



**MODERN VIEWS ON THE PATHOGENESIS AND PRIMARY
PREVENTION OF CERVICAL CANCER**
**СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ ТА ПЕРВИННУ ПРОФІЛАКТИКУ РАКУ
ШИЙКИ МАТКИ**

Sokolov V. V./Соколов В.М.

d.m.s., prof. / д.м.н., проф.

Bondar O.V./Бондар О.В.

d.m.s., prof. / д.м.н., проф.

Rybin A.I./Рибін А.І.

d.m.s., prof. / д.м.н., проф.

Osyk V.V./Осик В.В.

Odessa National Medical University, Odessa, Tynysta 8, 65062

Одеський національний медичний університет, Одеса, Тінюста 8, 65062

Анотація: Рак шийки матки є четвертим найпоширенішим онкологічним захворюванням серед жінок. Інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ) є основною причиною розвитку раку шийки матки. Інфікування вірусом папіломи людини високого ризику (ВПЛ) та інтеграція геному ВПЛ у хромосому епітеліальних клітин шийки матки є ключовими ранніми подіями в неопластичному прогресуванні уражень шийки матки. Вірусні онкобілки, головним чином Е6 і Е7, відповідають за початкові зміни в епітеліальних клітинах. Вірусні білки інактивують два основні білки-супресори пухлин, p53 та ретинобластому (pRb). Інактивація цих білків хазяїна порушує як механізми репарації ДНК, так і апоптоз, що призводить до швидкої проліферації клітин. При цервікальній інтраепітеліальній неоплазії (CIN) та раку шийки матки (РШМ) високо експресуються численні гени, що відповідають за репарацію ДНК, проліферацію клітин, активність факторів росту, ангиогенез, а також гени мітогенезу. Ця геномна нестабільність заохочує ВПЛ-інфіковані клітини прогресувати до інвазивної карциноми. Ключові молекулярні події, що беруть участь у канцерогенезі шийки матки, будуть розглянуті в цьому огляді.

Ключові слова: рак шийки матки; цервікальна інтраепітеліальна неоплазія; вірус папіломи людини; канцерогенез; вірусний онкопротеїн; ген-супресор пухлини.

Вступ.

Рак шийки матки є четвертим за поширеністю раком серед жінок у всьому світі, лише в 2018 році було зареєстровано приблизно 570 000 випадків і 311 000 смертей. Було підраховано, що близько 85% смертей у світі від раку шийки матки припадає на країни з низьким і середнім рівнем доходу, де рівень смертності у 18 разів вищий, ніж у розвинених країнах. Показники смертності дуже високі в деяких країнах Африки, Латинської Америки та Азії. Кілька досліджень показали, що низький економічний статус, погана особиста та сексуальна гігієна, куріння, ранній вік сексуальної активності та наявність кількох сексуальних партнерів є одними з факторів ризику розвитку раку шийки матки. Вірус папіломи людини є основним етіологічним фактором у процесі канцерогенезу. Однак не всі інфекції вірусу папіломи людини (ВПЛ), якими страждають жінки, призводять до раку шийки матки. Патогенез ВПЛ-інфекції включає надмірну експресію вірусних онкобілків, які можуть пригнічувати різноманітні клітинні білки та впливати на біологічні процеси, включаючи клітинну проліферацію, клітинний цикл і апоптоз. Вірусні та клітинні зміни, які індукують канцерогенез шийки матки, дають глибоке розуміння природи захворювання, а також надихають на розробку специфічної молекулярно-цільової терапії.



Основний текст

Шийка матки – нижня частина матки; має циліндричну форму і з'єднується з піхвою через ендocerвікальний канал. Ендocerвікальний канал вистелений багатошаровим плоским епітелієм і стовпчастим епітелієм, які покривають ектоцервікс і ендocerвікс відповідно. Перехідна зона між цими клітинами називається плоскостовпчастим з'єднанням. Будь-яка передракова трансформація клітин відбувається здебільшого в плоскостовбурному з'єднанні та тісно пов'язана з переважно генотипом 16 і 18 ВПЛ високого ризику. Передракові зміни або дисплазія плоских клітин епітелію шийки матки спільно відомі як інтраепітеліальна неоплазія шийки матки (CIN). CIN може прогресувати до карциноми *in situ* та інвазивної карциноми, якщо її не лікувати на ранній стадії або якщо ВПЛ здатний дезактивувати клітинні функції господаря. Крім того, існують переконливі докази того, що певні вірусні білки ВПЛ відповідальні за диспластичні зміни в інфікованих клітинах, і вони також спричиняють трансформацію передракових у ракових уражень. Людина, у якої діагностовано легку дисплазію або CIN 1 (CIN низького ступеня), може одужати від інфекції за допомогою імунної системи господаря. Гістологічно, CIN класифікуються відповідно до тяжкості. У нормальній шийці матки епітеліальні клітини добре організовані. Однак при CIN і раку клітини, інфіковані ВПЛ, стають диспластичними. CIN 1, також відомий як CIN низького ступеня (LGCIN), позначає легку дисплазію, коли нижня третина епітелію виявляє дисплазію. Якщо уражені дві третини епітелію, це називається CIN 2 або помірною дисплазією. Важка дисплазія (CIN 3) класифікується, коли уражено більше двох третин повної товщини епітелію. Ураження CIN 2 і CIN 3 разом класифікуються як CIN високого ступеня (HGCIN).

