoets, A., Henfling, M., Ramaekers, F. C., Preuss,

- S. F., Drebber, U., Wieland, U., Silling, S., Lam, W. L., Vucic, E. A., Kremer, B., Klusmann, J. P., & Huebbers, C. U. (2014). Comprehensive analysis of HPV16 integration in OSCC reveals no significant impact of physical status on viral oncogene and virally disrupted human gene expression. *PLoS One*, *9*(2), e88718. doi:10.1371/journal.pone.0088718
- Oshman, L. D., & Davis, A. M. (2020). Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Jama*, *323*(5), 468-469. doi:10.1001/jama.2019.18411
- Panotopoulou, E., Tserkezoglou, A., Kouvousi, M., Tsiaousi, I., Chatzieleftheriou, G., Daskalopoulou, D., & Magiakos, G. (2007). Prevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, 18, 31, and 33 in a cohort of Greek women. *J Med Virol*, *79*(12), 1898-1905. doi:10.1002/jmv.21025
- Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W., & Weissman, D. (2018). mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*, *17*(4), 261-279. doi:10.1038/nrd.2017.243
- Park, T. W., Richart, R. M., Sun, X. W., & Wright, T. C., Jr. (1996). Association between human papillomavirus type and clonal status of cervical squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst*, *88*(6), 355-358. doi:10.1093/jnci/88.6.355
- Petrosky, E., Bocchini, J. A., Jr., Hariri, S., Chesson, H., Curtis, C. R., Saraiya, M., Unger, E. R., & Markowitz, L. E. (2015). Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, *64*(11), 300-304.
- Pett, M. R., Herdman, M. T., Palmer, R. D., Yeo, G. S., Shivji, M. K., Stanley, M. A., & Coleman, N. (2006). Selection of cervical keratinocytes containing integrated HPV16 associates with episome loss and an endogenous antiviral response. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *103*(10), 3822-3827. doi:10.1073/pnas.0600078103
- Pyne, M. T., Hamula, C. L., Tardif, K., Law, C., & Schlaberg, R. (2015). High-risk HPV detection and genotyping by APTIMA HPV using cervical samples. *J Virol Methods*, *221*, 95-99. doi:10.1016/j.jviromet.2015.04.030
- Pytynia, K. B., Dahlstrom, K. R., & Sturgis, E. M. (2014). Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*, *50*(5), 380-386. doi:10.1016/j.oraloncology.2013.12.019
- Qu, W., Jiang, G., Cruz, Y., Chang, C. J., Ho, G. Y., Klein, R. S., & Burk, R. D. (1997). PCR detection of human papillomavirus: comparison between MY09/MY11 and GP5+/GP6+ primer systems. *J Clin Microbiol*, *35*(6), 1304-1310. doi:10.1128/jcm.35.6.1304-1310.1997
- Rando, R. F., Lindheim, S., Hasty, L., Sedlacek, T. V., Woodland, M., & Eder, C. (1989). Increased frequency of detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in exfoliated cervical cells during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, *161*(1), 50-55. doi:10.1016/0002-9378(89)90231-7

