

Οικογένεια Παροναυριδαε

Papovaviridae

*Simian
Vacuolating
agent*

Papilloma viruses

Polyoma viruses

100 genotype
Oncogenic

Polyoma virus hominis 1&2

*Envelop Protein E6&E7-----cancer by
oncogenic HPV genotypes*

Οικογένεια : *Paroviridae*

- Λοιμώξεις ανάλογα με το κύτταρο:
 - Λυτικές
 - Χρόνιες
 - Λανθάνουσες
 - Τροποποιητικές

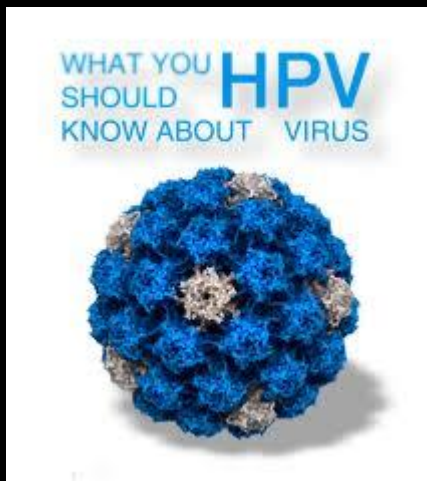


Οικογένεια : *Papovaviridae*

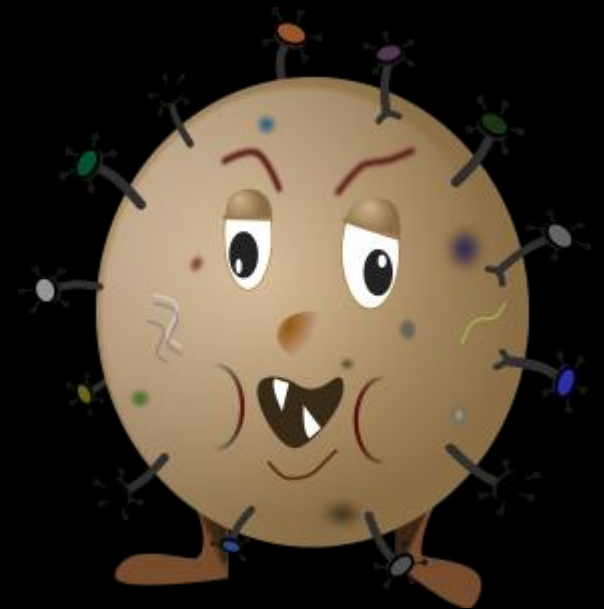
- *Papillomaviridae*
 - Κονδυλώματα –μυρμηγκιές
 - Καρκίνο
- *Polyomaviridae- BK, JC*
 - Ασυμπτωματική λοίμωξη
 - Σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα
 - Προοδευτική πολυεστιακή εγκεφαλοπάθεια
 - Νεφρική βλάβη
- *Simian Vacuulating agent*
 - Simian 40 (SV 40)

Οικογένεια : *Papovaviridae*

- Κωδικοποιούν πρωτεΐνες που προάγουν την **κυτταρική ανάπτυξη**
 - Αυτές οι πρωτεΐνες δεσμεύονται στους κυτταρικούς growth-suppressor παράγοντες p53 και p105RB (p105 retinoblastoma gene product)
 - Η E6 πρωτεΐνη δεσμεύεται στην p53
 - Η E7 πρωτεΐνη δεσμεύεται στην p105RB
- Η κυτταρική ανάπτυξη διευκολύνει:
 - Σε **permissive** κύτταρο την λυτική αναπαραγωγή του ιού
 - Σε **nonpermissive** την εξαλλαγή



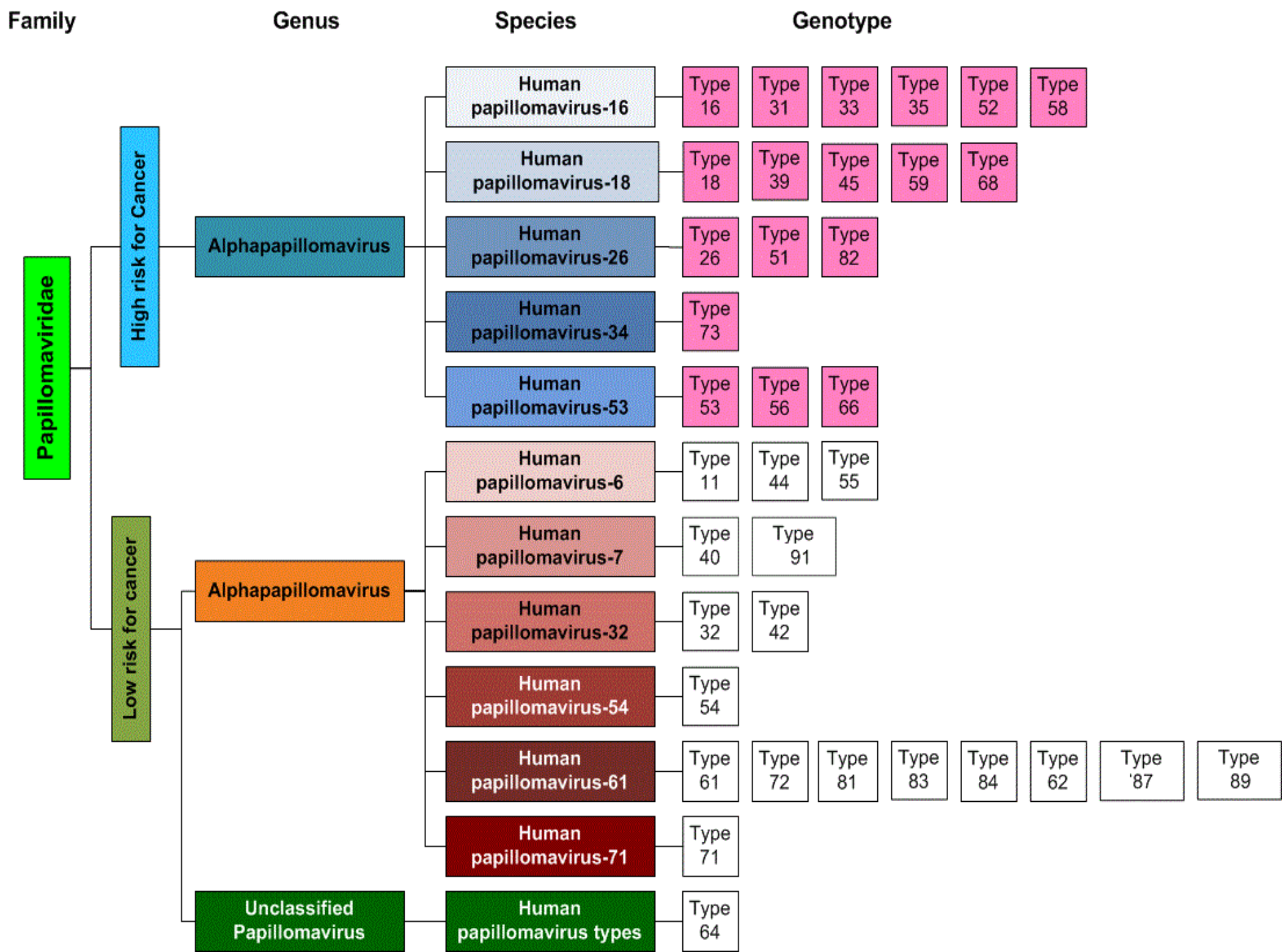
Papillomaviruses



Papillomaviruses

- Μολύνουν πολλά είδη του ζωικού βασιλείου
 - Ο ιός είναι **species specific**
 - Καλό για τα ζώα, κακό για την έρευνα γιατί δεν υπάρχει κατάλληλο πειραματικό μοντέλο
- Ταξινομούνται σε γένη, ανάλογα με το ποιούς οργανισμούς προσβάλλουν
 - τον άνθρωπο προσβάλλει το γένος **Alpha papilloma virus**
 - Ταξινομούνται σε τύπους, ανάλογα με διαφορές στο γενετικό τους υλικό





Human Papillomaviruses

Πάνω από 130 τύποι μολύνουν τον άνθρωπο

Δέρμα

Κονδυλώματα στα χέρια, πόδια και άλλα
Type 1...

Γεννητικά κονδυλώματα

Βλεννογόνο
(~40 τύποι)
(πρωκτογεννητικό, αναπνευστικό, γαστρεντερικό)

Low-risk
Types 6, 11...

High-risk
Types 16, 18, 31, 45...

Καρκίνο τραχήλου,
Καρκίνο πρωκτού
Καρκίνο στόματος και οισοφάγου

Τύποι του ιού

- Οι Papillomaviruses ταξινομούνται με βάση την ομολογία της αλληλουχίας του DNA :
 - Οι διαφορετικοί τύποι εμφανίζουν > 5% διαφορές στο DNA
 - > 100 τύποι
 - » 16 ομάδες: A-P

HPV και καρκίνος

Low-Risk

HPV 6, 11,
40, 42, 43,
44, 54, 61, 70,
72, 81

Καλοήθεις αλλοιώσεις του
τραχήλου της μήτρας
Κονδυλώματα.

High-Risk

HPV 16, 18,
31, 33, 35, 39,
45, 51, 52, 56,
58, 59, 68, 73,
82

Προκαρκινικές αλλοιώσεις
Καρκίνο του τραχήλου της
μήτρας
Άλλους καρκίνους

1. Cox. *Baillière's Clin Obstet Gynaecol.* 1995;9:1.

2. Munoz et al. *N Engl J Med.* 2003;348:518.

HPV και καρκίνος

- Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας :100%
- Καρκίνος πρωκτού : 90%
- Καρκίνος κόλπου και αιδοίου : 40%
- Καρκίνος του πέους : 40%
- Καρκίνος του λάρυγγα : 12%
- Καρκίνος του στόματος : 3%
- Καρκίνος του οισοφάγου

HPV και καρκίνος

- Οι περισσότεροι άνθρωποι μολύνονται από HPV
- Το ανοσολογικό σύστημα ελέγχει τη λοίμωξη, όχι όμως πάντοτε
 - Επιμένουσες λοιμώξεις με low-risk HPV οδηγούν στην εμφάνιση κονδυλωμάτων
 - Επιμένουσες λοιμώξεις με high-risk HPV οδηγούν σε καρκίνο

HPV

Cancer



Papillomaviruses – Ιστορικά στοιχεία

• **1842:** Ο **Rigoni-Stern** αναφέρει ότι οι εκδιδόμενες γυναίκες εμφανίζουν συχνότερα καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

1894-1924 (Ciufu, Variot και άλλοι):
Τα κονδυλώματα του δέρματος και των γεννητικών οργάνων μεταδίδονται μεταξύ των ανθρώπων

• **1933 (Shope)**
rabbit κονδυλώματα έχουν ιογενή αιτιολογία



**Infection with Shope
cottontail rabbit
papillomavirus**

Papillomaviruses – Ιστορικά στοιχεία

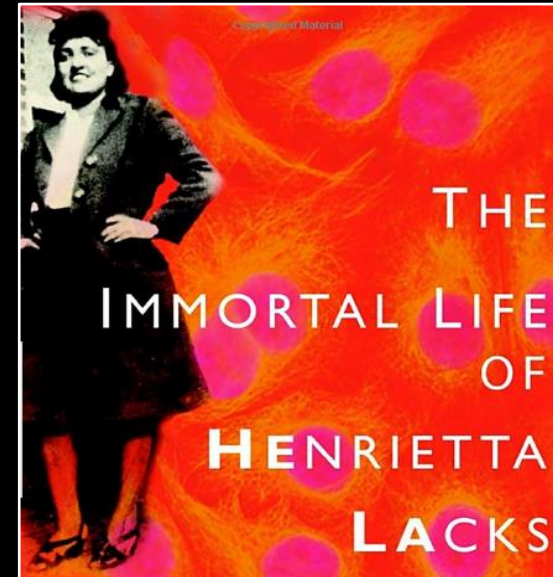
- **1935 (Rous)**

- τα κονδυλώματα οδηγούν σε καρκινογένεση

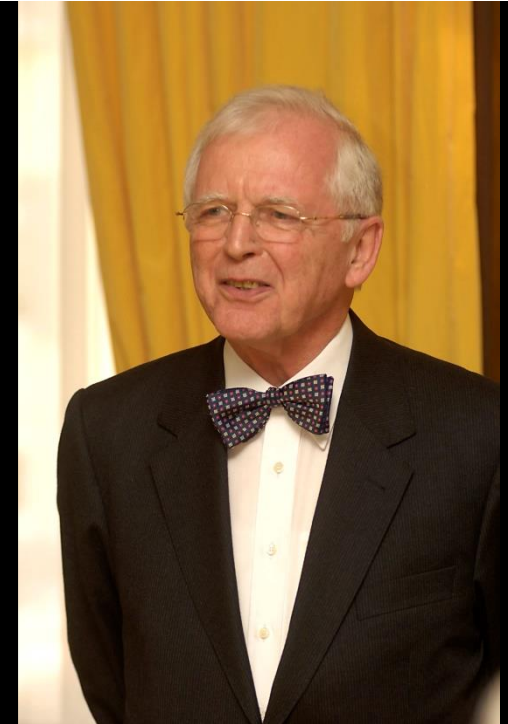
-

- **1951:** Ο **George Otto Gey** καλλιεργεί in vitro τα κύτταρα **HeLa** (Henrietta Lacks) τα οποία προέρχονται από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

-



- **1928:** Ο Γεώργιος Παπανικολάου ανακαλύπτει το “Pap test- smear” – μικροσκοπική διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας
- **1983:** Ο Harald zur Hausen ανακαλύπτει νέους τύπους του ιού (types 16 and 18) σε κύτταρα HeLa και άλλα καρκινικά κύτταρα
- Συσχετίζει την λοίμωξη HPV με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας
- **2008:** Ο Harald zur Hausen κερδίζει το βραβείο Nobel



Harald zur Hausen

HPV και Καρκίνος του Τραχήλου της Μήτρας

Το 1995 ανακοινώθηκε μία μελέτη στην οποία ελέγχθηκαν πάνω από 1,000 δείγματα διηθητικού καρκίνου για HPV με PCR και βρέθηκαν τα εξής :

- Το **HPV DNA** ανευρέθηκε σε ποσοστό **93%** των όγκων, χωρίς καμία διαφορά στις 22 χώρες που συμμετείχαν
- Ο **HPV-16** ανευρέθη σε ποσοστό **50%** των δειγμάτων
- Άλλα στελέχη που βρέθηκαν ήταν ο HPV 18, 45, 31, 39 και 59

Προκαλεί ο HPV άλλους τύπους καρκίνου?

