

Papillomaviry — věrní průvodci lidstva

Ruth Tachezy

Papillomaviry (PV) jsou společně s polyomaviry a adenoviry označovány jako malé DNA nádorové viry (viz Živa 2000, 6: 245–248). Jak už toto označení napovídá, jde o malé viry s kapsidou o velikosti 55 nm, jejichž genom tvoří dvouřetězcová molekula DNA. Tyto viry mají schopnost vyvolat tvorbu nádorů a mechanismus, jakým vyvolávají přeměnu normální buňky v nádorovou, je dnes jedním z nejlépe probádaných. Možná i z toho důvodu, že papillomaviry spolu s viry hepatitidy B a C, virem Epstein–Barrové a lidským T-lymfotropním virem-I a -II jsou příčinou 15–20 % všech nádorových onemocnění u lidí.

Úvodem trochu historie

Genitální bradavice byly známé lékařům již za Hippokrata (460–377 př. n. l.). Tyto bradavice se v historii označovaly jako condyloma (= okrouhlé zduření) — slovo řeckého původu, nebo tymián (tento název vycházel z podobnosti povrchu bradavic s listem divoce rostoucího tymiánu) a fik. Pojem condyloma, na rozdíl od ostatních názvů, přetrval dodnes. Na konci 19. stol. k němu přibyl termín *accuminatum* a *condyloma accuminatum* je dnes běžně užívané označení pro genitální bradavice.

Bradavice byly vždy spojovány s něčím nečistým, zakázaným a exotickým. Ve starověkém Římě byly považovány za důsledek promiskuity a nepřírozeného (análního) sexu. Ve středověku převládal názor, že všechna genitální onemocnění jsou důsledkem infekce jediným agens a v této souvislosti se mluvívalo o existenci jakéhosi venerického jedu. A to až do r. 1793, kdy lékař Benjamin Bell definoval syfilitické papulární léze, kapavku a genitální bradavice jako různá onemocnění. I když byl časem opuštěn názor, že genitální bradavice a syfilis je jedno a totéž onemocnění, stále přetrvávala teorie stejného agens vyvolávajícího příznaky kapavky a bradavice. Až objev původce kapavky *Neisseria gonorrhoea* v r. 1879 ukázal, že se genitální bradavice vyskytují u osob, které nejsou infikovány touto bakterií a tudíž musí jít o onemocnění vyvolané jiným agens.

Je s podivem, že ač se o existenci genitálních bradavic vědělo již v dávnověku, nikdy se o nich v lékařských kruzích jednoznačně nemluvívalo jako o sexuálně přenosném onemocnění. Až v 50. letech 20. stol. americký lékař T. J. Barrett ukázal, že se u žen a přítelkyň vojáků vracejících se z korejské války objevují za zhruba 4–6 týdnů po návratu vulvární bradavice a zjistil, že u jejich partnerů se recentně vyskytly bradavice na penisu. Trvalo však několik dalších let, než teorie genitálních bradavic jako sexuálně přenosného onemocnění začala být přijímána širokou lékařskou veřejností. V současnosti jsou genitální bradavice v celosvětovém měřítku nejčastějším virovým sexuálně přenosným onemocněním (STD — sexually transmitted diseases) a jsou uváděné na seznamu STD mnoha zemí.

Vše se stále mění, jak přibývá údajů

PV byly řazeny původně do r. *Papillomavirus*, který společně s rodem *Polyomavirus*, o jehož zástupcích podrobně pojednával článek J. Forstové (Živa 2001, 5: 197–200), tvořil čel. *Papovaviridae*. Později byly oba rody překlasičovány na podčeledi *Polyomavirinae* a *Papillomavirinae*. V r. 2000 došlo k rozdělení čeledi *Papovaviridae* na dvě samostatné čeledi: *Polyomaviridae* a *Papillomaviridae*.

Od klinických projevů k infekčnímu agens

Za první pokus o identifikaci a charakterizaci papillomavirů lze považovat pokus lékaře G. Ciuffa z r. 1907, který si inokuloval na vlastní předloktí hrubý filtrát z bradavic a ukázal tak, že agens, které je vyvolává, je přenosné. Vlastní virová etiologie kožních bradavic byla potvrzena až v r. 1949, kdy byly pomocí elektronové mikroskopie zobrazeny virové částice (partikule) v extraktu z těchto bradavic. Průkaz virových partikul v genitálních bradavicích byl poprvé proveden pomocí elektronové mikroskopie v r. 1969. Podle vzhledu partikul se ale různé typy PV nedají odlišit, a proto až metody molekulární biologie, které umožňují analyzovat genom, ve skutečnosti zcela vyvrátily jednotnou virovou etiologii bradavic na různých částech lidského těla.

