

HPV

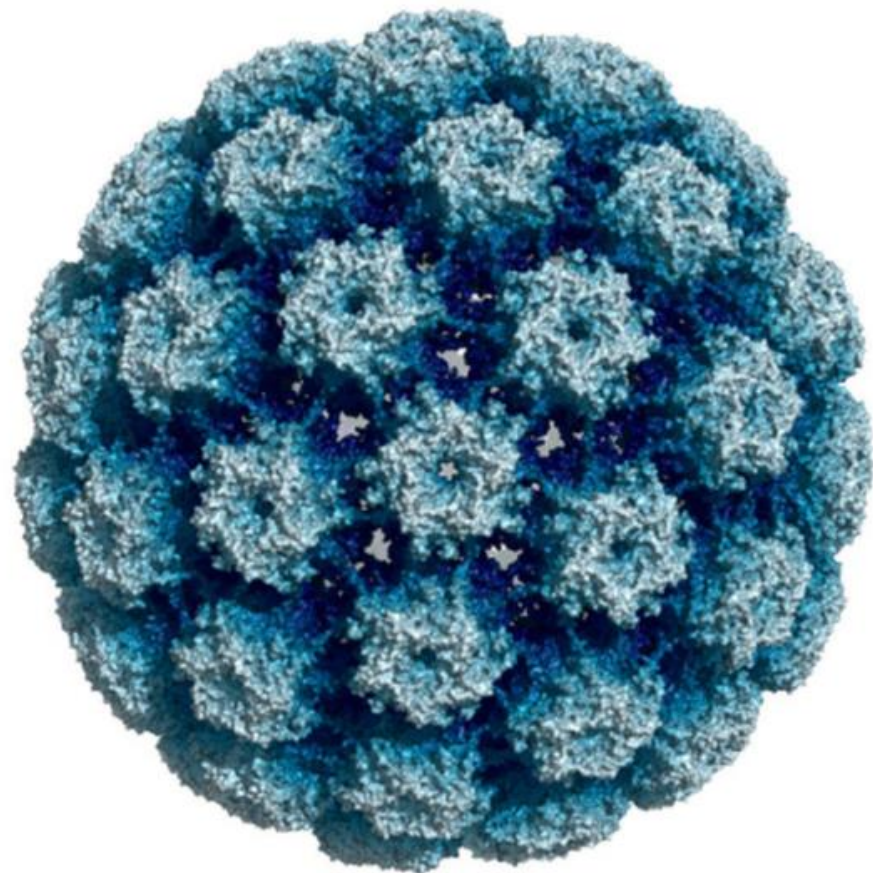
پاپیلوما ویروس انسانی

تاریخچه، اپیدمیولوژی و ویروس شناسی

دکتر محمود خدا بنده

دانشیار عفونی کودکان

مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران



یک ویزیت در ۹ سالگی

۹ سال

مادر می پرسد: «واکسن HPV برای کودکم بزنم؟»

کودک سالم است و هیچ زگیلی ندارد

تاریخچه کشف HPV

از یک مشاهده ساده در ورونا تا جایزه نوبل پزشکی

۱۸۴۲؛ ورونا، آغاز یک معما

داستان از ویروس شروع نشد؛ از یک الگوی عجیب در آمار مرگومیر شروع شد.

• Domenico Rigoni-Stern آمار

مرگ زنان ورونا را بررسی کرد.

• یک تفاوت غیرمنتظره در الگوی سرطان رحم دیده شد.

• این مشاهده، اولین سرنخ اپیدمیولوژیک مهم بود.

• در آن زمان هنوز HPV و نقش

ویروس‌ها در سرطان شناخته نشده بود.

سال ۱۸۴۲ است؛ شهر ورونا در ایتالیا.

یک پزشک ایتالیایی به نام دومنیکو ریگونی-اشترن
مشغول بررسی آمار مرگ و میر زنان شهر است. او متوجه
یک نکته عجیب می‌شود:
سرطان رحم در زنان متأهل و بیوه دیده می‌شود، اما در
راهبه‌ها تقریباً وجود ندارد.

چه چیزی در زندگی این زنان متفاوت است؟

راهبه‌ها؛ سرخ مهم اما نه پاسخ نهایی چرا سرطان رحم در راهبه‌ها کمتر گزارش شده بود؟

• مشاهده اصلی: تفاوت بین زنان متأهل، بیوه و راهبه‌ها.

• تعبیر امروزی: احتمال ارتباط با انتقال جنسی یک عامل عفونی.

• آن زمان نه ویروس‌شناسی مدرن وجود داشت، نه تست مولکولی.

• پس فقط یک سرخ بود؛ نه اثبات علت.

۱۹۳۳؛ زگیل می‌تواند عفونی باشد

Richard Shope نشان داد زگیل خرگوش با یک عامل قابل انتقال ایجاد می‌شود.

این مطالعه یک پل مهم ساخت:

- زگیل فقط یک رشد پوستی ساده نبود.
- یک عامل قابل انتقال پشت آن قرار داشت.
- **papillomavirus** وارد داستان سرطان‌شناسی شد.
- مدل حیوانی، راه را برای فکر کردن به انسان باز کرد.

بیش از یک قرن طول کشید تا پاسخ روشن شود.

در دهه ۱۹۷۰، بسیاری از پژوهشگران تصویری کردند عامل سرطان دهانه رحم احتمالاً ویروس هرپس است. اما یک ویروس‌شناس آلمانی، Harald zur Hausen، با این نظر موافق نبود. او گفت شاید عامل اصلی اصلاً هرپس نباشد؛ شاید ویروسی باشد که ما آن را بیشتر با زگیل می‌شناسیم.

