

# PAPILLOMAVIRIDAE

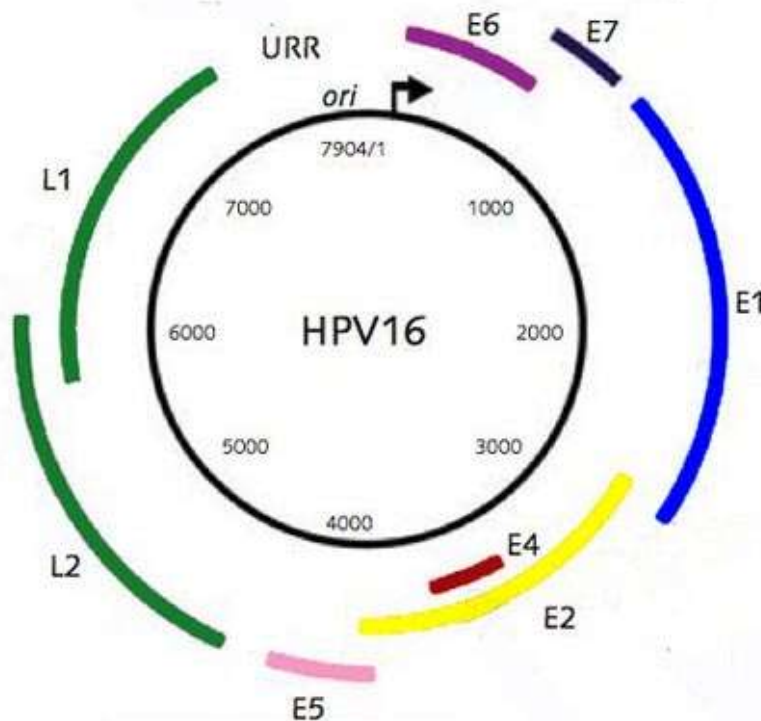
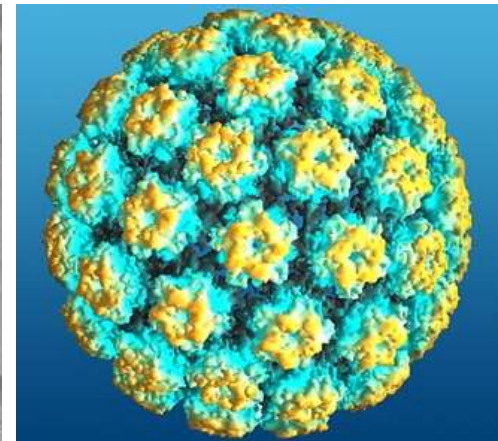
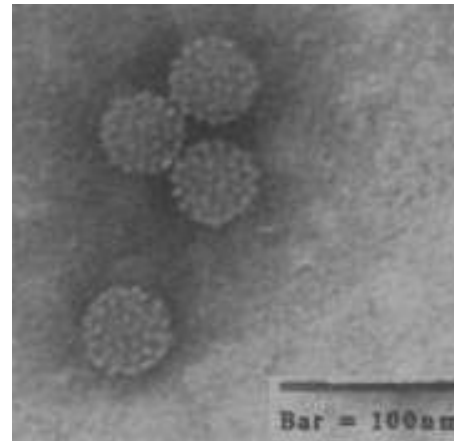
DNA – Naked

# STRUTTURA VIRIONE-GENOMA

Capside icosaedrico **nudo**, formato da 72 capsomeri.

Piccoli: Diametro circa 50 nm.

Genoma: **dsDNA**, **circolare**, 5-8 kb, diviso in Early e Late.



## Geni codificati e loro funzione:

- E1:** Replicazione plasmidica
- E2:** Regolazione trascrizione
- E4:** Modulaz. espressione tardiva
- E5:** Attivazione mitosi
- E6:** Trasformazione
- E7:** Trasformazione
- L1, L2:** Proteine capsidiche
- URR:** Regione regolatoria

# PAPILLOMAVIRUS UMANI (HPV)

- **CLASSIFICAZIONE:** > **100 genotipi**, definiti in base all'omologia di sequenza del DNA (L1), alcuni con potenziale oncogeno.
- Raggruppati in molti **GENERI** ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , ....  $\pi$ ), ciascuno comprendente diversi tipi virali.
- Distinti in **CUTANEI** e **MUCOSALI** (tessuto specifici).
- Spesso infezione asintomatica subclinica, persistente o latente.

