

## الفيروس الحليمي البشري: الأصناف والعدوى والأمراض ذات الصلة

د. أميرة النور<sup>1</sup>

<sup>1</sup> مدرس في قسم النسيج والتشريح المرضي في كلية طب الأسنان - جامعة دمشق.

### الملخص:

يعد الفيروس الحليمي البشري من عائلة فيروسات الدنا غير المغلفة. تضم هذه العائلة أكثر من 100 نمط، وهو من الفيروسات الشائعة التي تصيب الإنسان. تتميز الإصابة عند الإنسان انها غير عرضية عادةً. لكن هناك بعض الأنماط التي ترتبط العدوى بها بالإصابة بالسرطانة البشروية خاصة في المهبل، عنق الرحم، البلعوم الفموي وحتى الحفرة الفموية. ازدادت شهرة هذا الفيروس عام 2006 عندما اكتشف وبدء استخدام اللقاح الخاص فيه (Ceravix) وتبين ان استخدام اللقاح يفيد في الوقاية من 60 إلى 80 % من سرطانات عنق الرحم والمهبل عند السيدات وكذلك قد يعطى في بعض الحالات للوقاية من السرطان شائك الخلايا الفموي .

**الكلمات المفتاحية:** الفيروس الحليمي البشري، الأنماط، السرطانات، اللقاح

تاريخ القبول: 2023/2/23

تاريخ الإيداع: 2023/1/19

حقوق النشر: جامعة دمشق - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب CC BY-NC-SA

ISSN: 2789-7214 (online)

<http://journal.damascusuniversity.edu.sy>



## Human Papilloma Virus: Types, Infection and Related Diseases

Dr. Amiera Alnour<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lecturer in the Department of Histology and Pathological Anatomy at the Faculty of Dentistry - Damascus University.

### Abstract:

Human papilloma virus is considered as one of the most common virus affecting the human being. It is a non-enveloped DNA virus. This family contains more than 100 types, most of them affect the human without any symptoms. However, some types are related to induced cancers, mainly in cervix, vagina, oropharyngeal region and even the oral cavity. It became more popular in 2006 after its vaccine (Cervix) has been produced in the market. It has been revealed that this vaccine is affective in the prevention of 60-80% of vaginal carcinoma, oropharyngeal carcinoma and even oral carcinoma.

**Keywords:** Human Papilloma Virus, Types, Cancers, Vaccine.



Submitted: 19/1/2023

Accepted: 23/2/2023

Copyright: Damascus University Syria.

The authors retain copyright under CC BY-NC-SA

**الفيروس الحليمي البشري:****تعريف:**

يعد الفيروس الحليمي البشري من الفيروسات الصغيرة غير المغلفة وهو من فيروسات الدنا. يبلغ طول الشريط المورثي المضاعف له kb8. يرمز هذا الفيروس ستة بروتينات أساسية وهي البروتينات المسؤولة عن تضاعفه، إضافة إلى بروتينين (L1- L2) وهما من البروتينات البنيوية للفيروس. ( Cancer, Quint et al., 20062005 )

يعد الفيروس الحليمي البشري من الفيروسات عالية الانتقال، حيث تنتقل العدوى مباشرة بعد التماس الجنسي ويكتسب معظم الأشخاص الانتان بهذا الفيروس في مرحلة ما من حياتهم. تعثر سابقاً دراسة وفهم الناحية البيولوجية للفيروس الحليمي البشري وذلك بسبب الفقر لأنظمة الزراعة النسيجية اللازمة لمكاثرة الفيروس من جهة، والنقص بالنماذج الحيوانية التي من الممكن أن تحمل الإنتان بالفيروس. قدم التطور الحاصل في المستوى الجزيئي لوسائل الفيروس في ثمانينات القرن الماضي الوسط الطبي، الفرصة الأولى لدراسة البنية المورثية للفيروس. (Kreimer et al., 2005)

يصيب هذا الفيروس النسيج الظهاري المتقرن والمخاطيات في الفقاريات ويحدث تكاثراً في خلايا تلك الظهارات. يوجد نمط وحيد من عائلة هذا الفيروس تصيب النسيج الضام وهو Bovine papillomavirus (1 and 2) وتنتقل من فصيلة لفصيلة. تم تحديد أكثر من 100 نمط للفيروس الحليمي البشري ويسبب حوالي النصف منها انتانات في السبيل التناسلي. (Dayyani et al., 2010)

قدمت الدراسات على المستوى الجزيئي اليوم صورة كاملة عن الآلية التي تنظم التعبير المورثي للفيروس وتكاثره، ومع ذلك بقي هناك هوة في الفهم التام لبيولوجية الفيروس. حصل تقدم كبير في تحديد نشاطات البروتينات الورمية الفيروسية وذلك من الحاملين للأنماط الأكثر خطورة من الفيروس ( HPV16 & )

(HPV18)، تسمح هذه البروتينات الورمية الفيروسية للخلايا المضيفة أن تتطوّر بدورة الحياة وتخرج بتكاثرها عن سيطرة العضوية. (Scheffner et al., 1990)

تبين من مراجعة الأدب الطبي أن هذا الفيروس يسبب تقريباً نصف مليون من إصابات سرطان عنق الرحم وحوالي 250000 من الوفيات بهذا السرطان وذلك عام 2002، وكانت نسبة 80% من هذه الإحصائية في الدول النامية. (Kirnbauer et al., 1992, Al-Naggar et al., 2010)

بينما نجد في الدول المتقدمة انخفاض كبير في نسبة الإصابة والوفيات، حيث يرجع ذلك إلى انتشار اللقاح وتطبيقه بشكل إلزامي في بعض الدول لجميع اليافعات. حيث يدخل اللقاح في هذه الدول ضمن البرنامج الصحي الوطني. (Herrero et al., 2015)

