

## Dịch tễ học phân tử của Human Papillomavirus (HPV)

### Molecular epidemiology of Human Papillomavirus (HPV)

Nguyễn Minh Hùng\*  
Nguyen Minh Hung\*

Trung tâm Công nghệ sinh học Dược, Trường Y Dược, Trường Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam  
Center for Pharmaceutical Biotechnology, College of Medicine and Pharmacy, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam

(Ngày nhận bài: 04/03/2024, ngày phản biện xong: 24/04/2024, ngày chấp nhận đăng: 22/05/2024)

#### Tóm tắt

Nhiễm trùng do virus papillomavirus (HPV) gây ra là một gánh nặng về sức khỏe toàn cầu, từ những nốt có vẻ như không gây hại đến ung thư có thể gây nguy hiểm đến tính mạng. Bài tổng quan này đánh giá một cách toàn diện về dịch tễ, các phương thức lây truyền, kiểu gene, kiểu hình và cơ chế nhân bản, lây lan của HPV.

**Từ khóa:** dịch tễ; HPV vaccine; HPV; Human Papillomavirus; kiểu gene HPV; bệnh truyền nhiễm HPV; u nhú.

#### Abstract

Infections caused by Human Papillomavirus (HPV) pose a significant global health challenge, spanning from seemingly benign warts to potentially fatal cancers. This comprehensive overview thoroughly evaluates the epidemiology, transmission modalities, genotypes, phenotypes, and replication mechanisms of HPV.

**Keywords:** epidemiology; HPV vaccine; HPV; Human Papillomavirus; HPV genotype; HPV infection; wart.

#### 1. Giới thiệu

Virus Papillomavirus (HPV) là một trong những nguyên nhân gây nhiễm trùng qua đường tình dục phổ biến nhất trên toàn thế giới [1]. HPV có thể gây ra một loạt các biểu hiện lâm sàng, từ các khối u không gây hại đến các loại ung thư có thể gây nguy hiểm đến tính mạng [2]. Hiểu biết về các khía cạnh phức tạp của bệnh truyền nhiễm HPV, bao gồm động lực truyền nhiễm, cơ chế nhân đôi, kiểu gene, các triệu chứng lâm sàng liên quan, tiềm năng gây ung thư

và các biện pháp can thiệp điều trị, là chìa khóa quan trọng cho việc lập kế hoạch chiến lược phòng chống hiệu quả.

Dịch tễ học của HPV thể hiện mối tương tác phức tạp bao gồm nhiều yếu tố như biến thể địa lý, đặc điểm dân số học, địa vị kinh tế và hành vi tình dục. Nhiễm trùng HPV phổ biến trên toàn thế giới, ảnh hưởng đến cá nhân ở mọi độ tuổi, giới tính và dân số. Các loại HPV nguy hiểm, đặc biệt là các type HPV-16 và HPV-18, được cho là gây ra hầu hết các bệnh ung thư liên quan

\*Tác giả liên hệ: Nguyễn Minh Hùng

Email: hungmolbio@gmail.com

đến HPV [3, 4], trong khi các loại HPV nguy cơ thấp, như HPV-6 và HPV-11, chủ yếu gây ra những khối u lành tính như mụn sinh dục [5]. Các nghiên cứu dịch tễ học đã làm sáng tỏ về sự phổ biến của HPV, với tỷ lệ cao ở những người có quan hệ tình dục, người trẻ và các nhóm dân số suy giảm miễn dịch [6]. Việc tiêm vaccine, chương trình sàng lọc và sự chênh lệch về mức độ tiếp cận các dịch vụ y tế ảnh hưởng đến động lực dịch tễ học của HPV.

Truyền nhiễm HPV chủ yếu xảy ra thông qua tiếp xúc trực tiếp với da hoặc niêm mạc bị nhiễm trùng, đặc biệt là trong quá trình hoạt động tình dục [7]. Các phương pháp tình dục khác nhau, bao gồm quan hệ âm đạo, hậu môn và miệng, số lượng đối tác tình dục, các phương thức tình dục,... tạo điều kiện cho việc truyền nhiễm HPV. Truyền nhiễm dọc từ mẹ sang con trong khi sinh và các con đường khác như sử dụng chung các vật dụng cũng góp phần vào việc lan truyền HPV [7]. Hiểu biết về các động lực của truyền nhiễm HPV góp phần thiết kế các chiến lược phòng chống hiệu quả, bao gồm các chương trình tiêm vaccine, khuyến khích các biện pháp tình dục an toàn và các chiến dịch giáo dục y tế công cộng nhằm giảm thiểu nguy cơ truyền nhiễm.

Để tồn tại và lan truyền trong các tổ chức biểu mô, HPV thực hiện các quá trình nhân bản được tổ chức một cách tinh tế và phức tạp. Chu kỳ sống của virus bao gồm một loạt các sự kiện như sự tấn công của các virion, xâm nhập, duy trì hệ gene, phiên mã, khuếch đại hệ gene và giải phóng virus. HPV có mức độ đặc hiệu mô rất cao, với các kiểu gene khác nhau được đặc trưng bởi khả năng lây nhiễm ở các biểu mô cụ thể và gây ra các biểu hiện lâm sàng đa dạng. Các loại HPV nguy cơ cao mang tiềm năng gây ung thư được cho là do sự biểu hiện của các oncoprotein virus E6 và E7, gây ra sự sai lệch trong các con đường kiểm soát chu trình tế bào, chết theo chương trình và cơ chế sửa chữa DNA [8].

Các biểu hiện lâm sàng của HPV bao gồm một loạt các khối u lành tính và ác tính ở các vị trí khác nhau trên cơ thể, như hậu môn, miệng và đường hô hấp. Mụn sinh dục (*condyloma acuminata*) là đại diện biểu hiện lâm sàng phổ biến nhất của các nhiễm trùng do HPV nguy cơ thấp gây ra, đặc trưng bởi sự phát triển nội sinh trên niêm mạc của cơ quan sinh dục. Những biến đổi tiền ung thư, như tân sinh nội biểu mô cổ tử cung (*Cervical Intraepithelial Neoplasia - CIN*), báo hiệu các giai đoạn sớm của ung thư do HPV gây ra, thể hiện dưới dạng các thay đổi biểu mô không bình thường trong niêm mạc cổ tử cung, thường được phát hiện thông qua các chương trình sàng lọc ung thư cổ tử cung. Các ung thư liên quan đến HPV, bao gồm ung thư cổ tử cung, hậu môn, dương vật, âm đạo, hậu môn và vòm họng, mang đến những thách thức về lâm sàng do khả năng di căn cao và đề kháng với các phương pháp điều trị thông thường [9].

