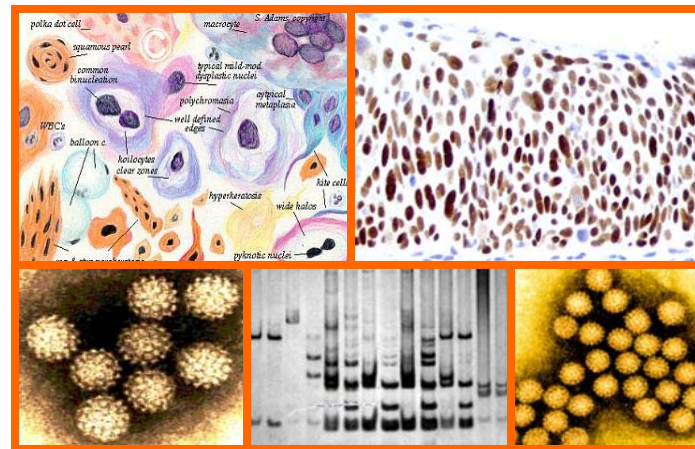


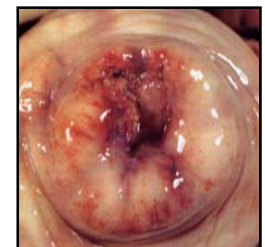
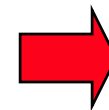
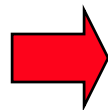
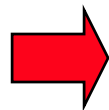
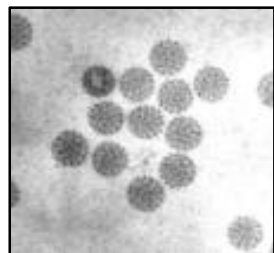
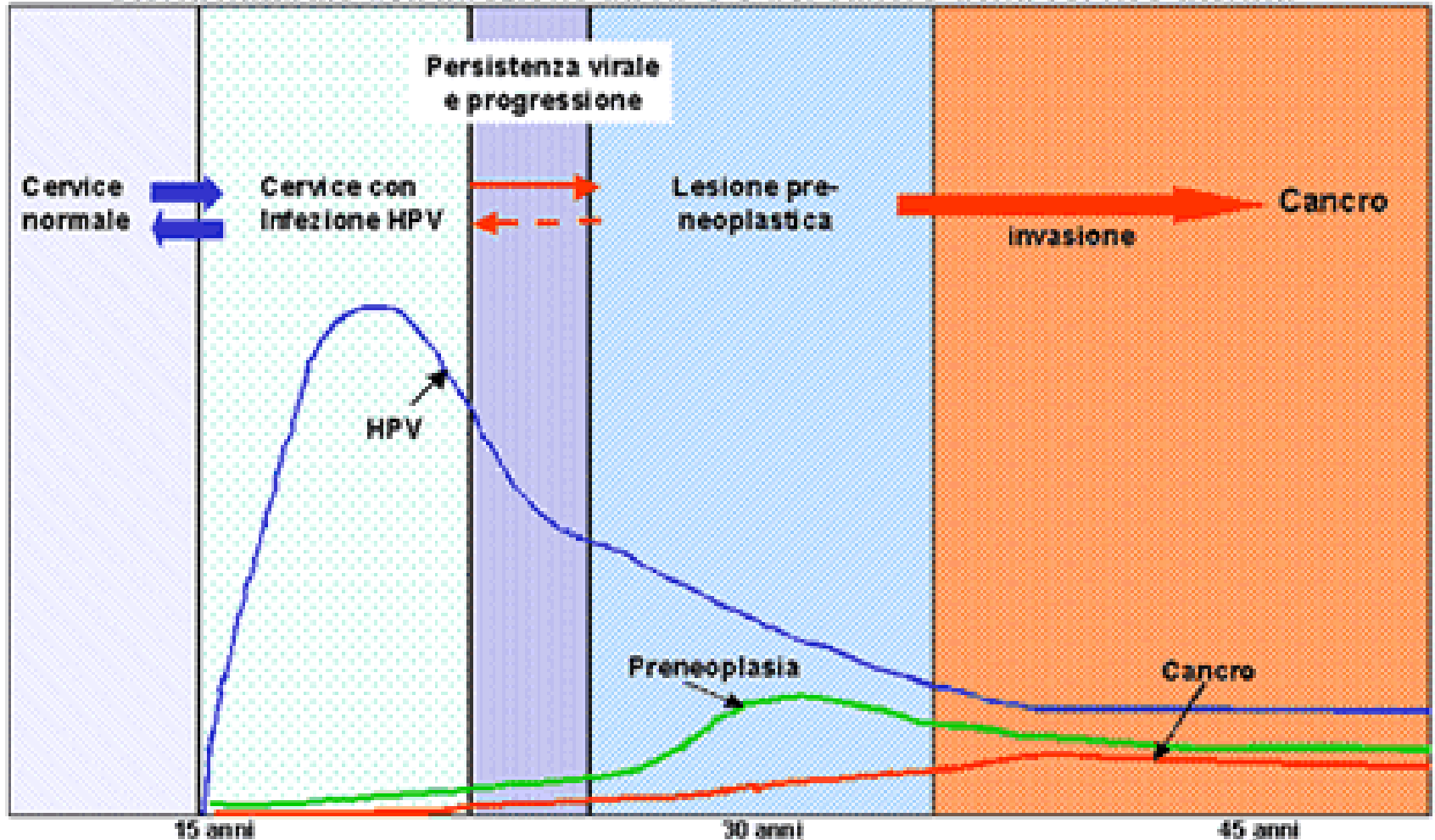
INDICI DI PROGRESSIONE DELLE LESIONI PRENEOPLASTICHE DEL COLLO UTERINO

