

Investigating the Association between Human Papillomavirus and Cervical Cancer: A Review

Yaser Shiri^{٣٥}, Javid Taghinejad^{*٣٦}

Abstract

Human papillomaviruses (HPVs) are a large and diverse group of double-stranded DNA viruses. HPV infection is one of the most significant sexually transmitted diseases that has so far caused more than 5% of cancers worldwide. Almost 90% of HPV viruses are cleared or become inactivated within 1 to 2 years after infection. Statistics indicate that most women who have tested positive for high-risk genotypes of HPV have developed cervical cancer within 3 to 5 years. These viruses can cause very severe infections, so similar to other oncogenic viruses, the time between the diagnosis of infection and its early stages is crucial. Scientific reports suggest that infection with a high-risk genotype of this virus occurs in 60% of sexually active individuals during their lifetime. While genotypes 6 and 11 are low-risk types that cause genital and skin warts, genotypes 16 and 18 are directly linked to cervical cancer. In the present study, articles were searched and entered into the study cycle from scientific databases such as Research Gate, Scopus, Pub Med, and Google Scholar, which met the criteria for a uniform study, and were then evaluated.

Keywords: cervical cancer, HPV virus, epidemiology, Gardasil vaccine.

٣٥. Ph.D. Student, Department of Biology, Faculty Science, Urmia University, Urmia, Iran.

٣٦. MSC, Department of Microbiology, Faculty veterinary medicine, Urmia University, Urmia, Iran. jataghinejad@gmail.com

بررسی مروری پاپیلوما ویروس انسانی و سرطان سرویکس

یاسر شیرینی^{۳۷}، جاوید تقی‌نژاد^{۳۸*}

چکیده

ویروس‌های پاپیلوماوی انسانی (HPVs) یک گروه بزرگ و متنوع از ویروس‌های DNA دار دو رشته‌ای است. عفونت HPV یکی از مهم‌ترین بیماری‌های مقاربتی است که بیش از ۵ درصد از سرطان‌های جهان را تشکیل می‌دهد. تقریباً ۹۰ درصد از ویروس‌های HPV طی ۱ الی ۲ سال پس از عفونت از بین می‌روند و یا غیرفعال می‌شوند. آمارها نشان می‌دهند که اکثر زنانی که تست سروتیپ پرخطر مثبت داشتند پس از ۳ الی ۵ سال به سرطان سرویکس مبتلا می‌شدند. این ویروس‌ها باعث عفونت‌های بسیار حادی می‌شوند از این‌رو مانند سایر انکوویروس‌ها، فاصله بین زمان تشخیص عفونت و مراحل اولیه آن بسیار مهم است. گزارش‌های علمی نشان می‌دهد که عفونت با یک ژنوتیپ پرخطر از این ویروس در ۶۰ درصد از افراد فعال جنسی در زندگی رخ می‌دهد. ژنوتیپ‌های ۶ و ۱۱ انواع کم‌خطری هستند که باعث ایجاد زگیل‌های تناسلی و پوستی می‌شود و ژنوتیپ‌های ۱۶ و ۱۸ ارتباط مستقیمی با سرطان سرویکس دارد. در مطالعه حاضر با استفاده از پایگاه‌های علمی Scopus، Research Gate و Pub med و همچنین موتور جستجوی گوگل اسکولار جهت جستجوی مقالات استفاده شد و مقالاتی که با معیارهای مطالعه یکسان بودند وارد چرخه مطالعه شدند.

واژه‌های کلیدی: سرطان سرویکس، ویروس HPV، اپیدمیولوژی، واکسن گارداسیل

۳۷. دانشجوی دکتری، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

۳۸. کارشناس ارشد، گروه میکروبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

jataghinejad@gmail.com

مقدمه

ویروس‌های پاپیلومای انسانی (Human Papillomavirus) از خانواده پاپیلوما ویریده هستند. تاکنون ۱۱۸ تایپ ویروس براساس خصوصیات بیولوژیک، پتانسیل انکوژنیک و موقعیت فیلوژنتیک مشخص شده‌اند. حدود ۳۵ نوع از ویروس HPV که به‌طور شایع در دستگاه ژنیتال یافت می‌شوند، جزء دسته آلفا پاپیلوما ویروس تقسیم‌بندی می‌شوند [۱]. چندین نوع HPV مثل ۱۶، ۳۱، ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۴۵، ۵۱، ۵۲، ۵۶، ۵۸، ۵۹ و ۶۶ در سرطان‌زایی سرویکس نقش دارند. درحالی‌که بقیه انواع HPV مثل ۶ و ۱۱ اغلب در ضایعات خوش‌خیم، مانند کندیلوما آکومیناتا دیده می‌شوند. زنانی که به‌گونه‌های پرخطر HPV آلوده‌اند نسبت به زنانی که با ویروس آلوده نشده‌اند یا با گونه‌ای کم‌خطر آن آلودگی دارند در معرض خطر بیشتری برای سرطان سرویکس هستند. HPV نوع ۱۶ شایع‌ترین نوع HPV در سراسر جهان می‌باشد [۲].

با شناسایی عوامل خطر درگیر در عفونت HPV و با توجه با آداب و رسوم و عادت‌های هر منطقه، روش‌های پیشگیری مؤثر و تشخیص سریع عفونت HPV می‌تواند به دست آید. این روش به ما کمک می‌کند تا از میزان شیوع HPV در جامعه بکاهیم [۳]. وضعیت اجتماعی - اقتصادی، سطح تحصیلات، تغذیه، نژاد، سن، زندگی در مناطق محروم و مصرف الکل نقش مؤثری در ابتلا به این نوع بیماری دارد [۴].