Bài đánh giá này nhấn mạnh việc làm sáng tỏ về dịch tễ học, động lực truyền nhiễm, các khía cạnh sinh học phân tử, các biểu hiện lâm sàng, tiềm năng gây ung thư của HPV. Các nỗ lực nghiên cứu tiếp tục làm sáng tỏ các cơ chế phức tạp của bệnh lý HPV, xác định các mục tiêu điều trị mới và tối ưu hóa các phương pháp phòng ngừa và điều trị hiện có là rất quan trọng để giảm bớt gánh nặng của các bệnh liên quan đến HPV và cải thiện kết quả điều trị cho bệnh nhân.

## 2. Dịch tễ học của HPV

Bệnh truyền nhiễm do HPV gây ra đang là vấn đề sức khỏe toàn cầu đáng quan ngại, ước tính số ca nhiễm trên toàn thế giới đã lên đến hơn 630 triệu [10], chỉ tính riêng tại Mỹ đã có hơn 80 triệu ca và có khoảng 630.000 ca mắc mới hàng năm [11]. Trên thế giới, số ca ung thư liên quan đến HPV chiếm khoảng 4,5-5% trong tổng số ca ung thư [10, 12]. Dịch tễ học của HPV phức tạp, phản ánh sự tương tác của nhiều yếu tố như địa lý, đặc điểm dân số, tình trạng kinh tế, hành vi tình dục và tiêm chủng. Nhiễm trùng HPV phổ

biến trên khắp thế giới, ảnh hưởng đến các cá nhân ở mọi vùng lãnh thổ và nhóm dân số [13]. Tỷ lệ nhiễm trùng HPV cao nhất thường được ghi nhận ở những người có quan hệ tình dục, đặc biệt là phụ nữ ở độ tuổi dưới 25 [14] hoặc người trẻ ở độ tuổi từ 25-29 [6]. Các nghiên cứu dịch tễ học chỉ ra sự biến động đáng kể trong tỷ lệ phổ biến của HPV, với tỷ lệ tương đối thấp ở các quốc gia Đông Á và Đông Nam Á (chỉ khoảng 50%) so với các khu vực khác trên thế giới [6]. Sự chênh lệch vùng lãnh thổ trong tỷ lệ nhiễm trùng HPV liên quan đến các yếu tố như hành vi tình dục, tiếp cận dịch vụ chăm sóc sức khỏe, tiêm chủng và sự lan truyền của các bệnh qua đường tình dục. Sự chênh lệch giới tính cũng rõ ràng, với tỷ lệ nhiễm trùng cao hơn ở phụ nữ so với nam giới, đặc biệt là với các loại HPV có nguy cơ gây ung thư cổ tử cung [14].

HPV được phân loại dựa trên khả năng gây ra ung thư cổ tử cung và các loại ung thư khác, trong khi các loại HPV nguy cơ thấp thường gây ra các khối u lành tính như mụn sinh dục. HPV-16 và HPV-18, đặc biệt nguy hiểm, chiếm đa số các ca bệnh ung thư liên quan đến HPV trên toàn thế giới [12], bao gồm ung thư cổ tử cung, hậu môn, dương vật, âm đạo và miệng [7]. Ngược lại, các loại HPV nguy cơ thấp như HPV-6 và HPV-11 thường gây ra các trường hợp mụn sinh dục và hiếm khi gây ra các bệnh ác tính [12].

Nhiều yếu tố ảnh hưởng đến dịch tễ học của nhiễm trùng HPV, bao gồm hành vi tình dục, tiêm chủng, độ tuổi khi bắt đầu quan hệ tình dục, số lượng đối tác, hút thuốc, trạng thái miễn dịch và tiếp cận dịch vụ chăm sóc sức khỏe [14, 15]. Hành vi tình dục rủi ro như quan hệ tình dục từ khi còn trẻ, có nhiều đối tác, không sử dụng các biện pháp bảo vệ và tham gia vào hành vi tình dục nguy hiểm làm tăng nguy cơ mắc HPV và truyền nhiễm. Tiêm chủng đóng vai trò quan trọng trong việc giảm tỷ lệ nhiễm trùng HPV, với bằng chứng cho thấy có sự suy giảm tỷ lệ nhiễm trùng HPV và các bệnh liên quan sau khi tiêm chủng HPV được triển khai trong nhiều quốc gia

[16]. Yếu tố kinh tế xã hội như giáo dục, thu nhập và tiếp cận dịch vụ chăm sóc sức khỏe cũng có ảnh hưởng đáng kể đến tỷ lệ phổ biến của HPV, với sự chênh lệch giữa các nhóm kinh tế khác nhau [14].

Tóm lại, dịch tễ học của HPV phản ánh sự tương tác phức tạp của các yếu tố ảnh hưởng đến sự phổ biến, phân phối và động học truyền nhiễm của nhiễm trùng HPV. Mặc dù nhiễm trùng HPV phổ biến trên toàn thế giới, nhưng tiến bộ đáng kể đã được đạt được trong việc hiểu biết và phòng ngừa, bao gồm các chương trình tiêm chủng và sàng lọc. Việc cải thiện tiêm chủng, thúc đẩy hành vi tình dục an toàn và giải quyết sự chênh lệch trong tiếp cận dịch vụ chăm sóc sức khỏe là rất quan trọng để giảm gánh nặng của các bệnh liên quan đến HPV và kiểm soát toàn cầu nhiễm trùng HPV.

