

УДК 616

КАНЦЕРОГЕНЕЗ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ИНФЕКЦИЕЙ ВИРУСАМИ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, ЕГО МЕХАНИЗМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ

Обзор

© 2019 М.С. Вонский^{1,2}, М.Г. Шабаева³, А.Л. Рунов^{1,2,4}, Н.Н. Лебедева^{4,5},
С. Човдхари⁶, Д.М. Палейский⁶, М.Г. Исагулянц^{4,7,8,9*}

¹ Институт цитологии РАН, 194064 Санкт-Петербург, Россия;
электронная почта: m.vonsky@gmail.com

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова
Минздрава России, 197341 Санкт-Петербург, Россия

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
197022 Санкт-Петербург, Россия; электронная почта: maria.dobro@mail.ru

⁴ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии
имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России,
123098 Москва, Россия; электронная почта: maria.issagouliantis@rsu.lv

⁵ ГКУЗ МО «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями»,
129110 Москва, Россия; электронная почта: lebedevanatalya@rocketmail.com

⁶ University of California, San Francisco School of Medicine,
CA 94143 San Francisco, USA; E-mail: Joel.Palefsky@ucsf.edu

⁷ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических
препаратов им. М.П. Чумакова РАН, 108819 Москва, Россия

⁸ Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology, Karolinska Institutet,
SE-171 77, Stockholm, Sweden; E-mail: maria.issagouliantis@ki.se

⁹ Department of Pathology, Riga Stradins University, LV-1007, Riga, Latvia

Поступила в редакцию 02.04.2019

После доработки 19.04.2019

Принята к публикации 21.04.2019

Папилломавирусная инфекция отвечает за 5% всех раковых заболеваний и 30% всех раков, вызванных инфекционными агентами. Ассоциированный с вирусами папилломы человека (ВПЧ) рак шейки матки является третьим по распространенности раком среди женщин в мире, при этом ~70% случаев обусловлены инфекцией ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) типа 16 и 18. Инфицирование ВПЧ происходит, в основном, при половом контакте, однако существуют и другие способы передачи вируса, реализуемые в рамках горизонтального и вертикального путей. После инфицирования кератиноцитов базального слоя эпителия или клеток экзо- и эндоцервикальной зоны перехода ДНК ВПЧ персистирует в эписомальной форме, и в большинстве случаев инфицированные клетки элиминируются иммунной системой. Однако в ряде случаев элиминация не происходит, и инфекция переходит в хроническую фазу. Репликация вируса в делящихся эпителиальных клетках сопровождается повышением уровня синтеза онкобелков Е6 и Е7, обладающих канцерогенной активностью. Они ответственны за индукцию геномной нестабильности, нарушение клеточного цикла, клеточную пролиферацию, иммортализацию и, в конечном счете, злокачественную трансформацию ВПЧ-инфицированных клеток. Эти белки вызывают также иммуносупрессию, препятствуя выявлению иммунной системой ВПЧ-инфицированных и трансформированных клеток. Важной особенностью ВПЧ-ассоциированного канцерогенеза является интеграция ВПЧ в геномную ДНК клетки-хозяина, приводящая к повышению экспрессии онкобелков Е6 и Е7 и стимулирующая онкогенез. Профилактические вакцины против ВПЧ позволяют предотвратить до 89% случаев развития ВПЧ-ассоциированных аногенитальных раков, однако успешность их применения связана с ВПЧ-наивностью вакцинируемого организма. Вызываемый ими иммунный ответ не способен элиминировать персистирующий вирус и предотвратить развития ВПЧ-ассоциированных неопластических изменений. Ограниченная эффективность профилактической ВПЧ-вакцинации при условии существования неконтролируемых вертикальных и горизонтальных путей инфицирования новорожденных и детей до достижения ими возраста вакцинации требуют создания терапевтических вакцин против ВПЧ и ВПЧ-ассоциированных неоплазий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вирусы папилломы человека (ВПЧ), канцерогенез, плоскоклеточный рак, рак шейки матки, интраэпителиальные неоплазии, эпидемиология, онкобелки Е6 и Е7.

DOI: 10.1134/S0320972519070091

Вирусные инфекции обуславливают развитие 15–20% от общего числа онкологических заболеваний, вирусы папилломы человека (ВПЧ), считающиеся причиной возникновения 5% раковых заболеваний и 30% всех раков, вызванных инфекционными агентами, вносят один из основных вкладов в эту статистику. ВПЧ представляют большое семейство малых безоболочечных двухцепочечных ДНК-вирусов, являющихся причиной доброкачественной пролиферации эпителия или кондилом, впервые описанных в 1933 г Shore и Hurst [1]. Развитие технологий молекулярно-генетического анализа показало существование целого ряда типов ВПЧ, обладающих тропизмом к поверхностям слизистых оболочек или эпидермальному плоскому эпителию и вызывающих как доброкачественные, так и злокачественные новообразования, в частности, рак шейки матки (РШМ), вторую по распространенности форму рака у женщин [2, 3]. На лидирующее место по частоте выходит ВПЧ-ассоциированный рак носоглотки, его распространенность за последние три десятилетия возросла на 225% и, предположительно, к 2020 году превзойдет частоту РШМ [4].

Вирусы папилломы как человека, так и животных устойчиво размножаются в специфических типах многослойного эпителия хозяина, вызывая хронические бессимптомные инфекции, сопровождающиеся длительной продукцией вирионов с ограниченной экспрессией вирусных генов, что минимизирует риск иммунного клиренса. После начальной инфекции репликация вирусного генома в делящихся клетках эпителия находится на низком уровне. Эти клетки образуют резервуар инфекции, который может сохраняться десятилетиями. Когда инфицированные клетки дифференцируются, уровень экспрессии многократно возрастает, при этом поверхностные эпителиальные клетки начинают продуцировать вирионы [5]. К настоящему времени идентифицировано уже >200 генотипов ВПЧ, выделенных из клинических образцов. Их классификация основана на анализе последовательности ДНК, номера генотипам присваивают по мере выявления и идентификации (рис. 1).

ВПЧ рода β придерживаются стратегии минимизации экспрессии, их репликация в организме подавляется иммунитетом хозяина. ВПЧ рода α развили стратегию уклонения от иммунитета за счет его модуляции и/или подавления вирусными белками. Эти стратегии отражают существенные различия в экспрессии вирусных генов и в функциях одних и тех же вирусных белков у ВПЧ различных родов, которые меняются также и в зависимости от типа инфицируемой ткани.

ТИПЫ ВПЧ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С КАНЦЕРОГЕННЫМ РИСКОМ

По клинической значимости ВПЧ разделили на две группы: генотипы (далее, типы) ВПЧ низкого канцерогенного риска, вызывающие в основном кондиломы, и типы ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР), приводящие к малигнизации инфицированных тканей. Международное агентство по исследованию рака (IARC) предложило более детальную классификацию типов ВПЧ [6]:

- неканцерогенные типы: ВПЧ 6, 11 (2);
- возможно канцерогенные типы: ВПЧ 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82, 30, 34, 69, 85 и 97 (12);
- вероятно канцерогенный тип: ВПЧ 68;
- высоко канцерогенные типы: ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59 (12).

К настоящему моменту спектр типов ВПЧ ВКР, передающихся половым путем и участвующих в канцерогенезе, развитии аногенитального и орофарингеального плоскоклеточного рака, был расширен до 20 типов [7].

ВПЧ ВКР в значительной степени ассоциированы с аногенитальными раками (с раком шейки матки в первую очередь), с рядом форм рака носоглотки, головы и шеи, а также с высоким уровнем развития интраэпителиальных неоплазий – предшественников аногенитальных раков. Классификация неоплазий по системе Bethesda [8] включает категории:

- атипичные клетки плоского эпителия неясного значения (ASC-US);

Принятые сокращения: ВПЧ – вирусы папилломы человека; ВПЧ ВКР – ВПЧ высокого канцерогенного риска; РШМ – рак шейки матки; СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита; LSIL – плоскоклеточные интраэпителиальные повреждения низкой степени (Low-grade squamous intraepithelial lesion); HSIL – плоскоклеточные интраэпителиальные повреждения высокой степени (High grade squamous intraepithelial lesion); CIN1 – легкая цервикальная интраэпителиальная неоплазия; CIN2 – умеренная интраэпителиальная неоплазия; CIN3 – тяжелая интраэпителиальная неоплазия; АРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия; ОРС – открытая рамка считывания; L1 – большой белок капсида ВПЧ; L2 – малый белок капсида ВПЧ; LCR, NCR или URR – некодирующая регуляторную область ВПЧ; ММ – молекулярная масса.

* Адресат для корреспонденции.

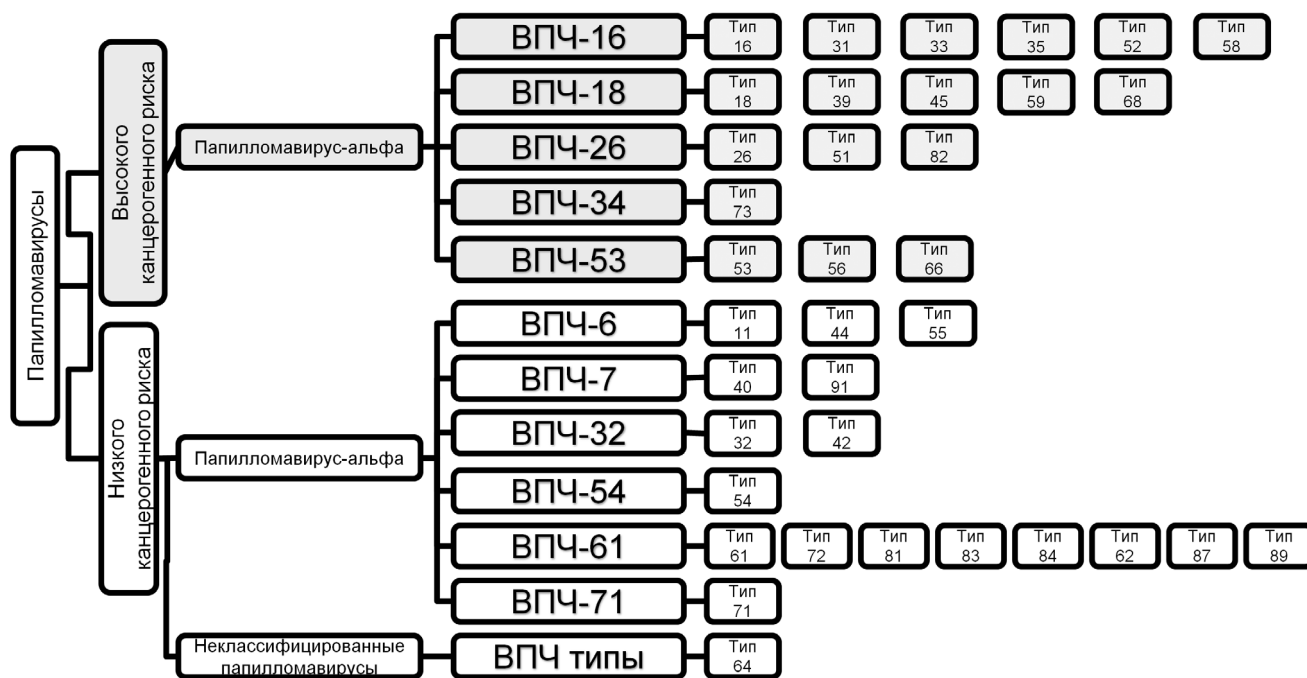


Рис. 1. Таксономическая схема классификация вирусов папилломы человека, разработанная Международным Комитетом по Таксономии Вирусов (<http://cvc.dfci.harvard.edu/hpv/HTML/classification.php>)

- атипичные клетки плоского эпителия, не исключаящие HSIL (ASC-H);
- плоскоклеточные интраэпителиальные повреждения низкой степени (Low-grade squamous intraepithelial lesion; LGSIL or LSIL);
- плоскоклеточные интраэпителиальные повреждения высокой степени (High grade squamous intraepithelial lesion; HGSIL or HSIL);
- инвазивный рак шейки матки (плоскоклеточная карцинома; Squamous cell carcinoma);
- атипичные железистые клетки, не определенные иначе (AGC-NOS);
- атипичные железистые клетки, с подозрением на аденокарциному *in situ* (AIS) или неоплазию (AGC-neoplastic);
- аденокарцинома *in situ* (Adenocarcinoma *in situ*; AIS).

Плоскоклеточным интраэпителиальным повреждениям низкой степени LSIL соответствует легкая цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN1); высокой степени HSIL – умеренная или тяжелая интраэпителиальная неоплазия (CIN2/3) [9]. До 75% всех плоскоклеточных раков и 94% всех аденокарцином вызвано инфекциями ВПЧ типов 16, 18 31, 33 и 45 [10]. Наиболее распространенными типами ВПЧ высокого риска, отвечающими за развитие >80% всех цервикальных раков, являются ВПЧ 16 и 18 [11]. ВПЧ 16 также преобладает и в случаях анальных раков [12].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВПЧ И ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ФОРМ РАКА

По оценке Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), >90% сексуально активных мужчин и >80% женщин инфицируются в течение жизни по крайней мере одним типом ВПЧ [13], причем примерно в 50% происходит инфицирование ВПЧ относящимися к группе высокого канцерогенного риска (<https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-and-cancer>). В глобальном плане наиболее широко распространены генотипы ВПЧ ВКР 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 и 58 (<https://www.who.int/bulletin/volumes/85/9/06-038414/en/>). Частоты встречаемости различных типов ВПЧ ВКР сильно разнятся географически, в том числе в зависимости от уровня экономического развития и возможностей национальных систем здравоохранения. Частота встречаемости первого по распространенности генотипа ВПЧ ВКР, ВПЧ 16, составляет в Германии 77%, в Южной Америке – 71%, в США – 59%, в Японии в 33–39%. Вторым по распространенности является ВПЧ 18 с глобальной частотой встречаемости 8%, в США он является пятым по частоте после ВПЧ типов 16, 52, 51 и 31. В целом в Европе преобладает ВПЧ 33, в странах Азии – 52 и 58 (в Японии ВПЧ 52 обнаруживают

в 20% случаев РШМ, тогда как в США его выявляют только в 2% случаев) [6, 14, 15]. В Южной Африке наиболее часто детектируются ВПЧ 16 (11,7%), 58 (10,3%), 51 (8,9%), 66 (8,6%) и 18 (7,6%); в суб-Сахаре, одном из самых пораженных регионов мира, частота встречаемости ВПЧ ВКР 16, 18 и 45 повышена (3–4)× в случаях РШМ у ВИЧ-инфицированных [16–18].

