

XI Simpósio Estadual da Vacina HPV
Palácio dos Bandeirantes, São Paulo, 25 de fevereiro de 2014

História natural das infecções por HPV

Luisa Lina Villa, PhD

Fac Ciências Médicas, Santa Casa de São Paulo
Fac Medicina da USP, CTO, ICESP
São Paulo, Brasil



Instituto^{do}HPV

Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia das Doenças do Papilomavirus Humano

(mucosal and cutaneous PVs of humans and primates)

Genus
Alpha-papillomavirus

Species A7: HPV
18 and related

Species
A10: HPVs
6, 11 and
related

Species
A9: HPV 16
and related

Beta-
papillomavirus
(cutaneous PVs
of humans)

Gamma-
papillomavirus
(cutaneous PVs
of humans)

Delta-
papillomavirus

Epsilon-papillomavirus

Zeta-papillomavirus

Eta-papillomavirus

Theta-papillomavirus

Lambda-papillomavirus

Kappa-papillomavirus

Iota-papillomavirus

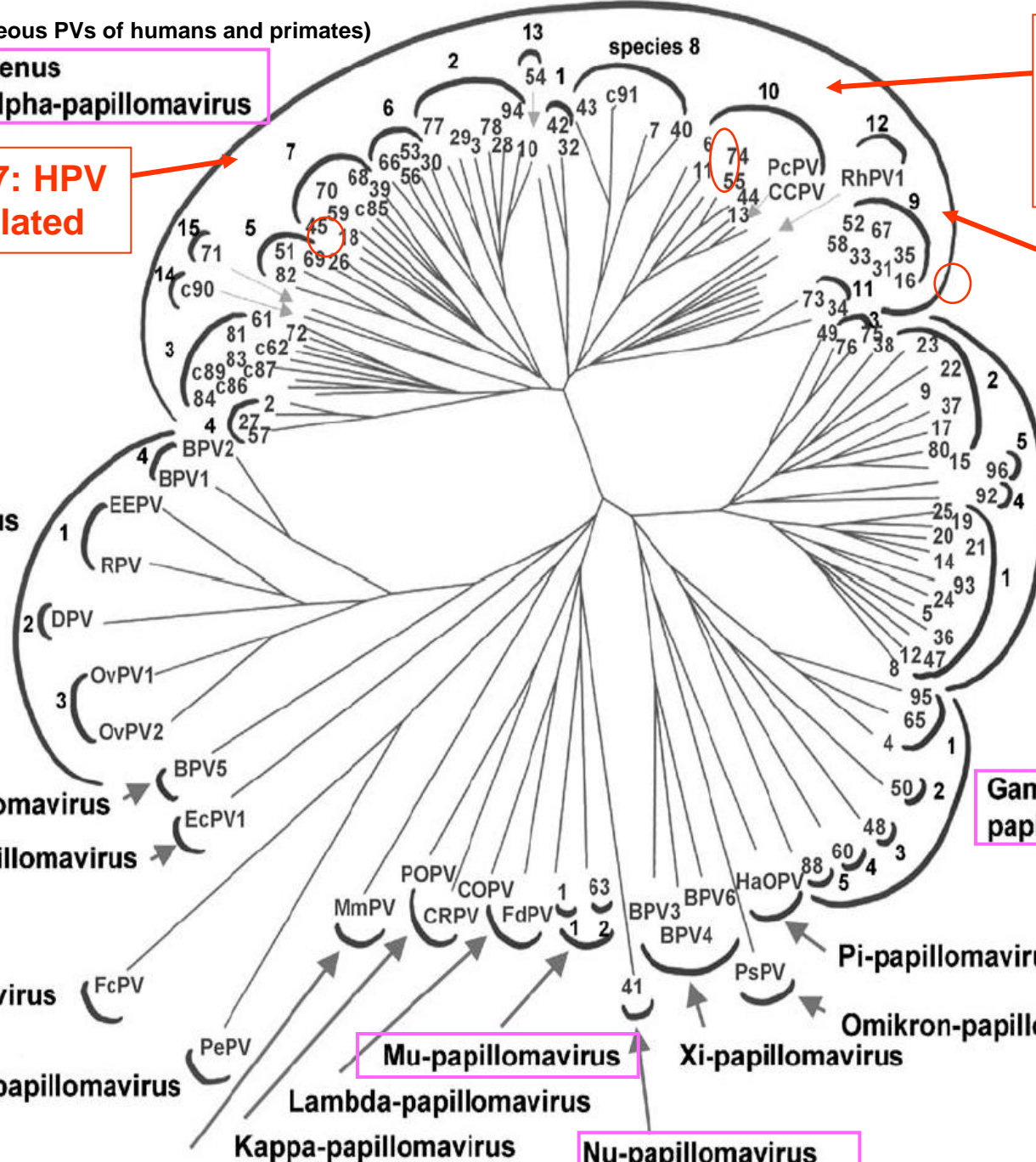
Mu-papillomavirus

Nu-papillomavirus

Xi-papillomavirus

Pi-papillomavirus

Omikron-papillomavirus



(mucosal and cutaneous PVs of humans and primates)

Genus
Alpha-papillomavirus

Species A7: HPV
18 and related

Species
A10: HPVs
6, 11 and
related

Species
A9: HPV 16
and related

Beta-
papillomavirus

(cutaneous PVs
of humans)

Delta-
papillomavirus

Epsilon-papillomavirus

Zeta-papillomavirus

Eta-papillomavirus

Theta-papillomavirus

Lambda-papillomavirus

Kappa-papillomavirus

Iota-papillomavirus

Mu-papillomavirus

Nu-papillomavirus

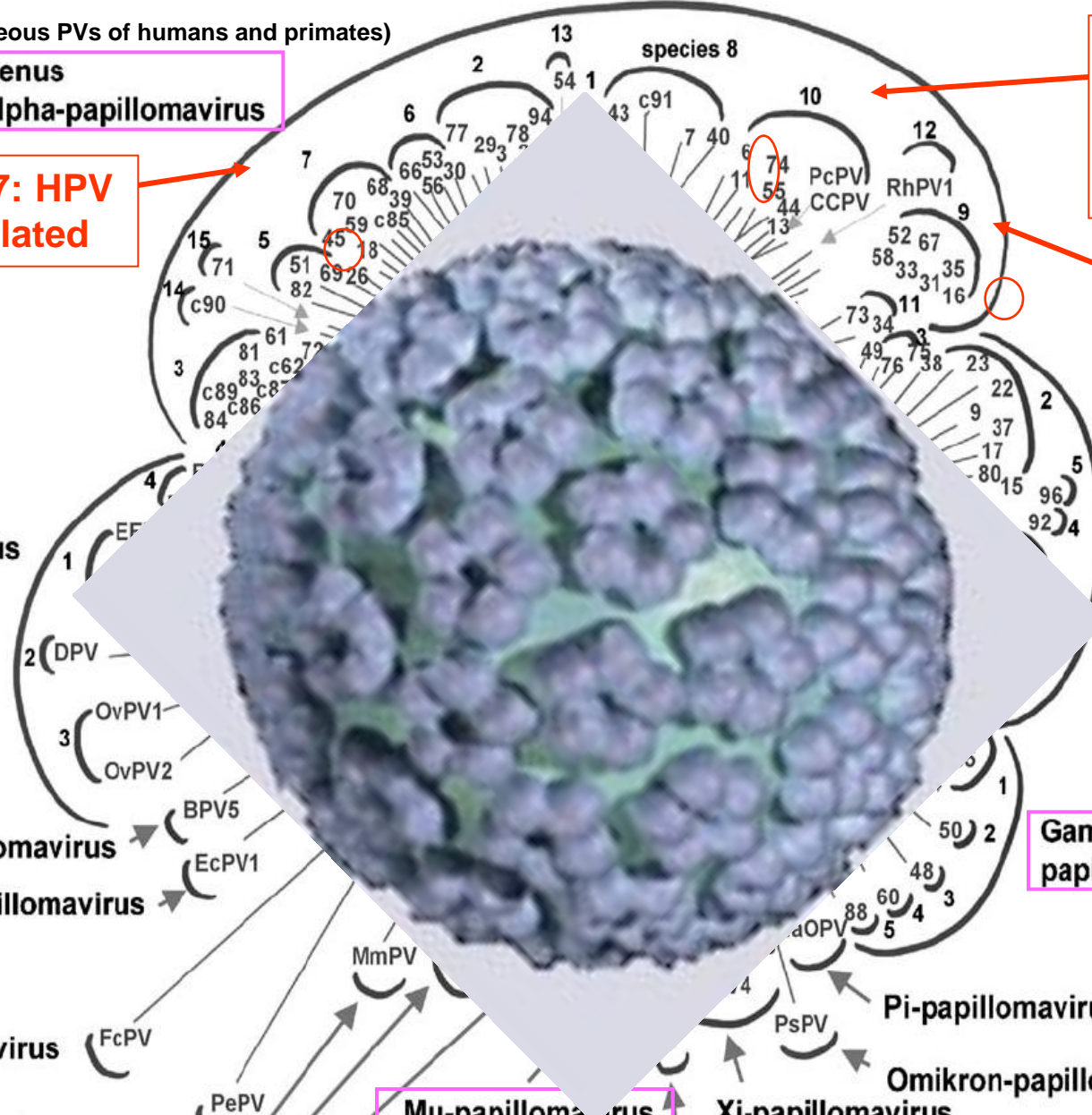
Gamma-
papillomavirus

(cutaneous PVs
of humans)