### 3. Phương thức lây truyền của HPV

HPV chủ yếu được truyền qua tiếp xúc trực tiếp với niêm mạc hoặc da bị nhiễm trùng, đặc biệt là trong quan hệ tình dục [7]. Tuy nhiên, cũng có các phương thức truyền nhiễm khác, bao gồm truyền nhiễm dọc từ mẹ sang con trong quá trình sinh nở và các phương thức lây truyền không liên quan đến quan hệ tình dục như tiếp xúc qua tay, da, miệng [7],... Hiểu rõ cơ chế truyền nhiễm của HPV là rất quan trọng để phát triển các chiến lược phòng ngừa hiệu quả và giảm bớt gánh nặng của các bệnh liên quan.

Tiếp xúc tình dục là phương thức chính của truyền nhiễm HPV, khi quan hệ tình dục âm đạo, hậu môn và miệng tạo điều kiện cho virus chuyển từ người này sang người khác. HPV có thể truyền qua tiếp xúc giữa các vùng niêm mạc, cũng như qua tiếp xúc giữa miệng và niêm mạc hoặc hậu môn, cho phép virus lây nhiễm thông qua các bề mặt niêm mạc [7]. Hành vi tình dục rủi ro như quan hệ tình dục từ khi còn trẻ [7], có nhiều đối tác tình dục, quan hệ tình dục không an toàn và tham gia vào các hành vi tình dục nguy hiểm đều làm tăng nguy cơ truyền nhiễm HPV [7].

Đối với phương thức truyền nhiễm dọc từ mẹ sang con, người mẹ mang HPV ở vùng sinh dục, virus có thể được chuyển cho bé thông qua da hoặc niêm mạc của bé trong quá trình sinh nở, dẫn đến nhiễm trùng HPV ở trẻ sơ sinh [7]. Bên cạnh đó, HPV cũng có thể được truyền qua các phương thức không liên quan đến tình dục như dùng chung các vật dụng như khăn tắm hoặc quần áo [7],...

Trạng thái miễn dịch cũng đóng vai trò quan trọng trong việc truyền nhiễm HPV, với các cá nhân miễn dịch suy giảm, như những người sống với HIV/AIDS hoặc đang trong liệu pháp miễn dịch suy giảm, có nguy cơ cao mắc nhiễm trùng HPV và truyền nhiễm lâu dài [17]. Ngoài ra, sự hiện diện của các nhiễm trùng qua đường tình dục cùng một lúc, chẳng hạn như herpes simplex virus (HSV) hoặc *Chlamydia trachomatis*, có thể tăng nguy cơ nhiễm trùng HPV và tạo điều kiện cho truyền nhiễm virus thông qua viêm niêm mạc và phá vỡ của hàng rào biểu mô [18].

Để phòng ngừa truyền nhiễm HPV đòi hỏi một phương pháp tiếp cận đa mục tiêu bao gồm giáo dục, tiêm chủng, thúc đẩy các hành vi tình dục an toàn và triển khai các biện pháp kiểm soát nhiễm trùng. Các chương trình tiêm chủng phòng HPV nhắm vào thanh thiếu niên và người trẻ đã thành công trong việc giảm tỷ lệ mắc nhiễm trùng HPV và các bệnh liên quan, mang lại sự bảo vệ trước các loại HPV gây ra phần lớn các loại ung thư liên quan đến HPV [19]. Thúc đẩy việc sử dụng bao cao su đúng cách và kiên định trong quan hệ tình dục có thể giúp giảm nguy cơ truyền nhiễm HPV, mặc dù bao cao su có thể không cung cấp bảo vệ hoàn toàn do khả năng tiết virus từ các khu vực không được bao phủ bởi bao cao su. Giáo dục và tư vấn về các nguy cơ truyền nhiễm HPV, đề cập tầm quan trọng của việc tiêm chủng và các lợi ích của việc sàng lọc định kỳ đối với các bệnh liên quan đến HPV là các hợp phần quan trọng trong chiến lược phòng ngừa toàn diện nhằm giảm bớt gánh

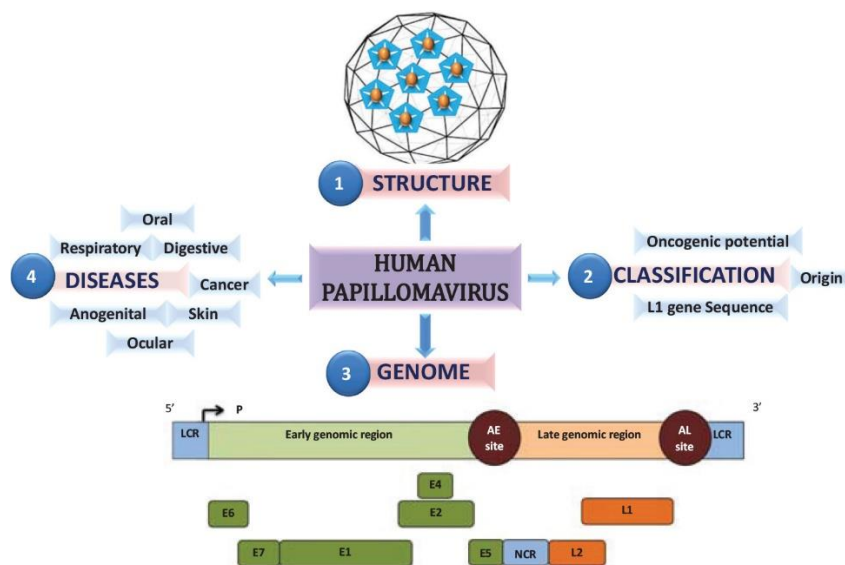
nặng của các bệnh liên quan đến HPV và các vấn đề sức khỏe đáng báo động liên quan.

#### 4. Cơ chế sao chép của HPV

Cơ chế sao chép của HPV là một quá trình vô cùng phức tạp và được kiểm soát một cách tinh tế, bao gồm nhiều giai đoạn quan trọng liên quan đến sự tồn tại, nhân bản và lan truyền của virus trong các tế bào chủ. Việc hiểu rõ các cơ chế phân tử đứng sau vòng đời của HPV là cực kỳ quan trọng để làm sáng tỏ bệnh học của virus, xác định các mục tiêu điều trị tiềm năng và phát triển các chiến lược chống virus hiệu quả. Trong phần này, chúng ta sẽ tập trung phân tích về sự phức tạp trong vòng đời của HPV.

