

Michał Wiciński, Kamil Leis\*, Bartosz Malinowski, Mateusz Maciej Węciewicz,  
Elżbieta Grzešek, Grzegorz Grzešek

Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Wpłynęło w czerwcu, zaakceptowano w listopadzie 2017 r.

**Streszczenie:** Wirus HPV, należący do *Papillomaviridae*, powoduje raka jąder, płuc, głowy oraz szyi. Obecnie szacuje się, że istnieje około 190 rodzajów HPV. Ponad 700 milionów osób na całym świecie jest zarażonych tym wirusem. W Stanach Zjednoczonych co roku występuje 14 milionów nowych zakażeń. Najczęściej zmiany nowotworowe głowy i szyi powodują wirusy HPV typu 16 i 18. Pacjent zakaża się wirusem poprzez kontakt nablónka z wirusem lub inną zainfekowaną tkanką nablónkową, na przykład w efekcie stosunku płciowego. Możliwe jest również przekazywanie patogenu od matki podczas porodu. Choroby związane z HPV to np. rak krtani, leukoplakia, rak migdałków lub choroba Bowena. Dostępne są szczepionki np. 9-walentna szczepionka przeciwko HPV o nazwie Gardasil-9.

1. Wstęp. 2. Budowa HPV. 3. Systematyka. 4. Infekcja. 5. Chorobotwórczość. 6. Leczenie. 7. Szczepionki. 8. Podsumowanie

#### Papillomaviruses: HPV as the etiological factor of head and neck cancers

**Abstract:** The HPV virus, belonging to papillomaviruses, causes genital, lung, head and neck cancers. It is currently estimated that there are 190 types of HPV. Over 700 million people worldwide are infected with the virus. In the United States, 14 million new infections occur every year. The most common HPV types responsible for carcinogenesis of head and neck areas are types 16 and 18. The virus infects human epithelial cells, for example during a sexual intercourse. Transmission from mother to child during birth is also possible. There is evidence linking HPV with laryngeal cancer, leukoplakia, tonsil cancer or Bowen's disease. HPV vaccines are available to help prevent infection by certain types of the virus, e.g. 9-valent HPV vaccine called Gardasil-9.

1. Introduction. 2. Structure of HPV. 3. Taxonomy. 4. Infection. 5. Pathogenicity. 6. Treatment. 7. Vaccines. 8. Summary

**Słowa kluczowe:** HPV, papillomawirusy, nowotwory głowy i szyi

**Key words:** HPV, papillomaviruses, head and neck cancers

## 1. Wstęp

Dane zawarte w piśmiennictwie potwierdzają występowanie około 190 typów HPV [26], lub według innych źródeł około 150 [9, 16]. Właściwości onkogenne wykazuje 30–40 z nich z czego 13 to tzw. typy wysokiego ryzyka [30, 67]. Wirusy te zaangażowane są w patogenię nowotworów narządów płciowych, szczególnie macicy, jelita grubego, odbytu, płuc, jamy ustnej, głowy, szyi oraz przetyku [5]. Jako czynniki zakaźne mogą być współodpowiedzialne za procesy neurodegeneracyjne oraz sprzyjać rozwojowi schizofrenii [68, 70].

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym nowotworów obszaru głowy i szyi jest HPV 16. Występuje u około 40% pacjentów ze zdiagnozowanym guzem HPV (+). Obecność HPV 18 potwierdza się natomiast u 12% chorych [27]. HPV 16 odpowiada także za 70% raków jamy ustnej i gardła [66]. W chwili obecnej około 709 mln ludzi jest zakażonych HPV, a na terenie samych Stanów Zjednoczonych co roku dochodzi do 14 mln nowych zachorowań [16].

## 2. Budowa HPV

Wirion ludzkiego brodawczaka ma kształt ikozaheedralny i jest nieosłonięty. Wielkość pojedynczego wirusa wynosi około 55 nm. Każdy kapsyd składa się z 72 kapsomerów, o kształcie pentamerów, zbudowanych z białka strukturalnego L1, a także L2 [2, 20].

Kolista, dwuniciowy genom DNA zawiera 8000 par zasad [2, 20]. Geny kodowane przez wirusa są nazywane wczesnymi – E (Early), zajmującymi ponad 50% genomu wirusowego [72] i późnymi – L (Late), stanowiącymi z kolei 40% genomu [72]. Geny te zlokalizowane są na jednej nici [29]. Białka E1 oraz E2 inicjują replikację wirusowego DNA. Białko E4 reguluje interakcje pomiędzy białkami patogenu a keratynami, produkowanymi przez keratynocyty. Powoduje to zmiany w tych ostatnich, widoczne jako efekt cytotypyczny. Białka E5-E7 biorą udział w procesie komórkowej transformacji lub w proliferacji zainfekowanych komórek [34]. U niektórych papillomawirusów występuje także białko E3 oraz np. u HPV 31-E8 [72].

\* Autor korespondencyjny: Kamil Leis, ul. M. Curie Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz; tel. 72 154 11 29; e-mail: kamil.leis@interia.pl

Tabela I  
Podział typów wirusa HPV na onkogenne i nieonkogenne

	Typ HPV	Rola
Onkogenne (wysokiego ryzyka)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69	Powstawanie zmian przedrakowych oraz raka inwazyjnego
Nieonkogenne (niskiego ryzyka)	6, 11, 32, 44, 53, 57, 81	Powstawanie niezłośliwych zmian, takich jak brodawczaki błony śluzowej czy brodawki skórne

Na podstawie [29]

Składnikiem genomu wirusa ludzkiego brodawczaka jest także NCR (Noncoding Control Region), zwany też LCR (Long Control Region) – region regulatorowy [29] – nie bierze udziału w procesie kodowania białek strukturalnych ale uczestniczy w syntezie DNA [34]. Jego długość wynosi 850 pz i stanowi 10% genomu [72]. W tabeli I przedstawiono podział poszczególnych typów wirusa na onkogenne i nieonkogenne.