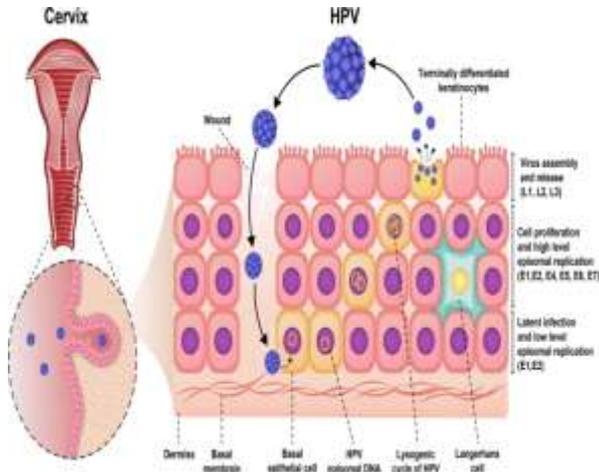
**الخصائص الفيزيائية والكيميائية:**

يعد من فيروسات الدنا وهو فيروس صغير متعدد الوجوه يبلغ قطره 52-55 نانومتر. يتألف الجزء الفيروسي من شريط DNA وحيد مضاعف بحوالي 8000 أزواج قاعدية الذي يُربط بالهستونات ويصبح محتوي في المعطف البروتيني المؤلف من 72 تحت وحدة محفظية دقيقة.

يتألف المعطف من اثنين من البروتينات البنيوية وهما L1 (يبلغ حجمه 55 كيلودالتون، ويشكل 80% من مجمل بروتينات الفيروس) و L2 ويعد هذان البروتينان مرمزان فيروسيًا. تبلغ كثافة الفيروونات 1,34 غ/مل ومعامل الترسيب 20 تحت وحدة (S20,W) من 300. (Hagensee et al., 1993) (Kirnbauer et al., 1992)

**بروتينات الفيروس ودورة حياته:**

تحتوي مورثات الفيروس الحليمي البشري بمختلف أنواعه على ثمانية إطارات قراءة مفتوحة ( eight open-reading frames :ORFs) التي تُنسخ جميعها من شريط مفرد من الدنا (الشكل 1). يمكن تقسيم الـ ORFs إلى ثلاثة أجزاء وظيفية



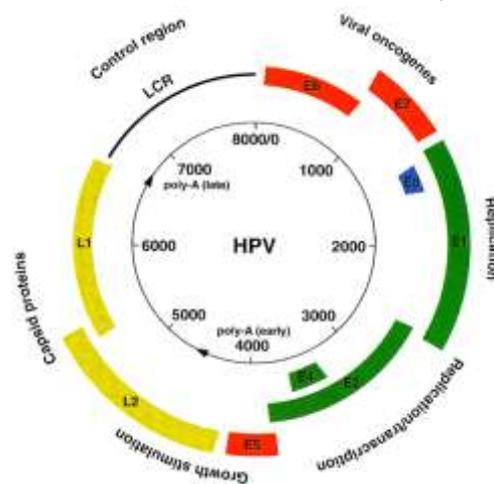
الشكل (2): دورة حياة الفيروس داخل الخلايا الظهارية (Yousefi *et al.*, 2022)

يعتمد قدرة الفيروس على تأسيس الدنا خاصته في الخلايا القاعدية على البروتينين E1 و E2 و E6 وفي بعض الحالات على E7. عادةً، عندما تنقسم الخلايا القاعدية، تفقد الخلايا البنات اتصالها مع الغشاء القاعدي وتهاجر للطبقة فوق القاعدية، منسحبة من الدورة الخلوية وتبدأ بعملية التمايز النهائي. لكن نجد أن الخلايا فوق القاعدية في الخلايا البشرية وخلايا عنق الرحم الإيجابية للفيروس الحليمي البشري، تفشل في الانسحاب من الدورة الخلوية وتستمر بتركيب الدنا والتعبير عن واسمات التكاثر الخلوي. (Flores *et al.*, 1999) (Hubert and Laimins, 2002)

يعد الـ E7 في الفيروس الحليمي البشري النمط 16 (HPV16) ضرورياً لإحداث تركيب الدنا في طبقة الخلايا فوق القاعدية. كذلك يساهم الـ E5 (كبروتين معزز للتشكل الورمي Oncoprotein) بهذه العملية في كلا HPV16 و HPV31. هكذا، تستطيع الخلايا البشرية فوق القاعدية أن تدعم تضاعف الجينوم الفيروسي وتعبيرية المورثات المحفوظة وتشكيل سلالة الفيروس. (Genther *et al.*, 2003)

يعد E4 ضرورياً في عملية التضاعف الفيروسي والتعبيرية عن L1. تعتمد عملية التمحفظ للدنا الفيروسي لتشكيل السلالات

وهي: المنطقة المبكرة E والتي تعد مسؤولة عن ترميز البروتينات من E1 إلى E7 الهامة في عملية تضاعف الفيروس. أما المنطقة المتأخرة L ترمز البروتينين L1 و L2 الضرورية في جمع الفيروونات. والجزء الثالث هو الجزء غير المرمز والذي يشار إليه بالمنطقة LCR والتي تحوي عناصر cis الضرورية لتضاعف وانتساخ الدنا الفيروسي. (Fehrmann *et al.*, 2003)