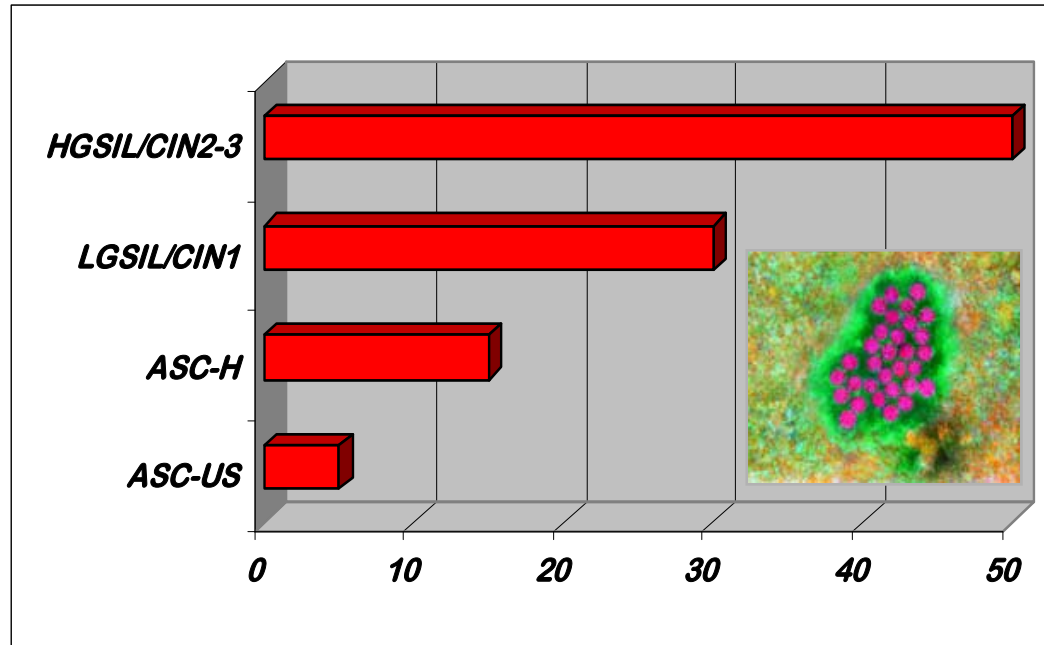




HPV : agente causativo carcinoma cervice uterina

Storia naturale dell'infezione da HPV e del cancro della cervice uterina

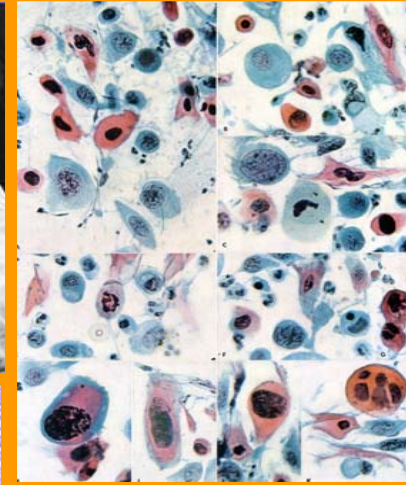




La maggioranza delle infezioni da HPV sono transitorie clinicamente non significative e producono alterazioni citologiche temporanee

Solo il 10-20% delle infezioni diviene persistente e contribuisce allo sviluppo delle HGSIL e al Ca

