بررسی مکانیسم مولکولی و ارتباط ژنوتیپ‌های مختلف پاپیلوماویروس در ایجاد انواعی از سرطان‌ها در انسان

بهاره چشمه نوشی[1]، فرهاد بابایی[*2]،

نسیم کندری[3]

۱. گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، کرمانشاه، ایران

۲. ویروس شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، کرمانشاه، ایران

۳. گروه ؟؟.....، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، کرمانشاه، ایران

* **عهده دار مکاتبات:** ایران، کرمانشاه، دانشگاه علوم پزشکی، گروه ؟؟....

Email: farhadbabaii@gmail.com

چکیده

زمینه: پاپیلوماویروس (HPV) از ویروس‌های شایع در سراسر جهان و با گرایش زیاد به پوست، دستگاه ادراری- تناسلی و دستگاه تنفسی است. در مطالعات زیادی فعالیت کارسینوژنیک و نقش کلیدی برخی پروتئین‌های این خانواده‌ی ویروسی در ترانسفورمیشن سلولی بررسی شده و شیوع برخی ژنوتیپ‌های این ویروس مانند HPV-16 و HPV-18 به عنوان سویه‌های با خطر زیاد در ایجاد و پیشرفت سرطان مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعات، نقش مهم HPV در سرطان گردن رحم اثبات شده است. سرطان مقعد، پنیس، اروفارنکس، لوزه و حنجره نیز به صورت گسترده بررسی شده است. هدف از انجام این مطالعه بررسی نقش پاپیلوماویروس و محدودیت‌های موجود در ایجاد سرطان‌های مختلف انسانی است.

روش‌ها: برای اثبات ارتباط بین پاپیلوماویروس و سرطان‌های مختلف انسانی، مقالات مرتبط از پایگاه‌های اطلاعاتی مختلف مانند Google Scholar،Pub Med و NCBI جمع آوری و به صورت کاملا دقیق بررسی شدند.

یافته‌ها: اثبات ارتباط بینHPV و سرطان‌های متفاوت، با محدودیت‌های فراوانی رو به رو است. بیشتر این محدودیت‌ها مربوط به روش‌های جداسازی DNA ویروس ، نگهداری نمونه ها و پراکندگی جغرافیایی سویه‌های مختلف این ویروس اشاره کرد

نتیجه‌گیری: با انجام این مطالعه، ارتباط بین پاپیلوماویروس با چندین سرطان مختلف بررسی شده و محدودیت‌های موجود در مسیر اثبات این ارتباط شناسایی شده و می توان با از بین بردن این محدودیت‌ها، مطالعات آینده و نتایج حاصل از آن را با اطمینان بیشتر منتشر کرد.

کلید واژه: پاپیلوماویروس انسانی، پروتئین p53، ژنوتیپ، سرطان.

مقدمه:

پاپیلوما ویروس:

اعضای خانواده‌ی پاپیلوما ویروس (HPV)، ویروس‌هایی با DNA دو رشته‌ی حلقوی هستند. این ویروس‌ها دارای کپسید بیست وجهی بوده و توانایی آلوده کردن سلولهای اپی‌تلیال پوست، دهان و مخاط دستگاه تناسلی را دارا می باشند. بیش از ۱۵۰ نوع ویروس HPV جداسازی و تعیین توالی شده‌اند که بر اساس گرایش بافتی به دو گروه تقسیم می شوند:

۱. Low risk HPV: پاپیلوما ویروس‌هایی با ریسک پایین بیماری زایی که به طور عمده باعث آلوده کردن سطوح کراتینی پوست شده و زگیل معمولی را ایجاد می کنند.

۲.High risk HPV(HR) : پاپیلوما ویروس‌های با ریسک بالای بیماری‌زایی که بیشتر باعث عفونت مخاط دهان، گلو، مجاری تنفسی و به خصوص مجاری تناسلی می شوند. برخی از اعضای این گروه نیز باعث زگیل معمولی می شوند اما بیشتر اعضای این گروه می توانند سبب بروز آسیب‌های منجر به ایجاد

بدخیمی شوند. این گروه شامل HPVهای ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳،۳۵، ۳۹،۴۵، ۵۱، ۵۲، ۵۶، ۵۸ و ۵۹ هستند که در بین این گونه‌ها، دو ژنوتیپ ۱۶ و ۱۸ بیشترین احتمال را درایجاد سرطان گردن رحم و پوست دارند.

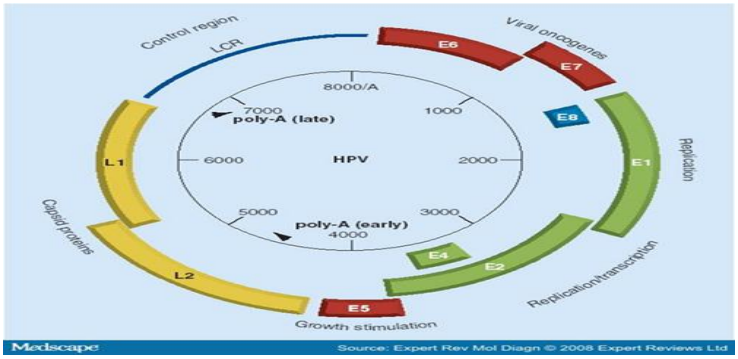
ژنوم این ویروس از سه ناحیه‌ی متفاوت ساخته شده است که شامل:

۱.ناحیه‌ی ژن‌های اولیه ی E1، E2، E4، E5، E6 و E7.

هر کدام از پروتئین‌های ناحیه‌ی ژن‌های اولیه وظایف خاصی را در ویروس انجام می دهند که از بین این پروتئین‌ها، E6 و E7 بسیاری از پروتئین‌های سلولی را در سلول میزبان غیرفعال می کنند و جزء انکوپروتئین‌های مهم ویروس محسوب می شوند.

۲. ناحیه‌ی ژن‌های تاخیری کد کننده‌ی پروتئین‌های اصلی کپسید L1 و فرعی L2.

۳. ناحیه‌ی غیر کد کننده‌ی LCR.



