

## **نقش عفونت HPV در ایجاد و پیشرفت سرطان دهانه رحم: یک مقاله مروری**

**محمد امین امینی حاجی آبادی**

دانشجوی پزشکی عمومی دانشگاه علوم پزشکی یزد، یزد، ایران.

[mohammadamini1999@gmail.com](mailto:mohammadamini1999@gmail.com)

### **چکیده :**

سرطان دهانه رحم یکی از مهم ترین سرطان های زنان است که بخش قابل توجهی از موارد آن با واکسیناسیون HPV، غربالگری و درمان ضایعات پیش سرطانی قابل پیشگیری است. شواهد علمی نشان می دهد که عفونت پایدار با انواع پرخطر HPV، به ویژه HPV16 و HPV18، عامل اصلی ایجاد این سرطان است؛ با این حال، بیشتر عفونت های HPV گذرا هستند و توسط سیستم ایمنی کنترل می شوند. در صورت تداوم عفونت، انکوپروتئین های E6 و E7 با مختل کردن عملکرد پروتئین های سرکوبگر تومور pRb و p53، کنترل چرخه سلولی و پاسخ به آسیب DNA را مختل کرده و زمینه را برای ناپایداری ژنتیکی و ایجاد ضایعات پیش سرطانی فراهم می کنند. با این حال، پیشرفت بیماری به عواملی مانند نوع ژنوتیپ HPV، وضعیت ایمنی، HIV، مصرف دخانیات و برخی عوامل میزبان و محیطی نیز وابسته است. از نظر بالینی، شناخت ارتباط میان HPV پایدار و سرطان دهانه رحم اهمیت زیادی دارد، زیرا فاصله زمانی میان عفونت، ایجاد ضایعات پیش سرطانی و سرطان مهاجم، فرصت مناسبی برای تشخیص زودهنگام و مداخله درمانی ایجاد می کند. استفاده از آزمایش HPV، سیتولوژی و روش های تکمیلی در کنار واکسیناسیون می تواند نقش مهمی در کاهش بروز و مرگ و میر این بیماری داشته باشد. در مجموع، پیشگیری از عفونت HPV، شناسایی عفونت های پرخطر و درمان به موقع ضایعات پیش سرطانی سه محور اصلی در کنترل سرطان دهانه رحم و حرکت به سوی حذف این بیماری هستند.

**واژگان کلیدی:** ویروس پاپیلومای انسانی (HPV)، سرطان دهانه رحم، عفونت پایدار، HPV پرخطر، سرطان زایی.

### **مقدمه:**

سرطان دهانه رحم یکی از مهم ترین سرطان های دستگاه تناسلی زنان و همچنان یک چالش مهم سلامت عمومی در جهان است. با وجود قابلیت بالای پیشگیری، این بیماری به ویژه در کشورهای کم درآمد و با درآمد متوسط همچنان با میزان قابل توجهی از ابتلا و مرگ و میر همراه است. روند تدریجی و چند مرحله ای ایجاد سرطان دهانه رحم، فرصت مناسبی برای تشخیص و درمان ضایعات پیش سرطانی پیش از پیشرفت به سرطان مهاجم فراهم می کند. مطالعات گسترده نشان داده اند که عفونت پایدار با انواع پرخطر HPV، به ویژه ژنوتیپ های سرطان زا، عامل اصلی و ضروری در ایجاد سرطان دهانه رحم است و DNA این ویروس در تقریباً تمامی موارد بیماری شناسایی می شود (Organization, 2012, 2026). همچنین، شواهد به دست آمده از بررسی های انجام شده در جمعیت های مختلف نشان می دهد که ارتباط میان عفونت HPV و سرطان دهانه رحم از نظر قدرت و تکرار پذیری، یکی از قوی ترین ارتباطات شناخته شده میان یک عامل عفونی و سرطان در انسان محسوب می شود (Schiffman et al., 2007).

HPV یک ویروس کوچک دارای DNA دورشته ای است که عمدتاً سلول های اپی تلیالی پوست و مخاط را آلوده می کند و مهم ترین راه انتقال آن تماس مستقیم، به ویژه تماس جنسی است. ژنوتیپ های مختلف HPV از نظر تمایل بافتی و توانایی سرطان زایی تفاوت دارند و معمولاً به دو گروه کم خطر و پرخطر تقسیم می شوند. ژنوتیپ های کم خطر مانند HPV6 و HPV11 بیشتر موجب ضایعات خوش خیم و زگیل تناسلی می شوند، در حالی که انواع پرخطر مانند HPV16، HPV18، HPV31، HPV33، HPV35، HPV45، HPV51، HPV52، HPV56، HPV58 و HPV59 با ایجاد ضایعات پیش سرطانی و سرطان های مرتبط با HPV ارتباط دارند (Adebamowo et al., 2025). در میان این گروه، HPV16 و HPV18 از مهم ترین ژنوتیپ های

سرطان‌زا هستند و HPV16 در بسیاری از مطالعات به عنوان شایع‌ترین نوع HPV در سرطان مهاجم دهانه رحم معرفی شده است (Saha et al., 2025). بنابراین، اگرچه عفونت HPV در میان زنان بسیار شایع است، شناسایی ویروس به تنهایی به معنای وجود سرطان نیست؛ بلکه آنچه اهمیت بیشتری دارد، باقی ماندن طولانی مدت یک ژنوتیپ پرخطر و ایجاد تدریجی تغییرات سلولی و مولکولی در بافت آلوده است. از نظر روند طبیعی عفونت، بیشتر موارد HPV ماهیتی گذرا دارند و در افراد دارای سیستم ایمنی سالم، بدون ایجاد عوارض بالینی جدی، در طول زمان توسط پاسخ ایمنی بدن کنترل و حذف می‌شوند. با این حال، در برخی افراد ویروس می‌تواند از مکانیسم‌های دفاعی میزبان عبور کرده و برای مدت طولانی در اپی‌تلیوم دهانه رحم باقی بماند. تداوم عفونت با انواع پرخطر HPV یکی از نقاط کلیدی در مسیر ایجاد سرطان دهانه رحم محسوب می‌شود، زیرا احتمال شکل‌گیری ضایعات داخل‌اپی‌تلیالی سنگفرشی و پیشرفت آن‌ها به مراحل شدیدتر نئوپلازی در صورت ماندگاری عفونت افزایش پیدا می‌کند (Motoyama et al., 2004). بررسی تاریخ طبیعی عفونت HPV نشان داده است که تنها بخش محدودی از عفونت‌های پایدار، در صورت وجود عوامل مستعدکننده ویروسی، میزبان یا محیطی، ممکن است در نهایت به سمت سرطان پیش بروند. بنابراین، نمی‌توان سرطان دهانه رحم را نتیجه مستقیم و فوری عفونت HPV دانست؛ بلکه ایجاد آن حاصل فرایندی تدریجی است که در طی آن ماندگاری ویروس، تغییر در نحوه بیان ژن‌های ویروسی، اختلال در کنترل چرخه سلولی، انباشته شدن آسیب‌های ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی و تغییرات ایجادشده در ارتباط میان سلول‌های اپی‌تلیال و محیط اطراف آن، به تدریج زمینه تحول بدخیم را فراهم می‌کنند (Bruni et al., 2010). در سطح مولکولی، بخش مهمی از توانایی HPV پرخطر برای ایجاد سرطان به عملکرد دو انکوپروتئین اصلی آن، یعنی E6 و E7، مربوط می‌شود. این پروتئین‌ها با اثرگذاری بر مسیرهای مهم تنظیم تکثیر، تمایز سلولی، پاسخ به آسیب DNA و مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول، شرایطی ایجاد می‌کنند که در آن سلول‌های آلوده می‌توانند به تکثیر خود ادامه دهند و به مرور زمان ناهنجاری‌های ژنتیکی بیشتری پیدا کنند (Lycke et al., 2025). پروتئین E6 در انواع پرخطر HPV می‌تواند از طریق برقراری ارتباط با پروتئین E6-associated protein یا E6AP، فرایند تخریب پروتئین سرکوبگر تومور p53 را افزایش دهد. کاهش فعالیت p53 باعث می‌شود سلول توانایی کمتری برای متوقف کردن چرخه سلولی در پاسخ به آسیب DNA داشته باشد و فرایند آپوپتوز نیز کاهش یابد. در نتیجه، سلول‌هایی که دارای آسیب ژنتیکی هستند، فرصت بیشتری برای ادامه تکثیر پیدا می‌کنند. در مقابل، E7 عمدتاً با اثرگذاری بر پروتئین رتینوبلاستوما (retinoblastoma protein; pRb) و مختل کردن کمپلکس pRb-E2F، کنترل طبیعی چرخه سلولی را برهم می‌زند. در پی این اختلال، فاکتورهای رونویسی E2F آزاد شده و مسیرهای مربوط به سنتز DNA فعال می‌شوند؛ در نتیجه، سلول آلوده به سمت تکثیر کنترل‌نشده سوق پیدا می‌کند (Bruni et al., 2010). همکاری عملکردی E6 و E7 و تأثیر هم‌زمان آن‌ها بر مسیرهای p53 و pRb یکی از پایه‌های مهم مولکولی در تبدیل عفونت پایدار HPV به نئوپلازی دهانه رحم است. با این حال، فعالیت این دو انکوپروتئین به تنهایی برای ایجاد سرطان کافی نیست و تجمع تدریجی تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی در سلول میزبان نیز در مراحل پیشرفته سرطان‌زایی نقش تعیین‌کننده دارد (Lycke et al., 2025). مطالعات جدیدتر نشان داده‌اند که نقش HPV در سرطان‌زایی بسیار گسترده‌تر از غیرفعال کردن مستقیم p53 و pRb است. انکوپروتئین‌های ویروس می‌توانند بر مجموعه‌ای از فرایندهای سلولی، از جمله تنظیم چرخه سلولی، ترمیم DNA، پاسخ‌های ایمنی، متابولیسم سلول، فعالیت تلومراز، مسیرهای پیام‌رسانی و ارتباط سلول با ریزمحیط بافتی تأثیر بگذارند (Schiffman et al., 2016). علاوه بر این، تغییر در مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی و تنظیم بیان ژن، اختلال در نقاط واری می‌توز و افزایش ناپایداری ژنومی می‌تواند به تدریج شرایطی ایجاد کند که در آن کلون‌های سلولی دارای توان تکثیر و تهاجم بیشتر انتخاب و غالب شوند (Bruni et al., 2010). بنابراین، گذار از عفونت HPV به ضایعه پیش‌سرطانی و سپس سرطان مهاجم را باید یک فرایند تکاملی و چندعاملی دانست که در آن ویژگی‌های ویروس در کنار عوامل سلولی، ایمنی و محیطی عمل می‌کنند. با وجود نقش ضروری HPV در ایجاد سرطان دهانه رحم، تمام افرادی که به انواع پرخطر این ویروس مبتلا می‌شوند، احتمال یکسانی برای ابتلا به سرطان ندارند. عملکرد سیستم ایمنی میزبان یکی از عوامل مهم تعیین‌کننده سرنوشت عفونت است و وجود نقص