Віруси папіломи людини (ВПЛ) — це невеликі дволанцюгові ДНК-віруси без оболонки, геноми яких містять 8 кб послідовностей ДНК. На сьогоднішній день виявлено понад 200 генотипів ВПЛ, які класифікуються на ВПЛ слизових оболонок і шкіри. ВПЛ високого ризику пов'язані з інфекцією слизової оболонки, а ВПЛ низького ризику пов'язані з ураженнями шкіри. Типи ВПЛ низького ризику, такі як ВПЛ 6, 11, 42, 43 і 44, пов'язані з доброякісними ураженнями, які часто утворюють бородавки, але рідко зустрічаються у злоякісних пухлинах. І навпаки, ВПЛ високого ризику, такі як ВПЛ 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 і 70, пов'язані з ураженням раку шийки матки з найбільшою кількістю поширеним ВПЛ високого ризику є ВПЛ 16, а потім ВПЛ 18. У випадку канцерогенезу 70% випадків раку шийки матки та 50% уражень CIN 3 розвиваються через стійку інфекцію ВПЛ 16 або ВПЛ 18 [17]. Геном ВПЛ кодує лише вісім білків, які перераховані в Таблиці 1, причому кожен з них відіграє важливу роль у життєвому циклі ВПЛ і трансформації клітин господаря в ракові клітини. Після вірусної інфільтрації базальних епітеліальних клітин вищезгадані вірусні частинки вивільняються, щоб полегшити інтеграцію вірусного геному в хазяїн шляхом пошкодження кількох клітинних шляхів у хазяйських клітинах. Таблиця 1 перелічує основні функції вірусних білків ВПЛ в ініціації інфекції та подальшому прогресуванні до раку.



Таблиця 1 Список білків вірусу папіломи людини (ВПЛ) та їх основні функції.

Вірусний білок	Функції білків
E1	Реплікація та транскрипція вірусної ДНК
E2	Реплікація вірусної ДНК, апоптоз, репресор транскрипції E6/E7
E4	Реплікація вірусної ДНК
E5	Імунне розпізнавання (головний комплекс гістосумісності)
E6	деградація p53, зміна регуляції клітинного циклу, стійкість до апоптозу
E7	деградація ретинобластоми (pRb), повторне входження в S-фазу клітинного циклу, надмірна експресія p16
L1	Головний вірусний капсидний білок
L2	Мінорний вірусний капсидний білок

Прогресування інфікованих ВПЛ епітеліальних клітин до інвазивного раку є тривалим процесом, пов'язаним із накопиченням змін ДНК у генах клітини-господаря. Ці зміни включають як епігенетичні, так і генетичні зміни в онкогенах і генах-супресорах пухлин. ВПЛ проникає в базальні клітини плоского клітини хазяїна через мікропошкодження. Вірус повинен бути здатний інтегруватися в клітину-хазяїна, щоб ініціювати інфекцію, де серія генетичних подій відбувається в базальних епітеліальних клітинах, що безпосередньо забезпечує реплікацію вірусу. Потім ці зміни створюють сприятливе середовище для прогресування пухлини. У цей момент вірус повинен уникати імунної системи господаря, щоб забезпечити його безперервну реплікацію в базальних епітеліальних клітинах. CIN 1 - це стадія, коли вірус стійко вражає клітини шийки матки. Перехід від передракового ураження до інвазивної карциноми займає щонайменше 10–12 років. Ураження CIN 1, які не регресують, можуть розвинути в CIN 2/3 протягом 2–3 років після інфікування.