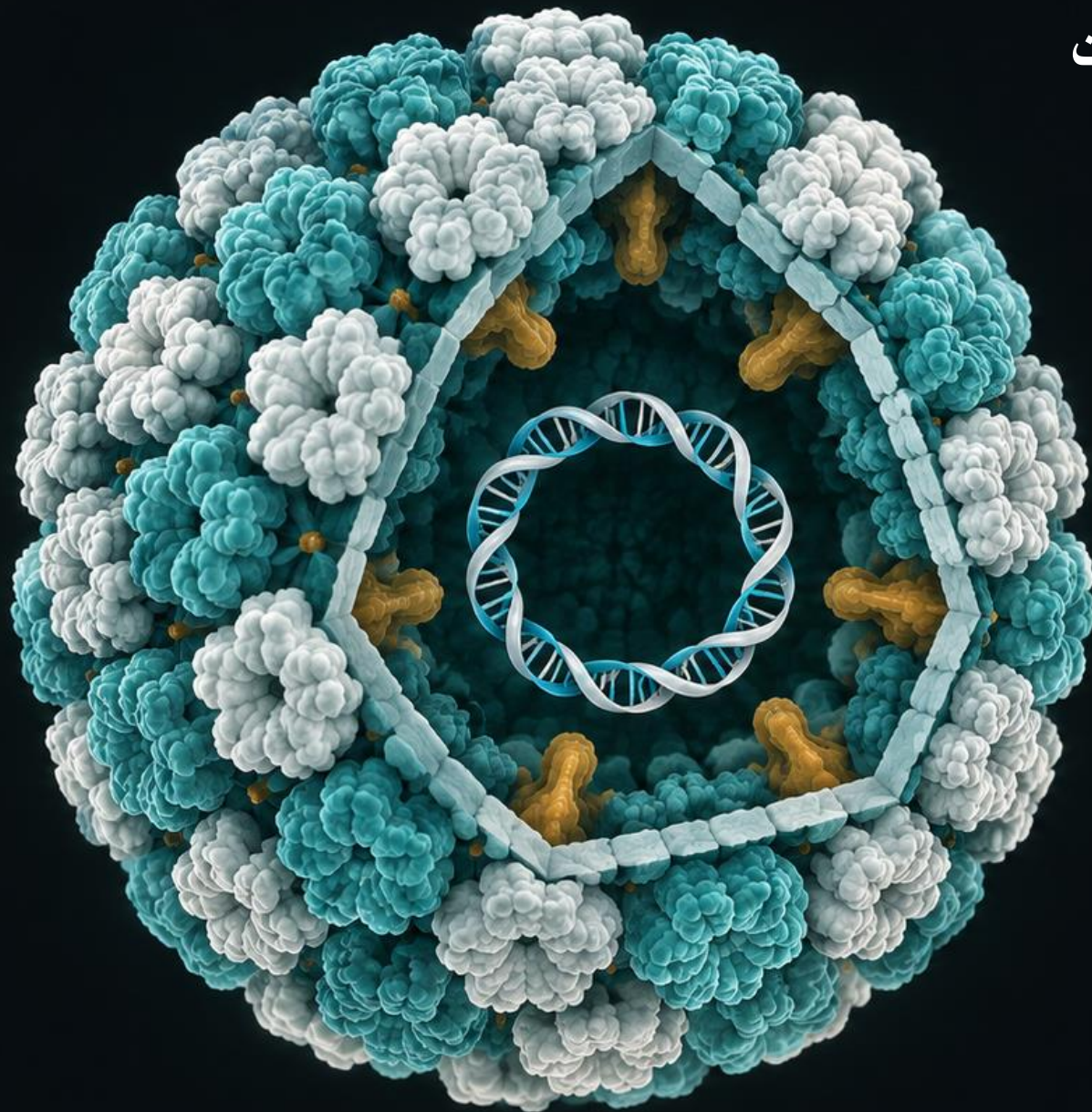


سال ۱۹۸۳ ، HPV16 را از سرطان دهانه رحم
شناسایی کرد و کمی بعد HPV18 پیدا شد.

چیزی که در سال ۱۸۴۲ فقط یک الگوی عجیب
در آمار مرگ زنان ورونا بود، بیش از ۱۴۰ سال
بعد تبدیل شد به یکی از مهم‌ترین ارتباط‌های
اثبات‌شده میان یک ویروس و سرطان انسان.

خودآرایی 1L و ایجاد ذرات ایمنی‌زا	ذرات شبه‌ویروسی	۱۹۹۲
آغاز برنامه‌های پیشگیری پیش از مواجهه	ورود نخستین واکسن HPV	۲۰۰۶
تقدیر از کشف ارتباط HPV و سرطان سرویکس	جایزه نوبل	۲۰۰۸
گزارش کاهش سرطان مهاجم در زنان واکسینه‌شده	پیامد سرطانی در جمعیت	۲۰۲۰

HPV یک تیپ نیست؛ یک خانواده است



تیپ‌های کم‌خطر
مثل 6 و 11
بیشتر با زگیل مرتبطند

تیپ‌های پرخطر
مثل 16 و 18
با سرطان سرویکس ارتباط
دارند

از مشاهده تا مکانیسم

کشف 16/18HPV فقط یک نامگذاری نبود؛ مسیر مکانیسم سرطان زایی را باز کرد.

مشاهده

راهبها و آمار مرگ

فرضیه

عامل مرتبط با تماس جنسی

کشف

18HPV و 16HPV

مکانیسم

اختلال در کنترل رشد سلول



۲۰۰۸؛ جایزه نوبل پزشکی

۲۰۰۸

یک جایزه برای یک کشف مولکولی؛ اما ریشه داستان به ۱۸۴۲ برمیگشت.

Harald zur Hausen برای کشف HPV های عامل سرطان سرویکس، نیمی از نوبل پزشکی را دریافت کرد.

اهمیت این کشف چه بود؟

- سرطان سرویکس یک زمینه عفونی مهم پیدا کرد.
- تیپ‌های پرخطر از تیپ‌های کمخطر جدا شدند.
- راه برای غربالگری دقیق‌تر باز شد.
- پیشگیری، دیگر فقط یک شعار نبود؛ بر پایه مکانیسم شد.