شکل ۱: سازمان دهی ژنوم پاپیلوما ویروس (HPV16 گروه α۹)

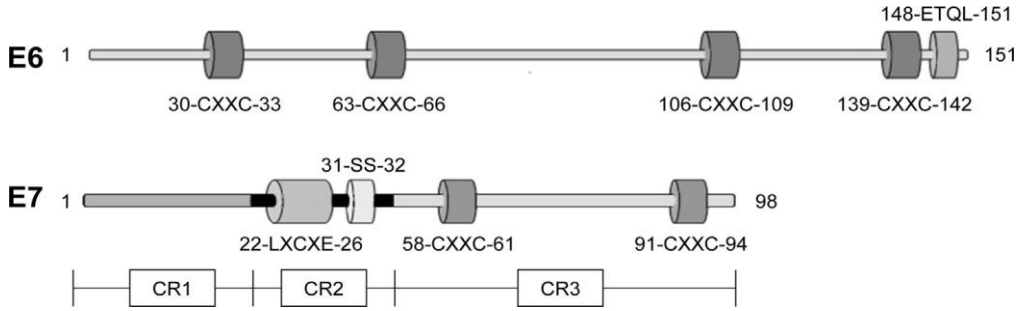
بیماری زایی ویروس پاپیلوما:

بیماری‌زایی ویروس به عوامل متفاوتی از جمله ژنوتیپ ویروس، طبیعت سلول آلوده(تروپیسم) و سیستم ایمنی میزبان وابسته است. گرایش به بافت در ورود ویروس به سلول میزبان نقش مهمی ایفا می‌کند و فاکتورهای تنظیمی ناحیه‌ی LCR، نقاط کلیدی در گرایش به بافت‌های هدف بر اساس ژنوتیپ‌های ویروس‌های HPV می‌باشند. بافت هدف این ویروس بیشتر سلول‌های اپی‌تلیال پوست و مخاط هستند. عفونت با ویروس پاپیلوما معمولا در اوایل تولد رخ می‌دهد. بعد از اتصال و ورود ویروس به سلول میزبان، ویروس رونویسی از ناحیه‌ی اولیه‌ی ژنوم خود را آغاز کرده و پروتئین‌های متفاوت که در همانندسازی ویروس نقش دارند را بیان می‌کند. HPV بیشتر از طریق ارتباط جنسی منتقل می‌شود و در بیشتر موارد عفونت بدون علامت را ایجاد می‌کند و در مدت زمان بین ۱۲ تا ۱۸ ماه توسط سیستم ایمنی از بین می‌رود. این ویروس می‌تواند از طریق تماس مستقیم با پوست و مخاط آلوده هم منتقل شود. عفونت با پاپیلوماویروس، در سراسر جهان شیوع دارد و عفونتی شایع شمرده می‌شود. تخمین زده می‌شود که ۵۰٪ تا ۸۰٪ مردان و زنان فعال از نظر جنسی در سراسر جهان به این ویروس مبتلا هستند. در موارد کمی عفونت این ویروس پایدار مانده و ژنوم خود را در ژنوم سلول میزبان وارد کرده و بعد از گذراندن فاز تاخیری باعث ایجاد سرطان می‌شود.HPVهای با ریسک بالا مانند نوع ۱۶ و ۱۸ و ۳۱و ۳۳ بیشتر به سلول‌های مخاطی میزبان تمایل دارند و این تمایل بیشتر به فعالیت پروتئین‌های E5 و E6 و E7 نسبت داده شده است.

پاپیلوماویروس و سرطان:

پروتئین‌های مهم HPV در ایجاد سرطان، پروتئین‌های E6 و E7 هستند که توسط ناحیه‌ی ژن‌های اولیه کد می‌شوند. در مطالعات انجام شده، حضور ژن‌های کد کننده‌ی پروتئین E6 و E7 در ژنوم میزبان نشان داده شده است. در این مطالعات نشان داده شده است که هر چه میزان اینتگره شدن DNA ویروس در ژنوم میزبان بیشتر باشد، شدت صدمات وارده به میزبان بیشتر است و در نتیجه احتمال ایجاد سرطان بیشتر می شود.

پروتئین E6 و E7 با القاء تغییر شکل کراتینوسیت‌های انسانی باعث سرطان می شوند. این تغییر شکل ناشی از صدمه زدن به تنظیمات ضروری سلولی مانند نقاط کنترلی سیکل سلولی، آپوپتوز، ترمیم DNA، پیری و تمایز می باشد.



شکل ۲: ساختار شماتیک از پروتئین های E6 و E7 ویروس HPV16 با چندین موتیف آمینواسیدی مهم برای ساختار و عملکرد ویروس

پروتئین E6 و نقش آن در ایجاد سرطان:

E6 یک پروتئین غنی از سیستئین است که شامل ۱۵۰ آمینواسید می باشد. یکی از ویژگی‌های خاص E6 که در ایجاد سرطان نقش اساسی دارد توانایی این پروتئین در القاء تخریب پروتئین P53 است. پروتئین E6 به موتیف محافظت شده‌ی LXXLL از یک پروتئین ۱۰۰ کیلودالتونی به نام E6AP متصل می شود. پروتئین E6AP به عنوان یک پروتئین لیگاز یوبی کوئیتینه کننده عمل می کند. کمپلکس E6/E6AP به ناحیه ی مرکزی پروتئین P53 متصل می شوند و این پروتئین را یوبی کوئیتینه کرده و آن را به عنوان هدفی برای پروتئوزوم تبدیل می‌کنند و باعث تخریب آن می‌شوند.

پروتئین E7 و نقش آن در ایجاد سرطان:

E7 یک فسفوپروتئین با بیش از ۱۰۰ آمینو اسید و مانندپروتئین E6، یک موتیف متصل شونده به روی دارد. این پروتئین به سه دمین تقسیم می‌شود: CR1-3. CR2 دارای ناحیه‌ای به نام LXCXE است که باعث واکنش این پروتئین با پروتئین‌های Rb1 و پروتئین‌های وابسته به آن یعنی p107 و p130 می‌گردد. این سه پروتئین سلولی وابسته به کنترل سیکل سلولی هستند. PRb1 با کمک پروتئین‌های خانواده ی E2F (E2F1-3) ، سیکل سلولی را در فاز بین G0/G1 به صورت منفی تنظیم می‌کند. هنگامی که پروتئین HPV E7 به این کمپلکس (Rb/E2F) متصل می‌شود، منجر به تجزیه کـــردن Rb درمسیر پروتئوزومال می‌شود. با تجزیه شدن این پروتئین تنظیمی، سیکل سلولی، یکی دیگر از نقاط کنترلی خود را از دست داده و به سمت بدخیمی پیش می رود[۱-۳].

ژنوتیپ‌های HPV با ریسک بالا را با سرطان‌های متنوعی مرتبط دانسته و میزان تاثیر ویروس در ایجاد این سرطان‌ها هم به طور نسبی و به ترتیب زیر مشخص شده است: سرطان گردن رحم: ۱۰۰٪، سرطان مقعد: ۹۰٪، سرطان دهان و حلق: ٪۷۲-۳۳٪ و سرطان پنیس: ۵۰٪.

سرطان‌های دیگر هم مانند سرطان مثانه، سینه و پروستات نیز به پاپیلوماویروس نسبت داده می شود.