الشكل (1): يبين النهايات المفتوحة للفيروس (Antonishyn, 2007) يميل الفيروس الحليمي البشري لإصابة البشرات، خاصة أنه يسبب انتان مديد في البشرات المطبقة للجلد والسبيل التناسلي والحفرة الفموية. ترتبط دورة حياة الفيروس بتمايز الخلايا البشرية المصابة. تستهل الدورة الخلوية بإصابة الخلايا القاعدية في أماكن الإصابة الفيروسية. في البداية، يكون الفيروس كامناً داخل الخلايا الظهارية وعندما يدخل في الدورة الخلوية يزداد معدل انتشاره ليتم تجميع الفيروونات وإعادة إفرازها من الخلايا الظهارية وهكذا تتكرر العدوى أو الإصابة. (الشكل 2). على الرغم من ذكر الأدبيات الطبية للعديد من المستقبلات الهامة، لكنه مازال مجهولاً أيها الأهم. (Yousefi *et al.*, 2022 De Villiers *et al.*, 2004)

بشكل خاطئ واستخدم حين كانت مستخلصات متعددة للنمط الواحد تختلف عن بعضها بشكل جزئي بنماذج الشطر الأنزيمي، على سبيل المثال، HPV 2a و HPV 2b و HPV 2c . تبين لاحقاً أن هذه الأنماط الفرعية يجب أن تدرج ضمن نمط واحد أو تنوعات للنمط الواحد. هناك سوء تصنيف آخر، الذي اعتمد أساساً على البيانات الهجينة، هنالك العديد من الأنماط للفيروس الحليمي البشري التي يجب أن تدرج ضمن أنماط أخرى أو تشكل نمطاً فرعياً لها. يشترك الـ HPV55 مثلاً بـ 95% من الخواص مع الـ HPV44 لذلك أصبح يصنف معه. كذلك الأمر فإن الـ HPV64 أصبح نمطاً فرعياً لـ HPV 34 والـ HPV 46 الذي أصبح نمطاً فرعياً لـ HPV 20 . لكن ستبقى الأرقام 55 و 64 و 46 شاغرة تجنباً لأي التباس مستقبلاً في البيانات المنشورة. (De Villiers et al., 2004)

### طرق العدوى بالفيروس:

#### الانتقال الأفقي:

يعد التماس الجنسي الطريق الأكثر شيوعاً لانتقال العدوى بالفيروس الحليمي البشري عبر السبيل الأفقي، وذلك عن طريق التماس مع البشرة المصابة الشرجية أو الرحمية أو القضيبيية. هناك الكثير من الدلائل على دور النشاط الجنسي في انتقال العدوى الفيروسية. أكدت الدراسات على النساء العذارى على طبيعة الانتقال الجنسي للعدوى. إن التماس الجنسي مع الشريك المصاب أمراً أساسياً لحدوث العدوى، خاصة من خلال السحجات الدقيقة في الجلد أو المخاطيات، حيث ينتقل عندها الفيروس الحليمي البشري بسهولة. (Bosch et al., 1996) (Bleeker et al., 2002)

إضافة إلى السلوك الجنسي للنساء، تفترض الدراسات الوبائية أن هناك العديد من العوامل الأخرى تساهم في انتشار العدوى بهذا الفيروس وهي عمر الأنثى وشريكها الجنسي وعوامل الخطورة البيئية والمورثية واستخدام موانع الحمل والسلوك

الفيروسية ضمن الخلايا في مراحل تمايزها الأخيرة، تعتمد بشكل كلي على الـ L2، البروتين الغلافي الصغير. يلعب L2 كذلك دوراً في الانتان بالفيروس الحليمي البشري HPV16 و HPV 31. حيث قد يلعب دوراً في الربط على السطح الخلوي للفيروسات والنقل داخل الخلوي للفيروس HPV33 وتوضع الدنا الفيروسي في النواة. (Holmgren et al., 2005) (Day et al., 2004)

### أنواع وأنماط الفيروس الحليمي البشري:

صنفت العديد من الأنماط للفيروس الحليمي البشري لدى الثدييات والطيور. تم توصيف 100 نمط لدى الإنسان ومن المتوقع ظهور أنماط أخرى. تنتشر العديد من أنماط هذا الفيروس عالمياً ويبدو أنها من الممكن أن تظهر في كل مكان. ظهر الفهم التام للعلاقة بين أنماط الفيروس الحليمي البشري اعتماداً على نتائج النكليوتيدات منذ ثمانينات القرن الماضي. توصل العلماء من خلال البحث المستمر اعتماداً على الأسس السابقة على التصنيف الحالي المعتمد عالمياً. تزامن تجمع النمو التطوري مع الخصائص البيولوجية والإراضية، لكنها تعود لتختلف دائماً. (Chan et al., 1992)

من أبرز الأمثلة على الاتساق بين النمو التطوري والمرض هو التالي:

HPV2 و HPV27: الثآليل الشائعة

HPV6 و HPV11: الثآليل التناسلية

HPV16 و HPV31: سرطان عنق الرحم

يبقى هناك بعض التناقضات، على سبيل المثال: بعض المجموعات أو الأنماط الفيروسية المشاهدة في كل الأوقات التناسلية، تتضمن كذلك بعض الأنماط المسببة للآفات الجلدية مثل HPV2. تعرف الأنماط الفرعية للفيروس الحليمي البشري على أنها أنماطاً تختلف بنسبة 2-10% مورثياً عن أي نمط آخر من الفيروسات الحليمية البشرية. استخدم هذا المصطلح

هنالك بعض الأطفال ولدوا بالطريقة القيصرية وكانوا حاملين للفيروس الحليمي البشري. خلصت هذه الدراسات بالتالي إلى أن دور الولادة القيصرية محدود جداً في الوقاية من العدوى بالفيروس الحليمي البشري. (Bandyopadhyay *et al.*, 2003)