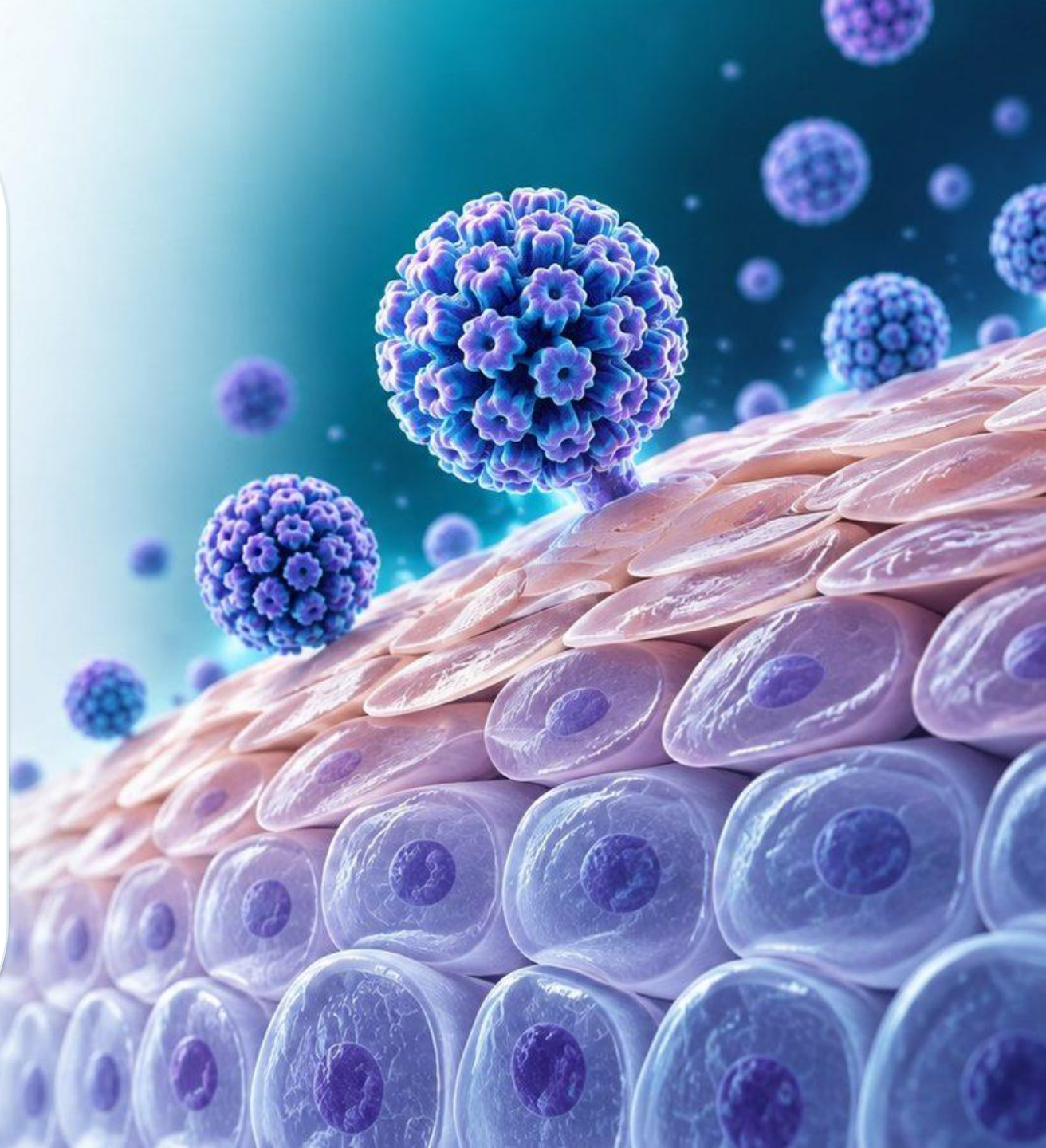
از تاریخچه به ویروس‌شناسی

حالا سؤال اصلی این است: خود HPV چه ویروسی است؟

«تا این‌جا دیدیم HPV چگونه وارد تاریخ سرطان سرویکس شد. حالا باید ببینیم این ویروس کوچک، چه ساختمانی دارد و چطور با سلول اپی‌تلیال تعامل می‌کند.»

ویروس‌شناسی HPV

ویروس شناسی HPV



هدف این بخش

- ۱ بدانیم **HPV** از چه ساخته شده
- ۲ بفهمیم چطور وارد اپی تلیوم می شود
- ۳ بفهمیم **E6** و **E7** چه می کنند
- ۴ فرق **HPV** کم خطر و پرخطر را بفهمیم

HPV را در یک جمله بشناسیم

HPV یک ویروس کوچک DNA دار است که خودش امکانات زیادی ندارد؛ برای تکثیر، از برنامه طبیعی سلول‌های پوست و مخاط استفاده می‌کند.

نکته طلایی

داستان HPV داستان رابطه ویروس با سلول اپیتلیال

ساختار ویریون

بدون پوشش لیپیدی

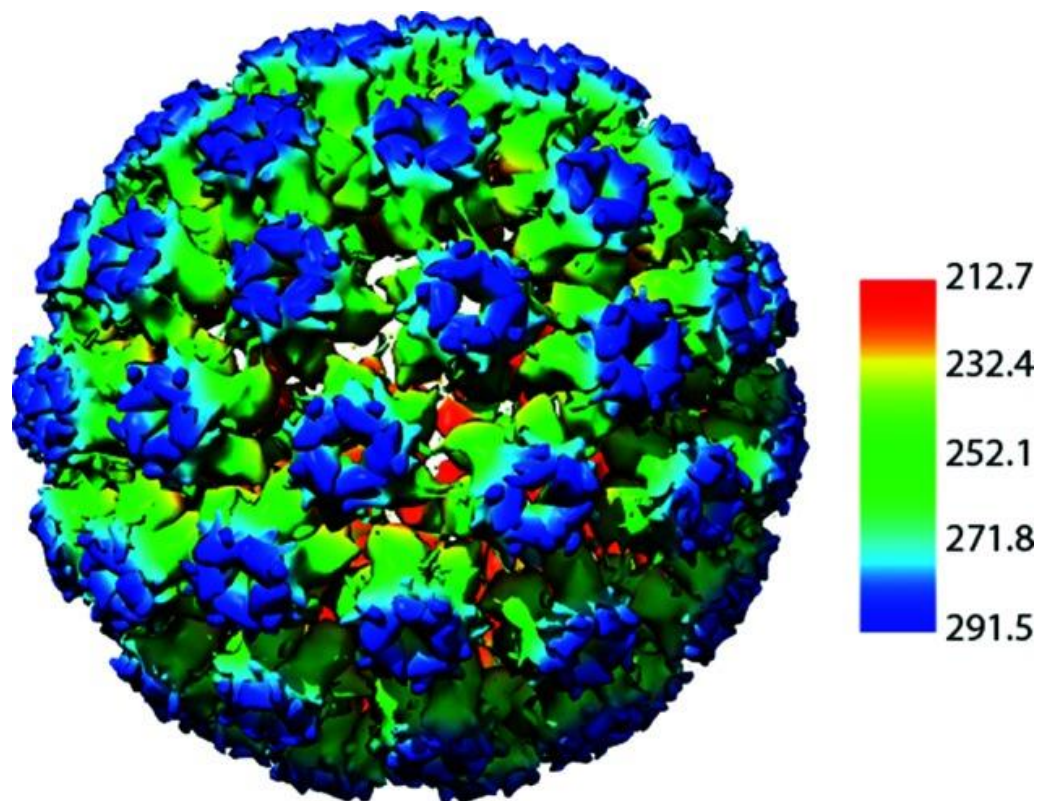
کپسید بیست وجهی با قطر حدود ۵۵ تا ۶۰ نانومتر

