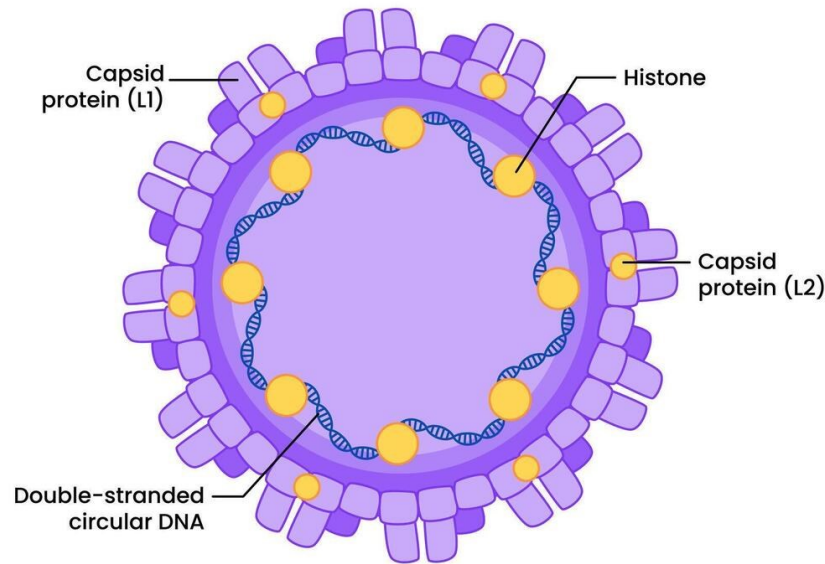


HPV infekcije pod lupom nauke:

Savremeni dijagnostički i terapijski aspekti

Humani papilloma virus

- ▶ Prva polovina XX veka
- ▶ Papila-bradavica i oma-tumor
- ▶ Porodica Papillomaviridae
- ▶ Bez spoljašnjeg lipidnog omotača
- ▶ Kružna dvolančana DNK
- ▶ 5 rodova
- ▶ Više od 200 tipova



HPV VIRUS
(Human Papillomavirus)

Na osnovu tkiva koje inficiraju dele se na 2 glavna tipa:

- ▶ Kožne (kutane)
- ▶ Mukozne

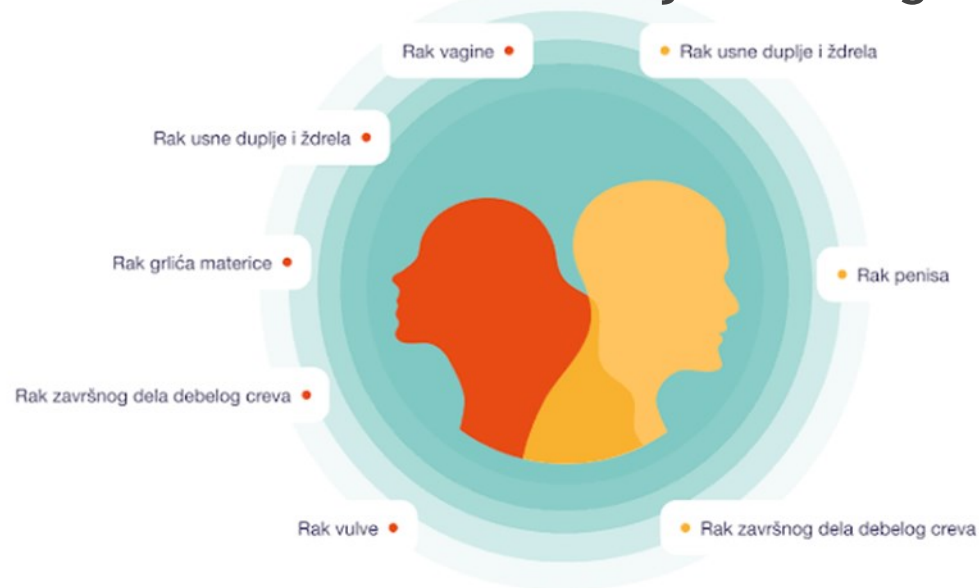


Onkogeni potencijal

Sposobnost određenih tipova ovog virusa da izazovu malignu transformaciju inficiranih ćelija i dovedu do razvoja karcinoma

