

2. การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review literature)

HPV เป็น DNA virus จัดอยู่ใน family *Papillomaviridae* มีขนาดเล็ก เส้นผ่าศูนย์กลาง 55 นาโนเมตร จีโนมเป็นวงกลม สายคู่ (double stranded DNA) พันกันเป็นเกลียวซับซ้อน มีขนาด 8000 คู่เบส แคปซิดประกอบด้วยแคปโซเมอร์ 72 หน่วย และเรียงตัวแบบ icosahedral symmetry ไม่มีเอนเวลโลป HPV เพิ่มจำนวนในนิวเคลียสของเซลล์ที่เกิด differentiation จีโนมของไวรัสนี้มี 8-10 open reading frame (ORF) ประกอบด้วย 3 ส่วน คือ long control region (LCR) เป็นตำแหน่งที่มีจุดเริ่มต้นในการ replication, enhancer, และ cellular binding site ต่างๆ early gene (E) จะ encode โปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวนของไวรัส ได้แก่ E1, E2, E3, E4, E5, E6 และ E7 ส่วน late gene (L) จะ encode โปรตีนที่เป็นโครงสร้าง เช่น แคปซิด ได้แก่ L1 และ L2

HPV ถูกจำแนกออกเป็น genotype ตามความแตกต่างของลำดับเบสในจีโนม ถ้า nucleotide sequence ต่างจาก HPV ที่มีอยู่แล้ว (prototype) มากกว่าร้อยละ 10 จะจัดเป็น type ใหม่ ถ้า nucleotide sequence ต่างกันร้อยละ 2-10 จะจัดเป็น subtype ใหม่ และถ้า nucleotide sequence ต่างกันน้อยกว่าร้อยละ 2 จะถูกจัดเป็น variant หรือ intratypic variation

การติดเชื้อ HPV เกิดได้หลายวิธี ทั้งจากการรับเชื้อทางบาดแผล การร่วมเพศ และทารกอาจติดเชื้อขณะคลอดผ่านทางช่องคลอด HPV เป็นสาเหตุของโรคหูด หรือเนื้องอกในคนซึ่งพบได้ทั้ง ผิวหนัง ช่องปาก และอวัยวะเพศ จากการศึกษาพบว่า เชื้อ HPV บางชนิดเป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็งปากมดลูก เนื่องจากตรวจพบ DNA ของเชื้อ HPV ในเซลล์มะเร็งร้อยละ 99.7 และจากความสัมพันธ์ดังกล่าวทำให้แบ่งเชื้อ HPV ออกเป็น 2 กลุ่ม เรียก High risk (HR) HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 50, 51, 53, 55, 56, 58, 59, 64 and 68) และ low risk (LR) HPV (6, 6, 11, 30, 42, 43, 45, 51, 54, 55, 70)

วงจรชีวิตของเชื้อ HPV จะมีการเพิ่มจำนวนหรือเพิ่มปริมาณ DNA ในระยะที่มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ (differentiation) keratinocytes ในชั้นผิวหนัง (squamous epithelium) การเพิ่มจำนวนจะเริ่มจากการที่เชื้อจะแทรกเข้าไปยังชั้นของ basal cell แล้วจับกับตัวรับ heparin sulfate แล้ว DNA ก็เข้าสู่ นิวเคลียส ซึ่งก็จะถอดรหัสและทำสำเนาอยู่ในนิวเคลียสจะมีประมาณ 20-100 ชุด ต่อเซลล์ ซึ่งเป็นช่วงที่ไวรัสยังไม่ได้มีการสร้างอนุภาคหรือมีการสร้างน้อย โปรตีนต่างๆจึงมีการแสดงออกเพียงเล็กน้อย เมื่อโปรตีน E1 จับกับ E2 และไปจับตรงจุดเริ่มต้นของการเพิ่มจำนวน (ori) ซึ่งเอนไซม์และโปรตีนที่เกี่ยวข้องก็เข้าร่วม โดย E1 จะทำหน้าที่เป็น helicase ซึ่งจะแยก DNA สายคู่เป็นสายเดี่ยว และโปรตีน E2 ทำหน้าที่ในการควบคุมการแสดงออกของ E6 และ E7 ในระดับต่ำๆ เมื่อเซลล์มีการเปลี่ยนแปลง (differentiation) จะมีการกระตุ้นการสร้าง late protein เพื่อประกอบเป็นอนุภาคไวรัสขึ้น

