

Упорна инфекција хуманим папилома вирусом у настанку карцинома грлића материце: улога имунолошких, генетских, вирусолошких и ћелијских фактора

Радомир Живадиновић¹, Александра Петрић¹, Горан Лилић¹, Векослав Лилић¹, Биљана Ђорђевић²

¹Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар, Ниш, Србија;

²Институт за патологију, Клинички центар, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Циљ овог рада био је да сагледа улогу хуманог папилома вируса (ХПВ) у карциногенези грлића материце с неколико аспекта. Кроз објашњење животног циклуса ХПВ и његове структуре приказан је његов утицај на ћелијски циклус и субверзију имунског одговора. Рана или *E* регија овог вируса кодира протеине који су директно укључени у процес карциногенезе. Производ гена *E6* се везује за протеин *p53* (који је производ тумор-супресорског гена *TP53*), блокира га и деградира, олакшава интеграцију вирусне ДНК, делује антиапоптозно, доводи до имортализације ћелија дејством на теломеразу, реагује и с протоонкогеном домаћина (*c-jun*) одговорним за транскрипцију, скраћује *G1* фазу ћелијског циклуса и убрзава прелазак ћелија заражених ХПВ из фазе *G1* у *S* фазу. Производ вирусног гена *E7* се везује за ретинобластомски протеин (*pRB*), који је производ тумор-супресорског гена *RB*, и инактивира га, може да учини неактивним инхибиторе циклуса *p21* и *p27* и поремети заштитни ефекат *pRB* и *p53*. Имуноски систем не може да изазове рану имунолошку реакцију на вирус јер је вирус нелипатичан, а концентрација вирусних протеина – антигена мала и смештена првенствено у ћелији. Презентација преко Лангерхансових (*Langerhans*) ћелија је слаба, јер је број ових ћелија под утицајем ХПВ низак, а *E7* ХПВ смањује експресију *E*-кадхерина, од којег зависи адхезија Лангерхансових ћелија за кератиноците трансформисане услед ХПВ. После свих разматрања представљених овим прегледним радом, може се закључити да су у процес карциногенезе грлића материце укључени: вирусолошки, генетски, ћелијски, молекуларнобиолошки, ендокрини, егзокрини и имунолошки фактори.

Кључне речи: хумани папилома вирус (ХПВ); цервикална карциногенеза; ћелијски циклус

УВОД

Повезаност инфекције хуманим папилома вирусом (ХПВ) с преканцерским и канцерским лезијама грлића материце први су описали патолози Кос (*Koss*) и Дарфи (*Durfee*) [1] 1956. године. Немачки професор Цур Хаузен (*zur Hausen*) је 2008. године добио Нобелову награду за откриће различитих типова вируса и објашњење њихове улоге у карциногенези [2]. Данас се зна да је ХПВ инфекција чврсто повезана с развојем карцинома грлића материце. Међутим, постоји неслагање између високе учесталости ХПВ инфекција код младих жена и релативно ретког јављања лезија грлића материце у овој популацији, што указује на то да ХПВ није једини узрок неоплазије грлића материце.

Праву распрострањеност ХПВ инфекција је тешко одредити јер су ове инфекције пролазне, а у великом проценту и латентне, без јасне клиничке презентације. Процењује се да ће 50–70% сексуално активних људи бити инфицирано с ХПВ најмање једном у животу. Укупна распрострањеност ХПВ у свету је 11,7–24% [3].

Дугачак период латенције између иницијалне ХПВ инфекције и појаве карцинома показује да само ХПВ није довољан за малигну трансформацију. За настанак карцинома грлића материце од првог ненормалног размаза потребно је некад и око 15 година. Очигледно је да су неопходни додатни фактори (пушење, пад имунитета, орални контрацептиви, авитаминоза), како би ћелије заражене овим вирусом прерасле у канцерогени фенотип [4].