**TRASMISSIONE:** contatto diretto o indiretto con superfici contaminate, rapporti sessuali.

**Scoperti da Giuseppe Ciuffo, 1907, mediante inoculazione di se stesso**

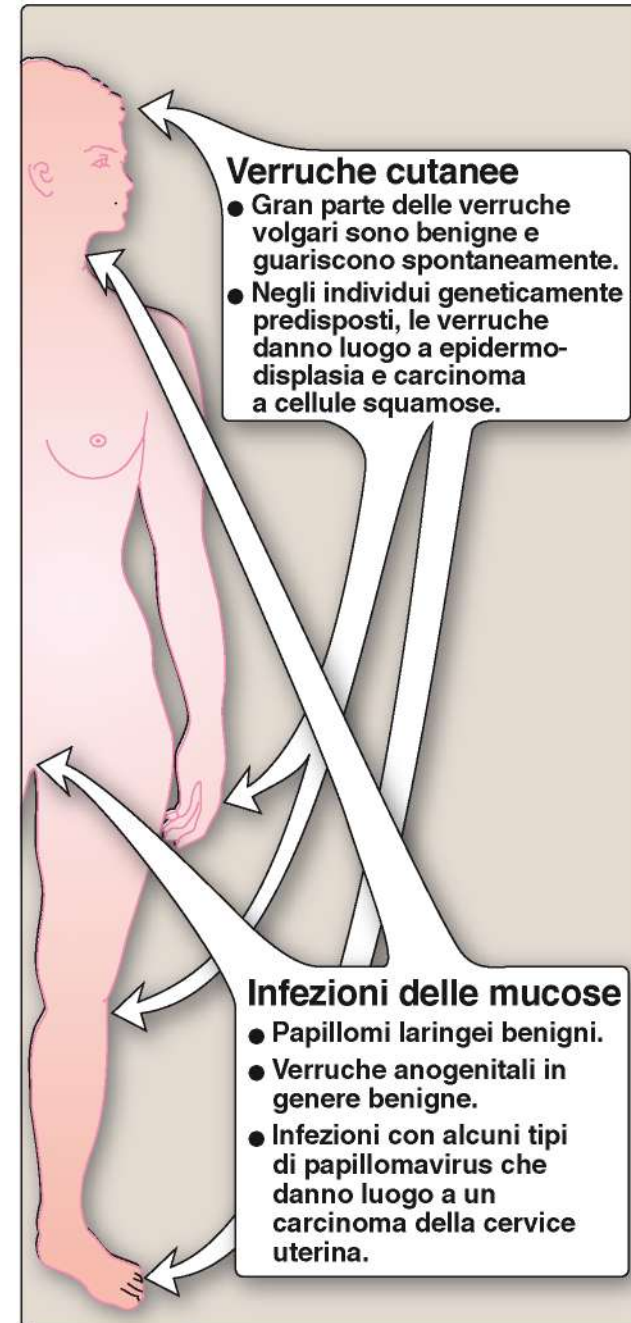
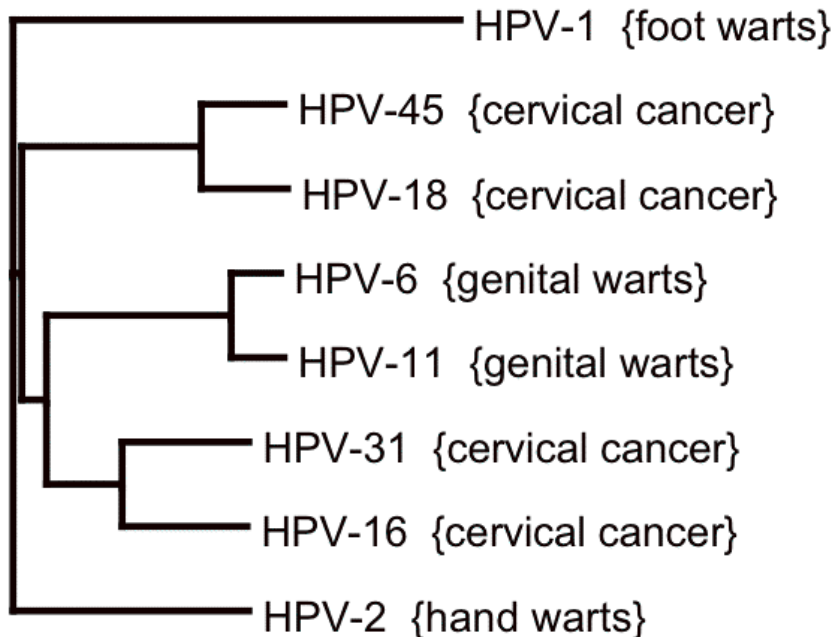


# MALATTIE

**Infezioni CUTANEE o MUCOSALI** molto comuni (+ frequenti in immunocompromessi).

A seconda dei tipi causano **lesioni benigne o tumori** (potere oncogeno).

Diversi sottotipi = diverse manifestazioni



# LESIONI BENIGNE

Distinte in:

- Lesioni **cute** (verruche)
- Lesioni **mucose** (papillomi, condilomi)

**Tipi specifici** sono associati a specifiche localizzazioni e morfologie delle verruche. Possono colpire qualsiasi parte del corpo.

**LESIONI CUTE: VERRUCHE**, classificate come **volgari** (dita, mani), **plantari** (pianta piede) o **piane** (volto, braccia, ginocchia). In individui predisposti si può sviluppare **epidermodisplasia verruciforme** (verruche diffuse a tutto il corpo), con tendenza a trasformazione neoplastica maligna (**carcinoma squamocellulare**).



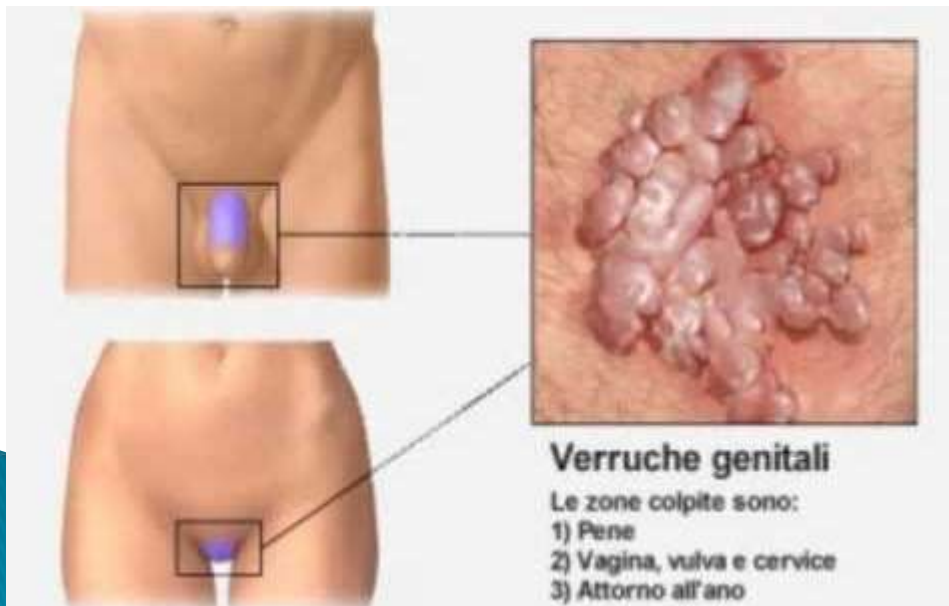
## LESIONI MUCOSALI:

**CONDILOMI:** tratto genitale (trasmissione sessuale), le più importanti clinicamente.

**PAPILLOMI:** causati dai tipi di HPV infettano altre superfici mucosali (vie respiratorie, cavità orale, congiuntiva).

Le lesioni benigne (condilomi acuminati, papillomi) possono regredire spontaneamente.

Alcuni tipi di HPV invece non formano verruche/condilomi/papillomi ma provocano **TUMORI** (causa primaria del cancro cervice uterina)(HPV16, 18, 31,33).



**Papillomi laringei**

**LESIONI mucosa orale:** sempre più comuni, soprattutto in pazienti immunocompromessi. Verruche agli angoli o all'interno della bocca. Possono trasformarsi in neoplasie.





# HPV-PATOGENESI

- ❑ **Infettano e si replicano nell'epitelio squamoso della cute o delle mucose**
- ❑ **La verruca è il risultato della stimolazione virale della crescita cellulare: proteine E6-E7**
- ❑ **Le verruche si sviluppano in 3-4 mesi, di solito regrediscono spontaneamente ma possono essere ricorrenti o trasformarsi in tumori**

# Meccanismo patogenesi HPV

HPV raggiunge lo strato basale attraverso lesioni. La replicazione è **controllata dalla trascrizione della cellula ospite** (differenziamento cellule cute o epitelio mucosale). I **geni E** del virus stimolano la crescita delle cellule, portando alla formazione di escrescenze epidermiche: ispessimento dello strato basale e spinoso. Mentre la cellula si differenzia, i fattori cellulari specifici espressi nei diversi strati di epitelio promuovono la trascrizione dei geni virali. **L'espressione di geni virali correla con quella di specifiche cheratine**. I **geni L** sono espressi solo nello strato superiore completamente differenziato, ed il virus viene liberato con le cellule morte dello strato più superficiale.

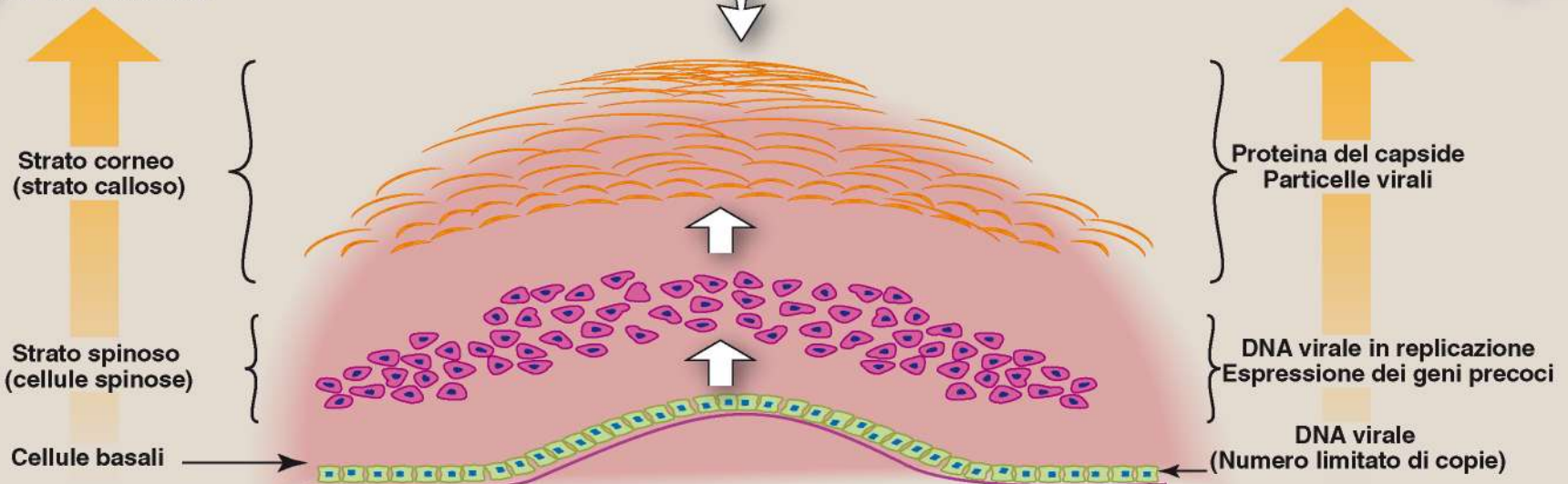
La cellula dello strato basale, non appena infettata, inizia a moltiplicarsi e a diffondere lateralmente. Inoltre le cellule figlie iniziano a migrare verso la superficie, pur continuando a moltiplicarsi nello strato di cellule spinose sotto l'influenza delle proteine precoci virali.

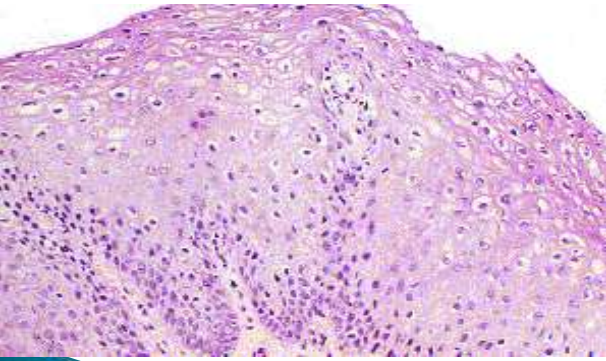
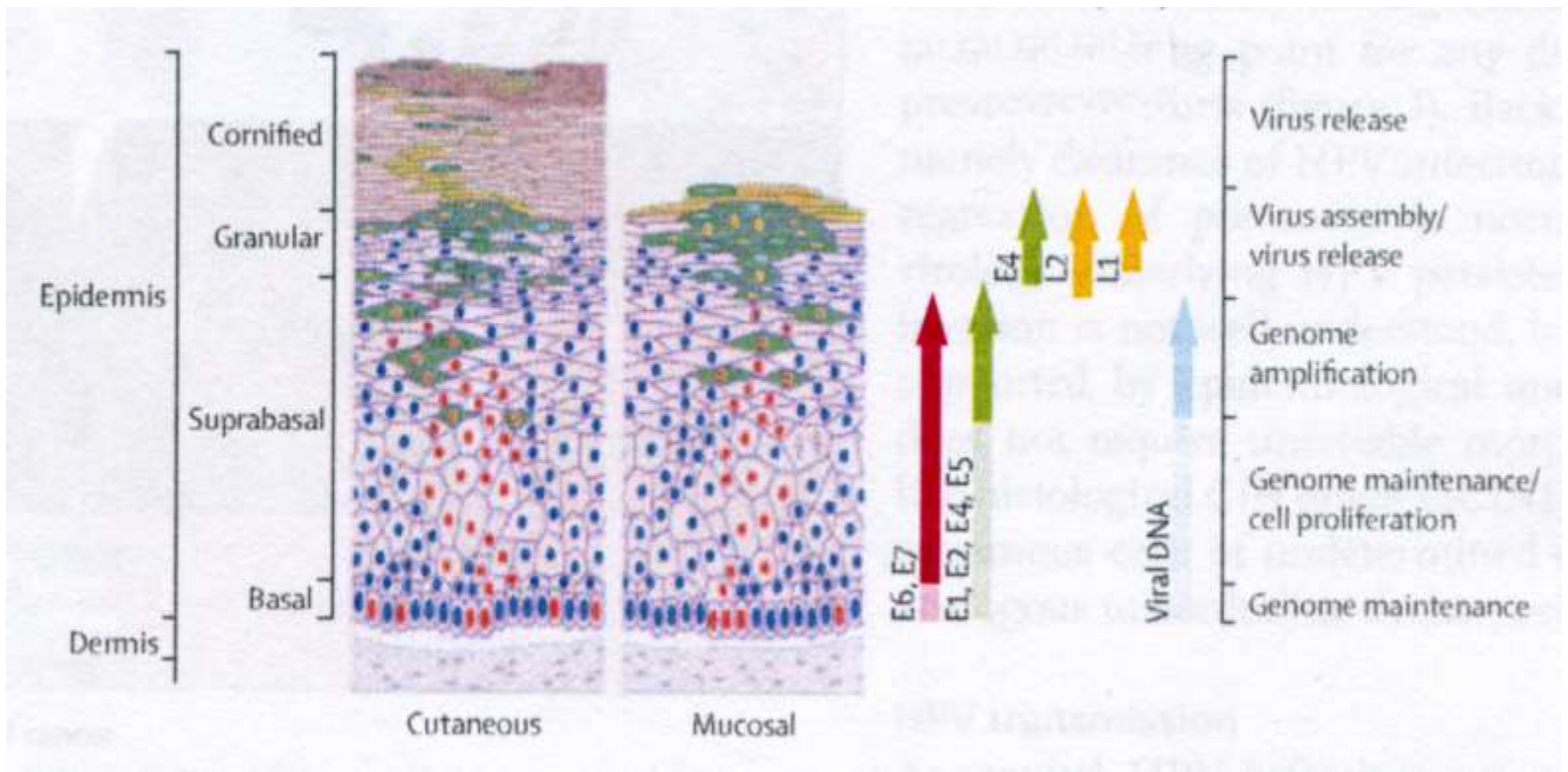
Viene sintetizzata cheratina in eccesso che, continuando la proliferazione cellulare, porta alla formazione di uno strato corneo ispessito di cellule morte contenenti la progenie virale infettante.

Il ciclo di replicazione inizia con l'espressione dei geni precoci virali, seguita dalla moltiplicazione del genoma virale, e infine dall'assemblaggio della progenie virale negli strati più superficiali della verruca.

**Differenziazione delle cellule epidermiche in aumento**

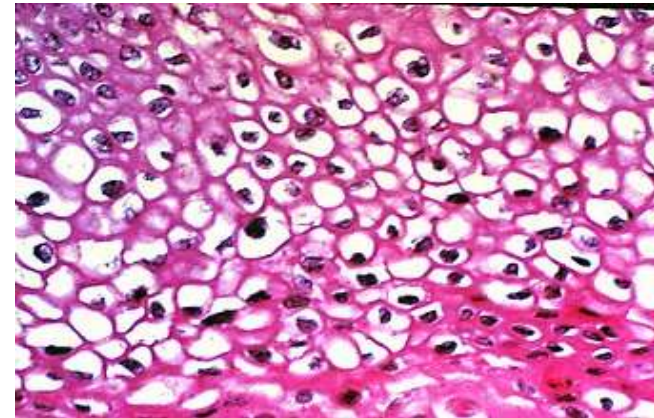
**Ciclo vitale del virus**





Danno cellulare  
caratteristico:  
**COILOCITOSI.**

Le cellule (soprattutto dello strato spinoso) presentano nuclei picnotici, raggrinziti, circondati da aloni chiari, con estesa vacuolizzazione



# Tipi di Papillomavirus nelle lesioni cliniche

## Cute

1, 4

Verruche plantari (benigne)

2, 26, 28, 29

Verruche comuni (benigne)

3, 10, 27

Verruche piane (benigne)

## Epidermodisplasia verruciforme

9, 12, 15, 17

Lesioni maculari, perlopiù benigne)  
(HPV a basso rischio)

19-25, 46-50

5, 8, 14

Lesioni maculari con possibile evoluzione maligna  
(HPV ad alto rischio)

## Mucosa

6, 11, 34, 39, 42, 55

Condilomi acuminati e piani (rara  
evoluzione maligna) (HPV a basso rischio)

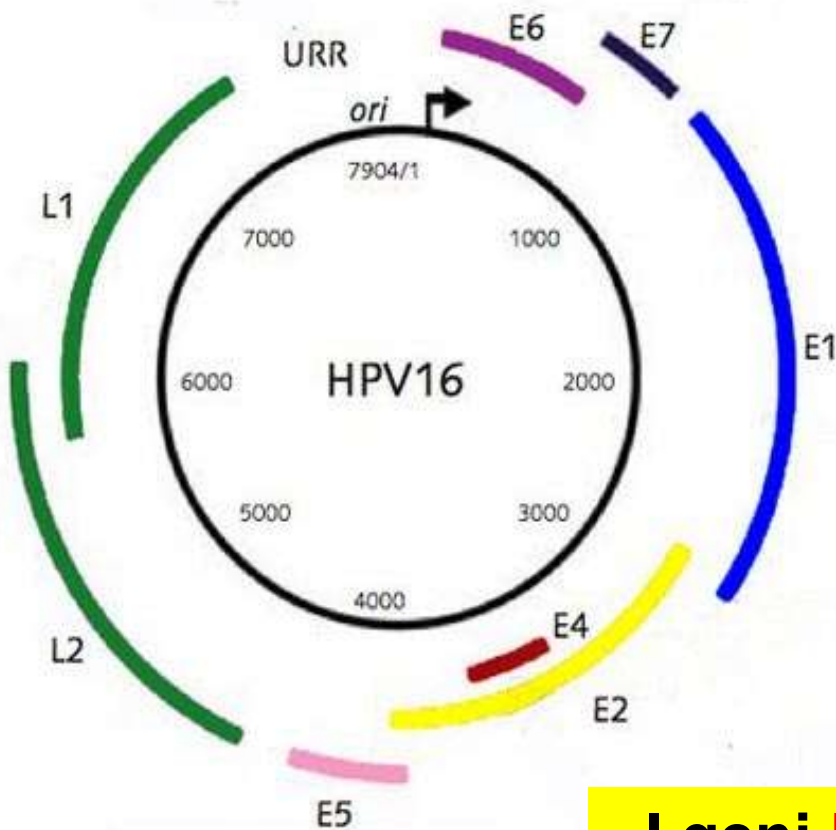
56, 59, 61, 62, 64, 67

16, 18, 31, 33, 35

Condilomi, neoplasia intraepiteliale con possibile  
evoluzione maligna (HPV ad alto rischio)

39, 45, 51, 66, 68

# HPV e Oncogenesi



- E1**: Replicazione plasmidica
- E2**: Regolazione trascrizione
- E4**: Modulaz. espressione tardiva
- E5**: Attivazione mitosi
- E6**: Trasformazione
- E7**: Trasformazione
- L1, L2**: Proteine capsidiche
- URR**: Regione regolatoria

I geni **E6** e **E7** dei tipi a rischio oncogeno si legano alle proteine **p53** e **Rb**.

# HPV e Oncogenesi

Alcuni tipi di HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66; probabilmente anche 26, 53, 68, 73, 82) sono associati al carcinoma della cervice uterina (neoplasia più comune nelle donne dei Paesi del Terzo Mondo, circa 500.000 nuovi casi all'anno).

**Oltre il 90% dei carcinomi squamosi della cervice uterina contiene DNA di HPV**

Diverse zone del mondo hanno diverse prevalenze di HPV ad alto rischio (globalizzazione, immigrazione)

**Prof Harald zur Hausen, scopritore di HPV16 e 18 e del loro ruolo nell'oncogenesi genitale, premio Nobel 2008**

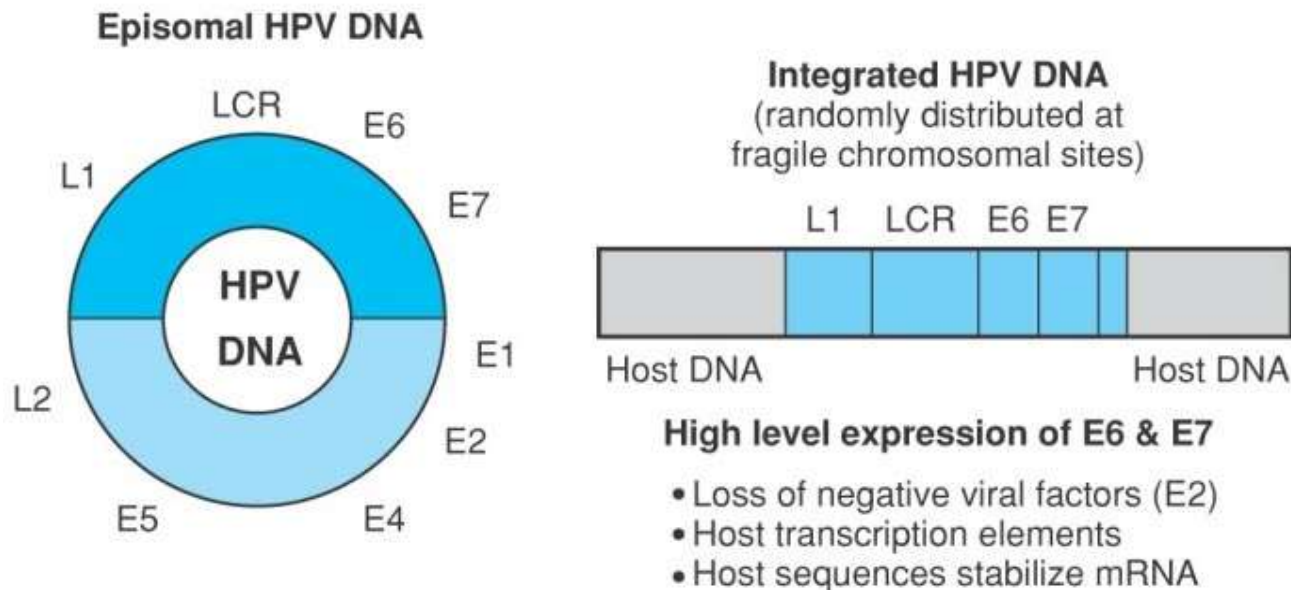


	Proportion of cervical cancers caused	Cumulative total
HPV16	54.6%	54.6%
HPV18	15.8%	70.4%
HPV33	4.4%	74.8%
HPV45	3.7%	78.5%
HPV31	3.5%	82.0%
HPV58	3.4%	85.4%
HPV52	2.5%	87.9%
HPV35	1.8%	89.7%
HPV59	1.1%	90.8%
HPV56	0.8%	92.2%
HPV51	0.7%	92.9%
HPV39	0.7%	93.6%
HPV73	0.5%	94.1%
HPV68	0.5%	94.6%
HPV82	0.2%	94.8%
No type identified	5.2%	100%

Table 2: Proportion of cervical cancer caused by the carcinogenic HPV types

# HPV e Oncogenesi

Nei condilomi il DNA virale è **libero**, nei carcinomi è **integrato** nel genoma cellulare. L'integrazione può avvenire in qualsiasi zona del genoma della cellula ospite, ma avviene sempre in un punto specifico del genoma virale.



L'integrazione interrompe l'organizzazione lineare del genoma; di solito avviene nella zona di E1-E2, mentre **E6 ed E7** (gli oncogeni) rimangono intatti. **E2** ha la funzione di regolare la trascrizione di E6 e E7; la sua interruzione ne permette una **alta, incontrollata espressione**.

