



A daganatok patológiája (1)

A daganatok epidemiológiája
A daganatok etiológiája

A daganatok fogalma
A daganatok elnevezése (Nomenklatúra, Nevezéktan)
A daganatképződés mechanizmusa

Prof. Dr. SCHAFF ZSUZSA

Semmelweis Egyetem

II. Patológiai Intézete

Budapest

2020. október

„CANCER”



A karcinogenezis multifaktoriális és többlépcsős (multistep) folyamat



**malignus
tumorsejt**

**genetikai tényezők,
fizikai tényezők,
vírus,
kémiai tényezők**

Epidemiológia

- **Incidencia** (az új esetek száma adott időszakban)
- **Mortalitás** (a halálesetek száma adott időszakban),
 - **Mortalitási ráta**: halálesetek 100,000 egyénre számolva
- **Prevalencia** (a betegséggel élők száma adott népességben)
- **Túlélés** (a kezelés megkezdésétől a beteg haláláig terjedő időtartam)
 - **Ötéves túlélés**: a „gyógyulás” mutatója
- **Jelentős**
 - **Sex** (nők: emlő, tüdő, colorectais, uterus, ovarium; férfiak: tüdő, colorectalis, prostata, pancreas)
 - **Kor** (gyermekkori tu: Wilms tu, retinoblastoma, lymphoma/leukemia, neuroblastoma. Stb)
 - **Geográfia/környezeti tényezők** (UV, diéta, dohányzás, alkohol, moszkítók, aflatoxin etc)

Cancer epidemiology worldwide

(2002 - 2018)

- **Incidence:** 11 - 18,1 million new cases
- **Mortality:** 7 - 9,6 million death (12%) (total death: 56 million)
- **Prevalence:** 25 - 43,8 million alive diagnosed with cancer
- **Notes:**
 - China has 20% of the world's total of new cancer cases (2,2 million)
 - Lung cancer is the most common cancer (12,4%)
 - Breast cancer is the most frequent cancer of women (23%), the most prevalent cancer
 - Mortality: lung (1,18 million), stomach (700 thousand), liver (600 thousand)
 - Cancers associated with viral etiology: appr.15%

A daganatok előfordulása világszerte

GLOBOCAN 2008 (IARC 2010) | JAMA Oncol. 1(4):505-527, 2015,

CA Cancer J Clin 2018 Sept 12 doi:10.3322/caac.21492 – Epub ahead of print



Új daganatos megbetegedés

2018: 18,1 millió

2013: 14,9 millió

2008: 12,7 millió

2002: 11 millió

Daganatban meghaltak száma

2018: 9,6 millió

2013: 8,2 millió

2008: 7,6 millió

2002: 7 millió

A 10 leggyakoribb rákmegbetegedés Magyarországon (2010)*

• Férfi

- Hörgő - tüdő
- Colorectalis
- Prostata
- Szájüregi
- Epehólyag
- Vese
- Gyomor
- Hasnyálmirigy
- Gége
- Leukémia

• Nő

- Emlő
- Colorectalis
- Hörgő – tüdő
- Méhtest
- Hasnyálmirigy
- Petefészek
- Melanoma
- Vese
- Gyomor
- Leukémia

A 10 leggyakoribb rákmegbetegedés Magyarországon (2017)*

• Férfi

- Hörgő - tüdő (7227)
- Colorectalis (5917)
- Prostata (4486)
- Nyirok és vérképző (3453)
- Húgyhólyag (2340)
- Ajak és szájüregi (2045)
- Vese (1765)
- Hasnyálmirigy (1406)
- Melanoma (1392)
- Gyomor (1249)

• Nő

- Emlő (8754)
- Colorectalis (4732)
- Hörgő – tüdő (5312)
- Nyirok és vérképző (3331)
- Méhtest (1650)
- Petefészek (1460)
- Melanoma (1431)
- Hasnyálmirigy (1417)
- Vese (1241)
- Méhnyak (1006)

* Nemzeti Rákregiszter (<http://stat.nrr.hu>)

Hazai rákhalálozás (KSH, 2018)

- **Férfi**

- Tüdő (5341)
- Colorectalis (2836)
- Proszтата (1314)
- Hasnyálmirigy (1071)
- Ajak/száj (1037)
- Nyirok/vérk (895)
- Gyomor (819)
- Húgyhólyag (706)
- Nyelőcső (459)
- Gége(395)

- **Nő**

- Tüdő (3375)
- Colorectalis (2198)
- Emlő (2127)
- Hasnyálmirigy (1082)
- Nyirok/vérk (953)
- Petefészek (716)
- Gyomor (614)
- Epehólyag (347)
- Méhtest (310)
- Méhnyak (408)

Magyar daganatos incidencia és mortalitási adatok EU27 viszonylatában

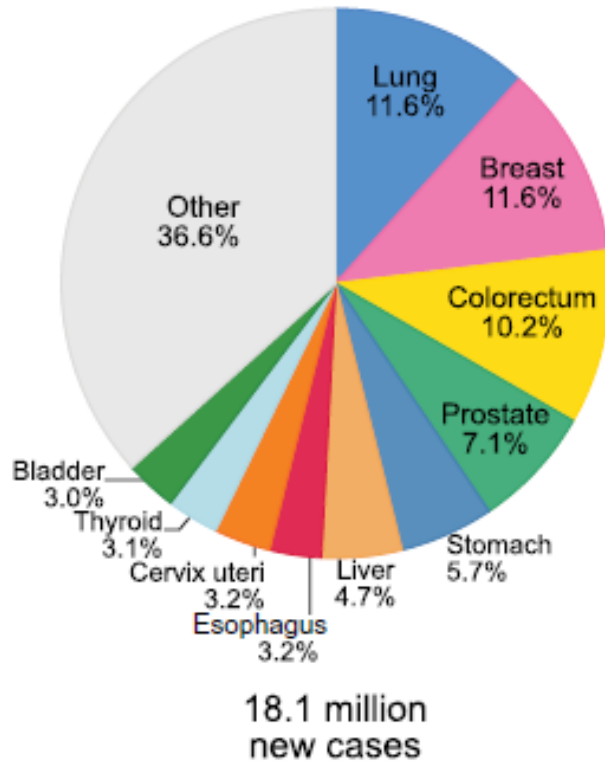
| Lokalizáció | Incidencia sorrend | Mortalitási sorrend |
|----------------------------|-----------------------|------------------------|
| Összes | 6. | 4. |
| Tüdő | 1. | 1. |
| Colorectalis | 3. | 3. |
| Emlő | 13. | 6. |
| Prostata | 17. | 11. |
| Leukemia | 17. | 17. |
| Hodgkin | 23. | 22. |
| Non-Hodgkin | 19. | 18. |
| Ajak és szájüreg | 2. | 1. |
| Húgyhólyag | 8. | 13. |
| Vese | 9. | 10. |
| Hasnyálmirigy | 1. | 1. |
| Gyomor | 11. | 12. |
| Gége | 3. | 5. |
| Oropharynx/ nasopharynx | 7. | 4. |

Forrás:
<https://ecis.jrc.ec.europa.eu>

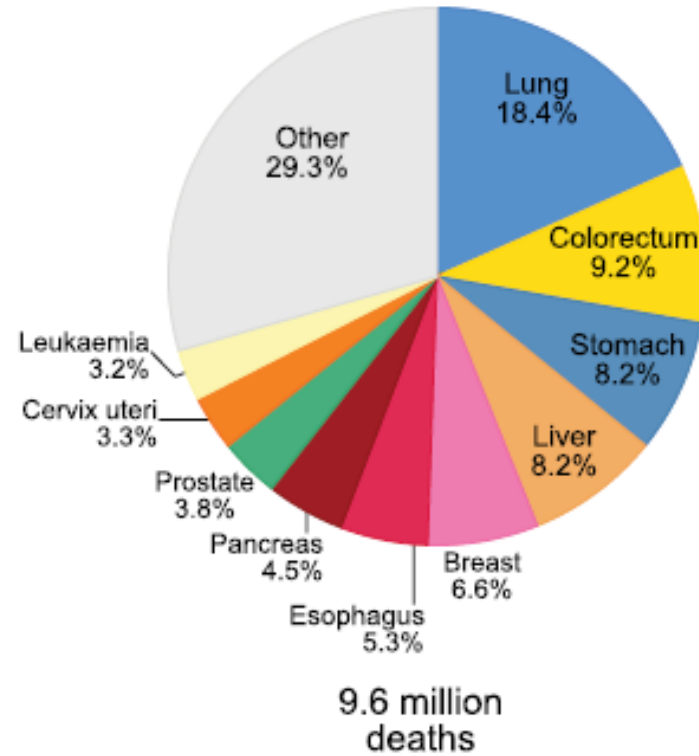
A

Both sexes

Incidence



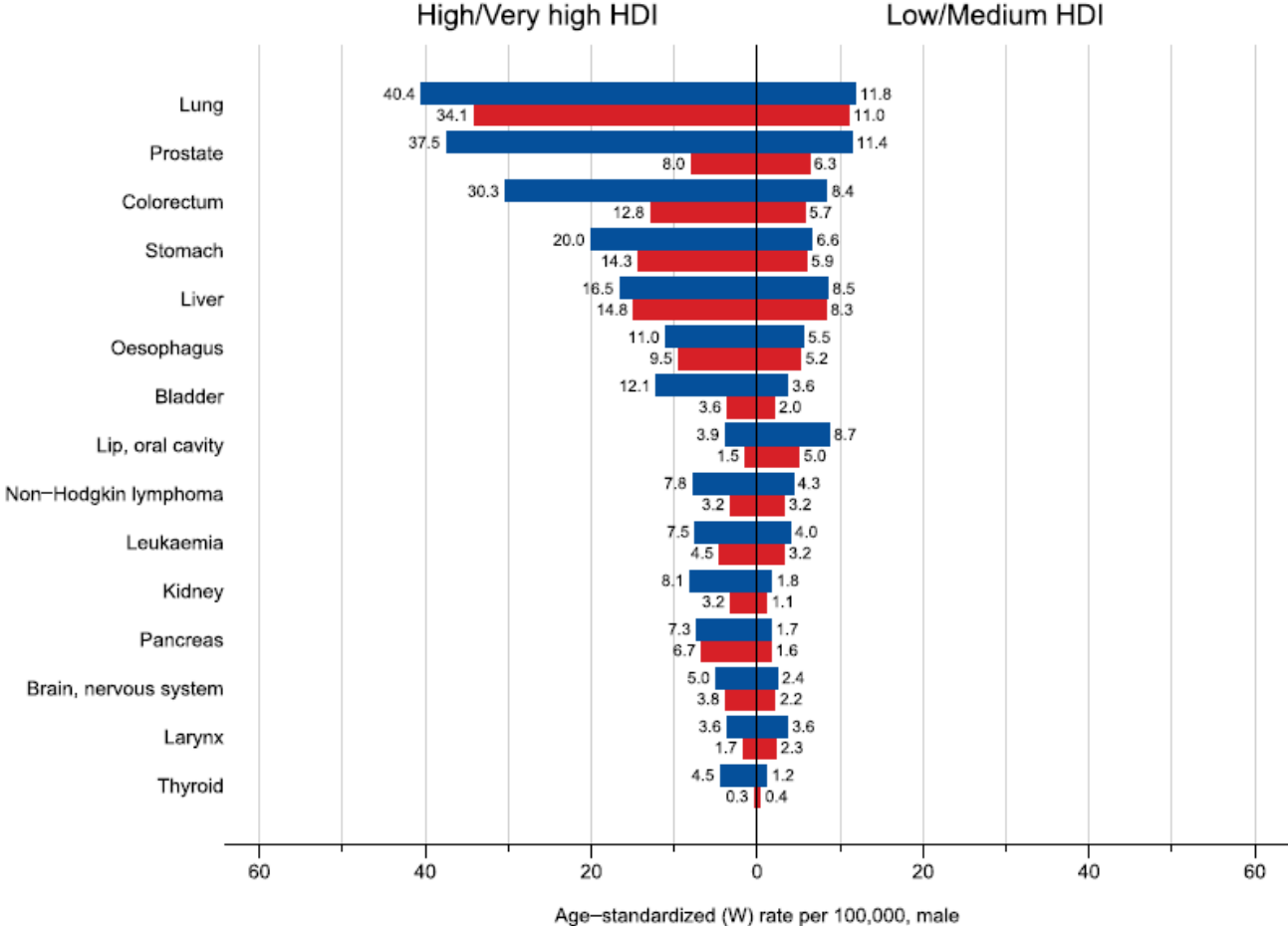
Mortality



Incidencia és mortalitás

A

Male



B

Female

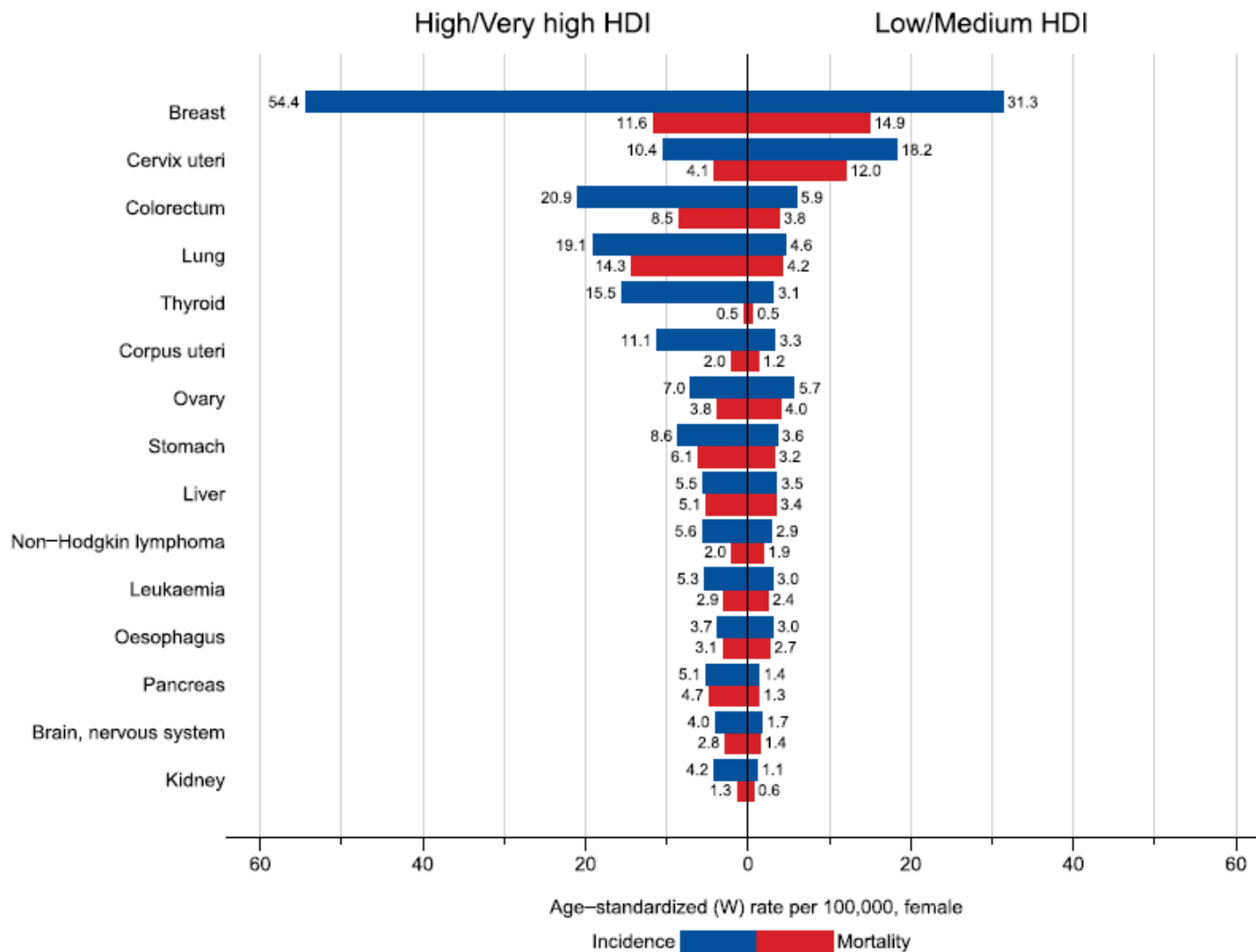
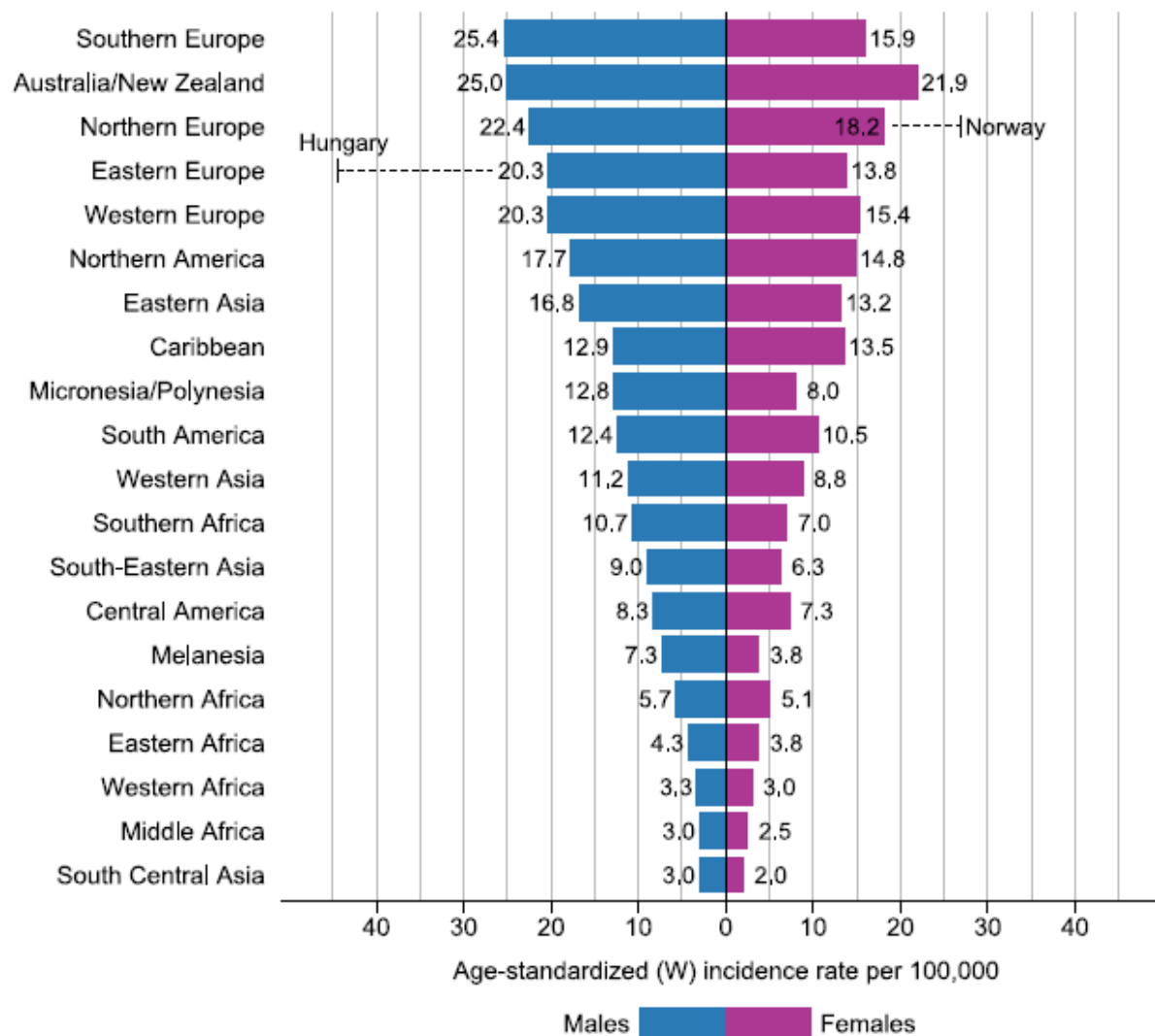


FIGURE 7. Bar Charts of Incidence and Mortality Age-Standardized Rates in High/Very-High Human Development Index (HDI) Regions Versus Low/Medium HDI Regions Among (A) Men and (B) Women in 2018. The 15 most common cancers world (W) in 2018 are shown in descending order of the overall age-standardized rate for both sexes combined. Source: GLOBOCAN 2018.

