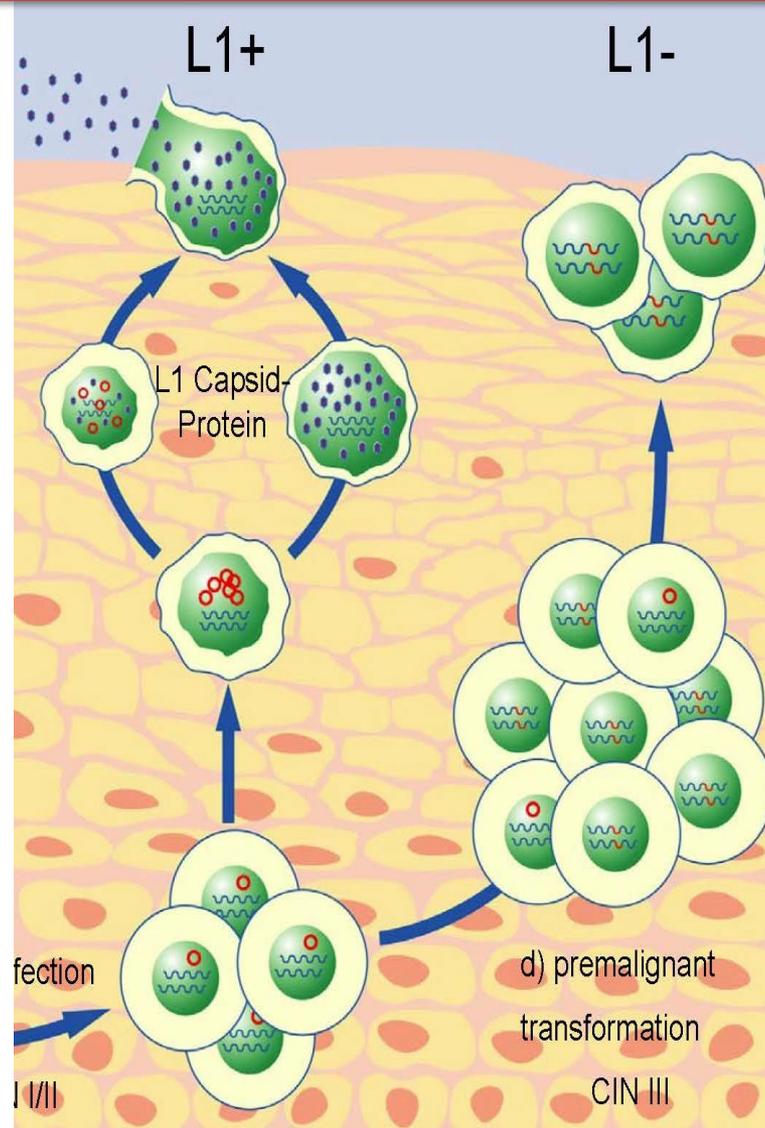
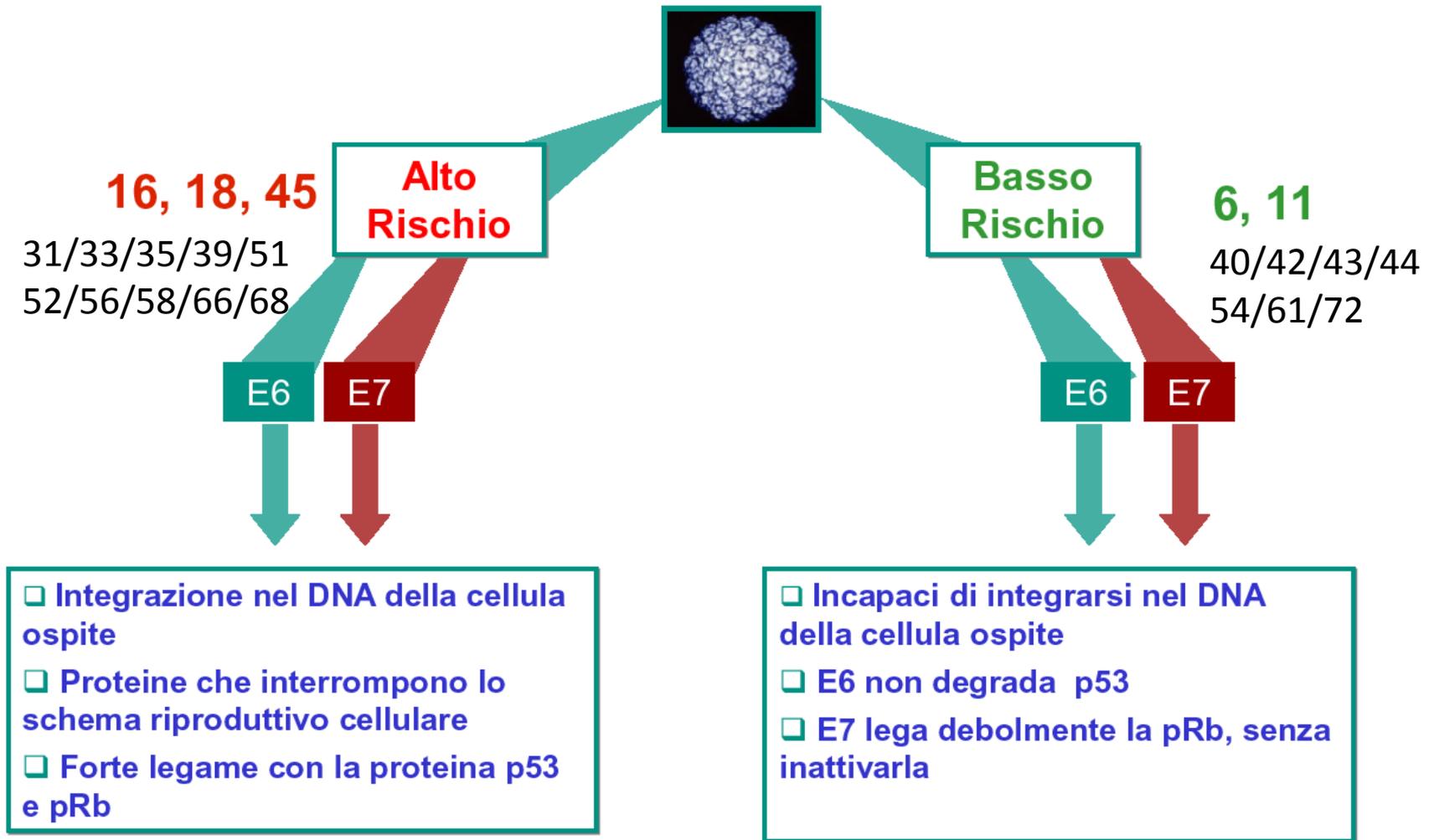


