

10. Mars WM, Zarnegar R, Michalopoulos GK. Activation of hepatocyte growth factor by the plasminogen activators uPA and tPA. *Am J Pathol* 1993;143:949–958.
11. Matsumoto K, Nakamura T. Emerging multipotent aspects of hepatocyte growth factor. *J Biochem* 1996;119:591–600.
12. Michalopoulos, G. K. & DeFrances, M. C. Liver regeneration. *Science*. 1997. 276, 60–66.
13. Nussler AK, Di Silvio M, Liu ZZ, Geller DA, Freeswick P, Dorko K, Bartoli F, Billiar TR. Further characterization and comparison of inducible nitric oxide synthase in mouse, rat, and human hepatocytes. *Hepatology* 1995;21:1552–1560.
14. Satyanarayana, A. et al. Telomere shortening impairs organ regeneration by inhibiting cell cycle re-entry of a subpopulation of cells. *EMBO J*. 2003. 22, 4003–4013.
15. Taub R. Liver regeneration 4: Transcriptional control of liver regeneration. *Faseb J* 1996;10:413–427.
16. Taub R. Liver regeneration: From myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004;5:836–847.
17. Taub, R., Greenbaum, L. E. & Peng, Y. Transcriptional regulatory signals define cytokine-dependent and-independent pathways in liver regeneration. *Semin. Liver Dis.* 1999. 19, 117–127.
18. Wheeler, M. D. et al. Impaired Ras membrane association and activation in PPAR α knockout mice after partial hepatectomy. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2003. 284, G302–G312.
19. Гарбузенко Д. В., Механизмы компенсации структуры и функции печени при ее повреждении и их практическое значение. *РЖЖГИ*. 2008, 6, 14-21.

ROLUL PAPILOMAVIRUSURILOR ÎN APARIȚIA NEOPLAZIILOR EPITELIALE.

Lucian Rudico

Catedra Histologie, Citologie și Embriologie

Summary

Role of papillomaviruses in development epithelial neoplasia

It is demonstrated that papillomaviruses are ethyological factors of crucial importance in appearance and progression of epithelial neoplastic lesions. In spite of their heterogeneity and polymorphism, these causal agents are able to infect epithelial sites of the species. In case of humans they may provoke abortive infections, usually with no clinical expression. In case of concomitant infections papilomaviruses may lead to neoplasia with high risk of malignant transformation. Papillomaviruses affect exclusively epithelia, using identical mechanisms of invasion, differences being represented by the ability of the viral genome multiplication that depends on cellular microenvironment, immune response of the host and proliferative potential of the infected epithelium.

Rezumat

Este demonstrat ca papilomavirusurile sunt factorii etiologici cruciali în apariția și progresia, a neoplaziilor epiteliale. În pofida la polimorfismul și heterogenitatea lor, acești agenți cauzali sunt capabili să infecteze site-uri epiteliale la una și aceeași specie și dacă ne referim la specia umană, ei pot cauza infecții abortive mai des inaparente și în cazul patologiilor concomitente pot duce la neoplazii epiteliale cu risc înalt de malignizare. Papilomavirusurile sunt în exclusivitate epiteliotrope iar mecanismele de invazie sunt identice, diferența fiind reprezentată de capacitatea virusului de a-și multiplica genomul reieșind din specificul celulei gazdă, statutului imun a macroorganismului reactivitatea lui și nu în ultimul rând de capacitatea de proliferare a epitelului.

Introducere

Papilomavirusul infectează celulele epiteliale și depinde de proliferarea și diferențierea acestora, pentru asigurarea ciclului său vital. Proteinele virale, sunt prezente inițial în celulele epiteliale din stratul bazal, și în urma proliferării se deplasează spre suprafața epitelului, împreună cu celula gazdă. Expresia proteinelor E6, E7 (proteine reglatoare codificate de ADN-ul viral) în celulele stratului bazal al epitelului, condiționează intrarea celulelor infectate în faza-S a mitozei, în care se realizează replicarea genomului viral. Amplificarea genomului viral este obligatorie, și condiționează producerea virionilor infectanți. Acest fenomen este unul complex și depinde de co-expresia mai multor proteine virale care mediază procesul de sinteză. Componentele proteice structurale ale capsidului viral, sunt evidente în celulele ce conțin o alta proteină reglatoare, și anume proteina E4, dar de data aceasta în straturile superioare ale epitelului. Sincronizarea acestor evenimente variază în dependență de tipul virusului infectant, compatibilitatea lui cu celula gazdă și respectiv ne determină să stabilim caracterul și severitatea neoplaziei ori faza productivă a virusurilor depinde dramatic de tipul virusului și epitelul infectat în funcție de specie. Nesincronizarea dintre tip și specie conduce la apariția infecțiilor abortive.