Positività di DNA HR-HPV nel 13% di donne clinicamente sane e con PT negativo

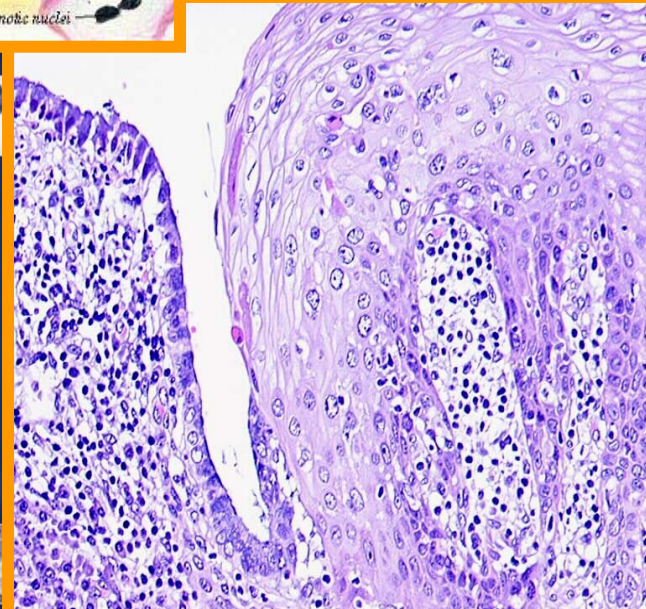


Diane Solomon Ritu Nayar
EDITORS

The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology

Definitions, Criteria, and
Explanatory Notes

Second Edition



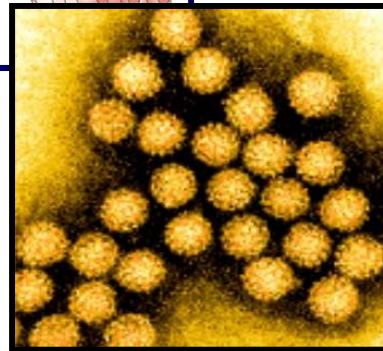
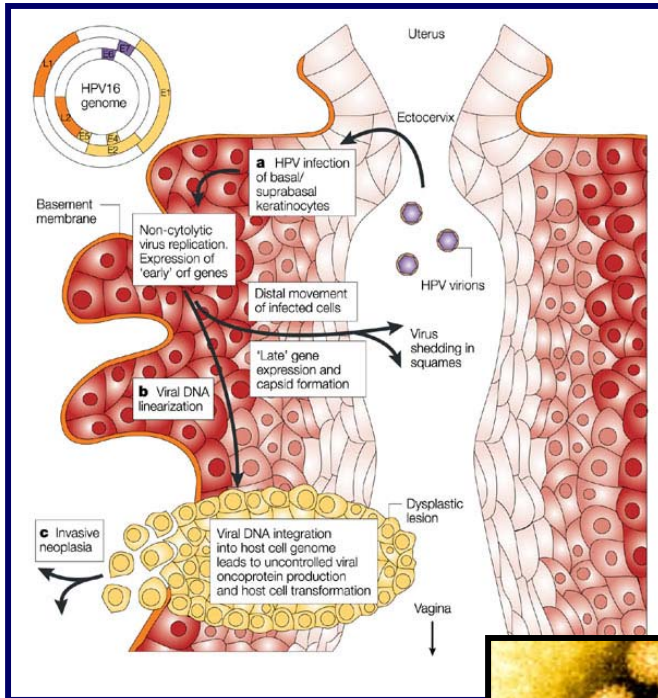
***Benign
to Malignant
Progression
in Cervical
Squamous
Epithelium***

PATOGENESI MOLECOLARE DELLE NEOPLASIE CERVICALI HPV-ASSOCIATE

Le varianti oncogene del papillomavirus contribuiscono allo sviluppo di fenotipi epiteliali maligni con diversi meccanismi, molti dei quali sono fra loro strettamente correlati