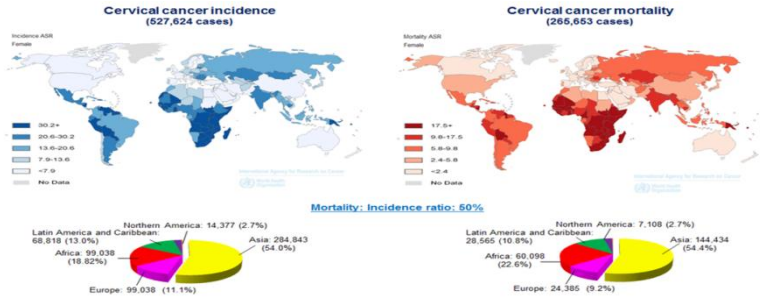
پاپیلوماویروس و پروتئین p53:

پروتئین p53 در پاسخ به استرس‌های وارد شده به سلول نقش مهمی را بر عهده دارد و در مهار رشد سلول‌های توموری هم فاکتور مهمی محسوب می‌شود. بنابراین هر گونه صدمه و جهش در ژن کد کننده‌ی این پروتئین منجر به ایجاد زمینه‌هایی در پیشرفت بدخیمی در افراد می‌شود. پاپیلوما ویروس یکی از عواملی است که با کمک پروتئین‌های خاصی(E6 و E7) به ژن کد کننده‌ی پروتئین p53 صدمه می‌زند. بنابر مطالعات انجام شده ژن کد کننده‌ی پروتئین p53 یکی از ژن‌های جهش یافته در اغلب بدخیمی‌های انسان است. در برخی از مطالعات نقش پلی مورفیسم کدون ۷۲ در پیشرفت بسیاری از بدخیمی‌ها بررسی شده است. این جهش مربوط به جابه جایی نوکلئوتید G به C در

ناحیه ی ۳۱۳ است که منجر به تغییر اسیدآمینه آرژنین به پرولین می‌شود. در برخی از مطالعات انجام شده، نتایج اینگونه بیان شده است که ژنوتیپ Arg/Arg نسبت به ژنوتیپ Pro/Pro به آپوپتوز حساس‌تر است و در مقابل ترنسفورماسیون احتمالی مقاوم‌تر است. بنابراین افراد دارای ژنوتیپ Pro/Pro نزدیک به ۸-۶ برابر به پیشرفت بدخیمی و سرطان حساس‌تر هستند[۴].

پاپیلوماویروس و سرطان گردن رحم:

سرطان گردن رحم دومین سرطان معمول بعد از سرطان ریه است و گروه‌های سنی متفاوتی از زنان را درگیر می‌کند.



شکل ۳ : گسترش و شیوع جهانی سرطان گردن رحم و میزان مرگ و میر این بیماری در سال ۲۰۱۲. توزیع جغرافیایی سرطان گردن رحم(چپ) و مرگ ومیر جهانی آن(راست). نزدیک به ۸۵٪ موارد در کشورهای در حال توسعه رخ می دهد. (http://globocan.iarc.fr/)

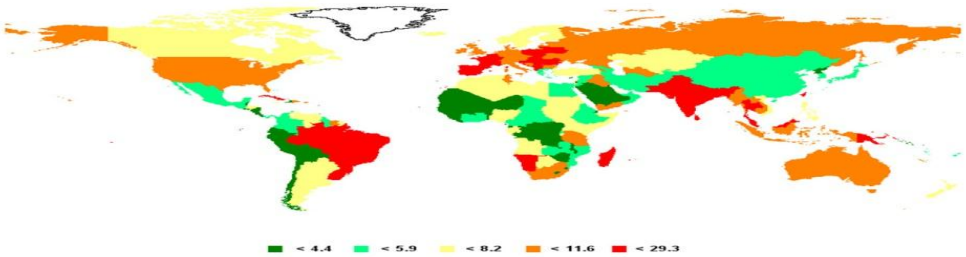
یکی از ریسک فاکتورهای مهم ایجاد کننده‌ی این سرطان، عفونت HPV است. مهم‌ترین انواع HPV ایجاد کننده‌ی سرطان گردن رحم، نوع ۱۶، ۱۸ و۳۱ است. در ۹۹.۷٪ موارد سرطان گردن رحم، ژنوم HPV ایزوله و جداسازی شده است[۵,۶]. درصد شیوع ژنوتیپ‌های متفاوت HPV مرتبط با سرطان گردن رحم در بیشتر کشورهای دنیا به ترتیب زیر است: ژنوتیپ HPV ۱۶: ۶۰-۵۰٪، ژنوتیپ HPV ۱۸: ۲۰-۱۰٪، ژنوتیپ HPV ۴۵: ۸-۴٪ و ژنوتیپ HPV ۳۱: ۵-۱٪.

البته در یک مطالعه نزدیک به۱۵ نوع HPV در ۳۰۰۰ مورد سرطان گردن رحم یافت شده‌اند[۷]. مطالعات بسیـــاری درباره‌ی اثبات وجود ارتباط عفونتHPV با سرطان گردن رحم در سراسر دنیا انجام شده است که در این مطالعه ی مروری به بررسی و ارائه ی چندین مورد از این مطالعات در غالب جدول شماره ۱ می پردازیم:

نمونه‌های مشابه فراوانی در سطح جهان در اثبات ارتباط سرطان گردن رحم و عفونت HPV بررسی شده‌اند و با استناد به آنها می‌توان وجود این ارتباط را بررسی کرد.

پاپیلوما ویروس و سرطان سر و گردن:

سرطان سر و گردن ششمین سرطان شایع در جهان است که بیش از ۴۰۰ هزار نفر در جهان به این بیماری مبتلا هستند.



شکل ٤: شیوع سرطان سر و گردن در جهان(Source: globocan.iarc.fr).

برای ایجاد این نوع سرطان، مصرف سیگار و الکل مهم‌ترین ریسک فاکتورها محسوب می‌شوند. حدس زده می‌شود که عوامل ویروسی هم می‌توانند نقش مهمی در ایجاد این سرطان داشته باشند. از این ویروس‌ها می‌توان به ویروس اپشتین بار و

HPV اشاره کرد. بر طبق مطالعات انجام شده، ایجاد عفونت HPV وابسته به ایجاد صدمات سطحی و عمیق در سلول‌های اپی تلیال، در نقاط مختلف بدن است و اخیرا نیز ژنوم انواع با ریسک بالای مخاطی HPV، درسرطان سر و گردن به خصوص سرطان حنجره یافت شده‌اند. این یافته‌ها باعث شده است که ویروس HPV به عنوان عامل موثر در ایجاد سرطان سر و گردن معرفی گردد. بررسی میزان DNA ویروس HPV در نمونه‌های افراد مبتلا به سرطان سر و گردن در بررسی‌های مختلف، نتایج متفاوتی را نشان می‌دهد(۷۶٪-۲٪)[۱۲].

