

Auditorium Istituto Tecnico Commerciale "G. Dessi-La Marmora"

Via Monte Grappa, Sassari

30 Marzo 2017
ore 10:00-13:00



Infezioni a trasmissione sessuale

"Mi informo, mi proteggo, mi controllo"

Diffusione dell'HPV: vecchie e nuove patologie ad esso associate

dott. Francesco Bussu

Università Cattolica del Sacro Cuore

Policlinico Agostino Gemelli - ROMA

Istituto di Clinica Otorinolaringoiatrica – Direttore: Prof Gaetano Paludetti

Virus oncogeni

- Più del 20% dei tumori negli uomini sono causati da agenti infettivi
- Gli agenti infettivi più frequentemente coinvolti sono i virus
- Alcuni di questi virus vengono trasmessi attraverso i rapporti sessuali

Agenti infettivi sicuramente oncogeni secondo l'AIRC

Group 1 agent	Cancers for which there is sufficient evidence in humans	Other sites with limited evidence in humans	Established mechanistic events
Epstein-Barr virus (EBV)	Nasopharyngeal carcinoma, Burkitt's lymphoma, immunosuppression-related non-Hodgkin lymphoma, extranodal NK/T-cell lymphoma (nasal type), Hodgkin's lymphoma	Gastric carcinoma,* lympho-epithelioma-like carcinoma*	Cell proliferation, inhibition of apoptosis, genomic instability, cell migration
Hepatitis B virus (HBV)	Hepatocellular carcinoma	Cholangiocarcinoma,* non-Hodgkin lymphoma*	Inflammation, liver cirrhosis, chronic hepatitis
Hepatitis C virus (HCV)	Hepatocellular carcinoma, non-Hodgkin lymphoma*	Cholangiocarcinoma*	Inflammation, liver cirrhosis, liver fibrosis
Kaposi's sarcoma herpes virus (KSHV)	Kaposi's sarcoma,* primary effusion lymphoma*	multicentric Castlemann's disease*	Cell proliferation, inhibition of apoptosis, genomic instability, cell migration
Human immunodeficiency virus, type 1 (HIV-1)	Kaposi's sarcoma, non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin's lymphoma,* cancer of the cervix,* anus,* conjunctiva*	Cancer of the vulva,* vagina,* penis,* non-melanoma skin cancer,* hepatocellular carcinoma*	Immunosuppression (indirect action)
Human papillomavirus type 16 (HPV-16)†	Carcinoma of the cervix, vulva, vagina, penis, anus, oral cavity, and oropharynx and tonsil	Cancer of the larynx	Immortalisation, genomic instability, inhibition of DNA damage response, anti-apoptotic activity
Human T-cell lymphotropic virus, type-1 (HTLV-1)	Adult T-cell leukaemia and lymphoma	..	Immortalisation and transformation of T cells
<i>Helicobacter pylori</i>	Non-cardia gastric carcinoma, low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) gastric lymphoma*	..	Inflammation, oxidative stress, altered cellular turnover and gene expression, methylation, mutation
<i>Clonorchis sinensis</i>	Cholangiocarcinoma*
<i>Opisthorchis viverrini</i>	Cholangiocarcinoma	..	Inflammation, oxidative stress, cell proliferation
<i>Schistosoma haematobium</i>	Urinary bladder cancer	..	Inflammation, oxidative stress

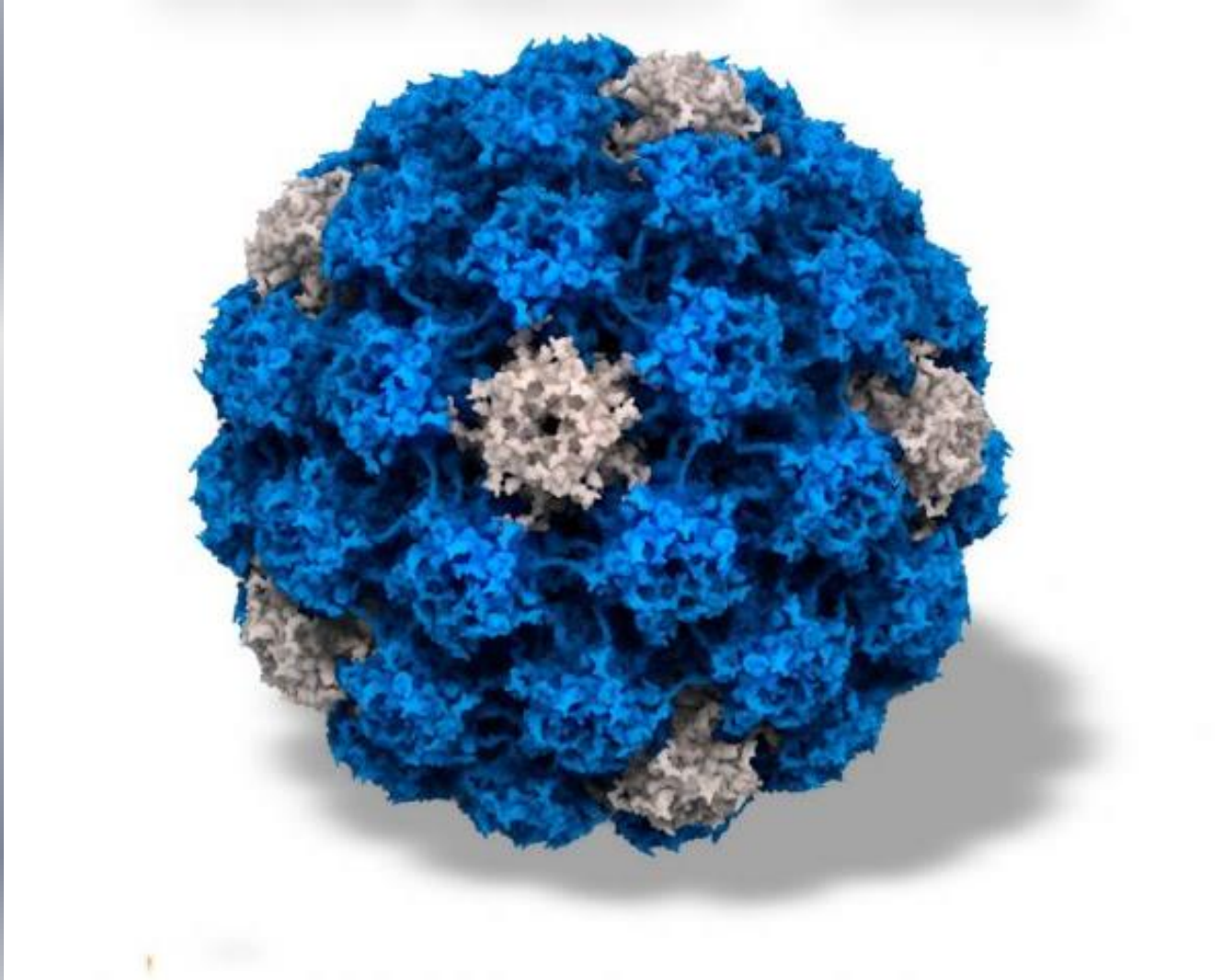
Come i virus inducono il cancro

- Ci sono alcuni meccanismi che devono necessariamente smettere di funzionare perchè si origini un cancro
- I virus oncogeni bloccano 3 di questi meccanismi (come effetto collaterale dell'infezione): **(1) il blocco del ciclo cellulare (2) la morte cellulare in risposta al danno al DNA (3) l'invecchiamento cellulare**
- I papillomavirus umani ad alto rischio possono bloccare tutti questi 3 meccanismi e sono quindi virus oncogeni

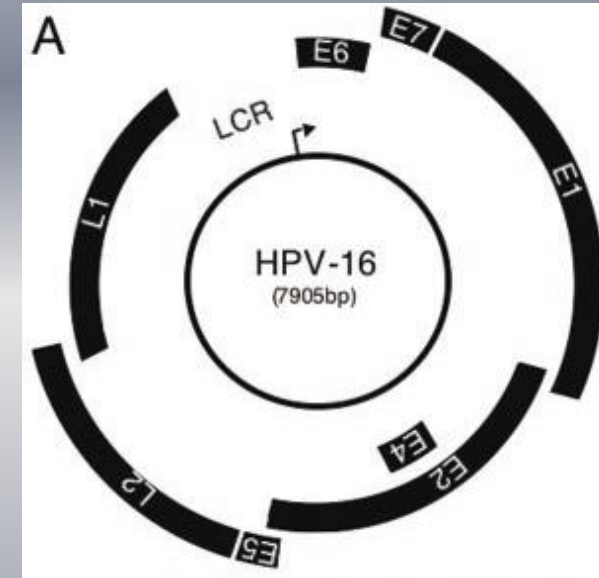
Il papillomavirus umano (HPV: Human PapillomaVirus) causa il cancro

Tra gli agenti infettivi il papillomavirus è probabilmente il più frequentemente coinvolto nello sviluppo di tumori umani, e molti tumori HPV indotti come quelli dell'orofaringe (tonsille!) e dell'ano stanno rapidamente aumentando di incidenza per la diffusione del virus stesso

Ma cosa è il Papillomavirus?