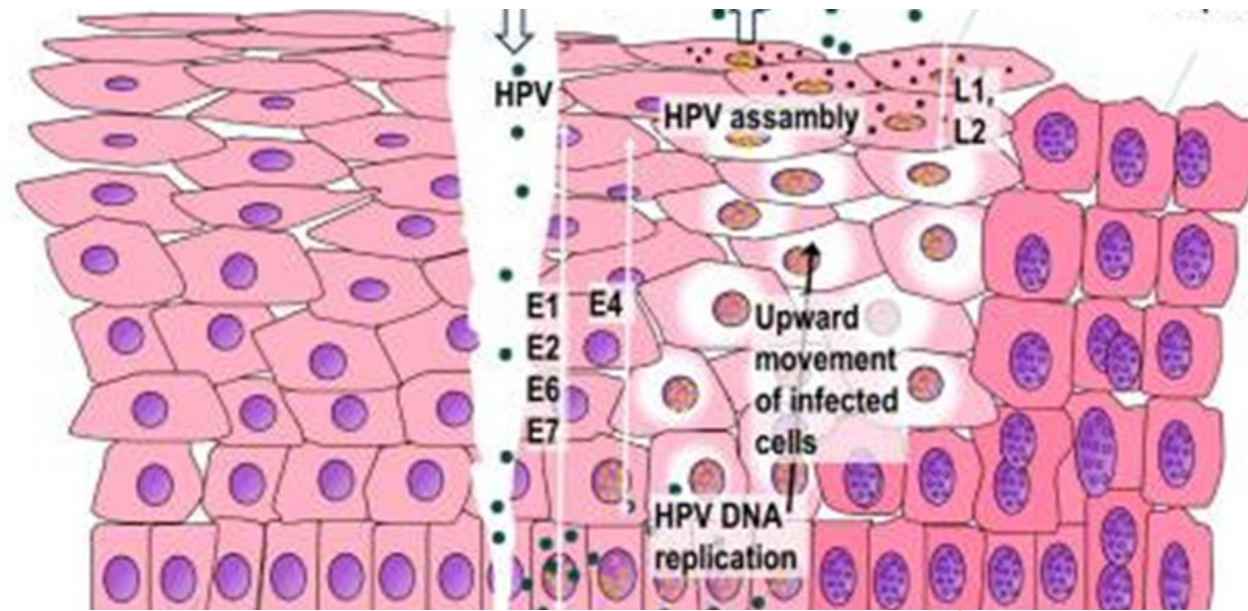
- ▶ Nisko rizični HPV tipovi: 6, 11, 30, 42, 43, 44, 53, 54, 55
- ▶ Visoko rizični HPV tipovi 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59

- ▶ Genitalna HPV infekcija jedna od najčešćih seksualno prenosivih bolesti: **više od 80%** seksualno aktivne populacije inficirano sa jednim ili više tipova HPV
- ▶ Najveći broj infekcija u ranoj mladosti 15. do 24. godine
- ▶ Humani papiloma virus (HPV) je odgovoran za gotovo sve slučajeve raka grlića materice
- ▶ Delovi ovog virusa nađeni su u **99.7%** slučajeva raka grlića materice



