

# Etiopatogenéza rakoviny krčka maternice

prof. RNDr. Ján Vojtaššák, CSc.<sup>1,2</sup>, MUDr. Oliver Sadovský, CSc.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce Trnavskej Univerzity, Trnava

<sup>2</sup> Ústav lekárskej biológie a genetiky LF UK a FNsP, Bratislava

<sup>3</sup> Oddelenie gynekologickej onkológie NOÚ, Bratislava

Autori približujú štruktúru HPV vírusu, mechanizmus vstupu do bunky, štruktúru jeho genómu, ako aj funkciu jednotlivých génov. Onkogénny potenciál vysokorizikových (high-risk) HPV podmieňujú ich dva malé proteíny E6 a E7. Aj keď ide o malé proteíny, sú veľmi promiskuitné a sú schopné reagovať so širokou škálou regulačných proteínov bunky podieľajúcich sa na regulácii bunkového cyklu. Kritickým momentom pre malígnu transformáciu bunky je integrácia časti genómu HPV, obsahujúceho tieto dva gény do genómu infikovanej bunky. Pri integrácii, ku ktorej dochádza pravdepodobne mechanizmom nehomológnej rekombinácie, dochádza k strate časti vírusového genómu kontrolujúcej expresiu týchto dvoch onkogénov. Ich následná nekontrolovaná expresia zablokuje aktivitu mnohých regulačných proteínov bunky, predovšetkým však tumor supresorových génov Rb1 a p53, čím bunka stratí kontrolu nad svojím bunkovým cyklom. Dochádza k destabilizácii jej genómu, kumulácii ďalších mutácií až k malígnej transformácii.

**Kľúčové slová:** human papillomavirus (HPV), E6–E7 onkogény, integrácia genómu vírusu, deregulácia bunkového cyklu.

## Etiopathogenesis of cervical cancer

The authors have outlined the structure of HPV virus, mechanisms of its entry into the cell, structure of its genome, as well as the function of single genes. The oncogenic potential of „high-risk“ HPV is given by two small protein's E6 and E7. These proteins are small, but very promiscuous and they are able to interact with bright spectrum of cell regulatory proteins involved in the cell cycle regulation. The critical moment for malignant transformation of infected cell seems to be the integration of a part of viral genome containing these two genes into the genome of infected cell. The integration is realized probably by a mechanism of non homologous recombination. Major part of viral genome involved in the regulation of these two oncogenes is lost. Uncontrolled over expression of these two oncogenes block the activities of many cell regulatory proteins, in the first line the Rb1 and p53 tumor suppressors genes. The lost of the cell cycle control results in instability of cells genome, accumulation of next mutations and finally malignant transformation.

**Key words:** human papillomavirus (HPV), E6–E7 oncogenes, viral genome integration, cell cycle deregulation.

Onkológia (Bratisl.), 2010; roč. 5 (5): 278–281

## Úvod

Rakovina krčka maternice je svetovo druhým najčastejším zhubným ochorením u žien. Na Slovensku sa ročne vyskytuje 526 – 600 nových prípadov a zomiera 200 – 220 žien (1). Dôkaz výskytu HPV (human papillomaviruses) v 99,7 % vzoriek karcinómu krčka maternice viedol k názoru, že sú nevyhnutným etiologickým faktorom tohto ochorenia (2). Z viac než 100 typov HPV identifikovaných u človeka 35 infikuje genitálny trakt. Z nich 13 vysoko rizikových, onkogénnych sa môže podieľať na vzniku rakoviny krčka maternice, avšak typy 16 a 18 sú zodpovedné za približne 70 % karcinómov krčka maternice. Nízko rizikové typy, napríklad 6 a 11 sa podieľajú na vzniku benígnych lézií. Dôkaz prítomnosti HPV aj vo vzorkách LG (*low grade*) a HG (*high grade*) cervikálnych intraepitelových neoplázií krčka maternice (CIN) potvrdil postupný vývoj rakoviny krčka maternice prostredníctvom prekanceróz. Cesta od infekcie onkogénnym ľudským papilomavírusom k rakovine krčka maternice je však vo väčšine prípadov dlhá a trvá viac než 10 rokov.

