

1. UVOD

1.1. Humani papiloma virusi (HPV)

Humani papiloma virus (HPV) zajedno sa simian virusom i polioma virusom spada u porodicu Papovaviridae i rod Papillomavirus virus koji je sposoban zaraziti ljude. Naziv papilloma virusi dolazi od latinske riječi papilla (bradavica) i grčke oma (tumor). Kao i svi papiloma virusi , HPV razvija infekciju samo u pločastoslojevitom - stratifikovanomom epitelu kože ili sluznica i to sluznice genitalnog trakta, orolaringealne i analne. Do danas je poznato oko 200 tipova HPV, neki od njih mogu uzrokovati banalne promjene na koži kao što su bradavice (verrucae), dok drugi mogu - u manjem broju slučajeva - dovesti do raka grlića maternice, vulve, vagine, i čmara kod žena i raka anusa i penisa, te usta i larinksa kod muškaraca (1).

1.2. Istorijat otkrića humanog papiloma virusa i infekcije izazvne ovim virusima

Velika učestalost javljanja i dostupnost za istraživanje su bili glavni razlozi, zbog kojih su genitalne neoplazije već dugi niz godina u žiži naučnih interesa. među njima su najviše ispitivane neoplazije grlića materice, jer su one i najučestalije. U nastojanjima da se otkrije uzročnik bolesti, ispitivani su različiti fizički, hemijski i biološki agensi. Posrednim putem, ispitujući fraktore rizika, nastojalo se doći do traženog odgovora. Rezultati tih ispitivanja su doprinjeli da se formiraju određenbi stavovi u odnosu na faktore rizika, koji su sa manje ili više vjerovatnoće doprinosili rasvjetljavanju problema. Prema odredbama Međunarodne unije za borbu protiv raka (Union for International Cancer Control- UICC), te faktore rizika bi činili: životno doba, zanimanje, vjerska pripadnost, ranije trudnoće, hronični iritativni procesi, socio-ekonomski status, hereditet, kontracepcija, pušenje i seksualni život . Posmatrani pojedinačno svaki od navedenih faktora rizika se može dovesti u vezu sa genitalnim neoplazijama, ali je teško bilo naći nit koja bi ih povezivala. Tako je pored otkrivanja riziko faktora bilo neophodno otkriti i samog uzročnika neoplazija na donjem genitalnom traktu žene. Istraživanja kojim bi se otkrio uzročnik genitalnih neoplazija bila su usmjerena na biološke agense kao potencijalne uzročnike bolesti. Na taj put naučnike su navela zapažanja da se ova oboljenja, gledano sa epidemiološkog aspekta, ponašaju kao seksualno prenosive bolesti (2).

Prvi naučnik koji je ukazao na mogućnost biološkog agensa kao uzročnika neoplazija donjeg genitalnog trakta žene bio je Rigoni-Stern 1842. godine (3). Stotinu godina kasnije, sa sve više argumenata, više autora navodi da je vjerovatni uzročnik bolesti infektivni agens (Towne 1955; Terris, Oalman, 1960; Martin 1967;) (4,5,6). Kao potencijalni uzročnici ispitivani su različiti infektivni agensi (gonokok, treponema palidum, vaginalni trihomonas, hlamidije), ali im se učešće u karcinogenezi nije moglo dokazati (Rotkin, 1973) (7).

Sedamdesetih godina se sa velikom sumnjom ukazivalo na herpes simplex virus tip 2 kao vjerovatnog uzročnika bolesti, obzirom da je kod žena oboljelih od genitalnih neoplazija pronađen povišen titar antitijela HSV-2 (8). Mnogi istraživači su nalazili povišena antitijela HSV-2, ne samo kod oboljelih nego i kod pacijentkinja u kontrolnoj grupi. I pored toga, virusne partikule, niti njihove genetske informacije, nije bilo moguće otkriti u oboljelim ćelijama na donjem genitalnom traktu žene (9). Dileme oko eventualne etiološke uloge HSV-2 su se uglavnom izgubile poslije objavljivanja prospektivne studije na velikom broju ispitanica, kojom je istaknuto da infekcija na genitalnom traktu sa HSV-2, sama po sebi ne nosi rizik od genitalnog karcinoma (10). Često povišen titar antitijela na HSV-2 kod oboljelih, samo je značilo da se HSV-2 prenosi sličnim putem kao i ostali uzročnici. U prilog negiranja uloge HSV-2 u nastanku genitalnih neoplazija išli su mnogobrojni bezuspješni pokušaji dokazivanja prisustva virusnog genoma u malignim ćelijama, kao i nepostojanje eksperimentalnih dokaza u in vitro uslovima (2).

