DNA

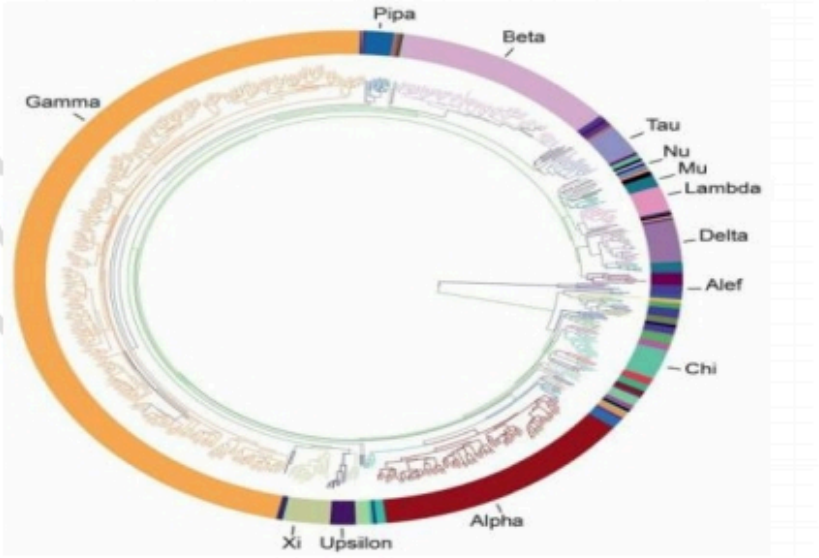
فهرست ویروس های DNA دار

- پارو ویریده (ssDNA خطی) ۲
- پولیوما ویریده (dsDNA حلقوی) ۳۱
- پاپیلوما ویریده (dsDNA حلقوی) ۵۷
- آدنو ویریده (dsDNA خطی) ۱۰۱
- هپادنا ویریده (dsDNA حلقوی ناقص) ۱۴۸
- هرپس ویریده (dsDNA خطی) ۱۹۷
- پاکس ویریده (dsDNA خطی) ۵۲۴
- سیرکو ویریده و آنلو ویریده (ssDNA حلقوی) ۵۶۴
- می می ویریده (dsDNA خطی) ۵۷۰
- ویروفاژها ۵۷۹
- باکتریوفاژها ۵۸۳

خانواده پاپیلوما ویروس (Papillomaviridae) :

- ویروس‌های پاپیلوما (PVs)گروهی از ویروس‌های DNA اپیتلیوتروپیک بدون پوشش را تشکیل می‌دهند که ضایعات خوش‌خیم اپیتلیال سنگفرشی را در انواع مهره‌داران عالی ایجاد می‌کنند.
- برخی از ویروس‌های پاپیلومای انسانی (PVs)با سرطان در میزبان‌های طبیعی خود مرتبط هستند، از جمله برخی از ویروس‌های پاپیلومای انسانی (HPVs)که عامل سرطان دهانه رحم انسان، سایر تومورهای دستگاه ادراری تناسلی و سرطان‌های دهان و حلق سر و گردن هستند.
- در واقع، ۵٪ از سرطان‌های انسان ناشی از HPVهای سرطان‌زا هستند.
- ماهیت ویروسی زگیل‌های انسانی در اوایل دهه ۱۹۰۰ نشان داده شد، زمانی که نشان داده شد که ترشحات بدون سلول از ضایعات، بیماری را منتقل می‌کنند.
- متعاقباً PVها علاوه بر انسان، در گونه‌های مختلف مهره‌داران نیز شناسایی شدند.
- اولین PV حیوانی در دهه ۱۹۳۰ توسط ریچارد شاپ شناسایی شد، که ماهیت قابل انتقال پاپیلومای پوستی ناشی از خرگوش‌های دم‌پنبه‌ای وحشی را مشخص کرد.
- ویروس پاپیلومای شاپ، که اکنون رسماً با نام ویروس پاپیلومای ۱ سیلویلاگوس فلوریدانوس (SfPV1) شناخته می‌شود، اما معمولاً با نام ویروس پاپیلومای خرگوش دم‌پنبه‌ای (CRPV)شناخته می‌شود، اولین ویروس تومور DNA بود که شناسایی شد.
- ویروس پاپیلومای گاوی نوع ۱ (BPV1)ویروس استاندارد مورد استفاده برای این مطالعات بود، زیرا این ویروس باعث تغییر کانونی رده‌های سلولی جوندگان می‌شد.
- این موارد شامل سرطان دهانه رحم و سرطان‌های پوست در افراد مبتلا به نقص ایمنی اولیه، اپیدرمودیسپلازی وروسیفورمیس (EV)بود.
- طبقه‌بندی :
- در ابتدا، ویروس‌های PV به همراه پولیوماویروس‌ها به عنوان یک خانواده واحد، Papovaviridae، طبقه‌بندی می‌شدند.
- اگرچه این ویروس‌ها شباهت‌های زیادی دارند، از جمله ژنوم DNA حلقوی دو رشته‌ای، کپسید بیست‌وجهی متشکل از ۷۲ پنتامر، یک ویریون بدون پوشش و هسته به عنوان محل تکثیر ویروسی و اسمبلی ویریون، اما از نظر ژنتیکی خانواده‌های ویروسی متمایزی هستند.
- صدها ویروس پاپیلومای انسانی (۶۵۵ تا به امروز) از گونه‌های مختلف میزبان پستانداران، پرندگان، خزندگان و ماهی‌ها جدا شده‌اند، اما تاکنون در غیرمهره‌داران شناسایی نشده‌اند.

- ویروس‌های پاپیلوما (PVs)مختص گونه هستند و انواع مختلف PV می‌توانند یک گونه میزبان خاص را آلوده کنند.
- ویروس‌های پاپیلوما بر اساس گونه میزبانی که آلوده می‌کنند نامگذاری می‌شوند و بر اساس توالی DNA ژن L1 به عنوان انواع جداگانه طبقه‌بندی می‌شوند.
- کمیته بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس‌ها (ICTV)خانواده پاپیلوماویریده را به دو زیرخانواده طبقه‌بندی می‌کند: پاپیلوماویرینه اول با بیش از ۵۰ جنس و ۱۳۰ گونه، و پاپیلوماویرینه دوم با یک جنس واحد شامل پاپیلوماویروس‌های ماهی.
- PVها به بیش از ۵۰ جنس تقسیم می‌شوند که هر کدام با یک حرف الفبای یونانی مشخص می‌شوند.
- در یک جنس مشخص، ژن‌های L1 همه اعضا بیش از ۶۰٪ هویت مشترک دارند.
- یک گونه برای آن دسته از PVهایی در نظر گرفته می‌شود که ۶۰ تا ۷۰ درصد هویت مشترک در یک جنس مشخص دارند.
- یک نوع ویروسی ۷۱ تا ۸۹ درصد با سایر انواع درون گونه یکسان است، یا برعکس، توالی DNA L1 آن حداقل ۱۰ درصد با سایر انواع PV متفاوت است.
- در یک تیپ، ممکن است واریانت‌هایی وجود داشته باشند که بیش از ۹۸٪ شباهت داشته باشند.
- انواع PV را می‌توان بر اساس همولوژی تطبیقی توالی DNA L1 در یک درخت فیلوژنتیک سازماندهی کرد.



- با استفاده از این طبقه‌بندی، HPVها در میان پنج جنس از بیش از ۵۰ جنس طبقه‌بندی می‌شوند: آلفا، بتا، گاما، مو و نو پاپیلوم ویروس، در حالی که سایر جنس‌ها منحصراً توسط PVهای حیوانی اشغال شده‌اند.
- گونه‌های میزبان مرتبط با هر جنس PV تمایل دارند که از نظر تکاملی ارتباط نزدیکی با هم داشته باشند.
- ویروس‌های پاپیلوماویروس با بیشترین اهمیت پزشکی، یعنی آن‌هایی که با سرطان‌های تناسلی و مخاطی مرتبط هستند، عضو جنس آلفا پاپیلوم ویروس هستند.
- بیشتر انواع ویروس آلفا پاپیلوم در درجه اول سطوح مخاطی تناسلی و غیرتناسلی و اندام تناسلی خارجی را آلوده می‌کنند.
- این گروه از ویروس‌های پاپیلوما اغلب به صورت کلی به عنوان انواع «مخاطی» شناخته می‌شوند.
- انواعی که با سرطان دهانه رحم مرتبط هستند و اغلب به عنوان انواع پرخطر شناخته می‌شوند، در گونه‌های ۵، ۶، ۷، ۹ و ۱۱ یافت می‌شوند.
- HPV16، نوعی که بیشتر در سرطان دهانه رحم یافت می‌شود، عضوی از گونه ۹ است، در حالی که HPV18، نوع بعدی که شایع‌ترین نوع مرتبط با سرطان است، عضوی از گونه ۷ است.
- HPV6، که باعث ایجاد اکثر زگیل‌های تناسلی پوستی می‌شود، عضوی از گونه ۱۰ است.
- برخلاف اکثر گونه‌های جنس آلفا پاپیلومای ویروس، اعضای گونه‌های ۴ آلفا پاپیلومای ویروس (HPV2، ۲۷ و ۵۷) در درجه اول برای پوست غیرتناسلی عفونی هستند.
- ویروس‌های بتا، گاما، مو و نو پاپیلوما ویروس همچنین پوست غیرتناسلی را آلوده می‌کنند.
- ویروس‌های پاپیلوماویروس بتا پاپیلوم شامل مواردی هستند که اغلب به دلیل ایجاد ضایعات، به عنوان ویروس‌های پاپیلوما اختصاصی در نظر گرفته می‌شوند و کارسینوم‌های سلول سنگفرشی پوستی، عمدتاً در بیماران مبتلا به ویروس پاپیلوماویروس، که یک حساسیت ژنتیکی به ضایعات گسترده غیرتناسلی HPV است، ایجاد می‌شوند.
- برخی از PVها، از جمله بسیاری از اعضای گونه‌های بتا و گاما، ممکن است به عنوان عوامل کامنسال رفتار کنند، زیرا اغلب از پوست طبیعی یا موهای کنده شده از انسان و حیوانات جدا می‌شوند.
- ویروس‌های PV در جنس دلتا پاپیلومای ویروس، که شامل BPV1 و سایر ویروس‌های PV در سم‌داران می‌شود، به جای پاپیلوم، باعث فیبروپاپیلوم می‌شوند.
- این آسیب‌شناسی متمایز ناشی از یک جزء فیبروبلاستیک پوستی تکثیرشونده در زیر بخش اپیتلیال ضایعه است، زیرا اعضای این جنس علاوه بر عفونت مولد اپیتلیوم پوشاننده، باعث ایجاد تغییر شکل غیرمولد فیبروبلاست‌ها نیز می‌شوند.

❖ ساختار ویریون :

❖ PVها ویروس‌های DNA کوچک، بدون پوشش و بیست‌وجهی هستند که در هسته سلول‌های اپیتلیال سنگفرشی تکثیر می‌شوند.

❖ ذرات PV تقریباً ۶۰ نانومتر قطر دارند.

❖ ذرات ویریون از یک مولکول واحد DNA حلقوی دو رشته‌ای با اندازه حدود ۸۰۰۰ جفت باز (bp) تشکیل شده‌اند که درون یک پوشش پروتئینی کروی یا کپسید قرار دارد که از دو پروتئین ویروسی، L1، پروتئین کپسید اصلی، و L2، پروتئین کپسید فرعی، تشکیل شده است.

❖ DNA تقریباً ۱۲٪ از وزن ویریون را تشکیل می‌دهد که چگالی آنها در کلرید سزیم ۱,۳۴ گرم در میلی‌لیتر را توجیه می‌کند.

❖ تجزیه و تحلیل ساختاری با استفاده از میکروسکوپ الکترونی کرایو (cryo-EM)و تکنیک‌های بازسازی تصویر سه‌بعدی نشان داد که این ویروس‌ها از ۷۲ کپسومر پنج‌تایی تشکیل شده‌اند که روی یک شبکه سطحی T = 7 قرار گرفته‌اند.

❖ کپسومرها از پنج مولکول L1 تشکیل شده‌اند که یک مولکول L2 حفره محوری را اشغال می‌کند.

❖ همانند کپسیدهای پولیوماویروس، کپسومرها در دو محیط وجود دارند، یکی قادر به برقراری ارتباط با شش همسایه است، همانطور که در ۶۰ کپسومر شش ظرفیتی مشاهده شده است و دیگری با ۵ همسایه در ۱۲ کپسومر رأسی پنج ظرفیتی.

❖ تجزیه و تحلیل پروتئین‌های موجود در ذره ویروس نشان داد که DNA ویروسی با هیستون‌های سلولی مرتبط شده و یک کمپلکس کروماتین مانند تشکیل می‌دهد.

❖ ذرات شبه ویروس (VLP)را می‌توان از PV های مختلف با بیان L1 به تنهایی با استفاده از سیستم‌های بیان پستانداران یا غیر پستانداران تولید کرد و این‌ها اساس واکسن بسیار موفق HPV هستند.

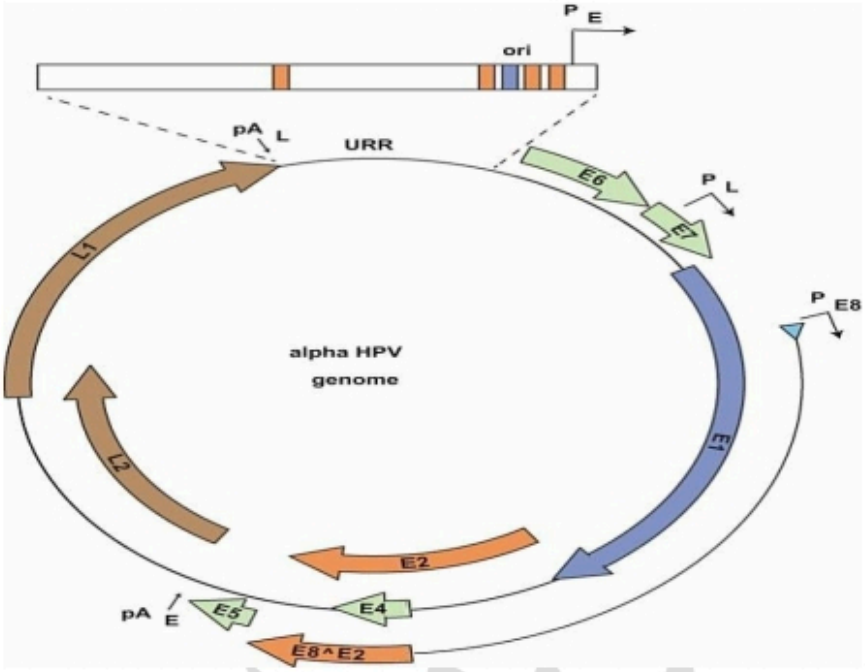
❖ مورفولوژی VLPهایی که فقط حاوی L1 هستند، در بازسازی‌های cryo-EM با وضوح پایین، مشابه ذرات ویروس سالم به نظر می‌رسد، اما بازسازی‌های نزدیک به اتمی، محل احتمالی پروتئین L2 را آشکار می‌کنند.

❖ ساختار یک VLP کوتاه شده T = 1 HPV16 L1 حاوی ۱۲ پنتامر با استفاده از کریستالوگرافی اشعه ایکس با وضوح ۳,۵ آنگستروم حل شده است.

❖ ساختار و سازماندهی ژنوم :

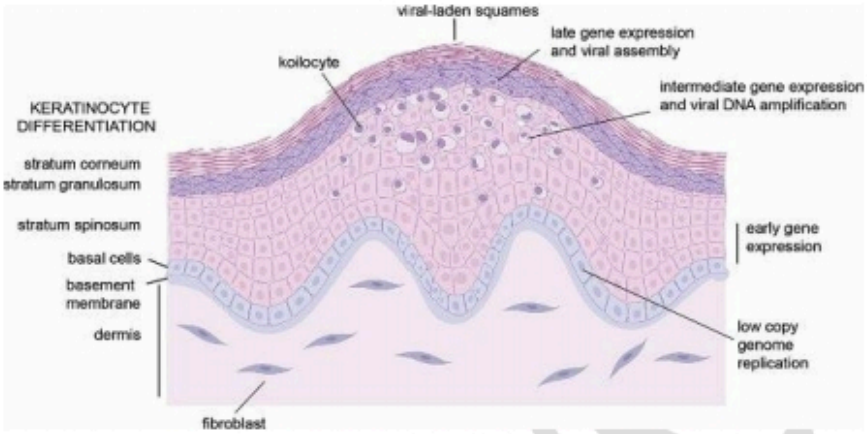
❖ تا به امروز، بیش از ۶۵۰ ژنوم پاپیلومای انسانی و حیوانی به طور کامل توالی‌یابی شده‌اند و سازماندهی کلی ژنومی هر یک بسیار مشابه است.