ایمنی می تواند احتمال ماندگاری ویروس و پیشرفت ضایعات را افزایش دهد. عواملی مانند عفونت HIV، مصرف دخانیات، برخی عوامل هورمونی و رفتاری و همچنین ویژگی های ژنتیکی فرد نیز ممکن است در کنار عفونت HPV احتمال پیشرفت نئوپلاستیک را افزایش دهند (Kirnbauer et al., 1992). از سوی دیگر، ژنوتیپ های مختلف HPV نیز از نظر ویژگی های زیستی و توانایی فرار از پاسخ ایمنی و ایجاد تغییرات نئوپلاستیک یکسان نیستند. این تفاوت ها نشان می دهد که بررسی سرطان دهانه رحم نیازمند نگاهی چندعاملی است؛ به این معنا که اگرچه HPV عامل ضروری بیماری محسوب می شود، تبدیل یک عفونت پایدار به سرطان تحت تأثیر مجموعه ای از عوامل ویروسی، سلولی، ایمنی و محیطی قرار دارد (Doorbar, 2005). شناخت روند ایجاد سرطان دهانه رحم برای پیشگیری اهمیت زیادی دارد، زیرا تشخیص و درمان به موقع ضایعات پیش سرطانی می تواند از پیشرفت بیماری جلوگیری کند. درک ارتباط میان عفونت پایدار HPV و تغییرات سلولی، زمینه توسعه غربالگری مبتنی بر HPV و واکسیناسیون پیشگیرانه را فراهم کرده است. واکسیناسیون از عفونت با ژنوتیپ های مهم سرطانزا پیشگیری می کند و غربالگری نیز امکان شناسایی ضایعات پیش سرطانی را پیش از تبدیل شدن به سرطان مهاجم فراهم می سازد. بنابراین، واکسیناسیون، غربالگری منظم و درمان مناسب ضایعات پیش سرطانی از مهم ترین راهکارهای کنترل و کاهش سرطان دهانه رحم محسوب می شوند (Health et al., 2006; Joshi et al., 2023). در مجموع، تداوم عفونت با HPV های پرخطر، به ویژه HPV16 و HPV18، یکی از عوامل اصلی در ایجاد سرطان دهانه رحم است. با این حال، پیشرفت بیماری حاصل تعامل عوامل مختلفی از جمله ویژگی های ویروس، عملکرد سلول میزبان، وضعیت ایمنی و عوامل محیطی است. بنابراین، شناخت مکانیسم های ماندگاری عفونت، عملکرد انکو پروتئین های E6 و E7 و عوامل مؤثر بر پیشرفت ضایعات پیش سرطانی، برای درک بهتر روند سرطان زایی اهمیت دارد. این مقاله نیز با تمرکز بر تداوم عفونت، ژنوتیپ های پرخطر HPV و تعامل ویروس با سلول میزبان، شواهد موجود درباره نقش HPV در ایجاد و پیشرفت سرطان دهانه رحم را بررسی می کند (Humans & Organization, 2007).

#### ۱. ویروس پاپیلومای انسانی (HPV)

ویروس پاپیلومای انسانی (Human Papillomavirus; HPV) گروهی از ویروس های کوچک، فاقد پوشش و دارای DNA حلقوی دورشته ای است که بیشتر سلول های اپی تلیالی پوست و بافت های مخاطی را درگیر می کنند. ژنوم این ویروس حدود ۸ کیلو باز است و از سه بخش اصلی شامل: ناحیه اولیه (E)، ناحیه دیپرس (L) و ناحیه تنظیمی طولانی (LCR) تشکیل شده است (Doorbar et al., 2015; Doorbar et al., 2012). در بخش اولیه ژنوم، ژن های E1، E2، E4، E5، E6 و E7 قرار دارند. E1 و E2 بیشتر در همانندسازی DNA و تنظیم فعالیت ژنوم ویروس نقش دارند، در حالی که E6 و E7 در ژنوتیپ های پرخطر از مهم ترین عوامل مرتبط با سرطان زایی به شمار می روند. بخش دیپرس نیز شامل ژن های L1 و L2 است که پروتئین های تشکیل دهنده کپسید را رمزگذاری می کنند. در این میان، پروتئین L1 اهمیت ویژه ای دارد، زیرا توانایی تشکیل ذرات شبه ویروسی (VLPs) را دارد و از همین ویژگی در ساخت واکسن های پیشگیرانه HPV استفاده شده است (Schiffman et al., 2016).

#### ۱-۲. چرخه حیات و انتقال HPV

مهم ترین مسیر انتقال HPV، تماس مستقیم پوست و مخاط، به خصوص تماس جنسی است. ویروس پس از دسترسی به سلول های پایه اپی تلیوم وارد این سلول ها شده و DNA خود را به هسته منتقل می کند. ادامه چرخه عفونت نیز وابستگی زیادی به روند تمایز طبیعی سلول های اپی تلیالی دارد (Organization, 2014). در بیشتر موارد، عفونت HPV موقتی است و سیستم ایمنی می تواند آن را بدون ایجاد پیامدهای جدی کنترل کند. با این حال، در برخی افراد، عفونت ناشی از ژنوتیپ های پرخطر ممکن است برای مدت طولانی باقی بماند. تداوم عفونت با HPV پرخطر مهم ترین عامل ویروسی در مسیر ایجاد ضایعات پیش سرطانی و سرطان دهانه رحم محسوب می شود (Lycke et al., 2025).

#### ۱-۳. انواع HPV از نظر خطر سرطان زایی

از نظر بالینی، ژنوتیپ های HPV را می توان بر اساس میزان خطر سرطان زایی در دو گروه کلی قرار داد: انواع کم خطر بیشتر با ضایعات خوش خیم، به ویژه زگیل های تناسلی، ارتباط دارند. HPV6 و HPV11 از شناخته شده ترین ژنوتیپ های این گروه هستند. انواع پرخطر یا سرطان زا با ایجاد ضایعات پیش سرطانی و سرطان های مرتبط با HPV ارتباط دارند. در این گروه، HPV16 و HPV18 اهمیت بیشتری دارند، هرچند ژنوتیپ هایی مانند HPV31، HPV33، HPV45، HPV52، HPV58 نیز می توانند در ایجاد سرطان دهانه رحم نقش داشته باشند (Wei et al., 2024). نتایج یک مطالعه جهانی IARC در سال ۲۰۲۴ نشان داد که ژنوتیپ های مختلف HPV سهم یکسانی در ایجاد سرطان مهاجم دهانه رحم ندارند. در این مطالعه، HPV16 با سهم منتسب ۶۱.۷ درصد بیشترین سهم را داشت و HPV18 با ۱۵.۳ درصد در رتبه بعدی قرار این اختلاف نشان می دهد که ژنوتیپ های HPV از نظر توانایی ایجاد سرطان رفتار یکسانی ندارند (Wei et al., 2024).

#### ۴-۱. تفاوت HPV کم خطر و پرخطر

تفاوت میان HPV های کم خطر و پرخطر تنها به نوع ژنوتیپ مربوط نمی شود، بلکه به نحوه اثرگذاری آن ها بر سازوکارهای سلولی نیز ارتباط دارد. در انواع پرخطر، پروتئین های E6 و E7 توانایی بیشتری برای تغییر مسیرهای تنظیم رشد و چرخه سلولی و مختل کردن عملکرد پروتئین های سرکوبگر تومور دارند. تداوم این فعالیت ها می تواند موجب افزایش تکثیر سلولی، کاهش پاسخ مناسب به آسیب DNA و در نهایت افزایش ناپایداری ژنتیکی شود. در مقابل، E6 و E7 در انواع کم خطر معمولاً اثرات بسیار ضعیف تری بر مسیرهای اصلی کنترل رشد سلولی دارند. به همین دلیل، عفونت با ژنوتیپ هایی مانند HPV6 و HPV11 بیشتر به ایجاد ضایعات خوش خیم منجر می شود و معمولاً با سرطان ارتباط ندارد (Moody & Laimins, 2010).

#### ۵-۱. ادغام DNA ویروس

در بخشی از عفونت های پایدار ناشی از HPV پرخطر، DNA ویروس ممکن است در ژنوم سلول میزبان ادغام شود. این اتفاق اغلب با اختلال در ژن E2 همراه است. از آنجا که E2 در تنظیم بیان E6 و E7 نقش دارد، اختلال در عملکرد آن می تواند افزایش بیان این دو آنکو پروتئین را به دنبال داشته باشد (Münger & Howley, 2002). با وجود اهمیت این فرایند، ادغام DNA ویروس را نمی توان مرحله ای ضروری در تمام سرطان های مرتبط با HPV دانست. در برخی سرطان ها، ژنوم HPV می تواند عمده تاً یا حتی به طور کامل به شکل اپی زومال باقی بماند. بنابراین، ادغام ژنوم ویروس یکی از رویدادهای مهم در برخی مسیرهای سرطان زایی است، اما در همه موارد یک مرحله اجباری محسوب نمی شود (Vollmers & Tattersall, 2013).

#### ۶-۱. اهمیت HPV16 و HPV18

در میان ژنوتیپ های پرخطر HPV، HPV16 و HPV18 اهمیت خاصی دارند. شیوع بالا، توانایی ایجاد عفونت پایدار و فعالیت مؤثر آنکو پروتئین های E6 و E7 از جمله عواملی هستند که ارتباط این دو ژنوتیپ را با سرطان دهانه رحم پررنگ تر می کنند (Crosbie et al., 2013). به همین دلیل، شناسایی HPV16 و HPV18 در برنامه های غربالگری اهمیت بالینی زیادی دارد. از سوی دیگر، پیشگیری از عفونت با این ژنوتیپ ها یکی از اهداف مهم واکسن های پیشگیرانه HPV است (De Sanjosé et al., 2013).

(al., 2018). در مجموع، HPV ویروسی شایع است و شناسایی آن به تنهایی به معنای وجود سرطان نیست. در بیشتر افراد، عفونت توسط سیستم ایمنی کنترل شده و بدون ایجاد بیماری جدی برطرف می شود. با این حال، اگر عفونت با یک ژنوتیپ پرخطر برای مدت طولانی باقی بماند، احتمال ایجاد تغییرات سلولی و پیشرفت تدریجی ضایعات پیش سرطانی افزایش می یابد. در این میان، HPV16 و HPV18 از مهم ترین ژنوتیپ های مرتبط با سرطان دهانه رحم هستند و فعالیت مداوم E6 و E7 در ایجاد اختلال در تنظیم چرخه سلولی و عملکرد پروتئین های سرکوبگر تومور نقش مهمی دارد (Schiffman et al., 2007). بنابراین، در ارتباط میان HPV و سرطان دهانه رحم، تداوم عفونت با انواع پرخطر اهمیت بسیار بیشتری از صرف مواجهه با ویروس دارد. این موضوع اهمیت تشخیص و پیگیری عفونت های پرخطر، انجام غربالگری مناسب و استفاده از راهکارهای پیشگیرانه مانند واکسیناسیون HPV را برجسته می کند (Zur Hausen, 2002).

## 2. ارتباط عفونت HPV با سرطان دهانه رحم

سرطان دهانه رحم یکی از مهم ترین سرطان های مرتبط با عوامل عفونی به شمار می رود و شواهد حاصل از مطالعات مختلف نشان داده اند که عفونت پایدار با انواع پرخطر ویروس پاپیلومای انسانی (Human Papillomavirus; HPV) در ایجاد تقریباً تمامی موارد این سرطان نقش اساسی دارد. با این حال، باید توجه داشت که شناسایی HPV به تنهایی به معنای ابتلا به سرطان نیست. بیشتر عفونت های HPV ماهیتی گذرا دارند و در بسیاری از افراد، سیستم ایمنی می تواند ویروس را کنترل و حذف کند. در مقابل، زمانی که عفونت با یک ژنوتیپ پرخطر برای مدت طولانی باقی بماند، احتمال ایجاد تغییرات پیش سرطانی و در ادامه سرطان مهاجم افزایش می یابد (Schiffman et al., 2016).

