



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
GRIGORE T. POPA IAȘI



HPV și bazele genetice ale oncogenezei

Asist. Univ. Dr. Setalia Popa

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași

Date generale

- cancerul de col uterin este cauzat în 99.7 % din cazuri de infecția persistentă cu HPV.
- > de 50% din populația globului activă sexual, este sau a fost infectată cu cel puțin un tip de HPV.
- \approx 80 % din infecțiile cu HPV sunt asimptomatice
- progresia spre cancerul de col uterin \leftarrow persistența infecției cu HPV + integrarea acestuia în genomul celulei gazdă.
- > 150 tipuri de HPV cunoscute
- > 40 asociază risc pentru cancerul de col uterin

Buletin de analize medicale nr. 18184630

Data inregistrarii: 12/11/2020

Data si ora recoltare: 12/11/2020 17:06

Data raportului: 12/11/2020 17:07

Rezultatele se vor interpreta in context clinic de catre medicul curant

Nume: TEST TEST	Varsta: 20 Sex: F	Medic:
C.N.P.:	Recoltat: * Bucuresti, Sos. Giurgiului	CONTRACT: CLINICA SANTE
Localitate: Bucuresti	Adresa:	

BIOLOGIE MOLECULARA - EXECUTAT DE : CATALINA ANDONE - BIOCHIMIST SPECIALIST

1. x HPV-ADN (detectie tulpini cu risc crescut cu genotipare 16, 18, 45) -Secretie - Real TM PCR

ANALIZE	REZULTATE	INTERVAL BIOLOGIC DE REFERINTA / UM
HPV-ADN (detectie tulpini cu risc crescut cu genotipare 16, 18, 45)	Negativ	<u>Negativ</u>

HPV-ADN (detectie tulpini cu risc crescut cu genotipare 16, 18, 45):

Urmatoarele tipuri HPV cu risc crescut au fost testate:

16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68

In neoplazii manifeste, datorita schimbarilor marcante in materialul genetic al HPV, este posibila aparitia rezultatelor fals negative.

Toate probele cu rezultate finale si fara comentarii aditionale sunt considerate conforme.

Buletin de analize medicale nr. 18184630

Data inregistrarii: 12/11/2020
Data si ora recoltare: 12/11/2020 17:06

Data raportului: 12/11/2020 17:09

Rezultatele se vor interpreta in context clinic de catre medicul curant

Nume: TEST TEST	Varsta: 20 Sex: F	Medic:
C.N.P.:	Recoltat: * Bucuresti, Sos. Giurgiului	CONTRACT: CLINICA SANTE
Localitate: Bucuresti	Adresa:	

BILOGIE MOLECULARA - EXECUTAT DE : CATALINA ANDONE - BIOCHIMIST SPECIALIST

1. x HPV-ADN (detectie tulpini cu risc crescut cu genotipare 16, 18, 45) -Secretie - Real TM PCR

ANALIZE	REZULTATE	INTERVAL BIOLOGIC DE REFERINTA / UM
HPV-ADN (detectie tulpini cu risc crescut cu genotipare 16, 18, 45)	Pozitiv, tulpina 16	<u>Negativ</u>

HPV-ADN (detectie tulpini cu risc crescut cu genotipare 16, 18, 45):

Urmatoarele tipuri HPV cu risc crescut au fost testate:

16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68

In neoplazii manifeste, datorita schimbarilor marcante in materialul genetic al HPV, este posibila aparitia rezultatelor fals negative.

Toate probele cu rezultate finale si fara comentarii aditionale sunt considerate conforme.

Buletin de analize medicale nr. 18184630

Data inregistrarii: 12/11/2020
Data si ora recoltare: 12/11/2020 17:06

Data raportului: 12/11/2020 17:09

Rezultatele se vor interpreta in context clinic de catre medicul curant

Nume: **TEST TEST**

Varsta: 20 Sex: F

Medic:

C.N.P.:

Recoltat: * Bucuresti, Sos. Giurgiului

CONTRACT: CLINICA SANTE

Localitate: Bucuresti

Adresa:

BIOLOGIE MOLECULARA - EXECUTAT DE : CATALINA ANDONE - BIOCHIMIST SPECIALIST

1. x HPV-ADN (detectie tulpini cu risc crescut cu genotipare 16, 18, 45) -Secretie - Real TM PCR

