

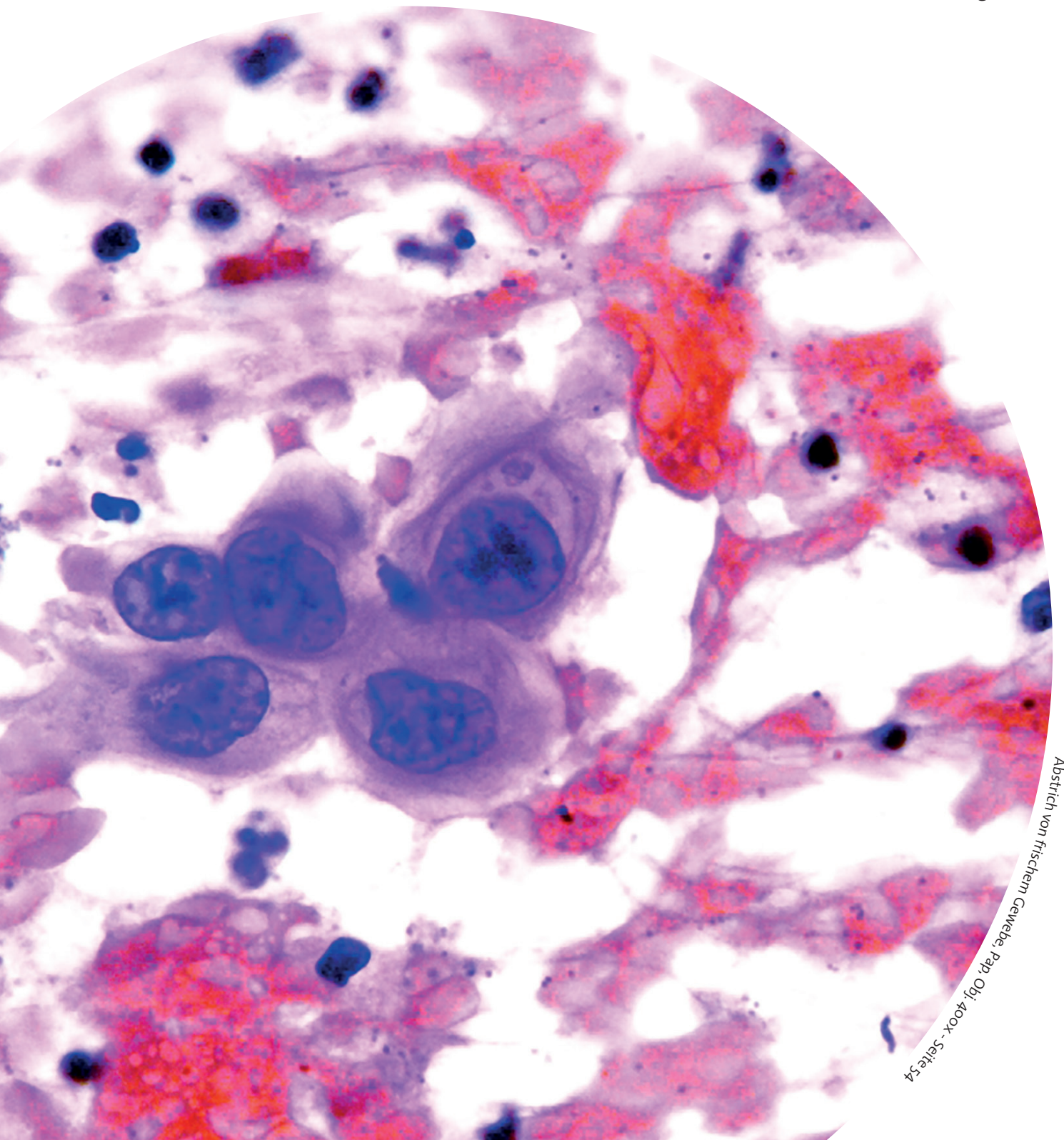
# Cyto:Info

43. Jahrgang · Ausgabe 2 · April 2024



FACHMAGAZIN · VERBAND DEUTSCHER CYTOLOGISCH TÄTIGER ASSISTENTEN e.V.