- Ratiu, A. C., Secosan, C. A., Balint, O., Sas, I., Grigoras, D., Ilina, R. S., Jianu, A. M., Motoc, A. G. M., & Pirtea, L. C. (2017). The importance of immunocytochemistry in the detection of high-grade cervical lesions. *Rom J Morphol Embryol*, *58*(4), 1151-1156.
- Ratnam, S., Coutlee, F., Fontaine, D., Bentley, J., Escott, N., Ghatage, P., Gadag, V., Holloway, G., Bartellas, E., Kum, N., Giede, C., & Lear, A. (2011). Aptima HPV E6/E7 mRNA test is as sensitive as Hybrid Capture 2 Assay but more specific at detecting cervical precancer and cancer. *J Clin Microbiol*, *49*(2), 557-564. doi:10.1128/JCM.02147-10
- Repp, K. K., Nielson, C. M., Fu, R., Schafer, S., Lazcano-Ponce, E., Salmeron, J., Quiterio, M., Villa, L. L., Giuliano, A. R., & study, H. I. M. (2012). Male human papillomavirus prevalence and association with condom use in Brazil, Mexico, and the United States. *J Infect Dis*, *205*(8), 1287-1293. doi:10.1093/infdis/jis181
- Rintala, M. A., Grenman, S. E., Jarvenkyla, M. E., Syrjanen, K. J., & Syrjanen, S. M. (2005). High-risk types of human papillomavirus (HPV) DNA in oral and genital mucosa of infants during their first 3 years of life: experience from the Finnish HPV Family Study. *Clin Infect Dis*, *41*(12), 1728-1733. doi:10.1086/498114
- Rombaldi, R. L., Serafini, E. P., Mandelli, J., Zimmermann, E., & Losquiavo, K. P. (2008). Transplacental transmission of Human Papillomavirus. *Viol J*, *5*, 106. doi:10.1186/1743-422X-5-106
- Ronco, G., Dillner, J., Elfstrom, K. M., Tunesi, S., Snijders, P. J., Arbyn, M., Kitchener, H., Segnan, N., Gilham, C., Giorgi-Rossi, P., Berkhof, J., Peto, J., Meijer, C. J., & International, H. P. V. s. w. g. (2014). Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*, *383*(9916), 524-532. doi:10.1016/S0140-6736(13)62218-7
- Rubio, I., Seitz, H., Canali, E., Sehr, P., Bolchi, A., Tommasino, M., Ottonello, S., & Muller, M. (2011). The N-terminal region of the human papillomavirus L2 protein contains overlapping binding sites for neutralizing, cross-neutralizing and non-neutralizing antibodies. *Virology*, *409*(2), 348-359. doi:10.1016/j.virol.2010.10.017
- S, V., Patil, C., Nagmoti, M., Dalal, A., & Javali, S. (2016). Detection of HPV DNA Using MY09/MY11 and G5/G6 Primer Sets in HIV Positive Patients with Positive Linear Array Genotype Assay Results. *International Journal of Medical Research Professionals*, *2*. doi:10.21276/ijmrp.2016.2.5.005
- Sabeena, S., Bhat, P., Kamath, V., & Arunkumar, G. (2017). Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. *J Obstet Gynaecol Res*, *43*(3), 429-435. doi:10.1111/jog.13248
- Sankaranarayanan, R., Prabhu, P. R., Pawlita, M., Gheit, T., Bhatla, N., Muwonge, R., Nene, B. M., Esmay, P. O., Joshi, S., Poli, U. R., Jivarajani, P., Verma, Y., Zomawia, E., Siddiqi, M., Shastri, S. S., Jayant, K., Malvi, S. G., Lucas, E., Michel, A., Butt, J., Vijayamma, J. M., Sankaran, S., Kannan, T. P., Varghese, R., Divate, U., Thomas, S., Joshi, G., Willhauck-Fleckenstein, M., Waterboer, T., Müller, M., Sehr, P., Hingmire, S.,