Загалом, після інфікування клітина-хазяїн активує вроджену та адаптивну імунні системи, які контролюються головним комплексом гістосумісності (англ. major histocompatibility complex, МНС) класів I та II. Молекули МНС класу I представляють антиген цитотоксичним Т-клітинам з рецепторами CD8+, тоді як молекули МНС класу II представляють антигени хелперним Т-клітинам з рецепторами CD4+. Під час інфікування ВПЛ вірус проникає в епітелій, який є зовнішнім фізичним бар'єром проти інфекцій, і активує вроджену імунну систему хазяїна. Макрофаги, клітини Лангерганса та природні клітини-кілери намагаються пригнічувати ВПЛ шляхом експресії Toll-подібних рецепторів (TLR). TLR розпізнають вірусні компоненти та активують транскрипційний фактор-подібний ядерний фактор каппа В (NF-κB) і фактор відповіді на інтерферон-3 (IRF3) для виробництва цитокінів. У цьому сценарії TLR також опосередковано активують МНС класу I та класу II. Повідомляється, що



вірусний білок E5, який експресується ВПЛ високого ризику, може інгібувати МНС клас I. Крім того, вірусний онкопротеїн E6 здатний інгібувати TLR, який потім активує IRF3.

Toll-подібні рецептори (TLR) у клітинах-господарях відіграють фундаментальну роль у розпізнаванні патогенів та активації вродженого імунітету та індукують продукцію цитокінів, необхідних для розвитку ефективного імунітету. Було встановлено, що TLR 3, 4, 7, 8 і 9 відіграють важливу роль у противірусному імунітеті, запускаючи подальше виробництво інтерферонів (IFN) [27]. Під час ранньої стадії канцерогенезу шийки матки епітелій шийки матки, який диференціюється, запускає регуляцію рецепторів TLR, що, у свою чергу, викликає противірусні відповіді через IFN-регуляторний фактор (IRF). Дослідження показало, що експресія гена TLR-9 відрізняється між стадіями розвитку раку шийки матки. Повідомлялося, що ген TLR-9 показав нижчу експресію в CIN 1 порівняно з CIN 2/3 і продемонстрував найвищу експресію в групових зразках плоскоклітинної карциноми (SCC). Однак безперервна надлишкова експресія онкобілків E6 і E7 може знижувати регуляцію TLR-9, і відповідна реакція інтерферону порушується, що призводить до ухилення від імунної відповіді, що призводить до стійкої інфекції. Повідомляється, що онкопротеїн E7 HPV здатний зв'язуватися з гістондеацетилазою 1 (HDAC1) і запобігати ацетилюванню гістонів, таким чином дерегулюючи сигналізацію TLR9. В іншому дослідженні повідомлялося, що ВПЛ посилює рецептор епідермального фактора росту (EGFR), щоб спонукати експресію пов'язаного з інтерфероном регулятора розвитку 1 (IFRD1) до зниження виробництва цитокінів шляхом пригнічення NF-κB.

ВПЛ може уникнути вродженої імунної системи та інтегруватися в епітеліальні клітини. Потрапляючи в клітину, дендритні клітини поглинають антиген ВПЛ і проходять процес дозрівання. Потім фаголізосома посиляє антиген для зв'язування з поверхнею клітини молекул МНС класу I або II. Після зв'язування CD4+ і Т-клітини також зв'яжуться з Т-клітинним рецептором (TCR). Потім антигенпрезентуючі клітини (APC) активують CD4+ і Т-клітини, щоб продемонструвати цитотоксичний ефект. Активація APC активує прозапальні та противірусні цитокіни, такі як IFN-γ і фактор некрозу пухлини альфа (TNF-α). Це призводить до стимуляції макрофагів і сприяє запаленню або пухлинному імунітету. Однак активація APC також запускає виробництво Tregs (регуляторних Т-клітин). Tregs активують інтерлейкін (IL-10) і бета-трансформуючий фактор росту (TGF-β), що пригнічує функцію APC. Таким чином, при прогресуванні раку ВПЛ трансформація клітин з нормальних у передракові ураження та рак пов'язана з кількістю вироблених клітин Treg. Повідомляється, що у жінок із стійкою інфекцією ВПЛ 16 спостерігається значно вищі Tregs, ніж у жінок з ВПЛ-негативними. Крім того, в іншому дослідженні було показано, що молекули, що індукують Treg, такі як TGF-β1, збільшуються в ураженнях, що прогресують від CIN 1 до інвазивного раку шийки матки.