Το 2005 μία μελέτη “*Sensitive detection of Human Papillomavirus in cervical, head/neck, and schistosomiasis-associated bladder malignancies*” βρέθηκε ότι:

- Το **HPV DNA** βρέθηκε σε ποσοστό 35% των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου
- Το **HPV DNA** βρέθηκε σε ποσοστό 98% των καρκίνων του τραχήλου
- Σε μια άλλη μελέτη το HPV DNA βρέθηκε σε 25 από τα 29 δείγματα καρκίνου του μαστού
 - Επικρατούσαν τα στελέχη 11 και 6

"All the News
That's Fit to Print"

The New York Times

Late Edition

New York: Today, mostly cloudy, humid, a brief shower, high 75. Tonight, showers arrive, low 66. Tomorrow, rain, some heavy, high 73. Yesterday, high 77, low 64. Details, Page D8.

VOL. CLV . . No. 53,360

Copyright © 2005 The New York Times

ONE DOLLAR

U.S. Approves Use of Vaccine for Cervical Cancer

By GARDINER HARRIS

WASHINGTON, June 8 — Federal drug officials on Thursday announced the approval of a vaccine against cervical cancer that could eventually save thousands of lives each year in the United States and hundreds of thousands in the rest of the world.

The vaccine, called Gardasil, guards against cancer and genital warts caused by the human papillomavirus, the most common sexually transmitted disease. It is the culmination of a 15-year effort that began at the National Cancer Institute and a research center in Australia, and health officials described the vaccine as a landmark.

Federal vaccine experts are wide-

ly expected to recommend that all 11- to 12-year-old girls get the vaccine, but its reach could be limited by its high price and religious objections to its use.

Merck, Gardasil's maker, said a full, three-shot course would cost \$360, making Gardasil among the most expensive vaccines ever made.

"This is a huge advance," said Dr. Jesse Goodman, director of the Food and Drug Administration's biologics center. "It demonstrates that vaccines can work beyond childhood diseases to protect the health of adults."

The vaccine prevents lasting infections with two human papillomavirus strains that cause 70 percent of cancers and another two strains that cause 90 percent of genital warts. But if girls have already been exposed to those strains, the vaccine

has no effect, so health experts want the vaccine given before girls have sex. The median age at which girls have sex is 15.

A Merck spokeswoman said Gardasil, which was approved for girls and women ages 9 to 26, would be available in doctors' offices by the end of June.

The vaccine is not approved for use in boys, although Merck hopes one day to change that. If the company is successful, analysts expect that sales could surpass \$4 billion by 2010.

Cervical cancer is the second-leading cause of death in women across the globe, affecting an estimated 470,000 women and killing 233,000 each year. Widespread use of Pap smears has reduced its toll in richer

Continued on Page A25

Καλοκαίρι 2006 : FDA και CDC συστήνουν το νέο HPV εμβόλιο
"Gardasil" (Merck) για κορίτσια και γυναίκες 9 – 26 ετών

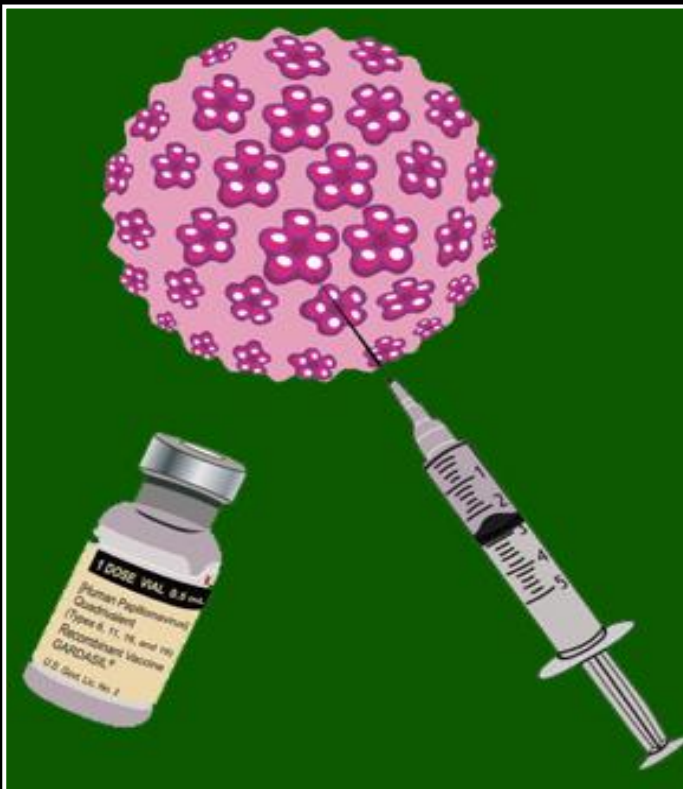
Cervarix, Gardasil Approved for New Indications

GlaxoSmithKline's human papillomavirus vaccine Cervarix has received FDA approval for use in girls and young women age 10–25, while Merck's Gardasil has won a new indication, extending its use to boys and men age 9–26. GSK expects to make the vaccine commercially available in the U.S. this year, providing competition for Gardasil, (human papillomavirus quadrivalent [types 6, 11, 16 and 18] vaccine, recombinant) which had global sales of \$1.4 billion worldwide last year, according to an SEC filing.

[Washington Drug Letter](#)

- Οκτώβριος 2009: Ένα δεύτερο εμβόλιο, **“Cervarix”** (GlaxoSmithKline) παίρνει έγκριση από το FDA

Οκτώβριος 2009: Το Gardasil εγκρίνεται για αγόρια και νεαρούς ενήλικες



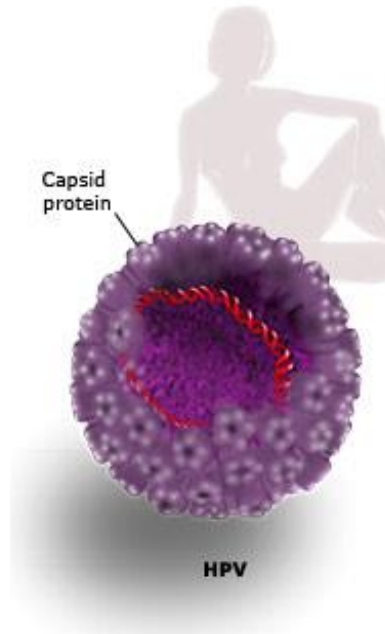
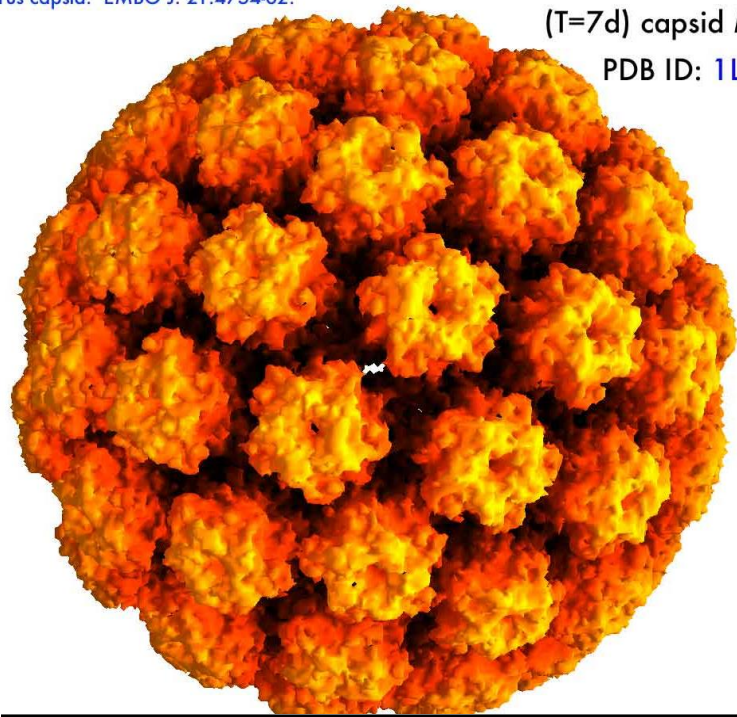
Trial Confirms Efficacy of HPV Vaccine, Shows Cross-Protection

End-of-trial results from a trial testing **Cervarix**, a vaccine against **human papillomavirus** (HPV) types 16 and 18, showed that the vaccine continued to provide substantial protection against cervical precancers 4 years after vaccination. Cervarix provided almost complete protection in young women who had no evidence of exposure to HPV at the time of vaccination. The vaccine provided less protection for the total vaccinated **cohort** and was less effective with increasing age at vaccination. These findings reflect the vaccine's lack of effectiveness against infections acquired before vaccination.

Cervarix Vaccine Efficacy among Women Who Received at Least One Dose of Cervarix

	Women with no evidence of HPV exposure at baseline	Women who may have had prior exposure to HPV
Against CIN3+ associated with HPV-16 and -18	100 percent	45.7 percent
Against all CIN3+, regardless of HPV type	93.2 percent	45.6 percent
Against all adenocarcinoma <i>in situ</i>	100 percent	76.9 percent

The vaccine provided cross-protection against HPV-33, HPV-31, HPV-45, and HPV-51, all cancer-causing types

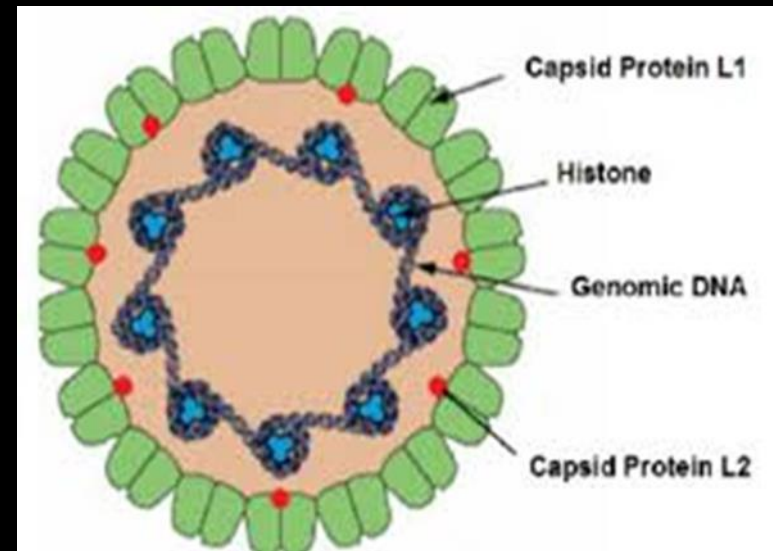


- Καψίδιο εικοσάεδρης συμμετρίας, αποτελούμενο από δύο δομικές πρωτεΐνες που σχηματίζουν 72 καψομερίδια
 - **L1** : 55 kD
 - **L2** : 70 kD
- Μη ελυτροφόρος ιός, διαμέτρου 52-55 nm

Δομικές πρωτεΐνες

- L1 πρωτεΐνη

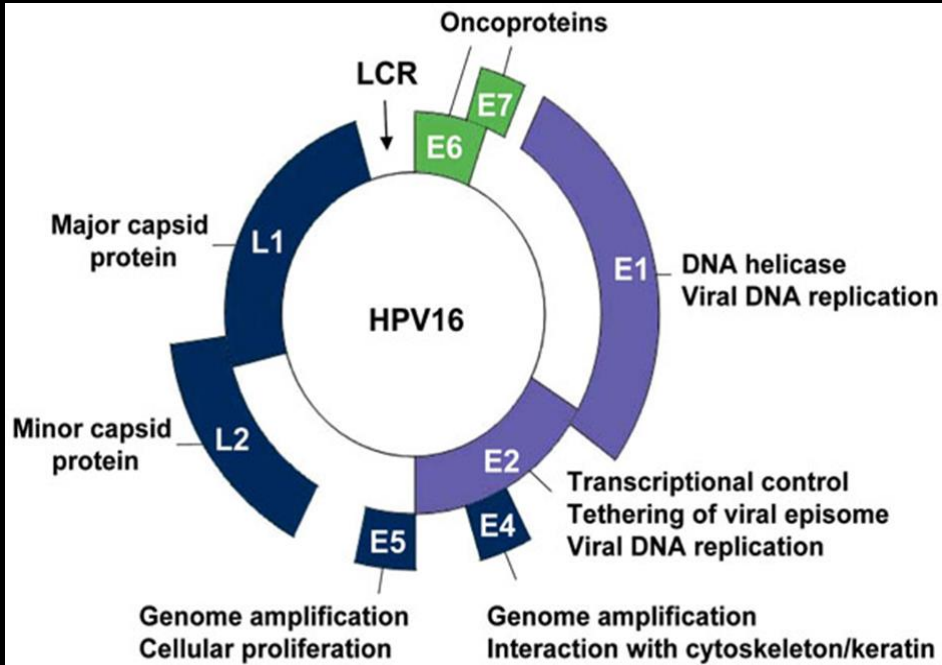
- Είναι απαραίτητη και ικανή να σχηματίσει το καψίδιο (60 nm) το οποίο αποτελείται από 72 καψομερίδια



- L2 πρωτεΐνη

- Μικρότερο ποσοστό
- Συμμετέχει στο πακετάρισμα του γονιδιώματος
- Διασπά τη μεμβράνη του ενδοσώματος και απελευθερώνεται το DNA του ιού το οποίο στη συνέχεια εισέρχεται στον πυρήνα μαζί με την L1

Γονιδίωμα



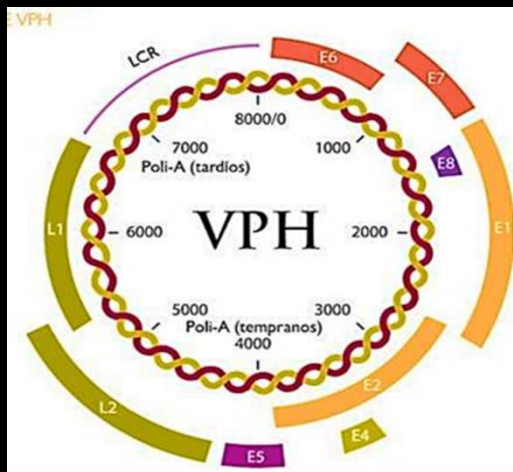
- Μικρό (8 kb) κυκλικό **dsDNA**
- Δέκα γονίδια, 8 early (E) και 2 late (L)