مقاله‌ی مورد بررسی، مقاله‌ی متا آنالیزی است که در سال **۲۰۰۷** به چاپ رسیده است. در این مطالعه از میان **۱۹۶** مطالعه ی یافت شده فقط مقالاتی مورد آنالیز قرار گرفتند که دارای بیشترین تعداد نمونه و کاملترین اطلاعات در این زمینه بوده‌اند. بنابراین **۲۶** مقاله از بین **۱۹۶** مقاله برای بررسی انتخاب شده‌اند. تمام مطالعات از روش PCR برای تشخیص DNA ویروس استفاده کرده و بیشتر آنها انواع غالب ویروس HPV را نیز مشخص کرده‌اند. شرایط متفاوتی در این مطالعات وجود دارد از قبیل: بافت هدف برای نمونه گیری، شیوع متفاوت HPV، روش های درمانی متفاوت مورد استفاده، حجم نمونه‌ی مختلف(از **۲۵** نمونه تا **۲۵٤** نمونه). نتایج به دست آمده در این مطالعات در جدول ۲ دیده می شود:

با مقایسه‌ی نتایج به دست آمده در ۲۶ مطالعه‌ی انجام شده، میانگین شیوع HPV در نمونه‌ها برای تمام قسمت‌های مورد استفاده برای نمونه برداری (حفره‌ی دهان، حلق، زبان، لوزه، حنجره و ...) نزدیک به ۲۸٪ اعلام شده است. اگرچه این میزان برای تومورهای ناحیه‌ی حلق به صورت جداگانه ۴۰٪ بیان شده است اما نتیجه‌ی این مطالعه در مقایسه با سایر مطالعاتی که این میزان را ۲۶٪-۲۰٪ اعلام کرده‌اند شباهت دارد[۱۳].

مطالعه‌ی مورد بررسی دیگر، در سال ۲۰۰۴ و توسط Aimee و همکاران انجام شده است. هدف از این مطالعه بررسی حضور DNA HPV در نمونه‌های بیوپسی تومورهای سر و گردن با کمک روش PCR در مقالات منتشر شده‌ی قبلی و هم چنین بررسی شیوع نوع غالب ویروس در افراد مبتلا به عفونت HPV در این مطالعات است. برای بررسی مطالعات مورد نظر، آنها را بر اساس محل و بافت سرطانی شده(حفره ی دهان، حلق و حنجره) و مکان جغرافیایی مطالعات انجام شده، تقسیم بندی نموده‌اند. در مقایسه‌ی بعدی هم نوع ویروس غالب بر اساس محل نمونه برداری تقسیم بندی شده است. نتایج تقسیم بندی اولیه بر اساس محل نمونه برداری، محل جغرافیایی ،تعداد مطالعات، تعداد نمونه ها و درصد شیوع HPV در جدول ۳ نشان داده شده است.

مقایسه‌ی میزان شیوع HPV در کل نمونه‌ها (۵۰۴۶ نمونه)، ۲۵.۹٪ اعلام شد. بررسی ژنوتیپ‌های غالب HPV در کل نمونه ها و بر اساس ناحیه‌ی تومور نیز به ترتیب جدول۴ ثبت شده است.

از نظر شیوع وابسته به مناطق جغرافیایی مورد مطالعه، شیوع HPV به صورت زیر می باشد:

۱-تومورهای حفره‌ی دهان:

۲- تومورهای حلق:

در اروپا در ۱۷ مطالعه و با تعداد ۵۲۹ نمونه شیوع HPV ۲۸.۲٪ به دست آمده است. در حالیکه در آمریکای شمالی در ۷ مطالعه و با تعداد ۲۸۵ نمونه این میزان ۴۷.۰٪ اعلام شده است. در آسیا نیز در ۴ مطالعه و با ۵۴ نمونه میزان شیوع HPV ۴۶.۳٪ به دست آمده است[۱۳].

۳- تومورهای حنجره:

در اروپا در ۱۹ مطالعه و در ۷۹۹ نمونه، در آمریکای شمالی در ۷ مطالعه و در ۲۹۷ نمونه و در آسیا در ۸ مطالعه و با ۳۰۶ نمونه میزان شیوع HPV به ترتیب ۲۱.۳٪، ۱۳.۸٪ و ۳۸.۲٪ به دست آمده است[۱۳].

پاپیلوماویروس و سرطان پنیس:

سرطان پنیس یکی از سرطان‌های کمیاب در میان سایر بدخیمی‌های شایع در جهان است(۲.۱٪ از کل بدخیمی های سراسر جهان). این سرطان در کشورهای در حال توسعه شیوع بالایی دارد. وابستگی این بیماری به شرایط اقتصادی محلی کاملا واضح است. علت شناسی این سرطان کاملا مشخص نیست اما بهداشت فردی، مصرف سیگار و عفونت HPV می

توانند از جمله دلایل پیشروی این سرطان باشند. مطالعات مورد بررسی درباره‌ی نقش این ویروس در ایجاد سرطان پنیس در جدول شماره ۶ آورده شده و سپس تجزیه و تحلیل می‌گردد:

جدول ۱: مطالعات بررسی شده در اثبات ارتباط HPV با سرطان گردن رحم.

مکان مطالعه	تعداد مطالعه	تعداد نمونه	درصد شیوع ویروس	نوع سویه ی غالب
لیتوانی[۸]	۱ مطالعه	۲۱۲ نمونه	٪۹۲	HPV-16
اروپا[۹]	۲۱ مطالعه	۴۰۵۱	٪۶۷.۸	HPV-16
آمریکای شمالی[۹]	۱۳ مطالعه	۲۴۲۵ نمونه	٪۸۰.۱	HPV-16
آمریکای مرکزی و جنوبی[۹]	۱۳ مطالعه	۱۲۷۹ نمونه	٪۶۸.۳	HPV-16
آفریقا[۹]	۴ مطالعه	۳۰۱ نمونه	٪۵۹.۱	HPV-16
آسیا[۹]	۴ مطالعه	۲۵۲ نمونه	٪۶۷.۱	HPV-16
برزیل[۱۰]	۱ مطالعه	۱۷۵نمونه	٪۹۹	HPV-16
۹ کشور(برزیل، مالی، پاراگوئه، فیلیپین، پرو، کلمبیا، اسپانیا، تایلند، مراکش)[۱۱]	۱۱ مطالعه	۱۹۱۸ نمونه	٪۹۰.۷	HPV-16

جدول ۲: نتایج مطالعات انجام شده در اثبات ارتباط HPV و سرطان ناحیه های مختلف سر و گردن[۱۳].