Pi-papillomavirus

Omikron-papillomavirus

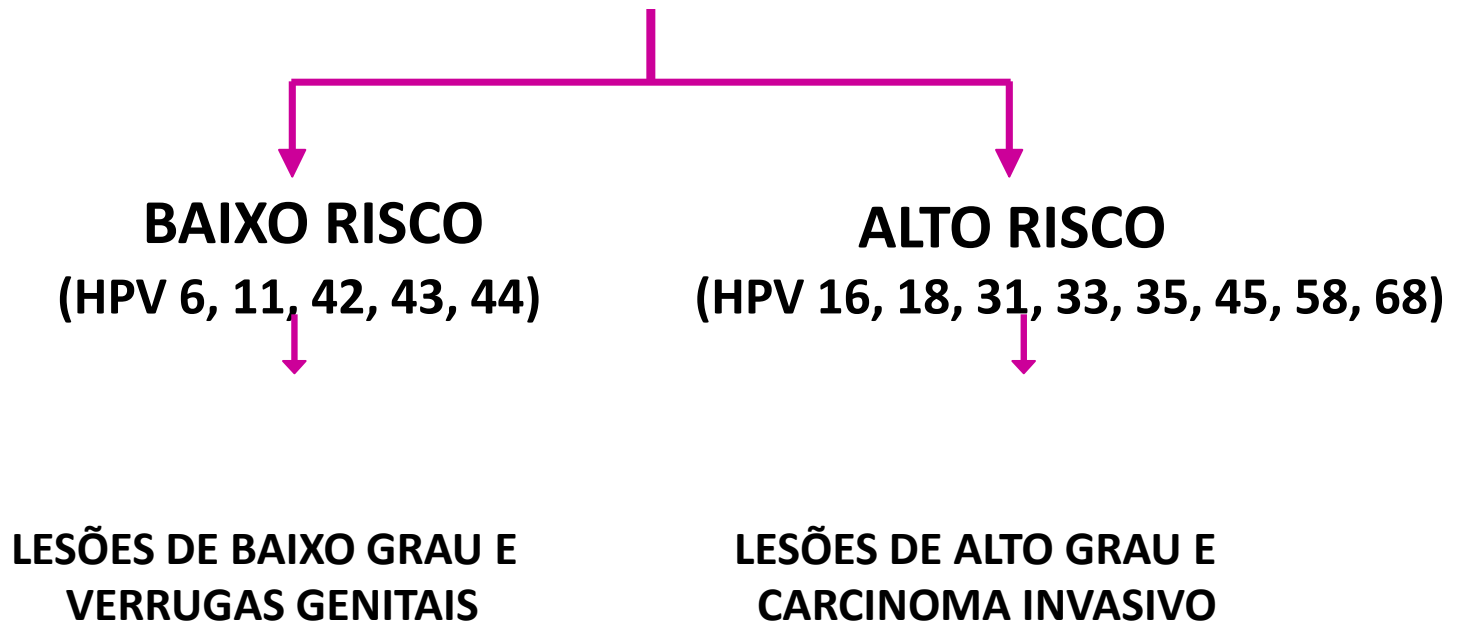
Xi-papillomavirus



Classificação dos Papilomavírus

~150 tipos de HPVs

~40 infectam o trato ano-genital



Classificação dos Papilomavírus

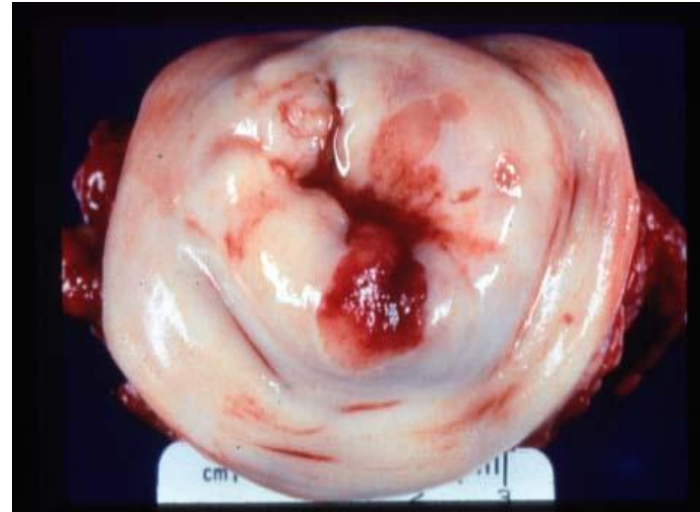
~150 tipos de HPVs

~40 infectam o trato ano-genital

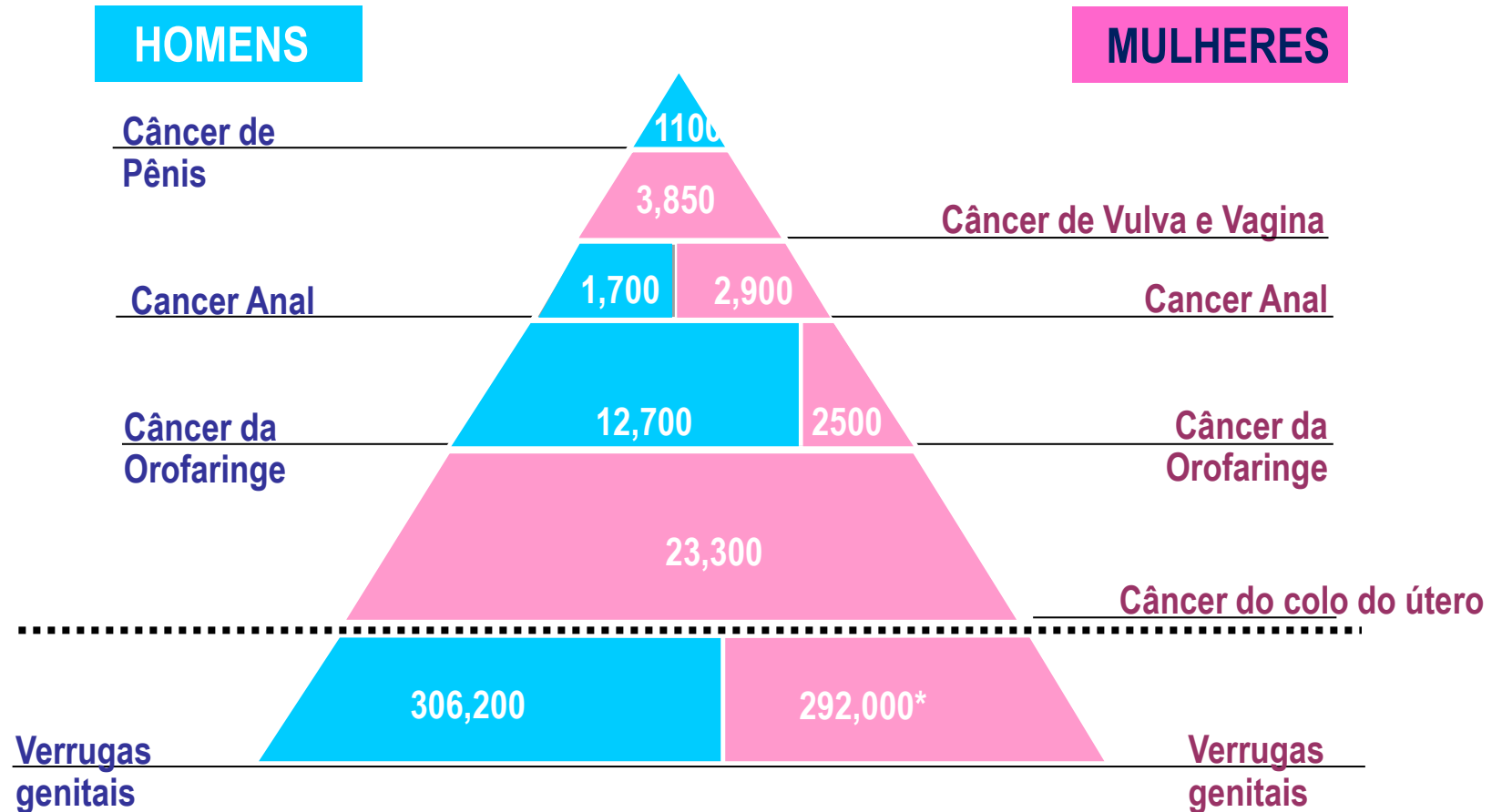
BAIXO RISCO
(HPV 6, 11, 42, 43, 44)



ALTO RISCO
(HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 58, 68)

