

УДК 616–006.52:612.017.1

ПАПИЛЛОМАВИРУСЫ ЧЕЛОВЕКА: СТРОЕНИЕ, РОЛЬ В ОНКОГЕНЕЗЕ, А ТАКЖЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА

М.Г. Зубрицкий, к.м.н.; О.В. Андреева; М.И. Якошцевич;
Е.А. Курганский; И.Г. Зубрицкая; С.Н. Друтько

Гродненское областное патологоанатомическое бюро,
женская консультация № 5,
городская больница № 1,
больница скорой медицинской помощи

Важную роль в возникновении рака шейки матки играет поражение слизистой оболочки и прилежащих кожных покровов папилломавирусами. Эти вирусы имеют свойства, сильно замедляющие иммунный ответ. В зависимости от типа, папилломавирусы вызывают доброкачественные кожные изменения по типу бородавок, epidermodysplasia verruciformis, болезнь Хека; вирусы высокого онкологического риска вызывают возникновение предопухолевых и опухолевых изменений слизистых оболочек, прилежащих к гениталиям. Белки папилломавирусов могут влиять на иммунный ответ, направленный на клетки, поражённые вирусом, путём воздействия на продуцирование цитокинов, а также путём влияния на выработку антигенов.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, иммунный ответ, экспрессия вирусных белков.

The injuring of the mucosa and skin by the papillomaviruses is playing a very important role in the development of the cancer of the cervix. These viruses have the features, that make the immunological response considerably slow. Depending on the type, the papillomaviruses induce benign skin changes, such as verrucas, epidermodysplasia verruciformis, Heck's disease; viruses of high oncological risk induce the development of the pretumorous and tumorous changes of the mucosa of the anorectal zone. Proteins of the papillomaviruses can influence the immunological response, directed to the cells with the virus, by influencing the production of cytokines, as well as the production of antigens.

Key words: human papillomavirus, immunological response, expression of virus proteins.

Заражение вирусом папилломы человека (ВПЧ) и связанные с этим заболевания представляют собой существенную эпидемиологическую и клиническую проблему во всём мире, независимо от возраста и расовой принадлежности больных. Течение инфекции может быть весьма разнообразным, что связано со многими факторами: типом вируса, иммунологическим статусом хозяина, а также социальными условиями. Заражение может проявляться клинически, протекать субклинически либо оставаться в латентной форме [20]. Доказательство наличия папилломавирусной инфекции может производиться следующими путями: через обнаружение наличия в тканях ДНК вируса, иммунологического ответа на белок вируса в виде антител, цитологическим и гистологическим методами. Серопозитивная реакция, появляющаяся при естественном течении инфекции, не является исчерпывающим доказательством постоянного присутствия вируса и не позволяет делать вывод о дальнейшем течении заражения [8].

По результатам эпидемиологических исследований следует, что 30-60% сексуально активных женщин и мужчин заражено генитальными типами ВПЧ, однако наличие вирусной ДНК, как правило, не вызывает клинических проявлений. В более чем 90% случаев рака шейки матки отмечается наличие ДНК ВПЧ высокого риска. У менее чем 1% заражённых женщин клинические прояв-

ления прогрессируют [1, 20]. В этом случае ВПЧ ведёт себя как другие онкогенные вирусы, такие как вирусы Эпштейн-Барра, гепатита В [2].

Тот факт, что в столь невысоком % случаев заражения ВПЧ происходит опухолевая прогрессия, указывает на то, что существует много других факторов – например, другие инфекции (в первую очередь, заражение вирусом герпеса простого), нарушения иммунитета – которые совместно с наличием белка ВПЧ способствуют процессу опухолевой трансформации. Возникновение новообразований, связанных с ВПЧ, часто наблюдается у больных, лечённых иммуносупрессивными препаратами [21]. У них же поражения лёгкой степени, например, бородавки, редко подвергаются регрессии, а рецидивы после лечения, наоборот, весьма часты [9]. Антитела к белкам вирусного капсида обнаруживаются обычно через 6 – 12 месяцев после первичного заражения [25]. Папилломавирусы используют в своём цикле развития клетки, не вызывая их лизиса, в результате не возникает сильного иммунного ответа. Исследования, проводимые в последние годы, показали, что эти вирусы имеют свойства, позволяющие им быть невидимыми для иммунной системы, либо сильно замедляющие иммунный ответ [27].

