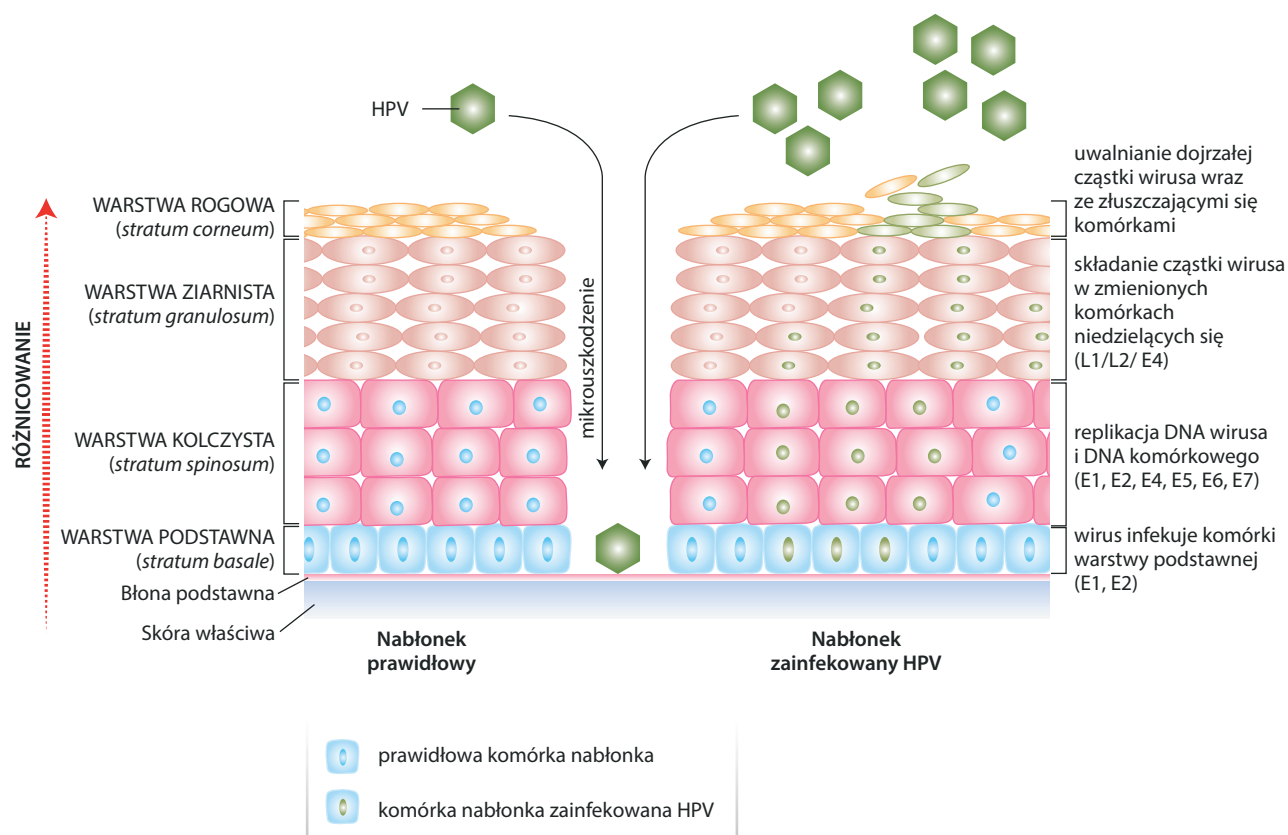


**Cykl replikacyjny.** Wszystkie poznane dotychczas wirusy brodawczaka wykazują tropizm do komórek nabłonka skóry, układu rodowego, moczowego, oddechowego oraz pokarmowego zwierząt i ludzi (tzw. epitheliotropizm). Wirusy te infekują dzielące się komórki warstwy podstawnej nabłonka, do czego dochodzi w wyniku mikrourazów, natomiast pełny cykl rozwojowy wirusa oraz składanie wirusowych cząstek potomnych zachodzi już w dojrzałych komórkach nabłonka. Cykl replikacyjny HPV można podzielić na 2 fazy – fazę wczesną i fazę późną i jest on ściśle zależny od procesu dojrzewania keratynocytów (rys. 3.25).

**Faza wczesna: adsorpcja i wnikanie wirusa do komórki.** Wirusy HPV infekują komórki warstwy podstawnej nabłonka (łac. *stratum basale*). Mechanizm wnikania HPV jest słabo poznany, ale najprawdopodobniej

receptorem wiążącym cząstkę wirusa jest błonowy proteoglikan bogaty w siarczan heparanu – HSPG (ang. *heparan sulfate proteoglycans*) oraz  $\alpha$  i  $\beta$  integriny komórkowe (heterodimer  $\alpha 6: \beta 4$ ). Niektóre dane wskazują, że HPV mogą wnikać do komórki mimo braku integrzyn  $\alpha 6: \beta 4$ . Cząsteczki HSPG, jak również receptory dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, ang. *epidermal growth factor receptor*) pełnią ważną rolę przy wnikaniu cząstki wirusa do komórki. Większość wirusów HPV wnika do komórki na drodze endocytozy związanej z klatryną lub endocytozy zależnej od kaweolin. Podczas oddziaływania białka kapsydu L1 z cząsteczką HSPG dochodzi do zmian konformacyjnych kapsydu i ekspozycji białka L2. Pod wpływem niskiego pH w endosomach następuje rozpad białkowego kapsydu wirusa, białko L1 jest



**Rys. 3.25. Schemat infekcji nabłonka HPV.** HPV wykazuje tropizm do komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Cykl replikacyjny wirusa jest ściśle uzależniony od stadium dojrzałości komórek nabłonka. Do zakażenia HPV dochodzi podczas przerwania ciągłości nabłonka wielowarstwowego płaskiego wskutek mikrourazów i odsłonięcia warstwy podstawnej (*stratum basale*, ang. *basal layer*). Wirus infekuje komórki warstwy podstawnej nabłonka, natomiast wytworzenie i uwolnienie potomnych cząstek wirusowych odbywa się w pełni zróżnicowanych i dojrzałych keratynocytach (*stratum corneum*, ang. *cornified layer*). Do intensywnej replikacji DNA wirusowego dochodzi w komórkach warstwy koleczastej nabłonka (*stratum spinosum*, ang. *spinous layer*). Zwiększa się również poziom ekspresji wirusowych genów wczesnych. W górnych warstwach nabłonka zachodzi ekspresja genów późnych, kodujących białka kapsydu L1 i L2. Wirusy brodawczaka mogą prowadzić do transformacji nowotworowej komórek gospodarza. Proces ten związany jest z niekontrolowaną ekspresją genów wczesnych *E6* i *E7* spowodowaną brakiem w komórce głównego regulatora ich ekspresji – wirusowego białka *E2*. Więcej na temat procesu karcynogenezy przy udziale wirusa HPV znajduje się w rozdz. 4.5 – Wirusy onkogenne [Na podstawie: Thomas M., Narayan N., Pim D., Tomaić V., Massimi P., Nagasaka K., Kranjec C., Gammoh N., Banks L., Human papillomaviruses, cervical cancer and cell polarity. *Oncogene* 24, 27(55):7018–7030, 2008]