### العلاقة بين الفيروس الحليمي البشري وعملية التنشوء الورمي:

يعد الفيروس الحليمي البشري فيروس ممرض، سُجّلت معظم الإصابات وبائياً في الرحم والمهبل. تعد منطقة التحول الرحمي المحور الخلوي الأكثر عرضة للإصابة الورمية بالفيروس الحليمي البشري. من الممكن تحري الإصابة بالفيروس الحليمي البشري في منطقة عنق الرحم عيانياً ومجهرياً (المقصود باللطاخة الخلوية: عيانياً وبالمجهر الضوئي: مجهرياً) ومن خلال طرق التحري الجزيئية. بات واضحاً تماماً الخطوات الأساسية التي تحدث في سياق التحول من عنق رحم سليم إلى عنق رحم ورمي. يعد هذا السبيل موثقاً كذلك في الأورام الأخرى في السبيل التناسلي، لكن الآلية المرضية على المستوى الجزيئي هنا ليست مدروسة تماماً كما هي في عنق الرحم. (Meeting *et al.*, 2007)

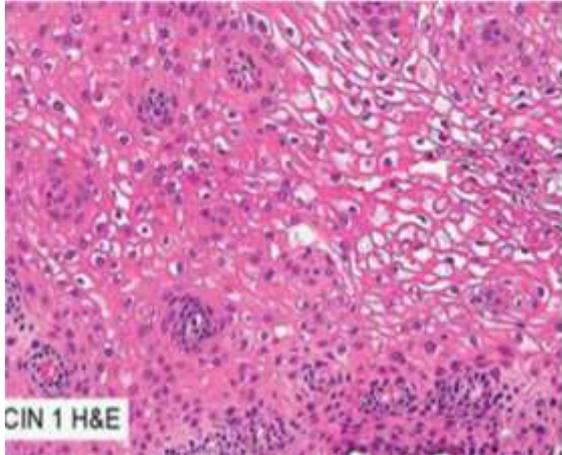
تتضمن الخطوات الأساسية اللازمة في عملية الإصابة الورمية بالفيروس الحليمي البشري استمرار الانتان فالتطور اللاحق إلى آفة قبيل ورمية وأخيراً مرحلة الغزو. إذا لم تحدث المرحلة الأخيرة فالإصابة ردودة، بزوال الانتان الفيروسي وتراجع الآفة قبيل الورمية وهذا ما يحدث لدى العديد من النساء ممن تعرضن للانتان بهذا الفيروس. من المفيد تقسيم الانتان بالفيروس الحليمي البشري إلى انتانات فقيرة بالفيروس والتي لا تحدث تغيرات نسيجية ملحوظة على المجهر الضوئي ومن جهة ثانية إلى الانتانات الغنية بالفيروس والتي على العكس من سابقتها تُحدث تبدلات نسيجية ملحوظة بالمجهر الضوئي. (Schiffman and Castle, 2003)

الجنسي للرجل والختان. حيث أكدت الدراسات تراجع نسبة العدوى لدى الرجال المختونين. (Schiffman and Castle, 2003, Castellsagué *et al.*, 2002) تبقى قضية الانتقال غير الجنسي للعدوى بالفيروس الحليمي البشري أمر جدلي. تؤكد أغلب الدراسات أن الانتقال غير الجنسي للعدوى بين النساء أمر نادر. لكن هناك عدد من الدراسات التي تؤكد طبيعة الانتقال غير الجنسي للعدوى بهذا الفيروس. تشمل طرق الانتقال غير الجنسية الانتقال بالسبيل العمودي والتماس الجلدي. (Andersson-Ellström *et al.*, 1994) (Winer *et al.*, 2003)

### الانتقال العمودي:

يحدث الانتقال العمودي من الأم إلى طفلها المولود أثناء الولادة. أول ما وصف هذا السبيل للانتقال كان في خمسينيات القرن الماضي ثم أثبتته الدراسات اللاحقة. تم إثبات وجود دنا الفيروس الحليمي البشري في الكشطات والغسولات الفموية لدى حديثي الولادة. هنالك القليل من الحالات التي أثبت فيها وجود دنا الفيروس لدى أطفال مولودين لأمهات حاملات للفيروس الحليمي البشري. لا توجد دراسات مؤكدة بشكل قاطع لطبيعة الانتقال لدى الأطفال وقد يعود اختلاف النتائج بين الدراسات إلى اختلاف تقنيات الدراسات واختلاف طبيعة العينات. (Watts *et al.*, 1998) (Cason and Mant, 2005) يؤخذ بعين الاعتبار عند تحديد الانتقال العمودي للعدوى عمر الأم وترتيب الطفل في الأسرة (رقم الولادة بالنسبة للأم) وطريقة الولادة. كان معظم حديثي الولادة الحاملين لإصابة ناكسة بالفيروس الحليمي في السبيل التنفسي، أطفالاً بكاراً أو توأمياً لأمهات أصغر سناً من أمهات أخريات خضعن لنفس ظروف عملية الولادة. كان معظم الأطفال المصابين كذلك أطفالاً ولدوا بطريقة طبيعية وليس ولادة قيصرية. لذلك يعتقد أن الولادة القيصرية تقي الطفل من احتمال العدوى بالفيروس الحليمي البشري. لكن على الرغم من ذلك، أظهرت بعض الدراسات أن