- *Virus della famiglia Papovaviridae*
- Virus a DNA
 - Doppia elica, circa 8000 paia di basi
 - Il patrimonio genetico può essere diviso
In 3 segmenti:
 - Long control region (LCR)
 - Early genes
 - Late genes
- Non ha envelope
- Ha un capsid proteico di 55nm di diametro
- I papillomavirus sono specie specifici (quelli umani infettano solo gli uomini)
- Ci sono almeno 200 papillomavirus umani (HPV), molto diversi l'uno dall'altro per proprietà biologiche



Tutti i papillomavirus sono epiteliotrofici

- Infettano solo le cellule epiteliali
 - Cute
 - Mucose



La gran parte dei 200 HPV conosciuti non danno tumori maligni

HPV-associated diseases	HPV types
Skin warts	1,2,3,4,7,10,26,27,28,29,41,48,57,60,63,65,75,76,77,78
Epidermodysplasia verruciformis benign lesions	3,5,8,9,12,14,15,17,19,20,21,22,23,24,25,36,47,49,50
Epidermodysplasia verruciformis squamous cell car	5,8,14,17,20,47
Periungual squamous cell carcinoma	16,34,35
Laryngeal papillomas	6,11
Oral focal epithelial hyperplasia	13,32
Squamous cell carcinoma (tonsil)	16,33
Anogenital warts	6,11,40,42,43,44,54,55,74
Low-grade anogenital intraepithelial neoplasia	6,11,16,18,30,31,33,34,35,39,40,45,51,52,56,57,58,59,61,64,66,67,68,70,71,72,73,74
High-grade anogenital intraepithelial neoplasia	16,18,31,33,34,35,39,45,51,52,56,58,59,68
Squamous cell carcinoma (cervix and oropharynx)	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68
Adenocarcinoma (cervix mostly)	16,18

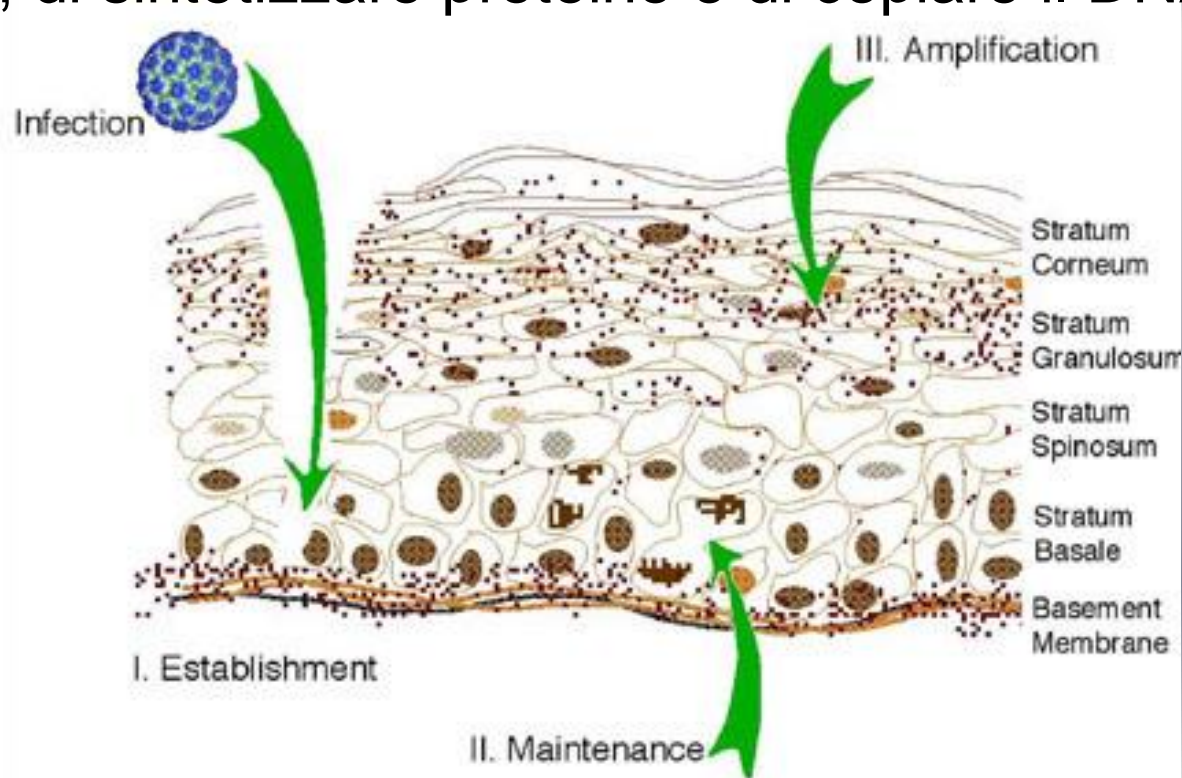
In base alla possibilità che i papillomavirus possano dare cancro vengono classificati come....

- *Basso rischio* □ presenti solo in lesioni benigne (la maggior parte degli HPV)
- *Rischio Intermedio* □ Presenti in lesioni benigne e maligne
- *Alto rischio* □ Presenti per lo più nei tumori maligni

Basso rischio	60, 11, 42, 43, 44
Rischio intermedio	31, 33, 35, 51, 52, 58
Alto rischio	16, 18, 45, 56

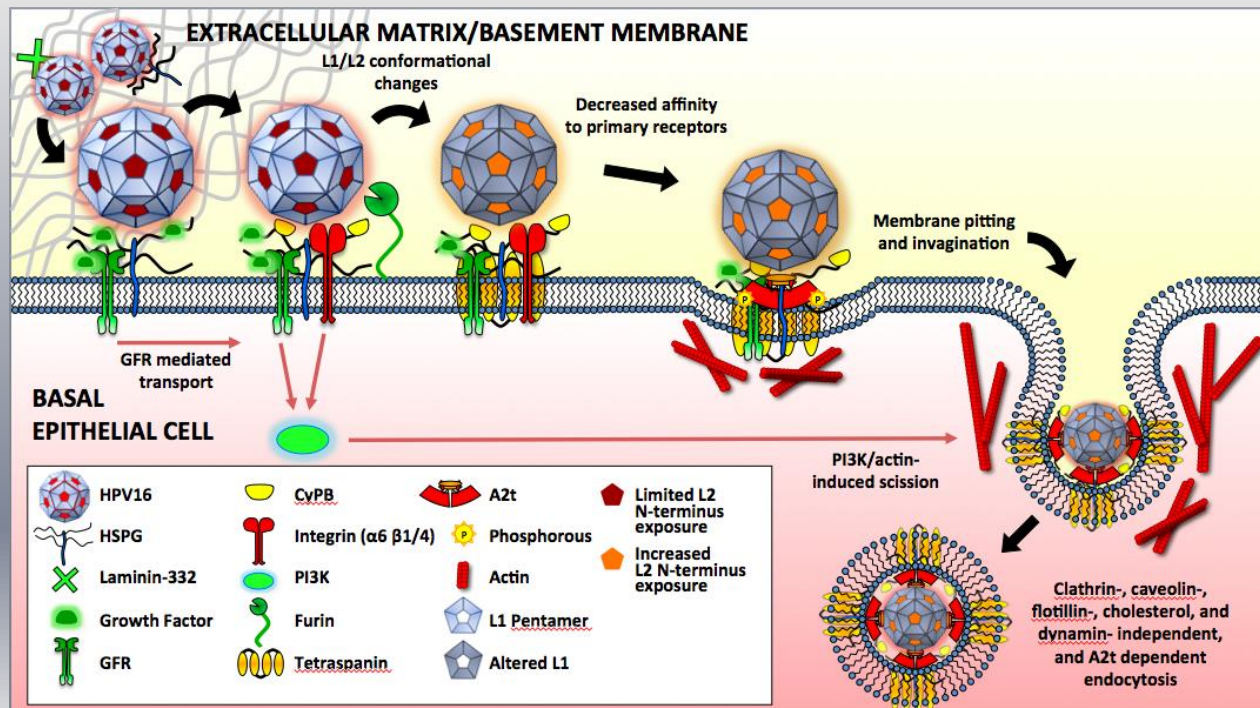
La possibilità di dare tumori maligni dipende da piccoli dettagli nel sistema di replicazione degli HPV