Cellule di riserva della zona di trasformazione della cervice uterina

Origine clonale delle lesioni displasiche cervicali

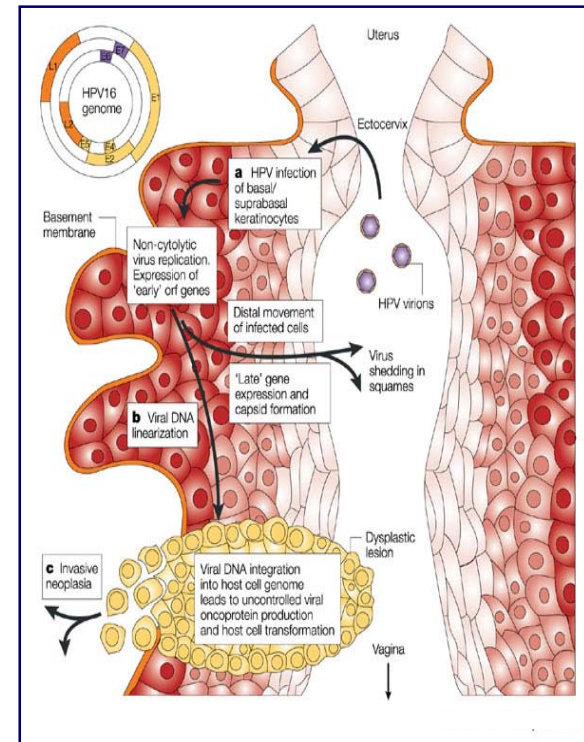


ALTERAZIONI EPIGENETICHE NEL CARCINOMA CERVICALE

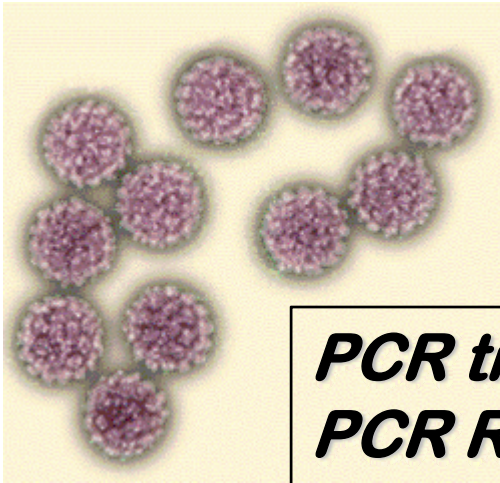
- ⊕ **HPV – Metilazione DNA**
- ⊕ **Apoptosi e geni correlati**
- ⊕ **Ciclo cellulare e geni correlati**
- ⊕ **WNT pathway**
- ⊕ **FA-BRCA pathway**
- ⊕ **Processi di riparazione del DNA**
- ⊕ **Mismatch repair**

- ⊕ **RASSF1A**
- ⊕ **DAPK**
- ⊕ **TSLC1**
- ⊕ **FHIT**
- ⊕ **HIC1**

- ⊕ **RAR beta2**
- ⊕ **Inibitori tessutali delle metallo proteinasi**
- ⊕ **Caveolina**



PATOGENESI MOLECOLARE DELLE NEOPLASIE CERVICALI HPV-ASSOCIATE



PCR tipo specifica (qualitativa)

PCR Real Time

PCR (Consensus, Line-blot)

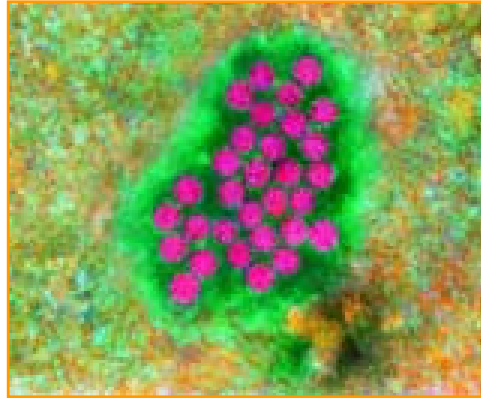
HCII

Ibridizzazione in situ (FISH – CISH)

NASBA

Sequenziamento

Multi Array



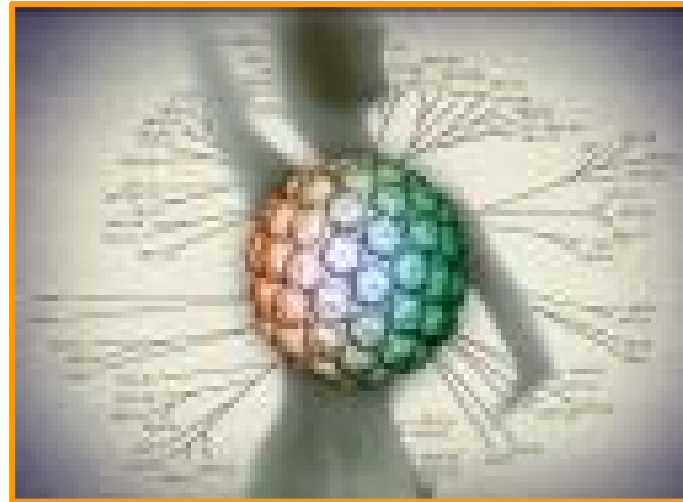
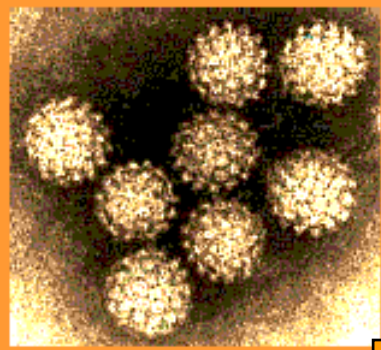
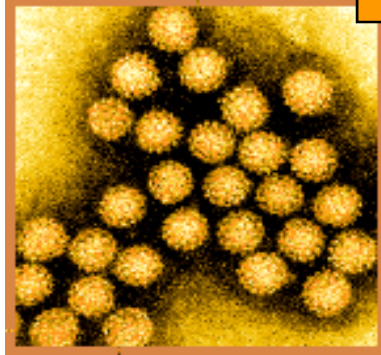
- ✓ ***Grado istologico della CIN***
- ✓ ***Tipo HR-HPV***
- ✓ ***Coinfezione virale HPV***
- ✓ ***Viral Load HPV***
- ✓ ***Durata/Persistenza dell'infezione***