## 2-1. شواهد اپیدمیولوژیک ارتباط HPV و سرطان دهانه رحم

رابطه میان عفونت HPV و سرطان دهانه رحم یکی از قوی ترین ارتباطات علت شناختی شناخته شده میان یک عامل عفونی و سرطان انسانی است. مطالعات اپیدمیولوژیک در جمعیت های مختلف نشان داده اند که DNA انواع پرخطر HPV در تقریباً تمامی موارد سرطان دهانه رحم وجود دارد و این ارتباط در مناطق جغرافیایی و جمعیت های گوناگون نیز تکرار شده است (De Sanjosé et al., 2011; Papillomaviruses, 2018). البته ژنوتیپ های مختلف HPV از نظر توانایی ایجاد سرطان عملکرد یکسانی ندارند. در میان انواع پرخطر، HPV16 و HPV18 بیشترین ارتباط را با سرطان دهانه رحم دارند. علاوه بر این دو نوع، ژنوتیپ هایی مانند HPV31، HPV33، HPV45، HPV52 و HPV58 نیز در بخش قابل توجهی از موارد سرطان نقش دارند (Wei et al., 2024). در یک تحلیل جهانی که در سال ۲۰۲۴ منتشر شد و بیش از ۱۱۰ هزار مورد سرطان مهاجم دهانه رحم را دربر گرفت، ۱۷ ژنوتیپ HPV به عنوان عوامل علی سرطان دهانه رحم شناسایی شدند. در این مطالعه، HPV16 بالاترین سهم منتسب به سرطان را داشت و HPV18 در رتبه بعدی قرار گرفت. این نتایج نشان می دهد که خطر سرطان زایی در میان ژنوتیپ های مختلف HPV یکسان نیست و نوع ویروس می تواند در تعیین احتمال پیشرفت بیماری اهمیت داشته باشد (Moody & Laimins, 2010).

## ۲-۳. عفونت HPV: شرط لازم اما نه کافی برای ایجاد سرطان

اگرچه وجود عفونت HPV پرخطر برای شکل گیری سرطان دهانه رحم ضروری است، اما تنها درصد کوچکی از افراد مبتلا به این ویروس در نهایت دچار سرطان می شوند. بنابراین، نمی توان رابطه میان HPV و سرطان را صرفاً به حضور ویروس نسبت داد؛ بلکه ویژگی های ویروس، وضعیت ایمنی فرد و عوامل محیطی و سلولی نیز در تعیین سرنوشت عفونت مؤثر هستند (Schiffman et al., 2016). پس از عفونت اولیه، سیستم ایمنی در بسیاری از افراد قادر است تکثیر ویروس را مهار کرده و در نهایت عفونت را از بین ببرد. با این حال، در برخی افراد HPV می تواند از پاسخ ایمنی فرار کند و برای مدت طولانی در سلول های اپی تلیالی باقی بماند. این وضعیت که به عنوان عفونت پایدار شناخته می شود، یکی از مهم ترین مراحل در مسیر ایجاد ضایعات پیش سرطانی است (De Sanjosé et al., 2018). بنابراین، روند بیماری را بهتر است یک مسیر تدریجی و چند مرحله ای در نظر گرفت:

عفونت با HPV پرخطر ← عدم پاک سازی ویروس ← تداوم عفونت ← ایجاد تغییرات سلولی و مولکولی ← تشکیل ضایعات پیش سرطانی ← ضایعات درجه بالا ← سرطان مهاجم دهانه رحم

این الگوی مرحله ای، مبنای مهمی برای درک تاریخ طبیعی سرطان دهانه رحم محسوب می شود و توضیح می دهد که چرا شناسایی و درمان ضایعات پیش سرطانی می تواند از بروز سرطان مهاجم جلوگیری کند (De Sanjosé et al., 2018).

## ۲-۴. نقش عفونت پایدار HPV پرخطر

تداوم عفونت با یک ژنوتیپ پرخطر HPV را می توان مهم ترین عامل ویروسی در افزایش خطر پیشرفت ضایعات دهانه رحم دانست. در عفونت های گذرا، سیستم ایمنی معمولاً طی یک دوره زمانی نسبتاً کوتاه تکثیر ویروس را مهار می کند. در مقابل، باقی ماندن طولانی مدت ویروس می تواند زمینه را برای تغییر تدریجی عملکرد سلول های آلوده فراهم کند (Münger et al., 2004). این موضوع در مورد ژنوتیپ هایی مانند HPV16 و HPV18 اهمیت بیشتری دارد. هرچه عفونت پایدارتر باشد، احتمال ایجاد ضایعات داخل اپی تلیالی درجه بالا نیز افزایش پیدا می کند. با وجود این، حتی تداوم عفونت نیز به تنهایی به معنای آن نیست که فرد حتماً به سرطان مبتلا خواهد شد؛ زیرا بخشی از عفونت های پایدار نیز ممکن است در نهایت توسط سیستم ایمنی کنترل شوند. از این منظر، تداوم HPV را می توان یک نقطه عطف در تاریخ طبیعی بیماری دانست که در آن تعامل میان ویژگی های ویروس، وضعیت ایمنی میزبان و عوامل سلولی تعیین می کند که عفونت به سمت پرفت یا پیشرفت حرکت کند (Organization, 2021).

## ۲-۴. نقش ژنوتیپ HPV در خطر سرطان زایی

نوع ژنوتیپ HPV یکی از عوامل مهم در تعیین احتمال پیشرفت عفونت به سمت سرطان دهانه رحم است HPV16 و HPV18 در میان انواع پرخطر جایگاه ویژه ای دارند، اما ژنوتیپ های دیگری نیز می توانند در ایجاد سرطان نقش داشته باشند (Organization, 2020).

HPV16 شایع ترین ژنوتیپ مرتبط با سرطان دهانه رحم محسوب می شود و از قدرت سرطان زایی بالایی برخوردار است HPV18. نیز سهم قابل توجهی در موارد سرطان دهانه رحم دارد. در کنار این دو، ژنوتیپ هایی مانند HPV31، HPV33، HPV45، HPV52 و HPV58 نیز از انواع مهم پرخطر به شمار می روند (Aggarwal et al., 2016). در مقابل، HPV6 و HPV11 عمدتاً در گروه ژنوتیپ های کم خطر قرار می گیرند و بیشتر با زگیل تناسلی و سایر ضایعات خوش خیم ارتباط دارند. بنابراین، نتیجه مثبت آزمایش HPV باید با در نظر گرفتن نوع ژنوتیپ و میزان خطر سرطان زایی آن تفسیر شود (Ryser et al., 2026).

## ۵-۲. سیر طبیعی عفونت HPV تا سرطان دهانه رحم

ایجاد سرطان دهانه رحم معمولاً یک فرایند تدریجی است و در بسیاری از موارد، فاصله زمانی قابل توجهی میان عفونت اولیه HPV و شکل گیری سرطان مهاجم وجود دارد. در این مسیر، عفونت اولیه ممکن است ابتدا پایدار شود و سپس با ایجاد تغییرات پیشرونده در سلول های اپی تلیالی، زمینه تشکیل ضایعات پیش سرطانی و در نهایت سرطان را فراهم کند (Liverani et al., 2026).

به طور کلی می توان روند بیماری را به شکل زیر در نظر گرفت:

عفونت اولیه HPV ← پرخطر ← تداوم عفونت ← نئوپلازی داخل اپی تلیالی دهانه رحم ← CIN1 ← CIN2/CIN3 ← کارسینوم درجا ← سرطان مهاجم

البته این روند در همه افراد به شکل خطی و یکسان اتفاق نمی افتد. بسیاری از عفونت ها و ضایعات اولیه ممکن است بدون پیشرفت پسرفت کنند. برای مثال، CIN1 در بسیاری از موارد با عفونت گذرا همراه است و احتمال پسرفت آن نسبتاً زیاد است. در مقابل، ضایعات درجه بالا، به ویژه CIN3، از اهمیت بیشتری برخوردارند و خطر پیشرفت آن ها به سرطان مهاجم بالاتر است (Bowden et al., 2023).

## ۶-۲. ارتباط HPV با ضایعات پیش سرطانی دهانه رحم

نئوپلازی داخل اپی تلیالی دهانه رحم (Cervical Intraepithelial Neoplasia; CIN) مرحله مهمی در فاصله میان عفونت HPV و سرطان مهاجم محسوب می شود. این ضایعات بر اساس شدت تغییرات سلولی و میزان درگیری ضخامت اپی تلیوم طبقه بندی می شوند (Wei et al., 2024).

در CIN1، تغییرات عمدتاً در یک سوم تحتانی اپی تلیوم مشاهده می شوند و از آنجا که این ضایعات اغلب با عفونت های گذرا همراه هستند، احتمال پسرفت آن ها نسبتاً زیاد است. در CIN2، تغییرات سلولی گسترده تر بوده و بخش بیشتری از ضخامت اپی تلیوم را درگیر می کنند. CIN3 شدیدترین درجه نئوپلازی داخل اپی تلیالی محسوب می شود و به دلیل احتمال بیشتر پیشرفت، اهمیت بالینی بالاتری دارد (Taguchi et al., 2024). نکته مهم آن است که ایجاد ضایعات درجه بالا بیشتر با تداوم عفونت HPV پرخطر ارتباط دارد و صرف مواجهه با ویروس یا یک عفونت اولیه، به تنهایی برای ایجاد CIN2 یا CIN3 کافی نیست (Bonab et al., 2021).

## ۷-۲. نقش HPV در پیشرفت ضایعات پیش سرطانی به سرطان مهاجم

در صورتی که عفونت با HPV پرخطر برای مدت طولانی باقی بماند، بیان مداوم برخی ژنهای ویروسی می تواند به تدریج تعادل طبیعی رشد و تقسیم سلولی را مختل کند. در این مرحله، انکوپروتئین های E6 و E7 اهمیت ویژه ای دارند و از طریق اثرگذاری بر مسیرهای کنترل چرخه سلولی و پاسخ سلول به آسیب DNA، شرایطی ایجاد می کنند که تکثیر سلول های آسیب دیده افزایش یابد (Peng et al., 2024). در ادامه این روند، سلول های آلوده ممکن است ویژگی هایی مانند تکثیر کنترل نشده، مقاومت بیشتر در برابر مرگ سلولی، افزایش ناپایداری ژنومی و تغییر در نحوه تعامل با سیستم ایمنی پیدا کنند. تجمع تدریجی این تغییرات می تواند باعث پیشرفت ضایعات درجه بالا و در نهایت ایجاد کارسینوم درجا و سرطان مهاجم شود (Janiszewska et al., 2025). تفاوت اساسی میان یک ضایعه داخل اپی تلیالی و سرطان مهاجم، عبور سلول های نئوپلاستیک از غشای پایه و ورود آنها به بافت استروما است. با وقوع این مرحله، بیماری از یک ضایعه محدود به اپی تلیوم به یک بدخیمی تهاجمی تبدیل می شود (Rosendo-Chalma et al., 2024).