Среднемноголетний показатель общей заболеваемости ВПЧ-ассоциированными новообразованиями за период 2007–2016 гг. среди мужского населения Российской Федерации (РФ) составил 33,7, среди женского – 715,5 на 100 000 человек [19]. В то время, как в странах Европы, США, Австралии и Новой Зеландии распространенность РШМ снижается, в РФ она растет. Среди женского населения РФ заболеваемость РШМ матки растет в среднем на 2,26% в год: в 2007 г она составляла 12,48, а к 2017 г. – уже 15,76 на 100 тыс. населения. Число впервые установленных случаев в 2017 г. составило 17 587, «грубый» и стандартизованный показатели заболеваемости РШМ составили 22,3 и 15,76 случаев на 100 000 населения соответственно [20]. При этом в отдельных регионах РФ стандартизованный показатель заболеваемости РШМ превышает средний в 3 и более раза. Значительно меняется вклад РШМ в структуру смертности от злокачественных новообразований в различных возрастных группах: он является причиной смерти 7,1% женщин моложе 30 лет и основной причиной (23,1%) – для возрастной группы 30–39 лет. В последующих возрастных группах его значимость снижается: в группе 40–49 лет он занимает второе место (17,3%) после рака молочной железы (23,5%), в группе 50–59 лет – 7,2%. Ежегодная смертность от РШМ в 2017 г. достигла 6480 случаев, прирост показателя смертности от РШМ в период 2007–2017 г. составил 4,31% [20]. По другим данным, РШМ в РФ занимает 1-ое место в структуре смертности от рака у женщин до 45 лет [19].

В 2012 г. Роговской с соавт. был опубликован детальный анализ распространенности типов ВПЧ в разных регионах РФ в различных популяционных группах. Частота инфицирования ВПЧ ВКР в общей популяции варьировала от 13 до 40% и коррелировала с сексуальным поведением. В большинстве регионов РФ при РШМ и цервикальных неоплазиях тяжелой степени в 81,8–100% случаев выявлялся ВПЧ ВКР, наиболее часто – 16-й и 18-й типы ВПЧ, при генитальных кондиломах – 6-й и 11-й типы [21]. Обширные статистические данные по РШМ, другим аногенитальным ракам, ракам головы и шеи, частотам выявления ВПЧ, факторам, способствующим раку шейки матки, практикам

скрининга рака шейки матки, внедрению вакцинации против ВПЧ были получены в ходе реализации 7-й рамочной программы Европейской комиссии (проекты PRENDICT, HPV AHEAD, HEALTH-F3-2010-242061 и HEALTH-F2-2011-282562). Распространенность ВПЧ 16 и 18 типов среди женщин с нормальной цитологией составила 2,9 и 1,2%; с LSIL – 19,3 и 6,5%; с HSIL – 45,1 и 6,8%; с инвазивным раком шейки матки – 55,2 и 14,2% соответственно [11]. По нашим данным, распространенность ВПЧ ВКР среди женщин детородного возраста в центральной части России (n = 2783) составила в 2018 г. 10%, из них 2% приходилось на ВПЧ 16, и 0,4% – на ВПЧ 18, остальную часть составили ВПЧ ВКР других типов (неопубликованные данные). Полученные данные в целом совпадают с данными по частоте встречаемости основных типов ВПЧ ВКР общемировой статистики (рис. 2).

ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ВПЧ ИНФЕКЦИИ

Основной путь передачи ВПЧ инфекции – половой, во время традиционного, анального или орального секса с человеком, имеющим клинические или субклинические проявления ВПЧ-инфекции или вирусноносителем. ВПЧ – одна из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем, хотя имеется множество неоспоримых свидетельств вертикальной и иных горизонтальных путей передачи вируса [22, 23]. На это прямо указывает высокая частота обнаружения ВПЧ, включая ВПЧ ВКР, в крайней плоти детей и подростков [24]. Распространена также передача ВПЧ инфекции по вертикальному пути, от матери к плоду [25, 26]. Нуклеотидные последовательности – биомаркеры папилломавирусной инфекции обнаруживают в полости рта новорожденных [26], грудном молоке [27], амниотической жидкости, околоплодных водах, плаценте и пуповинной крови [28]. ВПЧ, вызывающий папилломатоз гортани, может быть получен ребенком не только при родах, но и *in utero*, так как его обнаруживают у детей, рожденных при помощи кесарева сечения [22, 23]. При исследовании околоплодных вод у женщин, которые страдают генитальными кондиломами, и назофарингеальных аспиратов у рожденных ими детей определяются конкордатные типы вирусов папилломы, что указывает на трансплацентарную и интранатальную передачу ВПЧ (в частности, ВПЧ 6-го и 11-го типов). Интранатальное инфицирование ВПЧ может приводить к ювенильному рецидивирующему респираторному папилломатозу, частота которого составляет 1,7–2,6 на 100 000

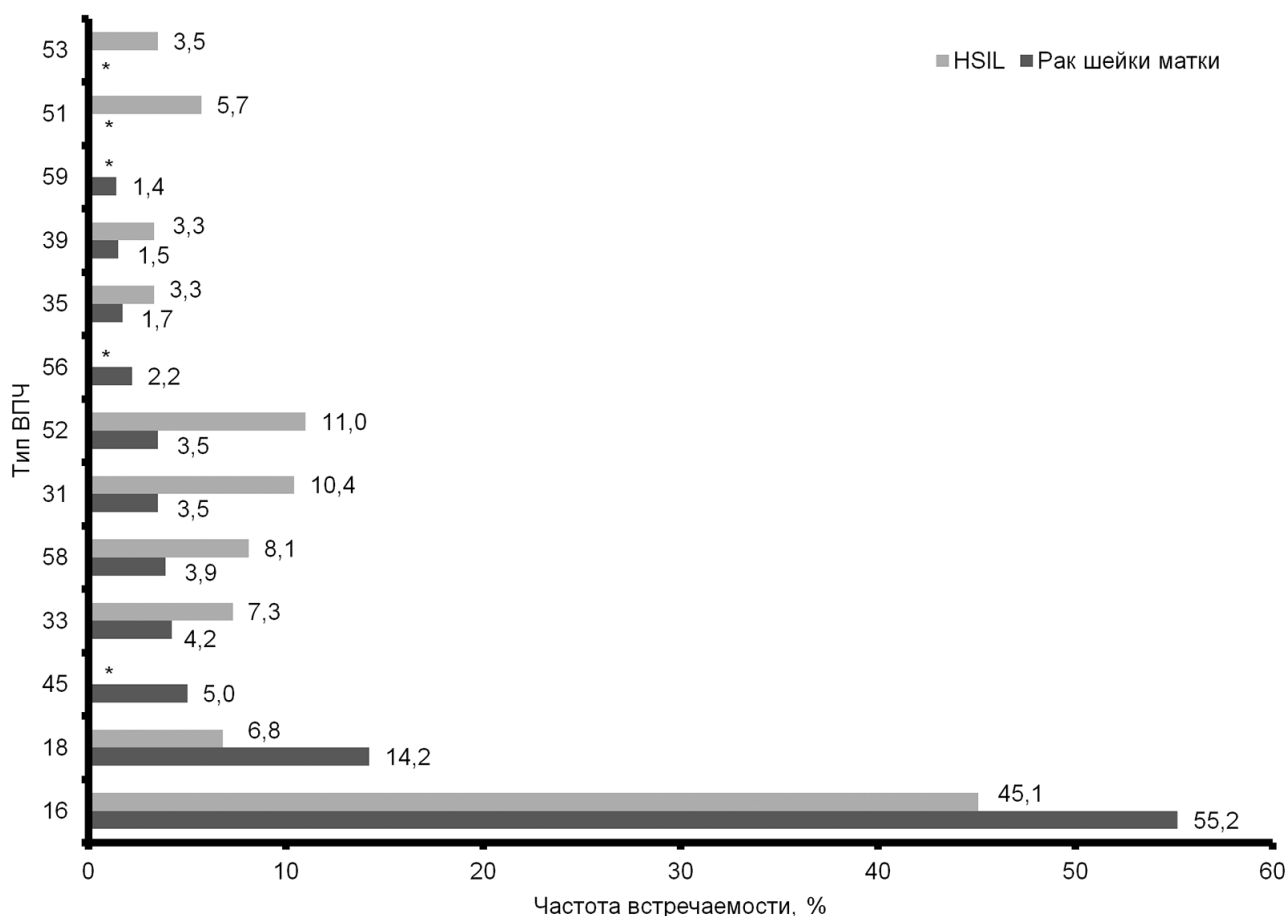


Рис 2. Встречаемость ВПЧ ВКР у женщин с плоскоклеточными интраэпителиальными повреждениями высокой степени (HSIL) и раком шейки матки. * – Данные не представлены. Частоты встречаемости ранжированы по частоте выявления при раке шейки матки (По данным Bruni et al., 2019 [11])

детей и 1 на 1500 родов среди женщин с генитальной ВПЧ инфекцией [29].

Метаанализ, охвативший 15 исследований в медицинских учреждениях, общественных заведениях и 36 исследований пациентов, показал множественные горизонтальные пути передачи ВПЧ, как связанные, так и не связанные с половыми отношениями, в том числе передачу ВПЧ от рук к гениталиям или от гениталий к рукам, наличие инфекционных вирионов ВПЧ на поверхностях и оборудовании в медицинских учреждениях и общественных местах [30]. Ряд авторов пишут о внутрисемейном пути передачи инфекции [31]. В Испании было проведено ретроспективное исследование, включавшее наблюдение за ВПЧ-положительными и ВПЧ-отрицательными беременными женщинами и их детьми, наблюдавшимися на протяжении 14 месяцев. В 16,9% случаев среди детей, рожденных от ВПЧ-отрицательных женщин, диагностиро-

вали инфекцию ВПЧ, что позволило предположить горизонтальный путь передачи инфекции внутри семьи [32].

Таким образом, возможны горизонтальный и вертикальный пути передачи ВПЧ, в том числе от инфицированных родителей детям. Это свидетельствует о важности профилактической вакцинации против ВПЧ не только для охраны здоровья женщин и мужчин, но и здоровья их детей, от зачатия и до достижения ими возраста рекомендуемой профилактической ВПЧ вакцинации.

ВПЧ И ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ФОРМЫ РАКА НА ФОНЕ ВИЧ ИНФЕКЦИИ

Нарушение иммунного баланса у лиц, перенесших трансплантацию почек, печени или лег-

ких, и заболевания, сопровождающиеся иммуносупрессией, приводят к потере контроля над ВПЧ инфекцией и повышению рисков развития ВПЧ-ассоциированных форм рака. В частности, крайне высока частота выявляемости ВПЧ ВКР среди больных, инфицированных вирусом иммунодефицита (ВИЧ) [33, 34].

Течение соматических и вторичных ВПЧ-ассоциированных заболеваний напрямую связано с развитием ВИЧ-обусловленной иммуносупрессии и зависит от длительности заболевания, уровня CD4⁺ лимфоцитов, активности репликации ВИЧ, индивидуальных особенностей пациентов, а также влияния препаратов для высокоактивной антиретровирусной терапии (АРТ) [34]. Интересно, что при ВПЧ-ассоциированном канцерогенезе с иммуносупрессией связано инфицирование ВПЧ и ранние стадии дисплазии, но не развитие рака. Результаты исследований показывают корреляцию между иммуносупрессией, регистрируемой по снижению уровня CD4⁺ Т-лимфоцитов (<500 клеток/мм³), распространенностью цервикальной и анальной инфекции ВПЧ и уровнем ДНК ВПЧ в клетках

слизистых оболочек у взрослых ВИЧ-позитивных мужчин и женщин. Выраженное проявление этой взаимосвязи среди пациентов с низкими уровнями CD4⁺ (<200 клеток/мм³) указывает на роль иммунной системы в контроле репликации ВПЧ [35]. Наряду с этим показана также прямая корреляция между снижением уровня CD4⁺ и повышением числа типов ВПЧ, обнаруживаемых в аногенитальных образцах у ВИЧ-инфицированных. Важную роль в увеличении числа типов ВПЧ и повышении вирусной нагрузки играет число половых контактов, но определяющей все же является потеря иммунного контроля [35].

Несмотря на наличие описанных выше корреляций, прямая зависимость между иммуносупрессией и частотой возникновения аногенитального рака отсутствует. Сопоставление данных регистров больных с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИДом) и с раком не позволяет выявить взаимосвязи между более низкими уровнями CD4⁺, например, ниже 500 клеток/мм³ или даже ниже 200 клеток/мм³, и частотами развития цервикального или анального рака среди женщин и мужчин со СПИДом. Не наблюдают также и явного увеличения заболеваемости аногенитальным раком после диагностирования СПИДа [36]. Ни регрессия неоплазий, ни их прогрессия не оказываются связанными с иммунным статусом.

Неоднозначен и опыт использования АРТ для контроля репликации ВПЧ у людей, ко-инфицированных ВИЧ и ВПЧ. После начала систематического применения АРТ заболеваемость ВПЧ-ассоциированными формами рака не снизилась (как в случае РШМ), а скорее увеличилась [37]. Некоторые исследования, посвященные влиянию АРТ на естественную историю ВПЧ-ассоциированных интраэпителиальных неоплазий, показали ее положительный эффект [38], другие, напротив, отсутствие такого эффекта [39, 40]. При этом исследования, демонстрирующие положительный эффект АРТ со снижением уровня ВПЧ-виремии, не обнаружили регрессии неоплазий у большинства женщин с HSIL даже при нормализации уровня CD4⁺ клеток [41, 42].