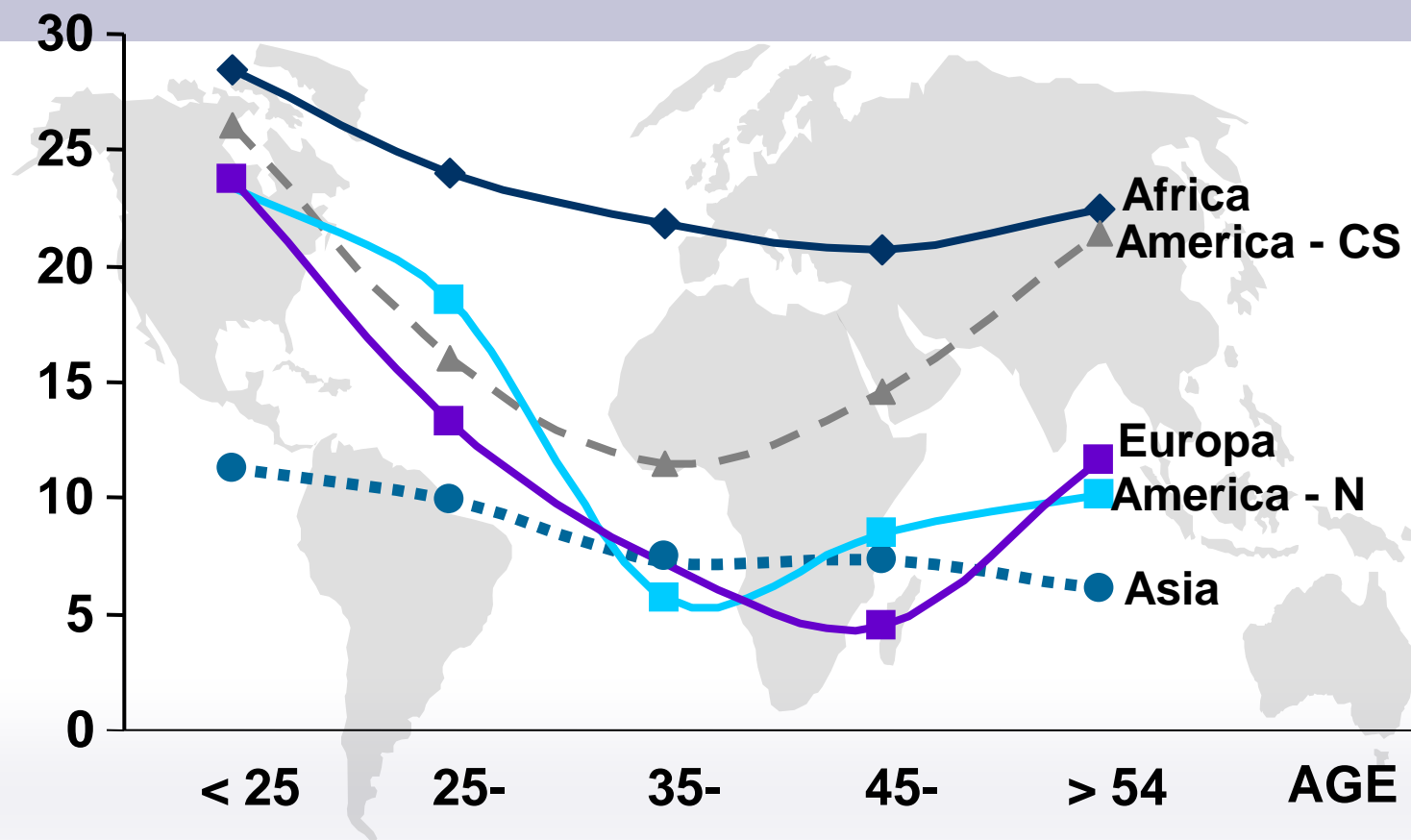


Tumores associados ao HPV

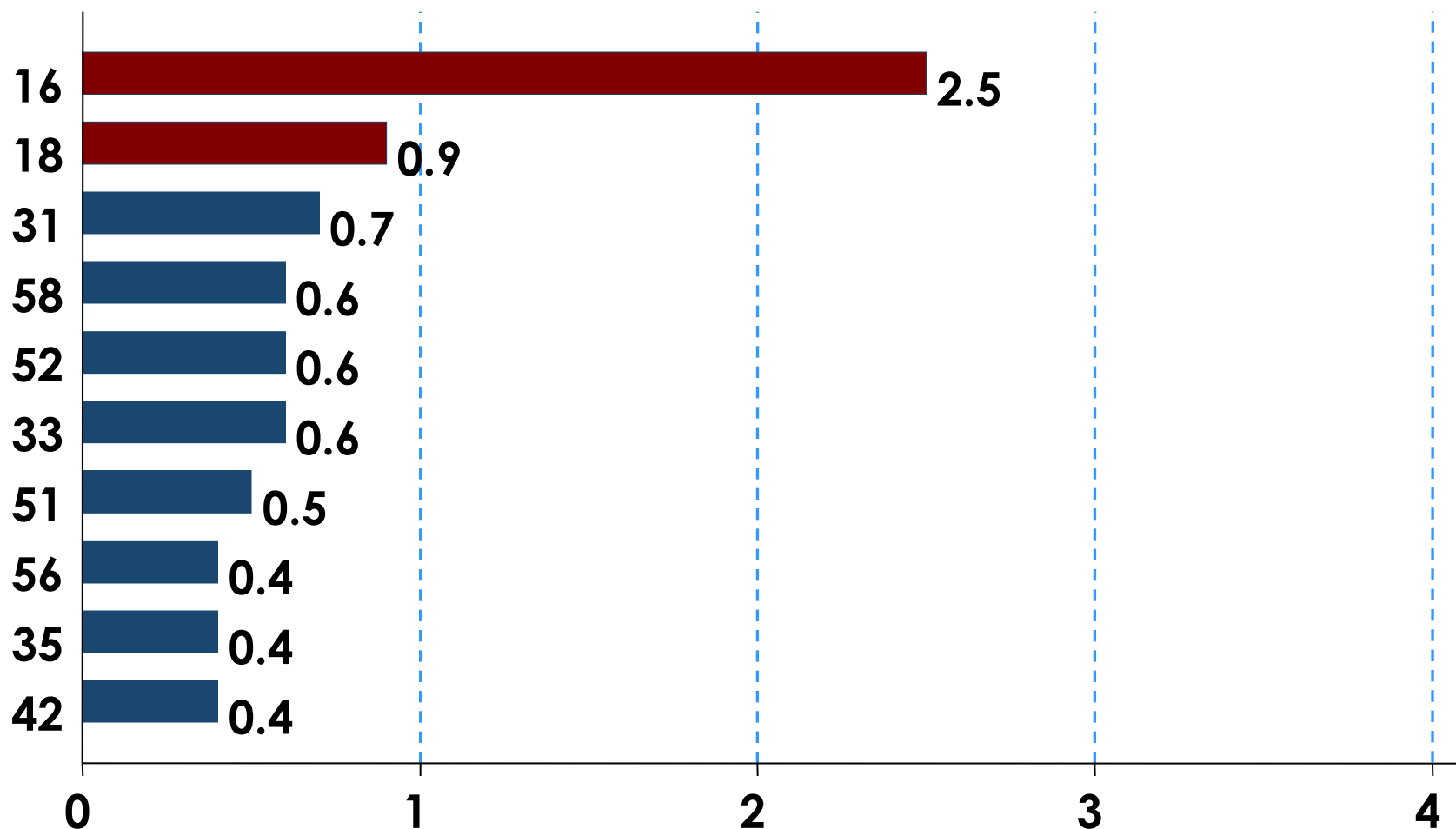


Based on cancer incidence rates extracted from IARC's CI5, Vol. IX data 2008's; Population estimates extracted from Eurostat 2008; Genital warts estimates in men based on best European studies in Germany (Kraut et al., BMC Infect Dis 2010) and the UK (Desai et al., Sex Transm Infect 2011 Hartwig et al., BMC Cancer 2011; * Bonnani, Human Vaccines 2011

PREVALÊNCIA DE DNA DE HPV EM MULHERES COM CITOLOGIA CERVICAL NORMAL, específica por idade e por continente