حقيقية خاصة للعلماء الوبائيين الذين يصنفون الإصابة بالفيروس الحليمي البشري كحالة عدوى انتقالية ضمن نماذج متعددة المراحل. يعتقد أن الآفات قبيل السرطانية تحدث في المخاطيات المصابة بالفيروس الحليمي البشري بغض النظر عن التشكل الورمي داخل عنق الرحم 1 ( CIN1: cervical intraepithelial neoplasia). يمكن القول بهذه النظرية فقط في الدراسات طويلة الأمد التي تجمع القياسات البصرية (اللطاخات) والمجهرية والجزيئية. (Koutsky *et al.*, 1992) تكمن الصعوبة في تشخيص الآفات قبيل السرطانية نسيجياً، بمعنى كافة داخل بشرية، أن فترة الكمون قد تكون طويلة. تبدي بعض حالات الانتان بالفيروس مظهر علائم كشم خلوي متقدمة، والتي يُقدر أنها ستتراجع، بينما البعض الآخر يعد آفة قبيل سرطانية بشكل أولي. يمكن لبعض أنواع الفيروس الحليمي البشري أن تسبب آفة ورمية داخل البشرة الرحمية 2 (CIN2)، لكن يبقى هذا المستوى من الكشم ليس كافياً لخطورة تقدم الإصابة وتحويلها إلى سرطان. يجب استخدام التشخيص (CIN3) كمصطلح بديل للآفة قبيل السرطانية و (CIN2) كدليل أو مؤشر على الحالة الانتقالية. (Kreiss *et al.*, 1992) , (Eriksen *et al.*, 2022) (الشكل 3).



الشكل (3): صورة نسيجية نموذجية آفة ورمية داخل بشرية نمط 1: CIN1 نلاحظ نمو الخلايا غير المنتظم واختلاف أحجام وأشكال الخلايا والهالات حول النوى (Mezache *et al.*, 2015)

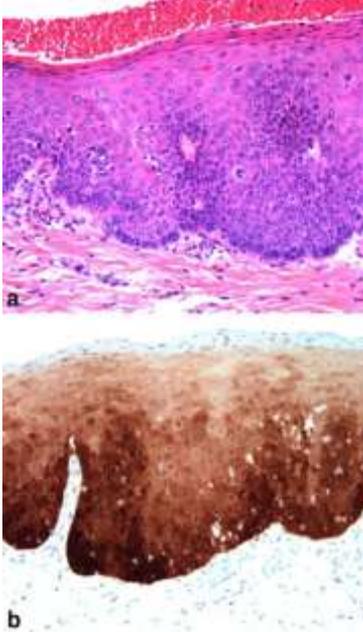
يوجد كما أسلفنا أكثر من 100 نمط للفيروس الحليمي البشري، أكثر من 40 نمط منها هو فيروس مخاطي، أي يميل لإصابات الظهارات المخاطية غير المتقرنة والتي تشاهد في السبيل التناسلي وفي السبيل التنفسي الهضمي. لا تصيب الأنماط المختلفة للفيروس جميع الشعوب بالدرجة ذاتها. لذلك وعلى الرغم من المعرفة الواسعة بوبائيات وتاريخ الإصابة بالفيروس، فالقليل فقط هو المعروف حول الخواص طويلة الأمد للانتانات على مستوى نمط محدد. يمكن على الأقل لـ 13 نمط من الفيروس الحليمي البشري (من أصل 100 نمط معروف) أن تسبب سرطان عنق الرحم وترتبط كذلك هذه الأنماط مع أنواع مختلفة من السرطانات التناسلية وسرطانات الرأس والعنق. يعد كل من HPV16 و HPV18 أكثر الأنماط شيوعاً وأكثرها خطورة وتسبب حوالي 70% من جميع سرطانات عنق الرحم. (De Villiers *et al.*, 2004)

بينما يعد النمطان HPV6 و HPV11 من الأنماط الأقل خطورة ويسببان التآليل التناسلية، التي تمثل إصابة حميدة تشكل إمرضية مهمة جداً في المنطقة التناسلية. (Cinpolat *et al.*, 2017) توجد جميع أنماط الفيروس الحليمي البشري التي تشكل فصيلة مع الـ HPV 2 في التآليل الجلدية الشائعة وتعد جميع الأنماط المتوافقة مع الـ HPV16 أنماطاً عالية الخطورة للإصابة بسرطان عنق الرحم وبنواذرها. (Clifford *et al.*, 2005)

### الشذوذات النسيجية الملاحظة باستخدام المجهر الضوئي

تشخص التغيرات المجهرية لدى القليل فقط من السيدات الحاملات للفيروس الحليمي البشري. يعتمد هذا على عتبة الاختبارات الجزيئية والمجهرية والعينات السريرية ويختلف ضمن مجال واسع (5-30%). إن التشخيص بالمجهر الضوئي عرضة للتحكيم والتشخيص وفق العامل الشخصي، إضافة إلى أنه يفتقر إلى قابلية التقييم اللاحق وخاصة عندما تكون التغيرات قليلة. لذلك يحدث سوء تشخيص وبشكل مشكلة

في تصنيف منظمة الصحة العالمية لأمراض الحفرة الفموية واللسان الإصدار الرابع عام 2017 أن الفيروس الحليمي البشري النمط 16 خصوصاً، يلعب دوراً هاماً في الآلية الإمرضية للسرطان شائك الخلايا الفموي. كذلك وصفت بعض الدراسات الحديثة وجود علاقة بين الفيروس الحليمي البشري وسوء التصنع البشري في الآفات الفموية محتملة الخباثة وسميت بسوء التصنع البشري المرتبط بالفيروس الحليمي البشري النمط عالي الخطورة ( High risk human papilloma virus associated oral epithelial dysplasia: HRHPV-OED) (الشكل 4). (Müller, 2017). لكن لا يمكن الاعتماد فقط على تعبيرية البروتين P16 على أنها واسم على الإصابة بالفيروس الحليمي البشري بدليل أن ثلث حالات HRHPV-OED تبدي تعبيرية إيجابية لهذا البروتين. يمكن الاستفادة من اختبارات أكثر دقة مثل تفاعل البلمرة المتسلسل (Polymerase chain reaction: PCR) وغيرها من الاختبارات الأكثر دقة. (Yang et al., 2019)