Дослідження Гіуса встановило, що на ранній стадії інфекції ВПЛ змінює гени рецептора 1 IL (IFNAR1), білка 1 епітеліальної мембрани (EMP1) і



антагоніста рецептора інтерлейкіну 1 (IL1RN) клітинної імунної системи, що свідчить про те, що на ранній стадії Інфекція ВПЛ, вірус змінює експресію цих генів таким чином, щоб уникнути імунної системи господаря та дозволяє прогресувати інфіковані клітини до ракових. Крім того, інший дослідник виявив, що рецептор інтерлейкіну 1 типу 2 (IL1R2) знижується під час прогресування раку шийки матки. Недавнє дослідження показало, що шлях Нірро-Яр відіграє певну роль у розвитку раку шийки матки. Головний ефектор сигнального шляху Нірро, Yes-асоційований білок (YAP1), взаємодіє з онкобілком Е6 HPV, щоб ініціювати та сприяти прогресуванню раку шийки матки. Онкопротеїн ВПЛ зв'язується з YAP1 і працює синергетично, запобігаючи деградації YAP1. Ампліфікація онкогену YAP1 була продемонстрована в плоскоклітинному раку шийки матки людини, тоді як його надмірна експресія в епітеліальних клітинах шийки матки викликала розвиток плоскоклітинного раку в моделі миші. Крім того, гіперактивований YAP1 підвищив сприйнятливність до інфікування ВПЛ шляхом посилення регуляції передбачуваних рецепторів ВПЛ, включаючи EGFR, субодиницю рецептора інтегрину альфа 6 (ITGRA6) і синдекан 1 (SDC1). Дослідження також продемонструвало, що посилення YAP1 знижує регуляцію TLR 2 і 4, які є ключовими компонентами вродженого імунітету. YAP1 негативно регулює вироблення інтерферону I типу шляхом пригнічення активності TANK-зв'язуючої кінази 1 (TBK1). TBK1 — це молекула, яка активується рецепторами розпізнавання образів (PRR) при вірусній інфекції, важливим білком, що бере участь у сигнальних шляхах, таких як клітинна проліферація, аутофагія та інсулінові сигнальні шляхи. Специфічні механізми, пов'язані з YAP1-індукованим раком шийки матки, все ще досліджуються, хоча YAP1 може бути потенційним прогностичним біомаркером раку шийки матки. Підводячи підсумок, рак шийки матки, асоційований з ВПЛ, розвивається при ухиленні від імунної системи хазяїна, що призводить до подальшої клітинної дисфункції хазяїна.

Канцерогенез – це процес, за якого нормальні клітини стають аномальними та перетворюються на ракові. Зараження ВПЛ високого ризику призводить до розвитку передракових уражень шийки матки. Онкогенез відбувається лише в результаті плідних геномних та епігеномних змін у цих клітинах. Для розвитку раку шийки матки однієї інфекції ВПЛ недостатньо. Під час інкубаційного періоду вірусу в тканині хазяїна діє кілька інших факторів.

Онкопротеїни ВПЛ, головним чином Е6 і Е7, відіграють важливу роль у зміні клітинної функції господаря. ВПЛ надмірно експресують онкобілки Е6 і Е7, щоб порушити нормальну функцію генів-супресорів пухлини в хазяїні. Після інтеграції вірусні білки починають пошкоджувати клітини господаря. Клітини-господарі розробили спеціальний механізм для відновлення пошкоджень, завданих їхнім ДНК, шляхом реакції на пошкодження ДНК. Лише після відновлення пошкодженої ДНК можна пом'якшити контрольні точки клітинного циклу та дозволити клітинам продовжувати ділитися. За певних обставин, якщо клітини не можуть відновити пошкодження ДНК, відбувається апоптоз. Однак при раку, пов'язаному з ВПЛ, вірусні білки Е6/Е7 порушують контроль контрольних точок клітинного циклу шляхом інгібування інгібіторів



циклінзалежної кінази (CDK) (p21, p27, p16) і деградації p53 і ретинобластоми (pRb). Деградація p53 апоптозом, індукованим онкобілком E6, дозволяє клітинам продовжувати реплікацію. ВПЛ використовує цей шлях реакції на пошкодження для власної реплікації та виробляє достатню кількість епісомального ВПЛ, необхідного для інтеграції ДНК ВПЛ у геном господаря. Таким чином, деградація pRb онкобілком E7 призведе до незапланованого переходу в S-фазу клітинного циклу, що зрештою сприяє проліферації клітин. Реплікація вірусу ВПЛ вимагає, щоб клітина увійшла в S-фазу клітинного циклу. Це досягається шляхом інактивації pRb і вивільнення транскрипційних факторів сімейства транскрипційних факторів (E2F), які забезпечують прогресування клітинного циклу з G₁. Сімейство E2F може опосередковувати як клітинну проліферацію, так і p53-залежний або незалежний апоптоз. Надмірна експресія E2F призводить як до інгібування активності залежної кінази цикліну D1, так і до індукції надекспресії продукту гена інгібітора циклін-залежної кінази 2A (p16) CDKN2A.