## Prevalencia HPV infekcie u asymptomatickej populácie

Genitálna HPV infekcia je najčastejším sexuálne prenosným ochorením. Predpokladá sa, že približne 75 % žien v reprodukčnom období počas svojho života bolo infikovaných papilomavírusmi (3). Odhady prevalencie genitálnej HPV infekcie závisia od študovanej populácie, dizajnu štúdií, spôsobu odberu vzoriek a metód použitých na detekciu HPV (4). Riziko infekcie je vyššie u mladších žien. Závisí však aj od počtu sexuálnych partnerov a ich promiskuity, fajčenia, užívania hormonálnej antikoncepcie, frekvencie pohlavných stykov, prekonanej infekcie HSV (herpes simplex virus), stavu imunitného systému hostiteľského organizmu a iných menej preskúmaných faktorov. Najvyššia frekvencia genitálnej HPV infekcie sa vyskytuje vo vekovej kategórii 15 – 25 rokov a korešponduje s obdobím sexuálneho debutu. Postupne pomaly klesá a okolo veku 40 rokov sa stabilizuje na nízkej úrovni. Pozorujeme však rozdiely aj medzi rozvinutými krajinami Európy z príbuznej geografickej oblasti. V celej populácii Španielska je

infikovaných ľudským papilomavírusom 1,5 %, kým v ženskej populácii v Taliansku až 7,8 % (5). Napriek relatívne vysokej frekvencii HPV infekcie u žien je táto zvyčajne prechodná, asymptomatická. Perzistencia je zriedkavá.

Asi 80 % novozistenej infekcie v priebehu 12 – 18 mesiacov vymizne (6). Iba malá časť perzistuje a následne progreduje do neoplázie. Z tohto pohľadu je rakovina krčka maternice zriedkavou komplikáciou HPV infekcie.

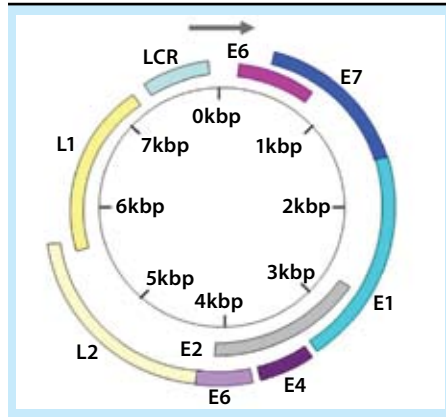
## Vývoj od perzistentnej infekcie do štádia prekanceróz

Medzi vrcholom výskytu HPV infekcie v období okolo veku 20 rokov a vrcholom výskytu prekanceróz – CIN je 7 – 10 rokov. Tento interval závisí hlavne od typu HPV. Najkratší je u žien s onkogénnym typom infekcie (7). Medzi vrcholom výskytu prekanceróz a vrcholom výskytu invazívneho karcinómu je približne 10 rokov. Z týchto epidemiologických ukazovateľov možno predpokladať, že z časti prekanceróz CIN III, ktorá neregreduje, trvá vývoj do invazívneho štádia roky. Podľa Östöra, regreduje 57 % CIN I, 43 %

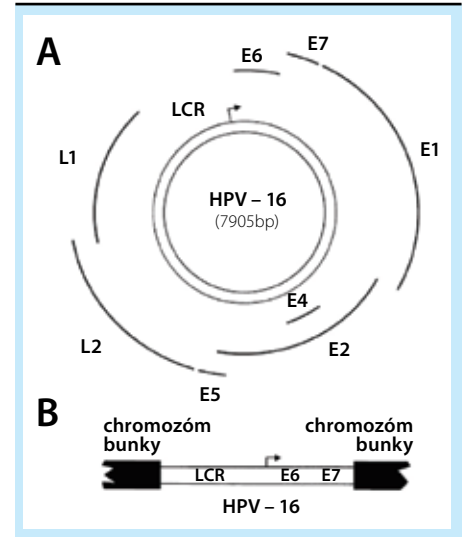
**Obrázok 1.** Stavba kapsidu HP vírusu. Schránka vírusu je tvorená 72 pentamérmi hviezdicového tvaru proteínu L1 a L2.



**Obrázok 2.** Genóm vírusu tvorí približne 8 000 bp dvojlávkovej DNA v komplexe s histónmi, kódujúcej 10 génov. Ich expresiu kontroluje regulačný úsek LCR (Locus Controlling Region) obsahujúci aj promótor.