A

Colon



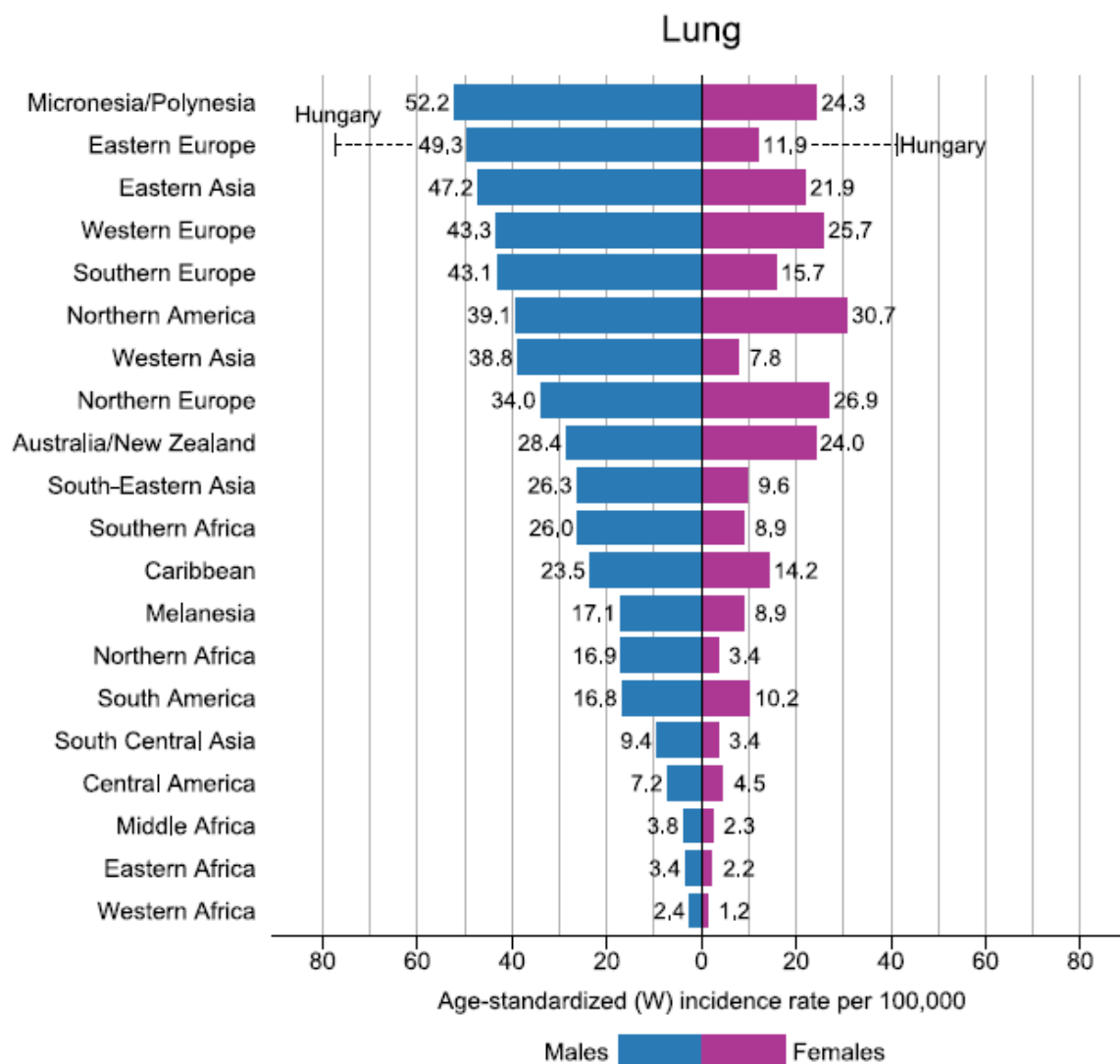
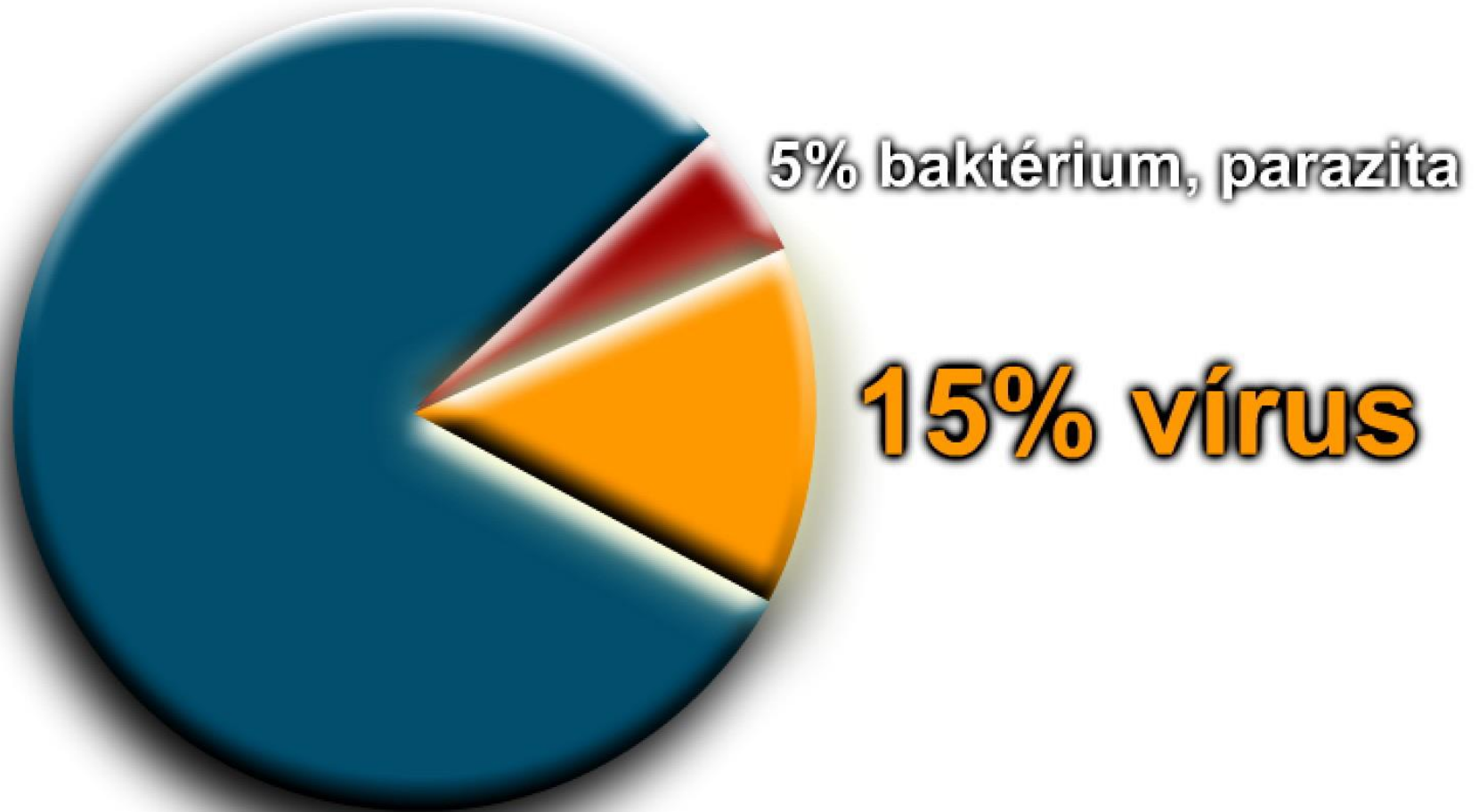


FIGURE 8. Bar Chart of Region-Specific Incidence Age-Standardized Rates by Sex for Cancers of the Lung in 2018. Rates are shown in descending order of the world (W) age-standardized rate among men, and the highest national rates among men and women are superimposed. Source: GLOBOCAN 2018.

A daganatok kóroka



A daganatok okai: szerzett vagy öröklött génhibák(1)

- **Szerzett génhibák**
 - (1) **Fizikai** ok: ionizáló, UV sugárzás, azbeszt, mechanikus
 - (2) **Kémiai** ok (kémiai karcinogének):
 - **formái:** komplett és inkomplett (iniciátor, promoter: exogén és endogén)
 - **hatásai:** *direkt* DNS károsítók (alkilálás, addukt képződés), *indirekt* hatásúak (a szervezetben keletkező metabolit hatásos)
 - **Példák:** policiklusos CH, azofestékek, nitrózaminok, aflatoxinB, egyes hormonok, gyógyszerek, stb
 - Dohányzás, táplálkozás, „lélegzés”

Környezeti karcinogének

- Három fő típus
 - Kémiai
 - Fizikai
 - Biológiai

Kémiai karcinogének

- Történeti háttér
 - Foglalkozási betegségek
(borékrák-kéményseprők, kátrány-bőrrák)
- Általános hatás:
 - mutagenitás, addukt képzés
 - (makromolekulák iránt nagy aktivitás. Addukt: mm-hoz kovalensen kötődni képes hidro- v.lipofil molekula)
- Formái:
 - Direkt („komplett”)
 - Indirekt hatásúak (metabolizmus révén aktíválódnak- „iniciátorok – promoterek”)

Direkt hatású („komplett”) karcinogének

- Egyes citosztatikumok
- Mustárnitrogén
- Nitrosomethylurea
- Benzil klorid
- Egyes fémek stb

Indirekt ható karcinogének

- **Policiklikus aromás szénhidrogének (PAH)**
 - (kátrányból) benzpirén, metilkolantrén, dibenzantracén (korom, grill, füstölés, cigaretta, kipuffogó gázok stb, CC.:bőr, lágyrész, tüdő, emlő stb), vinilklorid (máj)
- **Egyes táplálkozási/étkezési toxinok** (Aflatoxin B1, hidrazinok, csersav, alkohol stb)
- **Aromás aminok és azofestékek** (májban metabolizálódnak) (CC. Hólygrák stb) , „vajsárga” (margarin, vaj)
- **Nitrózaminok** (GI traktus, vesetu, - konzervatívok)
- **Fémek** (Ni: orr, tüdő, Pb:több, Cd:prostata, Co, Be:tüdő stb)

Fizikai karcinogének

- Ultraibolya sugárzás
- Ionizáló sugárzás (X-rays)
- Azbeszt

Malignus Mesothelioma

- Azbeszt expozícióval kapcsolatos
- Főleg a pleura és peritoneum tumora
- Ritka az átlag populációban
- Hosszú latencia periódus (≥ 20 years)
- „Teendő”

„Állati” (kísérletes) daganatok



daganat



A daganatok okai: szerzett vagy öröklött génhibák(2)

- **Biológiai okok:**

- *Kísérletes daganatkeltés vírusokkal*

- **RNS vírusok:** oncorna (oncogen RNS vírusok)

- Csirke/szárnyas leukaemia/lymphoma
- Szárnyas sarcoma
- Egér/rágcsáló leukaemia/lymphoma/sarcoma
- Bittner féle „tejágens”
- Reverz transzkriptáz (RT)
- v-onc, c-onc
- Akutan, krónikusan transzformáló vírusok

- **DNS vírusok**

- Papilloma vírusok (őz, nyúl stb)
- Polyoma, adenovírusok
- WHV, (hepadna)

Emberi daganatkeltő kórokozók és az indukált tumorok

2 200 000 új eset 2012-ben

- **Baktériumok, paraziták**
 - Helicobacter pylori (770 000), Schistosoma haem., Clonorchis s.
- **Vírusok**
 - Hepatitis B vírus (HBV) (257 millió)
 - hepatocellularis carcinoma (HCC)
 - Hepatitis C vírus (HCV) (71 millió)
 - hepatocellularis carcinoma (HCC)
 - Humán papillomavírusok (HPV) (640 millió)
 - cervicalis, anogenitalis, fej és nyak cc, szemölcsök stb.
 - Herpes vírusok
 - Epstein-Barr vírus (EBV) – Burkitt limfóma (120 000)
 - Humán herpes vírus 8 (HHV8) – Kaposi szarkóma
 - Retrovírusok - HTLV-I
 - Human T-sejtes leukémia
 - HIV (indirekt?)
 - NHL, HL, KS

Helicobacter Pylori

- 1983. Campylobacter pylori
- Gram negatív pálcika
- Ureáz termelés - diagnosztikus teszt!
- Okozati összefüggés
 - chr. gastritis,
 - gyomorfekély,
 - **gyomorrák,**
 - gyomor MALT lymphoma
- **Antibiotikus terapia és** proton pumpa gátlók

Virális karcinogenezis

- A vírusok daganatot okozhatnak emberben és állatban egyaránt
- A vírusok nem komplett karcinogének, *kofaktorok* szükségesek
- A vírus fertőzés sokkal gyakoribb, mint a daganat kialakulás
- Hosszú a latencia a vírus fertőzés és a daganat kialakulása/megjelenése között
- Az emberi rákok kb.15%-a virális eredetű

Emberi daganatkeltő (onkogén) vírusok

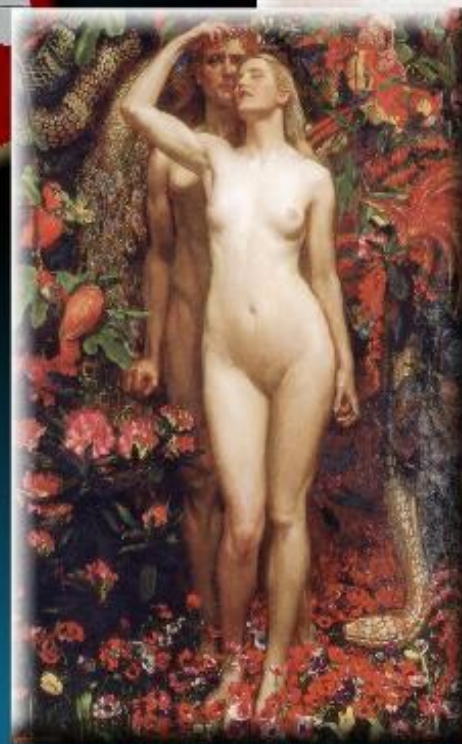
- **Hepatitis B vírus (HBV)**
 - **hepatocellularis carcinoma (HCC)**
- Hepatitis C vírus (HCV)
 - hepatocellularis carcinoma (HCC)
- Humán papillomavírusok (HPV)
 - cervicalis, anogenitalis, fej és nyak cc, szemölcsök stb.
- Herpes vírusok
 - Epstein-Barr vírus (EBV) - Burkitt limfóma
 - Humán herpesvirus 8 (HHV8) - Kaposi szarkóma
- Retrovírusok - HTLV-I
 - Human T-sejtes leukémia
- HIV (indirekt?)
 - NHL, HL, KS

- **257 millió** krónikus HBV fertőzött

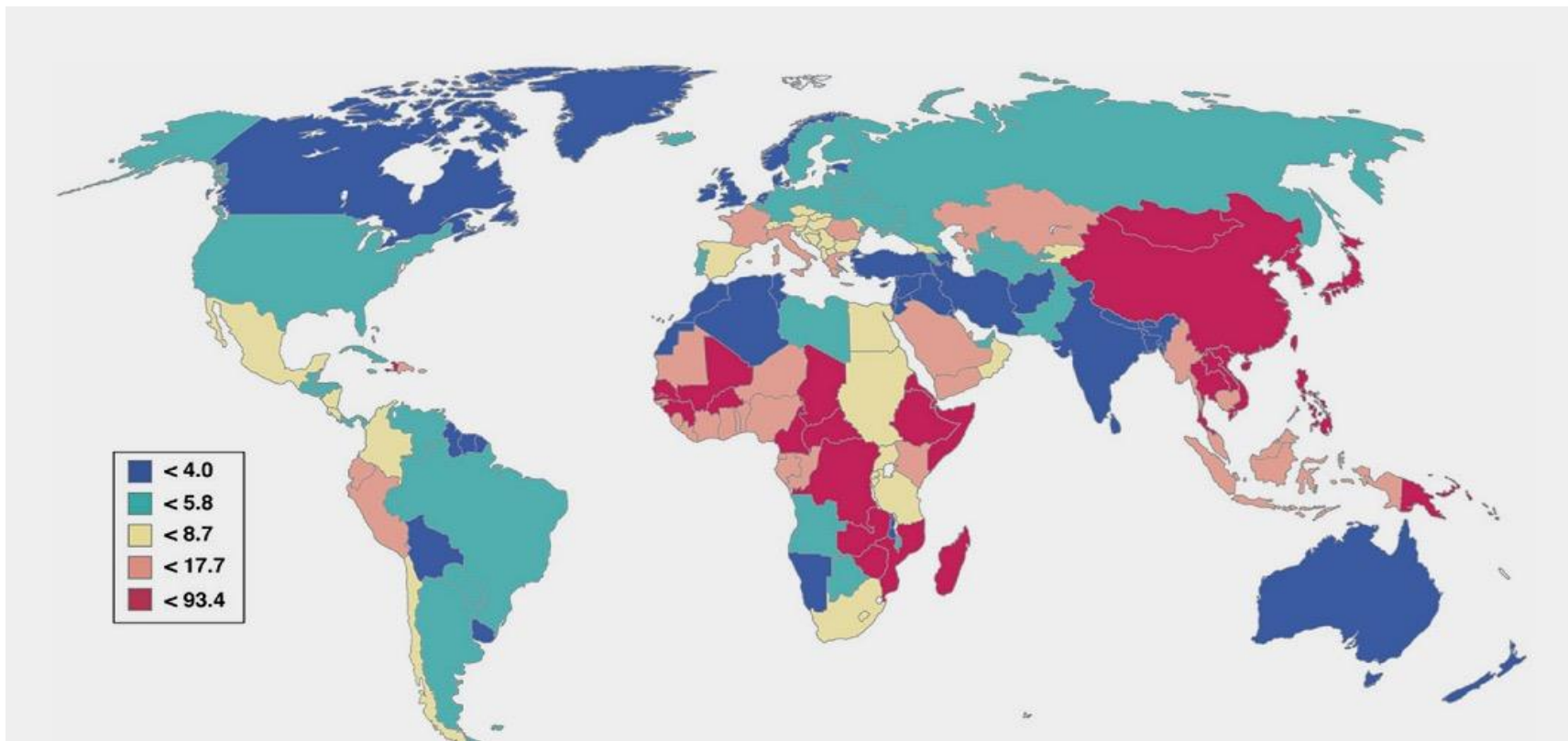
- 0,1%-6,2% között

- Távol-Kelet: 6,2%
- Afrika: 6,1%
- Kelet-Mediterráneum: 3,3%
- Dél-Kelet Ázsia: 2,0%
- Európa: 1,6%
- Amerika: 0,7%

*WHO Global Hepatitis Report
2017*



HCC gyakoriság/100 000 fő



Az elsődleges májrák (hepatocellularis carcinoma, HCC)

A HCC az összes rák 4%-a

A májrák **gyakorisága** világszerte növekszik (6. hely):

