

عفونت زایی و واکسن های پاپیلوما ویروس انسانی (HPV)

جاوید تقی نژاد^۱، درنا رفیقی^{۲*}، سینا سامع نژاد^۳، علی خداداده جیقه^۴، زهرا نیکبخت^۵

۱- گروه میکروبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

۲- گروه میکروبیولوژی، واحد علوم تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۳- گروه جراحی کلیه و مجاری ادراری تناسلی، دانشکده پزشکی، علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴- گروه میکروبیولوژی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۵- گروه میکروبیولوژی، واحد علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

*نشانی برای مکاتبه: dornarafiqhi2222@gmail.com

پذیرش برای چاپ: بهار ۱۴۰۳

دریافت مقاله: دی ۱۴۰۲

چکیده

زمینه و هدف: ویروس های پاپیلوما ویروس انسانی (HPVs) یک گروه بزرگ و متنوع از ویروس های DNA دار دو رشته ای می باشند. عفونت HPV یکی از مهم ترین بیماری های مقاربتی است که بیش از ۵ درصد از سرطان های جهان را تشکیل می دهد. هدف از مطالعه مروری حاضر بررسی عفونت زایی و واکسن های موثر در مقابله با سرطان های حاصل از این ویروس می باشد.

روش کار: در مطالعه حاضر با استفاده از پایگاه های علمی *Scopus*، *Research Gate* و *Pub Med* و همچنین موتور جستجوی گوگل اسکولار جهت جستجوی مقالات بین ژانویه ۲۰۰۹ تا دسامبر ۲۰۲۱ استفاده گردید. از مجموع ۷۴ مقاله، ۴۶ مقاله که با معیار های مطالعه یکسان بودند وارد چرخه مطالعه شدند. مقالاتی که امکان دسترسی آزاد (*Open Access*) را نداشتند و همچنین بصورت چکیده در کنگره های ارائه شده بودند از چرخه بررسی مقالات حذف شدند.

نتایج: نتایج این مطالعه نشان می دهد که ویروس پاپیلوما ویروس انسانی (HPV) عامل اصلی سرطان دهانه رحم است و نقش کلیدی در پاتوژنز این بیماری دارد. عفونت HPV می تواند منجر به ایجاد ضایعات پیش سرطانی شود که در صورت عدم درمان، به سرطان تبدیل می شوند. واکسن های HPV ابزاری موثر در پیشگیری از این سرطان هستند، اما پوشش واکسیناسیون به ویژه در کشورهای در حال توسعه پایین است.

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که ویروس پاپیلوما ویروس انسانی (HPV) عامل اصلی سرطان سرویکس بوده و مکانیسم های پیچیده ای در ایجاد و پیشرفت این بیماری دخیل هستند. درک عمیق از این مکانیسم ها می تواند به توسعه استراتژی های موثرتر برای پیشگیری، تشخیص زودهنگام و درمان این سرطان کمک کند. واکسیناسیون علیه HPV به عنوان یک استراتژی پیشگیرانه موثر شناخته شده است، بنابراین، افزایش آگاهی عمومی و دسترسی به واکسن ها، به ویژه در کشورهای در حال توسعه، ضروری است.

کلید واژگان: سرطان سرویکس، واکسن HPV، مسیر عفونت زایی

مقدمه

در حالی که ۲ و ۴ باعث ایجاد زگیل های معمولی روی دست می شوند. با این حال، حدود ۴۰ نوع HPV می توانند از طریق تماس جنسی در ناحیه تناسلی-مقعدی منتقل شوند. در این ناحیه، عفونت می تواند به صورت زگیل تناسلی (ناشی از ۶ و ۱۱) یا سایر ضایعات تناسلی-مقعدی (زگیل تناسلی)؛ ناشی از سایر HPV های عفونی تناسلی-مقعدی ظاهر شود (۳).

ویروس های پاپیلوما ویروس انسانی (HPV) ویروس های بدون پوشش، بیست وجهی، دارای DNA دو رشته ای (dsDNA) حلقوی و با قطر تقریبی ۵۵ نانومتر هستند. آن ها سلول های اپیتلیال پوستی و مخاطی را آلوده می کنند. بیش از ۲۰۰ ژنوتیپ مختلف HPV وجود دارد که عمدتاً باعث ضایعات خوش خیم یا زگیل می شوند (۱، ۲). به عنوان مثال، ژنوتیپ های ۱ و ۲ باعث ایجاد زگیل کف پا (ضایعات کف پای) می شوند،

