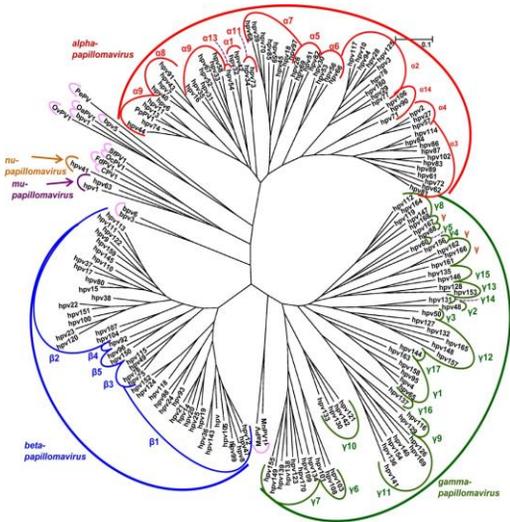




## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ АНОГЕНИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

С.Н.С. ЛАБОРАТОРИИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ФГБУ «НМИЦАГИП ИМ.АКАД.В.И.КУЛАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ  
Д.Б.Н. БУРМЕНСКАЯ ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА

## КЛАССИФИКАЦИЯ ВПЧ



- ✓ Классификация ВПЧ принята в 2003 г., признана Международным комитетом по таксономии вирусов (ICTV) <sup>1,2</sup>
- ✓ основана на последовательности сегмента 291-bp в высоконсервативной области ORF гена L1 (праймеры MY09 и MY11)
- ✓ 201 тип вируса (HPV1-205)

1. de Villiers EM. 2013. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*445:2–10.  
2. Bernard HU, Burk RD, Chen A, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. 2010. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*401:70–79.

## КАНЦЕРОГЕННЫЕ, ВЕРОЯТНО И ВОЗМОЖНО КАНЦЕРОГЕННЫЕ ТИПЫ ВПЧ



Family	Genus	Species	HPV Type (Strain)*														
Papillomaviridae	Alpha-papillomaviruses	Alpha-1	32	42													
		Alpha-2	3	10	28	29	77	78	94	117	125	160					
		Alpha-3	61	62	72	81	83	84	86	87	89	102	114				
		Alpha-4	2	27	57												
		Alpha-5	26	51	69	82											
		Alpha-6	30	53	56	66											
		Alpha-7	18	39	45	59	68	70	85	97							
		Alpha-8	7	40	43	91											
		Alpha-9	16	31	33	35	52	58	67								
		Alpha-10	6	11	13	44	74										
		Alpha-11	34	73	177												
		Alpha-12															
		Alpha-13	54														
		Alpha-14	71	90	106												

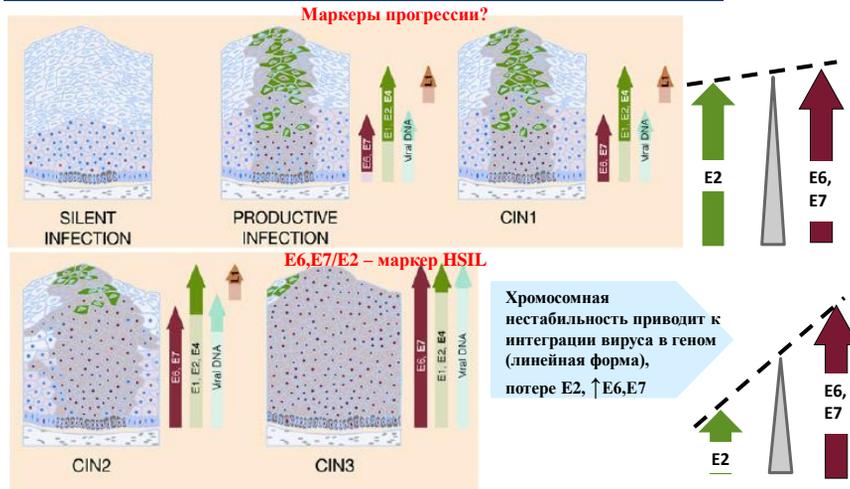
В 2012 году Международное агентство по исследованиям рака (IARC) классифицировало ВПЧ как:

- группа 1 (канцерогенные) – розовый
- группа 2A (вероятно, канцерогенные) – оранжевый
- группа 2B (возможно, канцерогенные) – желтый