Основна причина, через яку ВПЛ руйнує ген хазяїна, полягає в тому, щоб він міг продовжувати реплікацію та виживати в тканині хазяїна, використовуючи механізм клітинного циклу хазяїна. Відомо, що розвиток раку шийки матки — це тривалий процес від нормального стану до CIN1, потім CIN 2/3 і, зрештою, до раку. Хоча ключовими регуляторами раку шийки матки є онкопротеїни ВПЛ, існують значні геномні зміни, залучені в трансформацію з передракового стану в раковий. При переході від CIN 1 до CIN 2/3 відбувається скупчення аномальних клітин до двох третин товщини епітелію. Це досягається шляхом проліферації клітин, критичного фактора розвитку пухлини.

За даними Gius та ін., на ранній стадії ВПЛ-інфекції значною мірою задіяні проліферативні геномні сигнатури. Дослідження виявило посилення регуляції генів CDKN2A, члена сімейства кінезинів (KIF23), білка Centromere E (CENPE) і субодиниці інтегрину альфа V (ITGAV), які беруть участь у регуляції клітинного циклу та сприянні проліферації клітин. Крім того, у дослідженні CIN 2/3 було виявлено, що гени, залучені до поділу клітин, реплікації ДНК, клітинного циклу та регуляції транскрипції, були високорегульованими, включаючи альфа-актиніни (BUB1B), мітотичний дефіцит 2 (MAD2L1), кіназа контрольної точки 1 (CHEK1), циклін B1 (CCNB1), циклін B2 (CCNB2), цикл поділу клітини 20 (CDC20), цикл поділу клітини 6 (CDC6), циклін A2 (CCNA2), фактор реплікації 3 (RFC3), гени фактора реплікації 4 (RFC4), кінази фокальної адгезії (FEN1) і ядерного антигену проліферуючих клітин (PCNA). Крім того, Liu et al. виявили, що гени клітинної проліферації були сильно активовані в CIN 2/3 порівняно з нормальною шийкою матки. Здорова клітина має ідеальний баланс між проліферацією та загибеллю клітин. Дисбаланс може призвести до захворювань, включаючи рак. Отже, ми постулюємо, що під час стадії CIN 2/3 клітини швидко проходять процес клітинної проліферації. Це найважливіший етап у переході від здорових клітин до ракових. Фактично, апоптотична активність знижується в передракових і ракових клітинах, таким чином сприяючи виживанню клітин і проліферації. Існує кілька генів, залучених до клітинної проліферації, як повідомляється в кількох дослідженнях. Однак більшість досліджень зосереджено на p16, також відомому як CDKN2A. Деякі



дослідження показали, що CDKN2A є потенційним біомаркером раку шийки матки. Коли клітини швидко проліферують і розмножуються на стадії CIN 2/3, їм може не вистачати поживних речовин через високу швидкість метаболізму під час поділу клітин. Дослідження показало, що ці клітини активують шлях неоангіогенезу, щоб забезпечити адекватне постачання поживних речовин під час розвитку ракових клітин. Ангіогенез відбувається на передраковій стадії як ознака розвитку раку.

Ангіогенез - це утворення нових кровоносних судин, які необхідні для росту пухлини та утворення метастазів. Фактор росту ендотелію судин (VEGF) є ключовим стимулятором ангіогенезу. Активація VEGF викликає проліферацію, диференціювання та міграцію ендотеліальних клітин. Крім того, VEGF також підвищує проникність судин і посилює вироблення протеаз, які беруть участь у зміні процесу позаклітинного матриксу. Томас та ін. також виявили, що гени рецептора епідермального фактора росту (ERBB) підвищуються на передраковій стадії. При розвитку раку посилене виробництво генів ERBB сприяє клітинній проліферації та пригнічує клітинний апоптоз. Таким чином, клітини порушують регуляцію кількох клітинних функцій.

Коли хвороба прогресує до інвазивної карциноми, виникає значна різниця в експресії генів, і кількість дерегульованих генів збільшується з прогресуючими передпухлинними станами. Неспроможність пригнічувати проліферацію клітин є вирішальним елементом у розвитку раку. Ці клітини підтримують свій гіперпроліферативний стан шляхом посилення регуляції генів, які контролюють кілька етапів реплікації ДНК. Ці гени включають білки підтримки мініхромосом (MCM); MCM2, MCM4, MCM5, MCM6 і MCM10, які є важливими білками для ініціації реплікації та дозволяють ДНК-полімеразі ініціювати реплікацію ДНК. Дослідження довели, що MCM сильно активізується при раку шийки матки і досліджується як біомаркер для скринінгу уражень шийки матки. Коли ці гени активуються, гени, що кодуєть ДНК-полімеразу; епсилон-каталітичні субодиниці полімерази POLE2 і POLE3 узгоджено посилюються, оскільки вони повинні працювати разом з MCM для ініціації мітотичного процесу. Ядерний антиген проліферуючих клітин (PCNA) є найбільш важливим у клітинній проліферації та бере участь у шляху репарації ДНК, залежному від генів радіаційної репарації (RAD6). Декілька досліджень з використанням імуногістохімії та мікрочіпів виявили, що експресія PCNA зростала в міру прогресування захворювання.