مطالعه مروری حاضر از نوع توصیفی بوده و با جستجوی مقالات نمایه شده بین ژانویه ۲۰۰۹ تا دسامبر ۲۰۲۲ در پایگاه های علمی Scopus، Pub Med و Research Gate انجام شد. تعداد ۷۴ مقاله مرتبط با موضوع یافت شد. بعد از بررسی اولیه، ۴۶ مقاله که به صورت متن کامل در دسترس بودند برای بررسی بیشتر انتخاب شدند. در این پایگاه ها از کلید واژگانی همچون بیماری زایی (پاتوژنز) HPV، اپیلوما ویروس، بیماری های مقاربتی و بیماری های ویروسی، سرطان سرویکس، HPV و واکسن HPV استفاده شد. مقالاتی که بصورت کوتاه در کنگره ها چاپ شده بودند و یا درخواست هزینه دریافت مقاله را داشتند از چرخه مطالعه حذف شدند.

طبقه بندی HPV

تا به امروز، بیش از ۲۰۷ نوع HPV طبقه بندی شده است (۱).
۲. شناسایی HPV های جدید شامل توالی یابی ژنوم ویروسی و مقایسه آن با ژنوم های شناخته شده HPV می باشد. بنابراین، HPV ها بر اساس ژنوتیپ دسته بندی می شوند. هر ژنوتیپ با ژنوتیپ دیگر حداقل ۱۰ درصد تفاوت توالی در ناحیه ژن L1 بسیار حفاظت شده دارد (۱۲). در حال حاضر، پنج گروه تکاملی ژنوتیپ HPV (α ، β ، γ ، μ و ν) تعریف شده که از میان این گروه ها، بزرگترین گروه، گروه α است (۱).

این گروه شامل ۶۴ نوع HPV است که عمدتاً به سلول های اپیتلیال مخاطی حمله می کنند. تقریباً ۴۰ نوع از این HPV ها می توانند دستگاه تناسلی-مقعدی را آلوده کنند که شامل حدود ۱۵ نوع به اصطلاح «پرخطر» (HR) مانند (HPV ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۴۵، ۵۱، ۵۲، ۵۶، ۵۸، ۵۹، ۶۸، ۷۳، ۸۲) می شود که سرطان زا طبقه بندی شده اند و باعث سرطان های تناسلی-مقعدی می شوند (۳).

بیش از ۸۰ درصد از جمعیت در طول زندگی خود یک عفونت آنوژنیال α -HPV را تجربه خواهند کرد (۱۳).

در واقع، اکثر بزرگسالان در شروع فعالیت جنسی به HR-HPV آلوده می شوند و بالاترین محدوده سنی شیوع عفونت در کشورهای توسعه یافته ۲۰ تا ۲۵ سالگی است (۱۴). دومین گروه بزرگ، β -HPV ها هستند که عمدتاً به سلول های اپیتلیال پوستی حمله می کنند

بیش از ۵۰ نوع شناسایی و مشخص شده اند، اما به احتمال زیاد تعداد بیشتری وجود دارند زیرا همچنان قطعاتی از HPV های ناشناخته از ضایعات پوستی جدا می شوند (۱۵). گروه β ، همراه با پرتو فرابنفش، می تواند با تومورهای انسانی، به ویژه کارسینوم

این ضایعات در زنان در دهانه رحم، واژن و مقعد شناسایی شده اند (۳، ۴). شواهدی برای وجود ضایعات مرتبط با HPV در مقعد و آلت تناسلی مردان وجود دارد، اما این ضایعات کمتر شناخته شده اند (۵، ۶). برای زیرمجموعه خاصی از HPV های تناسلی-مقعدی، به نام HPV پرخطر (HR)، عفونت مداوم طی چندین سال، همراه با تغییرات مرتبط در سلول میزبان آلوده، می تواند منجر به سرطان های تناسلی-مقعدی شود. برآورد شده است که HPV عامل بیش از ۵ درصد از کل سرطان های انسانی است (۷).

شایع ترین HPV پرخطر، HPV ۱۶ (ژنوتیپ ۱۶ پرخطر HPV) است. این شایع ترین عفونت ویروسی منتقل شونده از راه جنسی در سراسر جهان است (۸). حدود ۱۴ نوع HPV دیگر به عنوان پرخطر طبقه بندی می شوند، اما سایر انواع نیز ممکن است با سرطان های تناسلی-مقعدی مرتبط باشند (۳). HPV با سرطان در نواحی آناتومیکی غیر از ناحیه تناسلی-مقعدی نیز مرتبط است. در طول ۲۰ سال گذشته، افزایش بسیار قابل توجهی در میزان تومورهای مرتبط با HPV در حلق (اوروفارنکس)، به ویژه در مردان جوان در کشورهای توسعه یافته، رخ داده است (۹).