Férfi: 5., nő: 7. hely

A májrák **halálozásban a 3. (2.)** helyen áll

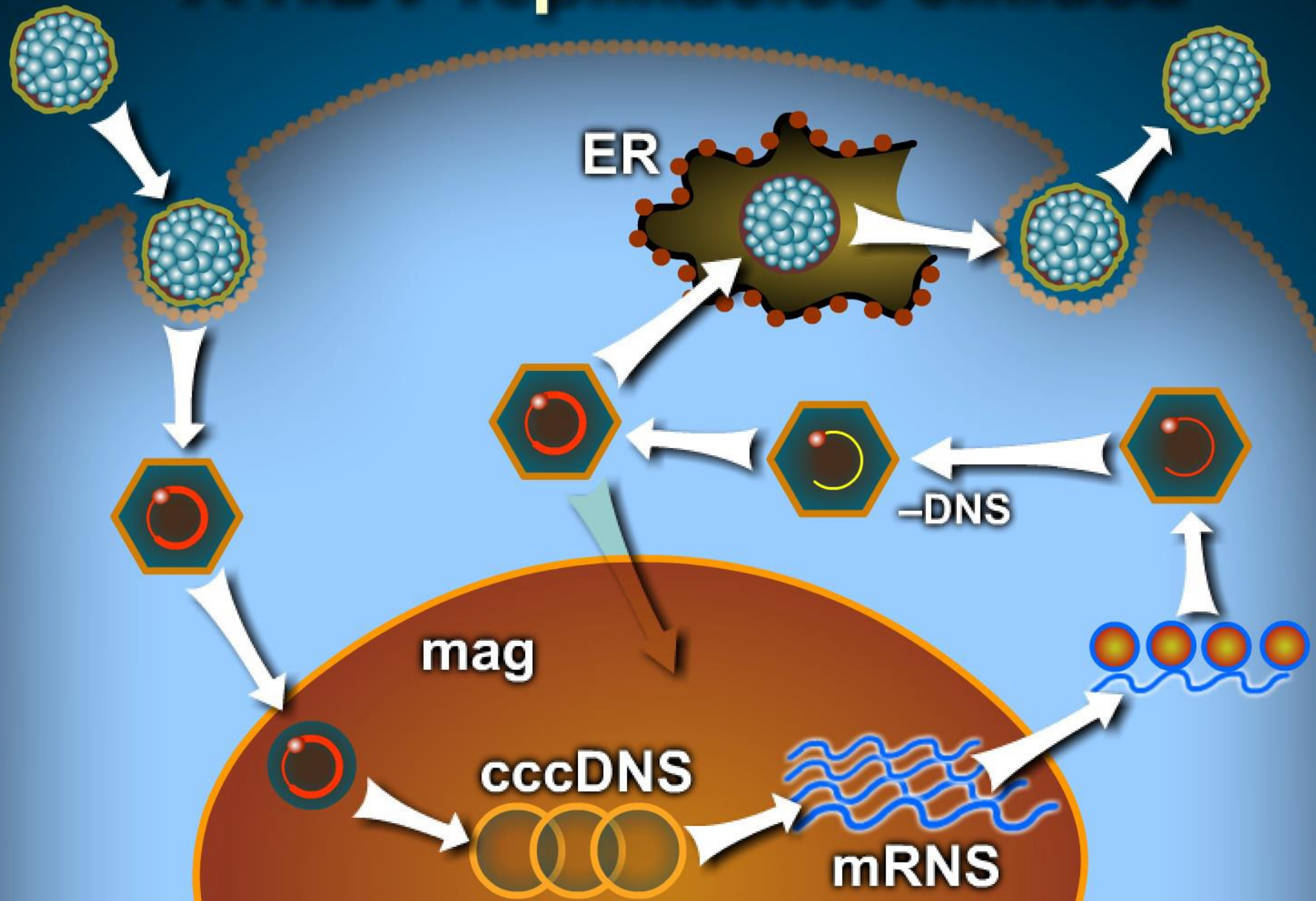
73,4% HBV/HCV fertőzéssel kapcsolatos

A cirrotikus betegek mortalitásának egyik fő oka

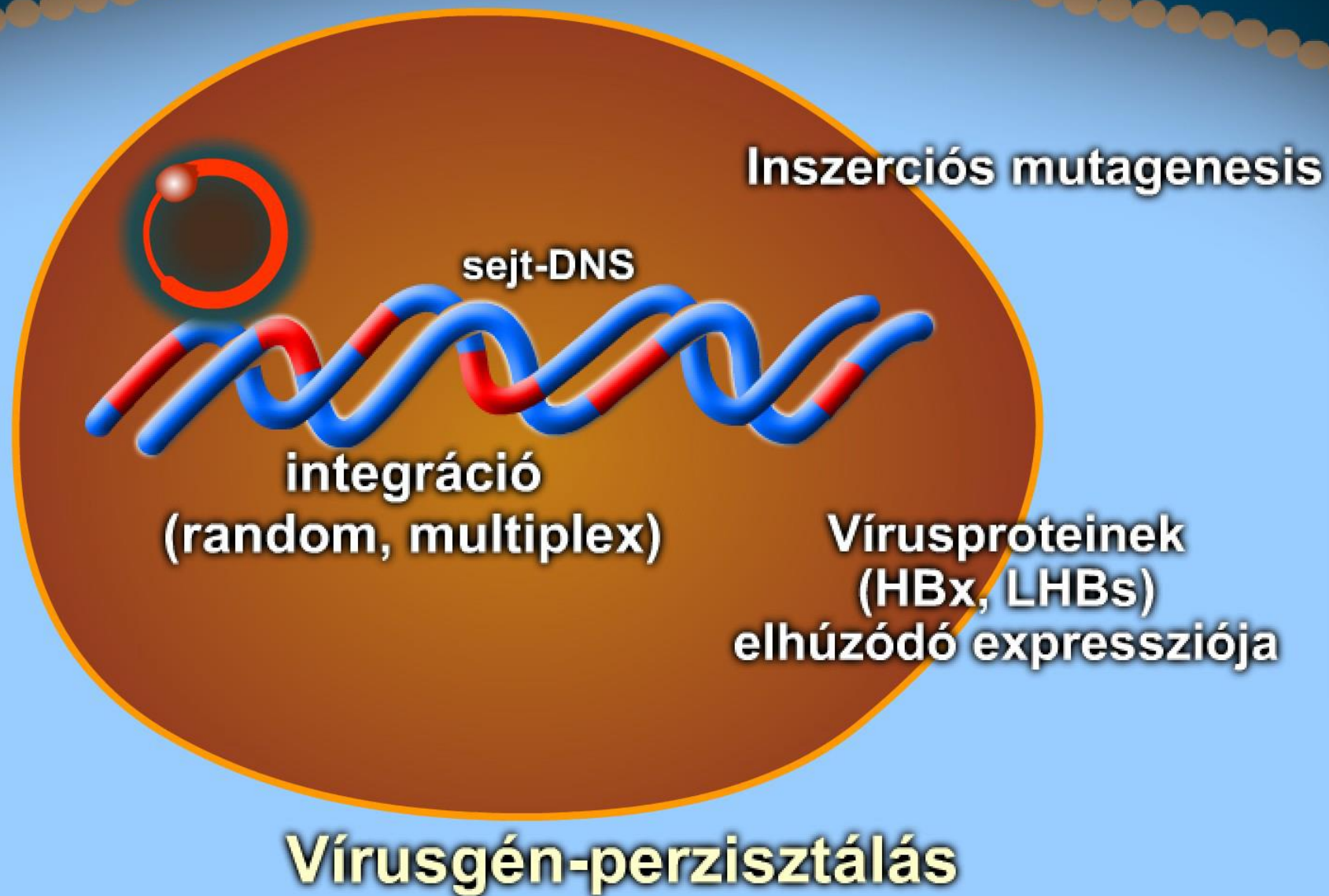
A májrák (hepatocellularis carcinoma, HCC)

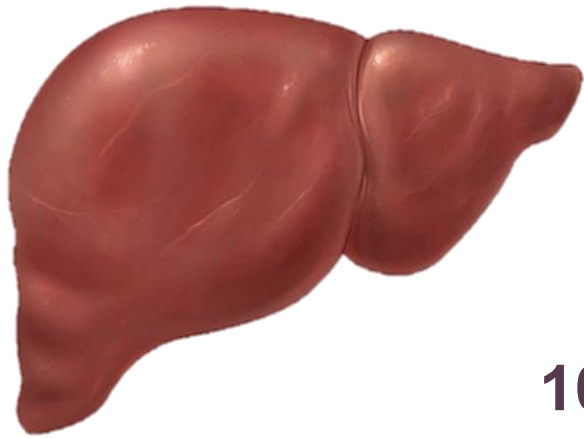


A HBV replikációs ciklusa

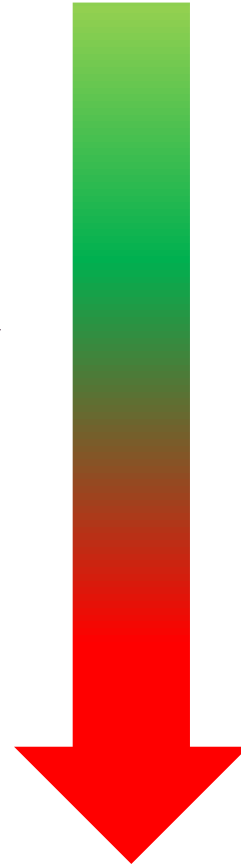


A HBV replikációs ciklusa





10-20 év



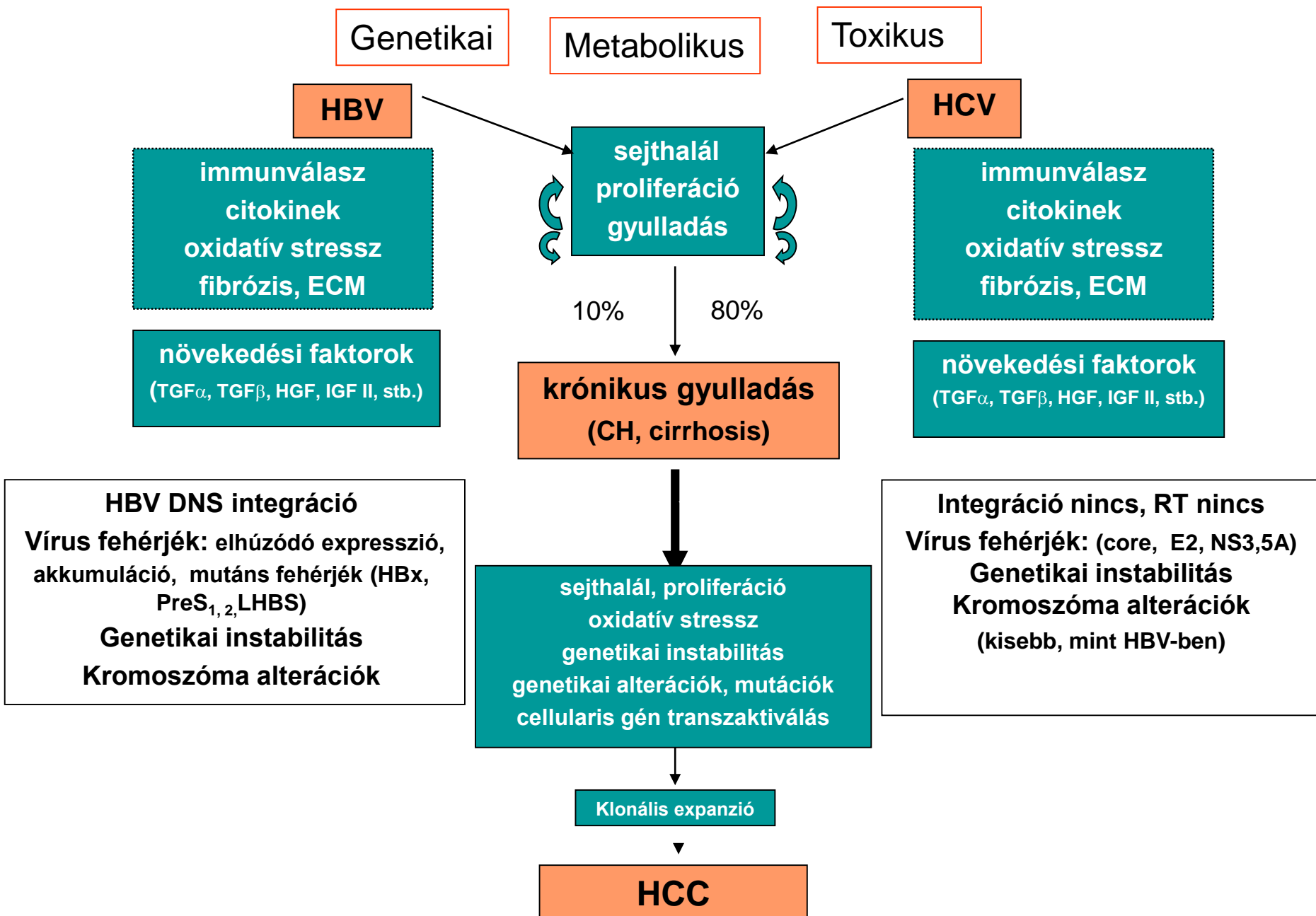
HBV

10%
krónikus
májgyulladás

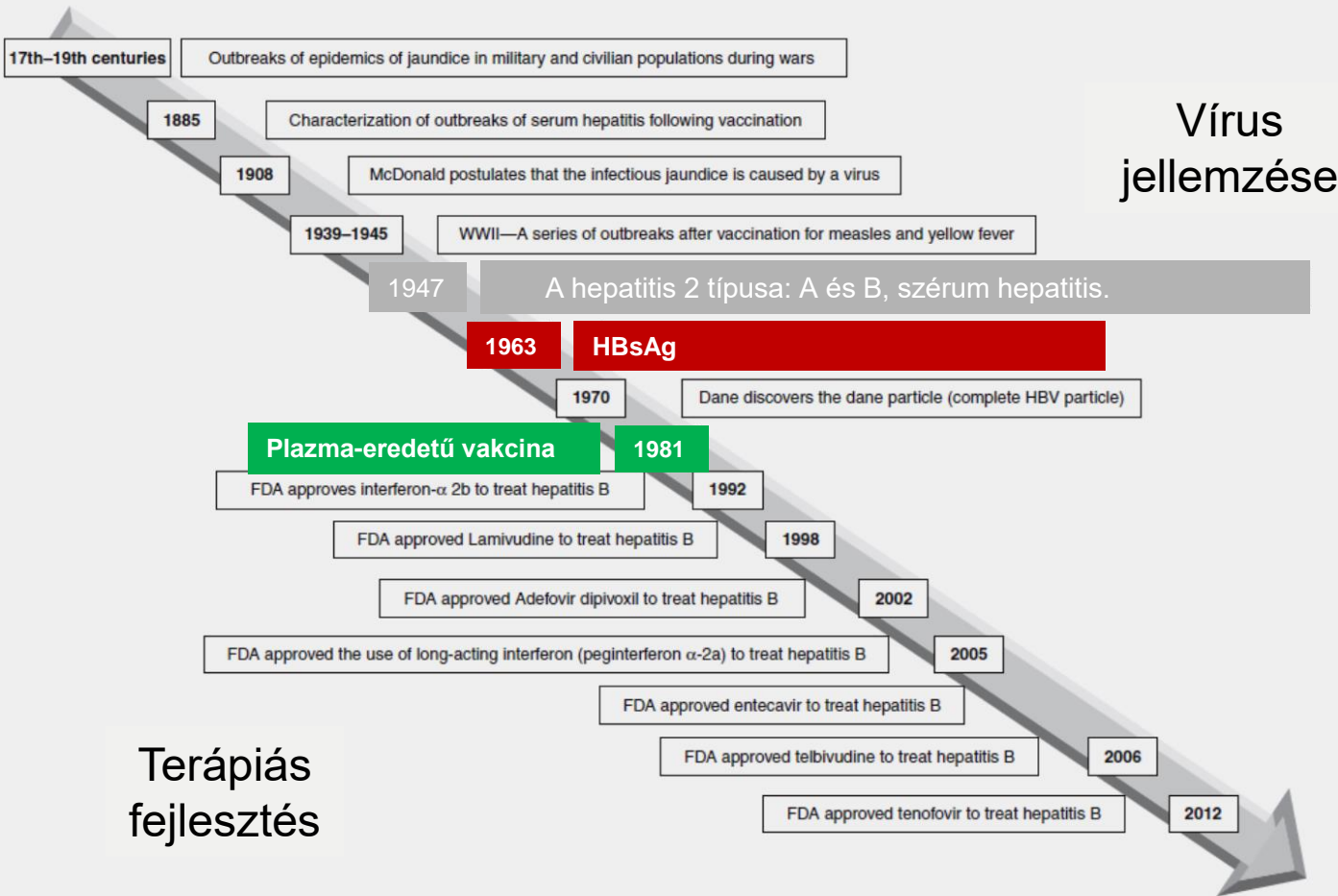
Májzsugor

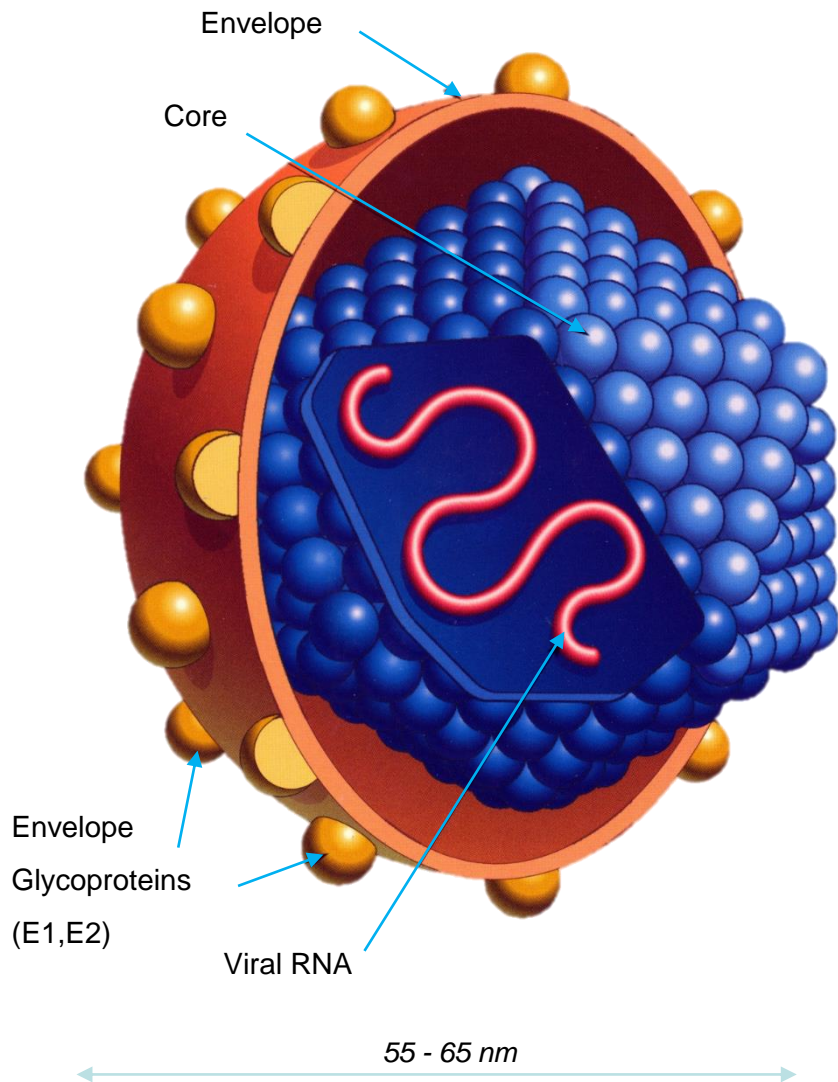
Májrák

A humán HCC pathomechanizmusa



Milestones in hepatitis B virus (HBV) research and treatment





Hepatitis C vírus (HCV)

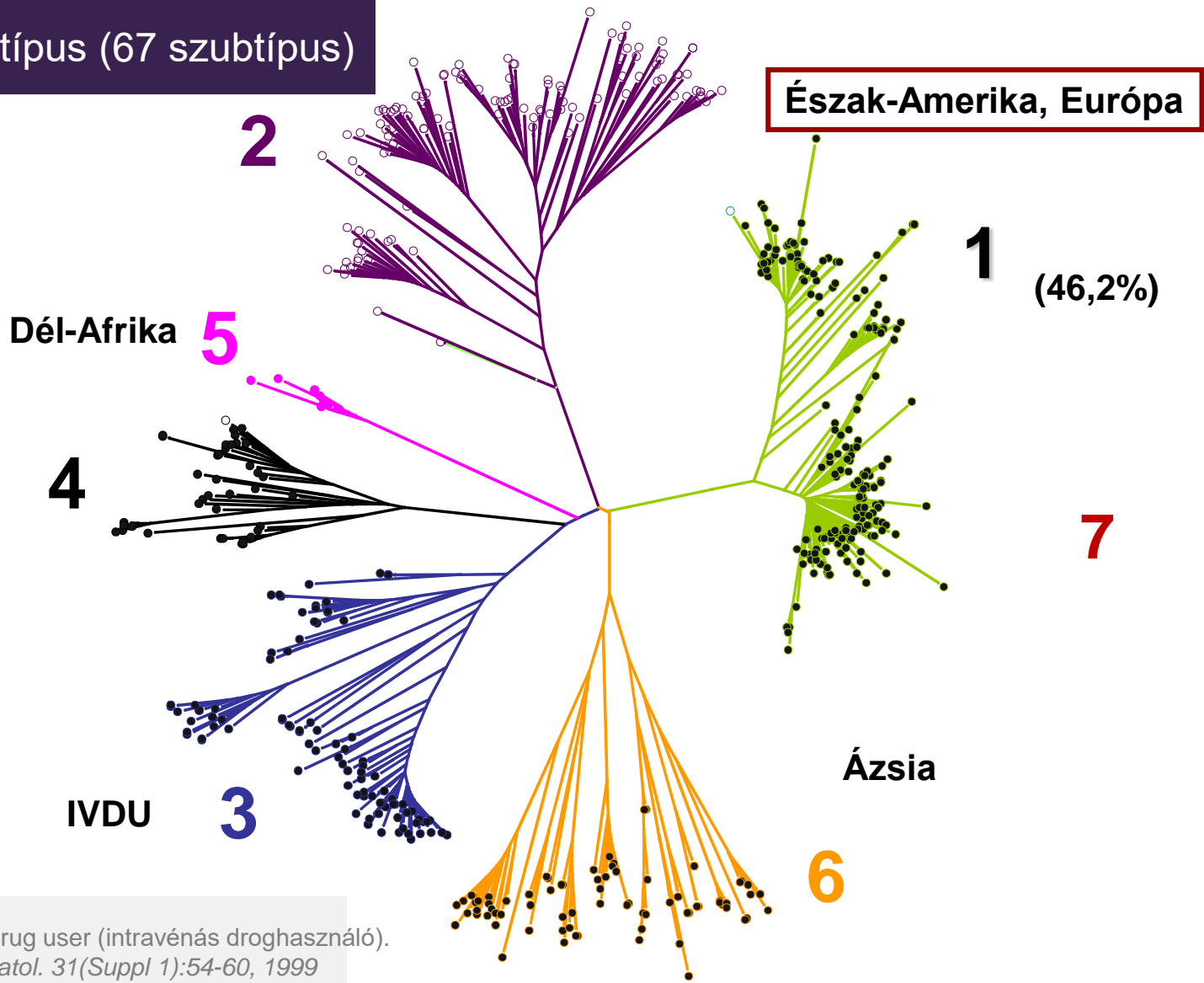
Hepacivirus

Flaviviridae

ssRNS

Nagy genomikai variabilitás
(7 genotípus, 67+20 szubtípus)