### 3. Systematyka

Wirus ludzkiego brodawczaka należy do rodziny *Papillomaviridae* [26]. Nazwa grupy pochodzi od łacińskiego słowa *papilla*, oznaczającego brodawki oraz od greckiego przyrostka *oma-* służącego do tworzenia nazw, oznaczających guzy [25]. Początkowo *Papillomaviridae* należało do jednej grupy *Papovaviridae*, razem z *Polioviridae*. W 2000 roku International Committee on Taxonomy of Viruses rozdzielił je na dwie odrębne rodziny [31]. Klasyfikacja *Papillomaviridae* na zasadzie podobieństwa sekwencji DNA została ustalona dopiero w 2003 roku [14]. Obecnie wyróżnia się 29 rodzajów Papillomawirusów (m.in. *Deltapapillomavirus*, *Dyodeltapapillomavirus*, *Alphapapillomavirus*, *Kappapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Dyopipapillomavirus*, *Upsilonpapillomavirus*, *Omikronpapillomavirus*, *Omegapapillomavirus*, *Xipapillomavirus*) [57] oraz 189 typów. Chorobotwórcze dla ludzi jest jedynie 5 rodzajów [3, 11]. Należą do nich: *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Mupapillomavirus* i *Nupapillomavirus*. Z materiału pobranego od pacjentów wyizolowano 66  $\alpha$ -PV, 45  $\beta$ -PV, 54  $\gamma$ -PV, 2  $\mu$ -PV oraz tylko 1  $\eta$ -PV [10]. Uważa się, że rodzina ta ewoluuje 5–10 razy szybciej niż ich żywicieli, którymi są ssaki [57].

Wszystkie papillomawirusy mają ikozahedralny kształt a ich kapsyd jest zbudowany z 72 pentamerów. Genom zawiera około 8 kb (genom *Mupapillomavirus* liczy 7,3 kb a *Lambdapapillomavirus* 8,6 kb), jego rozmiar waha się w przedziale 6,8–8,4 kb, białka natomiast w przedziale 7–73 kDa [25]. Wielkość pojedynczego wirusa wynosi zazwyczaj 52–55 nm. Wyjątek stanowią *Epsilonpapillomavirus*, *Betapapillomavirus* i *Gammapapillomavirus*, osiągające rozmiary do 60 nm [59–64].

Mogą występować również formy cewkowate oraz nitkowate, powstałe na skutek nieprawidłowości w pro-

cesie dojrzewania [25]. Gęstość wporu wirionów w CsCl wynosi 1,2 g/cm<sup>3</sup>, natomiast w roztworze sacharozy 1,34–1,35 g/cm<sup>3</sup>. Papillomawirusy wykazują odporność na działanie eteru, kwasów oraz wysokiej temperatury (temp. ok. 50°C przez 1 godzinę) [25]. Oprócz infekcji u ludzi rodzina ta wywołuje także wiele chorób u zwierząt. W tabeli II dokonano zestawienia rodzajów *Papillomaviridae*.

### 4. Infekcja

Pacjenci zarażają się wirusem podczas kontaktów seksualnych z zainfekowaną osobą. Szczególnie seks analny i oralny obarczony jest dużym ryzykiem [9, 48]. Do infekcji dochodzi podczas kontaktu tkanek nabłonkowych obu partnerów seksualnych [29].

Istnieją również przypadki, gdzie zarażona matka przekazała wirus dziecku podczas porodu. Najczęstsze powikłanie stanowi zajęcie struktur układu oddechowego. Rozwijają się łagodne nowotwory-brodawczaki krtani, z tendencją do nawrotów [9, 50]. Mówi się wówczas o JORRP (Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis) [15]. Hirnle, w 2013 roku opisała przypadek dziecka, urodzonego drogą cesarskiego cięcia, u którego doszło do transmisji wirusa z matki. U dziecka zaobserwowano nawracające chrypki, kaszel oraz infekcje dróg oddechowych. Zdiagnozowano brodawczakowatość krtani [24]. Możliwa jest również transmisja poprzez krew [5] lub poprzez skażone przedmioty [56]. W 2017 roku opublikowano wyniki badania, według którego drogą szerzenia się infekcji może być mleko zakażonej matki. Analiza mikrobiologiczna wykazała obecność typów: 6, 16, 18, 33, 45, 53, 56, 59, 66 oraz 82. Szczególnie istotny wydają się fakt, iż zakażony może zostać partner, lecz nie dziecko [33]. Osoby z niedoborami odporności np. poddane immunosupresji lub zakażone HIV, czy CMV [69] są w grupie podwyższonego ryzyka zarówno infekcji wirusem HPV, jak i rozwojem chorób z nim związanych [2]. Do grupy tej zalicza się również pacjentów zainfekowanych *Chlamydia trachomatis*, co może wskazywać na częstą aktywność seksualną i licznych partnerów seksualnych, ponieważ zakażenia te nie są ze sobą powiązane [2]. Uważa się, że duża liczba partnerów seksualnych, młody wiek rozpoczęcia współżycia obecność chorób

Tabela II  
Podział wybranych rodzajów *Papillomaviridae*

Rodzaj <i>Papillomaviridae</i>	Gatunek zarażający dane zwierzę	Skrót gatunku
<i>Alphapapillomavirus</i>	Brodawczak szympanów 1	PCPV-1
	Brodawczak szympanów 1	PCPV-1C
<i>Deltapapillomavirus</i>	Brodawczak łosi europejskich	EEPV
	Brodawczak jeleni	DPV
	Brodawczak bydła 1	BPV-1
	Brodawczak bydła 2	BPV-2
	Brodawczak reniferów	RPV
	Brodawczak owiec 1	OvPV-1
	Brodawczak owiec 2	OvPV-2
<i>Epsilonpapillomavirus</i>	Brodawczak bydła 5	BPV-5
<i>Zetapapillomavirus</i>	Brodawczak koni 1	EcPV
<i>Etapapillomavirus</i>	Brodawczak <i>Fringilla coelebs</i> (zięba zwyczajna)	FcPV
<i>Thetapapillomavirus</i>	Brodawczak <i>Psittacus erithacus</i> timneh (papuga szara)	PePV
<i>Iotapapillomavirus</i>	Brodawczak <i>Mastomys natalensis</i> (Myszorówka natalaska)	MnPV
<i>Kappapapillomavirus</i>	Brodawczak <i>Sylvilagus</i> (Królik)	CRPV
	Brodawczak jamy ustnej królików	ROPV
<i>Lambdapapillomavirus</i>	Brodawczak jamy ustnej psów	COPV
	Brodawczak jamy ustnej kotów	FdPV
<i>Xipapapillomavirus</i>	Brodawczak bydła 3	BPV-3
	Brodawczak bydła 4	BPV-4
	Brodawczak bydła 6	BPV-6
<i>Omikronpapillomavirus</i>	Brodawczak <i>Phocoena spinipinnis</i> (Morświn czarny)	PSPV
<i>Pipapillomavirus</i>	Brodawczak jamy ustnej chomików	HaOPV
Należące do <i>Papillomaviridae</i> , ale nie zaklasyfikowane jako gatunki	Brodawczak <i>Trichosurus Vulpecula</i> (Kitanka lisia)	TvPV
	Brodawczak oposów	PoPV

Na podstawie [25]

przenoszonych drogą płciową, polimorfizmy TGF b-1, podeszły wiek (powyżej 60 r.ż.) oraz płeć męska również stanowią czynniki ryzyka nowotworów głowy i szyi HPV (+) [23, 27, 45, 51]. Osoby obrzezane natomiast wykazują mniejsze ryzyko infekcji tym patogenem [46].