Према данашњим схватањима, карцином грлића материце се развија кроз различите фазе лезија познате као интраепителне неоплазије цервикса (енгл. *cervical intraepithelial neoplasia* – *CIN*) и сквамозне интраепителне лезије (енгл. *squamous intraepithelial lesions* – *SIL*). Традиционално се сматрало да су *CIN-1*, *CIN-2* и *CIN-3* морфолошка и биолошка прогресија једног пренеопластичног континуума који током година прераста у инвазивни карцином. Теорије прогресије су углавном биле засноване на контролним прегледима Папаниколауовог бриса. Постојање лезија ниског степена (*L-SIL*) уз лезије високог степена (*H-SIL*) у истом делу ткива се такође сматрало директним доказом на-

Correspondence to:

Radomir ŽIVADINOVIĆ
Klinika za ginekologiju i
akušerstvo
Klinički centar Niš
Radoja Dakića 24, 18000 Niš
Srbija
zivadinovicrasa@gmail.com

предовања *SIL*. Међутим, неколико студија у којима се испитивало да ли такав континуум заиста постоји показало је да *H-SIL* може да се развије иницијално као лезија тешког степена и да није неопходно да му *L-SIL* претходи [5].

Морфолошки развој *SIL* није увек исти као биолошки због тога што су *SIL* које коегзистирају (*L-SIL* и *H-SIL*) изазване различитим типовима ХПВ, па стога представљају клонове различитих ћелија. Сматра се да су *L-SIL* и *H-SIL* две различите категорије промена с различитим потенцијалом за прогресију. То је засновано на чињеници да се 90% *L-SIL* спонтано повлачи. Чак и код жена с имunosупресијом које су позитивне на вирус хумане имунодефицијенције (*HIV*) *L-SIL* се ретко развије у теже лезије. Фактори ризика *L-SIL* и *H-SIL* се суштински разликују. Око 1% *CIN-1*, 5% *CIN-2* и 12% *CIN-3* прераста у инвазивне карциноме [6]. Неке студије су чак забележиле да ће се код једне до две трећине жена са *CIN-3* развити инвазивни карцином. Јасно је да тзв. прекарциногене лезије не следе праволинијски образац прогресије. Термин „прекарцином“ је неодређен јер се користи за описивање изразито хетерогене групе правих и лажних прекарциногенних лезија које се морфолошки не разликују. Лезије с истом цитолошком и хистолошком дијагнозом могу да покажу различито биолошко понашање. Важно је запамтити да је развој прекарциногенних лезија у карцином, у ствари, редак исход ХПВ инфекције [5].

Разумевање природе ХПВ инфекције и фактора ризика за њен развој у интраепителну неоплазију је важно због бољег, индивидуалног оријентисаног терапијског приступа младим женама које нису завршиле репродукцију. Ово је веома битно јер непотребне преагресивне хируршке методе лечења у будућности могу повећати проценат превремених порођаја (20% превремених порођаја након конизације грлића материце) [7].

Већина ХПВ инфекција је пролазна и сматра се да само код жена које имају упорну ХПВ инфекцију повезану са специфичним типовима ХПВ може да се развије карцином грлића материце. Али ова два фактора (перзистенција и онкогени типови ХПВ) још нису довољни. Осим опстајања специфичних онкогенних типова ХПВ, за развој карцинома грлића материце потребни су еколошки, генетски, биолошки и/или хормонски фактори који могу да изазову неповратну генотоксичност и размножавање ћелија [6].

Све је више доказа да оштећења ДНК имају пресудну улогу у трансформацији ћелија заражених ХПВ и могу да објасне клиничко понашање *CIN*. У нормалним условима ћелије могу да елиминишу оштећење ДНК или оштећене ћелије на различите начине, као што су поправка ДНК, заустављање ћелијског циклуса и апоптоза. Међутим, ћелијска ДНК налази се под сталним егзогеним и ендогеним генотоксичним стресом или факторима који доводе до акумулације оштећења ДНК и малигне трансформације [4].

Карцином је резултат вишеструких промена у генима који контролишу разне аспекте размножавања,

диференцијације или програмиране смрти ћелија. Другим речима, карцином представља неконтролисано размножавање ћелија којим се управља на нивоу молекула. Стога је разумевање механизма који контролишу ћелијски циклус од суштинског значаја за проучавање биологије папилома вируса [5].

УТИЦАЈ ХПВ НА ЋЕЛИЈСКИ ЦИКЛУС

Да би се разумело како то ХПВ утиче на ћелијски циклус, мора се познавати структура овог вируса, чији је геном организован у три посебне регије: рана, касна и некодирајућа регија. Рана или *E* регија (енгл. *early*) кодира протеине који су укључени у транскрипцију и репликацију вирусне ДНК, а може и да изазове трансформацију ћелије домаћина. Гени ове регије означени су као *E1-E8*. *E3*, *E5* и *E8* се обавезно налазе у свим геномима ХПВ. Касна или *L* регија (енгл. *late*) кодира структурне протеине вируса, и то у завршној фази стварања вируса. Ген *L1* кодира *L1* „главни протеин капсида“, који чини 80% вирусног омотача. Некодирајућа дугачка контролна регија или *LCR* (енгл. *long control region*) налази се између *L1* и *E6* региона, а одговорна је за контролу транскрипције и репликације нисходних секвенци ране регије [8].