## ۸-۲. نقش ناحیه تبدیل شونده دهانه رحم

بخش قابل توجهی از ضایعات پیش سرطانی دهانه رحم در ناحیه ای موسوم به منطقه تبدیل شونده (Transformation Zone) شکل می گیرند. این ناحیه محل اتصال اپی تلیوم سنگفرشی و ستونی است و در طول زندگی تحت تأثیر تغییرات هورمونی و فرایندهای متاپلاستیک قرار دارد. ویژگی های سلولی این ناحیه و روند مداوم بازسازی اپی تلیوم، آن را به محل اصلی ایجاد بسیاری از ضایعات مرتبط با HPV تبدیل کرده است. به همین دلیل، منطقه تبدیل شونده در نمونه گیری سیتولوژیک، آزمایش HPV و ارزیابی کولپوسکوپی اهمیت ویژه ای دارد (Ortiz Segarra et al., 2024).

## ۹-۲. عوامل مؤثر بر تداوم عفونت و پیشرفت بیماری

اگرچه عفونت با HPV پرخطر عامل ضروری در ایجاد سرطان دهانه رحم است، اما سرنوشت عفونت در همه افراد یکسان نیست. عوامل متعددی می توانند احتمال تداوم عفونت و پیشرفت ضایعات را افزایش دهند. مهم ترین آنها عبارتند از:

۱. نقص یا سرکوب سیستم ایمنی؛ عفونت HIV؛ استعمال دخانیات؛ برخی عفونت های همزمان دستگاه تناسلی؛ مواجهه مکرر با HPV و برخی عوامل مرتبط با رفتار جنسی؛ عوامل هورمونی و تولیدمثلی؛ عوامل ژنتیکی و تفاوت های فردی در پاسخ ایمنی؛ عوامل محیطی و اجتماعی مؤثر بر دسترسی به واکسیناسیون و غربالگری (Ortiz Segarra et al., 2024). در افراد دارای نقص ایمنی، به خصوص مبتلایان به HIV، احتمال باقی ماندن HPV و پیشرفت ضایعات پیش سرطانی بیشتر است. همچنین، استعمال دخانیات با افزایش احتمال تداوم عفونت و پیشرفت ضایعات ارتباط نشان داده است (Bonde et al., 2020). در نتیجه، سرطان دهانه رحم را نمی توان پیامد یک عامل منفرد دانست؛ بلکه این بیماری حاصل تعامل میان ویژگی های ژنوتیپ HPV، وضعیت ایمنی، عوامل سلولی و شرایط محیطی است (Bonde et al., 2020).

## ۱۰-۲. ارتباط HPV با انواع بافت شناختی سرطان دهانه رحم

انواع پرخطر HPV با دو نوع اصلی سرطان دهانه رحم، یعنی کارسینوم سلول سنگفرشی (Squamous Cell Carcinoma) و آدنوکارسینوم (Adenocarcinoma)، ارتباط دارند. کارسینوم سلول سنگفرشی شایع ترین نوع بافت شناختی سرطان دهانه رحم است و ارتباط بسیار قوی با HPV دارد. آدنوکارسینوم نیز در بخش قابل توجهی از موارد با عفونت انواع پرخطر HPV همراه است (Jee et al., 2021). از دیدگاه پیشگیری، این ارتباط اهمیت زیادی دارد؛ زیرا واکسیناسیون علیه HPV و برنامه های غربالگری مبتنی بر HPV می توانند در کاهش بروز هر دو گروه اصلی سرطان های دهانه رحم مؤثر باشند.

## ۲-۱۱. اهمیت ارتباط HPV و سرطان در غربالگری و پیشگیری

شناخت نقش علی HPV در ایجاد سرطان دهانه رحم، رویکردهای پیشگیری و تشخیص زودهنگام این بیماری را به طور قابل توجهی تغییر داده است. از آنجا که تداوم عفونت HPV پرخطر یکی از مراحل اصلی پیش از ایجاد ضایعات پیش سرطانی است، شناسایی ویروس می تواند امکان تشخیص افراد در معرض خطر بالاتر را پیش از بروز سرطان فراهم کند (Zhao et al., 2024). در سال های اخیر، غربالگری مبتنی بر HPV به عنوان یکی از روش های مهم شناسایی زنان در معرض خطر ضایعات پیشرفته مورد توجه قرار گرفته است. در این روش، شناسایی HPV پرخطر می تواند با ژنوتایپینگ و سایر روش های ارزیابی خطر ترکیب شود تا تصمیم گیری درباره پیگیری و درمان بر اساس سطح خطر هر فرد انجام گیرد (Schiffman et al., 2016). در مقابل، واکسیناسیون HPV پیش از مواجهه با ویروس از ایجاد عفونت اولیه با ژنوتایپ های هدف جلوگیری می کند و در واقع پیش از شروع فرایندهای سلولی مرتبط با سرطان مداخله می نماید. به همین دلیل، ترکیب واکسیناسیون مؤثر با غربالگری منظم و درمان به موقع ضایعات پیش سرطانی می تواند نقش مهمی در کاهش بروز و مرگومیر ناشی از سرطان دهانه رحم داشته باشد (Doorbar et al., 2015).

مجموع شواهد موجود نشان می دهد که عفونت پایدار با انواع پرخطر HPV، عامل ضروری در ایجاد تقریباً تمامی موارد سرطان دهانه رحم است. با این حال، بیشتر عفونت های HPV گذرا هستند و توسط سیستم ایمنی کنترل می شوند. بنابراین، آنچه بیش از مواجهه اولیه با ویروس در تعیین خطر سرطان اهمیت دارد، تداوم عفونت با یک ژنوتایپ سرطان زا است (De Sanjosé et al., 2018). در میان ژنوتایپ های پرخطر، HPV16 و HPV18 مهم ترین انواع مرتبط با سرطان دهانه رحم هستند، اما ژنوتایپ هایی مانند HPV31، HPV33، HPV45، HPV52 و HPV58 نیز در ایجاد این بیماری نقش دارند (Aldariz-Amaya et al., 2025; Bhatla et al., 2025). سرطان زایی مرتبط با HPV معمولاً یک فرایند تدریجی است که از عفونت پایدار آغاز می شود و با ایجاد تغییرات سلولی و مولکولی، می تواند به ضایعات پیش سرطانی درجه پایین و سپس درجه بالا منتهی شود. تنها بخشی از این ضایعات در نهایت به سرطان مهاجم تبدیل می شوند. در این میان، عواملی مانند نقص ایمنی و استعمال دخانیات می توانند احتمال تداوم عفونت و پیشرفت ضایعات را افزایش دهند (Bergqvist, 2025). در مجموع، رابطه HPV و سرطان دهانه رحم را باید حاصل یک فرایند چندمرحله ای و پیچیده دانست که در آن ویژگی های ویروس با عوامل مربوط به میزبان و محیط در تعامل هستند. فاصله زمانی میان عفونت اولیه، شکل گیری ضایعات پیش سرطانی و بروز سرطان مهاجم نیز فرصت ارزشمندی برای مداخله ایجاد می کند. بر همین اساس، واکسیناسیون، غربالگری و درمان مناسب ضایعات پیش سرطانی از مهم ترین ابزارهای موجود برای پیشگیری از سرطان دهانه رحم محسوب می شوند (KOIVISTO).

### ۳. مکانیسم های مولکولی سرطان زایی HPV

سرطان زایی ناشی از ویروس پاپیلوما ی انسانی پرخطر (high-risk HPV; hrHPV) فرایندی تدریجی و چندعاملی است که تنها به حضور ویروس در سلول محدود نمی شود. تداوم عفونت، بیان مداوم ژن های ویروسی، اختلال در تنظیم چرخه سلولی، کاهش توانایی سلول در ترمیم آسیب های DNA، افزایش ناپایداری ژنومی و تغییر در پاسخ ایمنی، مجموعه ای از رویدادهایی هستند که در کنار یکدیگر می توانند زمینه تحول سلول طبیعی به سلول نئوپلاستیک را فراهم کنند. در بسیاری از افراد، عفونت HPV توسط سیستم ایمنی کنترل و حذف می شود؛ با این حال، در صورت پایداری عفونت با یک ژنوتیپ پرخطر، فرصت کافی برای ایجاد تغییرات تدریجی در سلول میزبان ایجاد می شود. در این میان، پروتئین های E6 و E7 مهم ترین عوامل ویروسی دخیل در این فرایند به شمار می روند (Moody & Laimins, 2010)

#### ۳-۱. نقش انکو پروتئین های E6 و E7

E6 و E7 دو انکو پروتئین اصلی HPV های پرخطر هستند که نقش اساسی در ایجاد و حفظ تغییرات نئوپلاستیک دارند. عملکرد این دو پروتئین به یک مسیر سلولی خاص محدود نیست، بلکه مجموعه ای از فرایندهای مرتبط با تکثیر سلولی، تمایز، آپوپتوز، ترمیم DNA، پایداری ژنوم و پاسخ ایمنی را تحت تأثیر قرار می دهد. از دیدگاه زیستی، این تغییرات به ویروس کمک می کنند محیط داخل سلول را برای تداوم عفونت و تکثیر ژنوم ویروسی مناسب نگه دارد؛ اما در صورت استمرار، همین مکانیسم ها می توانند به سمت سرطان زایی سوق پیدا کنند (Doorbar et al., 2015). یکی از مهم ترین ویژگی های E6 و E7، توانایی آن ها در مختل کردن دو مسیر اصلی مهار رشد سلولی، یعنی محورهای p53 و pRb-E2F است. اختلال همزمان در این دو مسیر باعث می شود سلول، علی رغم وجود آسیب های ژنتیکی، بتواند به تقسیم خود ادامه دهد و از مکانیسم های طبیعی حذف سلول های آسیب دیده نیز فرار کند (Münger et al., 2004).

#### 3-2. اختلال در عملکرد p53 توسط E6

پروتئین p53 یکی از مهم ترین سرکوبگرهای توموری در سلول های انسانی است. این پروتئین در شرایطی مانند آسیب DNA یا استرس سلولی فعال می شود و با ایجاد توقف چرخه سلولی، فراهم کردن فرصت برای ترمیم DNA یا در صورت غیرقابل جبران بودن آسیب، القای آپوپتوز، از تکثیر سلول های معیوب جلوگیری می کند. در سلول های آلوده به HPV پرخطر، E6 این سیستم دفاعی را به شکل مؤثری مختل می کند. E6 با کمک پروتئینی به نام E6-associated protein یا E6AP، یک کمپلکس فعال تشکیل می دهد که p53 را هدف قرار می دهد. این کمپلکس موجب یوبیکوئیتیناسیون p53 و در ادامه تخریب آن از طریق سیستم پروتئازومی سلول می شود. در نتیجه، مقدار p53 فعال کاهش یافته و توانایی سلول برای توقف چرخه سلولی یا حذف سلول های دارای آسیب DNA از طریق آپوپتوز کاهش پیدا می کند (Scheffner & Whitaker, 2003). کاهش فعالیت p53 همچنین با کاهش پاسخ های وابسته به p21 همراه است. در حالت طبیعی، p53 از طریق افزایش p21 می تواند فعالیت کمپلکس های cyclin-CDK را مهار کند و چرخه سلولی را متوقف سازد. هنگامی که این مسیر توسط E6 مختل می شود، سلول حتی در

شرایط وجود آسیب ژنتیکی می تواند وارد چرخه تقسیم شود. ادامه چنین وضعیتی، احتمال تجمع جهش ها و سایر ناهنجاری های ژنتیکی را افزایش می دهد. البته فعالیت E6 فقط به p53 محدود نمی شود. این پروتئین می تواند بر تعدادی از تنظیم کننده های مرگ سلولی و مسیرهای بقا نیز اثر بگذارد و مقاومت سلول آلوده در برابر حذف را افزایش دهد. بنابراین، E6 را باید عاملی چندهدفه دانست که با ایجاد شرایط مناسب برای بقای طولانی مدت سلول، فرصت بیشتری برای تجمع تغییرات سرطان زا ایجاد می کند (Moody & Laimins, 2010; Münger et al., 2004).