الشكل (4): سوء تصنع فموي مرتبط بالفيروس الحليمي البشري: في الجزء العلوي نلاحظ البشرة بالتلون التقليدي هيماتوكسلين-ايوزين وتبدي علام سوء تصنع خلوي على كامل ثخانة البشرة مع بعض الخلايا المتموتة. بينما

**طور الكمون في سياق الانتان بالفيروس الحليمي البشري:**  
يعرف الانتان الكامن بالفيروس الحليمي البشري حيث يتزامن تضاعف الدنا الفيروسي مع الدورة الخلوية والتي لا يمكن عندها تحديد أي تغير مرضي يشير إلى الفيروس الحليمي البشري في اللطاخات الخلوية. على الرغم من عدم وجود دراسات كافية تؤكد الطور الكامن للعدوى بالفيروس الحليمي البشري إلا أن الملاحظات السريرية تؤكد حدوثها. يمكن تحري دنا الفيروس في البشرة الرحمية التي تبدو سليمة، وأظهرت الكثير من الدراسات ارتفاع خطورة الإصابة لدى النساء الذين لديهم إيجابية للفيروس وكانت اللطاخات الخلوية لديهم سلبية. لكن أبدت اللطاخات تغيراً مرضياً خلال عامين لدى نفس النساء ووجود CIN3 خلال 4 سنوات. (Liaw et al., 1999) من الملاحظات الشائعة، أن النساء ممن لا دليل خلوي أو سريري على العدوى بالفيروس لديهن، قد يتطور لديهن أثناء الولادة آفات مرتبطة بالفيروس الحليمي البشري، خلال المرحلة عدم المتابعة المناعية خلال الحمل وقد تتراجع هذه الآفات دون معالجة بعد الولادة. (Nobbenhuis et al., 2002) (Ho et al., 1995) إن النساء ممن يتناولن كابتات مناعة لأسباب زرع الكلية أو النساء الحاملات لفيروس عوز المناعة المكتسب لديهن خطورة أعلى لحدوث CIN و سرطان عنق رحم. (Ellerbrock et al., 2000) إن الأشخاص الذين خضعوا لعلاج من الإصابة بالفيروس الحليمي البشري قد يحدد أو يكشف لديهم الدنا الخاص بالفيروس الحليمي البشري، على الرغم من سلبية اللطاخات والموجودات النسيجية. يكون هؤلاء الأشخاص أكثر عرضة لحدوث آفات ناكسة مقارنة مع العينة الشاهدة السلبية للدنا الفيروسي الحليمي البشري. (Nobbenhuis et al., 2002)  
**الفيروس الحليمي البشري وآفات الغشاء المخاطي الفموي:**

المصابة بهذا الفيروس) أو التصاق الجزيئات المرتبطة بعملية التحفيز، لتقدم خلايا لمفاوية مضادة للورم. في العديد من الحالات، يعرض الفيروس الحليمي البشري في حالات الإصابة فقط البروتينين الورمي E6 و E7. تظهر هذه البروتينات كذلك في البشرات التي يحدث فيها التضاعف الفيروسي. لم يؤكد بعد وجود هذه البروتينات في الخلايا القاعدية، باعتبار أن الخلايا القاعدية ذات نشاط انقسام عالي. يعتقد أن البروتينات المسؤولة عن الحماية والحفاظ على الجينوم الفيروسي هي E1 و E2. تهاجم الخلايا التائية السامة بشكل أساسي المستضدات المحفوظة وتلعب دوراً في الحد من امتداد أو انتشار الإصابة، لكن تعجز هذه اللمفاويات عن وسم وتميز الخلايا الورمية. هناك العديد من الدراسات في المرحلة قبل السريرية في الأدب الطبي، طورت طرقاً لتوليد خلايا لمفاوية تائية سامة مخصصة وموجهة ضد الفيروس الحليمي البشري. (Da Silva et al., 2001) (Eiben et al., 2003) (Baldwin et al., 2003).

في الصورة السفلية نلاحظ تعبيرية ايجابية لكاشف الفيروس الحليمي البشري وهو الضد P16. (تكبير 100)(Müller, 2017)

### اللقاح العلاجي:

يمكن استخدام اللقاحات في العالم بطريقتين، بعضها لقاحات علاجية وأخرى وقائية. تعد اللقاحات العلاجية من الاستراتيجيات الهامة اليوم كخطوة للعلاج، باعتبار أن مناعة المريض تلعب دوراً هاماً في إزالة الفيروس. يهدف اللقاح إلى القضاء على الخلايا المصابة أو تقليل عددها. وُجّهت الاستراتيجية الأساسية عند تطوير اللقاح الخاص بالفيروس الحليمي البشري إلى التخلص من الخلايا السرطانية الخبيثة لدى المصابات بسرطان عنق الرحم. استخدم العلاج باللقاح كذلك للتخلص من التآليل التناسلية. عندما تحدث العدوى بالفيروس الحليمي البشري، من الممكن أن للأضداد أن تلعب دوراً في إزالة الخلايا المصابة. تقع هذه المهمة بشكل أساسي على عاتق الخلايا اللمفاوية التائية السامة. تعتمد الاستراتيجيات التي تقوم على مبدأ الخلايا اللمفاوية التائية السامة، على تحفيز الخلايا العارضة للمستضد، ( لتعريف المعقد التوافقي النسيجي على الفيروس أو الخلايا الورمية