- Kriplani, A., Mishra, G., Pimple, S., Jadhav, R., Sauvaget, C., Tommasino, M., & Pillai, M. R. (2016). Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol*, *17*(1), 67-77. doi:10.1016/s1470-2045(15)00414-3
- Santin, A. D., Bellone, S., Roman, J. J., Burnett, A., Cannon, M. J., & Pecorelli, S. (2005). Therapeutic vaccines for cervical cancer: dendritic cell-based immunotherapy. *Curr Pharm Des*, *11*(27), 3485-3500. doi:10.2174/138161205774414565
- Saraiya, M., Unger, E. R., Thompson, T. D., Lynch, C. F., Hernandez, B. Y., Lyu, C. W., Steinau, M., Watson, M., Wilkinson, E. J., Hopenhayn, C., Copeland, G., Cozen, W., Peters, E. S., Huang, Y., Saber, M. S., Altekruise, S., Goodman, M. T., & Workgroup, H. P. V. T. o. C. (2015). US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst*, *107*(6), djv086. doi:10.1093/jnci/djv086
- Sardi, J. E., Boixadera, M. A., & Sardi, J. J. (2005). Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: a new trend. *Curr Opin Obstet Gynecol*, *17*(1), 43-47. doi:10.1097/00001703-200502000-00008
- Sarkola, M. E., Grenman, S. E., Rintala, M. A., Syrjanen, K. J., & Syrjanen, S. M. (2008). Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. *Acta Obstet Gynecol Scand*, *87*(11), 1181-1188. doi:10.1080/00016340802468308
- Satterwhite, C. L., Torrone, E., Meites, E., Dunne, E. F., Mahajan, R., Ocfemia, M. C., Su, J., Xu, F., & Weinstock, H. (2013). Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis*, *40*(3), 187-193. doi:10.1097/OLQ.0b013e318286bb53
- Scarpini, C. G., Groves, I. J., Pett, M. R., Ward, D., & Coleman, N. (2014). Virus transcript levels and cell growth rates after naturally occurring HPV16 integration events in basal cervical keratinocytes. *J Pathol*, *233*(3), 281-293. doi:10.1002/path.4358
- Scatchard, K., Forrest, J. L., Flubacher, M., Cornes, P., & Williams, C. (2012). Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, *10*(10), Cd006469. doi:10.1002/14651858.CD006469.pub2
- Schabath, M. B., Villa, L. L., Lin, H. Y., Fulp, W. J., Lazcano-Ponce, E., Salmeron, J., Abrahamsen, M. E., Papenfuss, M. R., Quiterio, M., & Giuliano, A. R. (2014). A prospective analysis of smoking and human papillomavirus infection among men in the HPV in Men Study. *Int J Cancer*, *134*(10), 2448-2457. doi:10.1002/ijc.28567
- Scheffner, M., Werness, B. A., Huibregtse, J. M., Levine, A. J., & Howley, P. M. (1990). The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell*, *63*(6), 1129-1136. doi:10.1016/0092-8674(90)90409-8
- Schiffman, M., Doorbar, J., Wentzensen, N., de Sanjose, S., Fakhry, C., Monk, B. J., Stanley, M. A., & Franceschi, S. (2016). Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*, *2*, 16086. doi:10.1038/nrdp.2016.86

- Schiller, J. T., Castellsague, X., & Garland, S. M. (2012). A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*, *30 Suppl 5*(0 5), F123-138. doi:10.1016/j.vaccine.2012.04.108
- Schnupf, P., & Portnoy, D. A. (2007). Listeriolysin O: a phagosome-specific lysin. *Microbes Infect*, *9*(10), 1176-1187. doi:10.1016/j.micinf.2007.05.005
- Shamseddine, A. A., Burman, B., Lee, N. Y., Zamarin, D., & Riaz, N. (2021). Tumor Immunity and Immunotherapy for HPV-Related Cancers. *Cancer Discov*, *11*(8), 1896-1912. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-1760
- Sher, Y. P., Lin, S. I., Chai, K. M., Chen, I. H., & Liu, S. J. (2019). Endoplasmic reticulum-targeting sequence enhanced the cellular immunity of a tumor-associated antigen L6-based DNA vaccine. *Am J Cancer Res*, *9*(9), 2028-2036.
- Smith, J. S., Backes, D. M., Hudgens, M. G., Mei, W., Chakraborty, H., Rohner, E., Moses, S., Agot, K., Meijer, C., & Bailey, R. C. (2021). Male Circumcision Reduces Penile HPV Incidence and Persistence: A Randomized Controlled Trial in Kenya. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *30*(6), 1139-1148. doi:10.1158/1055-9965.Epi-20-1272
- Smith, J. S., Lindsay, L., Hoots, B., Keys, J., Franceschi, S., Winer, R., & Clifford, G. M. (2007). Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer*, *121*(3), 621-632. doi:10.1002/ijc.22527
- Spiess, P. E., Dhillon, J., Baumgarten, A. S., Johnstone, P. A., & Giuliano, A. R. (2016). Pathophysiological basis of human papillomavirus in penile cancer: Key to prevention and delivery of more effective therapies. *CA Cancer J Clin*, *66*(6), 481-495. doi:10.3322/caac.21354
- Stükel, W., & Bernard, H. U. (1999). The chromatin structure of the long control region of human papillomavirus type 16 represses viral oncoprotein expression. *J Virol*, *73*(3), 1918-1930. doi:10.1128/jvi.73.3.1918-1930.1999
- Stamatakis, P., Papazafiropoulou, A., Elefsiniotis, I., Giannakopoulou, M., Brokalaki, H., Apostolopoulou, E., Sarafis, P., & Saroglou, G. (2010). Prevalence of HPV infection among Greek women attending a gynecological outpatient clinic. *BMC Infect Dis*, *10*, 27. doi:10.1186/1471-2334-10-27
- Steenbergen, R. D., Snijders, P. J., Heideman, D. A., & Meijer, C. J. (2014). Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions. *Nat Rev Cancer*, *14*(6), 395-405. doi:10.1038/nrc3728
- Stewart, T. J., Drane, D., Malliaros, J., Elmer, H., Malcolm, K. M., Cox, J. C., Edwards, S. J., Frazer, I. H., & Fernando, G. J. (2004). ISCOMATRIX adjuvant: an adjuvant suitable for use in anticancer vaccines. *Vaccine*, *22*(27-28), 3738-3743. doi:10.1016/j.vaccine.2004.03.026
- Stransky, N., Egloff, A. M., Tward, A. D., Kostic, A. D., Cibulskis, K., Sivachenko, A., Kryukov,