Группы 1+2A обуславливают 96% РШМ, группа 2B – 2,6% РШМ<sup>3</sup>

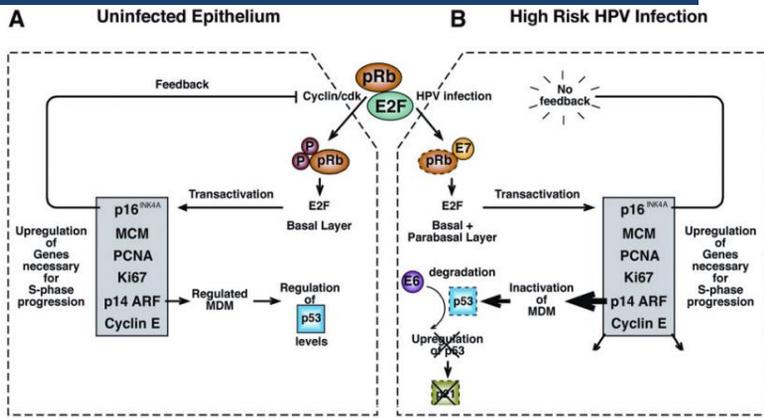
3. Arbyn M, Tommasino M, Depuydt C, Dillner J. 2014. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? J Pathol 234:431–435.

## ОРГАНИЗАЦИЯ ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА НРВ В ИНФИЦИРОВАННОМ ЭПИТЕЛИИ



Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. Rev Med Virol. 2015 Mar;25 Suppl 1:2-23.

## МЕХАНИЗМЫ ТРАНСФОРМАЦИИ



- ✓ при всех типах ВПЧ групп 1, 2А и 2В маркеры HPV-индуцированного канцерогенеза ( $\uparrow$  мРНК E6, p16 и  $\downarrow$  CCND1, p53 и Rb) претерпевают аналогичные изменения<sup>4</sup>

4. Halec G et al. 2014. Pathogenic role of the eight probably/possibly carcinogenic HPV types 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 and 82 in cervical cancer. *J Pathol* 4:441–451.

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТ-СИСТЕМЫ



Journal of Clinical Virology 76 (2016) 53–513

Contents lists available at ScienceDirect



ELSEVIER

Journal of Clinical Virology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jcv](http://www.elsevier.com/locate/jcv)



Review

Commercially available molecular tests for human papillomaviruses (HPV): 2015 update



Mario Poljak\*, Boštjan J. Kocjan, Anja Oštrbenk, Katja Seme

*Institute of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia*

**на мировом рынке более 193 различных коммерческих тестов для обнаружения ВПЧ**

## КАКИЕ ТИПЫ ОПРЕДЕЛЯЮТ



- ✓ одобрены FDA для использования в Соединенных Штатах или клинически подтверждены с использованием критериев Мейера<sup>6</sup> для использования в Европе и Канаде (ДНК ВПЧ – 11 Digene, Cervista, Cobas, Abbot, Aptima и др., экспрессия Е6/Е7 – Aptima)
- ✓ наличие HPV hr (как минимум 12 +2 типов группы 1 и 2А IARC ) + типирование HPV 16, 18, иногда 45)

6. Meijer CJ, Berkhof H, Heideman DA, Hesselink AT, Snijders PJ. 2009. Validation of high-risk HPV tests for primary cervical screening. J Clin Virol46:S1–S4.

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

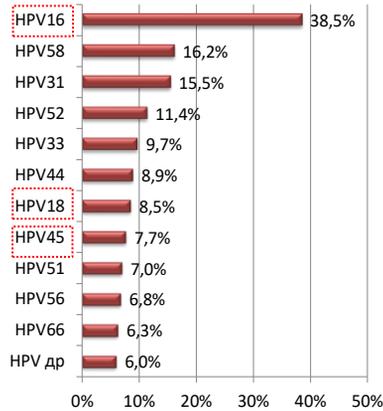


- ✓ **Типирование и количественная оценка HPV**  
Тест HPV Квант-21: 13 типов группы 1 и 2А,  
66, 26, 82, 53, 73 типы – группы 2В  
44, 6, 11 – низкого риска
- ✓ **Определение уровня экспрессии мРНК Е6/Е7 HPV16**  
(высокая корреляция с вирусной нагрузкой)
- ✓ **Исследования транскрипционных сигнатур генов**

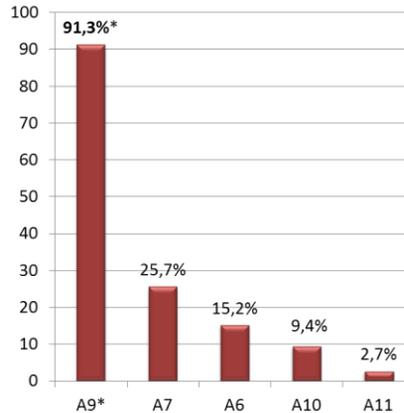
## ВПЧ - ТИПИРОВАНИЕ (582 ОБРАЗЦА ПАЦИЕНТОК ИЗ МОСКВЫ И ОБЛАСТИ)