- Negli strati basali degli epiteli il virus non produce proteine del capsido che possono essere riconosciute dal sistema immunitario
- Per poterle produrre negli strati più superficiali deve mettere in condizione delle cellule più mature, che normalmente non potrebbero, di sintetizzare proteine e di copiare il DNA (dell'HPV)



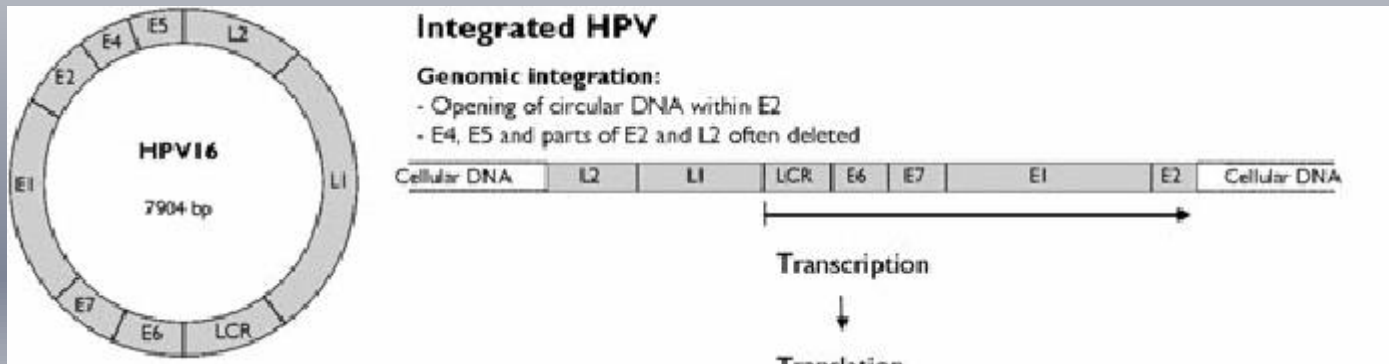
La possibilità di dare tumori maligni dipende da piccoli dettagli nel sistema di replicazione degli HPV

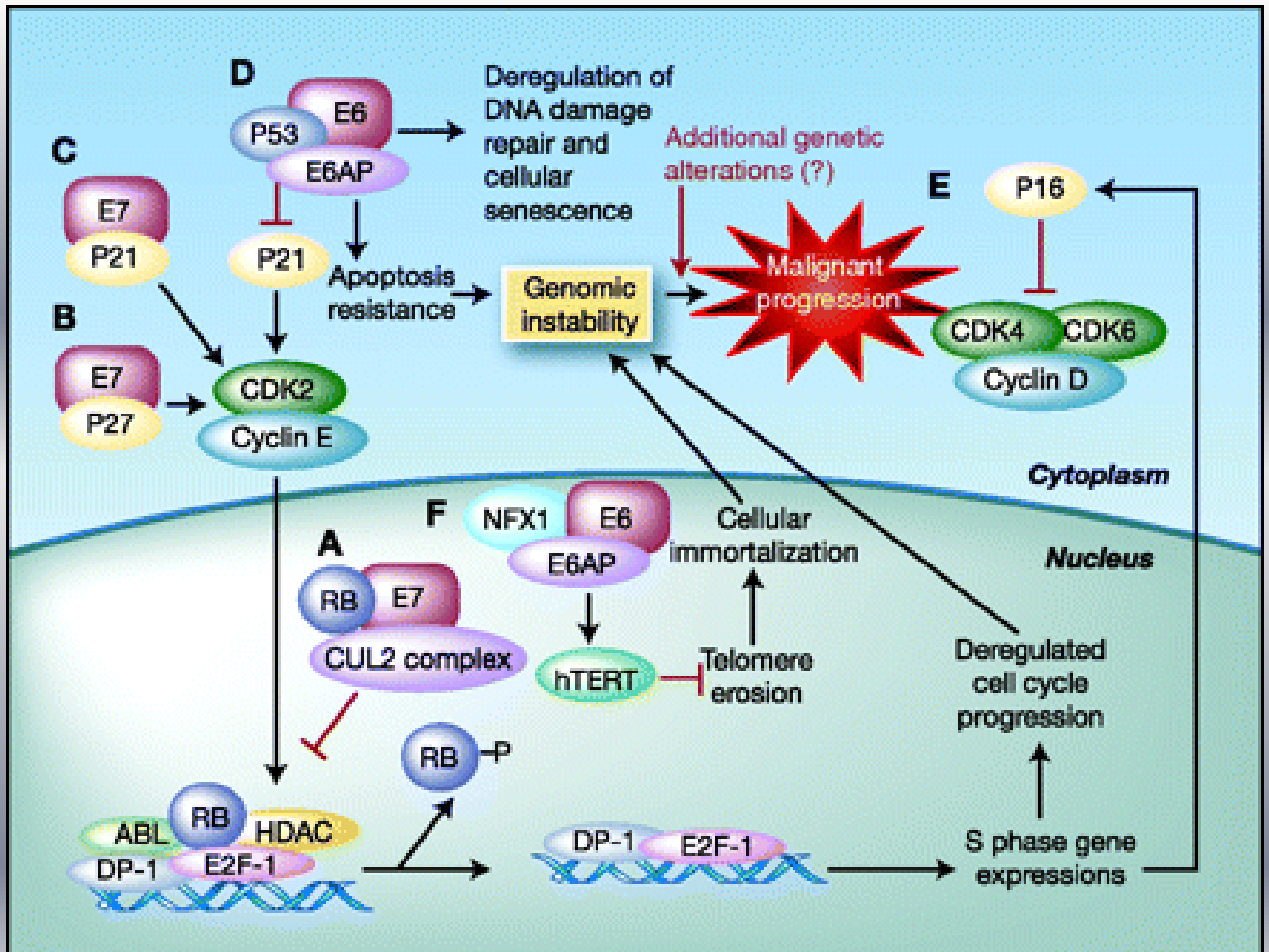
- Per portare le cellule umane in questa direzione il virus blocca delle proteine chiave della cellula con alcune proteine E (early), in particolare l'E6 e l'E7, i virus a basso rischio semplicemente fermano le proteine della cellula, quelli ad alto rischio le distruggono, ed aprono la strada al cancro



