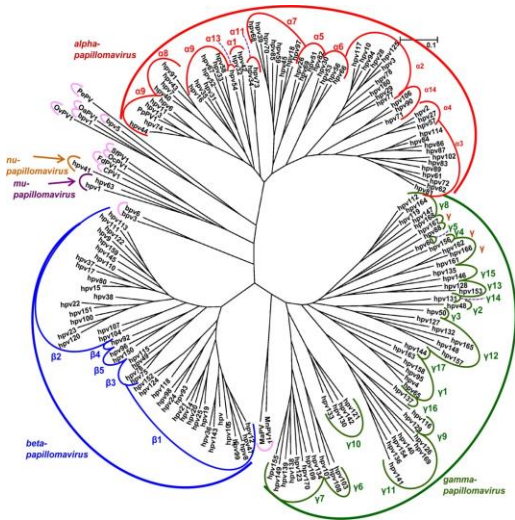




МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ АНОГЕНИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

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) ^{1,2}
- ✓ основана на последовательности сегмента 291-bp в высококонсервативной 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

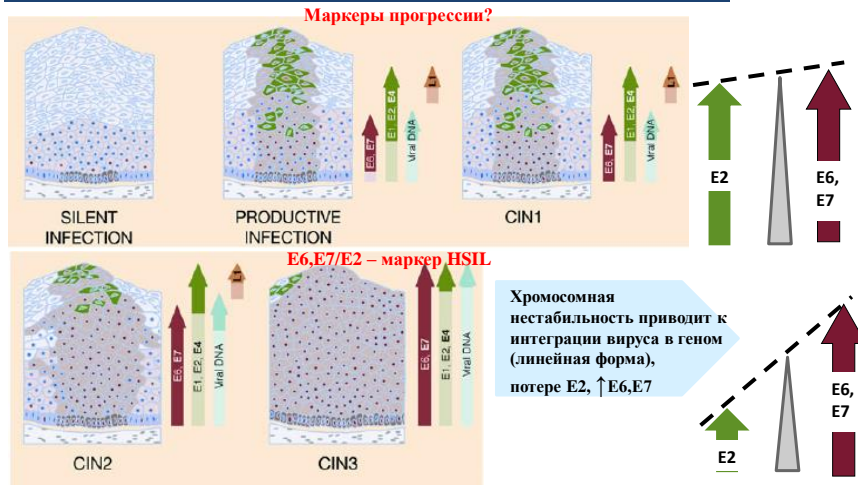


Family	Genus	Species	HPV Type (Strain)*														
Papillomaviridae	Alpha-papillomaviruses	Alpha-1	32	42													
		Alpha-2	3	10	28	29	77	78	94	117	125	160					
		Alpha-3	61	62	72	81	83	84	86	87	89	102	114				
		Alpha-4	2	27	57												
		Alpha-5	26	51	69	82											
		Alpha-6	30	53	56	66											
		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) классифицировали ВПЧ как
 группа 1 (канцерогенные) – розовый
 группа 2A (вероятно, канцерогенные) – оранжевый
 группа 2B (возможно, канцерогенные) - желтый
 Группы 1+2A обуславливает 96% РШМ, группа 2B – 2,6% РШМ³

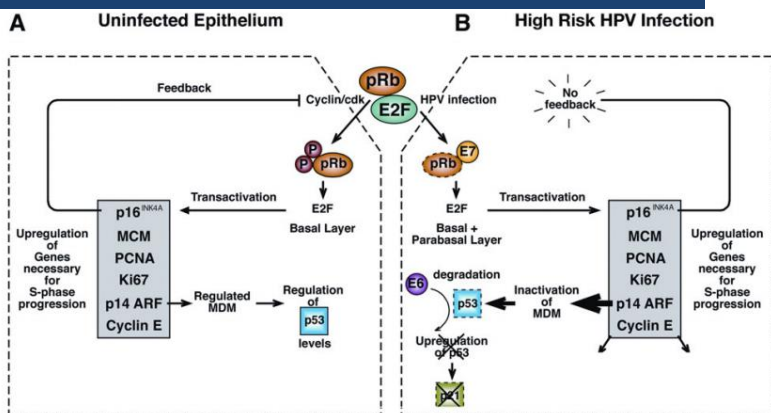
3. Arbyn M, Tommasino M, Depuydt C, Dillner J. 2014. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? J Pathol 234:431–435.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА НРV 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 изменения⁴

