



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ**  
**Εθνικό και Καποδιστριακό**  
**Πανεπιστήμιο Αθηνών**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΑΙ ΓΟΝΟΤΥΠΗΣΗ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ**  
**ΘΗΛΩΜΑΤΩΝ ΣΕ ΣΤΟΜΑΤΟ ΦΑΡΥΓΓΙΚΟ ΕΚΠΛΥΜΑ**  
**ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ**

**Ατζεμιάν Παναγιώτης**  
**Χειρουργός Οδοντίατρος**  
**Αθήνα, 2020**

## **Τριμελής εξεταστική επιτροπή**

Κουτσιλιέρης Μιχαήλ, Καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας - Διευθυντής  
Εργαστηρίου Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Δρακούλης Νικόλαος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Φαρμακευτική Σχολή, ΕΚΠΑ

Σκλαβούνου Αλεξάνδρα, Καθηγήτρια Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

## Πρόλογος- Ευχαριστίες

Το πειραματικό μέρος της παρούσας διπλωματικής εργασίας εκπονήθηκε, στο Εργαστήριο της Ερευνητικής Ομάδας Κλινικής Φαρμακολογίας και Φαρμακογονιδιωματικής, του Τμήματος Φαρμακευτικής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στο πλαίσιο του μεταπτυχιακού προγράμματος «Μοριακή & Εφαρμοσμένη Φυσιολογία» του Τμήματος Ιατρικής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ).

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την καθηγήτρια Στοματολογίας της Οδοντιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ κυρία Σκλαβούνου Αλεξάνδρα, για τις πολύτιμες συμβουλές και υποδείξεις της που ήταν ιδιαίτερος σημαντικές για την ολοκλήρωση της εργασίας μου.

Επιπροσθέτως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή Φαρμακολογίας, της Φαρμακευτικής ΕΚΠΑ κύριο Νικόλαο Δρακούλη, για την παραχώρηση του εργαστηρίου Κλινικής Φαρμακολογίας και Φαρμακογονιδιωματικής για την διεξαγωγή του πειραματικού μέρους της παρούσας εργασίας και την επίβλεψη καθ' όλη την διάρκεια των πειραμάτων.

Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Πειραματικής Φυσιολογίας - Διευθυντή Εργαστηρίου Φυσιολογίας, της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ κύριο Κουτσιλιέρη Μιχαήλ, ως επιβλέποντα καθηγητή της παρούσας εργασίας.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την σύντροφό μου Κωνσταντίνα Δούλου όπως και τους γονείς μου, τον πατέρα μου Ατζεμιάν Ιωσήφ αλλά και την μητέρα μου Θάλεια Τρικαλίτη καθώς και τον αδερφό μου Γιώργο Ατζεμιάν που με στηρίζουν σε όλη την πορεία της ζωής μου και μου έμαθαν πως με τα κατάλληλα εφόδια, σκληρή δουλειά και πάνω από όλα σεβασμό και ευπρέπεια όλα μπορούν να γίνουν πραγματικότητα.

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

|   |    |
|---|----|
| 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....   | 3  |
| 1.1 Ιστορική αναδρομή.....  | 3  |
| 1.2 Ονοματολογία-Ταξινόμηση του ιού.....                                  | 5  |
| 1.3 Μοριακή δομή.....   | 7  |
| 1.4 Κύκλος ζωής.....  | 10 |
| 1.5 Επιδημιολογία HPV λοίμωξης .....                                      | 13 |
| 1.6 Μορφές της HPV λοίμωξης.....  | 18 |
| 1.7 HPV σχετιζόμενες νοσολογικές οντότητες... ..                          | 21 |
| 1.8 Τρόποι Μετάδοσης Μετάδοσης του ιού.....                               | 24 |
| 1.9 Ανοσιακή απάντηση στην HPV λοίμωξη Μηχανισμός δράσης του<br>ιού... .. | 28 |
| 1.10 Παράγοντες που επηρεάζουν την εξέλιξη της<br>νόσου... ..             | 31 |
| 1.11 Μέτρα Πρόληψης.....  | 34 |
| 1.12 Διάγνωση.....  | 36 |
| 1.13 Θεραπεία.....  | 38 |
| 2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....  | 45 |
| 2.1 Σκοπός της εργασίας.....  | 45 |
| 2.2 Υλικό και Μέθοδος.....  | 45 |
| 2.3 Απομόνωση DNA.....  | 47 |
| 2.4 PCR.....  | 49 |

|  |    |
|--|----|
| 2.4.1 Παρασκευή μίγματος PCR.....  | 50 |
| 2.5 Υβριδισμός σε μικροσυστοιχίες .....  | 51 |
| 3.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....  | 52 |
| 3.1 Χαρακτηριστικά δείγματος.....  | 52 |
| 3.2 Αποτελέσματα εξέτασης δειγμάτων ως προς την ύπαρξη HPV.....                        | 53 |
| 3.3 Ποσοτική επεξεργασία αποτελεσμάτων .....   | 58 |
| 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....  | 63 |
| 4.1 Επιπολασμός HPV λοίμωξης σε φυσιολογικό στοματικό βλεννογόνο<br>Ελλήνων .....      | 63 |
| 4.2 Κατανομή των HPV υποτύπων σε φυσιολογικό στοματικό βλεννογόνο στην<br>Ελλάδα ..... | 65 |
| 4.3 Επιπολασμός HPV λοίμωξης σε φυσιολογικό στοματικό βλεννογόνο<br>παγκοσμίως.....    | 66 |
| 4.4 HPV και παράγοντες κινδύνου .....  | 68 |
| 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....   | 70 |
| Βιβλιογραφία.....  | 71 |
| Περίληψη .....   | 82 |
| Abstract .....   | 84 |
| ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....   | 85 |

# 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## 1.1 Ιστορική αναδρομή

Το 460 π.Χ. γίνεται η πρώτη καταγεγραμμένη αναφορά στον όρο «γεννητικά κονδυλώματα» και το 25 μ.Χ. διαχωρίζονται σε τρεις διαφορετικούς τύπους [9]. Πριν τη δεκαετία του '80, ο όρος κονδυλώματα αναφερόταν μόνο στα οξυτενή, τα οποία ήταν γνωστό από την αρχαιότητα ότι τα προκαλούσε ιός. Οι βασικότερες ανακαλύψεις που είχαν γίνει μέχρι τότε ήταν: 1. 1842 καρκίνος του τραχήλου «αφροδίσια φύση» [10]. 2. 1891 Λοιμογόνος φύση, κοινών κονδυλωμάτων [9]. 3. Το 1907 δημοσιεύονται οι παρατηρήσεις του Ciuffo για την δημιουργία θηλωμάτων στον άνθρωπο μετά από ενδοδερμική ένεση μολυσμένων εκχυλισμάτων που είχαν απαλλαγεί από κύτταρα. Έτσι επιβεβαιώνεται η ύπαρξη μολυσματικού παράγοντα που προκαλεί τα θηλώματα [10]. 4. Το 1931 οι Buschke και Lowenstein περιγράφουν τα κονδυλώματα του πέους, που φέρουν και το όνομά τους, έχουν εμφάνιση επιδερμοειδούς καρκινώματος και δε δίνουν μεταστάσεις [11]. 5. Το 1949 εντοπίστηκαν στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σωματίδια του ιού σε υλικό ανθρώπινων θηλωμάτων από τον Strauss. Την ίδια χρονιά, ο Ayre περιέγραψε τις κυτταρολογικές αλλοιώσεις που προκαλούνται από τους ιούς στα κολπικά επιχρίσματα [10][11]. 6. Μεταξύ '40-'50 έγιναν επιστημονικές παρατηρήσεις για θηλωματοιούς και καρκινογένεση στα ζώα. Στο ινστιτούτο Ροκφέλερ, ο Rous παρατήρησε την καρκινογένεση σε πειραματόζωα, με την βοήθεια συνεργών παραγόντων (πίσσα, υπεριώδης ακτινοβολία) [10]. 7. Το 1952, οι Riginι και Stern διατύπωσαν την άποψη ότι ο καρκίνος του 6 τραχήλου της μήτρας έχει χαρακτηριστικές λοιμώδους νοσήματος. Μέχρι τότε είχε επισημανθεί ότι κάποιος σεξουαλικά μεταδιδόμενος παράγοντας πρέπει να προκαλεί καρκινογένεση στον τράχηλο, αλλά κανείς δεν γνώριζε για τους ιούς των θηλωμάτων [10]. 8. Το 1954, τα κονδυλώματα χαρακτηρίζονται ως αφροδίσιο νόσημα, καθώς παρατηρήθηκε ότι οι στρατιώτες που πολέμησαν στην Κορέα, γυρνώντας με κονδυλώματα πέους, τα μετέδωσαν στις γυναίκες τους, που ανέπτυξαν κονδυλώματα του αιδοίου [11]. 9. Το 1956, οι Koss και Durfee

εισάγουν τον όρο κοιλοκυτταρική ατυπία, περιγράφοντας την περιπυρηνική άλω και ερμηνεύοντας τα χαρακτηριστικά κύτταρα που ανευρίσκονται τόσο σε φλεγμονές από τον HPV, όσο και σε δυσπλασίες ή καρκίνους του τραχήλου της μήτρας [11]. 10. 1965 Δομικά και μοριακά χαρακτηριστικά του HPV DNA από τα δερματικά κονδυλώματα [9]. 11. 1962/1967 ομάδα των ανθρώπινων θηλωμάτων [9]. 12. Το 1969 ο Almeida και οι συνεργάτες του υποθέτουν την ύπαρξη διαφορετικών στελεχών του ιού [11]. 13. Το 1975 ο zur Hausen διατυπώνει την άποψη ότι ο καρκίνος του τραχήλου προκαλείται από HPV-φλεγμονές [9]. 14. Το 1976 οι Meisels και Fortin ανακαλύπτουν το φαινόμενο της κοιλοκυτταρικής ατυπίας, περιγράφοντας πρώτοι τα κοιλοκύτταρα και εντοπίζοντάς τα τόσο σε καλοήθεις κονδυλωματώδεις αλλοιώσεις, όσο και σε προκαρκινικές αλλοιώσεις τραχήλου της μήτρας [12]. 15. Το 1976-77 οι Gissman και zur Hausen ανακαλύπτουν ότι υπάρχουν περισσότεροι από ένας τύποι του HPV. Την ίδια χρονιά ο zur Hausen δημοσίευσε την υπόθεση ότι ο HPV παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόκληση του καρκίνου του τραχήλου [10]. 16. Το 1978, οι Jabłońska και Gerard Orth του Ινστιτούτου Pasteur ανακάλυψαν τον HPV-5 σε καρκίνο του δέρματος [12]. 17. Το 1979 εγκαθιδρύεται το σύστημα ταξινόμησης του HPV-1 [13]. 18. Το 1980, ο Shan και οι συνεργάτες του αποδεικνύουν την παρουσία του ιού στο 50% των δυσπλασιών του τραχήλου της μήτρας, ενώ την ίδια χρονιά ο zur Hausen και οι συνεργάτες του συλλέγουν ιολογικά και επιδημιολογικά δεδομένα που συνηγορούν για πιθανό ρόλο του HPV στον επιθηλιακό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας [11]. 19. Το 1982 δημοσιεύεται από τον Chen η πλήρης σύνθεση του DNA του HPV-1 των βοοειδών [10]. 20. Το 1983 ο Darst εντοπίζει τον HPV-16 σε καρκινώματα του τραχήλου της μήτρας ενώ την αμέσως επόμενη χρονιά, ο Boshart εντόπισε τον HPV-18 [10]. 21. Το 1985 δημοσιεύτηκε από τους Schwartz και Yee οι πρώτες πληροφορίες σχετικά με την ενσωμάτωση του γενετικού υλικού του HPV στα χρωμοσώματα του ξενιστή σε περίπτωση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Την ίδια χρονιά, προκαλούνται κονδυλωματώδεις αλλοιώσεις in vivo σε ποντίκια, με τοποθέτηση μοσχευμάτων καρκίνου τραχήλου της μήτρας με HPV-11, από τον Kreider [10]. 22. Το 1986 ο Yasimoto, προκάλεσε κακοήγη εξαλλαγή σε κύτταρα από το DNA του HPV-16 [10]. 23. Το 1987, παρατηρήθηκε ότι τα ανθρώπινα κερατινοκύτταρα με HPV-16 είναι αθάνατα [10]. 24. Το 1988 ο Von Knebel Doeberitz και οι συνεργάτες του κάνουν λόγο για την έκφραση κακοήθειας των περιοχών E6 και E7 του γονιδιώματος του ιού [13]. 25. Το 1989 ο Dyson και οι συνεργάτες του μιλούν για την τροποποίηση και την εξουδετέρωση της πρωτεΐνης Rb από την περιοχή E7 του ιού

[11]. 26. Το 1990 ο Werness και οι συνεργάτες του ανακαλύπτουν την δέσμευση της p53 πρωτεΐνης από την περιοχή E6 του ιού, ενώ την ίδια χρονιά δημοσιεύονται επιδημιολογικές μελέτες που δείχνουν μια συνεπή συσχέτιση μεταξύ του HPV και του καρκίνου του τραχήλου [11][14]. 27. Το 2006 εγκρίνεται το πρώτο εμβόλιο για την πρόληψη της μόλυνσης με τέσσερις τύπους του HPV στις ΗΠΑ [14].

## 1.2 Ονοματολογία-Ταξινόμηση του ιού

Οι ιοί των ανθρώπινων θηλωμάτων, γνωστοί διεθνώς με τα αρχικά HPV, αποτελούν μια μεγάλη κατηγορία ιών . [2] Είναι ιοί DNA και ανήκουν στην ομάδα των ιών Παρονα [15]. Ο όρος papilloma προέρχεται από την ένωση των λατινικών λέξεων papilla που σημαίνει θηλή, και oma που σημαίνει όγκος. Οι ιοί papilloma προκαλούν καλοήθεις όγκους του δέρματος στους φυσικούς ξενιστές, όπως ο άνθρωπος (HPV), το κουνέλι (Shope Rabbit Papilloma Virus), τα βοοειδή (BPV, Bovine Papilloma Virus), ο σκύλος (CPV, Canine Papilloma Virus), το πρόβατο (SPV, Sheep Papilloma Virus), ο πίθηκος Rhesus (RMPV), άλλα θηλαστικά, και μερικά είδη πουλιών [16].

Η ύπαρξη διαφορετικών τύπων HPV σε διαφορετικές ανατομικές θέσεις του σώματος, αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά στο τέλος της δεκαετίας του 1960, με τη διαφοροποίηση των μυρμηκιών από τα κονδυλώματα. Μέχρι σήμερα έχουν βρεθεί πάνω από 200 υπότυποι του ιού και έχουν αναλυθεί οι αλληλουχίες του γονιδιώματος περίπου 100 υποτύπων. Ως υπότυπος του ιού ορίζεται ένα πλήρες γονιδίωμα, του οποίου η αλληλουχία του L1 γονιδίου είναι τουλάχιστον 10% ανόμοια ως προς τους άλλους τύπους, ενώ στα στελέχη, η αλληλουχία του L1 γονιδίου διαφέρει το πολύ μέχρι και 2% [17]. Ο ιστικός τροπισμός και η συσχέτιση των HPV ιών μπορούν να μελετηθούν με φυλογενετικά δένδρα που δημιουργούνται από υπολογιστικούς αλγόριθμους ευθυγράμμισης αλληλουχιών. Οι δερματικοί υπότυποι σχηματίζουν ένα διακριτό δένδρο, ενώ οι γεννητικοί υπότυποι με υψηλό κακοήθες δυναμικό σχηματίζουν ένα δεύτερο κλάδο [17]. Οι



φυλογενετικές μελέτες υποδεικνύουν έντονα ότι οι ιοί συνήθως εξελίσσονται μαζί με τα θηλαστικά και πτηνά που τους φιλοξενούν, δεν αλλάζουν είδος ξενιστή, δεν επανασυνδέονται, και έχουν διατηρήσει τη βασική γονιδιωματική οργάνωσή τους για χρονικό διάστημα που υπερβαίνει τα 100 εκατομμύρια χρόνια [13]. Αυτές οι συγκρίσεις ακολουθίας έχουν θέσει τις βάσεις για μια ταξινόμηση, η οποία είναι πλέον επίσημα αναγνωρισμένη από τη Διεθνή Επιτροπή για την Ταξινόμηση των ιών [13].

Μέχρι σήμερα έχουν οριστεί 8 γένη που αναγνωρίζονται με βάση τα ελληνικά γράμματα, με την πλειονότητα των HPV να ανήκουν στο γένος Alpha [17]. Οι ιοί ταξινομούνται σε γένη (εικόνα 1) , ανάλογα με το ποιούς οργανισμούς προσβάλλουν και σε τύπους, ανάλογα τις μικροδιαφορές στο γενετικό τους υλικό. Ο τύπος καθορίζει το είδος και τη θέση της αλλοίωσης στο δέρμα. Κάθε γένος προσβάλλει συγκεκριμένα είδη του ζωικού βασιλείου και κάθε τύπος συγκεκριμένο επιθήλιο, με δικό του ογκογόνο δυναμικό [18].

| Ταξινόμηση των ανθρώπινων papilloma-ιών κατά γένος, σύμφωνα με τη Διεθνή Επιτροπή για την Ταξινόμηση των Ιών |                                      |   |
|--|--------------------------------------|---|
| Γένος  | Τύπος                                | Ιδιότητες   |
| Alpha  | HPV-2, -27, -57                      | Συχνοί σε μυρμηγκιές και κονδυλώματα σε παιδιά.                             |
|  | HPV-18, -39, -45, -59                | Βλάβες σε βλεννογόνους, υψηλού κινδύνου, συχνότεροι σε αδενοκαρκινώματα.    |
|  | HPV-16, -31, -33, -35, -52, -58, -67 | Βλάβες σε βλεννογόνους, υψηλού κινδύνου, συχνότεροι σε πλακώδη καρκινώματα. |
|  | HPV-6, -11, -13, -44, -74            | Κακοήθειες βλάβες σε βλεννογόνους, κονδυλώματα, θηλώματα λάρυγγα.           |
| Beta   | HPV-5, -8                            | Δερματικές καλοήθειες και κακοήθειες σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα.            |
| Gamma  | HPV-4, -65                           | Δερματικές καλοήθειες βλάβες.   |
| Mu   | HPV-1, -63                           | Δερματικές καλοήθειες βλάβες, συχνά στα πόδια.                              |

Εικόνα 1. Τα κυριότερα γένη του ιού και οι βλάβες που δημιουργούν [17]

Ο κάθε τύπος ονομάζεται με έναν αριθμό που αντιπροσωπεύει τη σειρά με την οποία ανακαλύφθηκε. Στον γενικό πληθυσμό, πιο συχνά ανευρίσκονται, με φθίνουσα σειρά, οι τύποι: 16, 18, 45, 31, 6, 58, 35, 33, ενώ σε καρκίνο του τραχήλου, ανευρίσκονται, πάλι με φθίνουσα σειρά, οι τύποι: 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35 [18].

Οι τύποι του HPV διακρίνονται, αναλόγως τον κίνδυνο να προκαλέσουν εξαλλαγή, σε:

Υψηλού κινδύνου ή ογκογόνοι: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59

Ενδιάμεσου κινδύνου: 26, 34, 53, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82

Χαμηλού κινδύνου ή καλοήθεις: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 62, 72, 81, 83, 84, 90, 91. [19], [65], [66]

### 1.3 Μοριακή δομή

Οι ιοί HPV είναι μικροί ιοί με εικοσαεδρική συμμετρία διαμέτρου 50-55 nm. Το πρωτεϊνικό καψίδιο συνίσταται από 72 καψομερίδια, εκ των οποίων τα 60 είναι εξαμερικά και τα 12 είναι πενταμερικά. Αποτελούνται από μία μεγάλη πρωτεΐνη MB 60 kda που κωδικοποιείται από το γονίδιο L1 και μια μικρότερη MB 43-53 kda, που κωδικοποιείται από το γονίδιο L2. Το DNA των ιών είναι κυκλικό, περίπου 8 kbp, συνδεδεμένο με ιστόνες [16]. Το γενετικό υλικό αντιπροσωπεύεται από τα γονίδια του ιού, των οποίων η λειτουργική περιοχή χωρίζεται σε δύο μέρη:

Την **πρώιμη περιοχή** (E, early) που καταλαμβάνει το 50% περίπου του DNA και κωδικοποιεί τις πρωτεΐνες E1 έως E7, οι οποίες κωδικοποιούν μη δομικές πρωτεΐνες, των οποίων η λειτουργία είναι να ελέγχουν την αντιγραφή του DNA και να προκαλέσουν κακοήγη μετασχηματισμό του κυττάρου ξενιστή [30].

**Την όψιμη περιοχή** (L, late) που καταλαμβάνει περίπου το 40% του DNA και κωδικοποιεί την κύρια πρωτεΐνη καψιδίου L1 (major capsid protein) και τη δευτερεύουσα πρωτεΐνη καψιδίου L2 (minor capsid protein) [30]. 3. Μία εκτενή περιοχή ελέγχου ή μη κωδικοποιούσα περιοχή (long control region ή non-coding region) που περιέχει ρυθμιστικές νουκλεοτιδικές αλληλουχίες υπεύθυνες για τον έλεγχο της έκφρασης και της αντιγραφής του ιικού γονιδιώματος [31]. Η περιοχή LCR αντιστοιχεί στο 15% του ιικού γονιδιώματος και διαιρείται σε δύο κύριους τομείς: τον RE2, που ρυθμίζεται από την παρουσία της ιογενούς E2 πρωτεΐνης και στον τομέα κυτταρικής ενίσχυσης, ένα ισχυρό ενισχυτικό της μεταγραφής που εξαρτάται αποκλειστικά από τους κυτταρικούς μεταγραφικούς παράγοντες. Ο πρώτος υποκινητής βρίσκεται στον RE2 τομέα, από τον οποίο μεταγράφονται τα ογκογονίδια E6 και E7. Στον τομέα αυτό, η περιοχή της αντιγραφής του ιικού DNA, εξαρτάται από την παρουσία της ιικής πρωτεΐνης E1 και E2 [30].

### **Λειτουργίες των ιικών γονιδίων**

Η E1 ελέγχει την αντιγραφή του επισωματικού DNA, μέσω της κωδικοποίησης ενός διαμορφωτή (E1-M) και ενός παράγοντα αναδιπλασιασμού (E1-R) [20]. Πιστεύεται ότι η E2 πρωτεΐνη διαδραματίζει έναν πολύ σημαντικό ρόλο στον κύκλο ζωής. Κωδικοποιεί ένα κατασταλτικό μεταγραφικό παράγοντα (E2-TR) που αναστέλλει την μεταγραφή του υποκινητή P97, που ελέγχει τη σύνθεση των E6 και E7. Μόλις ο ιός συνδεθεί με την κυτταρική επιφάνεια, εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου ξενιστή (ενδοκυττάρωση). Δύο συστήματα έχουν αναγνωριστεί: το πρώτο αφορά μια σύνθετη πρωτεΐνη που ονομάζεται clathrin, που χρησιμοποιείται από τους τύπους 16 και 18, ενώ το δεύτερο χρησιμοποιεί μια ομάδα πρωτεϊνών, κυρίως Caveolin, που ονομάζεται ενδοκυττάρωση από caveolae, με τη συμμετοχή HPV-31. Είναι δυνατό να οριστεί ένας μη παραγωγικός ιικός πληθυσμός, που βρίσκεται στη βασική στιβάδα, στην οποία το χαμηλό επίπεδο αντιγραφής ιικού DNA διατηρείται (30-50 αντίγραφα ανά μολυσμένο κύτταρο), σε επιπλέον χρωμοσωμική μορφή, που ονομάζεται **επίσωμα**, και που είναι δομημένη με ιστόνες βάσης και το γενετικό υλικό. Είναι

δεδομένο ότι κατά το στάδιο αυτό, εξασφαλίζεται ότι το DNA του ιού είναι διάχυτο και διανέμεται στα πολλαπλασιαζόμενα βασικά κύτταρα και ότι με τη διατήρηση ενός μικρού αριθμού αντιγράφων αποτρέπει την ενεργοποίηση της ανοσολογικής απόκρισης. Τα πολλαπλασιαζόμενα βασικά κύτταρα μεταναστεύουν στα παραβασικά στρώματα, ενισχύοντας την έκφραση των πρώιμων ιικών γονιδίων μέσω της περιοχής μη κωδικοποίησης (NER), επιτρέποντας στο DNA να παράγει εκατοντάδες αντίγραφα ανά κύτταρο. Αυτό το στάδιο στον ιικό κύκλο είναι γνωστό ως πολλαπλασιαστική ή παραγωγική φάση. Είναι πιθανό ότι κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου ενισχύσεως του ιικού γονιδιώματος, η αναστολή των ογκοπρωτεϊνών E6 και E7, η βλάβη του κυτταροσκελετού, η μιτοχονδριακή διαταραχή της ενέργειας και της απόπτωσης να επιτρέπουν μεγαλύτερη εξάπλωση του ιογενούς απογόνου, υπό την προϋπόθεση ότι οι πρωτεΐνες στο ιικό καψίδιο (L1 και L2) έχουν συντεθεί, σχηματίζοντας νέα μολυσματικά ισωμάτια με το ιικό DNA [20].

Η E4 συντελεί στην ωρίμανση του ιικού σωματιδίου, διαταράσσει τον κυτταροσκελετό και διευκολύνει την απελευθέρωση των ιικών σωματιδίων από τα διαφοροποιημένα κερατινοκύτταρα [17]. Η E5 τροποποιεί το σήμα που έρχεται από τους υποδοχείς των αυξητικών παραγόντων [17]. Η E6 είναι μια πρωτεΐνη, αποτελούμενη από 150 αμινοξέα, που δεσμεύει ψευδάργυρο, σχηματίζει ένα σύμπλοκο με την πρωτεΐνη p53 και το ένζυμο λιγάση ουμπικουϊτίνης, προάγοντας την αποικοδόμηση της. Το γονίδιο p53 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17. Η p53 πρωτεΐνη, σε βασικές συνθήκες, επιτρέπει τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου στην φάση G1, μια επίδραση που προκαλείται από την πρωτεΐνη p21cip1/WAF1, η οποία αναστέλλει τις εξαρτώμενες από κυκλίνη κινάσες ή ενεργοποιεί τον μηχανισμό της απόπτωσης, διαδικασίες που πυροδοτούνται από ένα υψηλό ιικό φορτίο ή από τις κυτταρικές μεταλλάξεις του DNA. Με τον τρόπο αυτό, η προστασία του κυτταρικού γονιδιώματος μεταβάλλεται από τις πρωτεϊνικές E6. Άλλες λειτουργίες αντιστοιχούν στην ενίσχυση της δραστηριότητας της τελομεράσης, επάγουν μεταλλαγμένη σύνθεση DNA και αυξάνουν την ενσωμάτωση του ιικού DNA στο κύτταρο-ξενιστή. Μια πρωτεΐνη που ονομάζεται tuberine, ελέγχει τον πολλαπλασιασμό

των κυττάρων μέσω της αναστολής της πρωτεΐνης κινάσης S6. Η E6 συνδέεται με την tuberine, παρεμποδίζοντας την λειτουργία της. Έτσι, από τη δράση της πρωτεΐνης E6, η ρυθμιστική επίδραση στην κυτταρική ανάπτυξη χάνεται [20]. Η E7 είναι μια δεσμευτική πρωτεΐνη αποτελούμενη από 100 αμινοξέα, η οποία υποβάλλεται σε φωσφορυλίωση, επιτρέποντας την δέσμευση του άκρου του N-τερματικού (αμινοξέα 20-30), στην πρωτεΐνη ρετινοβλαστώματος (pRB), μεταβάλλοντας τον ρόλο της. Άλλες λειτουργίες που περιγράφονται για την πρωτεΐνη E7 αφορούν τη σύνδεση με κινάση της ιστόνης H1, η οποία ευνοεί τον κυτταρικό μετασχηματισμό. Επιπλέον, η E7 αναστέλλει την πρωτεΐνη p16INK4 όπου σε βασικές συνθήκες επιβραδύνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Η μεταλλαξιόγόνος δράση της, ως παράγοντας ανευπλοειδίας και διευκόλυνσης της ένταξης του γονιδιώματος του ιού σε κύτταρα του ξενιστή αναφέρεται επίσης. Με τον τρόπο αυτό, οι ογκοπρωτεΐνες E6 και E7 ευνοούν τον πολλαπλασιασμό και την αθανασία των κυττάρων, μεταλλάσσοντας το DNA του κυττάρου [20]. Στα ανώτερα στρώματα του επιθηλίου, τα όψιμα γονίδια L1, L2 μεταγράφονται και μεταφράζονται σε δομικές πρωτεΐνες, που ενθυλακώνουν το γονιδίωμα του ιού σε ένα καψίδιο για να το προστατέψουν. Μόλις το ιικό γονιδίωμα ενθυλακωθεί, το καψίδιο αποβάλλεται σε μια ωρίμανση χημικής οξειδοαναγωγής, που σταθεροποιεί τα ιικά σωματίδια και αυξάνει την εξειδικευμένη μολυσματικότητά τους [32].