**Obrázok 3.** Linearizovaná forma integrovaného genómu HPV-16, ktorý obsahuje vírusové onkogény E6 a E7 ako aj oblasť promótoru (lomená šípka) v rámci LCR, zabezpečujúceho ich permanentnú expresiu.



**Tabuľka 1.** Slovník pojmov.

Genóm	Celkový objem genetickej informácie daného organizmu.
Endocytóza	Proces, pomocou ktorého bunky absorbujú „materiál“ z vonkajšieho prostredia.
Konformačná zmena proteínu	Zmena jeho 3D štruktúry, ktorá mení jeho fyzikálno-chemické vlastnosti (enzymatickú aktivitu, degradovateľnosť...).
Nukleárny pór	Štruktúra kontrolujúca transport proteínov a nukleových kyselín medzi jadrom bunky a cytoplazmou.
Proteínová kináza	Enzým schopný fosforylovať seba a/alebo iný proteín, čím aktivuje určitú signálnu dráhu. Podľa toho aká aminokyselina v rámci jeho štruktúry je fosforylovaná, poznáme kinázy tyrozínové, serínové a treonínové.
Ubiquitínová ligáza	Regulačný proteín zodpovedný za recykláciu proteínov. Označuje proteíny určené k degradácii naviazaním svojich podjednotiek (E1, E2 a E3) a transportuje ho do proteazómu.
Regulačné proteíny	Proteíny viažuce sa na molekulu DNA, regulujúce tým použitie (transkripciu, expresiu) génov.
Replikácia	Proces syntézy novej molekuly DNA (jej zdvojenie), ktoré predchádza samotnému rozdeleniu bunky.
Helikáza	Enzým rozpletajúci dvojitú molekulu DNA, umožňujúci tak proces replikácie alebo transkripcie.
Transkripcia	Proces syntézy mRNA, prvý krok pri syntéze nového proteínu.
MAP kináza	Mitogénom aktivovaná proteínová kináza (MAP3K alebo MEKK), ide o serín/treonínové proteínové kinázy stimulujúce delenie bunky.
Signálna dráha	Komplexný komunikačný systém zabezpečujúci homeostázu bunky. Realizovaný je reťazovou aktiváciou jednotlivých členov (proteínov) tejto kaskády chemických reakcií.
Transkripčné faktory	Regulačné proteíny aktivujúce syntézu mRNA naviazaním sa na regulačné domény (TATA BOX) v oblasti promotora, umožňujúci tým naviazanie a aktiváciu samotnej RNA polymerázy (enzýmu syntetizujúceho mRNA).
Promótor	Regulačná oblasť génu kontrolujúca jeho použitie (expresiu).
Integrácia genómu vírusu	Zabudovanie vírusovej DNA (celého genómu alebo jeho časti) do genómu (chromozómu) infikovanej bunky.
Rekombinácia	Mechanizmus, ktorým dochádza k výmene, vsunutiu aj cudzorodej DNA do hostiteľskej DNA. Proces je katalyzovaný enzymaticky (integráza).
Enhancer	Sekvenca v regulačnej oblasti génu slúžiaca na naviazanie regulačných proteínov zabezpečujúca intenzívnu syntézu špecifického proteínu.
Regulácia bunkového cyklu	Komplexný systém kontroly intenzity delenia, diferenciácie a apoptózy buniek zabezpečený protoonkogénmi a tumor supresorovými génmi.
Protoonkogén	Fyziologicky exprimovaný onkogén stimulujúci delenie bunky. Predstavujú ho aj komplex cyklínov a cyklín dependentných kináz špecifické pre každú fázu bunkového cyklu.
Tumor supresorové gény	Regulačné proteíny kontrolujúce a neutralizujúce aktivitu protoonkogénov (Rb1, p53, p21, p27, BRCA1...).
Kontrolný uzol	Časový úsek medzi jednotlivými fázami bunkového cyklu, keď sa kontroluje poškodenie DNA a tým aj aktivita zúčastnených regulačných proteínov.
Teloméráza	Enzým schopný dosyntetizovať stratené koncové úseky chromozómov, umožňujúci tak „nesmrteľnosť“ danej bunky.