اگرچه واکسن های علیه عفونت حاصل از HPV های پرخطر از سال های ۲۰۰۸-۲۰۰۶ به طور گسترده در دسترس قرار گرفته اند، اما این واکسن ها پیشگیری کننده بوده و معمولاً فقط به دختران جوان تزریق می شوند. پذیرش واکسن در بسیاری از کشورها پایین بوده و اخیراً در برخی کشورهایی که میزان واکسیناسیون را شروع کرده اند، به شدت کاهش یافته است (۱۰). علاوه بر این، واکسن های موجود گران ترین واکسن هایی هستند که تا به حال تولید شده اند، بنابراین معرفی آن ها در کشورهای در حال توسعه که بیش از ۸۰ درصد از بیماری های قابل توجه مرتبط با HPV در آنجا رخ می دهد، دشوار است. بنابراین، برای کمک به تلاش های جهانی برای درمان بیماری های مرتبط با HPV، نیاز به توسعه درمان های جدید است. دانش در مورد چرخه عفونی HPV و پیشرفت سرطان مرتبط با HPV طی دهه های اخیر به طور قابل توجهی افزایش یافته است که منجر به چندین مسیر بالقوه جدید برای تشخیص و درمان سرطان های مرتبط با HPV شده است (۱۱). هدف از مطالعه حاضر بررسی مروری مسیرهای عفونت زایی و واکسن های موجود در بازار جهت استفاده عموم می باشد.

روش مطالعه

دارند. این مکان‌ها به دلیل افزایش دسترسی به سلول‌های بنیادی در محل اتصال دو نوع سلول اپیتلیال، مستعدتر به عفونت هستند (۲۰، ۲۱).

مطالعات اخیر همچنین از نقش بالقوه سلول‌های بنیادی در تداوم ویروس و سرطان‌زایی حمایت می‌کنند. احتمال ایجاد عفونت طولانی‌مدت در صورت آلوده شدن یک سلول بنیادی بسیار بیشتر از سلولی است که صرفاً در حال تقسیم برای افزایش تعداد است (۲۲، ۲۳). عفونت طبیعی با HPV به ندرت بیش از دو سال طول می‌کشد و بیش از ۹۰ درصد از عفونت‌های قابل تشخیص طی پنج تا هفت سال برطرف شده و دیگر قابل شناسایی نیستند. در حالی که سیستم ایمنی ذاتی بدن به طور معمول قادر است عفونت‌های اولیه را به سرعت از بین ببرد، اما احتمال پersist ضایعه‌ی ناشی از HPV به یک پاسخ قوی cell-mediated (سلول-میانجی‌شده) وابسته است. بنابراین، عفونت پایدار HPV در افرادی رخ می‌دهد که قادر به ایجاد پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی مناسب نیستند (۱۷).

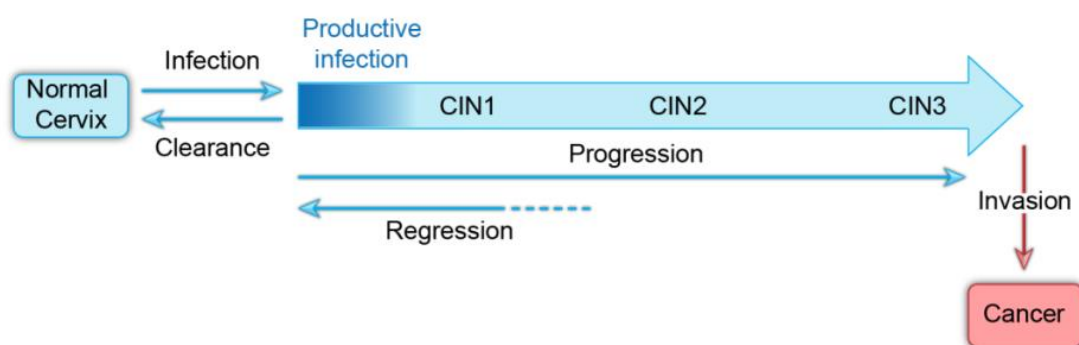
مسیر معمول عفونت HPV دهانه رحم شامل این مراحل است (شکل ۱): ابتدای ابتلا: ویروس وارد بدن فرد می‌شود. پایداری عفونت: ویروس برای مدت طولانی در بدن باقی می‌ماند. پیشرفت نئوپلاستیک (احتمال کمتر): در برخی موارد، عفونت منجر به تغییرات پیش سرطانی سلول‌ها (نئوپلازی) می‌شود. در مراحل اولیه، عفونت توسط سیستم ایمنی بدن پاک می‌شود و نئوپلازی‌ها نیز می‌توانند پersist کنند. با این حال، هنوز مشخص نیست که آیا همه افراد آلوده، نسبت به آن نوع خاص HPV پادتن‌ساز می‌شوند (سطح ایمنی بدن بالا می‌رود) و در نتیجه در برابر عفونت مجدد با همان نوع HPV مقاوم می‌شوند یا خیر (۲۴).