การเกิดมะเร็งปากมดลูกนั้นเกี่ยวข้องกับโปรตีน E6 และ E7 ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น oncoprotein เกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เชื่อว่าโปรตีน E6 จะไปจับกับ tumor suppresser protein p53 ซึ่งจะเป็นตัวควบคุมให้ cell cycle ทำงานช้าลงโดยทำให้เซลล์หยุดวงจรอยู่ที่ระยะ G1 phase ไม่เข้าสู่ระยะ S phase

เพื่อซ่อมแซม DNA ที่ผิดปกติไป แต่เมื่อ p53 ทำงานไม่ได้ วงจรของเซลล์ก็ยังทำงานโดยจากระยะ G1 phase เข้าสู่ระยะ S phase โดย DNA ที่ผิดปกติก็จะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ทำให้เกิดเป็นเซลล์ที่ผิดปกติได้ในที่สุด ส่วนโปรตีน E7 จะทำหน้าที่ในการจับกับ retinoblastoma (pRB) ซึ่งเป็น tumor suppressor protein ที่จับอยู่กับ E2F ทำให้ E2F ซึ่งเป็น transcription factor protein หลุดออก แล้วโปรตีน E2F จะไปกระตุ้นให้เกิดการ transcription ของจีนที่จำเพาะและจำเป็นต่อการทำให้เซลล์มีการแบ่งตัวเพิ่มมากขึ้น ซึ่งคุณสมบัติดังกล่าวนี้จะพบได้เฉพาะในกลุ่ม HR HPV แต่ไม่พบใน LR HPV type

จากการศึกษาหาการติดเชื้อ HPV ในมะเร็งปากมดลูกทั่วโลก พบได้แตกต่างกัน ในทวีปเอเชียพบอัตราการติดเชื้ออยู่ระหว่างร้อยละ 83-89 (Clifford et al., 2003) ซึ่งใกล้เคียงกับอัตราการติดเชื้อ HPV ในมะเร็งปากมดลูกของกลุ่มประชากรในจังหวัดขอนแก่นโดยพบร้อยละ 86 (Pientong et al., 2004) จากการศึกษาส่วนใหญ่พบเชื้อ HPV 16 บ่อยที่สุดในผู้หญิงที่มีเซลล์ปากมดลูกปกติ (ร้อยละ 13) รวมทั้งในกลุ่มมะเร็งปากมดลูก (ร้อยละ 46-63) ในกลุ่มมะเร็งปากมดลูกพบ HPV18 ได้บ่อยรองลงมา (ร้อยละ 10-14)

การติดเชื้อ HPV ที่บริเวณเซลล์เยื่อปากมดลูกในผู้หญิงวัยหนุ่มสาวหรือในวัยกลางคนมักเกิดขึ้นจากการติดต่อทางเพศสัมพันธ์ การติดเชื้อทั้งชนิด HR HPV และ LR HPV มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่บริเวณปากมดลูกขึ้น เซลล์ติดเชื้อมีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นเรียก koilocyte atypia อย่างไรก็ตามมากกว่าร้อยละ 70 ของผู้ที่ได้รับการติดเชื้อจะเป็นการติดเชื้อแบบชั่วคราว (transient infection) และพบว่ามีเพียงร้อยละ 25 ของผู้ติดเชื้อจะมีเซลล์ผิดปกติเปลี่ยนเป็นชนิด mild dysplasia หรือ low grade squamous intra epithelial lesions (LSIL) ขึ้นซึ่งมักมีผลจากการติดเชื้อกลุ่ม HR HPV และเซลล์ผิดปกติดังกล่าวถูกจัดเป็น premalignant cells โดยพบว่าในผู้ที่มีเซลล์ผิดปกติชนิด LSIL พบร้อยละ 20-40 ที่จะมีเซลล์เปลี่ยนแปลงไปเป็น high grade squamous intra epithelial lesion (HSIL) (Nash et al., 1987; Moscicki et al., 2001) ซึ่งกลุ่มผิดปกติดังกล่าวถือว่าเป็น true precancerous lesion จากรายงานการศึกษาโดย Schlecht และคณะ (Schlecht et al., 2003) พบว่าร้อยละ 88 ของผู้ที่มีเซลล์ปากมดลูกผิดปกติแบบ LSIL จะเกิดภาวะ spontaneous regression ไปและในขณะเดียวกันในกลุ่มนี้จะมีการเปลี่ยนแปลงไปเป็น HSIL ได้โดยมีระยะเวลาประมาณ 85.7 เดือน เช่นเดียวกับการศึกษาโดย Moscicki AB และคณะ (Moscicki et al., 2001) พบว่าร้อยละ 61 และร้อยละ 91 ในผู้ที่มีเซลล์ปากมดลูกผิดปกติชนิด LSIL จะมี spontaneous regression เกิดขึ้นภายใน 12 เดือนและ 36 เดือน ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่า ~20 % ของการติดเชื้อในระยะเริ่มแรกจะยังคงติดเชื้อยืดเยื้อ และในปัจจุบันนี้เชื่อว่ากลุ่มที่มีการติดเชื้อยืดเยื้อโดยเฉพาะ HR HPV จะมีความเสี่ยงในการพัฒนาไปเป็นมะเร็งต่อไป