- : Malaria – wie ein einzelliger Parasit Menschen und Mücken nutzt, um sich zu verbreiten
- : Aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse zu HPV – eine Übersicht Teil 2 - Nicht tumoröse Erkrankungen



Abstrich von frischem Gewebe, Pap, Obj: 400x - Seite 54

## Kontakt

**VDCA Geschäftsstelle**  
Mittelfeldweg 20c  
27607 Geestland  
Tel.: +49 (0)4743 275646  
info@vdca.de, www.vdca.de

**Vorsitzende**  
**Heidi Hahn** CFIAC  
h.hahn@vdca.de

**Schatzmeisterin**  
**Maria Binn**  
m.binn@vdca.de

**Schriftführerin**  
**Annekatriin Decker**  
a.decker@vdca.de

**Redaktionsbüro**  
Am Tabakquartier 62  
28197 Bremen  
T +49 (0)421 4899899  
redaktion@vdca.de

**Hinweise für Autoren**  
www.vdca.de, Rubrik Cyto-Info

## Inhalt 2/2024

- 44 : VDCA Intern
- 45 : Einladung zur Mitgliederversammlung 2024
- 46 : Malaria – wie ein einzelliger Parasit Menschen und Mücken nutzt, um sich zu verbreiten  
F. Hamelmann
- 49 : Aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse zu HPV – eine Übersicht  
Teil 2 - Nicht tumoröse Erkrankungen  
C. Kronberger
- 53 : Zytoforum Falldarstellung  
T. Aepfel, P. Dalquen, P. Fritz, A. Hinsch, A. Luebke, R. Raoufi, A. Sedigi, G. Stauch
- 55 : Stolperfall
- 57 : Repetitorium : gynäkologische Zytologie  
11. Plattenepithel der Ektozervix  
H. Flenker †, H. Griesser
- 60 : Repetitorium : außergynäkologische Zytologie  
63. Grundlagen: Lunge, Teil 2 – Probensorten und Verarbeitung  
M. Engels
- 63 : Test the best
- 65 : Kontaktadressen der Regionalgruppen
- 66 : Christoph Hanrath Artwork
- 67 : Umfrage zur digitalen Zukunft der pneumologischen Zytologie
- 68 : Alles was Recht ist
- 70 : Fortbildungsveranstaltungen des VDCA
- 75 : Tagungskalender
- 76 : Jobbörse Stellengesuche / Stellenangebote
- 78 : Unser Service für Mitglieder / Impressum

# Aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse zu HPV – eine Übersicht

## Teil 2 - Nicht tumoröse Erkrankungen

C. Kronberger

Nicht nur tumoröse benigne, prämaligne und maligne Erkrankungen werden durch eine HPV-Infektion verursacht. Immer mehr rezente Studien zeigen einen Zusammenhang von HPV-Infektionen mit Unfruchtbarkeit, schwangerschaftsassozierten Erkrankungen und sogar Gefäßerkrankungen.

### Männliche Infertilität

Infertilität ist ein wichtiges Gesundheitsproblem, von dem weltweit bis zu 16 % der Paare betroffen sind. Männliche Unfruchtbarkeit ist für etwa 50 % der Fälle verantwortlich, und die verschiedenen Ursachen männlicher Infertilität können in prätestikulär (z.B. Hypothalamuserkrankungen), testikulär und posttestikulär eingeteilt werden wie zum Beispiel obstruktive Pathologien der Samenwege. Ursachen dafür können sexuell übertragene Infektionen sein. Mehrere aktuelle Studien haben das Vorhandensein von HPV in der Samenflüssigkeit gefunden und beobachtet, dass eine Spermieninfektion bei sexuell aktiven Personen auftreten und das eine Ursache für das Scheitern der Implantation sein kann.