- ✓ ***Cinetica proliferativa***
- ✓ ***HPV RNA***
- ✓ ***Alterazioni G1-S Check point***
- ✓ ***Proteine oncogene E6 E7***

HPV Basso rischio Oncogeno

2 – 3 – 4 – 6 – 10 – 11 – 26 – 27 – 28

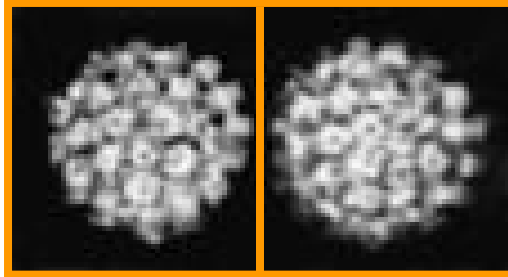
29 – 42 – 43 – 44 – 49 – 54 – 68 – 70



HPV Alto rischio Oncogeno

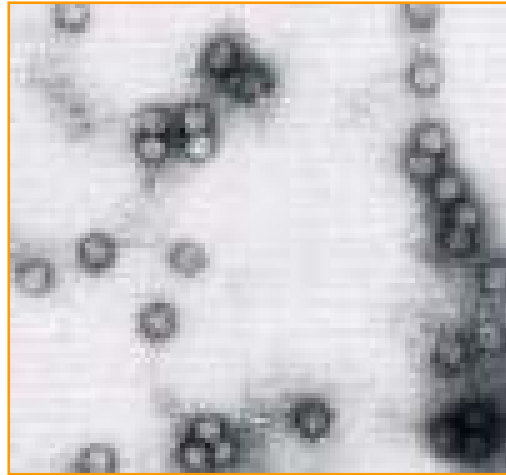
16 – 18 – 31 – 33 – 35 – 45 – 51 – 52

56 – 58 – 59 – 61 – 62 – 69



50% HPV+ multiple HR-HPV

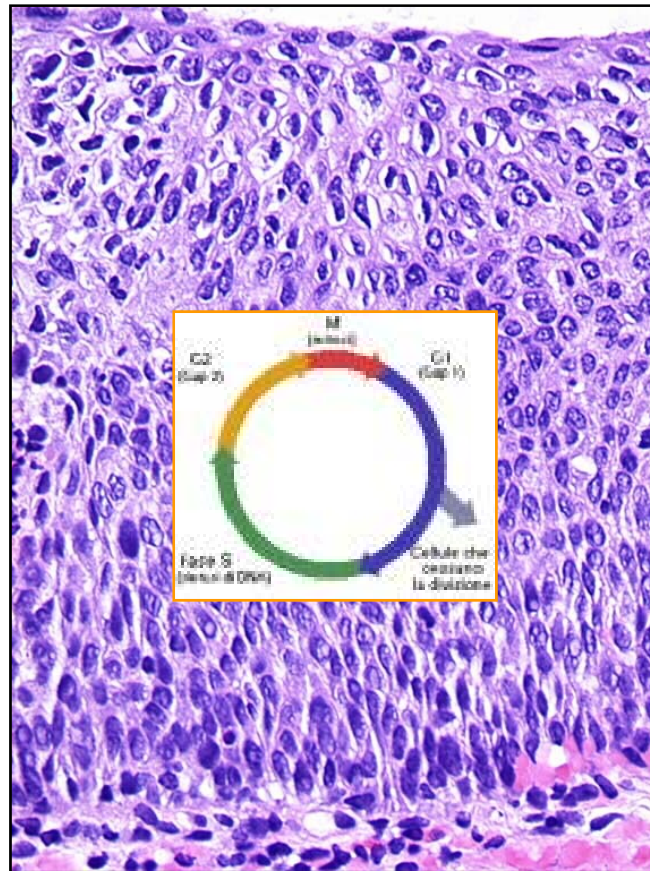
	<i>Single HR-HPV</i>	<i>Multiple HR-HPV</i>
<i>Negativo</i>	<i>4.9</i>	<i>3.4</i>
<i>Bordeline</i>	<i>38.6</i>	<i>33.3</i>
<i>LG Discariosi</i>	<i>45.0</i>	<i>41.8</i>
<i>HG Discariosi</i>	<i>51.1</i>	<i>40.4</i>