- G. V., Lawrence, M. S., Sougnez, C., McKenna, A., Shefler, E., Ramos, A. H., Stojanov, P., Carter, S. L., Voet, D., Cortes, M. L., Auclair, D., Berger, M. F., Saksena, G., Guiducci, C., Onofrio, R. C., Parkin, M., Romkes, M., Weissfeld, J. L., Seethala, R. R., Wang, L., Rangel-Escareno, C., Fernandez-Lopez, J. C., Hidalgo-Miranda, A., Melendez-Zajgla, J., Winckler, W., Ardlie, K., Gabriel, S. B., Meyerson, M., Lander, E. S., Getz, G., Golub, T. R., Garraway, L. A., & Grandis, J. R. (2011). The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science*, *333*(6046), 1157-1160. doi:10.1126/science.1208130
- Stratford, R., Douce, G., Zhang-Barber, L., Fairweather, N., Eskola, J., & Dougan, G. (2000). Influence of codon usage on the immunogenicity of a DNA vaccine against tetanus. *Vaccine*, *19*(7-8), 810-815. doi:10.1016/s0264-410x(00)00246-2
- Su, J. H., Wu, A., Scotney, E., Ma, B., Monie, A., Hung, C. F., & Wu, T. C. (2010). Immunotherapy for cervical cancer: Research status and clinical potential. *BioDrugs*, *24*(2), 109-129. doi:10.2165/11532810-000000000-00000
- Sudenga, S. L., Ingles, D. J., Pierce Campbell, C. M., Lin, H. Y., Fulp, W. J., Messina, J. L., Stoler, M. H., Abrahamsen, M., Villa, L. L., Lazcano-Ponce, E., & Giuliano, A. R. (2016). Genital Human Papillomavirus Infection Progression to External Genital Lesions: The HIM Study. *Eur Urol*, *69*(1), 166-173. doi:10.1016/j.eururo.2015.05.032
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, *71*(3), 209-249. doi:10.3322/caac.21660
- Syrjänen, S. (2010). Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS*, *118*(6-7), 494-509. doi:10.1111/j.1600-0463.2010.02620.x
- Syrjänen, S. (2003). Human papillomavirus infections and oral tumors. *Med Microbiol Immunol*, *192*(3), 123-128. doi:10.1007/s00430-002-0173-7
- Syrjänen, S., & Puranen, M. (2000). Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. *Crit Rev Oral Biol Med*, *11*(2), 259-274. doi:10.1177/10454411000110020801
- Szymonowicz, K. A., & Chen, J. (2020). Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biol Med*, *17*(4), 864-878. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370
- Taberna, M., Mena, M., Pavón, M. A., Alemany, L., Gillison, M. L., & Mesía, R. (2017). Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol*, *28*(10), 2386-2398. doi:10.1093/annonc/mdx304
- Tang, K. W., Alaei-Mahabadi, B., Samuelsson, T., Lindh, M., & Larsson, E. (2013). The landscape of viral expression and host gene fusion and adaptation in human cancer. *Nat Commun*, *4*, 2513. doi:10.1038/ncomms3513
- Tian, Y., Hu, D., Li, Y., & Yang, L. (2022). Development of therapeutic vaccines for the