– Early γονίδια

- Μεταγραφή, πολλαπλασιασμό του DNA

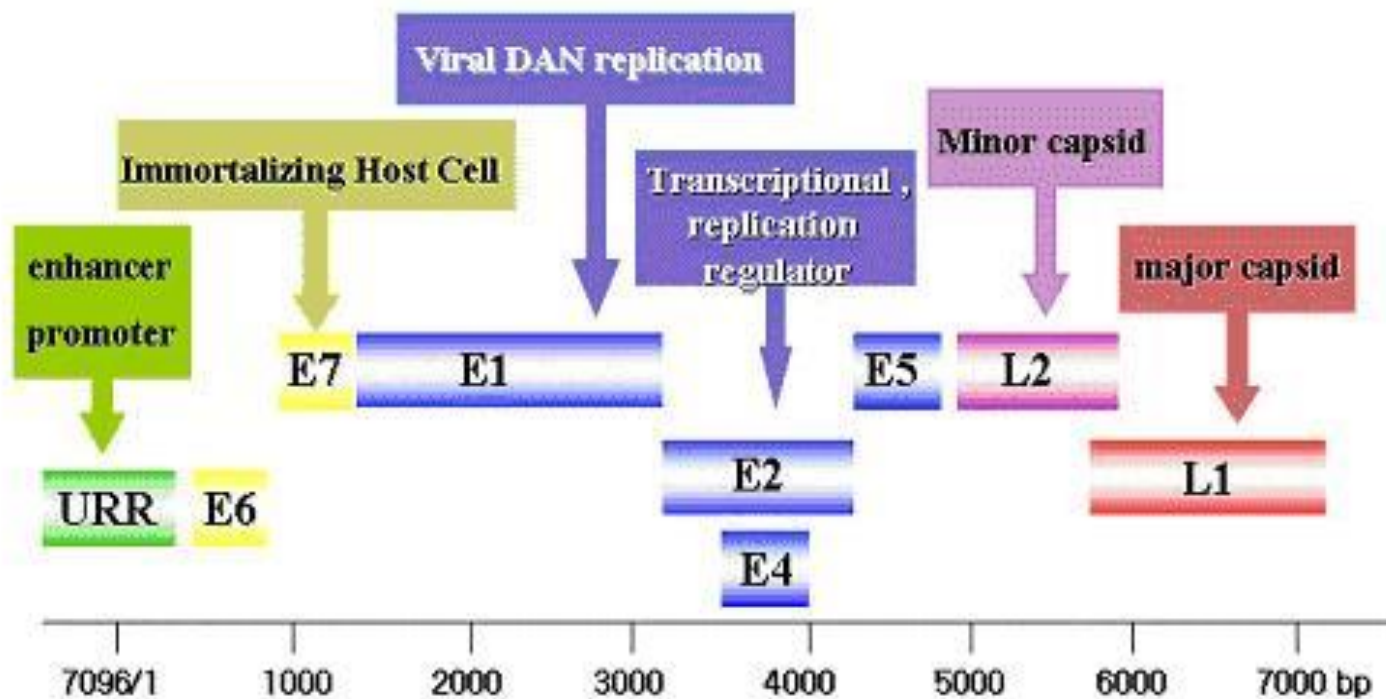
– Late γονίδια

- Πρωτεΐνες του καψιδίου



Όλα τα γονίδια εντοπίζονται σε μία έλικα

Γονιδίωμα



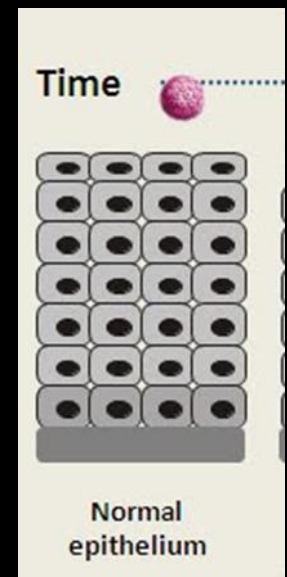
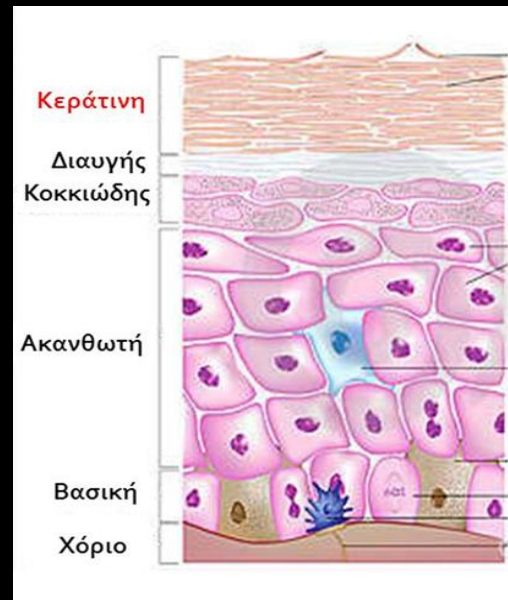
Πρωτεΐνη	Λειτουργία
E1	Έναρξη διπλασιασμού ιϊκού DNA
E2	Ρύθμιση της μεταγραφής του DNA και υποστήριξη της αντιγραφής του
E3	Ασαφής λειτουργία, πιθανώς προάγει την ογκογένεση
E4	Διάσπαση των κυτταροκερατινών των μολυσμένων κυττάρων και απελευθέρωση ιικών σωματιδίων,
E5	Αρνητική ρύθμιση ανοσολογικών απαντήσεων ξενιστή και ενεργοποίηση υποδοχέων EGF και PGF,
E6	Αποδόμηση p53 ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης
E7	Σύνδεση με την pRb ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης
E8	Σύμπλοκη δράση με την E2 ως ρυθμιστική πρωτεΐνη
L1	Κύρια πρωτεΐνη του καψιδίου
L2	Κωδικοποιεί την δευτερεύουσα πρωτεΐνη του καψιδίου

Πολλαπλασιασμός

- Απαραίτητη προϋπόθεση να φθάσει στη βασική στιβάδα
 - «ζώνης μετάπλασης», δηλαδή περιοχής όπου ένα είδος επιθηλίου (π.χ. πλακώδες) μεταπίπτει σε ένα άλλο (π.χ. κυλινδρικό)
 - στον τράχηλο
 - στο ορθό
 - στο λαρυγγοφάρυγγα
 -
- Όπου δεν υπάρχει ζώνη μετάπλασης εισέρχεται μέσω λύσης της συνέχειας του δέρματος από μικροτραυματισμούς
 - κατά τη σεξουαλική επαφή στο αιδοίο, τον κόλπο ή το πέος
 - Στο δέρμα

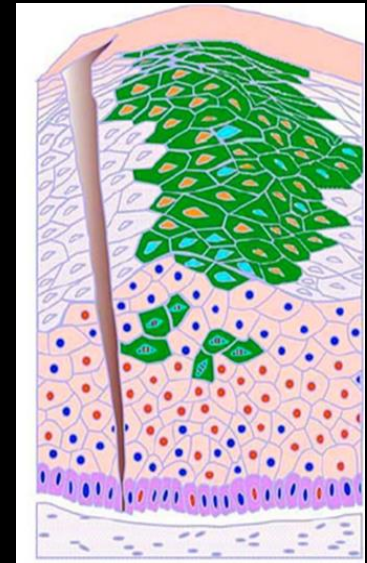
Πολλαπλασιασμός

- **Επιθήλιο**
- **Βασική στιβάδα**
 - Εδώ παράγονται τα κερατινοκύτταρα
 - Τα επιθηλιακά κύτταρα πολλαπλασιάζονται ανεβαίνοντας προς την επιφάνεια για να σχηματίσουν την κεράτινη στιβάδα
- **Ακανθωτή στιβάδα**
- **Κοκκώδης στιβάδα**
 - κερατινοποίηση
- **Διαυγής στιβάδα**
- **Κεράτινη στιβάδα**

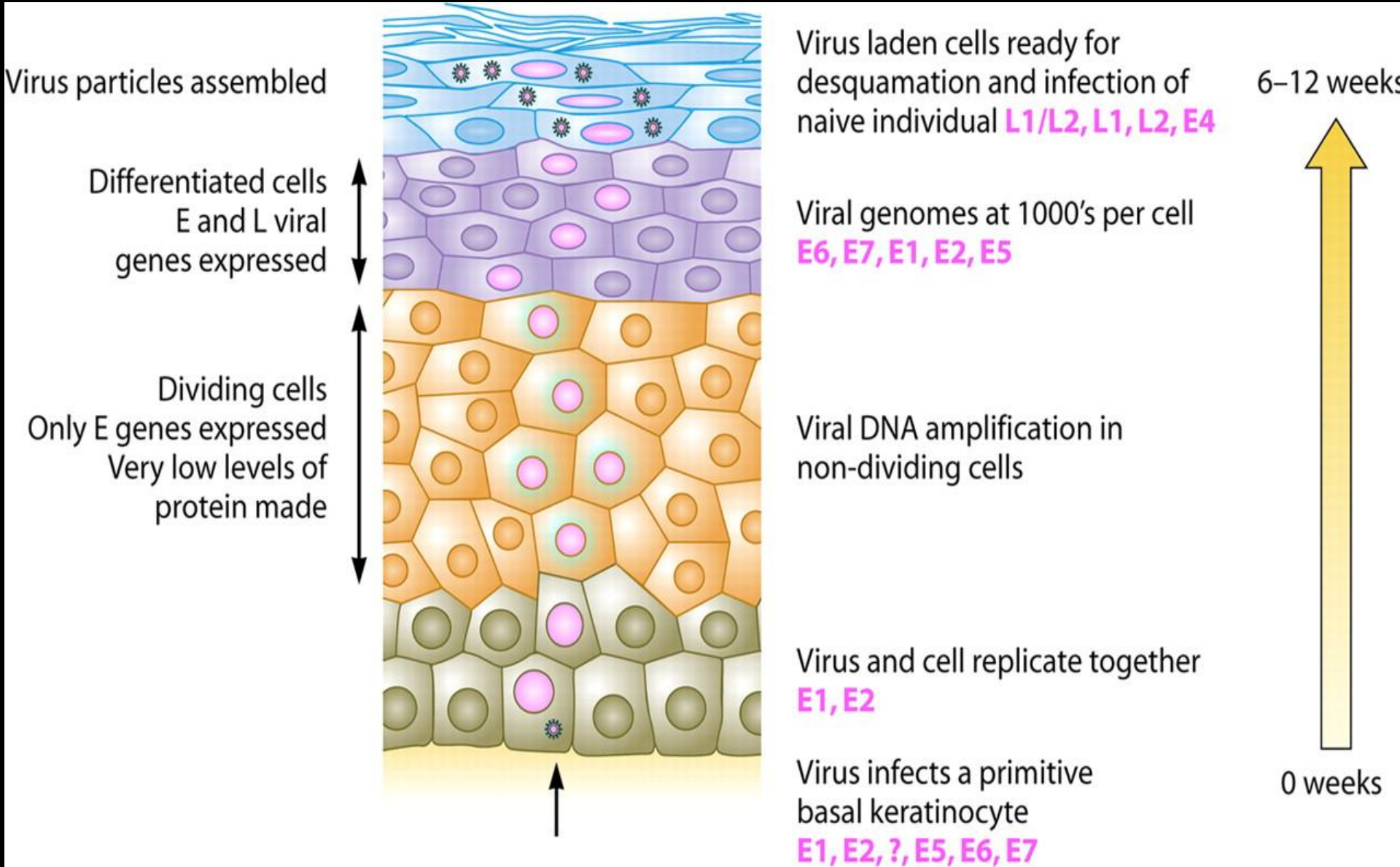


Πολλαπλασιασμός

- Ο πολλαπλασιασμός ελέγχεται από μεταγραφικούς παράγοντες του ξενιστή και καθορίζεται από τη διαφοροποίηση του δέρματος ή των βλεννογόνων
- Καθώς τα κύτταρα της βασικής στιβάδας διαφοροποιούνται οι πυρηνικοί παράγοντες προάγουν και τη μεταγραφή ειδικών ικών γονιδίων
 - Η έκφραση των ικών γονιδίων σχετίζονται με την έκφραση ειδικών κερατινών



Πολλαπλασιασμός



Πολλαπλασιασμός

• Φάση 1

- Το γονιδίωμα του ιού βρίσκεται στον **πυρήνα** του κυττάρου σαν **επίσωμα** (50 με 100 αντίγραφα)
 - Ο ιός και και το κύτταρο πολλαπλασιάζονται μαζί
- Εκφράζονται τα E1 και E2 γονίδια
 - Πολλαπλασιασμό και **διατήρηση του ιικού DNA σαν επίσωμα**

• Φάση 2

- Τα stem cells της β.σ. μπορεί να κρατήσουν το γονιδίωμα του ιού για χρόνια
- Ο ιός παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση αλλά ευκαιριακά προκαλεί συμπτώματα ή νόσο αν το ανοσολογικό σύστημα εξασθενήσει