Viral load HR-HPV

- ✓ ***Trasformazione***
- ✓ ***Progressione***

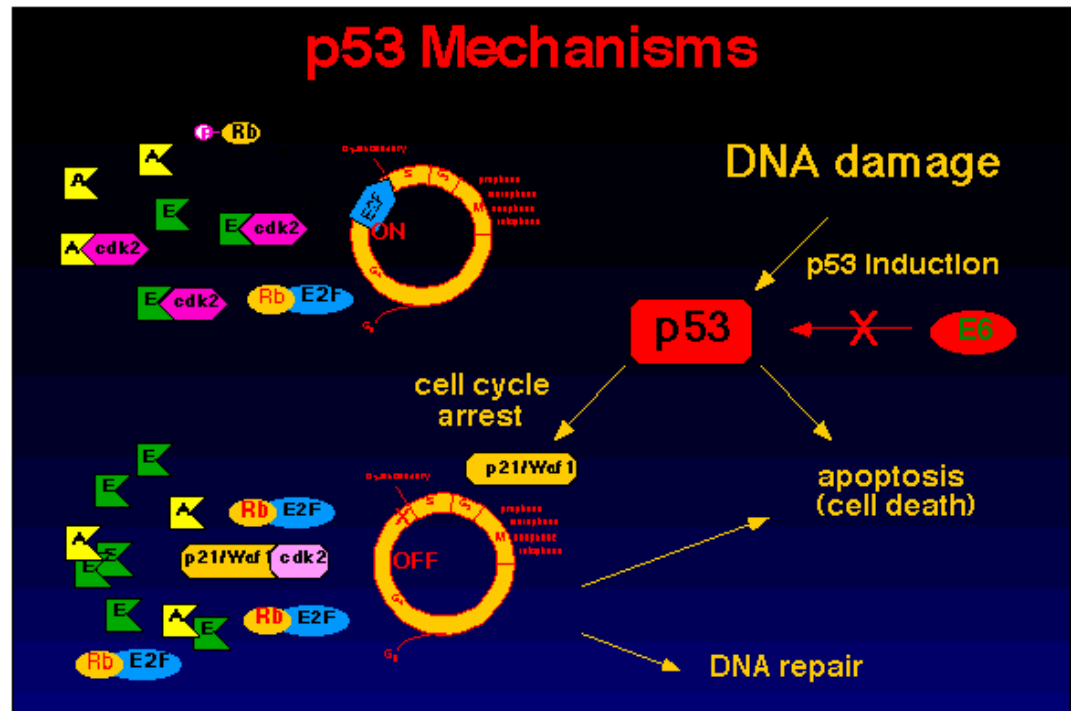
Alterazioni G1-S Check point



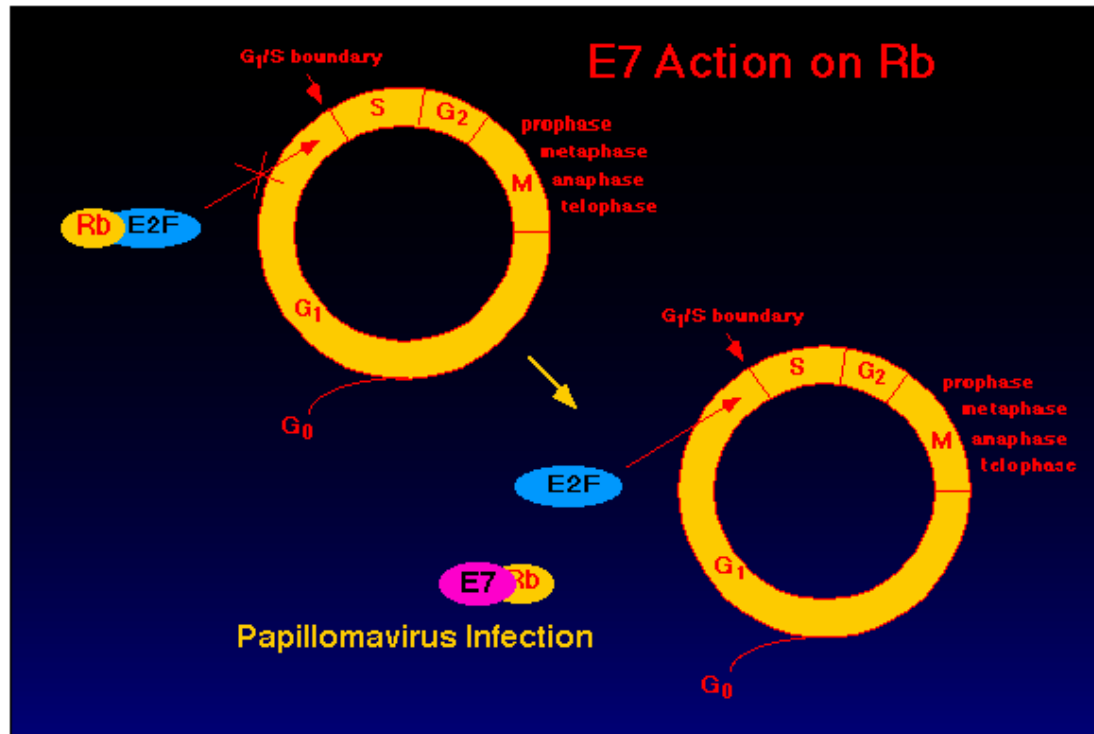
E6-p53 model : inibizione della funzione tumore soppressore della proteina p53 incrementando la sua degradazione (ubiquitin pathway).