E1 и *E2* гени преко својих производа учествују у репликацији вируса и контроли транскрипције. Када се ХПВ ДНК интегрише у ДНК домаћина, обично долази до прекида у гену *E2*, што ремети експресију *E6* и *E7*. Прекид у *E2* ствара ХПВ-измењене ћелије које могу да избегну апоптозу. Онкогени ХПВ имају *E2* који се налази и у једру и у цитоплазми, док је код бенигну само у једру [8].

E4 утиче на разградњу цитокератина и ослобађање вируса. *E5* може да активира епидермални фактор раста и инхибира експресију тумор-супресорског гена *p21*. Сматра се да само онкогени ХПВ типови кодирају *E5*.

E6 се везује за протеин *p53*, блокира га и деградира; такође олакшава интеграцију вирусне ДНК, има анти-апоптозно дејство и активира теломеразу ћелија домаћина реагујући с протоонкогеном домаћина *c-myc*, чиме се спречава скраћивање теломера и продужава век ћелије [9]. Слично дејство има хламидија [10]. *E6* такође реагује с протоонкогеном домаћина (*c-jun*) одговорним за транскрипцију и на тај начин скраћује *G1* фазу ћелијског циклуса и убрзава прелазак ћелија заражених ХПВ из фазе *G1* у *S* фазу [11]. *TP53* се налази на 17. хромозому и помоћу других инхибирајућих циклина *p16*, *p27* и *p21* на контролним тачкама ћелијског циклуса *G1/S* и *G2/M* зауставља деобу инхибицијом фактора транскрипције *E2F*, омогућава поправку оштећења ДНК или преко *c-myc* и *bcl-2* изазива апоптозу.

E7 се везује за комплекс (који супримира раст) *RB-E2F*, заузима место *RB* и истискује *E2F* (транскрипциони фактор), чиме се супримира транскрипција циклина *D1*, који има улогу супресије раста. Самим тим се ослобађа *E2F*, који врши транскрипцију, и покрећу

се синтеза ДНК и пролиферација ћелија. Ретинобластомски тумор-супресорски протеин (*pRB*) је активан у хипофосфорилисаном облику, и то на прелазу фазе *G1* у *S* фазу ћелијског циклуса. На овај активан хипофосфорилисан облик управо делује *E7* и инактивира га, чиме омогућује улазак ћелије у *S* фазу. Осим тога, *E7* може да учини неактивним инхибиторе цикллина *p21* и *p27*. *E6* и *E7* могу да повећају пластичност/гипкост генома, да поремете контролне тачке ћелијског циклуса уз губитак заштитног ефекта *pRB* и *p53* [12]. Нискоризични ХПВ-6 и ХПВ-11 *E7* протеини везују *pRB* с мањом ефикасношћу него високоризични ХПВ-16 и ХПВ-18 *E7* протеини. *H-SIL* са концентрацијом *p53* већом од 15% и концентрацијом *pRB* већом од 40% регредираће, тј. има добру прогнозу [13].

ЦИКЛИЧНИ ТОК ХПВ ИНФЕКЦИЈЕ И СУБВЕРЗИЈА ИМУНСКОГ ОДГОВОРА

Ради разумевања имунолошке реакције на вирус сем ћелијског циклуса домаћина, неопходно је познавати циклични ток ХПВ инфекције. ХПВ инфекција почиње везивањем вириона за ћелијске рецепторе (синдекан-хепарин сулфатиране протеине). Број ових рецептора се повећава код абразија, повреда, на месту зацељивања раница и на месту пролиферације кератиноцита. Након везивања за рецепторе вирус улази у ћелију домаћина клатрин-посредованим путем. У лизозомима базалних ћелија вирус одбацује омотач, инкорпорира се и дели заједно са ћелијом домаћина. Изврши се дистрибуција ДНК између ћерки ћелија, од којих једна мигрира ка површини, а друга остаје базално као резервоар вирусне ДНК.