Papillomaviry jsou všudypřítomné

PV infikují především vyšší obratlovce, včetně člověka. Dosud byly izolovány z lézí primátů, kopytníků, šelem, mořských savců, hlodavců, ale i z vačnatců a ptáků. U řady dalších živočichů byl nalezen antigen specifický pro PV. Papillomy byly pozorovány i u plazů, obojživelníků a ryb, ale dosud z nich nebyly PV izolovány. Papillomatózní projevy však mohou vyvolat i jiná infekční agens (herpesviry, poxviry, spirochety) nebo chemické látky.

PV jsou druhově specifické a přenos mezi druhy nebyl dosud zaznamenán. Kromě toho se vyznačují i striktní tkáňovou specifitou, infikují pouze epitelální buňky kožních a slizničních povrchů. Vý-

sledky studia izolátů PV ze zvířat však napovídají, že ke specializaci PV ve smyslu tkáňového tropismu došlo relativně nedávno. Např. u psa se podařilo izolovat stejný typ PV z papillomů orofaryngu a z kožních bradavic.

Papillomaviry dělíme podle jejich onkogenního potenciálu na nízko (LR) a vysoko (HR) rizikové typy. U lidí vyvolávají tvorbu papillomů a zhoubných nádorů — karcinomů. U zvířat jsou nejčastějším projevem infekce PV kožní papillomy, ale byl zaznamenán i výskyt karcinomu v genitální oblasti. U kopytníků PV vyvolávají též nezhojbné nádory pojivové tkáně — fibromy, fibropapillomy a zhoubné nádory pojivové tkáně — fibrosarkomy.

Od buňky dole k buňce nahoře, aneb životní cyklus papillomavirů

Životní cyklus papillomavirů je spojen s postupným dozráváním epitelálních buněk (obr. 1). Jeho jednotlivé kroky jsou závislé na přítomnosti určitých buněčných složek (faktorů) regulujících přepis genů. Simulace takových kultivačních podmínek je sice možná, ale velmi obtížná a to je též důvodem, proč neexistují tkáňové kultury pro snadné množení PV. Dlouhou dobu byla z těchto důvodů nemožná i příprava antigenu pro sérologickou detekci PV. Až s nástupem metod molekulární biologie došlo k rozvoji sérologických technik průkazu PV, ale stále se tyto techniky využívají pouze pro výzkumné účely.

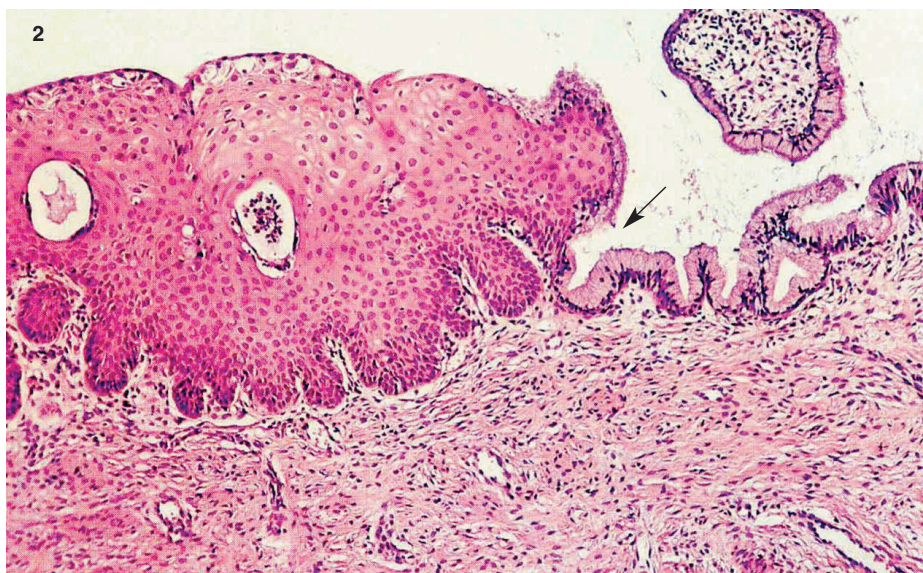
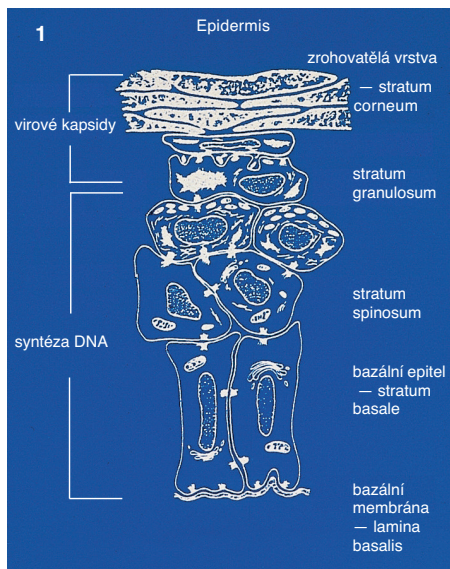
PV infikují výlučně buňky bazální vrstvy epitelu, i když se váží i na jiné buňky. Předpokládá se, že se virus k buňkám bazálního epitelu dostane skrze mikroskopická poranění nebo přímým kontaktem, k jakému dochází nejčastěji v místě tzv. transformační zóny (místo, kde se stýkají dva druhy epitelu — dlaždicový a cylindrický, viz obr. 2). Dosud nebyl jednoznačně identifikován buněčný receptor pro PV, i když se uvažuje o membránovém proteinu syndekanu-1 ze skupiny heparan sulfátových proteoglykanů, které jsou i buněčnými receptory jiných virů.