- هر ویروس حاوی یک ناحیه تنظیمی، تقریباً به اندازه یک کیلوباز، است که شامل مبدا تکثیر، تقویت‌کننده‌های رونویسی و عناصر سرکوبگر و پروموترها می‌شود.
- این ناحیه به طور متناوب ناحیه تنظیمی بالادستی (URR)، ناحیه کنترل طولانی (LCR)یا ناحیه غیر کدکننده (NCR)نامیده شده است.
- تمام ORF های ویروسی روی یک رشته قرار دارند که به عنوان الگویی برای رونویسی عمل می‌کند.
- همه ژنوم‌های PV چهار پروتئین اصلی را رمزگذاری می‌کنند؛ این پروتئین‌های تکثیر E1 و E2(که در ناحیه اولیه رمزگذاری می‌شوند) و پروتئین‌های کپسید L1 و L2 (که توسط ناحیه انتهایی رمزگذاری می‌شوند و فقط در سلول‌های آلوده تولید مثلی بیان می‌شوند) هستند.
- همچنین تقریباً توسط همه PVها کدگذاری می‌شوند، دو پروتئین فیوژن بیان‌شده از mRNAهای اولیه پیرایش‌شده.
- E8^E2 حاوی چند اسید آمینه است که توسط ORF E8(همپوشانی با E1) متصل به نیمه C-ترمینال پروتئین E2 کدگذاری شده‌اند.
- E1^E4 حاوی چند اسید آمینه است که توسط ORF E1 متصل به E4، ORF که با بخش مرکزی ORF E2 همپوشانی دارد، کدگذاری می‌شوند.
- سایر ژن‌های PV(E5، E6، E7) توسط همه PVها کدگذاری نمی‌شوند و احتمالاً تزئینات تکاملی هستند؛ این پروتئین‌ها به شرایط محیطی سلولی برای پایداری و تولید بهینه ویروس کمک می‌کنند.
- پروتئین‌های E5 پلی‌پپتیدهای کوتاه آبگریزی هستند که از ELR(ناحیه اولیه تا انتهایی) بین ORFهای E2 و L2 بیان می‌شوند.



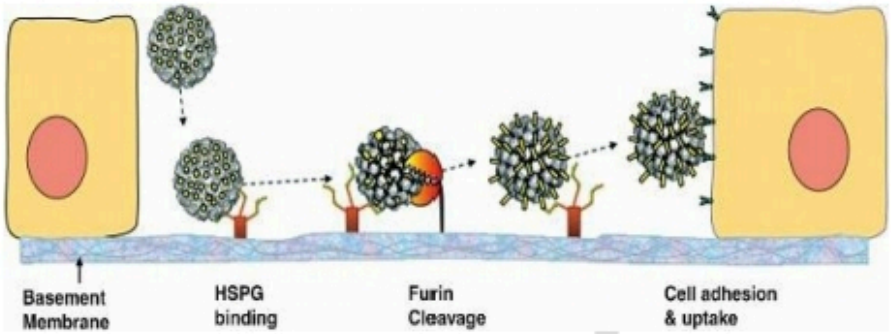
(نقشه ژنومی ویروس پاپیلومای انسانی آلفا پاپیلوم)

- نکته قابل توجه این است که در میان پنج جنس HPV، تنها HPVهای آلفا پاپیلوماویروس پروتئین‌های E5 را رمزگذاری می‌کنند.
- پروتئین‌های E5 که توسط PVهای مختلف کدگذاری می‌شوند، می‌توانند از نظر تکاملی نامرتبط باشند و گاهی اوقات بیش از یک E5 توسط این ناحیه کدگذاری می‌شود.
- با این حال، تعداد کمی از PVهای متنوع، پروتئینی شبیه به E5 آبگریز را کد می‌کنند که یا جایگزین پروتئین E6 می‌شود یا روی آن چاپ می‌شود.
- تکثیر ویروس :
- پاپیلوماوویروس‌ها بسیار اختصاصی گونه هستند و گرایش خاصی به سلول‌های اپیتلیال سنگفرشی دارند.
- عفونت مولد سلول‌ها توسط PVها را می‌توان به مراحل اولیه، میانی و انتهایی تقسیم کرد که با وضعیت تمایز سلول اپیتلیال مرتبط هستند.
- گرایش پاپیلوماویروس‌ها به سلول‌های اپیتلیال سنگفرشی با محدود کردن عملکردهای تکثیر ویروسی دیررس، مانند سنتز DNA ویروسی رویشی، تولید پروتئین‌های کپسید ویروسی و اسمبلی ویریون‌ها، به سلول‌های اپیتلیال تمایز یافته، نشان داده می‌شود.



(عفونت PV اپیتلیوم پوستی)

- سلول پایه تنها سلول در اپیتلیوم سنگفرشی است که قادر به تقسیم سلولی پایدار است.
- بنابراین، ویروس باید سلول پایه را آلوده کند تا یک عفونت طولانی مدت و پایدار ایجاد کند.
- تنها سطوح بسیار پایینی از DNA ویروسی در سلول‌های پایه یافت می‌شود، اما رونوشت‌های ویروسی شناسایی شده‌اند و حداقل برخی از پروتئین‌های اولیه ویروسی در سلول‌های پایه یافت می‌شوند.
- بیان ژن دیرهنگام، سنتز پروتئین‌های کپسید، سنتز DNA ویروسی رویشی و اسمبلی ویریون‌ها فقط در سلول‌های اپیتلیال سنگفرشی در حال تمایز تهایی رخ می‌دهد.
- اتصال، ورود و انتقال ویریون :
- همانطور که در بالا ذکر شد، عفونت پایدار ویروس پاپیلوم نیاز به عفونت سلول‌های لایه پایه اپیتلیوم دارد.
- برای دستیابی به عفونت انتخابی کراتینوسیت‌های پایه، ویریون‌ها ابتدا ترجیحاً به پروتئوگلیکان‌های هپاران سولفات (HSPGs)روی غشای پایه که در محل‌های آسیب اپیتلیال قرار دارند، متصل می‌شوند.
- این اتصال باعث ایجاد تغییر ساختاری در کپسید می‌شود که n ترمینال L2 را در معرض برش توسط فورین قرار می‌دهد.
- در یک مدل، برش باعث ایجاد یک تغییر ساختاری می‌شود که یک محل اتصال کپسید (احتمالاً روی سطح L1) را برای یک گیرنده ورودی سطح سلولی ثانویه، که در حال حاضر ناشناخته است، روی کراتینوسیت‌ها آشکار می‌کند.
- از طرف دیگر، ویریون‌های پوشیده شده با HSPGها و فاکتورهای رشد با گیرنده‌های فاکتور رشد تعامل دارند و این برای ورود به سلول و سیگنال‌دهی کراتینوسیت‌ها ضروری است.



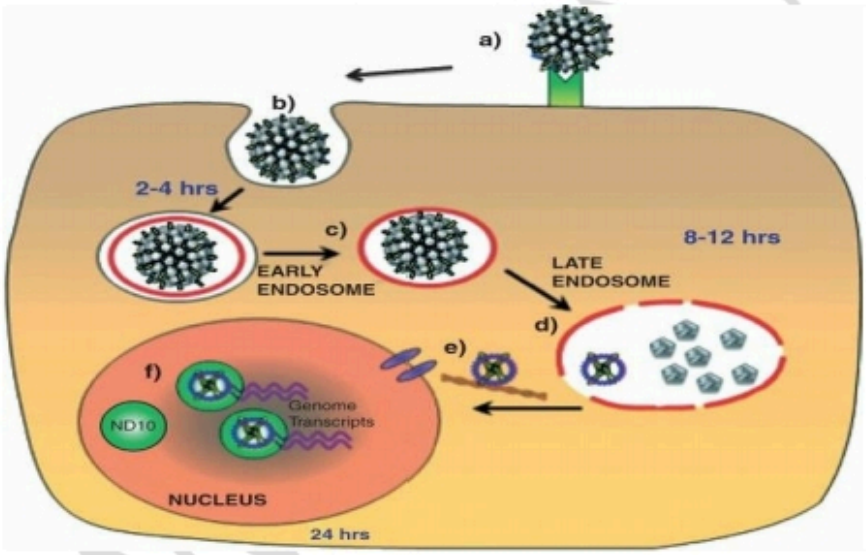
- ویریون ابتدا به HSPG های روی غشای پایه که پس از تخریب در معرض دید قرار گرفته‌اند، متصل می‌شود.
- این امر باعث ایجاد یک تغییر ساختاری می‌شود که جایگاهی را روی L2 که مستعد برش پروپروتئین کانورتاز (فورین یا PC5/6) است، در معرض دید قرار می‌دهد.
- پس از برش L2، یک اپی‌توپ خنثی‌کننده L2 در معرض دید قرار می‌گیرد و ناحیه‌ای از L1 که قبلاً در معرض دید قرار نگرفته بود، به یک گیرنده ثانویه ناشناخته در لبه مهاجم سلول‌های اپیتلیال متصل می‌شود.
- ویریون‌ها از طریق اندوسیتوز وارد سلول می‌شوند و در ابتدا تصور می‌شد که pH پایین در مسیر اندوزومی باعث جداسازی کپسید می‌شود.
- با این حال، یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که پروتئین L2 متصل به کپسید، تغییرات ساختاری بیشتری را متحمل می‌شود و در سراسر غشای اندوزومی جابجا می‌شود و در نتیجه ویریون‌های سالم محصور در وزیکول‌های غشایی ایجاد می‌شوند.
- بخش سیتوپلاسمیِ در معرضِ L2 با کمپلکس رترومر تعامل می‌کند تا وزیکول‌های حاوی ویروس را به شبکه ترانس گلژی (TGN)منتقل کند.
- ورود وزیکول‌های حاوی HPV به هسته، به جای انتقال فعال از طریق منافذ هسته‌ای، نیاز به تجزیه پوشش هسته‌ای در طول میتوز دارد.
- جای تعجب نیست که ویروس‌ها با این عوامل سرکوبگر مقابله می‌کنند و به همین ترتیب HPV L2 سرکوبگرهای Sp100 را از PML-NBها جدا می‌کند.

❖ رونویسی ویروسی :

❖ رونویسی PV حیوانی به طور گسترده در سیستم‌های مختلف مانند بافت زگیل گاوی آلوده به BPV1، سلول‌های جوندگان آلوده به BPV1، بافت زگیل آلوده به MmuPV1 و ضایعات ناشی از SfPV1 در خرگوش‌های دم‌پنبه‌ای مورد مطالعه قرار گرفته است.

❖ رونوشت‌های ویروسی همچنین در HPVهای مو پاپیلوماویروس (HPV1)و HPVهای بتا پاپیلوماویروس (HPV5 و ۸) نقشه‌برداری شده‌اند.

❖ با این حال، بهترین مطالعات روی HPVهای آلفا پاپیلومای ویروس مرتبط با ضایعات دستگاه تناسلی مانند HPV11، HPV16، HPV18 و HPV31 انجام شده است.



(فرآیند عفونی پس از اتصال به سلول)

❖ پس از اتصال به گیرنده سطح سلول (الف)، ویروس از طریق مسیر اندوسیتی (ب) وارد سلول می‌شود و ظرف ۴ ساعت در اندوزوم اولیه مستقر می‌شود.

❖ (ج). تا ۱۲ ساعت، ویروس در اندوزوم انتهایی پوشش خود را از دست می‌دهد و ژنوم ویروسی که با L2 کمپلکس شده است، آزاد می‌شود.

❖ (د). کمپلکس L2 ژنوم از طریق سیتوپلاسم، شاید از طریق میکروتوبول‌ها، عبور می‌کند و ظرف ۲۴ ساعت وارد هسته می‌شود.

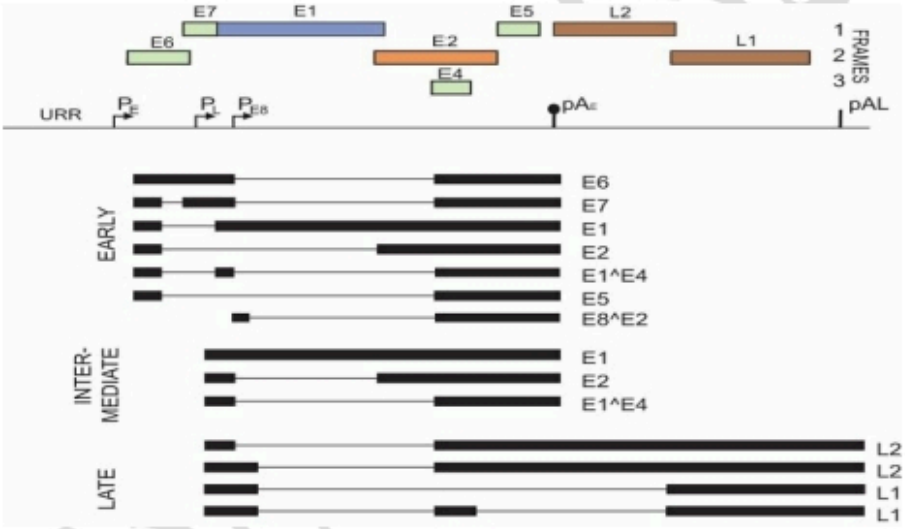
❖ (ه). پس از ورود به هسته، این کمپلکس با ND10 هم‌مکانی پیدا می‌کند و رونویسی ژنوم ویروسی آغاز می‌شود.

❖ RNAها و پروموترهای ویروسی :

❖ رونویسی ویروس پاپیلوما به دلیل وجود پروموترهای متعدد، الگوهای پیرایش متناوب و چندگانه (alternate and multiple splice) و سنتز زمانی گونه‌های مختلف mRNA در سلول‌های تمایز یافته پیچیده است.

❖ در HPV های انکوژنیک آلفا پاپیلومای ویروس، رونویسی در مراحل اولیه، میانی و پایانی رخ می‌دهد که هر کدام به مرحله تمایز کراتینوسیت میزبان بستگی دارد.

❖ رونویسی اولیه در لایه‌های پایینی پاپیلوما رخ می‌دهد، رونویسی میانی همزمان با همانندسازی DNA تولیدی است و رونویسی دیرهنگام پروتئین‌های کپسید را تولید می‌کند.



(نقشه رونویسی یک آلفا پاپیلوما ویروس سرطانزا)

❖ ژنوم‌های سرطان‌زای ویروس HPV آلفاپاپیلومای انسانی شامل سه پروموتر، PE(اولیه)، PE8 (بیان‌کننده‌ی سرکوبگر E8^E2) و PL(تأخیری) و همچنین دو جایگاه پلی‌آدنیلاسیون، AE(اولیه) و AL(تأخیری) هستند.

❖ رونوشت‌های اولیه‌ی چندگانه‌ی پیوند متناوب از PE شروع می‌شوند و در A E خاتمه می‌یابند؛ این رونوشت‌ها E6 و E7 و همچنین سایر محصولات ژنی اولیه را بیان می‌کنند.

❖ PE بلافاصله پس از عفونت فعال است در حالی که فعالیت PE8 برای چند روز به تأخیر می‌افتد، که نشان می‌دهد بیان E8^E2 ممکن است برای حفظ رونویسی اولیه در سطح پایین مهم باشد.

- در لایه‌های میانی یک پاپیلوما، پروموتر انتهایی، PL، فعال می‌شود اما همچنان از جایگاه پلی‌آدنیلاسیون اولیه استفاده می‌کند.
- این امر مجموعه‌ای از رونوشت‌های میانی را تولید می‌کند که سطوح بالایی از E1، E2 و E4 را برای تقویت ژنوم ویروسی بیان می‌کنند.
- در مراحل بعدی تمایز، پروموتر انتهایی mRNAهایی را رونویسی می‌کند که از جایگاه پلی‌آدنیلاسیون انتهایی استفاده می‌کنند و پروتئین‌های کپسید L1 و L2 را رمزگذاری می‌کنند.
- تفاوت مهمی در ساختار و بیان mRNAهای E6 و E7 که توسط انواع HPV(پرخطر) و «کم‌خطر» آلفاپاپیلومای ویروس HPV کدگذاری می‌شوند، وجود دارد.
- HPV های پرخطر، مانند HPV16 و HPV18، از یک پروموتر واحد برای سنتز mRNA های متناوباً پیرایش شده که پروتئین های E6 یا *E6و E7 را بیان می کنند، استفاده می کنند.
- mRNA کدکننده E6 قادر به سنتز E7 نیست زیرا فاصله کافی برای شروع مجدد ترجمه وجود ندارد.
- mRNAی *E6پیرایش‌شده، یک کدون توقف را معرفی می‌کند که امکان شروع مجدد و ترجمه‌ی ORF E7 را فراهم می‌کند.
- در مقابل، ژن‌های E6 و E7 در HPVهای کم‌خطر مانند HPV6 و HPV11 توسط دو پروموتر مستقل بیان می‌شوند.
- تنظیم رونویسی (Cis Elements) :
- URR(که با نام LCR یا NCR نیز شناخته می‌شود) در PVها حاوی عناصر تقویت‌کننده‌ای است که به عوامل سلولی و همچنین تنظیم‌کننده‌های رونویسی کدگذاری شده توسط ویروس پاسخ می‌دهند.
- هر URR ویروسی حاوی عناصر تقویت‌کننده ساختاری است که ویژگی نوع بافت یا سلول را تعیین می‌کنند.
- این عناصر تقویت‌کننده‌ی ساختاری نقش مهمی در بیان اولیه‌ی ژن‌های ویروسی پس از عفونت ویروسی دارند و همچنین ممکن است برای گرایش بافتی و حفظ نهفتگی ویروسی مهم باشند.
- تعدادی از جایگاه‌های اتصال فاکتور رونویسی در URR های چندین PV، مانند AP1، SP1، Oct-1 و YY1 شناسایی شده‌اند.
- علاوه بر جایگاه‌های اتصال برای فاکتورهای رونویسی سلولی، URR حاوی جایگاه‌های اتصال برای پروتئین‌های E2 کدگذاری شده توسط ویروس و همچنین محل شروع همانندسازی DNA است که حاوی جایگاه‌های اتصال برای پروتئین‌های E1 و E2 می‌باشد.