Этот феномен объясняют тем, что на поздних стадиях заболевания восстановление иммунного статуса уже «бесполезно». Вызываемая ВПЧ хромосомная нестабильность (будет рассмотрена ниже) приводит к накоплению в клетках необратимых генетических изменений, которые не поддаются исправлению иммунной системой, а сбой клеточного цикла — к тому, что такие «испорченные» клетки не уходят в апоптоз. Таким образом, причиной персисти-

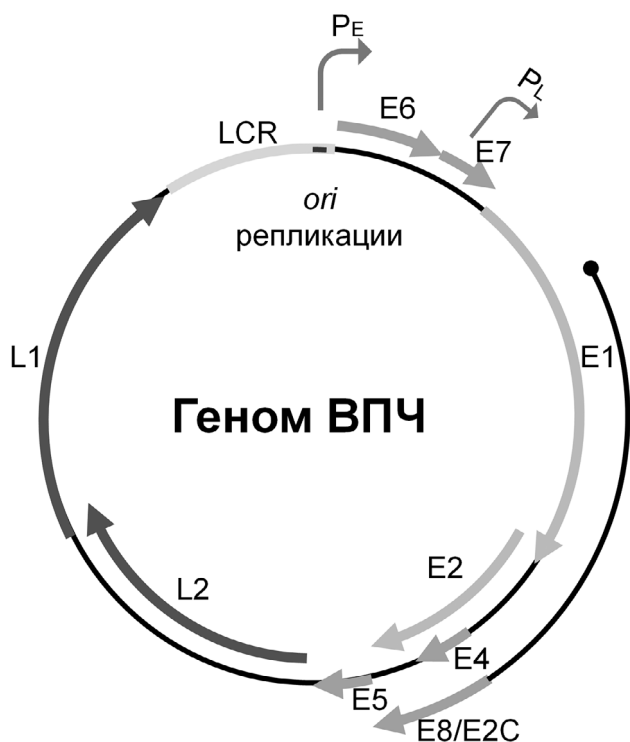


Рис. 3. Геном вируса папилломы человека (ВПЧ). Показана двуцепочечная кольцевая ДНК альфа-семейства ВПЧ. LCR — длинная регуляторная область; P_E — ранний промотор; P_L — поздний промотор; ori — участок инициации репликации. Основные белки, участвующие в репликации вируса — E1 и E2. Основные структурные белки — L1 и L2

рующих интраэпителиальных поражений высокой степени является не вирусная инфекция как таковая, а необратимые генетические изменения, в перспективе приводящие к инвазивному раку [39]. Понимание реальных механизмов развития ВПЧ-ассоциированного рака, особенно на фоне иммуносупрессии, имеет первостепенную важность для разработки методов его иммунотерапии, в том числе вакцинации, давая основу для рационального выбора стратегии вакцинации и вакцинных компонентов.

ГЕНОМ И ПРОТЕОМ ВПЧ

Вирионы ВПЧ имеют консервативную икосаэдрическую морфологию, вирусные частицы имеют диаметр 50–55 нм и молекулярную массу (ММ) 5×10^6 Да. Геномная организация всех папилломавирусов очень похожа: все вирусные геномы состоят из двухцепочечной кольцевой ДНК размером 6000–8000 п.о., ассоциированной с гистон-подобными белками [5] (рис. 3). В составе генома выделяют три области: ран-

нюю область (Е), содержащую открытые рамки считывания (ОРС), кодирующие не участвующие в репликации белки Е1, Е2, Е4, Е5, Е6 и Е7, позднюю область (L), кодирующую большой (L1) и малый (L2) белки капсида и локализованную между ОРС L1 и Е6, некодирующую регуляторную область, обозначаемую как LCR, NCR или URR. Эта область содержит в своем составе набор цис-элементов, контролирующих репликацию и транскрипцию вирусной ДНК, в частности, участок инициации репликации *ori* [5, 43].

Основные белки, кодируемые этими ОРС, являются либо структурными, как капсидные белки L1 и L2, либо функциональными, как Е1 и Е2, участвующие в репликации вирусной ДНК. Остальные белки (Е4, Е5, Е6 и Е7) кодируются не всеми папилломавирусами и могут рассматриваться как «эволюционные украшения» [5]. Основные функции белков ВПЧ описаны в таблице.

Белки L1 и L2. L1 – большой белок капсида (ММ 55–57 кДа), обеспечивающий связывание вирусной частицы с рецепторами гепарин-сульфата, присутствующими на базальной мембране

Основные белки, кодируемые открытыми рамками считывания ВПЧ и их функции. Составлено на основе литературных данных, рассмотренных ниже

Белок ВПЧ	ММ (кДа)	Основные функции
E1	68–85 кДа	хеликаза; участвует в репликации вируса, в частности, в раскручивании вирусной ДНК
E2	48 кДа	транскрипционный фактор; необходим для репликации вируса, сегрегации геномов и упаковки вирусной ДНК в капсид; регулятор транскрипции ОРС E6 и E7
E3	нет данных	функция неизвестна, присутствует только в некоторых типах ВПЧ
E4	10–44 кДа	связывается с белками цитоскелета, облегчает высвобождение и распространение вирионов
E5	14 кДа	виropорин, обеспечивает проникновение вирусного генома в клетку; усиливает трансформирующую активность E6 и E7 путем регуляции экспрессии факторов роста и ингибирования апоптоза, модулирует экспрессию генов, участвующих в адгезии клеток и клеточной подвижности; снижает экспрессию молекул МНС классов I и II и подавляет противовирусный интерфероновый ответ
E6	16–18 кДа	транскрипционный фактор; взаимодействует с рядом клеточных белков; индуцирует деградацию p53 и продукцию цитокинов
E7	~10 кДа	подавляет активности pRb путем направления на протеасомную деградацию; нарушает транскрипционную регуляцию генов белков, участвующих в синтезе ДНК, нарушает эпигенетическую регуляцию, стимулирует прогрессию фаз клеточного цикла и геномную нестабильность
E8/E2C	20 кДа	E8 присутствует только в некоторых ВПЧ. В слитой форме с C-терминальной частью E2 функционирует как репрессор транскрипции и репликации ВПЧ ВКР
L1	57 кДа	большой белок капсида; организован в пентамерные капсомеры, формирующие икосаэдрические вирионы
L2	43–53 кДа	малый белок капсида; участвует в инкапсуляции вирусной ДНК, обеспечивает внедрение и транспорт вирионов

[44]. L1 кодируется ОРС L1, наиболее консервативной нуклеотидной последовательностью в составе генома, вследствие чего она положена в основу для построения филогенетической классификации типов и субтипов ВПЧ. Малый белок капсида L2 (ММ 43–53 кДа) отвечает за упаковку вирусной ДНК. Белки L1 и L2 экспрессируются на поздних стадиях, функционируют на стадии сборки вирионов и инфекции и могут быть обнаружены преимущественно в дифференцирующихся клетках эпителия [44].

Белок E1. Высококонсервативный белок E1, необходимый для репликации вирусов папилломы, кодируется ОРС E1. Это вторая по консервативности последовательность в составе генома ВПЧ [45, 46]. В составе белка E1 выделяют три функциональных домена – N-концевой, центральный и наиболее значимый, C-концевой. В состав N-концевого домена входят сигнальные последовательности ядерной локализации и ядерного экспорта, мотив связывания с циклином E/A и два сайта фосфорилирования циклин-зависимой киназы Cdk2. Центральный домен отвечает за образование комплекса с белком E2 и его связывание с сайтом *ori*. C-концевой домен включает последовательность, действующую как хеликаза суперсемейства AAA+-АТФаз, связывающая и раскручивающая вирусную ДНК, что обеспечивает ее доступность для репликативного комплекса клетки. Все три домена играют важнейшую роль в репликации вируса. E1 вместе с E2 образуют комплекс, связывающийся с участком инициации репликации вируса *ori*, причем в составе *ori* достаточно иметь один сайт связывания E1 и один сайт связывания E2, при этом увеличение числа сайтов связывания E2 увеличивает эффективность репликации. После связывания, E2 вытесняется из комплекса, а E1 формирует дигексамер, привлекающий топоизомеразу I, ДНК-полимеразу α и репликативный белок A (RPA), необходимые для репликации ВПЧ. Кроме того, белок E1 способствует формированию разрывов ДНК в хроматине клетки-хозяина, что способствует интеграции вируса [47, 48].

Белок E2. Белок E2 кодируется ОРС E2. Белки E1 и E2 необходимы и достаточны для репликации вирусов папилломы [45, 46]. Белок E2 имеет N- и C-концевые трансактивирующие домены и действует как «загрузчик» E1 хеликазы [47]. C-концевой домен обеспечивает связывание с белком BRD4, бромодомены которого взаимодействуют с остатками лизина в составе гистонов, что приводит к ремоделированию хроматина [49]. Кроме того, E2 обеспечивает связь вирусной ДНК с хроматином клетки: комплекс E2–BRD4 связывается с митотическим хромо-

сомами, передавая, таким образом, эписомальные копии вируса после цитокинеза в дочерние клетки [47]. E2 действует как регулятор транскрипции ОРС E6 и E7 [9]. При повышении уровня экспрессии E2 связывается с палиндромной последовательностью 5'-ACCG(N)₄CGGT-3' в сайте E2BS в области LCR в составе промотора P97 ВПЧ 16 [43], что предотвращает связывание этого участка с промоторным элементом РНК-полимеразы II и подавляет экспрессию белков E6 и E7. При низком уровне экспрессии E2 способен рекрутировать транскрипционные факторы, необходимые для вирусной репликации [49]. Таким образом, E2 выступает в качестве регулятора репродукции ВПЧ. Кроме того, E2 является эпигенетическим регулятором, способным взаимодействовать с глобальным регулятором транскрипции – комплексом p300/CBP-p/CAF, что приводит к снижению транскрипционной активности p53 вследствие гипометилирования хроматина [47]. Интересно, что репликацию ВПЧ способны обеспечивать комбинации E1 и E2 из вирусов разных типов, даже вирусов папилломы человека и животных, что указывает на высокую консервативность их свойств.

Белок E4. ОРС E4 кодирует семейство белков, образуемое путем сплайсинга с последующей посттрансляционной модификацией. E4 синтезируется в больших количествах в слоях супрабазального и зернистого эпителия и образует кератин-ассоциированные амилоидные филаменты в эпителиальных клетках среднего и верхнего слоев эпителиального пласта, повышая их хрупкость, что облегчает высвобождение и распространение вирионов ВПЧ [50].

Белки E5, E6 и E7 являются онкопротеинами ВПЧ, ответственными за иммортализацию и трансформацию ВПЧ-инфицированных клеток. Основными онкогенными белками ВПЧ являются E6 и E7. Считается, что различия в онкогенном потенциале ВПЧ связаны с различной выраженностью свойств E6 и E7, причем эти белки ВПЧ рода β менее эффективны в отношении стимулирования онкогенеза с упором на различные механизмы клеточной трансформации, чем E6 и E7 ВПЧ рода α [51]. Основу онкогенной активности E6 и E7 составляет их способность инактивировать онкосупрессорные белки p53 и pRb соответственно (рис. 4).

Белок E5. Онкопротеин E5 – гидрофобный трансмембранный белок с двумя цистеиновыми остатками в C-концевой части, стабилизирующими E5-E5 гомодимер. Молекулярная масса E5 у ВПЧ ВКР разных типов различается, составляя от 8,3 кДа для ВПЧ 18 до 9,4 кДа для ВПЧ 16. ВПЧ ВКР кодируют форму E5 (E5 α) с

высокой про-карциногенной активностью, а варианты ВПЧ низкого карциногенного риска – E5 с пониженной активностью (E5β, -γ, -δ) или вообще не несут этой рамки считывания [52]. Было предложено классифицировать E5 как виropорин, белок, образующий поры в клеточной мембране, способный модулировать ионный гомеостаз, перенос везикул, продукцию вирионов и проникновение вирусного генома в клетку [53]. Онкопотенциал E5 был выявлен сравнительно недавно. Оказалось, что он играет ключевую роль в росте клеток, вмешиваясь в целый ряд сигнальных путей. Как онкопротеин, E5 усиливает трансформирующую активность E6 и E7 путем регуляции факторов роста, таких как рецептор эпителиального фактора роста EGF-R, Vcl-2, Вах, Fas и калнексина, участвующих в контроле выживания, роста и дифференцировки клеток [54]. Про-канцерогенная активность E5 включает также ингибирование апоптоза, индуцированного лигандом фактора некроза опухоли (TNFL) и лигандом CD95 (CD95L) [54]. Помимо этого, E5 модулирует экспрессию генов, участвующих в адгезии клеток и клеточной подвижности [55]. E5 активно вмешивается в

работу иммунной системы. Он снижает экспрессию на поверхности инфицированных клеток молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) классов I и II и подавляет противовирусный интерфероновый ответ и активность естественных клеток-киллеров (НК) [56]. В совокупности, это приводит к нарушению презентации вирусных антигенов, подавлению воспалительной реакции и ослаблению противовирусного иммунного ответа, что способствует выживанию инфицированных и трансформированных клеток [57].