Wirus wykazuje tropizm do nabłonka wielowarstwowego płaskiego (okolice gardła, skóry, narządów płciowych oraz jamy ustnej), zajmując warstwę podstawną [49]. Po internalizacji wirusa, zajęte komórki dalej produkują materiał genetyczny (w odróżnieniu od zdrowych, gdzie proces ten jest zatrzymany) [45]. Cykl lityczny dzieli się na dwa okresy. W pierwszym ma miejsce przyłączenie do komórki, penetracja, przejście materiału genetycznego wirusa do komórki, ekspresja tego materiału i aktywacja wybranych układów gospodarza pełniących funkcje regulatorowe. W trakcie drugiego etapu ma miejsce proces wytworzenia wirionów potomnych [37]. Na powierzchni keratynocytów występują receptory, do których należy m.in.  $\alpha\beta 4$ , biorące udział w procesie penetracji wirionu wraz z materiałem genetycznym wirusa do komórki. Uważa się też, że wirusy mogą łączyć się z integrynami lub siarczanem heparyny

[6]. Następnie DNA przenika do naskórkowej warstwy podstawnej, przechodząc w fazę uśpienia – latencji jako episom. W takiej formie występuje zazwyczaj w niewielu kopiach (od 10 do 100). W komórkach takich ekspresja białek wczesnych wirusa jest na bardzo niskim poziomie [6]. Istnieje również możliwość integracji materiału genetycznego patogenu z materiałem gospodarza (występuje zazwyczaj w formach nowotworowych) [55]. Sam proces penetracji inicjowany jest przez białko L1. Białko L2 natomiast podwyższa efektywność zakażenia. Wirion wnika do wnętrza komórki w procesie endocytozy, zależnej od klatryny. Zachodzi odpłaszczenie materiału genetycznego patogenu w lizosomach bądź endosomach. Białko L2 transportuje materiał do jądra komórkowego. Bierze w tym udział także receptor – syntaksyna 18. L2 łączy się na jednym końcu – końcu N ze wspomnianą syntaksyną a na drugim – końcu C z dyneiną [6]. Podczas cyklu komórkowego następuje replikacja DNA wirusa, z współudziałem białek gospodarza (Replikacja HPV jest zależna od procesów różnicujących keratynocyty) [20]. Zachodzi ona jedynie w komórkach proliferujących, w jądrze [34, 72]. Proces

replikacji oraz transkrypcji warunkuje ekspresja białek wczesnych. Białka budujące kapsyd wirusowy są syntetyzowane tylko w dojrzałych keratynocytach, w zewnętrznych warstwach nabłonka [55]. Odpowiedzialne za to są białka regionu późnego [37].

Transkrypcja wirusa HPV przebiega z wykorzystaniem komórkowej polimerazy RNA. Składa się z dwóch etapów (w pierwszym etapie transkrybowane są geny, które wytwarzają produkty biorące udział w procesie replikacji DNA wirusa, w drugim zaś geny odpowiedzialne za produkcję wirusowych białek strukturalnych), zaczynających się w rejonie kontrolnym, gdzie znajdują się również miejsca inicjacji replikacji [37]. Przykładowo w wirusie HPV typu 16 wyróżnia się dwa promotory – P97, odpowiadający za ekspresję genów wczesnych oraz P670 – odpowiadający za ekspresję genów późnych. Komórki zainfekowane HPV wykazują podwyższoną ekspresję niektórych białek odpowiedzialnych za splicing, jak np. białka z rodziny SR czy SF2/ASF. Podwyższeniu ekspresji towarzyszy zazwyczaj pojawienie się mRNA dla L1. W innych typach wirusa procesy te wyglądają podobnie [6].

W komórkach zmienionych nowotworowo, wtórnie do infekcji HPV wykazano, iż materiał genetyczny wirusa występuje w postaci zintegrowanej z materiałem gospodarza [37].

Procesem warunkującym nieograniczony, niekontrolowany wzrost komórek jest ekspresja białek E6 oraz E7. Poziom ekspresji jest zależny od wirusowych właściwości onkogennych oraz stopnia zaawansowania choroby. W miarę progresji onkoproteiny indukują powstawanie mutacji. Te z kolei wpływają na poziom ekspresji E6 i E7, co indukuje transformację nowotworową komórki [37]. Białko E5 działa na EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), skutkując aktywacją ścieżki Ras-Raf-MAP, zwaną inaczej szlakiem MAPK/EPK. Prowadzi to do nasilenia procesu proliferacji komórkowej [65], hamując tym samym apoptozę [6]. E5 działa także na PDGF, EGF oraz CGF. Skutkiem nadekspresji tego białka jest zaburzenie działania MHC I i II. Indukuje również onkogeny, np. Jun B i c-Jun [6]. E6 oraz E7 kodują onkoproteiny. Onkoproteina E6 powoduje rozkład białka p53 gospodarza a także aktywuje enzym telomerazę, co przyspiesza proces starzenia się komórki [2, 40]. Białko E6 tworzy kompleks z ligazą ubikwityny. Do niego przyłącza się region degradacji p53 a całość jest degradowana w proteosomie w procesie ubikwityno-zależnej proteolizy [37, 55, 65]. Reaguje też z BCL oraz BXL, odpowiedzialnymi za apoptozę komórki [6]. Wpływa również hamująco na ekspresję Notch1 [6]. E6 łączy się z c-myc, tworząc kompleks, który indukuje ekspresję hTERT. To z kolei ma działanie proliferacyjne. Onkoproteina E7 rozkłada natomiast pRB [34, 40]. Procesy te wpływają na transformację nowotworową komórek gospodarza (w przypadku typów onkogen-