ژنوم

DNA دورشته‌ای حلقوی، تقریباً ۸ کیلوباز

کپسید

۷۲ پنتامر 1L و پروتئین کم مقدارتر 2L



تمایل اصلی به اپی تلیوم سنگفرشی پوست و مخاط



بیش از ۲۰۰ تیپ شناخته شده؛ شماره تیپ،
رتبه شدت بیماری نیست

تنوع تیپ‌ها و تمایل بافتی

گروه بیماری	نمونه تیپ‌ها	نکته بالینی
زگیل معمولی و کف‌پایی	۱، ۲، ۴، ۲۷، ۵۷	عمدتاً بیماری خوش خیم پوستی
زگیل آنوزینتال و پاپیلوماتوز	۶ و ۱۱	تیپ و محل ضایعه هر دو اهمیت دارند
عفونت مخاطی سرطان‌زا	۱۶، ۱۸ و تیپ‌های دیگر	خطر وابسته به پایداری و میزبان
اپیدرمودیسپلازی و روسیفورمیس	۵ و ۸	زمینه ژنتیکی و نور خورشید مهم‌اند

زگیل معمولی و کف پای

۱، ۲، ۴، ۲۷، ۵۷

عمدتاً بیماری خوش خیم پوستی







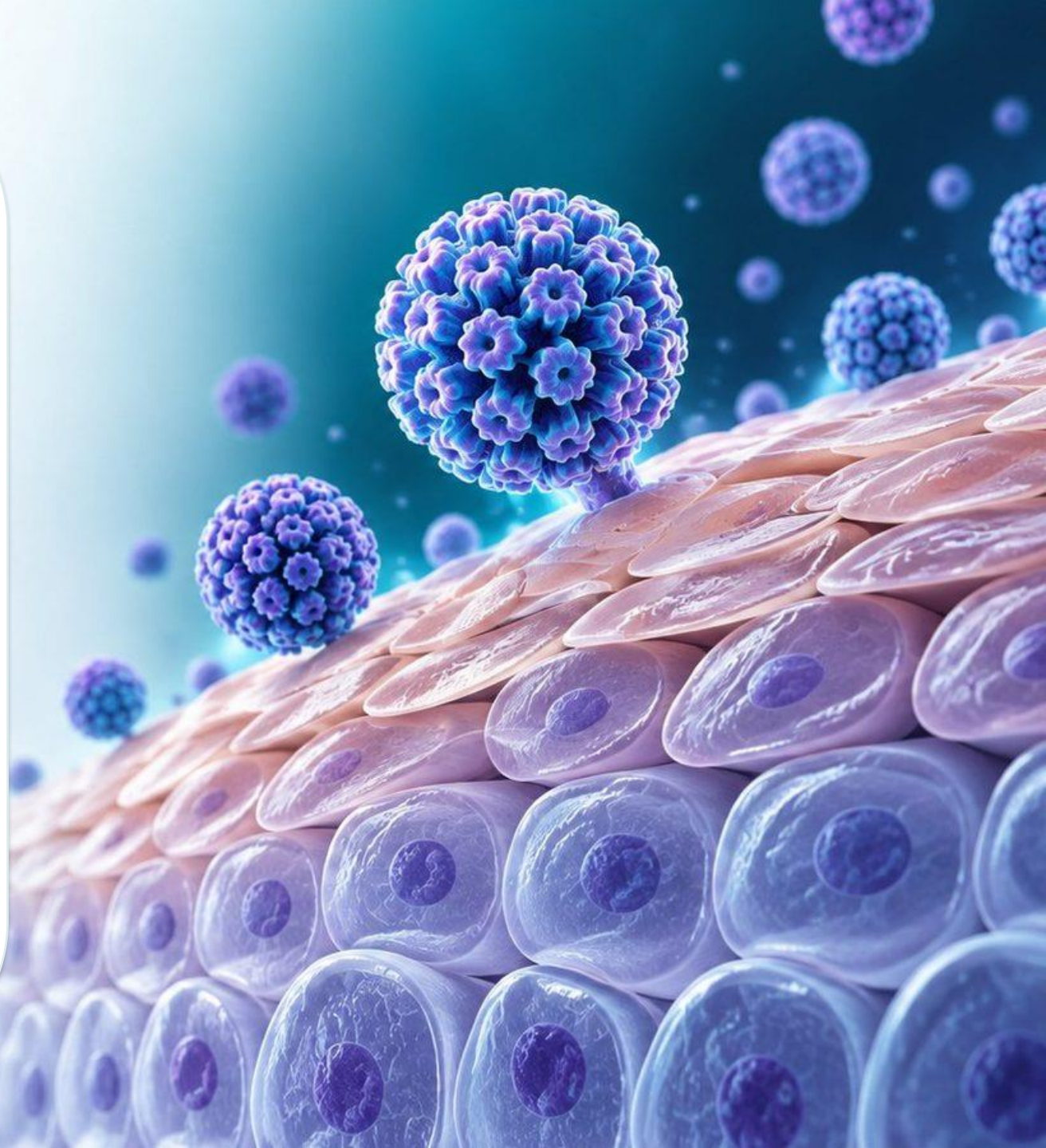
HPV از کجا وارد می‌شود؟

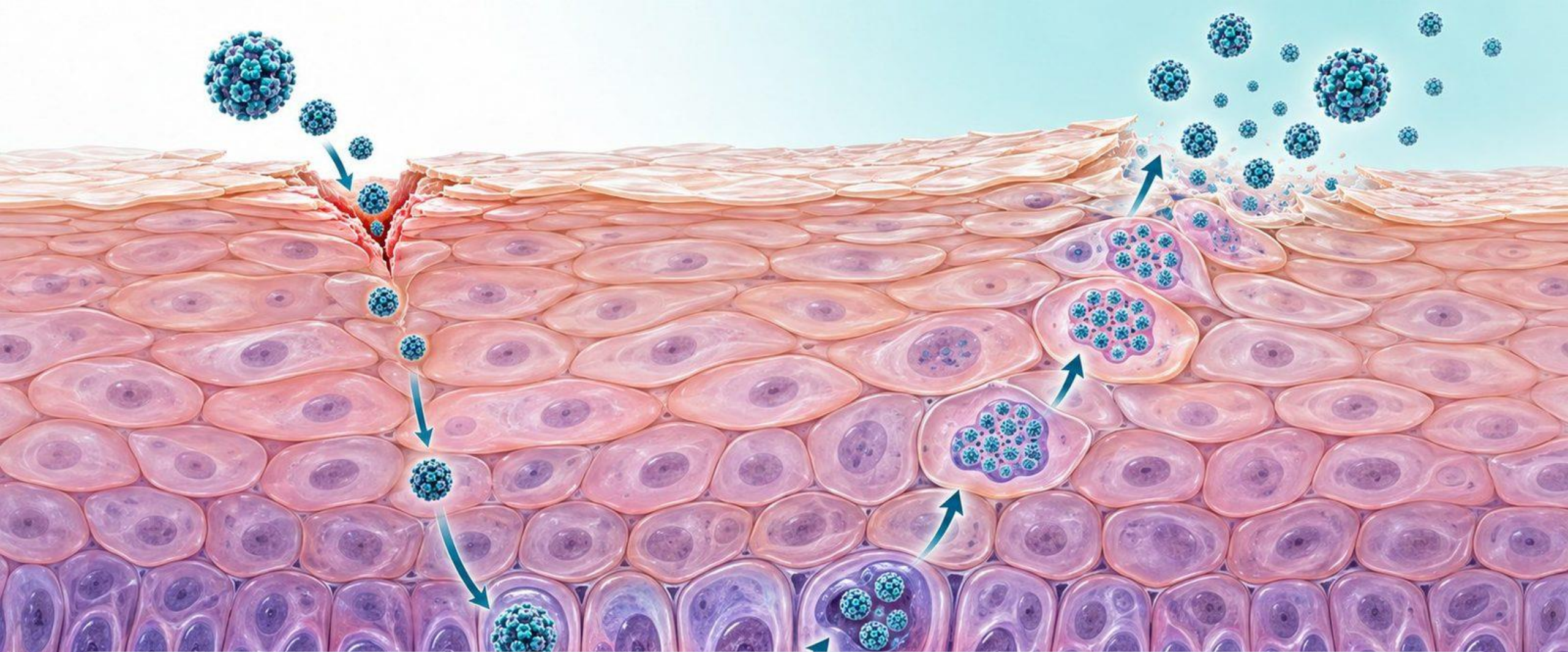
از پوست یا مخاط کاملاً سالم معمولاً راحت عبور نمی‌کند.

یک خراش خیلی کوچک و نامرئی کافی است.

هدف اصلی ویروس: سلول‌های بازال اپیتلیوم

از سطح وارد می‌شود، اما دنبال سلول‌های عمقی‌تر است.





چرخه زندگی HPV با حرکت سلول‌های اپیتلیال از پایین به بالا هماهنگ است.

ورود ---- سلول بازال --- تکثیر ---- DNA ساخت کپسید ---- آزاد شدن همراه ریزش سلول‌های سطحی

راه‌های انتقال و قدرت شواهد

مسیر	تفسیر درست
تماس مستقیم پوست و مخاط در فعالیت جنسی	مسیر غالب عفونت ژنیتال در نوجوانان فعال از نظر جنسی و بزرگسالان
انتقال پیرامون تولد	ممکن است؛ شناسایی زودرس لزوماً پایدار نمی‌ماند
خودتلقیح یا تماس نزدیک غیرجنسی	در تفسیر زگیل کودکان مطرح است؛ سهم هر مسیر در فرد قطعی نیست
سطوح و اشیای آلوده	یافتن DNA روی سطح، انتقال مؤثر در زندگی واقعی را ثابت نمی‌کند