จากภาวะการติดเชื้อที่เกิดขึ้นดังกล่าวจะพบว่ามีส่วนหนึ่งของการติดเชื้อเกิดเปลี่ยนแปลงกลายเป็นการติดเชื้อแบบยืดเยื้อ ภาวะดังกล่าวเกิดขึ้นได้เชื่อว่ามิได้มีปัจจัยร่วมหลายชนิด เช่น จากภาวะการติดเชื้อ HPV หลายชนิดร่วมกัน หรือขึ้นกับชนิดของ HPV ว่าเป็น HR หรือ LR HPV และเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันของผู้ติดเชื้อเอง โดยเฉพาะการติดเชื้อในกลุ่ม HR-HPV ในปัจจุบันยอมรับว่าเป็นสาเหตุทำให้เซลล์ที่เปลี่ยนแปลงพัฒนามาเป็นเซลล์มะเร็งปากมดลูกได้ขึ้นอยู่กับการมีปัจจัยร่วม (cofactor) หลายปัจจัย เช่น จาก host เอง ได้แก่

จำนวนก้อนอน การคุมกำเนิด การสูบบุหรี่ ปัจจัยทางพันธุกรรม และระบบภูมิคุ้มกัน และจากตัวเชื้อ HPV ได้แก่ ปริมาณของไวรัส (viral load) ซึ่งจากการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์กับการดำเนินโรคของมะเร็งปากมดลูก แต่ยังมีข้อมูลสนับสนุนน้อยยังคงต้องมีการศึกษาต่อไป และการแทรกตัวของจีโนมของไวรัสเข้าไปอยู่ในดีเอ็นเอของ host cell (HPV integration) เป็นต้น โดยเชื่อว่า HPV integration เป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นต่อเนื่องจากการติดเชื้อยัดเยียด ภาวะดังกล่าวจะสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของเซลล์โดยพบว่า การแทรกของไวรัสจีโนมเข้าไปในดีเอ็นเอของ host cell จะทำให้เกิดการขาดหายไปของ gene E2/E1 ซึ่งโปรตีนจาก gene ดังกล่าวจะทำหน้าที่ควบคุมการแสดงออกของ gene E6/E7 เมื่อมีภาวะการสอดแทรกของจีโนมไวรัสเกิดขึ้นและมีการขาดหายไปของ gene E2/E1 จึงเกิดการแสดงออกของ oncogene E6 และ E7 มากขึ้น และไม่สามารถควบคุมได้ ทำให้มี E6 และ E7 ออกมามากผิดปกติและมีผลทำให้เซลล์เกิดการเปลี่ยนแปลงและเพิ่มจำนวนผิดปกติขึ้น และภาวะของการสอดแทรกจีโนมไวรัสเข้าไปใน host cell นี้จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่าสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็ง เนื่องจากตรวจพบลักษณะนี้ในเซลล์ปากมดลูกที่ผิดปกติระดับต่างๆ และในเซลล์มะเร็งปากมดลูก โดยพบภาวะ HPV integration ร้อยละ 0, 5-100 และ 85-100 ใน CIN I, CINII-III และเซลล์มะเร็ง ตามลำดับ โดยพบอัตราที่แตกต่างกันขึ้นกับวิธีที่ใช้ตรวจ