HPV-bedingte Krankheiten wurden in der Vergangenheit fast ausschließlich bei Frauen untersucht. In letzter Zeit entsteht ein wachsendes Interesse HPV-Infektion bei Männern zu untersuchen, weil im männlichen Genitaltrakt HPV-Virionen nachgewiesen wurden. Insbesondere wurde gezeigt, dass HPV-DNA in den männlichen Samenblasen und der Prostata nachgewiesen wurde und eine männliche akzessorische Drüseninfektion (MAGI) verursacht. Diese Infektion kann eine mögliche Ursache für eine reduzierte männliche Fruchtbarkeit darstellen, weil es zu einer Beeinträchtigung der Samenflüssigkeit führen kann. Schließlich wurde HPV auch im Sperma gefunden, sowohl in reifen Spermien als auch in Spermatozoen. Erste Studien zeigten, dass sich HPV im Gegensatz zu Epithelzellen nicht in die Zelle integriert, sondern an der Oberfläche der Samenzellen anheftet. Die genaue Lokalisierung von HPV im Sperma wurde durch In-vitro-Studien geklärt und

zeigt eine Anlagerung der viralen DNA an die Oberfläche der Spermien<sup>3</sup>.

Zusammenfassend kann HPV eine Sameninfektion auslösen und somit die Spermienqualität beeinträchtigen und Spermatozoen-Antikörper ausbilden. Das sind Antikörper, die sich gegen die Spermien des Mannes richten, wodurch die Paarfruchtbarkeit verringert wird, insbesondere wenn sich auf der Spermienoberfläche virale DNA befindet<sup>7-9</sup>.

### Weibliche Infertilität

Auswirkung einer HPV-Sameninfektion auf Embryonen und deren Entwicklung wurden vor allem in In-vitro-Studien untersucht. Das HPV-Virus allein sollte keinen großen Einfluss auf die Fruchtbarkeit haben, obwohl eine Studie ergab, dass IVF-Patientinnen, die positiv auf HPV getestet wurden, mit geringerer Wahrscheinlichkeit schwanger werden als diejenigen, die HPV-negativ waren. Mehrere In-vitro-Studien haben einen negativen Einfluss von HPV-Infektionen auf verschiedene Aspekte der menschlichen Fruchtbarkeit gezeigt. Zum Beispiel, Gomez et al. berichteten 2008, dass HPV transfizierte Blastozysten und trophoblastische Zellen von einer Verringerung der Invasionsfähigkeit in die Decidua betroffen waren. Dies ist möglicherweise verantwortlich für ein Scheitern von Invasion der mütterlichen Gebärmutterwand durch trophoblastische Zellen, nachfolgende Plazentafunktionsstörung und einem unerwünschten Schwangerschaftsergebnis<sup>1</sup>. Darüber hinaus haben mehrere experimentelle Studien die Rolle von HPV bei der Verursachung eines Schwangerschaftsverlusts durch Übertragung viraler Gene auf Eizellen und einer DNA-Fragmentierung und Apoptose embryonaler Zellen gezeigt<sup>9</sup>.

### Schwangerschaftsassozierte Komplikationen

Mehr als 80 % der Männer und Frauen über 45 Jahre haben eine Vorgeschichte von HPV-Infektionen, und Frauen im gebärfähigen Alter sind überwiegend davon betroffen. Schwangere Frauen sind aufgrund ihrer besonderen Ei-

genschaften wie Hormon- und Immunstatus anfälliger für eine HPV-Infektion, und es wurde berichtet, dass die Rate der zervikalen HPV-Infektionen in dieser Gruppe bis 82 % beträgt. Dies ist deutlich höher als die beschriebenen ca. 10 % bei nicht schwangeren Frauen<sup>11</sup>. HPV-DNA wurde neben der Zervix in den fetalen Membranen, im Fruchtwasser, im Nabelschnurblut, in der Plazenta (Abb. 1 und 2) und sogar im Urin nachgewiesen. Die HPV-Nachweisraten reichen jedoch von 6 bis 65 %, und die Ergebnisse werden kontroversiell betrachtet.