ВПЧ – это небольшие вирусы, содержащие в качестве генетического материала участок двунитчатой ДНК. Серологически и генетически они

значительно отличаются друг от друга. Существует около 120 типов этих вирусов. ВПЧ относятся к наиболее исследованным онкогенным ДНК-вирусам. Эти вирусы обладают тропизмом к эпидермису и к многослойному плоскому неороговевающему эпителию слизистых оболочек [5, 30]. Вызываемые ими изменения в основном доброкачественные: бородавки, кондиломы. Существуют, однако, убедительные доказательства, что некоторые типы этих вирусов могут быть связаны с возникновением предопухолевых и опухолевых изменений слизистых оболочек, прилежащих к гениталиям [3, 29].

В зависимости от типа изменений, ими вызываемых, ВПЧ можно разделить на 5 категорий [16]:

– **ВПЧ 1, 2, 3, 4, 7, 10, 41**, а также некоторые другие, им близкородственные, вызывают доброкачественные кожные изменения по типу бородавок.

– **ВПЧ 6, 11** характеризуются медленной прогрессией и не склонны к рецидивам – так называемые вирусы низкого онкологического риска [31].

– **ВПЧ 13, 32** характерны для болезни Хека [16].

– **ВПЧ 16, 18, 31, 33, 41, 45, 51, 56** определяются как вирусы высокого онкологического риска, связанные с возникновением предопухолевых и опухолевых изменений слизистых оболочек, прилежащих к гениталиям [31, 32].

– Более 20 типов специфичных для доброкачественных изменений *epidermodysplasia verruformis*, а также **ВПЧ 5 и 8**, связанные с опухолевыми изменениями в течении указанного заболевания [15].

Геном ВПЧ является частью двунитчатой ДНК. В нём выделяют 3 региона:

– регион LCR (long control region) – некодирующий вирусные белки;

– регион E (early) – кодирующий ранние белки, являющиеся продуктами генов, которые подвергаются экспрессии в ранних фазах жизненного цикла вируса, выполняющие трансформационные и регуляторные функции;

– регион L (late) – кодирующие структурные белки вируса, белки капсида [5].

Репликация вируса связана с делением заражённых клеток. При доброкачественном течении ДНК ВПЧ находится в ядре поражённой клетки в виде эписомы [14]. Опухолевая трансформация связана с интеграцией ДНК ВПЧ с геномом хозяина. Вирусные белки E6 и E7, именуемые вирусными онкопротеинами, образуют комплексы с продуктами клеточных антионкогенов, активизируют пролиферативные процессы восстановления клеточной ДНК. Белок E2 является регулятором экспрессии генов E6 и E7, а в случае ВПЧ 16 и 18 он выступает как их ингибитор [6].

Утрата функций белка E2 во время интеграции генома ВПЧ с геномом хозяина приводит к росту синтеза белков E6 и E7 [12]. Белок E6 в случае вирусов высокого онкологического риска связыва-

ется с клеточным антионкогеном белком p53, вызывая в нём процесс деградации путём торможения ангиогенеза [17, 18, 23].

Важную роль в контроле за вирусным процессом играет цитокин, носящий название «фактор некроза опухоли» [4]. Он является белком, способным убивать опухолевые клетки *in vitro*. Фактор некроза опухоли проявляет антивирусную активность и имеет цитотоксические и цитостатические свойства в отношении многих линий опухолевых клеток *in vitro* [7]. Цитокин может тормозить рост трансформированных линий эпителиальных клеток, заражённых ВПЧ [19]. Обычно этого оказывается достаточно, чтобы остановить рост опухоли и активизировать эффекторные клетки иммунной системы [22]. Фактор некроза опухоли является одним из основных цитокинов в воспалительном и иммунном ответе. Он может усиливать пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов. Особый интерес вызывает его противоопухолевая активность, так как установлено, что он индуцирует апоптоз [15].

В ходе эволюции папилломавирусы выработали ряд механизмов, имеющих целью уменьшить способности хозяина к их выявлению и уничтожению. Например, вирусные белки обычно продуцируются в количестве, недостаточном для того, чтобы клетки иммунной системы могли их распознать и эффективно отреагировать; экспрессия белков ВПЧ ограничена эпидермисом; геном ВПЧ кодирует белки, защищающие вирус от иммунного ответа, либо значительно ослабляющие этот ответ [10].