سرطان سرویکس دومین شایع‌ترین سرطان زنان در جهان و یکی از علل عمده مرگ و میر ناشی از سرطان در بین زنان است. ارتباط بین سرطان سرویکس با ویروس پاپیلومای انسانی ثابت شده است و در مطالعات مختلف به‌عنوان عامل خطر اصلی در پیشرفت ضایعات داخل‌اپی‌تلیالی به سمت سرطان سرویکس شناخته شده است [۵]. سایر عوامل ایجادکننده این نوع سرطان شامل سن پایین به‌هنگام اولین مقاربت، مقاربت‌های مکرر، داشتن شرکای جنسی متعدد، مصرف قرص‌های ضدبارداری خوراکی و مصرف دخانیات می‌باشد. ولی به نظر می‌رسد که سرطان دهانه رحم در کشورهای در حال توسعه به علت اجرا نگذاشتن برنامه‌های غربالگری مناسب به تدریج رو به افزایش است [۶]. اگرچه در مورد انجام عمل تشخیص HPV در غربالگری‌های اولیه سرطان

سرویکس هنوز بحث‌هایی وجود دارد، لیکن امروزه الگوریتم‌ها و برنامه‌های جدیدی مبتنی بر غربالگری اولیه این ویروس شروع شده و به اجرا در آمده است چرا که آزمایش قدیمی و معمول پاپ اسمیر علاوه بر محدودیت‌های متعدد از لحاظ حساسیت تشخیصی نیز نسبت به روش تشخیص مولکولی HPV از جایگاه پایین‌تری برخوردار است [۷].

در آمریکا، سالانه بیش از ۱۲ هزار مورد جدید سرطان سرویکس تشخیص داده شده و ۴۰۰۰ مرگ ناشی از این بیماری ثبت می‌شود. پاپیلوما ویروس انسانی قطعاً به‌عنوان عامل اصلی ایجادکننده بدخیمی‌های رحم و سرطان پیش‌رونده رحمی به‌شمار می‌رود [۸]. پیشرفت سرطان مستلزم بیان ژن‌های ویروسی، ورود DNA ویروسی به درون کروموزوم‌های میزبان و ایجاد تغییر در ژن‌ها و محصولات ژنی سلول میزبان است. این گروه از ویروس‌ها جهت همانندسازی ژنوم، به DNA پلی‌مر از سلول‌های میزبان نیاز دارند و از نقاط ورودی ایجاد شده از طریق خراش‌های ظریف در لایه‌های سلول پوشاننده برای رسیدن به لایه پایه اپی‌تلیوم یعنی مکان استقرار سلول‌های بنیادی و سلول‌های پیش‌ساز که قابلیت تکثیر دارند استفاده می‌کنند [۹]. انکو پروتئین‌های E6 و E7 در ویروس HPV بازیگران اصلی در سرطان‌زایی هستند و پروتئین‌های سرکوب‌کننده تومور را در سلول‌های میزبان هدف قرار می‌دهند [۱۰]. هدف از مطالعه حاضر بررسی مروری اپیدمی ویروس HPV و نقش آن در گسترش سرطان سرویکس در میان زنان است.

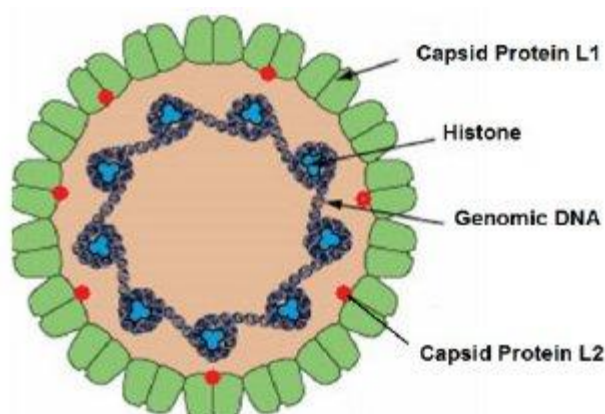
روش مطالعه

مطالعه مروری حاضر از نوع توصیفی بوده و با استفاده از موتور جستجوی Google Scholar و مقالات نمایه شده در پایگاه‌های علمی Scopus، Pub med و Research Gate استفاده شد. در این پایگاه‌ها از کلیدواژه‌گانی همچون بیماری‌زایی (پاتوژنز) HPV، اپیدمیولوژی HPV، پاپیلوما ویروس، بیماری‌های مقاربتی و بیماری‌های ویروسی، سرطان سرویکس، HPV استفاده شد. مقالاتی که به صورت کوتاه در کنگره‌ها چاپ شده بودند و با درخواست هزینه دریافت مقاله را داشتند از چرخه مطالعه حذف شدند.

ویروس‌شناسی HPV

ژنوم ویروس پاپیلوما‌ی انسانی از یک DNA کوچک دو رشته‌ای و بسیار حفاظت شده با اندازه تقریبی ۸۰۰۰ جفت باز تشکیل شده است. بیولوژی مولکولی DNA ویروس HPV پیچیده است که از ۶ پروتئین اولیه، ۳ پروتئین تنظیمی (E1، E4 و E2) و سه آنکو پروتئین (E5، E6 و E7) تشکیل شده است که در ۴۰۰۰ جفت باز کدگذاری شده‌اند و در تکثیر و بیماری‌زایی ویروس نقش اساسی دارند. ناحیه ۳۰۰۰ جفت باز دیگری از مولکول DNA دو پروتئین ساختاری L1 و L2 را رمزگذاری می‌کند که کپسید ویروس را تشکیل می‌دهد. تکثیر DNA ویروسی و عناصر تنظیم‌کننده رونویسی توسط یک منطقه کنترل طولانی (LCR) که در ناحیه ۱۰۰۰ جفت باز کدگذاری شده است کنترل می‌شود [۹]. شکل ۱ ساختار ویروس پاپیلوما‌ی انسانی را نشان می‌دهد.

پس از تکامل ویروس، انباشته شدن چندین تنوع ژنتیکی تعیین‌کننده در این مناطق، می‌تواند منجر به گونه‌زایی در انواع مختلف HPV شود. با تغییر توالی در پلی‌مورفیسیم‌های تک‌نوکلئوتیدی یا جهش‌های ژنتیکی در مناطق L1، E6، E7 و LCR ویروس HPV می‌توان ارتباط خانوادگی و فیلوژنی انواع HPV را تعیین کرد. نوع HPV را می‌توان براساس تفاوت بیش از ۱۰ درصدی در توالی DNA ژن L1 تعریف کرد. براساس مطالعات انجام شده ۶۰ نوع از ۱۶۰ ویروس HPV مرتبط با درگیری اپیتلیوم مخاطی وجود دارد که به‌عنوان آلفا پاپیلوما ویروس طبقه‌بندی می‌شوند [۱۰].