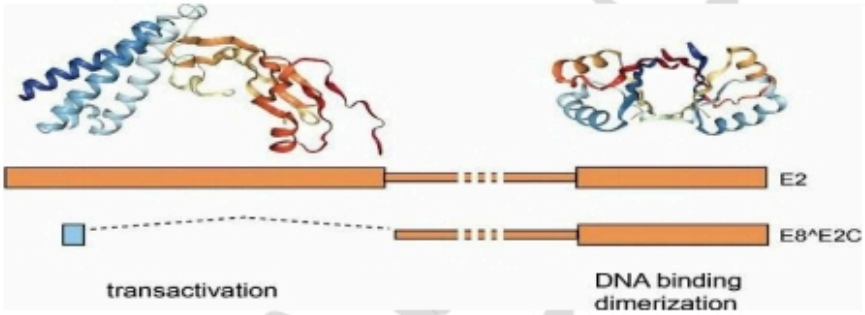
❖ پروتئین‌های تنظیمی E2 :

❖ پروتئین‌های E2 ویروس پاپیلوما، رونویسی ویروسی و همانندسازی DNA را تنظیم کرده و از نگهداری طولانی‌مدت پلاسمید پشتیبانی می‌کنند.

❖ E2 ابتدا به عنوان یک فعال‌کننده رونویسی توصیف شد که قادر به فعال کردن رونویسی ویروسی از طریق عناصر پاسخ‌دهنده به E2 واقع در ژنوم ویروسی است.

❖ تمام پروتئین‌های E2 حاوی دو دومین حفاظت‌شده هستند: یک دمین فعال‌سازی -Nترمینال و یک دمین اتصال و دیمریزاسیون DNA مختص توالی C ترمینال.

❖ پروتئین‌های دیمری E2 به توالی اجماع ACCN6GGT متصل می‌شوند و رونویسی از پروموترهای حاوی جایگاه‌های اتصال E2 را تنظیم می‌کنند.



(ساختار پروتئین‌هایE2)

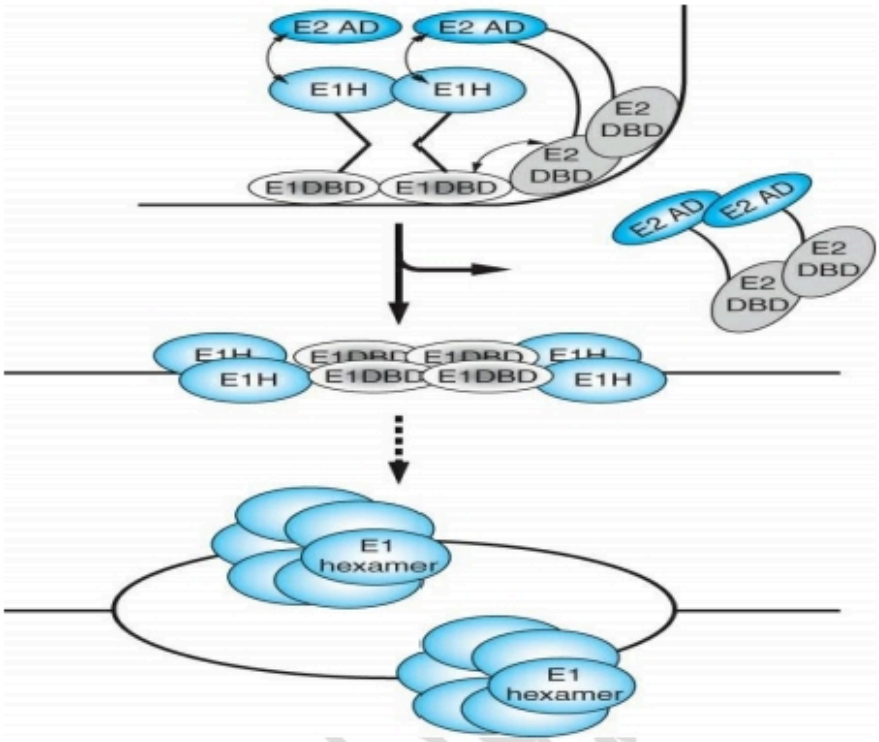
❖ علاوه بر پروتئین E2 با طول کامل، همه PVها یک پروتئین سرکوبگر کوتاه‌تر E2 به نام E8^E2 را رمزگذاری می‌کنند.

❖ E8^E2 شامل چند اسید آمینه است که توسط ORF E8(با E1 همپوشانی دارد) که به دمین لولا و -Cترمینال E2 متصل شده است، کدگذاری می‌شوند.

❖ این پروتئین‌ها با رقابت برای جایگاه‌های اتصال DNA و با تشکیل هترودایمرهای غیرفعال با پروتئین فعال‌کننده‌ی کامل، هم در عملکردهای تنظیمی همانندسازی و هم در عملکردهای تنظیمی رونویسی اختلال ایجاد می‌کنند.

❖ عملکردهای سرکوبگر E8^E2 برای حفظ همانندسازی و رونویسی DNA در سطح پایین مهم هستند، زیرا ویروس‌هایی که برای حذف بیان E8^E2 جهش یافته‌اند، خود به خود با تعداد کپی بالا تکثیر می‌شوند و سطوح بالایی از DNA ویروسی را سنتز می‌کنند.

❖ برخی از PVها، مانند BPV1، دو پروتئین سرکوبگر E2، E2-TR و E8^E2 را کد می‌کنند.



(مسیر پیشنهادی برای اسمبلی یک کمپلکس با قابلیت شروع در مبدا BPV همانندسازیDNA)

- پروتئین‌های E2 با طول کامل، رونویسی ویروسی را هم فعال و هم سرکوب می‌کنند و این به موقعیت جایگاه‌های اتصال DNA هم‌ریشه نسبت به سایر عناصر پروموتر و افزاینده بستگی دارد.
- در HPV های پرخطر Alphapapillomavirus، چهار جایگاه اتصال E2 در URR وجود دارد که واسطه این تنظیم هستند.
- اتصال آلفاپاپیلومای ویروس HPV E2 به جایگاه‌های اتصال - مجاور پروموتر اصلی اولیه - منجر به کاهش بیان آن می‌شود.
- نکته قابل توجه این است که این سرکوب نیازمند عواملی است که با دمین فعال‌سازی ترانس پروتئین E2 با طول کامل، مانند پروتئین Brd4، و همچنین هیستون دمتیلاز SMCX و اجزای کمپلکس TIP60 از جمله EP400، تعامل داشته باشند.
- برهمکنش E2 با Brd4 همچنین برای عملکرد فعال‌سازی رونویسی همه پروتئین‌های PV E2 مورد نیاز است.

- Brd4 عضوی از خانواده BET است، پروتئین‌هایی حاوی دو برومودومین و یک دمین خارج انتهایی (ET)؛ برومودومین‌ها به لیزین‌های استیله شده در هیستون‌ها متصل می‌شوند و شروع و طویل شدن رونویسی را تنظیم می‌کنند.
- دو باقیمانده اسید آمینه بسیار حفاظت‌شده در دمین فعال‌سازی انتقالی E2 با Brd4 تعامل دارند و برای فعال‌سازی انتقالی E2 مورد نیاز هستند.
- علاوه بر نقش آن به عنوان تنظیم‌کننده رونویسی، E2 نقش‌های حیاتی در شروع همانندسازی DNA ویروسی و حفظ طولانی‌مدت ژنوم‌های ویروسی در سلول‌های همانندساز توسط خارج کروموزومی دارد.
- پروموتر انتهایی (واقع در ORF E7 در HPV های پرخطر Alphapapillomavirus) در سلول‌های در حال تمایز اولیه فعال می‌شود تا رونوشت‌هایی تولید کند که سطوح بالایی از E1^E4 و پروتئین‌های تکثیر E1 و E2 را بیان می‌کنند.
- پروموتر انتهایی توسط فعال‌کننده‌ها و سرکوب‌کننده‌های سلولی تنظیم می‌شود که در طول تمایز کراتینوسیت‌ها تعدیل می‌شوند.
- فاکتورهای طویل‌سازی رونویسی مانند Brd4 تنظیم بیشتر پروموتر انتهایی را فراهم می‌کنند.
- مینی‌کروموزوم ویروسی حاوی یک حلقه کروماتین است که توسط CTCF و YY1 واسطه‌گری می‌شود و فعالیت تقویت‌کننده ویروسی را سرکوب می‌کند.
- فعال شدن رونویسی ویروسی انتهایی در کراتینوسیت‌های تمایز یافته نهایی برای بیان mRNA کدکننده پروتئین‌های کپسید رخ می‌دهد.
- در واقع، تنظیم بازخوانی جایگاه پلی‌آدنیلاسیون اولیه، تغییر اصلی از بیان ژن اولیه به ثانویه را تشکیل می‌دهد.
- mRNA های حقیقی دیررس در PL آغاز می‌شوند و در محل پلی‌آدنیلاسیون دیررس، AL، خاتمه می‌یابند.
- mRNA های HPV در مراحل پایانی حاوی عناصر تنظیمی منفی هستند که پایداری mRNA را کاهش داده و پردازش RNA را در سلول‌های تمایز نیافته مهار می‌کنند، و تمایز کراتینوسیت‌ها سطح پروتئین‌های سرکوبگر متصل به این عناصر را کاهش می‌دهد.
- اسمبلی و آزادسازی ویریون :
- اسمبلی ویریون در هسته کراتینوسیت‌های تمایز یافته نهایی پس از تکثیر ژنوم رویشی ویروس و بیان پروتئین‌های کپسید انجام می‌شود.
- در شرایط آزمایشگاهی (in vitro)، پروتئین L1 می‌تواند خود را به VLPها تبدیل کند، اما L2 بسته‌بندی DNA ویروسی را افزایش می‌دهد.

- ژنوم ویروسی نیازی به سیگنال بسته‌بندی اختصاصی توالی ندارد و با هیستون‌های میزبان در یک مینی‌کروموزوم کروماتینیزه اسمبلی می‌شود.
- PVها سیتولیتیک نیستند و ویریون‌ها به صورت پوسته‌هایی که از سطح اپیتلیوم جدا می‌شوند، آزاد می‌شوند.
- فروپاشی رشته‌های سیتوکراتین با واسطه E4 در این سلول‌های تمایز یافته نهایی ممکن است به آزادسازی ویریون کمک کند.
- همانندسازی DNA ویروسی :
- چرخه زندگی PV وابسته به تمایز، نیازمند حالت‌های مختلف همانندسازی DNA ویروسی در مراحل مختلف است.
- پس از عفونت کراتینوسیت پایه، تکثیر محدودی از ژنوم ویروسی وجود دارد که سپس به عنوان یک پلاسمید پایدار و با کپی کم تثبیت می‌شود.
- ژنوم‌های ویروسی در سلول‌های در حال تقسیم، تعداد کپی ثابتی دارند و به طور متوسط یک بار در هر چرخه سلولی در طول فاز S، همزمان با تکثیر DNA میزبان، تکثیر می‌شوند.
- این امر عفونت پایدار در سلول‌های پایه اپیدرم را تضمین می‌کند.
- تکثیر DNA رویشی در سلول‌های تمایز یافته‌تر اپیتلیوم آلوده رخ می‌دهد.
- بنابراین، ویروس پاسخ آسیب DNA را فعال می‌کند و از ماشین‌آلات ترمیم DNA برای پشتیبانی از سنتز DNA ویروسی رویشی(vegetative) استفاده می‌کند که ژنوم‌ها را برای بسته‌بندی در ویریون‌های حاصل تولید می‌کند.
- منشأ همانندسازی DNA :
- همانندسازی DNA ویروس پاپیلوما نیاز به منشأ همانندسازی DNA در سیس و پروتئین‌های ویروسی E1 و E2 در ترانس دارد.
- حداقل مبدأ همانندسازی DNA شامل یک ناحیه غنی از A/T، یک جایگاه اتصال E1 و یک جایگاه اتصال E2 است.
- E1 یک هلیکاز وابسته به ATP است که به DNA در محل همانندسازی متصل شده و آن را از هم باز می‌کند.
- E2 یک حامل هلیکاز است که به E1 متصل می‌شود و اتصال کمپلکس E1-E2 به مبدأ همانندسازی را تسهیل می‌کند.

❖ پروتئین E1 :

❖ پروتئین E1 در بین PVها به خوبی حفظ شده است و یک هلیکاز وابسته به ATP و متصل به مبدا است.

❖ E1 شامل چهار دمین است: یک دمین تنظیمی Nترمینال، یک دمین اتصال به DNA مبدا، یک دمین الیگومریزاسیون، و یک دمین هلیکاز/ATPase و یک دم -Cترمینال.

❖ E1 با میل ترکیبی ضعیفی به جایگاه هم‌ریشه خود در مبدأ متصل می‌شود؛ با این حال، این اتصال از طریق برهمکنش آن با E2 که به موتیف‌های متصل‌شونده به DNA مجاور متصل می‌شود، تقویت می‌شود.

❖ علاوه بر تعامل با E2، نشان داده شده است که E1 به تعدادی از پروتئین‌های سلولی مانند پروتئین همانندسازی A (RPA)، DNA پلیمراز α ،پریماز و DNA توپوایزومرازI متصل می‌شود و از این طریق ماشین شروع همانندسازی DNA سلولی را به مبدا همانندسازی ویروسی متصل می‌کند.

❖ پس از اتصال کمپلکس E1/E2 به مبدأ، E2 جابجا می‌شود و E1 در نهایت یک ساختار هگزامری دوگانه تشکیل می‌دهد که به صورت دو طرفه DNA را از هم باز می‌کند.

❖ دمین N ترمینال حاوی عناصر رفت و آمد هسته-سیتوپلاسمی است که توسط فسفوریلاسیون تنظیم می‌شوند تا اطمینان حاصل شود که E1 به صورت وابسته به چرخه سلولی در هسته قرار می‌گیرد.

❖ عملکردهای تکثیر پروتئین E2 :

❖ E2 به عنوان یک عامل کمکی عمل می‌کند که اسمبل کمپلکس پیش آغازین را در مبدا تقویت می‌کند، اما خود E2 هیچ نقش ذاتی در تکثیر DNA ویروسی ندارد.

❖ E2 به طور مشترک با E1 به محل تکثیر متصل می‌شود و با بسیاری از عوامل سلولی که می‌توانند تکثیر DNA ویروسی را پشتیبانی و ارتقا دهند، تعامل دارد.

❖ همانندسازی حفظ پلاسمید (Plasmid Maintenance Replication) :

❖ E2 با پشتیبانی از حفظ طولانی مدت ژنوم‌های ویروسی خارج کروموزومی، نقش مهمی در همانندسازی DNA ویروسی ایفا می‌کند.

❖ این اولین بار برای BPV1 تعریف شد، جایی که نشان داده شد که "حفظ ژنوم علاوه بر مبدا همانندسازی، به یک عنصر حفظ مینی کروموزوم از URR حاوی چندین جایگاه اتصال E2 نیاز دارد.

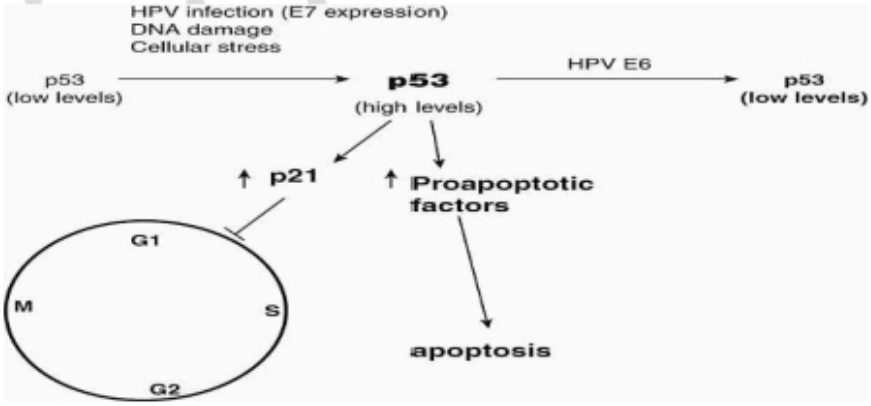
❖ هم پروتئین E2 و هم ژنوم‌های ویروسی در ارتباط با کروموزوم‌های میتوزی میزبان مشاهده می‌شوند که منجر به مدلی می‌شود که E2 با تعامل همزمان با کروماتین میتوزی متراکم و ژنوم‌های ویروسی، جداسازی ژنوم ویروسی را تسهیل می‌کند و در نتیجه تضمین می‌کند که ژنوم‌های ویروسی هنگام بازسازی در طول تلوفاز، درون پوشش هسته‌ای قرار دارند.