### 3-3. اختلال در محور pRb-E2F توسط E7

پروتئین رتینوبلاستوما یا pRb یکی از عناصر اصلی کنترل کننده ورود سلول از مرحله G1 به فاز S است. در سلول سالم، pRb با اتصال به فاکتورهای رونویسی خانواده E2F، فعالیت آن ها را محدود می کند و مانع ورود نابجای سلول به مرحله سنتز DNA می شود. پروتئین E7 در HPV های پرخطر با اتصال به pRb و سایر پروتئین های خانواده pocket protein، عملکرد مهاری این مجموعه را مختل می کند. در نتیجه، فاکتورهای E2F آزاد شده و ژن های مورد نیاز برای ورود به فاز S و سنتز DNA فعال می شوند. به این ترتیب، سلول آلوده برخلاف برنامه طبیعی تمایز سلولی، وارد یک وضعیت تکثیری می شود (Mesri et al., 2014).

E7 علاوه بر pRb، می تواند بر تنظیم کننده های دیگری مانند p21 و p27 نیز اثر بگذارد و از طریق تغییر فعالیت برخی پروتئین های مرتبط با تنظیم کروماتین، محیط سلولی را بیشتر به سمت تکثیر سوق دهد. یکی از پیامدهای قابل توجه اختلال در محور pRb، افزایش بیان p16INK4a است. در شرایط طبیعی، افزایش p16 می تواند به عنوان یک مکانیسم مهاری برای جلوگیری از تکثیر بیش از حد سلول عمل کند. با این حال، در سلول های آلوده به HPV پرخطر، اختلال در pRb باعث می شود این پاسخ نتواند تکثیر ناشی از فعالیت E7 را مهار کند. به همین دلیل، افزایش p16INK4a می تواند به عنوان یکی از شاخص های فعالیت انکوژنیک HPV در ضایعات دهانه رحم مورد استفاده قرار گیرد (Oyervides-Muñoz et al., 2018).

### 3-4. همکاری E6 و E7 در اختلال چرخه سلولی

E6 و E7 اگرچه اهداف مولکولی متفاوتی دارند، اما عملکرد آن ها در فرایند سرطان زایی به شدت با یکدیگر مرتبط است. E7 با غیرفعال کردن pRb، سلول را به سمت ورود نابجای فاز S هدایت می کند و این وضعیت می تواند نوعی استرس سلولی ایجاد کند که در حالت طبیعی با فعال شدن p53 همراه است. در چنین شرایطی، E6 با کاهش عملکرد p53 از فعال شدن پاسخ های ضد تکثیری و مرگ سلولی جلوگیری می کند. به بیان دیگر، E7 زمینه افزایش تکثیر سلول را فراهم می کند و E6 مانع حذف سلول هایی می شود که در اثر این تکثیر نابجا دچار آسیب شده اند. نتیجه این همکاری، افزایش تقسیم سلولی در شرایطی است که مکانیسم های کنترل کیفیت ژنوم نیز به طور همزمان تضعیف شده اند (Williams et al., 2011). این تعامل یکی از پایه های مهم ایجاد شرایط مناسب برای بقای طولانی مدت سلول و در نهایت شکل گیری فنوتیپ نئوپلاستیک محسوب می شود.

### 3-5. اختلال در سیستم پاسخ به آسیب DNA

حفظ سلامت ژنوم به وجود شبکه ای از مکانیسم های تشخیص و ترمیم آسیب DNA وابسته است. هنگامی که DNA دچار آسیب می شود، مسیرهایی مانند ATM، ATR، CHK1 و CHK2 فعال شده و با توقف موقت چرخه سلولی، فرصت لازم برای ترمیم آسیب را فراهم می کنند. در عفونت HPV پرخطر، فعالیت E6 و E7 می تواند عملکرد این شبکه را مختل کند. کاهش فعالیت p53 توسط E6 و تغییر کنترل چرخه سلولی توسط E7 باعث می شود سلول های دارای آسیب DNA بتوانند پیش از ترمیم کامل وارد تقسیم شوند. در نتیجه، احتمال ایجاد شکست های DNA، بازآرایی کروموزومی و سایر ناهنجاری های ژنتیکی افزایش پیدا می کند (McBride & Warburton, 2017). بنابراین، افزایش تکثیر سلولی در سرطان زایی HPV با کاهش هم زمان کنترل کیفیت ژنوم همراه است. همین ترکیب، شرایط مناسبی را برای شکل گیری ناپایداری ژنتیکی و پیشرفت تدریجی ضایعات ایجاد می کند (Yugawa & Kiyono, 2009).

### 3-6. ناپایداری ژنومی و اختلال در تقسیم کروموزومی

ناپایداری ژنومی یکی از پیامدهای مهم فعالیت مداوم E6 و E7 است. اختلال در نقاط واری چرخه سلولی، تغییر فعالیت cyclin-dependent kinases، اختلال در عملکرد سانترومها و ایجاد خطا در تفکیک کروموزومها می تواند احتمال آنیوپلوئیدی و سایر ناهنجاری های کروموزومی را افزایش دهد (Narisawa-Saito & Kiyono, 2007).

E7 در این زمینه اهمیت ویژه ای دارد. اختلال در پروتئین های خانواده pRb می تواند تکثیر غیرطبیعی سانترومها را افزایش دهد. در چنین شرایطی، تشکیل دوک میتوزی غیرطبیعی و توزیع نادرست کروموزومها در سلول های دختر محتمل تر می شود. از طرف دیگر، E6 با کاهش پاسخ وابسته به p53، امکان بقای سلول هایی را افزایش می دهد که در شرایط طبیعی باید متوقف یا حذف شوند. تداوم این روند می تواند به ایجاد جمعیت هایی از سلول های دارای ناهنجاری های کروموزومی منجر شود که در ادامه، کلون های دارای مزیت رشد و بقای بیشتر انتخاب می شوند (Hoppe-Seyler et al., 2018).

### 3-7. فعال شدن تلومراز و افزایش ظرفیت تکثیر سلولی

یکی از محدودیت های طبیعی تقسیم سلولی، کوتاه شدن تدریجی تلومرهاست. زمانی که طول تلومر به حد بحرانی برسد، سلول معمولاً وارد مرحله پیری یا senescence می شود و توانایی تکثیر خود را از دست می دهد (Doorbar et al., 2012).

E6 در HPV های پرخطر می تواند بیان ژن hTERT را افزایش دهد. hTERT، زیرواحد کاتالیتیک آنزیم تلومراز است و افزایش فعالیت آن باعث حفظ طول تلومرها می شود. در نتیجه، سلول می تواند تعداد بیشتری تقسیم را پشت سر بگذارد و از یکی از محدودیت های مهم تکثیر سلولی عبور کند (Schiffman et al., 2016). فعال شدن تلومراز به تنهایی برای ایجاد سرطان کافی نیست، اما در کنار غیرفعال شدن p53 و pRb و افزایش ناپایداری ژنومی، شرایط مناسبی را برای ایجاد ظرفیت تکثیر طولانی مدت و جاودانگی سلولی فراهم می کند (Senapati et al., 2016).

### 3-8. ادغام DNA HPV در ژنوم سلول میزبان

در بسیاری از ضایعات پیشرفته و سرطان های مرتبط با HPV، DNA ویروس می تواند در ژنوم سلول میزبان ادغام شود. این رویداد معمولاً با ایجاد شکست در DNA ویروسی و سلولی و در شرایطی که سیستم های ترمیم DNA دچار اختلال شده اند، رخ می دهد. یکی از پیامدهای مهم ادغام HPV، اختلال در ژن E2 است. در حالت طبیعی در تنظیم بیان E6 و E7 نقش دارد و می تواند فعالیت این دو انکوپروتئین را محدود کند. بنابراین، اختلال در E2 ممکن است موجب افزایش و تداوم بیان E6 و E7 شود و به این ترتیب فعالیت سرطان زای ویروس را تشدید کند. با وجود اهمیت ادغام، این فرایند را نمی توان مرحله ای اجباری برای تمام سرطان های مرتبط با HPV دانست. در برخی تومورها، DNA ویروس عمدتاً به شکل اپی زومال باقی می ماند و با وجود عدم ادغام، بیان E6 و E7 همچنان می تواند ادامه داشته باشد. بنابراین، ادغام بیشتر به عنوان یکی از مکانیسم های تقویت کننده سرطان زایی در نظر گرفته می شود، نه علت مستقل و ضروری ایجاد سرطان (DiMaio & Petti, 2013; Hoppe-Seyler et al., 2018).

### 9-3. تغییرات اپی ژنتیک در سلول آلوده

سرطان زایی HPV تنها به تغییرات مستقیم در توالی DNA محدود نیست و تغییرات اپی ژنتیک نیز در این فرایند اهمیت دارند. متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی، تنظیم ساختار کروماتین و فعالیت RNA های غیر کد کننده می توانند بیان ژن های ویروسی و سلولی را تغییر دهند (Da Silva et al., 2021).

E6 و E7 قادرند فعالیت برخی تنظیم کننده های اپی ژنتیک را تغییر دهند و از این طریق بیان ژن های مرتبط با تکثیر، تمایز، ترمیم DNA و پاسخ ضد توموری را تحت تأثیر قرار دهند. همچنین، تغییرات غیر طبیعی در الگوی متیلاسیون ژن های سلولی می تواند به کاهش بیان برخی ژن های سرکوبگر تومور و تثبیت ویژگی های نئوپلاستیک کمک کند (Wei et al., 2024). به همین دلیل، پیشرفت سرطان مرتبط با HPV را باید نتیجه تجمع هم زمان تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی دانست که به تدریج رفتار سلول را از حالت طبیعی به سمت فنوتیپ بدخیم تغییر می دهند (Wei et al., 2024).

### 10-3. تغییر مسیرهای پیام رسانی سلولی

انکوپروتئین های HPV می توانند بر شبکه های مختلف پیام رسانی سلولی اثر بگذارند. مسیرهایی مانند MAPK و PI3K/AKT که در تنظیم رشد، تکثیر و بقای سلول نقش دارند، ممکن است در حضور پروتئین های ویروسی دچار تغییر شوند. فعال شدن پایدار چنین مسیرهایی می تواند سیگنال های رشد و بقای سلولی را افزایش دهد. همچنین، E6 در برخی HPV های پرخطر با پروتئین های دارای حوزه PDZ تعامل دارد. این پروتئین ها در حفظ قطبیت سلولی، سازمان دهی اتصالات بین سلولی و تنظیم برخی مسیرهای پیام رسانی نقش دارند. اختلال در عملکرد آن ها می تواند سازمان طبیعی اپی تلوم را برهم زده و در مراحل بعدی، کسب ویژگی های تهاجمی تر را تسهیل کند (Wise-Draper & Wells, 2008).