نویسنده ی کشور مورد مطالعه	تعداد نمونه	بافت تومور مورد بررسی	درصد DNA جداسازی شده ی ویروس	نوع غالب ویروس
Reimers و همکاران	۱۰۶	لوزه- حلق	٪۲۸	۵-۳۳-۱۶
Na و همکاران	۱۰۸	زبان- حلق	٪۹	۱۶
Sugiyama و همکاران	۶۶	زبان- آلوئل های ریه	٪۳۶	۱۶
Licitra و همکاران	۹۰	لوزه- حلق	٪۱۹	۱۶
Weinberger و همکاران	۷۷	حلق	٪۶۱	۱۶
Hoffman و همکاران	۷۳	لوزه- حفره ی دهان- حلق- حنجره	٪۳۸	۳۳-۱۶
Vlachtsis و همکاران	۱۰۰	حنجره	٪۴۰	۱۸-۱۶
Baez و همکاران	۱۱۸	حفره ی دهان-حلق- حنجره	٪۴۴	۱۶
Dahlgren و همکاران	۱۱۰	زبان	٪۱۱	۳۱-۳۳-۱۶
Koskinen و همکاران	۶۱	زبان- لوزه- حفره ی دهان- حنجره- حلق	٪۶۱	۵۲-۵۱-۱۱-۶-۳۳-۱۶
Ritchie و همکاران	۱۳۹	حفره ی دهان- حلق	٪۲۱	۳۳-۱۸-۱۶
Li و همکاران	۶۷	لوزه	٪۴۶	۱۶- ناشناخته
Ringstrom و همکاران	۸۹	حفره ی دهان- حنجره- حلق	٪۲۰	۱۶
Lindel و همکاران	۹۹	حلق- لوزه	٪۱۴	۴۵-۳۵-۳۳-۱۶
Schwartz و همکاران	۲۵۴	لوزه-زبان	٪۲۴	۱۶- ناشناخته
Mellin و همکاران	۶۰	لوزه	٪۴۳	۱۶
Gillison و همکاران	۲۵۳	حنجره- حفره ی دهان- حلق	٪۲۲	۱۱-۳۱-۳۳-۱۶
Pintos و همکاران	۱۰۱	حفره ی دهان- حنجره- حلق	٪۱۷	ناشناخته
Koch و همکاران	۲۱۱	-	٪۱۸	۳۳-۱۶
Portugal و همکاران	۱۰۰	حفره ی دهان- لوزه	٪۱۰	۳۳-۱۸-۱۶
Riethdorf و همکاران	۹۲	حفره ی دهان-حنجره- حلق- لوزه- غده های لنفاوی گردن	٪۴۲	۱۱-۶-۱۸-۱۶
Paz وهمکاران	۱۶۷	زبان- حلق- حنجره-حفره ی دهان-	٪۱۵	۶-۱۶- ناشناخته
Haraf و همکاران	۶۶	حفره ی دهان- حنجره- حلق	٪۱۸	۳۳-۱۶
Snijders و همکاران	۶۳	حلق- حنجره- حفره ی دهان	٪۲۱	۱۶
Brandwein و همکاران	۶۴	زبان- لوزه- حلق	٪۲۵	ناشناخته
Clayman و همکاران	۶۵	حنجره	٪۴۵	ناشناخته

جدول ۳: نتایج مطالعات انجام شده برای اثبات ارتباط عفونت HPV و سرطان نواحی مختلف سر و گردن بر اساس محل نمونه برداری، مکان جغرافیایی، حجم نمونه و درصد شیوع HPV[۱۴].

محل نمونه برداری	محل جغرافیایی	تعداد مطالعات	تعداد نمونه	درصد شیوع کلی HPV
حفره ی دهان	استرالیا، کانادا، چین، کوبا، فنلاند، فرانسه، آلمان، هند، ایرلند، ایتالیا، ژاپن، کره، نروژ، لهستان، اسپانیا، اسلوونی،سودان، سوئد، سوئیس، تایوان، انگلیس، آمریکا، ونزوئلا	۳۵	۲۶۴۲	٪۲۳.۵
حلق	استرالیا، کانادا، کوبا، فنلاند، فرانسه، آلمان، هند، ایرلند، ایتالیا، ژاپن، هلند، نروژ، لهستان، اسپانیا، اسلوونی، سودان، سودئد، سوئیس، ایالات متحده	۲۷	۹۶۹	٪۳۵.۶
حنجره	کانادا، کوبا، دانمارک، فنلاند، فرانسه، آلمان، یونان، هند، ایتالیا، ژاپن، هلند، نروژ، اسپانیا، اسلوونی، سوئد، سوئیس، انگلستان، ایالات متحده	۳۵	۱۴۳۵	٪۲۴

جدول ۴ [۱۴]

نوع ژنوتیپ HPV	درصد شیوع ژنوتیپ در نمونه های حفره ی دهان (۲٦٤۲ نمونه)	درصد شیوع ژنوتیپ در نمونه های حلق (۹٦۹)	درصد شیوع ژنوتیپ در نمونه های حنجره (۱٤۳۵)
۶	٪۳.۱	٪۲.۵	٪۵.۱
۱۱	٪۱.۶	٪۰.۷	٪۰.۵
۱۶	٪۱۶.۰	٪۳۰.۹	٪۱۶.۶
۱۸	٪۸.۰	٪۱.۰	٪۳.۹
۱۶ و ۱۸	٪۱.۷	٪۰.۱	٪۰.۴
۳۱	٪۰.۲	٪۰.۰	٪۰.۳
۳۲	٪۰.۲	٪۰.۰	٪۰.۰
۳۳	٪۰.۸	٪۱.۱	٪۰.۹
۳۵	٪۰.۱	٪۰.۴	٪۰.۰
۵۳	٪۰.۲	٪۰.۰	٪۰.۰

جدول ۵: شیوع HPV در سرطان حفره دهان وابسته به مناطق جغرافیایی.

نام منطقه ی جغرافیایی	تعداد مطالعه	تعداد نمونه	شیوع HPV
اروپا[۱۴]	۱۵	۷۴۴	٪۱۶
آمریکای شمالی[۱۴]	۸	۵۷۷	٪۱۶.۱
آسیا[۱۴]	۱۳	۱۱۳۳	٪۳۳
صربستان[۱۵]	۱	۶۰	٪۱۰
برزیل[۱۶]	۱	۷۵	٪۲۴
آمریکا[۱۷]	۱	۲۰۲	٪۲۸.۷
ایتالیا-اسپانیا-ایرلند-هند-کوبا-کانادا-استرالیا-سودان-لهستان[۱۸]	۱	۱۶۷۰	٪۱۸.۳