- پروتئین سلولی Brd4 واسطه ارتباط BPV1 E2 با کروموزوم‌های میتوزی است.
- دمین TA مربوط به BPV1 E2 با کروموزوم‌های میتوزی مرتبط است و جهش‌هایی که اتصال Brd4 را لغو می‌کنند، اتصال E2 و ژنوم‌های ویروسی را نیز مختل می‌کنند.
- Brd4 همچنین ممکن است عامل اتصال برخی دیگر از PVها باشد.
- اتصال E2 به Brd4 در بین تمام پاپیلوماویروس‌ها حفظ شده است و نقش مهمی در فعالیت رونویسی E2 ایفا می‌کند.
- احتمالاً عوامل سلولی دیگری نیز در اتصال E2 به کروموزوم‌های میتوزی و حفظ ژنوم PV نقش دارند.
- همچنین، پروتئین‌های E2 برخی از انواع HPV آلفاپاپیلومای ویروس در ارتباط با دوک میتوزی به جای کروموزوم‌ها مشاهده شده‌اند.
- در نهایت، برخی از پروتئین‌های E2 به جایگاه‌های DNA ریبوزومی روی بازوی کوتاه کروموزوم‌های آکروسنتریک متصل می‌شوند.
- همانندسازی DNA ویروسی رویشی(Vegetative Viral DNA Replication) :
- همانندسازی رویشی ویروس پاپیلوما فقط در کراتینوسیت‌های آلوده‌ی تمایز یافته‌ی نهایی رخ می‌دهد و ژنوم‌های حاصل را تولید می‌کند که قرار است در ویریون‌ها بسته‌بندی شوند.
- بنابراین، ویروس سطوح بالایی از E1 و E2 را بیان می‌کند و یک پاسخ آسیب DNA را القا می‌کند که فاکتورهای تکثیر و ترمیم متعددی را به کانون‌های تکثیر ویروسی در هسته سلول‌های آلوده جذب می‌کند.
- شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد همانندسازی در اواخر عفونت از حالت تتای دوطرفه به حالت دایره‌ای غلتان(rolling circle) یا حالت همانندسازی نوترکیبی-جهت‌دار تغییر می‌کند.
- BPV1 E5 :
- ژن E5 ژن اصلی تغییر شکل دهنده BPV1 در سلول‌های تغییر شکل یافته است.
- E5 یک پروتئین غشایی کوچک و یکپارچه را کد می‌کند که برای تبدیل برخی از سلول‌های جوندگان تثبیت‌شده در کشت کافی است.
- E5 در میان گروه پاپیلوماویروس‌هایی که فیبروپاپیلوماها را در میزبان طبیعی خود القا می‌کنند و توانایی القای تومورهای فیبروبلاستیک در همسترها را دارند، بسیار محافظت‌شده است.
- اعتقاد بر این است که ژن E5 مسئول تکثیر فیبروبلاست‌های پوستی در فیبروپاپیلوماها است.
- اولین شواهدی که نشان می‌داد BPV1 E5 می‌تواند گیرنده‌های فاکتور رشد را فعال کند، از آزمایش‌هایی حاصل شد که نشان می‌داد E5 می‌تواند با گیرنده EGF یا گیرنده CSF1 که به صورت خارجی وارد شده‌اند، در تبدیل سلول‌های NIH3T3 همکاری کند.

- مطالعات بعدی، گیرنده بتا برای فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF)را به عنوان هدف درون‌زا برای پروتئین BPV1 E5 در فیبروبلاست‌ها معرفی کردند.
- E5 گیرنده PDGF β را فعال می‌کند و سلول‌ها را به شیوه‌ای مستقل از لیگاند تبدیل می‌کند.
- BPV1 E6 :
- ژن‌های BPV1 E6 و E7 همچنین پروتئین‌هایی با فعالیت‌های تبدیل‌کننده را رمزگذاری می‌کنند.
- در سلول‌های موش، فنوتیپ کامل تبدیل‌شده نیازمند بیان ژن‌های E6 و E7 و همچنین E5 است.
- ژن‌های E6 و E7 همه پاپیلوماویروس‌ها، پروتئین‌هایی با موتیف‌های ساختاری حفظ‌شده را کدگذاری می‌کنند.
- هیچ فعالیت آنزیمی ذاتی برای BPV1 E6 شناسایی نشده است و مانند پروتئین‌های انکوژنیک HPV E6، احتمالاً از طریق اتصال به اهداف سلولی عمل می‌کند.
- پروتئین‌های BPV1 و همچنین پروتئین‌های E6 ویروس HPV بتاپاپیلومای انسانی، فعال‌سازی رونویسی Notch را سرکوب می‌کنند و این سرکوب به تعامل با MAML1 وابسته است.
- علاوه بر این، سطح بیان ژن‌های هدف درون‌زا Notch توسط پروتئین‌های E6 که در تمایز کراتینوسیت‌ها تداخل ایجاد می‌کنند، سرکوب می‌شود.
- BPV1 E7 :
- ژن E7 یک پروتئین متصل شونده به روی با ۱۲۷ اسید آمینه را کد می‌کند که فعالیت‌های تبدیلی سایر انکوژن‌های BPV1 را تقویت می‌کند.
- BPV1 E7 به خودی خود باعث تشکیل کانون یا استقلال از لنگرگاه نمی‌شود، اما فعالیت تبدیل BPV1 E5 و BPV1 E6 را افزایش می‌دهد.
- وقتی BPV1 E7 با E5 یا E6 بیان می‌شود، با این انکوژن‌ها هم‌افزایی می‌کند تا راندمان تبدیل را چهار تا ده برابر افزایش دهد.
- برخلاف پروتئین‌های HPV E7، پروتئین BPV1 E7 حاوی موتیف LxCxE برای اتصال به محصول ژن سرکوبگر تومور رتینوبلاستوما (pRB)نیست و ویژگی اتصال و غیرفعال‌سازی pRB را با پروتئین‌های HPV E7 به اشتراک نمی‌گذارد.
- BPV1 E7 به لیگاز E3 با قاعده N-end به نام UBR4 متصل می‌شود و متعاقباً اتصال E7 به UBR4 به عنوان یکی از ویژگی‌های تمام HPVهای انسانی نشان داده شده است.
- برای BPV1، برهمکنش بین UBR4 و E7 با توانایی E7 در افزایش تبدیل با واسطه E6 مرتبط است.
- پروتئین BPV1 E7، مشابه پروتئین‌های HPV E7، به پروتئین تیروزین فسفاتاز غیرگیرنده‌ای PTPN14 نیز متصل می‌شود.

- مشابه پروتئین‌های HPV E7، پروتئین BPV1 E7 باعث تخریب PTPN14 می‌شود، فرآیندی که توسط UBR-4 واسطه‌گری می‌شود.
- جاودانگی و تبدیل HPV :
- ژنوم‌های HPV16 و HPV18 در القای تبدیل سلول‌های تثبیت‌شده جوندگان کارآمد نیستند؛ با این حال، سنجش‌های جاودانگی با استفاده از سلول‌های اولیه جوندگان، فیبروبلاست اولیه انسانی و/یا کراتینوسیت‌های اولیه انسانی، سنجش‌هایی را برای مطالعه عملکردهای جاودانگی/تبدیل آنها فراهم کرده‌اند.
- در چنین سنجش‌هایی، HPVهای پرخطر، مانند HPV16 و HPV18، برای جاودانگی یا تغییر شکل مثبت هستند، در حالی که ویروس‌های کم‌خطر، مانند HPV6 و HPV11، این ویژگی را ندارند.
- این سنجش‌ها امکان نقشه‌برداری از E6 و E7 را به عنوان انکوژن‌های ویروسی برای انواع پرخطر HPV فراهم کردند.
- HPV E6 :
- پروتئین‌های HPV E6 تقریباً ۱۵۰ اسید آمینه اندازه دارند و حاوی چهار موتیف Cys-X-X-Cys هستند که در اتصال به روی نقش دارند.
- اولین فعالیت تبدیلی شناسایی شده برای پروتئین‌های پرخطر HPV E6 از جنس آلفا (مانند HPVهای ۱۶ و ۱۸) توانایی تکمیل E7 در نامیراسازی کراتینوسیت‌های انسانی بود.
- این فعالیت حداقل تا حدی با توانایی آن در کمپلکس کردن p53 توضیح داده می‌شود، خاصیتی که پروتئین‌های HPV E6 از جنس آلفای کم‌خطر ندارند.
- سطح پروتئین p53 عموماً در رده‌های سلولی کارسینومای مثبت HPV و در سلول‌هایی که توسط انکوپروتئین‌های HPV نامیرا شده‌اند، بسیار پایین است، زیرا پروتئین‌های پرخطر HPV E6 تخریب وابسته به یوبیکوئیتین p53 را افزایش می‌دهند.
- در واقع، نیمه عمر p53 در سلول‌های بیان‌کننده E6 به طور چشمگیری کاهش می‌یابد و E6 پاسخ p53 را هنگامی که سلول‌ها با عوامل ژنوتوکسیک مواجه می‌شوند، کاهش می‌دهد.
- در هدف قرار دادن p53، پروتئین‌های پرخطر HPV E6 آسیب DNA و سیگنال‌های مرگ سلولی با واسطه انکوژن را مهار می‌کنند.
- HPV16 E6 با تشکیل کمپلکس با لیگاز پروتئین-یوبی‌کوئیتین سلولی E6AP، تخریب p53 را القا می‌کند، که سپس قادر به اتصال و یوبیکوئیتیله کردن p53 است.
- E6AP عضو بنیانگذار دسته‌ای از لیگازهای پروتئین-یوبی‌کوئیتین به نام پروتئین‌های HECT E3 است که مستقیماً یوبی‌کوئیتین را به سوبستراهای خود منتقل می‌کنند.

- دمین کاتالیزوری پروتئین‌های HECT یک ناحیه حفاظت‌شده ۳۵۰ اسید آمینه‌ای است که توسط همولوژی آن با انتهای کربوکسی E6AP (HECT) تعریف می‌شود.
- دمین HECT به آنزیم‌های خاص E2 متصل می‌شود و حاوی یک باقیمانده سیستئین در جایگاه فعال است که با یوبیکوئیتین پیوند تیولستر تشکیل می‌دهد.
- سطح p53 در سلول‌های نامیرا شده E6 یا در سلول‌های سرطان دهانه رحم HPV مثبت، به طور متوسط، دو تا سه برابر کمتر از سلول‌های اولیه است.
- بیان پروتئین‌های پرخطر E7 و تعامل آنها با خانواده پروتئین‌های pRB باعث ایجاد استرس تکثیر می‌شود که منجر به افزایش سطح پروتئین p53 در سلول‌ها می‌شود، که به نوبه خود بیان ژن‌های توقف چرخه سلولی و ژن‌های پیش‌آموخته را از نظر رونویسی فعال می‌کند.
- E7 همچنین سیگنالی ایجاد می‌کند که با افزایش بیان RNA طویل غیرکدکننده DINO، سطح p53 را افزایش می‌دهد.
- سطوح بالاتر p53 می‌تواند منجر به توقف رشد G1 یا آپوپتوز شود، به عنوان بخشی از مکانیسم دفاعی سلولی که امکان ترمیم آسیب DNA را قبل از شروع دور جدید تکثیر DNA یا مرگ سلولی فراهم می‌کند.
- E6AP معمولاً پایداری پروتئین p53 را در سلول‌های غیر بیان‌کننده E6 تنظیم نمی‌کند.
- Mdm2 لیگاز اصلی یوبیکوئیتین E3 است که مسئول تخریب p53 در غیاب E6 می‌باشد.
- پروتئین E6AP توسط ژن UBE3A که در ناحیه‌ای نقش‌گذاری شده روی کروموزوم ۱۵q11-q13 قرار دارد، کدگذاری می‌شود و با سندرم آنجلمن، یک اختلال نوروژنتیکی که با عقب‌ماندگی ذهنی شدید، آتاکسی، از دست دادن گفتار، تشنج و سایر ناهنجاری‌ها مشخص می‌شود، مرتبط دانسته شده است.



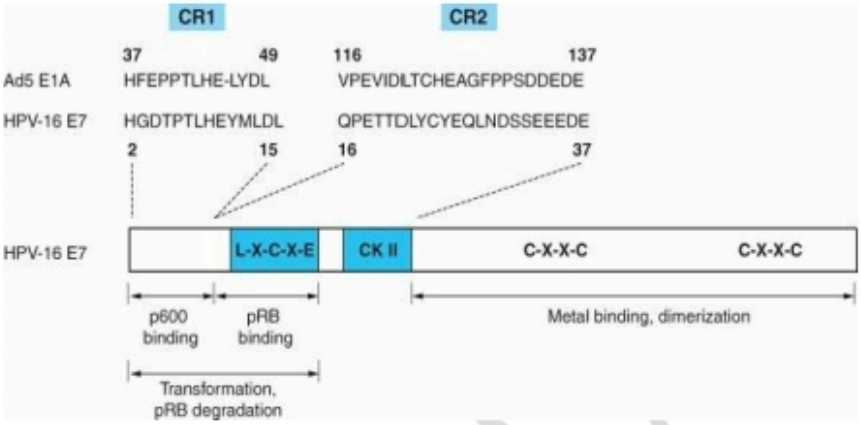
- E6AP جزئی از تعدادی از کمپلکس‌های سلولی، از جمله پروتئازوم و یک کمپلکس MDa HUN۲ که حاوی Herc2 و Neurl4 است، می‌باشد.
- E6 توسط E6AP به هر یک از این کمپلکس‌ها متصل می‌شود.
- یکی از این عملکردها، توانایی آن در فعال کردن تلومراز در کراتینوسیت‌ها از طریق تنظیم افزایشی رونویسی زیر واحد کاتالیزوری محدودکننده سرعت تلومراز انسانی (hTERT)است.
- مکانیسم فعال‌سازی پروموتر hTERT توسط E6 پیچیده و بحث‌برانگیز است.
- برخی مطالعات، اتصال c-Myc و فعال‌سازی پروموتر hTert را دخیل دانسته‌اند و برخی دیگر، تخریب وابسته به E6AP از مهارکننده رونویسی NFX1-91 پروموتر hTERT را نشان می‌دهند.
- نشان داده شده است که برهمکنش‌های E6 با E6AP و همچنین c-Myc در فعال‌سازی رونویسی پروموتر hTERT مهم هستند.
- شایان ذکر است که انکوپروتئین‌های پرخطر E6 حاوی یک موتیف X-(S/T)-X-(V/I/L)-COOH در انتهای C هستند که واسطه اتصال به پروتئین‌های حاوی دمین PDZ سلولی است.
- این موتیف اتصال PDZ (PBM) در پروتئین‌های پرخطر HPV E6 منحصر به فرد است و در پروتئین‌های E6 انواع کم‌خطر HPV از جنس آلفا وجود ندارد.
- بنابراین، برخی از فعالیت‌های تبدیل‌کننده‌ی مستقل از p53 در انکوپروتئین‌های پرخطر E6 ممکن است با توانایی آنها در اتصال و تجزیه‌ی برخی از این پروتئین‌های حاوی موتیف PDZ مرتبط باشد.
- سایر فعالیت‌های پروتئین‌های hrHPV E6 شامل القای بی‌ثباتی ژنومی، حفظ تکثیر اپیزومی پایدار در طول چرخه زندگی ویروسی و جاودانگی سلول‌های اپیتلیال پستان انسان است.
- همچنین نشان داده شده است که E6 بیان سیتوزین دآمیناز DNA ایمنی ذاتی APOBEC3B را افزایش می‌دهد.
- همچنین گزارش شده است که HPV16 E6 به فعال‌کننده‌ی رونویسی p300/CBP متصل می‌شود، که هدف Ad E1A و آنتی‌ژن T بزرگ SV40 نیز می‌باشد.
- این تعامل محدود به پروتئین‌های E6 از HPVهای پرخطر مرتبط با سرطان دهانه رحم است که توانایی سرکوب رونویسی وابسته به p53 را دارند.
- یک مطالعه بعدی نشان داده است که در شرایط آزمایشگاهی (in vitro)، E6 می‌تواند استیلاسیون با واسطه p300 را در p53 و هیستون‌های هسته نوکلئوزومی مهار کند.
- سایر فعالیت‌های مستقل از p53 برای پروتئین‌های HPV E6 جنس آلفا است، از جمله فعال‌سازی ترجمه وابسته به cap.

