

## Il papillomavirus umano (HPV): le domande più frequenti

A. Graziottin

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Milano

### **Che cosa è il Papillomavirus umano?**

I Papillomavirus sono una vasta famiglia di virus (oltre 100 tipi diversi), a diverso grado di aggressività. Sono formati da DNA a doppia elica, contenente i diversi geni necessari alla loro replicazione (circa 8.000 kbasi), e rivestiti da un semplice rivestimento proteico, formato dal ripetersi di due sole proteine: la L1, più numerosa e più "esterna", e la L2, meno numerosa e più "interna" (Longworth et Al, 2004; Muñoz et Al, 2006).

Tale rivestimento è organizzato in un capsido a geometria icosaedrica formato da 72 capsomeri, ognuno a sua volta composto da una "rosetta" di cinque proteine L1, il tutto per una dimensione di circa 55 nanometri.

Il gene L1 determina variazioni nella proteina del capsido virale, cioè il contenitore del DNA virale, e in questo modo determina la diversità "esteriore" dei vari Papillomavirus umani. La definizione tassonomica degli HPV in tipi, sottotipi e varianti si basa proprio sulla sequenza del gene L1 che differisce rispettivamente nel 10%, 2-10% e 2% della sequenza stessa.

### **Come si classificano i diversi tipi di HPV sulla base del rischio oncogeno?**

I vari tipi di HPV attivi soprattutto a livello genitale sono classificati in tipi a "basso rischio oncogeno" e tipi ad "alto rischio oncogeno": li si distingue così sulla base della diversa aggressività e nocività (de Villiers et A. 2004).

Alcuni tipi sono infatti di maggiore interesse per la patologia umana, in quanto sono responsabili dei condilomi genitali (detti anche verruche veneree) e di diverse forme tumorali. Nella donna, il tipo 6 e 11 (a basso rischio oncogeno) causano il 90% dei condilomi; i tipi 16 e 18 (ad alto rischio oncogeno) sono stati riconosciuti come agenti causali del 70% dei casi di carcinoma maligno del collo dell'utero (Muñoz et Al, 2006; Smith et Al, 2007), che è la seconda causa di morte per tumore in Europa tra le giovani donne fra i 15 e i 44 anni, dopo il tumore al seno.

La scoperta del rapporto causale tra HPV e carcinoma del collo dell'utero è valsa allo scienziato tedesco Harald zur Hausen il Premio Nobel per la Medicina 2008. L'HPV causa anche cancro anale, vulvare, vaginale e laringeo.

### **Papillomavirus e tumori**

In Italia i casi di cancro al collo dell'utero – provocati dai ceppi di HPV 16 e 18 e diagnosticati ogni anno – sono 3500, con una percentuale di decessi pari a circa un terzo. A questi dati, si aggiungono 14.700 lesioni precancerose di alto grado al collo dell'utero, e 47.000 di basso grado. In più si registrano 125.000 casi di condilomi genitali, con devastanti effetti psicologici nella vita sessuale (il 10-15% delle donne affette da condilomatosi rinuncia a ogni forma di intimità per paura di una nuova infezione) (Graziottin e Serafini, 2009). I ceppi 16 e 18 sono responsabili anche del 90% dei tumori anali, di gran parte dei tumori vulvari e di ben il 25% dei tumori del cavo oro-faringeo. Altri ceppi provocano alcune neoplasie alla pelle, come i basaliomi.

### **E' vero che spesso si possono contrarre più tipi contemporaneamente?**

Sì. E' tuttavia da ricordare che, anche se la maggioranza degli adulti sessualmente attivi contrae il virus almeno una volta nella vita, la maggior parte delle infezioni da HPV è neutralizzata dal sistema immunitario e non comporta problemi clinici.

Sono le giovani donne sessualmente attive minori di 25 anni che hanno i più alti tassi di infezione. Le caratteristiche anatomiche del tratto genitale femminile, soprattutto a livello mucosale, possono in parte spiegare tale vulnerabilità femminile alle conseguenze cliniche dell' HPV.