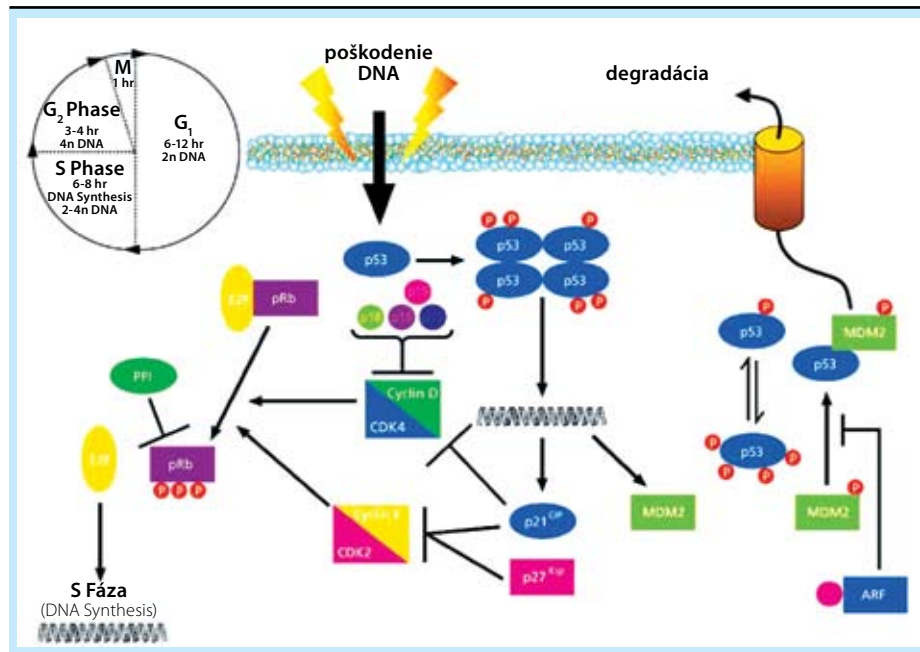
CIN II a 32 % CIN III (8). Do invazívneho karcinómu progreduje 1 % CIN I, 5 % CIN II a 12 % CIN III. Podľa metaanalytickej štúdie u žien s abnormálnymi cytologickými nálezmi, ktorá sledovala progresiu do invazívneho karcinómu v priebehu dvoch rokov sa zistila pravdepodobnosť vzniku karcinómu v prípadoch ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance) v 0,3 %, LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) 0,2 % a HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) v 1,4 % (9). Distribúcia vysoko onkogénnych typov HPV 16, 18 a 45 je signifikantne vyššia u invazívneho karcinómu ako u prekancerózy (10). Z toho potom vyplýva dôležitosť onkogénneho typu HPV pri vzniku možného vývoja CIN do invazívneho karcinómu a zároveň vysvetľuje, vzhľadom na vyššie zastúpenie menej závažnejších typov, možnosť regresie prekancerózy.

### Morfológia HPV a vstup do bunky

HPV majú neobalený kapsid tvorený dvoma typmi proteínov (11). Prvým je proteín L1 (*major capsid proteín* – základ pre súčasné HPV vakcíny), ktorý so svojimi 72 hviezdicovými pentamérmi tvorí kapsid vírusu o priemere 60 nanometrov s icosahedrónou symetriou (obrázok 1). Proteín L1 je základnou stavebnou jednotkou kapsidu a zároveň slúži aj na voľné naviazanie vírusu na povrch bunky.

Druhým proteínom tvoriaci kapsid je proteín L2 (*minor capsid proteín*) prítomný taktiež v 72 kópiách. Proteín L2 plní viacero funkcií: aktivovanie endocytózy bunkou, transport virionu a jeho genómu k jadru bunky, rozbalenie genómu vírusu (vyzlečenie genómu z jeho ochranného obalu – enkapsidácia).