ANALIZE	REZULTATE	INTERVAL BIOLOGIC DE REFERINTA / UM
HPV-ADN (detectie tulpini cu risc crescut cu genotipare 16, 18, 45)	Pozitiv, tulpina 18	<u>Negativ</u>

HPV-ADN (detectie tulpini cu risc crescut cu genotipare 16, 18, 45):

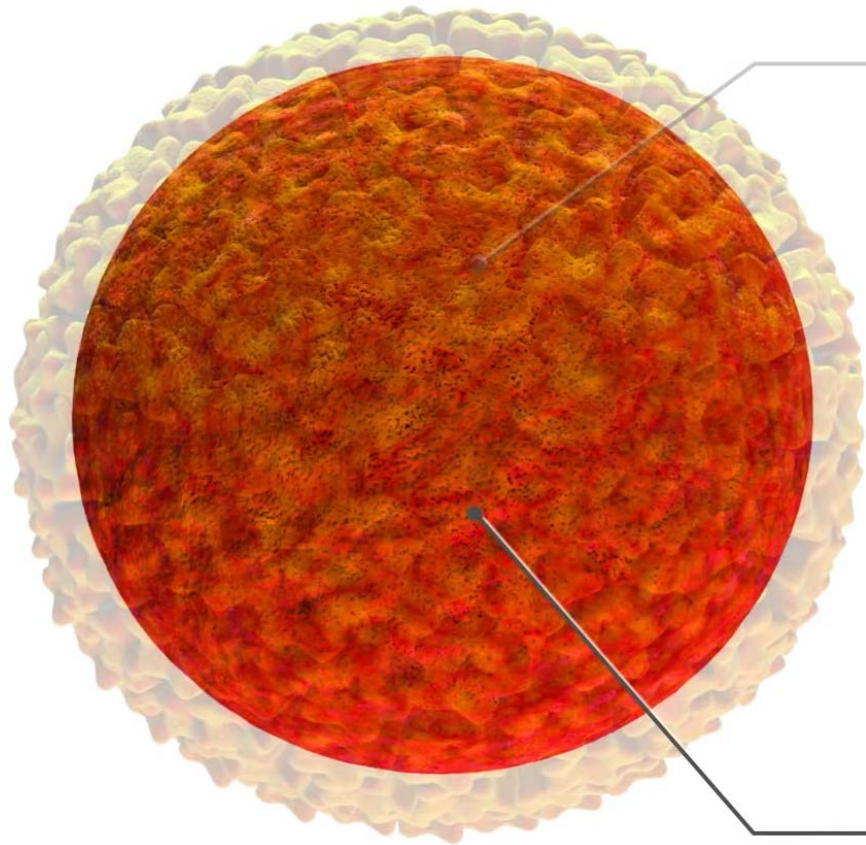
Urmatoarele tipuri HPV cu risc crescut au fost testate:

16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68

In neoplazii manifeste, datorita schimbarilor marcante in materialul genetic al HPV, este posibila aparitia rezultatelor fals negative.

Toate probele cu rezultate finale si fara comentarii aditionale sunt considerate conforme.