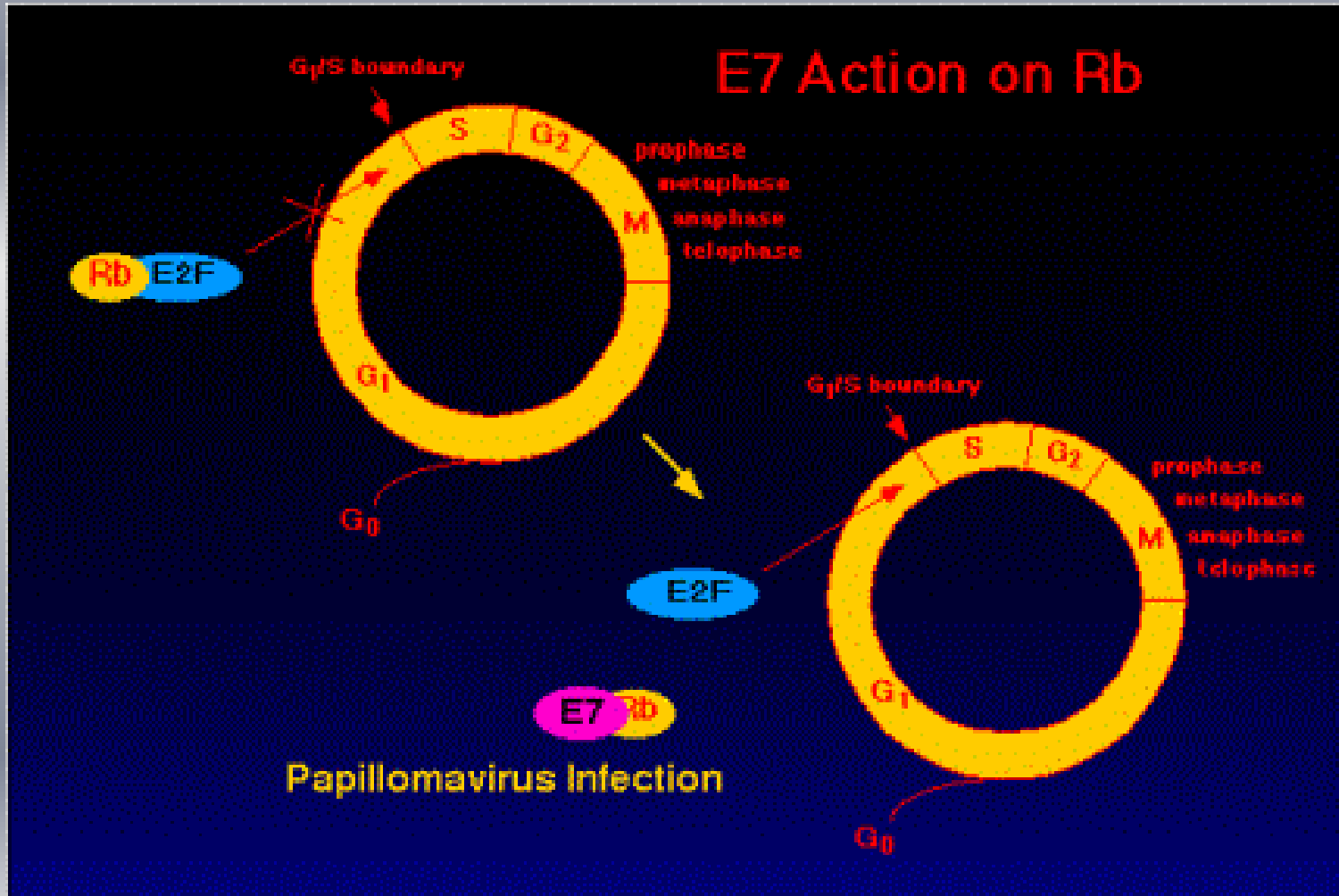
La possibilità di dare tumori maligni dipende da piccoli dettagli nel sistema di replicazione degli HPV

- Inoltre per dare un cancro è quasi sempre necessario che i geni E6 ed E7 del virus, che sono quelli che danno il tumore, si siano integrati, cioè siano diventati parte del patrimonio genetico delle cellule che diventano tumorali, ed anche questa è una caratteristica tipica degli HPV ad alto rischio