**Obrázok 4.** Regulácia prechodu z G1 do S fázy Bunkového cyklu: kooperácia p53 a pRb1. Rb1 blokuje aktivitu transkripčných faktorov E2F potrebných pre replikáciu DNA. Viac násobnou fosforyláciou komplexmi Cyklín/CDK 4,6 a Cyklín E/CDK 2 disociuje z komplexov s E2F a umožňuje vstup bunky do S-fázy. Úlohou p53 je v prípade poškodenia DNA inhibovať aktivitu Cyklín/CDK komplexov spustením syntézy ich inaktivujúcich proteínov p21 a p27a tým zablokovať uvoľnenie transkripčných faktorov. Neaktivovaný p53 je viazaný na ubiquitínovú ligázu MDM2 a transportovaný do proteazómov v cytoplazme, kde je degradovaný.



Naviazanie vírusového kapsidu na povrch bunky je sprostredkované molekulami glycosaminoglykanov (GAG) (12). Samotné priblíženie a prvotné voľné uchytenie vírusu je sprostredkované elektrostatickými silami medzi kladne nabitým kapsidom a negatívne nabitými zakončeniami GAG. Toto umožňuje aktivitu furínovej proteázy, ktorá navodí konformačnú zmenu pentamérov proteínu L1 a ich následnú interakciu pravdepodobne s receptorom alfa-6 beta-4 integrínu (13), ktorý má charakter proteínovej kinázy. Aktivuje totiž molekuly klatrínu v plazmatickej membráne bunky a počas 2 – 8 hodín dochádza k vnoreniu sa vírusu do bunky za vzniku transportného endozómu. Počas transportu dochádza účinkom doposiaľ bližšie nešpecifikovaných proteáz k redukcii disulfidických väzieb medzi molekulami proteínu L1 a následne k rozpadu kapsidu. Pri transporte cytoplazmou (8 – 20 hodín) dochádza k rozbaleniu vírusu – ruptúre membrány transportného endozómu.

Samotný génom vírusu, ktorý tvorí dvojvláknová kruhová molekula DNA je transportovaný proteínom L2 k nukleárnemu póru a potom vstupuje do jadra infikovanej bunky (14). Potrebuje na to minimálne 16 hodín. Po vstupe do jadra bunky je transportovaný do jadrovej domény označovanej ako ND-10, kde dochádza k replikácii vírusového genómu a tvorbe nových virionov v priebehu nasledujúcich 24 – 72 hodín (15).

### Štruktúra genómu HPV

Génom vírusu existuje v infikovaných bunkách v kruhovej a lineárnej forme (obrázky 2 a 3). Kruhová forma sa nachádza v kapside vírusu a po rozbalení v jadre infikovanej bunky, kde existuje ako epizóm – nezávislá autonómne sa replikujúca kruhová molekula DNA.

Gény v genóme vírusu sú usporiadané do dvoch funkčných zoskupení podľa obdobia ich použitia (expresie). Prvú skupinu tvoria tzv. včasné gény majúce charakter enzýmov a regulačných proteínov (16). Ide o:

**E1** zodpovedá za iniciáciu replikácie vírusovej DNA. Je to helikáza, ktorá spolupracuje s proteínom E2 a moduluje jeho transkripčnú aktivitu. **E2** zodpovedá za replikáciu DNA a reguláciu transkripcie. Umožňuje proteínu E1 naviazať sa na vírusový začiatok replikácie (*origin of replication*), ktorý je umiestnený v lokuse kontrolujúcim transkripciu a replikáciu vírusu (LCR). Kóduje regulačný proteín, ktorý sa viaže na oblasť LCR (*LCR binding proteín*), čím reguluje transkripciu včasnej oblasti vírusového genómu. **E3** je malý gén prítomný len u niektorých HPV s doposiaľ neznámou funkciou. **E4** je zodpovedný za narušenie cytoskeletu infikovanej bunky. Kóduje proteín, ktorý reaguje s cytokeratínom. Exprimuje sa až v neskorších štádiách infekcie, keď dochádza ku kompletizácii nových virionov. **E5** je transformujúci proteín, ktorý komunikuje s receptormi pre rastové faktory. Zvyšuje proliferáciu bunky

a syntézu DNA v súčinnosti s membránovými receptormi bunky pre EGF (*Epidermal Growth Factor*) a PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*). Indukuje súčasne zvýšenie aktivity MAP kináz (mitózu aktivujúcich proteínových kináz) a znižuje expresiu povrchových proteínov HLA komplexu triedy I. **E6** je transformujúci onkogénny proteín, ktorý sa viaže na p53, ale aj na iné regulačné proteíny, čím ovplyvňuje viacero signálnych dráh bunky. **E7** je transformujúci proteín, ktorý sa viaže na Rb1 proteín, čím uvoľňuje transkripčné faktory rodiny E2F a stimuluje tak delenie bunky. **E8** je krátky proteín podobný proteínu E5, prítomný len u niektorých HPV.