การเปลี่ยนแปลงลำดับเบส หรือ nucleotide sequence variation ของเชื้อ HPV พบว่าเป็นปัจจัยของไวรัสที่สำคัญอีกชนิดหนึ่ง ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงลำดับเบสของ HPV แตกต่างจาก prototype จากการศึกษาดังถึง nucleotide sequence variation ที่เกิดขึ้นพบได้ในหลายๆ HPV genotypes เช่น HPV16, 18, 31 และ 35 ชนิดที่มีการศึกษามากที่สุดคือ HPV16 โดยพบ nucleotide sequence ที่มีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นใน gene E6, E7, E2, L1, L2 และ LCR จาก nucleotide sequence ที่เปลี่ยนแปลงไปใน gene ดังกล่าวเกิดขึ้นแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาคและลักษณะความแตกต่างที่เกิดขึ้นได้ถูกจัดเป็น phylogenetic branch แบ่ง HPV16 ออกเป็น variant ชนิดต่าง ๆ โดยมี nucleotide sequence แตกต่างกับ prototype อย่างน้อย 1 ชนิด หรือ 2% การจำแนก HPV16 variant อาจจะเปรียบเทียบจากส่วนของ gene E6 หรือ gene E6 ร่วมกับ gene ชนิดอื่น เช่น E7, L1 หรือ LCR HPV16 variant ที่พบในปัจจุบันคือ European prototype (EP), European (E) variants, Asian variants (As), Asia-American variants (AA), Africa1 variants (Af1), Africa2 variants (Af2) และ North-American1 variants (NA1) การศึกษา variants ต่าง ๆ เหล่านี้พบว่าชนิดของ variant จะพบได้แตกต่างกันไปตามภูมิภาค เช่น European variants จะพบได้มากที่สุดในยุโรป อเมริกาเหนือ และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ Asian variants พบได้มากที่สุดในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ Africa variants พบมากที่สุดที่แอฟริกา และ Asia-American variants พบมากที่สุดที่อเมริกากลางและอเมริกาใต้ (Yamada et al., 1997)

Zehbe I และคณะ (Zehbe et al., 1998) ศึกษา HPV16 variant ในเซลล์มะเร็งพบ HPV16 variant ร้อยละ 94 ขณะที่พบ HPV16 prototype ร้อยละ 6 ส่วนเซลล์ผิดปกติในระดับ CIN III พบการกระจายของ prototype และ variant ใกล้เคียงกันคือร้อยละ 44 และ 56 และจากการศึกษาในผู้หญิงแมกซิกันซึ่งมีความชุกของการติดเชื้อ HPV ในเซลล์มะเร็งปากมดลูกร้อยละ 87 พบ HPV16 variant ในเซลล์ผิดปกติชนิด LSIL