Tipuri de papilomavirusuri umane (HPV)

Papilomavirusurile sunt incluse în mai multe grupuri. Ele pot infecta mai mult de 20 de specii de păsări și reptile. Datorită faptului că HPV reprezintă o importanță deosebită în aspect medical, au fost studiate mai mult de o sută tipuri de virusuri cunoscute la moment [5]. Deși clasificarea papilomavirusurilor a fost stabilită în funcție de nucleotidele omoloage din ADN-ul lor, între diferite grupuri evolutive, este reflectată o similitudine în structura acestora. HPV-ul transmis pe cale sexuală, este inclus în supergrupul A (cunoscut ca Alpha papillomavirus) [17] și virusurile din acest grup cum ar fi HPV6 și HPV11, provoacă patologii sexual transmisibile majore la 1% din populația sexual activă. Aceste virusuri pot deasemenea infecta site-uri orale, unde ei sunt asociați în general cu papiloamele benigne. Prin contrast, virusurile din supergrupul A, cum ar fi HPV16, HPV18 cauzează leziuni ale mucoaselor ce pot progresa în neoplazii cu risc înalt de malignizare și cancer [6]. Deși virusurile din supergrupul A includ tipuri ce au tropism pentru site-urile cutanate, cum ar fi HPV2 sau HPV10, particularitățile comune ale ciclului vital nu se extind asupra papilomavirusilor din aceeași grupă evolutivă [33]. HPV2 și papilomavirusii înrudiți din supergrupul A, sunt factorii primari ce cauzează apariția verucilor.

Grupul secundar major al HPV, este inclus în supergrupul B. Virusurile din subgrupul B1, cum ar fi HPV5 (Beta papillomavirus) [17] cauzează infecții inaparente sau latente în populația generală, dar poate deveni o problemă la indivizii imunosupresați și la cei cu patologii ereditare, care-i fac susceptibili la infecții cu papilomavirusuri din subgrupul respectiv, și al supergrupului B. Astfel de pacienți pot dezvolta cancer de piele în urma infecției cu HPV, și se consideră că și beta papilomavirusul poate fi implicat în dezvoltarea cancerului de piele non-melanomic (NMSK) în populația generală [29]. Virusurile din subgrupul B2 cum ar fi HPV4 (Gamma papillomavirus); [17] cauzează verucile cutanate în populația generală care pot să se asemene superficial cu cele cauzate de papilomavirusurile din supergrupul A, cum ar fi HPV2.

Grupul rămas al HPV-urilor cu risc înalt sunt incluse în supergrupul E. Doar trei virusuri ce afectează specia umană din acest grup sunt cunoscute, și toți cauzează papiloma cutanată în populația generală. HPV1 este cel mai puțin studiat virus din acest grup și ca și HPV2 din supergrupul A cauzează veruci și nevi palmari.

Problemele în dezvoltarea modelului general a bolii asociate cu HPV

Din cele expuse mai sus reiese că diferite HPV-uri sunt implicate în suplinirea diferitor nișe biologice și că în același mod virusurile din diferite clase evolutive pot fi abile să țintească aceleași site-uri epiteliale. Necăutând la heterogenitatea aparentă, între tipurile de HPV, caracteristicile lor comune le permit să producă virioni infectanți în celulele epiteliale infectate, indiferent de specie. Toate HPV-urile cunoscute sunt în exclusivitate epiteliotrope, și spre deosebire de anumite tipuri de papilomavirusuri animale, cum sunt BPV1, BPV2 ele nu

infectează și nu conțin expresia produsului genelor în dermul subiacent. Similar, toate produc particule infectante în straturile epiteliale superioare deși ele sunt diferite ca și expresie, depinzând de sinteza virusului, și vor fi transmise prin contact direct (nevi genitali) sau indirect (veruci)[33]. Cunoșcând la general cum papilomavirusurile provoacă boala, devine evident faptul că fonul volutiv al diferitor virusuri, site-ul lor de infectare și modul lor de transmitere, necesită atenție dacă modelul general urmează să fie aplicat în particular, pe anumite tipuri de HPV. Diferențele în secvențele reglatorii și potențialul de codificare ale genomului viral sunt destul de clar studiate în biologia diferitor virusuri din acest grup.

Organizarea HPV (ciclul vital)

Un interes deosebit în ultimele decenii a fost acordat studierii, și scoaterii în evidență a caracteristicilor HPV16, ce este agentul cauzal al cancerului de col uterin.

Inițial virusul necesită acces la celulele stratului bazal, unde poate ajunge prin defectele epiteliului supraiacent. Astfel de defecte pot să nu fie evidente, și pot apărea în condițiile în care epiteliul este supus microtraumelor.