## References:

1. AL-NAGGAR, R. A., LOW, W. & ISA, Z. M. 2010. Knowledge and barriers towards cervical cancer screening among young women in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev*, 11, 867-73.
2. ANDERSSON-ELLSTRÖM, A., DILLNER, J., HAGMAR, B., SCHILLER, J. & FORSSMAN, L. 1994. No serological evidence for non-sexual spread of HPV16. *The Lancet*, 344, 1435.
3. ANTONISHYN, N. A. 2007. *The utility of HPV typing and relative quantification of HPV-16 transcripts for monitoring HPV vaccine efficacy and improving colposcopy triage of women with abnormal cervical cytology*. Faculty of Graduate Studies and Research, University of Regina.
4. BALDWIN, P. J., VAN DER BURG, S. H., BOSWELL, C. M., OFFRINGA, R., HICKLING, J. K., DOBSON, J., ROBERTS, J. S. C., LATIMER, J. A., MOSELEY, R. P. & COLEMAN, N. 2003. Vaccinia-expressed human papillomavirus 16 and 18 e6 and e7 as a therapeutic vaccination for vulval and vaginal intraepithelial neoplasia. *Clinical Cancer Research*, 9, 5205-5213.
5. BANDYOPADHYAY, S., SEN, S., MAJUMDAR, L. & CHATTERJEE, R. 2003. Human papillomavirus infection among Indian mothers and their infants. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 4, 179-184.
6. BLEEKER, M. C., HOGEWONING, C. J., VAN DEN BRULE, A. J., VOORHORST, F. J., VAN ANDELA, R. E., RISSE, E. K., STARINK, T. M. & MEIJER, C. J. 2002. Penile lesions and human papillomavirus in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 47, 351-357.
7. BOSCH, F. X., CASTELLSAGUE, X., MUÑOZ, N., DE SANJOSE, S., GHAFARI, A. M., GONZÁLEZ, L. C., GILI, M., IZARZUGAZA, I., VILADIU, P. & NAVARRO, C. 1996. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 88, 1060-1067.
8. CANCER, I. 2005. IARC handbooks of cancer prevention. IARC.
9. CASON, J. & MANT, C. A. 2005. High-risk mucosal human papillomavirus infections during infancy & childhood. *Journal of clinical virology*, 32, 52-58.
10. CASTELLSAGUE, X., BOSCH, F. X., MUÑOZ, N., MEIJER, C. J., SHAH, K. V., DE SANJOSE, S., ELUF-NETO, J., NGELANGEL, C. A., CHICHAREON, S. & SMITH, J. S. 2002. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *New England journal of medicine*, 346, 1105-1112.
11. CHAN, S., HO, L., ONG, C.-K., CHOW, V., DRESCHER, B., DURST, M., TER MEULEN, J., VILLA, L., LUANDE, J. & MGAYA, H. 1992. Molecular variants of human papillomavirus type 16 from four continents suggest ancient pandemic spread of the virus and its coevolution with humankind. *Journal of virology*, 66, 2057-2066.
12. CINPOLAT, O., UNAL, Z. N., ISMI, O., GORUR, A. & UNAL, M. 2017. Comparison of microRNA profiles between benign and malignant salivary gland tumors in tissue, blood and saliva samples: a prospective, case-control study☆. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 83, 276-284.
13. CLIFFORD, G., GALLUS, S., HERRERO, R., MUNOZ, N., SNIJDERS, P., VACCARELLA, S., ANH, P., FERRECCIO, C., HIEU, N. & MATOS, E. 2005. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *The Lancet*, 366, 991-998.
14. DA SILVA, D. M., EIBEN, G. L., FAUSCH, S. C., WAKABAYASHI, M. T., RUDOLF, M. P., VELDEERS, M. P. & KAST, W. M. 2001. Cervical cancer vaccines: emerging concepts and developments. *Journal of cellular physiology*, 186, 169-182.
15. DAY, P. M., BAKER, C. C., LOWY, D. R. & SCHILLER, J. T. 2004. Establishment of papillomavirus infection is enhanced by promyelocytic leukemia protein (PML) expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101, 14252-14257.