سلول سنگفرشی غیرملانوم، شایع‌ترین سرطان انسانی، مرتبط باشد (۱۶).

سیر طبیعی عفونت HPV

عفونت با انواع مختلف ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) می‌تواند منجر به طیف وسیعی از علائم بالینی و غیربالینی شود، از عفونت بدون علامت تا زگیل‌های خوش‌خیم یا پاپیلوم روی پوست و اندام تناسلی. در حالی که بسیاری از HPV ها را می‌توان به عنوان بخشی از میکروبیوتای بافت سالم در نظر گرفت، عفونت پایدار طولانی‌مدت با انواع پرخطر HPV ، خطر پیشرفت به سمت سرطان را افزایش می‌دهد و می‌تواند منجر به سرطان تهاجمی شود. بر همین اساس، عفونت با HR-HPV عامل تقریباً تمامی موارد سرطان دهانه رحم در زنان است و همچنین ارتباط زیادی با سرطان‌های مجاری تحتانی تناسلی، مقعد و حلق در هر دو جنس زن و مرد دارد (۱۷). با وجود معرفی واکسن HPV در سال ۲۰۰۶، پایین بودن میزان واکسیناسیون و تردید در مورد واکسن همچنان منجر به بروز سرطان‌های مرتبط با HPV در هر دو جنس زن و مرد خواهد شد. بنابراین، عفونت HPV در سال‌های آینده همچنان بار قابل توجهی بر سلامت عمومی خواهد داشت (۱۸، ۱۹).

انواع خاص ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) سلول‌های کراتینوسیت مستقر در لایه اپیتلیال پوست و مخاط را آلوده کرده و در آن‌ها تکثیر می‌یابند. در حالی که سلول‌های سنگفرشی این بافت‌های سطحی مستعد ابتلا به عفونت هستند، نتیجه نهایی عفونت احتمالاً به ویژگی‌های ذاتی سلول آلوده شده اولیه بستگی دارد. این امر به ویژه در مورد سرطان‌های مرتبط با HPV دهانه رحم، حلق و مقعد صدق می‌کند. به طور خاص، سلول‌هایی با حساسیت بیشتر به عفونت و سرطان‌زایی در مناطق انتقال سلولی این نواحی آناتومیک قرار

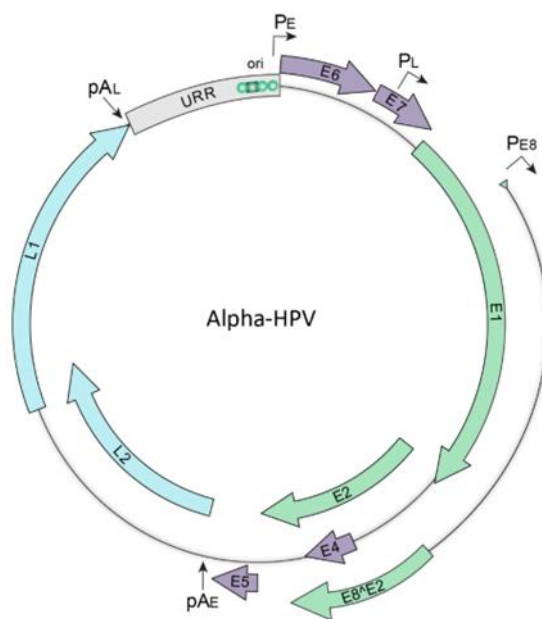


شکل ۱. سیر طبیعی عفونت ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) سرطان‌زا: این مدل، روند پیشرفت عفونت HPV به سرطان تهاجمی را نشان می‌دهد (۲۵).