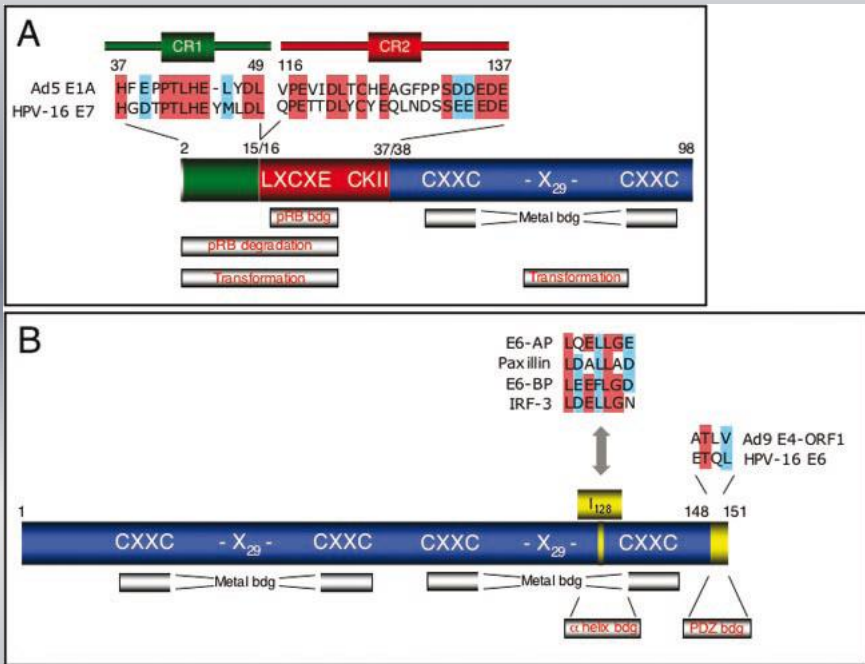




La proteina E7 fa riprodurre le cellule



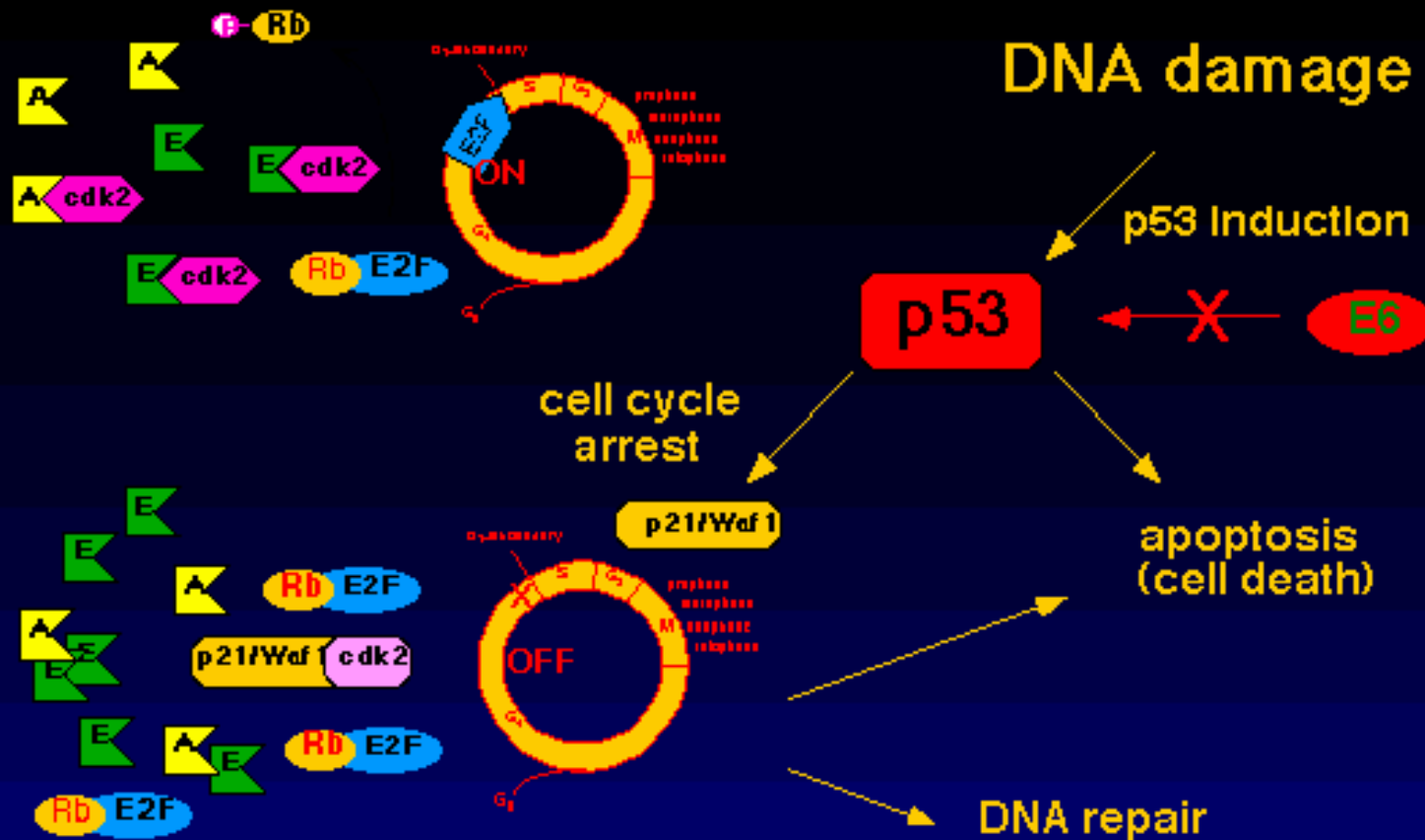
E7 features



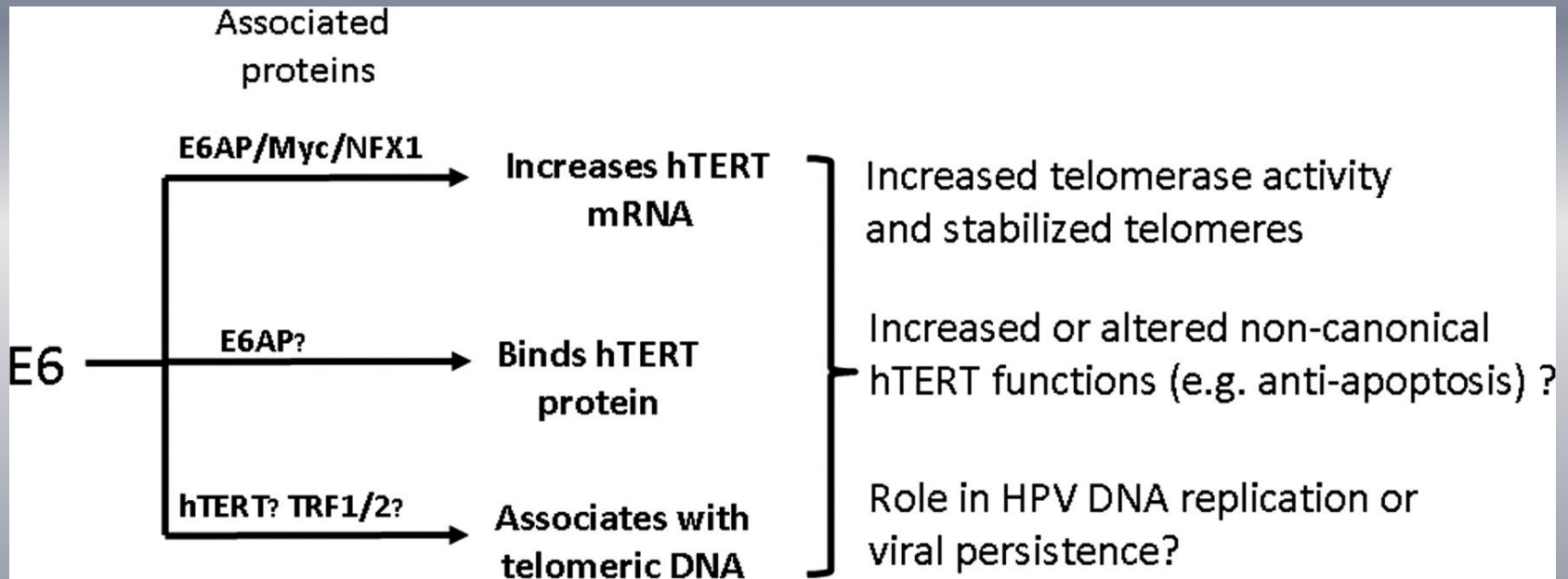
- Blocca la pRB ed altre proteine simili
- La E7 degli HPV ad alto rischio induce la degradazione di pRB (mentre quella degli HPV a basso rischio semplicemente la blocca)