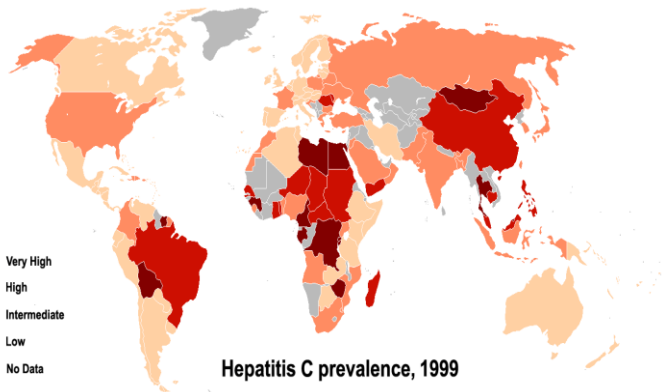
7 HCV genotípus (67 szubtípus)



IVDU=intravenous drug user (intravénás droghasználó).
Simmonds P. *J Hepatol.* 31(Suppl 1):54-60, 1999
Murphy et al. *J.Clin.Microbiol.* 53:967-972, 2015

A HCV-fertőzés és HCV genotípusok előfordulási gyakorisága világszerte

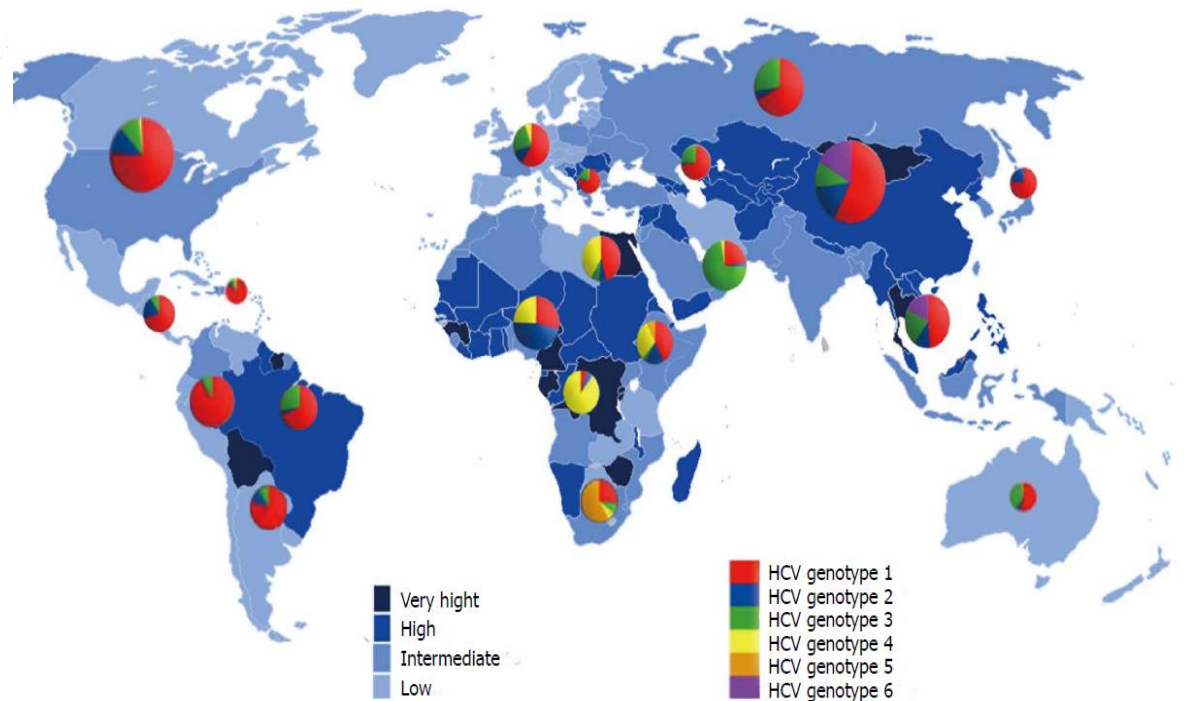
Krónikus fertőzés: **71 millió**, a világ lakosságának **1%-a**



Legmagasabb: Egyiptom
(14,7%)

Közép-Kelet-Európa

- **Alacsony (0,2-1,0%):** Cseh, Albánia, Horvátország, **Magyarország**
- **Közepes (1,4%):** Lengyelország, Bulgária
- **Magas (2,3-3,3%):** Ukrajna, **Románia**



WHO Global Hepatitis Report 2017

Daw et al. WJV 5: 170-182, 2016

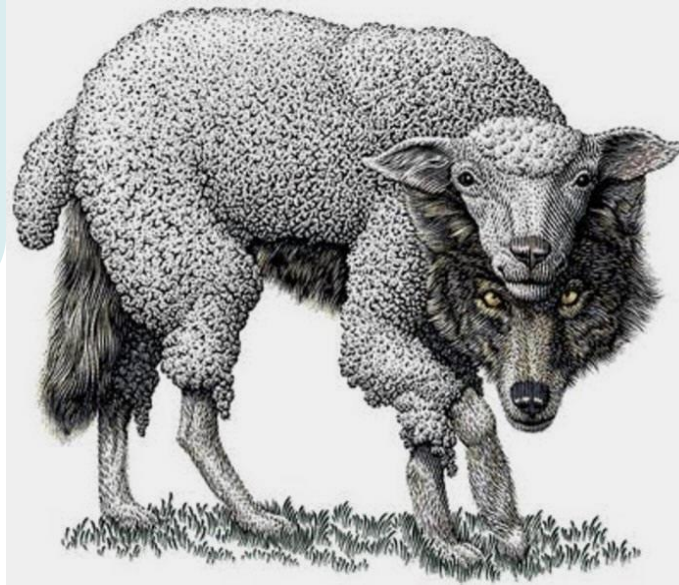
A HCV-prevalencia és -incidencia Magyarországon

(nincs pontos adat)

- **HCV-prevalencia (?)**
- A HCV-fertőzött betegek előfordulási gyakorisága
 - - teljes népesség 0,5-0,7%
 - - egészségügyi dolgozók kb. **1 %**
 - - speciális betegcsoportoknál
 - fogvatartottak: 4,0%
 - intravénás droghasználók: 30-40%
 -
- **HCV-incidencia**
- *5-700 újonnan felfedezett beteg/év*
-

HCV: Báránybőrbe bújt farkas

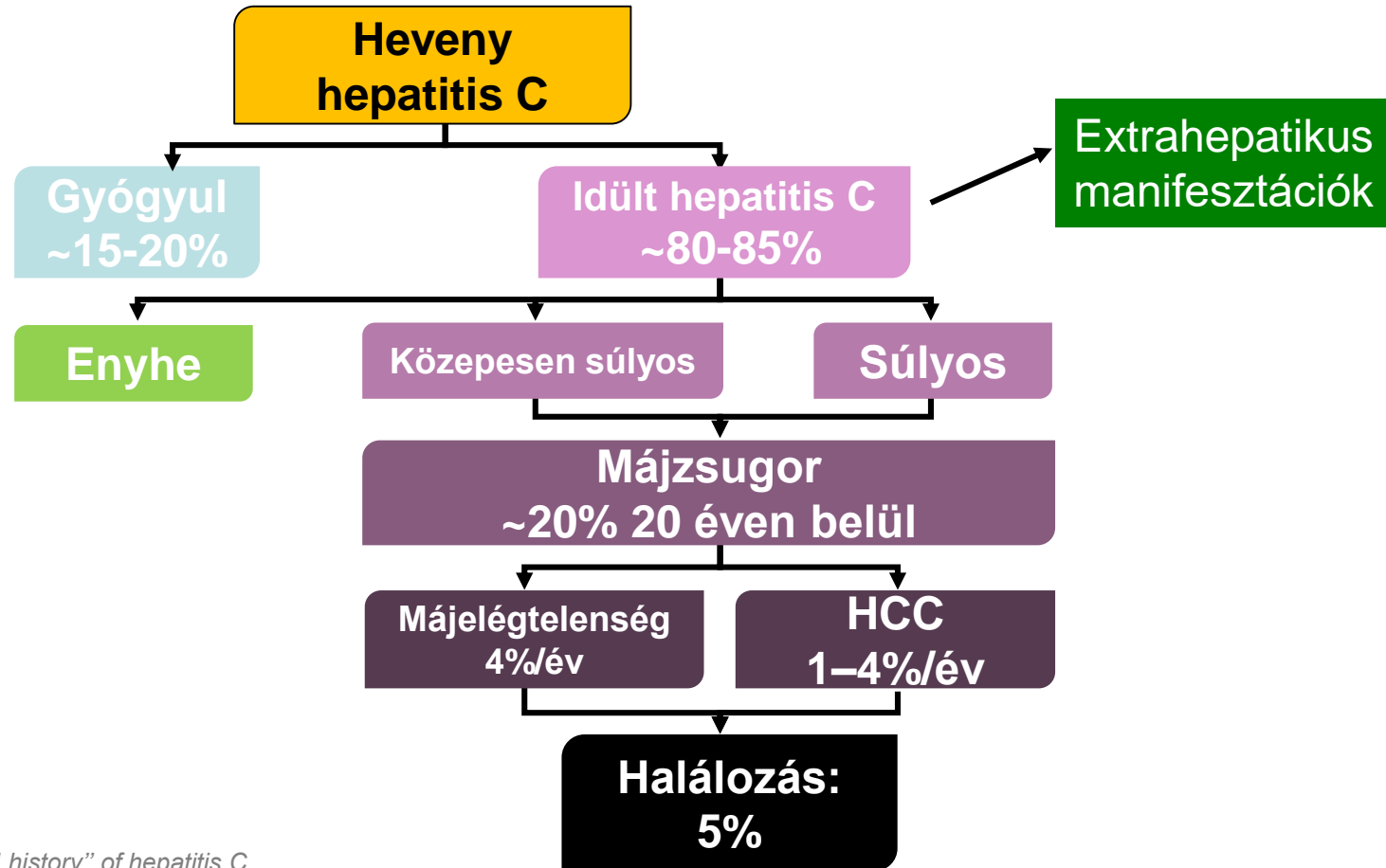
- Enyhébb és hosszabb ideig tartó lefolyás (15-30 év)
- Átvitel: transzfúzióval, fertőzött eszközökkel
- szexuálisan (ritkán)
- perinatálisan (ritkán)



- 71 millió fertőzött
- 80% krónikus formába való átmenet
- Nincs védőoltás

HCV-fertőzés:

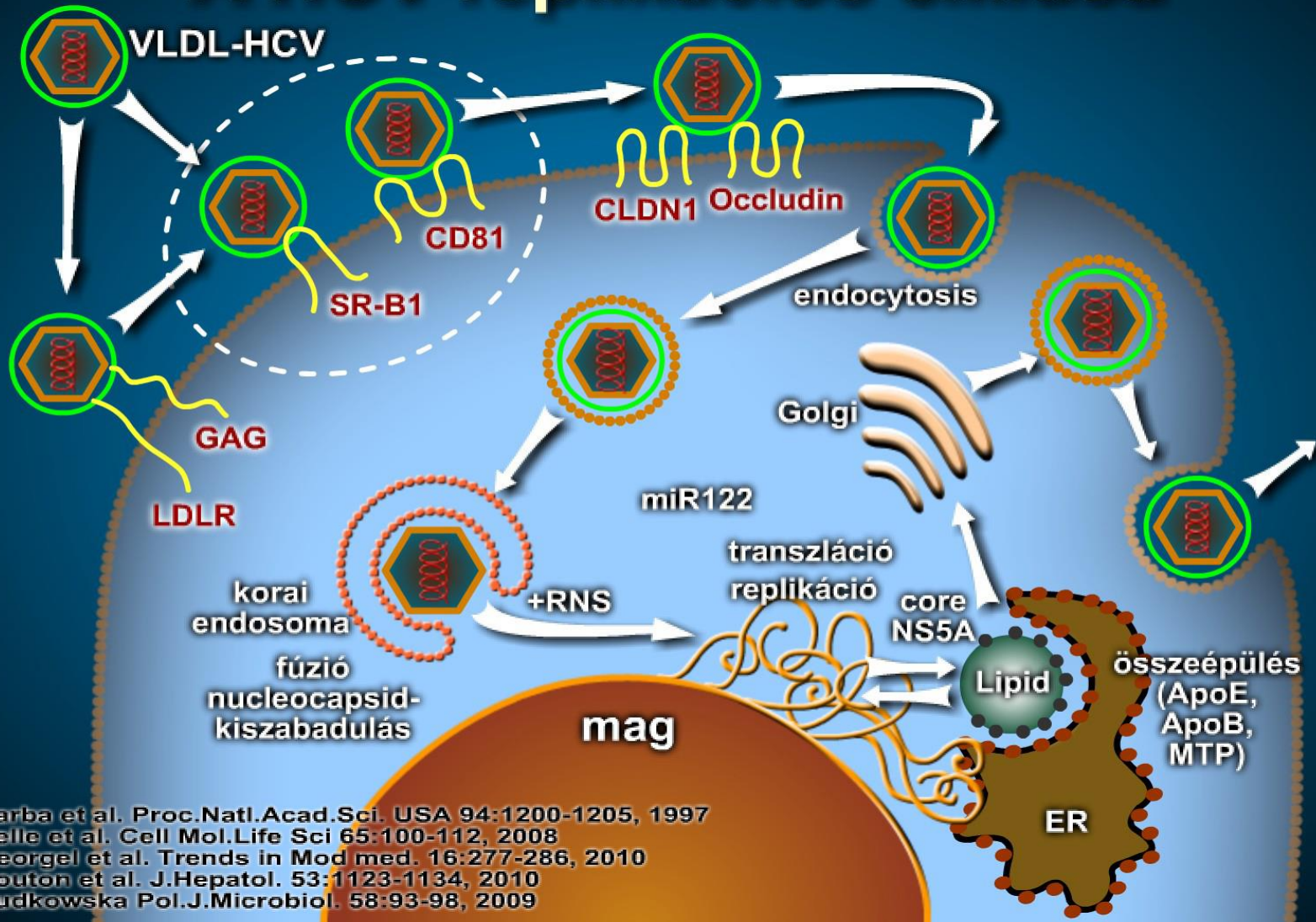
A progresszió természetes lefolyása az életveszélyes szövődményekig



Hepatitis C vírus (HCV)

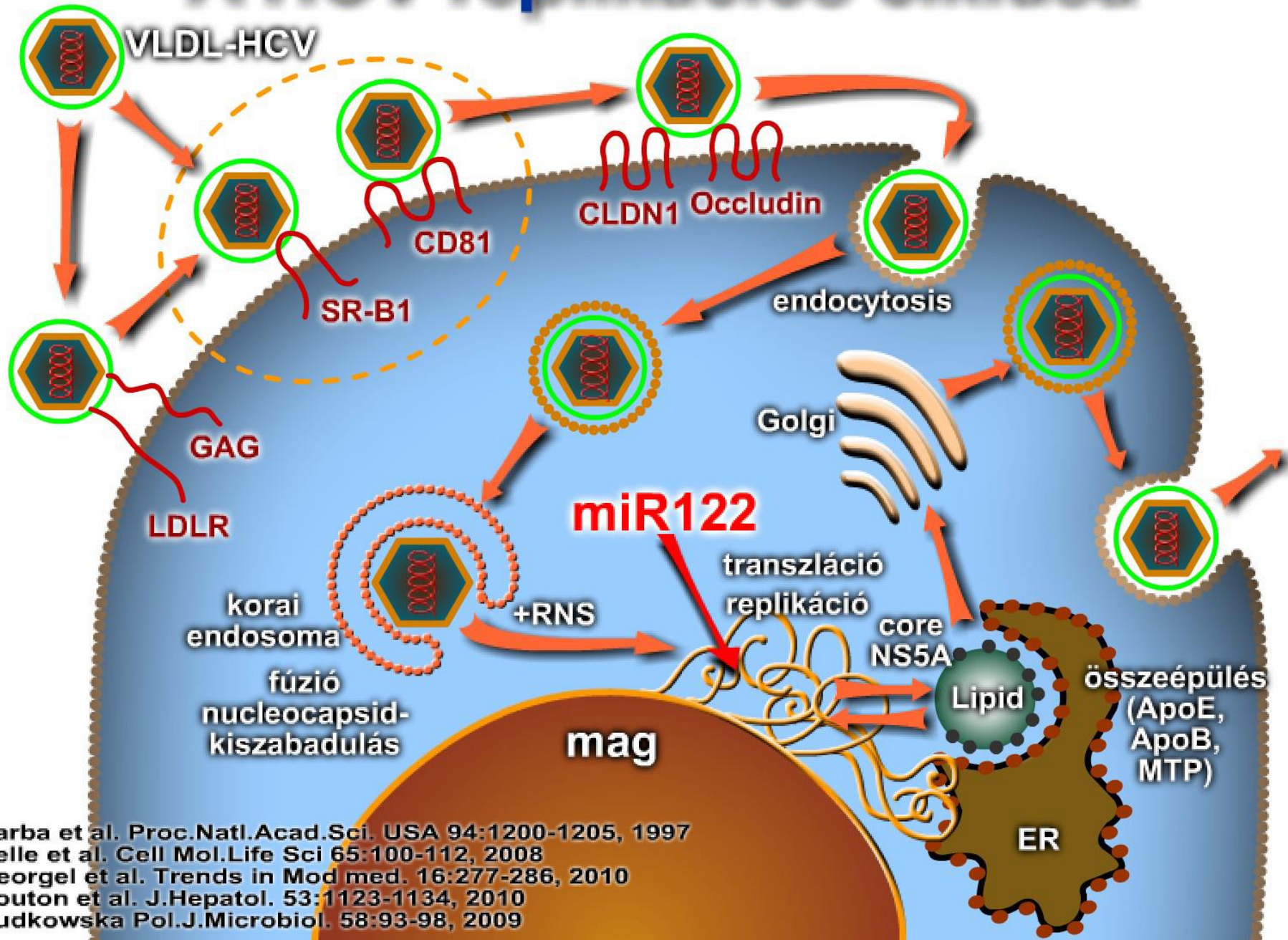
- A világ lakosságának kb. **1%-a** fertőzött [70 millió]
- Krónikussá válik a fertőzöttek **80%-ában**
- Progresszív fibrózis – cirrózis a betegek 10-20%-ában
- **Hepatocellularis carcinoma** a krónikusan fertőzöttek **1-5%-ában**
 - Együtt ható erősítő tényezők:
 - *HBV, HIV, alkohol, nem-alkoholos zsírmáj*
- A HCV felelős
 - a cirrotikus betegek 27%-áért
 - az elsődleges májrákos betegek 25%-áért

A HCV replikációs ciklusa



Barba et al. Proc.Natl.Acad.Sci. USA 94:1200-1205, 1997
Helle et al. Cell Mol.Life Sci 65:100-112, 2008
Georgel et al. Trends in Mod med. 16:277-286, 2010
Routon et al. J.Hepatol. 53:1123-1134, 2010
Budkowska Pol.J.Microbiol. 58:93-98, 2009

A HCV replikációs ciklusa



Barba et al. Proc.Natl.Acad.Sci. USA 94:1200-1205, 1997

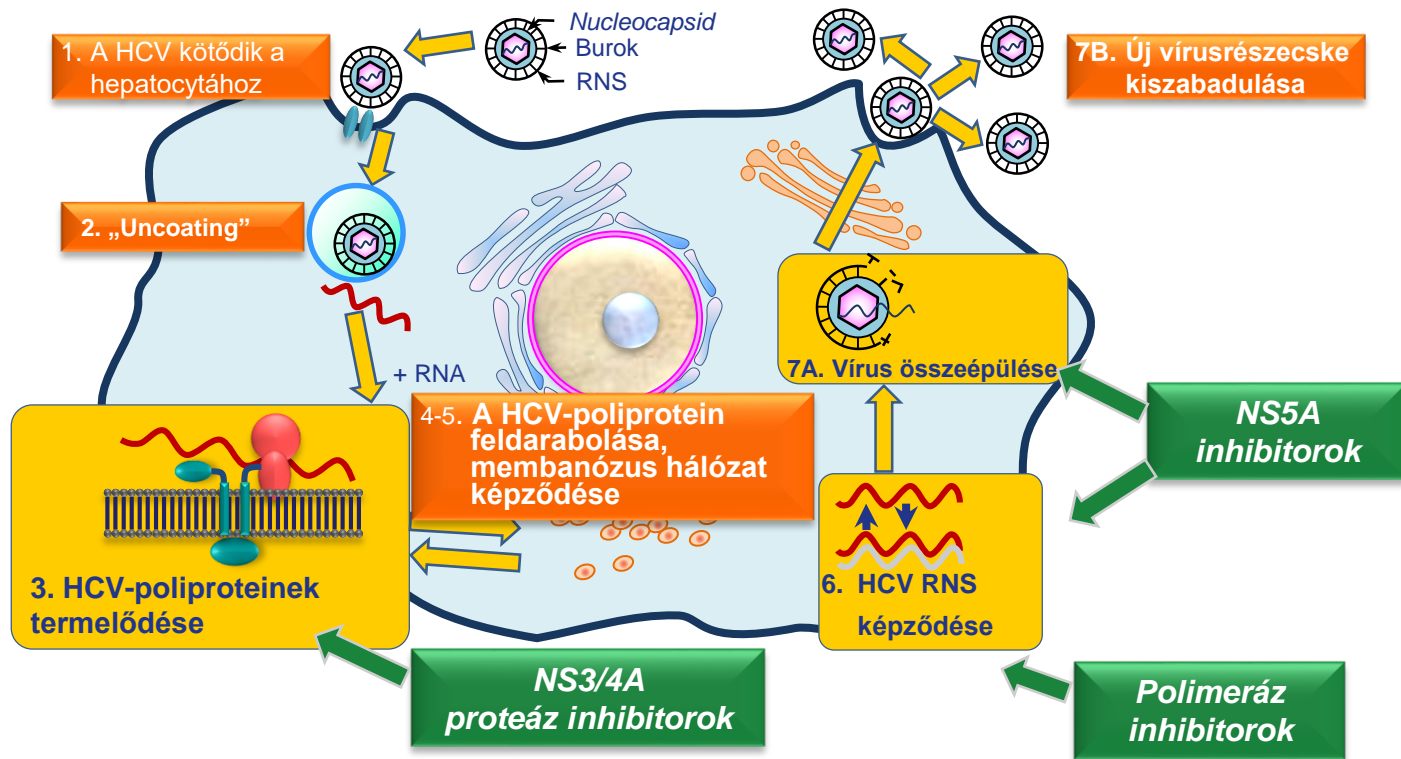
Helle et al. Cell Mol.Life Sci 65:100-112, 2008