За процес карциногенезе неопходна је перзистенција вируса која се дефинише као позитивност на вирус два или више пута у периоду који обично траје годину-две. Да би перзистенција била могућа, неопходна је инфекција базалног слоја (повреде, абразије, метаплазије); у супротном се ћелија инфицирана ХПВ у површним слојевима само десквамира.

Фазе ХПВ инфекције су:

- латентна фаза (непермисивна инфекција) – инфекција базалних ћелија које мирују, вирусна ДНК у слободном епизомалном стању, доказује се једино ХПВ типизацијом;
- супклиничка и клиничка фаза (пермисивна – продуктивна инфекција) – деоба и миграција ћелија ка површини уз цитопатогено дејство и инкапсидацију. Промене се откривају колпоскопијом и цитологијом, а у клиничкој фази су видљиве голим оком.

Продуктивна инфекција може имати два пута: експресија вирусних гена у више слојева епитела и дерегулисана инфекција с експресијом *E6* и *E7* у базалним слојевима [14].

ХПВ не изазива јак имунолошки одговор. Анти тела на капсиде протеина се јављају 6–12 месеци након инфекције [15]. Имуноски систем тако не може да

изазове рану имунолошку реакцију. Ћелије заражене ХПВ имају ниске нивое вирусних протеина – антигена који се налазе унутар ћелије. ХПВ вирус је нелиничан, напушта ћелију у површном слоју с мањим ћелијским поремећајима, али без вiremije, те на тај начин и избегава имуноски систем. Концентрација *E5*, *E6* и *E7* протеина у базалним ћелијама је ниска да би их Т-лимфоцити препознали, а презентација преко Лангерхансових (*Langerhans*) ћелија (ЛЋ) слаба (јер је број ЛЋ, такође под утицајем ХПВ, мали). Сем тога, *E7* ХПВ смањује експресију Е-кадхерина, од којег зависи адхезија ЛЋ за ХПВ-трансформисане кератиноците, чиме се још више отежава презентација антигена ЛЋ, што на крају и доводи до опстанка вируса [16]. С друге стране, концентрација *IgA* је смањена и у оралној и вагиналној слузокожи код инфицираних ХПВ. Орална ХПВ се бележи код 37,14% болесника са гениталном инфекцијом и 4,2% без инфекције [17].

Сви претходно описани механизми имунолошке субверзије вирусом доводе до тога да је мали број вирусом инфицираних ћелија изложен имунолошком одговору, па су имунолошки фактори слузокоже врло значајни у одбрани. Контролу раста кератиноцита захваћених ХПВ инфекцијом контролишу цитокини – интерферони алфа и гама, туморски фактор раста бета, фактор некрозе тумора, интерлеукин 1. Међутим, ХПВ кодира протеине који врше субверзију и ових имуногенних фактора слузокоже, како би обезбедио упорну инфекцију. Механизми су следећи: *E6* и *E7* високоризичних вируса смањују експресију гена за интерфероне алфа и гама, коче производњу интерферона гама, који настаје под утицајем интерлеукина 18 (стимулише одговор Т помажућих ћелија), смањују број *MCH* молекула на површини ћелије, чиме се смањује цитотоксичност ћелија природних убица (*NK*-ћелија), активирају *P13-K* у ЛЋ и инхибирају њихову улогу.

ЗНАЧАЈ ГЕНЕТСКЕ ПРЕДИСПОЗИЦИЈЕ ЗА НЕПОВОЉНИ ИСХОД ХПВ ИНФЕКЦИЈЕ

У карциногенези, сем вирусолошких и имунолошких фактора, велики значај има и генетска предиспозиција: хетерозиготност, губитак отисака и систем репарације микросателита ДНК домаћина.

Губитак отисака је моноалелска експресија с утишавањем експресије алела једног родитеља или његовим јачим отиском. Тако је доказано да се експресија у нормалним ткивима фактора раста сличног инсулину (*IGF-II*) врши само преко очевих алела, док је код карцинома грлића материце заступљена биалелска експресија [18]. У прилогу значају генетске предиспозиције домаћина говоре и подаци да је код жена с хуманим леукоцитним антигеном *HLA-DRB1*13* алела (који се среће у популацији до 29%) регресија интраепителних неоплазија била до 72% [19]. Све ово говори и о значају индивидуалне генетске предиспозиције у карциногенези.