เป็น European prototype (EP) (66%) และ European variant (33%) ขณะที่ในเซลล์มะเร็งพบชนิดของ variant เป็น EP, AA และ Af โดยจะพบ AA มากที่สุด (44%) และการศึกษาี้แสดงให้เห็นว่า HPV16 AA variant มีความสัมพันธ์ในการทำให้เกิดเป็นมะเร็งปากมดลูกที่รุนแรง โดยมีความเสี่ยง (Odd Ratio) สำหรับความสัมพันธ์ในการเกิดมะเร็งปากมดลูกเท่ากับ 27 เท่าซึ่งสูงกว่าใน E variant ที่มีค่าเท่ากับ 3.4 เท่า และ HPV16 AA variant มักจะพบในผู้ป่วยที่มีอายุน้อย โดยเฉลี่ยประมาณ 7.7 ปี น้อยกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HPV 16 EP Berumen J (Berumen et al., 2001) และ del Refugio Gonzalez-Losa M (del Refugio Gonzalez-Losa et al., 2004) ทำการศึกษา มะเร็งปากมดลูกซึ่งพบสูงมากในประเทศเม็กซิโก และหาความสัมพันธ์กับการเกิด variation ของเชื้อ HPV16 ทำการตรวจสอบโดยใช้ PCR ในการศึกษาพบ HPV16 กลุ่ม AA variants และ กลุ่ม E variant โดยพบกลุ่ม AA ในตัวอย่างที่เป็นมะเร็งปากมดลูกมากกว่าในกลุ่มควบคุมที่เป็น prototype จากการศึกษาี้ได้แนะนำว่าการเกิด variations ของเชื้อ HPV16 น่าจะมีความสัมพันธ์กับมะเร็งปากมดลูกที่รุนแรง Radhakrishna Pillai M และคณะ (Radhakrishna Pillai et al., 2002) ศึกษาการเกิด variation ใน โปรตีน E6 และ E7 ของเชื้อ HPV16 ที่แยกมาจากเซลล์และชิ้นเนื้อปากมดลูก โดยเขาพบ specific mutation ภายในโปรตีน E6 ของเด็กผู้หญิงอินเดียที่ถูกวินิจฉัยว่ามีเซลล์ปากมดลูกผิดปกติระดับ HSIL และ CA จากการศึกษาพบว่าการเกิดโปรตีน E6 mutation ในเชื้อ HPV16 และการที่ p53 ไม่ทำงานน่าจะเพิ่มการเกิด มะเร็งที่รุนแรงกว่า HPV 16 prototype Tornesello ML และคณะ (Tornesello et al., 2004) ศึกษา การเกิด HPV16 variations โดยศึกษา E6 gene จากตัวอย่างชิ้นเนื้อที่ถูกวินิจฉัยเป็น CIN I, II, III และ CA ในผู้หญิงชาวอิตาลี โดยเขาพบกลุ่มที่ไม่ใช่กลุ่ม prototype มีลำดับเบสของ E6 gene เปลี่ยนจาก G ไปเป็น T ที่ ตำแหน่งที่ 350 มาก (E6G350T) และพบ E6 gene prototype ในกลุ่มควบคุมพบร้อยละ 43.7 ในกลุ่ม CIN I พบร้อยละ 41.2 กลุ่ม CIN II พบร้อยละ 28.6 และในกลุ่มที่เป็น CA พบร้อยละ 11.1 จากการศึกษาพบว่าการดำเนินโรคไปเป็นมะเร็งของ pre-neoplastic ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับ prototype นี้ และการพบกลุ่มที่ไม่ใช่ prototype (non- prototype) ในเซลล์มะเร็งนั้นน่าจะมีความสามารถในการก่อมะเร็งดีกว่ากลุ่มที่เป็น prototype (E) ดังนั้นความสัมพันธ์กับการก่อมะเร็งของ HPV16 แต่ละ variant นี้จึงอาจจะมีกระบวนการที่แตกต่างออกไป อาจจะมีการสูญเสียการควบคุมการแสดงออกของ oncoprotein ดังนั้นการเกิด HPV16 variants ที่ต่างกันอาจมีผลต่อความรุนแรงที่ทำให้การเปลี่ยนแปลงของเซลล์ปากมดลูกและการพัฒนา กลายเป็นเซลล์มะเร็งได้ต่างกัน

นอกจากการศึกษาที่พบว่าชนิดของ variants ที่เกิดขึ้นมีความสัมพันธ์ต่อความรุนแรงของการเกิด โรคได้แตกต่างกันแล้ว การศึกษาในแต่ละภูมิภาคที่แตกต่างกันยังทำให้พบชนิดของ variants ใหม่ ๆ เกิดขึ้น เช่นในรายงานจากการศึกษาโดย de Boer MA และคณะ (de Boer et al., 2004) พบ HPV16 variant ชนิด ใหม่ที่แตกต่างจากที่เคยรายงานมาก่อนคือ HPV16 javanese variant โดยพบร้อยละ 73 ในประเทศ อินโดนีเซีย นอกเหนือไปจากชนิดของ variant ที่เคยรายงานมาก่อนที่เป็น non European variants เช่น AA, As ,NA และ Af ซึ่งพบได้ร้อยละ 14, 28 และ 19 ในประเทศ อินโดนีเซีย Surinamese และ เนเธอร์แลนด์ ตามลำดับ ลักษณะของ variant ดังกล่าวจะพบการเปลี่ยนแปลงของ gene E7, L1 ร่วมกับ E6 ที่ตำแหน่ง

666A และ 6826T และ 276G ตามลำดับ มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนขึ้น ขณะที่การศึกษาในผู้หญิงเกาหลี พบ HPV16 E6 variant ที่ตำแหน่ง 178(G178T) มากที่สุดโดยพบไม่แตกต่างระหว่างในเซลล์ปากมดลูกปกติและในเซลล์มะเร็ง (Kang et al., 2005) จะเห็นว่าการเปลี่ยนแปลงของ nucleotide sequence และการเกิด variant ขึ้นจะแตกต่างกันได้ตามภูมิประเทศ จากสมมติฐานที่ว่าชนิดของ HPV ที่แตกต่างกันทาง genotype เช่น LR-HPV และ HR-HPV ซึ่งมีความสามารถในการทำให้เป็นมะเร็งได้แตกต่างกัน ดังนั้น variant ที่เกิดขึ้นจึงน่าจะมีความสัมพันธ์ในการทำให้เกิดโรคแตกต่างกันตามที่ได้กล่าวมา เช่นใน E variant หรือ AA variant