### 3 - 11. مهار آپوپتوز و افزایش بقای سلول

یکی از ویژگی های مهم سلول های سرطانی، توانایی فرار از مرگ برنامه ریزی شده است. در سلول طبیعی، آسیب شدید DNA یا اختلال جدی در عملکرد سلول می تواند مسیرهای آپوپتوز را فعال کرده و سلول معیوب را حذف کند. E6 از طریق کاهش فعالیت p53 و اثر بر برخی تنظیم کننده های مسیرهای مرگ سلولی، آستانه لازم برای القای آپوپتوز را افزایش می دهد. از سوی دیگر، E7 با تحریک تکثیر نابجا و ایجاد استرس سلولی، شرایطی ایجاد می کند که در سلول طبیعی می تواند به مرگ سلولی منجر شود؛ اما حضور E6 مانع اجرای کامل این پاسخ می شود (Wise-Draper & Wells, 2008). به این ترتیب، سلول های دارای آسیب DNA و ناهنجاری های کروموزومی می توانند زنده بمانند و به تقسیم خود ادامه دهند؛ موضوعی که در طول زمان احتمال تجمع تغییرات سرطان را افزایش می دهد (Roman & Munger, 2013).

### 12-3. فرار HPV از سیستم ایمنی

تداوم عفونت HPV تا حد زیادی به توانایی ویروس در کاهش شناسایی و حذف توسط سیستم ایمنی وابسته است. چرخه تکثیر HPV عمدتاً در اپی تلیوم رخ می دهد و برخلاف بسیاری از عفونت های ویروسی، معمولاً با تخریب شدید سلولی و التهاب گسترده همراه نیست. همین ویژگی می تواند به ویروس فرصت بیشتری برای پایداری در بافت بدهد. پروتئین های E5، E6 و E7 می توانند بر مسیرهای مرتبط با اینترفرون، ارائه آنتی ژن و عملکرد سلول های ایمنی اثر بگذارند. کاهش پاسخ های ضد ویروسی و اختلال در ارائه آنتی ژن ممکن است شناسایی سلول های آلوده توسط سیستم ایمنی را کاهش دهد (Doorbar, 2006). تداوم این وضعیت باعث می شود ویروس مدت طولانی تری در بافت باقی بماند و فرصت لازم برای ایجاد تغییرات پیش نئوپلاستیک فراهم شود. در مراحل پیشرفته تر، ارتباط میان سلول های توموری و اجزای ریز محیط تومور می تواند یک محیط نسبتاً سرکوبگر ایمنی ایجاد کند و به بقای سلول های بدخیم کمک نماید (Spiegel, 2002).

### 13-3. استرس اکسیداتیو و آسیب ژنتیکی

استرس اکسیداتیو و افزایش گونه های فعال اکسیژن (reactive oxygen species; ROS) می توانند در پیشرفت ضایعات مرتبط با HPV نقش داشته باشند. افزایش ROS قادر است به DNA، پروتئین ها و سایر اجزای سلولی آسیب وارد کند. اگر این آسیب ها در شرایطی ایجاد شوند که مکانیسم های ترمیم DNA نیز مختل شده باشند، احتمال باقی ماندن و تثبیت آن ها در ژنوم بیشتر خواهد شد. از طرف دیگر، اختلال ایجاد شده توسط E6 و E7 در نقاط واریسی چرخه سلولی باعث می شود سلول های دارای آسیب اکسیداتیو بتوانند وارد تقسیم شوند. در نتیجه، استرس اکسیداتیو و نقص سیستم پاسخ به آسیب DNA می توانند به شکل هم افزا ناپایداری ژنومی را افزایش دهند (Scheffner et al., 1990).

### 14-3. باز برنامه ریزی متابولیک سلول

سلول های سرطانی معمولاً برای پاسخ گویی به نیازهای بالای انرژی و مواد ساختمانی خود، متابولیسم را تغییر می دهند. در سلول های آلوده به HPV پرخطر نیز شواهدی از تغییر در مسیرهای متابولیکی مشاهده شده است (Dyson et al., 1989).

E6 و E7 از طریق اثرگذاری بر مسیرهای تنظیم رشد و متابولیسم می توانند مصرف گلوکز، سنتز لیپیدها و سایر فرایندهای بیوسنتزی را تغییر دهند. این تغییرات متابولیک، مواد و انرژی مورد نیاز برای تکثیر سریع سلول را فراهم کرده و در کنار افزایش بقا و کاهش آپوپتوز، به ایجاد شرایط مناسب برای پیشرفت نئوپلازی کمک می کنند (Werness et al., 1990).

### 15-3. تغییرات ریزمحیط و افزایش پتانسیل تهاجمی

با پیشرفت ضایعه، تغییرات مولکولی تنها به سلول آلوده محدود نمی شوند و ریزمحیط اطراف نیز تحت تأثیر قرار می گیرد. سلولهای نئوپلاستیک می توانند با تغییر ترشح فاکتورهای رشد، سایتوکاین ها و عوامل مؤثر بر رگ زایی، محیط مناسب تری برای رشد و بقای خود ایجاد کنند. برخی شواهد نشان می دهند که E6 و E7 می توانند مسیرهای مرتبط با HIF-1 $\alpha$  و VEGF را تغییر دهند. فعال شدن این مسیرها می تواند رگ زایی را افزایش داده و دسترسی تومور به اکسیژن و مواد غذایی را بهبود بخشد. همچنین، تغییر در چسبندگی سلولی و فعال شدن برخی مسیرهای مرتبط با گذار اپی تلیالی - مزانشیمی (epithelial-mesenchymal transition; EMT) می تواند در افزایش توانایی مهاجرت و تهاجم سلول های سرطانی نقش داشته باشد (Klingelhutz et al., 1996).

### 16-3. نقش APOBEC در ایجاد تغییرات ژنتیکی ثانویه

در سال های اخیر، توجه زیادی به نقش خانواده آنزیم های APOBEC در سرطان های مرتبط با HPV معطوف شده است. این آنزیم ها بخشی از پاسخ ضدویروسی سلول هستند، اما فعالیت بیش از حد آن ها می تواند باعث ایجاد تغییرات در DNA سلول میزبان شود. در برخی تومورهای مرتبط با HPV، افزایش فعالیت APOBEC با ایجاد الگوهای خاصی از جهش و افزایش تنوع ژنتیکی تومور همراه دانسته شده است. این تغییرات می توانند به انتخاب کلون هایی منجر شوند که توانایی بیشتری برای رشد، بقا و فرار از کنترل های سلولی دارند (Doorbar et al., 2015).

### 17-3. الگوی کلی سرطان زایی HPV

با در نظر گرفتن مجموعه این مکانیسم ها، سرطان زایی HPV را می توان یک فرایند تکاملی و چندمرحله ای دانست. این مسیر معمولاً با عفونت یک ژنوتیپ پرخطر آغاز می شود. اگر سیستم ایمنی نتواند ویروس را حذف کند، عفونت پایدار شکل می گیرد و بیان مداوم E6 و E7 باعث تغییر تدریجی رفتار سلول میزبان می شود. در مرحله بعد، غیرفعال شدن p53 و pRb، افزایش تکثیر سلولی، کاهش آپوپتوز و اختلال در پاسخ به آسیب DNA، شرایط را برای ایجاد ناپایداری ژنومی فراهم می کنند. فعال شدن تلومراز، تغییرات اپی ژنتیک، اختلال در تقسیم کروموزومی و در برخی موارد ادغام DNA ویروس، این روند را بیشتر تقویت می کنند. در ادامه، سلول هایی که دارای مزیت تکثیری و بقایی هستند به تدریج انتخاب می شوند و با تجمع تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی، ضایعه می تواند از مراحل اولیه به ضایعات درجه بالا و در نهایت سرطان مهاجم پیشرفت کند. بنابراین، ایجاد سرطان را نمی توان نتیجه یک تغییر مولکولی منفرد دانست، بلکه این فرایند حاصل تعامل چندین مسیر مرتبط با کنترل رشد، مرگ سلولی، پایداری ژنوم، پاسخ ایمنی و ریزمحیط بافتی است (Huh et al., 2007; Inoue et al., 2011). در مجموع، مکانیسم سرطان زایی HPV پرخطر بر

تداوم عفونت و فعالیت طولانی مدت انکوپروتئین های E6 و E7 استوار است E6. عمدتاً از طریق کاهش عملکرد p53، مهار آپوپتوز، افزایش فعالیت تلومراز و تغییر برخی مسیرهای پیام رسانی و تنظیمی، بقای سلول آلوده را افزایش می دهد E7. نیز با مختل کردن عملکرد pRb و آزاد کردن E2F، ورود سلول به فاز S و تکثیر نابجای آن را تحریک می کند (Doorbar, 2005). همکاری این دو انکوپروتئین موجب می شود سلول در شرایطی به تقسیم ادامه دهد که مکانیسم های کنترل چرخه سلولی و پاسخ به آسیب DNA دچار اختلال شده اند. در نتیجه، احتمال ناپایداری ژنومی، تجمع تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی، اختلال در میتوز و فرار از مرگ سلولی افزایش می یابد. عواملی مانند ادغام DNA ویروس، فعال شدن تلومراز، تغییرات متابولیک، فرار ایمنی و تغییر ریز محیط تومور نیز می توانند این روند را تقویت کنند (Hoppe-Seyler et al., 2018). در نهایت، سرطان زایی وابسته به HPV را باید حاصل یک تعامل پیچیده و تدریجی میان عوامل ویروسی و سلولی دانست. تداوم عفونت پرخطر و بیان پایدار E6 و E7 نقطه مرکزی این فرایند است، اما تبدیل یک سلول آلوده به سلول بدخیم به تجمع مجموعه ای از تغییرات مولکولی و انتخاب تدریجی کلون های دارای مزیت رشد و بقا نیاز دارد. شناخت این مسیرها می تواند در شناسایی نشانگرهای مولکولی جدید، بهبود تشخیص ضایعات پرخطر و توسعه رویکردهای درمانی هدفمند برای سرطان های مرتبط با HPV اهمیت داشته باشد (Doorbar, 2005).

#### 4. تشخیص و غربالگری سرطان دهانه رحم

تشخیص و غربالگری سرطان دهانه رحم بر پایه شناسایی عفونت با HPV پرخطر، تشخیص زودهنگام تغییرات پیش سرطانی و تأیید بافت شناختی ضایعات مشکوک انجام می شود. از آنجا که عفونت HPV در بسیاری از افراد به صورت گذرا رخ می دهد، شناسایی ویروس به تنهایی به معنای وجود ضایعه پیش سرطانی یا سرطان نیست؛ بلکه نتیجه آزمایش باید با نوع ژنوتیپ، سابقه غربالگری و یافته های سیتولوژیک و بالینی تفسیر شود (Organization, 2021). در سال های اخیر، آزمایش HPV پرخطر به یکی از مهم ترین روش های غربالگری تبدیل شده است. این آزمون با شناسایی DNA یا RNA انواع سرطان زای HPV، امکان شناسایی زنان در معرض خطر بالاتر را پیش از ایجاد تغییرات قابل مشاهده در سلول ها فراهم می کند. در برخی روش ها، ژنوتایپینگ اختصاصی HPV16 و HPV18 نیز انجام می شود، زیرا این دو ژنوتیپ با خطر بالاتری از ایجاد ضایعات پیش سرطانی همراه هستند (Arbyn et al., 2021). سیتولوژی دهانه رحم، به ویژه آزمون پاپ اسمیر، یکی دیگر از روش های مهم تشخیص تغییرات سلولی است. در این روش، سلول های سطح دهانه رحم بررسی می شوند تا ناهنجاری هایی مانند سلول های آتیپیک یا تغییرات سازگار با نئوپلازی داخل اپی تلیالی شناسایی شوند. امروزه در بسیاری از برنامه های غربالگری، سیتولوژی می تواند به صورت مستقل یا در کنار آزمایش HPV مورد استفاده قرار گیرد (Fontham et al., 2020). در صورت مشاهده HPV پرخطر، سیتولوژی غیرطبیعی یا سایر یافته های مشکوک، ارزیابی تکمیلی انجام می شود. کولپوسکوپی یکی از مهم ترین روش های بررسی دقیق دهانه رحم در این مرحله است و با بزرگ نمایی و استفاده از محلول های اختصاصی، نواحی غیرطبیعی را مشخص می کند. در صورت مشاهده ضایعه مشکوک، نمونه برداری هدفمند انجام شده و تشخیص قطعی شدت ضایعه بر اساس بررسی هیستوپاتولوژیک صورت می گیرد (Perkins et al., 2020). از نظر تشخیصی، باید میان عفونت HPV، ضایعه پیش سرطانی و سرطان مهاجم تمایز قائل شد. آزمایش HPV عمدتاً برای شناسایی عفونت پرخطر و تعیین سطح خطر کاربرد دارد، در حالی که تشخیص قطعی سرطان به ارزیابی بافتی و مشاهده ویژگی های مورفولوژیک بدخیمی نیازمند است. در مواردی که سرطان مهاجم تأیید شود، بررسی های تکمیلی برای تعیین مرحله