Druhú skupinu tvoria tzv. **neskoré gény L1 a L2**. Kódujú proteíny kapsidu – transportnej schránky vírusu (11). U premalígných lézií je prítomná práve táto forma autonómne sa replikujúceho epizómu (17).

U väčšiny karcinómov krčka maternice je prítomná linearizovaná forma fragmentu vírusového genómu (obrázok 3), ktorú nadobúda po integrovaní sa do genómu (chromozómov) hostiteľskej bunky (18, 19, 20). K integrácii HPV-16 a HPV-18 dochádza vo veľmi včasných štádiách progresie cervikálnej neoplázie, čo následne vedie k transformácii nízko-rizikových lézií na vysokorizikové a invazívny karcinóm. Napriek intenzívnemu štúdiu nie je samotný mechanizmus integrácie vírusového genómu objasnený. U analyzovaných neoplastických bunkových klonov sú prítomné len ojedinelé integrované vírusové genómy s krátkymi prekrývajúcimi sa úsekmi (*overlapping sequences*) vírusového a ľudského genómu. To by mohlo nasvedčovať, že integrácia prebieha mechanizmom rekombinácie medzi špecifickými nehomológnyimi úsekmi vírusovej a bunkovej DNA. Väčšina integrovaných vírusových genómov je aktívne prepisovaná. Zablokovanie regulačných proteínov hostiteľskej bunky je s veľkou pravdepodobnosťou zodpovedné za malígnu transformáciu bunky, ale nie je jediným momentom. Ide veľmi pravdepodobne o systém viacerých krokov (*step by step process*) (18). Integrácia len časti HPV genómu vedie k rozpadu regulačnej oblasti jeho včasných génov, strate kontroly E2 nad oblasťou vlastného promotora/enhancera, čo spôsobí nekontrolovanú expresiu E6 a E7. Dôsledkom je aj zvýšená tvorba „fúznej“ mRNA (spoločný transkript E6 a E7) ktorá má vyššiu stabilitu, a aj tým dochádza v bunke k hromadeniu väčšieho objemu týchto dvoch onkogénov. Intenzita transkripcie je ovplyvnená množstvom okolností, ktoré ju môžu stimulovať, ale aj blokať (pozičný efekt – o akú oblasť DNA génu, v ktorom došlo k integrácii, ide). Veľký objem vírusových onkogénov interferuje s reguláciou



bunkového cyklu na transkripčnej, ako aj translačnej úrovni, čo v konečnom dôsledku vyúsťuje do malígnej transformácie bunky.

### E7 a retinoblastómový proteín (Rb1)

Rodina tumor supresorových proteínov pRb (p105, p107, p130) má kľúčovú úlohu pri regulácii bunkového cyklu. V rámci G1 kontrolného uzla (prechodu z G1 do S-fázy) kontroluje aktivitu transkripčných faktorov rodiny E2F potrebných na replikáciu DNA. Aktivita pRb1 vo vzťahu k E2F je regulovaná stupňom jeho fosforylácie. Tú zabezpečujú proteínové kinázy, konkrétne komplex cyklínov D,E s cyklín dependentnými kinázami (CDK 2,4, a 6) (obrázok 4). Hypofosforylovaný pRb1 je pevne asociovaný na komplex týchto transkripčných faktorov. Až jeho viacnásobná postupná fosforylácia komplexmi cyklínov/CDK (Cyklín D/CDK4,6 a Cyklín E/CDK 2) umožní jeho disociáciu z komplexu s E2F a spustí tak neplánovanú expresiu génov potrebných na vstup do S-fázy. Cieľom je posunúť bunku do S-fázy, aby syntetizovala DNA polymerázu, a tým zabezpečiť replikáciu vírusových genómov. E7 je schopná vytesniť aj hypofosforylovaný pRb z komplexu s E2F, a tým indukovať predčasný vstup do S-fázy. Potom je E7 schopná nasmerovať pRb do proteazómu priamo bez potreby jeho ubiquitinácie (21). Navyše E7 sa viaže aj na proteíny p21 (CIP1) a p27 (KIP1), pričom ich stabilizuje, ale zároveň blokuje ich funkciu inaktívujúcich proteínov pre komplexy cyklínov/CDK. Tým blokuje aj základnú funkciu p53 v rámci G1 kontrolného uzla, t. j. neumožňuje zastaviť vstup do S-fázy (obrázok 4). E7 je schopná indukovať aj patologickú duplikáciu centrozómu a následne vytvorenie chybného deliaceho vretienka. Dôsledkom je chybné rozdelenie chromozómov a vznik aneuploidných buniek (20). E7 je schopná blokovat apoptózu bunky (22) a spolupôsobit s E6 pri reaktivovaní bunkovej telomerázy.