Πολλαπλασιασμός

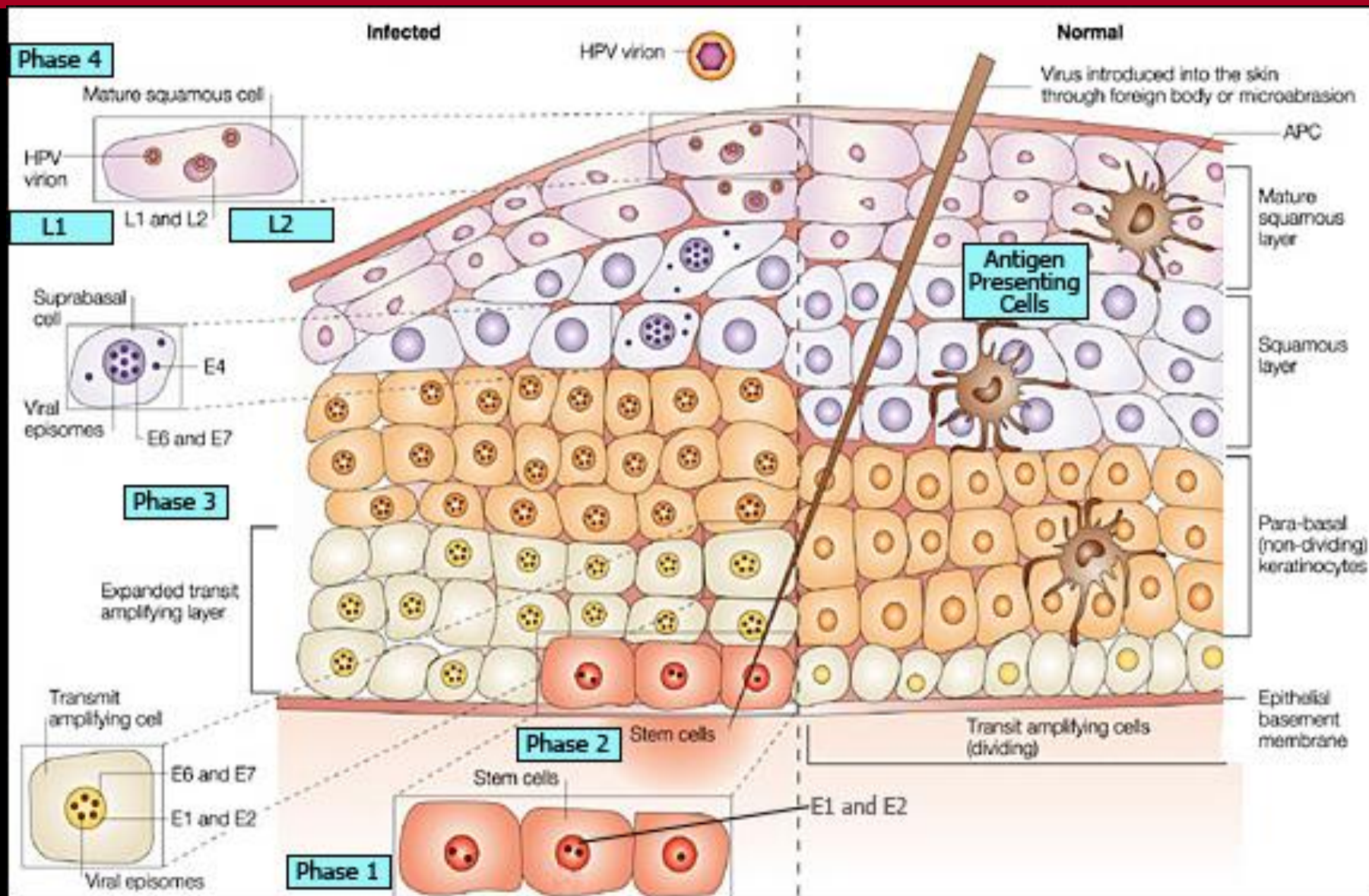
- Φάση 3

- Τα ιικά ογκογονίδια E6 και E7 επάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό απενεργοποιώντας τις tumor suppressor πρωτεΐνες p53 και pRb.
- Η έκφραση των γονιδίων L1 και L2, αποκλείεται τελείως στα κύτταρα της βασικής στιβάδας

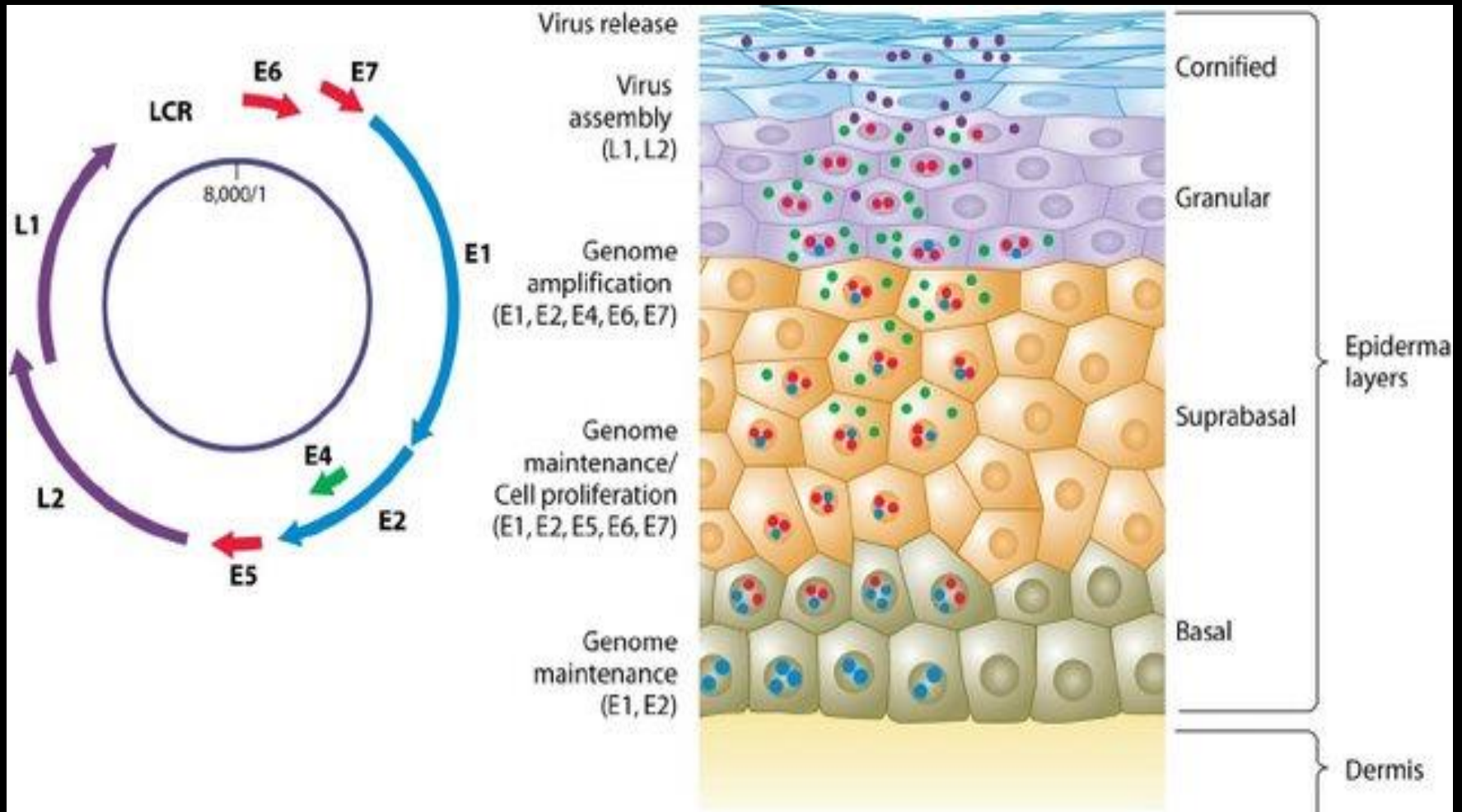
- Φάση 4

- Στις ανώτερες στιβάδες του επιθηλίου τα L1 και L2 γονίδια μεταγράφονται/μεταφράζονται, περικλείουν το νουκλεινικό οξύ και σχηματίζεται το ιικό σωματίδιο.

Πολλαπλασιασμός

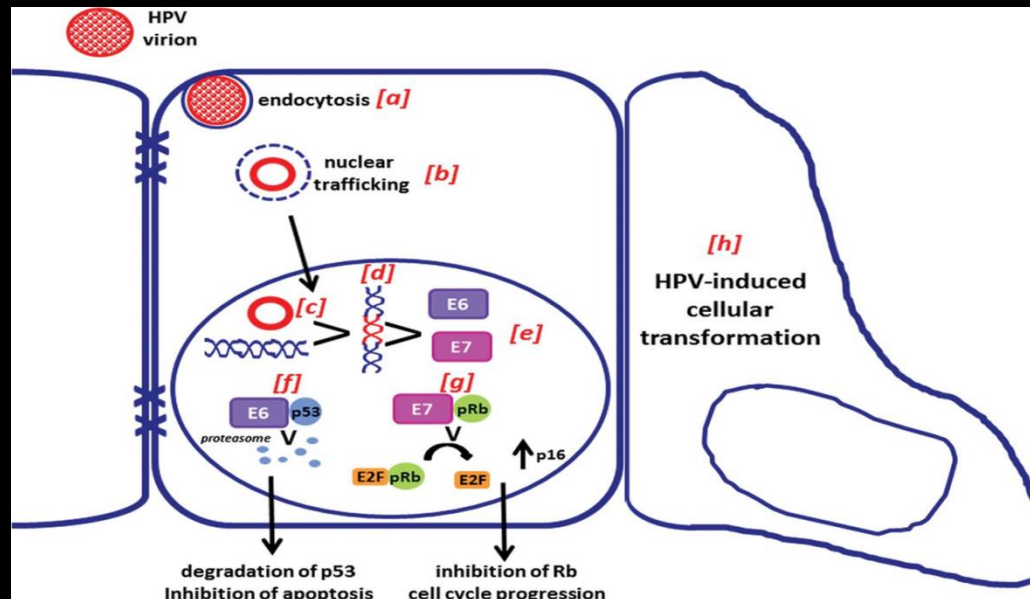


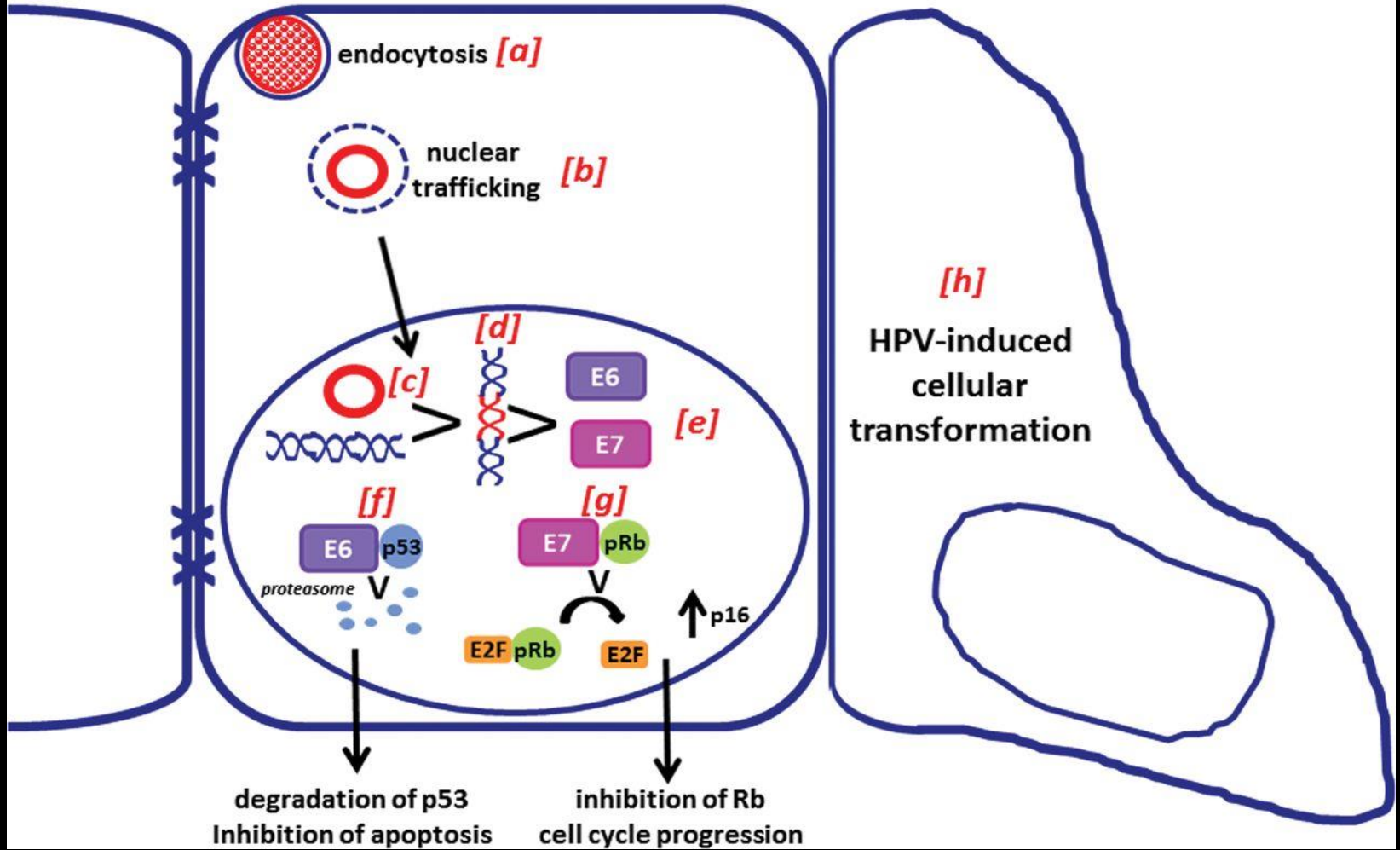
Πολλαπλασιασμός



Ενσωμάτωση του HPV DNA και καρκίνος

- Άμεση σχέση μεταξύ ενσωματωμένου HPV DNA και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-45)
 - Η ενσωμάτωση του DNA γίνεται οπουδήποτε στο χρωμόσωμα
 - Η ενσωμάτωση οδηγεί σε υπερέκφραση των γονιδίων E6 και E7
 - Απώλεια του E2 γονιδίου





degradation of p53
Inhibition of apoptosis

inhibition of Rb
cell cycle progression

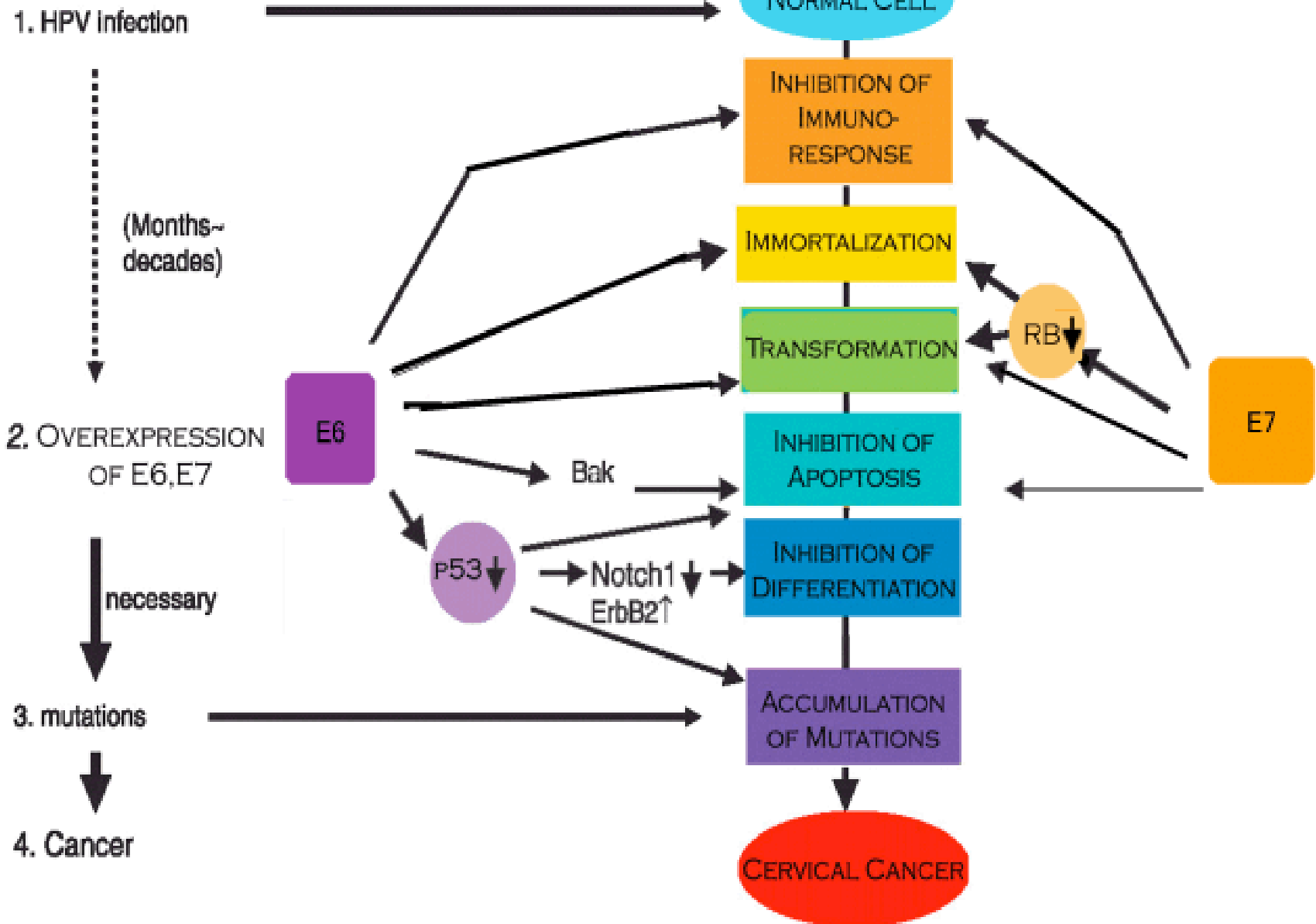
[h]
HPV-induced
cellular
transformation

Ενσωμάτωση του HPV DNA και καρκίνος

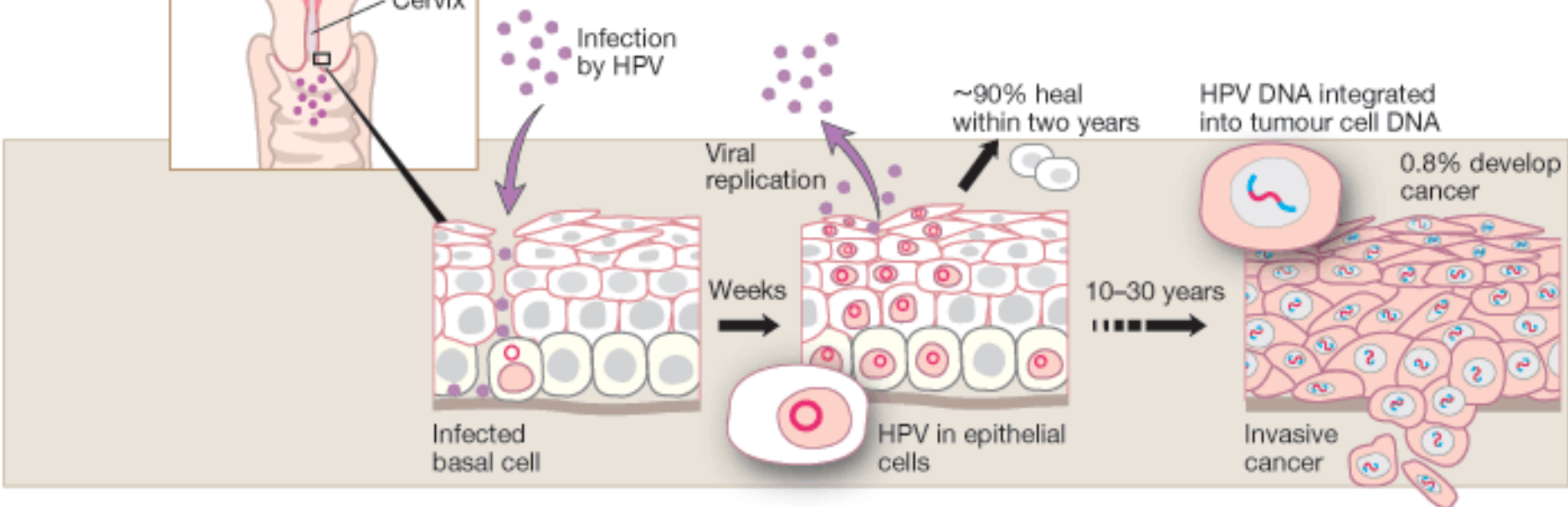
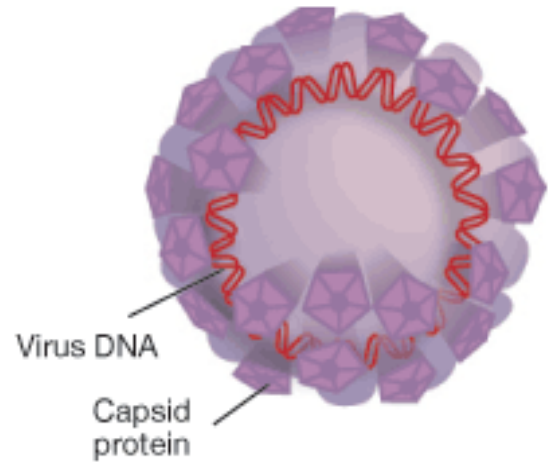
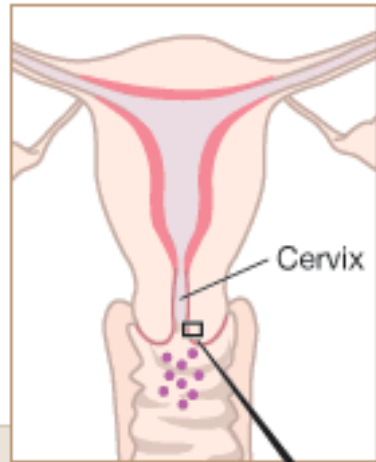
- Η E7 είναι ογκοπρωτεΐνη
 - Δεσμεύεται και απενεργοποιεί την **Rb – πρωτεΐνη ρετινοβλαστώματος**
 - κυτταρική αντι-ογκογόνος πρωτεΐνη
 -
- Η E6 συνεργάζεται στην εξαλλαγή
 - Ενεργοποιεί την αποδομή της **p53**
 - κυτταρική αντι-ογκογόνος πρωτεΐνη, μεταγραφικός παράγοντας

• Η υπερέκφραση των HPV E6 και E7 πρωτεϊνών οδηγεί σε ανεξέλεγκτο κυτταρικό κύκλο

MECHANISM OF E6E7 IN CARCINOGENESIS OF CERVICAL CANCER



Cervical Cancer



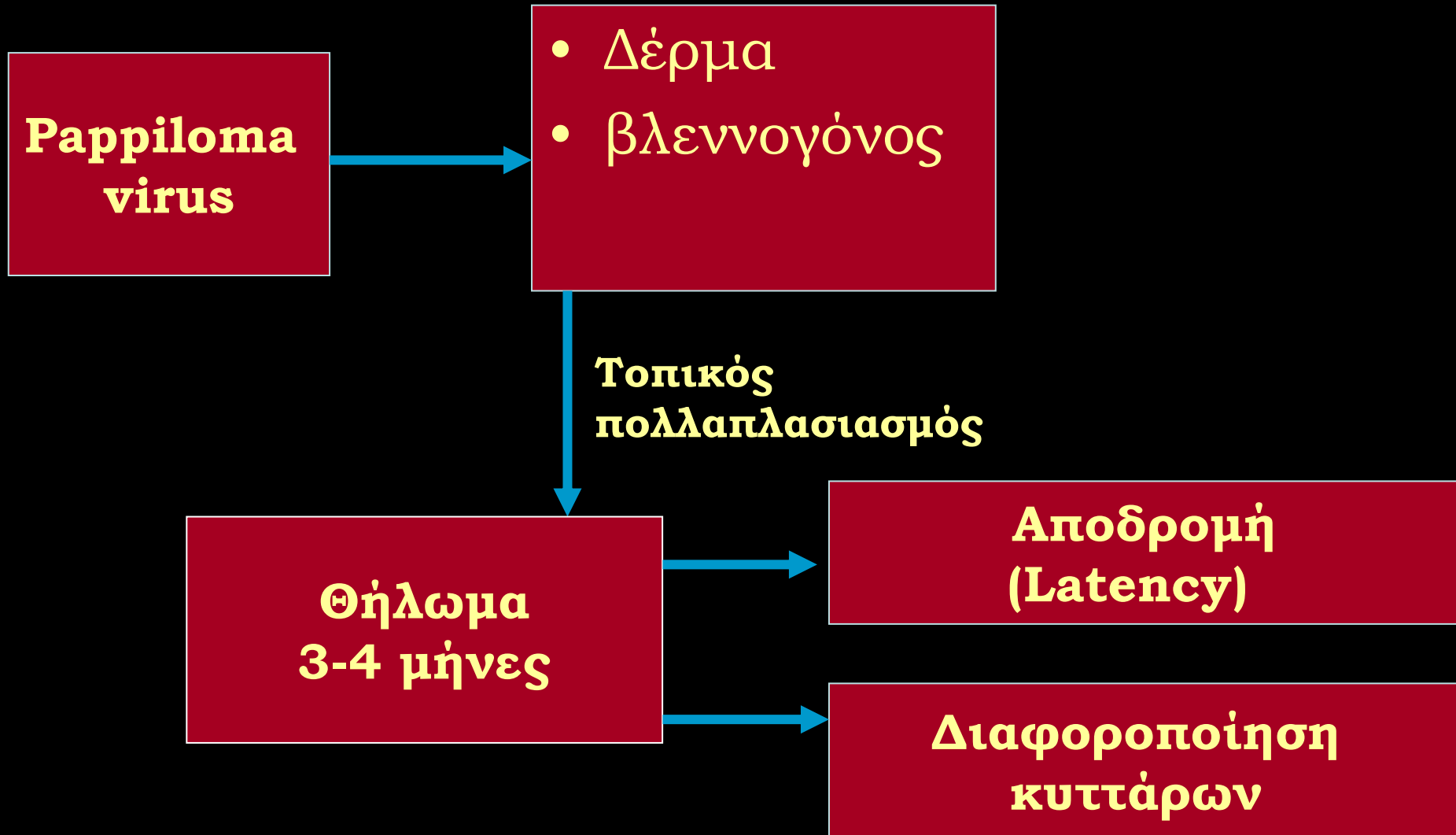
Διαφορές μεταξύ κονδυλωμάτων και καρκίνου

- Στον καρκίνο, ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός χαρακτηρίζεται από αυξημένη έκφραση των ογκογονιδίων E6 και E7.
- Στον καρκίνο, δεν υπάρχει τελική διαφοροποίηση σε κερατινοκύτταρο
- Δεν προκαλούν όλοι οι γονότυποι καρκίνο, αν και εκφράζουν τις ίδιες πρωτεΐνες
 - Οι “high-risk” HPV types (16, 18, 31, 45) εκφράζουν E6 και E7 πολύ πιο δραστικές στις πρωτείνες του κυττάρου

Μετάδοση

- **Σεξουαλική επαφή** -εξουαλικώς μεταδιδόμενο νόσημα
 - πολύ συχνό φαινόμενο στις ηλικίες 16 – 30
 - Τα 6 στα 10 άτομα που είναι σεξουαλικά ενεργά θα έρθουν σε επαφή με τον ιό μεταξύ 20 και 30 ετών
- **Οριζόντια** μετάδοση σε βρέφη και παιδιά με το σάλιο ή άλλη επαφή, αυτοενοφθαλμισμό στους επιπεφυκώτες καθώς και μετάδοση από ρουχισμό, πετσέτες, κλινοσκεπάσματα και προσωπικά είδη υγιεινής.
- **Κάθετη** μετάδοση μπορεί να συμβεί είτε κατά την κύηση είτε, συνηθέστερα, κατά τον τοκετό και η μέση συχνότητα μόλυνσης υπολογίζεται στο 39%

Παθογένεια



Κλινικά σύνδρομα

- **Κονδυλώματα-Μυρμηγκιά** : οφείλονται στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό που διεγείρεται από τον ιό και την πάχυνση της βασικής και ακανθοκυτταρικής στιβάδας
 - Καλοήθους αυτοπεριοριζόμενη προσβολή του δέρματος
 - Συνήθως οι τύποι HPV 1- 4
 - Η λοίμωξη συμβαίνει στην παιδική ή εφηβική ηλικία
 - Επώαση 3-4 μήνες



Κλινικά σύνδρομα

- **Γεννητικά κονδυλώματα**

- Πλακώδες επιθήλιο των εξωτερικών γεννητικών οργάνων και της περινεϊκής περιοχής
- Συχνότερα ο **HPV- 6** και ο **HPV- 11**
- **Δεν εξαλλάσσονται** σε κακοήθεις όγκους σε φυσιολογικά άτομα

Κλινικά σύνδρομα

- **Καλοήθεις όγκοι κεφαλής και τραχήλου**
 - **Καλοήθεις όγκοι της στοματικής κοιλότητας**
 - Έμμησχοι όγκοι με θηλωματώδη εμφάνιση
 - Σε άτομα κάθε ηλικίας
 - **Λαρυγγικά θηλώματα**
 - HPV 6 και HPV 11
 - Μπορεί να φράξουν τον αεραγωγό