Белок E6. Онкопротеин E6 состоит из 151–158 а.о., не является структурным и не обладает ферментативной активностью. Основной клеточной мишенью белка E6 ВПЧ ВКР является туморсупрессорный белок p53. Уровень p53 в клетке регулируется убиквитин-лигазой Mdm2, содержащей домен RING finger. Однако в условиях стресса, например, при повреждении ДНК или вирусной инфекции, этот механизм нарушается, p53 стабилизируется и активируется путем фосфорилирования. В ВПЧ-позитивных раковых клетках Mdm2-зависимое регулирование уровня p53 полностью выключено, его уровень

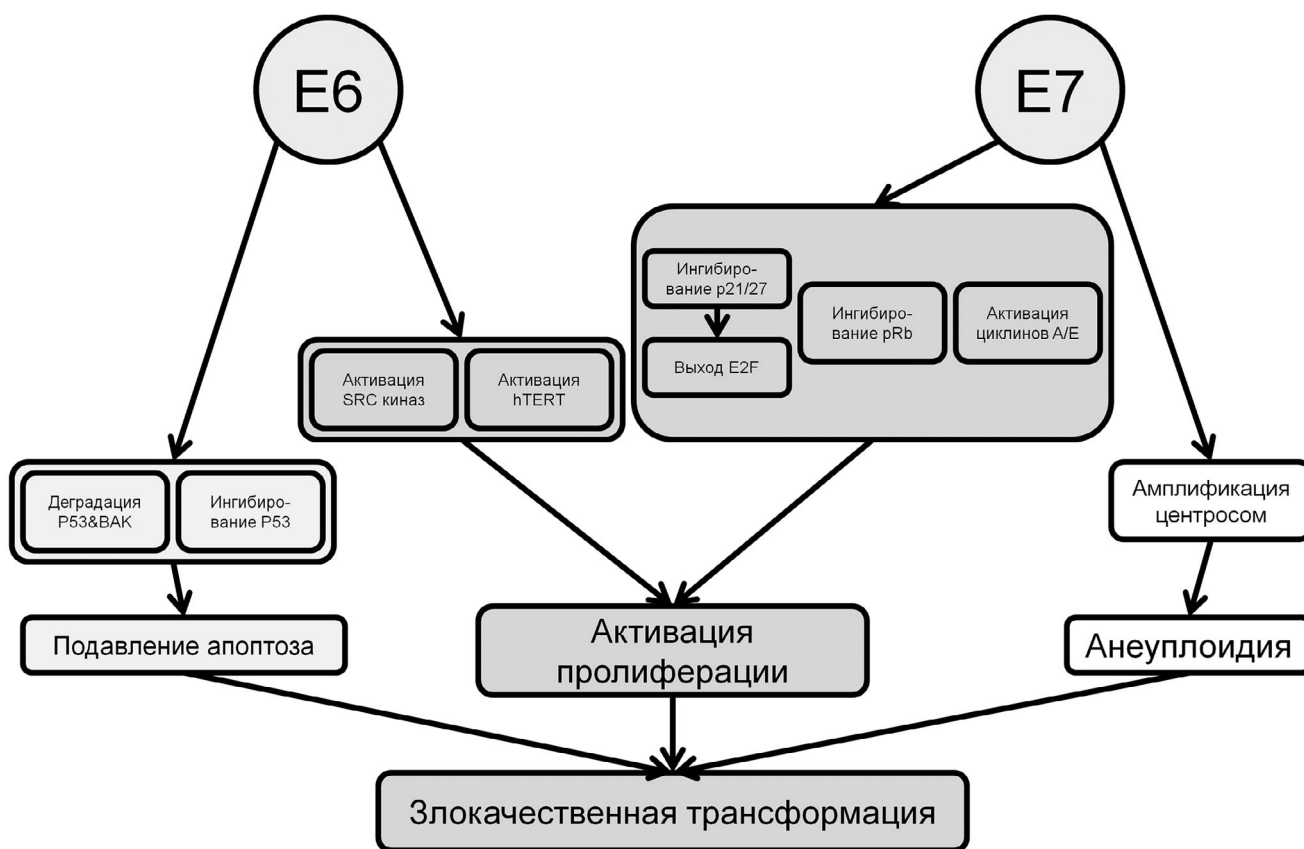


Рис. 4. Основные механизмы ВПЧ E6/E7-индуцированного канцерогенеза

регулируется белком E6 [58]. Сам по себе E6 деградировать p53 не может, для этого он привлекает клеточную убиквитин-лигазу E3 UBE3A/E6AP (белок, ассоциированный с E6). UBE3A связывается с E6 через мотив LXXLL, образуя стабильный комплекс E6/E6AP, который и убиквитинилирует p53, отправляя его на деградацию протеасомой. E6 обладает и другими анти-апоптотическими свойствами. Ряд исследований показал взаимодействие E6 с другими компонентами протеасомного пути деградации, также способствующими малигнизации [59]. В частности, E6 способствует протеасомной деградации Bax, играющего важную роль в терминальной дифференциации клеток эпителия, и ряда других факторов, задействованных в клеточном апоптозе – рецептора фактора некроза опухолей 1 (TNF R1), адапторного белка Fas-ассоциированного домена смерти (adaptor molecule Fas-associated death domain; FADD) и прокаспазы 8 (рис. 4).

Характерной особенностью E6 является наличие двух цинковых пальцев, образованных двумя парами мотивов CXXC и домена PDZ класса I (PSD-95/Dlg/ZO-1) на C-конце. Эти мотивы строго консервативны во всех белках E6, их целостность важна для функциональной активности онкопротеина [60]. Посредством цинковых пальцев E6, как транскрипционный фактор, взаимодействует с широким спектром клеточных субстратов, меняя профили экспрессии генов, нарушая внутриклеточную регуляцию и сигналинг, что способствует утрате клеточной полярности [61]. В частности, E6 участвует в регуляции транскрипции гена p53. Это уникальный дополнительный механизм регуляции активности p53, не зависящий от действия протеасомы. Мутанты E6, неспособные вызвать деградацию p53, могут, тем не менее, блокировать транскрипционную активность p53. E6-опосредованная репрессия p53-зависимой активации коррелирует с ингибированием ацетилирования p53 и коровых гистонов, что препятствует их инкорпорации в хроматин и, соответственно, осуществлению туморсупрессорных функций. E6 также может контролировать p53-зависимую регуляцию генов путем взаимодействия с ко-активатором p300/CBP, это взаимодействие вносит свой вклад в ингибирование p53-зависимой транскрипции [59].

Онкопротеин E6 также может связываться с белками: XRCC1, интегральным регулятором эксцизионной репарации оснований и O⁶-метилгуанозин-ДНК-трансферазой, затрудняя репарацию одноцепочечных разрывов [47]. Параллельно с этим, E6 дерегулирует процесс репликации ДНК путем активации теломеразы, обратной транскриптазы человека (hTERT),

воздействуя на целый ряд контролирующих ее клеточных факторов, что предотвращает укорачивание теломеров и старение клеток [62]. Совокупность свойств E6 делает его необходимым и достаточным фактором канцерогенеза, что подтверждается спонтанной индукцией карцином у трансгенных по E6 мышей [63].

Белок E7. ORC E7 ВПЧ ВКР кодирует онкобелок размером до 127 а.о. Белок имеет три консервативных домена CD1, CD2 и CD3, последний гомологичен большому Т-антигену SV40. Наиболее важные функции E7, определяющие его онкогенность, связаны с доменами CD2 и CD3. Домен CD2 содержит сайт фосфорилирования протеинкиназы СКII и мотив LXCXE, определяющий связывание с белком-супрессором ретинобластомы pRb. Белок pRb играет ключевую роль в клеточном цикле, определяя переход клетки из фазы G1 в фазу S. В нормальных условиях, вначале G1 pRb не фосфорилирован и постепенно фосфорилируется при продвижении клетки к S-фазе. Нефосфорилированный pRb взаимодействует с транскрипционными факторами E2F и действует как репрессор транскрипции промоторов, содержащих сайты E2F. Члены семейства E2F участвуют в зависимой от клеточного цикла транскрипционной регуляции многих генов белков, обеспечивающих синтез ДНК [64]. Используя мотив LXCXE, E7 связывается с нефосфорилированным pRb, направляя его на убиквитинилирование и последующую деградацию протеасомой. Разрушение комплекса pRb-E2F высвобождает E2F, что приводит к E2F-индуцированной транскрипции, в результате которой повышаются уровни циклин-зависимой киназы CDK2 и циклинов A и E [59]. Стимулированная E7 повышенная активность CDK2 определяет амплификацию центросом и их кластеризацию, являющиеся характерным признаком раковых клеток [65]. Подавление активности pRb онкобелком E7 считается критическим фактором стимулирования перехода фаз клеточного цикла в дифференцирующем эпителии, что обеспечивает оптимальные условия для репликации вирусной ДНК и одновременно способствует злокачественной трансформации клеток.

Домен CD3 белка E7 содержит четыре высококонсервативных остатка цистеина и участвует во взаимодействиях с многочисленными клеточными белками, включая ингибиторы p21 и p27 CDK. E7 ингибирует их активность, позволяя экспрессирующим его клеткам избежать ареста клеточного цикла, сопряженного с повреждением ДНК. Помимо этого, E7 прямо связывается и активирует ДНК-метилтрансферазы, что приводит к неконтролируемому повыше-

нию уровня метилирования ДНК и нарушению эпигенетической регуляции клеточных процессов [66].

Онкопротеины E6 и E7 действуют синергично, индуцируя генетическую нестабильность, дестабилизируя транскрипционные комплексы и ремоделируя хроматин, что стимулирует неконтролируемую клеточную пролиферацию (рис. 4). Гиперпролиферативная активность, стимулированная этими онкобелками, может привести к репликативному стрессу и кластогенезу, что также дестабилизирует геном [9]. 30-летние исследования показали уникальную генетическую стабильность онкобелков ВПЧ ВКР в неоплазиях и опухолях [67]. Исследователям не удалось выявить взаимосвязи между различающимися по нуклеотидным последовательностям вариантами ОРС E6 и E7 и различиями в степени интраэпителиальных поражений шейки матки [68]. Уникальные канцерогенные свойства E6 и E7, их высокая консервативность и конститутивная экспрессия в предраковых и злокачественных тканях делают их идеальными мишенями для вакцинной иммунотерапии ВПЧ-ассоциированных предраковых состояний и рака [69].

ИНФИЦИРОВАНИЕ И РЕПЛИКАЦИЯ ВИРУСА

Фазы жизненного цикла ВПЧ представлены на рис. 5. ВПЧ является исключительно интра-эпителиальным патогеном – как инфекция, так и вегетативное размножение вируса полностью зависят от реализации программы дифференцировки кератиноцитов [70]. Показано, что вирус способен инфицировать «молодые» кератиноциты базального слоя, возможно, активированные кератиноциты в области повреждений эпителия [5, 9]. Именно повреждение эпителия обеспечивает возможность сближения ВПЧ с кератиноцитами базальной мембраны и связывание белка вирусного капсида L1 с внеклеточным протеогликаном гепаран-сульфатом, в результате которого происходит первичное прикрепление вируса и его связывание с клетками базального слоя. После связывания капсида его конформация изменяется, в результате протеолиза, осуществляемого фурином, отщепляется N-концевая часть белка L2. После этого происходит второе изменение конформации капсида, в результате чего он получает возможность свя-

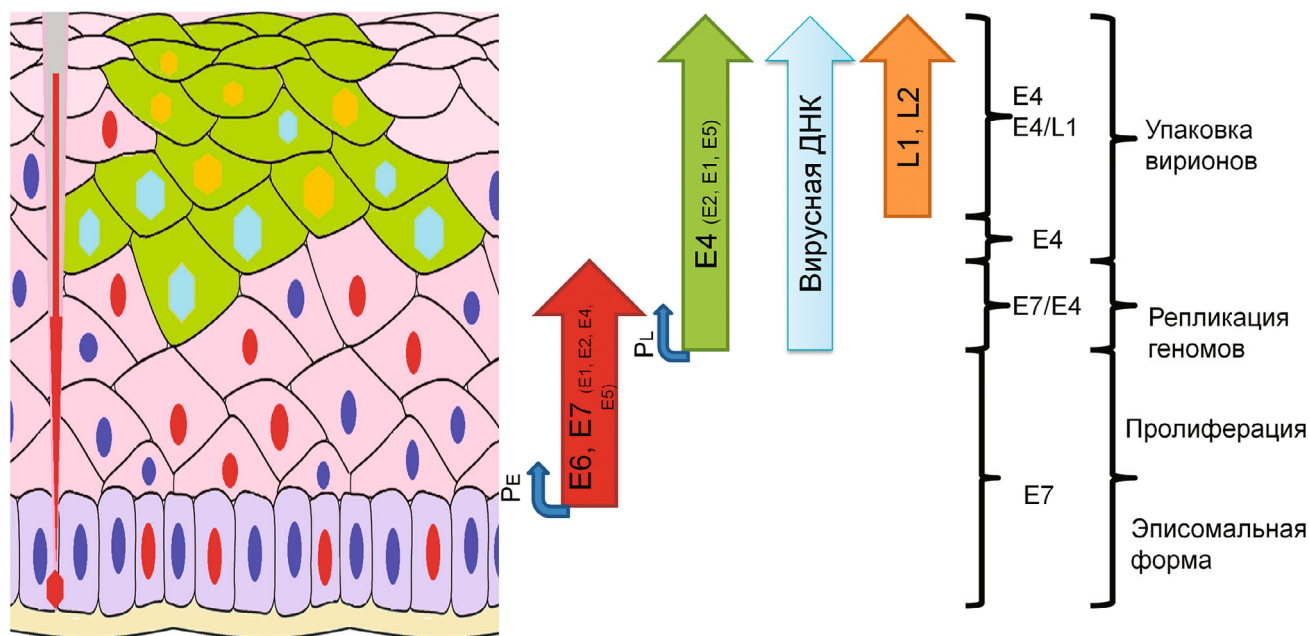


Рис. 5. Схема развития папилломавирусной инфекции. Слева схематично представлен дифференцированный эпителий, справа — экспрессируемые в инфицированных клетках белки ВПЧ. После инфицирования кератиноцитов базального слоя вирус поддерживается в низкокопийном эписомальном состоянии. Белки E6 и E7 (красная стрелка) экспрессируются с раннего промотора в нижних слоях эпителия (красные ядра). Синим цветом обозначены ядра неинфицированных клеток. Экспрессия белка E4, и, возможно, ряда других белков (зеленая стрелка), чьи ОРС лежат под поздним промотором, начинается раньше, чем прекращается экспрессия E6 и E7. Клетки, в которых экспрессируется E4 (зеленые) и E7 содержат, скорее всего, все ранние белки, необходимые для репликации вирусной ДНК. Экспрессия белков капсида вируса — L1 и L2 (оранжевая стрелка) следует за завершением амплификации геномной ДНК и происходит в клетках, экспрессирующих E4 (на основе оригинального рисунка Zheng Z.M. и Baker C.C. [105], с модификациями)

звания с рецепторами клетки, в частности с интегринами $\alpha 6$ и $\alpha 6\beta 4$, ламинин и коллаген-связывающими белками, задействованными в адгезии кератиноцитов к дермису и диссеминации эпителиальных клеток при заживлении ран и канцерогенезе.

Последующая интернализация вируса в вакуолярные структуры осуществляется по механизму клатрин- или кавеолин-опосредованного эндоцитоза [71].