Georgel et al. Trends in Mod med. 16:277-286, 2010

Routon et al. J.Hepatol. 53:1123-1134, 2010

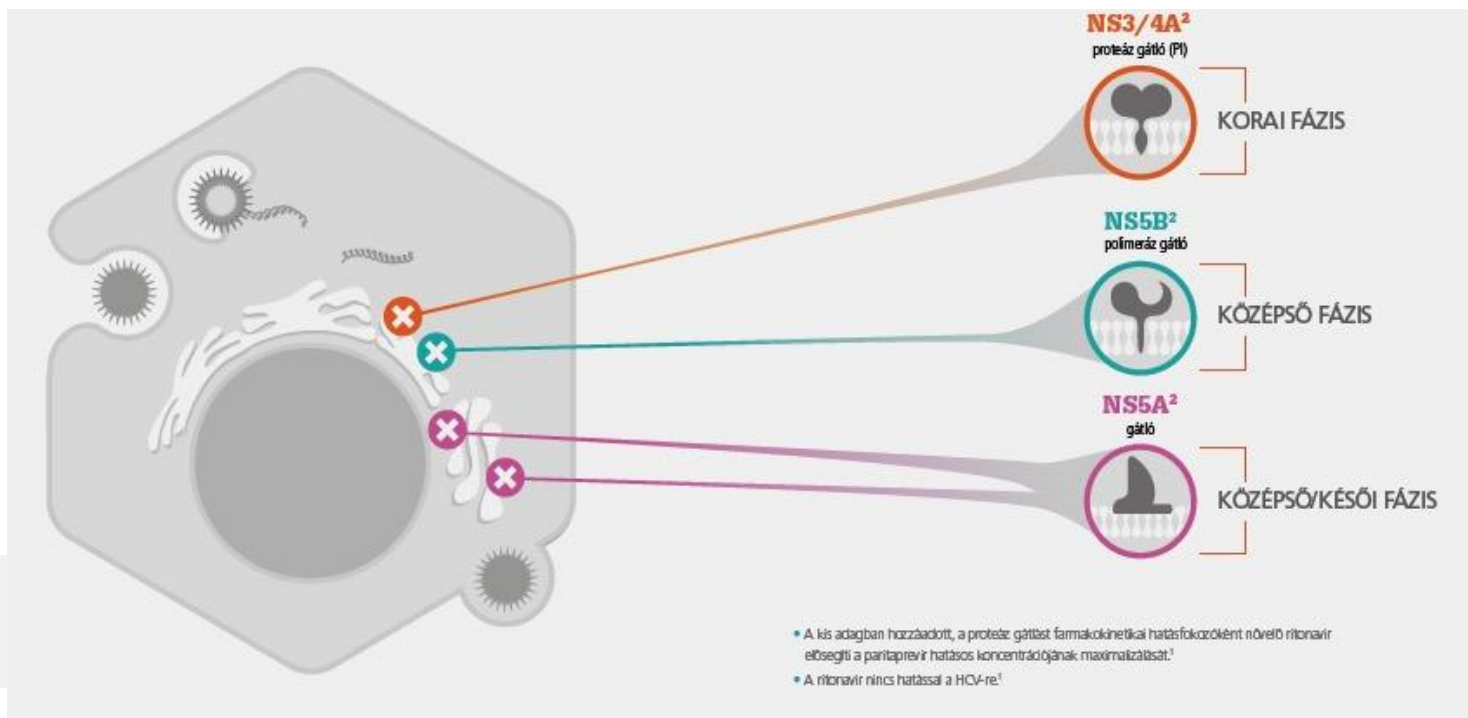
Budkowska Pol.J.Microbiol. 58:93-98, 2009

A HCV replikációs ciklusa

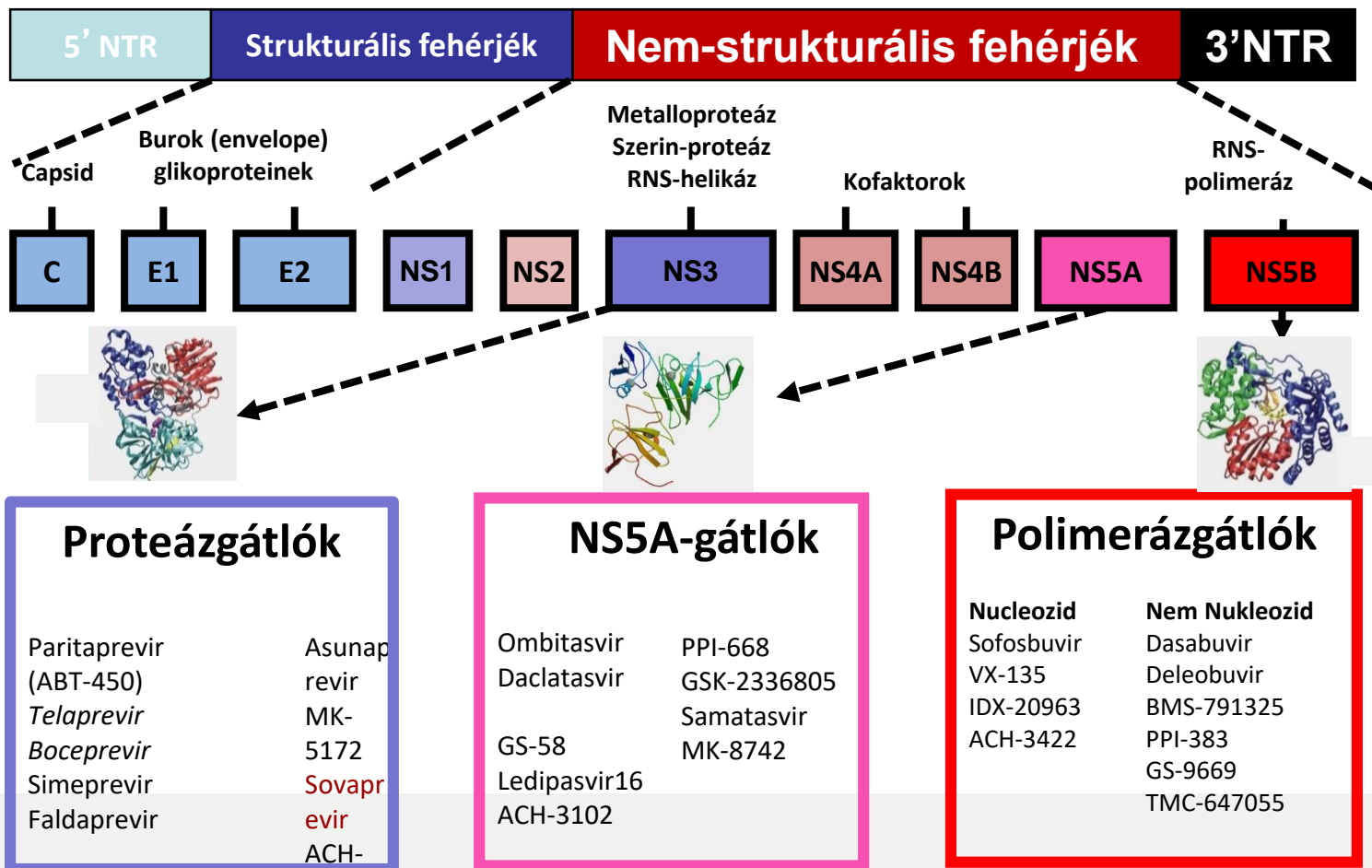


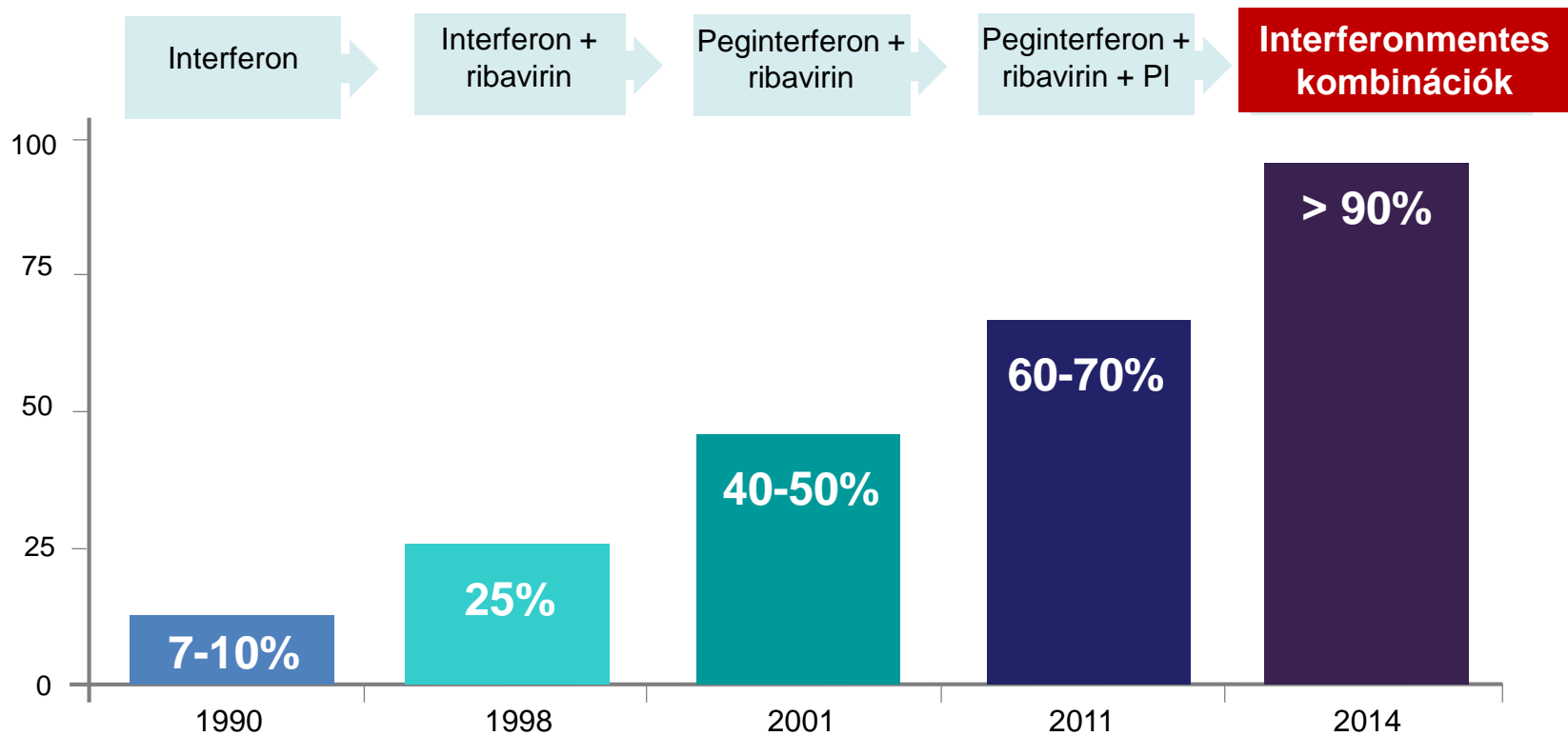
A HCV-ellenes antivirális szerek hatásmechanizmusa

- Eltérő hatásmechanizmusú és rezisztenciaprofilú, **direkt hatású antivirális szerek (DAA)**, melyek a HCV vírus életciklusát több lépcsőben támadják.



Direkt hatású antivirális szerek (DAA-k)



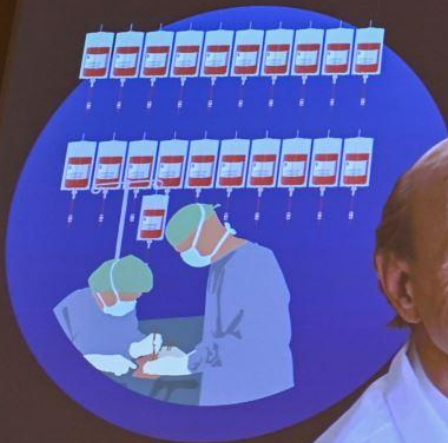
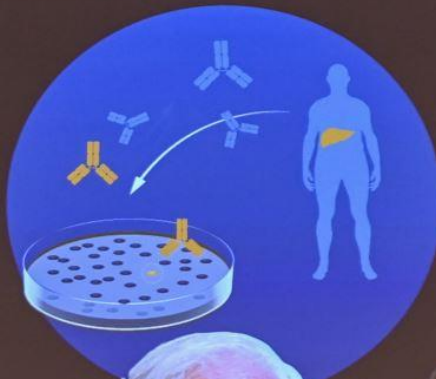


Webster et al. Lancet 385(9973):1124-1135, 2015 alapján

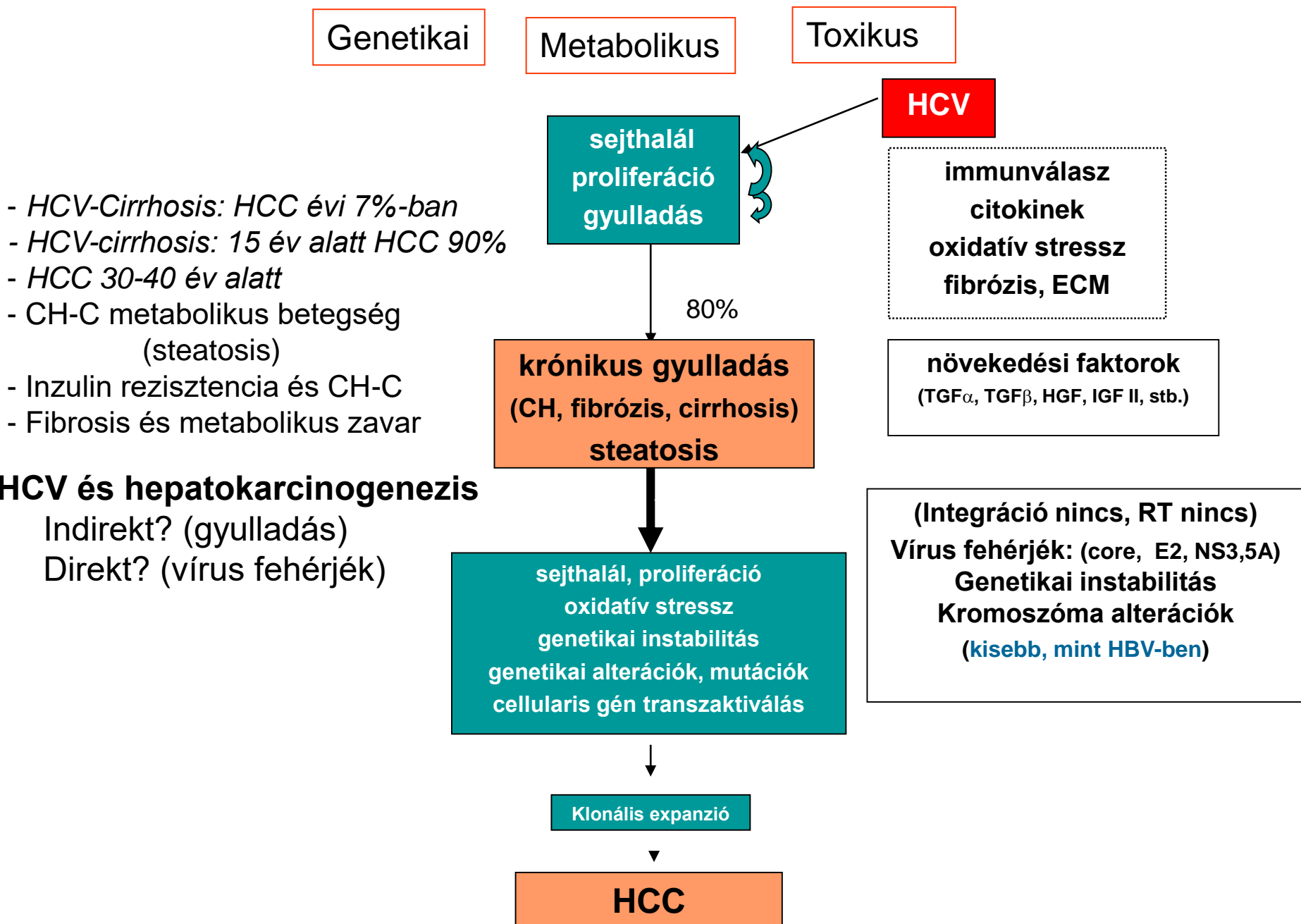
Nobel-Prize 2020

Hepatitis C virus

- Harvey Alter
- Michael Houghton
- Charles M. Rice

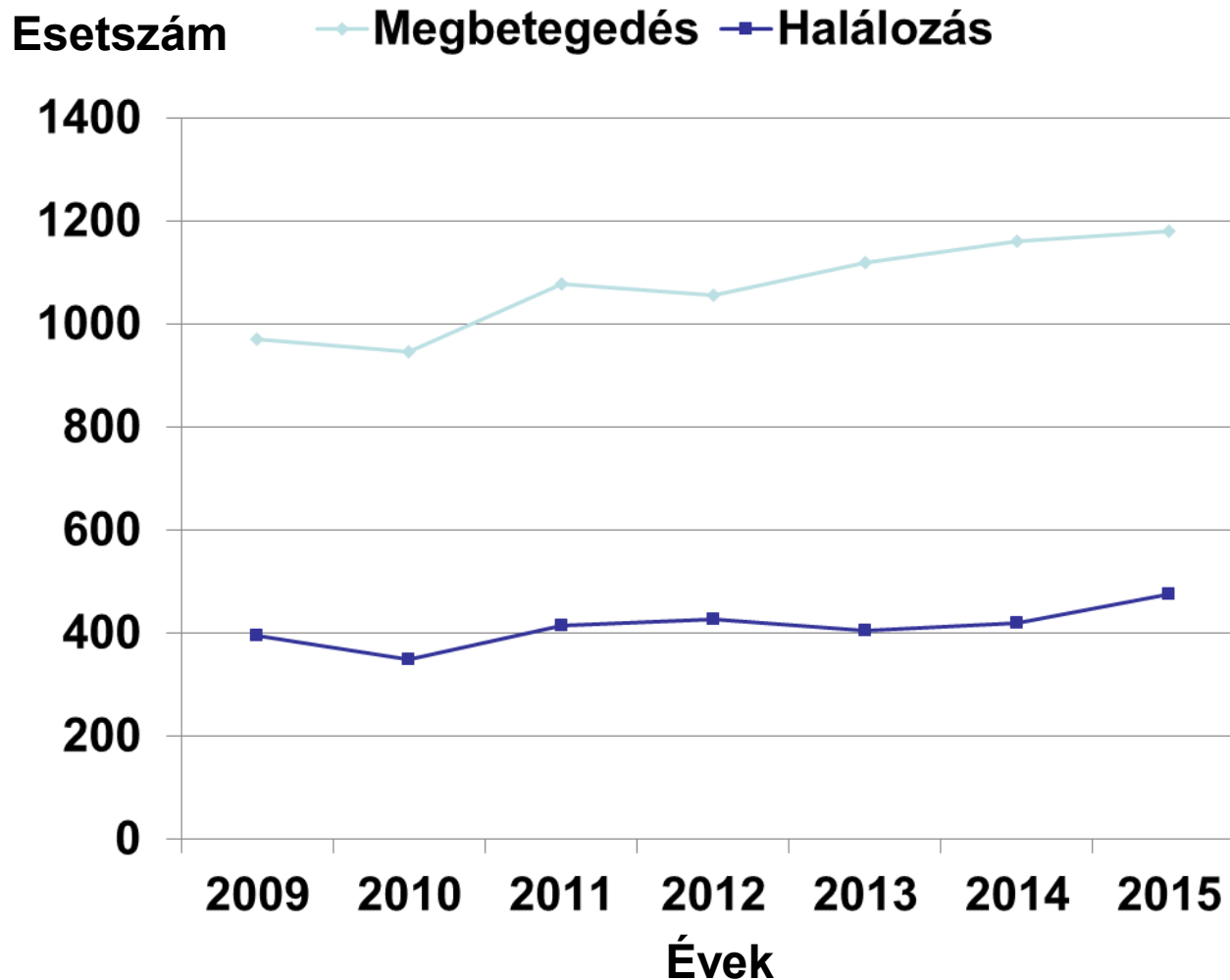


A vírus - indukált humán HCC pathomechanizmusa



Méhnyakrák: évenkénti megbetegedés és halálozás

Nemzeti Rákregiszter, 2017

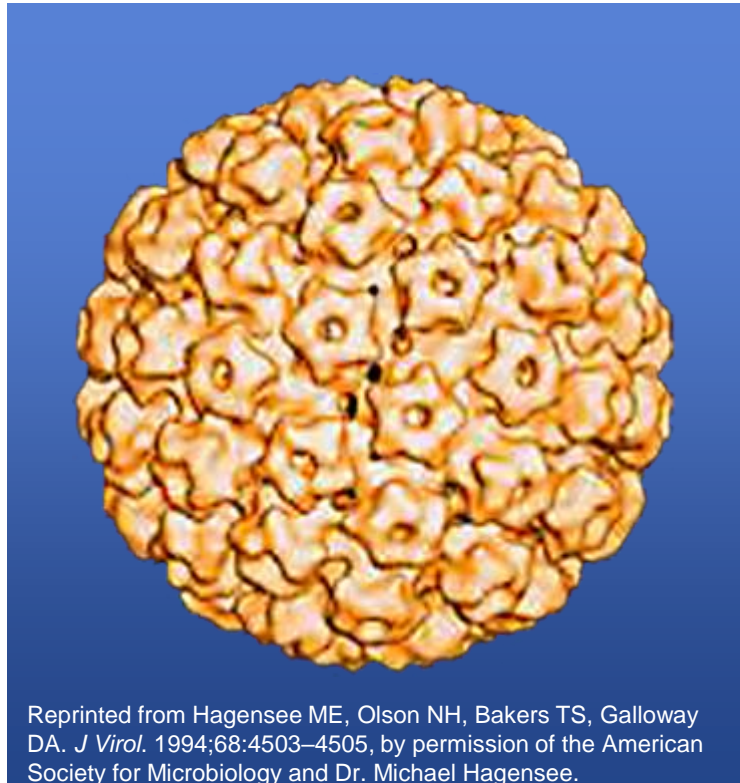


Human papilloma vírus (HPV)