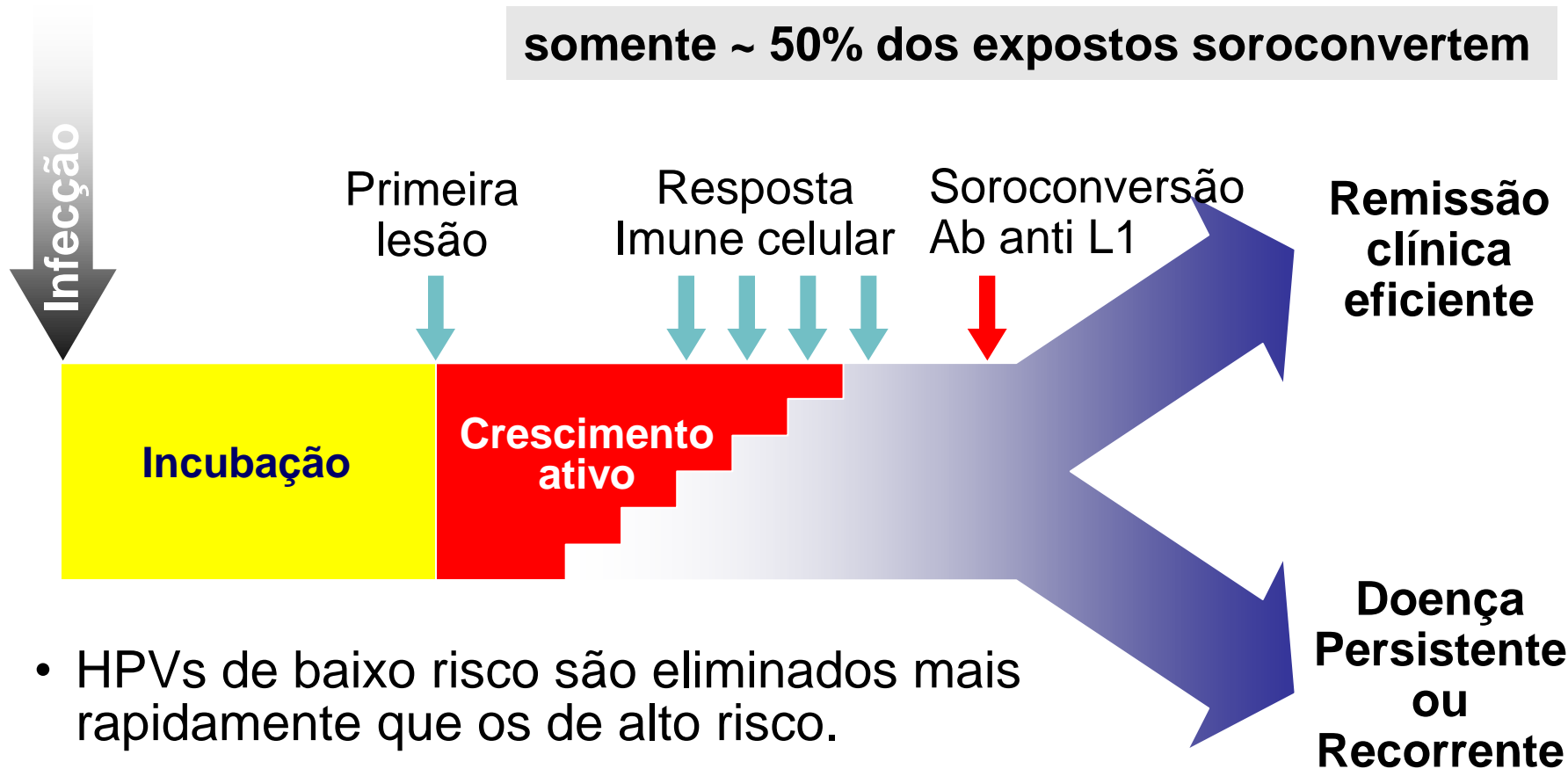


DISTRIBUIÇÃO DE HPV, por tipo, EM MULHERES COM CITOLOGIA NORMAL (estimativa mundial)



Curso natural das infecções por HPV

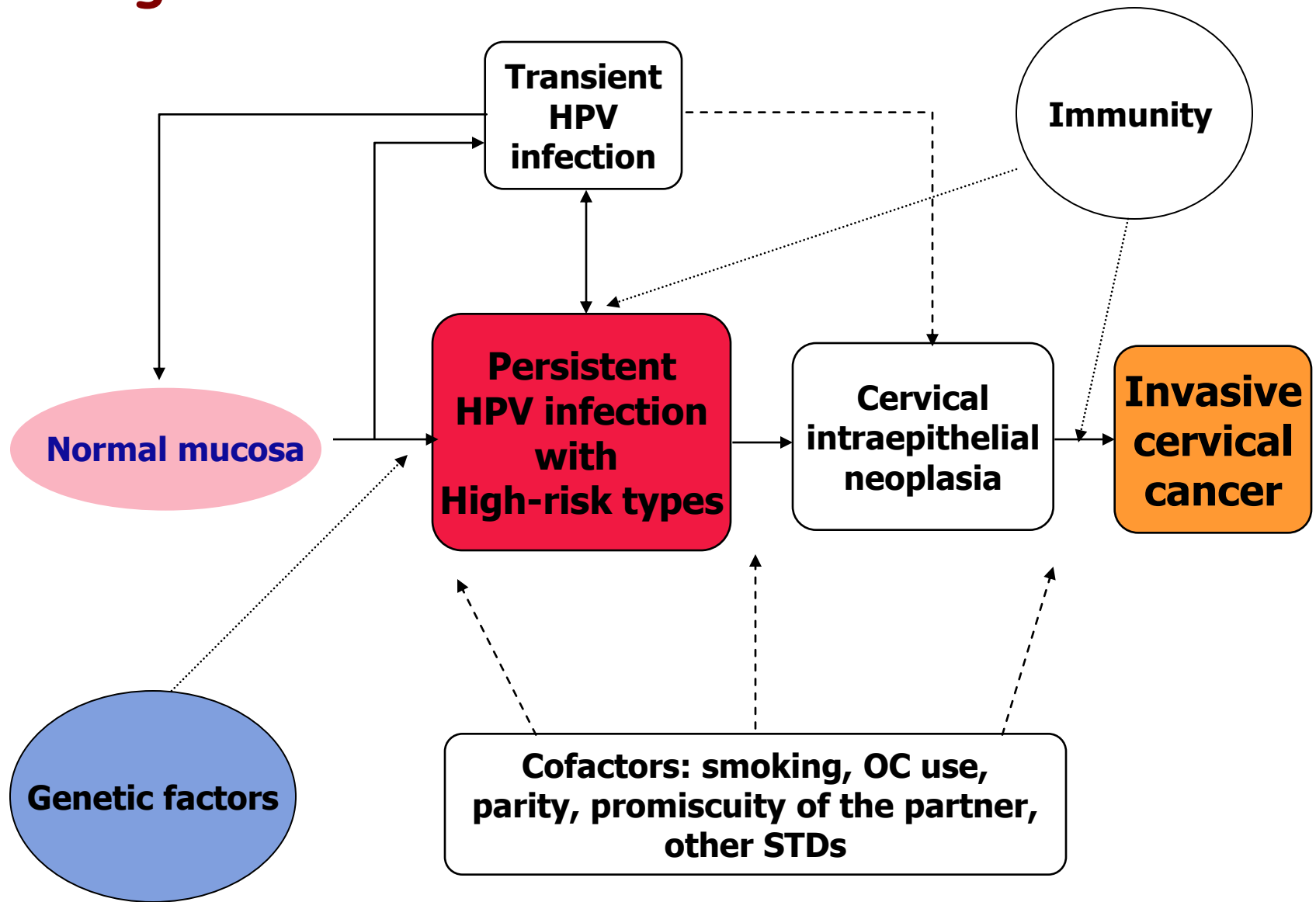
somente ~ 50% dos expostos soroconvertem



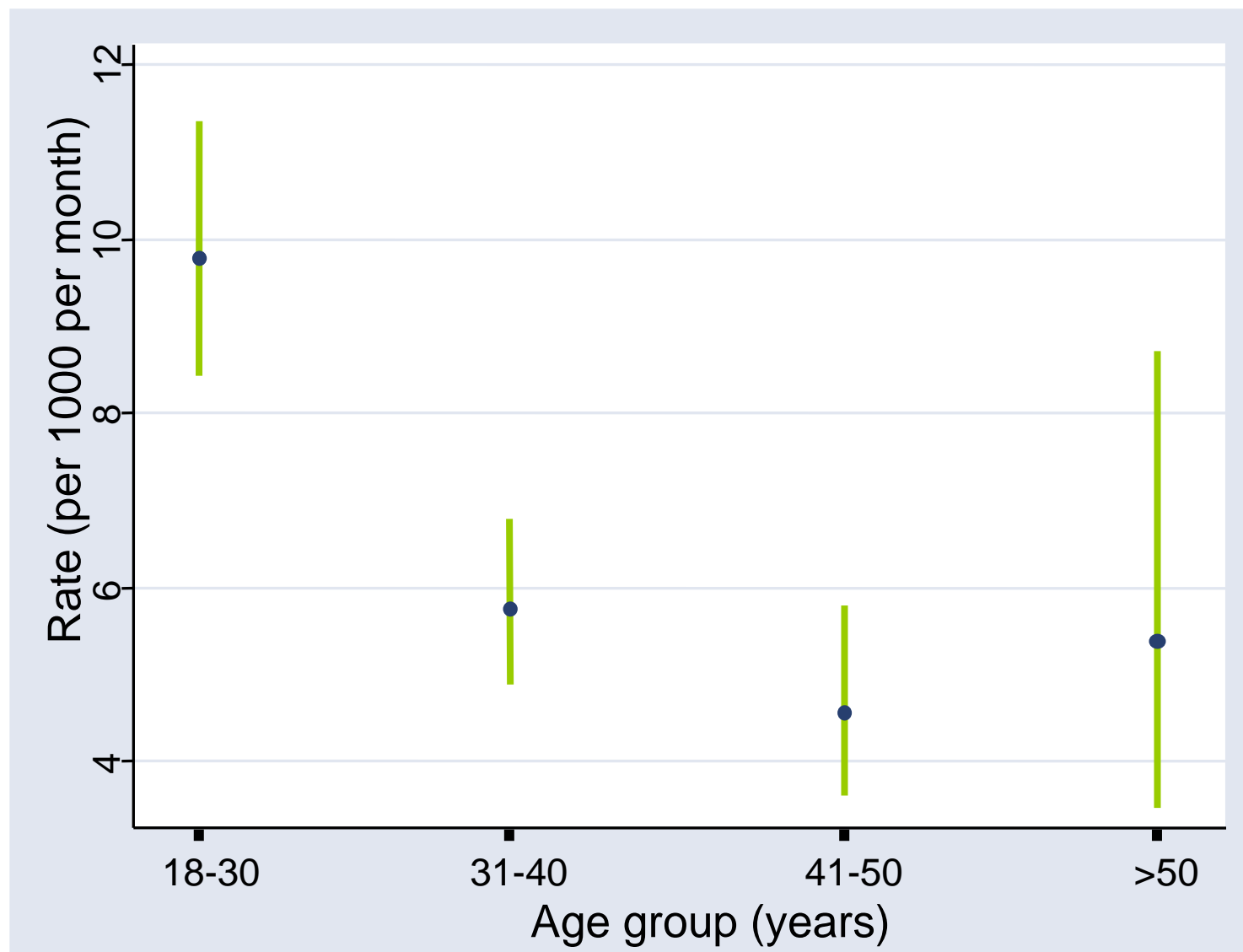
- HPVs de baixo risco são eliminados mais rapidamente que os de alto risco.
- Infecção por HPV 16 dura em média 12-18 meses.

1. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. *Vaccine*. 2006;24(suppl 1):S16–S22. 2. Association of Reproductive Health Professionals. Available at: <http://www.arhp.org/healthcareproviders/cme/onlinecme/hpvcvp/infection.cfm>. Accessed April 7, 2007.

Ludwig/McGill cohort, Franco, Villa *et al.*,



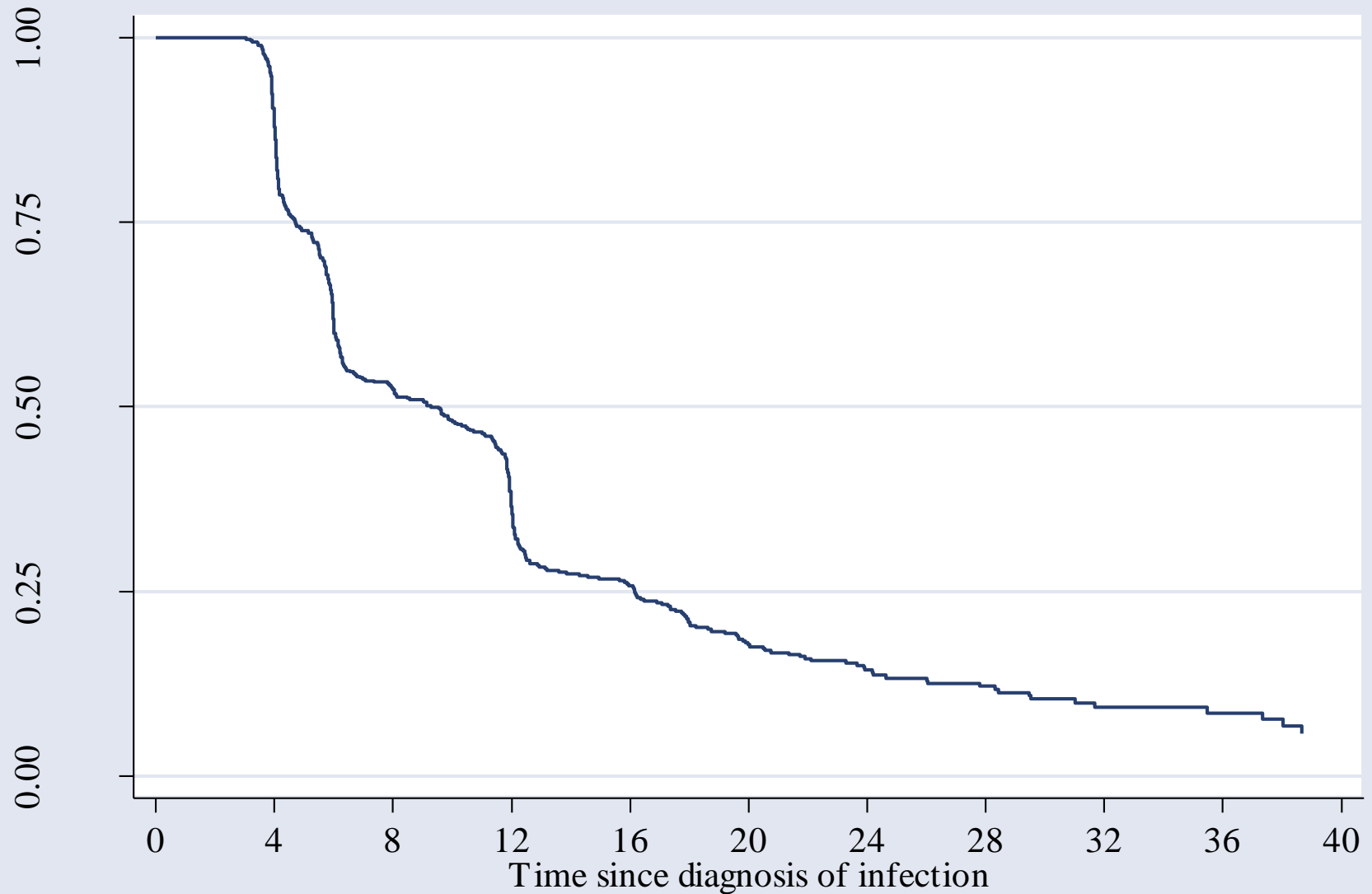
Incidência da infecção por tipos de HPV de alto risco em Mulheres HPV-negativas à admissão (coorte Ludwig-McGill)



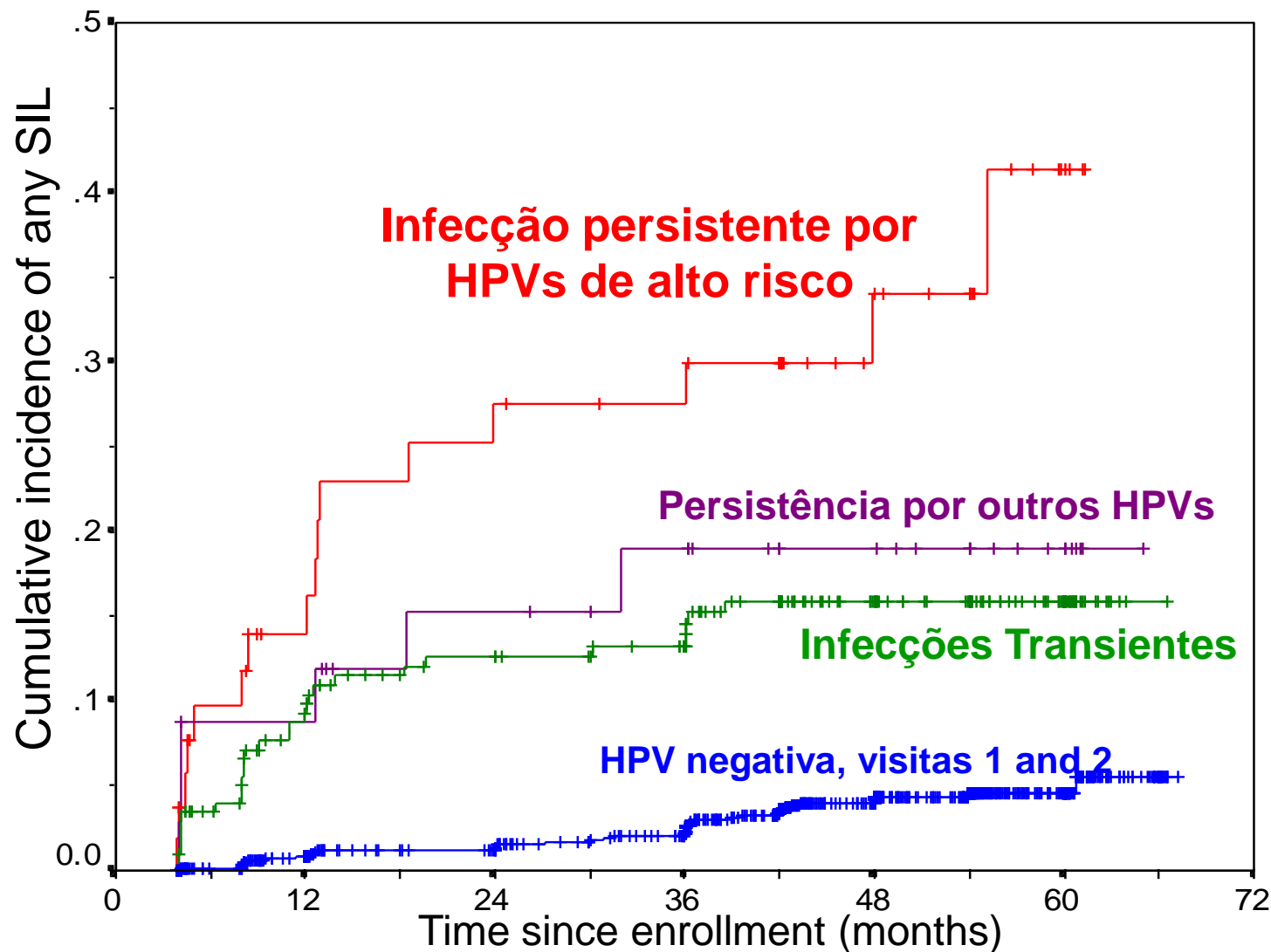
2528 women
ages 18-60
followed
since 1993

Eliminação das infecções por HPV:

Ludwig McGill cohort



Probabilidade cumulativa de aquisição de LIE de acordo com HPV: Ludwig McGill cohort



