



Human papillomavirus (HPV)

Human papillomavirus (HPV) ویروسی است از خانواده پاپیلوماویروس‌ها که می‌تواند در انسان ایجاد عفونت کند. مانند همه پاپیلوماویروس‌ها این ویروس نیز تنها در سلولهای کراتینوسیتی پوست و مخاطها تولید مثل فعال دارد. در حالی که اکثر تیپ‌های شناخته شده HPV در اکثر افراد هیچ علامتی ایجاد نمی‌کنند بعضی دیگر باعث زگیل و در موارد نادری مسبب سرطانهای دهانه رحم، vulva، vagina، penis، oropharynx و آنوس می‌شوند. اخیرا ارتباطی بین این ویروس و افزایش ریسک بیماریهای قلبی-عروقی یافت شده است. بعلاوه HPV تیپ‌های ۱۶ و ۱۸ قویا با افزایش احتمال کانسر oropharynx ارتباط دارند.

بیش از ۳۰ الی ۴۰ تیپ از این ویروس از طریق جنسی منتقل شده و نواحی آنژنیتال را درگیر می‌کنند. بعضی از انواعی که از این راه منتقل می‌شوند زگیلهای تناسلی را ایجاد می‌کنند. عفونت پایا با تیپ‌های پر خطر HPV – با تیپ‌های معمولی که باعث زگیلهای پوستی می‌شوند فرق دارند – ممکن است باعث ضایعات پیش بدخیمی و نهایتا بدخیمی در این نواحی گردند. تقریبا همه موارد بدخیمی‌های دهانه رحم بدلیل عفونت با HPV است. هرچند که بیشتر عفونتهای با این تیپ‌ها هیچ بیماری ایجاد نمی‌کند.

بیشتر عفونتهای HPV در زنان جوان موقت بوده و اهمیت درازمدت چندانی ندارند. ۷۰ درصد عفونتها در عرض یک سال و ۹۰ درصد در عرض ۲ سال پاک می‌شوند. ولی در ۵ الی ۱۰ درصد زنان که عفونت پایدار می‌ماند شانس زیادی برای ابتلا به ضایعات پیش بدخیم دهانه رحم وجود دارد. این فرآیندی ۱۰ الی ۱۵ ساله است که فرصت زیادی به دست می‌دهد تا ضایعات پیش بدخیم را کشف و درمان نمود. میتوان با بکارگیری سیاست‌های پیشگیرانه از پیشرفت این ضایعات به طرف بدخیمی‌های مهاجم جلوگیری کرد ولی هنوز این ضایعات با توجه به نیاز به جراحی‌های پیشگیرانه – که در موارد زیادی باعث ناباروری می‌شوند – بار زیادی را تحمیل می‌کنند.

در کشورهای پیشرفته غربالگری تست پاپ اسمیر و یا سیتولوژی بر پایه مایع (Liquid-Based Cytology) برای کشف سلولهای غیر طبیعی بکار گرفته می‌شوند. زنانی که این سلولها در آنها دیده شده اند برای انجام کولپوسکوپی دعوت می‌شوند. در حین کولپوسکوپی میتوان از نواحی غیر طبیعی نمونه برداری کرد یا یکجا آن را به کمک لوپ کوتریزاسیون یا کرایوتراپی درمان نمود.

هرچند پاپ اسمیر میزان بروز و مرگ و میر ناشی از کانسر دهانه رحم را در کشورهای پیشرفته کاهش داده است هنوز در سال ۲۰۰۸ در آمریکا ۱۱۰۰۰ مورد بدخیمی دهانه رحم و ۳۹۰۰ مرگ ناشی از آن ثبت شده است. کانسر دهانه رحم در مناطق فقیر دنیا مرگ و میر زیادی را تحمیل می‌کند. تخمین زده می‌شود که سالانه در دنیا ۴۹۰۰۰۰ مورد جدید و ۲۷۰۰۰۰ مرگ به این دلیل رخ می‌دهد.

Human papillomavirus (HPV)

ممکن است واکسن HPV (Gardasil و Cervarix) که از عفونت با تیپ‌های ۱۶ و ۱۸ که مسبب ۷۰ درصد از کانسره‌های دهانه رحم هستند جلوگیری می‌کنند باعث کاهش بیشتر این بدخیمی گردد.