nych HPV). Prawdopodobnie, podczas łączenia się E7 z pRB, onkoproteina współzawodniczy z cyklina D1. Skutkuje to uwolnieniem czynnika E2F, w wyniku czego komórka, z fazy G1/S, przechodzi do kolejnych stadiów cyklu podziałowego [45]. Do białka E7 przyłączają się białka p107 i p130. E7 oddziałuje również na p21 oraz p27. Białka te uczestniczą w przejściu z fazy G1 cyklu komórkowego do cyklu S [6]. Poprzez połączenie pRB z E7 uwalniany jest czynnik E2F. Poprzez wiązanie tego czynnika z promotorami genów od niego zależnymi komórka wchodzi w cykl S [37]. Na skutek integracji materiałów genetycznych wirusa oraz gospodarza następuje przerwanie ORF. Prowadzi to do wzrostu ekspresji genów, odpowiedzialnych za kodowanie E6 oraz E7, będących białkami onkogennymi, oraz do dalszej proliferacji komórkowej [55].

W składaniu dojrzałego wirionu biorą udział białka E2, E4 i L2. To ostatnie wpływa na formowanie się kapsydu oraz na jego stabilność. W czasie składania białko to znajduje się w pobliżu POD (PML Oncogenic Domain) zwanych również ND-10 (Nuclear Domain 10). Pełnią one funkcję miejsca replikacji materiału genetycznego wirusa. Złożone cząsteczki wirusa uwalniane są z komórki poprzez egzocytozę, jedynie w zewnętrznych warstwach nabłonka. Procesowi temu towarzyszy E4 [6].

Onkoproteiny HPV hamują produkcję genów supresorowych, co uniemożliwia im kontrolowanie prawidłowego przebiegu cyklu komórkowego. Skutkiem tego są korzystniejsze rokowanie i lepsza efektywność leczenia (takiego jak np. radioterapia) [23] w porównaniu z nowotworami HPV (-) [18, 45]. Na podstawie badania z 2015 roku, Cantrell i wsp. stwierdzili, że palenie papierosów pogarsza u tych chorych rokowanie, jednak nie ma wpływu na przerzuty do węzłów chłonnych [8]. Przebadano 83 pacjentów z HPV dodatnimi rakami głowy i szyi oraz 46 guzów w ramach projektu TCGA – Cancer Genome Atlas Project. Analiza genomów chorych z pobranych bioptatów wykazała powtarzające się geny, m. in. PIK3CA, występujące okresowo, z częstością większą niż 3% [54]. Zaobserwowano również zmiany CNV (Copy Number Variants) na ramieniu q chromosomu 3.

## 5. Chorobotwórczość

W przypadku raków głowy oraz szyi znajomość patogenez HPV jest znacznie mniej poznana niż w przypadku nowotworów szyjki macicy. Krytycznym momentem w powstawaniu raka, po uprzedniej infekcji HPV jest fuzja DNA wirusa z genomem gospodarza [40]. Istotny czynnik stanowi także wspomniana wcześniej rola E6 oraz E7. Nowotwory te charakteryzują się niską ekspresją EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), w przeciwieństwie do tych HPV ujemnych [22].



Raki jamy ustnej i gardła HPV (+) cechują się brakiem istotnego rogowacenia, bazaloidalną morfologią, zrazikowym wzrostem oraz przesączeniem przez limfocyty [66]. W 2014 roku przeprowadzono badanie, w którym analizowano 82 chorych z płaskonabłonkowymi rakami jamy ustnej oraz gardła. HPV został wykryty w 21 przypadkach, z czego HPV 16 stanowiło 1/3 a HPV 18–14,3% [41].

### **Brodawczaki krtani**

Zmiany te są najczęściej spowodowane przez typy HPV-6 oraz HPV-11 [1, 13, 35]. Abramson i wsp. przeprowadzili analizę, w grupie 26 pacjentów z brodawkami krtani pod kątem HPV. 92% zmian posiadało dwa wyżej wymienione typy tego patogenu [1].

Brodawczaki mogą powstawać wskutek zakażenia podczas porodu, jako infekcja okołoporodowa [9, 13, 50]. Charakteryzują się tendencją do rozprzestrzeniania w obrębie układu oddechowego oraz do częstych nawrotów [13]. Odnotowano największą zachorowalność w ciągu pierwszych pięciu lat życia [13, 21]. Uważa się, że wśród dorosłych częściej chorują mężczyźni [13].

Brodawczaki układu oddechowego mogą też występować w nosogardzieli, podniebieniu miękkim, tchawicy, oskrzelach, przedsionku nosa [28] a także w płucach (zazwyczaj śmiertelna postać brodawczakowości układu oddechowego) [35]. Powstają z częstością (w samych Stanach Zjednoczonych) 4,3 na 100 tys. dzieci i 1,8 na 100 tys. dorosłych. Transformacja nowotworowa występuje z częstością na poziomie 3–5% [35].

Liu i wsp., w 2016 roku potwierdzili występowanie nowotworowych komórek PD-L1 pozytywnych u chorych na JRRR, co daje w przyszłości możliwość leczenia opartego na immunomodulacji komórek układu odpornościowego [32].

### **Rak krtani HPV (+)**

Nowotwór ten, oprócz papierosów, alkoholu, ekspozycji na azbest czy predyspozycji genetycznych ma także udowodnioną etiologię infekcji wirusem ludzkiego brodawczaka. Wykazano również, że w grupie osób o niższym statusie socjoekonomicznym śmiertelność była znacznie wyższa. Do najczęstszych typów HPV powodujących te zmiany należą typy: 16, 18, 31, 33. Rak krtani stanowi 30–35% wszystkich guzów krtani. Dane zawarte w piśmiennictwie nie są zgodne, co do częstości zakażeń HPV u chorych na nowotwór krtani. Szacuje się, że występowanie wirusa waha się w przedziale 5–70% [27].