- 198 ismert altípus
- Kis DNS vírus cirkuláris kettős szálú genommal
- Az altípusok eltérnek:
 - alacsony,
 - mérsékelt,
 - magas kockázatúak (a méhnyakrák szempontjából)

Human Papilloma Vírus (HPV)

Kettős szálú, burok nélküli
DNS vírus¹



- >100 típust identifikáltak
- ~30–40 anogenitalis^{2,3}
 - ~15–20 rosszindulatú tu
 - **HPV 16 és HPV 18**, mely a méhnyakrákok többségének kialakulásáért felelős világszerte
 - Jóindulatu tumorok
 - **HPV 6 és 11** a leggyakrabban asszociált a külső anogenitális szemölcsökkel

1. Howley PM, Lowy DR. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 2001:2197–2229.
2. Schiffman M, Castle PE. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:930–934. 3. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, et al. *Clin Infect Dis.* 2002;35(suppl 2):S210–S224. 4. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. *Int J Cancer.* 2004;111:278–285.
Reprinted from *J Virol.* 1994;68:4503–4505 with permission from the American Society for Microbiology Journals Department.

HPV típusok csoportosítása és karcinogenitása

| Species | Types | | | | | | | |
|---------|-------|----|----|----|----|----|----|----|
| α5 | 26 | 51 | 69 | 82 | | | | |
| α6 | 30 | 53 | 56 | 66 | | | | |
| α7 | 18 | 39 | 45 | 59 | 68 | 70 | 85 | 97 |
| α9 | 16 | 31 | 33 | 35 | 52 | 58 | 67 | |
| α11 | 34 | 73 | | | | | | |

Adapted from IARC [1].

Group 1 carcinogens.

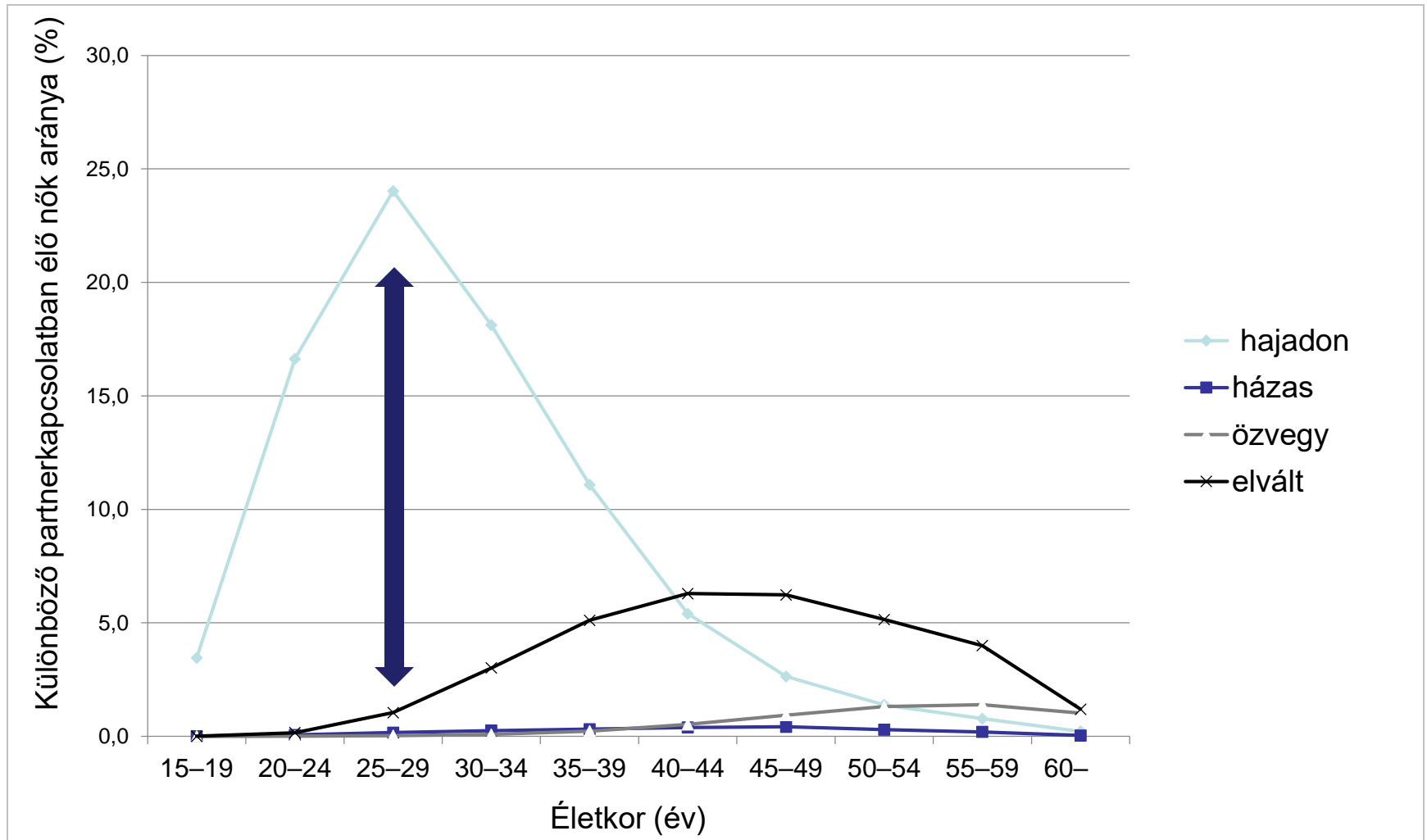
Group 2A carcinogens.

Group 2B carcinogens.

Phylogenetic analogy with carcinogenic types.

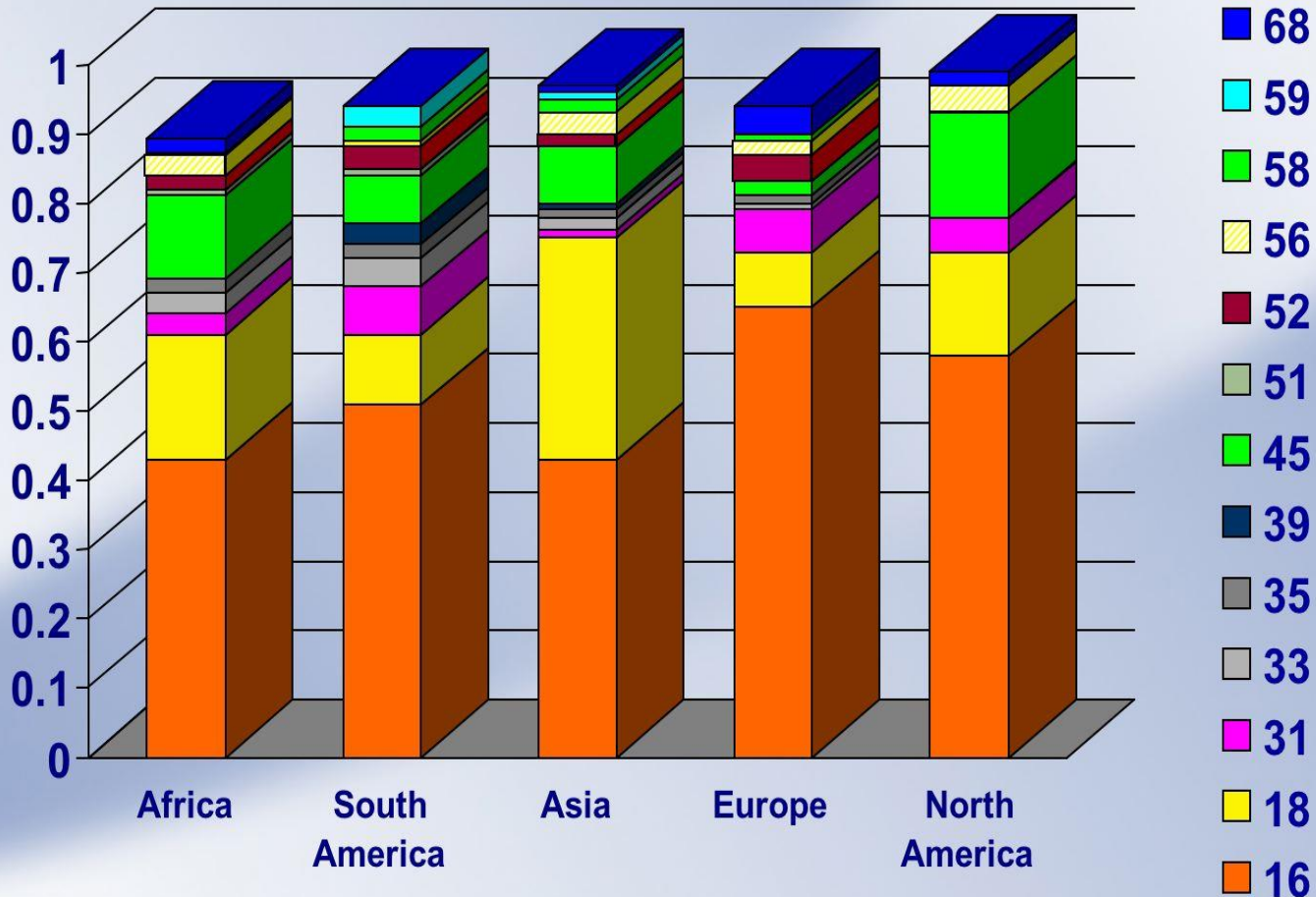
HPV fertőzés felnőtt nőknél

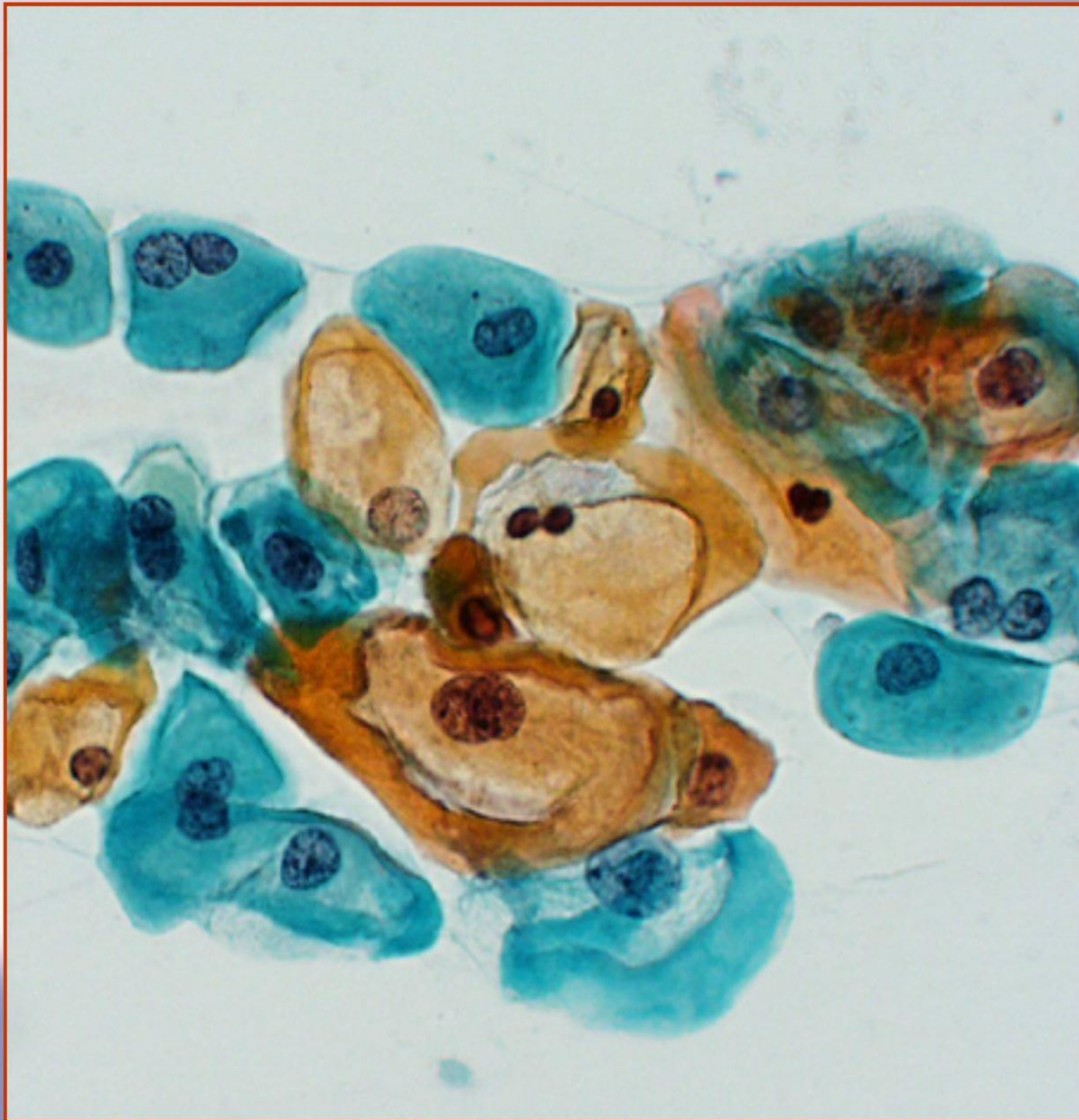
Partnerkapcsolatok változása



HPV Types in Cervical Cancer by Region

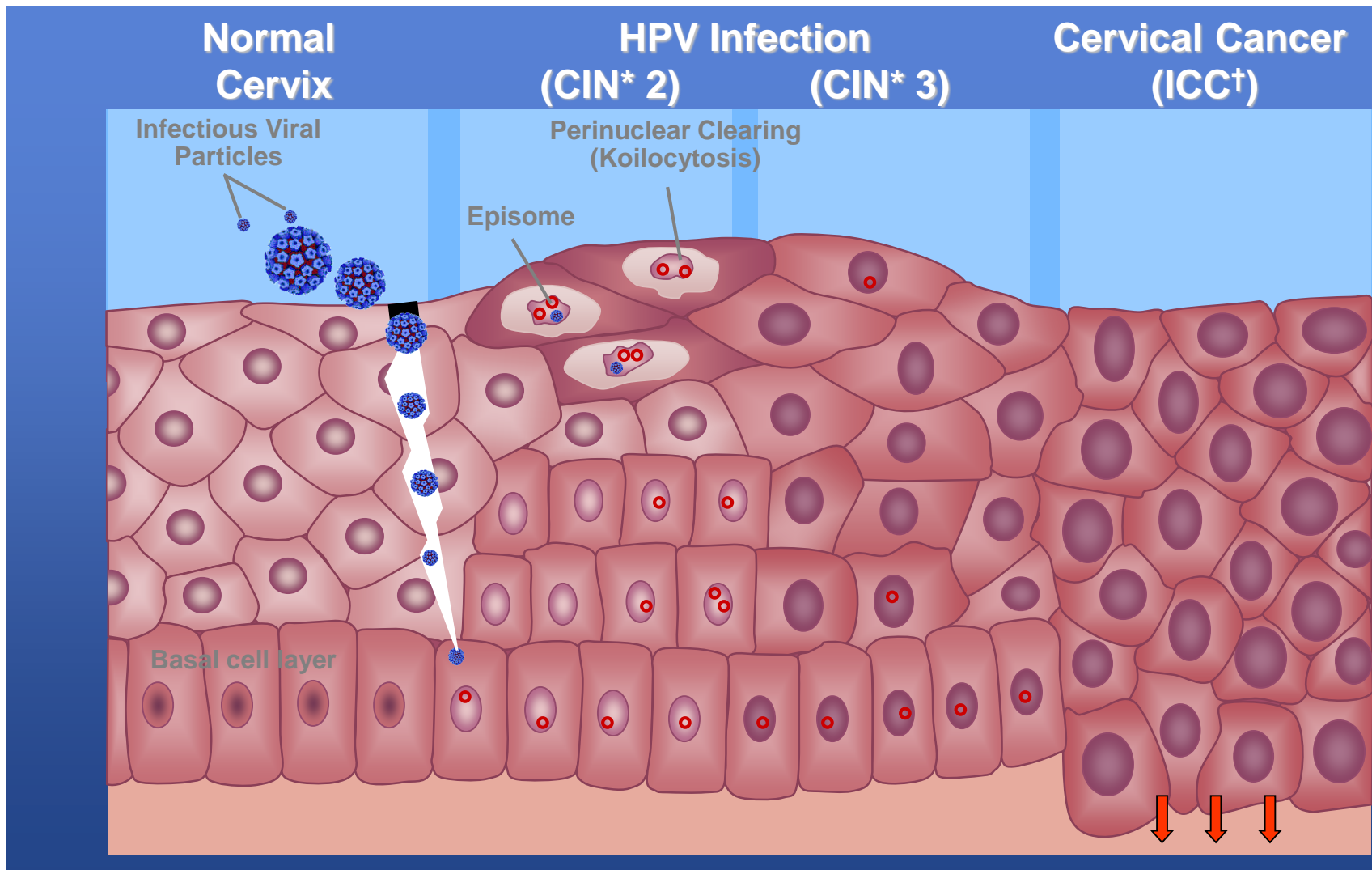
15 types are associated with cervical cancer