علائم و نشانه‌ها

بیش از ۱۲۰ تیپ HPV تا کنون شناخته شده است که با عدد نامگذاری شده‌اند. تیپ‌های ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۴۵، ۵۱، ۵۲، ۵۶، ۵۸، ۵۹، ۶۸، ۷۳ و ۸۲ HPV‌های پرخطر کارسینوژن و منتقل شونده از راه جنسی محسوب می‌شوند که ممکن است باعث Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)، Vulvar Intraepithelial Neoplasia (VIN)، Penile Intraepithelial Neoplasia (PIN) و Anal Intraepithelial Neoplasia (AIN) شوند.

تیپ HPV	بیماری
۷، ۲	زگیلهای معمول
۱، ۲، ۴، ۶۳	زگیلهای پلانتار (کف پا)
۳، ۱۰، ۸	زگیلهای مسطح (Flat warts)
۶، ۱۱، ۴۲، ۴۴ و غیره	زگیلهای تناسلی
۶، ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۵۳، ۵۸	ضایعات ناحیه آنال
<ul style="list-style-type: none"> • پرخطر: ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۴۵ • دیگر پرخطر: ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۵۱، ۵۲، ۵۶، ۵۸، ۵۹ • احتمالاً پرخطر: ۲۶، ۵۳، ۶۶، ۶۸، ۷۳، ۸۲ 	بدخیمی‌های تناسلی
بیش از ۱۵ تیپ	Epidermodysplasia verruciformis
۱۳، ۳۲	هپربلازی موضعی (دهانی)
۶، ۷، ۱۱، ۱۶، ۳۲	پاپیلوماهای دهانی
۱۶	بدخیمی اوروفارنکس
۶۰	کیست وروکو
۶، ۱۱	پاپیلوماتوز لارنکس

Human papillomavirus (HPV)

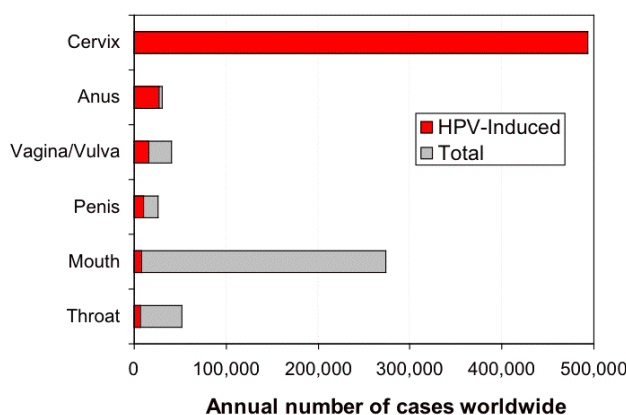
بدخیمی

در آگوست ۲۰۱۲ سایت Medscape یک نمایش اسلایدی در باره HPV و خطر بدخیمی منتشر کرد. جدول زیر نشان دهنده میزان بروز بدخیمی‌های مرتبط با HPV در بازه زمانی ۲۰۰۴-۲۰۰۸ در ایالات متحده است.

Cancer area	Average Annual Number of cases	HPV Attributable (Estimated)	HPV 16/18 Attributable (Estimated)
Cervix	11,967	11,500	9,100
Vulva	3,136	1,600	1,400
Vagina	729	500	400
Penis	1,046	400	300
Anus (woman)	3,089	2,900	2,700
Anus (men)	1,678	1,600	1,500
Oropharynx	2,370	1,500	1,400
Oropharynx (men)	9,356	5,900	5,600
Total (women)	21,291	18,000	15,000
Total (men)	12,080	7,900	7,600

Human papillomavirus (HPV)