E6-associated protein (E6AP) (alpha genus HPVs)	Ubiquitylation of associated proteins Ubiquitylation of E6	[224] [131]
MAML1 (beta genus HPVs)	Repress Notch transcription and signaling	[32,217,256]
p53	E6AP-dependent ubiquitylation and proteolysis	[227,257]
E6BP (Erc55)	Unknown	[43]
Paxillin	Disruption of the actin cytoskeleton	[264,274]
PDZ domain–containing proteins: HDlg, MUPP1, and hScrib (HR HPVs only)	E6AP-dependent ubiquitination and proteolysis	[90,151,183]
NHERF1	Degradation with activation of Wnt/β-catenin signaling	[70]
IRF-3	Inhibition of β-interferon induction	[213]
Clathrin adaptor complex AP-1	Unknown	[265]
Bak	Inhibition of Bak-induced apoptosis	[261]
CBP/p300	Inhibition of p53 transcriptional activity	[196,301]
Myc	Activation of cellular telomerase	[155]
NFX1-91	Activation of cellular telomerase	[94,95]
USP15	Stabilization of E6 Innate immune signaling	[280] [47]
USP46	Stabilization of Cdt2	[130]
ADA3	Transcriptional regulation	[146]
FADD/Caspase 8	Block apoptosis	[84,91]

(اهداف سلولی انکوپروتئین‌های E6 ویروس پاپیلومای انسانی)

- مطالعات مربوط به HPVهای پوستی محدودتر است و اطلاعات کمتری در مورد فعالیت‌های سلولی HPVهای پوستی از جنس بتا وجود دارد.
- اخیراً، نشان داده شده است که انواع بتا HPV E6 و همچنین BPV1 E6 به Mastermind-like 1 (MAML1) و سایر اعضای کمپلکس رونویسی Notch متصل می‌شوند.
- MAML1 و E6AP هر کدام از طریق موتیف‌های LXXLL با E6 کمپلکس می‌شوند و اتصال MAML1 و E6AP به پروتئین‌های مختلف PV E6 متقابلاً منحصر به فرد است.
- BPV1 و بتاپاپیلومای ویروس HPV E6 فعال‌سازی رونویسی Notch را سرکوب می‌کنند و این سرکوب وابسته به تعامل با MAML1 است.
- HPV E7 :
- پروتئین E7 که توسط HPV های "پرخطر" کدگذاری می‌شود، یک پروتئین هسته‌ای کوچک با حدود ۱۰۰ اسید آمینه است که نشان داده شده است به روی متصل می‌شود و توسط کازئین کیناز II(CK II) فسفریله می‌شود.
- E7 یک پروتئین چند منظوره است که برخی شباهت‌های عملکردی با آدنوویروس 12S E1A (Ad) دارد.
- پروتئین‌های HPV همچنین شباهت مهمی در توالی اسید آمینه با بخش‌هایی از پروتئین‌های AdE1A و آنتی‌ژن تومور بزرگ SV40 (TAg) دارند.

❖ این نواحی حفاظت‌شده برای برخی از فعالیت‌های تبدیل در هر سه آنکوپروتئین ویروسی حیاتی هستند و در اتصال به محصول ژن سرکوبگر تومور رتینوبلاستوما pRB و پروتئین‌های مرتبط، p107 و p130، شرکت می‌کنند.



❖ شباهت توالی اسید آمینه بین بخش‌هایی از نواحی حفاظت‌شده ۱ و ۲ (CR1، CR2) پروتئین‌های Ad5 E1A و ۳۸ اسید آمینه انتهایی آمینو HPV16 E7.

❖ CR2 حاوی جایگاه اتصال pRB و جایگاه فسفوریلاسیون کازئین کیناز II (CKII) مربوط به HPV16 E7 است.

❖ پروتئین رتینوبلاستوما عضوی از خانواده‌ای از پروتئین‌های سلولی است که شامل p107 و p130 نیز می‌شود که در «pockets» اتصال خود برای E7، AdE1A و SV40 TAg همولوگ هستند.

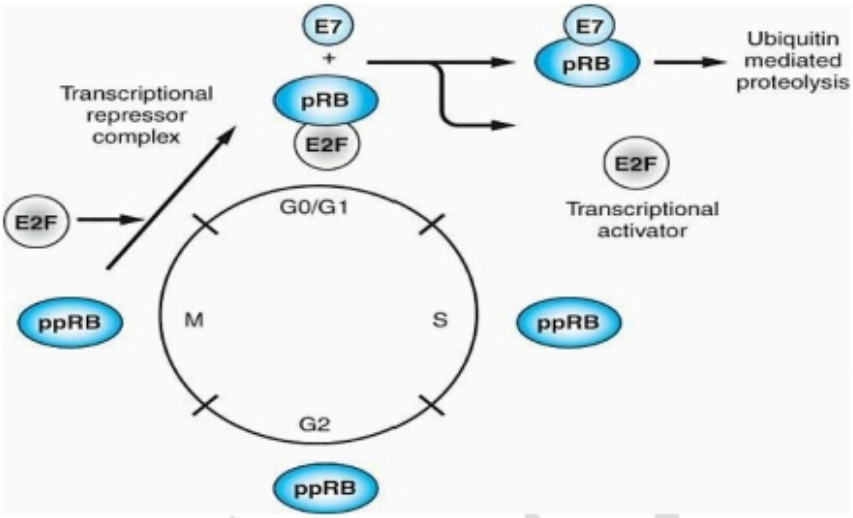
❖ حالت فسفوریلاسیون pRB در طول چرخه سلولی تنظیم می‌شود، به این صورت که در G0 و G1 هیپوفسفریله شده و در طول S، G2 و M فسفریله می‌شود.

❖ pRB توسط کینازهای وابسته به سیکلین در مرز G1/S در چندین باقیمانده سرین فسفریله می‌شود و تا اواخر M فسفریله باقی می‌ماند، زمانی که دوباره از طریق عمل یک فسفاتاز خاص هیپوفسفریله می‌شود.

❖ فرم هیپوفسفریله شده، فرم فعال را از نظر توانایی‌اش در مهار پیشرفت چرخه سلولی نشان می‌دهد.

❖ HPV16 E7، مانند SV40 TAg، ترجیحاً به شکل هیپوفسفریله‌شده pRB متصل می‌شود و منجر به غیرفعال شدن عملکردی pRB از طریق آزادسازی فاکتورهای رونویسی E2F می‌شود و در نتیجه پیشرفت چرخه سلولی در فاز S را امکان‌پذیر می‌سازد.

❖ این ویژگی انکوپروتئین‌های ویروسی به کمپلکس pRB، حداقل تا حدی، دلیل توانایی آنها در القای سنتز DNA و تکثیر سلولی است.



❖ پروتئین‌های پرخطر HPV E7 با پروتئین‌های پاکتی مرتبط می‌شوند و تخریب پروتئازومی آنها را القا می‌کنند.

❖ p21cip1 معمولاً در طول تمایز کراتینوسیت‌ها القا می‌شود و مهار آن توسط E7 ممکن است در امکان تکثیر DNA ویروسی پاپیلوماویروس در سلول‌های اپیتلیال سنگفرشی تمایز یافته حیاتی باشد.

❖ E7 برای حفظ پایدار اپی‌زوم‌های HPV در سلول‌های اپیتلیال ضروری است و توالی‌هایی در E7 که به تغییر شکل سلولی کمک می‌کنند نیز برای عملکرد در چرخه زندگی ویروسی مهم هستند.

❖ از این رو، توانایی پروتئین‌های E7 در القای هماتندسازی DNA از طریق آزادسازی کمپلکس‌های فاکتور رونویسی E2F و غیرفعال‌سازی p21CIP و p27KIP1 یک جزء ضروری از استراتژی همانندسازی HPV است.

❖ پروتئین‌های پرخطر HPV E7 باعث بی‌ثباتی ژنومی در سلول‌های طبیعی انسان می‌شوند.

❖ HPV16 E7 نقص‌های نقاط بازرسی G1/S و چرخه سلولی میتوزی را القا می‌کند و سنتز سانتروزوم‌ها را از چرخه تقسیم سلولی جدا می‌کند.

Associated Cellular Proteins	Functional Consequences	References
pRB, p107, p130	Disruption of E2F transcription factor complexes Degradation	(75,76) (77,121)
UBR4 and KCMF1	Inhibit anoikis	(59,115,286)
Cyclin-dependent kinase inhibitors (p21 and p27)	Inactivation of cdk inhibitory activity	(89,128,294)
Zer1 (HPV16 specific)	pRB ubiquitylation	(284)
PTPN14	Inhibition of keratinocyte differentiation	(255,285)
AP-1	Activation of c-jun transcriptional activation function	(7)
Centrosome components (gamma tubulin)	Aneuploidy	(165)
IGFBP-3	Inhibition of IGFBP-3 mediated apoptosis	(162)
E2F6	Prevent repression by E2F6 polycomb group complexes	(176,177)
HDAC	Activate transcription	(29,157,159)
IRF1 and p48	Block IFN response	(12,193)
Forkhead transcription factor MPP2	Activation of MPP2 transcriptional activity	(161)
RNF168	Affect host DNA damage response	(237)
Cullen 3	Not yet known	(286)

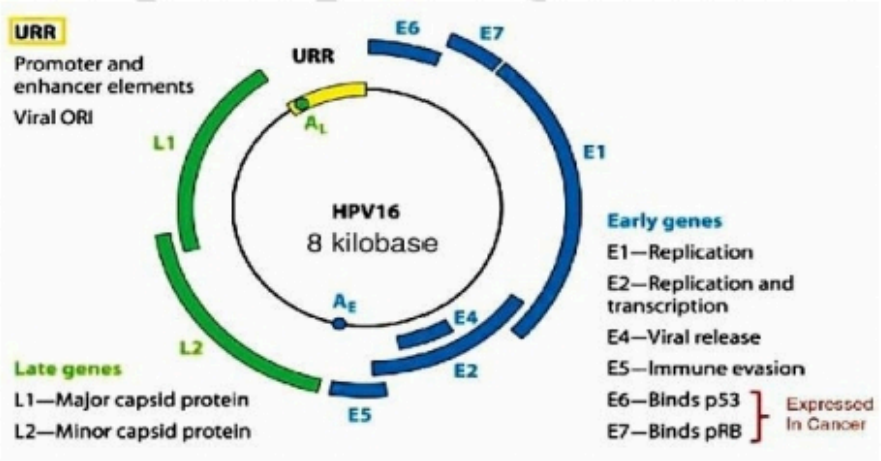
(اهداف سلولی انکوپروتئین‌های E7 ویروس پاپیلومای انسانی)

- این امر باعث تشکیل میتوزهای چند قطبی غیرطبیعی می‌شود که منجر به جداسازی نادرست کروموزوم‌ها و آنیوپلوئیدی می‌شود.
- علاوه بر این، افزایش بروز شکستگی‌های DNA دو رشته‌ای و پل‌های آنافازی وجود دارد که نشان می‌دهد علاوه بر ناهنجاری‌های عددی، پروتئین‌های پرخطر E7 باعث ناهنجاری‌های ساختاری کروموزوم نیز می‌شوند.
- تکثیر غیرطبیعی سانتروزوم به سرعت منجر به بی‌ثباتی ژنومی و آنیوپلوئیدی می‌شود که یکی از نشانه‌های بارز یک سلول سرطانی است.
- این اثرات مستقل از توانایی E7 در مهار پروتئین سرکوبگر تومور رتینوبلاستوما هستند.
- نقش انکوپروتئین‌های E6 و E7 در چرخه زندگی طبیعی عفونت HPV چیست؟ احتمالاً عملکرد آنها اجازه تکثیر DNA ویروسی است.
- پروتئین‌های ویروسی E1 و E2 برای شروع تکثیر DNA ویروسی ضروری هستند، اما ویروس برای تکثیر DNA خود کاملاً به عوامل سلول میزبان، از جمله DNA پلیمراز α، تیمیدین کیناز، PCNA و غیره وابسته است.
- اینها پروتئین‌هایی هستند که معمولاً فقط در فاز S در طول همانندسازی DNA سلولی در سلول‌های در حال چرخه بیان می‌شوند.
- با این حال، تکثیر DNA رویشی برای پاپیلوماویروس‌ها فقط در سلول‌های تمایز یافته‌تر اپیتلیوم که دیگر چرخه ندارند، رخ می‌دهد.
- بنابراین، پاپیلوماویروس‌ها مکانیسمی مشابه پولیوماویروس‌ها و آدنوویروس‌ها را برای فعال کردن ژن‌های سلولی لازم برای تکثیر DNA خود در سلول‌های غیرفعال تکامل داده‌اند.

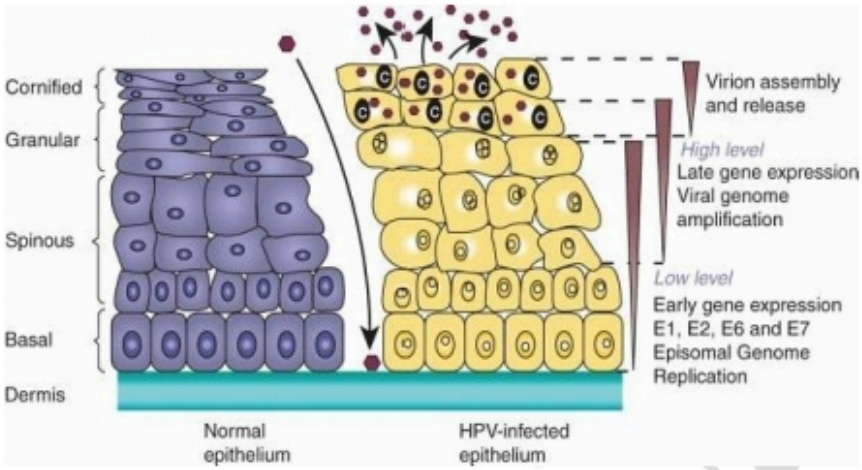
- این ویروس‌ها ممکن است این کار را از طریق پروتئین‌های E7 و توانایی آنها در آزادسازی فاکتورهای رونویسی E2F با اتصال پروتئین‌های پاکتی از جمله pRB انجام دهند.
- علاوه بر این، E7 به مهارکننده cdk به نام p21cip1 متصل شده و آن را مهار می‌کند که معمولاً در طول تمایز کراتینوسیت‌ها القا می‌شود، احتمالاً باز هم به منظور اجازه دادن به تکثیر DNA ویروسی در یک سلول تمایز یافته.
- پروتئین‌های پرخطر HPV E7، هنگامی که در غیاب E6 بیان می‌شوند، منجر به افزایش سطح p53 می‌شوند که بسته به نوع سلول، منجر به توقف چرخه سلولی با واسطه G1 یا آپوپتوز می‌شود.
- E7 سیگنالی ایجاد می‌کند که سطح p53 را افزایش می‌دهد.
- E6، با افزایش تخریب p53، این فعالیت E7 را خنثی می‌کند و فعال‌سازی وابسته به E7 ژن‌های تکثیر DNA سلولی مورد نیاز برای تکثیر DNA ویروسی را امکان‌پذیر می‌سازد.
- HPV E5 :
- بسیاری از پاپیلوماویروس‌هایی که پاپیلوماهای کاملاً اپیتلیال را القا می‌کنند (مانند CRPV و HPVها) حاوی ژن‌های E5 با پتانسیل رمزگذاری پپتیدهای کوتاه آبگریز هستند.
- شباهت این پپتیدها به پروتئین BPV1 E5 باعث شده است که مطالعاتی در مورد فعالیت‌های بالقوه تغییر شکل‌دهنده ژن‌های HPV E5 انجام شود.
- پروتئین‌های E5 ویروس‌های HPV برای رشد بهینه مورد نیاز هستند.
- در کشت بافت، نشان داده شده است که ژن‌های مختلف HPV E5 فعالیت‌های تغییر شکل متوسطی دارند و در موش‌های تراریخته، HPV16 E5 بیان شده در کراتینوسیت‌های پایه می‌تواند رشد و تمایز اپیتلیوم مطبق را تغییر داده و تومورهای اپیتلیال را با فراوانی بالا القا کند.
- علاوه بر این، اخیراً مشخص شده است که E5 در افزایش بیان Met در کراتینوسیت‌های انسانی نقش دارد.
- اگرچه مکانیسم‌های بیوشیمیایی که ژن‌های E5 پاپیلوماویروس‌های اپی‌تلیوتروپیک از طریق آنها اثرات تحریک رشد خود را اعمال می‌کنند، هنوز به طور کامل شرح داده نشده‌اند، اما ممکن است شامل تعاملاتی با گیرنده EGF یا زیر واحد 16KD از ATPase واکوئلی باشند که نشان داده شده است هر یک از آنها به پروتئین‌های HPV E5 متصل می‌شوند.
- همچنین نشان داده شده است که HPV E5 به پروتئین شبکه آندوپلاسمی A4 متصل می‌شود تا فعالیت تکثیر سلولی را تنظیم کند.