V bazální vrstvě epitelu dochází k částečné expresi virového genomu, virové partikule se tvoří až ve vrchních vrstvách epitelálních buněk, které již ukončily svůj vývoj. Typickým projevem infekce PV je buňka se zvětšeným jádrem obklopeným světlou zónou, která se nazývá koilocyt. Kompletní virový cyklus provází zánik buňky.

Bude nalezen lidský papillomavirus typ 200?

První papillomavirus — CRPV (cottontail rabbit papillomavirus) byl popsán v r. 1933 u severoamerických králíků *Sylvilagus floridanus*, u nichž vyvolával papillomatózu. Množství typů PV u jednotlivých živočišných druhů, které dnes známe, odráží úsilí, s jakým je ten který druh studován. U papillomaviru hovézího dobytka (BPV), který může vyvolávat epidemie a způsobovat ekonomické ztráty pro chovatele, známe 6 typů (BPV 1–6). U ostatních druhů zvířat však byly dosud izolovány maximálně dva typy PV (tab. 1).

Nápadná podobnost genitálních a kožních bradavic u lidí byla po dlouhou dobu příčinou tzv. jednotné teorie, která říkala, že všechny bradavice jsou vyvolány infekcí stejným agens. V r. 1979 vyšel článek o obrovské četnosti typů lidských papillomavirů (HPV). V té době jich bylo známo



Obr. 1 Vrstvy diferencujících se epitelálních buněk tvořících pokožku (epidermis) či mukózní povrch ♦ Obr. 2 Transformační zóna na brdle děložním — přechod mezi dlaždicovým a cylindrickým epitelem (označená šipkou). Místo, kde se často nalézají léze vyvolané papillomaviry

pět a pravděpodobně nikdo neočekával, že za 10 let jich bude izolováno více než 60. Dnes je plně charakterizováno 86 typů HPV a potenciálně nových je více než 130.

PV se označují podle druhu hostitele, ze kterého byly izolovány, a pořadovým číslem. Původní systém klasifikace byl založený na porovnání podobnosti jejich genomů při hybridizaci DNA v tekuté fázi, novější systém přijatý v r. 1991 a upravený v r. 1995 dělí izoláty na základě porovnání nukleotidových sekvencí genomů.

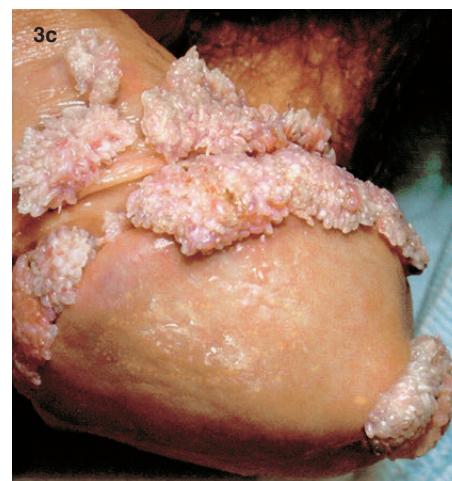
Virové proteiny a jejich funkce

Kapsidy papillomavirů jsou neobalené a z 90 % je tvoří hlavní strukturální protein



