

# Pátranie po ľudskom papilomavíruse

Ľudský papilomavírus (HPV) patrí medzi vírusy s dokázaným onkogénnym potenciálom pre človeka. Pred desiatimi rokmi bola za výskum tohto vírusu udelená Nobelova cena za fyziológiu a medicínu. Získal ju nemecký lekár a virológ Harald zur Hausen, ktorý sa venoval štúdiu významu infekcie týmto vírusom na vzniku rakoviny krčka maternice. Vieme, že infekcia HPV patrí medzi najčastejšie kožné a sexuálne prenosné choroby.

Vírus primárne infiltruje bazálnu vrstvu keratinocytov kože a slizníc. Vírusová DNA kóduje štruktúrne proteíny zodpovedné za tvorbu vírusovej kapsidy, ako aj neštruktúrne proteíny potrebné pre inkorporáciu DNA do genómu hostiteľa, jej replikáciu, transkripciu, ako aj zodpovedné za uvoľňovanie vírusových častíc. Tri hlavné vírusové onkoproteíny (E5, E6 a E7) sa podieľajú na iniciálnom si nádorovej transformácii a progresii nádorov. Ovlivňujú bunkový cyklus, podieľajú sa na indukciu poškodenia DNA, genomickej instability, ovplyvňujú funkciu tumor supresorových proteínov a aktiváciu apoptózy. Integráciou HPV do genómu hostiteľskej bunky dochádza v prípade vysokorizikových HPV k tvorbe proteínu E6, ktorý interaguje s tumor supresorovým proteínom p53 a vedie k jeho degradácii. Proteín E7 sa viaže na tumor supresorový retinoblastómový proteín (pRb), čím dôjde k uvoľneniu transkripčného faktora E2F aktivácie prepisových génov, ako aj k aktivácii bunkovej proliferácie. Aj keď je vírus v populácii celkom rozšírený, nie u všetkých infikovaných vedie k nádorovej transformácii. Perzistencia vírusu závisí od ďalších faktorov. V protinádorovej obranyschopnosti zohráva dôležitú úlohu aktivácia imunitného systému organizmu.

## Nie jeden vírus, ale skupina vírusov

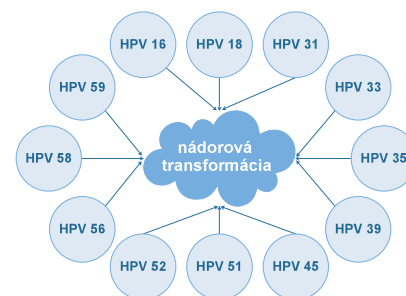
HPV tvorí jeden konkrétny vírus, ale skupina vírusov patriaca medzi dvojitáknové DNA vírusy. Klasifikácia týchto vírusov je

zložitá. V súčasnosti sa podľa *International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)* papilomavírusy rozdeľujú do 5 rodov:  $\alpha$ -papilomavírusy,  $\beta$ -papilomavírusy,  $\gamma$ -papilomavírusy, mu-papilomavírusy a nu-papilomavírusy. Aby klasifikácia bola medzinárodne jednotná, bolo zriadené medzinárodné referenčné centrum pre HPV. Centrum pôvodne vzniklo v nemeckom Heidelbergu v roku 1985. Od roku 2012 je vedené na Karolínskom inštitúte (Karolinska Institutet) v Štokholme. Každý novoopísaný vírus, ktorý má byť zaradený medzi HPV, musí byť najprv klonovaný, overený a potvrdený týmto centrom. Centrum je zodpovedné za skladovanie vzoriek vírusov a je taktiež schopné poskytnúť referenčný materiál na výskum vedcom na celom svete.

Klasifikácia HPV vírusov je založená na sekvencii génu kódujúceho kapsidový proteín L1. Vírusy patriace do rôznych rodov vykazujú menej ako 60 % podrobnosť tohto génu. V prípade vírusov v rámci toho istého rodu je táto podrobnosť na úrovni šesťdesiatich až sedemdesiatich percent. Aby bolo možné zapísať vírus ako nový typ, musí byť preukázaná menšia ako 90 % podrobnosť oproti iným, už zapísaným typom HPV vírusov. V súčasnosti je takto centrom registrovaných 225 klonov HPV vírusov.

Jednotlivé vírusy majú rôzny potenciál vyvolávať chorobu u človeka. Prevažná väčšina z nich sa spája so vznikom kožných

alebo slizničných bradavíc, bez rizika vzniku nádorovej choroby. Iba v prípade niektorých typov HPV vírusov sa jednoznačne preukázala schopnosť vyvolať vznik malígneho nádoru. Svetová zdravotnícka organizácia zaraďuje 12 typov HPV vírusov (typy 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 a 59) do 1. skupiny, čiže dokázaných humánnych karcinogénov. Všetky patria do rodu  $\alpha$ -papilomavírusov (obr. 1).



Obr. 1.: Časť HPV vírusov zaraďuje Svetová zdravotnícka organizácia medzi karcinogény typ 1 (dokázané karcinogény).

Ďalšie vírusy sú podozrivé z hľadiska možnej karcinogenity, čo ešte bude musieť byť v budúcnosti overené vedeckými štúdiami.