- با این حال، باید توجه داشت که ژن E5 در اکثر سرطان‌های HPV مثبت بیان نمی‌شود، که نشان می‌دهد اگر پروتئین E5 تکثیر سلولی را در داخل بدن تحریک کند، احتمالاً در پاپیلوم‌های خوش‌خیم و نه در سرطان‌ها عمل می‌کند.
- همچنین ممکن است در شروع فرآیند سرطان‌زایی یا در برخی دیگر از جنبه‌های تعامل ویروس/سلول میزبان مرتبط با پاتوژنز عفونت HPV نقش داشته باشد.
- در واقع، گزارشی نیز وجود دارد که E5 را در کاهش بیان آنتی‌ژن MHC کلاس II دخیل می‌داند.
- تکثیر و سنجش در کشت سلولی :
- تکثیر PVها در شرایط آزمایشگاهی دشوار بوده است، زیرا چرخه کامل زندگی آنها نیاز به یک اپیتلیوم سنگفرشی مطبق دارد که در کشت‌های تک لایه تقلید نمی‌شود.
- بنابراین، بیشتر شناسایی‌های بالینی عفونت PV به تکنیک‌هایی متکی هستند که DNA ویروسی را شناسایی می‌کنند، مانند واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR)یا هیبریداسیون مولکولی، نه جداسازی و سنجش ذرات ویروسی در کشت سلولی.
- BPV1 می‌تواند در فیبروبلاست‌های موش تکثیر و تبدیل شود، اگرچه بی‌بندوباری این گونه بسیار غیرمعمول است و به این دلیل که BPV1 یک فیبروپاپیلوماویروس است (ویروسی که به طور غیرمولد در فیبروبلاست‌های پوستی و همچنین به طور مولد در کراتینوسیت‌های پوشاننده تکثیر می‌شود).
- کراتینوسیت‌های انسانی از تکثیر ژنوم‌های آلفاپاپیلومای ویروس HPV ترانسفکت شده پشتیبانی می‌کنند؛ HPVهای جنس‌های بتا و مو به دلیل عملکرد سرکوب‌کننده قوی پروتئین ویروسی E8^E2 خود، در برابر تکثیر مقاوم‌تر هستند.
- کراتینوسیت‌های حاوی ژنوم HPV را می‌توان با تیمار با سطوح بالای کلسیم یا با سوسپانسیون در محیط نیمه جامد، به تمایز القا کرد.
- اختصاصی بودن گونه‌های ویروس‌های پاپیلوما (PVs)مطالعه HPV در مدل‌های حیوانی را محدود کرده است، اما یک رویکرد اولیه برای تکثیر HPV، قرار دادن سلول‌های اپیتلیال کشت‌شده اولیه در معرض ویروس و قرار دادن آنها در زیر کپسول کلیوی موش‌های برهنه بود.
- رایج‌ترین روش مورد استفاده شامل انتقال همزمان پلاسمیدهای بیان‌کننده ژن‌های L1 و L2 اصلاح‌شده با کدون به همراه یک پلاسمید گزارشگر حاوی منشأ تکثیر SV40 به سلول‌های بیان‌کننده آنتی‌ژن T SV40(معمولاً TT۲۹۳) است.
- ذرات ویروسی حاصل حاوی ژنوم HPV هستند و "quasivirus" نامیده می‌شوند.

- ویروس‌های پاپیلوما (PVs)شامل گروهی بسیار پراکنده از ویروس‌های اپیتلیوتروپیک بدون پوشش مهره‌داران هستند که به طور مشخص ضایعات خوش‌خیم تکثیر بیش از حد پوست (زگیل warts) و غشاهای مخاطی (کاندیلوماتا condylomata) را ایجاد می‌کنند.
- بیش از ۲۰۰ ژنوتیپ (نوع) در انسان شناسایی شده است.
- همه PVها ژنوم‌های DNA حلقوی کوچک دو رشته‌ای با وزن تقریبی ۸ کیلوباز دارند و همه رونوشت‌ها از یک رشته DNA مشتق شده‌اند.
- آنها عموماً حاوی حدود هشت ناحیه کدکننده پروتئین مجزا هستند که از طریق mRNAهای پیوندی متناوب(alternatively spliced mRNAs) می‌توانند گونه‌های پروتئینی متعددی تولید کنند.
- این پروتئین‌ها به عنوان پروتئین‌های ساختاری ویریون (L1 و L2)، تنظیم‌کننده‌های رونویسی و تکثیر ژنوم ویروسی (E1 و E2) و عوامل تعیین‌کننده‌ای که فیزیولوژی طبیعی سلول میزبان را به گونه‌ای مختل می‌کنند که چرخه زندگی مولد ویروس را ارتقا می‌دهند (E4، E5، E6، E7 و E8) عمل می‌کنند.
- عفونت مولد فقط در یک اپیتلیوم سنگفرشی مطبق رخ می‌دهد، که بیان بسیار تنظیم‌شده ژن‌های ویروسی با وضعیت تمایز کراتینوسیت‌ها ارتباط نزدیکی دارد.
- در موارد نادر، چرخه زندگی طبیعی ویروس در زیرمجموعه کوچکی از انواع PV دچار اختلال می‌شود و منجر به ایجاد بدخیمی‌های مختلف اپیتلیال می‌شود که در انسان به صورت سرطان دهانه رحم و همچنین سایر سرطان‌ها در دستگاه تناسلی-تناسلی و مجاری هوایی فوقانی بروز می‌کند.



(شماتیک ژنوم DNA دو رشته‌ای ۸ کیلوبازی HPV-16)



(چرخه زندگی HPV در یک اپیتلیوم سنگفرشی squamous)

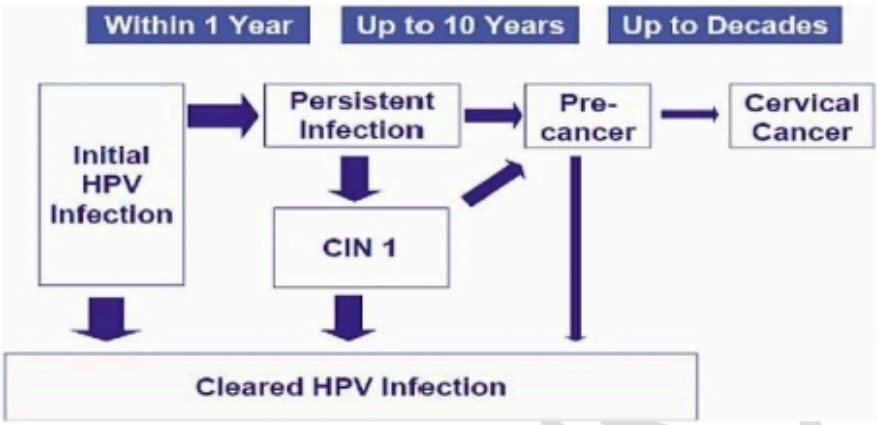
- در حالی که به نظر نمی‌رسد اکثر PVها پتانسیل سرطان‌زایی داشته باشند، زیرمجموعه‌ای از PV به وضوح در ایجاد بدخیمی در انسان و حیوانات نقش دارد.
- در انسان، تقریباً ۵٪ از کل سرطان‌ها به عفونت HPV نسبت داده می‌شوند و سرطان دهانه رحم از دیدگاه بهداشت عمومی جهانی مهمترین آنهاست.
- HPVها همچنین در سایر سرطان‌های آنوژنیتال، از جمله سرطان مقعد، سرطان فرج و سرطان آلت تناسلی، و همچنین در سرطان‌های دهان و حلق و حنجره نقش دارند.
- عفونت HPV تقریباً با تمام موارد سرطان دهانه رحم، اکثریت قریب به اتفاق موارد سرطان مقعد و بسیاری از انواع دیگر سرطان مرتبط است.

Clinical Association	Viral Type(s)
Skin	
Common warts	HPV-2, 27, 57
Plantar and palmar warts	HPV-1a**, 2, 27, 57
Flat warts	HPV-3, 10
Squamous cell cancer	HPV-5*, 8*
Genital tract	
Exophytic condyloma (any site)	HPV-6, 11
Flat condyloma (especially cervix)	HPV-6, 11, 16, 18, 31
Bowenoid papulosis	HPV-16, 18
Giant condyloma	HPV-6, 11
Cervical cancer	
Strong association	HPV-16, 18, 31, 45
Moderate association	HPV-33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 68
Weak or no association	HPV-6, 11, 26, 42, 43, 44, 53, 54, 55, 62, 66
Vulvar and vaginal cancer	HPV-16
Penile cancer	HPV-16
Anal cancer	HPV-16
Recurrent respiratory papillomas	HPV-6, 11
Conjunctival papillomas	HPV-6, 11
Oral cavity	
Focal epithelial hyperplasia	HPV-13, 32
Infection with genital HPV	HPV-6, 11, 16
Lesions on lip	HPV-2
Oropharyngeal cancer	HPV-16

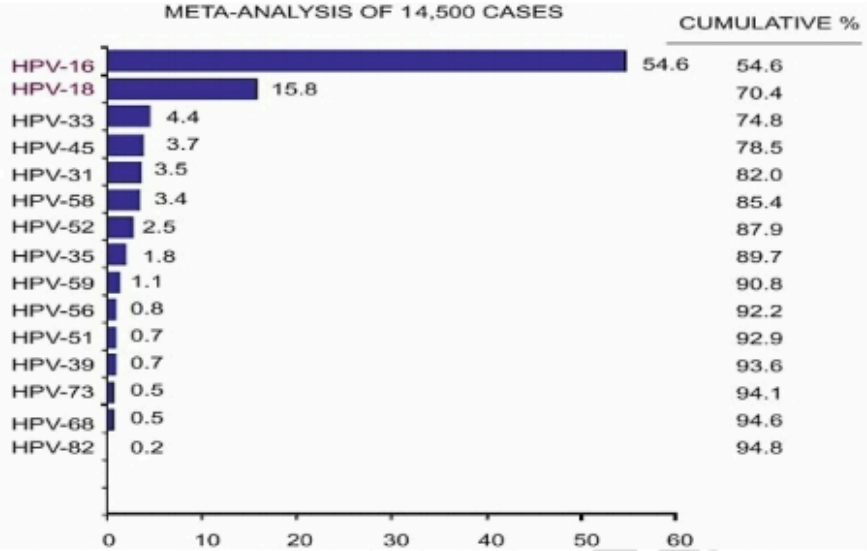
- ممکن است عفونت HPV همزمان در چندین محل مخاطی وجود داشته باشد و بیمارانی که یک سرطان مرتبط با HPV داشته‌اند، ممکن است خطر ابتلا به سرطان دوم مرتبط با HPV را افزایش دهند.
- در کشورهای در حال توسعه، سرطان دهانه رحم بیش از ۹۰٪ از سرطان‌های مرتبط با HPV را تشکیل می‌دهد، در حالی که سرطان‌های غیر دهانه رحم حداقل نیمی از سرطان‌های مرتبط با HPV را در ایالات متحده و برخی دیگر از کشورهای صنعتی تشکیل می‌دهند.

- ❖ این تفاوت را می‌توان به کاهش قابل توجه در بروز سرطان دهانه رحم ناشی از غربالگری پاپ اسمیر و همچنین افزایش بروز سرطان مقعد HPV مثبت و به ویژه سرطان دهان و حلق HPV مثبت (OPC) نسبت داد.
- ❖ در کشورهای در حال توسعه، کمتر از ۱۰٪ از سرطان‌های مرتبط با HPV در مردان رخ می‌دهد، در حالی که در ایالات متحده، بیش از ۴۰٪ از آنها در مردان ایجاد می‌شود.
- ❖ زیرمجموعه‌ای از HPVهای پوستی، به ویژه HPV-5 و 8 درسرطان‌های سلول سنگفرشی پوست که در ارتباط با اپیدرمودیسپلازی ورسیفورمیس (EV)ایجاد می‌شوند، نقش دارند.
- ❖ برخی ادعاها مبنی بر ارتباط HPV با چندین سرطان شایع دیگر، از جمله سرطان ریه، سینه، مری، روده بزرگ، راست روده و پروستات، مطرح شده است، اما یک رابطه علنی ثابت نشده است.
- ❖ از سوی دیگر، اکثر عفونت‌ها، حتی آنهایی که توسط انواع HPV مرتبط با سرطان ایجاد می‌شوند، نتیجه خوش‌خیمی دارند، زیرا یا خود محدود شونده هستند یا حتی در صورت مداوم بودن به سرطان تبدیل نمی‌شوند.
- ❖ فاصله طولانی بین عفونت اولیه و ایجاد سرطان نشان می‌دهد که علاوه بر عفونت مداوم توسط یک نوع HPV مناسب، عوامل محیطی و/یا میزبان دیگری نیز در پیشرفت بدخیمی نقش دارند.
- ❖ وضعیت ایمنی یکی از پارامترهای مهم میزبان است، و اختلال در عملکرد ایمنی سلولی با خطر بیشتر عفونت مداوم و سرطان مرتبط است.
- ❖ گزارش شده است که بیماران بزرگسال مبتلا به کم‌خونی فانکونی، یک بیماری ارثی با نقص در ترمیم DNA، بیش از ۱۰۰ برابر بیشتر در معرض خطر ابتلا به تومورهای مرتبط با HPV هستند.
- ❖ برای مثال، بیشتر سرطان‌های پوستی در EV روی پوست در معرض آفتاب رخ می‌دهند، که نشان می‌دهد نور UV به عنوان یک عامل سرطان‌زا عمل می‌کند.
- ❖ به نظر می‌رسد اکثر سرطان‌های مرتبط با HPV به بیان مداوم ژن‌های ویروسی (مثلاً E6 و E7) وابسته هستند.
- ❖ با این حال، این احتمال وجود دارد که بیان ژن ویروسی در تمام مراحل برای برخی از سرطان‌های ناشی از HPV الزامی نباشد.
- ❖ در اقلیت کوچکی از سرطان‌های دهانه رحم که حاوی DNA HPV هستند، انکوژن‌های ویروسی بیان نمی‌شوند.
- ❖ عفونت‌های ویروس پاپیلومای انسانی دستگاه تناسلی :
- ❖ عفونت HPV دستگاه تناسلی-آنوژنیتال، مهم‌ترین بار پزشکی ناشی از عفونت با این گروه از عوامل را نشان می‌دهد.

- در زنان، عفونت بر پوست و مخاط دستگاه تناسلی، از جمله فرج، مجرای واژن، دهانه رحم و کانال مقعد تأثیر می‌گذارد.
- بیشتر این عفونت‌ها از طریق رابطه جنسی منتقل می‌شوند، به این معنی که شیوع آنها معمولاً با معیارهای فعالیت جنسی، مانند تعداد شرکای جنسی در طول زندگی، تغییر اخیر شریک(های) جنسی و سابقه سایر عفونت‌های مقاربتی مرتبط است.
- عفونت HPV در دستگاه تناسلی-آنوژنیتال بسیار شایع است و طیف وسیعی از تظاهرات بالینی و نتایج را شامل می‌شود که از بدون علامت و خود محدود شونده تا مداوم و مرتبط با پیشرفت بدخیمی متغیر است.
- آلفا-HPVها باعث بیشتر عفونت‌های آنوژنیتال می‌شوند و اکثر انواع سرطان‌زای HPV از گونه‌های آلفا-۷ و آلفا-۹ هستند که اغلب به عنوان انواع پرخطر HPV در نظر گرفته می‌شوند.
- سرطان دهانه رحم(Cervical Cancer) :
- سرطان دهانه رحم چهارمین بدخیمی شایع در بین زنان در سراسر جهان است که تخمین زده می‌شود در سال ۲۰۱۸، ۵۷۰،۰۰۰ مورد ابتلا و ۳۱۱،۰۰۰ مرگ ناشی از آن رخ داده است.
- بیش از ۸۵٪ از سرطان دهانه رحم در کشورهای در حال توسعه رخ می‌دهد، جایی که اغلب شایع‌ترین سرطان زنان است و تا یک چهارم سرطان‌های زنان را تشکیل می‌دهد.
- حدود ۸۵٪ از سرطان‌های دهانه رحم، سرطان‌های سلول سنگفرشی هستند.
- ضایعاتی که به کارسینوم سلول سنگفرشی بدخیم تبدیل می‌شوند، معمولاً طی سال‌های متمادی دچار یک سری تغییرات دیسپلاستیک می‌شوند.
- در طبقه‌بندی بافت‌شناسی دیسپلازی داخل اپیتلیال دهانه رحم (CIN)، درجات ۱، ۲ و ۳ به ترتیب با دیسپلازی خفیف، دیسپلازی متوسط و دیسپلازی شدید یا کارسینوم درجا مطابقت دارند.
- دیسپلازی‌های دهانه رحم، همتای خود را در سلول‌های پوسته پوسته شده موجود در پاپ اسمیر (Pap) دارند، همانطور که با وجود کویلوسیت‌ها (شواهدی از تولید ویریون) و سلول‌های بازالوئید (شواهدی از دیسپلازی) مشهود است.
- بیشتر دیسپلازی‌ها پیشرفت نمی‌کنند و در واقع خود به خود برطرف می‌شوند، اما احتمال برطرف شدن آنها با شدت دیسپلازی کاهش می‌یابد.