***HPV
Cytopathic
Effects
(LSIL)***

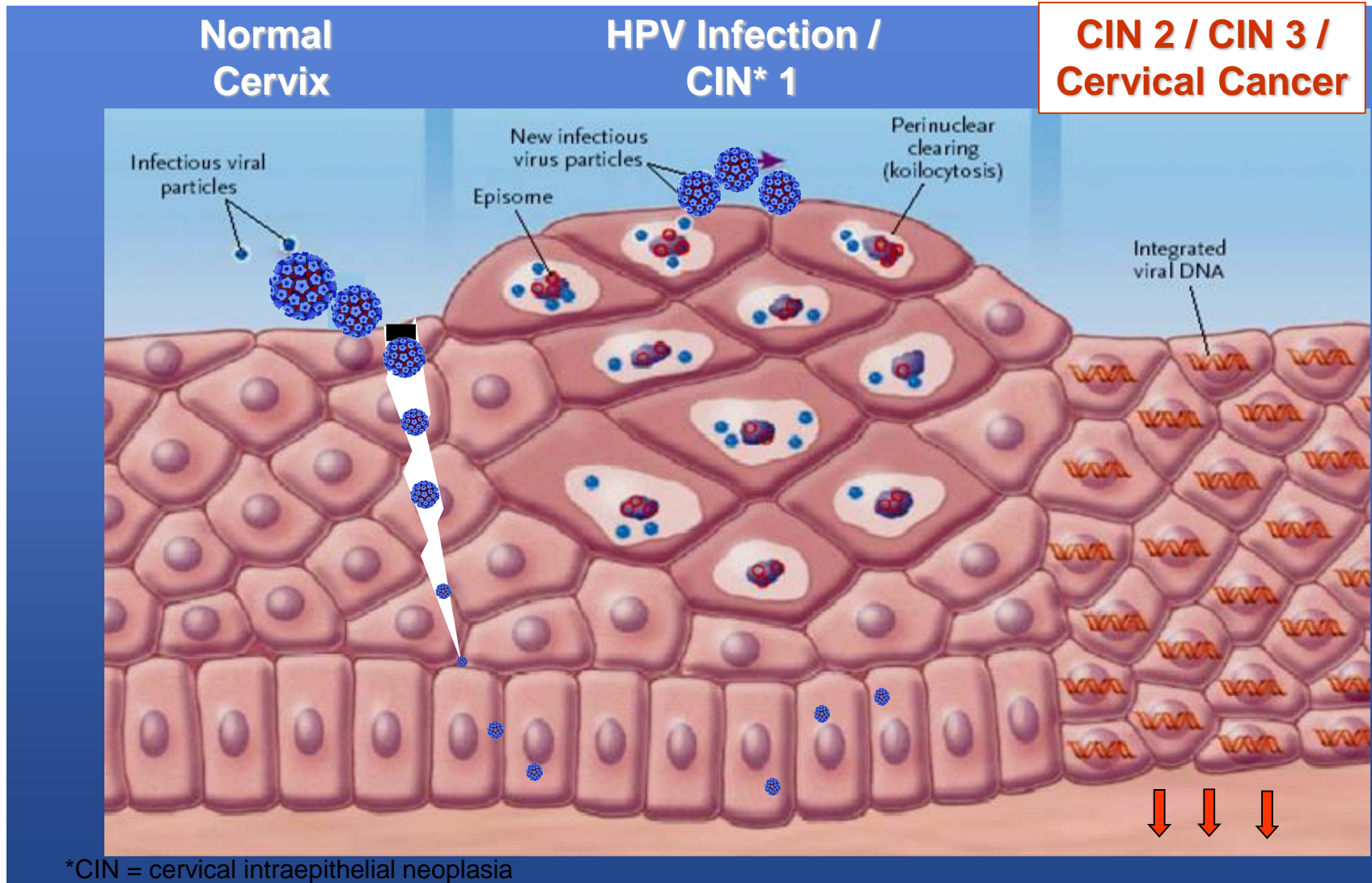
A HPV Infectio Biológiája: „High-Grade Léziók”^{1–3}



*CIN = cervical intraepithelial neoplasia; †ICC = invasive cervical cancer

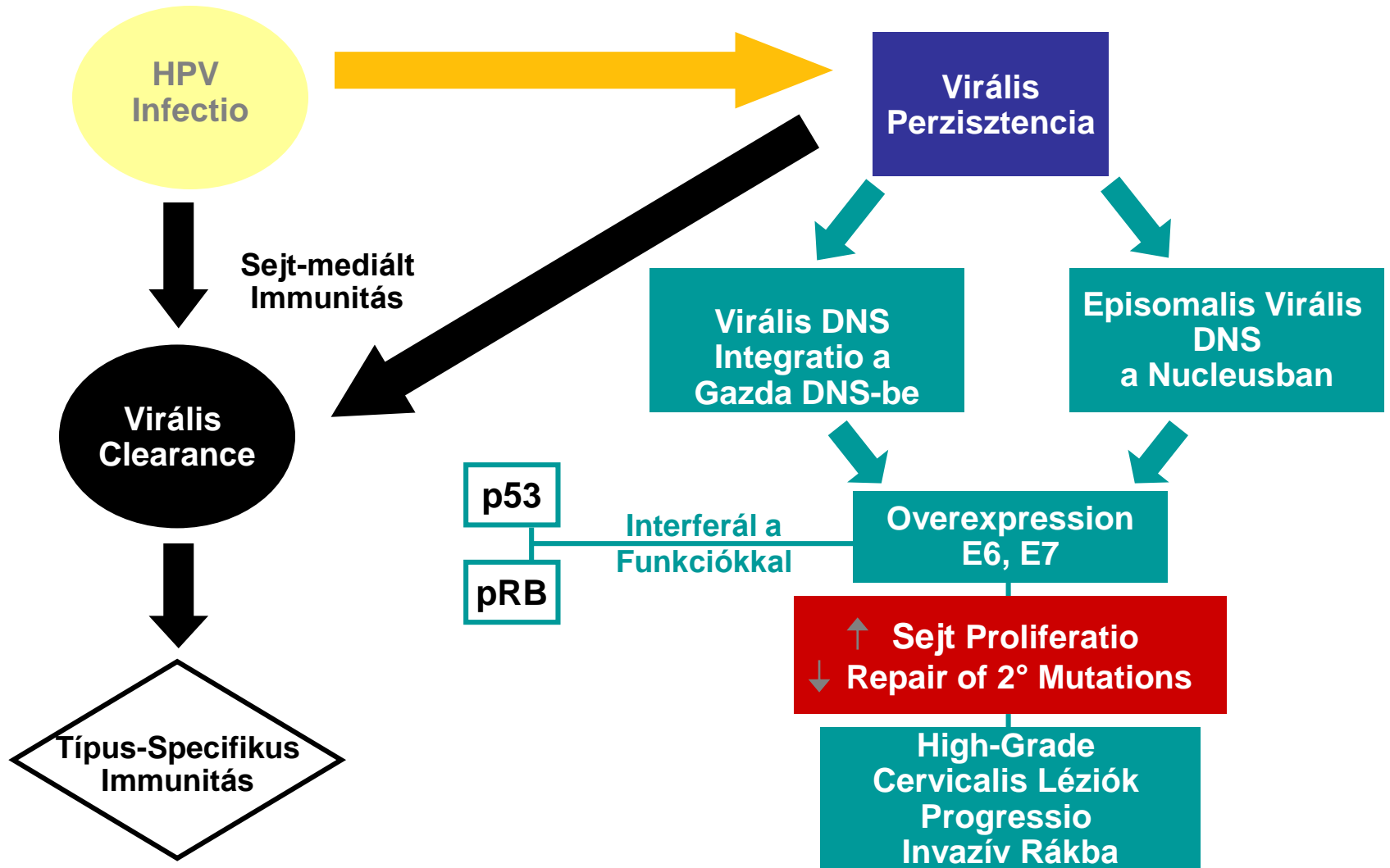
1. Goodman A, Wilbur DC. *N Engl J Med.* 2003;349:1555–1564. Adapted with permission from the Massachusetts Medical Society. 2. Doorbar J. *J Clin Virol.* 2005;32(suppl):S7–S15. 3. Bonne W. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FJ, eds. *Clinical Virology.* 2nd ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2002:557–596.

A HPV fertőzés okozta cervix-hám elváltozások spectruma¹

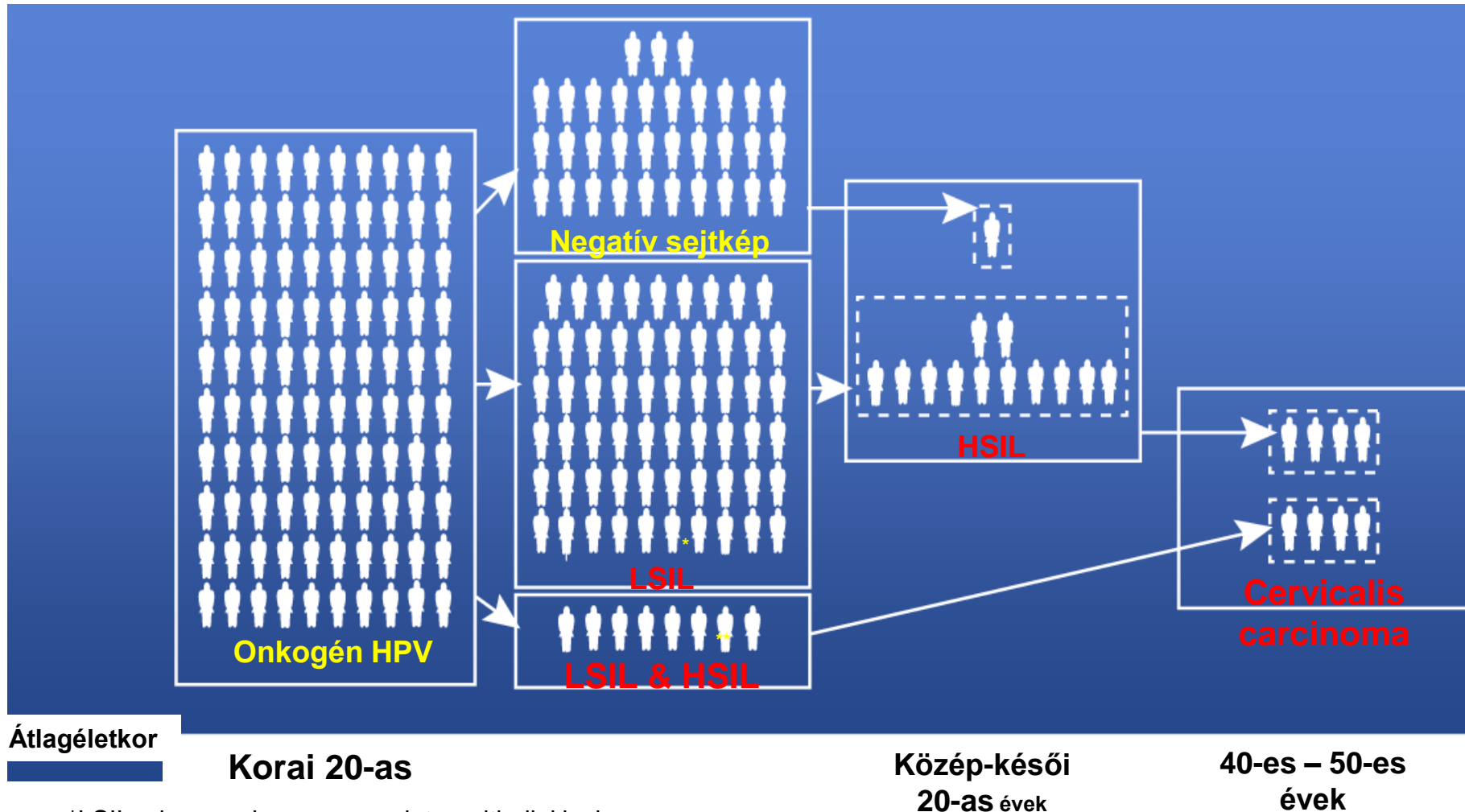


1. Adapted from Goodman A, Wilbur DC. *N Engl J Med.* 2003;349:1555–1564. Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Adapted with permission.

A HPV Carcinogenesis mechanizmusa¹⁻⁵

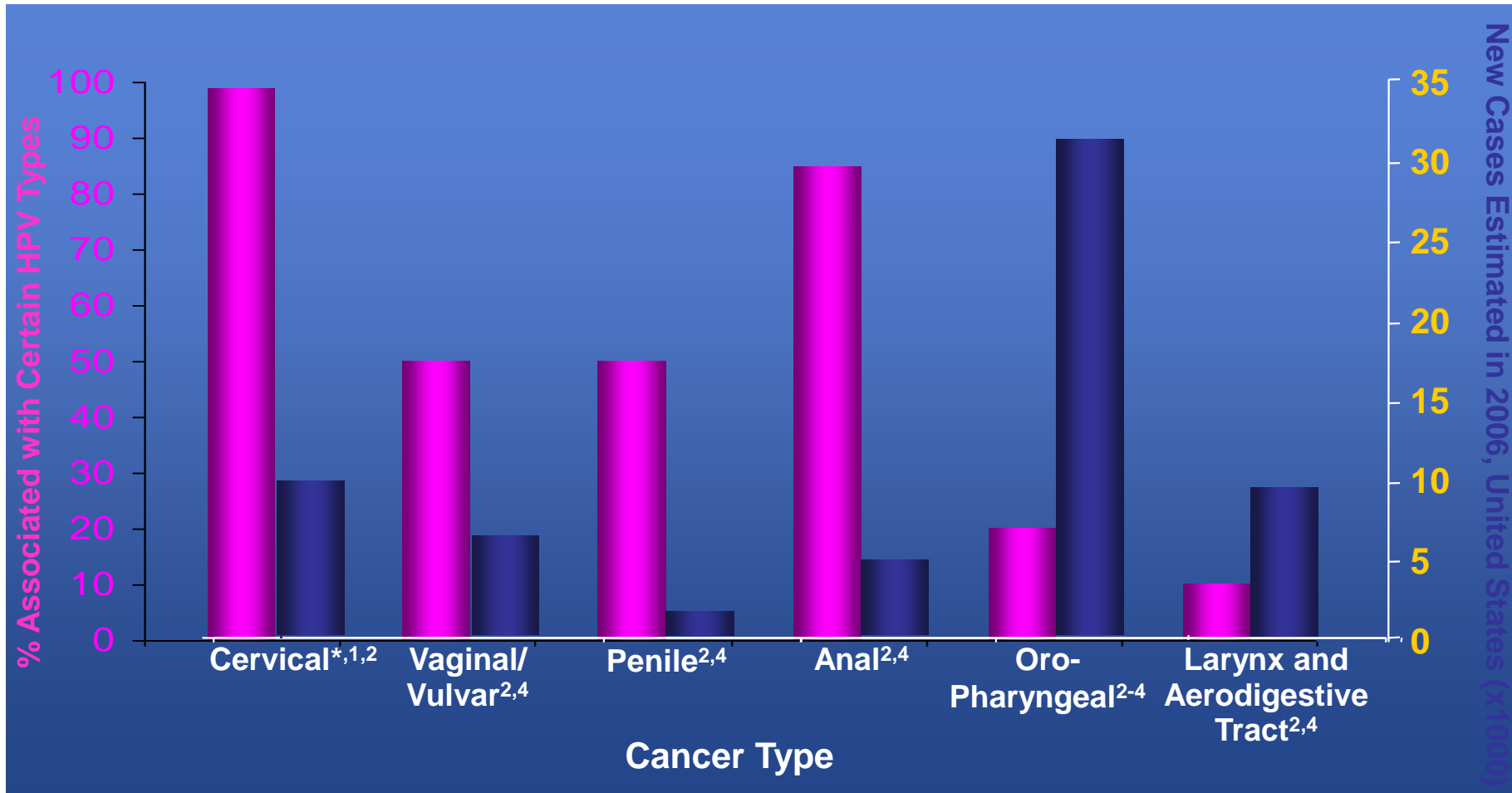


A HPV fertőzés és a cervix léziók időbeli összefüggése



*LSIL = low-grade squamous intraepithelial lesion
 **HSIL = high-grade squamous intraepithelial lesion

HPV és a rák



Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. *J Pathol.* 1999;189:12–19. 2. American Cancer Society. Available at: <http://www.cancer.org>. Accessed March 30, 2006. 3. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1772–1783. 4. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999:1–22.

HPV Fertőzéshez Társult Daganatok¹

| Lokalizáció | Bizonyos HPV típusokkal társulás (%) |
|----------------------|--------------------------------------|
| Cervix* | ≥99,7% |
| Vagina* | ≈40% |
| Vulva* | ≈40% |
| Penis | 50% |
| Anus | ≈90% |
| Oropharyngealis | 12% |
| Bőr squamosus sejtes | 90% [†] |

2014²:
USA: 60-70%
Európa: 20-40%

*Includes cancer and intraepithelial neoplasia †Immunocompromised patients

1.Gonzalez Intxaurreaga MA, Stankovic R, Sorli R, Trevisan G. *Acta Dermatovenerol.* 2002;11:1-8

2.Dr. Gisela Gille¹ ☒ Dr. Monika Hampl² ☒ Dr. Alexander Kreuter³ ☒ Dr. Jens Peter Klussmann⁴ ☒ Dr. Michael Wojcinski⁵ ☒ Dr. Gerd Gross⁶

Humán papillómavírus indukálta kondilómák, karcinómák és rák megelőző állapotok.

A HPV-fertőzés gyakorisága férfiakban

egyetemi hallgatóknál

- finn: 16,5%**
- amerikai: 33%**



HPV and Anogenital Warts

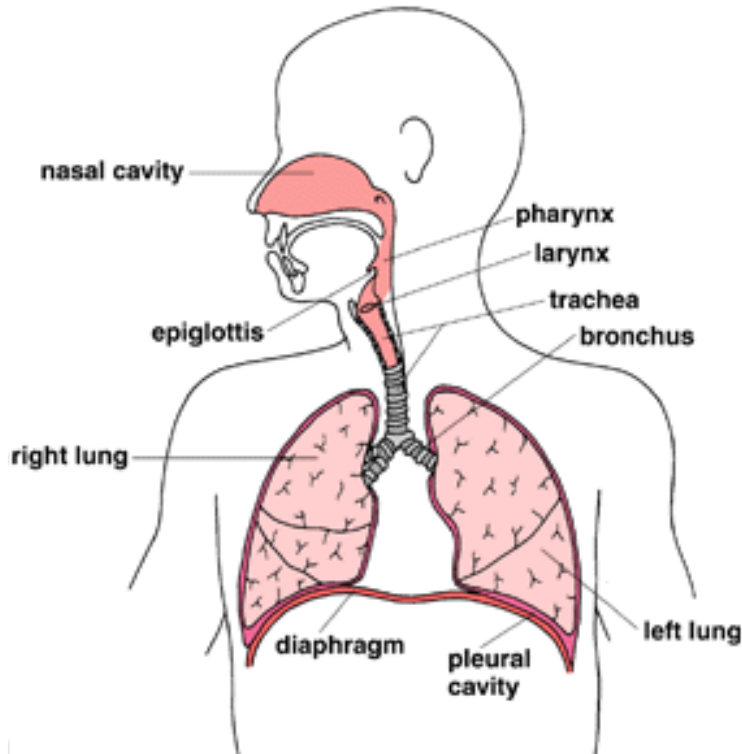


- HPV 6 and 11 responsible for >90% of anogenital warts¹
- Clinically apparent in ~1% of sexually active US adult population²
- Estimated lifetime risk of developing genital warts ~10%^{3,4}

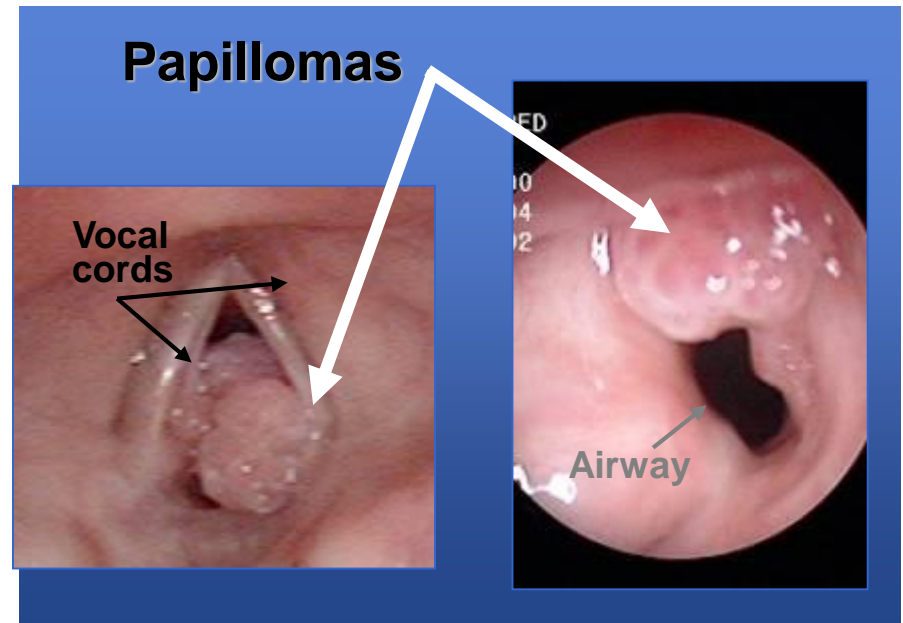
Images top left and top right: Reprinted with permission from NZ DermNet (www.dermnetnz.org)

1. Jansen KU, Shaw AR. *Annu Rev Med.* 2004;55:319–331. 2. Koutsky L. *Am J Med.* 1997;102:3–8. 3. Franco EL, Villa LL, Richardson H, Rohan TE, Ferenczy A. In: Franco EL, Monsonogo J, eds. Oxford, UK: Blackwell Science; 1997:14–22. 4. Tortolero-Luna G. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1999;13:245–257, x.