Aj keď je v súčasnosti najviac známa úloha HPV pre vznik karcinómu krčka maternice, s infekciou HPV súvisí oveľa viac nádorov (tab. 1).

Kožné nádory
<i>kožné bradavice, kondylómy</i>
<i>keratoakantóm</i>
Nádory orofaryngeálnej a nazofaryngeálnej oblasti
<i>vrátane nádorov podnebia, jazyka a tonzíl</i>
Nádory krčka maternice
Nádory vulvy a vagíny
Nádory penisu
Nádory análnej oblasti

Tab. 1: Nádory asociované s infekciou ľudským papilomavírusom.

Všeobecne sa udáva, že najčastejšie sa vyskytujúci typmi HPV, ktoré majú význam pre nádorovú premenu, sú HPV 16 a 18, ktoré sú preventabilné vakcináciou. Ostatné typy sa podieľajú na vzniku pri menej ako 30 % nádorov. Podiel jednotlivých HPV typov je však odlišný v rôznych populáciách. Je dôležité, aby sme poznali, aké typy HPV sa vyskytujú aj na Slovensku. Toto poznanie je dôležité aj pre budúcnosť z hľadiska sledovania dynamiky vírusu v súvislosti so

zavedením očkovania. Presné štatistiky na Slovensku doposiaľ chýbajú.

#### Výskum pacientok s HPV na Slovensku

MEDIREX GROUP ACADEMY zrealizovala koncom roka 2017 štúdiu s cieľom zachytiť a typizovať HPV v bežnej populácii na Slovensku u žien bez predchádzajúcej anamnézy chorobných zmien krčka maternice. Naše výsledky ukázali, že výskyt HPV v slovenskej populácii je približne 18 %. Aj keď je tento výskyt vyšší, v porovnaní s európskou populáciou je porovnateľný s ostatnými krajinami strednej a východnej Európy. Celosvetovo sa prevalencia HPV udáva na úrovni 10 – 12 %, čo preukázali dve veľké metaanalýzy štúdií hodnotiace celosvetovo takmer 160 000, resp. viac ako milión žien s normálnym cytologickým nálezom. Aktuálne pristupujeme k presnej typizácii zachytených kmeňov. Celosvetovo sa najčastejšie vyskytujú typ HPV 16 (u 23 %) a HPV 18 (u 8,5 % infikovaných). Až následne sa pozorujú typy HPV 52, 31 a 58. Veľmi zaujímavé sú však údaje z Českej republiky publikované v roku 2013

v časopise PLoS One – vysoký výskyt HPV bez ohľadu na typ, ktorý bol zistený, až u 28,3 % žien. To sa dá čiastočne vysvetliť citlivejšou metodikou, ktorú použili autori v štúdiu. Zaujímavý je však aj vysoký výskyt typu HPV 56, ktorý nasledoval najčastejší typ HPV 16. Aj tieto nálezy v susednej republike poukazujú na potrebu takéhoto výskumu.

#### Podakovanie

Výskum infekcie HPV v populácii je realizovaný s podporou OP Výskum a vývoj pre projekt: Dobudovanie multidisciplinárneho centra pre biomedicínsky výskum – BIOMEDIRES, ITMS 26210120041, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

#### VYPRACOVAL

**MUDr. Pavol Janega, PhD.**  
riaditeľ, MEDIREX GROUP  
ACADEMY n. o.

## newslab o novinkách vo vedeckom výskume

Prvé tohtoročné vydanie časopisu newslab opäť prináša novinky vo vedeckom výskume v laboratórnej medicíne a rôzne zaujímavosti. Venuje sa napríklad rastúcemu výskytu neplodnosti a vplyvu environmentálnych faktorov naň. „Ludstvo je čoraz viac exponované rôznym priemyselným chemikáliám, v najväčšom množstve ide o látky charakteru tzv. environmentálnych estrogénov, z ktorých najrozšírenejším je bisfenol A (BPA). Nachádza sa najmä v plastových fľašiach, rôznych potravinových obaloch, potrubí, oblečení a v niektorých druhoch papiera. Vďaka štruktúrnej podobnosti endogénnym estrogénom zasahuje do fyziologických pochodov v organizme a uplatňuje sa

v etiopatogenéze viacerých morfológických alebo funkčných zmien reprodukčného systému, ktoré môžu viesť k infertilite,“ vysvetľuje MUDr. Zora Lazúrová.

Výrazné zastúpenie má problematika nádorov, keďže onkologických pacientov stále pribúda. Jednou z tém je tekutá biopsia ako reprezentatívna a menej invazívna metóda v porovnaní s histologickým výšetrením tumorového tkaniva. „Doterajšie výsledky naznačujú, že zavedenie tohto prístupu do rutínnej klinickej praxe by bolo obrovským prínosom pre zlepšenie a personalizáciu protinádorovej terapie,“ uvádza Mgr. Ondrej Pös, ktorý rozobral účinky tekutej biopsie.



Zastúpená je aj oblasť mikrobiológie. Čitatelia sa dozvedia podrobnosti o monitoringu EBV infekcie u detských pacientov po transplantácii krvotvorných buniek. A to nie je všetko, prvé tohtoročné vydanie tvorí dovedna 14 pútavých článkov. Celý časopis nájdete na webovej stránke [www.newslab.sk](http://www.newslab.sk).