### E6 a tumor supresorový proteín p53

E6 transformujúci proteín sa viaže na tumor supresorový proteín p53 a indukuje jeho rýchlu degradáciu (cez bunkovú ubiquitínovú ligázu). P53 je transkripčný regulátor v úlohe „strážcu stability genómu“. V prípade poškodenia molekuly DNA je schopný navodiť zastavenie progresu bunkového cyklu a v prípade neriešiteľného poškodenia navodiť apoptózu. Využíva na to sekvenčne špecifickú, na DNA sa viažucu doménu v centrálnej oblasti proteínu, ako aj transaktivačnú doménu v N- konci proteínu (23). P53 sa nachádza v nízkej koncentrácii v cytoplazme ako monomér alebo dimér a je negatívne regulovaný

transkripčným faktorom Mdm-2 (*murine double minute 2*). Mdm-2 sa viaže na transaktivačnú doménu p53 a blokuje jeho aktivitu. Navyše, tento komplex je cieľom pre ubiquitínovú ligázu, ktorá ho transportuje z jadra do cytoplazmy, kde je degradovaný v proteazóme. E6 sa viaže na p53 a priamo indukuje jeho degradáciu v proteazóme. Táto dráha si vyžaduje postupnú aktiváciu ubiquitín aktivačných enzýmov E1, E2 a E3. E6 navodí degradáciu p53 tak, že E6 s asociovanými proteínmi (E6AP) pôsobí ako E3 ligáza. Následne je takto polyubiquitinovaný p53 degradovaný v proteazóme (24).

Navyše E6 je schopná indukovať aktivitu telomerázy (hTERT – *human telomerase revert transcriptase*), enzýmu, ktorý je schopný obnoviť stratené koncové sekvencie na telomérach a navodiť tak „nesmrteľnosť“ takejto bunky. Dokáže to degradáciou jej supresora NFX1-91 a aktivovaním transkripčných faktorov rodiny E2F1/DP1 (25). Viaže sa však aj na iné regulačné proteíny, ovplyvňujú tak viacero signálnych dráh. Interferuje napríklad s koaktivátormi CREB (*cAMP response element-binding*) a p300, ktoré sa podieľajú na diferenciácii buniek a stimulácii progresu bunkového cyklu. Interakcia E6 s CPB/p300 môže taktiež inhibovať diferenciáciu buniek infikovaných vírusom a potlačiť imunitnú odpoveď organizmu (26).

### Záver

Etiopatogenéza rakoviny krčka maternice je v kauzálnom vzťahu k infekcii vysokorizikovými HPV. Ide o dlhodobý „step by step“ proces, podmienený predovšetkým integráciou časti vírusového genómu do chromozómu bunky, ktorý navodí nekontrolovanú expresiu vírusových onkogénov E6 a E7. Tieto vstupujú do širokých interakcií s regulačnými proteínmi zúčastnenými na regulácii bunkového cyklu, ktoré časom paralyzujú, a tým navodia malígnu transformáciu danej bunky.

### Literatúra

1. [http://data.nczisk.sk/publikacie/analyticke/incidencia\\_zhubnych\\_nadorov\\_2006.pdf](http://data.nczisk.sk/publikacie/analyticke/incidencia_zhubnych_nadorov_2006.pdf)
2. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.*, 1999, 189, s. 12-19.
3. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am. J. Med.*, 1997, 102, s. 3-8.
4. Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Stortz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int. J. Gynecol. Cancer.*, 2005, 15, s. 727-746.
5. IARC: Human papillomavirus. 2007, 90, 670 s.
6. Moscicki EA, Hills N, Shiboski S. et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low – grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA*, 2001, 285, s. 2995-3002.

7. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2003, 95, s. 1336-1343.

8. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 1993, 12, s. 186-192.

9. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR. et al. Natural history of cervical intraepithelial lesions: A meta-analysis. *Obstet. Gynecol.*, 1998, 92, s. 727-735.

10. Clifford GM, Smith JS, Aguado T. et al. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br. J. Cancer*, 2003, 89, s. 101-105.

11. Zur Hausen H. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology*. 1991, 184, s. 9-13.

12. Joyce JG, Tung JS, Przysiecki CT. et al. The L1 major capsid protein of human papillomavirus type 11 recombinant virus-like particles interacts with heparin and cell-surface glycosaminoglycans on human keratinocytes. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, s. 5810-22.

13. Evander M, Frazer IH, Payne E. et al. Identification of the alpha 6 integrin as candidate receptor for papillomaviruses. *J. Virol.*, 1997, 71, s. 2449-56.

14. Kämper N, Day PM, Nowak T. et al. A membrane-destabilizing peptide in capsid protein L2 is required for egress of papillomavirus genomes from endosomes. *J. Virol.*, 2006, 80, s. 759-68.

15. Roberts S, Hillman ML, Knight GL. et al. The ND10 Component Promyelocytic Leukemia Protein Relocates to Human Papillomavirus Type 1 E4 Intracellular Inclusion Bodies in Cultured Keratinocytes and in Warts. *J. Virol.*, 2003, s. 673-684.

16. <http://en.wikipedia.org/wiki/papillomaviridae>

17. Finzer P, Aquilar-Lemary A, Rösl F. The role of human papillomavirus oncoproteins E6 and E7 in apoptosis. *Cancer Letters*, 2002, 188, s. 15-24.

18. Huang LW, Chao SL, Lee BH. Integration of human papillomavirus type-16 and type-18 is a very early event in cervical carcinogenesis. *J. Clin. Pathol.*, 2008, 61, s. 627-631.

19. Ziegert C, Wentzensen N, Vinokurova S et al. A Comprehensive analysis of HPV integration loci in anogenital lesions combining transcript and genome-based amplification techniques. *Oncogene*, 2003, 22, s. 3977-3984.

20. Münger K, Baldwin A, Edwards KM. et al. Mechanisms of human papillomavirus – induced oncogenesis. *J. Virol.*, 2004, 78, s. 11451-11460.

21. Scheffner M, Whitaker NJ. Human papillomavirus induced carcinogenesis and the ubiquitine-proteasome system. *Semin. Cancer Biol.*, 2003, 13, s. 59-67.

22. Walczak H, Krammer PH. The CD95(APO-1/Fas) and the TRAIL (APO-2L) apoptosis system. *Exp. Cell Res.*, 2000, 256, s. 58-66.

23. Chao C, Sairo S, Kang J. et al. p53 transcriptional activity is essential for p53-dependent apoptosis following DNA damage. *EMBO J*, 2000, 19, s. 4967-4975.

24. Kehmeier E, Ruhl H, Volland B. et al. Cellular steady-state levels of high risk but now low risk human papillomavirus (HPV) E6 proteins are increased by inhibition of proteasome-dependent degradation, independent of their p53 and E6-AP binding capabilities. *Virology*, 2002, 299, s. 72-87.

25. Gewin L, Myers H, Kiyono T. et al. Identification of a novel telomerase repressor that interacts with the human papillomavirus type-16 E6/E6-AP complex. *Genes Dev.*, 2004, 18, s. 2269-2282.

26. Patel D, Huang S, Baglia LA. et al. The W6 protein of human papillomavirus type 16 binds and inhibits co-activation by CPB and p300. *J. Biol. Chem.*, 1999, 18, s. 5061-5072.

**prof. RNDr. Ján Vojtašák, CSc.**

Ústav lekárskej biológie a genetiky LF UK a FNsP

Sasinkova 4, 811 08 Bratislava

jan.vojtasak@fmed.uniba.sk