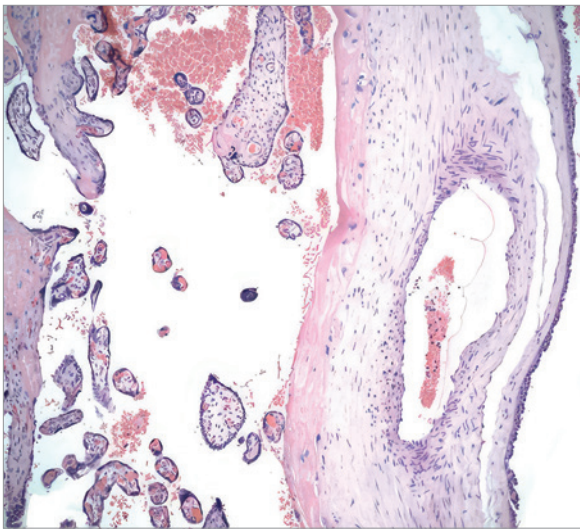


Abb. 1: Plazentagewebe mit Blutgefäßen in der Dezidua und Plazentazotten. HE-Färbung. Obj. 40x

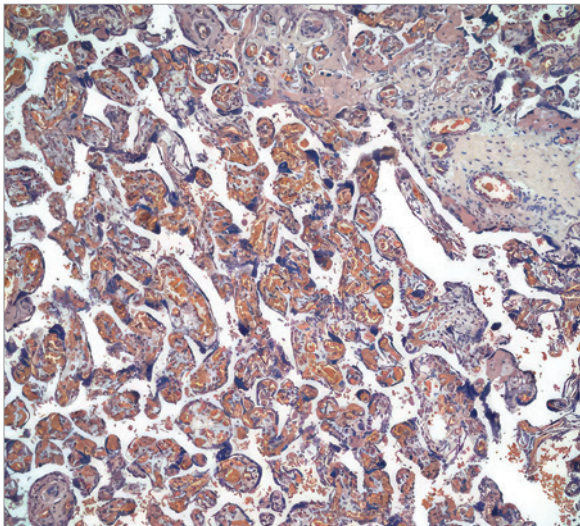


Abb. 2: Plazentagewebe mit normalen Stamm- und Endzotten HE-Färbung. Obj. 40x

Eine Metanalyse<sup>12</sup> von 7 Studien mit 45.603 PatientInnen, davon 22.799 in der Kontroll-Gruppe und 22.804 Fälle in der HPV Infektions-Gruppe zeigte ein statistisch erhöhtes Risiko bei HPV-Infektion für:

- **verschiedene schwangerschaftsassozierte Komplikationen:**
- HPV-Assoziation mit Abort
- Plazentainsuffizienz
- Wachstumsretardierung
- Intrauterine Infektionen und Co-Infektionen
- Frühgeburtlichkeit
- Vorzeitiger Blasensprung (PROM)

Unsere Arbeitsgruppe konnte ebenfalls HPV-HR und HPV-LR in normalem Plazentagewebe und in Plazentagewebe von Präeklampsie Patientinnen mittels HPV-in-situ Hybridisierung und PCR nachweisen (Abb. 3 und 4). Präeklampsie ist eine bedrohliche schwangerschaftsassozierte Erkrankung mit schwerer Gestationshypertonie und bedeutsamer Proteinurie. Histologisch zeigt sich in Plazentazotten und Deziduagefäßen eine Fibrosierung der Gefäßwände mit daraus resultierender Gefäßverengung bis zum Gefäßverschluss, was sich in der sogenannten Endangiopathie obliterans mit einhergehender Plazentainsuffizienz zeigt.