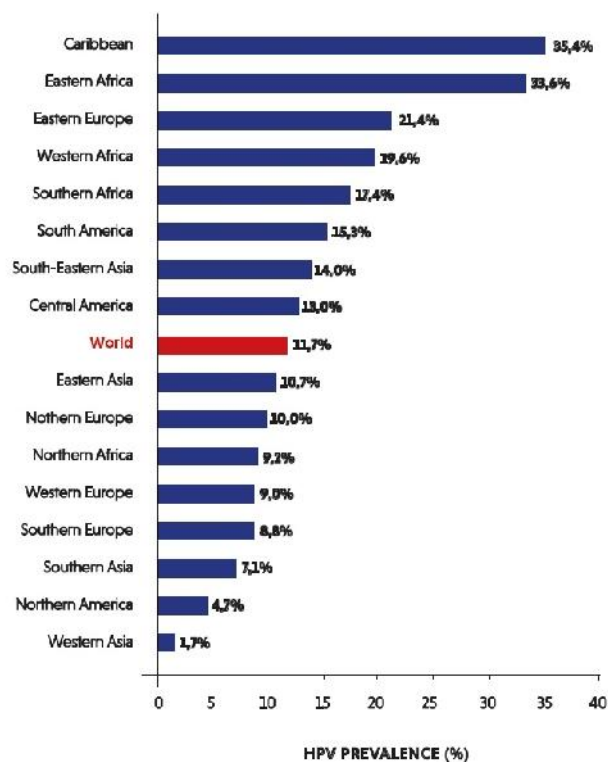


شکل ۱. ساختار ویروس پاپیلوما‌ی انسانی [۱۱].

اپیدمیولوژی

مطالعات زیادی در سراسر جهان در مورد اپیدمیولوژی عفونت HPV و خواص انکوژنیک ناشی از ژنوتیپ‌های مختلف HPV انجام شده است. با این حال اطلاعات محدودی در مورد شیوع HPV، بروز و انتشار خاص ژنوتیپ در آسیای مرکزی، آفریقا و اروپای شرقی (شکل ۲) وجود دارد [۱۲]. عفونت‌های مقاربتی (STD) در ابتدا از طریق تماس جنسی ایجاد می‌شوند و نرخ بالایی از مرگ و میر را در سراسر جهان دارند و ۵۰ تا ۷۰ درصد از افراد فعال جنسی را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۱۳]. حدود ۵۰ الی ۸۰ درصد از زنان فعال جنسی در طول زندگی خود به ویروس HPV آلوده می‌شوند [۱۴]. شیوع جهانی HPV برابر با ۱۱/۷ درصد برآورده شده است. بر این اساس آفریقای جنوبی با ۱۷/۴ درصد، آفریقای شرقی با ۳۳/۶ درصد، اروپای شرقی با ۲۱/۴ درصد، اروپای غربی با ۹ درصد و کارائیب با ۳۵/۴ درصد بیشترین شیوع HPV را دارند [۱۵]. زنان فعال از نظر جنسی یکی از مستعدترین گروه برای ابتلا به عفونت HPV و ایجاد نئوپلازی داخل اپیتلیال دهانه رحم و سرطان سرویکس هستند. در یک مطالعه متاآنالیز انجام شده توسط فرهمند در سال ۲۰۲۰ نشان داد که میزان شیوع HPV تلفیقی ۴۲/۶ درصد بوده است در حالی که HPV-16، HPV-52 و HPV-53 شایع‌ترین نوع HPV شناخته شده در میان زنان فعال جنسی بودند [۱۶].

آلفا HPVها ضایعات مخاطی پوستی قابل توجهی را ایجاد می‌کند HPVهای بتا و گاما مسئول ضایعات تحت بالینی ثانویه در اوایل دوران کودکی هستند [۱۷]. عفونت عمدتاً از طریق تماس مستقیم منتقل می‌شود اگرچه ضایعات پوستی می‌توانند به طور غیرمستقیم از طریق سطوح آلوده منتقل شود [۱۸]. در یک بررسی انجام شده طی سال ۲۰۲۰ در برزیل میزان شیوع HPV در ناحیه تناسلی ۳۶/۲۱ درصد، ناحیه مقعد ۲۵/۶۸ درصد، گردنه رحم ۲۴/۱۱ درصد و ناحیه دهان ۱۱/۸۹ درصد بود [۱۹]. در مطالعه انجام شده در ایران در سال ۲۰۱۸ از ۶۰ نمونه مورد بررسی جهت شناسایی ژنوتیپ‌های ۱۶ و ۱۸، تعداد ۱۹ نمونه مثبت تلقی شدند که میزان شیوع ژنوتیپ ۱۶ و ۱۸ به ترتیب ۴۲/۱ و ۵۷/۸ درصد گزارش شدند [۲۰].



شکل ۲. نرخ بروز و اپیدمی HPV در برخی کشورها [۲۱].

از آنجایی که درمان قطعی ضد ویروسی برای HPV وجود ندارد شیوع بالای این ویروس در سطح جهانی به یک نگرانی تبدیل شده است [۲۲]. در یک پژوهش با بررسی ۶۴۵ زن جوان فعال جنسی، میزان شیوع این ویروس ۵۴ درصد گزارش شد [۲۳]. در سال ۲۰۰۸ با ارزیابی ۱۲/۸ میلیون سرطان مرتبط با پاپیلوما ویروس انسانی نشان داد که ۱۰۰ درصد با سرطان دهانه رحم، ۹۳-۹۰ درصد با سرطان مقعد، ۱۲ تا ۶۳ درصد سرطان دهان و حلق، ۴۰ تا ۶۴ درصد سرطان واژن و ۳۶ تا ۴۰ درصد با سرطان آلت تناسلی مرتبط است [۲۴].