جدول ٦: مطالعات انجام شده برای اثبات ارتباط عفونت HPV و سرطان پنیس

نام نویسنده	سال و مکان مطالعه	تعداد نمونه	درصد شیوع HPV	نوع سویه ی غالب
de Sousa و همکاران[19]	۲۰۱۵- برزیل	۷۶ نمونه	٪۶۳.۱۵	HPV-16
Marcos و همکاران[20]	۲۰۰۸- برزیل	۸۰ نمونه	٪۷۵	HPV-16
Alcides Chaux و همکاران[21]	۲۰۱۳- پاراگوئه	۱۰۳ نمونه	٪۳۶	–
Peter Kirrander و همکاران[22]	۲۰۱۰- سوئد	۲۴۱ نمونه	٪۸۲.۹	HPV-16
Ricardo López-Romero1, و همکاران[23]	۲۰۱۳- مکزیک	۸۶ نمونه	٪۷۷.۹	HPV-16
Aluizio Gonçalves و همکاران[24]	۲۰۱۳- برزیل	۸۲ نمونه	٪۶۰.۹	HPV-11
H T T Do1, و همکاران[25]	۲۰۱۲- ویتنام	۱۲۰ نمونه	٪۲۳	HPV-16
Iwasawa A و همکاران[26]	۱۹۹۳- ژاپن	۱۱۱نمونه	٪۶۳.۱	HPV-16
Lont AP و همکاران[26]	۲۰۰۶– هلند	۱۷۱ نمونه	٪۲۹.۲	HPV-16
Senba M و همکاران[26]	۲۰۰۶- تایلند	۶۵ نمونه	٪۸۱.۵	HPV-16
Rubin MA و همکاران[26]	۲۰۰۱-آمریکا	۸۷ نمونه	٪۴۵	HPV-16
Bezerra AL و همکاران[26]	۲۰۰۱-برزیل	۸۲ نمونه	٪۳۰.۵	HPV-16
Jens Olsen1 و همکاران[27]	۲۰۱۲- دانمارک	–	٪۴۶.۷	HPV-16
Janet R. Daling و همکاران[28]	۲۰۰۵-آمریکا	۱۳۷نمونه	٪۷۹.۸	HPV-16

بحث:

بر اساس مطالعات انجام شده برای اثبات ارتباط عفونت HPV با سرطان‌های ذکر شده، بیشتر از روش‌های مولکولی نوین مانند PCR، Real time PCR و RFLP استفاده شده است. در این روش‌ها از پرایمرهای عمومی مانند MY09/MY11 و GP5+/6+ که مختص به پروتئین L1 و پرایمرهای عمومی برای ناحیه‌ی E1 ژنوم HPV استفاده شده است. در نتایج به دست آمده از این روش‌ها در بررسی‌های مشابه نیز تفاوت‌هایی مشاهده شده است. استفاده از پرایمر GP5+/6+ نسبت به پرایمر MY09/MY11 نشان داده شده است که مقدار DNA بیشتری تکثیر شده است. اختلاف در میزان بیان پروتئین‌های هدف پرایمرها در سویه‌های متفاوت HPV و اینتگره شدن DNA ویروس در ژنوم سلول‌های توموری و ناتوانی در شناسایی DNA هدف را دلیل این اختلاف می دانند. به دلیل تنوع بالای ژنوم HPV ، انتخاب پرایمر مناسب که بتواند تمام زیرگونه‌ها و مشتقات این ژنوم را شناسایی کند، به یک مشکل عمده در جداسازی میزان واقعی DNA این ویروس تبدیل شده است[29]. در برخی از بررسی‌های انجام شده، از روش ژل الکتروفورز برای مشاهده‌ی نتیجه ی PCR استفاده نشده است زیرا این روش را دارای حساسیت کافی ندانسته و استفاده از روش dot-blot را جایگزین مناسبی برای اینکار دانسته اند که حساسیت بیشتری دارد و میزان DNA را دقیق تر از الکتروفورز اندازه گیری می کند[5, 16] . در چند مطالعه علاوه بر PCR از آنتی بادی بر ضد پروتئین های L1 و E6 و E7 HPV برای تشخیص دقیق حضور HPV استفاده شده است[17]. در یکی از مطالعات، هم PCR و هم روش ساترن بلات برای انجام این بررسی به کار گرفته شدند و نکته ی جالب در نتایج این مطالعه این بوده است که با انجام PCR، ۹ مورد از ۳۲ نمونه از نظر حضور DNA ویروس مثبت اعلام شدند اما با انجام ساترن بلات، تعداد موارد مثبت به ۱۵ مورد از ۳۲ نمونه رسید. این اختلاف را ناشی از میزان بسیار کم DNA ویروس در تومورهای مورد بررسی دانسته‌اند و اینکه استفاده از روش‌هایی با حساسیت بالاتر می‌تواند به کسب نتایج با اطمینان بیشتر کمک می‌کند[28]. دلایل گوناگونی برای اختلاف در میزان شیوع و حضور DNA ویروس در نمونه‌های توموری در مطالعات متفاوت بیان شده است. یکی از این دلایل قابل بررسی استفاده از پارافین در نگهداری از نمونه‌های مورد استفاده است. در برخی از مطالعات اینگونه بیان شده است که استفاده از پارافین برای