### **Choroba Bowena**

Schorzenie wywołuje następujące typy HPV: 16, 18, 31, 33, 34, 35, 48. Stanowi formę *In situ* raka kolczystokomórkowego. Ryzyko transformacji do inwazyjnego raka skóry wynosi 3–5%. Wykazano znacznie częstsze

występowanie w populacji męskiej – aż 80%. Zmiana cechuje się zazwyczaj dobrym odgraniczeniem od zdrowej tkanki. Progresja choroby jest powolna, przyjmuje postać plam lub płytek, czasem pokrytych strupem [7, 34, 44]. Zazwyczaj występuje pojedynczo, lecz nawet do 10–20% zmian ma charakter mnogi [7].

Zmiany chorobowe lokalizują się dość często w obrębie twarzy. Utrudnia to prawidłową diagnozę, gdyż podobny obraz kliniczny pojawia w takich jednostkach chorobowych jak np. łuszczyca, choroba Pageta czy rogowacenie łojotokowate [44].

### **Rak podstawnokomórkowy o etiologii HPV**

Rak ten wzrasta powoli a odsetek przerzutów jest bardzo niski. Najczęściej chorują osoby po 65 r.ż. Jedną z głównych lokalizacji nowotworu stanowi twarz (30% w obrębie nosa, 7% w obrębie oczodołu – spośród wszystkich przypadków). Często zajmuje też okolice ucha – ok. 6% [10].

### **Rak płaskonabłonkowy (kolczystokomórkowy) o etiologii HPV**

Nowotwór ten wywodzi się z keratynizujących komórek naskórka. Charakteryzuje go szybki, gwałtowny wzrost, naciekanie miejscowych struktur oraz tendencja do przerzutów odległych (3–5%). Oprócz HPV czynnikami etiologicznymi mogą być promieniowanie słoneczne oraz transformacja zmian łagodnych. Rak przyjmuje postać guzka, grudki lub tarczki, pokrytej strupami. Z czasem wrzodzię i nacieka tkanki położone pod nim. Główną lokalizacją tego nowotworu stanowi twarz, szczególnie nos [10, 52].

### **Rak brodawkujący**

Rak brodawkujący stanowi rzadką odmianę raka kolczystokomórkowego. Zmiana ta cechuje się łagodnym przebiegiem, stosunkowo niskim ryzykiem naciekania węzłów chłonnych i tworzeniem przerzutów odległych. W materiale histopatologicznym potwierdzono obecność następujących typów HPV: 1, 2, 3, 4, 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35. Obecność HPV 16 i 18 potwierdzono w ok. 40% tych nowotworów. Zmiany są najczęściej zlokalizowane na policzkach oraz dziąsłach, jednak mogą występować w każdym miejscu zarówno skóry jak i błon śluzowych, nie wyłączając układu oddechowego oraz pokarmowego. Rak przyjmuje postać guza, składającego się z warstwy endofitycznej i egzofitycznej, przypominającego brodawkę o etiologii wirusowej. Wewnątrz mas nowotworu stwierdza się zróżnicowane komórki kolczyste, krypty oraz zatoki, powstałe na skutek martwicy [4].

### **Leukoplakia**

Terminem leukoplakia określa się białą zmianę (tarczkę lub plamkę) na błonie śluzowej, której nie można przyporządkować do żadnej innej choroby.

Najczęstszym umiejscowieniem leukoplakii jest błona śluzowa policzków, na poziomie zgryzu zębów. Nowotwór może przybierać różne formy morfologiczne o różnej wielkości; od małych do dużych, rozległych zmian. Także barwa wykazuje zróżnicowanie (od białej po szarą i czerwono-białą). Oprócz HPV wirusy takie jak EBV, HSV czy HIV mogą być czynnikiem etiologicznym. Patogeny te wpływają także na transformację nowotworową. Uważa się, że obecność HPV jest 2–3 razy częstsza w zmianach przednowotworowych jamy ustnej (takich jak np. leukoplakia) niż w zdrowej jamie ustnej [19, 42].

### Rak migdałków

Migdałki, znajdujące się na granicy środowiska zewnętrznego oraz wewnętrznego naszego organizmu, stanowią pierwszą linię obrony przed czynnikami infekcyjnymi dostającymi się z jamy ustnej do wnętrza organizmu, stąd częste występowanie tego typu raka (najwyższy odsetek raków gardła o etiologii HPV). Nowotwór ten, w przeciwieństwie do HPV – częściej wywodzi się z krypt nabłonka, co z anatomicznego punktu widzenia sprzyja rozwojowi wirusa [29, 45].

### Odwrócony brodawczak nosa

Ten łagodny nowotwór jest wywołany najczęściej w wyniku zakażenia wirusami typu 6, 11, 16, 18. W 25% przypadków pobranego ze zmiany materiału histopatologicznego stwierdza się obecność HPV. Zazwyczaj jednostronny, wywodzi się z nabłonka błony śluzowej zatok przynosowych oraz nosa. Około 3 razy częściej chorują mężczyźni, zazwyczaj w wieku 40–60 lat. Istnieje ryzyko transformacji do postaci złośliwej a także skłonność do nawrotów, mieszcząca się w przedziale 20–47% (zwłaszcza u chorych zainfekowanych HPV) [12].

Oprócz wymienionych i omówionych schorzeń do nowotworów głowy i szyi spowodowanych infekcją HPV możemy zaliczyć również: brodawczaka zatoki szczękowej, hiperplazję płaskonabłonkową, kłykciny kończyste jamy ustnej, *epidermodysplasia verruciformis*, z którym związane są HPV 5, 9 i 49 [25, 45]. Typ 32 często odpowiada za rzadkie, łagodne schorzenie FEH- ogniskową hiperplazję nabłonkową [46]. Jednakże, dane zawarte w piśmiennictwie są niewystarczające, aby określić rolę wirusa jako czynnika prognostycznego i predykcyjnego we wspomnianych wyżej nowotworach.

## 6. Leczenie

Do standardów terapeutycznych w przypadku infekcji HPV możemy zaliczyć: cidofovir (skuteczny np. w brodawczakowości dróg oddechowych) [39], cetuximab [17, 22, 58] i interferon alfa [71]. Oprócz tego stosuje się również radioterapię [17], chemioterapię [58] lub krioterapię (brodawczaki) [71].

W 2014 roku Vermorken i wsp. poddali ocenie skuteczność leczenia HNSCC HPV (+) i HPV (–) chemioterapią oraz skojarzoną chemioterapią z cetuximabem. Wykazano, że niezależnie od statusu HPV oraz genu p16 korzystne jest łączenie klasycznej chemioterapii z cetuximabem [58].