В течение длительного времени причиной ВПЧ-индуцированных неоплазий считали вирусную инфекцию клеток базального слоя слизистой оболочки. Однако, накопление данных, подтверждающих критическую роль дискретной популяции клеток зоны перехода плоского эпителия в цилиндрический в патогенезе преинвазивных состояний и рака шейки матки, привело к пересмотру этой парадигмы [72]. В условиях микроокружения экто-эндоцервикальной зоны перехода (ЭЭЗП) внутри или в непосредственной близости от этой области присутствуют уникальные эпителиальные клетки. Фенотипически близкие к клеткам плоскоклеточного РШМ и его предшественника HSIL, они в высокой степени подвержены инфекции ВПЧ ВКР [72].

Вследствие отсутствия собственных полимераз, ВПЧ не способен к самостоятельной репликации, что делает жизненный цикл вируса зависимым от клетки-хозяина. После инфицирования базальных клеток в области повреждения происходит первый цикл репликации ДНК, осуществляемый независимо от клеточного цикла и амплифицирующийся геном вируса до 50–100 копий на клетку. Эта фаза инфекционного процесса характеризуется эписомальной формой поддержания вирусного генома, при которой дальнейшей репликации не происходит – число геномов остается постоянным. Экспрессия белков вируса находится на минимальном уровне под очень жестким контролем, продукты транскрипции вирусных генов, E6 и E7, в пролиферативном компартменте эпителия практически не обнаруживаются.

Белки, кодируемые ранней областью генома ВПЧ, индуцируют переход клетки в S-фазу, что обеспечивает вирус необходимыми ему полимеразам [73]. При попадании инфицированного кератиноцита в дифференцирующий компартмент, в шиповатый слой, выходящий из клеточного цикла, происходит мощная активация экспрессии как ранних, так и поздних вирусных генов, и репликации вирусной ДНК с увеличением числа вирусных копий до многих тысяч копий на клетку [74]. Образование вирионов происходит только в полностью дифференциро-

ванных клетках наружного слоя эпителия [75]. Высвобождение вирионов сопровождается гибелью дифференцированных клеток [44], что приводит к формированию койлоцитов [46].

ФОРМЫ ВПЧ ИНФЕКЦИИ

Инфекция ВПЧ может протекать в острой (не персистирующей, транзитной или преходящей), латентной или хронической формах. Острые, латентные и хронические инфекции различаются по вирусной активности, экспрессии вирусных и клеточных генов, влиянию на динамику пролиферации клеток, способности вызывать локальную иммуносупрессию и онкогенному потенциалу.

Генетический материал вируса может быть обнаружен после полового контакта с инфицированным партнером в течение нескольких дней, даже при отсутствии инфекции. После инфицирования ДНК ВПЧ персистирует в эписомальной форме и в большинстве (до 90%) случаев элиминируется иммунной системой. Это можно назвать «транзитной инфекцией», хотя термин «транзитное обнаружение» может быть более точным. Кроме того, в некоторых случаях ВПЧ может реплицироваться в инфицированных эпителиальных клетках и продуцировать вирионы, однако, в конечном итоге, происходит спонтанная элиминация вируса (т.н. «острые инфекции») [76]. Однако в некоторых случаях происходит только кажущаяся элиминация вируса. Вирусные геномы сохраняются в инфицированных клетках в неактивной форме (т.н. «латентные инфекции») [77]. В период латентного носительства генетический материал ВПЧ может быть выявлен только случайно. Реактивация латентной инфекции может произойти через отдаленный период времени, например, вследствие иммунной супрессии, но зачастую происходит и без каких-либо видимых причин. Последовательное тип-специфическое определение вирусной нагрузки ВПЧ позволяет дифференцировать регрессирующее поражение шейки матки и транзитную вирион-продуцирующую инфекцию [76].

Острые незэлиминированные инфекции, с сохраняющейся с течением времени вирусной активностью, классифицируют как «хронические инфекции» (хотя, со временем и они могут быть элиминированы естественным путем). ВПЧ крайне успешен как инфекционный агент – вызванные им хронические инфекции практически не имеют системных последствий и редко убивают хозяина, который периодически (в течение недель и месяцев) производит боль-

шое количество инфекционных вирусных частиц для передачи неинфицированным людям.

Возможны три варианта деления базальных клеток, инфицированных ВПЧ: (i) деление инфицированной клетки на две неделивающие дифференцированные клетки; (ii) ассиметричное деление на одну парабазальную и одну базальную клетку; (iii) деление на две базальные клетки, при котором обе сохраняют способность к делению (клональный путь ВПЧ-трансформации). Цитологическое обнаружение LSIL в цервикальном препарате является отличительным признаком продукции вирионов ВПЧ, а гало, наблюдаемое при оптической микроскопии, свидетельствует об аккумуляции нарабатываемых вирионов ВПЧ внутри дифференцированных неделивающих клеток. Продукция в неделивающих клетках огромных количеств новых вирионов гарантирует ВПЧ инфекцию новых клеток-мишеней. Во всех этих случаях ДНК ВПЧ присутствует в эписомальной форме и может упаковываться в вирионы с последующим их выходом из клетки и возможностью расширения области инфекции [78].

В 10–12% случаев инфекция ВПЧ ВКР приводит к интеграции вирусного генома в хромосому клетки-хозяина [79]. Интеграцию, наблюдаемую более чем в 70% ВПЧ-ассоциированных раков, считают ключевым событием канцерогенеза [80]. Она важна для трансформации клетки, но не является частью нормального цикла жизни вируса [81]. Интересно, что интеграция во многом определяется присутствием в геноме человека последовательностей, микрогомологичных ВПЧ. При этом сайты интеграции ВПЧ в геноме человека расположены неравномерно: из 3667 сайтов, выявленных при исследовании 135 образцов клинического материала, более 50% локализованы в «горячих точках» интеграции, в последовательностях генов *POU5F1B* (9,7%), *FHIT* (8,7%), *KLF12* (7,8%), *HMG2* (7,8%), *KLF5* (6,8%), *LRP1B* (5,8%), *LEPREL1* (4,9%), *DLG2* (4,9%), *SEMA3D* (4,9%) [82] (официальные названия генов приведены в соответствии с базой данных GeneCards <https://www.genecards.org/>).

Вследствие этого, интеграция ВПЧ может оказывать влияние на работу генов, в области которых произошло встраивание, как снижая, так и повышая их экспрессию.

После интеграции, механизм которой включает потерю части вирусного генома, интегрированная ДНК ВПЧ теряет свою инфекционность и уже не может быть упакована в инфекционные вирионы. При этом онкобелки ВПЧ Е6 и Е7, кодирующие последовательности которых интегрируются в геном хозяина, сохраняют

свою активность. Они модулируют экспрессию, инактивируют гены-супрессоры опухолей, активируют онкогены и индуцируют клеточную пролиферацию, дополнительно повышая генетическую нестабильность [83–85]. В совокупности, это приводит к развитию интраэпителиальных поражений: интраэпителиальным поражениям шейки матки низкой или высокой степени (LSIL или HSIL) и РШМ, раку вульвы, влагалища, полового члена, анальному раку, а также раку головы, шеи и ротоглотки. Высокий уровень гомологичности последовательностей ДНК ВПЧ, обнаруженный при ВПЧ-связанных раковых поражениях, а также в раковых тканях, указывает на происхождение интегрированного фрагмента от исходного инфицировавшего и встроившегося в клетку вируса с дальнейшим размножением этой клетки, т.е. на клональность опухоли. В силу этого, высокий уровень гомологичности последовательностей ДНК ВПЧ является одним из маркеров трансформации (хотя формально и выглядит как консервативность ВПЧ ВКР). В действительности же, увеличение вирусной нагрузки одного типа ВПЧ у женщин с инфекциями многими типами ВПЧ является прогностическим признаком развития РШМ [76].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВПЧ-ИНДУЦИРОВАННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Считают, что к необходимым условиям формирования необратимой неоплазии относятся:

1) активная первоначальная экспрессия генов Е6 и Е7 ВПЧ ВКР, вызывающая в инфицированной клетке генетическую нестабильность;

2) нарушение клеточного цикла, стимулируемое онкобелками Е6 и Е7, предотвращение апоптоза клеток с поврежденной ДНК, их имортализация и трансформация;

3) стабильная экспрессия Е6 и Е7, защищающая имортализованные и трансформированные клетки от апоптоза [86]. При этом временное подавление экспрессии Е6 и Е7, например, при гипоксии, несущественно. Гипоксия вызывает только временный арест пролиферации клеток и роста опухоли, приводящий к утрате ответа на химиотерапию, ориентированную на подавление пролиферирующих клеток, и уход от иммунного контроля, специфичного к Е6/Е7, с восстановлением пролиферации и роста после восстановления оксигенации [87];

4) гормональная регуляция формирования и «поддержания» неопластических изменений тканей.

Индукцированные онкобелками ВПЧ нарушения генетического аппарата клетки проявляются на ранних стадиях пре-неопластических изменений, когда вирус еще находится в эписомальной форме [81]. Онкобелки E6 и E7 ВПЧ ВКР индуцируют геномную нестабильность, являющуюся характерной чертой раковых клеток, характеризующихся геномными перестройками и генной амплификацией. Генетическая нестабильность должна индуцировать апоптоз, однако он тормозится по нескольким параллельным независимым механизмам, также опосредованным белками E5, E6 и E7 (см. соответствующие разделы).

Прямым следствием геномной нестабильности, индуцированной онкобелками, является интеграция вируса [9]. Интеграция имеет целый ряд негативных последствий. Этот процесс часто сопровождается делетированием ранних (E1, E2, E4 и E5) и поздних (L1 и L2) ОРС, но сохраняет практически интактными ранние ОРС ВПЧ E6 и E7. После делеции L1 и L2 клетки, инфицированные ВПЧ, более не могут быть распознаны иммунной системой у лиц, получивших профилактическую вакцинацию. В силу этого, интеграция вируса, сопровождаемая делецией L1 и L2, делает бессмысленными попытки применения профилактических вакцин в терапевтических целях. Происходящая при интеграции делеция E2, негативного регулятора экспрессии E6/E7 [88], приводит к повышению экспрессии E6/E7, что способствует злокачественной трансформации клеток [89]. Кроме того, интеграция ВПЧ часто происходит в области промотора гена *TERT* (5q15) или локуса 3q26, что приводит к обильной экспрессии гена теломеразы *TERC* [82] и иммортализации клеток, несущих фрагменты генома ВПЧ, что способствует их неконтролируемой амплификации. При этом надо отметить, что интегрированные нуклеотидные последовательности генома ВПЧ выявлены только в 62% всех образцов цервикальных карцином [90]. Хотя и была показана связь между повышенной частотой интеграции генома ВПЧ в случаях более выраженных пре-неопластических изменений, вирусную интеграцию предлагают считать следствием хромосомной нестабильности, вызванной действием онкобелков, а не первопричиной злокачественной трансформации [9].

Основные молекулярные механизмы первых трех процессов, регулируемых E6 и E7, были рассмотрены выше. Остановимся на последнем. Шейка матки относится к эстрогочувствительным тканям для неопластических процессов, в которых важную роль играют эстрогены, в том числе — эстрадиол. Обладая высоким сред-

ством к эстрогеновым рецепторам, взаимодействуя с ними, он во многом модулирует метаболическую и пролиферативную активность клеток. Исследование EPIC, в которое были вовлечены 308 036 женщин, включая 261 пациентку с РШМ и 804 — с CIN3 (HSIL), показало значительное повышение содержания эстрадиола в сыворотках крови пациенток с РШМ [91]. Интересно, что сами клетки ВПЧ-ассоциированных опухолей не чувствительны к действию эстрогенов, т.к. не экспрессируют соответствующий рецептор, экспрессия эстрогенов значительно повышена в перитуморозных тканях, поддерживающих рост опухоли [92].

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ВПЧ ВАКЦИНЫ И ВОЗМОЖНОСТЬ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ РАКА

ВПЧ инфекция часто встречается в половых путях у молодых сексуально активных людей. Большинство из тех, у кого развиваются доброкачественные ВПЧ-ассоциированные изменения тканей, в конечном итоге вырабатывают эффективный клеточный иммунный ответ, приводящий к регрессии папиллом и кандилом и элиминации вируса. Однако в целом ряде случаев, особенно при иммуносупрессии, связанной, например, с ВИЧ инфекцией, элиминации вируса не происходит. Персистенцию ВПЧ связывают с его способностью к эффективному уклонению от врожденного иммунного ответа, что задерживает развитие адаптивного иммунитета и препятствует элиминации вируса на этапах, предшествующих неопластическим изменениям. Модификации иммунной системы, индуцируемые ВПЧ инфекцией, включают дифференцировку опухолеассоциированных макрофагов (ТАМ), подавление активации и созревания дендритных клеток и, как следствие, нарушения клеточного иммунного ответа, включая аномальный дисбаланс между Т-хелперными клетками типа 1 (Th1) и 2 (Th2) и индукцию регуляторных Т-клеток [93]. Неспособность выработать эффективный клеточный иммунный ответ против ВПЧ приводит к персистирующей инфекции. В случае «задержки» в организме ВПЧ ВКР высока вероятность того, что за время персистенции, даже транзитной, вирус успеет трансформировать эпителиальные клетки. На этом этапе элиминация вируса иммунной системой уже не сможет предотвратить развития рака, что, с одной стороны, указывает на необходимость своевременного проведения профилактической ВПЧ вакцинации, с другой, на необходимость разработки

терапевтических ВПЧ вакцин, способных индуцировать клеточный иммунный ответ против ВПЧ и элиминировать из организма ВПЧ-инфицированные клетки.