نگهداری از نمونه‌ها، باعث تجزیه ی DNA در هنگام جداسازی و کاهش دقت در بیان میزان واقعی DNA در نمونه‌های مورد استفاده می‌گردد[9]. یکی از دلایل بسیار مهم که تقریبا در تمام بررسی‌ها به آن اشاره شده است محل نمونه‌برداری و ناحیه‌ی حضور تومور است. این مطلب در سرطان سر و گردن مهم‌تر است، زیرا این نوع سرطان شامل ناحیه‌های متفاوتی از لحاظ درگیری با سلول‌های بدخیم می باشد. بر اساس بررسی مقالات فوق تومورهای برخی از نواحی مانند ناحیه‌ی حلق(اروفارنکس) دارای شیوع بیشتری از ویروس HPV نسبت به تومورهای ناحیه‌ی حفره‌ی دهان و حنجره است. دلیل اصلی این اختلاف شیوع نامشخص است، البته یکی از این دلایل می‌تواند سطح اپی تلیالی گسترده در حلق و فراهم کردن ناحیه‌ی اپی تلیالی مناسب تر برای تهاجم پاپیلوماویروس است. از طرف دیگر، مجاورت پیچیده بین سلول‌های سنگفرشی اپیتلیوم و بافت لنفاوی در لوزه-ها ممکن است بافتی مشابه با محل اتصال سلول‌های استوانه‌ای در گردن رحم ایجاد کرده و مکان مناسب برای جایگزینی این ویروس را مهیا می کند. بنابراین تومورهای این منطقه می توانند دارای شیوع بیشتری از DNA ویروس باشند[13]. در یک بررسی دیگر و مقایسه بین نواحی مختلف تومورهای سر و گردن، تومورهای لوزه از نظر حضور HPV DNA بیشترین میزان را داشته که علت این نتیجه را حساس بودن بافت لوزه به ترانسفورمه شدن توسط عفونت HPV دانسته اند[11]. بنابر این نتایج می‌توان اینگونه بیان کرد که شیوع DNA HPV در سرطان‌های نامبرده، به مکان تومور وابستگی بالایی دارد. عوامل مهم دیگری که در توزیع و شیوع HPV در تومورهای مختلف نامبرده نقش مهمی دارند که شامل منطقه‌ی جغرافیایی مورد مطالعه و اندازه ی حجم نمونه‌های مورد بررسی می باشند. برای مثال شیوع HPV در سرطان حفره‌ی دهان در آسیا شیوع بالاتری نسبت به دیگر مناطق بررسی شده دارد. این در حالی است که شیوع HPV در سرطان حلق در آمریکای شمالی بیشتر از اروپا و دیگر مناطق مورد مطالعه می باشد. این امکان وجود دارد که تفاوت جغرافیایی در شیوع نسبی ژنوتیپ‌های HPV به پیچیدگی داخلی ژنوتیپ‌های HPV و انواع فاکتورهای ایمونولوژیک میزبان مانند پلی مورفیسم HLA وابسته است. بر اساس مطالعه انجام شده، HPV-16 نسبت به بقیه‌ی سویه‌های HPV کمتر تحت تاثیر حالت ایمنی میزبان قرار می‌گیرد و بیشتر به عفونت گردن رحم، عفونت‌های انگلی، سوءتغذیه و عفونت با ویروس HIV مرتبط است، بنابراین شیوع بالاتری دارد. در بررسی انجام شده در هند و تایوان با حجم نمونه‌ی بالا برای بررسی شیوع HPV در سرطان سر و گردن، میزان DNA را به ترتیب ۷۴٪ و ۷۶٪ اعلام کردند اما بررسی‌های انجام شده در آمریکا برای چندین سال متوالی با حجم نمونه‌ی پایین، این میزان را بین ۱۷٪-۱۰٪ اعلام کرده اند[6, 8, 11]. بر اساس مطالعات انجام شده، نقش مرکزی و اساسی عفونت HPV در ایجاد و پیشرفت سرطان گردن رحم کاملا شناخته شده است و طبق برخی از مطالعات، DNA ویروس از ۹۵٪ تومورهای گردن رحم، قابل جداسازی است و زنان مبتلا به عفونت HPV با ریسک ۴۰ تا ۱۸۰ برابر بیشتر در معرض بیماری‌های گردن رحم قرار می گیرند. از طرف دیگر مطالعات اپیدمیولوژی انجام شده اثبات می‌کنند که عفونت دائم با HPV باعث افزایش ریسک ابتلا به سرطان گردن رحم می‌شود[30]. در سرطان پنیس، ریسک فاکتورهای بسیاری مورد بررسی قرار گرفته اند. همانطور که در نتایج مطالعات انجام شده مشاهده می شود عفونت HPV می تواند یکی از این ریسک فاکتورها محسوب شود. اما مانند سایر سرطان‌های بررسی شده، نتایج متفاوتی در مناطق مختلف جغرافیایی نشان می دهد. میانگین این مطالعات بین ۱۵٪ تا ۷۱٪ اعلام شده است. دلیل این تفاوت هم مانند سایر بررسی ها به تفاوت شیوع جغرافیایی HPV و روش‌های مورد استفاده برای جداسازی DNA نسبت داده شده است. در برخی از مطالعات هم، حتی با درصد حضور بالای DNA پاپیلوماویروس در تومورهای پنیس، این مطلب بیان شده است که به دلیل حجم نمونه‌ی کم نمی‌توان نتایج را به صورت قطعی بیان کرد و این ویروس را جزء ریسک فاکتورهای اصلی این سرطان اعلام کرد[31]. این نقش در سایر سرطان‌ها کاملا به اثبات نرسیده است. در اکثر سرطان‌ها مانند سر و گردن، حلق، حفره‌ی دهان، لوزه و پنیس می‌توان سویه‌های با ریسک بالا را به عنوان فاکتور کمکی

و پیش زمینه در پیشرفت این سرطان‌ها در نظر گرفت[۳۲]. در چندین مطالعه هم که بر روی تاثیر HPV بر پیشرفت سرطان حفره‌ی دهان انجام گرفته است به این مطلب اشاره شده است که ارتباط این ویروس با سرطان حفره‌ی دهان اثبات نمی‌شود اما حدس زده می‌شود که امکان شرکت این ویروس در ایجاد و پیشرفت یک زیر گروه کوچک از تومورهای حفره‌ی دهان وجود داشته باشد[۱۵]. در چند مطالعه‌ی دیگر که مورد بررسی قرار گرفته است و نمونه‌ها از دو ناحیه‌ی حنجره و حفره‌ی دهان گرفته شده و با هم مقایسه شده‌اند، ارتباط محکمی بین HPV و سرطان حفره‌ی دهان مشاهده نشد اما این ارتباط برای سرطان حنجره قوی‌تر بوده و می توان اینگونه بیان کرد که ممکن است عفونت دائمی با این ویروس باعث پیشرفت تومورهای این ناحیه شود[۱۷].

نتیجه‌گیری:

به عنوان نتیجه‌گیری می‌توان چنین بیان کرد که برای اثبات ارتباط ایجاد بدخیمی‌ها با عفونت HPV بخصوص ژنوتیپ‌های با خطر بالا، باید استفاده از روش‌ها و تکنیک‌های نوین در دستور کار قرار گرفته واثبات اتیولوژیک پاپیلوما ویروس در سطح مولکولی و در بررسی مولکولار اپیدمیولوژی آن ازنمونه-هایی با حجم بالا استفاده شود وهمینطور به اختلاف جغرافیایی و اکولوژی مکان مطالعه توجه شود تا این ارتباط احتمالی قابل اثبات باشد. این ارتباط می تواند نسبت به عضو درگیر در عفونت با HPV متفاوت باشد.