Fase di integrazione e di trasformazione neoplastica

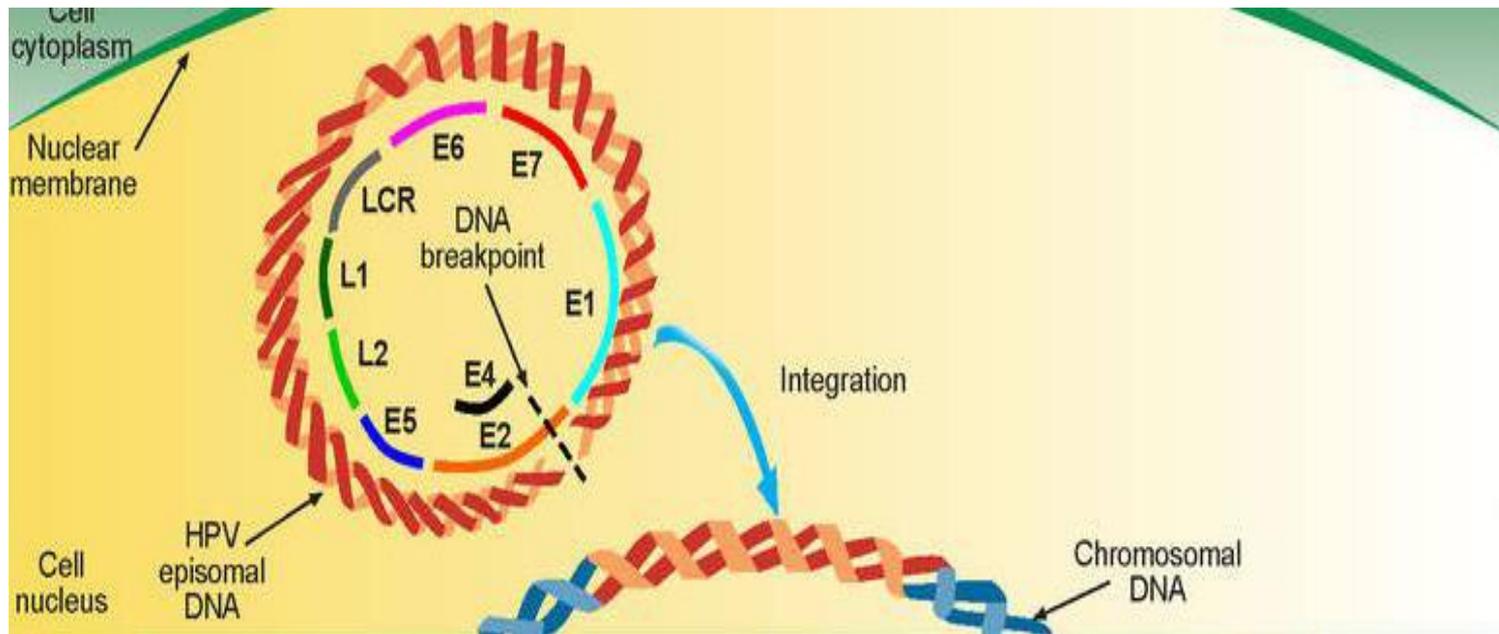


Alto Rischio vs. Basso Rischio

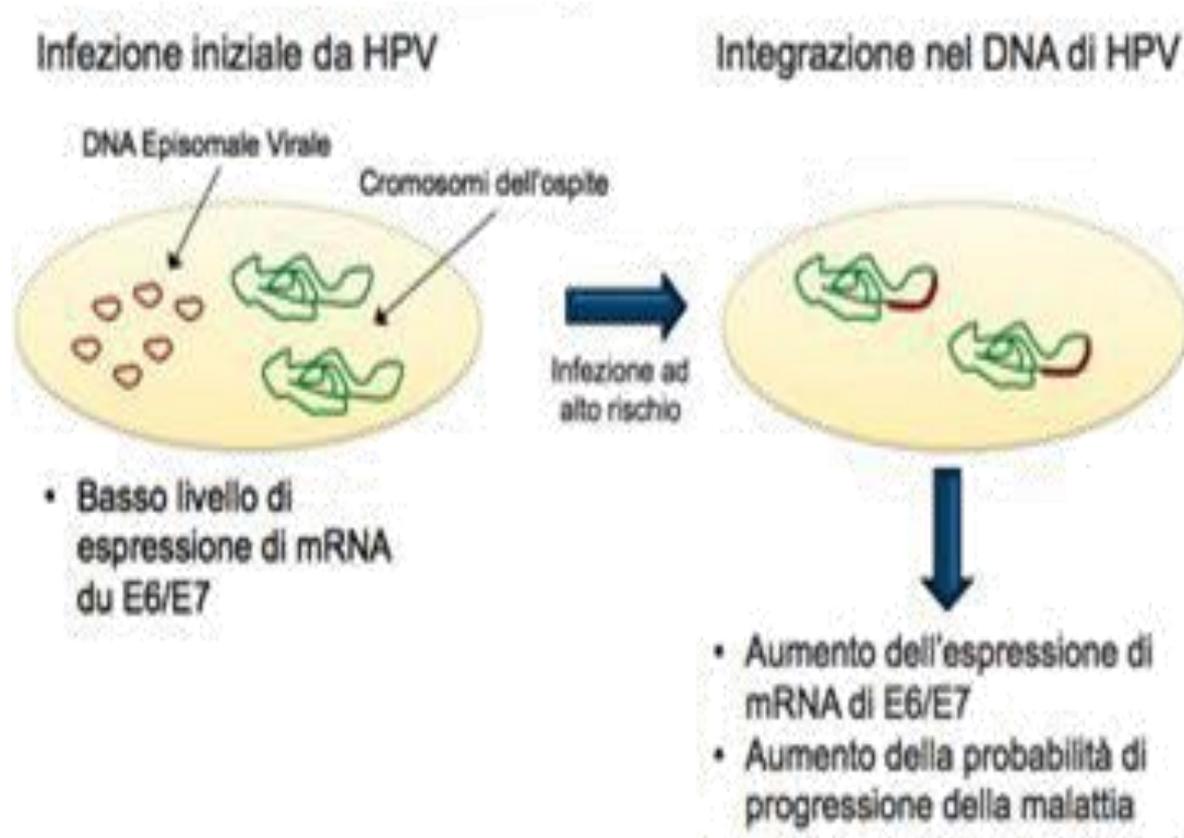


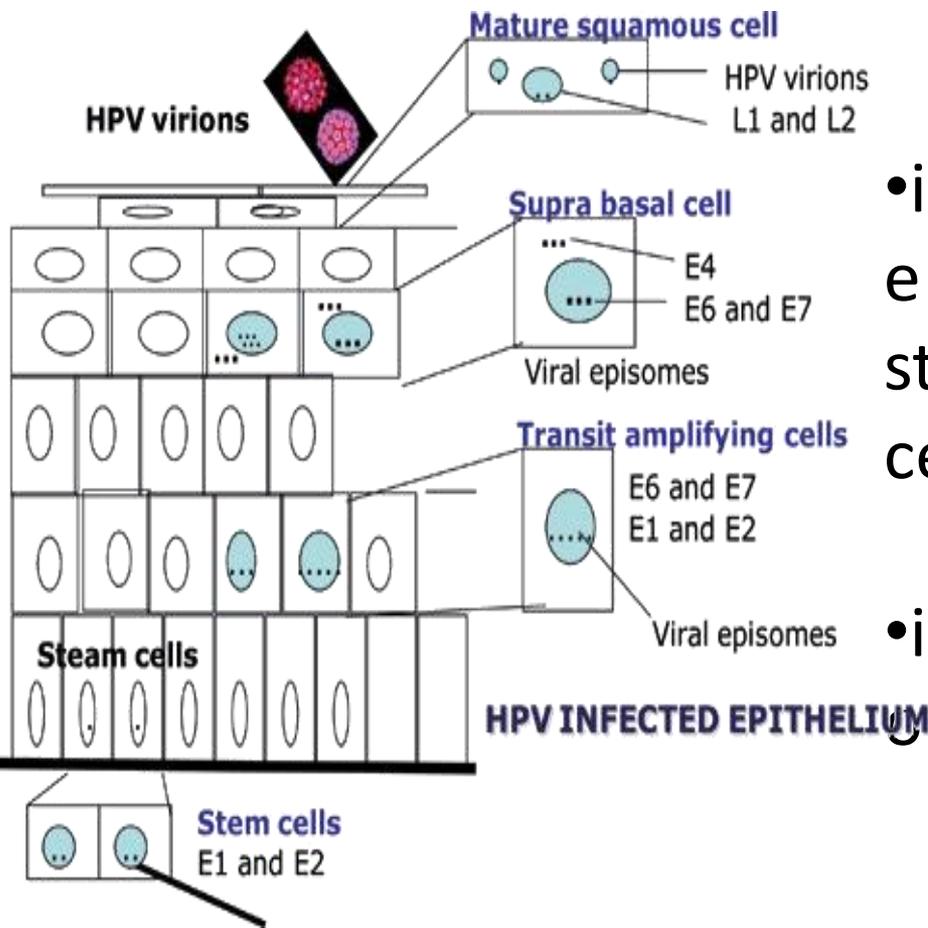
Fase di integrazione e di trasformazione neoplastica

Nelle lesioni ad alto grado indotte da HPV ad alto rischio, quali HPV-16 e HPV-18, può avvenire l'integrazione del DNA virale nel DNA cellulare, con mancata produzione di una progenie virale completa e trasformazione neoplastica della cellula



L' integrazione è determinante nei meccanismi di trasformazione e immortalizzazione cellulare, poiché si verifica a livello della ORF E2, con conseguente perdita dell'azione repressiva di E2 sulle oncoproteine virali E6 e E7, che svolgono un ruolo fondamentale nei meccanismi di tumorigenesi