## 1.4 Κύκλος ζωής

Όταν ο ιός εισέλθει στα κύτταρα της επιδερμίδας και των βλεννογόνων, απελευθερώνει το νουκλειικό οξύ στον κυτταρικό πυρήνα. Στις καλοήθειες βλάβες του δέρματος, το γονιδίωμα του ιού βρίσκεται εκτός του κυτταρικού γονιδιώματος του ξενιστή και η αντιγραφή του ιού γίνεται σαν ένα *εξωχρωμοσωμικό επίσωμα ή πλασμίδιο*. Στις κακοήθειες βλάβες που σχετίζονται με τους υπότυπους HPV-16 και 18, το ιικό γονιδίωμα ενσωματώνεται στο

κυτταρικό γονιδίωμα, με γραμμική μορφή. Για να συμβεί αυτό, γίνεται διάσπαση του ιικού γονιδιώματος στα E1, E2 ανοιχτά πλαίσια αναγνώρισης, με συνέπεια την απώλεια αυτών των γονιδίων, άρα και των πρωτεϊνών που κωδικοποιούν, οι οποίες είναι απαραίτητες για τη ρύθμιση της αντιγραφής και μεταγραφής του ιού [31]. Η ενσωμάτωση του ιικού γονιδιώματος καταλήγει στη διατάραξη των επιπέδων των E1 και E2 πρωτεϊνών, με επακόλουθο την αύξηση της έκφρασης των E6, E7. Η ικανότητα αθανатоποίησης, κυρίως των υποτύπων HPV-16 HPV-18 είναι αυξημένη εξαιτίας της έκφρασης της E7, ενώ η συνεργασία μεταξύ E6 και E7 είναι απαραίτητη για αποτελεσματικό μετασχηματισμό [17]. Τα επιθηλιακά κύτταρα, που έχουν μολυνθεί, ενεργοποιούν τον κυτταρικό μηχανισμό άμυνας επανεξετάζοντας την αλληλουχία του DNA πριν από την διαίρεση. Αυτή η διαδικασία αναθεώρησης πραγματοποιείται κατά την φάση του κυτταρικού κύκλου και διευθύνεται από ένα χείμαρρο από πρωτεΐνες και κυριότερα τις p53 και Rb πρωτεΐνες. Όταν το κύτταρο εντοπίζει το ιικό DNA, επιχειρεί να επισκευάσει το σφάλμα και δεδομένου ότι αυτό το DNA είναι πολύ μεγάλο για να εξαλειφθεί, οι πρωτεΐνες p53 και Rb οδηγούν το μολυσμένο κύτταρο στην διαδικασία «προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου» με απόπτωση, ώστε αυτό το κύτταρο να μην χρησιμεύσει ως διασπορέας της λοίμωξης. Οι υψηλού κινδύνου τύποι του HPV προστατεύονται από αυτό το κυτταρικό μηχανισμό και είναι σε θέση να συνθέσουν πρωτεΐνες, οι οποίες μπλοκάρουν αυτό το κυψελοειδές σύστημα άμυνας. Τα E6 και E7, μεταγράφουν ένα προϊόν του οποίου η μετάφραση οδηγεί στην παραγωγή πρωτεϊνών του ίδιου ονόματος (E6 και E7) που είναι σε θέση να εμποδίσουν την p53 και Rb του κυτταρικού κύκλου και την προστασία από τον κυτταρικό θάνατο με απόπτωση, αντίστοιχα, και μπορεί, ως εκ τούτου, να εξακολουθήσουν να χρησιμοποιούνται ως κέντρο για την παραγωγή συγκεκριμένων ιικών ογκογονιδίων. Έτσι, οι E6 και E7 θα πρέπει να θεωρούνται, σε όλες τις εκτάσεις και τους σκοπούς, ως ιογενή ογκογονίδια [20].

Η μέθοδος του αποκλεισμού των p53 και Rb πρωτεϊνών από τις E6 και E7, δημιουργεί πολλά προβλήματα, ακόμα και αν δεν οδηγήσει σε αθανатоποίηση του κυττάρου. Το κύτταρο όχι μόνο δεν είναι μόνο σε θέση να εξαλείψει το DNA του ιού, αλλά επίσης δεν είναι σε θέση να καθορίσει εγγενή σφάλματα στο

κυτταρικό DNA, με αποτέλεσμα να συσσωρεύονται γενετικές μεταβολές και, επιπλέον, εφόσον δεν μπορεί να "πεθάνει", δεδομένου ότι η διαδικασία της απόπτωσης έχει επίσης μπλοκαριστεί, θα γίνει ένα αθανατοποιημένο κύτταρο με DNA σε προοδευτική μείωση, ή ένα κύτταρο με νεοπλασματικό φαινότυπο [20]. Είναι σαφές, εν όψει αυτών των διαδικασιών, ότι ο μηχανισμός της καρκινογένεσης από τον HPV αρχίζει με την έκφραση των E6 και E7 που μπλοκάρουν τη p53 και Rb και την αθανατοποίηση του κυττάρου που κινδυνεύει. Παρ' όλα αυτά, ορισμένα πειράματα έχουν δείξει ότι το όριο αναφοράς της έκφρασης των E6 και E7 σε HPVs, είναι πολύ χαμηλό. Με βάση τα ανωτέρω, είναι σαφές ότι μόνο μια μόλυνση με μεγάλες ποσότητες του ιού θα μπορούσε να είναι σε θέση να παράγει επαρκή αριθμό μονάδων E6 και E7 για να ξεκινήσει αυτή τη διαδικασία. Πράγματι, η μόλυνση με υψηλό ιικό φορτίο, στην οποία το ανοσοποιητικό σύστημα δεν είναι κατάλληλο για την εξάλειψη της λοίμωξης, έχει υψηλότερο κίνδυνο νεοπλασματικού μετασχηματισμού. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι ορισμένες ανθεκτικές μολύνσεις με χαμηλό ιικό φορτίο, δημιουργούν ένα αποτελεσματικό φαινότυπο όγκου, έτσι ώστε να μπορούμε να γνωρίζουμε ποιος είναι ο μηχανισμός της αθανατοποίησης με ένα τέτοιο χαμηλό ιικό φορτίο. Η ενσωμάτωση του ιικού γονιδιώματος σε εκείνο του κυττάρου ξενιστή δεν συμβαίνει σε όλες τις περιπτώσεις καρκίνου, και μπορεί να εξηγηθεί από μεταλλάξεις σε καταπιεστικές περιοχές, όπως η περιοχή Ying-Yang, η οποία θα διατηρήσει την συνεχιζόμενη έκφραση των πρωτεϊνών E6 και E7, ή από την παραγωγή «χιμαιρικών» RNA, που επιτρέπουν μεγαλύτερη σύνθεση αυτών των ογκοπρωτεϊνών [20]. Οι προηγουμένως περιγραφείσες διαδικασίες επιτρέπουν ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό με ένα μεγαλύτερο φορτίο των μεταλλάξεων. Ο κακοήθης μετασχηματισμός απαιτεί, επιπροσθέτως, την έκφραση (μεταλλάξεις) ενός συνόλου γονιδίων, που επιτρέπουν την απελευθέρωση των νεοπλασματικών κυττάρων, εισβάλλοντας σε κοντινούς ιστούς, διευκολύνοντας την αγγειογένεση, αποφεύγοντας την ανοσολογική απόκριση, και προκαλώντας μεταστάσεις εκτός των άλλων. Υπό την έννοια αυτή, υπάρχουν ενδείξεις της συμμετοχής των μεταλλάξεων στην περιοχή 3p14.2 (εύθραυστη ιστιδίνη gen), που προκαλείται εν μέρει από την ενσωμάτωση του ιικού γονιδιώματος (HPV-16), πέραν εκείνων στις χρωμοσωμικές περιοχές, 3p22.2, 11q22.1 και 11q23.3 που έχουν συσχετιστεί με

την εμφάνιση των ενδοεπιθηλιακών βλαβών και / ή την εξέλιξη σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας [20].

## **1.5 Επιδημιολογία HPV λοίμωξης**

Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες αναφέρονται στις μολύνσεις του γεννητικού συστήματος με HPV. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν πολύ λιγότερα δεδομένα σε σχέση με τις μολύνσεις του HPV που δεν αφορούν το γεννητικό σύστημα. Οι HPV του γεννητικού συστήματος μεταδίδονται κυρίως μέσω σεξουαλικής επαφής. Στις γυναίκες που δεν έχουν σεξουαλική εμπειρία, σπάνια ανιχνεύεται DNA από HPV. [91], [92]

### ***Επιδημιολογία της γεννητικής λοίμωξης HPV στο γενικό πληθυσμό παγκοσμίως***

Η λοίμωξη από τον ιό HPV αποτελεί τη συχνότερη σεξουαλικά μεταδιδόμενη νόσο στις γυναίκες, κυρίως στην εφηβεία. Ο επιπολασμός του ιού και ο τύπος ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία και τη γεωγραφική περιοχή και είναι περίπου 10% παγκοσμίως σε ασυμπτωματικές γυναίκες [66]. Υπάρχουν ωστόσο ευρείες γεωγραφικές διακυμάνσεις σε κάθε ήπειρο (Αφρική 32%, Αμερική 22%, Ευρώπη ~7%, Νοτιοανατολική Ασία 6%). Ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης βρέθηκε 5 φορές υψηλότερος στην Αφρική νοτιότερα της Σαχάρας από ότι στην Ευρώπη, με ενδιάμεσο επιπολασμό στη Νότια Αμερική και στην Ασία. Σε μελέτη του 80 επιπολασμού της HPV λοίμωξης σε 13 χώρες, βρέθηκε ότι το 66% των γυναικών ηλικίας 15-74 ετών που είχαν φυσιολογικό τεστ Παπανικολάου, ήταν HPV θετικές. Το ποσοστό των γυναικών με πολλαπλές λοιμώξεις ανάμεσα στις HPV-



θετικές γυναίκες κυμαίνεται μεταξύ 11% και 42% [75]. Οι συχνότεροι τύποι HPV σε γυναίκες με φυσιολογική κυτταρολογία παγκοσμίως είναι ο HPV 16 (2,5%) και ακολουθούν ο HPV 18 (0,9%), ο HPV 31 (0,7%), ο HPV 58 (0,6%) και ο HPV 52 (0,6%). Ο HPV 16 αποτελεί το συχνότερο τύπο σε όλες τις περιοχές εκτός από την Ανατολική Αφρική, την Ιαπωνία και την Ταϊβάν, όπου συχνότερος τύπος είναι ο HPV 52. Δεύτερος συχνότερος τύπος παγκοσμίως είναι ο HPV 18, σε ορισμένες περιοχές της Ανατολικής Ασίας (εκτός Ιαπωνίας), στη Βόρεια Αφρική και στη Δυτική Ευρώπη, ο HPV 58 στη Δυτική Αφρική και στη Νότια Αμερική, ο HPV 31 στην Κεντρική Αμερική και στην Ανατολική Ευρώπη, ο HPV 66 στη Νότια Ευρώπη και τέλος, ο HPV 53 στη Βόρεια Αμερική [76]. Ο HPV 18 εμφανίζει μεγάλες διακυμάνσεις σε σχέση με τον πληθυσμό που μελετάται [77].

Σε μελέτη επιδημιολογικής κατάταξης των HPV τύπων που σχετίζονται με καρκίνο τραχήλου μήτρας από 11 χώρες, ο επιπολασμός του ιού ήταν 13,4% σε σύνολο 1.928 γυναικών οι οποίες μελετήθηκαν ως ομάδα ελέγχου έναντι 1.918 γυναικών με ιστολογικά διαπιστωμένο καρκίνο. Οι πιο συχνοί τύποι ήταν κατά σειρά οι HPV 16, 18, 45, 31, 6, 58, 35 και 33 [78].

Σε άλλη μελέτη στις ΗΠΑ, ο συνολικός HPV επιπολασμός ανήλθε στο 26,8% [79].

Στοιχεία που έρχονται από την Κίνα ανεβάζουν το συνολικό HPV επιπολασμό στο 38,9%. Ο πιο συχνός τύπος ήταν ο HPV 52 με ποσοστό 11%, ακολουθούμενος από τους τύπους HPV 16, 58, 53 με ποσοστό 6,5%, 5,7% και 5,6% αντίστοιχα. Υψηλότερος επιπολασμός των hrHPV καθώς και περισσότερες πολλαπλές λοιμώξεις καταγράφηκαν στην ηλικιακή ομάδα < 20 ετών [79].

Σε μελέτη στην Ισπανία ο επιπολασμός του HPV βρέθηκε 3%. Το 79% του δείγματος, το οποίο επιλέχτηκε τυχαία δήλωσε χρόνια μονογαμική σχέση [78]. Στη Ρουμανία ο HPV επιπολασμός βρέθηκε αυξημένος (37,4%) με πιο συχνούς τύπους τους HPV 16 (10,5%), 53 (5,44%), 51 (5,05%), 52 (4,08%), 18 (2,91%) και 31 (2,73%) [80]. Αντίθετα στη Σλοβενία ο HPV επιπολασμός ήταν 12,9% [81].

***Επιδημιολογία της στοματικής λοίμωξης HPV στο γενικό πληθυσμό παγκοσμίως***

Η HPV στοματική λοίμωξη αποτελεί μια από τις πιο συχνές λοιμώξεις της στοματικής κοιλότητας με πολλές διαγνώσεις κάθε χρόνο. Η στοματική HPV λοίμωξη έχει συσχετισθεί με πολλών ειδών βλάβες στη στοματική κοιλότητα, από κονδυλώματα μέχρι και επιθετικού τύπου καρκίνο. Το CDC (Center for Disease Control), στις Η.Π.Α. αναφέρει ότι ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης στις ανεπτυγμένες χώρες ολοένα και αυξάνεται.[93]

Ετησίως, περίπου 620.000 ασθενείς διαγνώστηκαν με καρκίνο της στοματικής κοιλότητας. Η αναλογία των ανδρών προς τις γυναίκες είναι περίπου 4: 1. Ο καρκίνος του στόματος είναι ο έκτος μεγαλύτερος διαδεδομένος καρκίνος παγκοσμίως κατατάσσεται τρίτος στις αναπτυσσόμενες χώρες και όγδοος στις ανεπτυγμένες . Οι περιοχές και οι χώρες υψηλού κινδύνου περιλαμβάνουν τη Γαλλία (περιοχή Bas-Rhine), την Ουγγαρία (περιοχή Vasi), Ινδία, Βραζιλία, Κίνα (Χονγκ Κονγκ) και Φιλιππίνες [110].

Υπολογίζεται ότι 75-80% του πληθυσμού στην Αμερική θα μολυνθούν με τον HPV τουλάχιστον μια φορά στη ζωή τους πριν τα 50 έτη. [93]

Ο φυσιολογικός στοματικός βλεννογόνος μολύνεται με βάση τις αναφορές σε ποσοστά μεταξύ 1-43%. Η μεγάλη διακύμανση οφείλεται πιθανότατα λόγω των διαφορετικών μεθόδων ανίχνευσης του ιού. [93]

Σε μελέτη μεταξύ 4581 υγιών ατόμων βρέθηκε θετικό, το 4,5% του δείγματος, με την πλειοψηφία των ανευρισκόμενων τύπων να ανήκουν στην υψηλού κινδύνου ομάδα (3,5%) και πιο συγκεκριμένα το 1,3% αφορούσε τον υπότυπο 16. [93]

Άλλη μελέτη που βασίστηκε σε 22 μελέτες που συμπεριελάμβαναν 5095 υγιή άτομα, βρέθηκε το 6,9% του δείγματος θετικό στον HPV.[94]

Σε μελέτη που συμπεριέλαβε στοιχεία από 39 άλλες μελέτες, με συνολικό δείγμα εθελοντών 2248 άτομα, βρέθηκε 12% θετικότητα στον HPV. Το ποσοστό αυτό θετικότητας, είναι το μεγαλύτερο που έχει βρεθεί σε μελέτη. [95]

Σε μελέτη που διεξήχθη στις ΗΠΑ και συμπεριέλαβε 5579 εθελοντές, βρέθηκε θετικότητα στον HPV 6,9%.[96]

Σε μελέτη που με 1680 εθελοντές, από τις ΗΠΑ, το Μεξικό και το Βραζιλία βρέθηκε 4% θετικότητα στον HPV, επί του δείγματος. [97]

Τέλος, σε μελέτη με δείγματα 1000 φοιτητών από πανεπιστήμιο στον Καναδά, βρέθηκε 2,4% θετικότητα στον HPV. [98]

### ***Επιδημιολογία HPV λοίμωξης στον τράχηλο της μήτρας στην Ελλάδα***

Στην Ελλάδα, ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης ανέρχεται, όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα του προγράμματος «Λυσιστράτη» στο 5,78%. Ο πιο συχνός τύπος του ιού ήταν ο HPV 16, ακολουθούμενος από τους τύπους HPV 31, 35, 53, 18 και 51. Στο 15% των περιπτώσεων συνυπήρχε λοίμωξη από δύο τύπους του ιού και στο 2,1% συνυπήρχε λοίμωξη από τρεις τύπους.[82]

Σε μελέτη 225 γυναικών ηλικίας 16-45 ετών που εξετάστηκαν στα γυναικολογικά εξωτερικά ιατρεία νοσοκομείου στην Αθήνα, βρέθηκε HPV λοίμωξη στο 22,7% των δειγμάτων, με μέγιστο επιπολασμό 57,1% στις ηλικίες 16-20 ετών. Ο πιο συχνός τύπος ήταν ο HPV 16 (5,3%) και ακολουθούσε ο HPV 53 (4,9%). Ο επιπολασμός του HPV 18 ήταν χαμηλός (0,9%). Το 16,4% είχε λοίμωξη από έναν τύπο του ιού και το 6,2% είχε λοίμωξη τουλάχιστον από δύο HPV τύπους [83]. Σε άλλη πρόσφατη μελέτη στη χώρα μας, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της HPV λοίμωξης γυναικών με φυσιολογική κυτταρολογία, ανήλθε στο 23,6% [84]. Τέλος σε άλλη μελέτη ο HPV επιπολασμός ήταν 24,6% σε γυναίκες με φυσιολογική κυτταρολογία [85].

Σε μελέτη, σε ελληνικό πληθυσμό, βρέθηκε θετικότητα επί του συνόλου, 5,7% στον HPV. Το 7,6% ήταν άνδρες θετικοί και το 4,5% γυναίκες θετικές, επί του συνόλου και όλοι μη καπνιστές. Ανιχνεύθηκαν οι τύποι HPV 53, 16 και 66. Το 83,3% των προσβληθέντων ατόμων εμφάνισε λοίμωξη από πολλαπλούς τύπους, ενώ μόνο ένα δείγμα παρουσίασε μονολοίμωξη από τον τύπο HPV 53. [91]

## ***Επιδημιολογία HPV λοίμωξης σε φυσιολογικό στοματικό βλεννογόνο στην Ελλάδα***

Οι μελέτες σχετικά με την λοίμωξη HPV στον στοματοφάρυγγα είναι περιορισμένες. Οι μελέτες περιελάμβαναν είτε αποκλειστικά ασυμπτωματικούς ασθενείς, είτε επικεντρώθηκαν στη δοκιμή ασθενών με δυσπλασία, υπερπλασία ή καρκίνο. Ο αριθμός των συμμετεχόντων, ήταν γενικά περιορισμένος καθώς κυμάνθηκε από 9 έως 258 ασθενείς. [99]

Σε μια από τις πρώτες μελέτες στην Ελλάδα, με 197 εθελοντές που εμφάνιζαν υγιή στοματικό βλεννογόνο, βρέθηκε 9,5% θετικότητα στον HPV. Το 4,1% του δείγματος βρέθηκε θετικό στον HPV 6 και το 2,4% στον HPV 16. Αυτή η συγκεκριμένη μελέτη είχε χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας και περιελάμβανε ένα ευρύ φάσμα ηλικιακών ασθενών. [100]

Σε μεταγενέστερη μελέτη, με 16 εθελοντές με υγιή στοματικό βλεννογόνο, δεν ανιχνεύθηκε καθόλου ο HPV στα δείγματα. [101]

Σε μελέτη, με εθελοντές 43 σεξουαλικά ενεργές γυναίκες, βρέθηκε το 11,6% του δείγματος θετικό στον HPV. [102]

Σε επόμενη μελέτη, με 35 εθελοντές που παρουσίαζαν φυσιολογικό στοματικό βλεννογόνο, βρέθηκε θετικότητα στον HPV 40%. Το 91,66% των θετικών, ο HPV 16 αποτελούσε μονολοίμωξη και στο 8,33% παρατηρήθηκε συνλοίμωξη από τους υπότυπους HPV 16 και HPV 56. [103]

Μεταγενέστερη μελέτη, που περιελάμβανε 106 εθελοντές φοιτητές, βρέθηκε θετικότητα στον HPV 5,7%. Το 7,6% των ανδρών και το 4,5% των γυναικών βρέθηκε θετικό. Όλοι εθελοντές ήταν μη καπνιστές. Το 83,3% των προσβληθέντων ατόμων εμφάνισε λοίμωξη από πολλαπλούς τύπους HPV, ενώ μόνο ένα δείγμα παρουσίασε μονολοίμωξη από τον HPV 53. Οι συχνότερα ευρισκόμενοι τύποι HPV ήταν ο HPV 53 (5,7% επί του συνόλου των δειγμάτων), εν συνεχεία ο HPV 16 (4,7%), ο HPV 66 (2,8%). [104]

Σε πιο πρόσφατη μελέτη που έλαβε υπ' όψιν όλες τις μελέτες που είχαν διεξαχθεί έως τότε βρέθηκε ότι, συνολικά, για ενήλικες ασυμπτωματικούς ασθενείς, ο επιπολασμός του HPV κυμάνθηκε από 0% έως 56%. [99]

Ορισμένες μελέτες ανέφεραν τον επιπολασμό του HPV ξεχωριστά για άνδρες και γυναίκες [101], [103]. Σε όλες αυτές τις μελέτες, με εξαίρεση δυο, οι γυναίκες είχαν υψηλότερο επιπολασμό HPV από τους άνδρες [101], [104].

## **1.6 Μορφές HPV λοίμωξης**

Στις περισσότερες περιπτώσεις, το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού αντιμετωπίζει μια HPV λοίμωξη πριν καταφέρει ο ιός να δημιουργήσει αλλοιώσεις. Οι περισσότεροι άνθρωποι που μολύνθηκαν με τον ιό HPV δεν εκδηλώνουν τον ιό. Στο 90% των περιπτώσεων, το ανοσοποιητικό σύστημα καταφέρνει να κρατήσει υπό έλεγχο τον HPV μέσα στο σώμα[33]. Ο ιός προσβάλλει τα βασικά κύτταρα των επιθηλίων ή του δέρματος της γεννητικής περιοχής και είτε (α) «παρασιτεί» απλώς στα κύτταρα αυτά είτε (β) πολλαπλασιάζεται και προσβάλλει τα παρακείμενα κύτταρα, με αποτέλεσμα την εμφάνιση θηλωματωδών αλλοιώσεων είτε (γ) ενσωματώνει το γενετικό του υλικό στον πυρήνα του κυττάρου-ξενιστού, με αποτέλεσμα την αλλοίωση του DNA του τελευταίου και τη δημιουργία νεοπλασματικού κλώνου που καταλήγει στην εμφάνιση καρκινικής αλλοίωσης. Καθοριστικοί παράγοντες της πορείας της μόλυνσης είναι το είδος του στελέχους του ιού και η απάντηση του ανοσιακού μηχανισμού του οργανισμού-ξενιστού στην προσβολή των κυττάρων του από τον ιό. Υπάρχει πιθανόν κάποια γενετική διαφοροποίηση μεταξύ των ατόμων ως προς την ικανότητα ισχυρής ή μη ισχυρής αντίδρασης έναντι της HPV προσβολής [34][35]. Κυτταρική φάση έπειτα από μόλυνση με HPV Στις γυναίκες, η φλεγμονή συνήθως ανευρίσκεται στον τράχηλο της μήτρας, στον κόλπο, στο αιδοίο, στο περίνεο και ενίοτε στην περιπρωκτική χώρα. Στους άνδρες, οι αλλοιώσεις εντοπίζονται συνήθως στο πέος. Σπανιότερα,

ανευρίσκονται στο εφήβαιο, στην περιοχή του οσχέου και στην περιπρωκτική χώρα [36]. Η φάση αυτή χαρακτηρίζεται ως φάση ενεργού φλεγμονής και διαρκεί περίπου 3-6 μήνες. Στη διάρκειά της μπορεί να εμφανιστούν αλλοιώσεις στις περιοχές που αναφέρθηκαν [36].

Μετά, ακολουθεί μια φάση εξισορρόπησης της ιογόνου δράσης από το ανοσοποιητικό σύστημα. Δεν είναι σπάνιες οι περιπτώσεις εκείνες, που υποχωρούν οι αλλοιώσεις από μόνες τους, χωρίς θεραπεία, επειδή το ανοσοποιητικό σύστημα κατορθώνει να εξουδετερώσει τον ιό [33]. Ύστερα από τη φάση εξισορρόπησης, στο μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων, που μολύνθηκαν, έχουμε μόνιμη υποχώρηση των αλλοιώσεων. Οι αλλοιώσεις από μη ογκογόνους HPV υποχωρούν πιο γρήγορα [33]. Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών ωστόσο, έχουμε παραμένουσα ή και υποτροπιάζουσα νόσο. Όπως φαίνεται, αυτή η κατηγορία ασθενών, εάν έχει μολυνθεί από HPV υψηλού κινδύνου, είναι πιθανό να αναπτύξει προκαρκινικές αλλοιώσεις και καρκίνο στο μέλλον, λόγω κάποιας αδυναμίας στο ανοσοποιητικό σύστημα. Ο μικρός κίνδυνος, που υπάρχει στις περιπτώσεις αυτές, αυξάνεται με την ηλικία, αφού όπως γνωρίζουμε όσο μεγαλώνει ο άνθρωπος τόσο εξασθενούν οι προστατευτικοί ογκοκατασταλτικοί μηχανισμοί που διαθέτει. Έτσι εξηγείται το γεγονός, ότι παρατηρούνται μόνο απλές φλεγμονές σε γυναίκες μικρότερης ηλικίας των 20 ετών, ενώ η πλειοψηφία των προκαρκινικών αλλοιώσεων ανευρίσκονται σε γυναίκες ηλικίας 21-30 ετών και οι περισσότεροι καρκίνοι εντοπίζονται μετά την ηλικία των 30 ετών [37][38]. Οι HPV λοιμώξεις μπορούν να ταξινομηθούν ως εξής :

**A} Λανθάνουσες:** πρόκειται για ασυμπτωματικές λοιμώξεις, οι οποίες αναγνωρίζονται με τη χρήση μεθόδων ανίχνευσης του DNA του ιού σε τραχηλικό κυτταρολογικό υλικό. Όταν δεν υπάρχουν κονδυλώματα, θεωρείται πως ο ιός βρίσκεται σε λανθάνουσα φάση στα κύτταρα του δέρματος και ότι δεν μπορεί να μεταδοθεί. Σε αυτό το στάδιο, ο ιός μπορεί να παραμείνει στην βασική στιβάδα σε λανθάνουσα (αδρανή) κατάσταση [35].