Экспрессия вирусных белков тесно связана со степенью дифференцировки заражённой клетки эпидермиса [32]. В базальном слое экспрессии подвергаются гены, кодирующие белки E1 и E2, связанные с репликацией вируса. Экспрессия этих белков происходит в ядре заражённой клетки, уровень экспрессии очень низок, вследствие этого вирусы не распознаются клетками иммунной системы. В шиповатом слое экспрессии подвергаются гены белков E6 и E7. Уровень этой экспрессии, которая отмечается в том числе и в ядре клетки, также весьма низок, но достаточный для того, чтобы вызвать гиперплазию эпителия и возникновение типичных бородавок. Белки E6 и E7 усиливают пролиферацию и замедляют распознавание заражённой клетки. В вышележащих слоях эпителия происходит экспрессия генов белка E4. Она происходит как в ядре, так и в цитоплазме, но уровень её высок только в дифференцированных клетках, в которых уже прекратилась пролиферация, они подвергаются слущиванию в течение 1-2 дней. Таким образом, и в данном случае клетки иммунной системы не в состоянии распознать эти белки, несмотря на то, что они продуцируются в достаточно большом количестве [32].

Антитела к неструктурным белкам вируса встречаются очень редко [11, 28]. В случаях высокого уровня экспрессии белков E6 и E7, напри-

мер, при раке шейки матки, к этим белкам вырабатываются специфические антитела [13]. Серологические исследования у больных, заражённых ВПЧ, позволяют утверждать, что вирусные белки неэффективно выявляются клетками иммунной защиты либо в результате низкого уровня их экспрессии, либо вследствие того, что экспрессия происходит в месте, недоступном клеткам иммунной системы.

При естественном течении папилломавирусной инфекции основные структурные белки вируса (белки капсида L1 и L2) индуцируют ответ иммунной системы в виде выработки антител [8]. Однако эффективность ответа снижена, так как эти белки располагаются в дифференцированных клетках наружных слоёв эпителия, подлежащих уничтожению, в то время как их нет в клетках базального слоя, где дендритические клетки могли бы запустить эффекторный механизм иммунного ответа, который бы ликвидировал пролиферирующие клетки, ответственные за репликацию вируса.

Существует вероятность, что некоторые белки могут модулировать иммунный ответ. Предполагается, что такие функции могут выполнять белки E5, E6, E7. Доказано, что высокая степень экспрессии белка E7 может тормозить выделение антигенов дендритическими клетками путём воздействия на их дифференцировку [24]. Белок E6 ВПЧ может задерживать и ослаблять иммунный ответ посредством влияния на выделение антител в заражённой клетке. Вирусный белок E5 может влиять на процесс выработки антител путём нарушения рН в эндосомах [26].

Из вышесказанного следует, что неструктурные белки ВПЧ могут влиять на иммунный ответ, направленный на клетки, поражённые вирусом, путём воздействия на продуцирование цитокинов, а также путём влияния на выработку антигенов [10, 23].