Hipotezu o mogućoj ulozi humanih papiloma virusa u procesu karcinogeneze postavio je zur Hausen 1977. godine (11). Ova hipoteza bila je zasnovana na dva postojeća saznanja:

1. Bilo je poznato da HPV mogu izazvati karcinom kože kod kunića (12).
2. Patološke promjene "koilociti" otkrivene u ćelijama karcinoma cerviksa su istovjetne sa promjenama kod kondilomatozne HPV infekcije (13).

Hipotezu o ulozi HPV infekcije u nastanku neoplazija donjeg genitalnog trakta žene, kasnije potvrđuju brojna otkrića (2):

- Gissman i zur Hausen otkrivaju uzročnike genitalnih i laringealnih bradavica i to tip 6 a 1982. godine Gissman, Diehl i sar. otkrivaju i tip 11 HPV.
- 1983. godine, Durst, Gissman i sar. objavljuju da su u genomu ćelije cervikalnog karcinoma otkrili integrisane virusne sekvence, to je bio tip 16 virusa.
- 1984. godine Boshart, Gissman i sar. otkrivaju tip 18 HPV takođe u ćelijama karcinoma cerviksa, integrisane u genom ćelije.

- 1985. i 1986. godine više naučnika otkrivaju prisustvo tipova 16 i 18 HPV ukako u cervikalnim neoplazijama tako i u displazijama.
- 1986. godine Lancaster, Castellano i sar. otkrivaju virusnu DNA u regionalnim limfnim čvorovima sa ili bez histološki potvrđenih metastaza.
- 1986. godine, otkriveni su i novi HPV tipovi koji asociraju sa genitalnim neoplazijama. Njih nalazimo znatno rjeđe, nego tipove 16 i 18, a najčešći među nima su 31,33, 35.
- 1987. godine, Stremlau, Gissman i sar. te Walboomers, Fokeke i sar. otkrivaju virusne DNA sekvence u udaljenim metastazama, koje su identične onima u primarnom karcinomu cerviksa.
- 1985. godine, Schwartz, Freese i sar, dokazuju transkripciju virusne DNA u tumorskim ćelijama.
- 1987. godine Durst, Pzokreva - Peterusevska i sar. uvode virusnu DNA u ljudske keratinocyte u kulturi tkiva, što dovodi do imortalizacije dotle živih ćelija.

Do 1990. godine ukupno je poznato 15 tipova visokog onkogenog potencijala koji se mogu otkriti u predjelu genitalnog trakta (14).

Prisustvo humanih papiloma virusa u neoplazijama cerviksa je ispitivano i kod pacijentkinja u Srbiji a rezultati su pokazali da je HPV infekcija u populaciji žena u Srbiji jako proširena Stanimirović 1988 (15). Takođe je ispitivana i uloga HPV u nastanku genitalnih promjena kod seksualnih partnera. Tako je nađeno da 70% muških partnera kod žena sa HPV pozitivnim CIN imaju takođe HPV pozitivne penilne intraepitelne lezije (16).