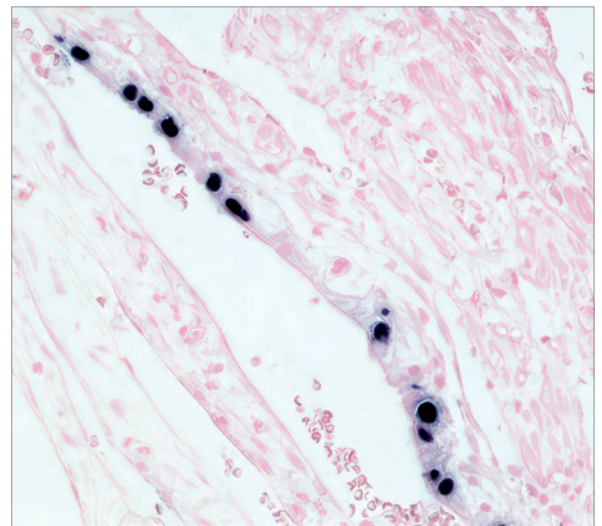


Abb. 3: HPV16 positive Endothelzellen eines Blutgefäßes in der Dezidua der Plazenta. In-situ Hybridisierung. Obj. 100x

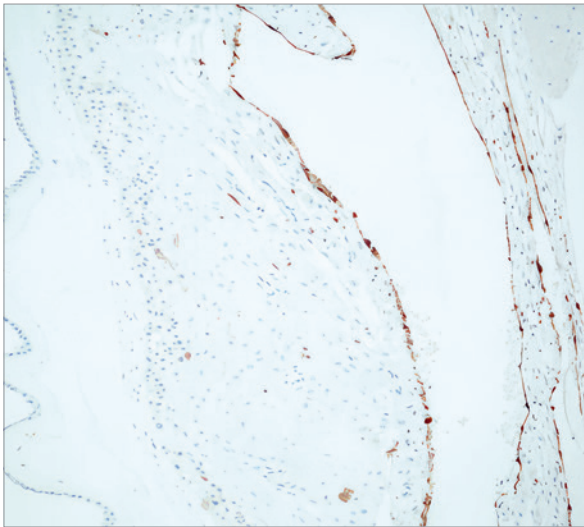


Abb. 4: p16 immunhistochemische Färbung in Endothelien der Deziduagefäße. Obj. 40x

### Atherosklerotische Erkrankungen

Atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen (ASCVD) tragen nach wie vor erheblich zur weltweiten Sterblichkeit bei. Eine signifikante Anzahl von Patienten leidet trotz Einhaltung der maximal leitliniengerechten medizinischen Therapien an inzidenten und rezidivierenden kardiovaskulären Ereignissen, was die Frage aufwirft, was das Restrisiko von Gefäßentzündungen antreibt.

Eine Hemmung des IL (Interleukin)-1 bis IL-6-Signalwegs der angeborenen Immunität führt zu einem reduzierten vaskulären Risiko, unabhängig von der Lipidsenkung. Im Gegensatz dazu hat die CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) gezeigt, dass ein alternativer Ansatz zur Entzündungshemmung mit niedrig dosiertem Methotrexat weder IL-1 oder IL-6 reduziert noch die vaskuläre Ereignisrate senkt<sup>4</sup>. Zusammengefasst deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass eine gezielte und auf den Signalweg fokussierte Hemmung von Entzündungsmediatoren für den kardiovaskulären Nutzen notwendig sein könnte<sup>2</sup>.

Es ist unklar, welche Modulatoren und Auslöser an der Gestaltung des individuellen Entzündungsrisikos beteiligt sind. Zum Beispiel haben Personen mit chronischen Autoimmun- und Entzündungserkrankungen wie Psoriasis ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. In ähnlicher Weise leiden HIV-Patienten (Humanes Immundefizienz-Virus) unter einem erhöhten Gefäßrisiko als Folge einer systemischen Entzündung sowie der Auswirkungen einer retroviralen Therapie. Eine chronische Infek-

tion kann daher als Stimulus wirken, um eine atherogene Entzündung zu fördern<sup>6,10</sup>.

Im Jahr 2011 deutete ein Querschnittsbericht der National Health and Nutrition Examination Survey der Vereinigten Staaten auf einen Zusammenhang zwischen einer Hochrisikoinfektion mit HPV und Gefäßerkrankungen hin<sup>5</sup>. Zusätzliche Daten sind jedoch spärlich, und bisher gab es keine prospektiven epidemiologischen Beweise für einen Zusammenhang zwischen einer HPV-Infektion und einem zukünftigen Gefäßrisiko.