Structura HPV



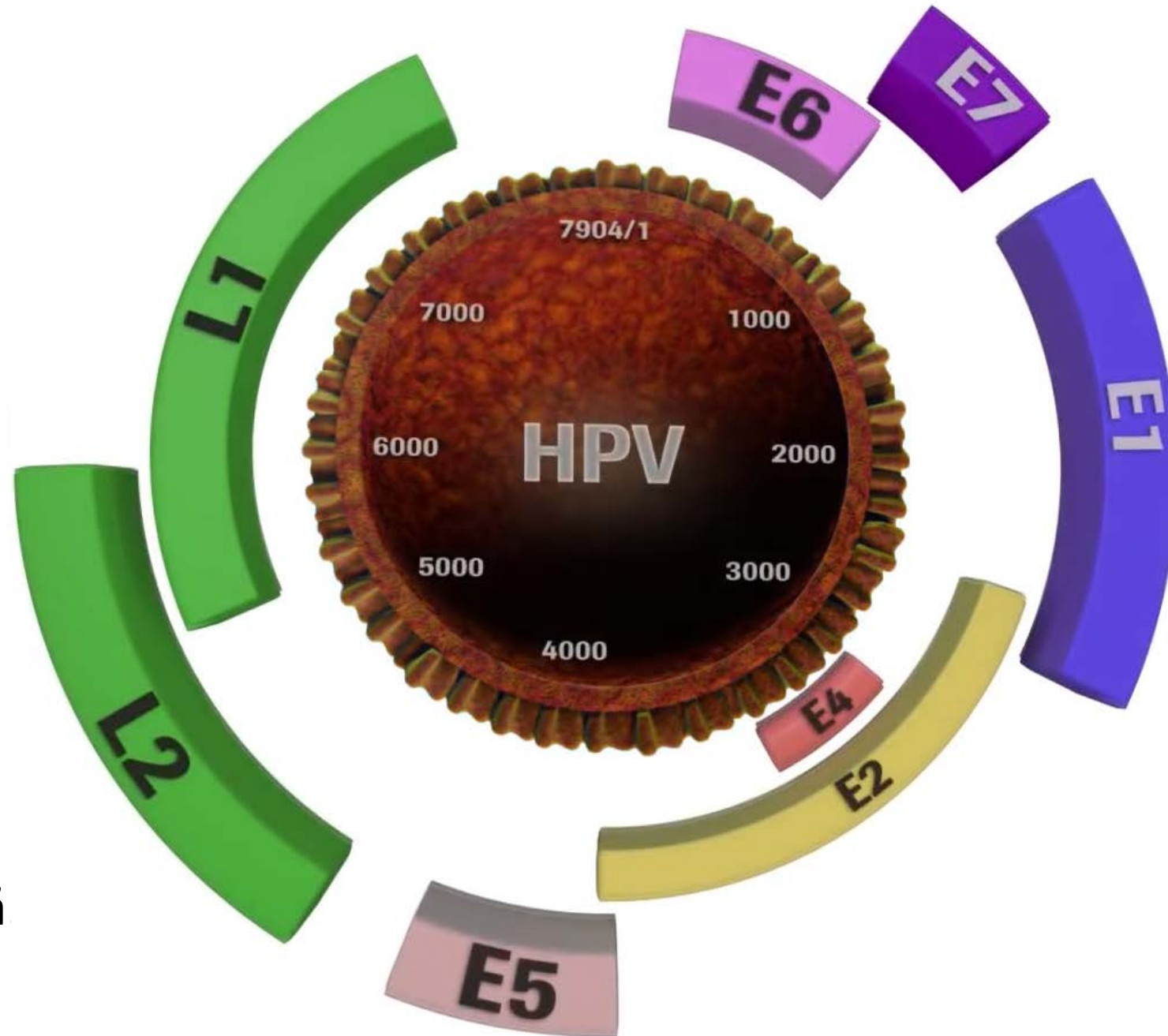
capsidă - proteina L1.

- virus ADN dublucatenar
- 8000 nucleotide
- de mici dimensiuni
- infectează celulele epiteliale
- risc de papiloame și cancer
- peste 200 tipuri cunoscute
 - peste 40 dintre ele sunt oncogene