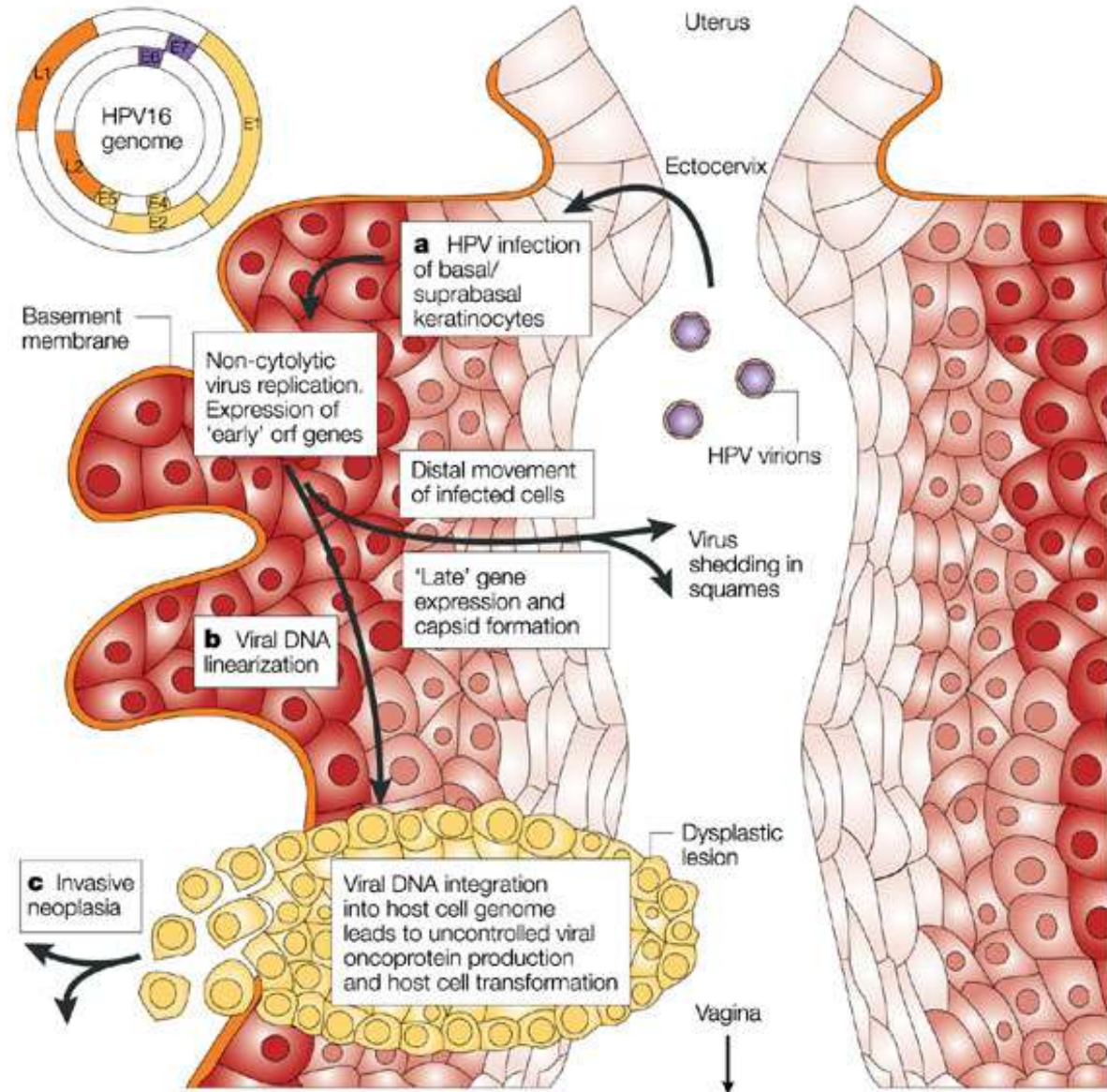
# Meccanismo oncogenesi HPV

**INTEGRAZIONE** del DNA virale:

produzione incontrollata delle oncoproteine virali → induzione proliferazione cellulare.

➤ CIN I-II-III

➤ Invasivo





# Necessità di cofattori per l'oncogenesi da Papillomavirus:

- Papilloma del coniglio: conversione maligna dopo applicazione di catrame.
- Papillomatosi esofagea del bovino: conversione maligna negli animali nutriti con felci fermentate (contengono una tossina immunosoppressiva e radiomimetica).
- Epidermodisplasia verruciforme: conversione maligna solo delle lesioni con tipi ad alto potere oncogeno, in siti esposti alla luce del sole.
- Papilloma laringeo: andamento maligno in seguito a terapia con raggi X.

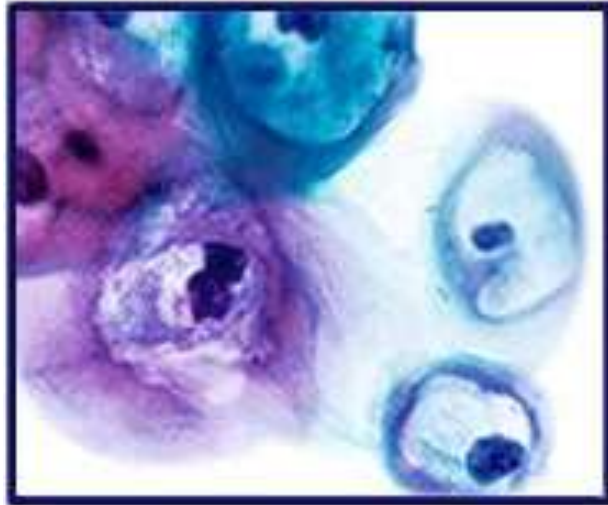
**I papillomavirus da soli non sono in grado di indurre oncogenesi.**

Anche gli HPV oncogeni del tratto genitale esplicano il loro potenziale maligno in associazione ad **altri fattori**, che devono ancora essere individuati con precisione.

Fra quelli più probabili:

- ormonali (sono ugualmente diffusi negli uomini, ma scarsa incidenza di tumori) ,
- chimici (fumo di tabacco, metaboliti della popolazione microbica vaginale),
- Infettivi (virus dell'herpes simplex 2, clamidia trachomatis).