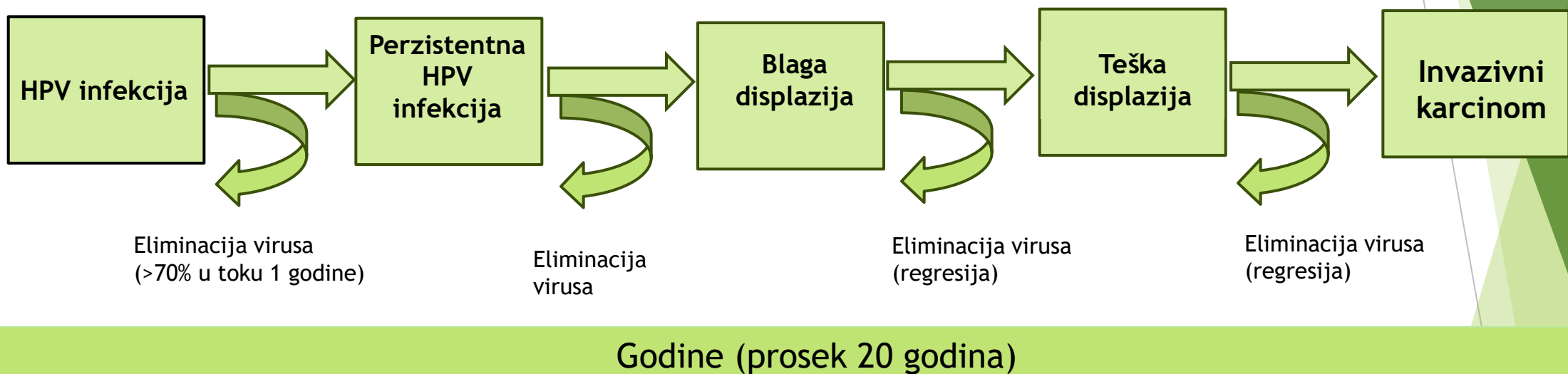
Biološke karakteristike virusa

- Epiteliotropni virusi
- Prenos direktnim kontaktom sa inficiranom osobom preko kože, seksualnim kontaktom, u toku porođaja i veoma retko tokom trudnoće
- Mikrotraume epitela kože i sluzokože
- Transkripcija virusnih gena je precizno regulisana diferencijacijom epitelnih ćelija
- Tipična lokalizovana infekcija



Tok HPV Infekcije

- 70-80% akutni tok - eliminacija virusa posle 12-18 meseci
- 10-20% - uspostavljanje perzistentne (latentne) HPV infekcije



- Kod **0.8%** žena sa HPV infekcijom će tokom 10-20 godina doći do razvoja karcinoma grlića materice

Kofaktori: pušenje, dugotrajna primena oralnih kontraceptiva, imunosupresija, loši siocio-ekonomski uslovi, trudnoća, malnutricija, prisustvo drugih seksualno prenosivih infekcija (HIV, HSV, C.trachomatis)

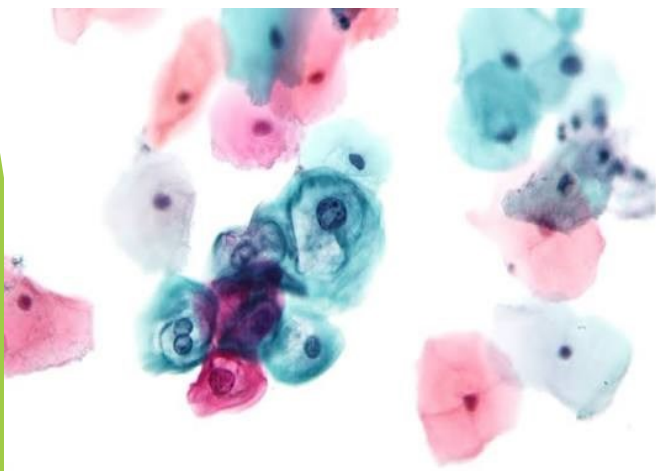
Imunski odgovor domaćina - aktivnost CD8+ T limfocita



Skrining

- ✓ PAPA test (Papanikolau test)
- ✓ Kolposkopija
- ✓ Liquid based cytology-LBC - citologija na tečnoj podlozi omogućava određivanje prisustva HPV infekcije i drugih infekcija donjeg genitalnog Sistema

Ni citologija, ni kolposkopija nemaju potpunu tačnost u detekciji prekliničkih lezija cerviksa, ali kada se urade zajedno, dijagnostička tačnost je preko 98%



Displazija / Ca in situ	CIN (Cervikalna intraepitelna neoplazija)	SIL (Skvamozna intraepitelna lezija)
Displazija lakog stepena	CIN1	L-SIL (Low-grade SIL / SIL niskog stepena)
Displazija srednjeg stepena	CIN2	
Displazija teškog stepena	CIN3	H-SIL (High-grade SIL / SIL visokog stepena)
Karcinom in situ		

Uporedni sistem klasifikacije premalignih promena grlića materice



HPV testiranje

Molekularne metode - PCR

► Visoka osetljivost i specifičnost

1. **Skrining** - detektuje samo prisustvo DNK u uzorku - *dijagnostički značaj*
2. **Genotipizacija** - identifikuje tačan genotip HPV-a kako bi se utvrdilo da li je u pitanju visokorizični ili niskorizični tip virusa - *prognostički i terapijski značaj*
3. **HPV iRNK testiranje** - detekcija transkripata E6/E7 onkoproteina - ukazuje na aktivnu integraciju virusa u genom domaćina i veći rizik od progresije

Uzorci: cervikalni/endocervikalni bris, uretralni, bris glansa penisa, rektalni bris, tkiva dobijena biopsijom ili hirurškim uklanjanjem