16. DAYYANI, F., ETZEL, C. J., LIU, M., HO, C.-H., LIPPMAN, S. M. & TSAO, A. S. 2010. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head & neck oncology*, 2, 1-11.
17. DE VILLIERS, E.-M., FAUQUET, C., BROKER, T. R., BERNARD, H.-U. & ZUR HAUSEN, H. 2004. Classification of papillomaviruses. *Virology*, 324, 17-27.
18. EIBEN, G. L., DA SILVA, D. M., FAUSCH, S. C., LE POOLE, I. C., NISHIMURA, M. I. & KAST, W. M. 2003. Cervical cancer vaccines: recent advances in HPV research. *Viral Immunology*, 16, 111-121.
19. ELLERBROCK, T. V., CHIASSON, M. A., BUSH, T. J., SUN, X.-W., SAWO, D., BRUDNEY, K. & WRIGHT JR, T. C. 2000. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *Jama*, 283, 1031-1037.
20. ERIKSEN, D. O., JENSEN, P. T., SCHROLL, J. B. & HAMMER, A. 2022. Human papillomavirus vaccination in women undergoing excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent risk of recurrence: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 101, 597-607.
21. FEHRMANN, F., KLUMPP, D. J. & LAIMINS, L. A. 2003. Human papillomavirus type 31 E5 protein supports cell cycle progression and activates late viral functions upon epithelial differentiation. *Journal of virology*, 77, 2819-2831.
22. FLORES, E. R., ALLEN-HOFFMANN, B. L., LEE, D., SATTLER, C. A. & LAMBERT, P. F. 1999. Establishment of the human papillomavirus type 16 (HPV-16) life cycle in an immortalized human foreskin keratinocyte cell line. *Virology*, 262, 344-354.
23. GENTHER, S. M., STERLING, S., DUENSING, S., MÜNGER, K., SATTLER, C. & LAMBERT, P. F. 2003. Quantitative role of the human papillomavirus type 16 E5 gene during the productive stage of the viral life cycle. *Journal of virology*, 77, 2832-2842.
24. HAGENSEE, M. E., YAEGASHI, N. & GALLOWAY, D. 1993. Self-assembly of human papillomavirus type 1 capsids by expression of the L1 protein alone or by coexpression of the L1 and L2 capsid proteins. *Journal of virology*, 67, 315-322.
25. HERRERO, R., GONZÁLEZ, P. & MARKOWITZ, L. E. 2015. Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation. *The Lancet Oncology*, 16, e206-e216.
26. HO, G. Y., BURK, R. D., KLEIN, S., KADISH, A. S., CHANG, C., PALAN, P., BASU, J., TACHEZY, R., LEWIS, R. & ROMNEY, S. 1995. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 87, 1365-1371.
27. HOLMGREN, S. C., PATTERSON, N. A., OZBUN, M. A. & LAMBERT, P. F. 2005. The minor capsid protein L2 contributes to two steps in the human papillomavirus type 31 life cycle. *Journal of virology*, 79, 3938-3948.
28. HUBERT, W. G. & LAIMINS, L. A. 2002. Human papillomavirus type 31 replication modes during the early phases of the viral life cycle depend on transcriptional and posttranscriptional regulation of E1 and E2 expression. *Journal of virology*, 76, 2263-2273.
29. KIRNBAUER, R., BOOY, F., CHENG, N., LOWY, D. & SCHILLER, J. 1992. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89, 12180-12184.
30. KOUTSKY, L. A., HOLMES, K. K., CRITCHLOW, C. W., STEVENS, C. E., PAAVONEN, J., BECKMANN, A. M., DEROUEN, T. A., GALLOWAY, D. A., VERNON, D. & KIVIAT, N. B. 1992. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *New England journal of medicine*, 327, 1272-1278.
31. KREIMER, A. R., CLIFFORD, G. M., BOYLE, P. & FRANCESCHI, S. 2005. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 14, 467-475.

32. KREISS, J. K., KIVIAT, N. B., PLUMMER, F. A., ROBERTS, P. L., WAIYAKI, P., NGUGI, E. & HOLMES, K. K. 1992. Human immunodeficiency virus, human papillomavirus, and cervical intraepithelial neoplasia in Nairobi prostitutes. *Sexually Transmitted Diseases*, 54-59.
33. LIAW, K.-L., GLASS, A. G., MANOS, M. M., GREER, C. E., SCOTT, D. R., SHERMAN, M., BURK, R. D., KURMAN, R. J., WACHOLDER, S. & RUSH, B. B. 1999. Detection of human papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions. *Journal of the National Cancer Institute*, 91, 954-960.
34. MEETING, I. W. G. O. T. E. O. C. R. T. H., ORGANIZATION, W. H. & CANCER, I. A. F. R. O. 2007. *Human papillomaviruses*, World Health Organization.
35. MEZACHE, L., PANICCIA, B., NYINAWABERA, A. & NUOVO, G. J. 2015. Enhanced expression of PD L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers. *Modern Pathology*, 28, 1594-1602.
36. MULLER, S. 2017. Update from the 4th edition of the World Health Organization of head and neck tumours: tumours of the oral cavity and mobile tongue. *Head and neck pathology*, 11, 33-40.
37. NOBBENHUIS, M., HELMERHORST, T., VAN DEN BRULE, A., ROZENDAAL, L., BEZEMER, P., VOORHORST, F. & MEIJER, C. 2002. High-risk human papillomavirus clearance in pregnant women: trends for lower clearance during pregnancy with a catch-up postpartum. *British journal of cancer*, 87, 75-80.
38. QUINT, W. G., PAGLIUSI, S. R., LELIE, N., DE VILLIERS, E.-M., WHEELER, C. M. & GROUP, W. H. O. H. P. D. I. C. S. 2006. Results of the first World Health Organization international collaborative study of detection of human papillomavirus DNA. *Journal of clinical microbiology*, 44, 571-579.
39. SCHEFFNER, M., WERNES, B. A., HUIBREGTSE, J. M., LEVINE, A. J. & HOWLEY, P. M. 1990. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *cell*, 63, 1129-1136.
40. SCHIFFMAN, M. & CASTLE, P. E. 2003. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 127, 930-934.
41. WATTS, D. H., KOUTSKY, L. A., HOLMES, K. K., GOLDMAN, D., KUYPERS, J., KIVIAT, N. B. & GALLOWAY, D. A. 1998. Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus: results from a prospective cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 178, 365-373.
42. WINER, R. L., LEE, S.-K., HUGHES, J. P., ADAM, D. E., KIVIAT, N. B. & KOUTSKY, L. A. 2003. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *American journal of epidemiology*, 157, 218-226.
43. YANG, L.-Q., XIAO, X., LI, C.-X., WU, W.-Y., SHEN, X.-M., ZHOU, Z.-T., FAN, Y. & SHI, L.-J. 2019. Human papillomavirus genotypes and p16 expression in oral leukoplakia and squamous cell carcinoma. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 12, 1022.
44. YOUSEFI, Z., ARIA, H., GHAEDRAHMATI, F., BAKHTIARI, T., AZIZI, M., BASTAN, R., HOSSEINI, R. & ESKANDARI, N. 2022. An update on human papilloma virus vaccines: history, types, protection, and efficacy. *Frontiers in Immunology*, 12, 6036.