Locations of Papillomas in RRP



Reprinted with permission of the University of Maryland Medical Center (www.umm.edu)¹



Photos courtesy of Craig S. Derkay, MD
Eastern Virginia Medical School

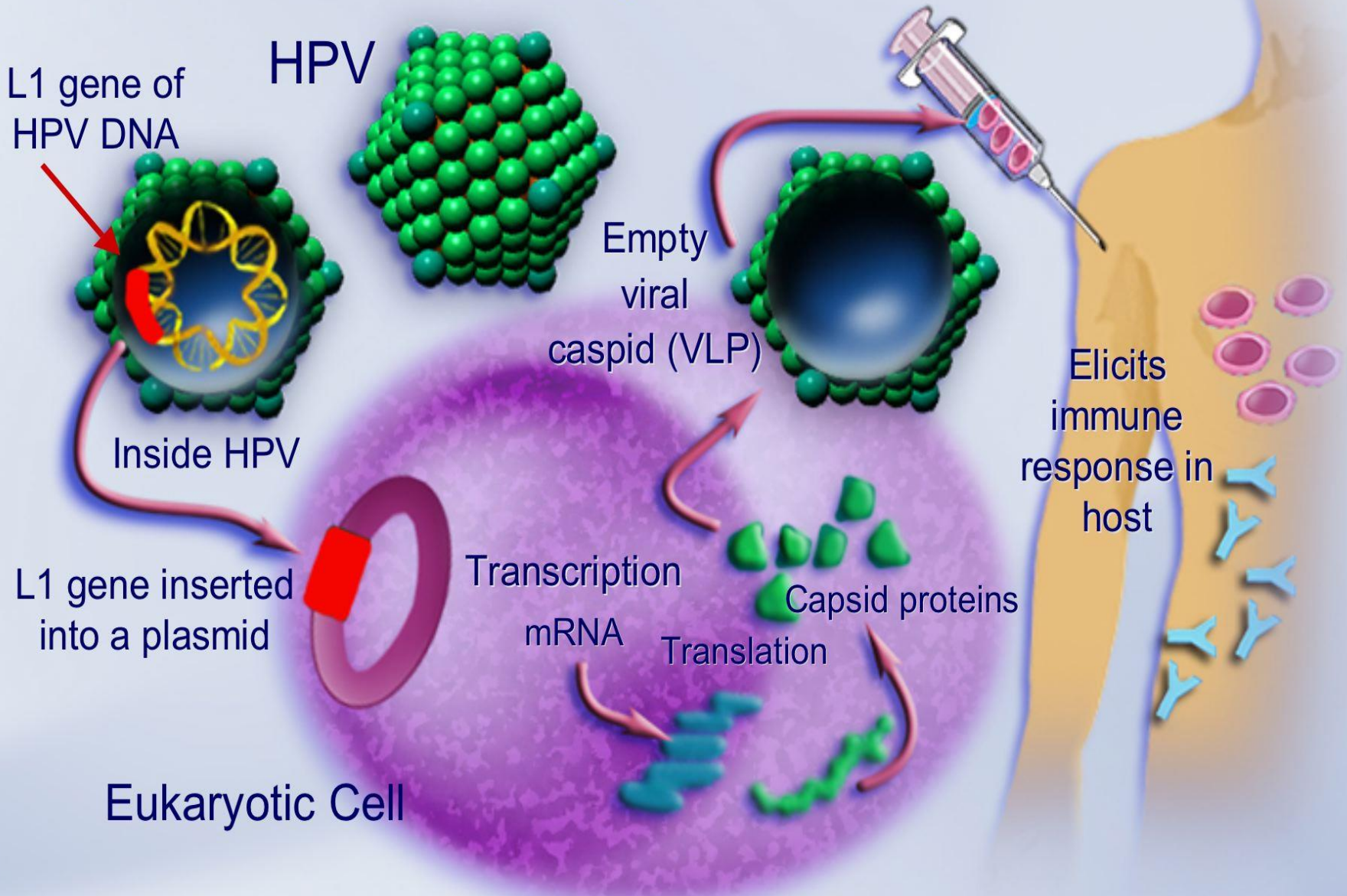
A HPV elleni immunválasz „problémái” (I)

- A fertőzésnek nincs vér-közvetített szakasza (*nincs viraemia*)¹
- Limitált és késleltetett a késői virális capsid proteinek (L1/L2) expressziója ^{1,2}
- HPV nem okozza a keratinociták lízisét.¹
- E6 és E7 elnyomja a sejt-mediált immunválaszhoz szükséges interferon szignált.¹
- Az antigén-prezentáló sejtek (APCs) nem aktíválódnak¹

A cervicalis HPV fertőzés elleni immunválasz (II)

- Lassú és gyenge immunválasz 6-12 hónappal a fertőzés után ¹
- HPV fertőzés elleni antitest válasz nem következik be minden nőben^{1,2}
- Nem egyértelmű, hogy egy adott HPV típus elleni antitestek védenek-e azonos, vagy közeli típusal történő reinfekció ellen ³
- Immun memória (?) kimutatható a HPV típusokkal kapcsolatban ⁴

HPV L1 Virus-Like-Particle (VLP) Vaccine Synthesis



HPV vakcina biztonságossága



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- Leggyakoribb mellékhatás a helyi reakció.
- Mindegyik HPV vakcina biztonságos, az alkalmazással járó előnyök meghaladják a kockázatot.
- Az Egyesült Államok járványügyi hatósága szerint 19 millió 9vHPV oltás beadása után a vakcina gyógyszerbiztonsági profilja azonos az alkalmazási előírásban meghatározottakkal.

EMA, EMA/714950/2015

Cervarix, alkalmazási előírás, 2017; Silgard, alkalmazási előírás, 2017; Gardasil9, alkalmazási előírás, 2017

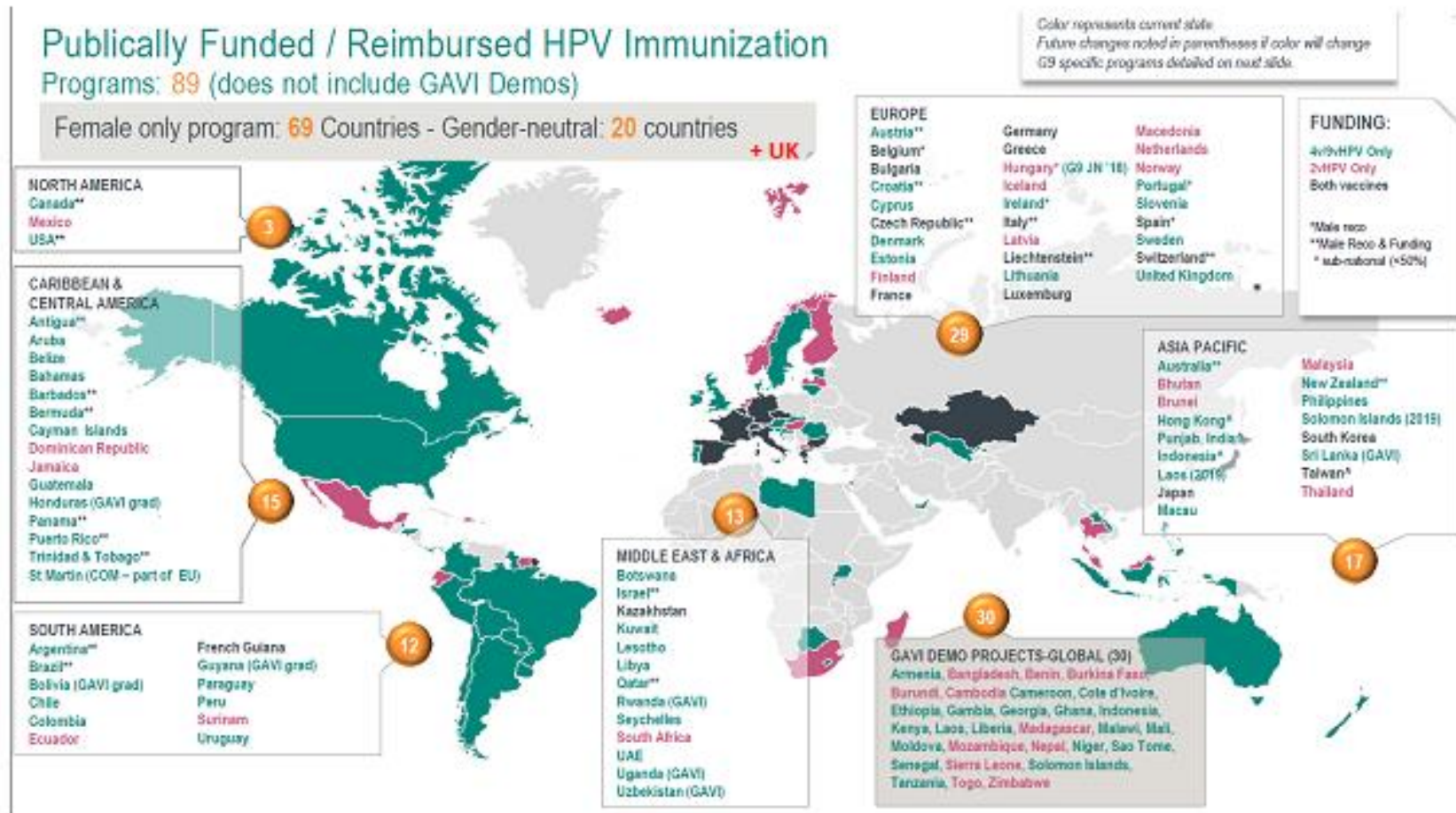
CDC. Gee J et al. Post-licensure monitoring 9-valent human papillomavirus vaccine safety. Scientific lecture in EUROGIN, 2017:

www.eurogin.com/2017

Costa APF et al. Safety of Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine: A Meta-Analysis of Randomized Trials. J Immunol Res. 2017;2017:3736201.

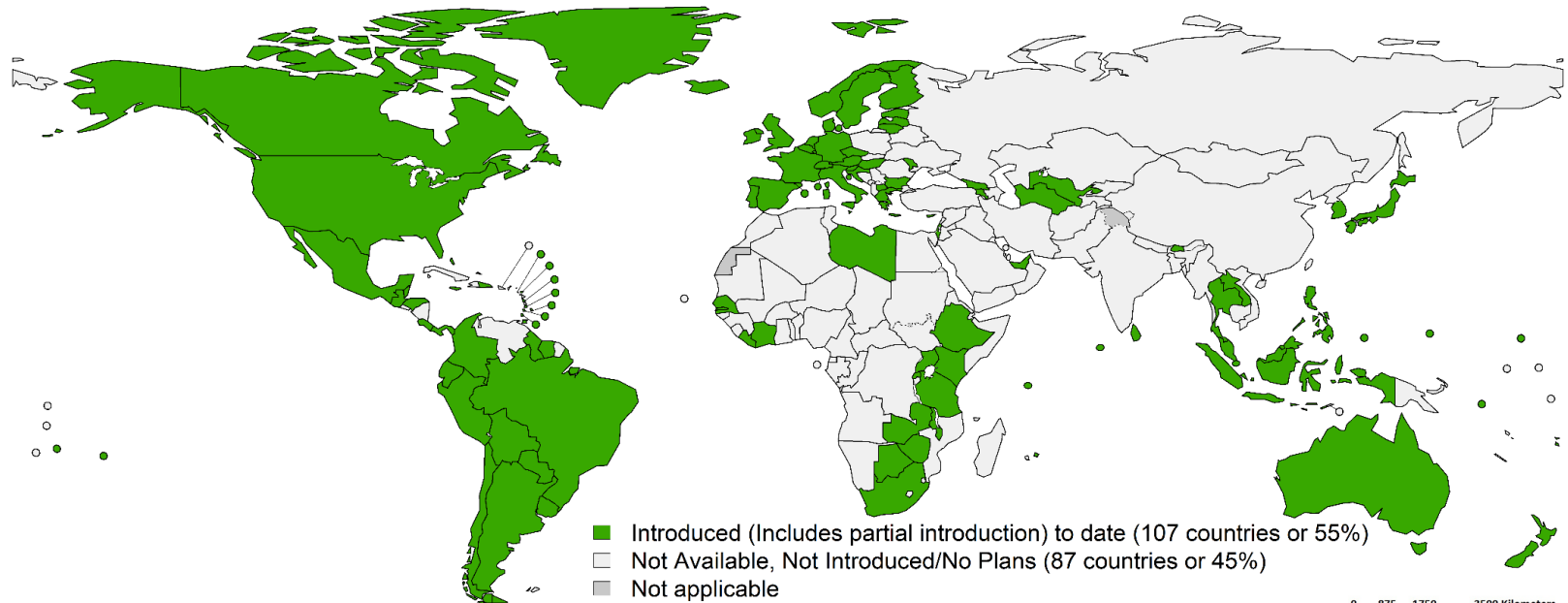
Már 89 állam olt a HPV ellen – ebből 21 a fiúkat is

2018. július



2018. júliusában UK Kormánya döntött - a HPV vakcinációs programot kiterjesztik a 12-13 éves fiúkra is

2020 június - Már 107 ország olt a HPV ellen – ebből 39 döntött a fiúk oltásáról



Date of slide: 2020-06-03
Map production: Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB), World Health Organization(WHO)
Data source: IVB database as at 2nd June 2020

Disclaimer:

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area nor of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
World Health Organization, WHO, 2020. All rights reserved



GNV – 39 ország (2019. október) : USA, Kanada, Amerikai Virgin-szigetek, Ausztrália, Guam, Amerikai Szamoa, Északi Mariana-szigetek, Új-Zéland, Brazília, Argentína, Chile, Ausztria, Belgium, Németország, Cseh Köztársaság, Dánia, Horvátország, Gibraltár, Man-sziget, Írország, Olaszország, Jersey-sziget, Liechtenstein, Luxemburg, Svájc, Norvégia, UK, Szlovákia, Izrael, Türkmenisztán, Antiqua, Bahamák, Panama, Puerto Rico, St Lucia, Barbados, Bermuda, Guyana, Trinidad



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008

"for his discovery of human papilloma viruses causing cervical cancer"

"for their discovery of human immunodeficiency virus"



© Klaus Rüschoff, Springer Medizin Verlag

Harald zur Hausen

🕒 1/2 of the prize

Germany

German Cancer Research Centre Heidelberg, Germany



Photo: Sakutin/SCANPIX

Françoise Barré-Sinoussi

🕒 1/4 of the prize

France

Regulation of Retroviral Infections Unit, Virology Department, Institut Pasteur Paris, France



Photo: Magunia/SCANPIX

Luc Montagnier

🕒 1/4 of the prize

France

World Foundation for AIDS Research and Prevention Paris, France

Prof.Dr.med. Harald zur Hausen



Prof. Harald zur Hausen

Új célkitűzések: már nem csak a cervix carcinoma

legyőzése a cél

HPV-okozta rákok eliminációja



Cervix



Oropharynx



Anus



Penis

EBV (HHV-4) – Az első bizonyítottan vírus-asszociált emberi malignus daganat

- Afrikai Burkitt lymphoma (1956-58)
- Epstein-Barr (1964) – a vírus identifikálás
- EBV asszociált betegségek:
 - Mononucleosis infectiosa
 - Burkitt lymphoma (B sejtes, magas mal. NHL)
 - Nasopharyngealis cc
 - HL (?)

Epstein-Barr-vírus

- a populáció 90%-a átesett rajta vagy hordozó
- a B-limfocitákban rejtőzködik
- hatása: „halhatatlanság”
- HHV-4

Emberi daganatok

malária okozta
immunszuppresszió



**afrikai
Burkitt-limfóma**



**Epstein-Barr-vírus –
„csókolózási betegség”**

EBV okozta megbetegedések



- ☑ fertőzőeses „mirigyláz”
- ☑ Burkitt-limfóma
- ☑ egyéb daganatok
(orr-garatrák, nyirokrák)

A HHV-8 és a Kaposi-szarkóma

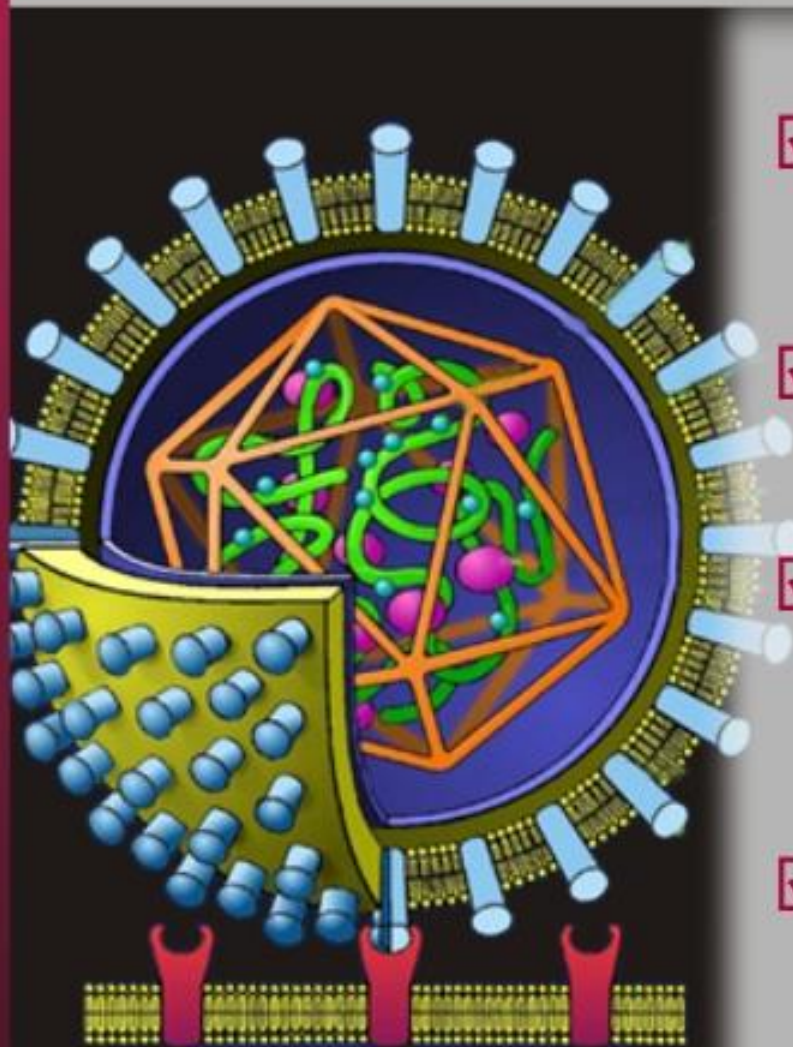
- ☑ **Kaposi Mór, 1872**
- ☑ **leggyakoribb AIDS-zel kapcsolatos daganat**
- ☑ **átvitel**



Human herpesvírus 8 (HHV-8) és Kaposi sarcoma

- **Kohn to Moritz Kaposi (1837-1902)**
(born in Kaposvár, worked in Vienna, „classic” Kaposi sarcoma: sarcomatous skin lesions on the legs and arms of elderly men – predominantly in men of Mediterranean, Eastern European or Jewish heritage.
(*Nature Medicine* 2003.9.262)
- A KS agresszív formája HIV-1 fertőzött betegekben (főleg homos-ban)
- A legutóbb felfedezett onkogén vírus (1994)

Emberi retrovírusok (HTLV-1)

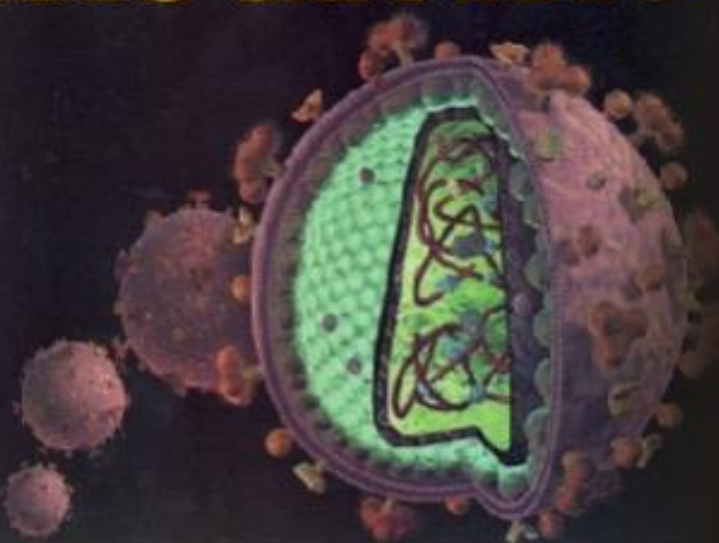


- ✓ **felnőtt T-sejtes leukémia**
- ✓ **formái: járványos, szétszórt**
- ✓ **terjedés: szexuálisan, testfolyadékkal**
- ✓ **klinikum: agresszív, rossz prognózis**

Emberi retrovírusok (HIV)

nature
medicine

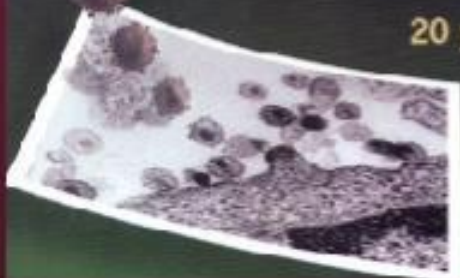
VOLUME 9 NUMBER 7 JULY 2003
www.nature.com/naturemedicine



20 years of HIV science

A prion probe

Molecular mimicry in
Sydenham chorea



Társult daganatok

- ☑ Kaposi-szarkóma
- ☑ nem-Hodgkin-limfóma

Hatásmechanizmus

- ☑ elsősorban közvetett
- ☑ közvetlen (?)