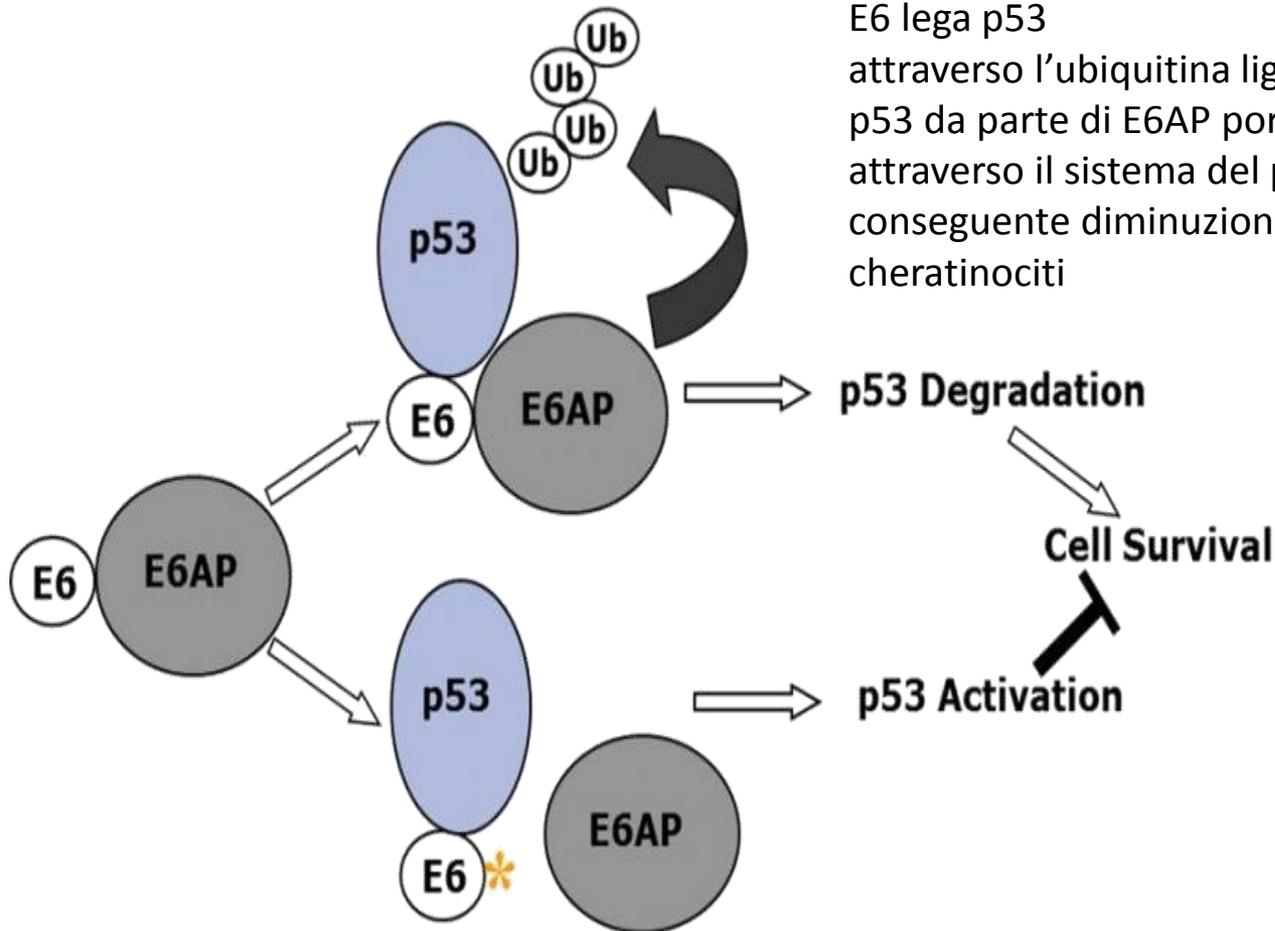




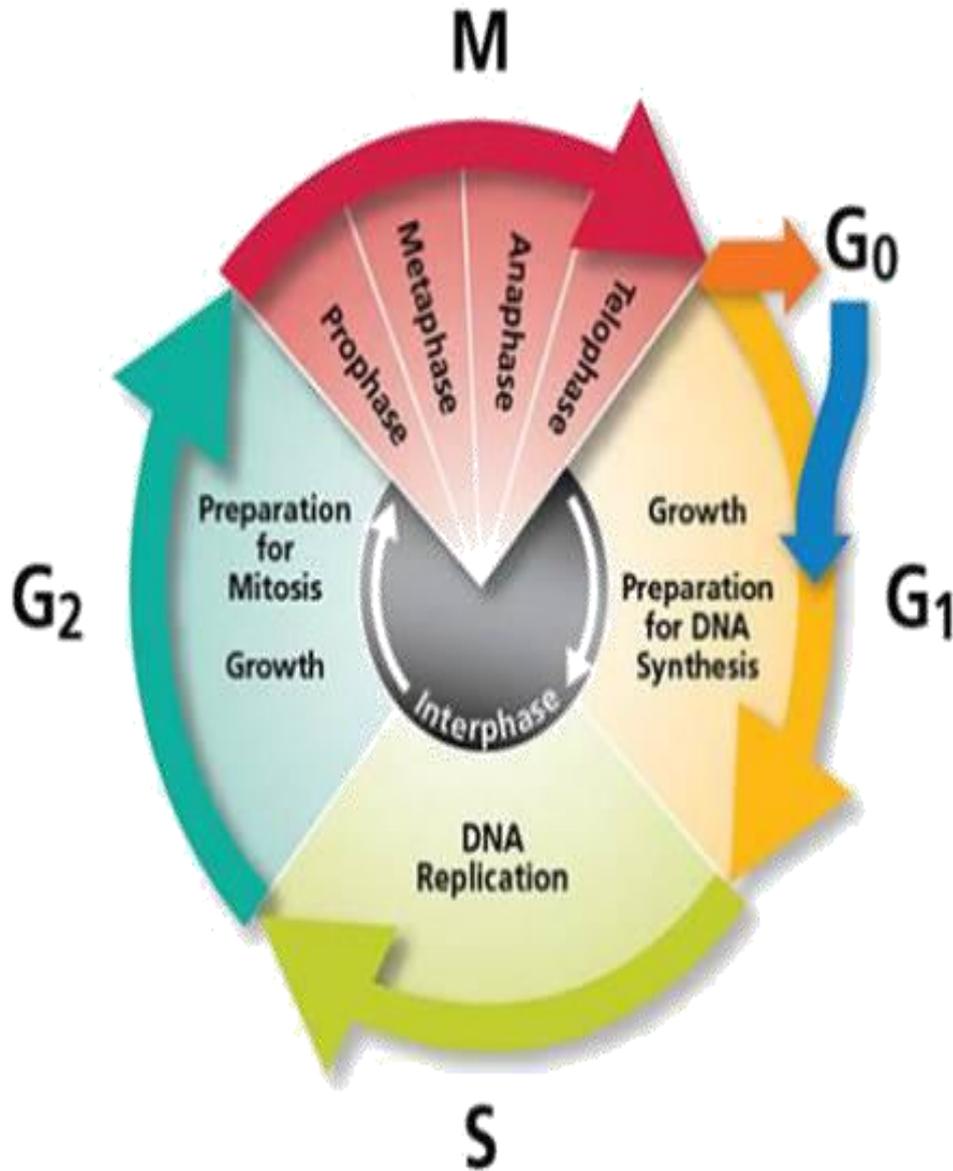
- i geni E1, E6 e E7 sono integrati e funzionali, con conseguente stimolo alla proliferazione cellulare
- i geni E2, E4 e E5 vengono persi e non sono trascritti.

Il gene E6

Uno dei meccanismi di risposta dell'organismo ad un'infezione virale è l'innescò di apoptosi



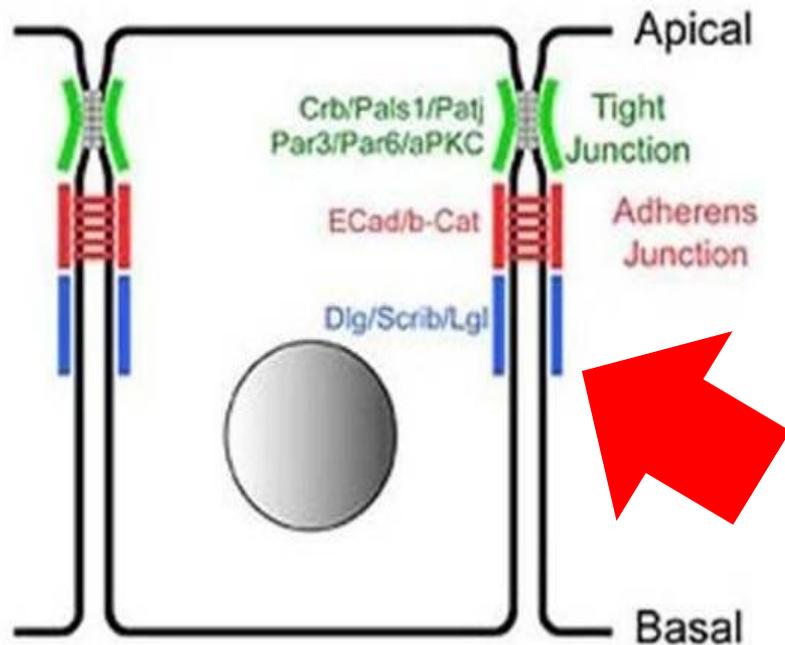
E6 lega p53 attraverso l'ubiquitina ligasi E6AP, l'ubiquitinazione di p53 da parte di E6AP porta alla sua degradazione attraverso il sistema del proteosoma 26S, con conseguente diminuzione della vita media di p53 nei cheratinociti