ژنوم HPV

ناحیه کدکننده که پروتئین های ویروسی را کدگذاری می کنند و یک ناحیه غیر کدکننده که رونویسی و تکثیر ویروسی را تنظیم می کند. مناطق کدکننده ژنوم ویروسی حاوی هفت تا نه چارچوب خواندن باز هستند که به مناطق اولیه و دیررس سازماندهی شده اند. ناحیه اولیه پروتئین های E1, E2, E1^E4, E2^E8, E5, E6 و E7 را کدگذاری می کند و ناحیه دیررس پروتئین های کپسید L1 و L2 را کدگذاری می کند. ناحیه غیر کدکننده، که به عنوان ناحیه تنظیمی بالادستی (URR) نیز شناخته می شود، در بالادست ناحیه اولیه قرار دارد و حاوی عناصر تنظیمی CIS متعددی است که برای رونویسی و همچنین منشاء تکثیر مورد نیاز است (۲۷).

تمام HPV های پرخطر دارای ژنوم های کوچک حلقوی DNA دو رشته ای هستند که اندازه آنها ۷-۸ کیلوباز است و دو مجموعه از پروتئین های هسته ای محافظت شده را کدگذاری می کنند: این پروتئین ها برای تکثیر DNA ویروسی مورد نیاز هستند (E1 و E2) و همچنین پروتئین های ساختاری ضروری برای مونتاژ ویروس (L1 و L2) را شامل می شوند. علاوه بر این، ژنوم HPV های پرخطر، ژن های فرعی E4, E5, E6 و E7 را کدگذاری می کنند که سلول های اپیتلیال میزبان را تغییر می دهند تا محیطی مناسب برای تکثیر ویروس ایجاد کنند و از پاسخ های ایمنی ذاتی بدن فرار کنند (۲۶). ژنوم ویروس پاپیلوما ی انسانی (HPV) به سه ناحیه تقسیم می شود: دو



شکل ۲. نقشه ژنوم HPV: این شکل یک نمایش شماتیک از ژنوم ویروس آلفا پاپیلوما را نشان می دهد (۲۵).

که در بسیاری از مناطق میزان دریافت دوز کامل واکسن پایین است (۳۴).

پوشش واکسن HPV در کشورهای با درآمد بالا به طور قابل توجهی بالاتر است، به طوری که تا سال ۲۰۱۴ حدود ۳۲ درصد از دختران ۱۰ تا ۲۰ ساله در این کشورها واکسیناسیون کامل را دریافت کرده اند (۳۴). در کشورهایی مانند استرالیا، دانمارک و سوئد، پوشش واکسن HPV بیش از ۶۰ درصد است (۱۹). اکثر کشورهای با درآمد کم و متوسط همچنان بدون پوشش کافی باقی مانده اند و تنها حدود ۱ درصد از دختران نوجوان در کشورهای کم درآمد دوره کامل واکسن های HPV را دریافت کرده اند (۳۵، ۳۶). شکاف واکسیناسیون HPV همچنین بین ساکنان شهری و روستایی در کشورهای با درآمد کم و متوسط وجود دارد. به عنوان مثال، اگرچه ۶۵/۳ درصد از کودکان در هند به طور کامل واکسینه شده اند، پوشش HPV در روستاهای اوتار پرادش تنها ۲ درصد است و ۷۲ درصد از پوشش واکسن در مناطق شهری متمرکز است (۳۷). از آنجایی که بیش از ۸۰ درصد از مرگ و میر ناشی از سرطان دهانه رحم در کشورهای با درآمد کم و متوسط رخ می دهد، اجرای واکسن HPV به عنوان مداخله ای ضروری برای سلامت عمومی در این کشورها مورد نیاز است (۳۸).

اثر بخشی واکسن HPV

واکسن دو ظرفیتی HPV باعث ایجاد تیترا بالای آنتی بادی علیه تیپ های ۱۶ و ۱۸ می شود و می تواند حداقل به مدت ۱۰ سال از ابتلا به این ویروس ها جلوگیری کند (۳۹). علاوه بر این، ایمنی زایی متقابل قوی و بلندمدتی را علیه تیپ های ۳۱ و ۴۵ القا می کند. در یک مطالعه پیگیری ۱۰ ساله، بیش از ۸۵ درصد از شرکت کنندگان پس از دریافت سه دوز از واکسن دو ظرفیتی HPV همچنان برای آنتی بادی های ضد تیپ های ۳۱ و ۴۵ مثبت باقی ماندند (۴۰).