بیماری و ارزیابی گسترش تومور انجام می شود (Bouvard et al., 2021). به طور کلی، رویکرد تشخیصی سرطان دهانه رحم را می توان به صورت یک فرایند مرحله ای در نظر گرفت:

غربالگری HPV پرخطر ← تعیین وضعیت ژنوتیپی و/یا سیتولوژیک ← طبقه بندی خطر ← کولپوسکوپی در افراد واجد شرایط ← نمونه برداری از ضایعات مشکوک ← بررسی هیستوپاتولوژیک ← تأیید یا رد ضایعه پیش سرطانی یا سرطان ← مرحله بندی در موارد سرطان مهاجم

هدف اصلی غربالگری، شناسایی سرطان نیست، بلکه تشخیص عفونت های پرخطر و ضایعات پیش سرطانی در مرحله ای است که امکان مداخله مؤثر وجود دارد. به همین دلیل، اجرای منظم برنامه های غربالگری همراه با پیگیری مناسب نتایج غیرطبیعی می تواند از تبدیل بسیاری از ضایعات پیش سرطانی به سرطان مهاجم جلوگیری کند (Perkins et al., 2020). در مجموع، ترکیب روش های مبتنی بر HPV، سیتولوژی و ارزیابی کولپوسکوپی و هیستوپاتولوژیک، امکان تشخیص مرحله به مرحله بیماری را فراهم می کند. انتخاب روش و فاصله زمانی غربالگری باید بر اساس سن، سابقه نتایج قبلی، وضعیت ایمنی و دستورالعمل های معتبر منطقه ای انجام شود. ادغام غربالگری مؤثر با واکسیناسیون HPV و درمان مناسب ضایعات پیش سرطانی، از ارکان اصلی کاهش بروز و مرگ و میر ناشی از سرطان دهانه رحم محسوب می شود (Egemen et al., 2020).

## ۵. بحث

یافته های این مرور نشان می دهد که عفونت پایدار با انواع پرخطر HPV مهم ترین عامل در ایجاد سرطان دهانه رحم است. با این حال، مثبت شدن آزمایش HPV به تنهایی به معنی ابتلا به سرطان نیست؛ زیرا بیشتر عفونت ها موقتی هستند و توسط سیستم ایمنی کنترل می شوند. خطر اصلی زمانی افزایش می یابد که عفونت با یک ژنوتیپ پرخطر برای مدت طولانی باقی بماند و فرصت ایجاد تغییرات سلولی و مولکولی را فراهم کند. در میان ژنوتیپ های HPV، انواع ۱۶ و ۱۸ بیشترین ارتباط را با سرطان دهانه رحم دارند، هرچند ژنوتیپ های دیگری مانند ۳۱، ۳۳، ۴۵، ۵۲ و ۵۸ نیز در ایجاد بیماری نقش دارند. بنابراین، ارزیابی خطر نباید تنها بر اساس مثبت یا منفی بودن HPV انجام شود و نوع ژنوتیپ و تداوم عفونت نیز باید مورد توجه قرار گیرد. از نظر زیستی، تبدیل عفونت HPV به سرطان معمولاً فرایندی تدریجی است. در صورت باقی ماندن ویروس، فعالیت مداوم پروتئین های E6 و E7 می تواند تنظیم طبیعی چرخه سلولی و پاسخ به آسیب DNA را مختل کند. در ادامه، تجمع تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی ممکن است باعث ایجاد ضایعات پیش سرطانی و در نهایت سرطان مهاجم شود [۵، ۶]. البته این روند در همه افراد یکسان نیست و عواملی مانند وضعیت ایمنی، عفونت HIV، مصرف دخانیات و ویژگی های فردی می توانند بر احتمال پیشرفت بیماری اثر بگذارند. شناخت این روند، اهمیت زیادی در پیشگیری و تشخیص زودهنگام دارد. از آنجا که بین عفونت پایدار، ایجاد ضایعات پیش سرطانی و سرطان مهاجم معمولاً فاصله زمانی وجود دارد، فرصت مناسبی برای مداخله وجود دارد. آزمایش HPV، سیتولوژی و در موارد لازم کولپوسکوپی و نمونه برداری می توانند به شناسایی افراد در معرض خطر و تشخیص ضایعات پیش سرطانی کمک کنند. در کنار غربالگری، واکسیناسیون HPV مهم ترین روش پیشگیری اولیه محسوب می شود. واکسیناسیون پیش از مواجهه با ویروس می تواند خطر عفونت با ژنوتیپ های هدف و در نتیجه بروز ضایعات پیش سرطانی را کاهش دهد. با این حال، واکسیناسیون جایگزین غربالگری

نیست و ترکیب واکسیناسیون، غربالگری منظم و درمان به موقع ضایعات پیش سرطانی مؤثرترین رویکرد برای کاهش بار سرطان دهانه رحم است. در مجموع، شواهد نشان می دهد که سرطان دهانه رحم حاصل یک فرایند چندمرحله ای است که از تعامل میان HPV پرخطر، سلول میزبان، سیستم ایمنی و عوامل محیطی شکل می گیرد. بنابراین، کنترل بیماری نیازمند یک رویکرد جامع است که هم پیشگیری از عفونت را هدف قرار دهد و هم تشخیص و درمان مراحل اولیه بیماری را در بر گیرد.

## ۶. نتیجه گیری

عفونت پایدار با HPV پرخطر، به ویژه HPV16 و HPV18، نقش اصلی در ایجاد سرطان دهانه رحم دارد؛ اما صرف وجود ویروس برای ایجاد سرطان کافی نیست. تداوم عفونت و ایجاد تغییرات تدریجی در سلول های میزبان، در کنار عواملی مانند وضعیت ایمنی و شرایط محیطی، زمینه پیشرفت بیماری را فراهم می کند. با توجه به قابل پیشگیری بودن بخش عمده موارد سرطان دهانه رحم، واکسیناسیون HPV، غربالگری مؤثر و درمان به موقع ضایعات پیش سرطانی باید در کنار یکدیگر مورد استفاده قرار گیرند. گسترش این اقدامات، همراه با بهبود دسترسی به خدمات تشخیصی و درمانی، می تواند نقش مهمی در کاهش بروز و مرگومیر ناشی از سرطان دهانه رحم و حرکت به سمت حذف این بیماری داشته باشد.

## رفرنس

- Adebamowo, C., Rossi, P. G., & Castle, P. E. (2025). Challenges and opportunities for global cervical cancer elimination: How can we build a model for other cancers? *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 45(3), e473702.
- Aggarwal, B. B., Sundaram, C., Prasad, S., Reuter, S., Kannappan, R., Yadav, V. R., Park, B., Kim, J. H., Gupta, S. C., & Phromnoi, K. (2016). 14 Chronic Diseases Caused by Chronic Inflammation Require Chronic Treatment. *Inflammation, Lifestyle and Chronic Diseases: The Silent Link*, 373.
- Aldariz-Amaya, R., Rodríguez-Esquivel, M., Ruiz-Romero, A., Anthor, F., Mares, E., Flores-Martínez, A., Gómez-Villa, E. A., Fuentes-García, M. A., Apresa-García, T., & López-Romero, R. (2025). Innovative Noninvasive HPV Screening Using a Feminine Pad: A Pilot Study for Enhanced Cervical Cancer Detection. *Obstetrics and gynecology international*, 2025(1), 9344596.
- Arbyn, M., Simon, M., Peeters, E., Xu, L., Meijer, C. J., Berkhof, J., Cuschieri, K., Bonde, J., Vanlencak, A. O., & Zhao, F.-H. (2021). 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(8), 1083-1095.
- Bergqvist, L. (2025). Towards improved diagnostics and treatment of cervical precancerous lesions.
- Bhatla, N., Aoki, D., Sharma, D. N., & Sankaranarayanan, R. (2025). Cancer of the cervix uteri: 2025 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 171, 87-108.
- Bonab, F. R., Baghbanzadeh, A., Ghaseminia, M., Bolandi, N., Mokhtarzadeh, A., Amini, M., Dadashzadeh, K., Hajiasgharzadeh, K., Baradaran, B., & Baghi, H. B. (2021). Molecular pathways in the development of HPV-induced cervical cancer. *EXCLI journal*, 20, 320.
- Bonde, J., Bottari, F., Iacobone, A. D., Cocuzza, C. E., Sandri, M.-T., Bogliatto, F., Khan, K. S., Ejegod, D. M., Gary, D. S., & Andrews, J. C. (2020). Human papillomavirus same genotype persistence and risk: a systematic review. *Journal of lower genital tract disease*, 25(1), 27.
- Bouvard, V., Wentzensen, N., Mackie, A., Berkhof, J., Brotherton, J., Giorgi-Rossi, P., Kupets, R., Smith, R., Arrossi, S., & Bendahhou, K. (2021). The IARC perspective on cervical cancer screening. *New England Journal of Medicine*, 385(20), 1908-1918.
- Bowden, S. J., Doulgeraki, T., Bouras, E., Markozannes, G., Athanasiou, A., Grout-Smith, H., Kechagias, K. S., Ellis, L. B., Zuber, V., & Chadeau-Hyam, M. (2023). Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomisation studies. *BMC medicine*, 21(1), 274.
- Bruni, L., Diaz, M., Castellsagué, M., Ferrer, E., Bosch, F. X., & de Sanjosé, S. (2010). Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *Journal of Infectious Diseases*, 202(12), 1789-1799.
- Crosbie, E. J., Einstein, M. H., Franceschi, S., & Kitchener, H. C. (2013). Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*, 382(9895), 889-899.