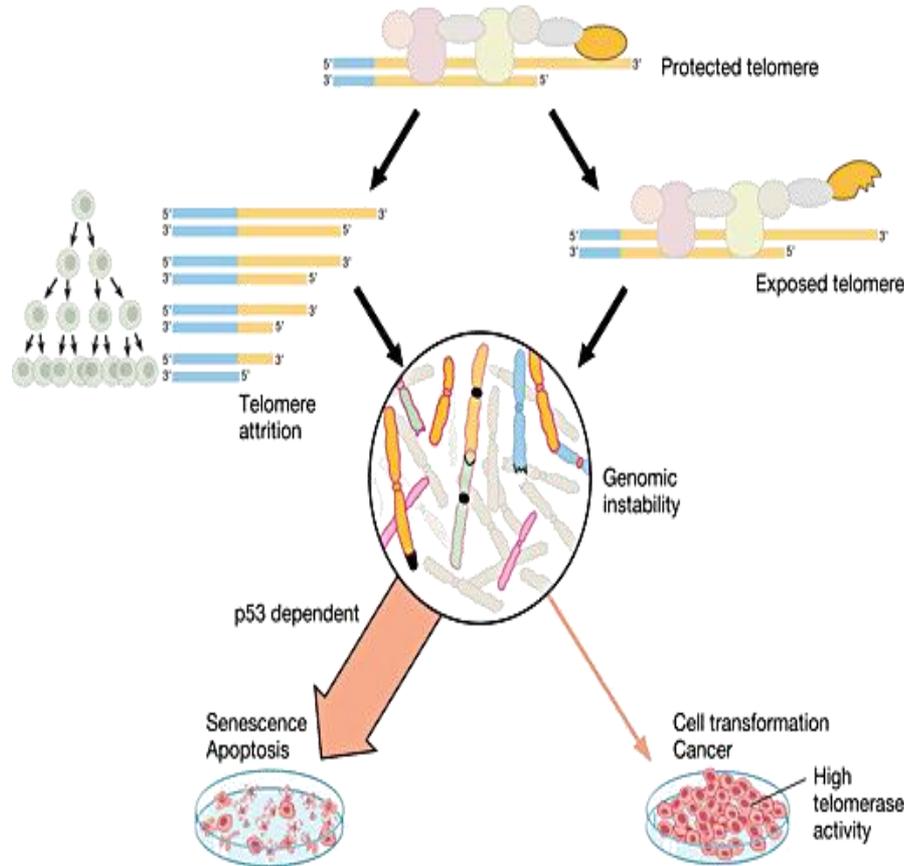
Vengono deregolati i meccanismi di controllo del ciclo cellulare in G₁/S e G₂/M, con anomalie a livello della duplicazione e della struttura dei cromosomi.

E6 interagisce con proteine appartenenti alla famiglia delle PDZ (MUPP-1, hDLG, hSCRIB)

Le proteine PDZ sono proteine coinvolte nella formazione e mantenimento della architettura cellulare, polarità e adesione, rendono possibile **la trasmissione del segnale** ed hanno una funzione di controllo sulla crescita.



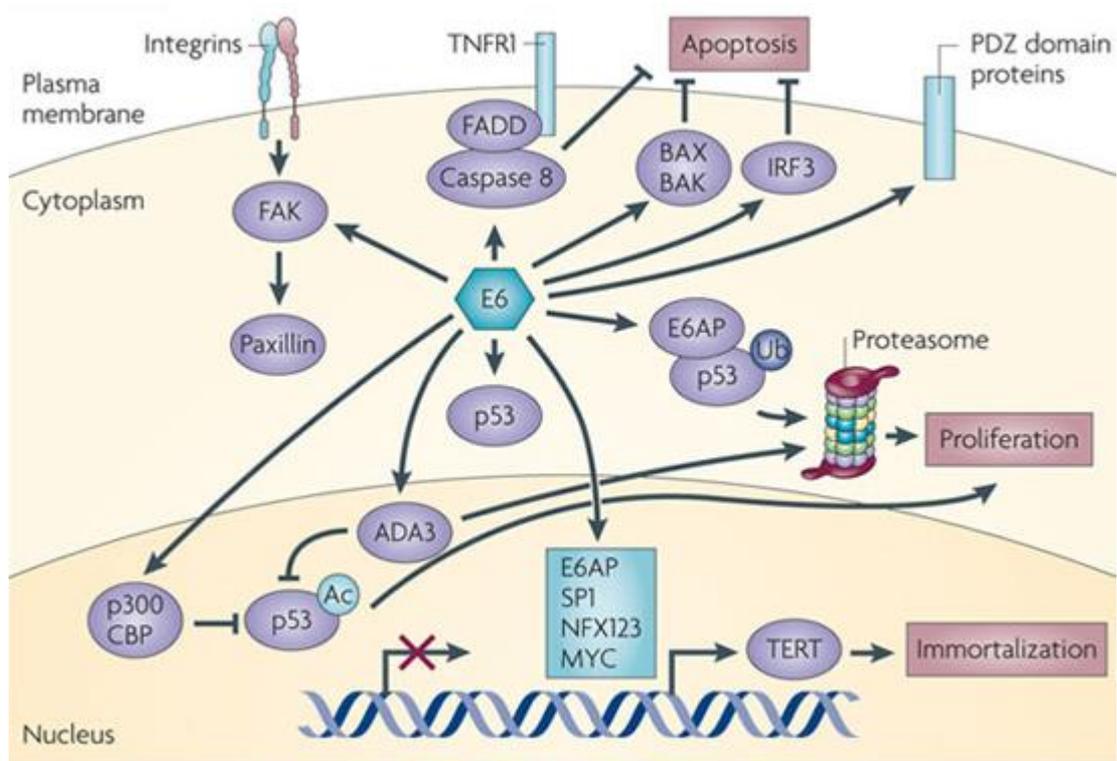
E6 ha la capacità di attivare l'espressione della subunità catalitica della telomerasi, hTERT



**E6 attiva
La trascrizione di
hTERT attraverso
l'azione
combinata di Myc**

Per determinare l'immortalizzazione delle cellule è più importante l'azione su hTERT rispetto a quella su p53

La proteina interagisce con numerose proteine cellulari e interferisce con la loro funzione.