Pentru ca o leziune să fie menținută, virusul trebuie să infecteze celulele bazale (stem) ale epiteliului[21]. În epidermul pielii astfel de celule se găsesc din abundență în foliculii piloși, și pentru virusurile din supergrupa B1, foliculii piloși pot fi un important site de infectare sau poartă de intrare. Mai multe studii au arătat că ADN-ul viral din BPV1 poate fi amplificat prin PCR, în rezultatul prelevării epiteliului infectat din foliculii piloși [7]. Pentru HPV16 formarea și menținerea leziunilor cervicale, este facilitată de migrarea celulelor infectate ale epiteliului stratificat pavimentos în zona de transformare, unde formează stratul bazal. Există receptori la suprafața celulei care permit atașarea virusului de membrana celulară, deși mai multe studii denotă dependența atașării, de implicarea în acest proces a heparan sulfatului[27]. Este demonstrat că internalizarea (patrunderea în celulă) virionilor atașați, este un proces lent cu perioada de înjumătățire de o oră, și se produce prin endocitoza virusului prin vezicule ce sunt consolidate de complexul proteic Clatrin-trickeleon [11].

Decapsidarea papilomavirusului este rezultatul scindării conexiunilor intracapsometrice a capsidului viral, la nivelul membranei celulare, urmînd ca ADN-ul viral să fie transportat în nucleu.

Menținerea genomului viral

Este demonstrat că dezvoltarea ulterioară a infecției, se datorează menținerii genomului viral în celulă, care este determinată de prezența unui număr stabil de episomi în celulele stratului bazal al epiteliului pluristratificat scuamos necornificat. Responsabile de menținerea ADN-ului viral ca și episomi în respectivele celule, se fac proteinele virale reglatorii E1 și E2 care facilitează segregarea corectă a genomului pe parcursul diviziunii celulei gazdă. Insuficiența expresiei genei ce codifică pentru E1, nu permite menținerea episomilor[24]. Se presupune că genomul viral este pastrat în celulele stratului bazal al epiteliului, într-un număr de aproximativ 10-200 de copii per celulă, și că aceste proteine precoce (E6, E7, E1 și E2) sunt exprimate în straturile celulare inferioare ale epiteliului[16]. Aportul proteinelor E6 și E7 în proliferarea celulelor bazale, în cadrul infecției in vivo, la moment este incert, dar este cert faptul că prezența proteinelor reglatorii E1 și E2, sunt suficiente pentru menținerea episomilor virali în celulele stratului bazal al epiteliului.

Faza proliferativă

În epiteliul neinfecat, celulele bazale divizîndu-se se deplasează în stratul suprabazal, unde sunt supuse transformării terminale. Schimbarile includ transformarea fizică a filamentelor intermediare constituite din cheratina, cu formarea anvelopei epiteliale cornificate, și secreția lipidelor, care împreună formează o barieră fizică, ce protejează de acțiunea factorilor mediului extern.

În infecția cu papilomavirus, E7 și deasemenea E6 se exprimă în aceste celule, astfel încît ciclul celular este încetinit, iar diferențierea terminală a celulelor epiteliale stagnată. Se consideră că E6 și E7 își desfășoară acțiunea concomitent pentru a realiza aceste efecte (inclusiv și în leziunile cauzate de infecția HPV cu risc înalt precum HPV16), ele fiind două proteine ce

sunt codificate de ARNm bicistronic de la promotorul viral precoce (p97). E6 și E7 stimulează progresul ciclului celular, și ambele pot asocia cu reglatorii ciclului celular. Asocierea E7 cu proteinele din grupul pRb este bine cunoscută. pRb este un reglator negativ a ciclului celular care în mod normal previne intrarea celulei în faza-S a interfazei, după asocierea cu factorii de transcripție – proteinele grupului E2F. Conexiunea E7 - pRb disociază grupul E2F indiferent de acțiunea factorilor de creștere externi, astfel exprimându-se proteinele necesare procesului de replicare a ADN-ului. E7 se poate asocia de asemenea și cu alte proteine implicate în procesul de proliferare celulară cum ar fi diacetilazele histonice, componente ale complexului de transcripție AP-1 [1], și inhibitorii chinazici ciclin-dependenți p21 și p27 [25]. Necatînd că abilitatea E7 de a stimula proliferarea celulară este destul de marcată, în timpul infecției productive doar o subdiviziune celulară este mitotic activă în straturile parabazale.

Expresia cilinei E, este absolut necesară pentru intrarea celulelor în faza-S a interfazei și se manifestă în timpul infecției, ca rezultat al exprimării E7 și a distrugerii complexului E2F/pRb. În procesul de diferențiere a celulelor epiteliale, oricum, în straturile superficiale ale epiteului, inhibitorii chinazici ciclin-dependenți (p21cip1 și p27kip1) pot duce la formarea de complexe inactivate, ce conțin E7, ciclina E/cdk2, și nicidecum p21 sau p27. Se pare că, în timpul infecției naturale, abilitatea E7 de a stimula intrarea în faza-S este limitată la grupul celulelor diferențiate care conțin nivele scăzute de p21/p27, sau care exprimă nivele insuficiente de E7, necesare pentru a debloca procesul de intrare în faza-S.

