

НИИ онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова
Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

К.П. Хансон, чл.-кор. РАМН, проф.,
Е.Н. Имянитов, д-р мед. наук

Папилломавирусы человека (human papillomaviruses, HPV) составляют своеобразную группу ДНК-содержащих вирусов, характеризующихся тропизмом к эпителию и вызывающих субклинические формы инфекции, которая, однако, может приводить к такому серьезному последствию, как рак шейки матки (РШМ) [1, 12]. Поэтому неслучайно одним из важнейших достижений в изучении этиологии рака принято считать установление факта причинной связи между HPV-инфекцией и РШМ [12].

Папилломавирусы человека (human papillomaviruses, HPV) составляют своеобразную группу ДНК-содержащих вирусов, характеризующихся тропизмом к эпителию и вызывающих субклинические формы инфекции, которая, однако, может приводить к такому серьезному последствию, как рак шейки матки (РШМ) [1, 12]. Поэтому неслучайно одним из важнейших достижений в изучении этиологии рака принято считать установление факта причинной связи между HPV-инфекцией и РШМ [12]. Это открытие по своей значимости находится в одном ряду с обнаружением роли табакокурения при раке легкого, а также роли хронической вирусной инфекции при гепатитах В (HBV) и С (HCV) в этиологии первичного рака печени. Как и в отношении заболеваний, обусловленных HBV и HCV, предпринимаются серьезные усилия, направленные на поиск новых методов диагностики HPV и создание эффективных профилактических и лечебных вакцин против данной группы вирусов [14].

В настоящее время в мире ежегодно регистрируется до 500 000 новых случаев РШМ. Большинство из них приходится на развивающиеся страны, тем не менее, РШМ остается серьезной проблемой и для индустриально развитых стран. Так, например, в Англии выявляется 13,7 случаев РШМ на 100 000 женщин, причем 5 из них заканчиваются смертельным исходом. В США заболеваемость РШМ составляет 8,3 на 100 000, что составляет 14 000 новых случаев и 5 000 смертей в год [28].

Хотя вариации встречаемости РШМ могут быть частично объяснены географическими различиями и некоторыми другими факторами риска, главную роль в снижении заболеваемости в развитых странах играет внедрение скрининговых программ. Данный факт еще раз подчеркивает тесную связь РШМ с HPV-инфекцией. Сегодня имеющаяся совокупность эпидемиологических и экспериментальных данных позволяет однозначно утверждать, что РШМ относится к заболеваниям, обусловленным вирусной инфекцией, которая передается половым путем [12]. Заметим, что при РШМ в 90–100% случаев в опухолевом материале обнаруживается ДНК HPV, в то время как инфицированность в популяции здоровых женщин не превышает 5–20% [12]. Исследования последних лет показали, что 95% неоплазм шейки матки содержат разновидности HPV, принадлежащие к так называемым типам «высокого риска» (HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33 и HPV45) [26].

Не вызывает сомнений, что вывод об этиологической роли HPV при РШМ имеет не только важное теоретическое, но также и непосредственное практическое значение.

Во-первых, становится актуальным формирование групп риска, в которые, прежде всего, должны попадать постоянные носительницы HPV-инфекции, а разнообразные социально-экономические факторы, которым ранее придавали ведущую роль, должны рассматриваться как второстепенные.

Во-вторых, основные превентивные меры должны быть направлены на борьбу с HPV-инфекцией, и именно в этом контексте следует рассматривать внедрение в данную область современных технологий.

Следует подчеркнуть, что несмотря на высокую потенциальную опасность, HPV являются условными патогенами. Носительство HPV свидетельствует не о злокачественном процессе как таковом, а о многократно повышенном риске возникновения последнего. Факторы, модифицирующие патогенность HPV и, как следствие, провоцирующие опухолевый рост у инфицированных женщин, остаются неизвестными [15, 39]. Диагностика HPV-инфекции обладает высокой клинической значимостью, так как позволяет очертить группу онкологического риска, т.е. выявить среди здоровых женщин тех, кому в первую очередь необходимо проведение активных, комплексных мер, направленных на профилактику и раннюю диагностику РШМ.

Классификация HPV

К настоящему времени изолировано свыше 80 различных типов HPV. Характерной особенностью папилломавирусов является высокая молекулярная гетерогенность, которая прослеживается между изолятами различных этнических групп, в пределах популяции и даже у одного и того же индивидуума [23]. Принято считать, что HPV-изолят распознается как новый или независимый тип, если нуклеотидная последовательность генов E6, E7 и L1 имеет менее 90% гомологии с соответствующими генами любого известного типа HPV. Различия в пределах 2–10% соответствуют подтипу, а < 2% – варианту HPV-типа [10].