- نقش HPV در سرطان دهانه رحم :
- سرطان دهانه رحم برای دهه‌ها به عنوان یک بیماری مقاربتی شناخته می‌شد، مدت‌ها قبل از اینکه عفونت HPV منتقله از راه جنسی در پاتوژنز آن دخیل شناخته شود.
- در طول این دوره، تشخیص HPV-5 یا HPV-8 در سرطان پوست در بیماران مبتلا به EV قویاً نشان داد که برخی از HPVها ممکن است پتانسیل بدخیمی داشته باشند.
- با استفاده از تکنیک‌های هیبریداسیون با دقت پایین‌تر، انواع دیگر HPV بعداً در تومورهای دهانه رحم شناسایی شدند.
- بیش از ۵۰ نوع HPV، عمدتاً از جنس آلفا، دستگاه تناسلی را آلوده می‌کنند.
- اگرچه بیش از ۲۰ نوع HPV در تومورها یافت شد، دو نوع از گونه‌های آلفا-۷ (انواع ۱۸ و ۴۵) و دو نوع از گونه‌های آلفا-۹ (انواع ۱۶ و ۳۱) نزدیک به ۸۰٪ از سرطان‌های HPV مثبت را تشکیل می‌دادند.
- برعکس، HPV کم‌خطر (مثلاً HPV-6 و HPV-11) تنها در دو مورد از این سرطان‌ها یافت شد.
- در تمام مناطق جهان، HPV-16 شایع‌ترین نوع یافت‌شده در سرطان‌ها است.
- در یک متاآنالیز جهانی از سرطان‌های دهانه رحم، که ۸۹,۷٪ از آنها HPV مثبت بودند، HPV-16 و HPV-18 در ۷۰٪ تشخیص داده شدند، در حالی که هیچ نوع دیگری در بیش از ۴,۴٪ یافت نشد.



(درصد جهانی سرطان دهانه رحم که به شایع‌ترین انواع HPV نسبت داده می‌شود)

- مطالعات آینده‌نگر مبتنی بر جمعیت که پیشرفت از عفونت بدون علامت به CIN3 یا بدتر (CIN3+)را ارزیابی کردند، تأیید کردند که HPV-16 سرطان‌زاترین نوع است.
- در یک مطالعه اخیر دانمارکی، خطر مطلق ۸ ساله پیشرفت یک عفونت مداوم HPV-16 به CIN3، ٪۵۵ بود.
- به نظر می‌رسد انواع بعدی که بیشترین خطر را دارند، HPV-18، HPV-33 و HPV-31 هستند که به ترتیب خطرات مطلق ٪۳۳، ٪۳۲ و ٪۳۱ دارند.
- انواع کم‌خطر HPV ممکن است به ندرت با سرطان دهانه رحم و سایر سرطان‌ها مرتبط باشند.
- علاوه بر این، برخی از انواع HPV، مانند HPV-26، ممکن است در میزبان دارای نقص ایمنی، سرطان‌زاتر باشند.
- برای مثال، تومور بوشکه-لونشتاین (Buschke-Löwenstein tumor) ، که یک کارسینوم سلول سنگفرشی درجه پایین در ناحیه تناسلی خارجی است، معمولاً با HPV-6 یا HPV-11 کم‌خطر مرتبط است.
- تاریخچه طبیعی عفونت ویروس پاپیلومای انسانی تناسلی :
- عفونت HPV تناسلی شایع‌ترین عفونت ویروسی منتقله از راه جنسی محسوب می‌شود که خطر ابتلا به آن در طول عمر زنان و مردان آمریکایی با حداقل یک شریک جنسی مخالف به ترتیب ٪۸۵ و ٪۹۱ تخمین زده می‌شود.

- HPV های تناسلی می‌توانند دوره نهفتگی ایجاد کنند، اما مشخص نیست که آیا فعال شدن مجدد از دوره نهفتگی، یک عامل خطر قابل توجه برای پیشرفت به سرطان دهانه رحم یا سایر سرطان‌های آنوژنیتال است یا خیر.
- همانند زنان، عفونت‌ها در مردان بسیار شایع هستند و اکثر آنها خود محدود شونده هستند.
- عفونت آلت تناسلی بسته به جمعیت، روش نمونه‌گیری و روش تشخیص HPV، در ۱۶ تا ۶۹ درصد از مردان سالم تشخیص داده می‌شود.
- علاوه بر این، نتایج یک آزمایش سرولوژیکی مبتنی بر آنتی‌بادی‌های ذرات ویروس مانند HPV-16 L1 (VLPs) که می‌توانند افراد آلوده فعلی و قبلی را شناسایی کنند، ویروس‌های مرتبط با HPV-16 را در ایجاد سرطان دهانه رحم دخیل می‌دانند.
- احتمال ماندگاری عفونت‌های HPV-16 بیشتر از عفونت ناشی از سایر انواع HPV است.
- پاتوژنز مولکولی سرطان دهانه رحم :
- انواع پرخطر HPV می‌توانند پوست ناحیه تناسلی، مجرای واژن یا دهانه رحم را آلوده کنند.
- در دیسپلازی‌ها و سرطان‌های درجه بالا، تعداد محدودی از ژن‌های ویروسی، عمدتاً E6 و E7، بیان می‌شوند و بیان آنها اکنون در سراسر ضایعه تشخیص داده می‌شود، برخلاف بیشتر بیان آنها در سلول‌های سوپرابازال (suprabasal cells) در طول عفونت مولد.
- فراوانی ادغام DNA ویروسی ممکن است با نوع HPV متفاوت باشد.
- در تجزیه و تحلیل مجموعه داده‌های اطلس ژنوم سرطان (TCGA)، ٪۷۶ از نمونه‌های HPV-16 مثبت دارای کپی‌های ادغام‌شده بودند، در حالی که تمام موارد HPV-18 مثبت دارای ژنوم‌های ویروسی ادغام‌شده بودند.
- ادغام DNA ویروسی می‌تواند در بسیاری از مکان‌ها در سراسر ژنوم رخ دهد، اما برای یک ضایعه خاص، کلونال است و ترجیحاً در مکان‌های فعال رونویسی و شکننده ژنومی یافت می‌شود.
- این سرطان‌ها ممکن است در عوض حاوی همانندسازی‌های حلقوی حاوی بخش‌های DNA ویروسی و میزبان باشند.
- ادغام ژنوم ویروسی در درجه اول به این دلیل پیشرفت بدخیمی را تحریک می‌کند که می‌تواند بیان انکوژن‌های E6 و E7 را افزایش دهد، که می‌تواند از طریق چندین مکانیسم رخ دهد.
- ادغام می‌تواند بیان E2 را که یک تنظیم‌کننده منفی رونویسی E6/E7 در سلول‌های تمایز نیافته است، مختل کند.
- با این حال، ادغام به خودی خود هیچ مزیت انتخابی برای ویروس ارائه نمی‌دهد، زیرا ژنوم‌های ادغام‌شده قادر به تولید ویریون‌های حاصل نیستند.

- در سرطان‌هایی که فقط کپی‌های اپی‌زومی شناسایی می‌شوند، E2 اغلب غیرفعال می‌شود، که اغلب به دلیل جهش یا خاموشی اپی‌ژنتیکی است و منجر به اختلال در تنظیم بیان E6/E7 می‌شود.
- فرض بر این است که ژنوم ویروسی همچنین می‌تواند با جهش‌زایی درجاتی از طریق ادغام در مجاورت پروتوانکوژن‌های سلولی یا ژن‌های سرکوبگر تومور، به ترتیب فعال‌سازی و سرکوب بیان آنها، در سرطان‌زایی نقش داشته باشد.
- ادغام DNA ویروسی در نزدیکی پروتوانکوژن c-Myc در برخی از مجموعه‌های موردی تا ۱۰٪ از سرطان‌های دهانه رحم مشاهده شده است و با افزایش بیان آن مرتبط بوده است.
- E7 های HPV های پرخطر، استرس تکثیر DNA را تحریک می‌کنند که منجر به شکستگی DNA و بی‌ثباتی کروموزومی می‌شود.
- علاوه بر این، HPV های پرخطر باعث تکثیر غیرطبیعی سانتروزوم می‌شوند که می‌تواند منجر به بی‌ثباتی ژنومی و آنیوپلوئیدی شود.
- اگرچه ۹۵٪ (۲۰/۱۹) از ضایعات با DNA ویروسی ادغام‌شده، آنیوپلوئید بودند، اما تنها ۵۹٪ (۳۲/۱۹) از ضایعات آنیوپلوئیدی، ژنوم‌های ویروسی ادغام‌شده داشتند.
- از آنجایی که آنیوپلوئیدی به طور قابل توجهی بیشتر از ادغام یافت شد، نتیجه گرفته شد که بیان نامنظم انکوژن ویروسی ابتدا منجر به بی‌ثباتی کروموزومی و آنیوپلوئیدی شدن می‌شود که متعاقباً با ادغام DNA ویروسی دنبال می‌شوند.
- اگرچه ژن E5 که می‌تواند سیگنال‌دهی از طریق گیرنده‌های فاکتور رشد را تقویت کرده و فرار از سیستم ایمنی را افزایش دهد، یک انکوژن در نظر گرفته می‌شود، مطالعات ذکر شده در بالا نقش محوری E6 و E7 پرخطر را در پاتوژنز سرطان دهانه رحم نشان می‌دهند و تومورهایی که فقط حاوی DNA HPV یکپارچه هستند، معمولاً بیان E5 را از دست داده‌اند.
- رویدادهای سلولی در سرطان دهانه رحم :
- سرطان‌ها مدت‌ها پس از عفونت اولیه و تنها پس از همکاری سایر عوامل با عفونت ایجاد می‌شوند.
- سایر تغییرات مرتبط با پیشرفت شامل تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی ژن‌های سلولی است که مکمل فعالیت‌های HPV پرخطر E6 و E7 هستند.
- این یافته با این مشاهده سازگار است که ABOBEC3، یک پروتئین ضد ویروسی سلولی جهش‌زا، در پاسخ به بسیاری از عفونت‌های ویروسی، از جمله HPV، فعال می‌شود.
- ABOBEC3B به طور مداوم در سرطان‌های مرتبط با HPV افزایش می‌یابد.

- این ممکن است شامل برهمکنش‌های E6 با p53 و E7 با pRB باشد، اما عفونت توسط ویروس‌های کاذب HPV که انکوژن‌های ویروسی یا سایر ژن‌های ویروسی را رمزگذاری نمی‌کنند، بیان ABOBEC3 را نیز القا می‌کند.
- سایر عوامل مؤثر در سرطان دهانه رحم :
- از آنجا که تنها درصد کمی از زنان آلوده به HPV پرخطر، به بدخیمی مبتلا می‌شوند، عوامل میزبان و محیطی برای بررسی تأثیر احتمالی آنها بر بروز سرطان دهانه رحم و ضایعات پیش‌ساز آن مورد بررسی قرار گرفته‌اند.
- وقتی وجود عفونت HPV کنترل شد، ارتباط مداومی بین افزایش خطر و سیگار کشیدن، قرص‌های ضدبارداری خوراکی، بارداری در سنین پایین و چندقلوزایی مشاهده شد.
- تغذیه، ریزمغذی‌ها و بیماری‌های مقاربتی غیر از HPV نیز در برخی مطالعات با افزایش خطر مرتبط بوده‌اند.
- ویروس پاپیلومای انسانی در سایر نواحی تناسلی :
- زگیل‌های آنوژنیتال (کاندیلوما) :
- همانند عفونت HPV دهانه رحم، کوندیلوماها، یعنی زگیل‌های آنوژنیتال (GW)، بیشترین شیوع را در بین بزرگسالان جوان و فعال جنسی دارند و فراوانی آنها معمولاً با سایر بیماری‌های مقاربتی برابری می‌کند.
- حدود ۹۰٪ زگیل‌های تناسلی توسط HPV-6 یا HPV-11 ایجاد می‌شوند که ارتباط نزدیکی با یکدیگر دارند و HPV-6 غالب است.
- انواع دیگر HPV، از جمله HPV-16، نیز ممکن است در این ضایعات یافت شوند.
- کاندیلوماها معمولاً ضایعات برجسته‌ای هستند که اغلب متعدد می‌باشند.
- آنها می‌توانند در هر جایی از دستگاه تناسلی خارجی ایجاد شوند و می‌توانند همزمان در چندین مکان یافت شوند.
- در مردان، آنها بیشتر در آلت تناسلی و مقعد و در زنان در پرینه و مقعد رخ می‌دهند.
- کاندیلوماها معمولاً خود محدود شونده هستند و خود به خود یا پس از درمان موضعی بهبود می‌یابند، اما برخی از ضایعات می‌توانند سال‌ها ادامه یابند.
- همچنین می‌توانند در دوران بارداری از نظر اندازه و تعداد افزایش یافته و پس از زایمان کاهش یابند.
- زگیل‌های تناسلی در کودکان معمولاً ناشی از تلقیح ویروس در بدو تولد یا از طریق سرایت اتفاقی از زگیل‌های پوستی هستند، اگرچه برخی از زگیل‌های تناسلی در کودکان ممکن است از طریق رابطه جنسی منتقل شوند که ثانویه به سوء استفاده جنسی است.

❖ بدخیمی فرج، واژن و آلت تناسلی :

❖ HPV تناسلی می‌تواند به طور معمول سایر نواحی تناسلی را که حاوی اپیتلیوم سنگفرشی مطبق هستند، آلوده کند.

❖ HPV های پرخطر، که اغلب HPV-16 هستند، با زیرمجموعه‌ای از سرطان‌های فرج، واژن و آلت تناسلی مردانه مرتبط هستند.

❖ کاندیلوما آکومیناتوم (condyloma acuminatum) غول‌پیکر که تومور بوشکه-لونشتاین (Buschke-Löwenstein) نیز نامیده می‌شود، یک کارسینوم سلول سنگفرشی با درجه پایین و تهاجمی موضعی است که دستگاه تناسلی خارجی، و اغلب آلت تناسلی مرد، را درگیر می‌کند.

❖ این بیماری با انواع کم‌خطر HPV مانند ۶ و ۱۱ مرتبط است.

❖ HPV-16 در سرطان‌های فرج و واژن (بیش از ۷۵٪) و دیسپلازی‌های درجه بالا (VIN2/3 و VAIN2/3) غالب است، اما طیف وسیع‌تری از انواع کم‌خطر و پرخطر در ضایعات درجه پایین (VIN1 و VAIN1) شناسایی می‌شوند.

❖ عوامل خطر سرطان‌های فرج و واژن مشابه عوامل خطر سرطان دهانه رحم هستند و شامل سرکوب سیستم ایمنی، پرتودرمانی، سیگار کشیدن و عفونت با ویروس هرپس سیمپلکس نوع ۲ می‌شوند.

❖ سابقه خانوادگی نیز یک عامل خطر برای سرطان فرج، واژن و آلت تناسلی است.

❖ در یک بررسی سیستماتیک که در آن ۴۸٪ از سرطان‌های آلت تناسلی HPV مثبت بودند، شایع‌ترین انواع شناسایی‌شده HPV-16 (30.8٪)، HPV-6 (6.7٪) و HPV-18 (6.6٪) بودند.

❖ علاوه بر فعالیت جنسی، عوامل خطر شامل سیگار کشیدن، فیموز و عدم ختنه است.

❖ سرطان مقعد (Anal Cancer) :

❖ سرطان مقعد شباهت‌های مهمی با سرطان دهانه رحم و همچنین برخی تفاوت‌ها دارد.

❖ این بیماری در زنان شایع‌تر از مردان است، به طوری که سالانه حدود ۱۹۰۰۰ مورد ابتلا به HPV در زنان و ۹۰۰۰ مورد ابتلا در مردان در سراسر جهان گزارش می‌شود.

❖ به نظر می‌رسد عفونت HPV مقعدی در بیشتر موارد از طریق رابطه جنسی منتقل می‌شود و سابقه رابطه جنسی مقعدی در زنان و فعالیت همجنس‌گرایانه در مردان با افزایش خطر ابتلا به این سرطان همراه است.

❖ همانند سرطان دهانه رحم، HPV پرخطر تقریباً در تمام سرطان‌های مقعد یافت شده است، و شیوع HPV-16 حتی بیشتر از سرطان دهانه رحم است، و بیشتر سرطان‌های مقعد در ناحیه انتقالی بین اپیتلیوم ستونی و سنگفرشی ایجاد می‌شوند.