Complesso E6-E6A nelle cellule infette si sostituisce alla proteina mdm-2

Controllo apoptotico



E7- pRb model : rilascia il fattore di trascrizione E2F che attivano l'espressione di geni che stimola la sintesi di DNA



PATOGENESI MOLECOLARE DEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA

E6 altera i meccanismi di controllo mediati dalla proteina p53 dell'integrità del DNA cellulare

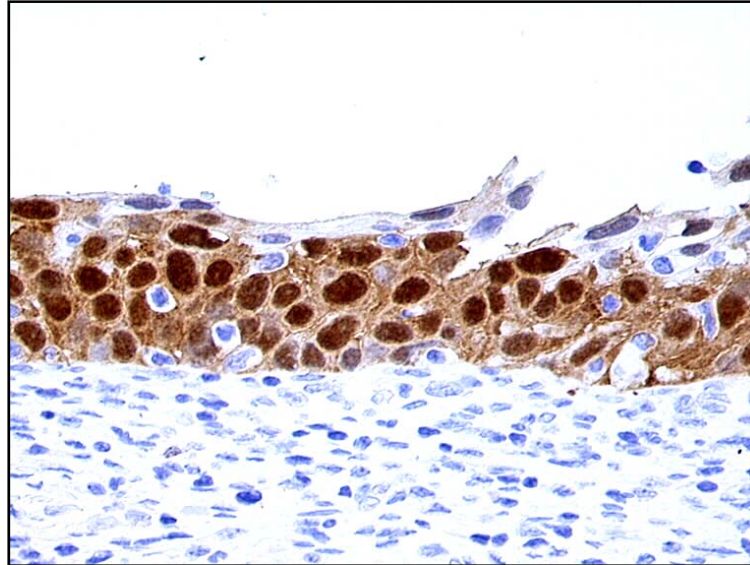
Le cellule con DNA alterato da meccanismi oncogeni entrano nella fase S del ciclo cellulare

E7 stimola la replicazione del DNA compreso il HPV DNA.

G1 – S check point del ciclo cellulare

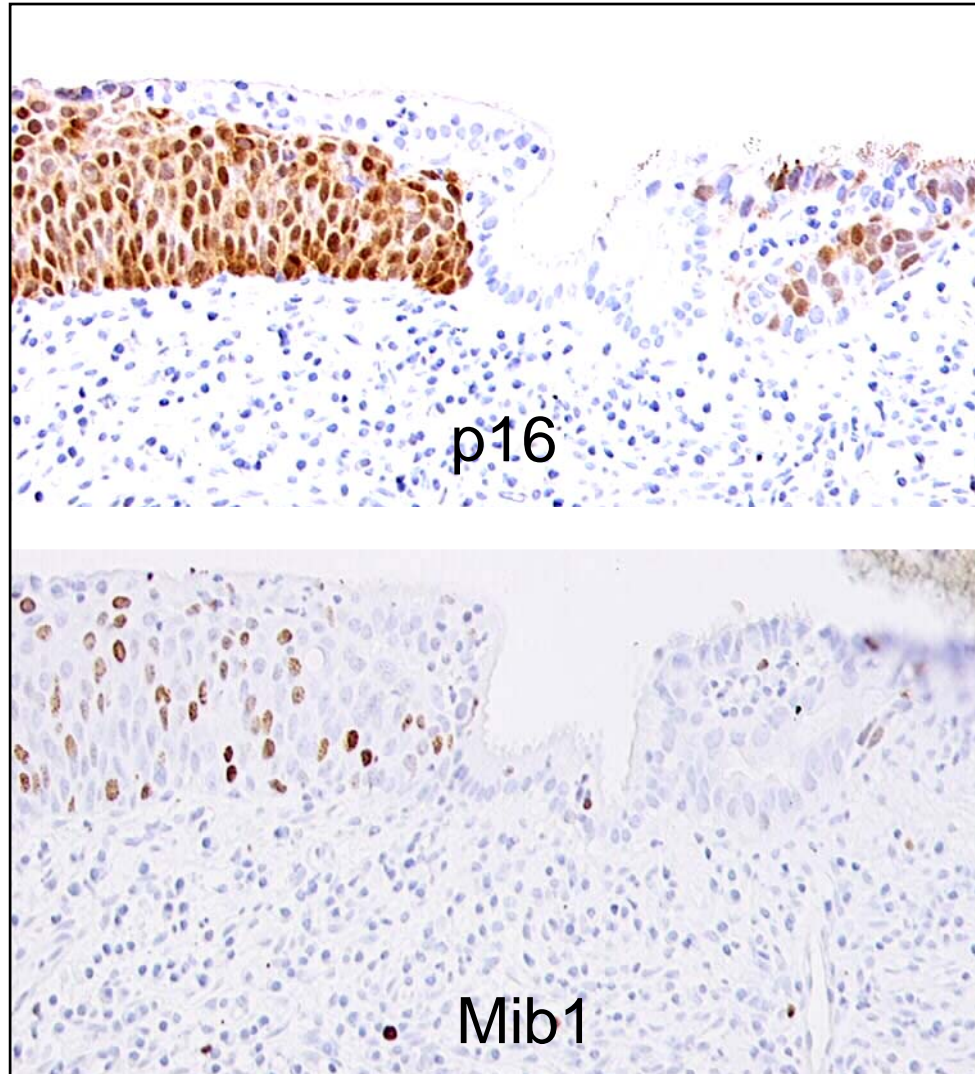
***Ciclina. Chinasi ciclino dipendenti.
Inibitori Chinasi ciclino dipendenti.***