The Ludwig/McGill cohort

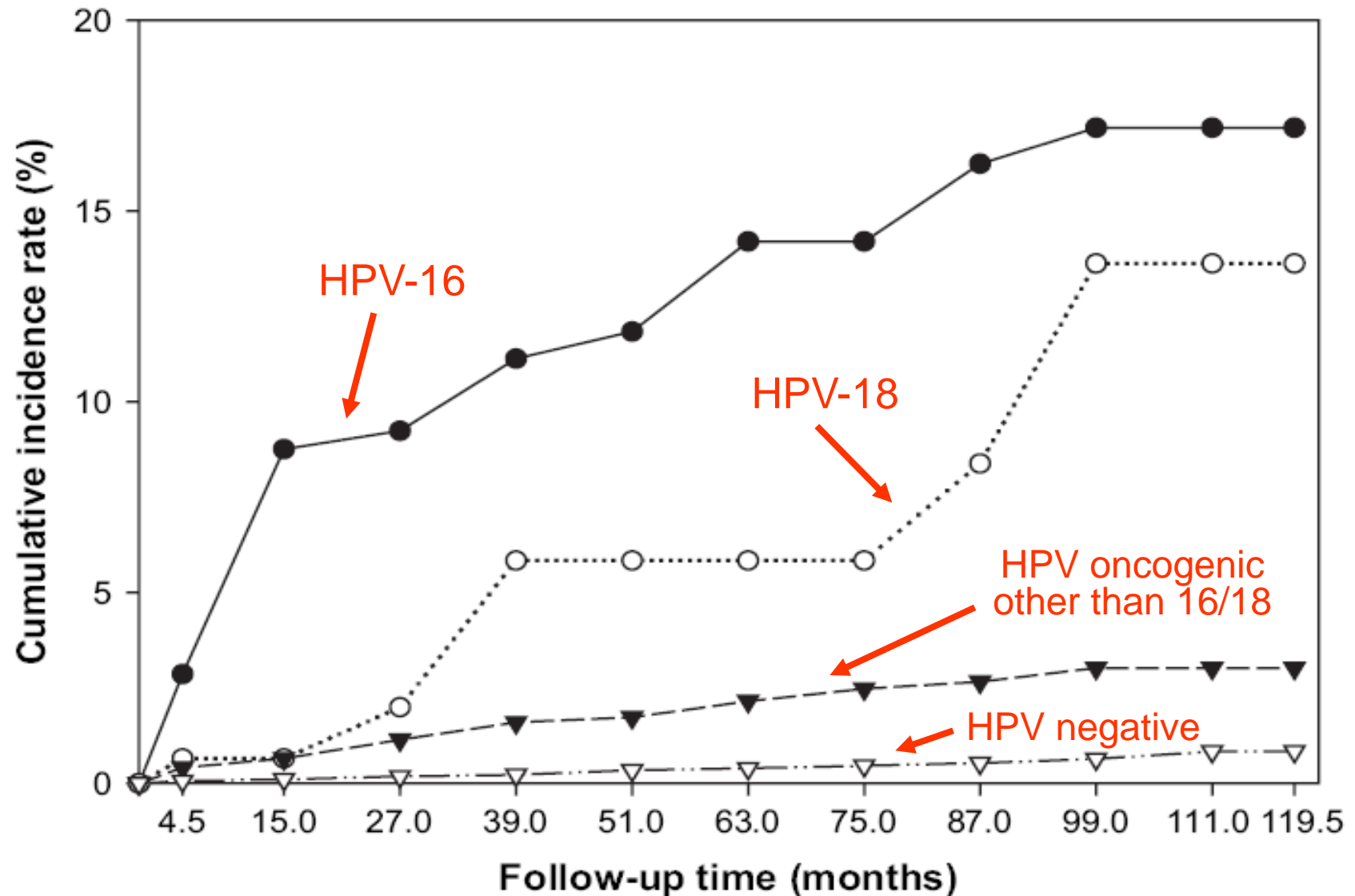
Schlecht et al., JAMA 2001

A infecção por HPV de alto risco é causa necessária do câncer de colo do útero

- Praticamente a totalidade das lesões de alto grau e câncer da cérvix uterina contêm DNA de HPV
- Somente infecções *persistentes com tipos de HPV de alto risco estão* associadas com o desenvolvimento de lesões de alto grau e progressão a câncer

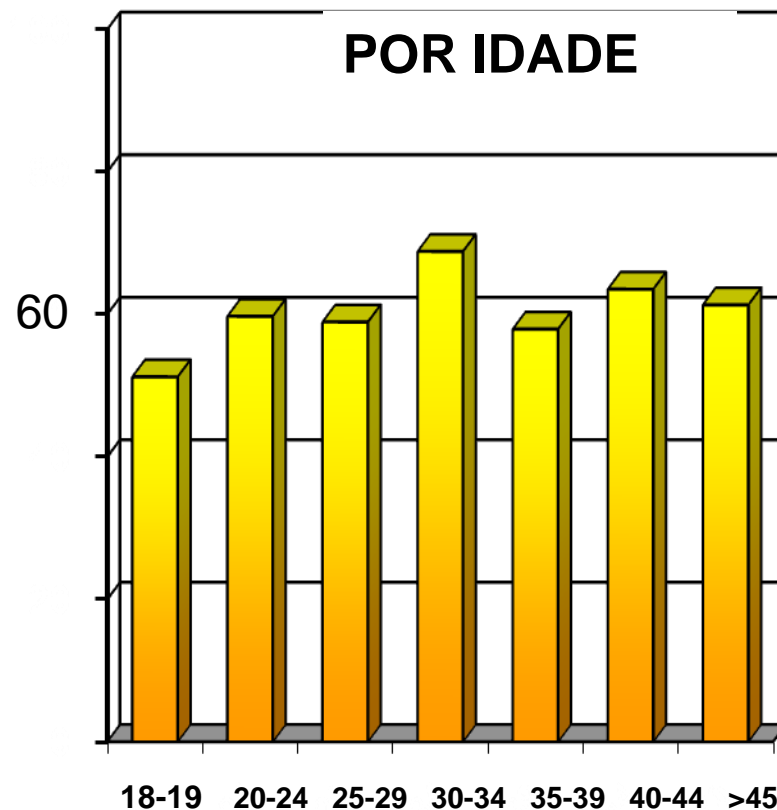
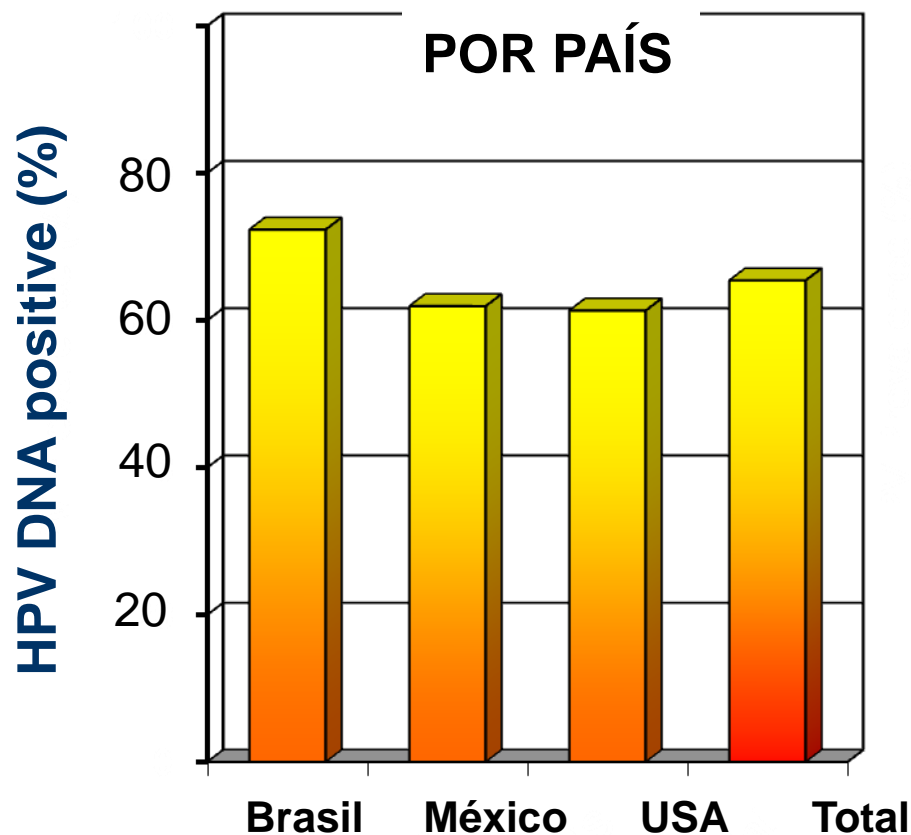
HPV infection status predicts 10-year risk of CIN 3 or cancer: Results from the Portland cohort study

(Khan et al., JNCI 2005)