از نتیجه آزمایش نمی‌توان زمان یا منبع انتقال را تعیین کرد

HPV فقط سرطان دهانه رحم ایجاد نمی‌کند

2019 global estimate attributable to HPV

620,000

سرطان در زنان

70,000

سرطان در مردان

Cervix

دهانه رحم

Anus

آنا

Oropharynx

اوروفارنکس

Vulva / Vagina

ولو / واژن

Penis

پنیس

90% > سرطان‌های مرتبط با HPV در زنان، سرطان دهانه رحم است.

ژن‌های HPV

L = Late

ژن‌هایی که پوسته ویروس را می‌سازند

L1 و L2

ساختن کپسید؛ **L1** پایه واکسن است

E = Early

ژن‌هایی که برنامه‌ریزی و کنترل ویروس را انجام می‌دهند

E1 و E2

کمک به تکثیر و تنظیم **DNA** ویروس

E6 و E7

مهم‌ترین‌ها برای رشد غیرطبیعی سلول

E6 ترمز اضطراری را خراب می‌کند؛

E7 قفل ورود به تقسیم را باز می‌کند.



DNA ویروس وارد DNA سلول انسان می شود.

این اتفاق می تواند کنترل طبیعی E6 و E7 را به هم بزند.

نتیجه احتمالی: تولید طولانی تر E6 و E7، اختلال بیشتر در کنترل رشد سلول، و افزایش خطر تغییرات پیش سرطانی.

Persistent infection → dysregulated E6/E7 → precancer

کم خطر و پرخطر یعنی چه؟

کم خطر HPV

مثل تیپ‌های ۶ و ۱۱؛ بیشتر با زگیل و پاپیلوم همراه است.

پرخطر HPV

مثل تیپ‌های ۱۶ و ۱۸؛ اگر عفونت پایدار بماند، می‌تواند مسیر پیش‌سرطانی ایجاد کند.

نکته مهم: مثبت شدن HPV به معنی سرطان نیست.

مسئله اصلی، عفونت پایدار با تیپ‌های پرخطر است.

چرا بیشتر عفونت‌ها سرطان نمی‌شوند؟

سیستم ایمنی معمولاً ویروس را کنترل می‌کند

بسیاری از عفونت‌ها گذرا هستند

سرطان معمولاً نتیجه عفونت پایدار و طولانی‌مدت است

جمع‌بندی نهایی

HPV کوچک است، اما هوشمندانه از سلول انسان استفاده می‌کند.