HPV testiranje

- ▶ HPV testiranje kao dodatni pregled uz citologiju?
- ▶ HPV test je uspešna metoda za trijažu žena sa neodređenim (granično atipičnim) citološkim nalazom, kao i za praćenje uspeha lečenja premalignih promena grlića materice
- ▶ **HPV testiranje kao primarni skrining!**
- ▶ Zlatni standard rane detekcije. Identifikacijom visokorizičnih genotipova i biomarkera ne tražimo samo promenjene ćelije, već predviđamo rizik i personalizujemo terapijski pristup za svakog pacijenta
- ▶ Negativna prediktivna vrednost ovog testa je veća od 99%, što ukazuje na minimalan rizik za nastanak raka grlića materice kod žena sa negativnim testom u narednih 10 godina

Terapija

Terapija genitalnih bradavica (kondiloma)

Topikalna primena preparate sa antiproliferativnim i citotoksičnim dejstom: Kreme, rastvori ili masti koje se nanose direktno na promene (npr. podofilotoksin, imikvimod, trihlorsirćetna kiselina)

Hirurške procedure:

- ▶ Krioterapija (zamrzavanje tečnim azotom)
- ▶ Elektroauterizacija ("spaljivanje")
- ▶ Laserska terapija
- ▶ Radiotalasna terapija
- ▶ Hirurška ekscizija (klasično uklanjanje nožem)

Terapija prekanceroznih promena na grliću materice

- ▶ **Krioterapija ili laserska vaporizacija** kod blažih promena.
- ▶ **LEEP / LLETZ** procedura (uklanjanje promenjenog tkiva tankom žičanom petljom uz pomoć elektriciteta).
- ▶ **Konizacija** (hirurško uklanjanje isečka grlića materice u obliku konusa).
- ▶ **Histerektomija** (u težim, uznapredovalim slučajevima karcinoma)

Terapija

- ▶ Ne postoji ciljana antivirusna terapija (koja će delovati na sam virus i inhibirati virusnu replikaciju)
- ▶ Jačanje imuniteta
- ▶ Adjuvantna terapija (AHCC, cink, vitamin C, folna kiselina), preparati za jačanje mikrobiote

Veza između vaginalnog mikrobioma i HPV-a

1. **Ubrzavanje klirensa virusa:** pacijentkinje koje uzimaju ciljane sojeve laktobacila imaju statistički višu stopu spontanog nestanka HPV-a u poređenju sa kontrolnim grupama
2. **Regresija blažih displazija:** Upotreba određenih laktobacila tokom najmanje 5 do 6 meseci povezana je sa značajnim poboljšanjem PAPA nalaza kod žena sa blažim celularnim abnormalnostima (npr. ASCUS ili LSIL / CIN 1)
3. **Smanjenje upale:** Kontrolom vaginalne flore smanjuje se hronična lokalna upala, koja je jedan od glavnih faktora koji pomažu virusu da izazove trajne promene na ćelijama

- ✓ *Lactobacillus crispatus*
- ✓ *Lactobacillus rhamnosus*
- ✓ *Lactobacillus reuteri*

Trajanje terapije najmanje 3-6 meseci

Prevenција

Virusu slične partikule (engl. viral-like particles - **VLP**) izgrađene od L1 kapsidnog proteina

- Morfološki veoma slične infektivnom virusu
- Prezentuju visoko imunogene antigenske determinante virusa

Bivalentna vakcina (VLP čestice tipova 16 i 18)

Kvadrivalentna (VLP čestice 6,11, 16 i 18)

Devetovalentna (VLP 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58)

- Visoka bezbednost i efikasnost vakcina



Ko može da se vakciniše?

- ▶ Kod dece starosti 9-14 godina
- ▶ “Catch-up” vakcinacija mladih žena do 26 godina

- ▶ Uzrast 9-14 godina: 2 doze (u razmaku od nekoliko meseci)
- ▶ Uzrast 15 i više godina: 3 doze (po šemi 0, 2 i 6 meseci).

- ▶ Vakcine daju tip specifičan imunitet i štite 95-100% od nastanka infekcije grlića materice HPV tipovima prisutnim u vakcini
- ▶ Štite i od nastanka vulvarne, vaginalne, analne, penilne i orofaringealne HPV infekcije

- ▶ Terapijska HPV vakcina koja bi se zasnivala na stimulaciji celularnog imunskog odgovora (E6/E7 gene ili E6/E7 protein) još uvek u razvoju....

Savremeni pristup HPV-u više nije samo čekanje posledica, već njihovo sprečavanje. Kombinacija primarnog HPV skrininga (precizne genotipizacije) i pravovremene vakcinacije vode nas u budućnost bez raka grlića materice