- عفونت‌های حفره دهان :
- عفونت‌های خوش‌خیم HPV در حفره دهان شایع هستند.
- انواع HPV تناسلی-مخاطی، به ویژه HPV-6، HPV-11 و HPV-16، اغلب از بافت دهان بازیابی شده‌اند.
- HPV معمولاً در حداقل نیمی از ضایعات پاپیلوماتوز در ضایعات حفره دهان شناسایی می‌شود.
- عفونت‌ها می‌توانند از طریق مسیرهای مختلفی از جمله پری‌ناتال، بزاق و رابطه جنسی دهانی منتقل شوند.
- هیپرپلازی اپیتلیال کانونی (FEH)یک اختلال خانوادگی با وراثت اتوزومال مغلوب است که فقط در مخاط دهان، اغلب در دوران کودکی و نوجوانی رخ می‌دهد.
- بیشتر موارد FEH به HPV-13 یا HPV-32 نسبت داده می‌شود، دو نوعی که به نظر می‌رسد عمدتاً حفره دهان را آلوده می‌کنند.
- سرطان‌های سر و گردن :
- سیگار کشیدن و مصرف الکل دو عامل خطر شناخته شده برای سرطان‌های سر و گردن هستند.
- اگرچه به نظر نمی‌رسد HPV در بیشتر سرطان‌های حفره دهان دخیل باشد، داده‌های مداوم نشان می‌دهد که زیرمجموعه‌ای از سرطان‌های سر و گردن به عفونت HPV نسبت داده می‌شوند، که HPV-16 حدود ۹۰٪ از آنها را تشکیل می‌دهد.
- بیشتر این سرطان‌های مرتبط با HPV در ناحیه دهان و حلق قرار دارند که شامل لوزه‌ها، حفره لوزه، قاعده زبان و نرم‌لایه دهان می‌شود.
- مشخص نیست که چرا تومورهای HPV مثبت ترجیحاً در اوروفارنکس ایجاد می‌شوند.
- پاپیلوماتوز تنفسی راجعه (پاپیلوماتوز حنجره) :
- پاپیلوماتوز حنجره که پاپیلوماتوز تنفسی راجعه (recurrent respiratory papillomatosis) (RRP)نیز نامیده می‌شود، یک بیماری نادر است که پاپیلوماهای آن می‌توانند به شدت راه هوایی را به ویژه در کودکان خردسال به خطر بیندازند.
- بیشتر ضایعات ناشی از انواع HPV تناسلی هستند که با زگیل تناسلی خارجی نیز مرتبط هستند و انواع HPV 6 و ۱۱ مسئول بیش از ۹۰٪ آنها هستند.
- انواع پرخطر HPV، شامل ۱۶، ۱۸، ۳۱ و ۳۳، به ندرت در RRP تشخیص داده می‌شوند.
- تارهای صوتی حنجره شایع‌ترین محل آسیب‌دیده هستند، اما پاپیلوماها می‌توانند در سایر نقاط، از جمله نای، ریه‌ها، بینی و حفره دهان، حتی بدون درگیری حنجره، ایجاد شوند.

- انتقال در رحم نیز رخ می‌دهد اما نادر است، بنابراین RRP در کودکانی که با سزارین متولد می‌شوند بسیار نادر است.
- اگرچه HPV-6 بیشتر از HPV-11 باعث زگیل تناسلی می‌شود، اما عکس این قضیه در مورد RRP صادق است و عفونت‌های HPV-11 نسبت به RRP مرتبط با HPV-6 تهاجمی‌تر هستند.
- برخلاف سرطان دهانه رحم، HPV-6 و HPV-11 در RRP به وضوح با دیسپلازی شدید و سرطان مرتبط هستند و HPV-11 غالب است، اگرچه بیشتر سرطان‌های حنجره HPV مثبت در بیمارانی بدون RRP ایجاد می‌شوند و حاوی HPV پرخطر، به ویژه HPV-16 هستند.
- ویروس پاپیلومای انسانی و پوست غیرتناسلی :
- زگیل‌های پوستی غیرتناسلی:
- سه دسته از پاپیلوم‌های پوستی غیرتناسلی عموماً بر اساس معیارهای مورفولوژیکی از هم متمایز می‌شوند.
- زگیل‌های معمولی (Common warts) (verruca vulgaris)پاپول‌های برجسته‌ای هستند که در بسیاری از سطوح پوست، اغلب در پشت دست‌ها و انگشتان، یافت می‌شوند.
- اگرچه انواع مختلفی از HPV در زگیل‌های معمولی(Common warts) شناسایی می‌شوند، اغلب بیش از یک نوع در یک ضایعه واحد، اما یک تخمین علیتی اخیر بر اساس بار ویروسی، انواع ۲، ۲۷ و ۵۷ را در حدود سه چهارم موارد دخیل دانسته است.
- زگیل‌های کف پا و کف دست (Plantar and palmar warts) عموماً پاپول‌های اندوفیتیک هستند و در مطالعات اخیر، بیش از ۹۰٪ موارد به نظر می‌رسد توسط HPV-1a، ۲، ۲۷ یا ۵۷ ایجاد می‌شوند.
- سومین دسته مورفولوژیکی شامل زگیل‌های مسطح (flat warts)است که پاپول‌های صاف کمی برجسته‌ای هستند که اغلب در اندام‌های فوقانی و صورت ایجاد می‌شوند و اغلب توسط HPV-3 یا HPV-10 ایجاد می‌شوند.
- HPV می‌تواند برای مدت طولانی در محیط عفونی باقی بماند و تصور می‌شود که انتقال از طریق اجسام خارجی معمولاً رخ می‌دهد.
- بیشتر زگیل‌های پوستی برای چند ماه باقی می‌مانند و در صورت عدم درمان، بهبود می‌یابند.
- اپیدرمودیسپلازی ورسیفورمیس (Epidermodysplasia Verruciformis) :
- EV یک ژنودرماتوز(genodermatosis) نادر است که در آن افراد مبتلا حساسیت منحصر به فردی به عفونت‌های پوستی HPV دارند.
- زگیل‌ها در EV(ژنتیکی) معمولاً در دوران کودکی ایجاد می‌شوند، گسترده می‌شوند، تمایل به پسرفت ندارند و در برخی موارد ممکن است به سرطان‌های سلول سنگفرشی تبدیل شوند.

- زگیل‌ها در » EVژنتیکی» معمولاً در دوران کودکی ایجاد می‌شوند، گسترده می‌شوند، تمایل به پسرفت ندارند و در برخی موارد ممکن است به سرطان‌های سلول سنگفرشی تبدیل شوند.
- ضایعات پوسته‌دار با طیف وسیعی از انواع betaHPV، به ویژه HPV-5 و HPV-8 مرتبط هستند.
- HPV-5 و HPV-8 سرطان‌زاترین ویروس‌ها در نظر گرفته می‌شوند، زیرا بیشتر سرطان‌های پوست حاوی یکی از این دو نوع هستند.
- سرطان پوست غیرملانومی :
- سرطان‌های پوست غیرملانومی (NMSC)، که بسیار شایع هستند، عموماً به کارسینوم سلول بازال (BCC)و کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC)تقسیم می‌شوند.
- عفونت‌های ویروس نقص ایمنی انسانی و ویروس پاپیلومای انسانی :
- تعامل بین HIV و عفونت‌های HPV تناسلی بر دو سوال مرتبط با هم متمرکز است.
- اول، آیا عفونت HPV ابتلا به HIV را تشدید می‌کند؟ دوم، آیا عفونت HIV خطر ابتلا به سرطان‌های ناشی از HPV را افزایش می‌دهد؟ تأثیر عفونت HPV بر خطر ابتلا به HIV همچنان نامشخص است.
- دو مکانیسم در مورد چگونگی افزایش ابتلا به HIV توسط عفونت HPV پیشنهاد شده است.
- اول، عفونت‌های HPV می‌توانند غلظت بافت موضعی سلول‌های T، از جمله سلول‌های کمکی T، که هدف اصلی HIV هستند را افزایش دهند.
- دوم، مطالعات آزمایشگاهی گزارش داده‌اند که HPV-16 E7، E-cadherin، یک مولکول چسبندگی اپیتلیال را کاهش می‌دهد و در نتیجه ممکن است دسترسی ویروس HIV به سلول‌های T پوستی زیرین را که تصور می‌شود در شروع عفونت در دستگاه تناسلی نقش دارند، افزایش دهد.
- شواهد بیولوژیکی و رو به رشدی وجود دارد که نشان می‌دهد عفونت HIV چندین مرحله را در فرآیند سرطان‌زایی HPV تقویت می‌کند، که مهم‌ترین آنها تداوم عفونت و پیشرفت به سمت سرطان است.
- مطابق با این حدس، خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم با کاهش تعداد CD4 افزایش می‌یابد.
- تشخیص ویروس پاپیلومای انسانی :
- رویکرد مورد استفاده برای تشخیص عفونت HPV ممکن است تا حد قابل توجهی به هدف اصلی تشخیص بستگی داشته باشد.
- این اهداف می‌توانند شامل تعیین وجود HPV، وجود عفونت فعال، نوع HPV مرتبط با عفونت و میزان آتیپی سلولی مرتبط با عفونت باشند.
- پروتئین‌های L1 و E4 می‌توانند در ضایعات مولد در سطوح بالا بیان شوند، اما در دیسپلازی‌ها و سرطان‌های درجه بالا بیان نمی‌شوند.

- سنجش‌های سرولوژیکی در قالب ELISA که پاسخ آنتی‌بادی به L1 را در VLPها رصد می‌کنند، برای مطالعات تحقیقاتی مبتنی بر جمعیت جهت اندازه‌گیری عفونت نسبی در طول عمر توسط انواع خاص، اگرچه همه افراد آلوده به آن تبدیل نمی‌شوند، مفید هستند.
- برخلاف سرولوژی، سنجش‌های مولکولی حساس، تکرارپذیر و قوی برای تشخیص DNA و RNA HPV در سواب‌های دهانه رحم و نمونه‌های بیوپسی توسعه داده شده‌اند که چندین مورد از آنها توسط FDA تأیید شده‌اند.
- رویکردهایی برای چنین سنجش‌هایی شامل آغازگرهای اجماع PCR(یا سیستم‌های تکثیر جایگزین) است که می‌توانند همراه با یک لکه‌گذاری خطی معکوس برای هیبریداسیون اختصاصی، پروب‌های RNA مصنوعی که DNA ویروسی را ثبت می‌کنند، real-time PCR, microarrays استفاده شوند.
- درمان :
- در عفونت HPV دهانه رحم، درمان دیسپلازی درجه پایین معمولاً ضروری نیست، زیرا بیشتر این ضایعات خود به خود از بین می‌روند.
- دیسپلازی‌های درجه بالا، ضایعات پیش‌سرطانی هستند که بعید است خودبه‌خود برطرف شوند و درمان آنها برای جلوگیری از سرطان دهانه رحم توصیه می‌شود.
- بسته به شرایط، درمان دیسپلازی دهانه رحم می‌تواند جراحی، کرایوتراپی، از طریق برش الکتروسرجری حلقه‌ای یا با لیزر باشد.
- سرطان دهانه رحم با جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی درمان می‌شود و تومورهای مراحل اولیه پیش‌آگهی بهتری نسبت به تومورهای پیشرفته‌تر دارند.
- درمان‌های HSIL مقعدی شامل ایمیکیمود، فلوروراسیل، فوتوکوآگولاسیون مادون قرمز، ابلیشن حرارتی (thermal ablation) و لیزر درمانی است.
- CIN2+ممکن است از نظر تجاری و ایمونولوژیکی، معیار نسبتاً بالایی برای یک واکسن درمانی باشد.
- دو عامل تعدیل‌کننده سیستم ایمنی، اینترفرون و ایمیکیمود، برای استفاده در برابر زگیل‌های تناسلی تأیید شده‌اند، اگرچه اغلب از درمان تخریبی برای درمان این ضایعات استفاده می‌شود.
- در آزمایش‌های کنترل‌شده با دارونما، درمان اینترفرون داخل ضایعه‌ای و تزریقی در برابر زگیل‌های تناسلی مقاوم مؤثر بود و ایمیکیمود موضعی، که TLR7 را فعال می‌کند و اینترفرون‌ها و سایر سیتوکین‌ها را القا می‌کند، نیز مؤثر بود.

- سیدوفوویر داخل ضایعه‌ای، یک داروی ضد ویروسی که DNA پلیمرازها را مهار می‌کند، به عنوان یک درمان کمکی برای جراحی استفاده شده است، اما در یک کارآزمایی تصادفی کنترل‌شده، هیچ اثربخشی قابل توجهی نشان نداده است.
- درمان با اینترفرون برای RRP نسبت به زگیل تناسلی موفقیت کمتری داشته است و این درمان با عوارض جانبی جدی، از جمله لکوپنی و ترومبوسیتوپنی، همراه است.
- اخیراً، بواسیزوماب(Bevacizumab) داخل ضایعه‌ای یا سیستمیک، یک آنتی‌بادی مونوکلونال ضد VEGF، و تزریق عضلانی گارداسیل، واکسن پیشگیرانه HPV، به عنوان درمان‌های RRP ارزیابی شده‌اند.
- همانند سایر عفونت‌های HPV، هیچ درمان ضد ویروسی خاصی برای زگیل‌های غیرتناسلی در دسترس نیست.
- رایج‌ترین درمان‌های تخریبی عبارتند از کرایوتراپی، لیزر درمانی و اسید سالیسیلیک.
- واکسیناسیون پیشگیرانه :
- پیامدهای مهم عفونت HPV تناسلی در سلامت عمومی، توسعه واکسن‌های مؤثر علیه عفونت‌های HPV مرتبط با سرطان، به‌ویژه سرطان دهانه رحم را بسیار مطلوب ساخته است.
- یک مشاهده کلیدی در توسعه واکسن پیشگیرانه، یافتن این بود که L1 می‌تواند خود را به VLPها تبدیل کند، که کپسیدهای خالی هستند که از نظر مورفولوژیکی و ایمونولوژیکی بسیار شبیه به کپسیدهای ویریون‌های اصلی هستند.
- همانند ویریون‌های اصلی، VLPهای L1 بسیار ایمنی‌زا بودند و تیترهای بالایی از آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده را القا می‌کردند که اپی‌توپ‌های ویریون وابسته به ساختار را تشخیص می‌دهند.
- بنابراین، اگرچه بیان همزمان L1 و L2 در سلول‌ها منجر به VLPهای L1/L2 می‌شود، این VLPها نه ایمنی‌زاتر و نه محافظت‌کننده‌تر از VLPهای L1 بودند.
- بنابراین، آزمایش‌های انسانی با VLPهای L1 با تمرکز اصلی بر HPV-16 و HPV-18، دو نوع از سرطان‌زای HPV، ادامه یافت.
- چهار واکسن تجاری پیشگیرانه HPV توسعه داده شده‌اند.
- سرواریکس(Cervarix) یک واکسن دو ظرفیتی متشکل از VLPهای L1 از HPV-16 و HPV-18 است؛ گارداسیل یک واکسن چهار ظرفیتی متشکل از VLPهای L1 از HPV-6، ۱۱، ۱۶ و ۱۸ است؛ گارداسیل ۹ ظرفیتی شامل چهار نوع موجود در گارداسیل به علاوه VLPهایی از پنج نوع پرخطر دیگر است؛ و سکولین(Cecolin) یک واکسن دو ظرفیتی متشکل از VLPهای HPV-16 و HPV-18 است.

- این نتایج منجر به صدور مجوز جهانی برای واکسن‌های سرواریکس، گارداسیل و گارداسیل ۹ شده است، در حالی که واکسن سکولین منحصراً در چین مجوز دارد.
- این واکسن‌ها برای پیشگیری از CIN و سرطان دهانه رحم ناشی از انواع هدفمند واکسن مجوز گرفته‌اند.

	Cervarix	Gardasil	Gardasil-9	Cecolin
Manufacturer	GlaxoSmithKline	Merck		
VLP types	HPV-16/18	HPV-6/11/16/18	HPV-6/11/16/18/ 31/33/45/52/58	HPV-16/18
Dose of L1 protein	20/20 μg	20/40/40/20 μg	30/40/60/40/ 20/20/20/20/20 μg	40/20 μg
Producer cells	*Trichoplusia ni* (Hi 5) insect cell line infected with L1 recombinant baculovirus	*Saccharomyces cerevisiae* (baker's yeast) expressing L1	*Saccharomyces cerevisiae* (baker's yeast) expressing L1	*E. coli*
Adjuvant	500 μg aluminum hydroxide, 50 μg 3-O-deacylated-4'-monophosphoryl lipid A	225 μg aluminum hydroxyphosphate sulfate	500 μg aluminum hydroxyphosphate sulfate	208 μg aluminum hydroxide
Injection schedule	0, 1, 6 months	0, 2, 6 months	0, 2, 6 months	0, 1, 6 months
Licensure	Many countries	Many countries	Many countries	China

- به طور غیرمنتظره‌ای، به نظر می‌رسد که هم سرواریکس و هم گارداسیل، حتی پس از تجویز تنها یک دوز واکسن، سطح بالایی از محافظت در برابر عفونت مداوم دهانه رحم را تا یک دهه پس از واکسیناسیون ایجاد می‌کنند.
- این واکسن‌ها همچنین محافظت متوسط اما پایداری در برابر عفونت دهانه رحم ناشی از انواع غیرواکسنی خاص مرتبط با HPV-16 یا HPV-18 ایجاد کردند.
- برای مثال، هم سرواریکس و هم گارداسیل محافظت نسبی در برابر عفونت مداوم HPV-31 ایجاد کردند.
- سرواریکس، اما نه گارداسیل، همچنین محافظت قابل توجهی در برابر HPV-45 و محافظت مرزی در برابر HPV-35 و HPV-58 ایجاد کرد.
- پاسخ‌های آنتی‌بادی به هر دو واکسن سرواریکس و گارداسیل در افراد جوان‌تر در مقایسه با گروه‌های سنی بالاتر، به طور قابل توجهی بالاتر (دو تا سه برابر) بود.
- پاسخ‌های بالاتر در کودکان منجر به مقایسه پروتکل‌های واکسیناسیون دو و سه دوز شد.