Proteina virală E6 completează rolul E7 și se consideră ca previne inducerea apoptozei ca răspuns la întârzierea procesului de intrare în faza-S mediată de E7. Deși asocierea E6 cu p53 și inactivarea supresiei mărite p53 mediate și/sau apoptoza, a fost bine documentată, E6 se poate de asemenea asocia cu alte proteine pro-apoptotice cum ar fi Bak și Bax. Ca și consecință, prezența de E6 este considerată un factor predispozant în apariția cancerelor asociate cu infecția HPV, permițînd acumularea erorilor în ADN, ca urmare a omiterii punctelor de restricție, și controlul calității informației genetice. Proteina E6 în infecții HPV cu risc înalt, pot de asemenea simula proliferarea celulei independent de E7 prin domeniul sau PDZ-ligand al terminalului-C. Conexiunea E6-PDZ este suficientă pentru a media proliferarea celulelor suprabazale, și poate contribui la diseminarea metastatică ca urmare a dispariției joncțiunilor intercelulare normale. De rînd cu E6 și E7, este demonstrată existența proteinelor virale precoce (E1, E2, E4 și E5) expresive anterior invaziei și replicării genomului, responsabile de menținerea episomilor virali într-un număr mic de copii [33].

Amplificarea genomului viral

Pentru producerea virionilor infectanți, papilomavirusurile trebuie să-și amplifice genomii săi virali, și să-i împacheteze în particule infecțioase. Pentru supergrupul A, tipurile de HPV cum ar fi, HPV16, HPV11 sau HPV2, este specifică desfășurarea acestor procese în straturile intermediare sau superficiale ale epitelului, ca urmare a creșterii activității promotorilor tardivi (dependenți de diferențiere). Promotorul tardiv este gena ce codifică proteina E7. Respectiva genă este accesibilă transcripției și este situată în segmentul reglator al ADN-ului viral, E7 reprezentînd structura proteică responsabilă de reglarea proliferării celulare prin asigurarea intrării lor în faza-S. Amplificarea genomilor virali începe în stratul bazal proliferativ și presupune creșterea expresivității tuturor proteinelor codificate de promotorii virali precoce cum ar fi E4 și E5 [22], ale căror roluri în replicare, sunt mai puțin înțelese.

Conexiunea E2 cu regiunea reglatorie a genomului HPV, este necesară pentru replicarea ADN-ului viral, iar la originea virală a replicării se află helicaza ADN-ului E1. Asamblarea complexului de inițiere E1/E2 de origine virală este similară cu formarea complexului între proteinele de inițiere a replicării celulare (cdc6 și MCMs), și poate induce replicarea genomilor virali, în absența sintezei ADN-ului celulei gazdă. Pe parcursul ciclului vital al virusului, nivelele relative a diferitor proteine virale sunt controlate de utilizarea promotorilor și de selecția diferențială a îmbinării de poziții. Odată cu creșterea expresiei de E1 și E2 la acest nivel, urmează creșterea numărului de copii virale în straturile epiteliale superficiale. Mecanismele moleculare care conduc la activarea promotorului tardiv și reglarea expresiei E1/E2, nu sunt încă bine elucidate,

și aceasta din cauza că promotorul tardiv este activ pe tot parcursul ciclului viral productiv. Modelele recente sugerează că la o creștere modestă a activității promotorilor tardivi pe parcursul diferențierii celulare, poate duce și la creșterea expresiei E1 și E2 (deasemenea E4 și E5), și ca și consecință - creșterea numărului de copii ale genomului viral. Noul material genetic, primit în urma replicărilor, servește drept machetă pentru ulterioara expresie a E1 și E2, facilitând la rindul său, amplificarea adițională a genomilor virali [33].

Sinteza virusului

Papilomavirusurile codifica două proteine structurale, care se exprima în straturile superioare a țesutului infectat, ce se produce concomitent cu finalizarea procesului de amplificare a genomului. L2 reprezintă o proteină structurală minoră care ca și L1 este produsă de subgrupul de celule care exprima E4 [19][20]. Proteina capsidică majoră L1, este evidențiată după expresia L2, ceea ce denotă asamblarea particulelor infecțioase în straturile superioare ale epitelului [23]. Particulele papilomavirusului conțin aproximativ 8000 de perechi de baze în genom, pe când o capsidă conține 360 de copii a proteinei L1 și 12 copii de L2, organizate în 72 de capsomere. Proteina L2 acumulează structuri globulare cunoscute ca și corpusculii PML pe parcursul asamblării virusului (posibil prin asocierea cu transcrierea factorului Dax) asamblând proteina majoră L1 în domenii. Se presupune că corpusculii PML pot fi site-uri de replicare a ADN-ului papilomavirusilor [15] și aceste proteine capsidice se acumulează pe aceste site-uri, facilitând împachetarea. Deși particulele virale pot fi asamblate în absența L2, proteina L2 sporește împachetarea virionilor și virulența lor. Din acest moment virusul trebuie să evadeze eventual din celula epitelială infectată, și să supravețiască extracelular, înainte de reinfectare.