**B} Υποκλινικές:** προκύπτουν συνήθως από το τεστ Παπανικολάου, στην περίπτωση που ανευρίσκονται σε αυτό κύτταρα με χαρακτηριστικά φλεγμονής

από τον HPV (κοιλοκύτταρα). Προκαλούν αλλοιώσεις για τον εντοπισμό των οποίων δεν αρκεί η απλή κλινική εξέταση, αλλά είναι αναγκαία η κολποσκόπηση. Σε αυτή την κατάσταση, ο ιός μπορεί να συνεχίσει να πολλαπλασιάζεται καθώς τα κύτταρα της βασικής στιβάδας διαφοροποιούνται και ανέρχονται στο επιθήλιο, όπου τα παθολογικά στοιχεία της λοίμωξης του ιού σε ιστολογικές τομές και κυτταρολογικά επιχρίσματα είναι η κοιλοκυττάρωση, η παρακεράτωση και η κερατινοποίηση μεμονωμένων κυττάρων [35].

**Γ} Κλινικές:** προκαλούν αλλοιώσεις οι οποίες αναγνωρίζονται μακροσκοπικά (κονδυλώματα στην περιοχή των γεννητικών οργάνων ή μακροσκοπικώς εμφανή καρκινώματα). Τα οξυτενή κονδυλώματα που αναπτύσσονται στα εξωτερικά γεννητικά όργανα είναι εμφανή με γυμνό μάτι και με αυτοεξέταση [36].

## 1.7 HPV σχετιζόμενες νοσολογικές οντότητες

Το είδος της αλλοίωσης που θα προκληθεί μετά την μόλυνση από τον ιό HPV, εξαρτάται από τον τύπο του ιού, την θέση στην οποία ενοφθαλμίζεται ο ιός (δέρμα ή βλεννογόνο) και κυρίως από την κατάσταση του ανοσιακού συστήματος του ξενιστή, η οποία αποτελεί τον καθοριστικό παράγοντα που θα επιτρέψει ή όχι να εμφανιστεί η αλλοίωση και να εξελιχθεί [1]. Οι κυριότερες HPV σχετιζόμενες νοσολογικές οντότητες είναι οι εξής:

**Μυρμηγκιές** Αφορούν κυρίως στο κερατινοποιημένο επιθήλιο των χεριών και των ποδιών, και είναι τυπικές και συχνές σε νεαρά παιδιά και ενήλικες, όμως μπορούν να προκαλέσουν αλλοιώσεις και σε άλλα μέρη του σώματος, όπως οι αγκώνες και τα γόνατα [2][17]. Η αρχική βλάβη είναι ένα σκληρό, ανώδυνο στο χρώμα του δέρματος οζίδιο με ανώμαλη επιφάνεια που με τον χρόνο μεγαλώνει, ενώ εμφανίζονται και δορυφορικά οζίδια [29]. Οι μυρμηγκιές των πελμάτων

μπορεί να είναι επώδυνες, δυσκολεύοντας την βάδιση. Οι επίπεδες μυρμηγκικές εμφανίζονται ως μικρές επιδερμικές βλατίδες στο πρόσωπο, στον τράχηλο, στον θώρακα και στα άκρα -κυρίως των ποδιών- με τάση αυτοενοφθαλμισμού [29]. Τυπικά, ο HPV-1 και ο HPV-4 βρίσκονται συχνότερα στα πόδια, ενώ οι HPV3 και HPV-10 σχετίζονται με τις επίπεδες μυρμηγκικές και οι HPV-2, 4 και 7 με τις κοινές μυρμηγκικές [17]. Ιστολογικά, οι βλάβες είναι καλοήθειες, με υπερτροφία των επιπέδων του χορίου και υπερκεράτωση της κεράτινης στοιβάδας. Η επαναλαμβανόμενη ανάπτυξη βλαβών μετά την θεραπεία μπορεί να οφείλεται στη διαρκή παραμονή του ιού στο δέρμα που περιβάλλει την αρχική μυρμηγκιά [17]. Οι προκληθείσες από τον ιό αλλοιώσεις δεν μεταδίδονται συνήθως στα γεννητικά όργανα και δεν συνοδεύονται με κίνδυνο για εξέλιξη σε καρκίνο [2]. Η συχνότητα της ιογενούς μόλυνσης υπερβαίνει την συχνότητα της κλινικής νόσου, υποδεικνύοντας ότι διάφοροι παράγοντες από την μεριά του ξενιστή συντελούν στον έλεγχο και την πορεία της λοίμωξης. Αναπτύσσονται τόσο χυμικές όσο και κυτταρικές ανοσολογικές αντιδράσεις, και η ανάρρωση οφείλεται στα βοηθητικά T κύτταρα, που επάγουν τα κυτταροτοξικά, και προστατεύουν από την επαναλοίμωξη [17]. Ασθενείς με πρωτογενή ή δευτερογενή κυτταρική ανοσοανεπάρκεια εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μυρμηγκιών, που μπορεί να είναι εκτεταμένες, επίμονες ή υποτροπιάζουσες, και πιθανότατα προοδευτικές, ενώ περίπου το 40% των ασθενών με αλλογενή μεταμόσχευση των νεφρών ανέπτυξε δερματικές μυρμηγκικές τον πρώτο χρόνο μετά την επέμβαση, ενώ σε βάθος δεκαπενταετίας, το ποσοστό αυτό φτάνει το 90% [17].

**Κονδυλώματα γεννητικού συστήματος και πρωκτού:** Η λοίμωξη του γεννητικού συστήματος είναι συχνή, ενώ τον τελευταίο καιρό η εμφάνισή της έχει αυξηθεί έντονα. Οι βλάβες, που ονομάζονται οξυτενή κονδυλώματα, εμφανίζονται κυρίως σε σεξουαλικά ενεργούς ενήλικες, στο δέρμα και στον βλεννογόνο των εξωτερικών γεννητικών οργάνων και της περιπρωκτικής χώρας, ως μικρά, ανώδυνα, βλατιδώδη ογκίδια με ανώμαλη επιφάνεια που με τον χρόνο μεγαλώνουν σε μέγεθος παίρνοντας ανθοκραμβοειδή όψη [17][29]. Στις γυναίκες εμφανίζονται στο αιδοίο, στον τράχηλο και μέσα στον κόλπο, αλλά



μπορεί να επεκταθούν στο περίνεο και στις μηρογεννητικές περιοχές [17][29]. Τα κονδυλώματα του κόλπου και του αιδοίου, είναι συνήθως εμφανή, ενώ του τραχήλου φαίνονται με τη χρήση κολποσκοπίου. Στον άνδρα εμφανίζονται στην βαλανοποσθική αύλακα, στην πόσθη, στην βάλανο και σπανιότερα στο στόμιο της ουρήθρας, καθώς και στην περιοχή του δέρματος γύρω από τον πρωκτό και τον πρωκτικό σωλήνα [17][29]. Οι HPV χαμηλού κινδύνου προκαλούν οξυτενή κονδυλώματα, ενώ οι τύποι υψηλού κινδύνου προκαλούν κακοήθειες στο κατώτερο γεννητικό σύστημα και θεωρούνται υπεύθυνοι για σχεδόν το σύνολο των επιθηλιακών καρκίνων του τραχήλου και του πρωκτικού σωλήνα, το 80% των καρκίνων του κόλπου, το 50% των καρκίνων του πέους [2]. Το 90% των γεννητικών κονδυλωμάτων σχετίζεται με τους τύπους 6 και 11. Τύποι υψηλού κινδύνου, όπως οι 16 και 18, που ίσως σχετίζονται με υποκλινικές και λανθάνουσες λοιμώξεις, ανιχνεύονται μόνο εργαστηριακά. Υπολογίζεται ότι το 15% των νεαρών γυναικών, κάτω των 25 ετών, με φυσιολογική κυτταρολογική εξέταση των επιφανειακών κυττάρων από τραχηλική απόξεση, είναι φορέας του HPV-15. Οι τύποι 16 και 18 είναι συχνότεροι των 6 και 11 και η λανθάνουσα λοίμωξη παρουσιάζει μεγαλύτερο κίνδυνο για την εκδήλωση καρκίνου [17].

**Υποτροπιάζουσα αναπνευστική θηλωμάτωση:** Πρόκειται για μια σπάνια περίπτωση παρουσίας καλοηθών πλακωδών θηλωμάτων στον βλεννογόνο του αναπνευστικού σωλήνα και συνηθέστερα στο λάρυγγα. Εμφανίζεται κυρίως σε παιδιά κάτω των 5 ετών, μετά από τον τοκετό, λόγω της επαφής τους με τον γεννητικό σωλήνα και άνω των 15 ετών μέσω της σεξουαλικής επαφής με μολυσμένο σύντροφο [17][29]. Στα παιδιά η λοίμωξη εμφανίζεται με βράχνιασμα και καθώς οι βλάβες μεγαλώνουν, μπορεί να προκληθεί αφωνία, εισπνευστικός συριγμός, αναπνευστική δυσχέρεια και υπάρχει ο κίνδυνος απόφραξης των αεραγωγών του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος που ενδέχεται να απειλήσει την ζωή και να απαιτηθεί χειρουργική αντιμετώπιση, ενώ στους ενήλικες η νόσος είναι ηπιότερη. Η υποτροπή μετά την θεραπεία είναι συχνή και έχει παρατηρηθεί και επέκταση της λοίμωξης στο βρογχικό δένδρο [17][29].

**Στοματική θηλωμάτωση:** Το στοματικό θήλωμα αντιπροσωπεύει την πιο συχνή καλοήγη βλάβη στο στη στοματική κοιλότητα. Στο επιθήλιο του στοματικού βλεννογόνου έχει παρατηρηθεί μεγάλη ποικιλία θηλωματωδών καλοήθων βλαβών. Οι τύποι που ανιχνεύονται είναι παρόμοιοι με του γεννητικού συστήματος, μιας και η μόλυνση μεταδίδεται κατά την στοματογεννητική επαφή με μολυσμένο σύντροφο [17]. Το ποσοστό ανίχνευσης HPV DNA στις βλάβες του στοματικού βλεννογόνου, ανέρχεται περίπου στο 50%. Συχνότερα ευρισκόμενος τύπος είναι ο HPV 6 και δεύτερος σε συχνότητα ο HPV 11 [105].

Τουλάχιστον 25 γονότυποι έχουν ανιχνευθεί σε καλοήγη και κακοήγη νοσήματα της περιοχής κεφαλής-τραχήλου, ενώ HPV DNA ανιχνεύεται σε ποσοστό 4% σε φαινομενικά υγιή στοματικό βλεννογόνο, με κυρίαρχο τον HPV 16. Τα καλοήγη νοσήματα του στόματος που σχετίζονται με τον ιό HPV είναι το θήλωμα, η μυρμηγκιά, το οξυτενές κονδύλωμα και η πολυεστιακή επιθηλιακή υπερπλασία. Οι κυριότεροι τύποι HPV που σχετίζονται με καλοήθεις βλάβες είναι οι 2,4,6,11,13,16,18,32,40,53,54 και 57. Τα κακοήγη νοσήματα του στόματος που σχετίζονται με τον ιό HPV είναι, η λευκοπλακία, η ερυθροπλακία, ο ομαλός λειχήνας, το ακροχορδώδες καρκίνωμα και το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Οι τύποι HPV ανευρίσκονται συχνότερα είναι οι 16,18,31,33 [105].

**Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς:** Οι ανοσοκατεσταλμένοι και ιδίως οι μεταμοσχευθέντες αναπτύσσουν αλλοιώσεις με εικόνα ομοιάζουσα της ποικιλόχρου πιτυρίασης που έχουν την τάση κακοήθους εξαλλαγής. Στους ασθενείς με AIDS, η λοίμωξη HPV έχει βαρύτερη κλινική εικόνα, είναι δύσκολο να αντιμετωπισθεί, υποτροπιάζει και συχνά αναπτύσσονται τραχηλικές ή πρωκτικές κακοήθειες. Οι ασθενείς με την αυτόσωμη υπολειπόμενη νόσο Epidermodysplasia Verruciformis (EV) δεν μπορούν να ελέγξουν την HPV λοίμωξη και συχνά αναπτύσσουν κακοήθειες του πλακώδους επιθηλίου του δέρματος [29].

## 1.8 Τρόποι Μετάδοσης του ιού

Οι ιοί HPV εισέρχονται στον οργανισμό από μικροαμυχές που δημιουργούνται, κυρίως κατά τη σεξουαλική επαφή, με αυτόν τον τρόπο εισάγεται ο ιός στα κύτταρα της βασικής στοιβάδας όπου γίνονται οι κυτταρικές διαιρέσεις. Τα σεξουαλικά ενεργά άτομα έχουν πολύ μεγάλη πιθανότητα να κολλήσουν τον ιό κάποια στιγμή της ζωής τους. Είναι άγνωστη η ελάχιστη ποσότητα ιού που απαιτείται για να προκληθεί η μόλυνση. Επίσης, δεν είναι ξεκάθαρο πόσο καιρό μετά από τη μόλυνση θα υπάρξουν κλινικές εκδηλώσεις του ιού (κονδυλώματα, αλλοιώσεις) και πόσο καιρό μετά από τη θεραπεία θα πάψει να μεταδίδεται ο ιός από τη θεραπευμένη περιοχή. Μπορεί να παραμείνει σε λανθάνουσα φάση στον οργανισμό ακόμη και για χρόνια [39][40]. Οι κυριότεροι τρόποι μετάδοσης του ιού περιγράφονται παρακάτω.

### **Σεξουαλική Επαφή**

Ο HPV μεταδίδεται συνήθως μεταξύ των σεξουαλικών συντρόφων, καθιστώντας το ένα από τα πιο κοινά σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (ΣΜΝ). Μετάδοση μπορεί να συμβεί και μέσω άμεσης επαφής δέρμα με δέρμα των γεννητικών οργάνων. Και επειδή συχνά δεν υπάρχουν σημεία ή συμπτώματα, τα περισσότερα μολυσμένα άτομα δεν γνωρίζουν ότι η μετάδοση του HPV έχει συμβεί [41].

Σύμφωνα με έρευνες σε παγκόσμιο επίπεδο, η μετάδοση του HPV επιτελείται κατά κύριο λόγο με την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας. Στην πραγματικότητα, τουλάχιστον το 50% των σεξουαλικά ενεργών ανδρών και των γυναικών έχουν μολυνθεί με τον ιό HPV των γεννητικών οργάνων σε κάποια στιγμή της ζωής τους [39].

Η λοίμωξη από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων θα πραγματοποιηθεί εφόσον ένας από τους δυο συντρόφους έχει προσβληθεί από τον ιό και κατά συνέπεια

τον μεταδώσει και στον άλλον. Ενδείξεις για αυτό αποτελούν η εντόπιση της νόσου και η ομοιότητα των υποτύπων του ιού στους σεξουαλικούς συντρόφους, η σπανιότητα της λοίμωξης σε γυναίκες χωρίς σεξουαλική ζωή, η ισχυρή και σταθερή σχέση ανάμεσα στην παρουσία του ιού και στον αριθμό των σεξουαλικών συντρόφων στις γυναίκες και λιγότερο στους άντρες και ο αυξημένος κίνδυνος λοίμωξης μετά από νέα και πρόσφατη αλλαγή σεξουαλικού συντρόφου [41].

Ωστόσο, μετάδοση του ιού μπορεί να συμβεί και με άμεση επαφή με την προσβεβλημένη περιοχή (π.χ. αν αγγίξει κάποιος ένα κονδύλωμα και με το ίδιο χέρι αγγίξει για γεννητικά του όργανα ή τον πρωκτό).

Δεδομένου ότι τα κονδυλώματα μπορούν να εντοπίζονται σε τόσο μεγάλη περιοχή πάνω και γύρω από τα γεννητικά όργανα, είναι πιθανόν το προφυλακτικό, το οποίο καλύπτει μόνον το σώμα του πέους, να μην προσφέρει απόλυτη ασφάλεια. Τριάντα με σαράντα διαφορετικοί τύποι του HPV μπορούν να μεταδοθούν μέσω της επαφής των γεννητικών οργάνων. Κάποιοι θα προκαλέσουν συμπτώματα, όπως κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων. Οι περισσότερες HPV λοιμώξεις, ωστόσο, δεν έχουν σημεία ή συμπτώματα, έτσι ώστε τα περισσότερα μολυσμένα άτομα δεν το αντιλαμβάνονται. Ακόμη και αν το μολυσμένο άτομο δεν έχει συμπτώματα, μπορεί να μεταδώσει τον ιό HPV σε ένα σεξουαλικό σύντροφο. Οι HPV λοιμώξεις συνήθως δεν περιορίζονται στο πέος ή στον κόλπο. Η μόλυνση από το δέρμα μπορεί να συμβεί στην περιοχή των γεννητικών οργάνων, όπως το όσχεο, το αιδοίο, τον πρωκτό, ή στο δέρμα μεταξύ του πρωκτού και των γεννητικών οργάνων. Η χρήση προφυλακτικού μειώνει τον κίνδυνο μόλυνσης, αλλά δεν προστατεύει απόλυτα, επειδή ο ιός μπορεί να μεταδοθεί και με δερματική επαφή στην περιοχή των γεννητικών οργάνων. Η μετάδοση μπορεί να γίνει ακόμη και χωρίς να υπάρξει ολοκληρωμένη σεξουαλική επαφή. Σχεδόν όλες οι περιπτώσεις του ιού HPV έχουν μεταδοθεί μέσω κολπικής ή πρωκτικής επαφής. Λιγότερο συχνά, μπορεί να εξαπλωθεί μέσω του στοματικογεννητικού σεξ [39], [40].

## ***Περιγεννητική Μετάδοση***

Μια έγκυος μπορεί να μεταδώσει τον ιό HPV στο έμβρυο κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού τοκετού, αλλά είναι εξαιρετικά σπάνιο και παροδικό. Αυτό προκύπτει από ορολογικούς προσδιορισμούς σε παιδιά που γεννήθηκαν από HPV θετικές μητέρες. Εντούτοις, φαίνεται πιθανό ότι η διέλευση του νεογνού από τον γεννητικό σωλήνα με HPV λοίμωξη μπορεί να εξηγήσει τον τρόπο μετάδοσης των υψηλών κινδύνου υποτύπων στα νεογνά. Ένα νεογνό που έχει εκτεθεί στον ιό μπορεί να αναπτύξει κονδυλώματα στο λάρυγγα (λαρυγγική θηλωμάτωση). Αυτά τα κονδυλώματα εμφανίζονται κατά κύριο λόγο σε παιδιά προσχολικής ηλικίας και μπορούν να προκαλέσουν αναπνευστικά προβλήματα. Επειδή αυτό είναι ασυνήθιστο, δεν συνιστάται καισαρική τομή για τις γυναίκες με κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων. Δεν υπήρξε καμία έρευνα για να αποδείξει ότι οι γυναίκες με HPV κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είχαν κίνδυνο για αποβολή, πρόωρο τοκετό, προεκλαμψία ή άλλες επιπλοκές της κύησης. Διάγνωση του HPV μπορεί να γίνει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, λόγω των κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων ή να προκύψει από ένα μη φυσιολογικό τεστ Παπανικολάου. Τα HPV νεογνά πρέπει να θεωρούνται απλώς επιμολυσμένα και όχι νεογνά που νοσούν, αφού το ιικό φορτίο εκμηδενίζεται μέσα σε χρονικό διάστημα αρκετών μηνών από τον τοκετό [42].

## ***Μετάδοση μέσω αντικειμένων***

Το DNA του ιού έχει ανιχνευθεί σε εσώρουχα, κολποδιαστολείς, λαβίδες βιοψίας και καπνό αναρρόφησης μετά από εξάχνωση κονδυλωμάτων με laser. Ο ρόλος της μετάδοσης μέσω αντικειμένων είναι μάλλον σπάνιος [39].

## **Χρόνος επώασης**

Ο χρόνος επώασης του ιού στον ξενιστή είναι ακαθόριστος. Τα κονδυλώματα εμφανίζονται λίγες εβδομάδες (το νωρίτερο έναν μήνα) έως 3 μήνες μετά την επαφή, πολλές φορές και χρόνια μετά. Είναι επίσης πιθανόν κάποιος να μολυνθεί από τον ιό, αλλά να μην εμφανίσει ποτέ κονδυλώματα. Αυτό εξαρτάται από την κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα κονδυλώματα μπορεί να εμφανιστούν σε περιόδους που το ανοσοποιητικό εξασθενεί και δεν μπορεί να καταστείλει τον ιό. Παράγοντες που μπορούν να πυροδοτήσουν την εμφάνισή τους (από μια παλιότερη μόλυνση) είναι: [43]

- Ψυχολογική πίεση, στρες
- Ορμονικές διαταραχές λόγω εγκυμοσύνης ή αντισυλληπτικών
- Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα
- Συνλοίμωξη από τον ιό HIV (ο ιός που προκαλεί AIDS) ή μόλυνση από άλλες γεννητικές λοιμώξεις.

Υπολογίζεται πάντως ότι κονδυλώματα εμφανίζονται μόνον στο 1-2% όσων μολύνονται από τα στελέχη που προκαλούν κονδυλώματα [43]. Δυσπλασία εμφανίζεται μόνο στο 3-5% όσων προσβάλλονται από τα στελέχη που προκαλούν δυσπλασία. Οι περισσότεροι απ' όσους μολύνονται παραμένουν ασυμπτωματικοί φορείς [43].

Δεν είναι γνωστό αν και για πόσον χρόνο μετά την θεραπεία κονδυλωμάτων ο ιός μπορεί να μεταδίδεται από τη θεραπευμένη περιοχή. Τα κονδυλώματα δεν προκαλούνται από τους ίδιους τύπους του HPV που προκαλούν δυσπλασία και καρκίνο. Όμως αν κάποιος έχει παρουσιάσει κονδυλώματα, είναι πιθανόν να έχει εκτεθεί και στα καρκινογόνα στελέχη του ιού. Τα καρκινογόνα στελέχη του ιού HPV δεν προκαλούν ορατά κονδυλώματα. Άρα, είναι πολύ πιθανόν κάποιος να είναι μολυσμένος από καρκινογόνα στελέχη, να μην έχει κανένα ορατό σύμπτωμα και να τα μεταδίδει εν αγνοία του [43].

## 1.9 Ανοσιακή απάντηση στην HPV λοίμωξη

Στο αρχικό στάδιο ο ιός μολύνει τα κύτταρα του επιθηλίου (συνήθως στη ζώνη μετάπλασης) μέσω μικρών εκδορών ή άλλων επιθηλιακών τραυμάτων που προσβάλλουν τομείς της βασικής μεμβράνης του κυττάρου. Ακολουθώντας, τα γονίδια του ιού μεταφέρονται στον πυρήνα του κυττάρου-ξενιστή και αντιγράφονται μαζί με το υπόλοιπο «υγιές» γονιδίωμα, ακολουθώντας τη διαδικασία μεταγραφής και μετάφρασης του κυττάρου-ξενιστή, με αποτέλεσμα την επέκταση της διάρκειας ζωής του ιού [30]. Με την προσβολή αυξάνονται πρώτα οι συγκεντρώσεις των πρωτεϊνών E1 και E2, μέχρι να γίνει η ενσωμάτωση στο κύτταρο του ξενιστή, οπότε και αυξάνονται οι συγκεντρώσεις των πρωτεϊνών E6 και E7 πρωτεϊνών, αύξηση η οποία συνεπάγεται και την ανάλογη αδρανοποίηση δύο άλλων βασικών πρωτεϊνών καταστολής όγκων, της p53 από την E6 και της pRb από την E7 αντίστοιχα [30].

Εξαιτίας της αδρανοποίησης της p53 δεν είναι δυνατό να παρεμποδιστεί ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός των κυττάρων οπότε και η περαιτέρω μόλυνσή τους [30].

Επιπρόσθετα, με την αδρανοποίηση του ρετινοβλαστώματος pRb απελευθερώνεται ο μεταγραφικός παράγοντας E2F, ενισχύοντας το συγκεκριμένο πολλαπλασιασμό. Τα γονίδια L1 και L2 συμμετέχουν στη διαδικασία, ενθουλακώνοντας το γονιδίωμα του ιού σε ένα καψίδιο για να το προστατεύσουν, σταθεροποιώντας έτσι το ιικό φορτίο. Ο χρόνος βέβαια που απαιτείται για να οδηγήσει μια λοίμωξη σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ποικίλει σε αρκετούς μήνες ή και χρόνια [30].

## ***Ανοσιακή απάντηση του HPV σε πρωτοπαθή λοίμωξη***

Η λοίμωξη του τραχήλου της μήτρας από τον ιό του ανθρώπινου θηλώματος είναι σχετικά συχνή στις νέες σεξουαλικά δραστήριες γυναίκες. Η πλειονότητα των λοιμώξεων είναι παροδικές και μη ανιχνεύσιμες κλινικά. Το 70-90% των λοιμώξεων υποχωρούν μέσα σε 12-30 μήνες. Αυτό υποδεικνύει ότι το ανοσολογικό σύστημα του ασθενούς είναι ικανό να αντιμετωπίσει την λοίμωξη. Το γεγονός ότι ο HPV παραμένει εντοπισμένος στον τράχηλο και τον κόλπο υποδεικνύει ότι η τοπική ανοσολογική αντίδραση είναι επαρκής για να ελέγξει και να θεραπεύσει την λοίμωξη. Και η κυτταρική και η χυμική ανοσία (αντισώματα) εμπλέκονται στην ευπάθεια, την διατήρηση και την θεραπεία των HPV λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων [24].

Αν και η λοίμωξη είναι γνωστό ότι προκαλεί ανοσολογική αντίδραση, είναι ένας δύσκολος στόχος για το ανοσοποιητικό σύστημα και η αντίδραση είναι γενικά αδύναμη. Αρκετοί μηχανισμοί εμπλέκονται που συμβάλλουν στην ανοσολογική διαφυγή: [24]

Ο HPV δεν προκαλεί λύση κυττάρων αντίθετα για παράδειγμα με τον ιό του έρπη. Προκαλεί κυτταρικό πολλαπλασιασμό παρά κυτταρική καταστροφή και για αυτό και δεν προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση.

Το γεγονός ότι ο HPV επηρεάζει μόνο επιθηλιακά κύτταρα διευκολύνει την διαφυγή του από το ανοσοποιητικό σύστημα. Ολόκληρα σωματίδια του ιού βρίσκονται μόνο σε τελικώς διαφοροποιημένα πλακώδη κύτταρα, στις επιφανειακές στιβάδες του γεννητικού επιθηλίου, τα οποία βρίσκονται αρκετούς κυτταρικούς στίχους μακριά από τα λεμφοκυτταρικά βλαστικά κέντρα στον υποβλεννογόνιο, τα οποία σχετίζονται με την παραγωγή της ανοσολογικής αντίδρασης.

Ο HPV αποφεύγει την αναγνώριση από το ενδογενές αμυντικό σύστημα μπλοκάροντας την παραγωγή ιντερφερόνης για να διασφαλίσει την αναπαραγωγή του. Ακόμη και σε απουσία του ιού που προκαλεί κυτταρόλυση και θάνατο των κυττάρων, τα HPV μολυσμένα κερατινοκύτταρα μπορούν να



ενεργοποιήσουν την παραγωγή ιντερφερονών τύπου 1, ένα ισχυρό, αντι-ιικό και ενδογενές ανοσοποιητικός αμυντικός μηχανισμός. Οι τύπου 1 ιντερφερόνες, IFN-α και IFN-β, έχουν αντι-ιικές, αντιπολλαπλασιαστικές και ανοσοδιεγερτικές ιδιότητες, που δρουν ως γέφυρα μεταξύ της φυσικής και ειδικής ανοσίας, ενεργοποιώντας ανώριμα δενδριτικά κύτταρα. Οι περισσότεροι ιοί DNA έχουν μηχανισμούς για την αναστολή της σύνθεσης ιντερφερόνης και σηματοδότησης του υποδοχέα, και οι ιοί θηλώματος δεν αποτελούν εξαίρεση. Η υψηλού κινδύνου HPV-16 λοίμωξη ρυθμίζει αρνητικά την IFN-α έκφραση του γονιδίου και οι E6 και E7 ογκοπρωτεΐνες αλληλεπιδρούν άμεσα με συστατικά της των οδών σηματοδότησης της ιντερφερόνης. Μικροσυστοιχιακή DNA ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης δείχνει ότι οι E6 και E7 μεταβάλλουν την έκφραση των γονιδίων ιντερφερόνης και τα γονίδια ρύθμισης του κυτταρικού κύκλου και ως εκ τούτου μεταβάλλουν άμεσα την έκφραση των γονιδίων που επιτρέπουν της αντιστάσεως του ξενιστού σε μόλυνση και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού [44].

Οι περισσότερες λοιμώξεις από HPV υποχωρούν με το χρόνο. Τα κονδυλώματα της πρωκτογεννητικής περιοχής και οι χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις εκκαθαρίζονται ως αποτέλεσμα μιας επιτυχημένης κυτταρικής ανοσολογικής απόκρισης που κατευθύνεται έναντι πρώιμων πρωτεϊνών του HPV, ιδιαίτερα των E2 και E6. Επιπλέον, τα ελεύθερα σωματίδια του ιού που αποβάλλονται από την επιφάνεια των πλακωδών επιθηλίων έχουν ελάχιστη πρόσβαση στα αγγεία και τα κανάλια του λεμφικού και στους λεμφαδένες, όπου λαμβάνουν χώρα οι ανοσολογικές αποκρίσεις [44].

Αν και το 80% έως 90% των γεννητικών μολύνσεων HPV υποχωρούν με το χρόνο, περίπου 10% έως 20% των ατόμων αναπτύσσουν επίμονη λοίμωξη. Έτσι δημιουργείται μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από την έκφραση των HPV E6 και E7 πρωτεϊνών σε διαιρούμενα κύτταρα, χρωμοσωμική αστάθεια, και προοδευτική ικανότητα να αντισταθούν και να προσαρμοστούν στην έμφυτη αντι-ιική ανοσολογική άμυνα [44].

## 1.10 Παράγοντες που επηρεάζουν την εξέλιξη της λοίμωξης

Έχουν περιγραφεί περισσότεροι από 200 τύποι του ιού HPV και περί τους 40 απ' αυτούς προσβάλλουν το επιθήλιο της πρωκτογεννητικής χώρας [64]. Οι παράγοντες κινδύνου για HPV λοίμωξη αφορούν:

1) *Στον ίδιο τον ιό.* Ο τύπος του ιού επηρεάζει την εξέλιξη της HPV λοίμωξης. Λοίμωξη με HPV 16 και 18 σχετίζονται με καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο ενώ ο HPV 18 και με αδenoκαρκίνωμα [67]. Η ενσωμάτωση του ιού στο επιθηλιακό κύτταρο του ξενιστή, η επιμονή της λοίμωξης, η ποσότητα του ιικού φορτίου καθώς και η λοίμωξη από πολλούς τύπους ιού φαίνεται ότι είναι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για προκαρκινικές βλάβες και καρκίνο στον τράχηλο της μήτρας.

2) *Στον ξενιστή.* Οι ενδογενείς ορμόνες (π.χ. υψηλά επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης) είναι πιθανόν να έχουν ρόλο στην καρκινογένεση. Επίσης άτομα με ανοσοκαταστολή εμφανίζουν πιο συχνά λοίμωξη από HPV [67].

3) *Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες:* το κάπνισμα, ο αριθμός τοκετών, τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, ο αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων, οι αντισυλληπτικές μέθοδοι και διάφορες διαιτητικές συνήθειες φαίνεται να επηρεάζουν δυσμενώς την εξέλιξη της HPV λοίμωξης [68].

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει πως μόνο ένα μικρό ποσοστό γυναικών που έχουν μολυνθεί από ογκογόνους υπότυπους του HPV τελικά θα αναπτύξουν υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις και καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Επειδή η λοίμωξη με ογκογόνους υπότυπους του HPV είναι μια αναγκαία αλλά όχι ικανή συνθήκη για την ανάπτυξη καρκίνου, έχει αναπτυχθεί μια θεωρία, σύμφωνα με την οποία άλλοι παράγοντες, σε συνδυασμό με τον HPV ιό επιταχύνουν ή επιβαρύνουν τον κίνδυνο μετάβασης από τη μόλυνση του τραχήλου μήτρας σε ανάπτυξη νεοπλασίας [45]. Ως συμπαράγοντες θεωρούνται οι λοιμώξεις από ιούς της ομάδας του έρπητος και τα χλαμύδια, η ανοσοκαταστολή (λευχαιμίες, λεμφώματα, HIV, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα), ψυχολογικοί παράγοντες (άγχος, θυμός

πανικός, κατάθλιψη, υπερκόπωση), οι οποίοι πάλι προκαλούν ανάλογα με την ένταση και διάρκεια της δράσης τους διαφόρου βαθμού ανοσοκαταστολή, το κάπνισμα, ορμονικές επιδράσεις, η πρώιμος έναρξη σεξουαλικών επαφών και η πολλαπλότητας σεξουαλικών συντρόφων. Τέλος, ιδιαίτερα σημαντικός συμπαράγοντας πρέπει να θεωρείται η χρήση αντισυλληπτικών από του στόματος, δεδομένου ότι εκθέτουν κατ' επανάληψη τον κολποτραχηλικό σωλήνα σε πληθώρα παθογόνων (ιών και μικροβίων), η επίδραση των οποίων διευκολύνεται από την τοπικά ανοσοκατασταλτική δραστηριότητα των προσταγλανδινών [46][47].

Η λοίμωξη από τον ιό HPV μαζί με άλλους σεξουαλικά μεταδιδόμενους παράγοντες όπως είναι τα *Chlamydia trachomatis* και ο ιός HSV-2, έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Σε μελέτες της IARC, η οροθετικότητα του HSV-2 ήταν σημαντικά αυξημένη σε γυναίκες με διηθητικό καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων (44,4%) και αδενοκαρκίνωμα (43,8%) σε σχέση με τις υπόλοιπες γυναίκες (25,6%). Η οροθετικότητα του HSV-2 έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης τόσο καρκίνου τραχήλου όσο και αδενοκαρκινώματος [45]. Τα *C. trachomatis* αποτελούν υποχρεωτικώς ενδοκυττάρια και σεξουαλικά μεταδιδόμενα βακτηρίδια, τα οποία αποτελούν παράγοντες υπογονιμότητας, αποβολών, εξωμητρίων κυήσεων και φλεγμονώδους πυελικής νόσου. Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη, τα χλαμύδια ενισχύουν την πιθανότητα ανάπτυξης χρόνιας και παραμένουσας HPV λοίμωξης από στελέχη υψηλού κινδύνου και επομένως αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης τραχηλικού καρκίνου [47].

### ***Κάπνισμα και HPV λοίμωξη***

Το γεγονός ότι η νικοτίνη και καρκινογόνες ουσίες που περιέχονται στο τσιγάρο (όπως το βενζοπυρένιο, οι φαινόλες κ.α.) ανιχνεύονται στην τραχηλική βλέννη της καπνίστριας (σε πολλαπλάσια συγκέντρωση από την αντίστοιχη στο αίμα)

ενισχύει την υπόθεση ότι μεταξύ του καπνίσματος και του HPV υπάρχει σχέση συνεργασίας για τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου και ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων. Ο κίνδυνος αυτός εξαρτάται από τον αριθμό των τσιγάρων που καταναλώνονται καθημερινά, καθώς και από την έκθεση στον καπνό. Τα χημικά καρκινογόνα που περιέχονται στο τσιγάρο μπορούν να οδηγήσουν απευθείας σε μίτωση και να προκαλέσουν την καταστροφή του DNA [45][48]. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα του ξενιστή να έχει μια τοπική ανοσολογική απάντηση κατά της λοίμωξης, καθώς είναι γνωστό ότι το κάπνισμα μπορεί να μειώσει τον αριθμό των κυττάρων του Langerhans, που είναι υπεύθυνα για την καταστολή του ιού, σε τοπικό επίπεδο στους ιστούς του κατώτερου γεννητικού συστήματος και να δημιουργήσει με αυτόν τον τρόπο ανοσοκαταστολή. Η επίδραση στα κύτταρα του Langerhans και στην κυτταρική ανοσία στη ζώνη μετάπτωσης ευθύνονται για την αύξηση της συχνότητας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στις HPV θετικές καπνίστριες [45], [90].

### **Αλκοόλ και HPV λοίμωξη**

Σύμφωνα με μελέτες η κατανάλωση αλκοόλ σε συνδυασμό με τη χρήση καπνού για μεγάλο χρονικό διάστημα αυξάνει έως και 15 φορές τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στη στοματική κοιλότητα. Η επίπτωση της κατανάλωσης αλκοόλ στο στοματικό βλεννογόνο θεωρείται τόσο δοσοεξαρτώμενη όσο και χρονοεξαρτώμενη..[90]

## 1.11 Μέτρα Πρόληψης

Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων βρίσκεται συνεχώς σε έξαρση, διότι ο τρόπος μετάδοσης του είναι κοινός για όλα τα άτομα που είναι σεξουαλικά ενεργά. Εφόσον ο τρόπος μετάδοσης είναι η σεξουαλική επαφή, το μέσο πρόληψης είναι το προφυλακτικό. Παρ' όλα αυτά πρέπει να σημειωθεί ότι οι τύποι του HPV όπου προκαλούν επιδερμικές αλλοιώσεις, όπως οξυτενή κονδυλώματα δεν μπορούν να περιοριστούν με τη χρήση προφυλακτικού [37][52][53].

Παρά το γεγονός ότι η χρήση προφυλακτικού είναι μια καλή ιδέα για την πρόληψη της μετάδοσης άλλων σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων (ΣΜΝ), η χρήση προφυλακτικού δεν μπορεί να προστατεύσει τους σεξουαλικούς συντρόφους από τη μετάδοση του ιού HPV. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι το προφυλακτικό δεν εμποδίζει την επαφή δέρμα με δέρμα. Αντίθετα, το γυναικείο προφυλακτικό μπορεί να παρέχει μεγαλύτερη προστασία, διότι παρέχει ευρύτερη κάλυψη. Η μετάδοση του HPV των γεννητικών οργάνων φαίνεται να είναι υψηλή με ένα νέο ερωτικό σύντροφο. Ο κίνδυνος αυτός είναι ακόμη μεγαλύτερος για συντρόφους νεότερους των 8 μηνών. Για μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, τα προφυλακτικά πρέπει να χρησιμοποιούνται σε κάθε σεξουαλική πράξη, από την αρχή μέχρι το τέλος. Ο HPV μπορεί να μολύνει περιοχές που δεν καλύπτονται από το προφυλακτικό. Συνεπώς τα προφυλακτικά δεν παρέχουν πλήρη προστασία κατά του ιού HPV [54][55][56].

Ο περιορισμός των ερωτικών συντρόφων μπορεί να βοηθήσει στην μείωση της εξάπλωσης του ιού. Στην περίπτωση κατά την οποία δεν γίνεται χρήση προφυλακτικού από δυο συντρόφους, πρέπει να γίνεται αντιληπτό από τον καθένα ότι είναι σα να έρχονται σε επαφή με όλους τους προηγούμενους συντρόφους που είχε ο καθένας τους, όσον αφορά τα Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα. Ιδιαίτερα η μη σύναψη σεξουαλικών σχέσεων και η αποφυγή πολυγαμίας περιορίζει την μεταδοτικότητα του ιού. Αλλά ακόμη και οι άνθρωποι με μόνο έναν ερωτικό σύντροφο μπορούν να προσβληθούν από τον ιό HPV, και μπορεί να μην είναι δυνατόν να καθοριστεί ούτε το χρονικό διάστημα

που ήρθαν σε επαφή με τον ιό, αλλά ούτε και το άτομο το οποίο τους μετέδωσε τον ιό[54][55][56].

Επειδή η HPV λοίμωξη είναι πολύ κοινή, και σχεδόν κάθε σεξουαλικά ενεργό άτομο θα έχει έρθει σε επαφή με τον HPV κάποια στιγμή στη ζωή του, είναι σημαντικό να παρακολουθείται από ιατρό έτσι ώστε να οριοθετείται η πορεία της ιικής αυτής λοίμωξης. [37],[56].

Ένα ακόμη μέτρο πρόληψης που προστέθηκε τα τελευταία χρόνια στο ιατρικό οπλοστάσιο αντιμετώπισης του HPV είναι ο εμβολιασμός. Δύο εμβόλια, το Gardasil και το Cervarix, εγκρίθηκαν από τις Ηνωμένες Πολιτείες αρχικά, με σκοπό την ανοσοποίηση των νεαρών κοριτσιών ηλικίας από 11 ετών μέχρι 25 ετών και αγοριών ηλικίας 11 έως 21 ετών. Το Gardasil προστατεύει από πρωκτική, κολπική, και του αιδοίου καρκίνο, ενώ χαρακτηρίζεται ως τετραδύναμο διότι καλύπτει τους τύπους 6, 11, 16 και 18. Το Cervarix λέγεται διδύναμο διότι ανοσοποιεί τον οργανισμό έναντι των τύπων 16 και 18. Αν και τα δύο εμβόλια έχουν δείξει αποτελεσματικότητα 100% έναντι των ογκογόνων τύπων HPV-16 και 18, υπάρχουν διαφορές στην αποδεδειγμένη διάρκεια προστασίας, καθώς το τετραδύναμο εμβόλιο έχει στοιχεία για 3 με 4 χρόνια, ενώ το διδύναμο έχει έως σήμερα στοιχεία αποτελεσματικότητας για τουλάχιστον 6,4 χρόνια. Και τα δύο εμβόλια βασίζονται στην ίδια λογική, την παραγωγή αντισωμάτων μνήμης [37][52][53][54][55][56].

Τα κυριότερα μέτρα πρόληψης είναι η ενημέρωση και η ετήσια παρακολούθηση κάθε σεξουαλικά ενεργής γυναίκας με το τεστ Παπανικολάου. Ο εμβολιασμός σε συνδυασμό με τον τακτικό προληπτικό έλεγχο θα μπορούσε να μειώσει την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατά 94% σε σύγκριση με μη παρέμβαση. Η έγκαιρη διάγνωση για προληπτικούς λόγους μπορεί να αποτελέσει έγκαιρη θεραπεία [55][56].

## 1.12 Διάγνωση

Ο ιός HPV είναι δυνατόν να διαγνωσθεί με ποικίλους τρόπους. Για την διάγνωση της γεννητικής μόλυνσης HPV υπάρχουν διάφοροι τρόποι, όπως για παράδειγμα την απλή επισκόπηση από τον ιατρό, τον εμποτισμό με οξικό οξύ, την κολποσκόπηση, καθώς και με την εξέταση κυττάρων του επιθηλίου ή αλλιώς το γνωστό γυναικολογικό τεστ Παπανικολάου. [106]

Πιο συγκεκριμένα, η πλειοψηφία των κονδυλωμάτων είναι δυνατόν να διαγνωσθούν από τον θεράποντα ιατρό με την απλή επισκόπηση, όταν τα κονδυλώματα είναι εξωτερικά, χρησιμοποιώντας έντονο φωτισμό και μεγεθυντικό φακό. Επιπλέον, αν παρατηρηθούν από τον γιατρό επίπεδες, άμισχες ή υπερχρωματικές αλλοιώσεις ενδεχομένως να χρήζει περαιτέρω εξέτασης πραγματοποιώντας λήψη υλικού προκειμένου να γίνει γνωστή η λοίμωξη από τον ιό με την βιοψία. Έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με πολλαπλές υποτροπές ότι ο εμποτισμός με οξικό οξύ έχει υποδείξει την έκταση της μόλυνσης καθώς έχει παίξει και καθοριστικό ρόλο στην εφαρμογή της θεραπείας. Η διαδικασία εμποτισμού με οξικό οξύ είναι εύκολη και σύντομη. Στους άνδρες η εφαρμογή γίνεται στα εξωτερικά γεννητικά όργανα ενώ στις γυναίκες πραγματοποιείται εμποτισμός στον κόλπο και στον τράχηλο της μήτρας. Εν συνεχεία, εάν υπάρχει λοίμωξη από τον HPV τα γεννητικά κονδυλώματα γίνονται λευκά και αυτό τα κάνει αναγνωρίσιμα από τον γιατρό [106].

Επιπλέον, ένας ακόμη τρόπος που αφορά την διάγνωση του HPV είναι η κολποσκόπηση. Τα τελευταία 40 χρόνια έχει παρατηρηθεί μείωση των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε χώρες υψηλού εισοδήματος εξαιτίας του γεγονότος πως διαθέτουν καλές υπηρεσίες εξέτασης μεταξύ των οποίων είναι η κολποσκόπηση καθώς και το τεστ Παπ. Ακόμα, μείωση των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έχει παρατηρηθεί και στον ελλαδικό χώρο. [107].

Επιπρόσθετα, ο κύριος τρόπος διάγνωσης του HPV είναι ο κυτταρολογικός έλεγχος γνωστός ως τεστ Παπανικολάου. Με την εξέταση Παπανικολάου είναι δυνατόν να διαγνωσθούν προκαρκινικές ή και καρκινικές αλλοιώσεις στον τράχηλο της μήτρας, οι οποίες οφείλονται στον ανθρώπινο θηλωματοϊό. Συνεπώς, με το τεστ Παπανικολάου διαγιγνώσκονται ενδοεπιθηλιακές βλάβες χαμηλού ή υψηλού βαθμού καθώς και άλλες λοιμώξεις ή φλεγμονές. Η εξέταση Παπανικολάου είναι υπεύθυνη για την σημαντική μείωση της θνησιμότητας από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε παγκόσμιο επίπεδο. [108]

Σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στη γυναικολογία, στην οδοντιατρική, δεν έχουν ακόμη καθιερωθεί τυπικά διαγνωστικά πρωτόκολλα. Μια διαγνωστική προσέγγιση που συνιστάται ως μέθοδος διαλογής σε άτομα με κλινικά φυσιολογικό βλεννογόνο είναι, να συλλεχθεί κυτταρολογικό δείγμα, με 10 ml στοματικού διαλύματος χλωριούχου κετυλοπυριδινίου ή εναλλακτικά με αποστειρωμένο αλατούχο διάλυμα. Το δείγμα που συλλέγεται με αυτόν τον τρόπο, θα πρέπει να εξεταστεί σε εργαστήριο με τεχνικές μοριακής βιολογίας για τον προσδιορισμό του τύπου ή των τύπων HPV. Αυτή η διαδικασία, εκτός από την υψηλή ευαισθησία, μπορεί εύκολα να εκτελεστεί από τον χειριστή και τον ασθενή, είναι ελάχιστα επεμβατική και συνεπώς επαναλαμβανόμενη για τον έλεγχο του ασθενούς σε περίπτωση επίμονης μόλυνσης [109].

### **1.13 Θεραπεία**

Την τελευταία δεκαετία, υπήρξαν αξιοσημείωτες πρόοδοι στην κατανόηση της φυσικής ιστορίας της HPV λοίμωξης και του ρόλου της, λόγω του ότι αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου τραχήλου της μήτρας ή άλλων μορφών καρκίνου. Πρωτεύοντα (εμβολιασμός) ή δευτερεύοντα (εξέταση τραχήλου) προγράμματα πρόληψης συμβάλουν καθοριστικά στην πρόληψη του καρκίνου, αλλά και οι δυο αυτές προσεγγίσεις δεν είναι διαθέσιμες για πολλούς. Όλοι όσοι νοσούν από HPV λοίμωξη ή από



νεοπλασματικές αλλοιώσεις απαιτούν ενδεχομένως θεραπεία. Εάν η χειρουργική αφαίρεση δεν είναι δυνατή ή είναι ανεπιτυχής, τότε θα πρέπει να ακολουθηθούν άλλες προσεγγίσεις [57]. Παρακάτω αναλύονται οι τρέχουσες θεραπείες χρόνιων και νεοπλασματικών καταστάσεων που σχετίζονται με τον HPV ιό καθώς και η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Αυτές οι εξελίξεις εκμεταλλεύονται τη γνώση της μοριακής ιολογίας της λοίμωξης ή της νεοπλασίας ή το δυναμικό για τη διέγερση της ανοσολογικής απόκρισης για την εξάλειψη της αλλοίωσης ή την ολική θεραπεία του καρκίνου [57].

### ***Νεοπλασία κατώτερου γεννητικού συστήματος***

Η νεοπλασία του κατώτερου γεννητικού συστήματος περιλαμβάνει την ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας (CIN), του κόλπου (VAIN) και του αιδοίου (VIN), η οποία σε ένα μικρό ποσοστό των περιπτώσεων, εξελίσσεται σε διηθητικό καρκίνο. Ετησίως, σχεδόν το 100% των περιπτώσεων καρκίνου τραχήλου της μήτρας, το 43% των καρκίνων του αιδοίου και το 70% των καρκίνων του κόλπου, οφείλονται σε HPV λοίμωξη. Η χειρουργική αφαίρεση έχει καθοριστεί ως πρώτη επιλογή για τις HPV λοιμώξεις που αφορούν σε περιγεννητικές και περιπρωκτικές αλλοιώσεις. Οι υψηλού βαθμού αλλοιώσεις CIN επηρεάζουν κυρίως γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας [57]. Οι σύγχρονες στρατηγικές θεραπείας στοχεύουν στην εξάλειψη των μη φυσιολογικών προκαρκινικών κυττάρων που έχουν μολυνθεί από τον HPV, ελαχιστοποιώντας τυχόν βλάβες στην ακεραιότητα του τραχήλου της μήτρας. Συνήθεις διαδικασίες για τη θεραπεία CIN αποτελούν η ηλεκτροχειρουργική εκτέλεση αφαίρεσης παθολογικού τμήματος τραχηλικού ιστού [LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure)], η κωνοειδής εκτομή, η ηλεκτροχειρουργική αφαίρεση και η κρυοθεραπεία. Η υστερεκτομή δεν είναι αποδεκτή ως κύρια θεραπευτική προσέγγιση για τις υψηλού βαθμού αλλοιώσεις CIN. Η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται από τον πάροχο και την υποδομή του εργαστηρίου. Λόγω του χαμηλού κόστους υποδομής που απαιτείται, καθώς και της ικανότητάς της

να πραγματοποιείται σε εξωτερικά ιατρεία, η ηλεκτροχειρουργική εκτέλεση αφαίρεσης παθολογικού τμήματος τραχηλικού ιστού (LEEP) αποτελεί μια από τις συχνότερα χρησιμοποιούμενες διαδικασίες. Η κρυοθεραπεία χρησιμοποιείται ευρέως σε πολλές χώρες, δεδομένου ότι είναι αρκετά εύκολη στη χρήση. Ωστόσο, λόγω της έλλειψης δείγματος για ιστοπαθολογική εξέταση, η διάγνωση και η οπτικοποίηση της αλλοίωσης πρέπει να είναι καθορισμένη πριν από τη χρήση της κρυοθεραπείας για να αποφευχθεί η παράλειψη καρκίνων, όπως εκείνων που βρίσκονται βαθιά στον ενδοτραχηλικό σωλήνα ή όπως συμβαίνει στην περίπτωση των αδενικών αλλοιώσεων. Είναι σημαντικό να σημειωθεί πως ενώ όλες αυτές οι διαδικασίες στοχεύουν και είναι πολύ αποτελεσματικές στη θεραπεία των CIN, καμία από αυτές δεν στοχεύει την αιτία αυτών των βλαβών, την επίμονη HPV λοίμωξη. Επιπλέον, όλες έχουν τις ίδιες πιθανότητες να προκαλέσουν πρόωρο τοκετό ή να αποδυναμώσουν την ακεραιότητα του τραχήλου της μήτρας [57].

### ***Καρκίνος κεφαλής-τραχήλου***

Ο στοματοφάρυγγας διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο στην κατάποση, στην ομιλία και στην προστασία του αεραγωγού, καθώς ευρίσκεται στην διχασία των αναπνευστικών και πεπτικών δράσεων. Οι συστάσεις σχετικά με τις τρόπους θεραπείας βασίζονται στα αποτελέσματα επιβίωσης. [61]

Περισσότερα από 400.000 κρούσματα καρκινώματος των στοματοφαρυγγικών πλακωδών κυττάρων (OPSCC) διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο παγκοσμίως και η συχνότητα εμφάνισης αυξάνεται εν μέρει ως αποτέλεσμα του ανθρώπινου ιού θηλώματος. Η OPSCC που σχετίζεται με τον ιό του ανθρώπινου θηλώματος (HPV) επηρεάζει τους νεότερους ασθενείς και συχνά εκδηλώνεται σε υψηλότερο στάδιο. [61]

Οι θεραπευτικές επιλογές, για τον καρκίνο κεφαλής-τραχήλου, εξαρτώνται από το μέγεθος και την εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου, το ιστολογικό στάδιο της

βλάβης, την κατάσταση των επιχώριων λεμφαδένων, την ύπαρξη ή όχι απομακρυσμένων μεταστάσεων, την ανοχή του ασθενή στη θεραπεία και τις επιθυμίες του. Τα διαθέσιμα θεραπευτικά σχήματα περιλαμβάνουν: 59 1) Χειρουργική, 2) Ακτινοθεραπεία, 3) Χημειοθεραπεία, 4) Συνδυασμό θεραπευτικών σχημάτων, και 5) Προληπτικές στρατηγικές που περιλαμβάνουν αλλαγή του τρόπου ζωής και χημειοπροφύλαξη [61].

Η χειρουργική θεραπεία και/η ακτινοθεραπεία παραμένουν ο χρυσός κανόνας στη θεραπεία του καρκίνου του στόματος ιδίως σε ασθενείς των σταδίων III και IV, ενώ η χημειοθεραπεία προστίθεται για να μειωθεί η πιθανότητα μετάστασης, να ευαισθητοποιήσει τα καρκινικά κύτταρα στην ακτινοβολία ή για εκείνους τους ασθενείς που έχουν αποδεδειγμένα απομακρυσμένη μετάσταση. Ανεξάρτητα από το είδος της χρησιμοποιούμενης θεραπείας, ο σημαντικότερος παράγοντας που επηρεάζει τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της είναι το στάδιο της νόσου κατά το χρόνο της αναγνώρισης [61].

Η θεραπεία ασθενών με καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων (SCC) του στοματοφάρυγγα παραμένει αμφιλεγόμενη. Καμία τυχαίοποιημένη δοκιμή δεν έχει αντιμετωπίσει επαρκώς το ερώτημα κατά πόσο η χειρουργική επέμβαση (S), η ακτινοθεραπεία (RT) ή η συνδυασμένη θεραπεία είναι πιο αποτελεσματική.

ο στοματοφάρυγγας αποτελείται από την αμυγδαλική περιοχή (στύλοι και πτερύγια), τη βάση της γλώσσας, τη μαλακή υπερώα και τα οπίσθια και πλευρικά τοιχώματα στοματοφάρυγγα. Το καρκίνωμα που προέρχεται από αυτές τις περιοχές είναι συνήθως πλακώδες και σχετίζεται έντονα με το κάπνισμα και, αν μη τι άλλο, με την κατάποση αλκοόλ. Συχνότερα, το καρκίνωμα επηρεάζει τους ασθενείς από την πέμπτη έως την εβδομηκοστή δεκαετία της ζωής: Η συχνότητα εμφάνισης στους άνδρες είναι δύο έως πέντε φορές μεγαλύτερη από την επίπτωση που παρατηρείται στις γυναίκες. Η διαχείριση ασθενών με πρωτογενές πλακώδες καρκίνωμα (SCC) εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενη. Συχνά δηλώνεται ότι η θερμότητα της ακτινοβολίας (RT) και η χειρουργική επέμβαση (S) είναι εξίσου αποτελεσματικές για τη θεραπεία ασθενών με ασθένεια σε πρώιμο στάδιο, ενώ ένας συνδυασμός των δύο μεθόδων είναι η πρότυπη μέριμνα για ασθενείς με προχωρημένη νόσο, με το

τεκμήριο ότι δύο ριζικές θεραπείες είναι πιο αποτελεσματικές από μία. Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα επικυρωμένα, τα οποία αντιμετωπίζουν επαρκώς το ζήτημα της μόνης θεραπείας έναντι της συνδυασμένης θεραπευτικής αγωγής. Η τυχαίοποιημένη δοκιμή διεξήχθη από την Ογκολογική Ομάδα Ακτινοθεραπείας στην Αμερική. Ο έλεγχος και η επιβίωση του όγκου αποτελούν τις συνήθεις μετρήσεις της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Για τους ασθενείς με SCC του στοματοφάρυγγα, ο τοπικός έλεγχος (πρωτογενής θέση) είναι ιδιαίτερα σημαντικός. Εάν ο τελικός τοπικός έλεγχος δεν επιτευχθεί, τότε ο ασθενής πιθανώς θα υποφέρει έως τον επερχόμενο θάνατο, με πόνο, αιμορραγία, λοίμωξη, δυσάρεστη οσμή, αδυναμία χειρισμού εκκρίσεων, ασφυξία. Για το λόγο αυτό, αν μπορεί να αποδειχθεί σαφώς ότι η S, RT ή η συνδυασμένη μεταχείριση είναι η ανώτερη τοπική θεραπεία, τότε το εύρημα θα είναι σημαντικής σημασίας. Εκτός από τον έλεγχο και την επιβίωση του όγκου, οι πάστες για ασθενείς με κακοήγη νόσο κρίνεται από τις επιπλοκές, τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα που προκαλούν. Η επιλογή μεταξύ S και RT δεν είναι ασήμαντη, επειδή και οι δυο θεραπείες παράγουν διαφορετικές τοξικότητες και λειτουργικά αποτελέσματα. 62

Οι επιλογές για την αντιμετώπιση του καρκινώματος πλακώδους κυττάρου στο στάδιο της πρώιμης φάσης (OPSCC) περιλαμβάνουν χειρουργική και ακτινοθεραπεία ως μοναδική θεραπευτική μέθοδο. Αναδρομικές αναφορές δεδομένων σχετικά με τον τοπικό έλεγχο και τα ποσοστά επιβίωσης στην αρχική φάση του OPSCC έχουν δείξει ισοδύναμη αποτελεσματικότητα, αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμες τυχαίοποιημένες δοκιμές για επιβεβαίωση αυτών των αποτελεσμάτων. Δεδομένων των υποθετικών συγκρίσιμων ογκολογικών αποτελεσμάτων και στις δύο ομάδες, τα ποσοστά επιπλοκών και τα λειτουργικά αποτελέσματα που συνδέονται με κάθε μορφή διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο κατά τη λήψη αποφάσεων θεραπείας. Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται κατά προτίμηση σε πολλά κέντρα, επειδή λίγες μελέτες έχουν αναφέρει υψηλότερα ποσοστά επιπλοκών σε χειρουργικούς ασθενείς. Ωστόσο, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες οφείλονται κυρίως στις παραδοσιακές επεμβατικές ανοικτές χειρουργικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται για την πρόσβαση στο

στοματοφάρυγγα. Προκειμένου να ελαττωθεί η νοσηρότητα αυτών των τεχνικών, αναπτύχθηκαν σταδιακά οι οριζόντιες χειρουργικές προσεγγίσεις (TOS). Περιλαμβάνουν τη διασωματική μικροχειρουργική λέιζερ (TLM), τη διασωματική ρομποτική χειρουργική επέμβαση (TORS) και τις συμβατικές τεχνικές της τρανς. Η μετα-ανάλυση που συγκρίνει αυτές τις νέες προσεγγίσεις με την ακτινοθεραπεία έδειξε ισοδύναμη αποτελεσματικότητα όσον αφορά τα ογκολογικά αποτελέσματα.

Επιπλέον, μελέτες που αναφέρουν λειτουργικά αποτελέσματα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TOS για OPSCC δεν παρουσίασαν σημαντική μακροχρόνια λειτουργική βλάβη μετά τη θεραπεία. Με βάση τις προαναφερθείσες δηλώσεις, είναι πρακτική να αντιμετωπίζουμε την πρόωπη φάση της OPSCC ως εξής: κάθε φορά που φαίνεται ότι μια μονή θεραπεία μπορεί να γίνει εφικτή (T1-2 και N0-1), υποστηρίζουμε την εκτομή TOS του πρωτεύοντος όγκου που σχετίζεται με την επιλεκτική εκτομή του λαιμού, . Το πλεονέκτημα αυτής της προσέγγισης βασίζεται στη δυνατότητα διαστρωμάτωσης του κινδύνου εξέλιξης της νόσου με βάση τα παθολογικά χαρακτηριστικά του όγκου. Ανάλογα με τα αποτελέσματα, μπορεί να επιλεγεί θεραπεία επικουρικής ακτινοβολίας ή χημειοαγγειοθεραπεία για ασθενείς υψηλού κινδύνου. Για τους όγκους χωρίς δυσμενείς ιδιότητες, δεν χορηγείται καμία θεραπεία με ανοσοενισχυτικό[63].

Αυτή η προσέγγιση επιτρέπει επίσης την πρόληψη των πιθανών επιπλοκών που οφείλονται στην ακτινοβολία, διατηρώντας παράλληλα την ακτινοθεραπεία ως επιλογή για οποιεσδήποτε δεύτερες κύριες αλλοιώσεις όποτε χρειάζεται. Η οριστική ακτινοθεραπεία γενικά προορίζεται για επιλεγμένους ασθενείς με συγκεκριμένη ανατομική θέση που σχετίζεται με κακή λειτουργική έκβαση μετά από χειρουργική επέμβαση, όπως ο όγκος της μαλακής υπερώας ή για τους ασθενείς με σοβαρές συννοσηρότητες που δεν επιτρέπουν χειρουργική θεραπεία. [63]

## ***Καρκίνος του πρωκτού και του πέους***

Ο ιός HPV σχετίζεται περίπου με το 88% των 27.000 ετήσιων περιπτώσεων καρκίνου του πρωκτού (το 60% αφορά στις γυναίκες). Οι θεραπείες που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του καρκίνου του πρωκτού είναι συνήθως αφαιρετικές, χρησιμοποιώντας ηλεκτροδιαθερμία ή εκτομή με λέιζερ. Η εκτομή χρησιμοποιείται αποκλειστικά στις υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες του πρωκτού [Anal Intraepithelial Neoplasia (AIN)], όπου μπορεί να υπάρξει μικροεπεμβατική νόσος ή καρκίνος. Υπήρξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα από κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιούν τοπικές θεραπείες για τις υψηλού βαθμού AIN, όπως για παράδειγμα 5-φλουορουρακιλη, ιμικουϊμόδη και κιδοφοβίρη [57].

## ***Γεννητικά κονδυλώματα***

Η θεραπεία των γεννητικών κονδυλωμάτων καθορίζεται από την προτίμηση του ασθενή, καθώς και την εμπειρία του γιατρού. Παράγοντες που επηρεάζουν την επιλογή της θεραπευτικής προσέγγισης περιλαμβάνουν το μέγεθος, τον αριθμό, την ανατομική θέση, τη μορφολογία των κονδυλωμάτων, την προτίμηση του ασθενή, την ευκολία, τις ανεπιθύμητες ενέργειες και την εμπειρία του παρόχου. Επιπλοκές εμφανίζονται σπάνια και αυτό συμβαίνει όταν η θεραπεία δεν χορηγείται σωστά. Οι θεραπείες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως αυτές που εφαρμόζονται από τον γιατρό ή αυτές που εφαρμόζονται από τον ασθενή. Οι εφαρμοζόμενες από τον γιατρό θεραπείες περιλαμβάνουν κρυοπηξία με υγρό άζωτο, τριχλωροξικό οξύ ή χειρουργική εκτομή. Οι θεραπείες που μπορούν να εφαρμοστούν από τον ασθενή περιλαμβάνουν ποδοφυλλοτοξίνη και κρέμα ιμικουϊμόδης. Η ποδοφυλλοτοξίνη χρησιμοποιείται είτε ως διάλυμα 0,5% είτε ως κρέμα. Είναι εύκολο και ασφαλές στη χρήση του. Εφαρμόζεται τοπικά στα κονδυλώματα και μπορεί να εμφανιστεί ερεθισμός του δέρματος της περιοχής.

Συνολικά, ποσοστό 50% περίπου ανταποκρίνεται στη θεραπεία και οι υποτροπές μετά τη θεραπεία είναι συχνές (περίπου 50-60%). Η θεραπεία με κρέμα ιμικουϊμόδης συνήθως γίνεται μετά από την αποτυχία της ποδοφυλοτοξίνης. Έχει ποσοστό επιτυχίας 50-75% και το ποσοστό υποτροπών είναι μικρότερο από αυτό των άλλων τοπικών θεραπειών. [57][58].

## **2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **2.1 Σκοπός της εργασίας**

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι, η ανίχνευση και καταγραφή υποτύπων του ιού HPV, σε επιθηλιακά κύτταρα της στοματοφαρυγγικής περιοχής, Ελλήνων εθελοντών με φυσιολογικό στοματικό βλεννογόνο, τα οποία συλλέχθηκαν μέσω στοματικού εκπλύματος.

### **2.2 Υλικό και μέθοδος**

Συλλέχθηκαν δείγματα στοματοφαρυγγικού εκπλύματος από οδοντίατρο, τα οποία εμπεριείχαν επιθηλιακά κύτταρα από εθελοντές στην ευρύτερη περιοχή της Αθήνας, ενώ είχε προηγηθεί στοματολογικός έλεγχος από οδοντίατρο σε κάθε έναν από αυτούς για να επιβεβαιωθεί ότι ο στοματικός βλεννογόνος τους είναι φυσιολογικός. Στη μελέτη έλαβαν μέρος 58 εθελοντές, εκ των οποίων οι 33 ήταν γυναίκες και οι 25 άνδρες. Το δείγμα ανήκει στην ηλικιακή ομάδα 30-55 ετών. Όλοι οι εθελοντές είναι Έλληνες. Από τους 58 εθελοντές οι 28 δήλωσαν καπνιστές, ενώ οι υπόλοιποι 30 μη καπνιστές. Από τους 28 καπνιστές οι 12 ήταν γυναίκες και οι 16 άνδρες. Όλοι οι παραπάνω υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης, καθώς προηγουμένως ενημερώθηκαν εκτενώς για την διαδικασία λήψης όπως και την ασφάλεια του απορρήτου τους από τον οδοντίατρο. Οι εθελοντές αποταυτοποιήθηκαν και ανωνυμοποιήθηκαν. Κάθε εθελοντής συναίνεσε υπογράφοντας το έντυπο συγκατάθεσης της μελέτης. Τα στοιχεία των εθελοντών αποταυτοποιήθηκαν, καθώς κάθε εθελοντής λάμβανε αύξοντα



αριθμό, βάσει διεθνών κανονισμών περί ανθρωπίνων δικαιωμάτων και ιατρικού απορρήτου. Τέλος, κάθε εθελοντής έλαβε γνώση του αποτελέσματος της εξέτασης προσωπικά με σφραγισμένο φάκελο από τον οδοντίατρο που συνέλεξε το δείγμα.

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση όλων των δειγμάτων είναι :

- (1) *απομόνωση του DNA του HPV από τα ληφθέντα επιθηλιακά κύτταρα του δείγματος με την χρήση ειδικών κολώνων (DNA extraction with Tissue Columns)*
- (2) *πολλαπλασιασμός των γονιδίων με PCR. Κατά την διαδικασία αυτή πραγματοποιούνται δύο διαφορετικές αντιδράσεις, η MY και η 125 (HPV Array test), όπου ενισχύονται, εφόσον υπάρχουν, πολλοί και διαφορετικοί υπότυποι του ιού*
- (3) *υβριδισμός με μικροσυστοιχίες ( DNA microarrays): Μετά την PCR ακολουθεί υβριδισμός, όπου οι απομονωμένες αλληλουχίες DNA του ιού σχηματίζουν ζεύγη με τις συμπληρωματικές τους αλληλουχίες που βρίσκονται καθηλωμένες πάνω στο πλακίδιο της μικροσυστοιχίας. Με αυτόν τον τρόπο γίνεται η ταυτοποίηση του υποτύπου (ή περισσότερων από έναν) του HPV που υπάρχει στο κάθε δείγμα. Εάν στο δείγμα δεν υπάρχει DNA του ιού δεν γίνεται υβριδισμός. Με τον υβριδισμό θα μπορούν να ανιχνευτούν οι εξής υπότυποι του ιού: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 70, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 90 και 91. Οι παραπάνω υπότυποι υπάρχουν σε διπλό αντίγραφο μέσα σε κάθε μικροσυστοιχία.*

## 2.3 Απομόνωση DNA

Για τη διαδικασία εξαγωγής DNA χρησιμοποιήθηκαν τα εξής:

- DNA Extraction kit : PureLink® Genomic DNA mini kit
  - Πρωτεΐνάση K
  - Λυτικό διάλυμα (Lysis Binding)
  - Digestion buffer
  - Διάλυμα έκπλυσης 1, 2 (Wash buffers)
  - Elution buffer (Διάλυμα τελικής έκπλυσης)
  - Nucleospin Tissue columns
  - Nucleospin collection tubes (σωλήνες περισυλλογής)
- Απόλυτος αιθανόλη EtOH ( Merck, 96-100%, Γερμανία)
- Απεσταγμένο και αποστειρωμένο H<sub>2</sub>O, ελεύθερο νουκλεασών και πυρετογόνων
- Μικροφυγόκεντρος (Sorvall/Mc 12V, DU PONT, Γαλλία)
- Επωαστήρας σωληναρίων (Techne DRI-BLOCK DB.3, Αγγλία)
- Συσκευή Vortex (Vibrofix VF1 Electronic και IKA-VIBRAX-VXR, IKA-Labortechnik, Γερμανία)
- Πιπέτες ακριβείας 0,1 – 20  $\mu$ L, 0,5-10 $\mu$ L, 10-100 $\mu$ L, 50-200 $\mu$ L και 100 - 1000  $\mu$ L (Gilson, Γαλλία)
- Αναλώσιμα στόμια μικροπιπετών 10 $\mu$ L, 100 $\mu$ L, 200 $\mu$ L και 1000 $\mu$ L Saarstedt, Γερμανία
- Σωληνάρια 1,5 ml και 2,0mL (Microtube Eppendorf, Γερμανία)
- Falcons
- Silky soft gloves (vinyl examination gloves)
- Scope (στοματικό διάλυμα για λήψη επιθηλιακών κυττάρων)

Γενωμικό DNA λήφθηκε από το στοματικό βλενογόνο, με ειδικό στοματικό διάλυμα, υψηλής περιεκτικότητας σε αλκοόλη (Scope Procter&Gamble).

Η αρχή μεθόδου απομόνωσης DNA, στηρίζεται στην ειδική σύσταση των μεμβρανών (silica membrane technology) των στηλών. Οι στήλες αυτές, με την χρήση ειδικών ρυθμιστικών διαλυμάτων για έκπλυση και ρύθμιση του pH, κατάλληλων συγκεντρώσεων αλάτων και διαδοχικών φυγοκεντρήσεων, κατακρατούν από το κυτταρικό εκχύλισμα μόνο το DNA, το οποίο προσροφάται μέσω ενός έντονου σταδίου φυγοκέντρωσης πάνω στη μεμβράνη, ενώ οι πρωτεΐνες και άλλες προσμίξεις διαπερνούν τη στήλη. Το DNA που απομονώνεται με αυτόν τον τρόπο, εκλούεται σε ελαφρώς αλκαλικό διάλυμα (elution buffer) ή νερό, και είναι έτοιμο για αντιδράσεις PCR ή άλλες ενζυματικές διαδικασίες. Μετά την απομόνωση και έως τη χρησιμοποίησή του, το DNA φυλάσσεται στους -20 °C.

Για την απομόνωση του DNA χρησιμοποιήθηκε το PureLink® Genomic DNA mini kit

### ***Προετοιμασία διαλύματος λύσης***

- ✓ Β) Ενεργοποίηση του heatblock στους 55 βαθμούς κελσίου, και vortex στο falcon
- ✓ Γ) Φυγοκέντρωση και έπειτα απόχυση του υγρού σε μεγαλύτερο falcon
- ✓ Δ) Προσθήκη 180μ L Digestion Buffer και 20μ L Proteinase K
- ✓ Ε) Τοποθετώ το falcon στο heatblock στους 55 βαθμούς κελσίου για 1 ώρα και έπειτα στο vortex
- ✓ Ζ) Προσθέτω 20μ L RNase A και το τοποθετώ στο vortex
- ✓ Η) Στη συνέχεια προσθέτω 200μ L Lysis Binding Buffer και ξανά vortex
- ✓ Θ) Προσθέτω 200μ L Ethanol (96-100%) και vortex
- ✓ Ι) Τοποθετώ το δείγμα στο Spin column στα 10.000g ή 12.000 rpm για 1 λεπτό
- ✓ Απομακρύνω το collection tube και τοποθετώ νέο Collection tube

- ✓ Προσθέτω 500 μ L Wash Buffer 1
- ✓ Ξανατοποθετώ το δείγμα στο Spin Column στα 10.000g για ένα λεπτό και έπειτα βάζω νέο Collection Tube
- ✓ Ξεπλένω με το Wash Buffer 2 προσθέτω 500μ L
- ✓ Τοποθετώ στο Spin Column για 3 λεπτά 10.000 g και βάζω Eppendorf κάτω από το Column
- ✓ Ξεπλένω με Elution Buffer 2 φορές από 75 μ L
- ✓ Incubation για 1' IRT
- ✓ Kai Spinning στα 10.000g για ένα λεπτό.

## 2.4 PCR

Η PCR είναι ένας απλός τρόπος πολλαπλασιασμού συγκεκριμένων τμημάτων του αρχικού γενετικού υλικού, έτσι ώστε να είναι εφικτή η περαιτέρω μελέτη του με διάφορες μεθόδους, όπως η αλληλούχηση, η πέψη με περιοριστικές ενδονουκλεάσες, η ηλεκτροφόρηση κ.ά. Η ταχύτητα, η ειδικότητα, η μεγάλη ευαισθησία και το χαμηλό της κόστος την έχουν κάνει μια από τις συχνότερα χρησιμοποιούμενες μεθόδους σε ερευνητικό και διαγνωστικό επίπεδο. Η αντίδραση εκτελείται σε τρία επαναλαμβανόμενα στάδια: (α) αποδιάταξη του γενετικού υλικού, (β) υβριδισμός των εκκινητών στη συμπληρωματική τους αλληλουχία του DNA και (γ) επιμήκυνση της νεοσυντιθέμενης αλυσίδας DNA. Μέχρι σήμερα έχουν ανακαλυφθεί πολυάριθμες παραλλαγές της PCR.

Για τη διαδικασία της PCR χρησιμοποιήθηκαν τα εξής:

- Real Time PCR Light Cyclor 480 Roche, Γερμανία
- Primer film 3650u digital ICE technology, Γερμανία
- MgCl<sub>2</sub>

- 96X0,2ml plate(Kisker GbR, Germany)
- Optically transparent sealing films for Real Time PCR thermal seal RT excel scietifec
- LCD arrays chip DRAK 1LCD- Array kit HPV 3.5 Chipron GmbH, Γερμανία
- Platemax axyseal sealing film PCR-SP, Γερμανία

### 2.4.1 Παρασκευή μίγματος PCR

Αρχικά αποστειρώνεται ο χώρος που θα εκτελεστεί η διαδικασία κατά την οποία θα ανακατευτούν τα αντιδραστήρια (εκκινητές, πολυμεράση, νερό, μαγνήσιο), με υπεριώδη ακτινοβολία (UV, 254nm). Έπειτα αποστειρώνονται οι πιπέττες, τα tips, και τα υπόλοιπα σκεύη που θα χρησιμοποιηθούν κατά την αναλυτική διαδικασία με υγρή αποστείρωση. Όλα τα αντιδραστήρια βρίσκονταν στην κατάψυξη. Το πρωτόκολλο διεξαγωγής των PCR αντιδράσεων έγιναν σύμφωνα με τις οδηγίες της κατασκευάστριας εταιρίας (HotStarTaq Plus Master Mix Kit – QIAGEN).

Προτεινόμενο πρωτόκολλο κατασκευάστριας εταιρίας για ένα δείγμα  
συνυπολογισμένου και του τυφλού

✓ *Αντίδραση ΜΥ*

|                  |           |
|------------------|-----------|
| Αντιδραστήρια    | 1 (Blank) |
| Master Mix       | 12,5 μL   |
| MY Primer Mix    | 1,0 μL    |
| H <sub>2</sub> O | 4μL       |
| Συνολικός Όγκος  | 20,0 μL   |

1) *Αντίδραση 125*

|                  |           |
|------------------|-----------|
| Αντιδραστήρια    | 1 (Blank) |
| Master Mix       | 12,5 µL   |
| 125 Primer Mix   | 2,0 µL    |
| H <sub>2</sub> O | 5,5 µL    |
| Συνολικός Όγκος  | 20,0 µL   |

## 2.5 Υβριδισμός σε μικροσυστοιχίες

Ένας κοινός τρόπος για να ερευνηθεί η αλληλουχία των PCR προϊόντων είναι ο υβριδισμός με έναν ή περισσότερους ολιγονουκλεοτιδικούς ανιχνευτές. Τα προϊόντα της PCR ειδικού τύπου μπορούν να επιβεβαιωθούν με αντίστοιχους ειδικού τύπου ανιχνευτές. Για να αυξήσουμε την παραγωγή μιας διαγνωστικής δοκιμασίας, υβριδισμοί με ολιγονουκλεοτιδικούς ανιχνευτές μπορεί να διεκπεραιωθούν σε στερεά μικροπλακίδια (microarray chips).

Η τυποποίηση του ιού HPV έγινε με τη χρήση του εμπορικού κιτ ( LCD Array, HPV CHIPRON, Germany), το οποίο επιτρέπει την ανίχνευση μονής ή/και συνυπάρχουσας πολλαπλής λοίμωξης από 35 διαφορετικούς τύπους του ιού HPV και συγκεκριμένα των 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 68, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 85 και 89. Ο υβριδισμός του ενισχυμένου προϊόντος της PCR με 91 ακινητοποιημένους ειδικούς DNA ανιχνευτές πραγματοποιήθηκε σε χαμηλής πυκνότητας σωληνάριο μικροσυστοιχίας (microarray tube) σύμφωνα με τις οδηγίες της κατασκευάστριας εταιρείας. Τα υβριδοποιημένα προϊόντα PCR οπτικοποιήθηκαν με τον κατάλληλο συνοδό εξοπλισμό και εξάχθηκε αποτέλεσμα σχετικό με την ύπαρξη ή όχι κάποιου HPV τύπου.

### 3.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 3.1 Χαρακτηριστικά δείγματος

Στη μελέτη έλαβαν μέρος 58 εθελοντές, εκ των οποίων οι 33 ήταν γυναίκες και οι 25 άνδρες (πίνακας 1). Το δείγμα ανήκει στην ηλικιακή ομάδα 30-55 ετών. Όλοι οι εθελοντές είναι Έλληνες. Από τους 58 εθελοντές οι 28 δήλωσαν καπνιστές, ενώ οι υπόλοιποι 30 μη καπνιστές (πίνακας 2). Από τους 28 καπνιστές οι 12 ήταν γυναίκες και οι 16 άνδρες (πίνακας 3).

| Φύλλο    | n  | %    |
|----------|----|------|
| Γυναίκες | 33 | 56,9 |
| Άνδρες   | 25 | 43,1 |
| Σύνολο   | 58 | 100  |

Πίνακας 1. Συχνότητα ανίχνευσης ανδρών και γυναικών στο δείγμα

| Κάπνισμα     | n  | %     |
|--------------|----|-------|
| Καπνιστές    | 28 | 48,27 |
| Μη καπνιστές | 30 | 51,72 |

Πίνακας 2. Συχνότητα ανίχνευσης καπνιστών, μη καπνιστών στο δείγμα

| Κάπνισμα     | Γυναίκες    | Άνδρες      |
|--------------|-------------|-------------|
| Καπνιστές    | 12 (42,85%) | 16 (57,14%) |
| Μη καπνιστές | 21 (57,15%) | 19 (42,86%) |
| Σύνολο       | 33          | 25          |

Πίνακας 3. Συχνότητα ανίχνευσης καπνιστών ανάλογα με το φύλλο

### 3.2 Αποτελέσματα εξέτασης δειγμάτων ως προς την ύπαρξη HPV

Εξετάστηκαν δείγματα στοματοφαρυγγικού επιχρίσματος για την ύπαρξη ιών των ανθρωπίνων θηλωμάτων με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης και ακολούθησε ταυτοποίηση με μικροσυστοιχίες. Το δείγμα ελέγχθηκε δυο φορές για κάθε τύπο. Στις παρακάτω εικόνες, φαίνονται τα θετικά αποτελέσματα, μετά την ανάλυση των δειγμάτων. Με κόκκινο χρώμα κωδικοποιούνται οι υπότυποι υψηλού κινδύνου, με κίτρινο ενδιαμέσου και με πράσινο οι χαμηλού κινδύνου. Ο υψηλός, χαμηλός κίνδυνος αναφέρεται στην ογκογονική ικανότητα των αντίστοιχων γονοτύπων για ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και άλλων μορφών καρκίνου που σχετίζονται με τον HPV, με βάση τη μέχρι σήμερα βιβλιογραφία.

| ID | Identity    | Value | 10,000 | 20,000 | 30,000 | 40,000 | 50,000 | 60,000 |
|----|-------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1  | Hyb-Control | 31026 |        |        |        |        |        |        |
| 2  | Type 06     | 1598  |        |        |        |        |        |        |
| 3  | Type 11     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 4  | Type 16     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 5  | Type 18     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 6  | Type 31     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 7  | Type 33     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 8  | Type 35     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 9  | Type 39     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 10 | Type 42     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 11 | Type 44     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 12 | Type 45     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 13 | Type 51     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 14 | Type 52     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 15 | Type 53     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 16 | Type 54     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 17 | Type 56     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 18 | Type 58     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 19 | Type 59     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 20 | Type 61     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 21 | Type 62     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 22 | Type 66     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 23 | Type 67     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 24 | Type 68     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 25 | Type 70     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 26 | Type 72     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 27 | Type 73     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 28 | Type 81     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 29 | Type 82     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 30 | Type 83     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 31 | Type 84     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 32 | Type 90     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 33 | Type 91     | 0     |        |        |        |        |        |        |

Εικόνα 2: Απεικόνιση των αποτελεσμάτων της εξέτασης του στοματικοφαρυγγικού επιχρίσματος των εθελοντών, με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης και ακολούθως ταυτοποίηση με μικροσυστοιχίες. Το δείγμα ελέγχθηκε δυο φορές για κάθε τύπο.



| ID | Identity    | Value | 10,000 | 20,000 | 30,000 | 40,000 | 50,000 | 60,000 |  |
|----|-------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--|
| 1  | Hyb-Control | 59134 | [Bar]  |        |        |        |        |        |  |
| 2  | Type 06     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 3  | Type 11     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 4  | Type 16     | 42695 | [Bar]  |        |        |        |        |        |  |
| 5  | Type 18     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 6  | Type 31     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 7  | Type 33     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 8  | Type 35     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 9  | Type 39     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 10 | Type 42     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 11 | Type 44     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 12 | Type 45     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 13 | Type 51     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 14 | Type 52     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 15 | Type 53     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 16 | Type 54     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 17 | Type 56     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 18 | Type 58     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 19 | Type 59     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 20 | Type 61     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 21 | Type 62     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 22 | Type 66     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 23 | Type 67     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 24 | Type 68     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 25 | Type 70     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 26 | Type 72     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 27 | Type 73     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 28 | Type 81     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 29 | Type 82     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 30 | Type 83     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 31 | Type 84     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 32 | Type 90     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 33 | Type 91     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |

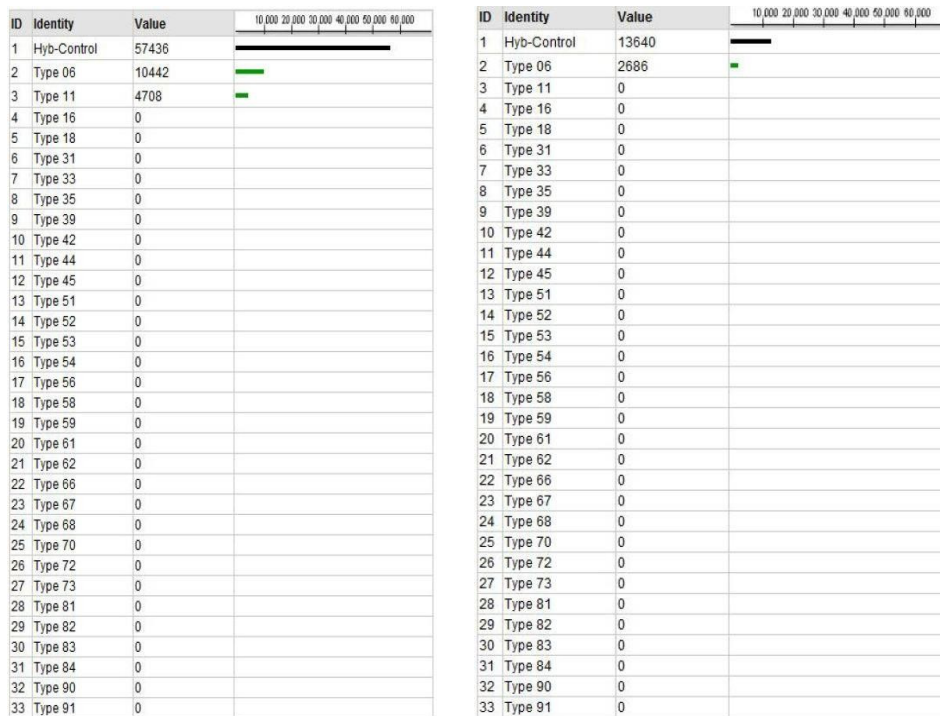
| ID | Identity    | Value | 10,000 | 20,000 | 30,000 | 40,000 | 50,000 | 60,000 |  |
|----|-------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--|
| 1  | Hyb-Control | 59501 | [Bar]  |        |        |        |        |        |  |
| 2  | Type 06     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 3  | Type 11     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 4  | Type 16     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 5  | Type 18     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 6  | Type 31     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 7  | Type 33     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 8  | Type 35     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 9  | Type 39     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 10 | Type 42     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 11 | Type 44     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 12 | Type 45     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 13 | Type 51     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 14 | Type 52     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 15 | Type 53     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 16 | Type 54     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 17 | Type 56     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 18 | Type 58     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 19 | Type 59     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 20 | Type 61     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 21 | Type 62     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 22 | Type 66     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 23 | Type 67     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 24 | Type 68     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 25 | Type 70     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 26 | Type 72     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 27 | Type 73     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 28 | Type 81     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 29 | Type 82     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 30 | Type 83     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 31 | Type 84     | 7055  | [Bar]  |        |        |        |        |        |  |
| 32 | Type 90     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 33 | Type 91     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |

Εικόνα 3: Απεικόνιση των αποτελέσμάτων της εξέτασης του στοματικοφαρυγγικού επιχρίσματος των εθελοντών, με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης και ακολούθως ταυτοποίηση με μικροσυστοιχίες. Το δείγμα ελέγχθηκε δυο φορές για κάθε τύπο.

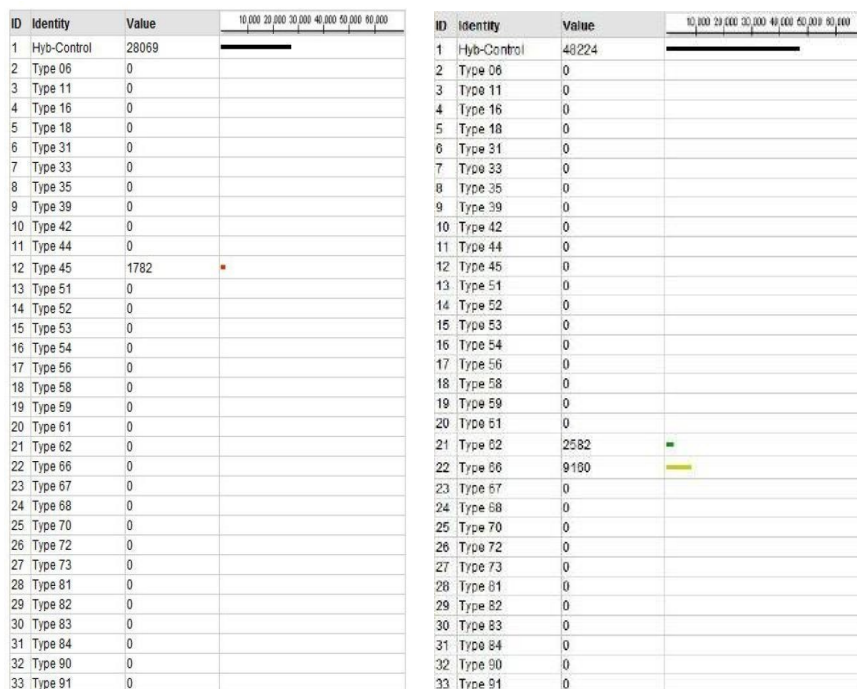
| ID | Identity    | Value | 10,000 | 20,000 | 30,000 | 40,000 | 50,000 | 60,000 |  |
|----|-------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--|
| 1  | Hyb-Control | 57893 | [Bar]  |        |        |        |        |        |  |
| 2  | Type 06     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 3  | Type 11     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 4  | Type 16     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 5  | Type 18     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 6  | Type 31     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 7  | Type 33     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 8  | Type 35     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 9  | Type 39     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 10 | Type 42     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 11 | Type 44     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 12 | Type 45     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 13 | Type 51     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 14 | Type 52     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 15 | Type 53     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 16 | Type 54     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 17 | Type 56     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 18 | Type 58     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 19 | Type 59     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 20 | Type 61     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 21 | Type 62     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 22 | Type 66     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 23 | Type 67     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 24 | Type 68     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 25 | Type 70     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 26 | Type 72     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 27 | Type 73     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 28 | Type 81     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 29 | Type 82     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 30 | Type 83     | 44240 | [Bar]  |        |        |        |        |        |  |
| 31 | Type 84     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 32 | Type 90     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 33 | Type 91     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |

| ID | Identity    | Value | 10,000 | 20,000 | 30,000 | 40,000 | 50,000 | 60,000 |  |
|----|-------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--|
| 1  | Hyb-Control | 54121 | [Bar]  |        |        |        |        |        |  |
| 2  | Type 06     | 2132  | [Bar]  |        |        |        |        |        |  |
| 3  | Type 11     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 4  | Type 16     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 5  | Type 18     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 6  | Type 31     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 7  | Type 33     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 8  | Type 35     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 9  | Type 39     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 10 | Type 42     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 11 | Type 44     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 12 | Type 45     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 13 | Type 51     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 14 | Type 52     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 15 | Type 53     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 16 | Type 54     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 17 | Type 56     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 18 | Type 58     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 19 | Type 59     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 20 | Type 61     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 21 | Type 62     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 22 | Type 66     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 23 | Type 67     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 24 | Type 68     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 25 | Type 70     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 26 | Type 72     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 27 | Type 73     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 28 | Type 81     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 29 | Type 82     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 30 | Type 83     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 31 | Type 84     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 32 | Type 90     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |
| 33 | Type 91     | 0     |        |        |        |        |        |        |  |

Εικόνα 4: Απεικόνιση των αποτελέσμάτων της εξέτασης του στοματικοφαρυγγικού επιχρίσματος των εθελοντών, με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης και ακολούθως ταυτοποίηση με μικροσυστοιχίες. Το δείγμα ελέγχθηκε δυο φορές για κάθε τύπο.

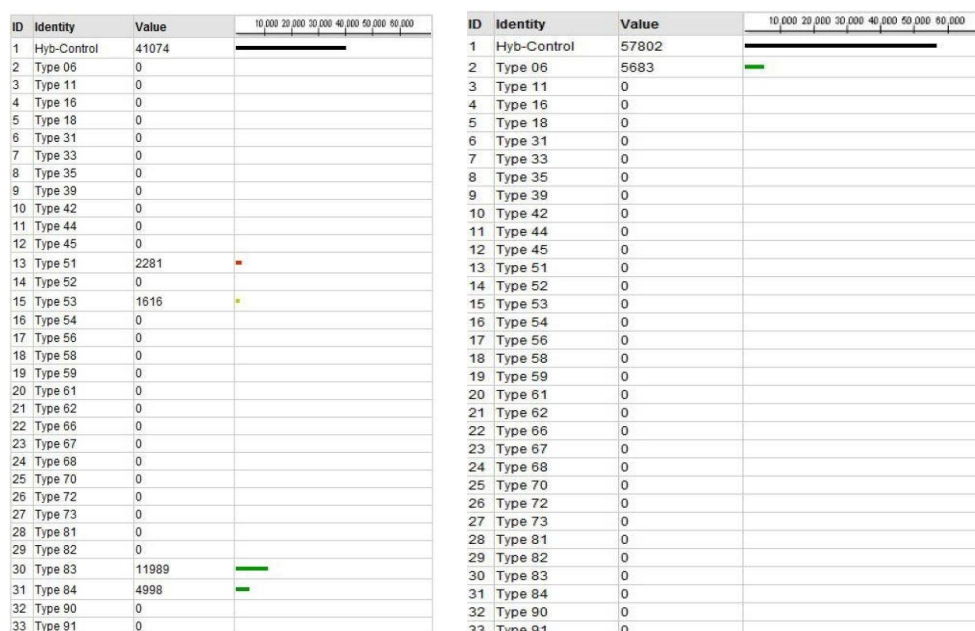


Εικόνα 5: Απεικόνιση των αποτελέσματος της εξέτασης του στοματικοφαρυγγικού επιχρίσματος των εθελοντών, με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης και ακολούθως ταυτοποίηση με μικροσυστοιχίες. Το δείγμα ελέγχθηκε δυο φορές για κάθε τύπο.

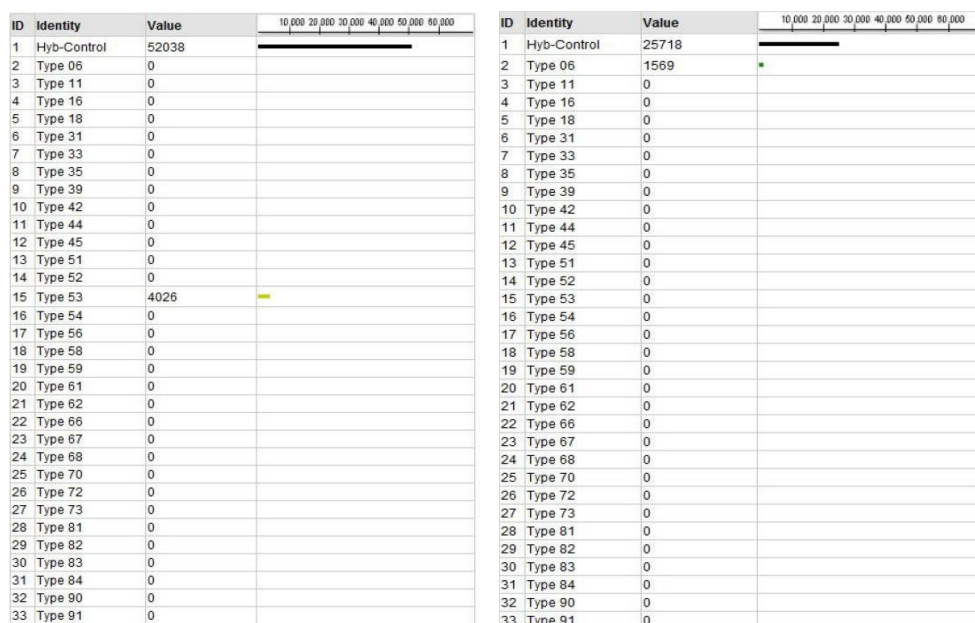


Εικόνα 6: Απεικόνιση των αποτελέσματος της εξέτασης του στοματικοφαρυγγικού επιχρίσματος των εθελοντών, με τη μέθοδο της

αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης και ακολούθως ταυτοποίηση με μικροσυστοιχίες. Το δείγμα ελέγχθηκε δυο φορές για κάθε τύπο.



Εικόνα 7: Απεικόνιση των αποτελέσματος της εξέτασης του στοματικοφαρυγγικού επιχρίσματος των εθελοντών, με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης και ακολούθως ταυτοποίηση με μικροσυστοιχίες. Το δείγμα ελέγχθηκε δυο φορές για κάθε τύπο.

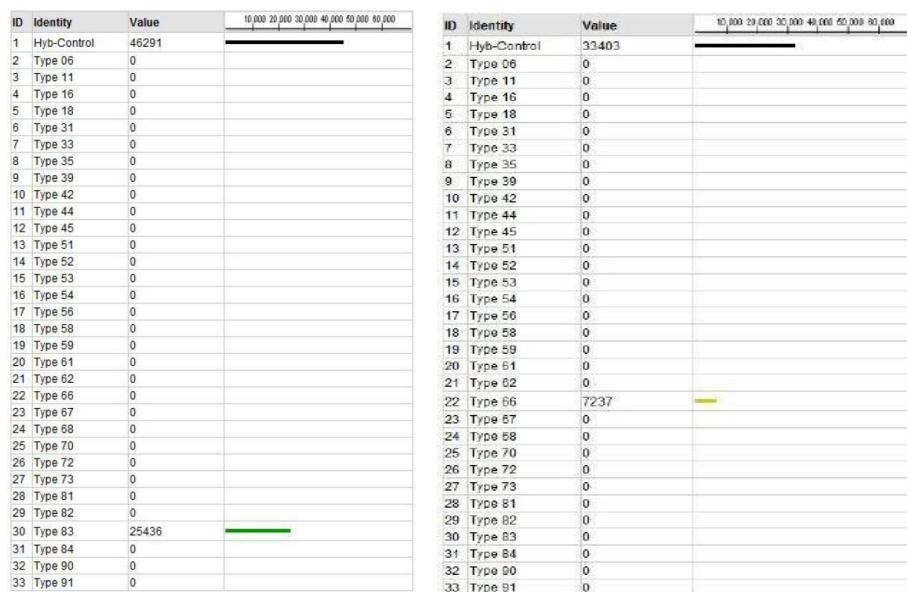


Εικόνα 8: Απεικόνιση των αποτελέσματος της εξέτασης του στοματικοφαρυγγικού επιχρίσματος των εθελοντών, με τη μέθοδο της

αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης και ακολούθως ταυτοποίηση με μικροσυστοιχίες. Το δείγμα ελέγχθηκε δυο φορές για κάθε τύπο.



Εικόνα 9: Απεικόνιση των αποτελέσματος της εξέτασης του στοματικοφαρυγγικού επιχρίσματος των εθελοντών, με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης και ακολούθως ταυτοποίηση με μικροσυστοιχίες. Το δείγμα ελέγχθηκε δυο φορές για κάθε τύπο.



Εικόνα 10: Απεικόνιση των αποτελέσματος της εξέτασης του στοματικοφαρυγγικού επιχρίσματος των εθελοντών, με τη μέθοδο της

αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης και ακολούθως ταυτοποίηση με μικροσυστοιχίες. Το δείγμα ελέγχθηκε δυο φορές για κάθε τύπο.

| ID | Identity    | Value | 10,000 | 20,000 | 30,000 | 40,000 | 50,000 | 60,000 |
|----|-------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1  | Hyb-Control | 52952 |        |        |        |        |        |        |
| 2  | Type 06     | 3050  |        |        |        |        |        |        |
| 3  | Type 11     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 4  | Type 16     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 5  | Type 18     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 6  | Type 31     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 7  | Type 33     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 8  | Type 35     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 9  | Type 39     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 10 | Type 42     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 11 | Type 44     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 12 | Type 45     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 13 | Type 51     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 14 | Type 52     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 15 | Type 53     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 16 | Type 54     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 17 | Type 56     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 18 | Type 58     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 19 | Type 59     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 20 | Type 61     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 21 | Type 62     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 22 | Type 66     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 23 | Type 67     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 24 | Type 68     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 25 | Type 70     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 26 | Type 72     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 27 | Type 73     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 28 | Type 81     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 29 | Type 82     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 30 | Type 83     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 31 | Type 84     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 32 | Type 90     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 33 | Type 91     | 0     |        |        |        |        |        |        |

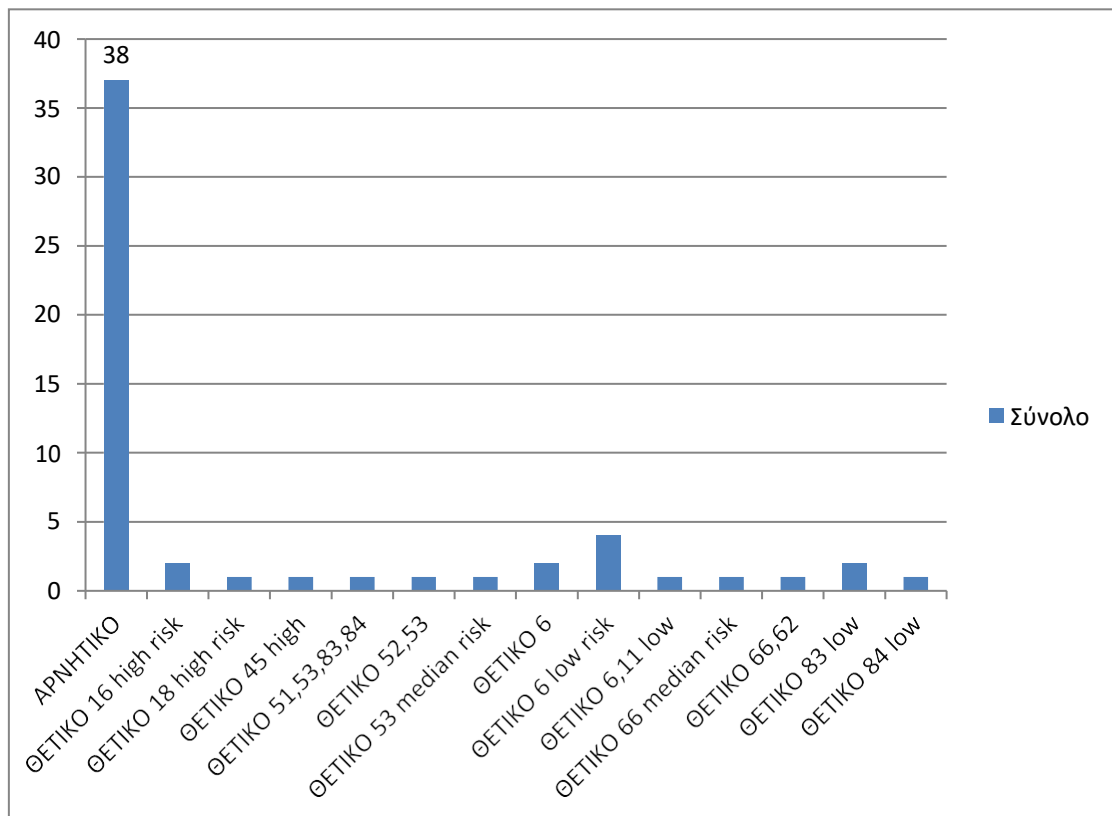
  

| ID | Identity    | Value | 10,000 | 20,000 | 30,000 | 40,000 | 50,000 | 60,000 |
|----|-------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1  | Hyb-Control | 33403 |        |        |        |        |        |        |
| 2  | Type 06     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 3  | Type 11     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 4  | Type 16     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 5  | Type 18     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 6  | Type 31     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 7  | Type 33     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 8  | Type 35     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 9  | Type 39     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 10 | Type 42     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 11 | Type 44     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 12 | Type 45     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 13 | Type 51     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 14 | Type 52     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 15 | Type 53     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 16 | Type 54     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 17 | Type 56     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 18 | Type 58     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 19 | Type 59     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 20 | Type 61     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 21 | Type 62     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 22 | Type 66     | 7237  |        |        |        |        |        |        |
| 23 | Type 67     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 24 | Type 68     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 25 | Type 70     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 26 | Type 72     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 27 | Type 73     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 28 | Type 81     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 29 | Type 82     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 30 | Type 83     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 31 | Type 84     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 32 | Type 90     | 0     |        |        |        |        |        |        |
| 33 | Type 91     | 0     |        |        |        |        |        |        |

Εικόνα 11: Απεικόνιση των αποτελεσμάτων της εξέτασης του στοματικοφαρυγγικού επιχρίσματος των εθελοντών, με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης και ακολούθως ταυτοποίηση με μικροσυστοιχίες. Το δείγμα ελέγχθηκε δυο φορές για κάθε τύπο.

### 3.3 Ποσοτική ανάλυση αποτελεσμάτων

Από την ποσοτική ανάλυση των αποτελεσμάτων, προέκυψε το ιστόγραμμα που φαίνεται στην εικόνα 4. Στο ιστόγραμμα απεικονίζονται τα εξής: στη μελέτη συμμετείχαν 58 εθελοντές. Παρατηρείται στο διάγραμμα ότι οι 38 από τους 58 ήταν αρνητικοί για HPV, ενώ οι υπόλοιποι 20 θετικοί και έφεραν είτε έναν είτε συνδυασμό υποτύπων. Η πλειοψηφία των θετικών ασθενών στον HPV έφερε τον υπότυπο 6.



Εικόνα 4: Ιστόγραμμα απεικόνισης ευρισκόμενων τύπων HPV, στους εθελοντές

Πιο αναλυτικά, από τους 58 εθελοντές (n=58) οι 20 βρέθηκαν θετικοί σε κάποιο υποτύπο HPV (34,48%) (πίνακας 4). Συνολικά 7 άτομα βρέθηκαν θετικά στον HPV 6, ποσοστό 12,07% επί του συνόλου των εθελοντών. Ακολουθώς, 3 άτομα βρέθηκαν θετικά στον υποτύπο 53 ποσοστό 5,17% επί του συνόλου, 2 άτομα θετικά στον υποτύπο 16 και 2 άτομα θετικά στον υποτύπο 66, ποσοστά 3,45% αντιστοίχως επί του συνόλου. Από 1 εθελοντή είχαμε θετικό στους υποτύπους 11,18,44,45,51,52,62,83 και 84, ποσοστά 1,72% αντιστοίχως επί του συνόλου. Τα ποσοστά ανίχνευσης των υποτύπων HPV στα θετικά δείγματα απεικονίζονται αναλυτικότερα στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 5)

| HPV           | n         | %          |
|---------------|-----------|------------|
| Αρνητικοί     | 38        | 65,52      |
| Θετικοί       | 20        | 34,48      |
| <b>Σύνολο</b> | <b>58</b> | <b>100</b> |

Πίνακας 4. Συχνότητα ανίχνευσης του ιού HPV στους εθελοντές

| Τύπος HPV | n | Ποσοστό επί των θετικών δειγμάτων | Ποσοστό επί του συνόλου των δειγμάτων |
|-----------|---|-----------------------------------|---------------------------------------|
| 6         | 7 | 35%                               | 12,07%                                |
| 53        | 3 | 15%                               | 5,17%                                 |
| 16        | 2 | 10%                               | 3,45%                                 |
| 66        | 2 | 10%                               | 3,45%                                 |
| 11        | 1 | 5%                                | 1,72%                                 |
| 18        | 1 | 5%                                | 1,72%                                 |
| 44        | 1 | 5%                                | 1,72%                                 |
| 45        | 1 | 5%                                | 1,72%                                 |
| 51        | 1 | 5%                                | 1,72%                                 |
| 52        | 1 | 5%                                | 1,72%                                 |
| 62        | 1 | 5%                                | 1,72%                                 |
| 83        | 1 | 5%                                | 1,72%                                 |
| 84        | 1 | 5%                                | 1,72%                                 |

Πίνακας 5: Συχνότητα ανίχνευσης των επιμέρους τύπων HPV που ταυτοποιήθηκαν στα δείγματα με φθίνουσα σειρά, ως ποσοστιαία αναλογία επί των θετικών δειγμάτων και ως ποσοστό επί του συνόλου των δειγμάτων

Από τα 20 θετικά δείγματα, τα 4 (20%) ήταν θετικά για πάνω από έναν υπότυπο HPV. Πιο συγκεκριμένα, 1 εθελοντής παρουσίαζε συνλοίμωξη με τους υπότυπους 6 και 11, 1 εθελοντής με τους υπότυπους 52 και 53, 1 εθελοντής με τους υπότυπους 62 και 66 και τέλος 1 εθελοντής με τους υπότυπους 51,52,53,83 και 84. Στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 6), απεικονίζονται αναλυτικά τα ποσοστά ανίχνευσης των πολλαπλών τύπων HPV, στα 4 θετικά δείγματα.

| Τύποι HPV   | N | Ποσοστό επί των θετικών δειγμάτων | Ποσοστό επί του συνόλου των δειγμάτων |
|-------------|---|-----------------------------------|---------------------------------------|
| 6,11        | 1 | 5%                                | 1,72%                                 |
| 52,53       | 1 | 5%                                | 1,72%                                 |
| 62,66       | 1 | 5%                                | 1,72%                                 |
| 51,53,83,84 | 1 | 5%                                | 1,72%                                 |

Πίνακας 6: Συχνότητα ταυτόχρονης ανίχνευσης πολλαπλών τύπων HPV που ταυτοποιήθηκαν στα δείγματα με φθίνουσα σειρά, ως ποσοστιαία αναλογία επί των θετικών δειγμάτων και ως ποσοστό επί του συνόλου των δειγμάτων

Από τους 20 θετικούς εθελοντές, οι 14 ήταν γυναίκες και οι 6 άνδρες. Στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 7) φαίνονται αναλυτικά τα ποσοστά.

| Φύλλο            | n  | Ποσοστό επί των θετικών δειγμάτων | Ποσοστό επί του συνόλου |
|------------------|----|-----------------------------------|-------------------------|
| Γυναίκες θετικές | 14 | 70%                               | 24,13%                  |
| Άνδρες θετικοί   | 6  | 30%                               | 10,34%                  |

Πίνακας 7. Συχνότητα ανίχνευσης ανδρών και γυναικών, ως ποσοστιαία αναλογία επί των θετικών δειγμάτων και ως ποσοστό επί του συνόλου των δειγμάτων.

Από τους 20 θετικούς εθελοντές, οι 9 ήταν καπνιστές (15,52% επί του συνόλου των δειγμάτων) και οι 11 μη καπνιστές (18,97% επί του συνόλου των δειγμάτων). Στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 8) φαίνονται αναλυτικά τα ποσοστά.

| Θετικοί εθελοντές | n  | Ποσοστό επί των θετικών δειγμάτων | Ποσοστό επί του συνόλου των δειγμάτων |
|-------------------|----|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Καπνιστές         | 9  | 45%                               | 15,52%                                |
| Μη καπνιστές      | 11 | 55%                               | 18,97%                                |

Πίνακας 8.: Συχνότητα ανίχνευσης καπνιστών, μη καπνιστών, ως ποσοστιαία αναλογία επί των θετικών δειγμάτων και ως ποσοστό επί του συνόλου των δειγμάτων.

Από τους 20 θετικούς εθελοντές, οι 14 ήταν γυναίκες εκ των οποίων το 57,14% (n=8) καπνίστριες. Θετικοί ήταν 6 άνδρες εκ των οποίων το 16,67% (n=1), ήταν καπνιστής. Συνεπώς, το 40% επί του συνόλου των θετικών δειγμάτων ήταν γυναίκες καπνίστριες και το 5% άντρες καπνιστές. Στο σύνολο των δειγμάτων τι 13,79% ήταν γυναίκες καπνίστριες και το 1,72% άνδρες καπνιστές. Στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 9) φαίνονται αναλυτικά τα ποσοστά.



| <b>Θετικοί<br/>εθελοντές</b>    | <b>n</b> | <b>Ποσοστό επί των θετικών<br/>δειγμάτων</b> | <b>Ποσοστό επί του<br/>συνόλου των<br/>δειγμάτων</b> |
|---------------------------------|----------|--|--|
| <b>Γυναίκες<br/>καπνίστριες</b> | 8        | 40%  | 13,79%   |
| <b>Άνδρες<br/>καπνιστές</b>     | 1        | 5%   | 1,72%  |

Πίνακας 8.: Συχνότητα ανίχνευσης καπνιστών ανάλογα το φύλλο, ως ποσοστιαία αναλογία επί των θετικών δειγμάτων και ως ποσοστό επί του συνόλου των δειγμάτων.

## 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η HPV λοίμωξη έχει συσχετισθεί με πολλών ειδών βλάβες στη στοματοφαρυγγική περιοχή, από κονδυλώματα μέχρι και καρκίνο. Ο φυσιολογικός στοματικός βλεννογόνος μολύνεται με βάση τις αναφορές σε ποσοστά περίπου 10% [93].

Η βιβλιογραφία σχετικά με την φυσική εξέλιξη της νόσου στη στοματική κοιλότητα είναι περιορισμένη συγκρινόμενη με τον μεγάλο όγκο εργασιών, σε ότι αφορά την HPV λοίμωξη στην περιοχή των γεννητικών οργάνων της γυναίκας. [91], [92]

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν 58 Έλληνες εθελοντές, που εμφάνιζαν υγιή στοματικό βλεννογόνο, με σκοπό την ανίχνευση και καταγραφή υποτύπων του ιού HPV, στην στοματοφαρυγγική περιοχή.

### 4.1 Επιπολασμός HPV λοίμωξης σε φυσιολογικό στοματικό βλεννογόνο Ελλήνων

Το δείγμα της μελέτης αποτελέστηκε από 58 συμμετέχοντες. Όλοι οι συμμετέχοντες εμφάνιζαν υγιή στοματικό βλεννογόνο. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων, βρέθηκε ότι το 34,48% (20 άτομα από τα 58), του συγκεκριμένου δείγματος βρέθηκε θετικό στην παρουσία HPV DNA. Το 24,13% των θετικών ήταν γυναίκες και το 10,34% άντρες. Το 57,14% των θετικών γυναικών ήταν καπνίστριες και το 5% των αντρών καπνιστές.

Οι μελέτες, στην Ελλάδα, σχετικά με την λοίμωξη HPV στον στοματοφάρυγγα είναι περιορισμένες [99]. Στην πιο πρόσφατη μελέτη που έλαβε υπ' όψιν όλες τις μελέτες που είχαν διεξαχθεί έως τότε, βρέθηκε ότι, συνολικά, ο επιπολασμός του HPV για ενήλικες ασυμπτωματικούς ασθενείς κυμάνθηκε από 0% έως 56%. [99]

Το εύρος των ποσοστών αυτών, συμφωνεί με το ποσοστό των θετικών για τον HPV ιό, που βρέθηκε στη μελέτη μας (34,48%).

Σε μια από τις πρώτες μελέτες στην Ελλάδα, με 197 εθελοντές που εμφάνιζαν υγιή στοματικό βλεννογόνο, βρέθηκε 9,5% θετικότητα στον HPV. [100] Το ποσοστό αυτό δεν συμφωνεί με το ποσοστό που βρέθηκε στη μελέτη μας. Πιθανότατα, η ασυμφωνία οφείλεται στο μικρότερο δείγμα της μελέτης μας, 58 εθελοντές.

Σε μεταγενέστερη μελέτη, με 16 εθελοντές με υγιή στοματικό βλεννογόνο, δεν ανιχνεύθηκε καθόλου ο HPV στα δείγματα.[101] Η μελέτη αυτή έρχεται σε πλήρη ασυμφωνία με τη μελέτη μας και το συμπέρασμα της δεν είναι αρκετά ασφαλές με τόσο μικρό δείγμα εθελοντών.

Σε μελέτη, με εθελοντές 43 σεξουαλικά ενεργές γυναίκες, βρέθηκε το 11,6% του δείγματος θετικό στον HPV. [102] Το ποσοστό αυτό απέχει από το 34,48% της μελέτης και πιθανώς η διαφορά να έγκειται στο ότι το δείγμα της παραπάνω μελέτης αποτελέσθηκε μόνο από γυναίκες, σε αντίθεση με το δείγμα της μελέτης μας που περιείχε και άνδρες και γυναίκες.

Σε επόμενη μελέτη, με 35 εθελοντές που παρουσίαζαν φυσιολογικό στοματικό βλενογόνο, βρέθηκε θετικότητα στον HPV 40%. [103] Το ποσοστό προσομοιάζει με το ποσοστό της παρούσας μελέτης.

Σε μεταγενέστερη μελέτη, που περιελάμβανε 106 εθελοντές φοιτητές, βρέθηκε θετικότητα στον HPV 5,7%. Το 7,6% των ανδρών και το 4,5% των γυναικών βρέθηκε θετικό. Όλοι εθελοντές ήταν μη καπνιστές. [104] Το ποσοστό θετικότητας στον ιό HPV, απέχει αρκετά, από το ποσοστό της παρούσας μελέτης 34,48%. Επίσης στη παρούσα μελέτη βρέθηκε θετικό το 24,13% των γυναικών, ενώ στην παραπάνω μελέτη μόνο το 4,5% των γυναικών ήταν θετικό. Το ποσοστό των θετικών ανδρών είναι αρκετά κοντά και στις δύο μελέτες, 7,6% στην μελέτη στους φοιτητές και 10,34% στην δική μας. Οι διαφορές στις δυο μελέτες, πιθανώς οφείλονται στο γεγονός ότι στην μελέτη μας συμπεριλαμβάνονταν και καπνιστές, ενώ στην παραπάνω μελέτη όχι. Το κάπνισμα πιθανότατα αποτελεί συμπαραγοντα εξέλιξης της HPV λοίμωξης.

Επίσης, η μελέτη μας, είχε μικρότερο δείγμα εθελοντών (58 εθελοντές) από την παραπάνω μελέτη.

Ορισμένες μελέτες ανέφεραν τον επιπολασμό του HPV ξεχωριστά για άνδρες και γυναίκες [101], [103]. Στις μελέτες αυτές, οι γυναίκες είχαν υψηλότερο επιπολασμό HPV από τους άνδρες [101], [103]. Στην παρούσα μελέτη, οι γυναίκες είχαν υψηλότερο επιπολασμό θετικότητας στον HPV, με ποσοστό 24,13%, έναντι 10,34% των ανδρών. Η μελέτη μας έρχεται σε συμφωνία με τις παραπάνω μελέτες.

#### **4.2 Κατανομή των HPV υποτύπων σε φυσιολογικό στοματικό βλεννογόνο στην Ελλάδα**

Στην παρούσα μελέτη το 12,07% του δείγματος βρέθηκε θετικό στον υπότυπο 6, το 5,17% θετικό στον HPV 53 και το 3,45% θετικό στον υπότυπο HPV 16. Συνολικά, 4 εθελοντές παρουσίασαν συνλοίμωξη από διαφορετικούς τύπους HPV. Πιο συγκεκριμένα, το 1,72% των παρουσίασε συνλοίμωξη από τους υπότυπους HPV 6,11 , το 1,72% συνλοίμωξη από HPV 52,53, το 1,72% συνλοίμωξη από HPV 62,66 και το 1,72% συνλοίμωξη από HPV 51,53,83,84.

Σε μια από τις πρώτες μελέτες στην Ελλάδα, με 197 εθελοντές που εμφάνιζαν υγιή στοματικό βλεννογόνο, το 4,1% του δείγματος βρέθηκε θετικό στον HPV 6 και το 2,4% στον HPV 16. [100] Τα ποσοστά αυτά είναι αρκετά κοντά με τα ποσοστά της μελέτης μας, 5,17% και 3,45% αντίστοιχα.

Σε επόμενη μελέτη, με 35 εθελοντές που παρουσίαζαν φυσιολογικό στοματικό βλεννογόνο, στο 91,66% των θετικών, ο HPV 16 αποτελούσε μονολοίμωξη και στο 8,33% παρατηρήθηκε συνλοίμωξη από τους υπότυπους HPV 16 και HPV 56. [103] Τα ποσοστά αυτά έρχονται σε αντίθεση με τη δική μας μελέτη, ενώ τα δείγματα που χρησιμοποιήθηκαν και στις δυο μελέτες αριθμητικά δεν απείχαν

πολύ. Στην παρούσα μελέτη ο HPV 16, ανιχνεύεται σε ποσοστό 3,45%, ενώ πιο συχνά ανιχνεύεται ο HPV 6 με ποσοστό 5,17%.

Σε μεταγενέστερη μελέτη, που περιελάμβανε 106 εθελοντές φοιτητές, οι συχνότερα ευρισκόμενοι τύποι HPV ήταν ο HPV 53 (5,7% επί του συνόλου των δειγμάτων), εν συνεχεία ο HPV 16 (4,7%) και ο HPV 66 (2,8%). Όλοι εθελοντές ήταν μη καπνιστές. [104]. Στην παρούσα μελέτη ο συχνότερα ευρισκόμενος τύπος είναι ο HPV 6 (12,07%), ακολουθεί ο HPV 53 (5,17%), ο HPV 16 (3,45%) και ο HPV 66 (3,45%). Παρατηρούμε ότι ο HPV 53, ανιχνεύεται και στις δυο μελέτες με σχεδόν ίδιο ποσοστό, στην παρούσα όμως μελέτη επικρατεί η ανίχνευση του HPV 6. Η διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης των υπότυπων HPV, πιθανότατα οφείλεται στο μεγαλύτερο δείγμα εθελοντών της παραπάνω μελέτης και στο γεγονός ότι το δείγμα αφορούσε μη καπνιστές, σε αντίθεση με το δείγμα της παρούσας μελέτης που περιείχε και καπνιστές και μη καπνιστές. Το κάπνισμα αποτελεί σημαντικό παράγοντα εξέλιξης του HPV.

#### **4.3 Επιπολασμός HPV λοίμωξης σε φυσιολογικό στοματικό βλεννογόνο παγκοσμίως**

Τα ανευρισκόμενα ποσοστά θετικότητας στον HPV σε υγιή στοματικό βλεννογόνο παρουσιάζουν μεγάλες αποκλίσεις μεταξύ των διαφόρων μελετών. Η μεγάλη διακύμανση οφείλεται πιθανότατα λόγω των διαφορετικών μεθόδων ανίχνευσης του ιού. Παρολαυτά αν επικεντρωθεί κανείς στις συστηματικές ανασκοπήσεις και στις έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί με πολλούς ασθενείς, τα παρατηρούμενα ποσοστά σπάνια ξεπερνούν το 10%. Ο τύπος HPV που ανιχνεύεται συχνότερα σε παγκόσμιο επίπεδο είναι ο υψηλού κινδύνου HPV 16 [93].

Σε μελέτη μεταξύ 4581 υγιών ατόμων βρέθηκε θετικό, το 4,5% του δείγματος, με το 3,5% να ανήκει στους τύπους υψηλού κινδύνου και πιο συχνά ανιχνεύσιμο

τον HPV 16 [93]. Άλλη μελέτη που βασίστηκε σε 22 μελέτες που συμπεριελάμβαναν 5095 υγιή άτομα, βρέθηκε το 6,9% του δείγματος θετικό στον HPV [94]. Σε μελέτη που συμπεριέλαβε στοιχεία από 39 άλλες μελέτες, με συνολικό δείγμα εθελοντών 2248 άτομα, βρέθηκε 12% θετικότητα στον HPV. Το ποσοστό αυτό θετικότητας, είναι το μεγαλύτερο που έχει βρεθεί σε μελέτη. [95]

Σε μελέτη που διεξήχθη στις ΗΠΑ και συμπεριέλαβε 5579 εθελοντές, βρέθηκε θετικότητα στον HPV 6,9%, με πιο συχνά ανευρισκόμενο υπότυπο τον HPV 16. Η θετικότητα για τους τύπους υψηλού κινδύνου ήταν 3,7% και συγκεκριμένα για τον HPV 16 ήταν 1% [96]. Σε μελέτη που με 1680 εθελοντές, από τις ΗΠΑ, το Μεξικό και το Βραζιλία βρέθηκε 4% θετικότητα στον HPV, επί του δείγματος, με το 3,1% του δείγματος να βρίσκεται θετικό στους τύπους υψηλού κινδύνου. Ο HPV 16 ήταν ο πιο συχνά ευρισκόμενος τύπος, στο 0,6% του δείγματος [97]. Τέλος, σε μελέτη με δείγματα 1000 φοιτητών από πανεπιστήμιο στον Καναδά, βρέθηκε 2,4% θετικότητα στον HPV και ο HPV 16 ανιχνεύθηκε σε ποσοστό 0,2%. [98]

Στην δική μας μελέτη, το ποσοστό θετικότητας στον HPV είναι 34,48% και πρώτος σε σειρά ανίχνευσης είναι ο HPV 6 (12,07%), ο οποίος δεν απαντάται τόσο συχνά στα βιβλιογραφικά δεδομένα στη περιοχή της στοματικής κοιλότητας, εν συνεχεία ανιχνεύθηκε ο HPV 53 (5,17%) και τρίτος στη σειρά ο HPV 16 (3,45%), ο οποίος ανιχνεύεται συχνότερα παγκοσμίως. Τα παραπάνω ποσοστά, απέχουν πολύ από τα ευρισκόμενα ποσοστά παγκοσμίως και αυτό πιθανότατα οφείλεται στο γεγονός ότι το δείγμα μας είναι αρκετά περιορισμένο από άποψη μεγέθους (58 εθελοντές).

#### **4.4 HPV και παράγοντες κινδύνου**

Πολλαπλοί παράγοντες έχουν αναγνωρισθεί ως κινδύνου, για την παρουσία του HPV με σημαντικότερους απ' αυτούς το φύλο, την ηλικία, το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ [45], [47], [67], [90].

Ορισμένες μελέτες ανέφεραν τον επιπολασμό του HPV ξεχωριστά για άνδρες και γυναίκες. Σε δυο μελέτες [111], [112] βρέθηκε ότι το ανδρικό φύλο παρουσιάζει σχεδόν τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης στη στοματική κοιλότητα από τον HPV, συγκριτικά με τις γυναίκες και σε άλλη μελέτη [104], οι άνδρες είχαν 1,7 φορές αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης συγκριτικά με τις γυναίκες. Αντίθετα με τις παραπάνω μελέτες, σε δυο άλλες μελέτες, οι γυναίκες είχαν υψηλότερο επιπολασμό HPV από τους άνδρες [101], [103]. Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι οι γυναίκες παρουσίαζαν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης της HPV λοίμωξης στη στοματική κοιλότητα, συγκριτικά με τους άνδρες. Η μελέτη μας συμφωνεί με τις μελέτες [101], [103].

Όσον αφορά την ηλικία, το ποσοστό ανίχνευσης του HPV φαίνεται να παραμένει σταθερό ή να αυξάνεται όσο γηράσκει ο πληθυσμός. Σε μελέτες παρατηρήθηκαν κυρίως δύο ηλικιακές αιχμές, 30-34 και 60-64 [93], [96], [97]. Το δείγμα της παρούσας μελέτης, ανήκει στην ηλικιακή ομάδα 30-55, δηλαδή βρίσκεται μέσα στην πρώτη ηλικιακή αιχμή 30-34. Το ποσοστό θετικότητας της παρούσας μελέτης είναι αρκετά υψηλό 34,48% και έρχεται σε αντίθεση με τα παγκόσμια ποσοστά θετικότητας που κυμαίνονται περίπου στο 10%. Το δείγμα της μελέτης μας αποτελείται από ενήλικους, με ενεργή σεξουαλική δραστηριότητα, γεγονός που καθιστά μεγάλη την πιθανότητα νόσησης από τον HPV, καθώς αποτελεί σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα. Επιπροσθέτως, γνωρίζουμε ότι όσο αυξάνει η ηλικία, τόσο αποδυναμώνεται το ανοσοποιητικό σύστημα, συνεπώς αυξάνονται οι πιθανότητες το άτομο να νοσήσει από HPV.

Το κάπνισμα, έχει αναδειχθεί ως παράγοντας κινδύνου για την παρουσία του ιού HPV στη στοματική κοιλότητα [45], [90], [93], [96]. Σε μελέτη συσχετίστηκε ο κίνδυνος ανίχνευσης του ιού με τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονται ημερησίως και βρέθηκε ότι όσο αυξάνεται ο αριθμός των ημερήσιων τσιγάρων, τόσο αυξάνεται και ο κίνδυνος [96]. Συγκριμένα, βρέθηκε ότι καπνιστές λιγότερο από 10 τσιγάρων ημερησίως, εμφανίζουν 1,78 μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίζουν τον HPV στη στοματική του κοιλότητα, ενώ για καπνιστές άνω των 10 τσιγάρων ημερησίως, ο κίνδυνος γίνεται από 2,7 έως 3,8 φορές μεγαλύτερος, συγκριτικά με τους μη καπνιστές [96]. Στην παρούσα μελέτη, το ποσοστό των θετικών καπνιστών στον ιό HPV, είναι 15,52%, ενώ μεταξύ

καπνιστών και μη καπνιστών η θετικότητα βρέθηκε σχεδόν ίδια, με τους θετικούς μη καπνιστές να αποτελούν το 18,97%.

Το κάπνισμα και το φύλο αποτελούν παράγοντες κινδύνου για τον HPV. Όπως υποδείξαμε και παραπάνω, σε μελέτες, οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά θετικότητας στον ιό HPV στη στοματική κοιλότητα, απ' ότι οι άνδρες και το κάπνισμα έχει συσχετιστεί με κίνδυνο ανίχνευσης του ιού HPV στη στοματική κοιλότητα. Στην μελέτη μας, βρέθηκε ότι το 13,79% του δείγματος, είναι γυναίκες καπνίστριες, θετικές στον ιό HPV και ως ποσοστό επί των θετικών δειγμάτων αποτελούν το 40%. Οι άνδρες καπνιστές αποτελούν το 1,72% του δείγματος και το 5% επί των θετικών δειγμάτων. Συνεπώς, το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης του ιού HPV στις γυναίκες.



## 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα συμπεράσματα που προέκυψαν από την παρούσα μελέτη είναι τα παρακάτω:

- Το ιικό γονιδίωμα του HPV ανιχνεύεται σε υψηλό ποσοστό στη στοματική κοιλότητα Ελλήνων ενηλίκων.
- Ο HPV προσβάλλει σε μεγαλύτερο ποσοστό γυναίκες στον πληθυσμό Ελλήνων ενηλίκων.
- Ο HPV ανιχνεύεται σε μεγαλύτερο ποσοστό σε Ελληνίδες, γυναίκες καπνίστριες.

## **Βιβλιογραφία**

1. Γεώργιος Κ. Κρεατσάς. «Σύγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική», Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2009, ISBN: 9789603998372
2. Μορτάκης Α. «Γυναίκα και HPV», Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 2007, ISBN: 978-960-372-103-1
3. Patti E Gravitt et al., Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency., *Viruses*. 2017 Sep 21;9(10):267
4. Chia- ching J. Wang et al., Human Papillomavirus (HPV) Infections and the Importance of HPV Vaccination., *Curr Epidemiol Rep*. 2015 Jun; 2(2): 101–109.
6. Kari P Braaten et al., Human Papillomavirus (HPV), HPV-Related Disease, and the HPV Vaccine., *Rev Obstet Gynecol*. 2008 Winter; 1(1): 2–10.
7. Lai Yang Lee et al., Human papillomavirus vaccination: the population impact., *Research* 2017, 6:866
8. Anshuma Bansal et al., Human papillomavirus-associated cancers: A growing global problem., *Int J Appl Basic Med Res*. 2016 Apr-Jun; 6(2): 84–89.
9. Agorastos T. et al., Epidemiology of human papillomavirus infection in Greek asymptomatic women., *Eur J Cancer Prev*, 1995, 4: 159-167
10. Kreider J.W. et al., Morphological transformation in vivo of human uterine cervix with papillomavirus from condylomata acuminata. *Nature*, 1985, 317: 639-641
11. Αναστασίου-Φωτάκη Π., Κλινική έρευνα για την απόδειξη της ανοσοποιητικότητας και της ανεκτικότητας ενός τετραδύναμου HPV (για τους τύπους 6, 11, 16, 18) εμβολίου σε κορίτσια της περιεφηβικής ηλικίας και σε ενήλικες. Διδακτορική Διατριβή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα 2007, 130 σελ.

12. Jorma Paavonen, Human papillomavirus infection and the development of cervical cancer and related genital neoplasias., *International Journal of Infectious Diseases.*, Volume 11, Supplement 2, December 2007, Pages S3-S9
13. Campo S. «Papillomavirus Research: from natural history to vaccines and beyond», Caister Academic Press, England, 2006, ISBN: 1-904455-04-2
14. Castle P. E. et al., Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future., Volume 144, Issue 3pp. 449-468
15. Κατσάμπας Ανδρέας Δ. «Μαθήματα Δερματολογίας και Αφροδισιολογίας», Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2001, ISBN: 960-8122-86-4
16. Καλκάνη-Μπουσιάκου Ε. «Ιολογία», ΕΛΛΗΝ, Αθήνα, 2008, ISBN: 978-960-286-977-2
17. Τσακρής Α. «Ιατρική μικροβιολογία-Μικροβιακές λοιμώξεις: Παθογένεια, ανοσία, εργαστηριακή διάγνωση και θεραπεία», Β' Τόμος, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2010, ISBN: 978-960-489-017-0
18. Κόκκαλης Π., HPV: Ο ιός και η φυσική ιστορία της λοίμωξης. *Ιατρικός κόσμος*, 2012, 11: 64-67
19. Stole M. H., Human papilloma viruses and cervical neoplasia: A model for carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol*, 2000, 19:16-28
20. Alba A. et al., The Human Papillomavirus (HPV) in Human Pathology: Description, Pathogenesis, Oncogenic Role, Epidemiology and Detection Techniques. *The Open Dermatology Journal*, 2009, 3: 90-102
21. Στέλιος Κ. Φωτίου. «Γυναικολογική Ογκολογία», Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2008, ISBN: 978-960-399-775-7
22. Walboomers J.M. et al., Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 1999, 189: 12-19
23. de Sanjose S. et al., Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(7): 453-459

24. Chee Kai Chan et al, Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination—Review of Current Perspectives., *Journal of Oncology*, Volume 2019, Article ID 3257939, 11 pages
25. Canavan T. P. & Doshi N. R., Cervical cancer. *Am Fam Physician*, 2000, 61: 1369–1176
26. Liu P. et al., The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women., 2014, Volume 142, Issue 8pp. 1567-1578
27. MacDonald N. et al., Human papillomavirus vaccine risk and reality. *CMAJ*, 2008, 179(6): 503-505
28. Jill Jin, HPV Infection and Cancer., Jin J. HPV Infection and Cancer. *JAMA*. 2018;319(10):1058
29. Φωκάς Σπ., Φωκάς Στ. & Μαρκάτου Φ. «Κλινική Μικροβιολογία», Β' Τόμος, Παρισιανού, Αθήνα, 2003, ISBN: 960-7085-04-3
30. Παπακωνσταντίνου Χ., Ανασκόπηση της σύγχρονης πραγματικότητας στη διαδικασία πρόληψης του καρκίνου τραχήλου της μήτρας. Διπλωματική Εργασία, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Αθήνα 2012, 137 σελ.
31. Πεκτασίδης Δ. & Δημόπουλος Α. «Γυναικολογική Ογκολογία», Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2001, ISBN: 960-8122-73-0
32. Conway M.J. et al., Tissue-Spanning Redox Gradient-Dependent Assembly of Native Human Papillomavirus Type 16 Virions. *Journal of Virology*, 2009, 83(20): 10515-10526
33. Michael Chukwugoziem Nweke et al., Challenges of Human Papillomavirus Infection and Associated Diseases in Low-Resource Countries., *Arch Pathol Lab Med* (2018) 142 (6): 696–699.
34. Σταματάκη Ν.Π., Επιπολασμός του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Διδακτορική Διατριβή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα 2010, 232 σελ.

35. Michael E. Hagensee, Infection with human papillomavirus: Update on epidemiology, diagnosis, and treatment., *Current Infectious Disease Reports* volume 2, pages18–24, 2000

36. Denny L.A. and Wright T.C., Human papillomavirus testing and screening. *Best practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2005, 19(4): 501-515

37. Τογκαρίδου Ε. , Επιδημιολογική μελέτη σχετικά με τον επιπολασμό του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων και την αποδοχή του εμβολιασμού από τον γυναικείο πληθυσμό στην Ελλάδα. Διδακτορική Διατριβή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκης 2012, 218 σελ.

38. Kruger Kjaer S. et al., High-Risk Human Papillomavirus Is Sexually Transmitted: Evidence from a Follow-Up Study of Virgins Starting Sexually Activity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001, 10: 101-106

39. Erika Langsfeld and Laimonis A. Laimins., Human papillomaviruses: research priorities for the next decade., *Trends Cancer*. 2016 May; 2(5): 234–240.

40. LaCour D.E., Human Papillomavirus in Infants: Transmission, Prevalence, and Persistence. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2012, 25(2): 93-97

41. Medeiros L.R. et al., Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. *Cad Saude Publica*, 2005, 21(4):1006-1015

42. Castellsague X. et al., Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. *BMC Infectious Diseases*, 2009, 9:74

43. Γιαννίμπα Χ. και Κότσικου Ε., Η Θέση και η Στάση της Νοσηλευτικής στις ψυχολογικές επιπτώσεις του ιού HPV στις πάσχουσες γυναίκες. Πτυχιακή Εργασία, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Πάτρας, Πάτρα 2010, 50 σελ

44. Gerd Gross & Stephen K. Tying. «Sexually Transmitted Infections and Sexually Transmitted Diseases», Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, 2011, ISBN: 978-3-642-14662-6

45. Castellsague X. et al., Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Research*, 2002, 89: 191-199
46. Munoz N., Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *Journal of Clinical Virology*, 2000, 19: 1-5
47. Καπράνος Ν, Μαζικός έλεγχος HPV και καρκίνος τραχήλου μήτρας. *Ελευθεροεπαγγελματίας ιατρός*, 2006, 13: 14-18
48. Collins S., Rollanson T.P., Young L.S. and Woodman C.B., Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: A longitudinal study. *European Journal of Cancer*, 2010, 46: 405-411
49. Shannon J. et al., Dietary risk factors for invasive and in-situ cervical carcinomas in Bangkok, Thailand. *Cancer causes and Control*, 2002, 13: 691-699
50. Hernandez B. V. et al., Diet and premalignant lesions of the cervix: evidence of protective role for folate, riboflavin, thiamin, and vitamin B12. *Cancer causes and Control*, 2003, 14: 859-870
51. Ciesielska U. et al., The Role of Human Papillomavirus in the Malignant Transformation of Cervix Epithelial Cells and the Importance of Vaccination Against This Virus. *Adv Clin Exp Med*, 2012, 21(2): 235-244
52. Winer R. et al., Condom use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women. *The New England Journal of Medicine*, 2006, 354(25):2645-2654
53. Christina Karamanidou corresponding author and Kostas Dimopoulos, Greek health professionals' perceptions of the HPV vaccine, state policy recommendations and their own role with regards to communication of relevant health information., *BMC Public Health*. 2016; 16: 467.
54. K S Cuschier et al., Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population., *Journal of Clinical Pathology* 2004;57:68-72.