Посматрајући све механизме којима ХПВ инфекција утиче на ћелију домаћина, може се закључити да је карциногенеза грлића материце комплексна и да зависи од неколико фактора. Какав ће крајни исход ова инфекција имати у карциногенези зависиће од фактора прогресије:

- постојање онкогенних ХПВ типова – више од 97% код карцинома;
- перзистентна и континуирана експресија;
- интеграција вирусне ДНК – није обавезна;
- вирусно оптерећење – количина ДНК вируса;
- хиперметилација вирусне ДНК;
- други егзогени и ендогени фактори: генетски, имунолошки, социоекономски, малнутриција, пушење, придружене инфекције, хронична запаљења, примена оралних контрацептивних средстава.

ЗНАЧАЈ ОТКРИВАЊА ХПВ У СКРИНИНГУ КАРЦИНОМА ГРЛИЋА МАТЕРИЦЕ

Ако је најважнији фактор цервикалне карциногенезе ХПВ инфекција, намеће се питање: Каква је онда улога откривања ХПВ током прегледа грлића материце за рак грлића материце?

Инциденција ХПВ инфекције до 30. године је висока. Због тога ХПВ типизација има ниску специфичност у откривању премалигних и малигних промена на грлићу материце, па се саветује њено коришћење тек након 35. године. Све се више говори о томе да и дијагностику и лечење *CIN* промена треба одложити након 25–30. године, јер и *CIN-II* позитивне промене имају другачији клинички ток код младих жена и веома често спонтано регрестирају (што је у вези са биолошким и имунолошким природом ХПВ инфекције и перзистенцијом). С друге стране, ХПВ позитивност и након 30. године треба третирају као патолошки цитолошки налаз, јер је ризик од *CIN-II* позитивних промена 1:10. Ако код жена ове старосне доби уз ХПВ позитивност постоји и почетна цитолошка промена *ASCUS* (енгл. *atypical squamous cells undetermined significance*), ризик за *CIN-II* позитивност је већа од 25%, како се наводи у студији *ATHENA* [20]. ХПВ типизација има важно место у цитолошкој дијагностици грлића материце. Посебно је од велике помоћи у процени даљег приступа жена са граничним *ASCUS* размазом. Позитиван налаз ХПВ теста код жена са *ASCUS* размазом захтева активнији приступ у даљој дијагностици, јер се у 90% ХПВ позитивних *ASCUS* налаза биопсијом установи *CIN* [21].

Једно од најважнијих индикационих подручја ХПВ типизације јесте откривање рецидива *CIN* након лечења (конизације). Сензитивност цитолошке дијагностике, а поготово колпоскопије, након хируршких захвата на грлићу материце је значајно смањена. У прилогу оваквој констатацији говори чињеница да је након операције у великом проценту прелазна зона недоступна прегледу (незадовољавајући колпоскопски налаз). С друге стране, ХПВ типизација има високу

сензитивност у откривању рецидива *CIN* од 90,47%, док је специфичност 93,3%. Ова сензитивност је већа и од цитолошке дијагностике, која износи 80,95% [22].

Посебан значај ХПВ типизација има у процени даљег лечења болесница код којих се након третмана *CIN* јављају позитивне ивице конуса. Ово је посебно важно јер је након поновне интервенције код више од 27,66% младих болесница налаз био нормалан. Примена ХПВ типизације смањује ризик од доношења погрешне одлуке и непотребног поновног хируршког захвата [23].

Друго питање које се намеће јесте: Да ли ће убудуће за процену ризика и дијагнозу *CIN* и карцинома грлића материце бити довољна само ХПВ типизација или ће она морати да се допуни још неким дијагностичким параметрима?

За одређивање ризика за развој карцинома грлића материце није довољно само постојање ХПВ, већ су потребни одређивање њеног типа, перзистенција и молекуларне околности ћелија домаћина. Управо зато клиничка искуства показују да лезије с истом цитолошким и хистолошким дијагнозом имају различито биолошко понашање. Тако стопа прогресије лезија изазваних ХПВ у тежи (виши) стадијум или инвазивни канцер може да буде 7–59% [24].