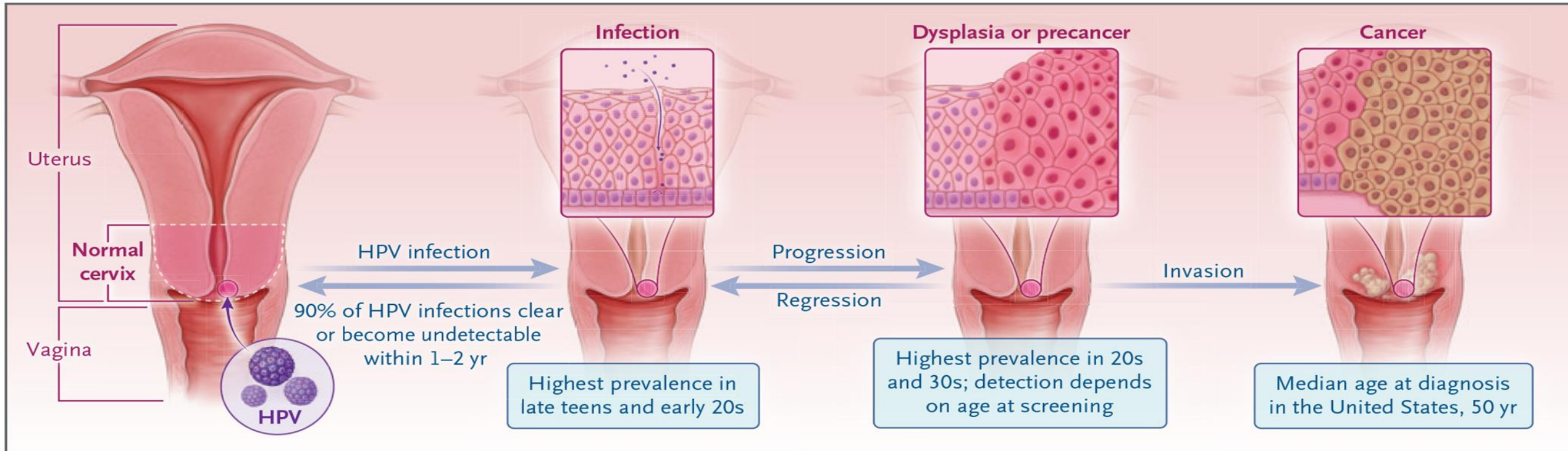
از خراش‌های ریز وارد اپی‌تلیوم می‌شود و سلول‌های بازال را هدف می‌گیرد.

E6 و E7 در تیپ‌های پرخطر، ترمزهای مهم سلول را ضعیف می‌کنند.

مشکل اصلی، عفونت پایدار با تیپ‌های پرخطر است.

HPV: کارخانه ندارد؛ کارخانه سلول را قرض می‌گیرد.

بیشتر عفونت‌ها گذرا هستند



حدود ۹۰٪ عفونت‌ها طی دو سال برطرف یا غیرقابل شناسایی می‌شوند

پایداری تیپ سرطان‌زا، عامل مهم افزایش خطر است

منفی‌شدن نمونه، اثبات ریشه‌کشی زیستی نیست

یک تست مثبت، به‌تنهایی آینده‌بیمار را پیش‌بینی نمی‌کند

اپیدمیولوژی HPV



30 Sep 2026

از عفونت بسیار شایع تا بار سرطان جهانی

سه عدد که داستان HPV را می‌گویند

%100

افراد sexually active در مقطعی از زندگی با HPV مواجه می‌شوند.

≈ 90%

عفونت توسط سیستم ایمنی کنترل می‌شود؛ بیشتر عفونت‌ها transient هستند.

15–20 y

فاصله معمول از عفونت پایدار تا سرطان دهانه رحم در فرد immunocompetent.

عفونت زود اتفاق می افتد؛ سرطان دیر ظاهر می شود



برای متخصص اطفال: زمان مداخله «بسیار زودتر از» زمان بروز سرطان «است».