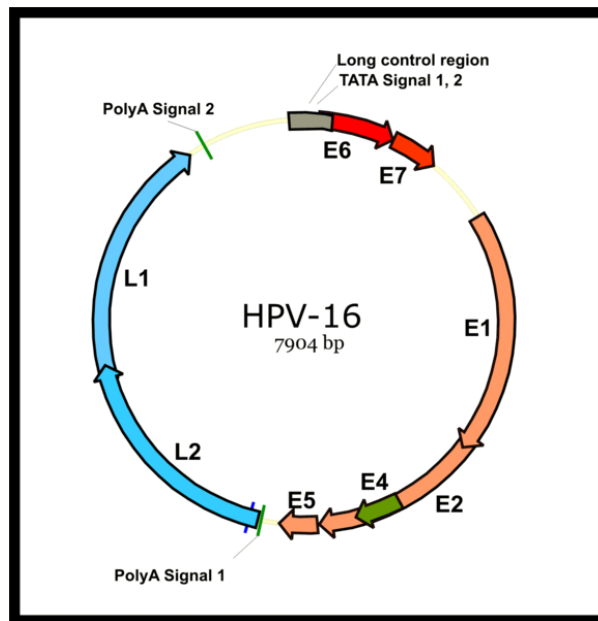
در سال ۲۰۰۲ تخمین زده شده است که ۵۶۱۰۰۰ مورد جدید بدخیمی مربوط به HPV (۵.۲٪ از کل موارد بدخیمی) بوده است و به این ترتیب HPV مهم‌ترین عامل عفونی شناخته شده ایجاد کننده بدخیمی است. ۸۴٪ بدخیمی‌های جدید دهانه رحم در کشورهای در حال توسعه رخ می‌دهد در حالی که ۵۰٪ از کل بدخیمی‌های جدید مربوط به این کشورها است. تیپ‌های پرخطر HPV (شامل تیپ‌های ۱۶ و ۱۸) با ۹۹.۷٪ از بدخیمی‌های دهانه رحم همراه بوده‌اند.



در اغلب کانسره‌های ایجاد شده به دلیل HPV سکانس ویروس در DNA سلولی ادغام شده است. معلوم شده که بعضی از ژنهای ابتدایی ("early genes") HPV مانند E6 و E7 به عنوان انکوژن عمل کرده باعث رشد تومور و ترانسفورماسیون بدخیمی می‌شوند. عفونت دهان با HPV بدون ارتباط با دخانیات و الکل باعث بدخیمی اوروفارنکس مثبت از نظر HPV می‌شود. در ایلات متحده به نظر می‌رسد که HPV جای دخانیات را به عنوان مهم‌ترین عامل بدخیمی ناحیه دهان گرفته است.

پروتئین p53 از رشد سلول جلوگیری کرده و در حضور خرابی DNA آپوپتوز را آغاز می‌کند. همچنین p53 باعث افزایش پروتئین p21 می‌شود که تولید کمپلکس Cyclin D/Cdk4 را بلوک کرده از این راه جلوی فسفریلاسیون ژن RB را گرفته و با جلوگیری از فعال سازی E2F سیکل سلولی را متوقف می‌سازد. خلاصه اینکه p53 یک ژن مهار کننده تومور است که در حضور آسیب DNA از پیشرفت سیکل سلولی جلوگیری می‌کند.

Human papillomavirus (HPV)



E6 ارتباط نزدیکی با پروتئین سلولی E6-AP (E6-associated protein) دارد. E6-AP در مسیر ubiquitin ligase دخالت دارد که یک سیستم تخریب پروتئینی است. E6-AP باعث اتصال p53 به ubiquitin شده و به این ترتیب آن را برای تخریب پروتئوزومی آماده می‌کند.

بیشتر عفونت‌های HPV به وسیله سیستم ایمنی پاک می‌شوند و هرگز به بدخیمی دهانه رحم منتهی نمی‌شوند. از آنجایی که فرآیند تبدیل سلول‌های طبیعی دهانه رحم به سلول‌های سرطانی آهسته است، بدخیمی در کسانی رخ می‌دهد که به عفونت پایدار HPV برای دراز مدت، معمولاً یک دهه یا بیشتر، مبتلا هستند.

عفونت‌های HPV منتقل شده از راه جنسی با بخش عمده‌ای از کانسره‌های ناحیه آنال و تقریباً ۲۵٪ بدخیمی‌های دهان و حلق فوقانی در ارتباط هستند. موارد دهانی و حلقی بیشتر در ناحیه لوزه‌ها بروز کرده و HPV مسئول افزایش بدخیمی‌های دهان در افراد غیر سیگاری است. اقدام به سکس oral یا anal با کسی که مبتلا به عفونت HPV است شانس ابتلا به این بدخیمی‌ها را افزایش می‌دهد.

مطالعات ارتباط بین عفونت با HPV و بدخیمی آنال و پنیس را نشان می‌دهند به طوری که شانس کانسر آنال در مردان همجنس‌گرا و دوجنس‌گرا ۱۷ تا ۳۱ برابر بیش از مردان دیگر است. پیشنهاد شده است که پاپ اسمیر از ناحیه آنال در گروهی از مردان و زنانی که سکس آنال دارند ممکن است مفید باشد. ولی بر سر این موضوع توافق نظر نیست.