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



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 Мейера⁶ 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 2A 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

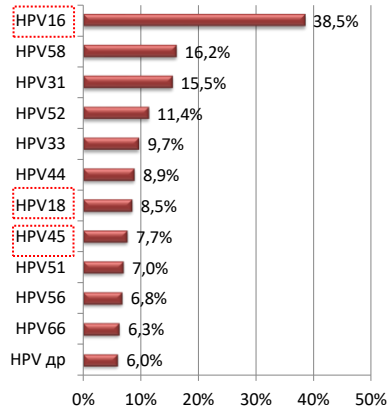


- ✓ **Типирование и количественная оценка HPV**
Тест HPV Квант-21: 13 типов группы 1 и 2А,
66, 26, 82, 53, 73 типы – группы 2В
44, 6, 11 – низкого риска
- ✓ **Определение уровня экспрессии мРНК Е6/Е7 HPV16**
(высокая корреляция с вирусной нагрузкой)
- ✓ **Исследования транскрипционных сигнатур генов**

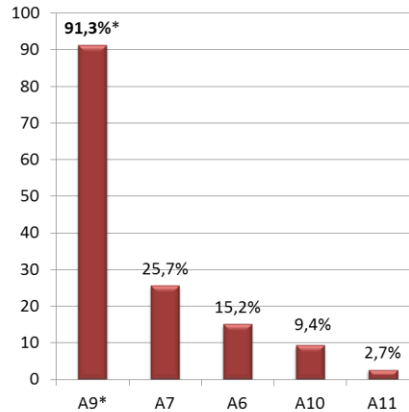
ВПЧ - ТИПИРОВАНИЕ (582 ОБРАЗЦА ПАЦИЕНТОК ИЗ МОСКВЫ И ОБЛАСТИ)



Частота встречаемости HPV

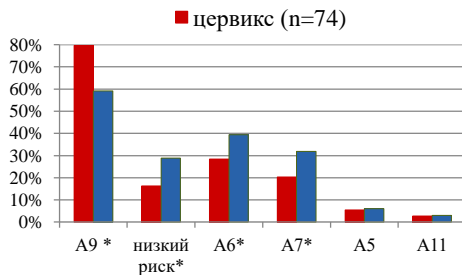
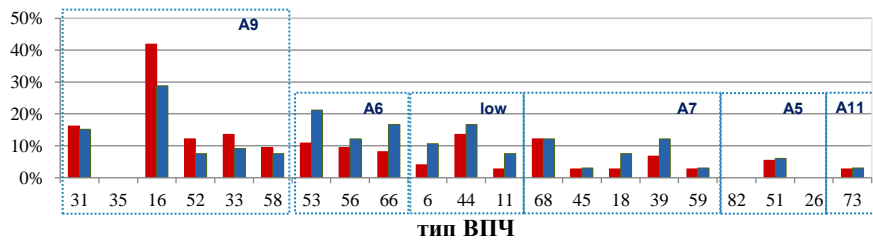