La proteina E6 impedisce il suicidio della cellula il cui DNA è danneggiato

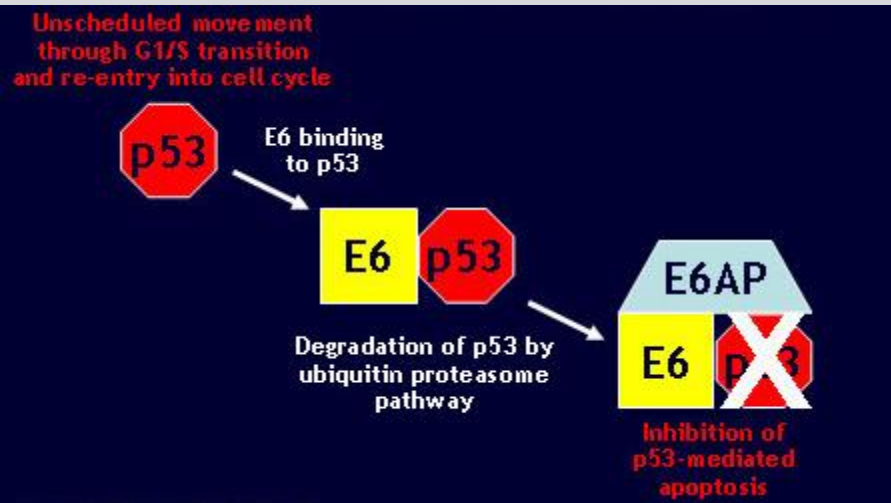
p53 Mechanisms



La proteina E6 non fa più invecchiare le cellule

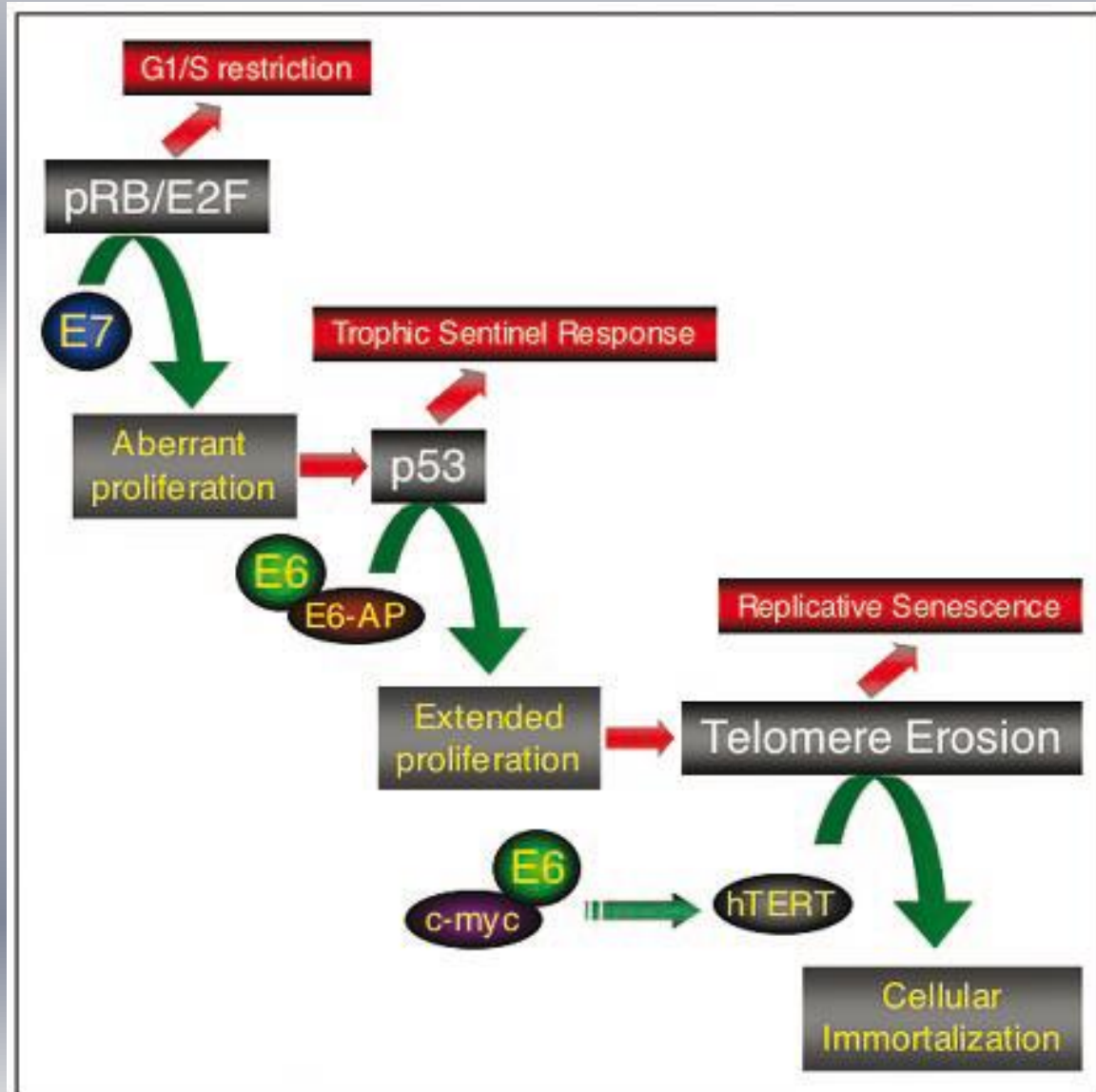


Attività della proteina E7



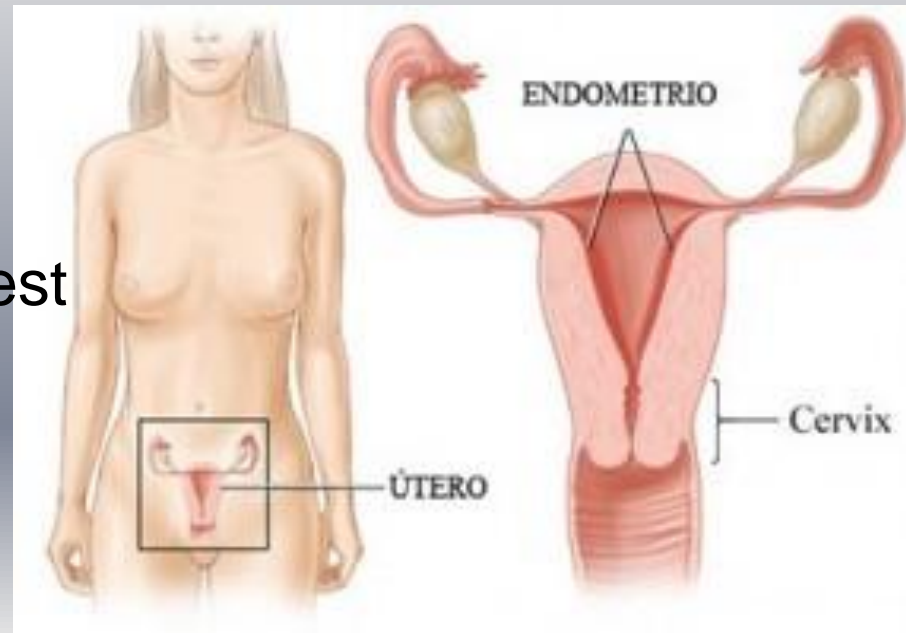
- La proteina E6 favorisce la distruzione della p53, il guardiano dell'integrità del patrimonio genetico delle cellule
- Aumenta l'attività della hTERT che allunga i telomeri dei cromosomi e "ringiovanisce" le cellule

Tutti i tumori indotti da HPV si generano attraverso gli stessi meccanismi nelle cellule



Tuttavia i tumori indotti da HPV possono insorgere in sedi ed avere caratteristiche molto diverse

- Collo dell'utero
 - Sede tuttora più frequente
 - Quasi tutti i carcinomi in tale sede sono dovuti ad HPV
 - In calo per
 - Vaccinazione nelle donne
 - Prevenzione tramite pap test

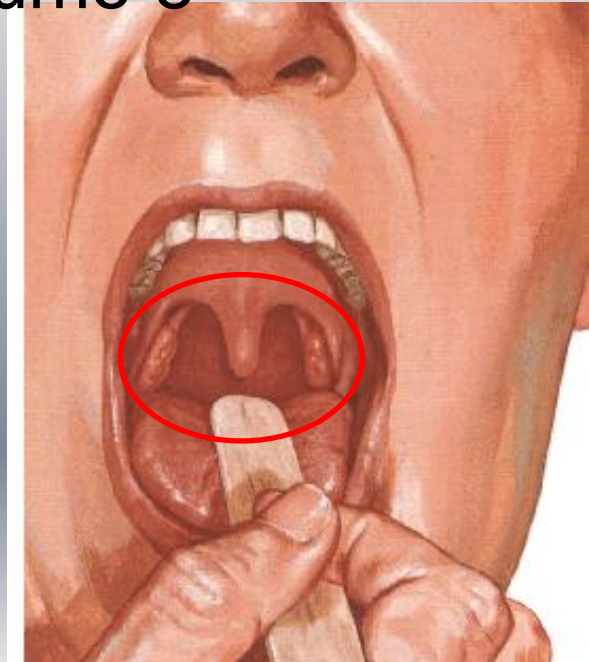


Tumori HPV indotti in rapido aumento

- Orofaringe (tonsilla)
 - Il secondo più frequente tra i tumori HPV indotti
 - Non tutti i tumori della tonsilla sono HPV indotti, ma questi ultimi hanno molte più probabilità di sopravvivere che quelli indotti dal fumo e dall'alcol

Tumori HPV indotti in rapido aumento

- Orofaringe (tonsilla)
 - Il secondo più frequente tra i tumori HPV indotti
 - Non tutti i tumori della tonsilla sono HPV indotti, ma questi ultimi hanno molte più probabilità di sopravvivere che quelli indotti dal fumo e dall'alcol



Tumori HPV indotti in rapido aumento

- Ano
 - Incremento rapido tra gli omosessuali maschi
 - Pressione per campagne di vaccinazione tra i soggetti di sesso maschile



Altre sedi di tumori HPV indotti

- Vagina
- Pene
- Vulva

Nuovi casi di carcinomi dovuti ad HPV nel mondo

REGION	Total All cancer sites	Total HPV-related cancer sites ^a	Total attributable to HPV	PAF (%)	Cervix uteri	Anus	Penis	Vulva/Vagina	Oropharynx
AFRICA									
Sub-Saharan Africa	550,000	82,000	78,000	14.2	75,000	1,500	330	940	390
Northern Africa and Western Asia	390,000	12,000	11,000	2.8	9,200	900	<100	620	110
ASIA									
India	950,000	170,000	150,000	15.5	130,000	2,800	3,500	3,400	3,200
Other Central Asia	470,000	48,000	43,000	9.0	39,000	1,800	<100	500	780
China	2,800,000	85,000	80,000	2.8	75,000	1,500	1,200	1,100	440
Japan	620,000	12,000	11,000	1.8	8,900	630	120	360	950
Other Eastern Asia	1,000,000	62,000	55,000	5.4	51,000	1,500	1,000	1,200	710
AMERICA									
Central and Southern America	910,000	84,000	75,000	8.3	68,000	2,300	1,400	2,000	780
Northern America	1,600,000	35,000	26,000	1.6	12,000	3,900	670	2,900	6,200
EUROPE									
Europe	3,200,000	110,000	80,000	2.5	55,000	6,800	2,400	7,400	8,100
OCEANIA									
Australia/New Zealand	130,000	2,100	1,600	1.2	800	280	<100	190	230
Other Oceania	8,800	920	840	9.4	800	<100	<100	<100	<100
Less developed regions	7,100,000	550,000	490,000	6.9	450,000	12,000	7,600	9,800	6,400
More developed regions	5,600,000	150,000	120,000	2.1	77,000	12,000	3,200	11,000	15,000
WORLD	12,700,000	700,000	610,000	4.8	530,000	24,000	11,000	21,000	22,000

^a HPV-associated cancer sites are: cervix uteri, vulva, vagina, anus, penis and oropharynx including base of tongue and tonsils.

PAF: Population Attributable Fraction.