Частота встречаемости HPV

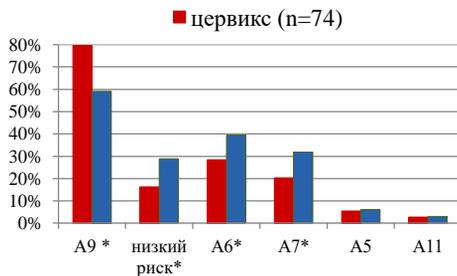
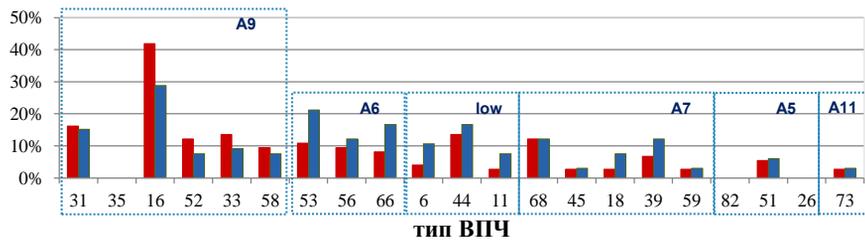


Встречаемость групп ВПЧ

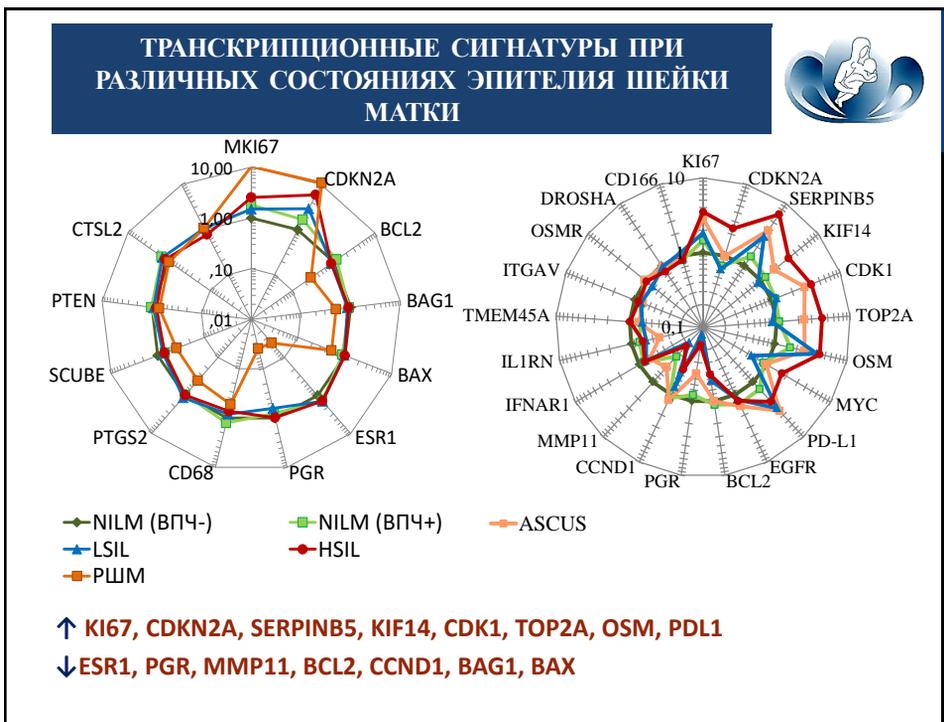


*Наиболее распространены типы группы A9 (16, 58, 31, 52, 33)*

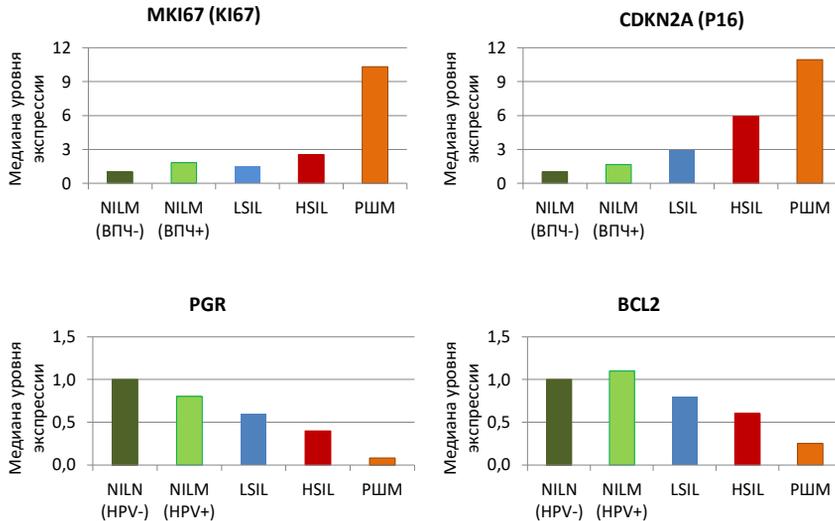
## ВПЧ – ТИПИРОВАНИЕ В КЛЕТКАХ АНАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ



- ✓ Особая тропность вирусов групп A9, A6, A7, LH-HPV к эпителию ануса
- ✓ Аутоинокуляция от шейки матки до ануса или ануса до шейки матки - источник персистенции вируса



**АССОЦИАЦИЯ НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫХ МАРКЕРОВ MKI67, CDKN2A, PGR И BCL2 СО СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ПОРАЖЕНИЙ**



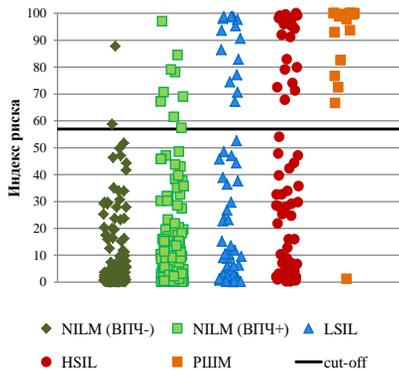
**АССОЦИАЦИЯ ИНТЕГРАЛЬНОГО КРИТЕРИЯ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ СИГНАТУР СО СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ПОРАЖЕНИЙ**



Индекс риска: 
$$P = \frac{1}{(1+e^{-z})}$$

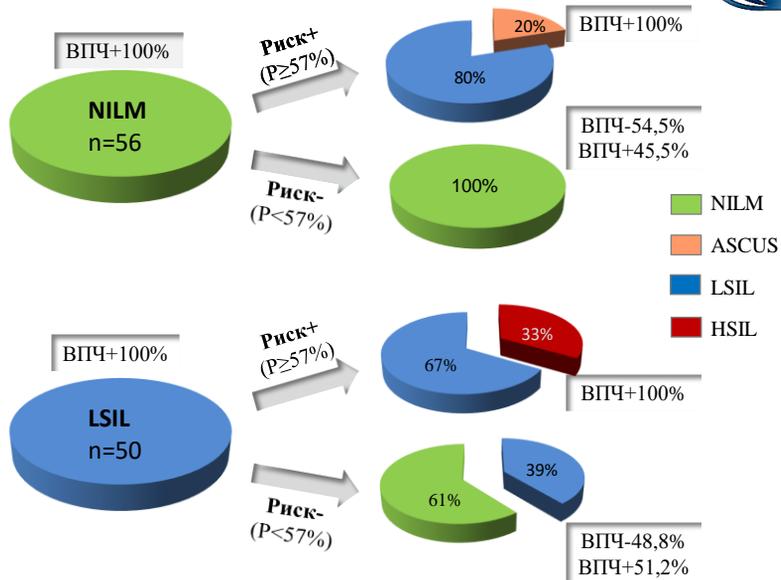
$$z = 0,8 * \ln \frac{MKI67}{PGR} + 1,6 * \ln \frac{CDKN2A}{BCL2} - 4$$

**MKI67** – маркер пролиферации  
**PGR** – прогестероновый рецептор  
**CDKN2A** – регуляция клеточного цикла  
**BCL2** – маркер апоптоза



Группа	Классификация	
	Нет риска	Риск
Контроль NILM ВПЧ- (n=139)	137 <b>(98%)</b>	2
NILM ВПЧ+(n=128)	119 (93%)	9 <b>(7%)</b>
LSIL (n=66)	50 (76%)	16 <b>(24%)</b>
HSIL (n=70)	44 (63%)	26 <b>(37%)</b>
РШМ (n=19)	1 (5,3%)	18 <b>(94,7%)</b>

РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ (12 МЕСЯЦЕВ)  
ЗА ПАЦИЕНТКАМИ ГРУППЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И  
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЦИН



ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ  
ИНТЕГРАЛЬНОГО КРИТЕРИЯ ОЦЕНКИ  
ТРАНСКРИПЦИОННЫХ СИГНАТУР



- ✓ **Использования критерия интегральной оценки уровня экспрессии мРНК генов MKI67, CDKN2, BCL2, PGR для определения риска развития и прогрессирования ЦИН**
- ✓ **Особая актуальность при ASCUS, LSIL, а также транзиторной ВПЧ-инфекции и персистенции вируса**

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