### **Come agisce il virus?**

Il virus infetta i cheratinociti nello strato basale dell'epitelio squamoso stratificato di diverse aree critiche, come il collo dell'utero, la vagina e l'ano. L'infezione di queste cellule da parte dell'HPV comporta l'attivazione a cascata dell'espressione di geni virali che disturba la normale differenziazione dell'epitelio di rivestimento, comportando la produzione di virioni di HPV (Ault 2006, Munger 2002).

Normalmente, quando le cellule basali si dividono, le cellule figlie che migrano negli strati soprabasali sovrastanti escono dal ciclo cellulare e iniziano il programma di differenziazione terminale. Invece nei cheratinociti umani positivi all'HPV e nelle cellule sovrabasali, la sintesi del DNA continua e si esprimono marker di proliferazione cellulare.

All'interno del compartimento sovrabasale, le cellule supportano l'amplificazione del genoma virale, l'espressione dei geni capsidici, l'assemblamento della progenie virale e l'incapsidamento finale del DNA di HPV per generare nuovi virus, e ciò avviene all'interno delle cellule completamente differenziate.

Per chiarire i meccanismi con cui il virus comporta il progressivo sviluppo di lesioni tumorali genitali è importante descrivere alcuni prodotti genici virali e le loro interazioni con la biologia delle cellule dell'epitelio squamoso (Zheng 2006).

Il genoma dell'HPV non è particolarmente complesso (contiene 6800-8000 paia di basi) ed è diviso in:

- otto "open reading frames" (ORF) – E6, E7, E1, E2, E4, E5, L2, L1 – codificanti per funzioni precoci (E) o tardive (L);
- una regione di controllo (LCR).

I geni E1 ed E2 per le proteine precoci sono importanti nella fase di replicazione del virus. La E2 agisce nella regolazione trascrizionale, ma sono altre due le proteine prodotte ad essere importanti nel processo di cancerogenesi:

- la proteina E6, attraverso un'altra proteina associata (ubiquitina protein legasi), media il legame alla proteina cellulare p53, che ne comporta una rapida degradazione e ne annulla quindi le proprietà di attivatore-repressore trascrizionale (che si attiva in caso di danno del DNA per bloccare il ciclo cellulare). Possiede inoltre altre attività di interazione con proteine e funzioni cellulari;
- l'E7 è una piccola fosfoproteina, che viene fosforilata dalla caseina chinasi II e si lega alla pRb (proteina del retinoblastoma), alla p107 e alla p130. Queste interazioni portano a una destabilizzazione di queste proteine ed al rilascio del fattore trascrizionale E2F. L'E7 è anche in grado di legare e inattivare gli inibitori chinasi ciclina dipendenti p21 e p27.

Nel processo di cancerogenesi, sebbene sia necessaria la continua presenza ed espressione degli oncogeni virali E6 ed E7, i meccanismi di tale processo non sono ancora del tutto chiari. Sembra importante l'integrazione del genoma virale che, se avviene attraverso rottura del DNA circolare virale in regioni regolatorie come la E2, potrebbe portare a una sovraespressione delle oncoproteine E6 e E7, non più "regolate" da tale gene.

### **Bibliografia**

1. Muñoz N, Castellsaguè X, Berrington de Gonzàles, Gissman L. Charter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24 (suppl. 3): S3/1-S3/10.

2. Longworth MS and Laimins LA. Pathogenesis of Human Papillomaviruses in Differentiating Epithelia. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2004, 362–372.
3. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17–27.
4. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2006; 2006 Suppl: 40470; 1-5.
5. Munger K, Howley PM. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Res* 2002; 89: 213–228.
6. Smith J, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R and Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *Int. J. Cancer*, 2007: 121, 621–632.
7. Zheng ZM, Baker CC. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Front Biosci*. 2006; 11: 2286-302.