Rok później przedstawiono wyniki badań przeprowadzonych na myszach. Testowano połączenie radioterapii z onkologicznymi szczepionkami w przypadku nowotworów głowy i szyi HPV pozytywnych. Rezultaty były pomyślne, co dało możliwość rozpoczęcia dalszych badań klinicznych [36].

W 2016 roku wykazano, że DAC-5-aza-2'-deoksytydyna silnie hamuje ekspresję E6 oraz E7, odpowiadających za transformację nowotworową. Zaobserwowano, że lek zmniejsza także szybkość proliferacji komórek nowotworowych [53].

## 7. Szczepionki

W 2015 roku na rynku farmaceutycznym pojawiła się 9-walentna szczepionka przeciw HPV (Gardasil-9, chroniąca przed typami 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 oraz 58, charakteryzująca się najszerszym spectrum działania [43, 47].

Oprócz tej szczepionki zarejestrowane są jeszcze dwie: 2-walentna (zatwierdzona w 2007 roku, przeciwko 16 oraz 18, stosowana jedynie u kobiet) [43] oraz 4-walentna (zatwierdzona w 2006 roku, przeciwko typom 6, 11, 16, 18). Szczepionka 4-walentna o objętości 0,5 ml zawiera po 20 µg z L1 HPV typu 6 oraz 18 i po 40 µg z L1 HPV typu 11 oraz 16. Natomiast szczepionka biwalentna, w tej samej dawce zawiera po 20 µg L1 z typów 16 oraz 18. Obie nie posiadają wirusowego DNA ani żywych produktów wirusowych, za to zawierają oczyszczone białko L1. Każdą z nich należy podawać w trzech dawkach [26].

Zaleca się je osobom w wieku 11 i 12 lat, a także w wieku 13–21 lat (u mężczyzn) oraz 13–26 lat (u kobiet), jeżeli wcześniej szczepienia nie były wykonane. Dopuszcza się pierwsze szczepienie już w wieku 9 lat. Do 26 roku życia powinni szczepić się też mężczyźni z obniżoną odpornością lub osoby utrzymujące homoseksualne stosunki płciowe [16, 43].

Nie zaleca się stosowania szczepionek u kobiet w ciąży, u osób z natychmiastową nadwrażliwością na drożdże (4 i 9 walentna) oraz z alergią na lateks (biwalentna) [43]. Badane są również szczepionki w oparciu o użycie L2 wirusa HPV [26].

Według ostatnich badań z 2017 roku, w których uczestniczyło 361 kobiet w wieku od 20 do 25 lat, częstość występowania HPV typu 16 wśród kobiet szczepionych była znacznie niższa w stosunku do tych, które nie otrzymały żadnego preparatu (8,6% do 46,7%) [38].

## 8. Podsumowanie

Wirus brodawczaka ludzkiego jest groźnym patogenem atakującym nie tylko narządy płciowe człowieka [34] lecz także tkankę nabłonkową głowy oraz szyi, powodując powstawanie wielu jednostek chorobowych, w tym raków. Należy podkreślić, że liczbę zakażeń HPV u ludzi szacuje się na poziomie ponad 700 mln. Szczególnie narażone na zakażenie są osoby o obniżonej odporności oraz ze współistniejącą infekcją *C. trachomatis*. Do metod profilaktycznych możemy zaliczyć unikanie ryzykownych zachowań seksualnych oraz stosowanie szczepionek. Wielu badaczy jednoznacznie podkreśla, że szczepienie stanowi ważny czynnik w prewencji infekcji. Nowotwory HPV (+) charakteryzują się korzystniejszym rokowaniem, niż te HPV (-), co potwierdzają liczne badania [18, 45].