Литература

- Baseman, J.G. The epidemiology of human papillomavirus infections / J.G. Baseman, L.A. Koutsky // *J. Clin. Virol.* – 2005. – Vol. 32. – P. 16 – 24.
- Bosch, F.X. Epidemiology of human papillomavirus infections and associations with cervical cancer: new opportunities for prevention / F.X. Bosch [et al.] // *Papillomavirus Research.* – 2006. – P. 19 – 39.
- Bosch, F.X. The viral etiology of cervical cancer / F. X. Bosch, N. Munoz // *Virus Res.* – 2002. – Vol. 89. – P. 183 – 190.
- Cretney, E. TNF-related apoptosis-including ligand as a therapeutic agent in autoimmunity and cancer / E. Cretney [et al.] // *Immunol. Cell. Biol.* – 2006. – Vol. 84. – P. 87 – 98.
- de Villiers, E.M. Classification of papillomaviruses / E.M. de Villiers [et al.] // *Virology.* – 2004. – Vol. 324. – P. 17 – 27.
- Desaintes, C. Expression of the papillomavirus E2 protein in HeLa cells leads to apoptosis / C. Desaintes [et al.] // *EMBO J.* – 1997. – Vol. 16. – P. 504 – 514.
- Deshpande, A. TNF-alpha promoter polymorphisms and susceptibility to human papillomavirus 16-associated cervical cancer / A. Deshpande [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 6. – P. 969 – 976.
- Dillner, J. The serological response to papillomaviruses / J. Dillner // *Semin. Cancer. Biol.* – 1999. – Vol. 9. – P. 423 – 430.
- Euvrard, S. Comparative epidemiologic study of premalignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation / S. Euvrard [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1995. – Vol. 33. – P. 222 – 229.
- Fausch, S.C. Human papillomavirus can escape immune recognition through Langerhans cell phosphoinositide 3-kinase activation / S.C. Fausch [et al.] // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174, № 11. – P. 7172 – 7178.
- Fraser, I.H. Immunology of papillomavirus infection / I.H. Fraser // *Curr. Opin. Immunol.* – 1996. – Vol. 8. – P. 484 – 491.
- Jeon, S. Integration of human papillomavirus type 16 DNA into the human genome leads to increased stability of E6 and E7 mRNAs: implications for cervical carcinogenesis / S. Jeon, P.F. Lambert // *Proc. Natl. Acad. Sc. USA.* – 1995. – Vol. 92. – P. 1654 – 1658.
- Kim, C.J. The antibody response to HPV proteins and the genomic state of HPVs in patients with cervical cancer / C.J. Kim [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 1999. – Vol. 9. – P. 1 – 11.
- Lambert, P.F. Papillomavirus DNA replication / P.F. Lambert // *J. Virol.* – 1991. – Vol. 65. – P. 3417 – 3420.
- Majewski, S. Synergistic effect of retinoids and interferon-alpha on tumor-induced angiogenesis: antiangiogenic effect on HPV-harboring tumor cell lines / S. Majewski [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 1994. – Vol. 57. – P. 81 – 85.
- Majewski, S. Epidermodysplasia verruciformis as a model of human papillomavirus-induced genetic cancer of the skin / S. Majewski, S. Jablonska // *Arch. Dermatol.* – 1995. – Vol. 131. – P. 1312 – 1318.
- Majewski, S. Interleukin-12 inhibits angiogenesis induced by human tumor cell lines in vivo / S. Majewski [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 1996. – Vol. 106. – P. 114 – 118.
- Majewski, S. Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa / S. Majewski, S. Jablonska // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1997. – Vol. 36. – P. 659 – 685.
- Malejczyk, J. Autocrine-growth limitation of human-papillomavirus-type-16-harboring keratinocytes by constitutively released tumor necrosis factor-6 / J. Malejczyk [et al.] // *J. Immunol.* – 1992. – Vol. 149. – P. 2702 – 2708.
- Scheurer, M.E. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology and prevention / M.E. Scheurer [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2005. – Vol. 15. – P. 727 – 746.
- Schleinitz, N. NK cells: new insights on physiology and clinical implication in diseases / N. Schleinitz [et al.] // *Rev. Med. Interne.* – 1997. – Vol. 2. – P. 3 – 17.
- So T. Tumor necrosis factor/tumor necrosis factor receptor family members that positively regulate immunity / T. So [et al.] // *Int. J. Hematol.* – 2006. – Vol. 83, № 1. – P. 1 – 11.
- Stanley, M. Immune responses to human papillomavirus / M. Stanley // *Vaccine.* – 2006. – Vol. 24. – P. 16 – 22.
- Steinberg, T. Modification of HPV 16 E7 genes: correlation between the level of protein expression and CTL response after immunization of C57BL/6 mice / T. Steinberg [et al.] // *Vaccine.* – 2005. – Vol. 19. – P. 1143 – 1157.
- Stern, P.L. Immune control of human papillomavirus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccination / P.L. Stern // *J. Clin. Virol.* – 2005. – Vol. 32. – P. 16 – 24.
- Straight, S.W. The oncoprotein of human papillomavirus type 16 inhibits the acidification of endosomes in human keratinocytes / S.W. Straight [et al.] // *J. Virol.* – 1995. – Vol. 69. – P. 3185 – 3192.
- Tindle, R.W. Immune evasion in human papillomavirus-associated cervical cancer / R.W. Tindle // *Nature Reviews.* – 2002. – Vol. 2. – P. 1 – 7.
- Tindle, R.W. Immune response to human papillomaviruses and the prospects for human papillomaviruses-specific immunization / R.W. Tindle, I.H. Frazer // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 1994. – Vol. 186. – P. 217 – 253.
- Zhou, J. Papillomavirus capsid protein expression level depends on the match between codon usage and tRNA availability / J. Zhou [et al.] // *J. Virol.* – 1999. – Vol. 73. – P. 4972 – 4982.
- zur Hausen, H. Molecular pathogenesis of cancer of the cervix and its causation by specific human papillomavirus types / H. zur Hausen // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 1994. – Vol. 186. – P. 131 – 156.
- zur Hausen, H. Oncogenic DNA viruses / H. zur Hausen // *Oncogene Review.* – 2001. – Vol. 20. – P. 7820 – 7823.
- zur Hausen, H. Papillomaviruses and cancer: from basic to clinical application / H. zur Hausen // *Nat. Rev. Cancer.* – 2002. – Vol. 2. – P. 342 – 350.

Поступила 31.10.07