واکسن دو ظرفیتی HPV همچنین در پیشگیری از تمام ضایعات پیش سرطانی دهانه رحم صرف نظر از عفونت HPV یا ضایعات پیش سرطانی ناشی از هر نوع HPV، اثر بخشی بالایی (بیش از ۶۰ درصد) نشان می دهد (۴۱). قابل توجه است که این واکسن دو ظرفیتی HPV همچنین از عفونت های دهانی ناشی از تیپ های ۱۶ و ۱۸ محافظت قوی نشان داد. پس از یک دوره واکسیناسیون چهار ساله، کاهش ۹۳ درصدی در شیوع عفونت های دهانی تیپ های ۱۶ و ۱۸ گزارش شد (۴۲). واکسن چهار ظرفیتی HPV در برابر عفونت HPV دهانه رحم، ضایعات پیش سرطانی دهانه رحم و زگیل های

رونویسی از ژنوم ویروسی در سه مرحله (اولیه، میانی و دیررس) رخ می دهد و به طور پیچیده ای با برنامه تمایز اپیتلیال میزبان مرتبط است. رونویسی اولیه ژن ویروسی از پروموتور اولیه PE در کراتینوسیت های پایه تمایز نیافته آغاز می شود و در محل پلی آدنیلاسیون اولیه pAE خاتمه می یابد. در سلول های suprabasal، رونویسی میانی از پروموتور دیررس PL آغاز می شود و در محل پلی آدنیلاسیون اولیه خاتمه می یابد. این منجر به افزایش سطح پروتئین های تکثیر E1 و E2 می شود که برای تکثیر DNA ضروری هستند. در نهایت، رونویسی دیررس ویروسی از پروموتور دیررس PL آغاز می شود و در محل پلی آدنیلاسیون دیررس pAL خاتمه می یابد و منجر به بیان پروتئین های کپسید ساختاری L1 و L2 می شود (۲۸).

پوشش واکسن HPV

واکسن چهار ظرفیتی HPV، اولین واکسن تجاری در دسترس برای HPV است که در سال ۲۰۰۶ توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) تایید شد. واکسن دو ظرفیتی HPV در سال ۲۰۰۷ توسط آژانس دارویی اروپا (EMA) و در سال ۲۰۰۹ توسط FDA تایید شد (۲۹). این واکسن دو ظرفیتی در برابر شایع ترین ژنوتیپ های سرطان زای HPV (انواع ۱۶ و ۱۸) که باعث حدود ۷۰ درصد سرطان های دهانه رحم می شوند، محافظت می کند (۳۰).

واکسن چهار ظرفیتی HPV علاوه بر تیپ های ۱۶ و ۱۸، همچنین تیپ های ۶ و ۱۱ را نیز هدف قرار می دهد که باعث حدود ۹۰ درصد زگیل های تناسلی می شوند (۳۱). در سال ۲۰۱۴، واکسن ۹ ظرفیتی، توسط FDA تایید شد. این واکسن در برابر تیپ های ۶، ۱۱، ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۴۵، ۵۲ و ۵۸ محافظت ایجاد می کند. پنج نوع اضافی که توسط واکسن ۹ ظرفیتی پوشش داده می شوند، می توانند انواع HPV مرتبط با ۲۰ درصد دیگر از موارد سرطان دهانه رحم را پوشش دهند؛ بنابراین، واکسن ۹ ظرفیتی از لحاظ تئوری می تواند در برابر حدود ۹۰ درصد سرطان های دهانه رحم محافظت ایجاد کند (۳۲). تحلیل مدل سازی مقایسه ای پیش بینی می کند که اگر استراتژی جهانی ترکیب واکسیناسیون گسترده HPV با شدت بالا و غربالگری دو بار در طول عمر به دست آید، میزان ابتلا به ۹۷ درصد سرطان های دهانه رحم تا سال ۲۱۰۰ کاهش می یابد (۳۳). به طور کلی، برنامه های ملی واکسن HPV حدود ۳۰ درصد از جمعیت هدف جهانی را پوشش می دهند، در حالی

مانند واکنش آلرژیک، آنافیلاکسی، یا سندرم گیلن باره وجود دارد که بسیار نادر است (۴۶).

نتیجه گیری

ویروس پاپیلومای انسانی جزء بیماری های منتقل شونده از راه جنسی (STD) می باشد این ویروس در تیپ های پر خطر و کم خطر شناسایی شده است و عامل ویروسی سرطان سرویکس می باشد. تیپ های پرخطر ۱۶ و ۱۸ ارتباط مستقیمی با سرطان سرویکس دارد و تیپ های ۶ و ۱۱ موجب زگیل های تناسلی در زنان می شود. درک درست و صحیح از مکانیسم های عفونت زایی HPV و تعامل آن با سلول های میزبان برای توسعه استراتژی های موثر پیشگیری، تشخیص زودهنگام و درمان این بیماری ضروری است. واکسیناسیون علیه HPV به عنوان یکی از مهم ترین روش های پیشگیری از این سرطان ها مطرح شده است، اما چالش هایی همچون پوشش پایین واکسیناسیون به همراه هزینه بالا، مانع از دسترسی همگانی به این واکسن ها شده است. تحقیقات آینده باید بر روی توسعه واکسن های موثر تر و کارآمدتر، شناسایی بیومارکرهای تشخیصی جدید و بررسی نقش عوامل محیطی و ژنتیکی در ابتلا به سرطان های در ارتباط با HPV تمرکز کند.