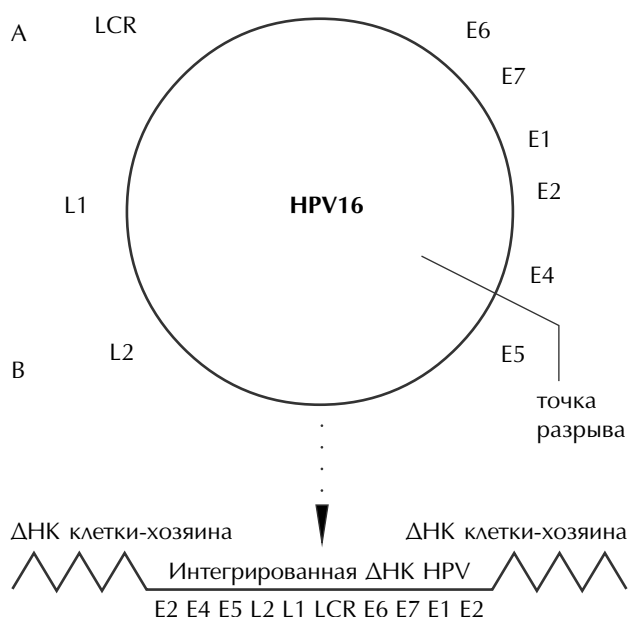
Все папилломавирусы человека разделяют на «кожные» и «слизистые» [16]. К первой относится большинство типов HPV (около 20), ассоциированных с *epidermodysplasia verruciformis* (например, HPV-5, -8), и еще около 15 типов, которые связаны с другими кожными патологиями, в частности бородавками (например, HPV-1, -2) [18]. Среди папилломавирусов, инфицирующих слизистые оболочки, широко известны типы, индуцирующие папилломатоз ротовой полости (например, HPV-7, -2), назофарингеальные неоплазии (например, HPV-13, -30). Однако наибольший научный и практический интерес представляет группа слизистых HPV, преимущественно инфицирующих аногенитальную область (свыше 30 типов). Аногенитальные HPV принято разделять на вирусы «низкого» и «высокого» онкогенного риска. HPV «низкого риска» (например, HPV-6, -11, -40, -42, -43, -44) обычно ассоциированы с доброкачественными экзофитными генитальными бородавками, тогда как HPV «высокого риска» (HPV-16, -18, -31, -33, -39, -

45, -52, -56, -58) обнаруживаются в 95–100% преинвазивных и инвазивных форм рака шейки матки (РШМ) [23, 26, 51, 55, 58].

Структурные и функциональные особенности генома HPV

Папилломавирусы относятся к ДНК-содержащим вирусам и входят в семейство Papovaviridae. Геном HPV представлен кольцевой двухцепочечной ДНК протяженностью 7200–8000 пар оснований и разделен на три функционально-активных региона: LCR (long control region), early (E) и late (L). Область LCR участвует в регуляции транскрипции вирусных генов. Регион E включает гены E1, E2, E4, E5, E6, E7, которые кодируют белки, отвечающие за процессы вирусной репликации. Гены L1 и L2 региона L кодируют структурные белки вирусного капсида [23, 49] (рисунк А). Показано, что в нормальной клетке геном HPV находится в эписомальной форме, тогда как интеграция HPV-ДНК в хромосомы клетки-хозяина приводит к опухолевой прогрессии клеток цервикального эпителия (рисунк В) [2, 58].

Ведущая роль в канцерогенном процессе принадлежит белкам E1, E2, E6 и E7 [2, 46]. По-видимому, процесс реализации туморогенного потенциала HPV состоит из нескольких последовательных генетических событий. Вероятно, в качестве иницирующего фактора выступают мутации в различных участках гена E1, который в норме отвечает за эписомальный статус HPV-ДНК. В результате повреждения E1 происходит интеграция генома HPV в хромосомы клетки-хозяина. Про-



Структура папилломавируса в свободной (А) и интегрированной форме.

цесс встраивания генома HPV может сопровождаться инактивацией ещё одного вирусного гена – E2. В результате потери функциональной активности гена E2 увеличивается экспрессия генов E6 и E7, которые непосредственно запускают процессы опухолевой трансформации. Онкогенные свойства продуктов E6 и E7 обусловлены их способностью образовывать комплексы с негативными регуляторами клеточного роста – белками p53 (для E6) и Rb (для E7). Существенно, что белки E6 и E7 разных типов HPV могут отличаться друг от друга по своим биохимическим свойствам и трансформирующему потенциалу.