Tab. 1 Papillomaviry (PV) zvířat

Hostitel	Zkratka PV	Onemocnění
šimpanz bonobo (<i>Pan paniscus</i>)	PCPV 1 (PpPv)	orální epitelální hyperplazie
šimpanz učenlivý (<i>Pan troglodytes</i>)	PtPV	genitální karcinom
makak rhesus (<i>Macaca mulatta</i>)	RhPV	genitální papillom
gueréza pláštiková (<i>Colobus guereza</i>)	CgPV 1 CgPV 2	kožní papillom
tur domácí (<i>Bos taurus</i>)	BPV 1 BPV 2 BPV 3 BPV 4 BPV 5 BPV 6	kožní fibropapillom - - kožní papillom ezofageální papillom fibropapillom papillom
ovce domácí (<i>Ovis aries</i>)	OaPV 1 OaPv 2	kožní papillom - -
jelen lesní (<i>Cervus elaphus</i>)	RDPV (CePV)	kožní papillom
sob (<i>Rangifer tarandus</i>)	RPV (RtPV)	kožní fibropapillom
los (<i>Alces alces</i>)	EEPV (AaPV)	kožní papillom
jeleneček běloocasý (<i>Odocoileus virginianus</i>)	DPV (OvPV)	- -
pes domácí (<i>Canis familiaris</i>)	COPV	orální/kožní papillom
kočka domácí (<i>Felis catus</i>)	FdPV	kožní papillom
kůň domácí (<i>Equus caballus</i>)	EQPV (EcpV)	- -
myška drobná (<i>Micromys minutus</i>)	MmPV	- -
krysa mnohobradavková (<i>Mastomys natalensis</i>)	MnPV	- -
urizon kanadský (<i>Erethizon dorsatum</i>)	EdPV	- -
králík východoamerický (<i>Sylvilagus floridanus</i>)	CRPV	- -
králík domácí (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	ROPV (OcPV)	orální papillom
kusu liščí (<i>Trichosurus vulpecula</i>)	PPV	kožní papillom
sviňucha obecná (<i>Pbocoena pbocoena</i>)	FPV (FcPV)	- -
papoušek žako (<i>Psittacus erithacus</i>)	PePV	- -



Obr. 3a Příčinou onemocnění dutiny ústní — fokální epitelální hyperplazie u šimpanze je papillomavirus PtPV-1 (*Pan troglodytes* PV typ 1), který je blíže příbuzný lidskému HPV 13 vyvolávajícímu stejné onemocnění u člověka. Foto Marc Van Ranst ♦ Obr. 3b Bradavice na prstech ruky (*verruca vulgaris*) obvykle způsobené nákazou HPV typu 1 a 2 ♦ Obr. 3c Genitální bradavice (*condylomata accuminata*) na penisu, které jsou nejčastěji vyvolané HPV typem 6 a 11

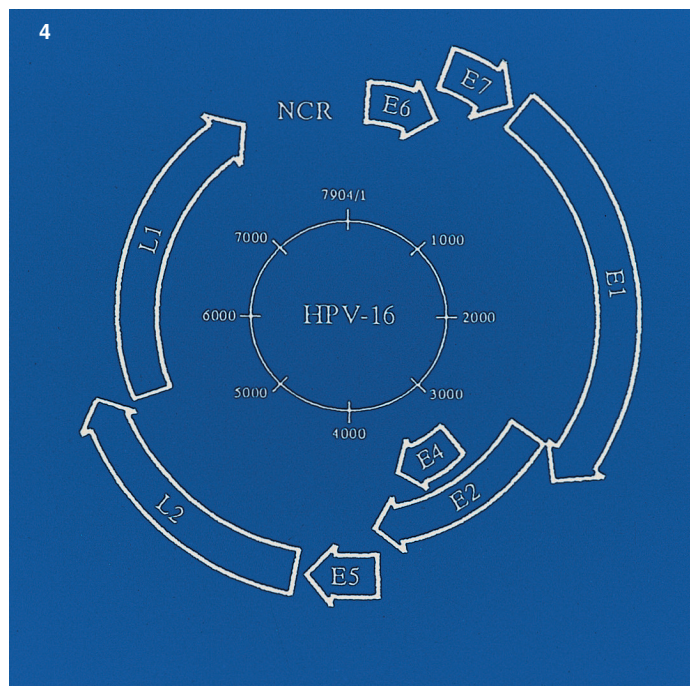
L1. Další stavební složkou virové kapsidy je minoritní strukturální protein L2 (obr. 4). V eukaryotických expresních systémech, které jsou ve výzkumu používány pro přípravu proteinů, se ukázalo, že se L1 protein samovolně uspořádá do kapsid morfologicky neodlišitelných od prázdných virových partikulí (neobsahujících genetický materiál, obr. 5) — tzv. pseudopartikulí. Protein L2, pokud je současně v těchto systémech produkován, ovlivní umístění pseudopartikulí, které pak nacházíme v jádře infikované buňky a ne v cytoplasmě. Poslední výzkumy též naznačují, že L2 protein je nezbytně nutný pro tvorbu infekčních virových partikulí. Virový genom sestává přibližně ze 7 500–8 000 párů bází dlouhé kruhové dvouvláknové DNA (dsDNA), která je uvnitř virové částice vázaná s buněčnými bílkoviny — histony. Tato DNA kóduje, mimo výše uvedené strukturální proteiny (L1 a L2) produkované v pozdní fázi replikačního cyklu (L = late), ještě proteiny časně fáze, kterých může být až 8 (E = early, E1–E8, tab. 2, obr. 4). Všechny geny jsou prepisovány z jednoho řetězce, ale některé kódují více proteinů, neboť mRNA přepsané z těchto genů jsou různým způsobem upravovány. Tím se zvyšuje kódující kapacita malého virového genomu.