HPV فقط مسئله زنان نیست

31%

هر نوع genital HPV

21%

High-risk HPV

HPV-16 ≈ 5%

الگوی سنی در مردان



جغرافیای عفونت یکسان نیست

Prevalence of cervical HPV among women

Sub-Saharan Africa



Latin America & Caribbean



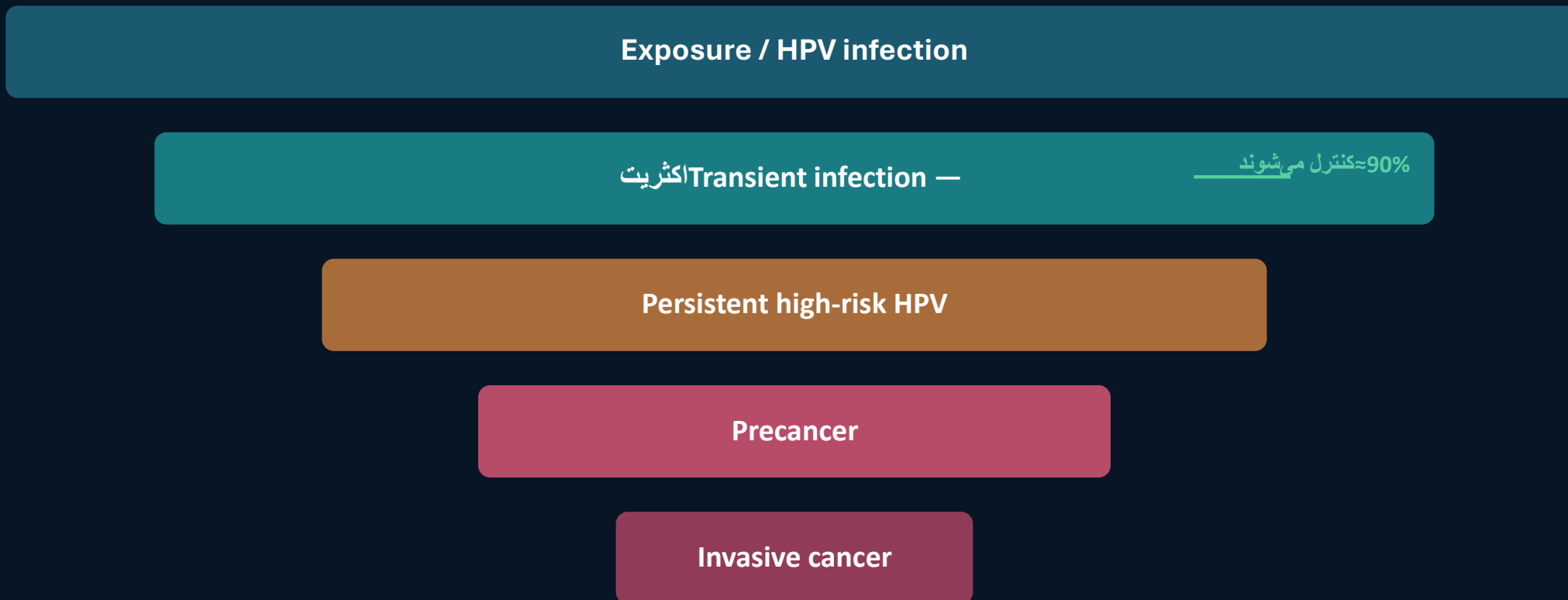
Eastern Europe



South-East Asia

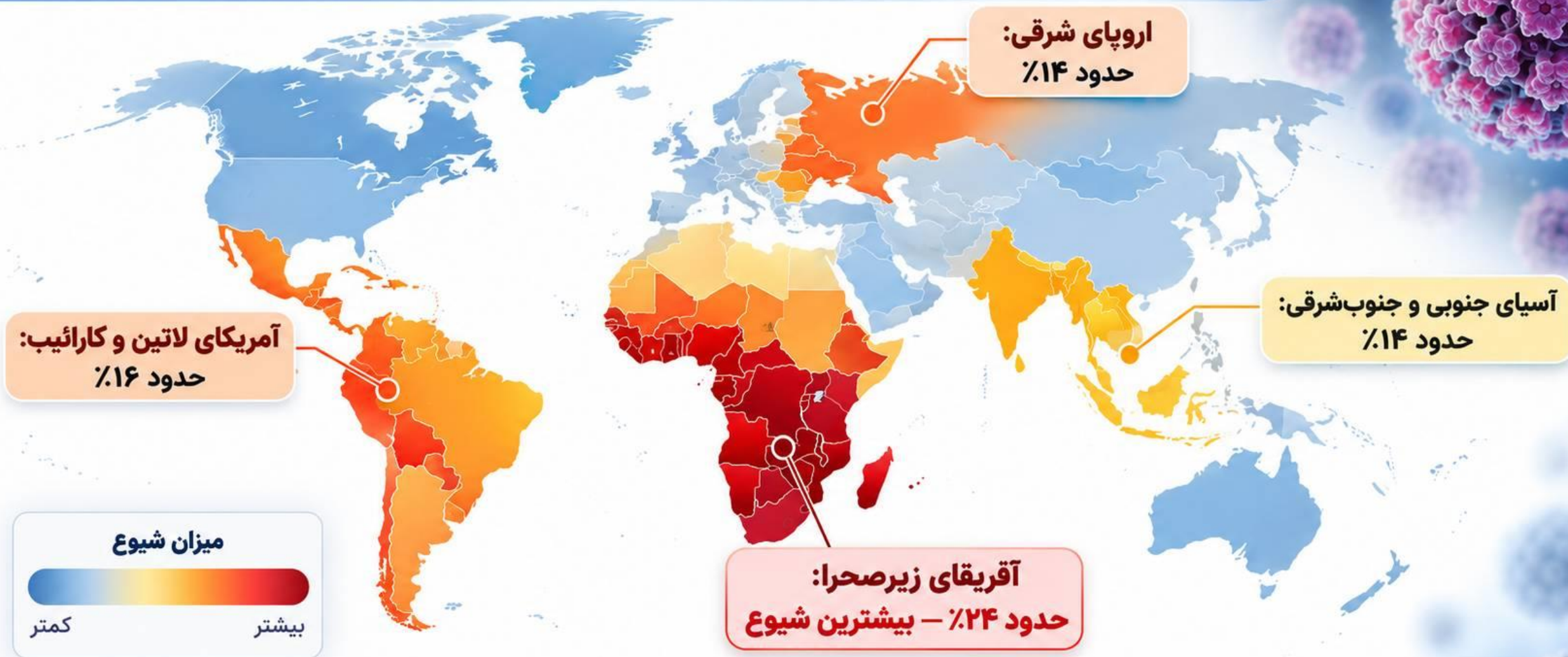


از عفونت تا سرطان: قیفی که باریک می شود



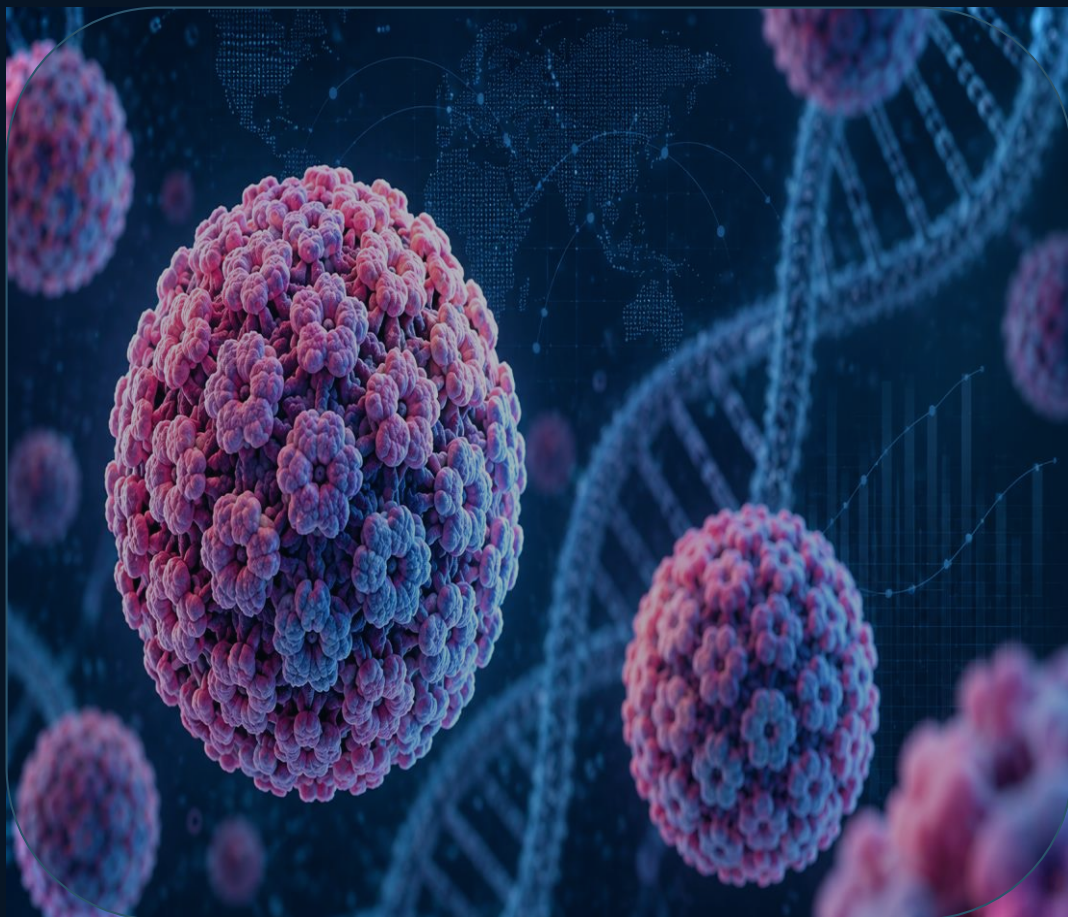
شیوع HPV سرویکال در جهان: کجا بیشتر دیده می‌شود؟