Исследования природной ВПЧ-инфекции у животных показали, что нейтрализующие антитела к белку вирусной оболочки L1 являются защитными, их индукция может быть положена в основу эффективной стратегии профилактической вакцинации. Данные о том, как антитела против ВПЧ предотвращают инфекцию базальных эпителиальных клеток дают механистическое объяснение эффективности таких вакцин [94]. Перед профилактическими ВПЧ вакцинами были поставлены задачи формирования протективных антител, нарабатываемых в высоком титре и способных связать вирус до его попадания в эпителиальные клетки базального слоя, а также генерации В-клеточной памяти для обеспечения длительного присутствия антител, обеспечивающих локальную нейтрализацию вируса в течение периода половой активности иммунизированного человека. При этом иммунные корреляты защиты от ВПЧ – уровни антител, которые бы коррелировали со способностью организма противостоять ВПЧ инфекции, как в случае инфекции вирусом гепатита В, отсутствуют [94]. В отличие от профилактических, терапевтические ВПЧ вакцины должны быть направлены против белков ВПЧ, экспрессирующихся в уже зараженных, особенно, в трансформированных ВПЧ клетках, а именно, белков Е6 и Е7, и вызывать клеточный иммунный ответ, способный идентифицировать и эффективно элиминировать эти клетки, прежде всего в эпителии.

Существующие на данный момент коммерческие профилактические вакцины против ВПЧ основаны на использовании антигенов в составе большого белка капсида L1, организуемых в процессе самосборки в вирус-подобные частицы [95]. В 2006 г. Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration, FDA) зарегистрировало первую в мире квадριвалентную вакцину Gardasil® («Merck & Co.», Darmstadt, Germany). Gardasil® продемонстрировал эффективность в предупреждении инфицирования ведущими типами ВПЧ – ВПЧ ВКР 16 и 18, а также вызывающими генитальные папилломы и рецидивирующий респираторный папилломатоз типами ВПЧ 6 и 11, и, кроме того, частичную перекрестную защиту против персистирующей инфекции и цервикальных поражений, вызванных десятью невакцинными типами ВПЧ высокого риска, включая ВПЧ 31-го, 33-го, 35-го, 45-го, 52-го и 58-го типа, которые

филогенетически родственны ВПЧ 16-го и 18-го типа [96]. Продукция белка реализована в дрожжах *Saccharomyces cerevisiae*, в качестве адьюванта использован гидроксифосфат-сульфат алюминия [97]. Уже во втором квартале 2007 г. эта вакцина была разрешена к применению в 80 странах мира. При использовании, в соответствии с рекомендациями производителя, Gardasil® обеспечивает эффективность 98% в защите женщин от данных типов ВПЧ, элиминируя риск HSIL, плоскоклеточных цервикальных карцином, аденокарцином и иных осложнений, обусловленных ВПЧ инфекцией [98].

В 2008 г. была зарегистрирована также бивалентная вакцина Cervarix®, содержащая два типа капсидных белков L1 ВПЧ 16 и 18 («GlaxoSmithKline», London, UK). Вакцина производится в инфицированных L1-рекомбинантным бакуловирусом клетках *Spodoptera frugiperda* SF9 и *Trichoplusia ni* Hi 5 и использует в качестве адьюванта AS04, включающий гидроксид алюминия и 3-деацетилованный монофосфорил-липид А (детоксифицированную форму липосахаридов – агониста TLR4). Эффективность Cervarix® в предотвращении ВПЧ-ассоциированных поражений CIN3+ сохраняется в течение >10 лет. Однако, если на момент вакцинации вакцинируемый уже был инфицирован ВПЧ 16, вакцина оказывается неэффективной [99].

В 2015 году Консультативным Комитетом по Практикам Иммунизации (ACIP) была рекомендована к применению нонавалентная вакцина Gardasil® 9 («Merck & Co.», Darmstadt, Germany). Gardasil® 9 обеспечивает протективный иммунитет к девяти типам ВПЧ: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58. Как и в случае Gardasil®, производство рекомбинантных форм вариантов белка капсида L1, входящих в Gardasil® 9, реализуется в клетках дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* с гидроксифосфат-сульфатом алюминия в качестве адьюванта. Считается, что применение Gardasil® 9 позволит снизить риск генитальных папиллом на 90%, а ВПЧ-ассоциированных раков шейки матки и анального канала – на 89%. Важно отметить, что все профилактические вакцины против ВПЧ вводятся внутримышечно, чтобы принципиально обойти действие потенциально заложенных в вирусных антигенах мотивов, обуславливающих уход от иммунного ответа в эпителии.

Имеются все основания утверждать, что вакцины против ВПЧ станут вторыми по эффективности противовирусными противораковыми вакцинами после вакцины против вирусного гепатита В. ВПЧ вакцины уже показали себя, как мощный инструмент защиты от ВПЧ-ассоци-

ированных неоплазий. Мета-анализ результатов 26 испытаний моновалентных ($N = 1$), двухвалентных ($N = 18$) и четырехвалентных вакцин ($N = 7$) на, в общей сложности, 73 428 участниках, убедительно доказал, что вакцины против ВПЧ эффективно защищают от предраковых поражений шейки матки девочек-подростков и молодых женщин в возрасте 15–26 лет, особенно при отборе участников, изначально неинфицированных ВПЧ ВКР. При оценке поражений защитный эффект оказался выше для поражений, связанных с инфекцией ВПЧ 16/18, чем для поражений, вызванных ВПЧ неопределенного типа. Были получены достоверные доказательства того, что вакцины против ВПЧ снижают риск развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени у пожилых женщин с изначально отрицательной реакцией на ВПЧ 16/18 [3].

Профилактическая ВПЧ-вакцинация – громадный шаг вперед к предотвращению других ВПЧ-индуцированных неопластических изменений, в частности, пениса и анального канала у мужчин, как за счет коллективного (популяционного) иммунитета (heard effect), так и за счет расширяющейся практики прививок мальчиков и молодых людей [100, 101]. Однако, проведенные к настоящему времени исследования недостаточно объемны и недостаточно продолжительны, чтобы достоверно оценить уровень снижения как РШМ, так и других форм ВПЧ-ассоциированного рака [3]. Также трудно адекватно оценить косвенные эффекты вакцинации, в частности, защиту от ВПЧ-инфекции и ВПЧ-ассоциированных неоплазий мужчин, контактирующих с ВПЧ-вакцинированными женщинами, и детей, рождающихся у ВПЧ-вакцинированных женщин.

В странах же, не внедривших скрининг раков шейки матки и анального канала и программы профилактической ВПЧ-вакцинации подростков, частота выявления форм рака, ассоциированного с инфекцией ВПЧ ВКР, остается высокой. Особенно это касается лиц с различными формами иммунодефицитов. Группой по Детской Онкологии выработаны рекомендации по ВПЧ-вакцинации всех женщин с дефектами иммунной системы, перенесших рак в детском возрасте [102]. У ВИЧ-инфицированных лиц до 70% раков вызваны инфекцией ВПЧ ВКР. Активация/истощение Т-клеток и миелоидных клеток у ВИЧ-инфицированных людей, получающих АРТ, при инфицировании ВКР типами ВПЧ усиливается, что свидетельствует о вкладе ВПЧ в дисфункцию иммунных клеток [103]. Как было отмечено выше, АРТ не снижает рисков развития неоплазий и рака. [37, 103]. Не-

смотря на успех АРТ, распространенность ВПЧ-инфекции, интраэпителиальных поражений низкого и высокого уровня, а также рака шейки матки остается стабильно высокой, а заболеваемость соответствующими анальными формами – даже возрастает [37]. Больные ВИЧ, как и люди с различными формами иммуносупрессии, нуждаются в обязательной вакцинации против инфекции ВПЧ ВКР. Фармакоэкономическое исследование показало, что профилактическая вакцинация против ВПЧ в РФ при затратах в 3,4 млрд рублей могла бы сэкономить потери в 19,4 млрд рублей, связанные с потерей трудоспособности и лечением больных с различными формами ВПЧ-ассоциированных раков [104]. Одна только вакцинация против ВПЧ детей и подростков, живущих с ВИЧ, как одной из наиболее уязвимых групп, позволила бы предотвратить до 50 000 случаев рака. Таким образом, профилактическая вакцинация против ВПЧ могла бы дать огромный социоэкономический эффект.

Папилломавирусная инфекция считается причиной возникновения 5% раковых заболеваний и 30% всех раков, вызванных инфекционными агентами. В настоящем обзоре рассмотрены классификация ВПЧ, организация генома и белки, входящие в состав вируса, особенности репликации вируса и формы ВПЧ инфекции, обсуждены молекулярные механизмы ВПЧ-индуцированного канцерогенеза. Отдельно рассмотрены распространенность ВПЧ и ВПЧ-ассоциированных форм рака, механизмы инфицирования и пути передачи инфекции особенности течения ВПЧ-ассоциированных заболеваний на фоне иммуносупрессии.

Особое внимание в обзоре уделено профилактической вакцинации и возможностям предотвращения ВПЧ-ассоциированного рака. Профилактическая вакцинация против ВПЧ, успехи которой отражены в обзоре, должна проводиться в преподрастовый период, до того, как произойдет инфицирование ВПЧ. Поздняя вакцинация не может повлиять на персистенцию ВПЧ у уже инфицированного индивида и не может предотвратить ВПЧ-ассоциированные заболевания, а также горизонтальное и вертикальное ВПЧ-инфицирование младенцев и детей до достижения ими возраста вакцинации. Даже путем массовой вакцинации ВПЧ сложно добиться искоренения ВПЧ инфекции в популяции как в ближайшем, так и в достаточно отдаленном будущем, что делает необходимым проведение интенсивных работ по созданию терапевтических вакцин против ВПЧ и ВПЧ-ассоциированных неоплазий.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 17_04_30002 и 17_04_00583) и гранта #1R01CA217715-01 Национальных Институтов Здоровья США (НИН).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Shope, R.E., and Hurst, E.W. (1933) Infectious papillomatosis of rabbits, with a note on histopathology, *J. Exp. Med.*, **58**, 607–624.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., and Jemal, A. (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J. Clin.*, **68**, 394–424, doi: 10.3322/caac.21492.
- Arbyn, M., Xu, L., Simoons, C., and Martin-Hirsch P.P. (2018) Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors, *Cochrane Database Syst. Rev.*, **5**, CD009069, doi: 10.1002/14651858.CD009069.pub3.
- Osazuwa-Peters, N., Massa, S.T., Simpson, M.C., Adjei Boakye, E., and Varvares, M.A. (2018) Survival of human papillomavirus-associated cancers: Filling in the gaps, *Cancer*, **124**, 18–20, doi: 10.1002/cncr.30945.
- McBride, A.A. (2017) Mechanisms and strategies of papillomavirus replication, *Biol. Chem.*, **398**, 919–927, doi: 10.1515/hsz-2017-0113.
- IARC (2007). Human papillomaviruses. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.*, **90**, 1–636.
- Khallouf, H., Grabowska, A.K., and Riemer, A.B. (2014) Therapeutic vaccine strategies against human papillomavirus, *Vaccines*, **2**, 422–462, doi: 10.3390/vaccines2020422.
- Solomon, D., Davey, D., Kurman, R., Moriarty, A., O'Connor, D., Prey, M., Raab, S., Sherman, M., Wilbur, D., Wright, T.Jr., and Young, N. (2018) The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology, *JAMA*, **287**, 2114–2119, doi: 10.1001/jama.287.16.2114.
- Araldi, R., Sant'Ana, T.A., Modolo, D.G., de Melo, T.C., Spadacci-Morena, D.D., de Cassia Stocco, R., Cerutti, J.M., and de Souza, E.B. (2018) The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: an overview, *Biomed. Pharmacother.*, **106**, 1537–1556, doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.149.
- De Vincenzo, R., Ricci, C., Conte, C., and Scambia, G. (2013) HPV vaccine cross-protection: highlights on additional clinical benefit, *Gynecol. Oncol.*, **130**, 642–651, doi: 10.1016/j.ygyno.2013.05.033.
- Bruni, L., Albero, G., Serrano, B., Mena, M., Gomez, D., Munoz, J., Bosch, F.X., and de Sanjose, S. (2019) *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 January 2019*. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre).
- Wang, C.J., Sparano, J., and Palefsky, J.M. (2017) Human Immunodeficiency Virus/AIDS, Human Papillomavirus, and Anal Cancer, *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, **26**, 17–31, doi: 10.1016/j.soc.2016.07.010.
- Chesson, H.W., Dunne, E.F., Hariri, S., and Markowitz, L.E. (2014) The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States, *Sex. Transm. Dis.*, **41**, 660–664, doi: 10.1097/OLQ.0000000000000193.
- Heitmann, E., and Harper, D. (2012) Prophylactic HPV vaccines and the prevention of cervical intraepithelial neoplasia, *Cur. Obstet. Gynecol. Rep.*, **1**, 95–105, doi: 10.1007/s13669-012-0017-4.
- Husain, R.S., and Ramakrishnan, V. (2015) Global variation of human papillomavirus genotypes and selected genes involved in cervical malignancies, *An. Glob. Health*, **81**, 675–683, doi: 10.1016/j.aogh.2015.08.026.
- Mbulawa, Z.Z.A., van Schalkwyk, C., Hu, N.C., Meiring, T.L., Barnabas, S., Dabee, S., Jaspan, H., Kriek, J.M., Jaumdally, S.Z., Muller, E., Bekker, L.G., Lewis, D.A., Dietrich, J., Gray, G., Passmore, J.S., and Williamson, A.L. (2018) High human papillomavirus (HPV) prevalence in South African adolescents and young women encourages expanded HPV vaccination campaigns, *PLoS One*, **13**, e0190166, doi: 10.1371/journal.pone.0190166.
- Nweke, M.C., Okolo, C.A., Daous, Y., and Esan, O.A. (2018) Challenges of human papillomavirus infection and associated diseases in low-resource countries, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **142**, 696–699, doi: 10.5858/arpa.2017-0565-RA.
- Clifford, G.M., Tully, S., and Franceschi, S. (2017) Carcinogenicity of human papillomavirus (HPV) types in HIV-positive women: a meta-analysis from HPV infection to cervical cancer, *Clin. Infect. Dis.*, **64**, 1228–1235, doi: 10.1093/cid/cix135.
- Лопухов П.Д. (2018) *Научно-методическое обоснование оптимизации эпидемиологического надзора и профилактики папилломавирусной инфекции*. Дис. канд. мед. наук, Москва.
- Петрова Г.В., Грецова О.П., Шахзадова А.О., Простов М.Ю., Простов Ю.И., Самсонов Ю.В. (2018) В кн. *Злокачественные образования в России в 2017 г. Заболеваемость и смертность* (под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Петровой Г.В.), ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», Москва, с. 4–130.
- Роговская С.И., Михеева И.В., Шипулина О.Ю., Минкина Г.Н., Подзолкова Н.М., Радзинский В.Е., Шипулин Г.А. (2012) Распространенность папилломавирусной инфекции в России, *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, **1**, 25–33.
- Касихина Е.И. (2011) Папилломавирусная инфекция сегодня: клиническое разнообразие, лечение и профилактика, *Лечащий врач*, **10**, 6–8.
- Depuydt, C.E., Veert, J., Bosmans, E., and Salembier, G. (2016) Human papillomavirus (HPV) virion induced cancer and subfertility, two sides of the same coin, *Facts Views Vis. Obgyn.*, **8**, 211–222.
- Lee, B., Lee, S.W., and Kim, D.I. (2017) HPV prevalence in the foreskins of asymptomatic healthy infants and children: systematic review and meta-analysis, *Sci. Rep.*, **7**, 7050, doi: 10.1038/s41598-017-07506-z.
- Rintala, M.A., Grenman, S.E., Puranen, M.H., Isolauri, E., Ekblad, U., Kero, P.O., and Syrjanen, S.M. (2005)