تناسلی ناشی از انواع HPV تحت پوشش واکسن چهار ظرفیتی HPV ، اثربخشی عالی نشان می دهد (۴۳). علاوه بر این، مطالعات نشان داده اند که واکسن چهار ظرفیتی HPV به طور قابل توجهی عفونت های HPV را در ناحیه مقعد، فرج و آلت تناسلی و همچنین در حفره دهان مرتبط با انواع HPV موجود در واکسن کاهش می دهد (۴۴). تزریق واکسن های HPV ، در راستای پیشگیری از سرطان مقعد، واژن، دهان و حلق که بر اثر سویه های متعدد HPV ایجاد می شوند، بسیار مفید و کاربردی است (۴۵).

واکسن های HPV از پروتئین های گونه های مختلف ویروس پاپیلومای انسانی تشکیل شده است و زمانی که این پروتئین ها وارد بدن می شوند، بدن پاسخ ایمنی تولید می کند. در حالی که این برای محافظت در برابر ویروس مفید است، می تواند منجر به برخی عوارض نیز شود. شایع ترین عوارض جانبی واکسن های HPV شامل درد و تورم در محل تزریق، تب، سردرد و خستگی است. این عوارض معمولاً در عرض چند روز برطرف می شوند و اکثر افراد هیچ عارضه جدی را تجربه نمی کنند. با این حال، خطر کمی برای ایجاد عوارض جدی تر،

REFERENCE

1. Van Doorslaer K, Tan Q, Xirasagar S, Bandaru S, Gopalan V, Mohamoud Y, et al. The Papillomavirus Episteme: a central resource for papillomavirus sequence data and analysis. *Nucleic acids research*. 2012;41(D1):D571-D8.
2. Van Doorslaer K, Li Z, Xirasagar S, Maes P, Kaminsky D, Liou D, et al. The Papillomavirus Episteme: a major update to the Papillomavirus sequence database. *Nucleic acids research*. 2017;45(D1):D499-D506.
3. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecologic oncology*. 2010;117(2):S5-S10.
4. Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, Pierce Campbell CM, Goodman MT, Sudenga SL, et al. E UROGIN 2014 roadmap: Differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *International journal of cancer*. 2015;136(12):2752-60.
5. Anic GM, Giuliano AR. Genital HPV infection and related lesions in men. *Preventive medicine*. 2011;53:S36-S41.
6. Benevolo M, Dona MG, Ravenda PS, Chiocca S. Anal human papillomavirus infection: prevalence, diagnosis and treatment of related lesions. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2016;14(5):465-77.
7. Berman TA, Schiller JT. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. *Cancer*. 2017;123(12):2219-29.
8. Smith L, Angarone MP. Sexually transmitted infections. *Urologic Clinics*. 2015;42(4):507-18.
9. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 2015;33(29):3235.
10. Hofstetter AM, Rosenthal SL. Factors impacting HPV vaccination: lessons for health care professionals. *Expert review of vaccines*. 2014;13(8):1013-26.
11. Graham SV. Human papillomavirus: gene expression, regulation and prospects for novel diagnostic methods and antiviral therapies. *Future microbiology*. 2010;5(10):1493-506.
12. Kocjan BJ, Bzhalava D, Forslund O, Dillner J, Poljak M. Molecular methods for identification and characterization of novel papillomaviruses. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(9):808-16.
13. Barrionuevo-Rosas L, Bosch F, Bruni L, de Sanjosé S, Gomez D, Munoz M. Human papillomavirus and related diseases in the world. 2017.
14. Hammer A, Rositch A, Qeadan F, Gravitt PE, Blaakaer J. Age-specific prevalence of HPV 16/18 genotypes in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*. 2016;138(12):2795-803.
15. Van Doorslaer K. Evolution of the papillomaviridae. *Virology*. 2013;445(1-2):11-20.