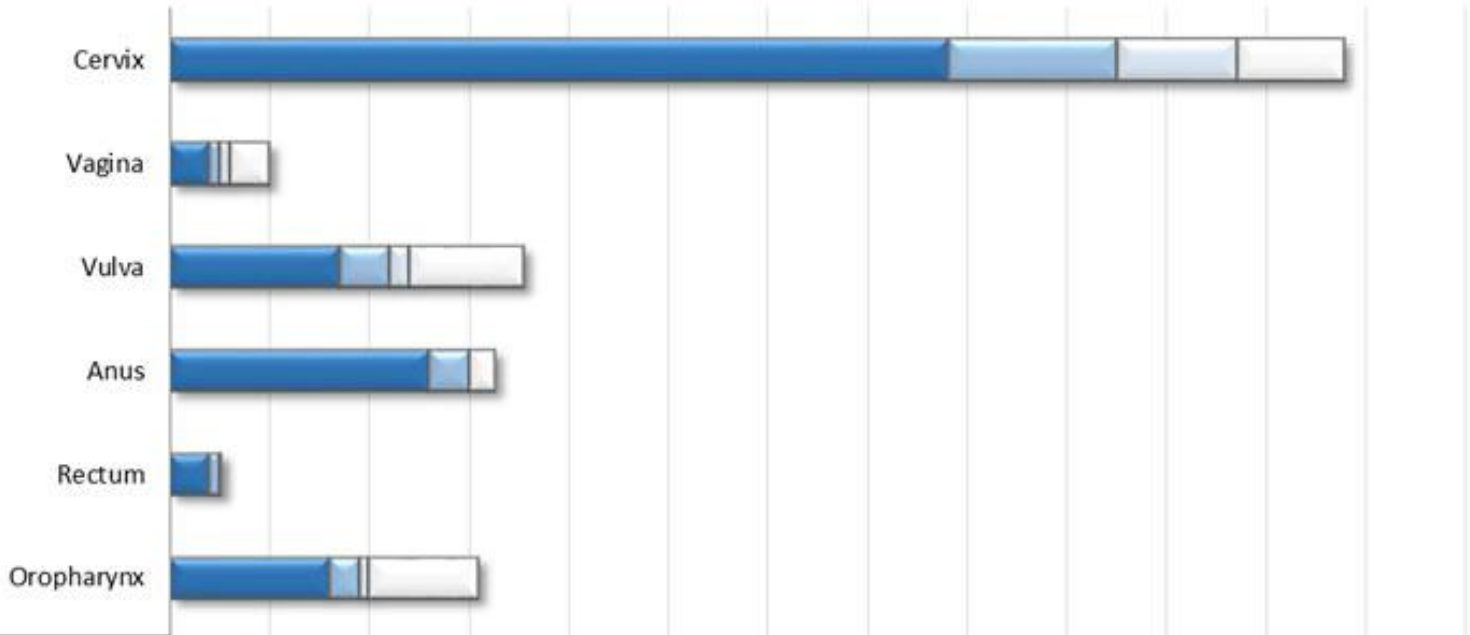
Cancer probably caused by HPV type	HPV types 16/18	HPV types 31/33/45/52/58	Other HPV types	HPV-negative*
------------------------------------	------------------------	---------------------------------	------------------------	----------------------