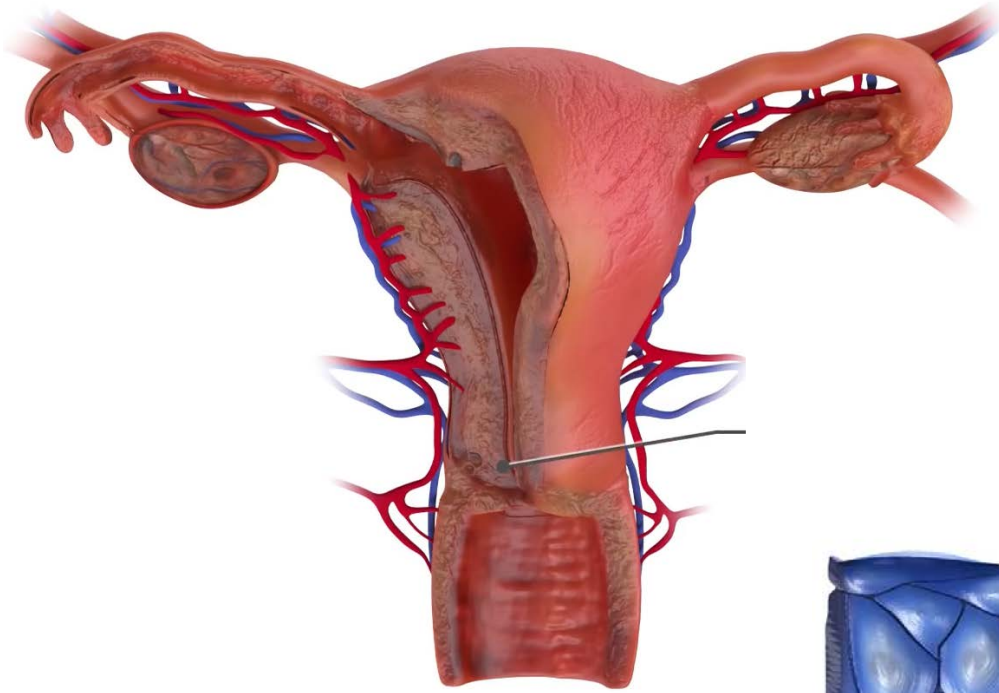
interior - moleculă de ADN circular

Genomul HPV

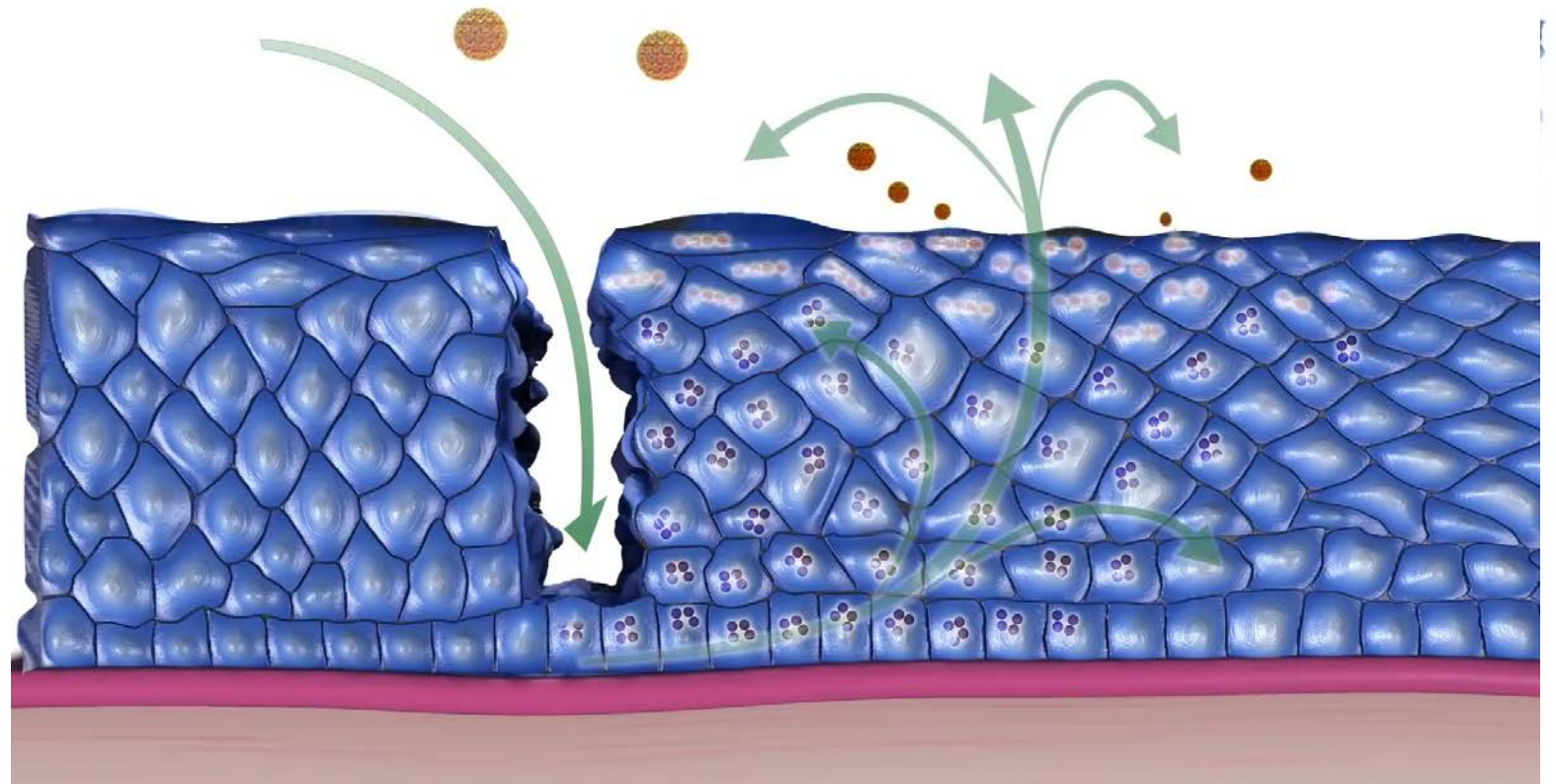
- 3 regiuni, 8 secvențe codante,
 - 6 gene se replică precoce
E1, E2, E4, E5, E6, E7
 - 2 gene se replică tardiv
L1 și L2,
 - regiune necodanta, de control
LCR,
- Proteinele L1 și L2 codifică
proteinele majore și minore ale
capsidei,
- Proteinele E6 și E7 sunt
responsabile de replicarea virală