**DIAGNOSI**: clinica, conferma citologica (Pap-test, tipizzazione mediante PCR)

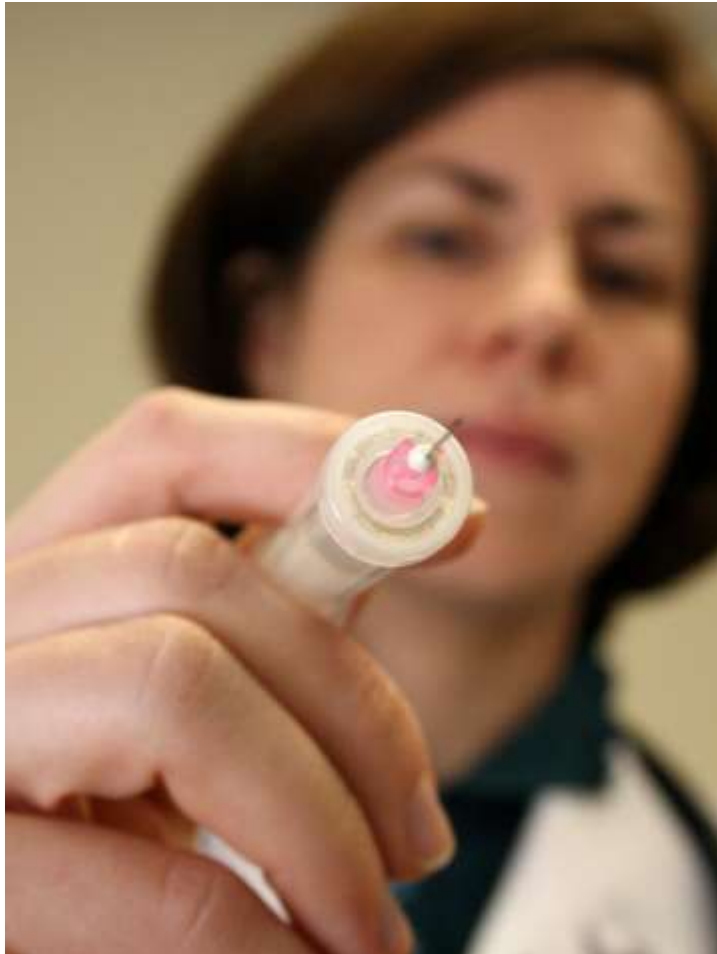


Pap Smear with HPV



**TERAPIA**: rimozione chirurgica, IFN(papilloma laringeo), vaccino

# VACCINO



In Italia a febbraio 2007, l'Agenzia italiana del farmaco ha autorizzato la commercializzazione del primo vaccino contro HPV.

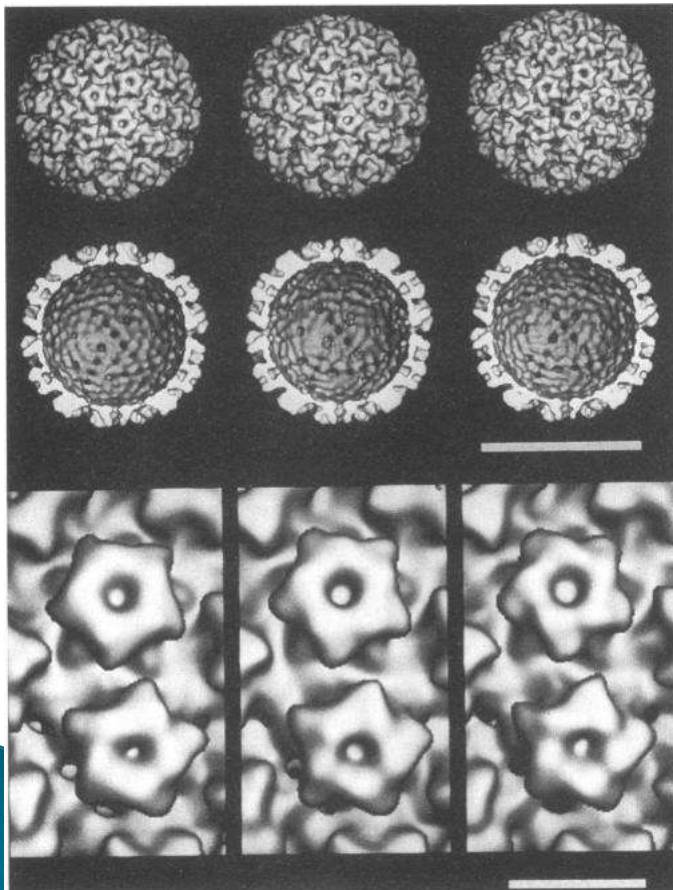
**Il vaccino è offerto gratuitamente dalle strutture pubbliche dal 2008 a tutte le bambine all'età di 12 anni.**

In Italia il tumore del collo dell'utero colpisce circa 3500 donne ogni anno: l'incidenza più elevata si ha attorno ai 45 anni di età, mentre è praticamente assente sotto ai 25 anni.

**Vaccino anti-HPV:** particelle simil-virali (virus-like particles, VLPs), prodotte clonando L1 di HPV6, 11, 16 e 18.

Le L1 ricombinanti si autoassemblano in VLPs strutturalmente uguali ai virioni. Non contenendo acidi nucleici, le VLPs non sono infettanti.

Virioni da  
verruche      Psvirioni  
con L1      Psvirioni  
con L1+L2



Sono disponibili due vaccini:  
*Gardasil*, tetravalente (**HPV-6, 11, 16,18**),  
con L1 prodotta in lievito  
*Cervarix*, bivalente (**HPV-16, 18**), con L1  
prodotta tramite baculovirus in cellule di  
insetto

*La morfologia degli  
pseudovirioni composti  
solo da L1 e' uguale ai  
virioni naturali.*

Il vaccino, contenente VLPs + adiuvante, viene somministrato con 3 iniezioni i.m., e stimola una significativa risposta anticorpale. Protegge per almeno 4 anni (ancora non si sa se sia necessario un richiamo).

Anche in donne vaccinate è necessario continuare lo screening di routine, perchè esistono altri tipi oncogeni di HPV (es. 31, 33, ecc.), responsabili del 30% delle neoplasie, contro cui il vaccino non è efficace.

### **1. Papillomavirus umano**

Si contrae per via sessuale ed è il primo responsabile del cancro al collo dell'utero. Il vaccino, già disponibile gratuitamente per le adolescenti italiane, è stato salutato da alcuni con entusiasmo perché libera dal rischio-cancro, da altri con perplessità, perché è molto costoso e protegge da un tumore per il quale esistono sistemi di screening efficacissimi.

**Non è vero che libera dal rischio cancro!!!! Ci vorranno molti anni per capire se è efficace. Inoltre ha effetto solo su HPV 16 e 18, non sugli altri HPV oncogeni.**

L'espresso, 22/11/2007. p 197

**La diminuzione delle infezioni da HPV16 e HPV18 altererà la frequenza degli altri tipi oncogeni, che potranno occupare la "nicchia" lasciata libera?**