Ανοσοκαταστολή και HPV 6 και 11 λοίμωξη

- Κεραυνοβόλα εξέλιξη
- Ανθεκτικά στη θεραπεία
- Μπορεί να εξελιχθούν σε καρκίνο

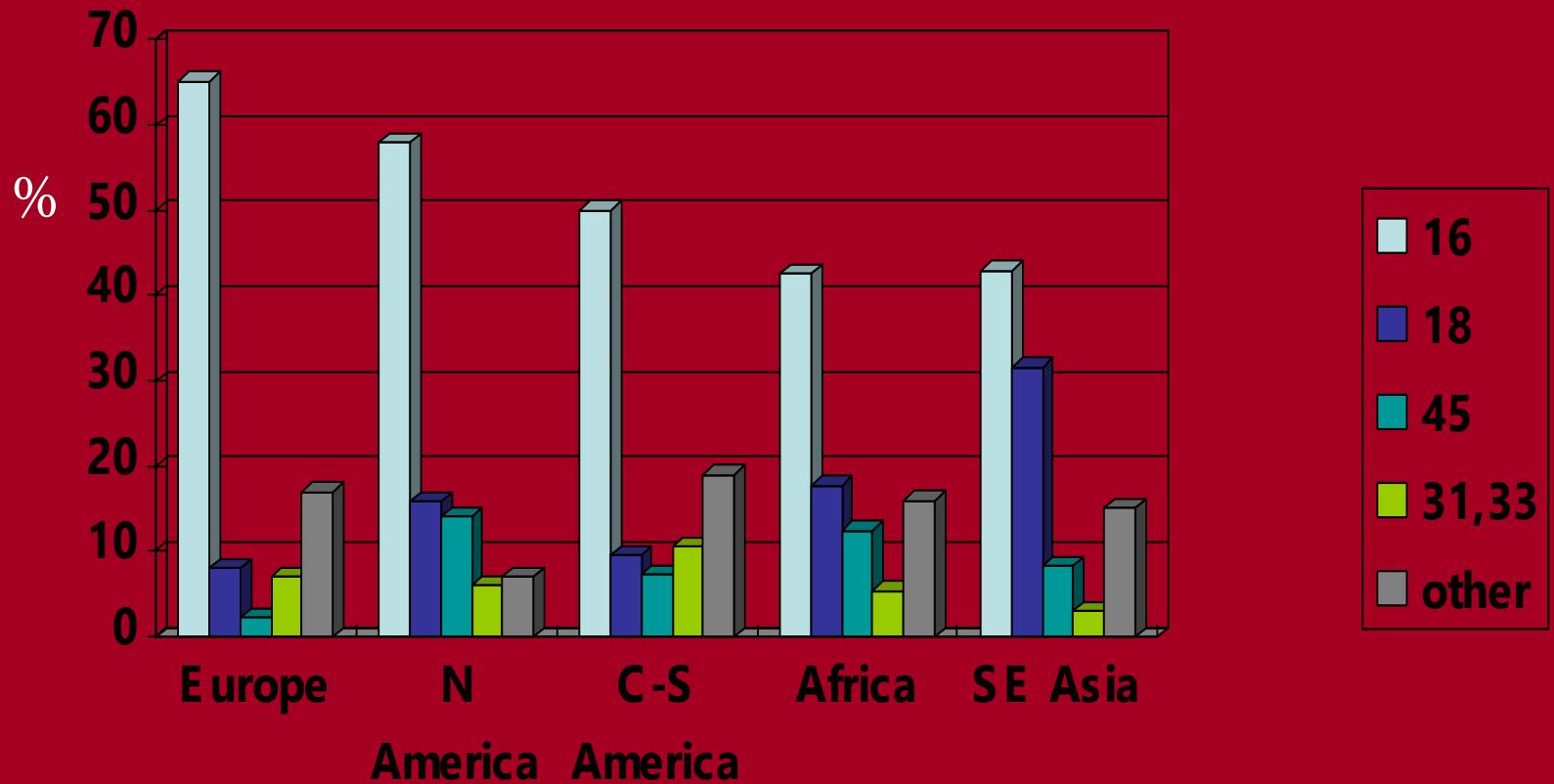
Κλινικά σύνδρομα

- **Δυσπλασία και νεοπλασία τραχήλου της μήτρας**
 - Σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα
 - Η λοίμωξη είναι συνήθως ασυμπτωματική

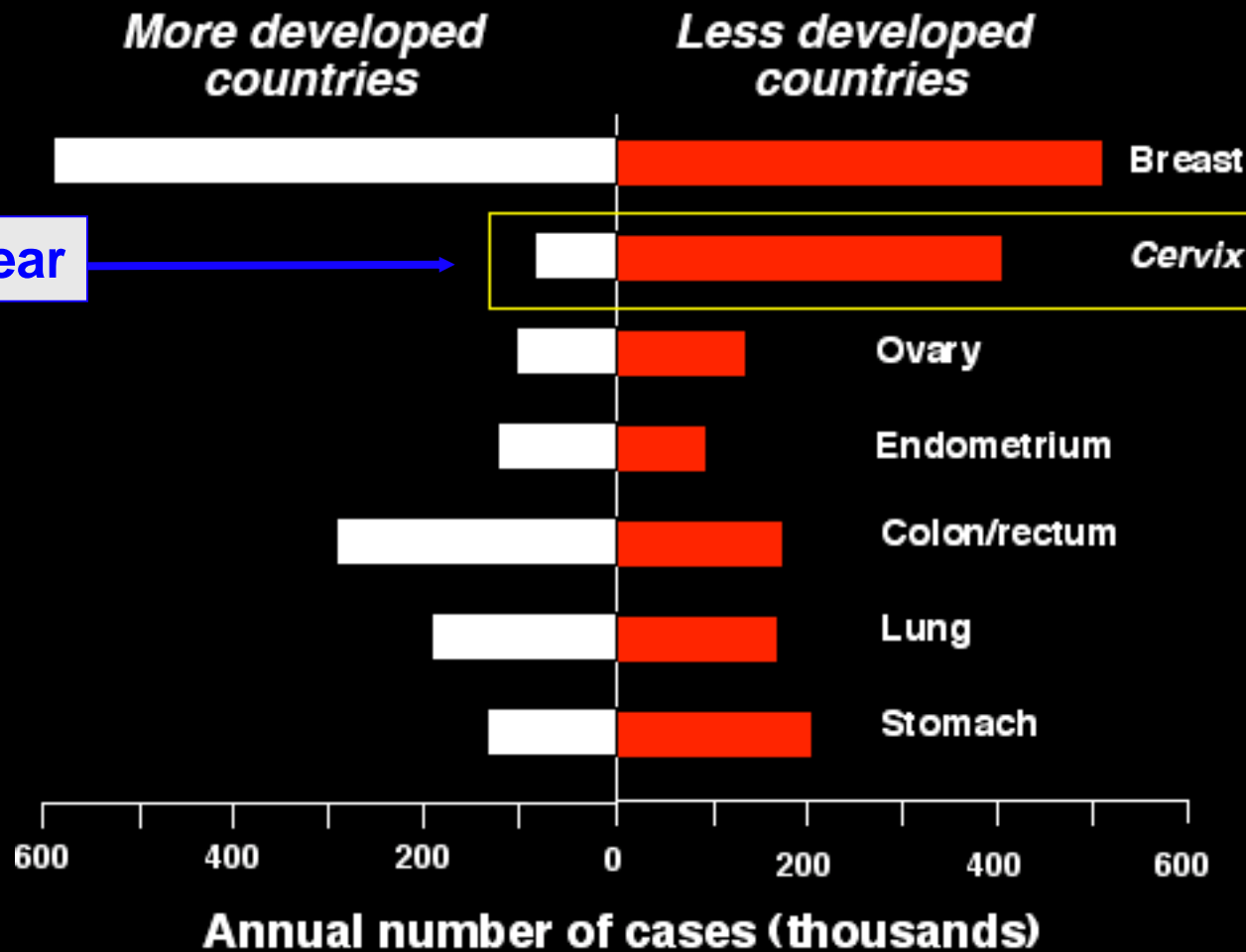


- **Test pap**
 - **χαρακτηριστικά κοιλοκύτταρα**: μεγάλα κερατινοκύτταρα με διαυγή άλω γύρω από συρρικνωμένους πυρήνες
 -

Συχνότητα των HPV τύπων στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας



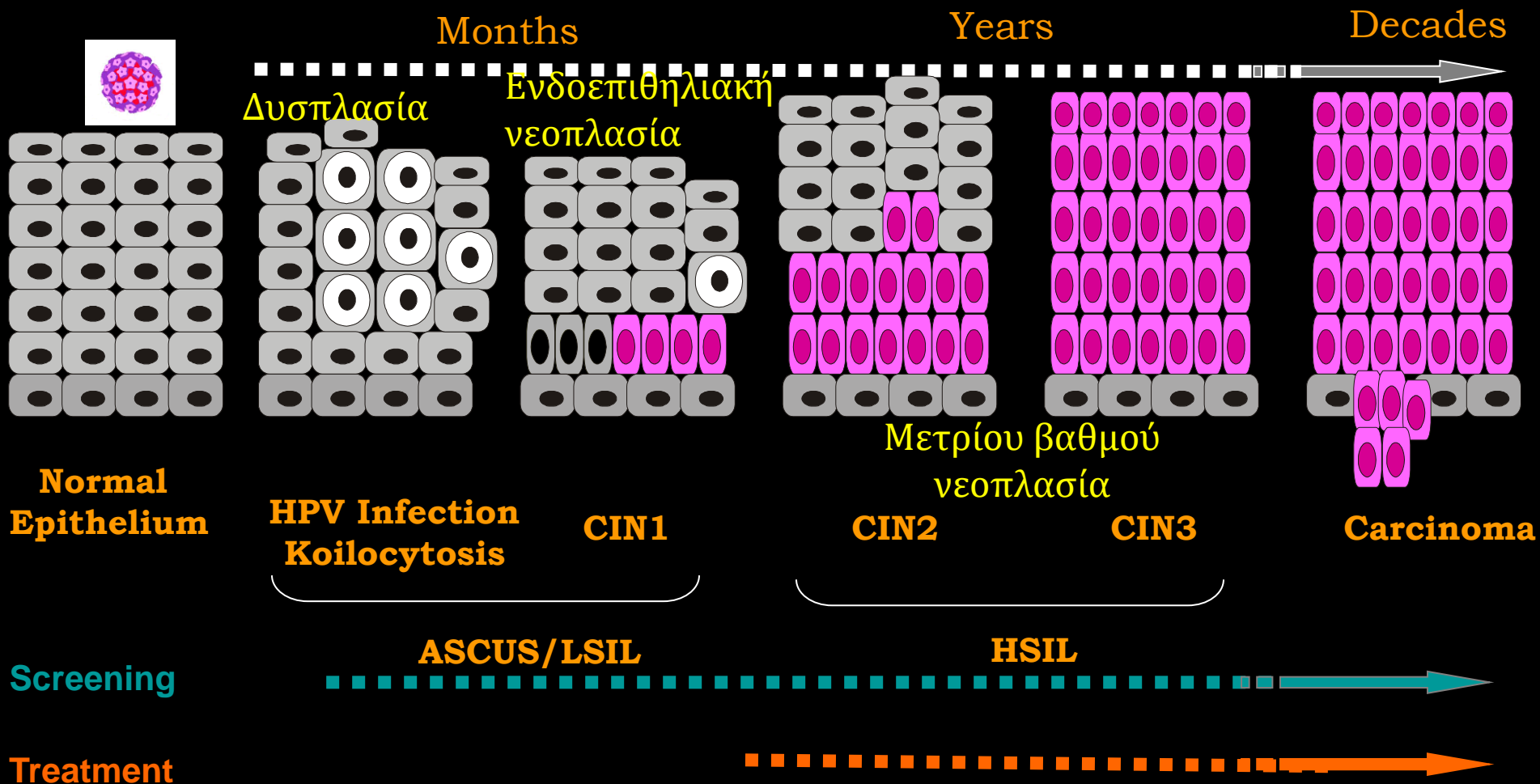
Συχνότεροι τύποι καρκίνων στη γυναίκα



Εξέλιξη της HPV λοίμωξης

Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASC-US)

Άτυπα Πλακώδη Κύτταρα Απροσδιορίστου Σημασίας



SIL = Squamous Intraepithelial Lesion / CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia

Condyloma acuminatum

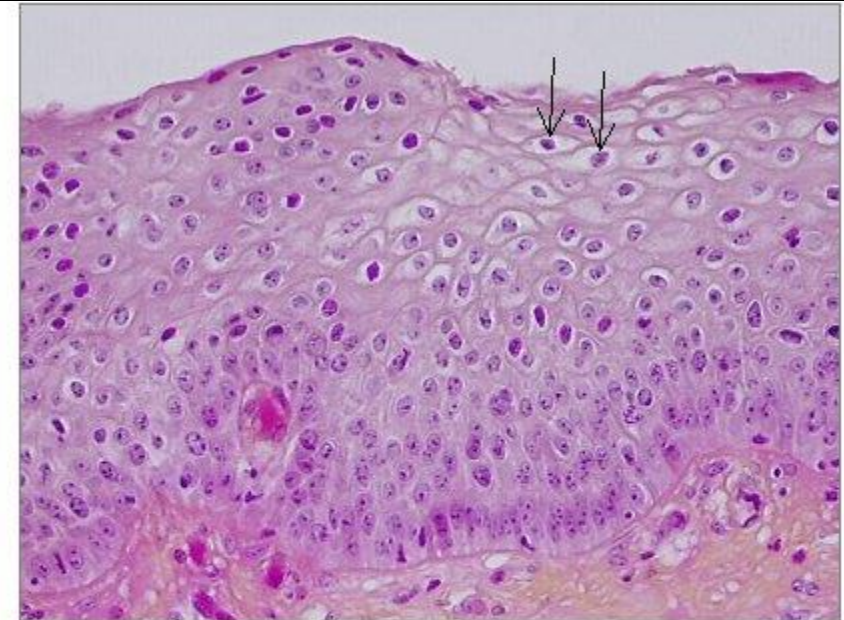
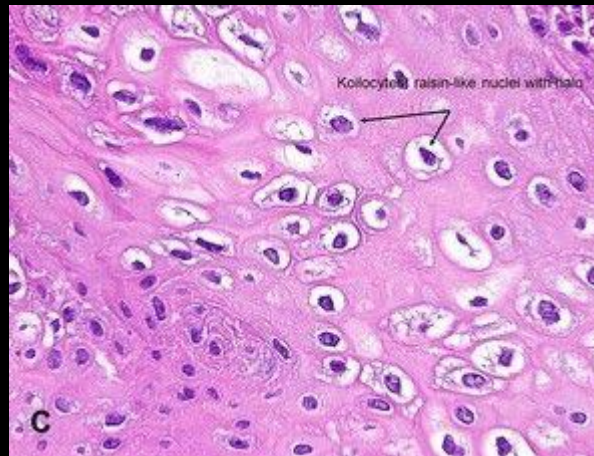
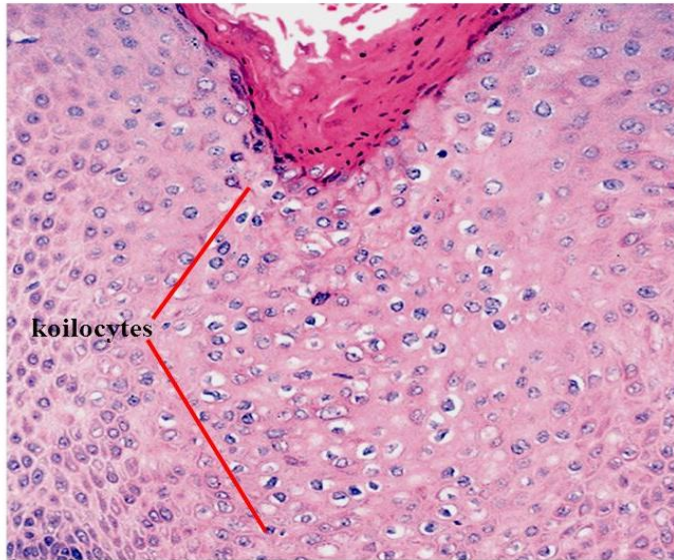


FIGURE 2.2: Histology of CIN 1: Note that the dysplastic cells are confined to the lower third of the epithelium. Koilocytes indicated by arrows are observed mostly in the upper layers of the epithelium ($\times 20$).

Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία τραχήλου(CIN

Παράγοντες κινδύνου

- **Σεξουαλική συμπεριφορά**
 - Μικρή ηλικία
 - Αριθμός σεξουαλικών συντρόφων
 - Μη χρήση προφυλακτικού
- **Βιολογικά αίτια**
 - Ανοσοκαταστολή
 - Έκτοπος τράχηλος
 - Κάπνισμα
 - Λοίμωξη με HSV

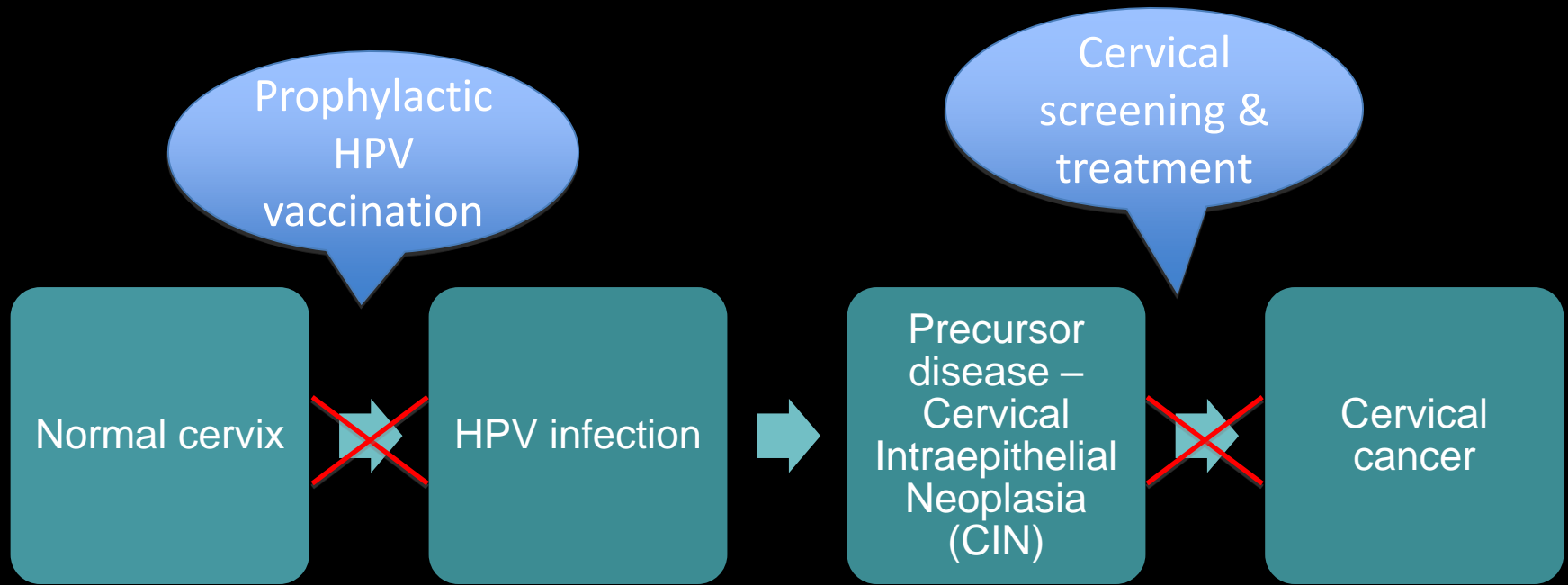
The Bad News

- Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί τον δεύτερο σε σειρά συχνότητας καρκίνο των γυναικών παγκοσμίως
- > 75 των γυναικών μολύνονται με HPV σε κάποια στιγμή της ζωής τους

...And Now The Good News

- 80% των γυναικών που μολύνθηκαν με HPV θα ιαθούν με φυσικούς μηχανισμούς μέσα σε δύο χρόνια
- Απαιτούνται **10 με 15 χρόνια** για να γίνει μια HPV λοίμωξη **καρκίνος**
- Ήδη κυκλοφορούν **εμβόλια για ογκογόνα στελέχη του ιού**

2 ευκαιρίες πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας



Διάγνωση

- **Pap test**
 - Αλλαγές στα κύτταρα
 - **Κοιλοκύτταρα**
 - Μείωσε κατά 70% τον καρκίνο του τραχήλου
 - Screening test
- **HPV test**
 - Screening test αν υπάρχει λοίμωξη με HPV
 - Genotyping ο γονότυπος του ιού



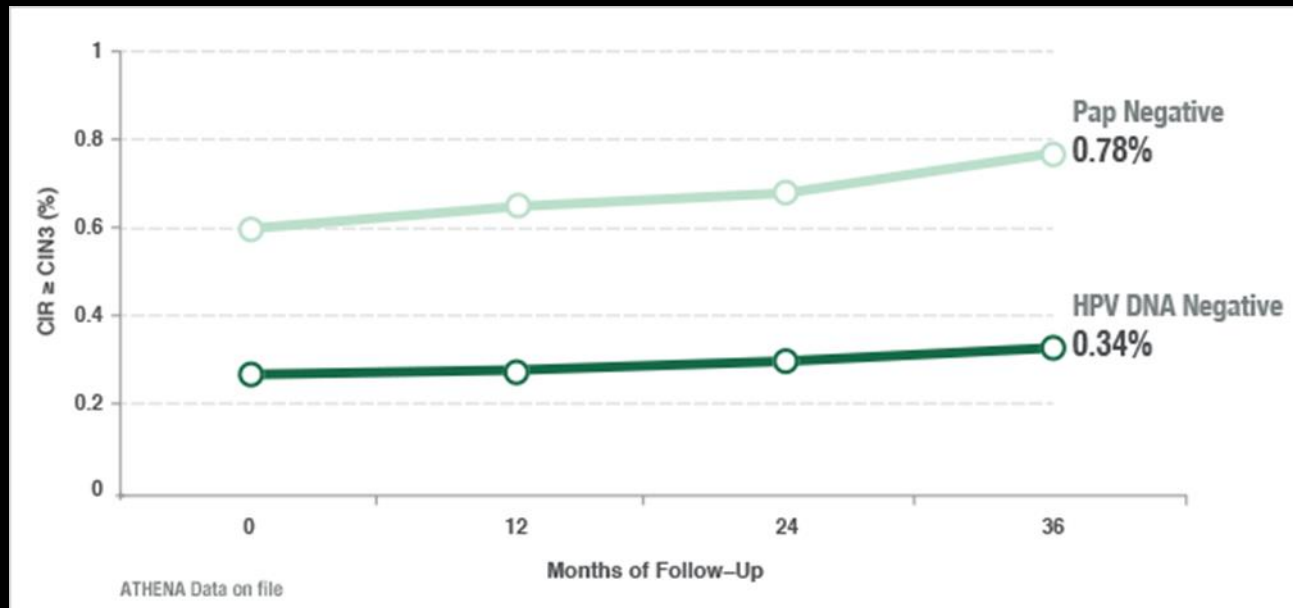
Διάγνωση

- Για τον καρκίνο του τραχήλου υπάρχουν δύο screening tests:
 - **Κυτταρολογική (Pap test)**
 - Ανιχνεύει προ- και καρκινωματώδεις βλάβες
 - **Μοριακή** : Ανίχνευση των high-risk HPV
 - Ανιχνεύει το DNA του ιού
- **Screening για ασυμπτωματικές γυναίκες**
- Ηλικία **21 -29** χρονών :
 - Κάθε 3 χρόνια με Pap test
- Ηλικία **30-65**:
 - Κάθε 5 χρόνια με HPV co-test (Pap + HPV test)



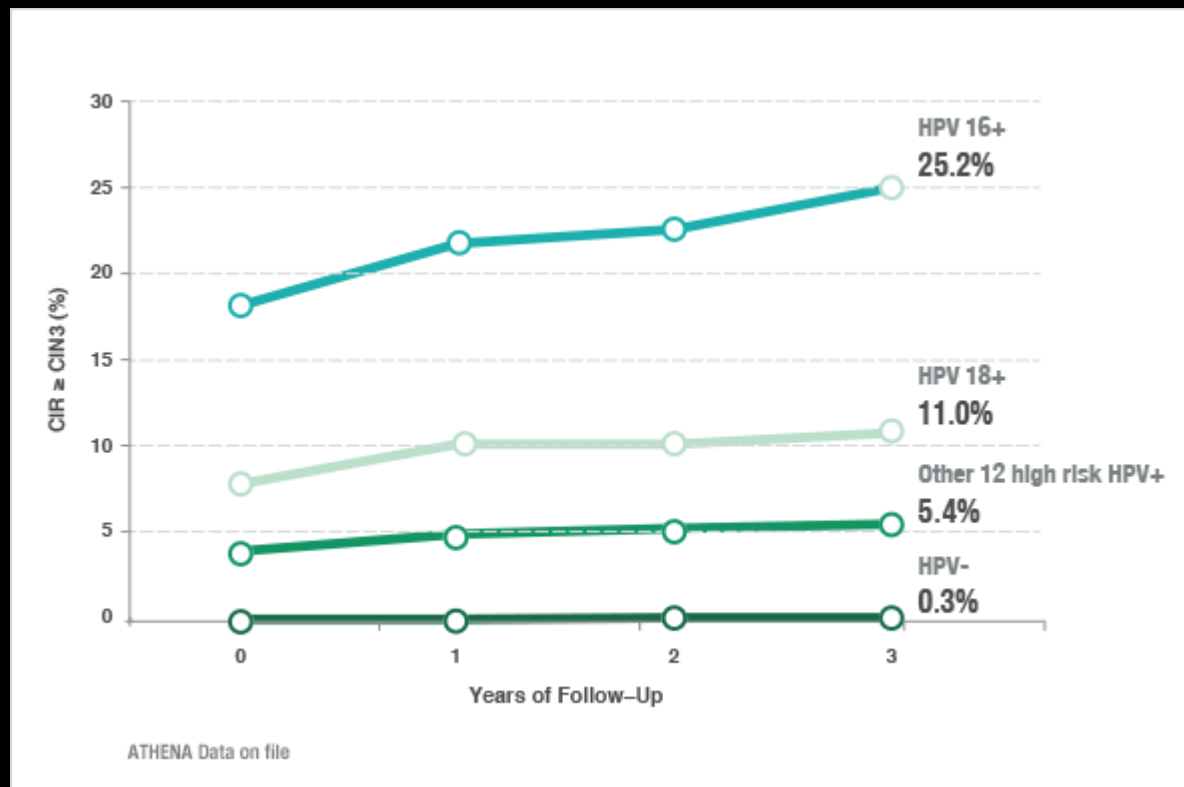
Διάγνωση

- Αρνητικό cobas® HPV iTest
 - Μεγαλύτερη σιγουριά ότι δεν θα αναπτυχθεί \geq CIN3 στα 3 επόμενα χρόνια σε σχέση με την κυτταρολογική