Встречаемость групп ВПЧ

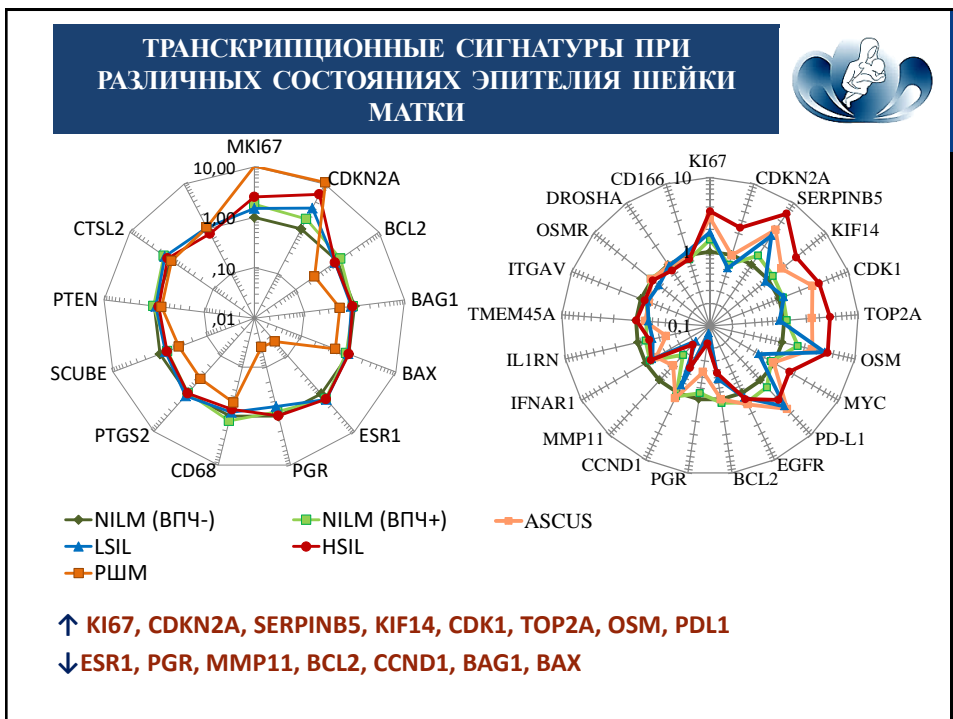
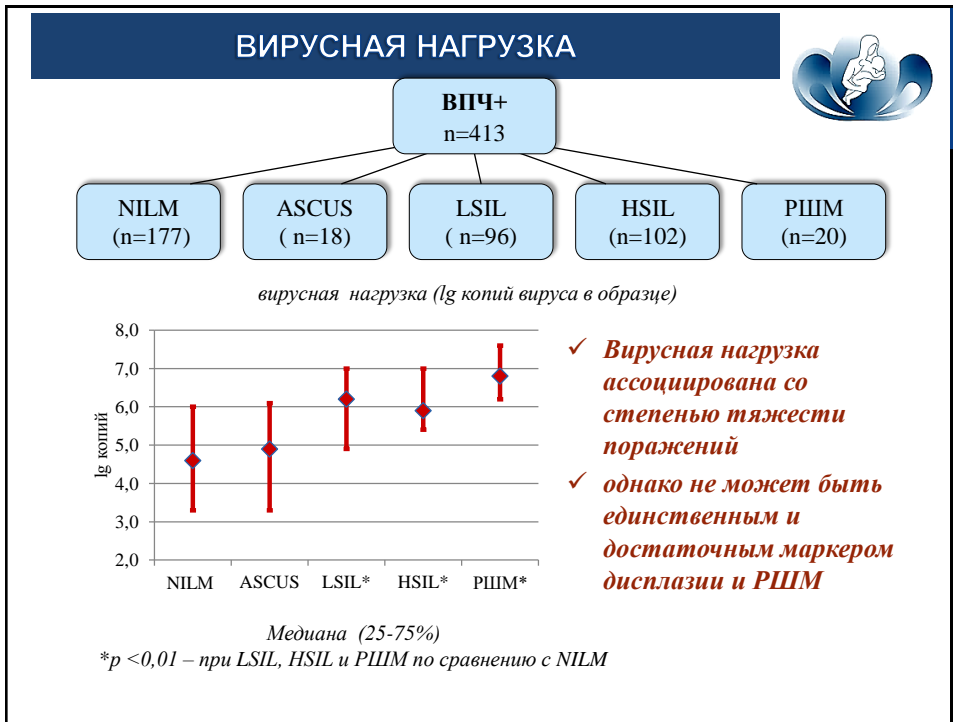


Наиболее распространены типы группы A9 (16, 58, 31, 52, 33)