Остановимся несколько более подробно на характеристике белков HPV и их роли в канцерогенном действии на клетки эпителия шейки матки [35].

Белок E6 HPV-16 состоит из 151 аминокислоты и инициирует ряд важных процессов, способствующих клеточной иммортализации. Поскольку E6 является одним из наиболее ранних генов, экспрессирующихся в ходе HPV-инфекции, он создает условия для более интенсивной продукции вирусных частиц в клетке. Эти изменения внутриклеточной среды включают подавление апоптоза вследствие деградации белка p53, ингибирование транскрипции ряда клеточных генов, а также удлинение продолжительности жизни клеток за счет активации теломеразы.

Белок E7 играет наиболее важную роль в трансформации клеток. E7 представляет собой ядерный белок, состоящий из 98 аминокислот и содержащий два казеинкиназных сайта фосфорилирования сериновых остатков (в 31 и 32 положениях). Молекула белка разделена на три домена, различающихся по степени родства к аденовирусному белку E1A. Описаны различные пути взаимодействия E7 с клеточными белками. Многие из этих белков относятся к факторам, регулирующим клеточное деление. E7 ускоряет переход G1–S и взаимодействует с белками семейства RB-супрессора (Rb, p107, p130), деацетилазами гистонов, транскрипционным фактором AP-1, циклин-зависимыми киназами и CDK-ингибиторами. Эти взаимодействия объясняют способность E7 стимулировать пролиферацию клеток, а также вызывать их иммортализацию.

Белок E5 HPV-16 невелик по размеру (84 аминокислоты) и представляет собой гидрофосфатную молекулу, локализованную в клеточной мембране. Белки E5, выделенные из клеток человека и животных, отличаются по своей трансформирующей активности. Вследствие гидрофобной природы E5 его очистка весьма затруднительна, и это его свойство ограничивает возможности создания эффективного антигена против данного белка.

Белки E1 и E2 играют существенную роль в репликации вирусных частиц. Именно эти белки определяют число копий вируса в клетке хозяина. Однако механизм транскрипционного контроля синтеза самих E1 и E2 остается невыясненным.

Итак, биологические свойства и молекулярная структура HPV-белков изучены достаточно полно, тем не менее конкретные пути реализации канцерогенного эффекта вируса требуют еще дальнейшего уточнения.

Известно, что как канцерогенные, так и неканцерогенные типы HPV стимулируют клеточную пролиферацию, причём этот эффект осуществляется по весьма сходным, но не идентичным механизмам. Кроме того, степень родства E7 к Rb и E6 в отношении p53 значительно выше у белков, выделенных из канцерогенных типов HPV. Углубленное изучение различий между двумя принципиально различными типами HPV может дать ключ к разгадке механизма канцерогенного действия вирусов данной группы, а также проблемы вирусного канцерогенеза в целом.

Патогенез и клинические проявления генитальной HPV-инфекции

Основной путь передачи генитальной HPV-инфекции – половые контакты [47]. Попадая в организм, HPV локализуется в базальном клеточном слое эпителия, который представляет собой популяцию делящихся клеток. По мере эпителиальной дифференциации геном папилломавирусов проходит все стадии продуктивной инфекции. Этот процесс завершается в зрелых кератиноцитах. Такая форма инфекции приводит к цитопатическим эффектам, проявляющимся в форме коилоцитоза, остроконечных кондилом и т.д. [7, 47, 54]. Как показывают многочисленные эпидемиологические исследования, в большинстве случаев наблюдается достаточно длительная персистенция HPV-ДНК в клетках базального слоя эпителия [23]. Дальнейшая динамика HPV-инфекции может заключаться либо в её регрессии, т.е. элиминации вирусного пула клеток, либо, наоборот, в прогрессии, сопровождающейся включением HPV-ДНК в клеточный геном и появлением характерных для злокачественной трансформации морфологических изменений эпителия.

В практической медицине принято различать клиническую, субклиническую и латентную формы генитальной HPV-инфекции [23, 48, 52, 54]. Клиническая форма HPV-инфекции характеризуется четко выраженной картиной поражения эпителия генитального тракта и легко диагностируется при простом визуальном осмотре. К типичным морфологическим проявлениям HPV-инфекции относят злокачественные новообразования, а