- Transmission of high-risk human papillomavirus (HPV) between parents and infant: a prospective study of HPV in families in Finland, *J. Clin. Microbiol.*, **43**, 376–381, doi: 10.1128/JCM.43.1.376-381.2005.
26. Smith, E.M., Parker, M.A., Rubenstein, L.M., Haugen, T.H., Hamsikova, E., and Turek, L.P. (2010) Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants, *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*, **2010**, 326389, doi: 10.1155/2010/326369.
 27. Sarkola, M., Rintala, M., Grönman, S., and Syrjänen, S. (2008) Human papillomavirus DNA detected in breast milk, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **27**, 557–558, doi: 10.1097/INF.0b013e318169ef47.
 28. Teixeira, L.O., Amaral, S.C., Finger-Jardim, F., da Hora, V.P., Gonçalves, C.V., Soares, M.A., and de Martinez, A.M.B. (2015) Frequencia do papilomavirus humano na placenta, no colostro e no sangue do cordão umbilical, *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, **37**, 203–207, doi: 10.1590/SO100-720320150005293.
 29. Green, G.E., Bauman, N.M., and Smith, R.J. (2000) Pathogenesis and treatment of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis, *Otolaryngol. Clin. North. Am.*, **33**, 187–207.
 30. Liu, Z., Tasnuva, R., and Nyitray, A. (2015) Penises not required: a systematic review of the potential for human papillomavirus horizontal transmission that is non-sexual or does not include penile penetration, *Sex. Health*, **13**, 10–21, doi: 10.1071/SH15089.
 31. Зароченцева В., Белая Ю.М., Самсыгина Г.А., Щербанова М.Ю., Выжлова Е.Н., Малиновская В.В. (2017) Папилломавирусная инфекция и ВПЧ-ассоциированные заболевания, *Лечащий врач*, **4**, 56–63.
 32. Castellsague, X., Drudis, T., Canadas, M.P., Gonce, A., Ros, R., Perez, J.M., Quintana, M.J., Munoz, J., Albero, G., de Sanjose, S., and Bosch, F.X. (2009) Human papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother – to – child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain, *BMC Infect. Dis.*, **9**, 74, doi: 10.1186/1471-2334-9-74.
 33. Palefsky, J.M. (1998) Human papillomavirus infection and anogenital neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men and women, *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, **23**, 15–20.
 34. Рассохин В.В., Леонова О.Н., Пантелеева О.В., Смирнова Н.Л., Фоменкова Н.В., Загдын З.М., Беляков Н.А. (2012) Частота и характер онкологических заболеваний у больных с ВИЧ-инфекцией до и на фоне применения высокоактивной антиретровирусной терапии, *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*, **4**, 34–43.
 35. Palefsky, J.M., Holly, E.A., Ralston, M.L., Da Costa, M., and Greenblatt, R.M. (2001) Prevalence and risk factors for anal HPV infection in HIV-positive and high-risk HIV-negative women, *J. Infect. Dis.*, **183**, 383–391, doi: 10.1086/318071.
 36. Frisch, M., Biggar, R.J., and Goedert, J.J. (2000) Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome, *J. Natl. Cancer Inst.*, **92**, 1500–1510.
 37. Palefsky, J.M. (2017) Human papillomavirus-associated anal and cervical cancers in HIV-infected individuals: incidence and prevention in the antiretroviral therapy era, *Curr. Opin. HIV AIDS*, **12**, 26–30, doi: 10.1097/COH.0000000000000336.
 38. Adler, D.H., Kakinami, L., Modisanyane, T., Tshabangu, N., Mohapi, L., De Bruyn, G., Martinson, N.A., and Omar, T. (2012) Increased regression and decreased incidence of human papillomavirus-related cervical lesions among HIV-infected women on HAART, *AIDS*, **26**, 1645–1652, doi: 10.1097/QAD.0b013e32835536a3.
 39. Palefsky, J.M., and Holly, E.A. (2003) Immunosuppression and co-infection with HIV-1, *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, **31**, 41–46, doi: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003481.
 40. Ghebre, R.G., Grover, S., Xu, M.J., Chuang, L.T., and Simonds, H. (2017) Cervical cancer control in HIV-infected women: past, present and future, *Gynecol. Oncol. Rep.*, **21**, 101–108, doi: 10.1016/j.gore.2017.07.009.
 41. Paramsothy, P., Jamieson, D.J., and Heilig, C.M. (2009) The effect of highly active antiretroviral therapy on human papillomavirus clearance and cervical cytology, *Obstet. Gynecol.*, **113**, 26–31, doi: 10.1097/AOG.0b013e31819225cb.
 42. Kelly, H., Weiss, H.A., Benavente, Y., de Sanjose, S., and Mayaud, P., ART and HPV Review Group (2018) Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*, **5**, e45–e58, doi: 10.1016/S2352-3018(17)30149-2.
 43. Harden, M.E., and Munger, K. (2017) Human papillomavirus molecular biology, *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.*, **772**, 3–12, doi: 10.1016/j.mrrev.2016.07.002.
 44. Buck, C., Day, P., and Trus, B. (2013) The papillomavirus major capsid protein L1, *Virology*, **445**, 169–174, doi: 10.1016/j.virol.2013.05.038.
 45. Ustav, M., Ustav, E., Szymanski, P., and Stenlund, A. (1991) Identification of the origin of replication of bovine papillomavirus and characterization of the viral origin recognition factor E1, *EMBO J.*, **10**, 4321–4329.
 46. Ferraro, C., Canedo, M., Oliveira, S., Carvalho, M., and Dias, E. (2011) Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas, *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, **47**, 451–459.
 47. Wallace, N.A., and Galloway, D.A. (2014) Manipulation of cellular DNA damage repair machinery facilitates propagation of human papillomaviruses, *Semin. Cancer Biol.*, **26**, 30–42, doi: 10.1016/j.semcancer.2013.12.003.
 48. Schuck, S., and Stenlund, A.A. (2015) Conserved regulatory module at the C-terminus of the papillomavirus E1 helicase domain controls E1 helicase assembly, *J. Virol.*, **89**, 1129–1142, doi: 10.1128/JVI.01903-14.
 49. Helfer, C.M., Yan, J., and You, J. (2014) The cellular bromodomain protein Brd4 has multiple functions in E2-mediated papillomavirus transcription activation, *Viruses*, **6**, 3228–3249, doi: 10.3390/v6083228.
 50. Doorbar, J. (2017) Host control of human papillomavirus infection and disease, *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, **47**, 27–41, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.001.
 51. Hoppe-Seyler, K., Bossler, F., and Braun, J.A. (2018) Down-regulation of HPGD by miR-146b-3p promotes cervical cancer cell proliferation, migration and anchorage-independent growth through activation of STAT3 and AKT pathways, *Cell Death Dis.*, **9**, 1055, doi: 10.1038/s41419-018-1059-y.
 52. Muller, M., Prescott, E.L., Wasson, C.W., and Macdonald, A. (2015) Human papillomavirus E5 oncoprotein: function and potential target for antiviral therapeutics, *Future Virology*, **10**, 27–39, doi: 10.2217/fvl.14.99.
 53. Wetherill, L.F., Holmes, K.K., Verow, M., Muller, M., Howell, G., Harris, M., Fishwick, C., Stonehouse, N., Foster, R., Blair, G.E., Griffin, S., and Macdonald A. (2012) High-Risk Human Papillomavirus E5 Oncoprotein Displays Channel-Forming Activity Sensitive to Small-Molecule Inhibitors, *J. Virol.*, **86**, 5341–5351, doi: 10.1128/JVI.06243-11.
 54. DiMaio, D., and Petti, L.M. (2013) The E5 proteins, *Virology*, **445**, 99–114, doi: 10.1016/j.virol.2013.05.006.

55. Kivi, N., Greco, D., Auvinen, P., and Auvinen, E. (2008) Genes involved in cell adhesion, cell motility and mitogenic signaling are altered due to HPV 16 E5 protein expression, *Oncogene*, **27**, 2532–2541, doi: 10.1038/sj.onc.1210916.
56. Venuti, A., Paolini, F., Nasir, L., Corteggio, A., Roperto, S., Campo, M.S., and Borzacchiello, G. (2011) Papillomavirus E5: the smallest oncoprotein with many functions, *Mol. Cancer*, **10**, 140, doi: 10.1186/1476-4598-10-140.
57. Вонский М.С., Рунов А.Л., И.В. Гордейчук И.В., Исагулянц М.Г. (2019) Терапевтические вакцины против вирусов папилломы человека, достижения и перспективы, *Биохимия*, **84**, 1016–1035.
58. Hengstermann, A., Linares, L.K., Ciechanover, A., Whitaker, N.J., and Scheffner, M. (2001) Complete switch from Mdm2 to human papillomavirus E6-mediated degradation of p53 in cervical cancer cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 1218–1223, doi: 10.1073/pnas.98.3.1218.
59. Tomaic, V. (2016) Functional roles of E6 and E7 oncoproteins in HPV-induced malignancies at diverse anatomical sites, *Cancers (Basel)*, **8**, E95, doi: 10.3390/cancers8100095.
60. Boon, S.S., Tomaic, V., Thomas, M., Roberts, S., and Banks, L. (2015) Cancer-causing human papillomavirus E6 proteins display major differences in the phospho-regulation of their PDZ interactions, *J. Virol.*, **89**, 1579–1586, doi: 10.1128/JVI.01961-14.
61. Songock, W.K., Kim, S.M., and Bodily, J.M. (2017) The human papillomavirus E7 oncoprotein as a regulator of transcription, *Virus Res.*, **231**, 56–75, doi: 10.1016/j.virusres.2016.10.017.
62. Katzenellenbogen, R. (2017) Telomerase induction in HPV infection and oncogenesis, *Viruses*, **9**, E180, doi: 10.3390/v9070180.
63. Song, S., Pitot, H.C., and Lambert, P.F. (1999) The human papillomavirus type 16 E6 gene alone is sufficient to induce carcinomas in transgenic animals, *J. Virol.*, **73**, 5887–5893.
64. Dyson, N.J. (2016) RB1: a prototype tumor suppressor and an enigma, *Genes Dev.*, **30**, 1492–502, doi: 10.1101/gad.282145.116.
65. Godinho, S.A., and Pellman, D. (2014) Causes and consequences of centrosome abnormalities in cancer, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, **369**, 20130467, doi: 10.1098/rstb.2013.0467.
66. Sen, P., Ganguly, P., and Ganguly, N. (2017) Modulation of DNA methylation by human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins in cervical cancer, *Oncol. Lett.*, **15**, 11–22, doi: 10.3892/ol.2017.7292.
67. Mirabello, L., Yeager, M., Yu, K., Clifford, G.M., Xiao, Y., Zhu, B., Cullen, M., Boland, J.F., Wentzensen, N., Nelson, C.W., Raine-Bennett, T., Chen, Z., Bass, S., Song, L., Yang, Q., Steinberg, M., Burdett, L., Dean, M., Roberson, D., Mitchell, J., Lorey, T., Franceschi, S., Castle, P.E., Walker, J., Zuna, R., Kreimer, A.R., Beachler, D.C., Hildesheim, A., Gonzalez, P., Porras, C., Burk, R.D., and Schiffman, M. (2017) HPV16 E7 genetic conservation is critical to carcinogenesis, *Cell*, **170**, 1164–1174, doi: 10.1016/j.cell.2017.08.001.
68. Yu, J.H., Shi, W.W., Zhou, M.Y., Liu, J.M., Han, Q.Y., and Xu, H.H. (2019) Genetic variability and oncogenic risk association of human papillomavirus type 58 E6 and E7 genes in Taizhou area, China, *Gene*, **686**, 171–176, doi: 10.1016/j.gene.2018.11.066.
69. Chabeda, A., Yanez, R.Jr., Lamprecht, R., Meyers, A.E., Rybicki, E.P., and Hitzeroth, I.I. (2017) Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases, *Papillomavirus Res.*, **5**, 46–58, doi: 10.1016/j.pvr.2017.12.006.
70. Doorbar, J. (2005) The papillomavirus life cycle, *J. Clin. Virol.*, **32**, S7–S15, doi: 10.1016/j.jcv.2004.12.006.
71. DiGiuseppe, S., Bienkowska-Haba, M., Guion, L.G., and Sapp, M. (2016) Cruising the cellular highways: how human papillomavirus travels from the surface to the nucleus, *Virus Res.*, **231**, 1–9, doi: 10.1016/j.virusres.2016.10.015.
72. Herfs, M., Soong, T.R., Delvenne, P., and Crum, C.P. (2017) Deciphering the multifactorial susceptibility of mucosal junction cells to HPV infection and related carcinogenesis, *Viruses*, **9**, E85, doi: 10.3390/v9040085.
73. Moody, C., and Laimins, L. (2010) Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation, *Nat. Rev. Cancer*, **10**, 550–560, doi: 10.1038/nrc2886.
74. Stanley, M.A. (2012) Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus, *Clin. Microbiol. Rev.*, **25**, 215–230, doi: 10.1128/CMR.05028-11.
75. Munday, J. (2014) Papillomaviruses in felids, *Vet. J.*, **199**, 340–347, doi: 10.1016/j.tvjl.2013.11.025.
76. Depuydt, C.E., Thys, S., Beert, J., Jonckheere, J., Salembier, G., and Bogers, J.J. (2016) Linear viral load increase of a single HPV-type in women with multiple HPV infections predicts progression to cervical cancer, *Int. J. Cancer*, **139**, 2021–2032, doi: 10.1002/ijc.30238.
77. Crossfield, J.E., Chan, P.J., Patton, W.C., and King, A. (1999) Tenacity of exogenous human papillomavirus DNA in sperm washing, *J. Assist. Reprod. Genet.*, **16**, 325–328.
78. Depuydt, C.E., Jonckheere, J., Berth, M., Salembier, G.M., Vereecken, A.J., and Bogers, J.J. (2015) Serial type-specific human papillomavirus (HPV) load measurement allows differentiation between regressing cervical lesions and serial virion productive transient infections, *Cancer Med.*, **4**, 1294–1302, doi: 10.1002/cam4.473.
79. Gupta, S., Kumar, P., and Das, B.C. (2018) HPV: Molecular pathways and targets, *Curr. Probl. Cancer*, **42**, 161–174, doi: 10.1016/j.currprobcancer.2018.03.003.
80. Holmes, A., Lameiras, S., Jeannot, E., Marie, Y., Castera, L., Sastre-Garau, X., and Nicolas, A. (2016) Mechanistic signatures of HPV insertions in cervical carcinomas, *NPJ Genom. Med.*, **1**, 16004, doi: 10.1038/npjgenmed.2016.4.
81. Akagi, K., Li, J., Broutian, T.R., Padilla-Nash, H., Xiao, W., Jiang, B., Rocco, J.W., Teknos, T.N., Kumar, B., Wangsa, D., He, D., Ried, T., Symer, D.E., and Gillison, M.L. (2014) Genome-wide analysis of HPV integration in human cancers reveals recurrent, focal genomic instability, *Genome Res.*, **24**, 185–199, doi: 10.1101/gr.164806.113.
82. Hu, Z., Zhu, D., Wang, W., Li, W., Jia, W., Zeng, X., Ding, W., Yu, L., Wang, X., Wang, L., Shen, H., Zhang, C., Liu, H., Liu, X., Zhao, Y., Fang, X., Li, S., Chen, W., Tang, T., Fu, A., Wang, Z., Chen, G., Gao, Q., Li, S., Xi, L., Wang, C., Liao, S., Ma, X., Wu, P., Li, K., Wang, S., Zhou, J., Wang, J., Xu, X., Wang, H., and Ma, D. (2015) Genome-wide profiling of HPV integration in cervical cancer identifies clustered genomic hot spots and a potential microhomology-mediated integration mechanism, *Nat. Genet.*, **47**, 158–163, doi: 10.1038/ng.3178.
83. Parfenov, M., Pedamallu, C.S., Gehlenborg, N., Freeman, S.S., Danilova, L., Bristow, C.A., Lee, S., Hadjipanayis, A.G., Ivanova, E.V., Wilkerson, M.D., Protopopov, A., Yang, L., Seth, S., Song, X., Tang, J., Ren, X., Zhang, J., Pantazi, A., Santos, N., Xu, A.W., Mahadeshwar, H., Wheeler, D.A., Haddad, R.I., Jung, J., Ojesina, A.I., Issaeva, N., Yarbrough, W.G., Hayes, D.N., Grandis, J.R., El-Naggar, A.K., Meyerson, M., Park, P.J., Chin, L., Seidman, J.G., Hammerman, P.S., and Kucherlapati, R. (2014) Characterization of HPV and host genome interactions in primary head and neck cancers, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 15544–15549, doi: 10.1073/pnas.1416074111.