Human papillomavirus (HPV)

مطالعات دیگری نیز ارتباط بین تیپ‌های وسیعی از HPV و کارسینوم سلولهای سنگفرشی پوست را مطرح کرده‌اند. مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهند که پروتئین E6 این تیپ‌ها می‌توانند از آپوپتوز ناشی از اشعه مافوق بنفش جلوگیری کنند.

راه‌های انتقال

قبل از تولد

هرچند HPV های ناحیه ژنیتال ممکن است در هنگام تولد به نوزاد سرایت کنند تظاهر بیماری‌های مرتبط با HPV ژنیتال در نوزادان نادر است. انتقال پری‌ناتال تیپ‌های ۶ و ۱۱ ممکن است باعث پاپیلوماتوز تنفسی راجعه کودکان (juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis (JORRP)) گردند. این بیماری بسیار نادر است و میزان بروز آن حدود ۲ در ۱۰۰ هزار در ایالات متحده است.

عفونتهای ژنیتال

از آنجایی که عفونتهای ژنیتال و دهانه رحم با تیپ‌های خاصی از HPV در زنان با بدخیمی دهانه رحم ارتباط بالایی دارد این تیپ‌ها بیشترین توجه را در مطالعات علمی به خود اختصاص داده‌اند.

عفونت HPV در این ناحیه بیشتر از طریق ارتباط جنسی منتقل می‌گردد.

از ۱۲۰ تیپ شناخته شده HPV ۵۱ گونه و سه زیرگروه مخاط ژنیتال را گرفتار می‌کنند. از این گروه ۳۱ تیپ به نظر میرسد برای کارسینوژنز کم خطر، ۱۷ تیپ پر خطر و ۶ تیپ بینابین باشند.

اگر یک دختر دانشجو در مدت چهار سال تحصیلات عالی خود هر سال با یک پارتنر متفاوت باشد احتمال اینکه کالج را با عفونت HPV ترک نماید ۸۵٪ است. استفاده از کاندوم به طور کامل از انتقال ویروس جلوگیری نخواهند کرد زیرا تمامی نواحی اطراف ژنیتال شامل کشاله ران را نمی‌پوشاند.

دستان

مطالعات انتقال HPV بین دست و ناحیه ژنیتال در هر شخص و زوجش را نشان داده است. با این حال تماس دست در ارتباطات غیر جنسی در انتقال HPV اگر هم نقشی داشته باشد بسیار کم است.

Human papillomavirus (HPV)

خون

گرچه تصور می‌شود که HPV از راه خون منتقل نمی‌شود - زیرا تصور می‌شود که عفونت تنها سلولهای پوششی پوست و مخاط را گرفتار می‌کند - تحقیقات اخیر این برداشتها را زیر سوال برده است. در گذشته نشان داده شده است که ژنوم HPV در خون بیماران مبتلا به کانسر دهانه رحم یافت. در سال ۲۰۰۵ گروهی گزارش کرده‌اند که در نمونه‌های خون منجمد ۵۷ کودک بیمار که هیچ ارتباط جنسی نداشته‌اند، و از طریق مادر یا انتقال خون به ویروس HIV مبتلا گشته بودند ۸ (۱۴٪) مورد از نظر HPV-16 نیز مثبت بوده‌اند. این نشان می‌دهد که ممکن است HPV از طریق انتقال خون نیز سرایت کند. ولی چون انتقال غیر جنسی HPV رایج نیست نمیتوان آن را با قطعیت به اثبات رساند. در سال ۲۰۰۹ یک گروه در نمونه خونهای صلیب سرخ استرالیا که از ۱۸۰ اهدا کننده مذکر گرفته شده بود DNA یک یا چند گونه از این ویروس را در ۱۵ (۸.۳٪) مورد یافتند. با اینحال باید توجه داشت که وجود DNA ویروس در خون به هیچ وجه نشان دهنده حضور خود ویروس در داخل خون نیست. اینکه واقعا خود ویروس میتواند در خون وجود داشته باشد یا خیر هنوز معلوم نشده است. به این ترتیب هنوز معلوم نیست که HPV میتواند از راه خون باعث انتقال بیماری شود. اهمیت این موضوع در این است که در حال حاضر اهدا کنندگان خون از نظر HPV بررسی نمی‌شوند و حداقل بعضی سازمانها مانند صلیب سرخ در حال حاضر منعی برای اهدا خون در افراد HPV مثبت ندارند.