References:

1. Tommasino M, editor The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. Seminars in cancer biology; 2014: Elsevier.
2. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human papillomaviruses; epithelial tropisms, and the development of neoplasia. Viruses. 2015;7(7):3863-90.
3. Fernandes JV, Araújo J, Fernandes T. Biology and natural history of human papillomavirus infection. Open Access J Clin Trials. 2013;5:1-12.
4. Babaei F, Ahmadi SA, Abiri R, Rezaei F, Naseri M, Mahmoudi M, et al. The TP53 codon ۷۲ polymorphism and risk of sporadic prostate cancer among Iranian patients. Iranian journal of public health. 2014;43(4):453.
5. Faridi R, Zahra A, Khan K, Idrees M. Oncogenic potential of Human Papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer .Virology Journal. 2011;8(1):269.
6. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. Clinical microbiology reviews. 2003;16(1):1-17.
7. Bosch FX, Qiao Y-L, Castellsagué X. The epidemiology of human papillomavirus infection and its association with cervical cancer. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2006;94:S8-S21.
8. Gudleviciene Z, Didziapetriene J, Ramael M, Uleckiene S, Valuckas KP. Human papillomavirus and p53 polymorphism in Lithuanian cervical cancer patients. Gynecologic oncology 3-530:(3) 102;2006.
9. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2005;14(5):1157-64.
10. De Oliveira CM, Fregnani JHTG, Carvalho JP, Longatto-Filho A, Levi JE. Human papillomavirus genotypes distribution in 175 invasive cervical cancer cases from Brazil. BMC cancer. 2013;13(1):357.
11. Muñoz N, Bosch FX ,de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. New England Journal of Medicine. 2003;348(6):518-27.
12. Paz IB, Cook N, Odom-Maryon T, Xie Y, Wilczynski SP. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. Cancer. 1997;79(3):595-604.
13. Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: Review and meta-analysis. International journal of cancer. 2007;121(8):1813-20.
14. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2005;14(2):467-75.
15. Popović B, Jekić B, Novaković I, Luković L, Konstantinović V, Babić M, et al. Cancer genes alterations and HPV infection in oral squamous cell carcinoma. International journal of oral and maxillofacial surgery. 2010;39(9):909-15.
16. Soares RC, Oliveira MC, Souza LB, Costa AL, Medeiros SRB, Pinto LP. Human papillomavirus in oral squamous cells carcinoma in a population of 75 Brazilian patients. American journal of otolaryngology. 2007;28(6):397-400.

17. Summersgill KF, Smith EM, Kirchner HL, Haugen TH, Turek LP. p53 polymorphism, human papillomavirus infection in the oral cavity, and oral cancer. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 2000;90(3):334-9.

18. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2003;95(23):1772-83.

19. de Sousa ID, Vidal FC, Vidal JPB, de Mello GC, Nascimento MdDSB, Brito LM. Prevalence of human papillomavirus in penile malignant tumors: viral genotyping and clinical aspects. BMC urology. 2015;15(1):13.

20. Scheiner MA, Campos MM, Ornellas AA, Chin EW, Ornellas MH, Andrada-Serpa MJ. Human papillomavirus and penile cancers in Rio de Janeiro, Brazil: HPV typing and clinical features. International braz j urol. 2008;34(4):467-76.

21. Chaux A, Netto GJ, Rodríguez IM, Barreto JE, Oertell J, Ocampos S, et al. Epidemiologic profile, sexual history, pathologic features, and human papillomavirus status of 103 patients with penile carcinoma. World journal of urology. 2013;31(4):861-7.

22. Kirrander P, Kolaric A, Helenius G, Windahl T, Andrén O, Stark JR, et al. Human papillomavirus prevalence, distribution and correlation to histopathological parameters in a large Swedish cohort of men with penile carcinoma. BJU international. 2011;108(3):355-9.

23. López-Romero R, Iglesias-Chiesa C, Alatorre B, Vázquez K, Piña-Sánchez P, Alvarado I, et al. HPV frequency in penile carcinoma of Mexican patients: important contribution of HPV16 European variant. International journal of clinical and experimental pathology. 2013;6(7):1409.

24. Fonseca AGd, Soares FA, Burbano RR, Silvestre RV, Pinto LOAD. Human Papilloma Virus: Prevalence, distribution and predictive value to lymphatic metastasis in penile carcinoma. International braz j urol. 2013;39(4):542-50.

25. Do H, Koriyama C, Khan N, Higashi M, Kato T, Le N, et al. The etiologic role of human papillomavirus in penile cancers: a study in Vietnam. British journal of cancer. 2013;108(1):229-33.

26. Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, Smith JS. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. Cancer Causes & Control. 2009;20(4):449-57.

27. Olsen J, Jørgensen TR, Kofoed K, Larsen HK. Incidence and cost of anal, penile, vaginal and vulvar cancer in Denmark. BMC public health. 2012;12(1):1082.

28. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. International Journal of Cancer. 2005;116(4):606-16.

29. Sisk EA, Soltys SG, Zhu S, Fisher SG, Carey TE, Bradford CR. Human papillomavirus and p53 mutational status as prognostic factors in head and neck carcinoma. Head & neck. 2002;24(9):841-9.

30. Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A, et al. A systematic review of the role of human papilloma virus (HPV) testing within a cervical screening programme: summary and conclusions. British journal of cancer. 2000;83(5):561.

31. Afonso LA, Moyses N, Alves G, Ornellas AA, Passos MRL, Oliveira LdHdS, et al. Prevalence of human papillomavirus and Epstein-Barr virus DNA in penile cancer cases from Brazil. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 2012;107(1):18-23.

32. de Sousa IDB, Vidal FCB, Vidal JPCB, de Mello GCF, Nascimento MdDSB, Brito LMO. Prevalence of human papillomavirus in penile malignant tumors: viral genotyping and clinical aspects. BMC urology. 2015;15(1):1

Study of molecular mechanism and different genotypes of human papillomavirus in Create a variety of human cancers

Cheshmenooshi Bahareh[1], Babaie Farhad*[2], Kondori Nasim[3].

1. Student Research Committee, University of Medical Sciences, and Kermanshah, Iran.

2. University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

3. Department of Pediatrics, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, IR Iran.

*Corresponding Author:
Iran, Tehran, Payam Noor university , Department of social science

Email: farhadbabaii@gmail.com

Abstract

Introduction: Papillomavirus (HPV), a common virus worldwide and a high tendency to skin, genitourinary tract and the respiratory system. Viral carcinogenic activity in different and the key role of the viral protein is studied in cell transformation and spread some genotypes of the virus, such as HPV-16 and HPV-18 strains with a high risk of development and progression of cancer. Among these studies, the important role of HPV in cervical cancer has been established. Anal cancer, penis, oropharynx, tonsils and larynx also widely studied. The aim of the collection of studies in this context, check the connection between HPV infection in human cancer development and progression, as well as restrictions on the conduct of these studies.

Methods: To prove relationship between human papillomavirus and cancers articles related to the subject were collected from various databases such as Pub Med, Google Scholar, and NCBI Then the results were comparison from different studies together.

Results: The relationship between HPV and different cancers faced with many restrictions. Most of the limitations are the methods of DNA extraction of virus, maintenance of samples and different strains of the virus's geographic dispersion.

Conclusion: By conducting this study, we investigated relationship between HPV with several different cancer and limitations in the way of proving this connection has been detected and can eliminate these limitations can published Future studies and that results with confidence.

Key words: papillomavirus, protein p53, genotype, cancer

How to cite this article
Cheshmenooshi B, Babaie F Kondori N. Study of molecular mechanism and different genotypes of human papillomavirus in Create a variety of human cancers. J Clin Res Paramed Sci 2017; 5(4):22-33.