55. Joura E.A. et al., Vaccines against human papillomavirus infections: protection against cancer, genital warts or both?., VOLUME 22, SUPPLEMENT 5, S125-S127, DECEMBER 01, 2016
56. Παπανικολάου Α., Επιδημιολογία και φυσική ιστορία της HPV λοίμωξης στον τράχηλο της μήτρας από HPV εύρος, επιπτώσεις, πρόληψη. εκδ. Θ. Αγοραστός 2008 , University studio press, Θεσσαλονίκη
57. Peter L. Stern et al., Therapy of Human Papillomavirus-Related Disease., Vaccine. 2012 Nov 20; 30(0 5): F71–F82.
58. Brett Miles et al., Therapeutic options for treatment of human papillomavirus-associated cancers - novel immunologic vaccines: ADXS11–001., Gynecologic Oncology Research and Practice volume 4, Article number: 10 (2017)
59. Σωτηρίου Ε., Απάλλα Ζ. & Σωτηριάδης Δ., Φωτοδυναμική Θεραπεία: Βασικές αρχές λειτουργίας και ανασκόπηση των θεραπευτικών ενδείξεων. Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας 2007, 18(1): 7-19
60. Michalas S.P., The Pap test: George N. Papanicolaou (1883-1962) A screening test for the prevention of cancer of uterine cervix. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2000, 90: 135-138
61. James Howard et al., Minimally invasive surgery versus radiotherapy/chemoradiotherapy for small-volume primary oropharyngeal carcinoma., Cochrane Database Syst Rev, 2016 Dec 11;12(12)
62. Alison A. Et al., Targeting Persistent Human Papillomavirus Infection., Viruses. 2017 Aug; 9(8): 229.
63. Yan Monnier , Christian Simon, Surgery Versus Radiotherapy for Early Oropharyngeal Tumors: a Never-Ending Debate., Curr Treat Options Oncol. 2015 Sep;16(9):42
64. Steben M, Duarte-Franco E., Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology., Gynecol Oncol. 2007

65. Milde-Langosch K, et al., Association of human papillomavirus infection with carcinoma of the cervix uteri and its precursor lesions: theoretical and practical implications, *Virchows Arch* (2000) 437:227–233
66. de Sanjose S, et al., Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study., *Lancet Oncol.* 2010
67. Bekkers R, et al., Epidemiological and clinical aspects of human papillomavirus detection in the prevention of cervical cancer., *Volume14, Issue2March/April 2004 pp 95-105*
68. Trottier H, et al., The epidemiology of genital human papillomavirus infection., *Vaccine.* 2006, 30;24 Suppl 1:S1-15
69. Eluf-Neto J, et al., Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil., *Br J Cancer.* 1994 Jan;69(1):114-9.
70. Chaouki N, et al., HPV and cofactors for invasive cervical cancer in Morocco: a multicentre case-control study., *BMC Cancer.* 2017 Jun 20;17(1):435
71. Chichareon S, et al., Risk Factors for Cervical Cancer in Thailand: a Case-Control Study, *J Natl Cancer Inst.* 1998 Jan 7;90(1):50-7.
72. Ngelangel C, et al., Causes of cervical cancer in the Philippines: a case-control study., *J Natl Cancer Inst.* 1998 Jan 7;90(1):43
73. (Rolon P, et al., HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION AND INVASIVE CERVICAL CANCER IN PARAGUAY., *Int. J. Cancer:* 85, 486–491 (2000)
74. Herrero R, et al., HPV DNA Testing in Cervical Cancer Screening., *JAMA.* 2000;283(1):87-93.
75. Clifford G, et al., Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis., *Lancet* 2005; 366: 991–98



76. de Sanjose S, et al., Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis., *Lancet Infect Dis.* 2007 Jul;7(7):453-9.
77. Munoz N, et al., Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective., *Int J Cancer.* 2004 Aug 20;111(2):278-85.
78. Munoz N, et al., Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer., *N Engl J Med.* 2003 Feb 6;348(6):518-27.
79. Dunne E, et al., Prevalence of HPV infection among females in the United States., *JAMA.* 2007 Feb 28;297(8):813-9.
80. Ursu R, et al., HPV prevalence and type distribution in women with or without cervical lesions in the Northeast region of Romania., *Virology.* 2011 Dec 22;518:558
81. Ucakar V, et al., Pre-vaccination seroprevalence of 15 human papillomavirus (HPV) types among women in the population-based Slovenian cervical screening program., *Vaccine.* 2013 Oct;31(43):4935-4939.
82. Agorastos T, et al., Prevalence and distribution of high-risk human papillomavirus in Greece., *Eur J Cancer Prev.* 2009 Nov;18(6):504-9
83. Stamataki P, et al., Prevalence of HPV infection among Greek women attending a gynecological outpatient clinic., *BMC Infectious Diseases* volume 10, 2010, Article number: 27
84. Kroupis C, et al., Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Athens, Greece., *Epidemiol Infect.* 2007 Aug; 135(6): 943–950.
85. Panotopoulou E, et al., Prevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, 18, 31, and 33 in a cohort of Greek women., *Journal of Medical Virology* , 2007, 79(12):1898-905

86. Lambropoulos et al., Incidence of human papillomavirus 6, 11, 16, 18 and 33 in normal oral mucosa of a Greek population., Volume105, Issue4, AUGUST 1997, Pages 294-297
87. Bouda et al., "High risk" HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but not in normal oral mucosa., *Mod Pathol.* 2000 Jun;13(6):644-53.
88. Eliana Marcia Wendland et al., Prevalence of HPV infection among sexually active adolescents and young adults in Brazil: The POP-Brazil Study., 2020, The POP-Brazil Study. *Sci Rep* 10, 4920
89. Camile S. Et al, Oral Cancer and Oral Potentially Malignant Disorders., *International Journal of Dentistry*, vol. 2014, Article ID 853479, 6 pages
90. S. Papanakou et al., Epidemiology, etiology and prevention of oral cancer., *Archives of Hellenic Medicine* 2013, 30(5):535–545
91. Fairley, C.K., Chen, S., Ugoni, A., Tabrizi, S. N., Forbes, A. and Garland, S.M., .Human papillomavirus infection and its relationship to recent and distant sexualpartners. *Obstetrics and gynecology* 1994, 84(5), pp. 755-759.
92. Forslund, O. et al., Population-based type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in middle-aged Swedish women. *Journal of medical virology* 1999, 66(4), pp. 535-541
93. Kreimer AR et al., Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review., *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Feb;14(2):467-75.
94. Isayeva T. et al., Human Papillomavirus in Non-Oropharyngeal Head and Neck Cancers: A Systematic Literature Review., *Head Neck Pathol.* 2012 Jul; 6(Suppl 1): 104–120.
95. Syrjanen S et al., Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review., *Oral Dis.* 2011 Apr;17 Suppl 1:58-72

96. Gillison ML et al., Prevalence of oral HPV infection in the United States., JAMA. 2012 Feb 15;307(7):693-703
97. Kreimer AR et al., Oral human papillomavirus in healthy individuals: a systematic review of the literature., Sexually Transmitted Diseases, 01 Jun 2010, 37(6):386-391
98. Pickard RK et al., The prevalence and incidence of oral human papillomavirus infection among young men and women, aged 18-30 years., Sex Transm Dis. 2012 Jul;39(7):559-66
99. Tsikis S et al., HPV infection by anatomical site among Greek men and women: A systematic review., Eur J Cancer Prev. 2016 Nov; 25(6): 558–571.
100. Lambropoulos AF et al., Incidence of human papillomaviruss 6, 11, 16, 18 and 33 in normal oral mucosa of a Greek population., Eur J Oral Set 1997: 105: 294-297
101. Bouda M et al., "High risk" HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but not in normal oral mucosa., Mod Pathol. 2000 Jun;13(6):644-53.
102. Adamopoulou M et al., Prevalence of human papillomavirus in saliva and cervix of sexually active women., Gynecologic Oncology 2013 ;129(2):395-400
103. Blioumi E et al., Detection and typing of human papillomaviruses (HPV) in malignant, dysplastic, nondysplastic and normal oral epithelium by nested polymerase chain reaction, immunohistochemistry and transitional electron microscopy in patients of northern Greece., Oral Oncol. 2014 Sep;50(9):840-7
104. Φόρα Ελένη, Διερεύνηση της συχνότητας ανίχνευσης και αποδρομής του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων σε κλινικά υγιή στοματικό βλεννογόνο νεαρών Ελλήνων ενηλίκων, 2015
105. Σκλαβούνου Α., Παθολογία του στόματος., Εκδόσεις Βήτα, 2018,σελ. 78-79
106. James WD et al, Diseases of The Skin. 2011, pp 520-524

107. Nam, K., 2018. Colposcopy at a turning point, *Obstetrics and Gynecology Science*, 61 (1), pp. 1-6.
108. Ιατράκης, Γ., 2013. Γυναικολογική Ογκολογία. Εκδόσεις Δεσμός, Αθήνα. Σελ. 106-110
109. Rintala M, Grenman S, Puranen M, et al. Natural history of oral papillomavirus infections in spouses: a prospective Finnish HPV Family Study. *J Clin Virol.* 2006;35:89–94.
110. Syrjanen S, Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer., *Journal of Clinical Virology* 32S (2005) S59–S66
111. D' Souza G. et al., Differences in oral sexual behaviors by gender, age, and race explain observed differences in prevalence of oral human papillomavirus infection., *PLoS One.* 2014 Jan, 24;9(1):e86023
112. Rosen BJ et al., Prevalence and correlates of oral human papillomavirus infection among healthy males and females in Lima, Peru., *Sex Transm Infect.* 2016 Mar; 92(2): 149–154.

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

**Εισαγωγή:** Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων, γνωστός διεθνώς με τα αρχικά HPV, αποτελεί μια μεγάλη κατηγορία με πολλούς τύπους. Ο ιός προσβάλλει τα πολύστιβα πλακώδη κύτταρα των επιθηλίων, του δέρματος, της πρωκτογεννητικής περιοχής και της αναπνευστικής οδού. Η HPV λοίμωξη μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση κλινικών ή υποκλινικών αλλοιώσεων, στην νοσούσα περιοχή. Το στοματικό θήλωμα αντιπροσωπεύει την πιο συχνή καλοήγη βλάβη στο στη στοματική κοιλότητα. Το ποσοστό ανίχνευσης HPV DNA στις βλάβες του στοματικού βλεννογόνου, ανέρχεται περίπου στο 50%.

**Σκοπός:** Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι, η ανίχνευση και καταγραφή υποτύπων του ιού HPV, σε επιθηλιακά κύτταρα της στοματοφαρυγγικής Ελλήνων με κλινικά φυσιολογικό στοματικό βλεννογόνο.

**Υλικό και μέθοδος:** Συλλέχθηκαν δείγματα στοματοφαρυγγικού εκπλύματος, από 58 εθελοντές στην ευρύτερη περιοχή της Αθήνας. Οι παραπάνω υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης, καθώς ενημερώθηκαν εκτενώς για την διαδικασία λήψης καθώς και για την ασφάλεια του απόρρητου τους. Η λήψη όλων των δειγμάτων έγινε με γαργαρισμό για 30 δευτερόλεπτα, με 10ml του στοματικού διαλύματος Scope (Procter & Gamble) και συλλέχθηκαν σε αποστειρωμένα δοχεία (falcons). Εν συνεχεία, απομονώθηκε το DNA από τα εκπλύματα και επεξεργάστηκε με το μέθοδο PCR, προκειμένου να ταυτοποιηθούν οι ανιχνευόμενοι HPV τύποι.

**Αποτελέσματα:** Από την ποσοτική ανάλυση των αποτελεσμάτων, βρέθηκε ότι το 34,48% (20 άτομα από τα 58), του συγκεκριμένου δείγματος ήταν θετικό στην παρουσία HPV DNA. Το 24,13% των θετικών ήταν γυναίκες και το 10,34% άντρες. Το 40% των θετικών γυναικών ήταν καπνίστριες και το 5% των αντρών καπνιστές. Το 12,07% του δείγματος βρέθηκε θετικό στον υπότυπο 6, το 5,17% θετικό στον HPV 53 και το 3,45% θετικό στον υπότυπο HPV 16. Συνολικά, 4 εθελοντές παρουσίασαν συνλοίμωξη από διαφορετικούς τύπους HPV. Πιο συγκεκριμένα, το 1,72% των παρουσίασε συνλοίμωξη από τους υπότυπους HPV

6,11 , το 1,72% συνλοίμωξη από HPV 52,53, το 1,72% συνλοίμωξη από HPV 62,66 και το 1,72% συνλοίμωξη από HPV 51,53,83,84.

**Συμπεράσματα:** Το ιικό γονιδίωμα του HPV ανιχνεύεται σε υψηλό ποσοστό στη στοματική κοιλότητα Ελλήνων. Ο HPV προσβάλλει σε μεγαλύτερο ποσοστό γυναίκες απ' ότι άνδρες και ανιχνεύεται πιο συχνά σε γυναίκες καπνίστριες.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Human papilloma viruses, known internationally by the initials HPV, represents a large group of types. The virus infects multilayered squamous cells of the epithelium, skin, proctogenital area and airway. HPV infection can lead to clinical or subclinical lesions in the affected area. Oral papilloma represents the most common benign lesion in the oral cavity. The rate of HPV DNA detection in oral mucosal lesions is approximately 50%.

**Aim:** The aim of the present study is the detection and recording of subtypes of HPV virus in oropharyngeal epithelial cells of Greek volunteers with clinically normal oral mucosa.

**Materials and methods:** Samples of oral and pharyngeal lavage were collected from 58 volunteers in the greater Athens area. The above signed a consent form, as they were informed in detail about the download process as well as about the security of their privacy. All samples were taken by gargling for 30 seconds with 10 ml of Scope (Procter & Gamble) oral solution and collected in sterile containers (falcons). DNA was then isolated from the washes and treated by PCR to identify the HPV types detected.

**Results:** Analysis of the laboratory results, showed that 34.48% (20 people out of 58) of the sample were positive for the presence of HPV DNA. 24.13% of the positive samples were women and 10.34% men. 40% of positive women were smokers whereas 5% of men were smokers. 12.07% of the sample was found positive for subtype 6, 5.17% positive for HPV 53, and 3.45% positive for subtype HPV 16. In total, 4 volunteers were infected with different HPV types. More specifically, 1.72% were infected with HPV subtype 6.11, 1.72% with HPV 52.53, 1.72 with HPV 62.66 and 1.72% with HPV 51,53,83,84.

**Conclusions:** The viral genome of HPV is detected in a high percentage in the oral cavity of Greeks. HPV affects more women than men and is more commonly found in women smokers.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ**



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΤΟ ΠΑΡΟΝ ΕΝΤΥΠΟ ΕΧΕΙ ΔΗΜΙΟΥΡΓΗΘΕΙ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΦΟΡΜΑΣ ΕΝΥΠΟΓΡΑΦΗΣ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΟΥ ΠΑΓΚΟΣΜΙΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΥΓΕΙΑΣ WHO- [HTTP://WWW.WHO.INT/RPC/RESEARCH\\_ETHICS](http://www.who.int/rpc/research_ethics)

**Έντυπο ενυπόγραφης συγκατάθεσης εθελοντή/ασθενή**

---

**Αυτή η ενυπόγραφη συγκατάθεση ασθενούς απευθύνεται σε άτομα ελληνικής καταγωγής που κατανοούν την ελληνική γλώσσα.**

**Ο τίτλος της μελέτης αυτής είναι**

**‘Ανίχνευση και γονοτύπηση του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων σε στοματοφαρυγγικό έκπλυμα εθελοντών’**

**Κύριος ερευνητής: Νικόλαός Δρακούλης, επ. καθηγητής Κλινικής Φαρμακολογίας Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.**

**Αυτό το έντυπο βεβαίωσης ενημερότητας έχει δύο μέρη :**

- Φύλλο Πληροφοριών ( για την ανταλλαγή πληροφοριών σχετικά με την έρευνα μαζί σας )**
- Πιστοποιητικό της συναίνεσης ( για υπογραφές , αν συμφωνείτε να πάρετε μέρος )**



## **ΜΕΡΟΣ Ι: ΦΥΛΛΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Είμαστε μία ομάδα επιστημόνων που σε συνεργασία με νοσοκομειακές κλινικές (πανεπιστημιακές και μη) και ιδιωτικά ιατρεία ασχολούμαστε με βασική και κλινική έρευνα. Σας καλούμε να συμμετέχετε σε αυτή τη μελέτη με σκοπό να ανιχνεύσουμε την τυχόν ύπαρξη του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων στο στοματοφαρυγγικό σας έκπλυμα.

Αν δεν καταλαβαίνετε κάτι από τα παρακάτω παρακαλώ ρωτήστε κάθε λεπτομέρεια τον ιατρό που σας έδωσε το έντυπο αυτό για υπογραφή.

Επιπλέον ζητείται η ενυπόγραφη άδεια σας, ώστε να αποθηκευτούν ολόκληρα τα δείγματα σας ή υπόλοιπα των δειγμάτων σας από αυτή τη μελέτη, για πιθανή ερευνητική χρήση τους στο μέλλον.

Μερικοί άνθρωποι διστάζουν να παραχωρήσουν τα δείγματά τους για ερευνητική χρήση, καθώς φοβούνται ότι αυτό μπορεί να επηρεάσει τους ίδιους. Σας διαβεβαιώνουμε ότι το δείγμα σας θα ανωνυμοποιηθεί και καμία συσχέτιση δε θα μπορεί να υπάρξει με την ταυτότητά σας. Με αυτόν τον τρόπο συμμετέχετε και βοηθάτε, στην εξέλιξη της επιστήμης, όπως άλλοι πριν από μας βοήθησαν και έχουμε σήμερα τα διαθέσιμα μέσα για θεραπείες πολλών νοσημάτων. Η μοναδική πηγή πληροφοριών είναι από τα βιολογικό υλικό των ατόμων εκείνων που εμφανίζουν κάποιο πρόβλημα υγείας προσωρινό ή μη. Αυτό θα μας δώσει την δυνατότητα να μελετήσουμε στοιχεία όπως οι πρωτεΐνες και τα γονίδια για να βγουν συμπεράσματα που ενδεχόμενα να μην είναι χρήσιμα για σας άμεσα όμως να δώσουν πληροφορίες μετά από καιρό και αφού υπάρξει μεγάλος αριθμός δειγμάτων.

Τα δείγματά σας θα ανωνυμοποιηθούν και τα στοιχεία που θα συνοδεύουν το δείγμα σας πριν και μετά την αποθήκευση δε θα έχουν καμία σχέση με τα στοιχεία της ταυτότητός σας. Θα περιλαμβάνουν μόνο πληροφορίες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για ερευνητικές εργασίες ώστε να βρεθούν θεραπείες και δεδομένα που θα βοηθήσουν στην καλύτερη αντιμετώπιση της εκάστοτε νόσου

## **Είδος ερευνητικής παρέμβασης**

Αν συμφωνήσετε να συμμετέχετε στη μελέτη, θα ληφθεί από εσάς στοματοφαρυγγικό έκπλυμα (μη παρεμβατική μελέτη. Το δείγμα αυτό θα μεταφερθεί στο Ερευνητικό εργαστήριο Κλινικής Φαρμακολογίας και Φαρμακογονιδιωματικής του Τμήματος Φαρμακευτικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, ώστε διενεργηθούν οι απαιτούμενες αναλύσεις για την διεξαγωγή της έρευνας. Οι παραπάνω διαδικασίες ενδέχεται να μην δώσουν πληροφορίες άμεσες για την προσωπική σας ιατρική φροντίδα, αλλά θα συμβάλλουν γενικότερα στην ανάπτυξη της ιατρικής έρευνας.

## **Εθελοντική συμμετοχή**

Η συμμετοχή σας στη μελέτη είναι απολύτως εθελοντική. Είτε αποφασίσετε να συμμετέχετε στη μελέτη είτε όχι, δε θα αλλάξει απολύτως τίποτα στην κλινική σας παρακολούθηση και θεραπεία. Έχετε το δικαίωμα να αρνηθείτε να χρησιμοποιηθούν τα δείγματα σας χωρίς απώλεια των ιατρικών παροχών που είχατε μέχρι τώρα. Αν συμφωνήσετε να συμμετέχετε, πρέπει να γνωρίζετε ότι δεν μπορείτε να κάνετε άρση της συγκατάθεσής σας μετά την ανωνυμοποίηση καθώς δε θα μπορεί με κανένα τρόπο να βρεθεί το δείγμα σας καθώς θα έχει αποκοπεί ολοκληρωτικά από τα στοιχεία σας.

## **B. Περιγραφή της διαδικασίας**

### **1.Λήψη των δειγμάτων**

Η λήψη δείγματος γίνεται από τους ιατρούς της μελέτης. Θα ληφθεί από εσάς σε μία εφάπαξ συνάντηση στοματοφαρυγγικό έκπλυμα.

### **2.Ανωνυμοποίηση**

Τα δείγματά σας θα ανωνυμοποιηθούν με ειδικά υπολογιστικά προγράμματα και τα στοιχεία που θα συνοδεύουν το δείγμα σας πριν και μετά την αποθήκευση δε θα έχουν καμία σχέση με τα στοιχεία της ταυτότητός σας

### **3. Μεταφορά των δειγμάτων**

Η παραλαβή των δειγμάτων, από το ερευνητικό εργαστήριο κλινικής φαρμακολογίας και φαρμακογενετικής, γίνεται αμέσως μετά τη λήψη. Κατόπιν, τα δείγματα μεταφέρονται στο εργαστήριο σε θερμοκρασία απλής ψύξης (+3 έως +10°C) εντός ειδικού δοχείου διατήρησης της θερμοκρασίας.

#### **4. Επεξεργασία δειγμάτων**

Στα δείγματά σας μπορεί να γίνει απομόνωση γενετικού υλικού για να ανιχνευθεί η πιθανή ύπαρξη ιών HPV και πρωτεϊνών πριν την αποθήκευση ή και να αποθηκευθούν ως έχουν. Μετά την επεξεργασία μεταφέρεται στους -80 °C για μακροχρόνια φύλαξη εφόσον το επιθυμείτε και επιτρέπετε το δείγμα σας μετά την ανωνυμοποίηση να χρησιμοποιηθεί και για άλλες μελέτες.

#### **Η διάρκεια της μελέτης**

Σε ένα προγραμματισμένο ραντεβού με το γιατρό σας θα σας ληφθεί εφάπαξ το δείγμα. Το δείγμα ή τα δείγματά σας θα αποθηκευθούν μέχρι το πέρας της μελέτης (3 χρόνια) ή επ'αόριστον αν επιτρέπετε να χρησιμοποιηθούν και στο μέλλον.

#### **Κίνδυνοι**

Δεν υπάρχει κανένας γνωστός κίνδυνος.

#### **Τήρηση απορρήτου**

Αν δώσετε τη συγκατάθεσή σας για τη λήψη δείγματος από εσάς, τα δείγματα αυτά θα κωδικοποιηθούν με κωδικό αριθμό, ο οποίος θα διασφαλίζει το απόρρητο της ταυτότητάς σας. Υπάρχει πλήρης εμπιστευτικότητα των στοιχείων σας και των ιατρικών σας δεδομένων καθώς δεν μπορεί να συσχετιστεί με κανένα τρόπο η ταυτότητα σας με το δείγμα σας.

#### **Διάδοση των αποτελεσμάτων**

Πληροφορίες και δεδομένα από αυτά τα δείγματα θα αναφέρονται μόνο σε ειδικά ιατρικά έντυπα, επιστημονικά συνέδρια στην Ελλάδα και το εξωτερικό, συμπόσια, σεμινάρια και μαθήματα στο Πανεπιστήμιο. Τα ονόματα αλλά και τα προσωπικά σας στοιχεία δεν αναφέρονται πουθενά ούτε είναι δυνατόν να αποκαλυφθούν, και αυτό προστατεύεται από την νομοθεσία σε όλο το κόσμο.

.

#### **Δικαίωμα άρνησης και Ανάληψης**

Έχετε το δικαίωμα να αρνηθείτε να χρησιμοποιηθούν τα δείγματα σας χωρίς απώλεια των ιατρικών παροχών που είχατε μέχρι τώρα. Η τρέχουσα ερευνητική

μελέτη δεν θα επηρεάσει με οποιοδήποτε τρόπο τη θεραπεία σας και την ιατρική σας παρακολούθηση. Αν συμφωνήσετε να συμμετέχετε, πρέπει να γνωρίζετε ότι δεν μπορείτε να κάνετε άρση της συγκατάθεσής σας μετά την ανωνυμοποίηση καθώς δε θα μπορεί με κανένα τρόπο να βρεθεί το δείγμα σας καθώς θα έχει αποκοπεί ολοκληρωτικά από τα στοιχεία σας.

### **Με ποιον να επικοινωνήσω**

Αν έχετε κάποιες απορίες παρακαλώ ρωτήστε τον ιατρό που σας ενημερώνει για τη μελέτη αυτή τη στιγμή ή οποιαδήποτε άλλη φορά θελήσετε.

## **Μέρος II**

### **ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΝΑΙΝΕΣΗΣ**

#### **Γνωρίζω ότι το δείγμα μου είναι**

1. Αίμα.....
2. Μέρος ιστού που μου αφαιρέθηκε για λόγους ανεξάρτητους από τη μελέτη αυτή και δεν επηρεάζει τη θεραπεία μου, τη διάγνωσή μου και τη νοσηλεία μου .....
3. Επιθηλιακά κύτταρα στόματος/τραχήλου κλπ.....
4. Ένα μικρό μέρος της ποσότητας ΕΝΥ που μου αφαιρέθηκε για λόγους ανεξάρτητους από τη μελέτη αυτή και δεν επηρεάζει τη θεραπεία μου, τη διάγνωσή μου και τη νοσηλεία μου .....

- Δε δίνω την άδειά μου τα δείγματά μου/το δείγμα μου να αποθηκεύονται επ'αόριστον
- Δίνω την άδειά μου τα δείγματά μου/το δείγμα μου να αποθηκεύονται επ'αόριστον

#### **ΚΑΙ (ΑΝ ΔΩΣΩ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΜΟΥ)**

- Δίνω την άδεια μου τα δείγματά μου να χρησιμοποιηθούν στο μέλλον για οποιαδήποτε ερευνητική μελέτη χρειαστεί, με την προϋπόθεση ότι η μελέτη αυτή θα διεξαχθεί με σκοπό την εξέλιξη της επιστήμης και τη βελτίωση της ποιότητας της ανθρώπινης ζωής.

Έχω διαβάσει τις πληροφορίες. Είχα την ευκαιρία να υποβάλω ερωτήσεις και μου έχουν απαντηθεί ικανοποιητικά μου . Συναινώ εθελοντικά να αποθηκεύονται τα δείγματα μου για τους σκοπούς που αναφέρονται παραπάνω .

Όνομα \_\_\_\_\_

Υπογραφή του συμμετέχοντος \_\_\_\_\_

ημερομηνία \_\_\_\_\_

Ημέρα / μήνας / έτος

### Αναλφάβητοι

Αντί του ασθενούς ένας μάρτυρας θα πρέπει να υπογράψει ( αν είναι δυνατό , το πρόσωπο αυτό θα πρέπει να επιλέγεται από τον συμμετέχοντα και θα πρέπει να μην έχει καμία σχέση με την ερευνητική ομάδα ). Οι συμμετέχοντες οι οποίοι είναι αναλφάβητοι θα πρέπει να αφήσουν αποτύπωμα του αντίχειρα.

**Έχω δει την ακριβή διαδικασία ενημέρωσης για το έντυπο συγκατάθεσης με το συμμετέχοντα , και το άτομο είχε την ευκαιρία να υποβάλει ερωτήσεις . Βεβαιώνω ότι το άτομο έχει δώσει τη συγκατάθεσή ελεύθερα**

Όνομα \_\_\_\_\_

Υπογραφή του μάρτυρα \_\_\_\_\_

ημερομηνία \_\_\_\_\_  
αποτύπωμα

Δακτυλικό

Date \_\_\_\_\_

Day/month/year

|  |
|--|
|  |
|--|

### **Δήλωση του / συγκατάθεση ερευνητή, πρόσωπου που λαμβάνει το έντυπο ενυπόγραφης συγκατάθεσης**

Έχω διαβάσει με ακρίβεια το φύλλο πληροφοριών για τις δυνατότητες των συμμετεχόντων, και με τον καλύτερο δυνατό τρόπο φρόντισα ώστε ο συμμετέχων αντιλαμβάνεται ότι θα πρέπει να γίνουν τα παραπάνω.

Επιβεβαιώνω ότι ο συμμετέχων είχε την ευκαιρία να υποβάλει ερωτήσεις σχετικά με τη φύση και τον τρόπο αποθήκευσης των δειγμάτων, καθώς και όλες οι ερωτήσεις που τέθηκαν από τον συμμετέχοντα έχουν απαντηθεί σωστά και με τον καλύτερο δυνατό τρόπο. Βεβαιώνω ότι το άτομο δεν έχει εξαναγκαστεί να δώσει τη συγκατάθεσή του και η συγκατάθεση έχει δοθεί ελεύθερα και εθελοντικά.

**Υπογραφή ερευνητή**