- Da Silva, M. L. R., De Albuquerque, B. H. D. R., Allyrio, T. A. D. M. F., De Almeida, V. D., Cobucci, R. N. D. O., Bezerra, F. L., Andrade, V. S., Lanza, D. C. F., De Azevedo, J. C. V., & De Araújo, J. M. G. (2021). The role of HPV-induced epigenetic changes in cervical carcinogenesis. *Biomedical reports*, 15(1), 60.
- De Sanjosé, S., Brotons, M., & Pavon, M. A. (2018). The natural history of human papillomavirus infection. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 47, 2-13.
- DiMaio, D., & Petti, L. M. (2013). The E5 proteins. *Virology*, 445(1-2), 99-114.
- Doorbar, J. (2005). The papillomavirus life cycle. *Journal of clinical virology*, 32, 7-15.
- Doorbar, J. (2006). Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clinical science*, 110(5), 525-541.
- Doorbar, J., Egawa, N., Griffin, H., Kranjec, C., & Murakami, I. (2015). Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Reviews in medical virology*, 25, 2-23.
- Doorbar, J., Quint, W., Banks, L., Bravo, I. G., Stoler, M., Broker, T. R., & Stanley, M. A. (2012). The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 30, F55-F70.
- Dyson, N., Howley, P. M., Münger, K., & Harlow, E. (1989). The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science*, 243(4893), 934-937.
- Egemen, D., Cheung, L. C., Chen, X., Demarco, M., Perkins, R. B., Kinney, W., Poitras, N., Befano, B., Locke, A., & Guido, R. S. (2020). Risk estimates supporting the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines. *Journal of lower genital tract disease*, 24(2), 132.
- Fontham, E. T., Wolf, A. M., Church, T. R., Etzioni, R., Flowers, C. R., Herzig, A., Guerra, C. E., Oeffinger, K. C., Shih, Y. C. T., & Walter, L. C. (2020). Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA: a cancer journal for clinicians*, 70(5), 321-346.
- Health, W. H. O. R., Diseases, W. H. O. C., & Promotion, H. (2006). *Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice*. World Health Organization.
- Hoppe-Seyler, K., Bossler, F., Braun, J. A., Herrmann, A. L., & Hoppe-Seyler, F. (2018). The HPV E6/E7 oncogenes: key factors for viral carcinogenesis and therapeutic targets. *Trends in microbiology*, 26(2), 158-168.
- Huh, K., Zhou, X., Hayakawa, H., Cho, J.-Y., Libermann, T. A., Jin, J., Wade Harper, J., & Munger, K. (2007). Human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein associates with the cullin 2 ubiquitin ligase complex, which contributes to degradation of the retinoblastoma tumor suppressor. *Journal of virology*, 81(18), 9737-9747.
- Humans, I. W. G. o. t. E. o. C. R. t., & Organization, W. H. (2007). International Agency for Research on Cancer Human Papillomaviruses. *Human Papillomaviruses*.
- Inoue, Y., Aizaki, H., Hara, H., Matsuda, M., Ando, T., Shimoji, T., Murakami, K., Masaki, T., Shoji, I., & Homma, S. (2011). Chaperonin TRiC/CCT participates in replication of hepatitis C virus genome via interaction with the viral NS5B protein. *Virology*, 410(1), 38-47.
- Janiszewska, J., Kostrzewska-Poczekaj, M., Wierzbicka, M., Brenner, J., & Giefing, M. (2025). HPV-driven oncogenesis—much more than the E6 and E7 oncoproteins. *Journal of Applied Genetics*, 66(1), 63-71.
- Jee, B., Yadav, R., Pankaj, S., & Shahi, S. K. (2021). Immunology of HPV-mediated cervical cancer: current understanding. *International Reviews of Immunology*, 40(5), 359-378.
- Joshi, S., Basu, P., & Lucas, E. (2023). Using HPV tests for cervical cancer screening and managing HPV-positive women—A practical online guide: IARC CancerBase No. 18. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2023. In.
- Kirnbauer, R., Booy, F., Cheng, N., Lowy, D. R., & 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(24), 12180-12184.
- Klingelutz, A. J., Foster, S. A., & McDougall, J. K. (1996). Telomerase activation by the E6 gene product of human papillomavirus type 16. *Nature*, 380(6569), 79-82.
- KOIVISTO, T. Impact of Human Papillomavirus Vaccination on Pregnancy and Reproductive Outcomes.
- Liverani, C., Boero, V., Monti, E., Caia, C., Natalini, L., Vercellini, P., Vignali, M., & Ciavattini, A. (2026). Clinical Impact of HPV Self-Sampling and Molecular Biomarkers on Cervical Cancer Screening and Triage: "The Times They Are A-Changin'" — A Comprehensive Review and Future Perspectives. *Cancers*, 18(16), 2576.
- Lycke, K. D., Steben, M., Garland, S. M., Woo, Y. L., Cruickshank, M. E., Perkins, R. B., Bhatla, N., Ryser, M. D., Gravitt, P. E., & Hammer, A. (2025). An updated understanding of the natural history of cervical human papillomavirus infection—clinical implications. *American journal of obstetrics and gynecology*, 232(5), 453-460.
- McBride, A. A., & Warburton, A. (2017). The role of integration in oncogenic progression of HPV-associated cancers. *PLoS pathogens*, 13(4), e1006211.
- Mesri, E. A., Feitelson, M. A., & Munger, K. (2014). Human viral oncogenesis: a cancer hallmarks analysis. *Cell host & microbe*, 15(3), 266-282.
- Moody, C. A., & Laimins, L. A. (2010). Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nature Reviews Cancer*, 10(8), 550-560.
- Motoyama, S., Ladines-Llave, C. A., Luis Villanueva, S., & Maruo, T. (2004). The role of human papilloma virus in the molecular biology of cervical carcinogenesis. *Kobe J Med Sci*, 50(1-2), 9-19.
- Münger, K., Baldwin, A., Edwards, K. M., Hayakawa, H., Nguyen, C. L., Owens, M., Grace, M., & Huh, K. (2004). Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *Journal of virology*, 78(21), 11451-11460.

- Münger, K., & Howley, P. M. (2002). Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus research*, 89(2), 213-228.
- Narisawa-Saito, M., & Kiyono, T. (2007). Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: roles of E6 and E7 proteins. *Cancer science*, 98(10), 1505-1511.
- Organization, W. H. (2012). International Agency for Research on Cancer Cervical Cancer-Estimated Incidence. *Mortality and Prevalence Worldwide in*.
- Organization, W. H. (2014). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014= Vaccins contre le papillomavirus humain: note de synthèse de l'OMS, octobre 2014. *Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 89(43), 465-491.
- Organization, W. H. (2020). *Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem*. World Health Organization.
- Organization, W. H. (2021). *WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention: web annex A: syntheses of evidence*. World Health Organization.
- Organization, W. H. (2026). *WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention: use of human papillomavirus (HPV) DNA genotyping*. World Health Organization.
- Ortiz Segarra, J. I., Vega Crespo, B. J., & Bigoni Ordóñez, G. D. (2024). The Hallmarks of Cervical Cancer: Molecular Mechanisms Induced by Human Papillomavirus.
- Oyervides-Muñoz, M. A., Pérez-Maya, A. A., Rodríguez-Gutiérrez, H. F., Gómez-Macias, G. S., Fajardo-Ramírez, O. R., Treviño, V., Barrera-Saldaña, H. A., & Garza-Rodríguez, M. L. (2018). Understanding the HPV integration and its progression to cervical cancer. *Infection, Genetics and Evolution*, 61, 134-144.
- Papillomaviruses, H. (2011). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *Lyon, France: IARC*.
- Peng, Q., Wang, L., Zuo, L., Gao, S., Jiang, X., Han, Y., Lin, J., Peng, M., Wu, N., & Tang, Y. (2024). HPV E6/E7: insights into their regulatory role and mechanism in signaling pathways in HPV-associated tumor. *Cancer gene therapy*, 31(1), 9-17.
- Perkins, R. B., Guido, R. S., Castle, P. E., Chelmow, D., Einstein, M. H., Garcia, F., Huh, W. K., Kim, J. J., Moscicki, A.-B., & Nayar, R. (2020). 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Journal of lower genital tract disease*, 24(2), 102.
- Roman, A., & Munger, K. (2013). The papillomavirus E7 proteins. *Virology*, 445(1-2), 138-168.
- Rosendo-Chalma, P., Antonio-Véjar, V., Ortiz Tejedor, J. G., Ortiz Segarra, J., Vega Crespo, B., & Bigoni-Ordóñez, G. D. (2024). The hallmarks of cervical cancer: molecular mechanisms induced by human papillomavirus. *Biology*, 13(2), 77.
- Ryser, M. D., Bravo, I. G., Campos, N. G., Hammer, A., Rositch, A. F., Gravitt, P. E., & Nicolas, I. p. c. G. S. B. J. C. K. F. S. K. A. M. M. A.-B. S. M. W. (2026). IPVS consensus statement on the natural history of cervical human papillomavirus infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 233(4), 735-744.
- Saha, D., Dutta, P., Rebello, K. R., Shankar, A., & Chakraborty, A. (2025). Exploring the potential link between human papillomavirus infection and coronary artery disease: a review of shared pathways and mechanisms. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 480(7), 3971-3994.
- Scheffner, M., Werness, 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(6), 1129-1136.
- Scheffner, M., & Whitaker, N. J. (2003). Human papillomavirus-induced carcinogenesis and the ubiquitin-proteasome system. *Seminars in cancer biology*,
- Schiffman, M., Castle, P. E., Jeronimo, J., Rodriguez, A. C., & Wacholder, S. (2007). Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*, 370(9590), 890-907.
- Schiffman, M., Doorbar, J., Wentzensen, N., De Sanjosé, S., Fakhry, C., Monk, B. J., Stanley, M. A., & Franceschi, S. (2016). Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nature reviews Disease primers*, 2(1), 16086.
- Senapati, R., Senapati, N. N., & Dwibedi, B. (2016). Molecular mechanisms of HPV mediated neoplastic progression. *Infectious agents and cancer*, 11(1), 59.
- Spiegel, D. (2002). Effects of psychotherapy on cancer survival. *Nature Reviews Cancer*, 2(5), 383-388.
- Taguchi, A., Yoshimoto, D., Kusakabe, M., Baba, S., Kawata, A., Miyamoto, Y., Mori, M., Sone, K., Hirota, Y., & Osuga, Y. (2024). Impact of human papillomavirus types on uterine cervical neoplasia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 50(8), 1283-1288.
- Vollmers, E. M., & Tattersall, P. (2013). Distinct host cell fates for human malignant melanoma targeted by oncolytic rodent parvoviruses. *Virology*, 446(1-2), 37-48.
- Wei, F., Georges, D., Man, I., Baussano, I., & Clifford, G. M. (2024). Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature. *The Lancet*, 404(10451), 435-444.
- Werness, B. A., Levine, A. J., & Howley, P. M. (1990). Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science*, 248(4951), 76-79.
- Williams, V. M., Filippova, M., Soto, U., & Duerksen-Hughes, P. J. (2011). HPV-DNA integration and carcinogenesis: putative roles for inflammation and oxidative stress. *Future virology*, 6(1), 45-57.
- Wise-Draper, T. M., & Wells, S. I. (2008). Papillomavirus E6 and E7 proteins and their cellular targets. *Front Biosci*, 13(1), 1003-1017.



## نوزدهمین کنفرانس بین المللی یافته های نو در مامایی، زنان، زایمان و نازایی

گرجستان - ۲۷ شهریور ۱۴۰۵ - آکادمی بین المللی علوم و مطالعات گرجستان

<http://icmwmi.ir>  
[info@icmwmi.ir](mailto:info@icmwmi.ir)

18 September 2026 - TBILISI GEORGIA

- Yugawa, T., & Kiyono, T. (2009). Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomaviruses: novel functions of E6 and E7 oncoproteins. *Reviews in medical virology*, 19(2), 97-113.
- Zhao, M., Kang, P., Zhu, L., Zhou, D., Cui, M., Zhang, M., Jia, J., & Luo, L. (2024). Global pattern of persistent human papillomavirus infection in female genital tract: an update system review and meta-analysis. *Iscience*, 27(10).
- Zur Hausen, H. (2002). Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Reviews Cancer*, 2(5), 342-350.