Große Aufmerksamkeit erregte eine Studie von Joo et al. (2019) durch eine prospektive Kohortenstudie, die den Zusammenhang zwischen einer Hochrisiko-HPV-Infektion bei Frauen und dem Auftreten von ASCVD untersuchte<sup>4</sup>. Die Autoren analysierten Daten aus der Kangbuk Samsung Health Study, die 63.411 südkoreanische Frauen im Alter von  $\geq 30$  Jahren ohne klinische Atherosklerose einschloss. Bei den Frauen wurde ein wiederholtes Screening auf 13 HPV-HR-Typen durchgeführt. Es wurde gezeigt, dass Frauen mit einer HPV-HR-Infektion ein 3,9-mal höheres Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung und ein 5,8 mal höheres Risiko für einen Schlaganfall haben. Lag bei den Frauen zusätzlich eine Adipositas vor, waren die Risiken noch höher. Trotz einiger Einschränkungen im Studiendesign regen diese neuartigen Daten zum Nachdenken an und generieren Hypothesen. Obwohl die Mechanismen, durch die eine Hochrisiko-HPV-Infektion Arteriosklerose begünstigen könnte, unklar sind, gibt es mehrere Möglichkeiten. Eine Infektion mit Hochrisiko-HPV16 und 18 führt zu einem Abbau von Tumorsuppressorgenen wie p53 und Retinoblastomprotein in Monozyten. In Tierversuchen führt der Verlust der Genfunktion zu beschleunigter Atherosklerose und Proliferation der glatten Muskulatur in Plaques der Gefäßwand. Darüber hinaus haben HPV-positive Frauen HPV-DNA auch in atheromatösen Koronararterien, wo eine lokale Entzündung mit chronischer HPV-Infektion (wie bei Gebärmutterhalskrebs) zu einem proinflammatorischen Milieu führen kann, was den entzündlichen Beitrag zur ASCVD weiter erhöht. Darüber hinaus ist der Befund der aktuellen Studie, dass Adipositas die Wirkung einer HPV-Infektion auf ASCVD modifizieren kann, faszinierend und könnte mit der verminderten Clearance der HPV-Infektion bei adipösen Frauen sowie mit einer HPV-vermittelten Verstärkung der metabolischen und entzündlichen Störung zusammenhängen, die durch Adipositas gekennzeichnet ist.

Die aktuellen Daten zeigen, dass eine HPV-Infektion ein infektiöser Auslöser für atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen (ASCVD) sein kann.

Zusammenfassend zeigen die rezenten Studienergebnisse, dass eine HPV-Infektion nicht eine rein lokal wirkende und epitheliotrope Erkrankung darstellt, sondern es sich um eine systemisch wirkende Virusinfektion handelt. Nun sind weitere Studien erforderlich, um die pathophysiologischen Mechanismen zu klären und aufzuklären, welche Rolle eine prophylaktische HPV-Impfung gegebenenfalls bei der Prävention von Infertilität, schwangerschaftsassozierten Erkrankungen und des atherothrombotischen Prozesses spielen kann.

#### Literatur

**1. American Association of Cancer Research:** <https://www.aacr.org/blog/2021/09/28/the-past-present-and-future-of-hpv-can-vaccination-help-eliminate-cervical-cancer/>

**1. Ambühl LM, Baandrup U, Dybkær K, Blaakær J, Ulbjerg N, Sørensen S.** Human Papillomavirus Infection as a Possible Cause of Spontaneous Abortion and Spontaneous Preterm Delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2016; 2016:3086036. doi: 10.1155/2016/3086036. Epub 2016 Mar 27. PMID: 27110088; PMCID: PMC4826700.