Papilomavirusurile nu sunt litice, și nu sunt eliberate pînă cînd celulele infectate nu ajung la suprafața epitelului [9][10]. Odată cu deplasarea celulelor spre straturile superficiale ale epitelului, o eventuală retenție în aceste celule a antigenilor papilomavirusurilor, pot compromite detectarea imună a virusului, datorită faptului că virusul de obicei posedă mecanisme moleculare care limitează prezentarea epitopilor virali, celulelor imunocompetente, începînd din straturile inferioare ale epitelului [3]. Deși expresia proteinelor virale pot inhiba expresia diferențierii marcherilor, prevenind cornificarea scuamoasă obișnuită [19][20], este bine cunoscut faptul că proteina virală E4, poate contribui direct la ieșirea virusului din celulele straturilor epiteliale superficiale, după perturbarea asamblării cheratinei [19][20] și afectarea organizării invelișului scuamos cornificat [9][10].

Organizarea ciclului vital la diferite tipuri de HPV

Deși toate papilomavirusurile trebuie să urmeze cascada evenimentelor descrise mai sus, în ordinea producerii virionilor infectanți, diferite strategii a infecției productive sunt aparente între diferite grupuri evolutive. Papilomavirusurile umane din supergrupul B2, precum HPV4, nu conțin site-ul LXCXE necesar pentru asocierea cu pRb și proteina comună E7, presupunînd că la nivel molecular ele pot opera diferit în comparație cu papilomavirusurile supergrupului A, cum ar fi HPV2, care cauzează leziuni în locuri similare. În același mod, proteina E4 a HPV4 previne polimerizarea monomerilor keratinei, în celulele epiteliale din straturile superficiale, de rînd cu aceeași proteină produsă de HPV1 (supergrupul E) și HPV2 (supergrupul A) [19][20], favorizînd ieșirea virusului din celulele epiteliale scuamoase cornificate. Analizele comparative a papilomavirusurilor de diferite tipuri, au demonstrat că segmentele de ADN viral ce codifică E1 și L1 sunt cele mai conservate [17]. Se pare că aceste gene sunt fundamentale și indispensabile pentru supravețuirea papilomavirusurilor. Necătuînd la diversitatea papilomavirusurilor, se pare că virusurile din grupele evolutive relatate, dispun de anumite similarități. Acestea pot fi ilustrate după compararea papilomavirusurilor conținuți în supergrupul E (cum ar fi HPV1) care împreună cu cei din supergrupul A (HPV2), provoacă apariția verucilor. În primul grup care include papilomavirusul oral canin (COPV), amplificarea genomului începe cu atît mai devreme cu cît celulele parasesc stratul bazal, fără intervenirea caracteristică a fazei proliferative a virusurilor așa precum HPV2 sau HPV11 [33]. S-a speculat că aceste divergențe pot argumenta existența căilor diferite de transmitere a diferitor tipuri de HPV, și necesitatea de a produce un număr suficient de particule virale care să permită infectarea fără stimularea sistemului imun.

Este la fel de posibil ca simbioza dintre papilomavirusuri și gazde să fi condus la adoptarea de diferite strategii generale în evoluția virusurilor, pentru ca pînă la urmă, să fie atins acelaș scop.

Regresia leziunilor și latența virusului

Deși amplificarea genomului și împachetarea sunt necesare pentru formarea noilor virioni, infecția poate avea alte consecințe. Inocularea experimentală ROPV iepurilor, sau inocularea COPV cîinilor, în general duc la dezvoltarea leziunilor care pot persista cîteva săptămîni și nu neaparat ani[11]. Leziunile produse de ROPV și COPV se aseamană cu cele produse de HVP-uri, și acești virusuri s-au propus ca modele pentru a studia infecția HPV a mucoaselor la specia umană. Între săptămînile 8-12 de la infectare, are loc infiltrarea cu limfocite a epitelului și regresia leziunii, iar la săptămîna a 16 spațiul infectat are aspectul unui epiteliu sanatos . Importanța sistemului imun în controlul duratei bolii asociate cu HPV, este bine stabilită la pacianții cu imunodeficiență, care sunt susceptibili la infecții și pot dezvolta leziuni pe scară largă, refractare la tratament. Infecțiile cu HPV sunt o problemă particulară în transplantologia renală și a pacienților imunosupresați , HIV pozitivi și pacienții cu defecte genetice, ce au repercusiune asupra celulelor imune. Infecțiile inaparente asociate cu virusurile din supergrupul B1 se pot asemăna cu infecțiile altor tipuri de HPV dar care au fost supuse controlului de către sistemul imun al gazdei. Detectarea frecventă de HPV16 în leziunile cervicale, în lipsa leziunilor evidente poate fi explicată prin prezența virusului în stare latentă, cu doar foarte puține celule în faza productivă pe fonul diferențierii celulelor epiteliale. Ca urmare a regresiei leziunilor, sub acțiunea sistemului imun, ADN-ul papilomavirusurilor se consideră ca rămîne în celulele epiteliale bazale, și poate fi reactivat la dereglarea homeostaziei imune. Paternul expresiei genei virale din stratul bazal, în cadrul infecției latente, poate fi similară paternului expresiei genei din aceste straturi, în faza productivă. Se consideră că expresia genelor în faza latentă, este limitată la E1 și E2, pe cînd E6 și E7 , în cadrul aceleași infecții, nu sunt exprimate.

