

Рэймонд Х. Кауфман и Эрвин Адам

Raymond H. Kaufman and Ervin Adam

**Медицинский колледж при университете Вашингтона, отделение акушерства и гинекологии, Сент-Луис, штат Миссури
Медицинский колледж Бэйлора, Хьюстон, штат Техас
Гарвардский институт здравоохранения, Бостон, штат Массачусетс**

Неоплазии шейки матки

Папилломавирусы широко распространены среди высших форм позвоночных животных, но являются строго видоспецифичными, и до сих пор не зарегистрированы случаи их передачи от неprimатов к людям. Как правило, папилломовирусы вызывают локальные инфекции эпителия, за исключением фибропапилломовирусов, свойственных животным [например, бычий папилломовирус (БПВ), папилломовирус крупного рогатого скота], такие вирусы могут быть обнаружены в коже.

Распространение вируса в отдалённые от места внедрения участки кожного покрова не происходит. Папилломовирус имеет сферическую форму в диаметре до 55 нм, относится к семейству Papillomaviridae, не имеет внешней оболочки. Капсид с кубическим типом симметрии, образует геометрическую фигуру – икосаэдр, построен из 72 капсомеров и содержит геном вируса. Капсомеры состоят из двух структурных белков: позднего белка L1 с молекулярной массой 57-кДа, составляющего 80% всей вирусной частицы, считающегося группоспецифическим антигеном, и минорного капсидного белка L2 с молекулярной массой от 43- до 53-кДа. Вирусоподобные частицы (ВЧ) могут создаваться посредством экспрессии только белка L1 или сочетания L1 с L2 при помощи систем экспрессии белков млекопитающих и немлекопитающих. Они представляют собой пустые капсиды, сильно напоминающие аутентичные вирионы с точки зрения морфологии и иммунологии.

Из-за отсутствия внешней оболочки папилломовирусы довольно стабильны и остаются заразными в условиях окружающей среды неделями и даже месяцами. Также они устойчивы к органическим растворителям, а теплотерапия с температурой до 56°C вызывает лишь незначительную потерю инфицирующей способности.

Репликационный цикл в инфицированном эпителии

Первичная инфекция ВПЧ, вероятно, проявляется с базальном слое многослойного эпителия (Рис. 19.2).

После проникновения в клетку геномы ВПЧ закрепляются в ядре как внехромосомные элементы. После деления клетки одна из дочерних клеток

покидает базальный слой и активизирует программу дифференцирования. Результатом становится амплификация вирусной ДНК, экспрессия капсидных белков и, наконец, образование вирусного потомства. Другая дочерняя клетка остается в базальном слое и служит резервуаром вирусной ДНК и может способствовать устойчивости вируса. В нормальном эпителии клетки выходят из клеточного цикла в самом начале их дифференцирования.

Во многих слоях эпителия ядра больше не активны, в надбазальных слоях ослаблены. Поскольку ВПЧ используют клеточные ферменты для репликации своего генома, одним из основных последствий инфекции ВПЧ является блокирование выхода из клеточного цикла. Клетки, инфицированные ВПЧ, в дифференцированных надбазальных клетках проходят неполную S-фазу для репликации геномов ВПЧ более высокого уровня. (Лайминс, 1996). В случае с типами ВПЧ высокого онкогенного риска блокирование выхода из клеточного цикла и индукция S-фазы в дифференцированных надбазальных клетках опосредуется белками E6 и E7. ВПЧ сохраняют свои геномы в 10-100 вирусных копиях в инфицированной клетке в течение длительного периода времени *in vitro*, и предполагается, что это отражает репликацию ДНК вируса в базальных клетках *in vivo*. В данных клетках репликация ДНК вируса не ограничивается механизмами, контролирующими клеточную репликацию ДНК, но ограничивается механизмами контроля количества копий. Белок ВПЧ E8/E2C представляет собой основной ингибитор вирусной репликации ДНК в базальных клетках. Вследствие его функций репрессора транскрипции и репликации E8/E2C может способствовать образованию латентных инфекций.

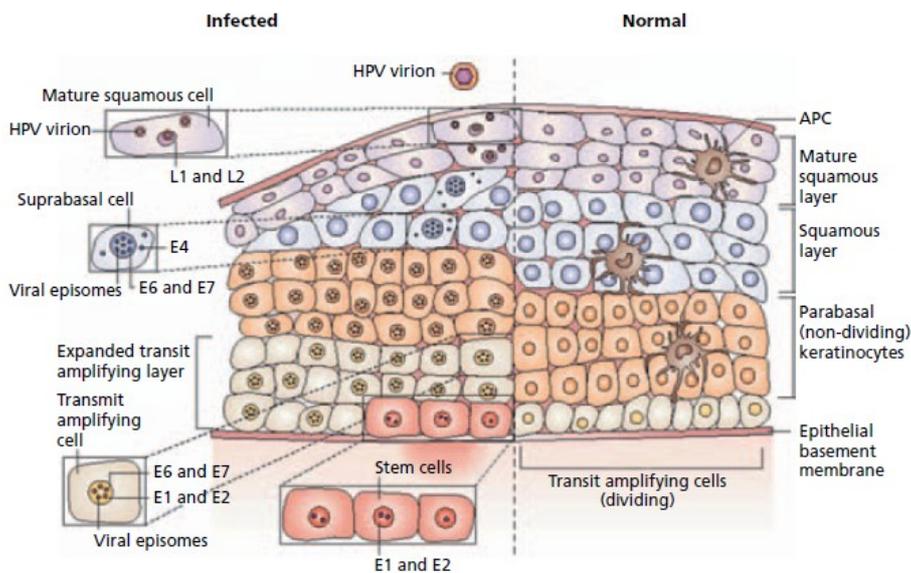


Рис. 19.2 Участки плоского эпителия, в которых протекают основные стадии жизненного цикла папилломавируса: структура эпителиальных клеток многослойного плоского эпителия шейки матки и экспрессия белков папилломавируса после инфицирования. Дочерние клетки эпителиальных исходных клеток делятся вдоль основания мембраны и развиваются в вертикальном направлении сквозь эпителий без дальнейшего деления (правая часть). После попадания ВПЧ в исходные клетки базального слоя эпителия происходит экспрессия вирусных неструктурированных белков. Делящаяся популяция клеток под контролем данных белков распространяется в вертикальном направлении, а дифференциация эпителиальных клеток задерживается и становится неполной. Белки вируса экспрессируются последовательно с указанной на рисунке дифференциацией; зрелые вирионы образуются только в самых верхних слоях эпителия. Интраэпителиальные антиген-презентирующие клетки (АПС) в инфицированном ВПЧ эпителии элиминируются.

Нарушение контроля репликации ВПЧ с высоким онкогенным риском может повлечь за собой прогрессию поражений, вызванных ВПЧ с высоким онкогенным риском, *in vivo*. Это объясняется тем, что вирусная ДНК является внехромосомной при предшествующих поражениях, но обнаружена интегрированной в хромосомы-носители в большинстве случаев инвазивного рака.

Вследствие того, что общий (общие) участок (участки) интеграции идентифицированы не были, интегрирование не всегда нацелено на протоонкогены или гены супрессоры опухолей клетки-носителя. С другой стороны было обнаружено, что происходит деление и перестроение интегрированного ДНК вируса. Предложена модель, предполагающая, что деактивация гена E2 высвобождает экспрессию онкогена E6/E7 из-под негативного контроля. Однако, пока никаких свидетельств того, что повышенный уровень экспрессии онкогена E6/E7 действительно необходим для прогрессирования поражений, вызванных ВПЧ, представлено не было.

Интеграция ДНК вируса может быть всего лишь последствием окружающих условий, не способствующих репликации ДНК ВПЧ. Наблюдениями подтверждено, что в образованных ВПЧ-положительных или ВПЧ-отрицательных опухолевых клеточных линиях продолжительная внехромосомная репликация ДНК ВПЧ с высоким онкогенным риском не осуществляется, но осуществляется почти исключительно в нормальных кератиноцитах человека.

Цервикальная неоплазия (шейки матки): транзиторная и хроническая инфекции

Около 20 видов ВПЧ способны инфицировать генитальный тракт, и ряд из них представляют собой этиологические агенты рака шейки матки. Около 99,7% злокачественных образований являются результатом наличия ВПЧ, и

по крайней мере 13 типов (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66) отнесены к классу I онкогенных для человека. В отличие от этого, ВПЧ 6 и 11 относятся к классу вероятно онкогенных, поскольку они имеют отношения к раку гортани, в то время как ВПЧ 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 и 81 относятся к типам с низким онкогенным риском, так как инфекции генитального тракта, вызванные ими, не связаны с развитием аногенитальных злокачественных новообразований. Самым распространённым типом ВПЧ является тип ВПЧ 16; он обнаруживается в 56-64% случаев и также в 25-29% контрольных испытуемых. Тип ВПЧ 18 обнаруживается в 3,7-20% случаев, зарегистрированных в Европе, но чаще встречается (регистрируется) на территории Азии и Африки.

Транзиторные генитальные инфекции ВПЧ довольно часто встречаются у молодых женщин, ведущих активную половую жизнь (распространённость 11-20%). Некоторые инфекции бессимптомны и проходят, а большинство развивающихся поражений сами ограничивают свою пролиферацию (плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени) (ПИПНС) и устраняются самопроизвольно. Тем не менее, у меньшинства женщин развиваются хронические инфекции с очаговыми высокими уровнями ДНК ВПЧ высокой степени онкогенного риска. Некоторые из них прогрессируют до плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени (ПИПВС), а некоторые ПИПВС прогрессируют до инвазивных карцином.

ПИПНС как правило отражает клинически выраженную транзиторную продуктивную ВПЧ инфекцию. Несмотря на то, что на коже отмечаются незначительные гистологические изменения, происходит терминальное дифференцирование кератиноцитов, что является необходимым для производства потомства. Таким образом, основной вопрос заключается в поиске событий, которые бы препятствовали завершению естественного жизненного цикла вируса. Уже довольно долгое время известно, что ВПЧ может вызывать латентные инфекции. Данные, полученные в ходе наблюдения за иммуносупрессивными пациентами и детьми с папилломатозом гортани говорят о том, что настоящие латентные ВПЧ инфекции, по крайней мере некоторых типов вирусов, существуют. Несколько исследований, проведённых ранее, показали присутствие ДНК ВПЧ при отсутствии морфологических изменений, характерных для ВПЧ инфекций, но эти данные не могли служить убедительным свидетельством латентного состояния. В том случае, если латентность ВПЧ определяется лишь как присутствие ДНК вируса в отсутствие зависимого от дифференциации производства вирионов, то это было бы равнозначно устойчивости. Однако не все латентные инфекции являются устойчивыми, но некоторые устойчивые инфекции не являются по-настоящему латентными в том смысле, что могут развиваться такие клинические симптомы, как

предраковые поражения (см. Таблицу 19.1). Пример настоящего латентного состояния можно обнаружить при лечении папилломатоза гортани.

Несмотря на удаление лазером инфицированных тканей и подтверждение того, что ВПЧ 11 не присутствует в смежных тканях, папиллома стабильно и быстро рецидивирует. Каким же образом мог ВПЧ сохраниться в латентном состоянии *in vivo*? Для подобного латентного состояния необходимо присутствие инфицированных клеток, которые не смогли дифференцироваться. Например, инфицированная исходная клетка могла остаться “дремлющей” и таким образом стать abortивной латентной инфекцией. Тот факт, что инфицированная клетка не смогла войти в клеточный цикл, мог зависеть от действий или уровней таких вирусных белков, как Е6 и Е7 или мог стать следствием отсутствия внешнего сигнала, предоставляющего возможность клеткам войти в клеточный цикл.

В том случае, если такая клетка начинает делиться вследствие процессов заживления раны или в течение метапластических событий, геном вируса раздается дочерним клеткам и онкогены вируса могут препятствовать терминальной дифференциации последующих клеток, что приводит к повреждениям, включающим нескольких слоёв делящихся клеток, называемых HSILs (Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени).

Тип инфекции	Состояние инфекции	Симптомы	Риск прогрессирования
Транзиторная	Латентная	Нет повреждения	?
	Продуктивная	Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени	Низкий
	Абортивная	Быстроразвивающиеся плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени у женщин	Средний
Персистирующая	Латентная	Нет повреждения	?
	Продуктивная	Персистирующие плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени > 2 лет	Низкий
	Абортивная	Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени	Высокий

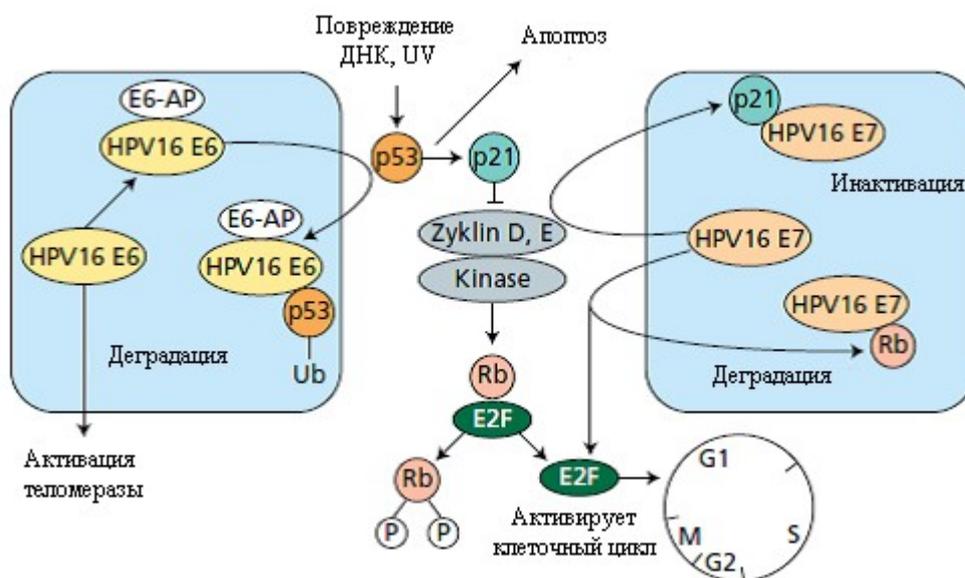


Рис. 19.3 Схематическое изображение действий онкобелков E6 and E7 ВПЧ 16 с высоким онкогенным риском.

Трансформирование клеток при помощи белков E6 и E7

Важная роль продолжительной экспрессии онкогенов E6/E7 для иммортализованного фенотипа была продемонстрирована в экспериментах с клеточными линиями, содержащими ВПЧ, в которых экспрессия E6/E7 ингибировалась индуцируемыми адаптивными конструкциями, в результате чего их рост ингибировался и наблюдалась потеря их способности индуцировать опухоли у животных. Недавние исследования, заключающиеся в сверхэкспрессии E2 или сайленсинг генов (подавление экспрессии гена) E6 и/или E7 опосредованный малыми интерферирующими РНК (siRNA) подтвердили полученные данные. Несмотря на то, что белки E7 ВПЧ 16 сами способны иммортализовать первичные кератиноциты крайней плотности, эффективность иммортализации может значительно повыситься посредством коэкспрессии белка E6 ВПЧ 16. Способность белков E6 и E7 трансформировать клетки строго соотносится с их способностью связывать белки, контролируемые клеточный цикл, например, представителей семейства ретинобластомы (pRb, p107, p130) и p53, которые проявляют функции супрессии опухолей.

Основная функция pRb белков в неинфицированных ВПЧ клетках заключается в контроле за входом в S-фазу клеточного цикла посредством секвестирования транскрипционных факторов семейства белка E2F, которые активируют специфичные для S-фазы гены с участками связывания E2F в их промотерах и энхансерах (Рис. 19.3). После митогенетической стимуляции клеток белок pRb фосфорилируется циклинзависимыми киназами, что приводит к высвобождению (выделению) из pRb белка транскрипционных

факторов E2F, которые впоследствии провоцируют транскрипцию генов с участками связывания E2F, что приводит к репликации клеток.

В инфицированных ВПЧ клетках белок E7 ВПЧ связывается с pRb и приводит к выделению E2F, содействуя неконтролируемому росту клеток. В качестве защитного механизма инфицированной ВПЧ клетки применяется активизация белка p53 посредством посттрансляционной стабилизации. Это необходимо для продления времени полужизни с 20 минут до 3 часов с соответствующим усилением своего биологического воздействия.

Одной из функций белка p53 является инициирование запрограммированной гибели клеток (апоптоза) и активация белка p21, который ингибирует циклинзависимые киназы, ответственные за фосфорилирование pRb. Однако, в целях преодоления этого белки E6 ВПЧ с высоким онкогенным риском приобрели способность связывать белок p53 и вызывать его убиквитинзависимое разрушение.

Инактивация Rb белками E7 ВПЧ с высоким онкогенным риском индуцирует E2F-зависимый вход в S-фазу клеточного цикла.

Однако, она также индуцирует E2F-зависимый p53-стимулированный апоптоз, как наблюдалось во время экспериментов, при которых экспрессировался E7 в отсутствие E6. Свободные белки E2F вызывают повышение p19 ARF белка, который инактивирует mdm-2 (онкоген, который был амплифицирован на хромосоме типа «double minute» (двойной микрохромосоме)), который является природным ингибитором p53. Для того, чтобы ВПЧ смог преодолеть блокировку и апоптоз индуцированной E7 фазы G1, белок E6 заменяет функцию mdm-2 и блокирует опосредованные p53 пути. В инфицированных ВПЧ клетках существует полный свич (этап переключения) с опосредованной hdm-2 деградацией p53 на опосредованную E6-AP деградацию. В то время, как hdm-2 представляется ответственным за поддержание в неинфицированных клетках низких уровней p53, данная функция hdm-2 полностью упразднена в инфицированных ВПЧ клетках, экспрессирующих E6. Примечательно, что E6-AP - клеточный белок, у которого не обнаружено p53 регуляторной функции в неинфицированных клетках, становится основным деградационным фактором для p53 в инфицированных клетках.

Кроме того, эксперимент показал, что белки E6 некоторых типов ВПЧ связываются с компонентом комплекса репарации одноцепочечного разрыва ДНК и таким образом ингибирует его эффективность. Вследствие этого хронически инфицированная клетка начинает непрерывно делиться и не только больше неспособна реагировать на повреждение ДНК путём блокировки или апоптоза G1, но и ей препятствуют при репарации ДНК, что, очевидно, способствует её превращению в злокачественное новообразование.

Факторы риска, связанные с вирусом и носителем

Галлотипы антигенов лейкоцитов человека

Факторы, устанавливающие, что выведена ли ВПЧ инфекция или выжила, и те, что увеличивают риск развития рака шейки матки, определены в недостаточной степени, но клеточный иммунитет играет основную роль. Уже давно подтверждены данные об обнаружении изменённых аллелей HLA (антигены лейкоцитов человека) I класса при раке шейки матки, а наличие специфичных аллелей HLA II класса очевидно указывает на риск возникновения рака шейки матки. Описаны негативные ассоциации для A2 HLA I класса, B44 и HLA-B7. Наиболее вероятным основополагающим механизмом является аллели-специфическое снижение количества данных антигенов в процессе развития рака шейки матки. Снижение количества HLA-B7 в раковых клетках шейки матки связано с худшим уровнем выживания в сравнении с нормальной экспрессией данного антигена. Более того, наличие вариантов ВПЧ 16 с мутациями E6, воздействующих на мотивы связывания HLA-A2 и -B7, предполагает недостаточное количество CD8-рестриктированных антигенных детерминант, что может дать возможность вирусу избежать иммунного ответа.

Огромное количество исследований человеческого организма нацелены на поиск связи между HLA II класса и SILs или раком шейки матки; в итоге было обнаружено несколько галлотипов HLA II класса, связанных с заболеванием, например, DQw3, как правило, повышает, а DR13 (DRB1*1301), как правило, снижает риск заболевания раком шейки матки. Обнаружено, что некоторые связи типоспецифические, например, DR15 повышает риск развития рака с ВПЧ 16, а DR7 может выступать в роли протектора, либо повышать риск.

Полиморфизм клеточных генов

В дополнение к функциональной оценке вариаций иммунного ответа на ВПЧ инфекции, природные полиморфизмы или генетические различия в важных клеточных генах людей, видимо, формируют различные? являются причиной формирования различных факторов риска. Например, дикий тип белка p53 ингибирует обычный полиморфизм в аминокислоте 72, результатом чего является остаток пролина (p53Pro) или остаток аргинина (p53Arg) в этой позиции. Данный полиморфизм кодона 72 гена p53 недавно был признан причиной повышения риска развития рака шейки матки, также было обнаружено, что у людей с Arg/Arg генотипом в кодоне 72 гена p53 риск заболевания раком шейки матки повышен в семь раз. Тем не менее, результаты огромного количества текущих исследований ставят под вопрос существенную роль данного полиморфизма в предрасположенности к

развитию рака, связанного с ВПЧ. В то время как результаты нескольких исследований подтвердили существенную роль этого полиморфизма, большинство исследований опровергли эти данные.

Возможной причиной противоречивости данных могли стать значительные различия в частоте гомозиготности Arg72 в разных исследованных группах, в результате чего возникли трудности в определении подходящих контрольных групп. Другим подводным камнем стал источник ДНК, используемый для оценки полиморфизма гена p53, который сильно различается в индивидуальных отчётах, где применялись лимфоциты периферической крови, клетки эпителия шейки матки или биопсии опухолей. Использование последнего источника приводит к ошибочным результатам, поскольку потеря одной аллели в локусе p53 - довольно частое явление в опухолевых клетках, но не в обычных клетках того же самого пациента. Примечательно, что совсем недавнее исследование пациентов с врождённым заболеванием анемией Фанкони, являющимся болезнью с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующимся врождёнными пороками развития, недостаточностью костного мозга и развитием плоскоклеточных карцином, подтверждает роль полиморфизма кодона 72 гена p53 как фактора развития плоскоклеточной карциномы, связанной с ВПЧ.

Исследования показали, что у пациентов с анемией Фанкони с гомозиготностью p53Arg кодона 72 риск развития раков, связанных с ВПЧ, повышается в 5.6 раз по сравнению с пациентами с анемией Фанкони, у которых отсутствует гомозиготность Arg72. В данном исследовании присутствовали случаи вульварного рака, но, к сожалению, ни одного случая рака шейки матки. Вероятным решением по вопросу до сих пор не определённой роли p53 полиморфизма могли бы дать результаты более поздних анализов, изучая которые можно наблюдать тенденцию, заключающуюся в увеличении частоты гомозиготных состояний p53 по аргинину среди пациентов с раком шейки матки с ВПЧ типа 16 со специфичной мутацией гена E6 (транзиция Т на G в паре нуклеотидов (оснований) 350), что приводит к изменению аминокислоты в позиции 83 с люцина на валин).

Также значительное доминирование вариантов ВПЧ 16 350G/T было очевидным в p53 Arg/Arg у голландских женщин с раком шейки матки, что указывает на повышенное онкогенное воздействие вариантов ВПЧ 16 350T в случае со специфичными генотипами p53. В любом случае, необходимо собрать больше данных для получения окончательных результатов исследования специфичных генетических полиморфизмов, связанных с раком шейки матки.

Потеря гетерозиготности

Существует огромное количество литературы, посвящённой вопросу хромосомных аномалий при раке шейки матки. Несмотря на то, что хромосомные абберации определены достаточно полно, например, потеря гетерозиготности (ПГ) в хромосоме 3p, 6, 11, 13, 16, 17 и 19, и хромосомные приобретения в 3q, идентификация целевых генов (онкогены, гены-супрессоры опухоли), подвергшихся воздействию в этих областях, является следующей главной целью.

Вирусные варианты

Несмотря на то что на данный момент установлено более 100 типов ВПЧ, исследование вариантов вирусных генов в основном касаются Е6 гена ВПЧ типа 16 (ВПЧ 16). Обнаружилось, что варианты ВПЧ 16 с изменениями нуклеотидов в гене Е6, названные прототипонеподобными (non-prototype-like) вариантами, больше связаны с высокозлокачественной интраэпителиальной неоплазией шейки матки и раком шейки матки, чем геномы дикого типа, хотя данное явление может оказаться зависимой от выборки.

На основании региональных различий варианты ВПЧ названы Европейскими (Е), Азиато-Американскими (АА), Африканскими (Аф1 и Аф2 (Af1 и Af2)) и Северо-Американскими (СА (North-American (NA))). Примечательно, что значительное доминирование вариантов ВПЧ 16 350G/T зарегистрировано при раке шейки матки женщин с полиморфизмом p53 Arg/Arg; это свидетельствует о вероятном дифференциальном онкогенном воздействии вариантов ВПЧ 16 350G/T, подвергшийся влиянию генотипа p53. Также был охарактеризован ещё один вариант Е6 – 131G, присутствовавший у 9,6% пациентов с карциномой шейки матки, у 78% из которых обнаружена аллель HLAB7, уже определённая как вероятный фактор риска. В большинство проведённых исследований не были включены вариации, которые могут возникнуть в области Е6/Е7 или иных областях генома ВПЧ. Таким образом, установленный в настоящий момент уровень риска, связанный с вирусными вариантами в целом, может оказаться недооценённым. Более того, на уровень риска могут оказать влияние и другие геномные изменения, поэтому для расшифровки лежащего в основе механизма необходимо продолжать исследования.

Концентрация вируса в крови

Несколько одномоментных (кросс-секционных) эпидемиологических исследований с использованием полуколичественной техники измерения показали связь между повышающейся концентрацией ВПЧ с высоким

онкогенным риском в крови и риском развития рака шейки матки. Однако, количество копий вируса напрямую зависит от общего количества исходных клеток, а поправки на концентрацию клеток является непроверяемым требованием, которое часто не выполняется, как в случае с HС2. При использовании метода типоспецифической количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени была обнаружена особая связь высокой концентрации вируса ВПЧ 16 в крови, неизменно связанная с повышенным риском прогрессии. Обнаружилось, что высокое количество копий (10^7 копий/пг) клеточной ДНК у пациентов с нормальной цитологией увеличивалось вместе с серьёзностью поражений на 100 у пациентов с интраэпителиальной неоплазией шейки матки 2/3 (CIN2/3). Примечательно, что подобная связь не была обнаружена в случае с другими генотипами ВПЧ. На данный момент в распоряжении находится недостаточное количество данных, полученных за длительный период времени наблюдения; необходимо продолжать сбор данных.

Недавно было обнаружено, что концентрация ВПЧ 16 в крови у женщин с нормальными или аномальными мазками является индикатором инцидентной интраэпителиальной неоплазией шейки матки 2/3 (CIN2/3). К сожалению, в настоящий момент имеется мало данных о связи концентрации в крови других типов вируса, кроме ВПЧ 16 и неоплазии шейки матки.

Интеграция ДНК вируса

ДНК ВПЧ хранится при лёгких формах инфекций (benign infections) в эписоме, в то время как интегрированные геномы ВПЧ часто обнаруживаются при интраэпителиальной неоплазии шейки матки 3 (CIN3), раке шейки матки и производных клеточных линиях; была выдвинута идея, что данное событие интеграции способствует росту инфицированных клеток, активируя экспрессию вирусных онкогенов.

Настоящая модель предполагает, что деактивация гена E2, являющаяся следствием интеграции, высвобождаются экспрессии онкогена E6/E7 из-под E2-опосредованного негативного контроля. Однако, до сих пор не было представлено ни одного свидетельства того, что повышенный уровень экспрессии E6/E7 действительно необходим для прогрессии поражений, индуцированных ВПЧ.

Интеграция ДНК вируса может быть всего лишь последствием условий окружающей среды, не способствующих репликации ДНК ВПЧ. Наблюдениями подтверждено, что длительная внехромосомная репликация ДНК ВПЧ с высоким онкогенным риском в созданных ВПЧ-положительных или -отрицательных линиях опухолевых клеток не обеспечивается, но осуществляется практически только в нормальных кератиноцитах человека.

Более того, несколько исследований показали, что в 20-70% случаев рака шейки матки встречаются только эписомальные ДНК ВПЧ 16 и в 75-97% случаев интраэпителиальной неоплазии шейки матки 3 (CIN3).

Таким образом, неизвестно является ли интеграция ВПЧ лишь последствием потери способности эпителиальных клеток к нормальной дифференциации и **биологически не приводит к дальнейшему риску**, или событие интеграции действительно способствует прогрессии.

Эпигенетические события

Эпигенетическими событиями являются такие события, которые изменяют экспрессию генов (например, фенотип) без изменения последовательности ДНК и включают в себя повышение уровня метилирования и понижение уровня метилирования генов (например, прибавление или устранение метильной группы). Например, в недавнем исследовании наблюдался сайленсинг генов-супрессоров опухоли посредством повышения уровня метилирования промотора в клетках-носителях ВПЧ инфекции как частое эпигенетическое событие в организме человека. Вследствие потенциальной возможности вмешательства в активность вирусных онкогенов или клеточных генов-супрессоров опухоли, как, например, TSLC1 (Супрессор опухолей при раке лёгких), проявляющий экспрессию пониженной степени при раке шейки матки вследствие метилирования промотора, дальнейшие изучения эпигенетических событий в поражениях, вызванных ВПЧ инфекцией, являются оправданными.

Краткое содержание

Хроническая инфекция, вызванная одним из типов HPV, относящихся к I классу онкогенных для людей, ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59 и 66, является очевидным фактором риска для развития рака шейки матки. Как правило, инфекции вызванные вирусами папилломы человека (ВПЧ) имеют транзитный характер, вызывают производство вирусного потомства и встречаются только в дифференцированном эпителии. После проникновения в клетки базального слоя эпителия геномы ВПЧ становятся автономно реплицирующимися внехромосомными элементами, и проявляется низкий уровень экспрессии гена ВПЧ. После дифференцирования инфицированных клеток, продуктивная репликация и экспрессия капсидов генов индуцируется, приводя к синтезированию потомства вирионов. Любое событие, ингибирующее нормальное дифференцирование эпителия (эпителиальных клеток) или препятствующее нормальной последовательности вирусной репликации может привести к развитию хронических исходно латентных инфекций. Эти инфекции могут стать устойчиво активными как следствие нарушенного иммунного статуса

или иных до настоящего времени не известных факторов. В устойчиво активных инфицированных клетках присутствуют ДНК ВПЧ и даже вирусные белки, но не происходит никакого синтеза вирионов, зависящего от дифференциации. Развитие длительной хронической инфекции является решающим фактором прогрессирующего течения заболевания, а определение факторов, способствующих данному развитию, является важнейшей задачей. Полный отчёт был опубликован в 2005 году, вывод из которого гласил: «в настоящее время существует достаточно свидетельств того, что тестирование в целях выявления ВПЧ инфекции в качестве первоочередного метода скрининга, может снизить уровень заболеваемости раком шейки матки и смертности».

Gaytan et al. (2002) Гэйтан и другие (2002)

Embil et al.(1985) Эмбил и другие (1985)

Mostad et al.(2000) Мостад и другие (2000)

Neill et al (1985) Нейл и другие (1985)

Schon et al (1992) Шон и другие (1992)

Daхnerova et al. (2003) Дакснерова и другие (2003)