จากการศึกษาพบว่า nucleotide sequence ที่เปลี่ยนแปลงของ variant แต่ละชนิดเกิดขึ้นได้ในหลายๆ จินไปพร้อม ๆ กัน เช่น เกิดขึ้นในส่วนของ gene E6, E7, E2, L1, L2 และ LCR ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของจินดังกล่าวจะมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทั้งในโครงสร้าง และหน้าที่ของโปรตีนที่สร้างจากจินแต่ละชนิดเปลี่ยนแปลงไป เช่น ใน HPV16 E6 gene ถ้าเป็น European prototype(EP) จะมี reference คือ E6 350T เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของจินเกิดขึ้นจะเรียกว่าเกิด European variant ซึ่งพบเกิดขึ้นในหลายๆตำแหน่ง แต่ที่พบได้บ่อยที่สุดคือ การเปลี่ยนแปลงของ nucleotide จาก T เป็น G ที่ตำแหน่ง 350 (E6 G350T) ซึ่งทำให้กรดอะมิโนเปลี่ยนแปลงจาก Leucine เป็น Valine ที่ตำแหน่ง 83 (L83V) ที่ตำแหน่งที่เกิดการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวพบว่าสัมพันธ์กับความรุนแรงของการเกิดโรคได้รุนแรงมากกว่า prototype โดยพบได้ร้อยละ 88 และ 44 ในตัวอย่างเซลล์มะเร็ง และขึ้นเนื้อที่ผิดปกติชนิด CIN III ตามลำดับ และยังพบว่าใน E variant ที่มีการเกิด E6 L83V ร่วมกับการมี variation ที่ตำแหน่งอื่นๆ จะเป็นตัวบ่งบอกการดำเนินโรคที่รุนแรงขึ้นโดยไม่เพียงแต่จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงจากเซลล์ผิดปกติชนิด CIN I ไปเป็น CIN III แต่ยังทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงจาก CIN III ไปเป็นเซลล์มะเร็งขึ้น (Zehbe et al., 1998) นอกจากนี้ยังพบว่า nucleotide variation ที่เกิดขึ้นใน gene E6 ทำให้เกิด กรดอะมิโนที่เปลี่ยนแปลงไปในส่วน of โปรตีนที่ทำหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับ transforming activity มีผลทำให้ degrade p53 ได้เร็วขึ้น (Crook et al., 1991) และมีความสำคัญต่อ host immune recognition ทำให้หลบหลีกจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายได้ (Kast et al., 1994) Chakrabarti O และคณะ (Chakrabarti et al., 2004) ได้ศึกษาถึงกระบวนการก่อโรคที่มีความสัมพันธ์กับ HPV16 E6 L83V ต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกที่รุนแรงกว่า prototype พบว่า variant ชนิดนี้จะทำให้เกิดการสูญเสียการควบคุมการแสดงออกของ Notch1 ซึ่งเป็น transmembrane receptor ถ้า Notch1 ถูกกระตุ้นเชื่อว่า จะทำให้เกิด anti apoptosis signal ขึ้นและมีผลขัดขวาง p53 induce cell death มีผลทำให้เซลล์ที่ติดเชื้อมีการเปลี่ยนแปลงผิดปกติเพิ่มจำนวนได้มากขึ้นกลายเป็นเซลล์มะเร็งได้เร็วขึ้น

การแสดงออกของโปรตีน E6 ในเซลล์ติดเชื้อจะเป็นการนำเสนอแอนติเจนต่อ cytotoxic T lymphocytes (CTLs) หลังจากมีการจับกับ human leukocyte antigen (HLA) class I นอกจากนี้ โดยเฉพาะ HPV16 variant พบว่ามีความสัมพันธ์กับ HLA B-7 allele ซึ่งทำให้เป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงในการพัฒนาไปเป็นมะเร็งปากมดลูก (Ellis et al., 1995). จากข้อมูลดังกล่าวนี้จึงได้มีสมมุติฐานว่า HPV16 variant ที่จำเพาะจะมีโอกาสที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับ prototype ในการหลบหลีกจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายและสามารถ