

# Vloga HPV pri nastanku raka materničnega vratu

Mario Poljak, Lea Hošnjak

---

Virusi iz družine *Papillomaviridae* ali papilomavirusi (PV) so zelo raznolika in široko razprostranjena skupina DNA-virusov, ki povzročajo različne benigne in maligne novotvorbe pri ljudeh in živalih. Skupino PV, ki povzročajo okužbe pri ljudeh, imenujemo človeški papilomavirusi (HPV) in jih razvrščamo v pet virusnih rodov, od katerih je klinično najpomembnejši *Alphapapillomavirus* (*Alpha-PV*).

Rak materničnega vratu je najhujša posledica okužbe s HPV, ki se razvije postopoma skozi zaporedje razmeroma dobro poznanih dogodkov in lahko nastane le pri ženskah, ki so dolgotrajno (perzistentno) okužene z enim ali več visokorizičnih genotipov HPV iz rodu *Alpha-PV*, najpogosteje s HPV 16 ali HPV 18.

## **Tristopenjski molekularni model karcinogeneze, posredovane z visokorizičnimi genotipi HPV**

Razvoj raka materničnega vratu je osnova za tristopenjski molekularni model karcinogeneze, posredovane z visokorizičnimi genotipi HPV, katerega temelj je interakcija virusnih beljakovin z močno kontroliranim spletom celičnih onkogenov in tumor zavirajočih beljakovin, predvsem p53 in pRB, ki uravnavajo rast in delitev celic. Medtem na prvi stopnji HPV okuži bazalne celice ploščatoceličnega epitela, na drugi stopnji po dolgotrajni okužbi z visokorizičnimi genotipi HPV pride do vključevanja (integracije) HPV DNA v genom gostiteljske

celice. Na tretji stopnji razvoja tumorja imajo poleg HPV (endogeni karcinogen) pomembno vlogo tudi dodatne karcinogene snovi, kot so cigaretni dim, UV-žarki, obsevanje, najrazličnejši kemični agensi, ki povzročijo nastanek številnih sprememb človeškega genoma, kar vodi v nesmrtnost okuženih celic in na koncu do njihove maligne preobrazbe.

Vsaj delno integrirano obliko genoma HPV v gostiteljev genom (vedno sta vključena vsaj zapisa za E6 in E7) najdemo pri večini malignih novotvorb in deležu cervikalne intraepitelijske neoplazije tretje stopnje (CIN III). Ker je genom HPV v gostiteljev genom vključen tudi pri manjšem deležu CIN I, domnevamo, da je virusna integracija najverjetneje zgodnji dogodek pri nastanku raka. Vgrajeno virusno DNA so doslej našli na različnih človeških kromosomih, najpogosteje v bližini tako imenovanih krhkih mest, medtem ko se krožni virusni genom pred vključitvijo skoraj vedno prekine na istem mestu, tj. na območju gena E2, ki nosi zapis za beljakovino E2, ki je odgovorna za zaviranje prepisovanja zgodnjih virusnih genov E6 in E7. Rezultat fizične prekinitve gena E2 je izguba biološke vloge istoimenske beljakovine ter posledično povečano in nekontrolirano izražanje oziroma kopičenje virusnih beljakovin E6 in E7, ki se vežeta na celični tumor zavirajoči beljakovini p53 in pRB in sodelujeta pri njuni razgradnji z od ubikvitina odvisnim sistemom proteaz oz. s celičnimi proteasomi, kar vodi v zmanjševanje fizioloških količin omenjenih celičnih beljakovin in prekinitvev njunega tumor-zaščitnega delovanja, ki predstavlja ključni dogodek v razvoju raka.

Z oviranjem normalnega delovanja pglavitnih protitumorskih zaščitnikov naših celic virusni beljakovini E6 in E7 visokorizičnih genotipov HPV omogočata neovirano škodljivo delovanje različnih karcinogenih dejavnikov (E6 in E7 delujeta kot endogena mutagena) in nenadzorovano proliferacijo celic s poškodovano DNA, kar lahko vodi do kopičenja različnih sekundarnih mutacij znotraj ene ali več celic in s tem do velike nagnjenosti k nesmrtnosti in maligni preobrazbi celic, okuženih s HPV.

Zgodnji genetski dogodki v procesu karcinogeneze, posredovane s HPV, ki so povezani z indukcijo nesmrtnosti, vključujejo delecije na kromosomih 3p, 6q, 10p, 11p, 11q, 13q in 18q, pridobitve na kromosomih 5, 7q, 8q, 9q in 20q ter strukturne spremembe na kromosomih 10, 18 in 20. Genetske spremembe na kromosomih 3p in 6q vodijo do: (i) delecije genov, ki nosijo zapise za tumor zavirajoče beljakovine, (ii) reaktivacije encima telomeraze in (iii) izmikanja virusa imunskemu odgovoru (denimo izguba genov za antigene pglavitnega histokompatibilnega kompleksa I).

Pozni genetski dogodki v procesu karcinogeneze, ki so povezani z indukcijo celične transformacije, vključujejo: (i) pridobitve na kromosomu 3q, zaradi katerih se poveča število genov za strukturno podenoto hTR-encima telomeraze, (ii) izgube na kromosomu 11, ki vodijo do delecije genov za nekatere tumorje zavirajoče beljakovine, in (iii) epigenetske spremembe oziroma hipermetilacijo promotorjev za tumor zavirajoče beljakovine, kot so TSLC1, CDH1, DAPK, FHIT, HIC-1, p16, RAR-beta, RASSF1A in TIMP-2.

Genetske spremembe gostiteljskih kromosomov vplivajo tudi na nepravilno oziroma povečano izražanje celičnih onkogenov, kot so EGF-receptor, c-myc, neu/c-erb-B2, MDM2 in ras, ki tako najverjetneje prispevajo svoj delež k nastanku malignih sprememb.

## Literatura

1. Cubie HA. Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology* 2013;445:21–34.
2. de Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology* 2013;445:2–10.
3. Kocjan BJ, Poljak M. Papilomavirusi. In: Poljak M, Petrovec M, eds. *Medicinska virologija*. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. p. 41–60.
4. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* 2012;Suppl 30:F55–F70.
5. Quint W, Jenkins D, Molijn A, et al. One virus, one lesion-individual components of CIN lesions contain a specific HPV type. *J Pathol* 2012;227:62–71.
6. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16086.
7. McBride AA, Warburton A. The role of integration in oncogenic progression of HPV-associated cancers. *PLoS Pathog* 2017;13:e1006211.
8. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature* 2017;543:378–384.
9. Wallace NA, Galloway DA. Novel Functions of the Human Papillomavirus E6 Oncoproteins. *Annu Rev Virol* 2015;2:403–423.
10. Roman A, Munger K. The papillomavirus E7 proteins. *Virology* 2013;445:138–168.