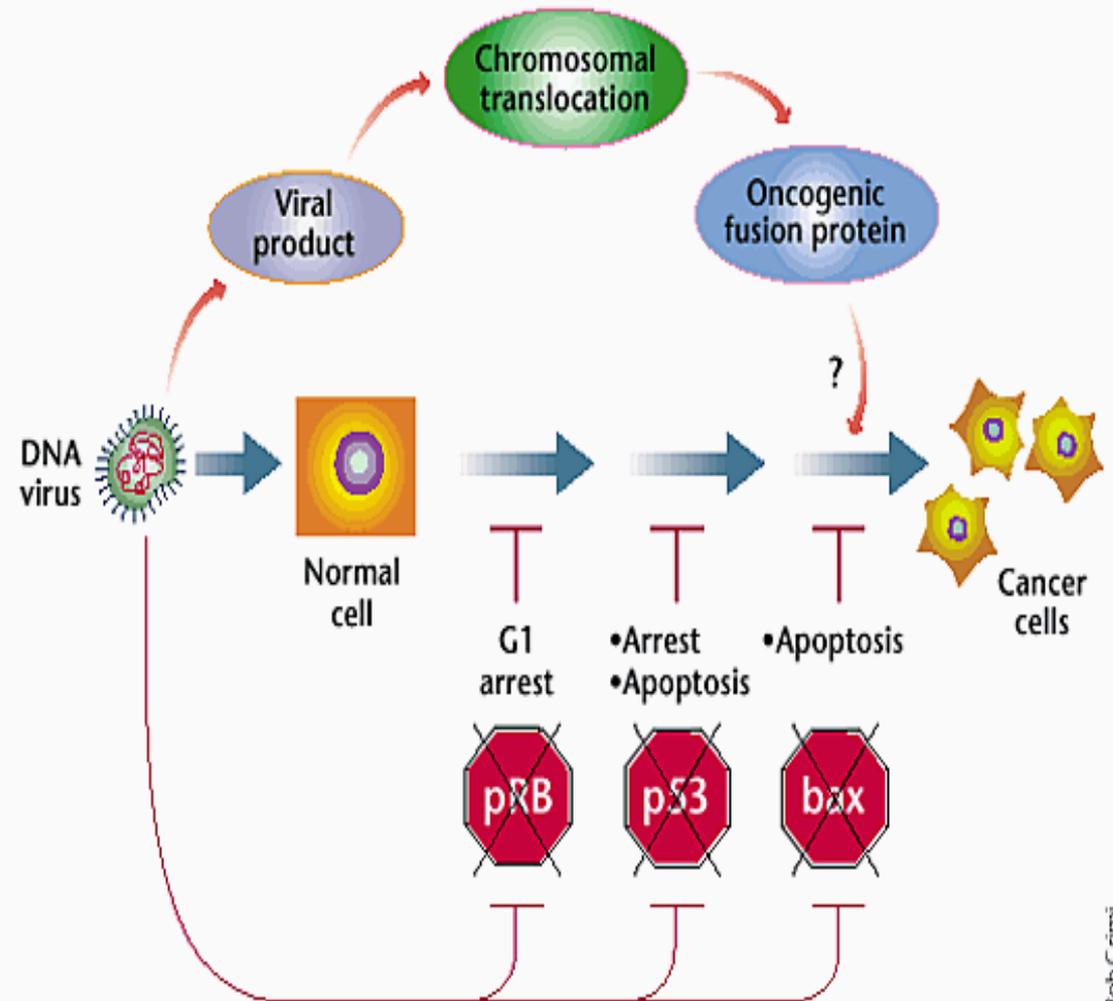
Queste proteine appartengono a quattro gruppi generali:

- fattori di trascrizione,
- proteine pro-apoptotiche,
- proteine coinvolte nella formazione e mantenimento della architettura cellulare, polarità e adesione,
- fattori di replicazione e riparo del DNA.

E6 è capace di sovvertire numerose funzioni cellulari

Un'efficiente immortalizzazione di cheratinociti umani richiede però l'azione concomitante di E6 e E7

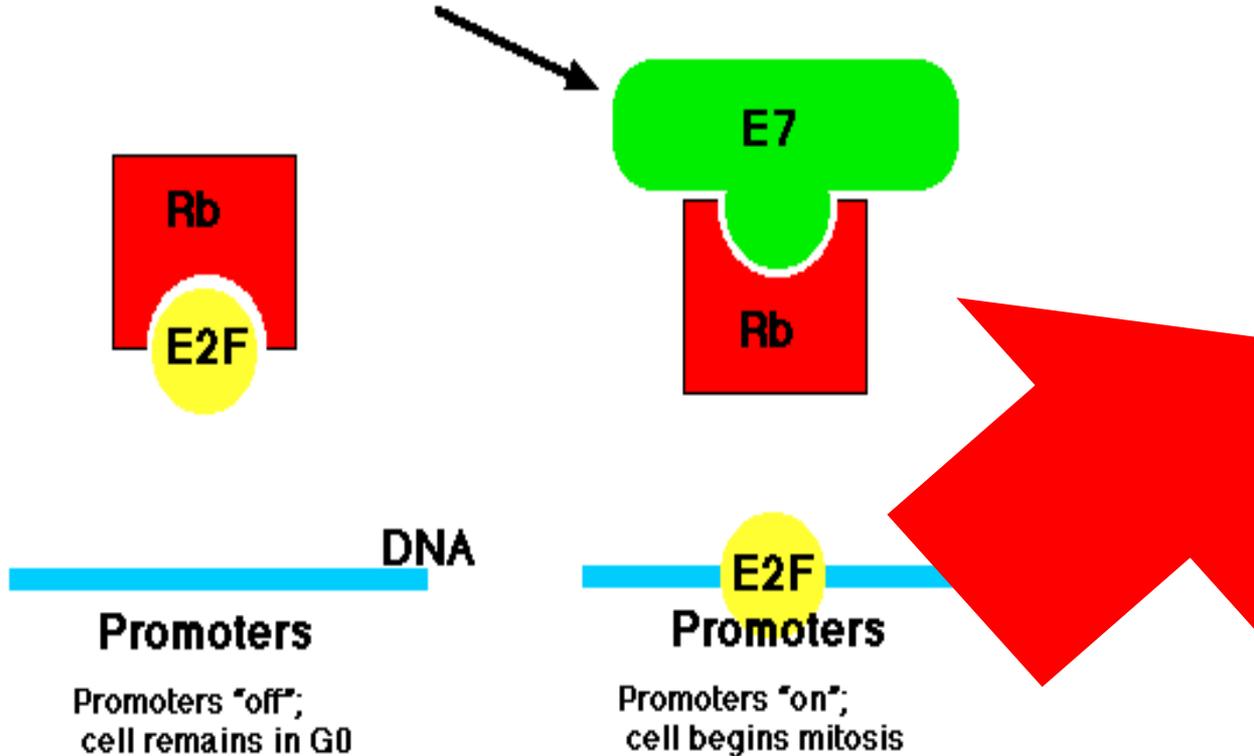
- E6 lega l'oncogene p53
- E7 lega l'oncogene pRb



Interazione Rb HPV-E7

E7 è importante per l'immortalizzazione delle cellule,

E7 - an oncogene product of one of the human papilloma viruses



Induce la cellula a replicarsi (alla fase M) perdendo il controllo sul numero delle copie.

E2F promotes DNA replication and cell division



DNA Replication

Cell Division

Rb binds to E2F and stops it from promoting DNA replication and cell division



DNA Replication

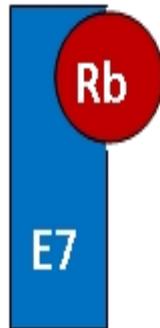
Cell Division

E7 binds to Rb and stops it from binding to E2F, allowing DNA replication and cell division to occur



DNA Replication

Cell Division



Azione di blocco del ciclo cellulare

Attivazione del ciclo cellulare

Figure 2: The role of E7 in cancer development

**E7 interagisce anche con le proteine istone deacetilasi (HDAC).
Le proteine HDAC agiscono per rimuovere i gruppi acetile dagli istoni
bloccando così la replicazione di sequenze regolatorie.**

Quando questi enzimi agiscono in modo "scorretto," possono impedire la trascrizione di geni fondamentali. Questa sembra essere una fase molto importante nel complesso processo di formazione di una massa in molte forme di cancro

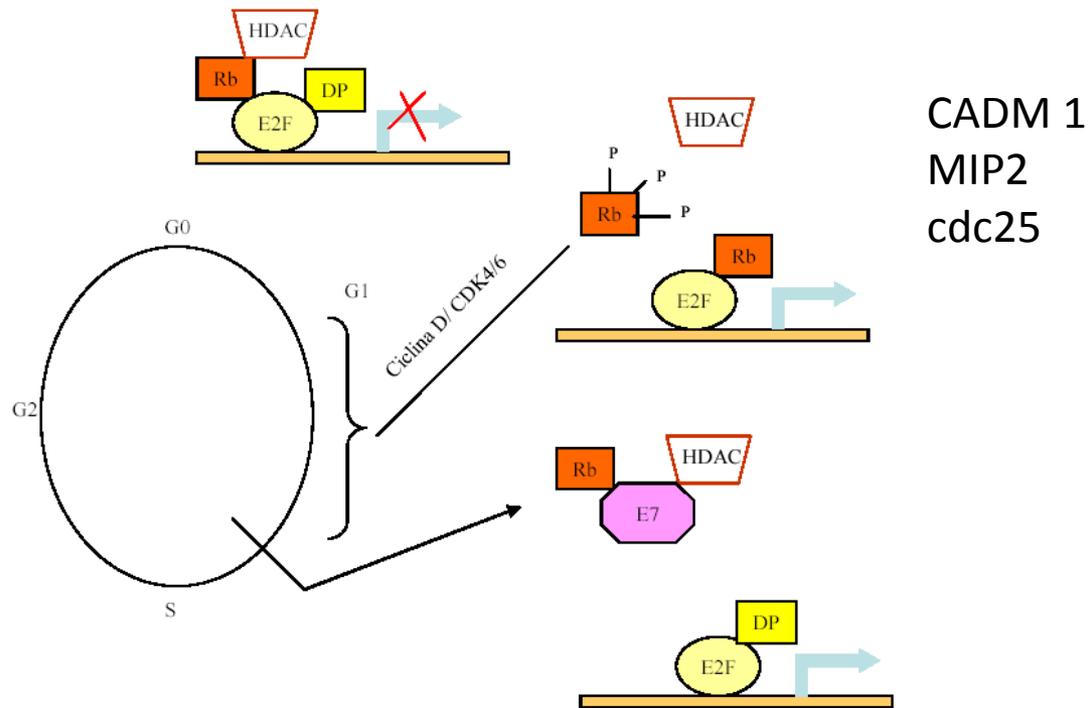
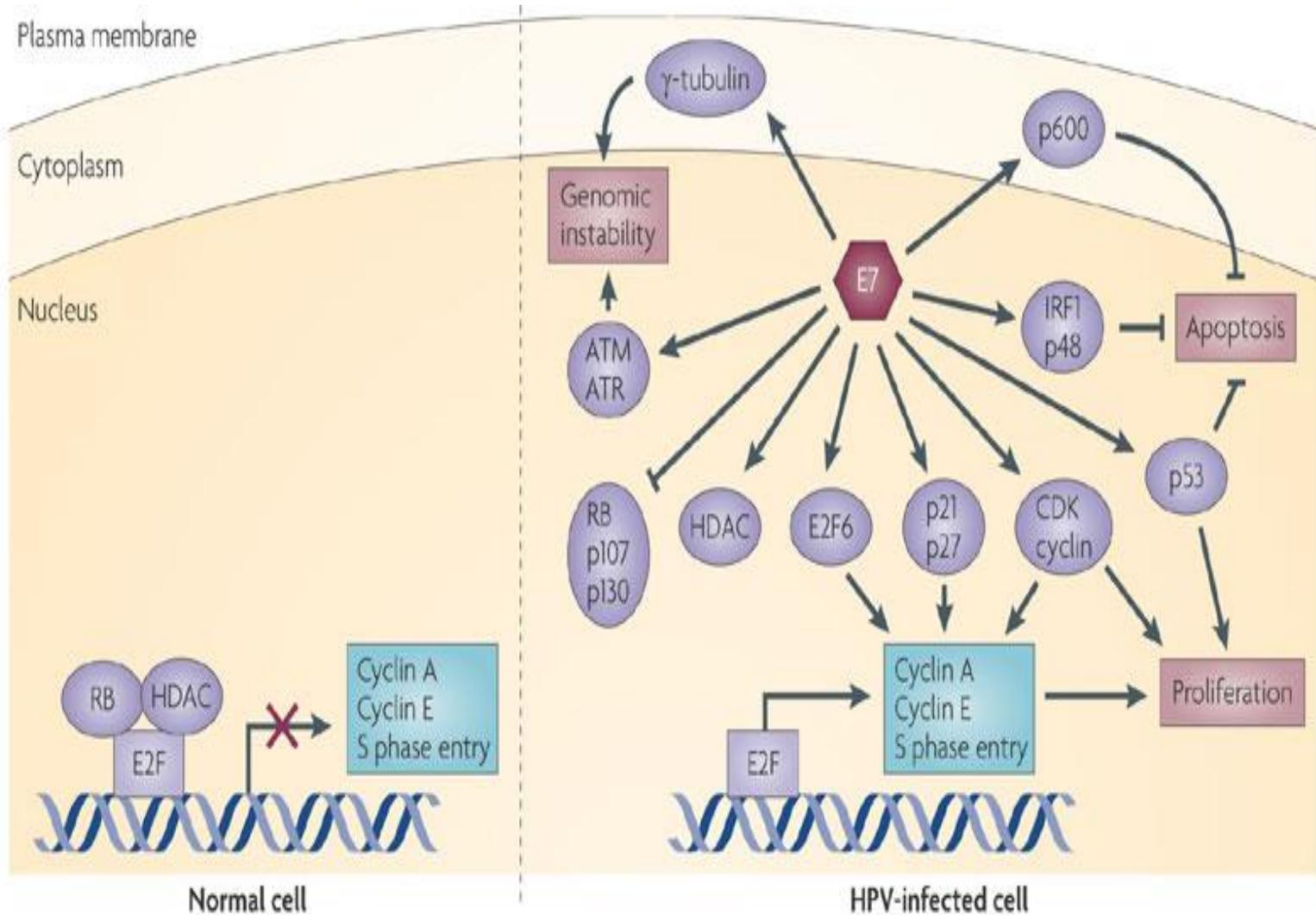
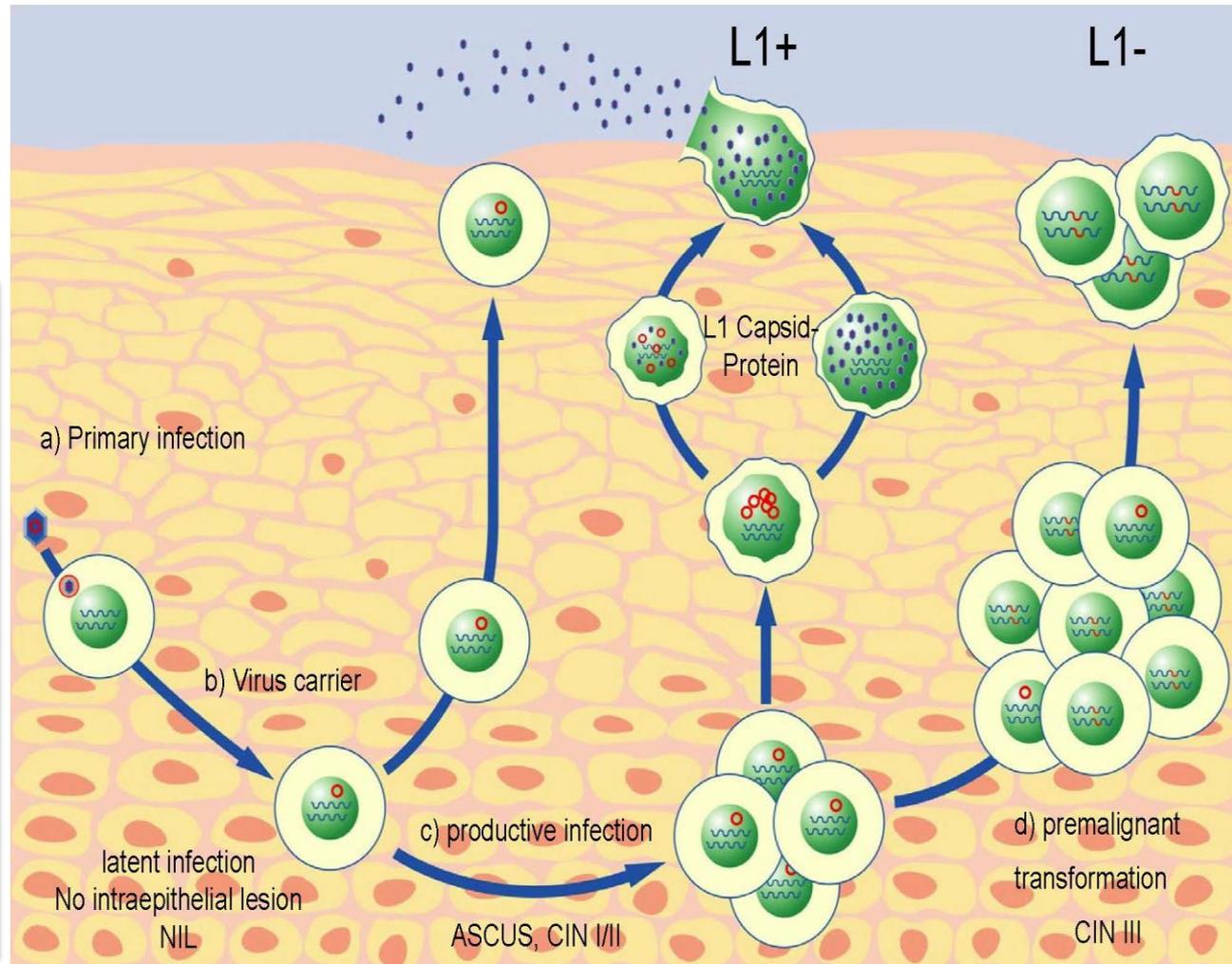


Figura 6: Meccanismo regolazione del ciclo cellulare mediato dalle proteine Rb, HDAC e E2F/DP1
(modificata da: Longworth, M. S., and L. A. Laimins. 2004. *J. Virol.* 78: 3533–3541).

Complessità d'azione di E7



Come possiamo determinare e la presenza del virus?

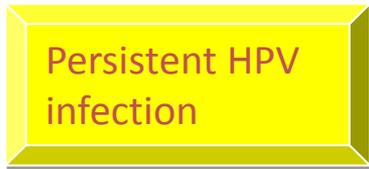
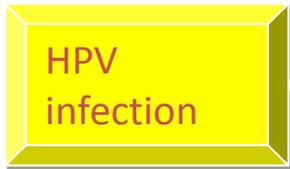


	Fase Latente	Fase produttiva	Fase integrata
Pap test	no	si	si
Istologia	no	si	si
Biologia molecolare	si	si	si
Sequenze L1 L2	si	si	no
Sequenze E6 E7	si	si	si
mRNA E6 E7	no	no	si
Immunocito/istochimica p16, mcm, hTER, Topa	no	-/+	si

70 – 90 %
guarigione spontanea

2,5%
evoluzione

Progressione
0.25%



16.000

3.200

80

8

100.000 donne

Incidenza attesa
8 per 100.000

0

1 anno

2 - 5 anni

4 - 10 anni

tempo