targeted by bivalent and quadrivalent vaccines

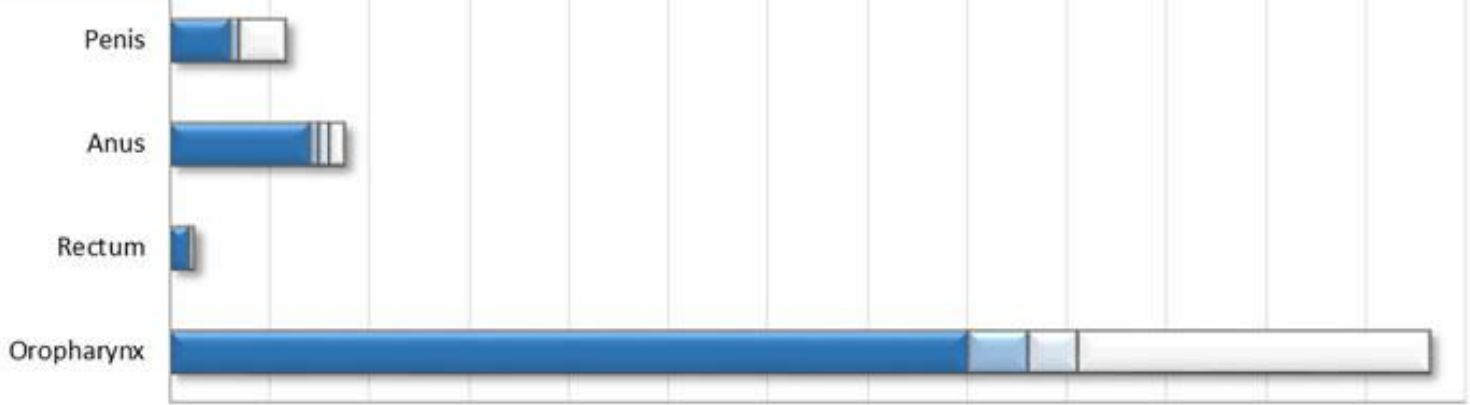
targeted by 9-valent vaccine

Sex / Cancer Site

Women



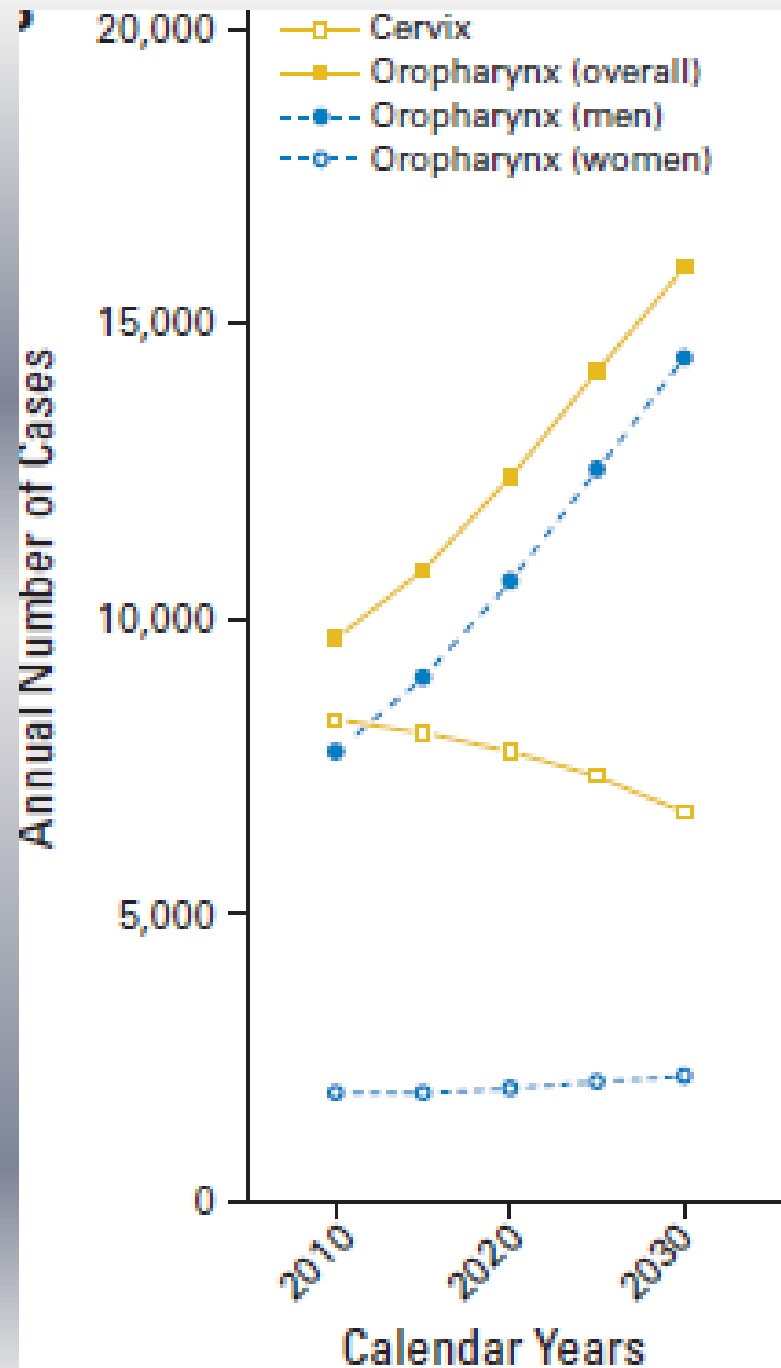
Men



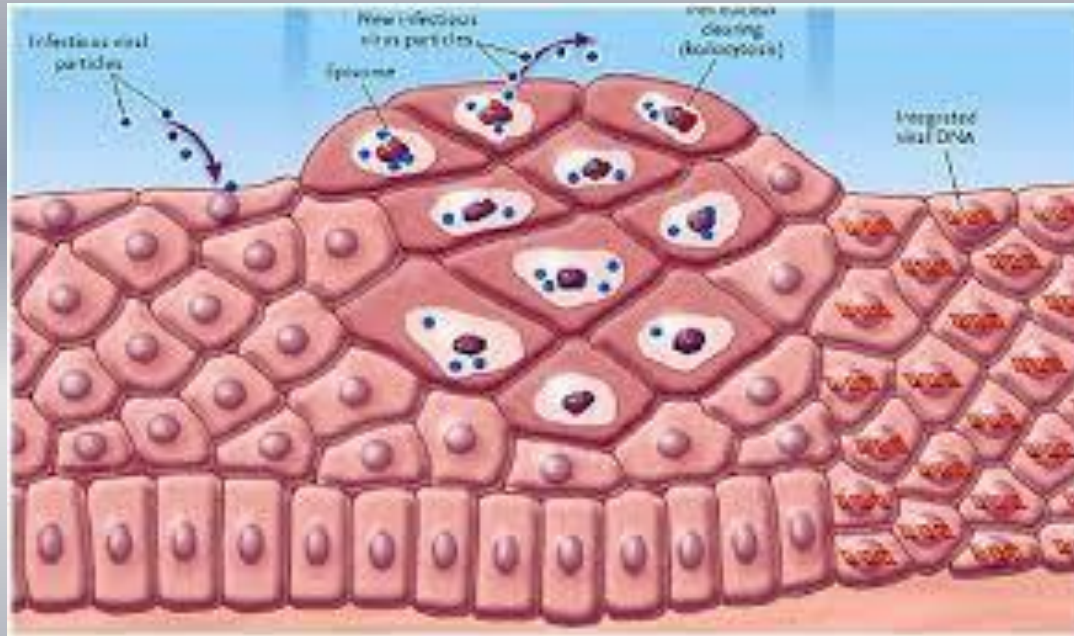
0 1,000 2,000 3,000 4,000 5,000 6,000 7,000 8,000 9,000 10,000 11,000 12,000 13,000

Average number of cases per year

- Con gli attuali trend il carcinoma della tonsilla sarà presto il tumore HPV indotto più frequente



Tutti gli HPV hanno modalità di trasmissione simili



- Proliferano negli strati basali degli epiteli
- Fanno ispessire gli epiteli stessi riempiendo le cellule di copie del virus
- Quando le cellule più superficiali si desquamano liberano copie del virus

Tutti gli HPV hanno modalità di trasmissione simili

- Il virus liberato può andare a reinfettare altre cellule epiteliali dello stesso soggetto o quelle di un altro soggetto che giunge a contatto
- Quindi la modalità di contagio più frequente per i papillomavirus mucosi è il rapporto sessuale (orale nel caso dell'infezione sul faringe)
- Il preservativo in questo caso rispetto ad altre infezioni a trasmissione sessuale offre un livello di protezione minore perchè non c'è bisogno di un passaggio anche minimo di sangue (come per l'HIV)

Tutti gli HPV hanno modalità di trasmissione simili

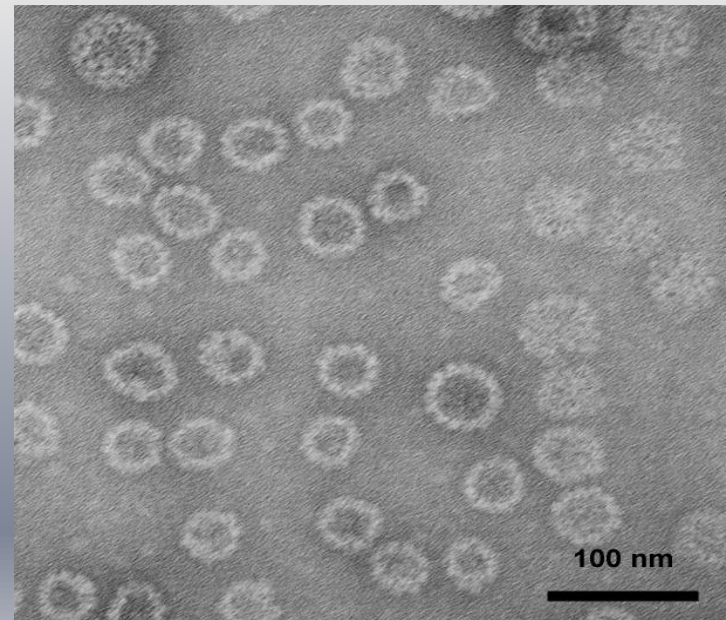
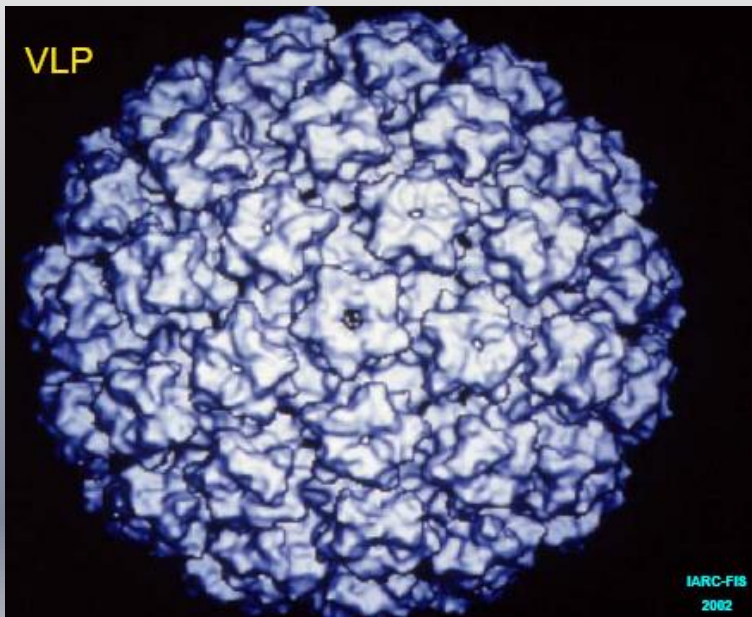
- I comportamenti sessuali sono la prima causa della rapida diffusione dell'HPV e dei tumori HPV indotti nei paesi occidentali
- La modalità di prevenzione più efficace in questi casi è l'astensione o ... La reciproca fedeltà e...
- Il vaccino

Composizione vaccini HPV

particelle simil-virali (VLP "Virus-like
Particles")

+

Adiuvanti



Vaccini preventivi contro l'HPV, entrambi conferiscono un'immunizzazione pressochè totale

- **Gardasil (Merck)**
- Vaccino quadrivalente (tipi 16/18/6/11)
- Somministrato in 3 dosi IM (0, 2 e 6 mesi)
- Adjuvante: alluminio
- autorizzato per l'uso (FDA, EMEA) registrato in Italia

- **Cervarix (GlaxoSmithKline)**
- Vaccino bivalente (tipi 16/18)
- Somministrato in 3 dosi IM (0, 1 e 6 mesi)
- Adjuvante: AS04 (Al(OH)₃ + + MPL®)
- autorizzato per l'uso (EMEA) registrato in Italia

Strategie di vaccinazione per HPV in USA e EU

Agosto 2006: **Guida OMS** per l'introduzione dei vaccini HPV
target prioritario: pre-adolescenti tra 9 e 13 anni
target secondari: ragazze tra 14 e 26 anni e i maschi

- **USA**, giugno 2006: raccomandato per bambine tra 9 e 12 anni e recupero delle ragazze 13-26 anni mai vaccinate o che non hanno completato il ciclo vaccinale.
- Il costo è a carico del cittadino con possibilità di rimborso da parte dell'eventuale compagnia assicurativa
- **EU**: raccomandato per bambine e ragazze con piccole differenze tra gli stati membri
- **Italia**: La vaccinazione in Italia è consigliata e offerta gratuitamente agli adolescenti di entrambi i sessi, preferibilmente intorno al 12° anno di età

Take home messages

- Siate responsabili!
- Vaccinatevi!
- Grazie dell'attenzione

francesco.bussu.md@gmail.com

Incredulità di san Tommaso (107×146cm) painted by Michelangelo Merisi da Caravaggio in Rome, between 1600 and 1601, Sanssouci-Bildergalerie, Potsdam





Ollolai