Крім того, для здійснення активності клітинної проліферації гени, що беруть участь у мітозі, також відіграють значну роль. Утворення мітотичного веретена є важливим і контролюється клітинним циклом, який з'являється під час фази G₁ до S і зникає після цитокінезу. Фактор нуклеації мікротрубочок (TRX2), також відомий як білок асоціації проліферації з обмеженою експресією (REPP86), є білком мікротрубочок, який пов'язаний з розвитком веретена. Підвищена експресія цього гена в пухлинах призводить до аномальної ампліфікації центросом, утворення анеуплоїдії та злоякісної трансформації клітин. Окрім сприяння проліферації, він також бере участь у клітинному циклі та регуляції апоптозу, диференціації пухлини, метастазуванні та рецидивах. При



раку шийки матки TPX2 сильно експресується в плоскоклітинній карциномі та збільшується зі ступенем пухлини. Ген вважається фактором ризику метастазування раку шийки матки, а також є потенційним біомаркером для діагностики раку шийки матки. На додаток до мітозу було виявлено, що гени, задіяні в контрольній точці мітотичного веретена Vub1, яка контролює збірку мітотичного веретена та забезпечує точну сегрегацію сестринських хроматид, сильно експресуються.

Активація клітинного циклу є фактором, пов'язаним з ВПЛ-асоційованим раком шийки матки. Повідомлялося, що білки цикліну CCNA2 і CCNB1 і пов'язані з ними кінази CHEK1 і CDK1 значно посилювали регуляцію в тканині раку шийки матки; ці білки сприяють переходу клітинного циклу від фази G₁ до фази S і від фази G₂ до фази M. Було також виявлено, що PCNA посилюється в тканинах раку шийки матки. CDC20 посилюється як у CIN 2/3, так і в SCC шийки матки. Фактор реплікації C (RFC) важливий для реплікації ДНК і контролю клітинного циклу. Інше дослідження показало, що RFC3 і RFC4 сприяють проліферації пухлинних клітин, а висока експресія RFC3 була пов'язана з поганим прогнозом при різних видах раку.

На стадії інвазивної карциноми гени, пов'язані з регуляцією клітинного циклу та метастазуванням, сильно експресуються. Більшість досліджень узгоджуються з Gius та ін., які повідомили, що під час переходу від CIN 2/3 до раку спостерігається переважаючий клітинний стрес через перенаселеність клітин, що викликає активацію генів, які запускають ангиогенез та інвазію [19]. Клітини повинні подолати фізичний бар'єр епітеліальних клітин і базальної мембрани, щоб проникнути глибше в тканину. На додаток до цього, більше поживних речовин необхідно для розширення клітин. Інше дослідження виявило, що під час переходу в ракові клітини брали участь такі біологічні процеси, як організація позаклітинного матриксу (ECM), диференціювання епітеліальних клітин і гени організації фібрил колагену. Серед ідентифікованих генів були фосфоінозитид-3-кіназа (PIK3CA), судинно-ендотеліальний фактор росту A (VEGFA), субодиниця інтегрину альфа 1 (ITGA1), протеїн тирозинкіназа (PTK2), субодиниця інтегрину бета 1 (ITGB1), альфа актиніни (ACTN1), фібронектин 1 (FN1), колаген типу 1 (COL1A1), колаген типу 2 (COL1A2) і синдекан 2 (SDC2), який асоціюється з вогнищевою адгезією. Фокальні спайки — це великі макромолекулярні вузли, через які механічна сила та регуляторні сигнали передаються між позаклітинним матриксом (ECM) і взаємодіючими клітинами. Кіназа фокальної адгезії (FAK) є ключовим ферментом, що регулює утворення фокальних спайок, і є ключовим регулятором виживання, проліферації, міграції та інвазії, ця активність наділяє клітини більшою рухливістю. Дійсно, гіперекспресія FAK була ідентифікована при агресивному раку шийки матки. Аберантна експресія багатьох генів залучена до прогресування раку шийки матки, завдяки чому клітини набувають здатності підтримувати проліферацію та протистояти спробам клітинної смерті або апоптозу. Крім того, ці аномальні клітини набувають здатності вторгтися в підлеглі тканини.



Знання специфічних молекулярних механізмів, що лежать в основі етіопатогенезу раку шийки матки, є важливим для виявлення потенційних молекулярних маркерів. На сьогоднішній день є декілька рядків доказів, що підтверджують перспективу використання біомаркерів у ідентифікації передракових уражень і ранніх стадій раку шийки матки, що сприятиме ранньому лікуванню та забезпечуватиме кращий прогноз для людей. Посилення регуляції CDKN2A (p16) на ранній стадії раку є показником реакції організму-господаря на деактивацію pRb і вивільнення родини E2F. Взаємодія між ВПЛ високого ризику та CDKN2A відіграє важливу роль у канцерогенезі шийки матки. Імуногістохімічна експресія CDKN2A вища при плоскоклітинному раку порівняно з іншими типами пухлин, пов'язаних з ВПЛ. Більше того, CDKN2A пов'язаний з інфекцією ВПЛ високого ризику та CIN 2/3, підтверджуючи його роль як корисного біомаркера для передракових уражень і раку шийки матки.

Іншим багатообіцяючим біомаркером раку шийки матки є Ki-67, ядерний антиген, пов'язаний з проліферацією клітин. Білок присутній протягом усіх активних фаз клітинного циклу (G_1 , S, G_2 і мітоз), але відсутній у клітинах, що знаходяться в стані спокою (G_0); отже, він використовується для визначення частки росту клітинної популяції. Кілька досліджень показали, що спільна експресія p16 і Ki-67 покращує діагностичну точність при скринінгу раку шийки матки і що експресія Ki-67 збільшується лінійно зі ступенем пухлини. У нормальній шийці матки Ki-67 локалізується в базальному та супрабазальному шарах, тоді як при CIN він експресується в епітеліальних шарах, що вказує на проліферацію клітин, Ki-67 також є потенційним біомаркером для CIN 1.

Ухилення від імунної системи хазяїна має вирішальне значення для розвитку раку шийки матки. Інфекція ВПЛ індукує широкий спектр імунних реакцій господаря, які включають основні шляхи, такі як toll-подібні рецептори та NF- κ B. Багато білків, включаючи ліганд програмованої смерті (PDL1), імпортин- β , експортин-5, клітинний FLICE-подібний інгібуючий білок (c-FLIP), білок проліферації клітин мієлоїдної лейкемії (Mcl1), були запропоновані як нові біомаркери для CIN та рак шийки матки. Однак необхідні додаткові дослідження, перш ніж їх можна буде ввести в програми скринінгу раку шийки матки.

Висновки.

ВПЛ-інфекція відіграє важливу роль у канцерогенезі шийки матки. Надмірна експресія онкобілків E6/E7 є ключовим фактором, який впливає на гени-супресори пухлин, головним чином на ті, що регулюють клітинний цикл, що потім змінює багато шляхів, що ведуть до прогресування раку. Розуміння ключових молекулярних механізмів, порушених у прогресії від ВПЛ-інфікованих клітин до інтраепітеліальної неоплазії шийки матки і, нарешті, до інвазивного раку, дає змогу зрозуміти безліч залучених шляхів і надихає на майбутній розвиток цільової терапії.

Література:

1. Всесвітня організація охорони здоров'я. Вірус папіломи людини (ВПЛ) і рак шийки матки. Всесвітня організація охорони здоров'я; Женева, Швейцарія:



2019. [(дата доступу 17 липня 2019)]. Доступно в Інтернеті: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer) [Google Scholar]

2. He C., Lv X., Huang C., Angeletti PC, Hua G., Dong J., Zhou J., Wang Z., Ma B., Chen X. та ін. Незалежна від вірусу папіломи людини тваринна модель раку шийки матки розкриває нетрадиційні механізми канцерогенезу шийки матки. *Cell Rep.* 2019; 26 :2636–2650.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.02.004. [Безкоштовна стаття PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

3. Wang C., Davis JS У центрі канцерогенезу шийки матки: синергізм між ВПЛ високого ризику та гіперактивованим YAP1. *мол. Стільниковий. Онкол.* 2019;1–2. doi: 10.1080/23723556.2019.1612677. [CrossRef] [Google Scholar]

4. Cancer Genome Atlas Research Network Інтегрована геномна та молекулярна характеристика раку шийки матки. *природа* 2017 рік; 543 :378–384. doi: 10.1038/nature21386. [Безкоштовна стаття PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

5. Мадхуматі Г., Кавіта С., Анджу М., Ума С., Радж М. Імуногістохімічна експресія клітинного проліферуючого ядерного антигену (PCNA) і білка p53 при раку шийки матки. *Ж. Обстет. Гінекол. Індія.* 2012 рік; 62 :557–561. doi: 10.1007/s13224-012-0180-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