در مطالعه دیگر انجام شده بر روی زنان واکسینه نشده طی سال ۲۰۲۰ در برزیل، میزان شیوع HPV پرخطر در این گروه از جوانان ۳۵/۲ درصد گزارش شد [۲۵]. در

بسیاری از مطالعات مشخص شده است که ۷۵ درصد از افراد فعال از نظر جنسی یکبار در طول زندگی خودشان به HPV آلوده می‌شوند. شایع‌ترین ژنوتیپ‌های گزارش شده ژنوتیپ ۶ و ۱۱ بوده که در ۸۰ درصد از ضایعات دهان و ۹۰ درصد از ضایعات تناسلی دیده شده است [۲۶]. ژنوتیپ‌های ۱۶ و ۱۸ از ویروس پاپیلوما در ۱۰۰ درصد موارد سرطان سرویکس، ۸۵ درصد از تومورهای مقعد و ۵۰ درصد از تومورهای دستگاه تناسلی (زن و مرد) نقش دارند [۲۷]. در سال ۲۰۱۸ مطالعه انجام شده در ایران با بررسی ۴۰۰ نمونه بافت سرطانی جدا شده از بیماران، ۱۵۵ نمونه (۳۸/۷۵ درصد) از نظر HPV مثبت بودند. تیپ‌های ۱۶ با ۱۹/۱ درصد، ۳۹ با ۱۲/۵ درصد و ۱۸ با ۸/۹ درصد بیشترین ژنوتیپ‌های ویروسی را در این مطالعه تشکیل دادند [۲۸]. در مطالعه دیگر انجام شده در ایران طی سال ۲۰۱۱ از ۴۸ نمونه سرویکس ۱۸ نمونه مثبت تلقی شدند که ژنوتیپ ۱۶ در ۶ نمونه و ژنوتیپ ۵۹ در ۴ نمونه شناسایی شدند [۲۹]. شکل ۳ ضایعات مختلف بالینی ویروس HPV را نشان می‌دهد.

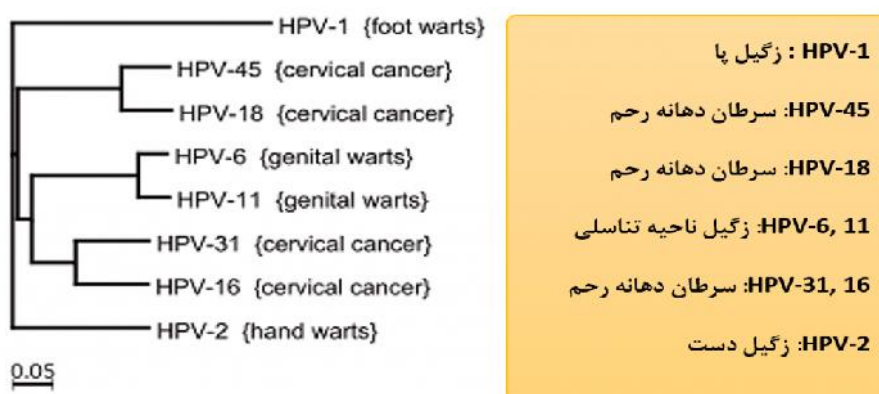


شکل ۳. ضایعات بالینی ژنوتیپ‌های مختلف ویروس HPV [۳۰].

سرطان سرویکس یکی از پیشرونده‌ترین سرطان دستگاه تناسلی در بین زنان در سراسر جهان سالانه با نیم میلیون مورد جدید در سال می‌باشد. در سال ۲۰۱۵ با

۵۲۶۰۰۰ مورد سرطان سرویکس در بین زنان در سراسر جهان مبتلا شدند که از بین این موارد ۲۳۹۰۰۰ نفر در اثر ابتلا به این بیماری فوت شدند [۳۱]. به‌رغم روش‌های غربالگری مؤثر، سرطان دهانه رحم همچنان یک مشکل عمده بهداشت عمومی است [۳۲]. مرگ و میر ناشی از سرطان سرویکس در مناطق مختلف جغرافیایی متفاوت است. نرخ بروز سرطان سرویکس در کشورهای توسعه‌یافته ۵/۰ در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر بوده در حالی که در کشورهای در حال توسعه این مقدار ۸/۰ در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر گزارش می‌شود [۳۳]. شکل ۴ ژنوتیپ‌های مختلف ویروس HPV را در بیماری‌زایی انسان نشان می‌دهد.

مطالعات زیادی در سراسر جهان درباره اپیدمیولوژی عفونت HPV و خواص آنکوژنیک ناشی از ژنوتیپ‌های مختلف HPV انجام شده است [۲۹]. یکی از مطالعات بین‌المللی نشان داد که ۱۰/۴ درصد از بیماران با سیتولوژی طبیعی با انواع HPV‌های پرخطر یا کم‌خطر شناسایی شده‌اند. زنان ساکن در کشورهای کمتر توسعه‌یافته و آن‌هایی که کمتر از ۲۵ سال سن دارند شیوع بالاتری را دارند و میزان شیوع ما بین ۱۵ الی ۴۵ درصد است [۴۲]. HPV نوع ۱۶ شایع‌ترین تیپ در سراسر جهان است که میزان شیوع ۳۲/۳ درصد از کل عفونت‌ها را در جنوب آسیا، ۲۸/۹ درصد در جنوب اروپا، ۲۴/۴ درصد در اروپای غربی، ۲۴/۳ درصد در آمریکای شمالی و ۱۲ درصد در آفریقا را تشکیل می‌دهد [۴۰].



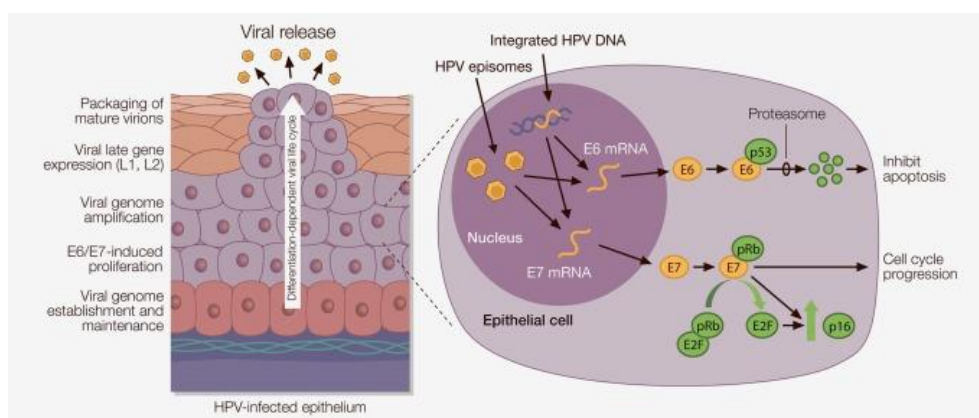
شکل ۴. ژنوتیپ‌های HPV مسئول بیماری در انسان [۳۰].

از منابع موجود مشخص شده است که نرخ بروز سرطان دهانه رحم در بسیاری از کشورهای آسیای مرکزی بسیار بالا است از جمله در کشورهای تاجیکستان با ۹/۹ در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر زن تا ۲۹/۴ در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر زن در قزاقستان در مقایسه با اروپا از ۴/۰ در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر زن در فنلاند و ۷/۰ در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر زن در آلمان متغیر است [۳۴ و ۳۵]. سالانه در حدود ۲۵۷۰۰ زن در آسیای مرکزی به سرطان سرویکس مبتلا می‌شوند که از این تعداد ۱۲۷۰۰ نفر بر اثر این بیماری جان خود را از دست می‌دهند. نرخ مرگ و میر از ۴/۹ در هر ۱۰۰/۰۰۰ زن در تاجیکستان تا ۱۱/۲ در هر ۱۰۰/۰۰۰ زن در قرقیزستان متغیر است. در شاخص‌های ابتلا و مرگ ناشی از سرطان سرویکس در کشورهای اروپای غربی، نرخ ابتلا از ۲/۱ در هر ۱۰۰/۰۰۰ زن در مالت تا ۱۲/۲ در هر ۱۰۰/۰۰۰ زن در پرتغال و نرخ مرگ از ۸/۰ در هر ۱۰۰/۰۰۰ زن در ایسلند تا ۳/۶ در هر ۱۰۰/۰۰۰ زن در پرتغال متغیر است [۳۲].

عفونت HPV و سرطان‌زایی

عفونت HPV می‌تواند از طریق ادغام DNA ویروس با ژنوم میزبان، پایدار و سرطان‌زا باشد (شکل ۵). سپس ژن‌های اولیه E2، E4، E5، L1 و L2 را حذف می‌کند. دو پروتئین اصلی به نام‌های E6 و E7 را که پتانسیل سرطان‌زایی دارد را نگه می‌دارد [۳۶]. HPV‌های پرخطر که سرطان‌زا نیز هستند، توانایی زیادی برای باقی ماندن در کراتینوسیت‌های انسانی در شرایط آزمایشگاهی دارند. این ویروس‌ها به سلول‌های اپیتلیال دهانه رحم نفوذ کرده و پروتئین‌های انکوژن E6 و E7 را بیان می‌کند که منجر به غیرفعال شدن پروتئین‌های تنظیم‌کننده میزبان p53 و سپس پروتئین رتینوبلاستوما می‌شود. بنابراین نکته‌ای که باید مورد توجه قرار گیرد این است که بهترین هدف درمانی ضد تومور همین آنتی‌ژن‌های ویروسی هستند که توسط سلول‌های آلوده بیان می‌شوند. آنتی‌ژن‌های ویروسی همچنین می‌توانند همراه با آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور، در صورت وابستگی انکوژن‌ها به بیان انکوپروتئین‌های ویروسی در سلول‌های آلوده عمل کنند. در حال حاضر دانشمندان در تلاش‌اند به دلیل ارتباط عفونت HPV و سرطان دهانه رحم سعی در ایجاد ژن درمانی ضد سرطانی دارند [۳۴].

هنگامی که HPV شروع به ادغام در ژنوم میزبان می‌کند بدخیمی سلولی رخ می‌دهد که به این طریق E6 و E7 بیان می‌شوند. نتایج استفاده از واکسن‌های HPV نتیجه رضایت‌بخشی را علیه آنتی‌ژن‌های ویروسی در دیسپلازی دهانه رحم آلوده به این ویروس نشان می‌دهند [۳۷ و ۳۸]. ادغام ژنوم ویروس با DNA سلول میزبان برای القاء سرطان سرویکس ضروری است. بنابراین فقط عفونت با این ویروس کافی نیست [۳۷]. HPV-18 قدرت زیادی برای ادغام ژنوم خود با ژنوم سلول میزبان را دارد و مکان‌های شکننده کروموزوم بیشتر مستعد ادغام ژنوم است [۳۹]. یک متاآنالیز جامع برای ارزیابی شیوع جهانی عفونت HPV مداخله شده با عفونت سرویکس بدون ضایعات نشان داد که تقریباً ۱۲ درصد از زنان در سراسر جهان از نظر ژنوم HPV مثبت تلقی شده‌اند [۴۰].



شکل ۵. مراحل زندگی و بیماری‌زایی ویروس HPV [۴۱].

واکسیناسیون HPV

واکسن چهار ظرفیتی گارداسیل برای HPV (Merck & Co., Kenilworth, NJ, USA) اولین واکسن تجاری HPV است که مجوز آن توسط سازمان غذا و داروی ایالت متحده آمریکا (FDA) در سال ۲۰۰۶ صادر شده است. واکسن دو ظرفیتی HPV (Cervarix) توسط آژانس دارویی اروپا (EMA) در سال ۲۰۰۷ و توسط FDA در سال ۲۰۰۹ تأیید شد [۴۲]. واکسن Cervarix در برابر شایع‌ترین ژنوتیپ‌های آنکوژنیک HPV (۱۶ و ۱۸)

که باعث حدود ۷۰ درصد سرطان‌های سرویکس می‌شود محافظت به عمل می‌آورد [۴۳]. واکسن گارداسیل علاوه بر ژنوتیپ‌های ۱۶ و ۱۸ بر روی ژنوتیپ‌های ۶ و ۱۱ هم اثر می‌گذارد که مسئول ۹۰ درصد از زگیل‌های تناسلی است [۴۵].

در سال ۲۰۱۴ یک واکسن ۹ ظرفیتی (Merck & Co., Kenilworth, NJ, USA) از سازمان غذا و داروی آمریکا مجوز استفاده گرفت. این واکسن بر روی ژنوتیپ‌های ۶، ۱۱، ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۴۵، ۵۳ و ۵۸ اثربخشی خوبی را نشان داده است. بنابراین واکسن گارداسیل ۹ پتانسیل محافظت در برابر تقریباً ۹۰ درصد از سرطان‌های سرویکس را دارد [۴۶]. یک تحلیل مدل‌سازی مقایسه‌ای پیش‌بینی کرد که اگر استراتژی جهانی ترکیب واکسیناسیون فشرده HPV و غربالگری دوبار در طول عمر محقق شود، میزان بروز ۹۷ درصد از سرطان‌های سرویکس تا سال ۲۱۰۰ کاهش می‌یابد [۴۷].

به‌طور کلی برنامه ملی HPV حدود ۳۰ درصد از جمعیت هدف جهانی را با دوز کامل در بسیاری از مناطق پوشش می‌دهد [۴۸]. پوشش واکسن HPV در کشورهای با درآمد بالا به‌طور قابل‌توجهی بالاتر است، تا جایی که ۳۲ درصد از زنان ۱۰ الی ۲۰ ساله واکسن دوز کامل را تا سال ۲۰۱۴ دریافت کردند [۴۹]. پوشش واکسن HPV در کشورهای استرالیا، دانمارک و سوئد بیش از ۶۰ درصد است. اکثر کشورهای با درآمد کم و متوسط، محافظت نشده باقی می‌مانند که تنها حدود ۱ درصد از دختران نوجوان در کشورهای کم‌درآمد یک دوره کامل واکسن HPV را دریافت کردند [۴۸ و ۵۰]. خوشبختانه واکسن HPV با موفقیت در برنامه ایمن‌سازی روتین ملی برخی از کشورهای با درآمد کم و متوسط مانند بوتان و رواندا قرار گرفت و پوشش بالایی هم داشت [۵۱]. شکاف واکسیناسیون HPV نیز بین ساکنان شهری و روستایی در کشورهای با درآمد کم و متوسط وجود دارد. به‌عنوان مثال اگرچه ۶۵/۳ درصد از کودکان در هند به‌طور کامل واکسینه شدند ولی پوشش واکسن HPV تنها در ۲ درصد از روستاها را پوشش داده است که ۷۲ درصد از واکسیناسیون در مناطق شهری متمرکز است [۵۲-۵۵]. از آنجایی که بیش از ۸۰ درصد مرگ و میر ناشی از سرطان سرویکس در کشورهای با درآمد کم و متوسط رخ می‌دهد، اجرای واکسن HPV برای مداخلات بهداشت عمومی در این کشورها ضروری است [۴۷].

واکسن پاپیلوگارد هم نمونه ایرانی واکسنی است که از ابتلا به ویروس HPV محافظت می‌کند. این واکسن در یک سرنگ پر شده و آماده تزریق، عرضه می‌شود و هر دوز شامل ۰/۵ میلی لیتر پروتئین ویروس سویه ۱۶ و ۱۸ HPV بوده و می‌تواند از خطرات این دو سویه که باعث سرطان دهانه رحم می‌شوند، جلوگیری کند. واکسن پاپیلوگارد از ویروس کشته یا ضعیف شده HPV ساخته نشده است. در نتیجه این واکسن کاملاً بی‌خطر بوده و در پیشگیری از بدخیمی سلول‌های پوششی رحم و دهانه رحم نقش مؤثری را ایفا می‌کند. علاوه بر موارد ذکر شده، جلوگیری از پیشرفت ضایعات سرطانی در دهانه رحم و جلوگیری از بدخیم شدن آن‌ها از دیگر مزایای استفاده از این واکسن است. همچنین تزریق آن، در راستای پیشگیری از سرطان مقعد، واژن، دهان و حلق که بر اثر سویه‌های ۱۶ و ۱۸ این ویروس ایجاد می‌شوند، بسیار مفید و کاربردی است [۵۶].

واکسن پاپیلوگارد از پروتئین‌های گونه‌های مختلف ویروس پاپیلوما‌ی انسانی تشکیل شده است و زمانی که این پروتئین‌ها وارد بدن می‌شوند، بدن پاسخ ایمنی تولید می‌کند. در حالی که این برای محافظت در برابر ویروس مفید است، می‌تواند منجر به برخی عوارض نیز شود. شایع‌ترین عوارض جانبی واکسن پاپیلوگارد شامل درد و تورم در محل تزریق، تب، سردرد و خستگی است. این عوارض معمولاً در عرض چند روز برطرف می‌شوند و اکثر افراد هیچ عارضه جدی را تجربه نمی‌کنند. با این حال، خطر کمی برای ایجاد عوارض جدی تر، مانند واکنش آلرژیک، آنافیلاکسی، یا سندرم گیلن باره وجود دارد که بسیار نادر است [۵۷].

نتیجه‌گیری

ویروس پاپیلوما‌ی انسانی جزء بیماری‌های منتقل شونده از راه جنسی (STD) است. این ویروس در تیپ‌های پرخطر و کم‌خطر شناسایی شده است و عامل ویروسی سرطان سرویکس است. تیپ‌های پرخطر ۱۶ و ۱۸ ارتباط مستقیمی با سرطان سرویکس دارد و تیپ‌های ۶ و ۱۱ موجب زگیل‌های تناسلی در زنان می‌شود. واکسن‌های ۴ و ۹ ظرفیتی مورد تأیید سازمان FDA آمریکا بوده و در دسترس در تمامی کشورها هستند و تا ۷۰

الی ۹۰ درصد محافظت کننده در برابر سرطان سرویکس را دارد. اثربخشی واکسن پاپیلوگارد طبق نتایج مطالعه بالینی انجام شده برای مقایسه پاپیلوگارد و برند مورد تأیید سازمان غذا و دارو آمریکا، این دو دارو اثربخشی مشابهی دارند. مطالعات ایمنی در مورد واکسن HPV در هزاران زن در سراسر جهان قبل از صدور مجوز انجام شده است. نتایج مطالعات در ایران نیز نشان داد که واکسن پاپیلوگارد، پروفایل ایمنی مناسبی دارد. واکسن پاپیلوگارد با تحریک سیستم ایمنی بدن برای ایجاد آنتی بادی هایی عمل می کند که با ویروس مبارزه می کند. اگر فردی قبل از تزریق واکسن در معرض HPV قرار گرفته باشد، ممکن است آنقدر مؤثر نباشد. اگر واکسن پاپیلوگارد قبل از قرار گرفتن در معرض آن تزریق نشود، ممکن است همچنان بتواند خطر ابتلا به زگیل تناسلی را کاهش دهد. توجه به این نکته ضروری است که اثرات واکسن پاپیلوگارد ممکن است دائمی نباشد. واکسن ممکن است در درازمدت محافظتی در برابر زگیل تناسلی ایجاد نکند و افراد باید بدانند که برای حفظ محافظت ممکن است نیاز به خرید واکسن پاپیلوگارد و واکسیناسیون مجدد داشته باشند.

منابع

1. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur HH.2004. Classification of Papillomaviruses. *Virology* 324(1): 17- 27.
2. Monsefi, N., Dabiri, S., Abaszadeh, M., Safizadeh, H., Fotohi Ardakani, R., Amirpor, S., Kamyabi, Z., Ashraf ganjoei, T., Eftekhari, N., Modarsnejhad, V., Habibzadeh, V., Naderi, T., Mirzaei, F. 2013. 'Frequency of Dysplastic and Cancerous Pap Smear and Genotyping of Human Papillomavirus by DNA Probetechiniques in Kerman, Iran', *Journal of Kerman University of Medical Sciences*, 20(5), pp. 450-459.
3. Parkin DM, Bray F.2006. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 24: S11-S25.
4. Giorgi Rossi P, Baldacchini F, Ronco G. 2014. The possible effects on socio-economic inequalities of introducing HPV testing as primary test in cervical cancer screening programs. *Front Oncol*.4:20.
5. Mitra Heydarpour, Rasool Salehi, Zahra Kamali, Houri yaraghi. 2011. The Frequency of High Risk Sub-Types of Human Papillomavirus in the Samples with Varying Degrees of Cervical Neoplasia. *JIMS*, 28(120): 1477-1483.
6. Bosch F, Lorincz A, Munoz N, Meijer C, Shah K. 2002. The causal relation

- between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of clinical pathology*. 55(4):244-65.
7. Tornesello ML, Duraturo ML, Botti G, Greggi S, Piccoli R, De Palo G, et al. 2006. Prevalence of alpha-papillomavirus genotypes in cervical squamous intraepithelial lesions and invasive cervical carcinoma in the Italian population. *Journal of medical virology*. 78(12):1663-72.
 8. Woodman CB, Collins S1, Young LS. 2007. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Reviews Cancer*. 7(1): 11-22.
 9. Pecorino L. 2008. *Molecular Biology of Cancer mechanisms, target and therapeutics*. 2nd ed. Oxford. 333-334.
 10. Scheffner M, Whitaker NJ. 2003. Human papillomavirus-induced carcinogenesis and the ubiquitin-proteasome system. *Seminars in Cancer Biology*. 13(1): 59- 67.
 11. Verssimo J, de Medeiros Fernandes TA. *Human Papillomavirus: Biology and Pathogenesis. Human Papillomavirus and Related Diseases-From Bench to Bedside-A Clinical Perspective*. 2012.
 12. Smith, J.S., Lindsay, L., Hoots, B., Keys, J., Franceschi, S., Winer, R. and Clifford, G.M., 2007. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high grade cervical lesions: a meta analysis update. *International journal of cancer*, 121(3), pp.621-632.
 13. Yarbrough, M.L. and Burnham, C.A.D., 2016. The ABCs of STIs: an update on sexually transmitted infections. *Clinical chemistry*, 62(6), pp.811-823.
 14. Koutsky, L., 1997. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *The American journal of medicine*, 102(5), pp.3-8.
 15. Bruni, L., 2020. The frequency of HPV infection worldwide.
 16. Farahmand, M., Moghoofei, M., Dorost, A., Abbasi, S., Monavari, S.H., Kiani, S.J. and Tavakoli, A., 2020. Prevalence and genotype distribution of genital human papillomavirus infection in female sex workers in the world: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 20(1), pp.1-14.
 17. Vlahovic, T.C. and Khan, M.T., 2016. The human papillomavirus and its role in plantar warts: a comprehensive review of diagnosis and management. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*, 33(3), pp.337-353.
 18. Colpani, V., Soares Falcetta, F., Bacelo Bidinotto, A., Kops, N.L., Falavigna, M., Serpa Hammes, L., Schwartz Benzaken, A., Kalume Maranhão, A.G., Domingues, C.M.A.S. and Wendland, E.M., 2020. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 15(2), p.e0229154.
 19. Colpani, V., Soares Falcetta, F., Bacelo Bidinotto, A., Kops, N.L., Falavigna, M., Serpa Hammes, L., Schwartz Benzaken, A., Kalume Maranhão, A.G., Domingues, C.M.A.S. and Wendland, E.M., 2020. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis. *PloS*

- one, 15(2), p.e0229154.
20. Sadeh M, Falsafi S, Amini K. 2018. The Prevalence of papillomavirus-16 and 18 isolated from women with cervical cancer by Multiplex-PCR. *Yafte*. 20(1):1-7.
 21. <https://www.hpvworld.com/articles/the-frequency-of-hpv-infection-worldwide/>
 22. Roden, R.B., Lowy, D.R. and Schiller, J.T., 1997. Papillomavirus is resistant to desiccation. *Journal of Infectious Diseases*, 176(4), pp.1076-1079.
 23. Schlecht, N.F., Burk, R.D., Nucci-Sack, A., Shankar, V., Peake, K., Lorde-Rollins, E., Porter, R., Linares, L.O., Rojas, M., Strickler, H.D. and Diaz, A., 2012. Cervical, anal and oral HPV in an adolescent inner-city health clinic providing free vaccinations. *PloS one*, 7(5), p.e37419.
 24. Manini, I. and Montomoli, E., 2018. Epidemiology and prevention of Human Papillomavirus. *Ann Ig*, 30(4), pp.28-32.
 25. Wendland, E.M., Villa, L.L., Unger, E.R., Domingues, C.M. and Benzaken, A.S., 2020. Prevalence of HPV infection among sexually active adolescents and young adults in Brazil: The POP-Brazil Study. *Scientific reports*, 10(1), pp.1-10.
 26. Trottier, H. and Franco, E.L., 2006. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*, 24, pp. S4-S15.
 27. Colpani, V., Soares Falcetta, F., Baceo Bidinotto, A., Kops, N.L., Falavigna, M., Serpa Hammes, L., Schwartz Benzaken, A., Kalume Maranhão, A.G., Domingues, C.M.A.S. and Wendland, E.M., 2020. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 15(2), p.e0229154.
 28. Jamali, B. and Jamali, S., 2018. RETRACTED: Relative Frequency of Human papillomavirus Genotypes and its Related Characteristics in Women Referred to Alzahra Hospital in Tabriz. *Iranian Journal of Medical Microbiology*, 12(1), pp.51-60.
 29. Heydarpour, M., Salehi, R., Kamali, Z. and Yaraghi, H., 2011. The Frequency of High-Risk Sub-Types of Human Papillomavirus in the Samples with Varying Degrees of Cervical Neoplasia. *Journal of Isfahan Medical School*, 28(120).
 30. <https://vahidlab.ir/human-papilloma-virus/>
 31. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D. and Bray, F., 2015. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, 136(5), pp. E359-E386.
 32. Reid, R., Stanhope, C.R., Herschman, B.R., Booth, E., Phibbs, G.D. and Smith, J.P., 1982. Genital warts and cervical cancer. I. Evidence of an association between subclinical papillomavirus infection and cervical malignancy. *Cancer*, 50(2), pp.377-387.

33. Bruni, L., Barrionuevo-Rosas, L., Albero, G., Aldea, M., Serrano, B., Valencia, S., Brotons, M., Mena, M., Cosano, R., Munoz, J. and Bosch, F.X., 2014. Human papillomavirus and related diseases in Kazakhstan. Summary Report, ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre), Barcelona, Spain.
34. Cohen, P.A., Jhingran, A., Oaknin, A. and Denny, L., 2019. Cervical cancer. *The Lancet*, 393(10167), pp.169-182.
35. Bray, F., Lortet-Tieulent, J., Znaor, A., Brotons, M., Poljak, M. and Arbyn, M., 2013. Patterns and trends in human papillomavirus-related diseases in Central and Eastern Europe and Central Asia. *Vaccine*, 31, pp.H32-H45.
36. Howie, H.L., Katzenellenbogen, R.A. and Galloway, D.A., 2009. Papillomavirus E6 proteins. *Virology*, 384(2), pp.324-334.
37. Lyu, Z., Feng, X., Li, N., Zhao, W., Wei, L., Chen, Y., Yang, W., Ma, H., Yao, B., Zhang, K. and Hu, Z., 2017. Human papillomavirus in semen and the risk for male infertility: a systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases*, 17(1), pp.1-9.
38. Kenter, G.G., Welters, M.J., Valentijn, A.R.P., Lowik, M.J., Berends-van der Meer, D.M., Vloon, A.P., Essahsah, F., Fathers, L.M., Offringa, R., Drijfhout, J.W. and Wafelman, A.R., 2009. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *New England Journal of Medicine*, 361(19), pp.1838-1847.
39. van Poelgeest, M.I., Welters, M.J., Vermeij, R., Stynenbosch, L.F., Loof, N.M., Berends-van der Meer, D.M., Löwik, M.J., Hamming, I.L., van Esch, E.M., Hellebrekers, B.W. and van Beurden, M., 2016. Vaccination against oncoproteins of HPV16 for noninvasive vulvar/vaginal lesions: lesion clearance is related to the strength of the T-cell response. *Clinical Cancer Research*, 22(10), pp.2342-2350.
40. Spurgeon, M.E. and Lambert, P.F., 2017. Human papillomavirus and the stroma: bidirectional crosstalk during the virus life cycle and carcinogenesis. *Viruses*, 9(8), p.219.
41. Andersen AS, Koldjær Sølling AS, Ovesen T, Rusan M. 2014. The interplay between HPV and host immunity in head and neck squamous cell carcinoma. *International journal of cancer*. 134 (12):2755-63.
42. Durzynska, J., Lesniewicz, K. and Poreba, E., 2017. Human papillomaviruses in epigenetic regulations. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 772, pp.36-50.
43. Bruni, L., Diaz, M., Castellsagué, M., Ferrer, E., Bosch, F.X. and de Sanjosé, S., 2010. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *Journal of Infectious Diseases*, 202(12), pp.1789-1799.
44. De Sanjosé, S., Diaz, M., Castellsagué, X., Clifford, G., Bruni, L., Muñoz, N.

- and Bosch, F.X., 2007. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*, 7(7), pp.453-459.
45. World Health Organization, 2017. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017–Recommendations? *Vaccine*, 35(43), pp.5753-5755.
46. De Sanjose, S., Quint, W.G., Alemany, L., Geraets, D.T., Klaustermeier, J.E., Lloveras, B., Tous, S., Felix, A., Bravo, L.E., Shin, H.R. and Vallejos, C.S., 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The lancet oncology*, 11(11), pp.1048-1056.
47. Garland, S.M., Steben, M., Sings, H.L., James, M., Lu, S., Railkar, R., Barr, E., Haupt, R.M. and Joura, E.A., 2009. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *The Journal of infectious diseases*, 199(6), pp.805-814.
48. Yang, D.Y. and Bracken, K., 2016. Update on the new 9-valent vaccine for human papillomavirus prevention. *Canadian Family Physician*, 62(5), pp.399-402.
49. Canfell, K., Kim, J.J., Brisson, M., Keane, A., Simms, K.T., Caruana, M., Burger, E.A., Martin, D., Nguyen, D.T., Bénard, É. and Sy, S., 2020. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *The Lancet*, 395(10224), pp.591-603.
50. Bruni, L., Diaz, M., Barrionuevo-Rosas, L., Herrero, R., Bray, F., Bosch, F.X., de Sanjosé, S. and Castellsagué, X., 2016. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *The Lancet Global Health*, 4(7), pp.e453-e463.
51. De Martel, C., Plummer, M., Vignat, J. and Franceschi, S., 2017. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International journal of cancer*, 141(4), pp.664-670.
52. Sabeena, S., Bhat, P.V., Kamath, V. and Arunkumar, G., 2018. Global human papilloma virus vaccine implementation: An update. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 44(6), pp.989-997.
53. Bruni, L., Diaz, M., Barrionuevo-Rosas, L., Herrero, R., Bray, F., Bosch, F.X., de Sanjosé, S. and Castellsagué, X., 2016. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *The Lancet Global Health*, 4(7), pp.e453-e463.
54. Sabeena, S., Bhat, P.V., Kamath, V. and Arunkumar, G., 2018. Global human papilloma virus vaccine implementation: An update. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 44(6), pp.989-997.
55. Banerjee, A.V., Duflo, E., Glennerster, R. and Kothari, D., 2010. Improving

-
- immunisation coverage in rural India: clustered randomised controlled evaluation of immunisation campaigns with and without incentives. *Bmj*, 340.
56. <https://hi-teb.com>.
57. <https://haal.ir/blog/medications-and-supplements/medicine/vaccines-and-ampoules/papilloguard-vaccine/>