84. Groves, I.J., and Coleman, N. (2018) Human papillomavirus genome integration in squamous carcinogenesis: what have next-generation sequencing studies taught us? *J. Pathol.*, **245**, 9–18, doi: 10.1002/path.5058.
85. Oyervides-Munoz, M.A., Perez-Maya, A.A., Rodriguez-Gutierrez, H.F., Gomez-Macias, G.S., Fajardo-Ramirez, O.R., Trevino, V., Barrera-Saldana, H.A., and Garza-Rodriguez, M.L. (2018) Understanding the HPV integration and its progression to cervical cancer, *Infect. Genet. Evol.*, **61**, 134–144, doi: 10.1016/j.meegid.2018.03.003.
86. Magaldi, T.G., Almstead, L.L., Bellone, S., Prevatt, E.G., Santin, A.D., and DiMaio, D. (2012) Primary human cervical carcinoma cells require human papillomavirus E6 and E7 expression for ongoing proliferation, *Virology*, **422**, 114–24, doi: 10.1016/j.virol.2011.10.012.
87. Bossler, F., Kuhn, B.J., Gunther, T., Kraemer, S.J., Khalkar, P., Adrian, S., Lohrey, C., Holzer, A., Shimobayashi, M., Durst, M., Mayer, A., Rosl, F., Grundhoff, A., Krijgsveld, J., Hoppe-Seyler, K., and Hoppe-Seyler, F. (2019) Repression of human papillomavirus oncogene expression under hypoxia is mediated by PI3K/mTORC2/AKT signaling, *MBio*, **10**, e02323–18, doi: 10.1128/mBio.02323-18.
88. Johansson, C., Somberg, M., Li, X., Winkvist, E., Fay, J., Ryan, F., Pim, D., Banks, L., and Schwartz, S. (2012) HPV-16 E2 contributes to induction of HPV-16 late gene expression by inhibiting early polyadenylation, *EMBO J.*, **31**, 3212–3227, doi: 10.1038/emboj.2012.147.
89. Yang, A., Farmer, E., Wu, T.C., and Hung, C.F. (2016), Perspectives for therapeutic HPV vaccine development, *J. Biomed. Sci.*, **23**, 75, doi: 10.1186/s12929-016-0293-9.
90. Vinokurova, S., Wentzensen, N., Kraus, I., Klaes, R., Driesch, C., Melsheimer, P., Kisselov, F., Durst, M., Schneider, A., and Doeberitz, M.V.K. (2008) Type-dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions, *Cancer Res.*, **68**, 307–313, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2754.
91. Roura, E., Travier, N., Waterboer, T., de Sanjose, S., Bosch, F.X., Pawlita, M., Pala, V., Weiderpass, E., Margall, N., Dillner, J., Gram, I.T., Tjonneland, A., Munk, C., Palli, D., Khaw, K.T., Overvad, K., Clavel-Chapelon, F., Mesrine, S., Fournier, A., Fortner, R.T., Ose, J., Steffen, A., Trichopoulou, A., Lagiou, P., Orfanos, P., Masala, G., Tumino, R., Sacerdote, C., Polidoro, S., Mattiello, A., Lund, E., Peeters, P.H., Bueno-de-Mesquita, H.B., Quiros, J.R., Sanchez, M.J., Navarro, C., Barricarte, A., Larracaga, N., Ekstrom, J., Lindquist, D., Idahl, A., Travis, R.C., Merritt, M.A., Gunter, M.J., Rinaldi, S., Tommasino, M., Franceschi, S., Riboli, E., and Castellsague, X. (2016) The influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort, *PLoS One*, **11**, e0147029, doi: 10.1371/journal.pone.0147029.
92. den Boon, J.A., Pyeon, D., Wang, S.S., Horswill, M., Schiffman, M., Sherman, M., Zuna, R.E., Wang, Z., Hewitt, S.M., Pearson, R., Schott, M., Chung, L., He, Q., Lambert, P., Walker, J., Newton, M.A., Wentzensen, N., and Ahlquist, P. (2015) Molecular transitions from papillomavirus infection to cervical precancer and cancer: Role of stromal estrogen receptor signaling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, E3255–E3264, doi: 10.1073/pnas.1509322112.
93. Nunes, R.A.L., Morale, M.G., Silva, G.A.F., Villa, L.L., and Termini, L. (2018) Innate immunity and HPV: friends or foes, *Clinics (Sao Paulo)*, **73** (suppl. 1), e549s, doi: 10.6061/clinics/2018/e549s.
94. Stanley, M. (2010) HPV – immune response to infection and vaccination, *Infect. Agent. Cancer*, **5**, 19, doi: 10.1186/1750-9378-5-19.
95. Ribeiro-Muller, L., and Muller, M. (2014) Prophylactic papillomavirus vaccines, *Clin. Dermatol.*, **32**, 235–347, doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.08.008.
96. Martinez-Gomez, X., Curran, A., Campins, M., Alemany, L., Rodrigo-Pendas, J., Borruel, N., Castellsague, X., Diaz-de-Heredia, C., Moraga-Llop, F., del Pino, M., and Torne, A. (2019) Multidisciplinary, evidence-based consensus guidelines for human papillomavirus (HPV) vaccination in high-risk populations, Spain, 2016, *Euro Surveill.*, **24**, 1700857, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.7.1700857.
97. Petrosky, E., Bocchini, J.A., Hariri S., Chesson, H., Curtis, R., Saraiya, M., Unger, E., Markowitz, L., and Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2015) Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices, *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, **64**, 300–304.
98. Markowitz, L.E., Dunne, E.F., Saraiya, M., Lawson, H.W., Chesson, H., Unger, E.R.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); and Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) (2007) Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm. Rep.*, **56**, 1–24.
99. Lehtinen, M., Lagheden, C., and Luostarinen, T. (2017) Ten-year follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia endpoint registry-based follow-up of three cohorts from randomized trials, *BMJ Open*, **7**, e015867, doi: 10.1136/bmjopen-2017-015867.
100. Maver, P.J., and Poljak, M. (2018) Progress in prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination in 2016: a literature review, *Vaccine*, **36**, 5416–5423, doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.113.
101. Lehtinen, M., Baussano, I., Paavonen, J., Vanska, S., and Dillner, J. (2019) Eradication of human papillomavirus and elimination of HPV-related diseases – scientific basis for global public health policies, *Expert Rev. Vaccines*, **18**, 153–160, doi: 10.1080/14760584.2019.1568876.
102. Klosky, J.L., Gamble, H.L., Spunt, S.L., Randolph, M.E., Green, D.M., and Hudson, M.M. (2009) Human papillomavirus vaccination in survivors of childhood cancer, *Cancer*, **115**, 5627–5636, doi: 10.1002/cncr.24669.
103. Papasavvas, E., Surrey, L.F., Glencross, D.K., Azzoni, L., Joseph, J., Omar, T., Feldman, M., Williamson, A., Siminya, M., Swarts, A., Yin, X., Liu, Q., Firnhaber, C., and Montanera, L.J. (2016) High-risk oncogenic HPV genotype infection associates with increased immune activation and T cell exhaustion in ART-suppressed HIV-1-infected women, *Oncoimmunology*, **5**, e1128612, doi: 10.1080/2162402X.2015.1128612.
104. Костинов М.П., Зверев В.В. (2012) Экономическая эффективность вакцинации против вируса папилломы человека в российской федерации, *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*, **2**, 43–50.
105. Zheng, Z.M., and Baker, C.C. (2006) Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation, *Front. Biosci.*, **11**, 2286–302.

CARCINOGENESIS ASSOCIATED WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION, MECHANISMS AND POTENTIAL FOR IMMUNOTHERAPY**M. S. Vonsky^{1,2}, M. G. Shabaeva³, A. L. Runov^{1,2,4}, N. N. Lebedeva^{4,5},
S. Chowdhury⁶, J. M. Palefsky⁶, and M. G. Isaguliantis^{4,7,8,9*}**¹ *Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, 194064 St. Petersburg, Russia; E-mail: m.vonsky@gmail.com*² *Almazov National Medical Research Center, 19734, St. Petersburg, Russia; E-mail: m.vonsky@gmail.com*³ *Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 197022 St. Petersburg, Russia; E-mail: maria.dobro@mail.ru*⁴ *Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology,
123098 Moscow, Russia; E-mail: maria.issagouliantis@rsu.lv*⁵ *Moscow Regional Center of AIDS and Infectious Diseases Prevention and Treatment,
129110 Moscow, Russia; E-mail: lebedevanatalya@rocketmail.com*⁶ *University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco,
CA 94143, USA; E-mail: Joel.Palefsky@ucsf.edu*⁷ *Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products,
Russian Academy of Sciences, 108819 Moscow, Russia*⁸ *Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology, Karolinska Institutet, SE-171 77, Stockholm, Sweden*⁹ *Riga Stradins University, Department of Pathology, LV-1007, Riga, Latvia*

Received April 2, 2019

Revised April 19, 2019

Accepted April 21, 2019

Human papillomavirus (HPV) infection is responsible for approximately 5% of all cancers and is associated with 30% of all pathogen-related cancers. Cervical cancer is the third most common cancer in women worldwide; about 70% of cervical cancer cases are caused by the high-risk HPVs (HR HPVs) of genotypes 16 and 18. HPV infection occurs mainly through sexual contact; however, viral transmission via horizontal and vertical pathways is also possible. After HPV infection of basal keratinocytes or ecto-endocervical transition zone cells, viral DNA persists in the episomal form. In most cases, infected cells are eliminated by the immune system. Occasionally, elimination fails, and HPV infection becomes chronic. Replication of HPVs in dividing epithelial cells is accompanied by increased expression of the E6 and E7 oncoproteins. These oncoproteins are responsible for genomic instability, disruption of the cell cycle, cell proliferation, immortalization, and malignant transformation of HPV-infected cells. Besides, E6 and E7 oncoproteins induce immunosuppression, preventing the detection of HPV-infected and transformed cells by the immune system. HPV integration into the genome of the host cell leads to the upregulation of E6 and E7 expression and contributes to HPV-associated malignization. Prophylactic HPV vaccines can prevent over 80% of HPV-associated anogenital cancers. The vaccine elicits immune response that prevents initial infection with a given HPV type but does not eliminate persistent virus once infection has occurred and does not prevent development of the HPV-associated neoplasias, which necessitates the development of therapeutic vaccines to treat chronic HPV infections and HPV-associated malignancies.

Keywords: human papillomavirus (HPV), squamous cell carcinoma, carcinogenesis, cervical cancer, intraepithelial neoplasias, epidemiology, E6/E7 oncoproteins