Proteiny časně fáze se uplatňují při replikaci viru, při jeho přežívání v tkáni a při přeměně napadených buněk v nádorové buňky. Hlavní regulační elementy pro replikaci a transkripci virové DNA jsou umístěny v tzv. nekódující oblasti virové DNA (NCR = non-coding region, z této části genomu nejsou překládány žádné proteiny).

Jak mění papillomaviry zdravou buňku na nádorovou?

Při vegetativní infekci se genomy PV do genomu buněk nezačleňují. Včlenění PV DNA do genomu buňky se zdá být nezbytné

Obr. 4 Grafické znázornění organizace genomu lidského papillomaviru HPV-16. Strukturální proteiny L1 a L2 produkované v pozdní fázi replikačního cyklu, proteiny časně fáze E1–E8, NCR — nekódující oblast virové DNA. Podrobně viz text. Orig. archiv autorů



ným krokem v přeměně zdravé buňky na buňku nádorovou. Tento proces, označovaný jako integrace, je nutný k vyvolání maligní transformace buněk i při infekci jinými viry, i když mechanismus je jiný, a je např. součástí normálního replikačního cyklu některých virů. Při začlenění PV do hostitelského genomu může dojít k přerušení sekvence genu E2, jeho produkt tak v buňkách chybí a neplní svou funkci inhibitoru prepisu genů E6 a E7. Nahromadění produktů genů E6 a E7 má za následek inaktivaci produktů buněčných genů důležitých pro normální dělení buněk a správné fungování kontrolních buněčných mechanismů. Buňky se tedy začnou nekontrolovaně dělit a ztratí schopnost opravovat chyby vznikající při kopírování vlastního genomu, či vzniklé po vnějších zásazích. Tyto chyby — mutace — se hromadí, až dojde k selekci buňky, která se zcela vymkne kontrole a vznikne z ní maligní klon.

Tab. 2 Proteiny časně fáze replikačního cyklu a jejich funkce

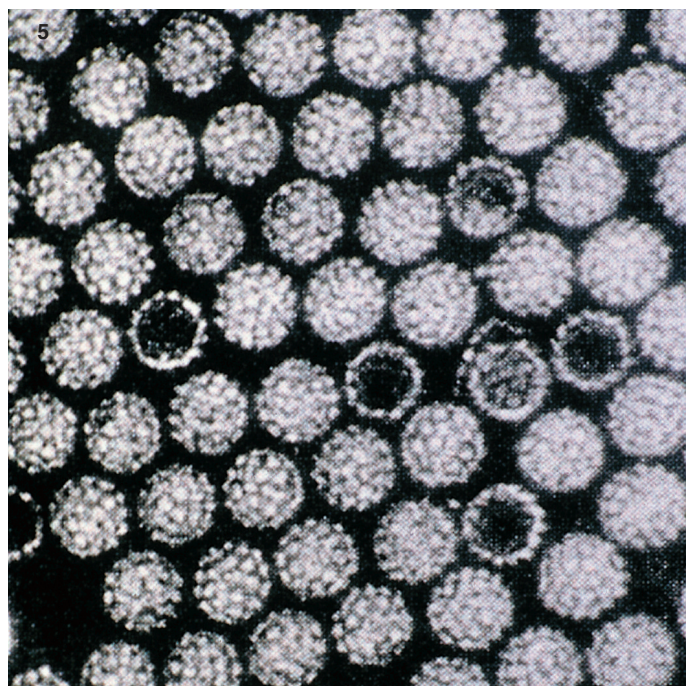
Protein	Funkce
E1	zahájení virové replikace
E2	stabilizace proteinu E1 v místě zahájení replikace virové DNA, represor i aktivátor transkripce virové DNA
E3	není známa
E4	napomáhá uvolnění virionů z buňky (vazba na cytoskeleton a jeho rozpad)
E5	hlavní transformační protein některých typů PV hovězího dobytka. U HPV napomáhá při přeměně buňky v nádorovou, ovlivňuje metabolismus receptorů pro epidermální růstový faktor a endotelin
E6	hlavní transformační proteiny lidských papillomavirů jsou vždy produkované v nádorové tkáni, vážou se na buněčné proteiny p53, resp. pRB, které negativně regulují buněčný cyklus; virové proteiny narušují jejich funkci a vytvářejí tím podmínky pro neřízený buněčný růst
E7	