- treatment of diseases. *Mol Biomed*, 3(1), 40. doi:10.1186/s43556-022-00098-9
- Tilston, P. (1997). Anal human papillomavirus and anal cancer. *J Clin Pathol*, 50(8), 625-634. doi:10.1136/jcp.50.8.625
- Torjesen, I. (2021). HPV vaccine cut cervical cancer rates in England by 87. *Bmj*, 375, n2689. doi:10.1136/bmj.n2689
- Van Damme, P., Bouillette-Marussig, M., Hens, A., De Coster, I., Depuydt, C., Goubier, A., Van Tendeloo, V., Cools, N., Goossens, H., Hercend, T., Timmerman, B., & Bissery, M. C. (2016). GTL001, A Therapeutic Vaccine for Women Infected with Human Papillomavirus 16 or 18 and Normal Cervical Cytology: Results of a Phase I Clinical Trial. *Clin Cancer Res*, 22(13), 3238-3248. doi:10.1158/1078-0432.ccr-16-0085
- Van Doorslaer, K., Chen, Z., Bernard, H. U., Chan, P. K. S., DeSalle, R., Dillner, J., Forslund, O., Haga, T., McBride, A. A., Villa, L. L., Burk, R. D., & Ictv Report, C. (2018). ICTV Virus Taxonomy Profile: Papillomaviridae. *J Gen Virol*, 99(8), 989-990. doi:10.1099/jgv.0.001105
- Vänskä, S., Luostarinen, T., Baussano, I., Apter, D., Eriksson, T., Natunen, K., Nieminen, P., Paavonen, J., Pimenoff, V. N., Pukkala, E., Söderlund-Strand, A., Dubin, G., Garnett, G., Dillner, J., & Lehtinen, M. (2020). Vaccination With Moderate Coverage Eradicates Oncogenic Human Papillomaviruses If a Gender-Neutral Strategy Is Applied. *J Infect Dis*, 222(6), 948-956. doi:10.1093/infdis/jiaa099
- Vardas, E., Giuliano, A. R., Goldstone, S., Palefsky, J. M., Moreira, E. D., Jr., Penny, M. E., Aranda, C., Jessen, H., Moi, H., Ferris, D. G., Liaw, K. L., Marshall, J. B., Vuocolo, S., Barr, E., Haupt, R. M., Garner, E. I., & Guris, D. (2011). External genital human papillomavirus prevalence and associated factors among heterosexual men on 5 continents. *J Infect Dis*, 203(1), 58-65. doi:10.1093/infdis/jiq015
- Varnai, A. D., Bollmann, M., Griefingholt, H., Speich, N., Schmitt, C., Bollmann, R., & Decker, D. (2006). HPV in anal squamous cell carcinoma and anal intraepithelial neoplasia (AIN). Impact of HPV analysis of anal lesions on diagnosis and prognosis. *Int J Colorectal Dis*, 21(2), 135-142. doi:10.1007/s00384-005-0777-7
- Viarisio, D., Muller-Decker, K., Accardi, R., Robitaille, A., Durst, M., Beer, K., Jansen, L., Flechtenmacher, C., Bozza, M., Harbottle, R., Voegelé, C., Ardin, M., Zavadil, J., Caldeira, S., Gissmann, L., & Tommasino, M. (2018). Beta HPV38 oncoproteins act with a hit-and-run mechanism in ultraviolet radiation-induced skin carcinogenesis in mice. *PLoS Pathog*, 14(1), e1006783. doi:10.1371/journal.ppat.1006783
- Vici, P., Pizzuti, L., Mariani, L., Zampa, G., Santini, D., Di Lauro, L., Gamucci, T., Natoli, C., Marchetti, P., Barba, M., Maugeri-Saccà, M., Sergi, D., Tomao, F., Vizza, E., Di Filippo, S., Paolini, F., Curzio, G., Corrado, G., Michelotti, A., Sanguineti, G., Giordano, A., De Maria, R., & Venuti, A. (2016). Targeting immune response with therapeutic vaccines in premalignant lesions and cervical cancer: hope or reality from clinical studies. *Expert Rev Vaccines*, 15(10), 1327-1336. doi:10.1080/14760584.2016.1176533