Карциногенеза је сложен, дуготрајан процес који не зависи само од дуготрајности инфекције, већ од вишеструких и узастопних оштећења ДНК изазваних сталним егзогеним и ендогеним стресовима на молекуларном нивоу. Управо на том нивоу треба трагати за биомаркерима који ће боље од саме ХПВ типизације утврдити биолошко понашање и трансформацију ћелија. Биомаркери које треба издвојити су: амплификација хуманог гена за теломеразу (*TERC*), инхибитор циклина на прелазу из фазе *G1* у *S* фазу *p16INK4a*, *Ki-67*, пролиферативни ћелијски нуклеарни антиген (*PCNA*), *VEFG*, *p53*, *pRB*, *E6*, *E7*. Маркер *p16INK4a* је досад највише проучаван. Везивање *E7* за *pRB* врши његову деградацију. Пошто је *pRB* инхибитор *p16ink4a*, долази до повећања *p16ink4a*, који је маркер прогресије за *L-SIL*. Међутим, и *p16ink4a* има нека ограничења, јер може бити лажно позитиван код ендометријалних, метапластичних и атрофичних ћелија, па је зато важно погледати и цитоморфологију ћелија. Употреба овог маркера је лакша у хистологији него у цитологији. У хистологији је дифузна пребојеност епитела маркером *p16INK4A* довољан дијагностички параметар, за разлику од цитологије, где је неопходна индивидуална морфометријска анализа сваке ћелије. Комбиновање овог маркера с маркером пролиферације *Ki-67* (*CINtec*) повећава сензитивност и олакшава диференцијалну дијагнозу и у цитолошким препаратима.

ЗАКЉУЧАК

Цервикална карциногенеза је резултат дејства бројних фактора: онкогеног потенцијала ХПВ, утицаја ове инфекције на поремећај ћелијског циклуса, субверзије

ћелијских механизма репарације и апоптозе, имортализације и умножавања патолошки измењених ћелијских клонова, субверзије имунског одговора ћелије домаћина, генетске предиспозиције, као и многих других егзокриних и ендокриних фактора (малнутриција и недостатак пробетакаротена, пушење, коегзистентне инфекције – хламидија, хронична запаљења, број порођаја, број спонтаних и намерних побачаја, примена оралних контрацептивних средстава итд.).

Управо због оваквог мултифакторског дејства ХПВ, убудуће ће сем откривања овог вируса бити неопходан истовремени већи број допунских налаза (утврђивање биомаркера, инфективних агенаса, експресија специфичних гена, метилације, делеције и хетерозиготности) кроз образовање тзв. специфичних биочипова, који ће нам омогућити индивидуални приступ болесницима инфицираних овим вирусом и адекватну процену ризика од ХПВ инфекције.