**2. Boesten LS, Zadelaar AS, van Nieuwkoop A, Hu L, Jonkers J, van de Water B, Gijbels MJ, van der Made I, de Winther MP, Havekes LM, van Vlijmen BJ.** Macrophage retinoblastoma deficiency leads to enhanced atherosclerosis development in ApoE-deficient mice. *FASEB J.* 2006 May;20(7):953-5. doi: 10.1096/fj.05-4530fje. Epub 2006 Apr 3. PMID: 16585057.

**3. Garolla A, Graziani A, Grande G, Ortolani C, Ferlin A.** HPV-related diseases in male patients: an underestimated conundrum. *J Endocrinol Invest.* 2024 Feb;47(2):261-274. doi: 10.1007/s40618-023-02192-3. Epub 2023 Sep 28. PMID: 37770654; PMCID: PMC10859347.

**4. Joo EJ, Chang Y, Kwon MJ, Cho A, Cheong HS, Ryu S.** High-Risk Human Papillomavirus Infection and the Risk of Cardiovascular Disease in Korean Women. *Circ Res.* 2019 Mar;124(5):747-756. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313779. PMID: 30727837.

**5. Kuo HK, Fujise K.** Human papillomavirus and cardiovascular disease among U.S. women in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003 to 2006. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Nov 15;58(19):2001-6. doi: 10.1016/j.jacc.2011.07.038. PMID: 22032713.

**6. Martínez-Ramírez I, Carrillo-García A, Contreras-Paredes A, Ortiz-Sánchez E, Cruz-Gregorio A, Lizano M.** Regulation of Cellular Metabolism by High-Risk Human Papillomaviruses. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 22;19(7):1839. doi: 10.3390/ijms19071839. PMID: 29932118; PMCID: PMC6073392.

**7. Muscianisi F, De Toni L, Giorato G, Carosso A, Foresta C, Garolla A.** Is HPV the Novel Target in Male Idiopathic Infertility? A Systematic Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Mar 8;12:643539. doi: 10.3389/fendo.2021.643539. PMID: 33763033; PMCID: PMC7982954.

**8. Pereira N, Kucharczyk KM, Estes JL, Gerber RS, Lekovich JP, Elias RT, Spandorfer SD.** Human Papillomavirus Infection, Infertility, and Assisted Reproductive Outcomes. *J Pathog.* 2015;2015:578423. doi: 10.1155/2015/578423. Epub 2015 Nov 1. PMID: 26609434; PMCID: PMC4644557.

**9. Piroozmand A, Mousavi Nasab SD, Erami M, Hashemi SMA, Khodabakhsh E, Ahmadi N, Vahedpoor Z.** Distribution of Human Papillomavirus and Antisperm Antibody in Semen and Its Association with Semen Parameters Among Infertile Men. *J Reprod Infertil.* 2020 Jul-Sep;21(3):183-188. PMID: 32685415; PMCID: PMC7362092.

**10. Siddiqi HK, Ridker PM.** Human Papillomavirus Infection. *Circ Res.* 2019 Mar;124(5):677-678. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.314719. Erratum in: *Circ Res.* 2019 Jul 5;125(2):e10. Title corrected. PMID: 30817264.

**11. Slatter TL, Hung NG, Clow WM, Royds JA, Devenish CJ, Hung NA.** A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placenta and pregnancy complications. *Mod Pathol.* 2015 Oct;28(10):1369-82. doi: 10.1038/modpathol.2015.88. Epub 2015 Aug 21. PMID: 26293778.

**12. Wu D, Chen L, Zhen J, Jin X.** Systematic review and meta-analysis on influence of human papillomavirus infection during pregnancy on premature rupture of membranes and premature delivery. *Ann Palliat Med.* 2021 Oct;10(10):10735-10743. doi: 10.21037/apm-21-2497. PMID: 34763435.

#### Autorin

PD, DDr. Cornelia Kronberger  
Zytodiagnostisches Labor Dr. Kronberger,  
General Arnold Strasse 6, A-5020 Salzburg  
Telefon +43 660 2779921  
ckronberger@zytolabor-kronberger.at

#### Bildnachweis

PD, DDr. Cornelia Kronberger