- Viens, L. J., Henley, S. J., Watson, M., Markowitz, L. E., Thomas, C. C., Thompson, T. D., Razzaghi, H., & Saraiya, M. (2016). Human Papillomavirus-Associated Cancers - United States, 2008-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, *65*(26), 661-666. doi:10.15585/mmwr.mm6526a1
- Vinokurova, S., & von Knebel Doeberitz, M. (2011). Differential methylation of the HPV 16 upstream regulatory region during epithelial differentiation and neoplastic transformation. *PLoS One*, *6*(9), e24451. doi:10.1371/journal.pone.0024451
- Wang, J. W., & Roden, R. B. (2013). L2, the minor capsid protein of papillomavirus. *Virology*, *445*(1-2), 175-186. doi:10.1016/j.virol.2013.04.017
- Wentzensen, N., Ridder, R., Klaes, R., Vinokurova, S., Schaefer, U., & Doeberitz, M. (2002). Characterization of viral-cellular fusion transcripts in a large series of HPV16 and 18 positive anogenital lesions. *Oncogene*, *21*(3), 419-426. doi:10.1038/sj.onc.1205104
- WHO. (2021).
- Wiener, J. S., Effert, P. J., Humphrey, P. A., Yu, L., Liu, E. T., & Walther, P. J. (1992). Prevalence of human papillomavirus types 16 and 18 in squamous-cell carcinoma of the penis: a retrospective analysis of primary and metastatic lesions by differential polymerase chain reaction. *Int J Cancer*, *50*(5), 694-701. doi:10.1002/ijc.2910500505
- Winder, D. M., Pett, M. R., Foster, N., Shivji, M. K., Herdman, M. T., Stanley, M. A., Venkitaraman, A. R., & Coleman, N. (2007). An increase in DNA double-strand breaks, induced by Ku70 depletion, is associated with human papillomavirus 16 episome loss and de novo viral integration events. *J Pathol*, *213*(1), 27-34. doi:10.1002/path.2206
- Wolpin, B. M., & Mayer, R. J. (2008). Systemic treatment of colorectal cancer. *Gastroenterology*, *134*(5), 1296-1310. doi:10.1053/j.gastro.2008.02.098
- Woodman, C. B., Collins, S., Winter, H., Bailey, A., Ellis, J., Prior, P., Yates, M., Rollason, T. P., & Young, L. S. (2001). Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet*, *357*(9271), 1831-1836. doi:10.1016/S0140-6736(00)04956-4
- Wooldridge, T. R., & Laimins, L. A. (2008). Regulation of human papillomavirus type 31 gene expression during the differentiation-dependent life cycle through histone modifications and transcription factor binding. *Virology*, *374*(2), 371-380. doi:10.1016/j.virol.2007.12.011
- Yip, K. Y., Cheng, C., Bhardwaj, N., Brown, J. B., Leng, J., Kundaje, A., Rozowsky, J., Birney, E., Bickel, P., Snyder, M., & Gerstein, M. (2012). Classification of human genomic regions based on experimentally determined binding sites of more than 100 transcription-related factors. *Genome Biol*, *13*(9), R48. doi:10.1186/gb-2012-13-9-r48

zur Hausen, H. (2009). Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology*, 384(2), 260-265. doi:10.1016/j.virol.2008.11.046

Zwaveling, S., Ferreira Mota, S. C., Nouta, J., Johnson, M., Lipford, G. B., Offringa, R., van der Burg, S. H., & Melief, C. J. (2002). Established human papillomavirus type 16-expressing tumors are effectively eradicated following vaccination with long peptides. *J Immunol*, 169(1), 350-358. doi:10.4049/jimmunol.169.1.350

Θανασάς, Ι. Κ., Λβράνος, Γ., Γκάγκου, Π., Παρασκευής, Δ. (2020). Επιδημιολογία του ιού HPV στην Ελλάδα και σε άλλες χώρες του κόσμου. *Επιστημονικά χρονικά*, 25.

Μορτάκης, Α. (2016). *Γυναίκα και HPV*. Αθήνα: Πατάκης.