Infecția productivă, infecția abortivă și cancerele asociate cu HPV

În absența regresiei, leziunile pot persista și în anumite condiții pot progresa pîna la cancer. O caracteristică comună a virusurilor tumorale este abilitatea lor de a cauza tumori în locurile unde ciclul lor vital nu este complet. Această caracteristică generală pare să conțină adevărul despre cancerele asociate cu papilomavirusul, așa precum cele cauzate de CRPV la iepurii domestici, și BPV1 la cai. HPV-urile cu risc înalt din supergrupul A, au fost asociate cu cancerele cervicale la femei, întrucît virusurile din supergrupul B în particular B1, sunt implicați în dezvoltarea cancerului de piele non-melanomic [29]. Dacă e să comparăm prevalența infecțiilor cu HPV în populația generală numărul leziunilor ce progresează spre cancer este foarte mic. Papilomavirusurile cu risc înalt din supergrupul A, infectează zonele genitale la bărbați și la femei, și cauzează leziuni plate, la nivelul cervixului uterin. La femeile care nu s-au tratat, așa leziuni pot progresa spre neoplazie intraepitelială cervicala gr.1 (CIN1) CIN2, CIN 3 și cancer[28]. Leziunile cervicale cu grad scazut, CIN1, se aseamană cu infecțiile productive, cauzate de tipurile relatate de HPV, în leziunile cu grad înalt, așa precum CIN2, CIN3, este o fază proliferativă mai extinsă, de durată, cu stadii productive ale ciclului vital al virusului [33]. Cheia evenimentelor în progresia, leziunilor productive cu grad înalt, spre neoplazie, poate rezulta pe deoparte din dereglarea expresiei proteinelor de transformare virală E6 și E7, care duc la proliferarea celulară marcată, în straturile inferioare ale epitelului, și pe de altă parte din incapacitatea de a repara mutațiile secundare în ADN-ul celulei gazdă. În general se consideră că zona de tranziție este un loc particular care permite dezvoltarea cancerului cervical. Este cunoscut faptul că tipurile de HPV cu risc înalt așa ca HPV16, nu-și pot asigura complet ciclul lor vital în aceasta zonă, ocazional ducînd la infecții abortive. Progresul de la CIN3 la cancer, de obicei se datorează prezenței leziunilor ce conțin copii integrale ale genomului viral, în care expresia E7 este crescută. Ca urmare, retenția genelor E6 și E7, concomitent cu pierderea genelor E2 și E4, ce pot exercita efecte negative asupra celulei în creștere, de obicei acompaniază dezvoltarea cancerului cervical invaziv. Deși alte tipuri de HPV, așa ca cele din supergrupul B1 sunt adesea asociate cu cancerele umane (cancerul de piele non-melanomic), în aceste cazuri succesiunea proceselor de integrare a HPV în genomul celulei gazdă nu sunt necesare[29, 30].

Organizarea ciclului vital ale papilomavirusurilor la animale

Conceptele generale relatează că ciclurile vitale ale papilomavirusurilor umane apar pentru a fi aplicabili pe sistemele animale, ulterior utilizate în cadrul studierii infecțiilor. În majoritatea cazurilor papilomavirusurile animale sunt incluse în grupuri, în care nu se conțin papilomavirusuri umane, ceea ce denotă faptul că ei au urmat o cale evolutivă care este diferită de cea a HPV-urilor[16]. Fac excepție virusurile din supergrupul B, care sunt răspândite la animale[2], deși virusurile din supergrupul E, au fost detectate la iepuri pisici și câini. Din punct de vedere al medicinei, cele mai importante virusuri din supergrupul E, apar doar la primare. Cu excepția papilomavirusurilor răspândite la bovine (BPV), celelalte virusuri nu au fost prea mult studiate la animale. BPV1 și BPV2 sunt fibropapilomavirusuri ce produc leziuni care au fundamentat implicarea dermală. BPV1 cauzează nevi cutanați în gazda sa naturală, dar induce tumorile fibroblastice la cai. Cu toate că aceste virusuri au fost foarte bine studiate, din cauza abilității lor de a transforma celulele în culturile celulare, ele sunt din punct de vedere evolutiv mai deosebite de papilomavirusurile care cauzează tumori la oameni. Al doilea grup important de papilomavirusuri animale includ BPV4, care pot induce tumori gasro-intestinale. Ca și alte papilomavirusuri ce induc cancerul, se știe că infecția duce la expansiunea celulară, și asta în prezența co-cancerigenilor, acumularea erorilor genetice, ce deasemenea duc la malignizare.

Respectiv, studiul amănunțit asupra impactului etiologic al virusurilor în neoplaziile epiteliale, mecanismele moleculare ce duc la apariția celulelor maligne, este o direcție prioritară și absolut necesară în vederea stabilirii unor noi viziuni și principii de tratament, cu perspective feroce în oncologia modernă.

Bibliografie

1. Antinore MJ, Birrer MJ, Patel D, Nader L, McCance DJ. The human papillomavirus type 16 E7 gene product interacts with and transactivates the AP1 family of transcription factors. *EMBO J* 1996;15:1950–60.
2. Antonsson A, Hansson BG. Healthy skin of many animal species harbors papillomaviruses, which are closely related to their human counterparts. *J Virol* 2002;76:12537–42.
3. Ashrafi GH, Tsirimonaki E, Marchetti B, O'Brien PM, Sibbet GJ, Andrew L, et al. Down-regulation of MHC class I by bovine papillomavirus E5 oncoproteins. *Oncogene* 2002;21:248–59.
4. Becker KA, Florin L, Sapp C, Maul GG, Sapp M. Nuclear localization but not PML protein is required for incorporation of the papillomavirus minor capsid protein L2 into virus-like particles. *J Virol* 2004;78:1121–8.
5. Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol* 2005;32S:S1–S6.
6. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244–65.
7. Boxman IL, Russell A, Mulder LH, Bavinck JN, ter Schegget J, Green A. Association between epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus DNA in plucked eyebrow hair and solar keratoses. *J Invest Dermatol* 2001;117:1108–12.
8. Brentjens MH, Yeung-Yue KA, Lee PC, Tyring SK. Human papillomavirus: a review. *Dermatol Clin* 2002;20:315–31.
9. Bryan JT, Brown DR. Association of the human papillomavirus type 11 E1(E4) protein with cornified cell envelopes derived from infected genital epithelium. *Virology* 2000;277:262–9.
10. Bryan JT, Brown DR. Transmission of human papillomavirus type 11 infection by desquamated cornified cells. *Virology* 2001;281:35–42. Campo MS. Animal models of papillomavirus pathogenesis. *Virus Res* 2002;89:249–61.
11. Christensen ND, Cladel NM, Reed CA, Han R. Rabbit oral papillomavirus complete genome sequence and immunity following genital infection. *Virology* 2000;269:451–61.

12. Coleman N, Birley HDL, Renton AM, Hanna NF, Ryait BK, Byrne M, et al. Immunological events in regressing genital warts. *Am J Clin Pathol* 1994;102:768–74.
13. Crum CP, Nuovo G, Friedman D, Silverstein SJ. Accumulation of RNA homologous to human papillomavirus type 16 open reading frames in genital precancers. *J Virol* 1988;62:84–90. Culp TD, Christensen ND. Kinetics of in vitro adsorption and entry of papillomavirus virions. *Virology* 2004;319:152–61.
14. Day PM, Lowy DR, Schiller JT. Papillomaviruses infect cells via a clathrin-dependent pathway. *Virology* 2003;307:111.
15. Day PM, Roden RBS, Lowy DR, Schiller JT. The papillomavirus minor capsid protein, L2, induces localization of the major capsid protein, L1, and the viral transcription/replication protein, E2, to PML oncogenic domains. *J Virol* 1998;72:142–50.
16. De Geest K, Turyk ME, Hosken MI, Hudson JB, Laimins LA, Wilbanks GD. Growth and differentiation of human papillomavirus type 31b positive human cervical cell lines. *Gynecol Oncol* 1993;49:303–10.
17. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17–27.
18. Doorbar J. The E4 proteins and their role in the viral life cycle. In: Lacey C, editor. *Papillomavirus reviews: current research on papillomaviruses*. Leeds: Leeds Medical Information, Leeds University Press; 1996. p. 31–8.
19. Doorbar J, Ely S, Sterling J, McLean C, Crawford L. Specific interaction between HPV-16 E1-E4 and cytokeratins results in collapse of the epithelial cell intermediate filament network. *Nature* 1991;352:824–7.
20. Doorbar J, Foo C, Coleman N, Medcalf E, Hartley O, Prospero T, et al. Characterisation of events during the late stages of HPV16 infection in vivo using high affinity synthetic fabs to E4. *Virology* 1997;238:40–52.
21. Egawa K. Do human papillomaviruses target epidermal stem cells? *Dermatology* 2003;207:251–4.
22. Fehrman F, Klumpp DJ, Laimins LA. Human papillomavirus type 31E5 protein supports cell cycle progression and activates late viral functions upon epithelial differentiation. *J Virol* 2003;77:2819–31.
23. Florin L, Sapp C, Streeck RE, Sapp M. Assembly and translocation of papillomavirus capsid proteins. *J Virol* 2002;76:10009–14.
24. Frattini MG, Lim HB, Laimins LA. In vitro synthesis of oncogenic human papillomaviruses requires episomal genomes for differentiation independent late gene expression. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93:3062–7.
25. Funk JO, Waga S, Harry JB, Espling E, Stillman B, Galloway DA. Inhibition of CDK activity and PCNA-dependent DNA replication by p21 is blocked by interaction with the HPV16 E7 oncoprotein. *Genes and Development* 1997;11:2090–100.
26. Genter SM, Sterling S, Duensing S, Munger K, Sattler C, Lambert PF. Quantitative role of the human papillomavirus type 16 E5 gene during the productive stage of the viral life cycle. *J Virol* 2003;77:2832–42.
27. Giroglou T, Florin L, Schafer F, Streeck RE, Sapp M. Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate. *J Virol* 2001;75:1565–70.
28. Gross GE, Barrasso R, editors. *Human papillomavirus infection: a clinical atlas*. Berlin: Ullstein Mosby; 1997.
29. Harwood CA, Suretheran T, Sasieni P, Proby CM, Bordea C, Leigh IM, et al. Increased risk of skin cancer associated with the presence of epidermodysplasia verruciformis human papillomavirus types in normal skin. *Br J Dermatol* 2004;150:949–57.
30. Jablonska S, Majewski S. Epidermodysplasia verruciformis: immunological and clinical aspects. In: zur Hausen H, editor. *Human pathogenic papillomaviruses*. Heidelberg: Springer-Verlag; 1994.

31. Joyce JG, Tung JS, Przysiecki CT, Cook JC, Lehman ED, Sands JA, et al. The L1 major capsid protein of human papillomavirus type 11 recombinant virus-like particles interacts with heparin and cell surface glycosaminoglycans on human keratinocytes. *J Biol Chem* 1999;274:5810–22.
32. Knowles G, O’Neil BW, Campo MS. Phenotypical characterization of lymphocytes infiltrating regressing papillomas. *J Virol* 1996;70:8451–8.
33. Middleton K, Peh W, Southern SA, Griffin HM, Sotlar K, Nakahara T, et al. Organisation of the human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for the selection of diagnostic markers. *J Virol* 2003;77:10186–201.

ANATOMIA CLINICĂ A SPLINEI

Olga Belic

Catedra Anatomia Omului, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Spleen clinical anatomy

It has been established that the spleen is innervated by lineal, pancreatic plexuses of nerves and vascularised through lienal arteries, using the macroscopic method. The lienal artery passes along the superior margin of the pancreas in 54, 4% of cases, in 12, 3% of cases it passes above the pancreas. In 11, 1% of cases the artery was located behind the posterior margin of the pancreas, and in 2, 5% of cases it was located on the anterior surface of the pancreatic body. In 19, 7 % of cases the artery was located within the parenchyma of the pancreas. It has been established by means of macroscopic and statistical methods that an accessory spleen is most commonly detected near the lienal hilus of the basic organ, it is supplied by the branches of the lienal artery and innervated by the nerve trunks of the lienal and pancreatic plexuses.

Rezumat

Prin metoda de disecție macroscopică s-a stabilit că splina este inervată de către nervii plexurilor lienale, pancreatic și vascularizată prin ramurile arterei lienale. Artera lienală este amplasată pe marginea superioară a pancreasului în 44(54,4%) cazuri, mai sus de pancreas – în 10 (12,3%) cazuri. Posterior marginii superioare a pancreasului, vasul a fost întâlnit în 9(11,1%) cazuri și pe fața anterioară a corpului pancreatic – în 2(2,5%) cazuri. În parenchimul glandei artera a fost situată în 16(19,7%) cazuri. Metodele macroscopice și statistice arată că splina accesorie este localizată mai frecvent în regiunea hilului lienal, se vascularizează prin ramurile arterei lienale și este la fel, inervată de către nervii plexurilor lienale și pancreatic.

Actualitatea

Splina este un organ parenchimos impar de consistență friabilă cu importante funcții imunologice și hematologice. Cunoașterea varietății formelor, dimensiunilor organului, aspectelor structurale și topografice ale vaselor sangvine ale splinei, relații cu organele adiacente trebuie luate în considerație în timpul intervențiilor chirurgicale planificate și urgente, pe organele imunocompetente, îndeosebi acum în legătură cu lărgirea cercului de intervenții chirurgicale, cu includerea principiilor de păstrare maximă a organelor lezate prin traumatisme asociate sau izolate ale abdomenului. Splenorafia, deseori, este considerată periculoasă din cauza riscului de sângerare din țesuturile splinei suturate. Acest pericol poate fi redus prin îmbunătățirea tehnicii chirurgicale și prin cunoașterea detaliată a anatomiei sistemului vascular al organului vizat [11].