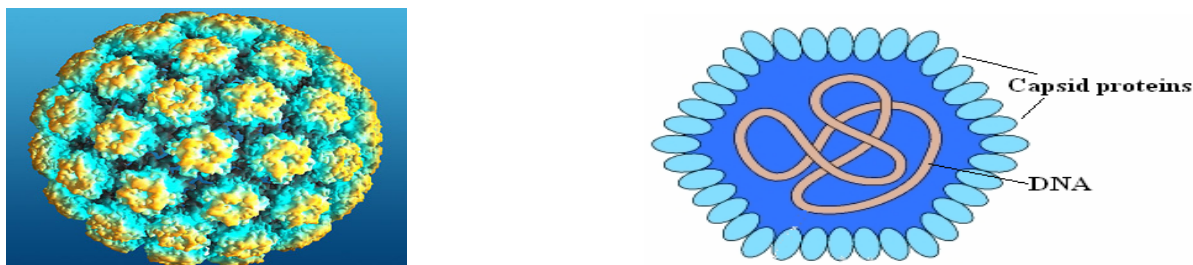
Istovremeno su vršena i istraživanja povezanosti endometrijalnih i ovarijalnih neoplazija i one nisu pokazale asocijacije sa HPV infekcijom (17). 1997. godine je i Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) ukazala na činjenicu da su onkogeni tipovi HPV-a nedvojbeni uzročnici nastanka raka vrata maternice (18).

1.3. Građa humanog papiloma virusa

Humani papiloma virusi su cirkularni, veličine oko 55 nm. Sastavljeni su od omotača i duplog lanca DNK. Omotač im čini virusni kapsid koji sadrži dva kapsidna proteina. Dakle on je čisto proteinskog sastava, a bez lipidnih komponenata, što predstavlja osnovu njihove izuzetne otpornosti. Kapsid je sastavljen od 72 kapsomere koje okružuju genom. Genom čini dvolančana cirkularna DNK. Genetske informacije HPV nalaze se u dvostruko lančanom cirkularnom DNK genomu koji ima oko 8000 baznih parova. Pojedini tipovi HPV međusobno

se mogu razlikovati samo na osnovu razlika u nukleinskim kiselinama, što se može dokazati molekularno biološkim postupcima (19, 20).

Slika 1. Struktura ćelije humanog papiloma virusa (HPV)



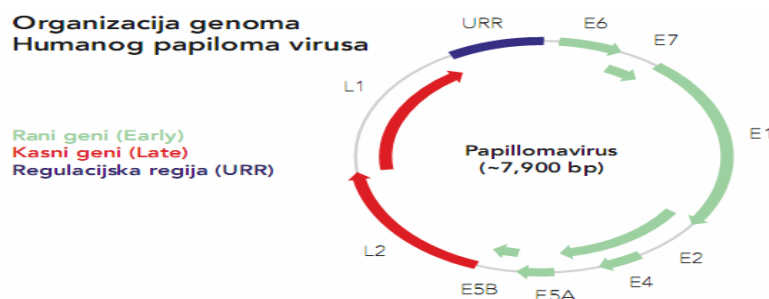
Hagensee, M., N. H. Olson, T. S. Baker, and D. Galloway (1994) Three-dimensional structure of HPV. Alfred Pasička /Science Photo Library/ J. Virol. 68:4503-4505

B,

Genom humanog papiloma virusa podjeljen je u tri regiona: rani, kasni i kontrolni (21).

1. Rani region - (E- early region) ima 4500 baznih parova i sadrži gene odgovorne za plazmidsku replikaciju, regulaciju transkripcije i transformišuću aktivnost. Ti geni su HPV onkoproteini tj. E sekvence virusne DNA (E1, E2, E4, E5, E6, E7, E8) i oni regulišu virusnu transkripciju, replikaciju i transformaciju. Rani geni E 1 i E 8 su funkcionalni, produkti im nisu poznati.
2. Kasni region - (L - late region) ima oko 2500 baznih parova i kodira virusne kapsidne proteine. Kasni proteini genoma HPV su L 1 i L2 to su proteini kapsida virusa i oni kodiraju proteinsku ovojnicu oko virusnog genoma.
3. Regulatorni region (LCR-Long control region) ima oko 1000 baznih parova i čini regulatorni region koji se nalazi između E i L regiona. LCR osigurava da transkripcija nastaje iz rane i kasne regije, na taj način reguliše proizvodnju virusnih proteina i čestica.

Slika 2. Organizacija genoma humanog papiloma virusa



Izvor : Grahovac B, Šimat M, Krašćević M. HPV i karcinom cerviksa - imunopatogeneza i molekularna dijagnostika. Medix-. svibanj 2005; God. XI, Broj 58