16. Bzhalava D, Mühr LSA, Lagheden C, Ekström J, Forslund O, Dillner J, et al. Deep sequencing extends the diversity of human papillomaviruses in human skin. *Scientific reports*. 2014;4(1):1-7.
17. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, De Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2(1):1-20.
18. Walling EB, Benzoni N, Dornfeld J, Bhandari R, Sisk BA, Garbutt J, et al. Interventions to improve HPV vaccine uptake: a systematic review. *Pediatrics*. 2016;138(1.(
19. De Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International journal of cancer*. 2017;141(4):664-70.
20. Herfs M, Yamamoto Y, Laury A, Wang X, Nucci MR, McLaughlin-Drubin ME, et al. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(26):10516-21.
21. Yang EJ, Quick MC, Hanamornroongruang S, Lai K, Doyle LA, McKeon FD, et al. Microanatomy of the cervical and anorectal squamocolumnar junctions: a proposed model for anatomical differences in HPV-related cancer risk. *Modern Pathology*. 2015;28(7):994-1000.
22. Yilmaz V, Strati K. Regulating cellular plasticity to persist: a way for tumor viruses to triumph. *Current Opinion in Virology*. 2019;39:1-7.
23. Strati K. Changing stem cell dynamics during papillomavirus infection: potential roles for cellular plasticity in the viral lifecycle and disease. *Viruses*. 2017;9(8):221.
24. Gravitt PE, Winer RL. Natural history of HPV infection across the lifespan: role of viral latency. *Viruses*. 2017;9(10):267.
25. Della Fera AN, Warburton A, Coursey TL, Khurana S, McBride AA. Persistent human papillomavirus infection. *Viruses*. 2021;13(2):321.
26. McBride AA. Mechanisms and strategies of papillomavirus replication. *Biological chemistry*. 2017;398(8):919-27.
27. Burley M, Roberts S, Parish JL, editors. Epigenetic regulation of human papillomavirus transcription in the productive virus life cycle. *Seminars in immunopathology*; 2020: Springer.
28. Graham SV. Keratinocyte differentiation-dependent human papillomavirus gene regulation. *Viruses*. 2017;9(9):245.
29. Mondiale de la Santé O, Organization WH. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire*. 2017;92(19):241-68.
30. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The lancet oncology*. 2010;11(11):1048-56.
31. Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, Lu S, Railkar R, et al. 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*. 2009;199(6):805-14.

32. Yang DY, Bracken K. Update on the new 9-valent vaccine for human papillomavirus prevention. *Canadian Family Physician*. 2016;62(5):399-402.
33. Canfell K, Kim JJ, Brisson M, Keane A, Simms KT, Caruana M, et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *The Lancet*. 2020;395(10224):591-603.
34. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, Herrero R, Bray F, Bosch FX, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *The Lancet global health*. 2016;4(7):e453-e63.
35. Sabeena S, Bhat PV, Kamath V, Arunkumar G. Global human papilloma virus vaccine implementation: An update. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2018;44(6):989-97.
36. Åhrlund-Richter A, Cheng L, Hu YO, Svensson M, Pennhag AA, Ursu RG, et al. Changes in cervical human papillomavirus (HPV) prevalence at a youth clinic in Stockholm, Sweden, a decade after the introduction of the HPV vaccine. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2019;9:59.
37. Scott LaMontagne D, Barge S, Thi Le N, Mugisha E, Penny ME, Gandhi S, et al. Human papillomavirus vaccine delivery strategies that achieved high coverage in low-and middle-income countries. *Bulletin of the World Health Organization*. 2011;89(11):821-30.
38. Banerjee AV, Duflo E, Glennerster R, Kothari D. Improving immunisation coverage in rural India: clustered randomised controlled evaluation of immunisation campaigns with and without incentives. *Bmj*. 2010;340.
39. Malagón T, Drolet M, Boily M-C, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*. 2012;12(10):781-9.
40. Schwarz TF, Huang L-M, Valencia A, Panzer F, Chiu C-H, Decreux A, et al. A ten-year study of immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in adolescent girls aged 10-14 years. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2019;15(7-8):1970-9.
41. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler C. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial (vol 13, pg 89, 2012). *Lancet Oncology*. 2012;13(1):E1-E.
42. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, Gonzalez P, Struijk L, Katki HA, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One*. 2013;8(7):e68329.
43. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira Jr ED, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(5):401-11.
44. Schlecht NF, Masika M, Diaz A, Nucci-Sack A, Salandy A, Pickering S, et al. Risk of oral human papillomavirus infection among sexually active female adolescents receiving the quadrivalent vaccine. *JAMA network open*. 2019;2(10):e1914031-e.
45. <https://hi-teb.com>.
46. . <https://haal.ir/blog/medications-and-supplements/medicine/vaccines-andampoules/papilloguard-v>