6. Dadlani K., Lopez C., Gabler F., Roa JC, Villota C., Lina-Villa L., Voccardo E., Bustamante E., Burzio V., Olavarria JV Оцінка експресії довгих некодуючих мітохондріальних РНК (lncmtRNAs) Під час прогресування раку шийки матки та карциноми шийки матки. *J. Cancer Sci. Тер.* 2016 рік; 8 :38–45. doi: 10.4172/1948-5956.1000386. [CrossRef] [Google Scholar]

7. Kufer TA, Silljé NH, Körner R., Gruss OJ, Meraldi P., Nigg EA Людський TPX2 необхідний для націлювання кінази Aurora-A на веретено поділу. *J. Cell Biol.* 2002 рік; 158 :617–623. doi: 10.1083/jcb.200204155. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

8. Cheng J., Chang H., Wang J., Tian Y., Xu J., Gou X. Ген TPX2 є багатообіцяючою діагностичною та терапевтичною мішенню для раку шийки матки. *Онкол. Респ.* 2012; 27 :1353–1359. doi: 10.3892/або.2012.1668. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

9. Zhang H., Zhang T., You Z., Zhang Y. Позитивний хірургічний край, персистенція ВПЛ та експресія як TPX2, так і PD-L1 пов'язані з персистенцією/рецидивом цервікальної інтраепітеліальної неоплазії після конізації шийки матки. *ПЛОС ОДИН.* 2015 рік; 10 :0142868. doi: 10.1371/journal.pone.0142868. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

10. Кім Ю., Чой Дж. В., Лі Дж.-Х., Кім Ю. С. MAD2 і CDC20 посилюються при плоскоклітинних інтраепітеліальних ураженнях високого ступеня та плоскоклітинних карциномах шийки матки. *Міжн. J. Gynecol. патол.* 2014 рік; 33 :517–523. doi: 10.1097/PGP.000000000000082. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

11. Zouheir Y., Fechtali T., Elgnaoui N., Zouheir TFY Генотипування вірусу папіломи людини та експресія p16INK4a в ураженнях шийки матки: комбінований тест для запобігання прогресуванню раку шийки матки. *J. Рак*



Поперед. 2016 рік; 21 :121–125. doi: 10.15430/JCP.2016.21.2.121. [Безкоштовна стаття PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] 10.3802/jgo.2008.19.3.162. [Безкоштовна стаття PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

12. Silva DC, Gonçalves AK, Cobucci RN, Mendonça RC, Lima PH, Cavalcanti G., Júnior GC. Імуногістохімічна експресія p16, Ki-67 і p53 у ураженнях шийки матки — систематичний огляд. патол. рез. Пр. 2017 рік; 213 :723–729. doi: 10.1016/j.prp.2017.03.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

13. Tjalma WA Діагностична ефективність цитології подвійного фарбування для скринінгу раку шийки матки: систематичний огляд літератури. Євро. Ж. Обстет. Гінекол. Репрод. кип'ятити. 2017 рік; 210 :275–280. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.01.009. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

14. Nicol AF, De Andrade CV, Gomes SC, Brusadelli MG, Lodin HM, Wells SI, Nuovo GJ Розподіл нових біомаркерів у карциномі in situ, мікроінвазивній та плоскоклітинній карциномі шийки матки. Енн діагност. патол. 2019 рік; 38 :115–122. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2018.12.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Abstract: *Cervical cancer is the fourth most common cancer among women. Infection by high-risk human papillomavirus (HPV) is the main aetiology for the development of cervical cancer. Infection by high-risk human papillomavirus (HPV) and the integration of the HPV genome into the host chromosome of cervical epithelial cells are key early events in the neoplastic progression of cervical lesions. The viral oncoproteins, mainly E6 and E7, are responsible for the initial changes in epithelial cells. The viral proteins inactivate two main tumour suppressor proteins, p53, and retinoblastoma (pRb). Inactivation of these host proteins disrupts both the DNA repair mechanisms and apoptosis, leading to rapid cell proliferation. Multiple genes involved in DNA repair, cell proliferation, growth factor activity, angiogenesis, as well as mitogenesis genes become highly expressed in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cancer. This genomic instability encourages HPV-infected cells to progress towards invasive carcinoma. The key molecular events involved in cervical carcinogenesis will be discussed in this review.*

Keywords: *cervical cancer; cervical intraepithelial neoplasia; human papillomavirus; carcinogenesis; viral oncoprotein; tumour suppressor gene.*

Стаття відправлена: 24.05.2023 г.

© Осик В.В.