Lidské PV vyvolávají nejen úporná, ale též velmi zákeřná onemocnění

HPV vyvolávají nezhoubné nádory, z nichž nejčastější jsou bradavice na rukou a nohou (verruca plana, verruca plantaris a verruca vulgaris) a condylomata accuminata, která se nejčastěji nalézají na vulvě, vagině, hrdle děložním, na penisu a v anální oblasti (obr. 3b–c, ale též v hrtanu — nejčastěji na hrtanové příklopce (epiglotis) a na hlasívkách, kde jsou příčinou úporného onemocnění tzv. rekurentní laryngeální papillomatózy. Endemicky se vyskytujícím onemocněním u Eskymáků a severoamerických indiánů je fokální epitelální hyperplazie (onemocnění dutiny ústní, které se projevuje uzlíkovitými zduřeninami, viz obr. 3a u šimpanze).

Pro odhacení vztahu PV k zhoubnému bujení bylo významných několik objevů. Jedním z nich bylo pozorování skupiny P. Rouse, která zjistila vznik nádorů z papillomů u králíků infikovaných králičím PV (CRPV) při současné konzumaci potravy obsahující chemické kancerogeny (dehet, metylcholantren). PV byly též zjištěny jako příčina vzniku nejčastějších nádorů pojivové tkáně u koňů, tzv. sarkoidů. U lidí byla zjištěna etiologická role PV u kožního onemocnění epidermodysplasia verruciformis, jehož léze asi u 30 % jedinců přecházejí v karcinom kůže. Objevem, který však především zahájil obrovský nárůst výzkumu PV, byla v r. 1983 izolace PV z karcinomu hrdla děložního. Již v r. 1842 italský lékař D. Rigoni-Stern pozoroval častější výskyt karcinomu dělohy (pravděpodobně spíše hrdla děložního) u vdaných žen a vdov, než u žen bez sexuální zkušenosti. I další pozorování napovídala, že toto onemocnění vyvolává sexuální přenosné agens. Horkým kandidátem byl lidský herpesvirus typ 2 (HSV-2). V Praze skupina prof. V. Vonky prováděla rozsáhlou studii, která však podala jednoznačný důkaz, že HSV-2 není faktorem vyvolávajícím toto onemocnění (Vonka a spol. 1984, Krčmář a spol. 1986). Rozsáh-

Obr. 5 Virové kapsidy papillomavirů o velikosti 55 nm na snímku z elektronového mikroskopu. Zřetelně je vidět i několik prázdných kapsid (bez virového genomu). Snímky R. Táchezyové



Obr. 6 Směr migrace člověka moudrého (*Homo sapiens*) a přibližná doba osídlení kontinentů (Vandermeersch 1981, převzato a upraveno) ♦ Obr. 7 Předpokládaná evoluce a migrace variant lidského papillomaviru HPV-16 (E — evropská varianta, Af1, Af2 — africká v. 1 a 2, AA — asijsko-americká v., As — asijská v.). Je patrná shoda ve směru migrace člověka a HPV-16. Ho a spol. 1993, převzato a upraveno

lý výzkum PV za posledních 20 let ukázal, že tyto viry hrají etiologickou roli i u dalších maligních onemocnění, jako je karcinom vulvy a vaginy, penisu, anu a u některých nádorů v oblasti hlavy a krku.

Krátký úvod do epidemiologie

Genitální typy HPV se přenášejí především při sexuálním styku, kožní typy HPV cestou nesexuální, z kontaminovaných povrchů a předmětů. U dětí dochází také k přenosu z matky během porodu, či při ošetřování novorozence.

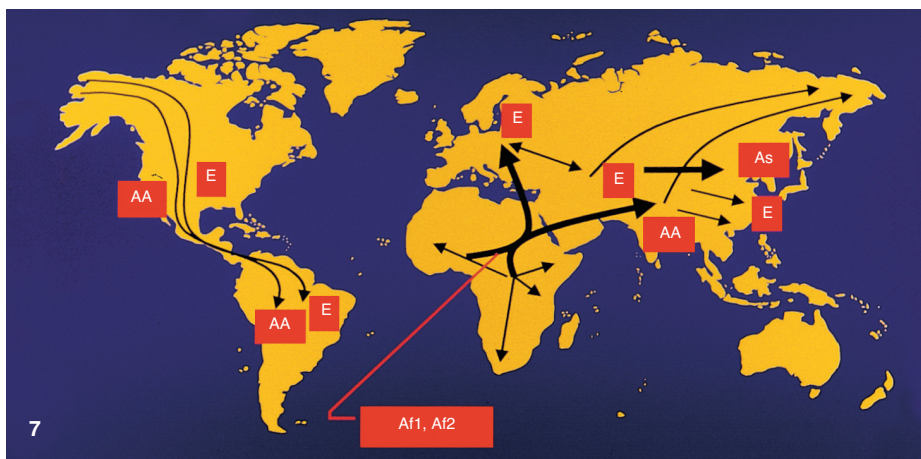
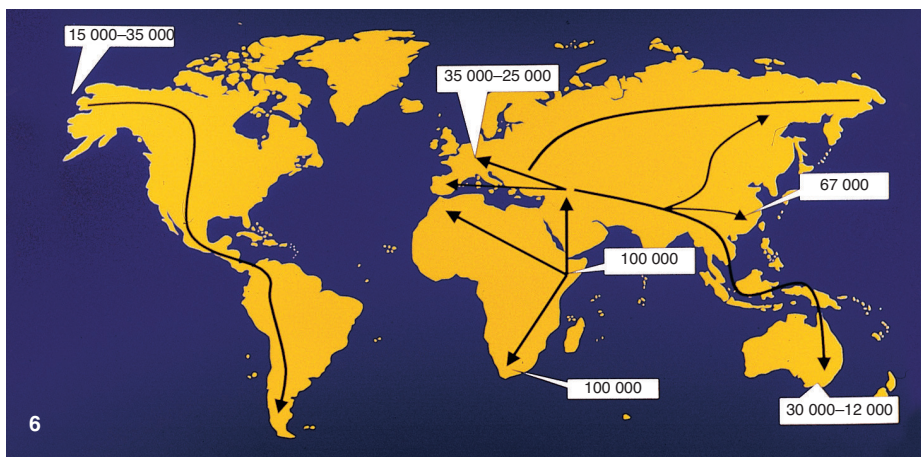
Séroepidemiologické studie ukazují, že více než 50 % sexuálně aktivní populace je během svého života infikováno HPV. Měření detekcí DNA až 30 % mladých žen ve věku do 35 let je infikováno HPV, ve věkové skupině nad 35 let počet HPV pozitivních žen klesá ke 3 %. U mužů se udává stejná četnost výskytu jako u žen.

Většina PV infekcí je bezpříznaková, pouze asi u 1–2 % jedinců ji doprovázejí klinické projevy. Souvisí to s tím, že imunologicky zdravá populace je schopná virus ze svého organismu odstranit. Účinnost vyloučení HPV infekce z organismu souvisí i s věkem daného jedince. U mladších žen bylo zjištěno, že k přechodné infekci dochází v 80 %. S přibývajícím věkem roste však i pravděpodobnost, že se virus v organismu udrží a dlouhodobě přezívání viru, zvláště těch vysoce rizikových typů, velmi zvyšuje šanci na vznik onemocnění. Dnes již víme, že některé varianty viru zvyšují riziko vývoje onemocnění do závažnějších forem, a to i v souvislosti s genetickými hostitelskými faktory. Tato problematika je však velmi komplexní a vyžaduje ještě další výzkum, aby výsledky bylo možné jednoznačně interpretovat.

Je zřejmé, že přítomnost vysoce rizikových typů papillomavirů je sice pro trvání či zhoršení onemocnění nezbytná, ale že musí existovat i další rizikové faktory, které vznik onemocnění podporují. Jedním z nich je kouření. Dalším střídání sexuálních partnerů, což logicky přináší zvýšenou možnost infekce rizikovým typem papillomaviru. V neposlední řadě je to porucha imunity, a to především její buněčné složky. Výsledky mnoha studií ukazují, že pacienti se sníženým počtem CD4+ lymfocytů po transplantacích nebo infekci HIV mají vyšší prevalenci HPV, ale i dalších onemocnění spojených s HPV infekcí.

Papillomaviry jsou velmi staré

Vzhledem k tomu, že PV byly izolovány z mnoha druhů savců a ptáků, jde pravděpodobně o evolučně velmi staré viry. Pro svou reprodukci využívají aparát hostitelské buňky a eukaryotické polymerázy jsou charakteristické nízkou frekvencí mutací, které způsobují. Vzhledem k tomu, že u PV nedochází k rekombinaci, dochází k jejich vývoji



pomalým hromaděním mutací. Např. u dvou izolátů bovinního papillomaviru typu 1 (BPV-1), které se vyskytly v rozmezí 30 let na dvou různých kontinentech, byla podobnost genomových sekvencí 99,9 %.

Předpokládá se, že vývoj PV probíhal společně s jejich hostitelskými druhy tzv. koevolucí. Tento předpoklad podporují data získaná analýzou a porovnáním podobnosti genomů PV izolovaných z příbuzných hostitelských druhů. Jako příklad lze uvést podobnost genomů dvou PV izolovaných ze dvou druhů šimpanzů — šimpanze obecného (*Pan troglodytes*) a šimpanze bonobo (*P. paniscus*). Tito primáti trpěli onemocněním, které se vyskytuje i u lidí, kde je vyvoláno HPV typy 13 a 32. Fylogenetická analýza ukázala, že podobnost obou izolátů ze šimpanzů je větší než podobnost kteréhokoli z nich s lidským typem HPV 13. Je tedy pravděpodobné, že existoval společný předchůdce HPV 13 a obou typů PV izolovaných ze šimpanzů, který se po oddělení od HPV 13 dále vyvíjel a dal vznik dvěma známým typům šimpanzího papillomaviru.

Další data, která podporují pravděpodobnost rozrůznění PV při současném vývoji s hostiteli, jsou výsledky fylogenetické analýzy izolátů PV z primátů a zástupců lichočopných. Jak u primátů, tak u lichočopných byl výsledek fylogenetické analýzy genomů (grafický výstup — dendrogram) PV izolovaných ze zástupců těchto dvou skupin shodný s dendrogramem jejich hostitelských druhů.

Jednotlivé části genomu papillomavirů se vyvíjejí různou rychlostí a to je důvodem, proč lze studovat mikroevoluci PV. Skupina H.–U. Bernarda ze Singapuru se zaměřila na studium variant (více než 98% shoda v sekvencích genomů) celosvětově nejčastěji zastoupeného typu lidského

papillomaviru HPV-16. Autoři porovnali části velmi proměnlivého úseku genomů izolátů HPV-16 (někdyjící oblast) z 25 geografických oblastí a/nebo etnických skupin z Afriky, Evropy a Ameriky. Fylogenetická analýza naznačila, že se tento virus vyvíjel po dlouhou dobu společně se zástupci tří hlavních ras člověka — africké, kavkazské a euroasijské spíše, než že by k jeho rozšíření došlo v nedávné době přenosem mezi skupinami lidí. Varianty viru identifikované v americké populaci odrážely osídlování Ameriky Evropany i Afričany. Počet záměn (mutací) v krátkém studovaném úseku genomu (maximálně 17 záměn) autorům pomohl k odhadu stáří společného předka tohoto viru na více než 200 tisíc let. Fylogenetická analýza umístila předpokládaného předka do Afriky, odkud (jak ukazují antropologické výzkumy) pochází i moderní *Homo sapiens* (obr. 6 a 7).

Závěrem

Zdá se tedy, že PV existovaly již velmi dávno a lidský druh byl infikován již v době svého vzniku a s ním se pak dále PV vyvíjely a šířily po celém světě. Jejich schopnost přežít v organismu v latentní formě (detekovatelné pouze metodami molekulární biologie) a množství různých typů vyvolávajících závažná onemocnění ztěžuje výzkum, jehož poznatky by byly aplikovatelné v klinické praxi. Přesto však výzkum PV v posledních 20 letech velmi pokročil a dnes jsou dostupné diagnostické sady pro rutinní praxi umožňující detekci vysoce rizikových typů HPV. V nedávné době také proběhly zkoušky prvních vakcín proti papillomavirům, které by mohly v budoucnosti vzniku onemocnění vyvolaných PV zabránit, případně je i vyléčit.