ЛИТЕРАТУРА

- Koss LG, Durfee GR. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Ann NY Acad Sci.* 1956; 63:1245-61.
- Friese K. Nobel Prize conferring to Profesor H. zur Hausen. Recognition of the one frequently met with hostility. *MMW Fortschr.* 2008; 150:51-2.
- Lai B, Mireia D, Xavier C. HPV in women with normal cytology. *J Infect Dis.* 2010; 202(12):1789-99.
- Živadinović R, Lilić G, Petrić G. Recurrence of cervical intraepithelial neoplasias with negative cone margins: risk factors. *J BUON.* 2011; 16:498-504.
- Kiviat NB. Natural history of cervical neoplasia: overview and update. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175:1099-104.
- Pinto AP, Crum CP. Natural history of cervical neoplasia: defining progression and its consequence. *Clin Obstet Gynecol.* 2000; 43:352-62.
- Živadinović R, Lilić V, Petrić A. Outcome of the pregnancies after uterine cervix conization. *Facta Universitatis.* 2007; 14:88-91.
- Blachon S, Bellanger S, Demert C, Thierry F. Nucleo-cytoplasmic shuttling of high risk human Papillomavirus E2 proteins induces apoptosis. *J Biol Chem.* 2005; 280:36088-98.
- Veldman T, Lu X, Yuan H, Schlegel R. Human papillomavirus E6 and Myc proteins associate in vivo and bind to and cooperatively activate the telomerase reverse transcriptase promoter. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100:8211-6.
- Lii TT, Zhao LN, Liu ZG, Han Y, Fan DM. Regulation of apoptosis by the papillomavirus E6 oncogene. *World J Gastroenterol.* 2005; 11:931-7.
- Cordova-Alarcon E, Centeno F, Reyes-Esparza R, Garcia-Carranca A. Effects of HRAS oncogene on cell cycle progression in cervical cancer-derived cell line. *Arch Med Res.* 2005; 36:311-6.
- Song S, Gulliver GA, Lambert PF. Human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncogenes abrogate radiation-induced DNA damage responses in vivo through p63-dependent and p53-independent pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95:2290-5.
- Duensing S, Munger K. The human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins independently induce numerical and structural chromosome instability. *Cancer Res.* 2002; 62:7075-82.
- Živadinović R. Značaj tipizacije humanog papiloma virusa u praćenju pacijentkinja lečenih zbog intraepitelnih neoplazija grlića materice [doktorska disertacija]. Niš: Medicinski fakultet; 2009.
- Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine.* 2006; 24(Suppl 1):S16-22.
- Caberg JH, Hubert PM, Begon DY, Herfs MF. Silencing of E7 oncogene restores functional E-cadherin expression in human papillomavirus 16-transformed keratinocytes. *Carcinogenesis.* 2008; 29:1441-7.
- Gonçalves AK, Giraldo P, Barros-Mazon SB, Gondo ML, Amaral RL, Jacyntho C. Secretory immunoglobulin A in saliva of women with oral and genital HPV infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006; 124:227-31.
- Wong YF, Cheung TH, Poon KY, Wang VW, Li JC, Lo KW, et al. The role of microsatellite instability in cervical intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol.* 2003; 89:434-9.
- Sastre-Garau X, Cartier I, Jourdan-Da Silva N, De Cremoux P, Lepage V, Charron D. Regression of low-grade cervical intraepithelial neoplasia in patients with HLA-DRB1*13 genotype. *Obstet Gynecol.* 2004; 104:751-5.
- Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TL; ATHENA (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics) HPV Study Group. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol.* 2011; 135:468-75.
- Živadinović R, Lilić V, Djordjević B, Stanojević Z, Petrić A, Lilić G. The role of colposcopy and typization of human papillomavirus in further diagnostic proceedings in patients with ASC-US cytological finding of the uterine cervix. *Vojnosanit Pregl.* 2009; 66:651-5.
- Živadinović R, Lilić V, Djordjević B, Stanojević Z, Petrić A, Lilić G. The role of human papillomavirus typization and cytology in early detection of relapse of cervical intraepithelial neoplasia. *Vojnosanit Pregl.* 2011; 68:314-20.
- Živadinović R, Lilić V, Petrić A, Tubić A. Prognostic and therapeutic implication of residual tumorous tissue in cervix conizate. *Vojnosanit Pregl.* 2007; 64:31-6.
- Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infect Dis.* 2009; 9:119-45.

Persistent Human Papillomavirus Infection in the Etiology of Cervical Carcinoma: The Role of Immunological, Genetic, Viral and Cellular Factors

Radomir Živadinović¹, Aleksandra Petrić¹, Goran Lilić¹, Vekoslav Lilić¹, Biljana Djordjević²

¹Clinic of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center, Niš, Serbia;

²Institute for Pathology, Clinical Center, Niš, Serbia

SUMMARY

The aim of this paper was to present the role of human papillomavirus (HPV) in cervical carcinogenesis from several aspects. By explaining the HPV virus lifecycle and structure, its effect on cervical cell cycle and subversion of immune response can be better understood. Early E region of the viral genome encodes proteins that are directly involved in carcinogenesis. The E6 protein binds to p53 protein (product of tumor-suppressor gene) blocking and degrading it, which in turn prevents cell cycle arrest and apoptosis induction. E6 is also capable of telomerase activation, which leads to cell immortalization; it also reacts with host proto-oncogene c-jun, responsible for transcription, shortens G1 phase and speeds up the transition from G1 to S phase of the cells infected by HPV. E7 forms bonds with retinoblastoma protein (product of tumor-suppressor gene)

and inactivates it. It can inactivate cyclin inhibitors p21, p27, and abrogate the mitotic spindle checkpoint with the loss of protective effect of pRB and p53. The immune system cannot initiate early immunological reaction since the virus is non-lytic, while the concentration of viral proteins - antigens is low and has a basal intracellular position. Presentation through Langerhans cells (LC) is weak, because the number of these cells is low due to the effect of HPV. E7 HPV reduces the expression of E-cadherin, which is responsible for LC adhesion to HPV-transformed keratinocytes. Based on these considerations, it may be concluded that the process of cervical carcinogenesis includes viral, genetic, cellular, molecular-biological, endocrine, exocrine and immunological factors.

Keywords: human papillomavirus (HPV); cervical carcinogenesis; cell cycle

Примљен • Received: 24/01/2013

Прихваћен • Accepted: 17/06/2013