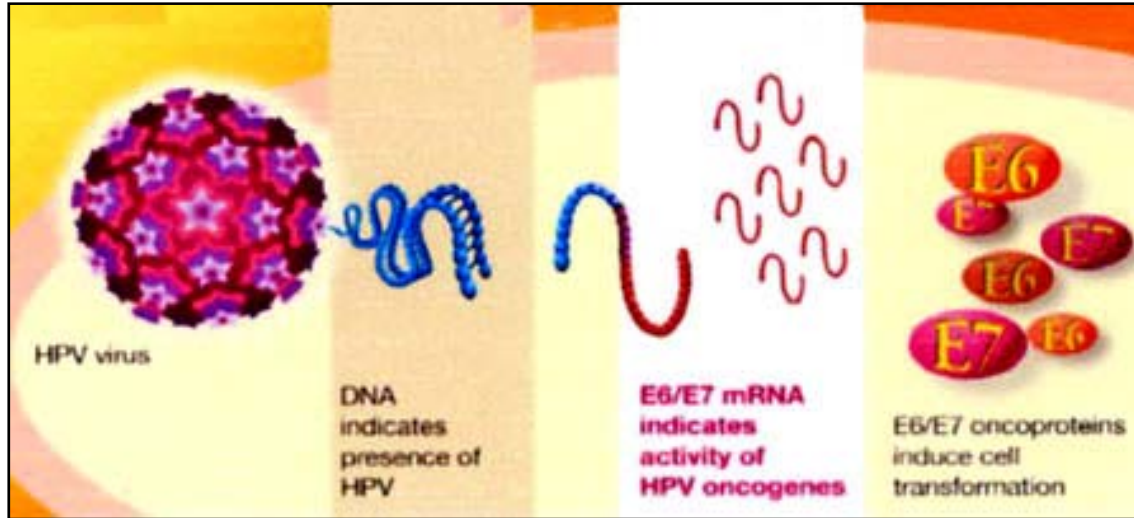


Inibitori Chinasi ciclino dipendenti

p16



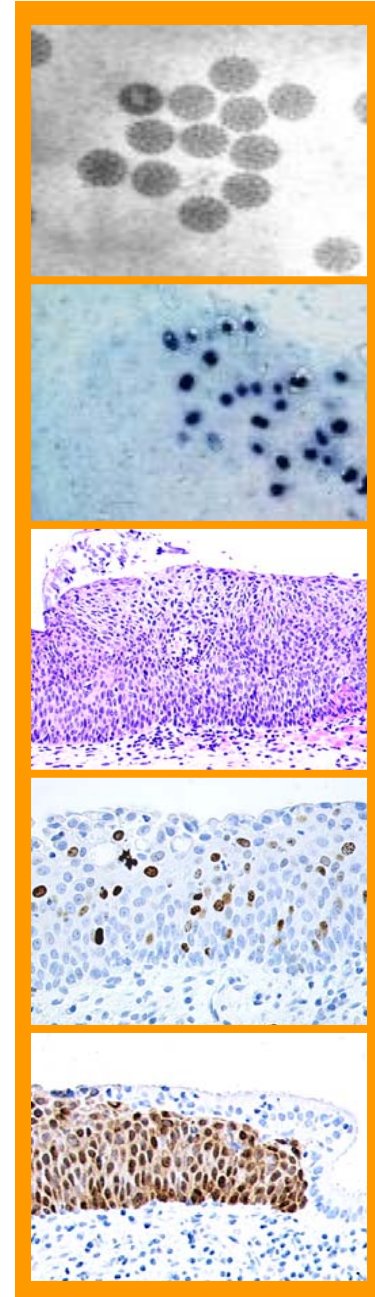
Marcatori di proliferazione cellulare (Mib1-Ki67)



- ✓ ***m-RNA***
- ✓ ***Oncoproteine E6 / E7***

FUTURE POINT OF CARE TESTING

- ✓ ***DNA HPV (viral type, viral load)***
- ✓ ***E6-E7 m-RNA***
- ✓ ***E6-E7 oncoproteine***
- ✓ ***Grado istologico CIN***
- ✓ ***Cinetica proliferativa (Mib1-Ki67)***
- ✓ ***p16***





Grazie per l'attenzione