## Piśmiennictwo

- Abramson A.L., Steinberg B.M., Winkler B.: Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies. *Laryngoscope*, **97**, 678–685 (1987)
- Ault K.A.: Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections in the Female Genital Tract. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 1–5 (2006)
- Bernard H.U., Burk R.D., Chen Z., van Doorslaer K., zur Hausen H., de Villiers E.M.: Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*, **401**, 70–79 (2010)
- Bieniek A., Cisło M., Matusiak Ł., Woźniak Z., Maj J., Barancewicz-Łosek M., Szybejko-Machaj G.: Rak brodawkowy (carcinoma verrucosum) – przegląd objawów klinicznych i histologicznych. *Post. Dermatol. Alergol.* **23**, 57–66 (2006)
- Bodaghi S., Wood L.V., Roby G., Ryder C., Steinberg S.M., Zheng Z.M.: Could human papillomaviruses be spread through blood? *J. Clin. Microbiol.* **43**, 5428–5434 (2005)
- Broniarczyk J., Koczorowska M.M., Durzyńska J., Warowicka A., Goździcka-Józefiak A.: Struktura i właściwości wirusa brodawczaka ludzkiego. *Biotechnol.* **3**, 126–145 (2010)
- Brzeziński P.: Choroba Bowena leczona przez trzy lata jako kontaktowe zapalenie skóry. *Forum Medycyny Rodzinnej*, **5**, 266–270 (2011)
- Cantrell S.C., Reid H.H., Li G., Wei Q., Sturgis E.M., Ginsberg L.E.: Influence of Smoking History on Imaging Characteristics among HPV-Positive Oropharyngeal Cancer Patients: A Blinded Matched-Pair Analysis. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **38**, 667 (2014)
- Centers for Disease Control and Prevention: Cdc.gov/Hpv [23-03-2017]
- Chicheł A., Skowronek J.: Współczesne leczenie raka skóry – dermatologia, chirurgia czy radioterapia? *Contemp. Onkol.* **9**, 429–435 (2005)
- Chouhy D., Bolatti E.M., Perez G.R., Giri, A.A.: Analysis of the genetic diversity and phylogenetic relationships of putative human papillomavirus types. *J. Gen. Virol.* **94**, 2480–2488 (2013)
- Cielińska M., Ścierniowski W., Sowa P., Lisowska G.: Brodawczak odwrócony – etiologia, epidemiologia, klasyfikacja. *Otaryngologia laryngologia*, **15**, 80–86 (2016)
- Corbitt G., Zarod A.P., Arrand J.R., Longson M., Farrington W.T.: Human papillomavirus (HPV) genotypes associated with laryngeal papilloma. *J. Clin. Pathol.* **41**, 284–288 (1988)
- de Villiers E.M.: Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*, **445**, 2–10 (2013)
- Donne A.J., Clarke R.: Recurrent respiratory papillomatosis: an uncommon but potentially devastating effect of human papillomavirus in children. *Int. J. STD AIDS*, **21**, 381–385 (2010)
- Dunne E.F., Markowitz L.E., Saraiya M., Stokley S., Middleman A., Unger E.R., Williams A., Iskander J.: CDC grand rounds: reducing the burden of HPV-associated cancer and disease. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **63**, 69–72 (2014)
- Eriksen J.G., Lassen P., Overgaard J.: Do all patients with head and neck cancer benefit from radiotherapy and concurrent cetuximab? *Lancet Oncol.* **11**, 312–313 (2010)
- Fakhry C., Gillison M. i wsp.: Human papillomavirus and overall survival after progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **32**, 3365–3373 (2014)
- Feller L., Lemmer J.: Oral leukoplakia as it relates to HPV infection: a review. *Int. J. Dent.* DOI:10.1155/2012/540561 (2012)
- Giroglou T., Florin L., Schäfer F., Streeck R. E., Sapp M.: Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate. *J. Virol.* **75**, 1565–1570 (2001)
- Gissmann L., Diehl V., Schultz-Coulon H.J., Zur Hausen H.: Molecular cloning and characterization of human papilloma virus DNA derived from a laryngeal papilloma. *J. Virol.* **44**, 393–400 (1982)
- Griego A.M., Ozbun M.A., Barraza P.F., Hu C., Dzikusko A., Crawley B.K., Hathaway H.J., Bauman J.E.: Cetuximab Has Antiviral Activities in Human Papillomavirus (HPV) – Infected Cells and HPV – Associated Tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **94**, 937–938 (2016)
- Guan X., Sturgis E. M., Lei D., Liu Z., Dahlstrom K.R., Wei Q., Li G.: Association of TGF-β1 genetic variants with HPV16-positive oropharyngeal cancer. *Clinical Cancer Research*, **16**, 1416–1422 (2010)
- Hirnle L.: Przypadek infekcji wirusem HPV kobiety oraz jej dziecka urodzonego drogą cięcia cesarskiego. *Przypadki medyczne.pl*, **36**, 149–153 (2013)
- [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_9th\\_report/dsdna-viruses-2011/w/dsdna\\_viruses/121/papillomaviridae](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/dsdna-viruses-2011/w/dsdna_viruses/121/papillomaviridae) [23-03-2017]
- Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. *Wkly Epidemiol. Rec. WHO*, **89**, 465–492 (2014)
- Jurkiewicz D., Dżaman K., Rapiejko P.: Czynniki ryzyka raka krtani. *Pol. Merk. Lek.* **121**, 94–98 (2006)
- Kashima H., Leventhal B., Mounts P., Hruban R.H. Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **102**, 580–583 (1993)
- Kiwerska K., Mielcarek-Kuchta D., Jarmuż-Szymczak M., Szyfter K.: Infekcja HPV jako alternatywna wobec palenia tytoniu droga rozwoju nowotworów głowy i szyi – jakie ma znaczenie dla pacjenta? *Przeł. Lek.* **69**, 1074–1078 (2012)
- Koparal M., Alan H., Gunduz D.T., Gulsun B., Unsal H.Y., Erdogdu H.I.: Human papilloma virus. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, **23**, 353–356 (2016)
- Lagatie O., Tritsmans L., Stuyver L.J.: The miRNA world of polyomaviruses. *Virology*, **10**, 268 (2013)
- Liu T., Wentland C., Greenberg M., Sepe B., Huynh T., Kodack D., Mino-Kenudson M., Benes C., Hartnick C., Engelman J.: Detection of PD-L1 and lymphocytes infiltration in Juvenile Recurrent Respiratory Papillomatosis (JRRP). *Cancer Immunology Research*, **5**, DOI: 10.1158/2326-6074 (2017)
- Louvanto K., Sarkola M., Rintala M., Syrjänen K., Grenman S., Syrjänen S.: Breast milk is a potential vehicle for HPV