*Tấn công và xâm nhập:* quá trình nhân bản của HPV bắt đầu khi virus gắn vào các thụ thể của tế bào chủ, tiếp theo là thâm nhập vào trong tế bào. Virus HPV chủ yếu nhắm đến các tế bào biểu mô đáy (basal epithelial cells) ở niêm mạc hoặc biểu mô da [20, 21], nơi chúng gặp và gắn kết với các phân tử heparan sulfate proteoglycan (HSPGs) trên bề mặt tế bào [22]. Quá trình tương tác này tạo điều kiện cho các tương tác tiếp theo giữa các protein vỏ virus và các receptor tế bào cụ thể, như  $\alpha 6\beta 4$  integrin [23] và các receptor của yếu tố tăng trưởng, làm trung gian cho việc thâm nhập của virus thông qua cơ chế nhập bào dựa trên receptor.

*Duy trì hệ gene:* sau khi xâm nhập vào tế bào chủ, hệ gene của HPV trải qua việc mở bọc (uncoating) để giải phóng DNA virus vào tế bào chất [24] và được chuyển đến nhân để sao chép và phiên mã [25]. Hệ gene của HPV là một phân tử DNA vòng, kép chuỗi, có kích thước khoảng 8 Kb, được tổ chức thành các vùng mã hóa sớm (E) và muộn (L) [25, 26]. Vùng E mã hóa cho các protein điều tiết quan trọng liên quan đến quá trình nhân bản của virus và biểu hiện gene, trong khi vùng L mã hóa các protein cấu trúc cần thiết cho việc lắp ráp virus [25, 26].



Hình 1. Cấu trúc virus, hệ gene và các bệnh liên quan đến HPV [27].

*Phiên mã và biểu hiện gene:* sau khi xâm nhập vào nhân, gene HPV tồn tại dưới dạng một episome và trải qua quá trình điều khiển phiên mã để tạo ra các mRNA virus để biểu hiện gene sớm (E) và muộn (L). Các gene sớm, bao gồm E1, E2, E4, E5, E6 và E7, được biểu hiện trong các giai đoạn ban đầu của nhiễm trùng và đóng vai trò quan trọng trong sự nhân bản của virus, điều khiển phiên mã và né tránh hệ miễn dịch của vật chủ. Các gene muộn, bao gồm L1 và L2, được biểu hiện sau khi nhân bản DNA virus và mã hóa cho các protein cấu trúc tạo thành vỏ virus [25, 26].

*Khuếch đại hệ gene:* HPV trải qua quá trình sao chép và khuếch đại để tạo ra nhiều bản sao của DNA virus, được đóng gói vào vỏ virus để tạo ra các hạt virus có khả năng lây nhiễm. Quá trình khuếch đại gene virus được điều khiển bởi các protein nhân bản virus E1 và E2, hai protein hợp tác để khởi đầu quá trình nhân bản DNA virus tại các điểm khởi đầu sao chép (ori) cụ thể trong hệ gene virus. E1 hoạt động như một helicase để mở xoắn DNA virus, trong khi E2 hoạt động như một yếu tố phiên mã để tuyển dụng cỗ máy sao chép DNA tế bào của cơ thể đến các vị trí khởi đầu sao chép DNA virus [25, 26].

*Lắp ráp và giải phóng:* DNA virus mới tổng hợp được bao bọc bởi các protein cấu trúc virus để tạo thành virus trưởng thành, sau đó được giải phóng từ tế bào chủ để lây nhiễm các tế bào lân cận và lây lan virus. Virus được lắp ráp từ các protein vỏ L1 và L2, đây là quá trình tương tác phức tạp để tổ chức thành các vỏ virus có khả năng đóng gói DNA virus. Virus được giải phóng thông qua quá trình phân giải tế bào chủ hoặc xuất bào (exocytosis), cho phép virus lây nhiễm đến các tế bào biểu mô lân cận và thiết lập quá trình xâm nhiễm virus [25, 26].

*Cơ chế kiểm soát phân tử:* vòng đời của HPV được điều khiển chặt chẽ nhờ sự kết hợp của các tác nhân virus và tế bào giúp biểu hiện gene virus, nhân bản gene và lắp ráp virus. Các protein điều khiển virus chính, bao gồm E2, E6 và E7, đóng vai trò quan trọng trong việc kiểm soát các con đường tín hiệu tế bào, điều khiển phiên mã và trốn tránh hệ miễn dịch để thúc đẩy quá trình nhân bản và sự tồn tại của virus. Ngoài ra, các nhân tố tế bào, như protein sao chép DNA của tế bào chủ, các nhân tố phiên mã và các nhân tố kiểm soát chu trình tế bào, tương tác với các protein virus để tạo điều kiện cho sự nhân bản và biểu hiện gene virus trong khi né tránh sự giám sát miễn dịch của tế bào chủ [25, 26].

Tóm lại, vòng đời của HPV là một quá trình phức tạp và được điều khiển chặt chẽ của nhiều giai đoạn quan trọng đối với sự tồn tại, nhân bản và lây lan của virus trong các tế bào chủ. Việc làm sáng tỏ các cơ chế phân tử điều khiển vòng đời HPV đóng vai trò quan trọng để hiểu rõ bệnh học của virus, xác định các đích điều trị tiềm năng và phát triển các chiến lược chống virus hiệu quả. Các nỗ lực nghiên cứu tiếp tục làm sáng tỏ sự phức tạp của vòng đời HPV là cần thiết để tăng hiểu biết của chúng ta về các quá trình sinh học của HPV và cải thiện các chiến lược trong việc ngăn chặn và điều trị các bệnh liên quan đến HPV.

## 5. Kiểu gene của HPV

Kiểu gene của HPV đề cập đến các chủng hoặc biến thể cụ thể của virus được đặc trưng bởi thành phần di truyền của chúng, đặc biệt là trình tự DNA của gene gây ung thư và protein cấu trúc của virus. Kiểu gene của HPV được phân thành loại nguy cơ cao và nguy cơ thấp dựa trên mối liên quan của chúng với sự phát triển của các tổn thương ung thư hoặc mụn cóc lành tính. Hiểu được sự đa dạng và phân bố của các kiểu gene HPV là rất quan trọng để đánh giá nguy cơ mắc các bệnh liên quan đến HPV, đưa ra chiến lược tiêm chủng và tối ưu hóa các phương pháp sàng lọc và chẩn đoán.

### *Phân loại các kiểu gene HPV*

Kiểu gene của HPV được phân loại dựa trên khả năng gây ung thư và ý nghĩa lâm sàng của chúng. Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế (IARC) phân loại 12 kiểu gen HPV là tác nhân gây ung thư hay là các nhóm nguy cơ cao (HR-HPV): HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (Nhóm 1); HPV68 (Nhóm 2A) và các type HPV26, 53, 66, 73 và 82 (Nhóm 2B); nhóm nguy cơ thấp (LR) bao gồm: HPV6, 11, 40, 42, 43, 44, 55, 61, 81, 83 (Nhóm 4) (đã có bằng chứng cho thấy nhóm này không gây ung thư) [28]. Các kiểu gene HPV nguy cơ cao, có liên quan đến việc tăng nguy cơ ung thư cổ tử cung,

hậu môn, dương vật, âm đạo và vòm họng [28] do có xu hướng gây nhiễm trùng dai dẳng và làm rối loạn quá trình điều hòa tế bào, dẫn đến biến đổi ác tính. Ngược lại, các kiểu gene HPV nguy cơ thấp, chẳng hạn như loại 6 và 11, chủ yếu gây ra các tổn thương lành tính, bao gồm mụn cóc sinh dục và u nhú đường hô hấp [29].

### *Dịch tễ học các kiểu gene HPV*

Tỷ lệ lưu hành và phân bố của các kiểu gene HPV khác nhau giữa các quần thể và vùng địa lý. Các kiểu gene có nguy cơ cao, đặc biệt là HPV-16 và HPV-18, là những loại phổ biến nhất được phát hiện trong các bệnh ung thư liên quan đến HPV trên toàn thế giới, chiếm khoảng 70% trường hợp ung thư cổ tử cung [28]. Tuy nhiên, tỷ lệ lưu hành tương đối của các kiểu gene cụ thể có thể khác nhau giữa các quần thể, chịu ảnh hưởng bởi các yếu tố như hành vi tình dục, mức độ bao phủ tiêm chủng và xu hướng dịch tễ học từng khu vực. Các kiểu gene có nguy cơ thấp, mặc dù ít nguy cơ gây ung thư hơn, cũng góp phần đáng kể vào gánh nặng của các tổn thương lành tính liên quan đến HPV, trong đó HPV-6 và HPV-11 là các loại chiếm ưu thế liên quan đến mụn cóc sinh dục [29].

### *Ý nghĩa lâm sàng của kiểu gene HPV:*

Nguy cơ đặc trưng về kiểu gene của các bệnh liên quan đến HPV có ý nghĩa lâm sàng quan trọng đối với các chiến lược phòng ngừa, sàng lọc và quản lý bệnh. Kiểu gene của HPV có thể cung cấp thông tin phân tầng nguy cơ và hướng dẫn việc ra quyết định lâm sàng, đặc biệt là trong các chương trình sàng lọc ung thư cổ tử cung, nơi các kiểu gene có nguy cơ cao cho thấy khả năng tiến triển thành các tổn thương tiền ung thư hoặc ung thư cao hơn. Ngoài ra, dữ liệu về tỷ lệ lưu hành theo kiểu gene cụ thể có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc đánh giá hiệu quả của vaccine và theo dõi sự phân bố kiểu gene của HPV theo thời gian. Ví dụ, vaccine HPV nhắm vào các kiểu gene có nguy cơ cao đã chứng minh hiệu quả trong việc giảm tỷ lệ mắc bệnh ung thư và tổn thương liên quan đến HPV [30].

*Tác động của việc tiêm vaccine HPV lên sự phân bố kiểu gene:*

Việc áp dụng chủng ngừa HPV đã dẫn đến những thay đổi về tỷ lệ lưu hành và sự phân bố của các kiểu gene HPV, đặc biệt là trong các quần thể được tiêm chủng. Vaccine HPV, như Gardasil và Cervarix, nhắm đến các kiểu gene có nguy cơ cao, bao gồm HPV-16 và HPV-18, ngoài ra Gardasil còn nhắm thêm các kiểu gene có nguy cơ thấp như HPV-6 và HPV-11. Năm 2014, vaccine chín giá trị, Gardasil 9 (Merck & Co., Kenilworth, NJ, USA), đã được FDA cấp phép, có tác dụng bảo vệ chống lại các type virus, bao gồm HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 53, và 58. Các chương trình tiêm chủng đã thành công trong việc giảm tỷ lệ mắc các kiểu gene mục tiêu bằng vaccine và tạo ra khả năng miễn dịch quần thể, dẫn đến giảm các bệnh liên quan đến HPV, bao gồm các tổn thương tiền ung thư cổ tử cung và mụn cóc sinh dục [31, 32]. Tuy nhiên, tác động lâu dài của việc tiêm chủng lên sự phân bố kiểu gene và sự xuất hiện của hiện tượng thay thế kiểu gene cần được tiếp tục theo dõi và nghiên cứu [30].

*Những thách thức trong việc xác định kiểu gene của HPV:*

Bất chấp những tiến bộ trong kỹ thuật xác định kiểu gene HPV, vẫn còn một số thách thức trong việc mô tả chính xác các kiểu gene HPV trong lâm sàng. Tính đa dạng di truyền cao của HPV, với hơn 200 kiểu gene đã được xác định, gây khó khăn trong các xét nghiệm xác định kiểu gene và đòi hỏi phải phát triển phương pháp PCR đa kênh hoặc các phương pháp giải trình tự thế hệ mới (NGS) để phát hiện kiểu gene toàn diện [28]. Tiêu chuẩn hóa các xét nghiệm xác định kiểu gene HPV và tiêu chí chú thích (annotation) là điều cần thiết để đảm bảo tính nhất quán và khả năng so sánh kết quả giữa các phòng thí nghiệm. Ngoài ra, chi phí và độ phức tạp của các xét nghiệm xác định kiểu gene HPV có thể hạn chế việc triển khai rộng rãi ở những

nơi có nguồn lực hạn chế, điều này nêu bật nhu cầu về các lựa chọn xét nghiệm có giá cả phải chăng và dễ tiếp cận.

*Định hướng nghiên cứu về kiểu gene HPV:*

Các nghiên cứu trong tương lai về kiểu gene của HPV nhằm mục đích giải quyết những thách thức hiện tại và mở rộng hiểu biết của chúng ta về dịch tễ học và khả năng gây bệnh của từng kiểu gene. Những tiến bộ trong dịch tễ học phân tử và tin sinh học đang cho phép phân tích bộ gene quy mô lớn để làm sáng tỏ các kiểu phân bố kiểu gene, sự biến đổi di truyền và động lực tiến hóa của quần thể HPV. Việc tích hợp kiểu gene HPV với các dấu ấn sinh học khác, chẳng hạn như biểu hiện mRNA của HPV và các yếu tố di truyền của vật chủ, có thể cải thiện việc phân tầng nguy cơ và quản lý cá nhân hóa các bệnh liên quan đến HPV. Hơn nữa, việc giám sát liên tục về tỷ lệ kiểu gene HPV và tác động của vaccine sẽ cung cấp thông tin cho sự phát triển của vaccine thế hệ tiếp theo với phạm vi bao phủ kiểu gene rộng hơn và nâng cao hiệu quả.

## 6. Kiểu hình của HPV

HPV biểu hiện nhiều kiểu hình khác nhau, được đặc trưng bởi khả năng lây nhiễm và thao túng tế bào chủ, dẫn đến nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau. Kiểu hình của HPV được hình thành bởi sự đa dạng di truyền của virus, tính ái tính của mô và sự tương tác giữa các yếu tố virus và vật chủ. Hiểu được các đặc điểm phức tạp của kiểu hình HPV là điều cần thiết để làm sáng tỏ cơ chế bệnh sinh, biểu hiện lâm sàng và các mục tiêu điều trị tiềm năng của nó.

*Phân loại HPV dựa trên kiểu hình*

HPV được phân loại dựa trên khả năng gây ung thư và các biểu hiện lâm sàng của chúng. Các loại/type HPV nguy cơ cao, bao gồm HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-33, HPV-45 và một số type khác như đã đề cập ở trên, có liên quan đến việc tăng nguy cơ biến đổi ác tính và có liên quan đến sự phát triển của ung thư cổ tử cung và

các bệnh lý sinh dục khác. Các loại HPV nguy cơ thấp, chẳng hạn như HPV-6 và HPV-11, thường gây ra các tổn thương lành tính, bao gồm mụn cóc sinh dục (*condyloma acuminata*) và tân sinh nội biểu mô cổ tử cung mức độ thấp (CIN) [33]. Việc phân loại các loại HPV dựa trên kiểu hình của chúng giúp đưa ra quyết định lâm sàng, đánh giá rủi ro và chiến lược quản lý đối với các bệnh liên quan đến HPV.

#### *Đặc điểm phân biệt các loại HPV nguy cơ cao và nguy cơ thấp*

Các loại HPV nguy cơ cao được đặc trưng bởi khả năng lây nhiễm dai dẳng ở các tế bào biểu mô và trốn tránh các phản ứng miễn dịch của vật chủ, dẫn đến sự phát triển của các tổn thương tiền ác tính và ác tính. Những type virus này biểu hiện các oncoprotein E6 và E7 của virus, nhắm vào các con đường tế bào quan trọng liên quan đến điều hòa chu kỳ tế bào, apoptosis và sửa chữa DNA, thúc đẩy quá trình biến đổi tế bào và phát triển khối u [8]. Ngược lại, các loại HPV nguy cơ thấp thường gây nhiễm trùng thoáng qua (*transient*), giới hạn ở bề mặt biểu mô, với khả năng biến đổi ác tính ở mức tối thiểu. Những virus này biểu hiện các protein virus gây ra sự tăng sinh biểu mô, dẫn đến hình thành các tổn thương lành tính như mụn cóc sinh dục [34].

#### *Tính đặc hiệu mô của HPV*

HPV thể hiện tính ái tính của mô, với các loại virus riêng biệt thể hiện sự ưa thích đối với các vị trí giải phẫu và bề mặt biểu mô cụ thể. Các loại HPV nguy cơ cao, chẳng hạn như HPV-16 và HPV-18, chủ yếu lây nhiễm vào niêm mạc hậu môn, bao gồm cổ tử cung, hậu môn, âm đạo và dương vật, nơi chúng gây nhiễm trùng dai dẳng và góp phần vào sự phát triển của ung thư cổ tử cung và các cơ quan sinh dục khác. Các loại HPV nguy cơ thấp như HPV-6 và HPV-11 ưa lây nhiễm ở niêm mạc sinh dục và miệng, dẫn đến hình thành các tổn thương lành tính như mụn cóc sinh dục và u nhú ở miệng. Tính ái tính đặc hiệu mô của HPV chịu ảnh hưởng bởi các yếu tố

quyết định di truyền của virus, các thụ thể của tế bào chủ và các yếu tố môi trường vi mô ở các vị trí giải phẫu khác nhau [35].

#### *Cơ sở phân tử cho các kiểu hình của HPV*

Sự đa dạng về kiểu hình của HPV bị chi phối bởi sự tương tác phức tạp giữa các yếu tố virus và vật chủ, bao gồm biểu hiện gene virus, sự tích hợp bộ gene virus, phản ứng miễn dịch của vật chủ và ảnh hưởng của môi trường. Các loại HPV nguy cơ cao, được đặc trưng bởi khả năng làm rối loạn các con đường tế bào liên quan đến sự tăng sinh và sống sót của tế bào, đã phát triển các cơ chế phức tạp để trốn tránh sự giám sát miễn dịch của vật chủ và thúc đẩy sự tồn tại của virus trong các mô bị nhiễm bệnh. Những virus này biểu hiện oncoprotein virus E6 và E7, nhắm vào các chất ức chế khối u tế bào quan trọng, chẳng hạn như p53 và protein u nguyên bào võng mạc (pRb), dẫn đến rối loạn kiểm soát chu kỳ tế bào và mất ổn định bộ gene [8]. Các kiểu gene này thường được chèn vào hệ gene của vật chủ ở các vị trí quan trọng liên quan đến các con đường kiểm soát chu trình tế bào hoặc ức chế khối u. Ngược lại, các loại HPV nguy cơ thấp biểu hiện ít hoạt động gây ung thư hơn, chủ yếu gây ra sự tăng sinh biểu mô và hình thành tổn thương lành tính mà không có tiềm năng ác tính đáng kể [5].

#### *Ý nghĩa lâm sàng của kiểu hình HPV*

Các kiểu hình đa dạng của HPV có ý nghĩa lâm sàng quan trọng trong việc chẩn đoán, quản lý và phòng ngừa các bệnh liên quan đến HPV. Các loại HPV nguy cơ cao có liên quan đến việc tăng nguy cơ ung thư cổ tử cung, hậu môn, dương vật, âm đạo và hầu họng, nhấn mạnh tầm quan trọng của việc phát hiện và can thiệp sớm thông qua các chương trình sàng lọc và tiêm chủng. Các loại HPV nguy cơ thấp gây ra các tổn thương lành tính như mụn cóc sinh dục và CIN cấp độ thấp, có thể ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và cần điều trị thích hợp để giảm bớt các triệu chứng và ngăn ngừa tái phát. Hiểu được các đặc điểm kiểu hình của HPV giúp ích cho



việc lựa chọn các xét nghiệm chẩn đoán, can thiệp điều trị và chiến lược phòng ngừa phù hợp với nhu cầu của từng bệnh nhân.

Tóm lại, HPV biểu hiện một loạt các kiểu hình phức tạp, được đặc trưng bởi khả năng lây nhiễm và thao túng tế bào chủ, dẫn đến một loạt các biểu hiện lâm sàng từ tổn thương lành tính đến khối u ác tính. Việc phân loại các loại HPV dựa trên kiểu hình của chúng giúp đưa ra các chiến lược quản lý và ra quyết định lâm sàng đối với các bệnh liên quan đến HPV. Những nỗ lực nghiên cứu trong tương lai nhằm làm sáng tỏ các cơ chế phân tử tạo nên kiểu hình của HPV, xác định các mục tiêu điều trị mới và tối ưu hóa các chiến lược phòng ngừa hứa hẹn sẽ cải thiện kết quả trong các bệnh liên quan đến HPV và giảm gánh nặng toàn cầu về nhiễm trùng HPV.

## 7. Kết luận

Nhiễm trùng do Human Papillomavirus (HPV) tiếp tục đặt ra những thách thức đáng kể đối với sức khỏe cộng đồng toàn cầu, đòi hỏi phải có nghiên cứu, đổi mới và hợp tác liên tục để thúc đẩy các chiến lược phòng ngừa, chẩn đoán và điều trị.

## Tài liệu tham khảo

- [1] Cunha, A.P.A., Belfort, I.K.P., Mendes, F.P.B., *et al.* (2020). "Human papillomavirus and Its Association with Other Sexually Transmitted Coinfection among Sexually Active Women from the Northeast of Brazil". *Interdiscip Perspect Infect Dis*, 2020, 8838317. DOI:10.1155/2020/8838317.
- [2] Magalhaes, G.M., Vieira, E.C., Garcia, L.C., *et al.* (2021). "Update on human papilloma virus - part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum". *An Bras Dermatol*, 96, 1-16. DOI: 10.1016/j.abd.2020.11.003.
- [3] Liu, X., Yue, Y. and Zong, S. (2013). "Post-hysterectomy vaginal cuff cancer secondary to HPV infection and CIN: A case report". *Pak J Med Sci*, 29, 1068-1070. DOI:10.12669/pjms.294.3073.
- [4] Kabaca, C., Giray, B., Guray Uzun, M., *et al.* (2021). "The meaning of high-risk HPV other than type 16/18 in women with negative cytology: Is it really safe to wait for 1 year?". *Diagn Cytopathol*, 49, 480-486. DOI:10.1002/dc.24705.
- [5] Lacey, C.J., Lowndes, C.M. and Shah, K.V. (2006). "Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease". *Vaccine*, 24 Suppl 3, S3/35-41. DOI:10.1016/j.vaccine.2006.06.015.
- [6] Bruni, L., Albero, G., Rowley, J., *et al.* (2023). "Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence among men: a systematic review and meta-analysis". *Lancet Glob Health*, 11, e1345-e1362. DOI:10.1016/S2214-109X(23)00305-4.
- [7] Petca, A., Borislavski, A., Zvanca, M.E., *et al.* (2020). "Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review)". *Exp Ther Med*, 20, 186. DOI:10.3892/etm.2020.9316.
- [8] Thomas, J.T. and Laimins, L.A. (1998). "Human papillomavirus oncoproteins E6 and E7 independently abrogate the mitotic spindle checkpoint". *J Virol*, 72, 1131-1137. DOI:10.1128/JVI.72.2.1131-1137.1998.
- [9] George, I.A., Chauhan, R., Dhawale, R.E., *et al.* (2022). "Insights into therapy resistance in cervical cancer". *Advances in Cancer Biology - Metastasis*, 6, 100074. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.adcanc.2022.100074>.
- [10] Roman, B.R. and Aragones, A. (2021). "Epidemiology and incidence of HPV-related cancers of the head and neck". *J Surg Oncol*, 124, 920-922. DOI:10.1002/jso.26687.
- [11] de Martel, C., Plummer, M., Vignat, J., *et al.* (2017). "Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type". *Int J Cancer*, 141, 664-670. DOI:10.1002/ijc.30716.
- [12] Moeinzadeh, M., Kheirkhah, B., Amini, K., *et al.* (2020). "Classification and identification of human papillomavirus based on its prevalence and development of cervical lesion among Iranian women". *Bioimpacts*, 10, 235-242. DOI:10.34172/bi.2020.30.
- [13] Forman, D., de Martel, C., Lacey, C.J., *et al.* (2012). "Global burden of human papillomavirus and related diseases". *Vaccine*, 30 Suppl 5, F12-23. DOI:10.1016/j.vaccine.2012.07.055.
- [14] Kombe Kombe, A.J., Li, B., Zahid, A., *et al.* (2020). "Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation". *Front Public Health*, 8, 552028. DOI: 10.3389/fpubh.2020.552028.
- [15] Yang, H., Xie, Y., Guan, R., *et al.* (2022). "Factors affecting HPV infection in U.S. and Beijing females: A modeling study". *Front Public Health*, 10, 1052210. DOI:10.3389/fpubh.2022.1052210.
- [16] Luttjeboer, J., Simons, J., Westra, T., *et al.* (2023). "An Updated Analysis of the Impact of HPV Vaccination Based on Long-term Effectiveness in the

- Netherlands". *Infect Dis Ther*, 12, 2135-2145. DOI:10.1007/s40121-023-00851-9.
- [17] Hewavisenti, R.V., Arena, J., Ahlenstiel, C.L., *et al.* (2023). "Human papillomavirus in the setting of immunodeficiency: Pathogenesis and the emergence of next-generation therapies to reduce the high associated cancer risk". *Front Immunol*, 14, 1112513. DOI:10.3389/fimmu.2023.1112513.
- [18] Finan, R.R., Musharrafieh, U. and Almawi, W.Y. (2006). "Detection of Chlamydia trachomatis and herpes simplex virus type 1 or 2 in cervical samples in human papilloma virus (HPV)-positive and HPV-negative women". *Clin Microbiol Infect*, 12, 927-930. DOI:10.1111/j.1469-0691.2006.01479.x.
- [19] Charde, S.H. and Warbhe, R.A. (2022). "Human Papillomavirus Prevention by Vaccination: A Review Article". *Cureus*, 14, e30037. DOI:10.7759/cureus.30037.
- [20] Stanley, M.A. (2012). "Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus". *Clin Microbiol Rev*, 25, 215-222. DOI: 10.1128/CMR.05028-11.
- [21] Graham, S.V. (2017). "The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review". *Clin Sci (Lond)*, 131, 2201-2221. DOI:10.1042/CS20160786.
- [22] Aksoy, P., Gottschalk, E.Y. and Meneses, P.I. (2017). "HPV entry into cells". *Mutat Res Rev Mutat Res*, 772, 13-22. DOI:10.1016/j.mrrev.2016.09.004.
- [23] Aksoy, P., Abban, C.Y., Kiyashka, E., *et al.* (2014). "HPV16 infection of HaCaTs is dependent on beta4 integrin, and alpha6 integrin processing". *Virology*, 449, 45-52. DOI:10.1016/j.virol.2013.10.034.
- [24] Yamauchi, Y. and Greber, U.F. (2016). "Principles of Virus Uncoating: Cues and the Snooker Ball". *Traffic*, 17, 569-592. DOI:10.1111/tra.12387.
- [25] Kadaja, M., Silla, T., Ustav, E., *et al.* (2009). "Papillomavirus DNA replication - from initiation to genomic instability". *Virology*, 384, 360-368. DOI:10.1016/j.virol.2008.11.032.
- [26] Graham, S.V. (2010). "Human papillomavirus: gene expression, regulation and prospects for novel diagnostic methods and antiviral therapies". *Future Microbiol*, 5, 1493-1506. DOI:10.2217/fmb.10.107.
- [27] Vashisht, S., Mishra, H., Mishra, P.K., *et al.* (2019). "Structure, Genome, Infection Cycle and Clinical Manifestations Associated with Human Papillomavirus". *Curr Pharm Biotechnol*, 20, 1260-1280. DOI:10.2174/1389201020666190802115722.
- [28] Basiletti, J.A., Valls, J., Poklepovich, T., *et al.* (2022). "Human papillomavirus genotyping using next generation sequencing (NGS) in cervical lesions: Genotypes by histologic grade and their relative proportion in multiple infections". *PLoS One*, 17, e0278117. DOI: 10.1371/journal.pone.0278117.
- [29] Milano, G., Guarducci, G., Nante, N., *et al.* (2023). "Human Papillomavirus Epidemiology and Prevention: Is There Still a Gender Gap?". *Vaccines (Basel)*, 11. DOI:10.3390/vaccines11061060.
- [30] Cheng, L., Wang, Y. and Du, J. (2020). "Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review". *Vaccines (Basel)*, 8. DOI:10.3390/vaccines8030391.
- [31] Kahn, J.A., Brown, D.R., Ding, L., *et al.* (2012). "Vaccine-type human papillomavirus and evidence of herd protection after vaccine introduction". *Pediatrics*, 130, e249-256. DOI:10.1542/peds.2011-3587.
- [32] Cameron, R.L., Kavanagh, K., Pan, J., *et al.* (2016). "Human Papillomavirus Prevalence and Herd Immunity after Introduction of Vaccination Program, Scotland, 2009-2013". *Emerg Infect Dis*, 22, 56-64. DOI:10.3201/eid2201.150736.
- [33] Silva, L.L.D., Teles, A.M., Santos, J.M.O., *et al.* (2023). "Malignancy Associated with Low-Risk HPV6 and HPV11: A Systematic Review and Implications for Cancer Prevention". *Cancers (Basel)*, 15. DOI:10.3390/cancers15164068.
- [34] Egawa, N. and Doorbar, J. (2017). "The low-risk papillomaviruses". *Virus Research*, 231, 119-127. DOI:https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.12.017.
- [35] Egawa, N., Egawa, K., Griffin, H., *et al.* (2015). "Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia". *Viruses*, 7, 3863-3890. DOI:10.3390/v7072802.