برآوردهای منطقه‌ای در زنان با سیتولوژی طبیعی



نکته: بالاترین شیوع در آفریقای زیرصحرای گزارش شده است. اعداد تقریبی و در سطح منطقه‌ای هستند.

همه HPV ها برابر نیستند



HPV-16

dominant oncogenic type

HPV-18

second major contributor

Other high-risk types

31

33

35

39

45

51

52

56

58

59

بار جهانی سرطان دهانه رحم 2024

604,000

مورد جدید در سال 2024

280,000

مرگ در سال 2024

≈90%

بار incidence و mortality عمدتاً در کشورهای کم‌درآمد و با درآمد متوسط متمرکز است.

ایران در این نقشه کجاست؟

Latest ICO/IARC fact sheet: 2023

1,056

cervical cancer / year مورد جدید

644

/ year مرگ

2.8%

HPV-16/18 در زنان با جمعیت عمومی

58.6%

از invasive cervical cancers به HPV-16 یا HPV-18 نسبت داده شده‌اند.

یک ویروس جهانی؛ عوامل مرتبط با بدخیمی و مورتالیتی:

1

Screening

دسترسی به غربالگری
و درمان ضایعات
پیش سرطانی

2

Immunity

HIV و سایر وضعیت‌های
immunosuppression

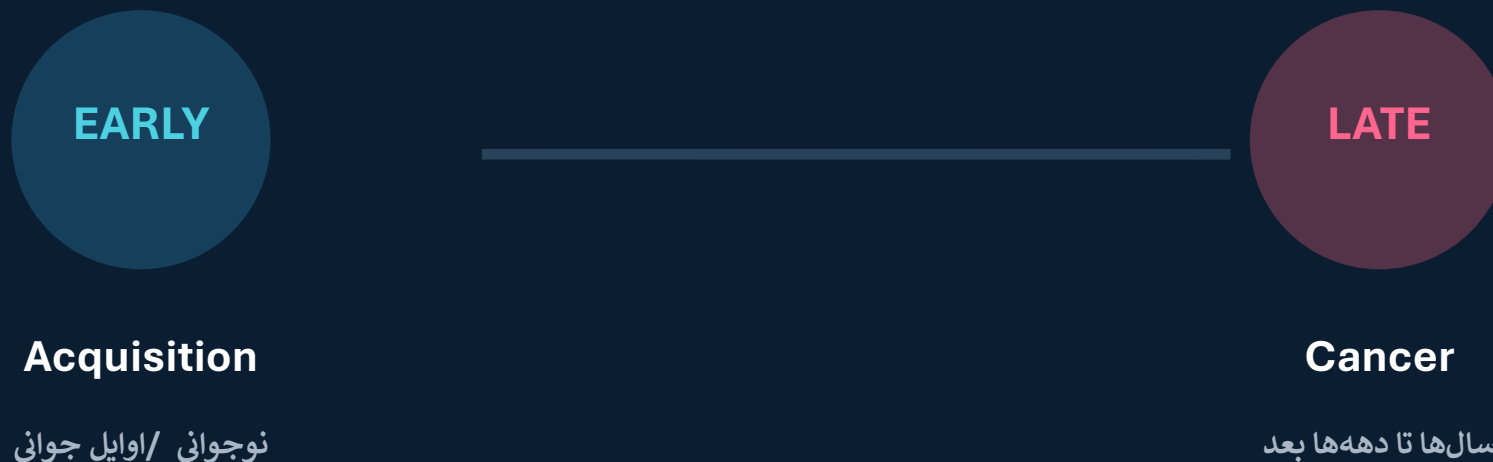
3

Health systems

دسترسی،
فقر،
تاخیر تشخیص و درمان

در زنان مبتلا به HIV، خطر سرطان دهانه رحم 6 برابر است.

چرا این موضوع برای متخصص اطفال مهم است؟



پنجره زمانی اصلی پیشگیری، پیش از ظاهر شدن بیماری بزرگسالی است.

سه پیام که باید بماند

01

HPV فوق العاده شایع است

تقریباً همه افراد sexually active در مقطعی در معرض آن قرار می گیرند.

02

Persistence، نه صرف infection، تعیین کننده است

اکثریت عفونت ها پاک می شوند؛ persistent high-risk HPV مسیر سرطان را می سازد.

03

عفونت زود، سرطان دیر

همین فاصله زمانی، HPV را برای طب کودکان و نوجوانان مهم می کند.

سرطان، انتهای داستان HPV است؛ اپیدمیولوژی آن سال ها قبل آغاز می شود

یک ویزیت در ۹ سالگی

۹ سال

مادر می پرسد: «واکسن HPV برای کودکم بزنم؟»

کودک سالم است و هیچ زگیلی ندارد

بازگشت به ویزیت ۹ سالگی

پیش از مواجهه

«اکنون دربارهٔ پیشگیری صحبت می‌کنیم، چون بهترین فرصت قبل از ابتلاست.»

نبود زگیل، فرصت گفت‌وگوی پیشگیرانه را از بین نمی‌برد

واکسن با ذرات غیرعفونی، از عفونت جدید تیپ‌های هدف پیشگیری می‌کند

پیشگیری زودهنگام می‌تواند پیامدهای سال‌های بعد را کاهش دهد

موفق باشيد!