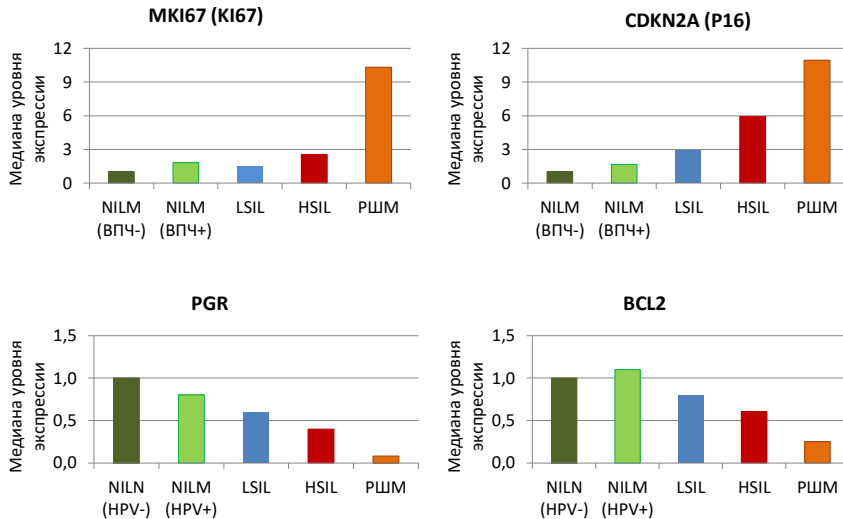
ВПЧ – ТИПИРОВАНИЕ В КЛЕТКАХ АНАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ



- ✓ *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



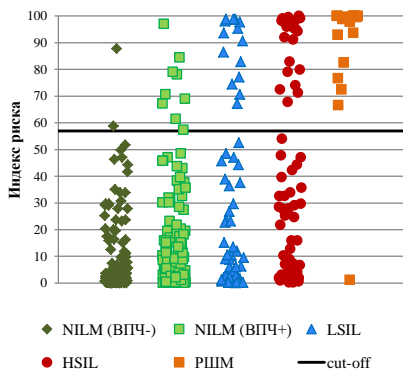
АССОЦИАЦИЯ ИНТЕГРАЛЬНОГО КРИТЕРИЯ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ СИГНАТУР СО СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ПОРАЖЕНИЙ



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

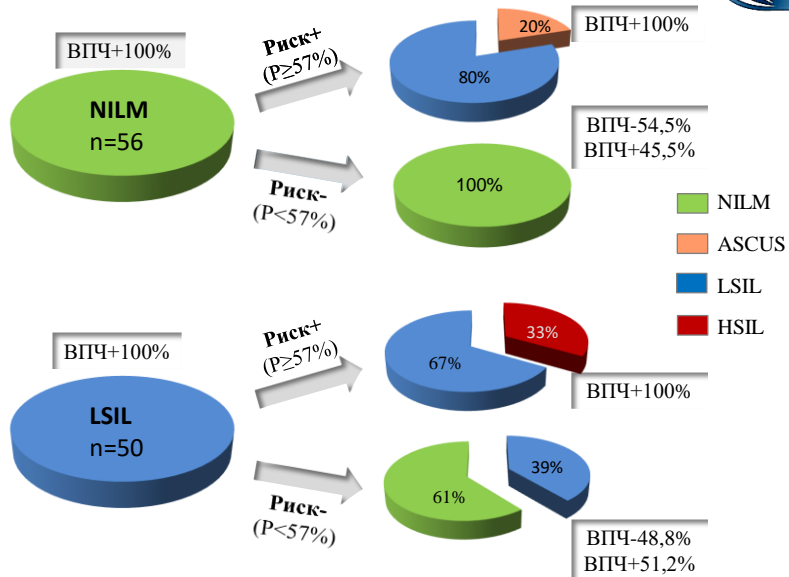
$$z = 0,8 * \ln \frac{MKI67}{PGR} + 1,6 * \ln \frac{CDKN2A}{BCL2} - 4$$

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



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

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



ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ИНТЕГРАЛЬНОГО КРИТЕРИЯ ОЦЕНКИ
ТРАНСКРИПЦИОННЫХ СИГНАТУР



- ✓ **Использование 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