- transmission to oral mucosa of the spouse. *Pediat. Infect. Dis. J.* DOI: 10.1097/INF.0000000000001546 (2017)
34. Majewski S., Pniewski T., Goyal-Stec M.: Rola wirusów brodawczaka w rozwoju zmian łagodnych i złośliwych okolicy narządów płciowych. *Zakażenia*, **6**, 58–62 (2005)
  35. Mohr M., Berdel W. E. i wsp.: Rapid response to systemic bevacizumab therapy in recurrent respiratory papillomatosis. *Oncol. Lett.* **8**, 1912–1918 (2014)
  36. Mondini M., Deutsch E. i wsp.: Synergy of radiotherapy and a cancer vaccine for the treatment of HPV-associated head and neck cancer. *Mol. Cancer Ther.* **14**, 1336–1345 (2015)
  37. Morshed K.: Udział wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) w etiopatogenezie nowotworów głowy i szyi. *Otolaryngol.* **3**, 91–96 (2004)
  38. Munro A., Cruickshank M.E. i wsp.: The impact of HPV type on colposcopy performance in women offered HPV immunisation in a catch-up vaccine programme: a two centre observational study. *BJOG*, DOI: 10.1111/1471-0528.14563 (2017)
  39. Nowaczewska K., Wójtowicz P., Kukwa A., Ratajczak J., Tuli-backi M.: Brodawczaki górnych dróg oddechowych – nowe metody leczenia. *Otolaryngol. Pol.* **64**, 31–36 (2010)
  40. Parfenov M., Kucherlapati R. i wsp.: Characterization of HPV and host genome interactions in primary head and neck cancers. *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 15544–15549, (2014)
  41. Petitto G., dos Santos Carneiro M.A., de Rabello Santos S.H., Silva A.M.T.C., de Cassia Alencar R., Gontijo A.P., Saddy V.A.: Human papillomavirus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* **83**, 38–44 (2016)
  42. Petkowicz B., Skiba M., Tomaszewski T., Wysokińska-Miszczuk J.: Leukoplakia błony śluzowej jamy ustnej w aspekcie klinicznym i epidemiologicznym – analiza przypadków. *Dent. Med. Probl.* **41**, 635–641 (2004)
  43. Petrosky E., Bocchini Jr J.A., Hariri S., Chesson H., Curtis C.R., Saraiya M., Unger E.R., Markowitz L.E.: Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **64**, 300–304. (2015)
  44. Piłat P., Borzęcki A., Krasowska D.: Rozległa choroba Bowena twarzy – leczenie skojarzone. *Przegl. Dermatol.* **101**, 201–204 (2014)
  45. Rutkowski T., Składowski K.: Wpływ wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) na powstanie, przebieg i skuteczność leczenia raków regionu głowy i szyi. *Współcz. Onkol.* **13**, 233–240 (2009)
  46. Sabeena S., Pallade S.R., Kamath N., Mathew M., Arunkumar G.: Papilloma of lip associated with human papilloma viruses-32 infection in a child. *Indian J. Med. Microbiol.* **34**, 97 (2016)
  47. Santarelli G.D., Derkay, C.S.: HPV vaccines for treatment and prevention of recurrent respiratory papillomatosis. *Current Otorhinolaryngology Reports*, **4**, 85–89 (2016)
  48. Schiffman M., Castle P.E.: Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **127**, 930–934 (2003)
  49. Schiller J.T., Day P.M., Kines R.C.: Current understanding of the mechanism of HPV infection. *Gynecol. Oncol.* **118**, 12–17 (2010)
  50. Sinal S.H., Woods C.R.: Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* **16**, 306–316 (2005)
  51. Smith E.M., Ritchie J.M., Summersgill K.F., Klussmann J.P., Lee J. H., Wang D., Haugen T.H., Turek L.P.: Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int. J. Cancer*, **108**, 766–772 (2004)
  52. Smith E.M., Summersgill K.F., McCulloch T., Allen J., Turek L.P., Hoffman H.T., Haugen T.H.: Human papillomavirus and risk of laryngeal cancer. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **109**, 1069–1076 (2000)
  53. Stich M., Ganss L., Puschhof J., Prigge E.S., Reuschenbach M., Guitierrez A., Vinokurova S., von Knebel Doeberitz M.: 5-aza-2'-deoxycytidine (DAC) treatment downregulates the HPV E6 and E7 oncogene expression and blocks neoplastic growth of HPV-associated cancer cells. *Oncotarget*, DOI: 10.18632/oncotarget.10631 (2016)
  54. Symer D.E., Akagi K., Coombes K.R., Xiao W., Pickard R.K., Agrawal A., Gillison M.L.: Comprehensive genomic analysis of human papillomavirus-associated oral cancers. *AACR*, DOI: 10.1158/1538-7445 (2016)
  55. Szczerba-Turek A., Szweda W., Siemionek J., Platt-Samoraj A., Banczerz-Kisiel A., Teodorowski P.: Molekularne mechanizmy nowotworzenia *Papillomaviridae* u zwierząt i ludzi. *Med. Wet.* **63**, 1045–1048 (2007)
  56. Tay S.K., Ho T.H., Lim-Tan S.K.: Is genital human papillomavirus infection always sexually transmitted?, *Aust. N.Z.J. of Obstet. Gynaecol.* **30**, 240–242 (1990)
  57. Van Doorslaer K.: Evolution of the papillomaviridae. *Virology*, **445**, 11–20 (2013)
  58. Vermorken J.B., Psyrri A., Mesia R., Peyrade F., Beie F., De Blas B., Celik I., Licitra L.: Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial. *Ann. Oncol.* **25**, 801–807 (2014)
  59. [ViralZone.expasy.org/ Betapapillomavirus](http://ViralZone.expasy.org/Betapapillomavirus) [23-03-2017]
  60. [ViralZone.expasy.org/ Epsilonpapillomavirus](http://ViralZone.expasy.org/Epsilonpapillomavirus) [23-03-2017]
  61. [ViralZone.expasy.org/Gammapapillomavirus](http://ViralZone.expasy.org/Gammapapillomavirus) [23-03-2017]
  62. [ViralZone.expasy.org/Lambdapapillomavirus](http://ViralZone.expasy.org/Lambdapapillomavirus) [23-03-2017]
  63. [ViralZone.expasy.org/Mupapillomavirus](http://ViralZone.expasy.org/Mupapillomavirus) [23-03-2017]
  64. [ViralZone.expasy.org/Nupapillomavirus](http://ViralZone.expasy.org/Nupapillomavirus) [23-03-2017]
  65. Wardak S.: Wirus brodawczaka ludzkiego (Human Papilloma Virus-HPV) a rak szyjki macicy. Human Papillomavirus (HPV) and cervical cancer. *Med. Dośw. Mikrobiol.* **68**, 73–84 (2016)
  66. Westra W.H.: The changing face of head and neck cancer in the 21st century: the impact of HPV on the epidemiology and pathology of oral cancer. *Head Neck Pathol.* **3**, 78 (2009)
  67. World Health Organization: [Who.int/](http://Who.int/) Human papillomavirus and cervical cancer [23-03-2017]
  68. Wiciński M., Malinowski B., Grzešek E., Szadujkis-Szadurska K., Czeczuk A., Michalska A., Klonowska J., Wójtowicz-Chomicz K., Ostrowska J., Stolarek W., Grzešek G.: Czynniki biologiczne w etiopatogenezie schizofrenii. *Post. Mikrobiol.* **53**, 328–334 (2014)
  69. Wiciński M., Sopońska P., Brzoszczyk B., Malinowski B., Michalska A., Grzešek E., Szadujkis-Szadurska K., Kornatowski T., Czeczuk A., Grzešek G.: Udział ludzkiego cytomegalowirusa w mechanizmach karcynogenezy glejaka wielopostaciowego. *Post. Mikrobiol.* **52**, 355–361 (2013)
  70. Wiciński M., Sopońska P., Brzoszczyk B., Malinowski B., Grzešek E., Michalska A.: Rola czynników zakaźnych w chorobach neurodegeneracyjnych. *Post. Mikrobiol.* **52**, 93–103 (2013)
  71. Yildirim F., Türk M., Demircan S., Akyürek N., Yurdakul A.S.: Tracheal papilloma treated with cryotherapy and interferon- $\alpha$ : a case report and review of the literature. *Case Rep. Pulmonol.* DOI: 10.1155/2015/356796 (2015)
  72. Zheng Z.M., Baker C.C.: Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Front. Biosci.* **11**, 2286 (2006)