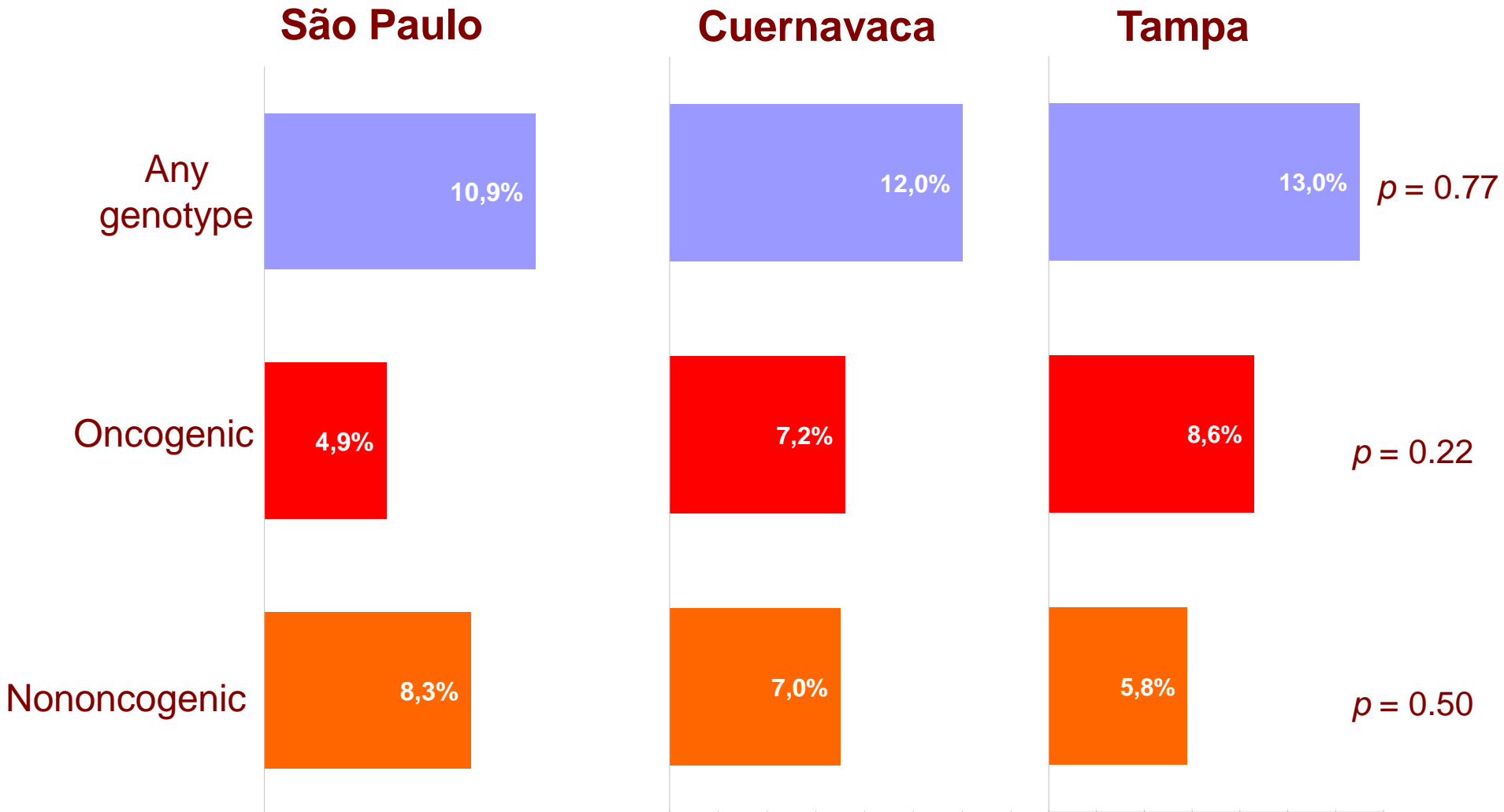
Prevalência de HPV na região genital masculina: the HIM study

(4.500 homens de 18 a 70 anos de idade)

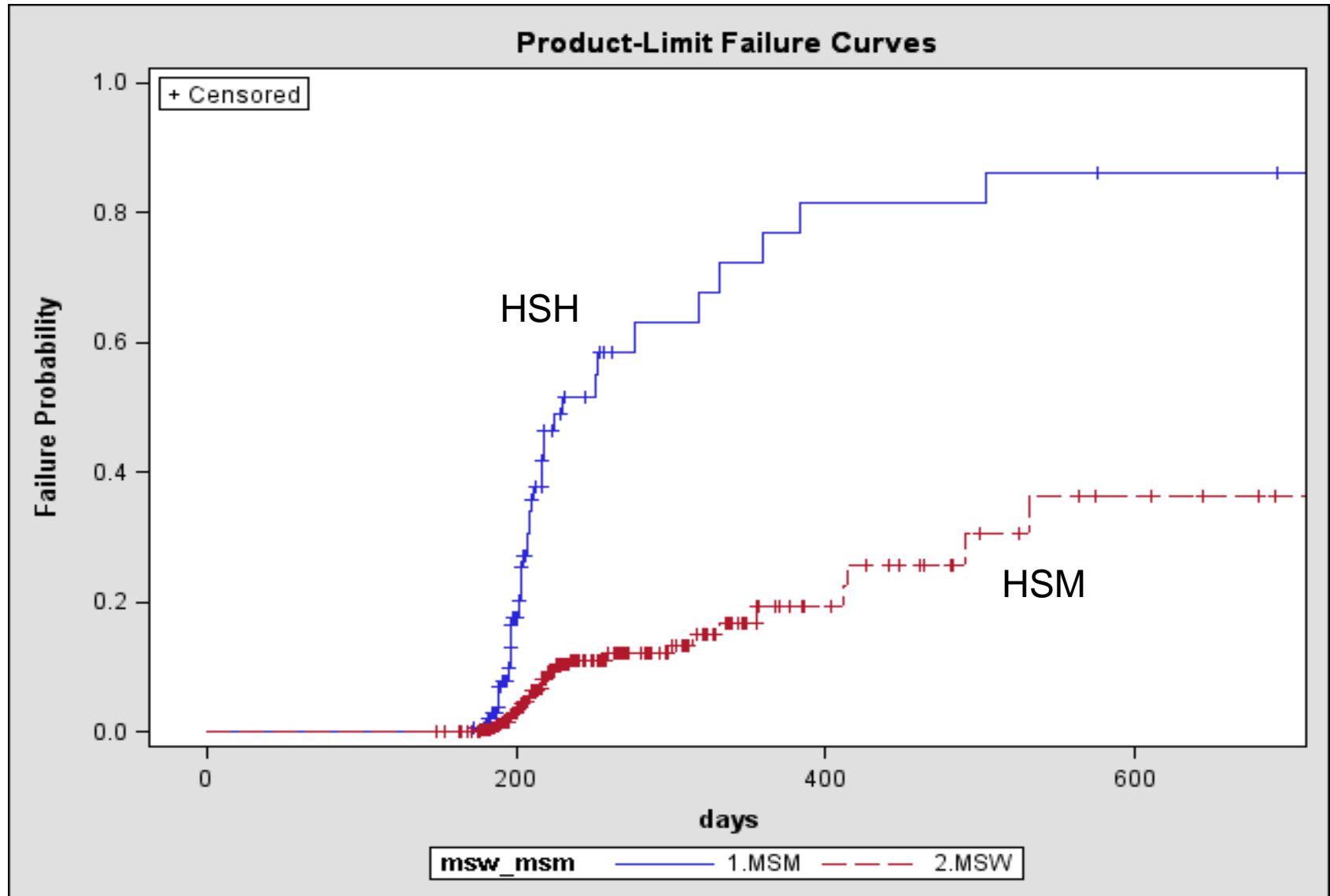


Giuliano AR et al. CEBP, 2008

Anal canal HPV prevalence by type and study site in Men (HIM study)



Incidência cumulativa de HPV no canal anal de homens (HIM study)



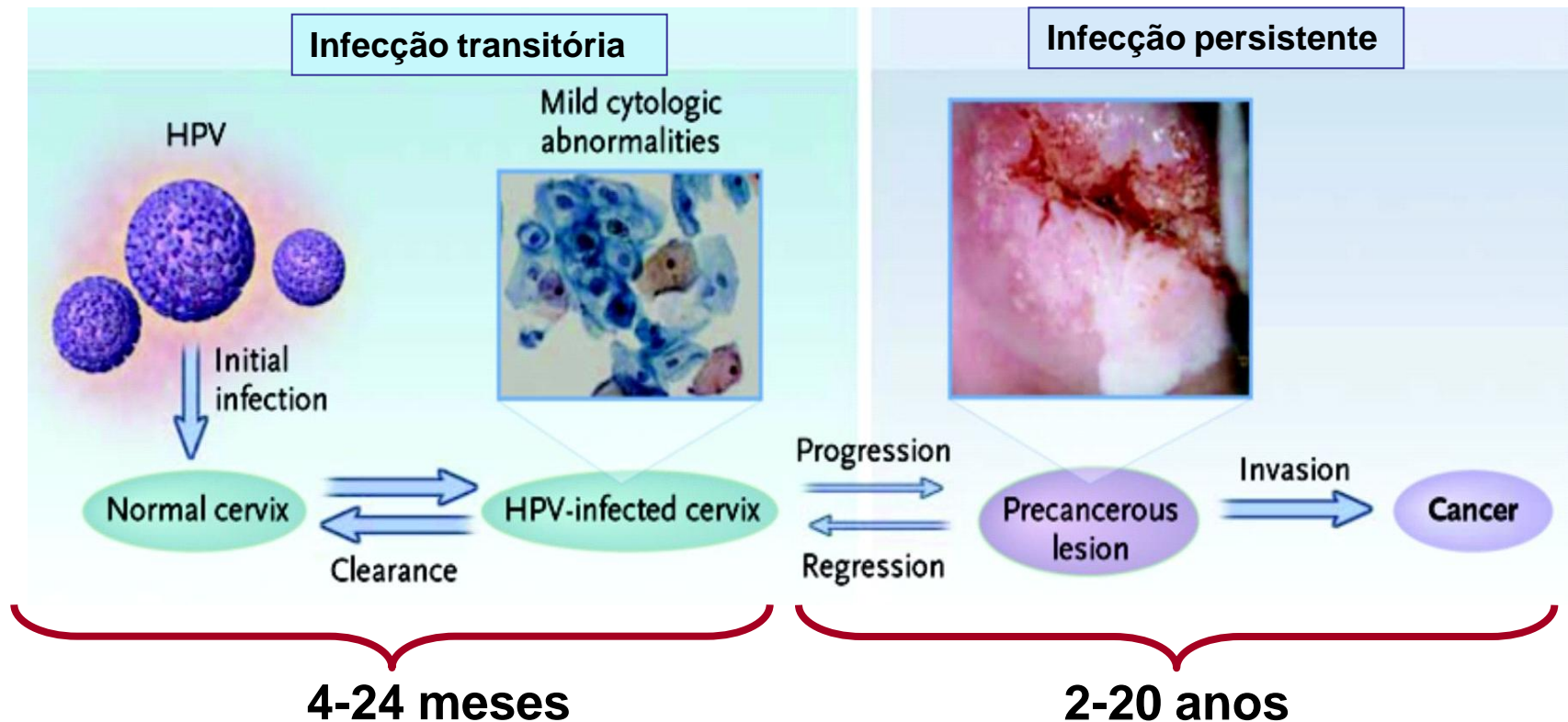
Evolução da infecção por HPV para neoplasia depende de vários fatores ...