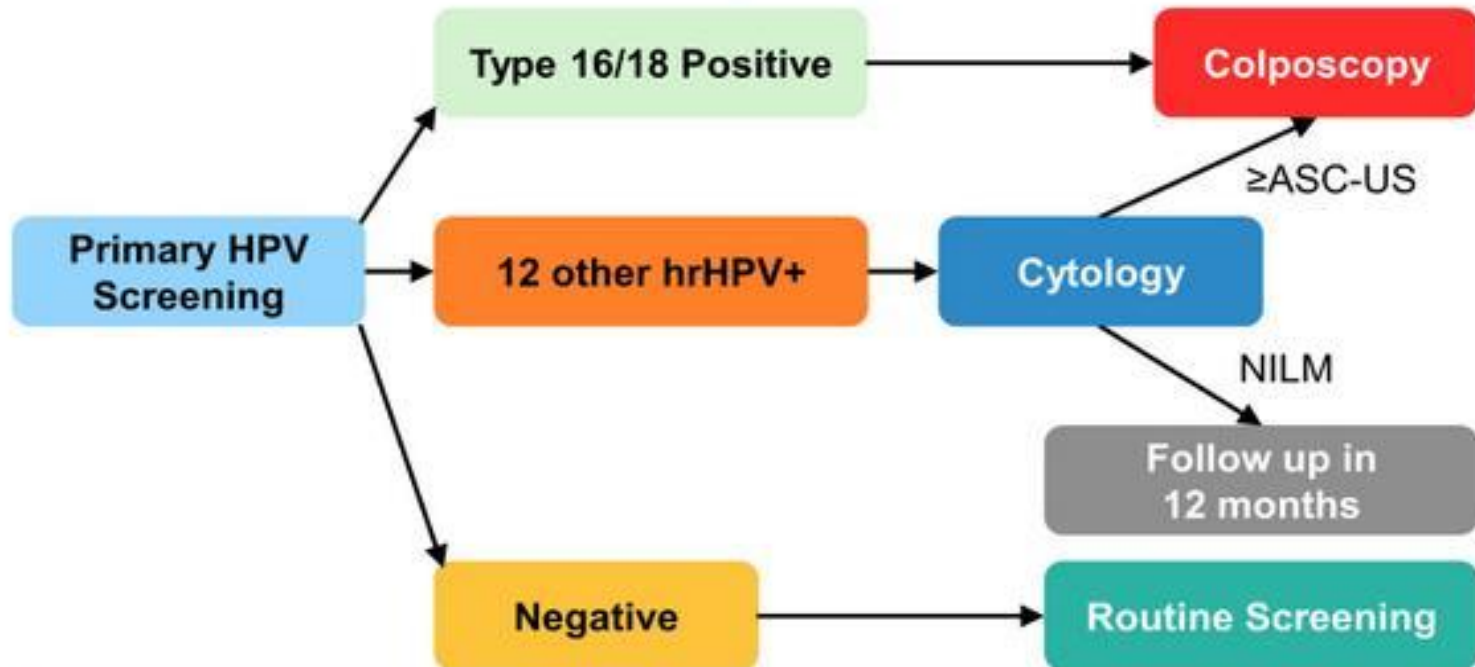
Αναγνώριση των highest risk

- Η γονοτύπηση των HPV 16 και 18 επιτρέπει την ομαδοποίηση των γυναικών σε 4 διαφορετικές ομάδες και παρακολούθηση ανάλογα με τον κίνδυνο

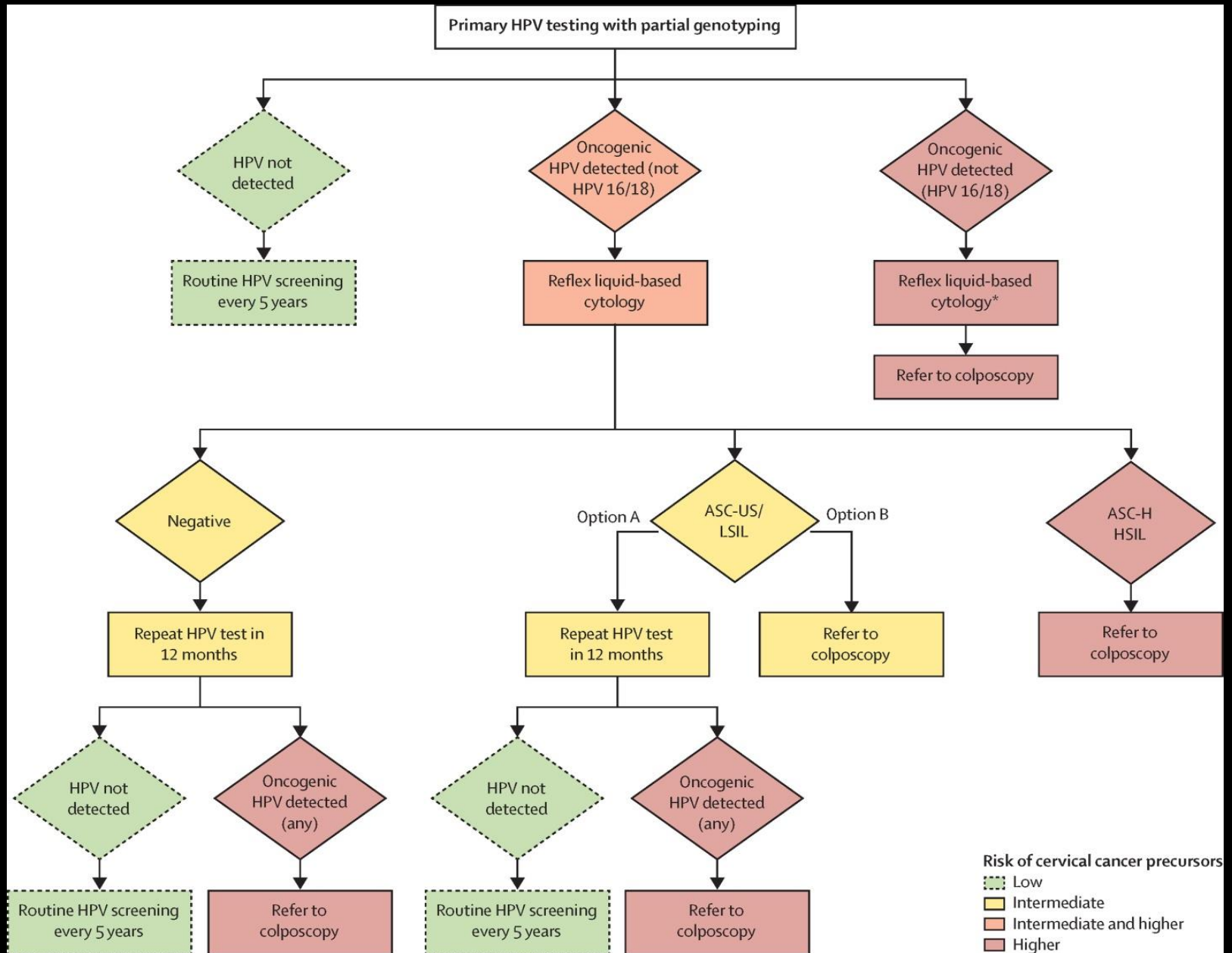


Αλγόριθμος ελέγχου

Recommended FDA-approved Primary HPV Screening Algorithm



Is routine screening every 3 years? Every 5 years?
Does it depend on previous screen?



Δεν συνιστάται HPV genotyping πριν τον εμβολιασμό

Δεν συνιστάται HPV testing- **HPV DNA** ή **HPV genotyping testing**- πριν τον εμβολιασμό

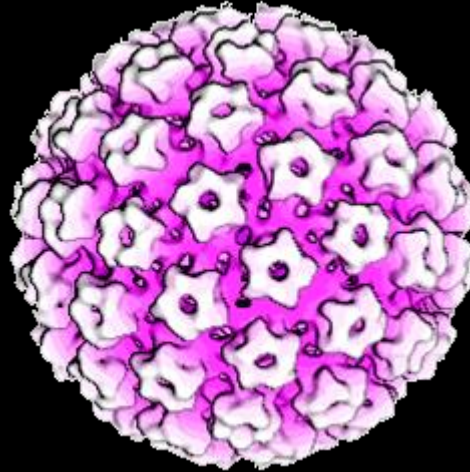
Ανεξάρτητα από το αποτέλεσμα η γυναίκα θα εμβολιασθεί

1. Μπορεί να μην έχει εκτεθεί σε όλους τους ιούς του εμβολίου
2. Μπορεί να προστατεύσει και για άλλους γονότυπους



HPV L1 Virus Like Particles

- Recombinant L1 protein
- Self-assemble into Virus Like Particles (VLP)



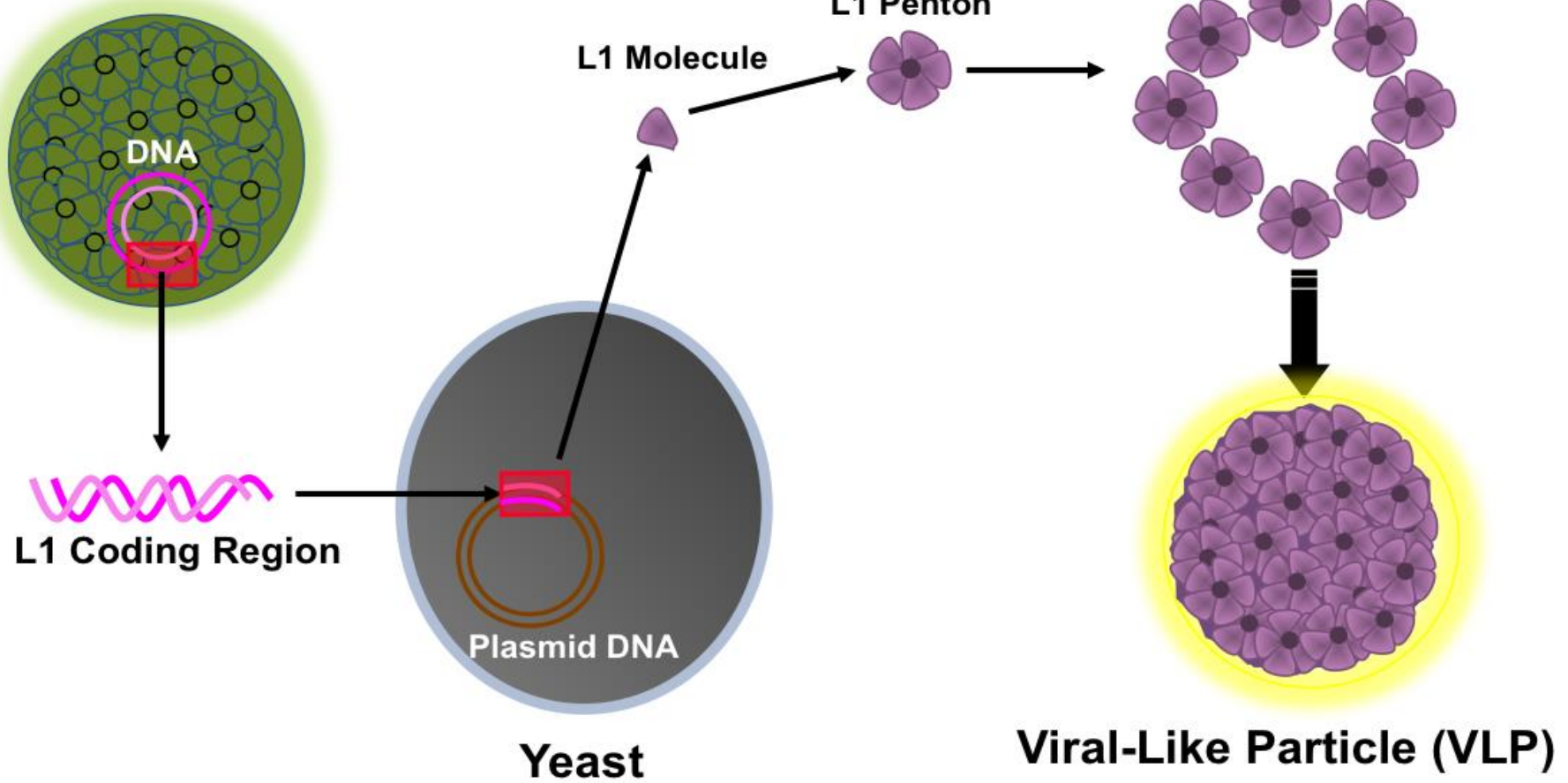
- Resemble intact viruses
- Non-infectious

Composition :

- 20 μg L1 HPV-16 & 20 μg L1 HPV-18
- 500 μg Al(OH)₃
- 50 μg MPL

} **AS04** innovative adjuvant

Human Papillomavirus





HPV εμβόλια

- **Gardasil**

- Για HPV 6, 11, 16, 18
- Ανασυνδιασμός σε μύκητες
- Κοινό adjuvant
- Δεν έχει DNA
- Δεν έχει RNA
- Δεν έχει υδράργυρο, αυγά ή ζωικά παράγωγα





Gardasil

- Για HPV 6, 11, 16, 18
- Ανασυνδιασμός σε μύκητες
- Κοινό adjuvant
- Δεν έχει DNA
- Δεν έχει RNA
- Δεν έχει υδράργυρο, αυγά ή ζωικά παράγωγα



Cervarix

- Για HPV16 & 18
- Ανασυνδιασμένη L1 πρωτεΐνη
- Ειδικό adjuvant (AS04) που επάγει εντονότερη ανοσολογική απόκριση

HPV εμβόλια

- **GARDASIL 9** :τύποι 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 και 58 του ιού HPV
- Γυναίκες 9 - 45 χρονών
 - για πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, του κόπλου, του αιδίου και του πρωκτού.
 - Types 16, 18, 31, 33, 45, 52, και 58
 - για πρόληψη των γεννητικών κονδυλωμάτων
 - HPV Types 6 και 11.

HPV εμβόλια

- Άνδρες 9 - 45 χρονών
 - για πρόληψη του καρκίνου του πρωκτού
 - HPV Types 16, 18, 31, 33, 45, 52, και 58;
 - για πρόληψη προκαρκινωματικών ή δυσπλαστικών βλαβών
 - HPV Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58;
 - για πρόληψη των γεννητικών κονδυλωμάτων
 - HPV Types 6 και 11.

[6 REASONS TO GET HPV VACCINE FOR YOUR CHILD]

1 HPV is a common virus that infects men and women



80%

of people will get an HPV infection in their lifetime

Most HPV infections will go away on their own. Infections that don't go away can cause precancers and cancers.

2

HPV vaccination works

71%

Infections with HPV types that cause most HPV cancers and genital warts have **dropped 71 percent among teen girls.**

3 HPV vaccination prevents cancer

29,000



More than **29,000** cases of cancers each year could be prevented with HPV vaccination.

Same as the average attendance for a baseball game.

4

Preventing cancer is better than treating cancer



HPV infections can cause many types of cancer, but there is only **cervical cancer** screening.

HPV vaccination is prevention for the other types of cancer caused by HPV infections.

5 Your child can get the HPV vaccine when they receive the other preteen vaccines



Three vaccines are recommended for 11-12 year olds to protect against the infections that can cause **meningitis**, **HPV cancers**, and **whooping cough**.

6

Preventing cancer is easier than ever before



Data now shows 2 doses of HPV vaccine provide similar protection to 3 doses, when given before the 15th birthday.

Θεραπεία

- **Αφαίρεση**
 - Χειρουργική κρυοθεραπεία
 - Χημικές ουσίες
 - Διάλυμα ποδοφυλίνης, 25%
- Χορήγηση φαρμάκων που διεγείρουν φλεγμονώδεις αντιδράσεις
 - Imiquimod (Aldara)
 - INF