- » **TIPO VIRAL** ⇒ de alto risco, principalmente tipos 16 e 18.
- » **LOCAL INFECÇÃO** ⇒ principalmente colo uterino e ânus.
- » **FATORES HOSPEDEIRO** ⇒ genéticos, ambientais, imunidade, nutricionais, entre outros.

HPV é causa necessária, mas não suficiente, do câncer de colo do útero

História natural das infecções por HPV e neoplasia cervical

Cofatores: **Hospedeiro** (polimorfismos em genes de HLA e outros), **comportamentais** (fumo), **hormonal/reprodutivos** (uso de CO, paridade), **outras DSTs** (HSV, Chlamydia), **nutricional**, **imunossupressão** (HIV, transplante), **HPV** (variantes, carga viral)



Categorias de variáveis associadas à persistência e risco de neoplasia

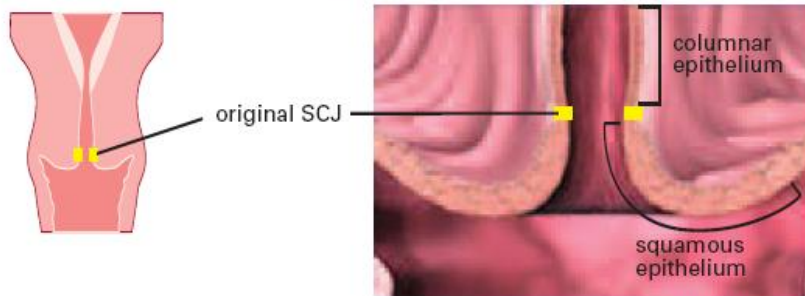
- **Relacionados ao HPV:** tipos de HPV, variantes moleculares, carga viral, integração, ...
- **Relacionados ao hospedeiro:**
 - Proteínas celulares direta ou indiretamente afetadas pela interação com as proteínas virais (e.g., p16INK4a, p53, etc.)
 - Alteração no perfil de metilação de genes celulares
 - Alteração de genes celulares (susceptibilidade): HLA, polimorfismos de genes (p53 codon 72, haptoglobin, IGF-I, etc)

Em resumo ...

- » HPVs 16 e 18 são mais oncogênicos e persistem mais do que outros tipos de HPV de alto risco
- » Lesões causadas por HPV 16 and 18 surgem antes daquelas causadas por outros tipos de HPV
- » Início precoce da atividade sexual, em combinação com uma série de co-fatores, aumenta o risco de desenvolvimento de neoplasia cervical; atividade sexual explica infecções e risco de câncer em diferentes sítios

Risco aumentado de infecção por HPV em adolescentes

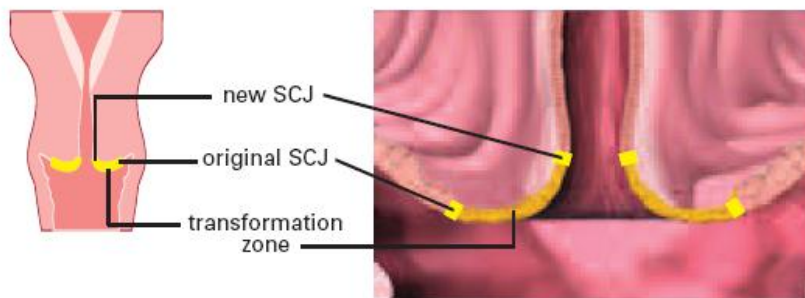
Neonates (Before Puberty)



After Puberty (Early Reproductive Age)

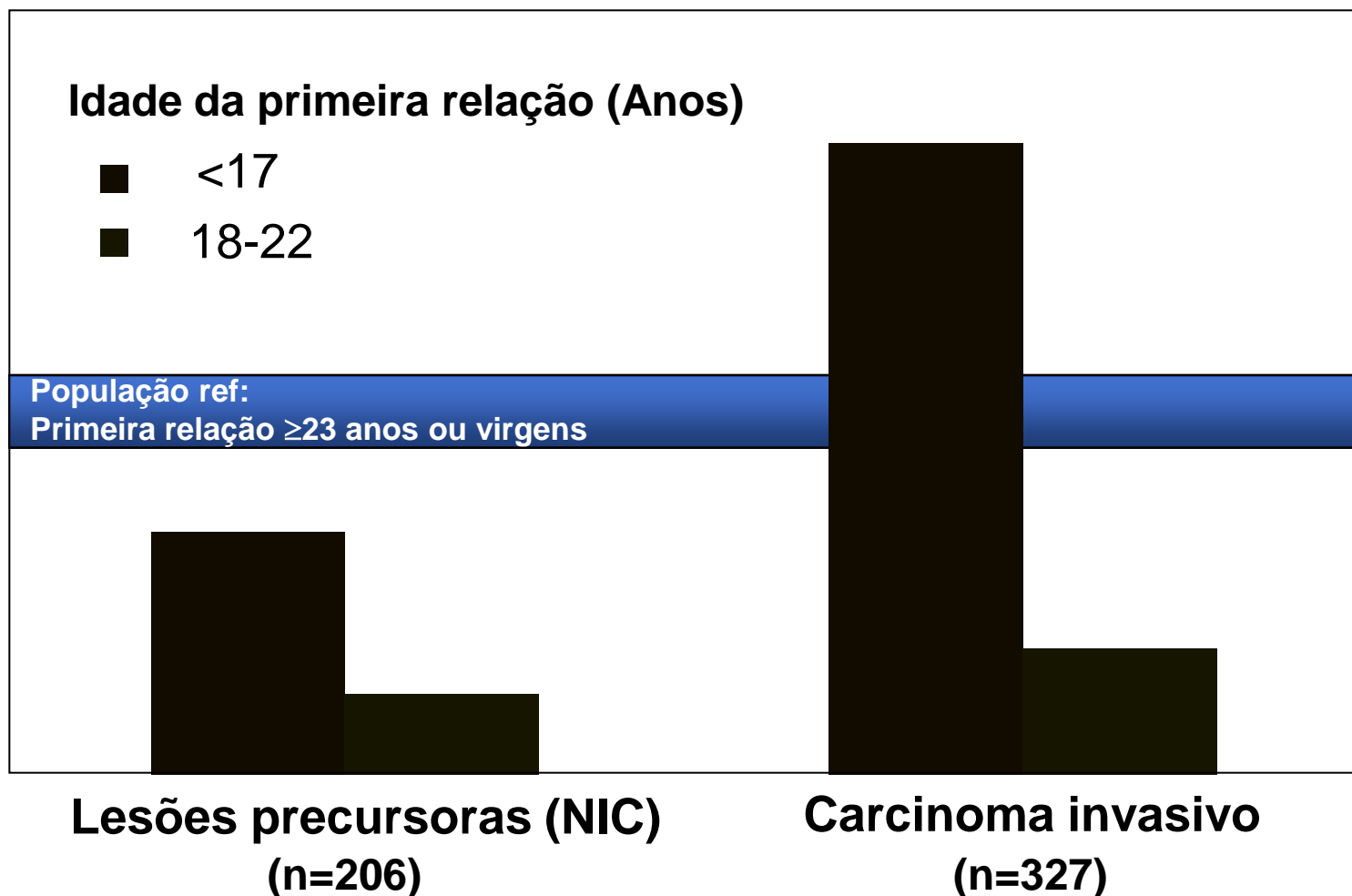


Mid-Later Reproductive Stage (A Woman in her 30s)



- Durante e após a puberdade, a zona de transformação está muito vulnerável às infecções por HPV e aparecimento de tumores.^{1,2}
- 99% dos tumores causados por HPV se iniciam na zona de transformação da cérvix uterina.

O risco de câncer de colo de útero é maior quanto mais precoce o início da atividade sexual



*Mantle-Haenszel estimates adjusted for age only.

1. La Vecchia C, Franceschi S, DeCarli A, et al. *Cancer*. 1986;58:935–941.

Ainda não sabemos ...

- » Diferenciar re-infecção de reativação viral
- » A relevância da presença de HPVs nas mãos, dedos, leito de unhas, bulbos pilíferos, etc., para a transmissão de HPV (transmissão por manipulação, autoinoculação, ...)
- » A história natural das infecções por tipos não-mucosos de HPV (Beta e Gamapapillomavirus) na região genital
- » A história natural das infecções por HPV em outros sítios anatômicos, principalmente na cabeça e pescoço.



luisa.villa@icesp.org.br

llvilla@incthpn.org.br

Muito obrigada!



Instituto do HPV

Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia das Doenças do Papilomavirus Humano