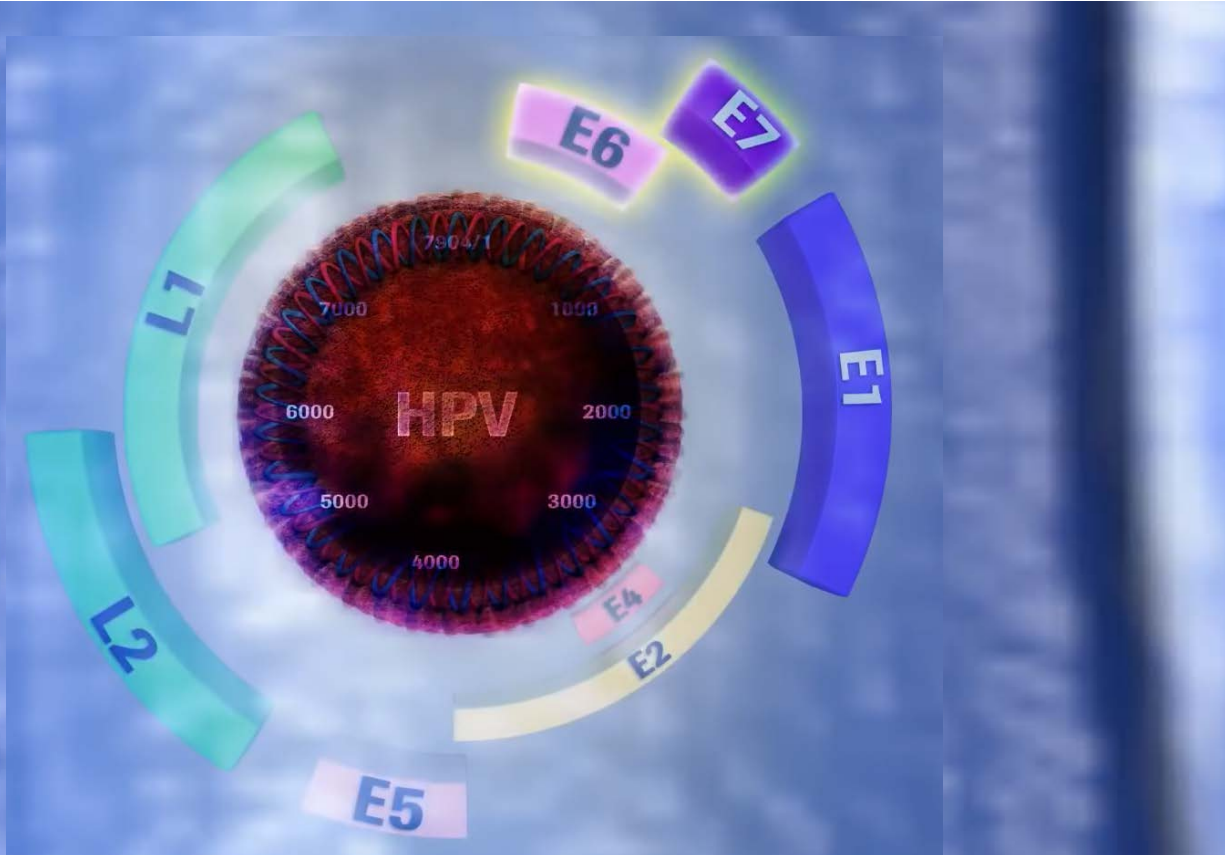
Mecanismul de infectare cu HPV



Tropism pentru celulele din stratul bazal al epiteliului, cu rată mare de diviziune

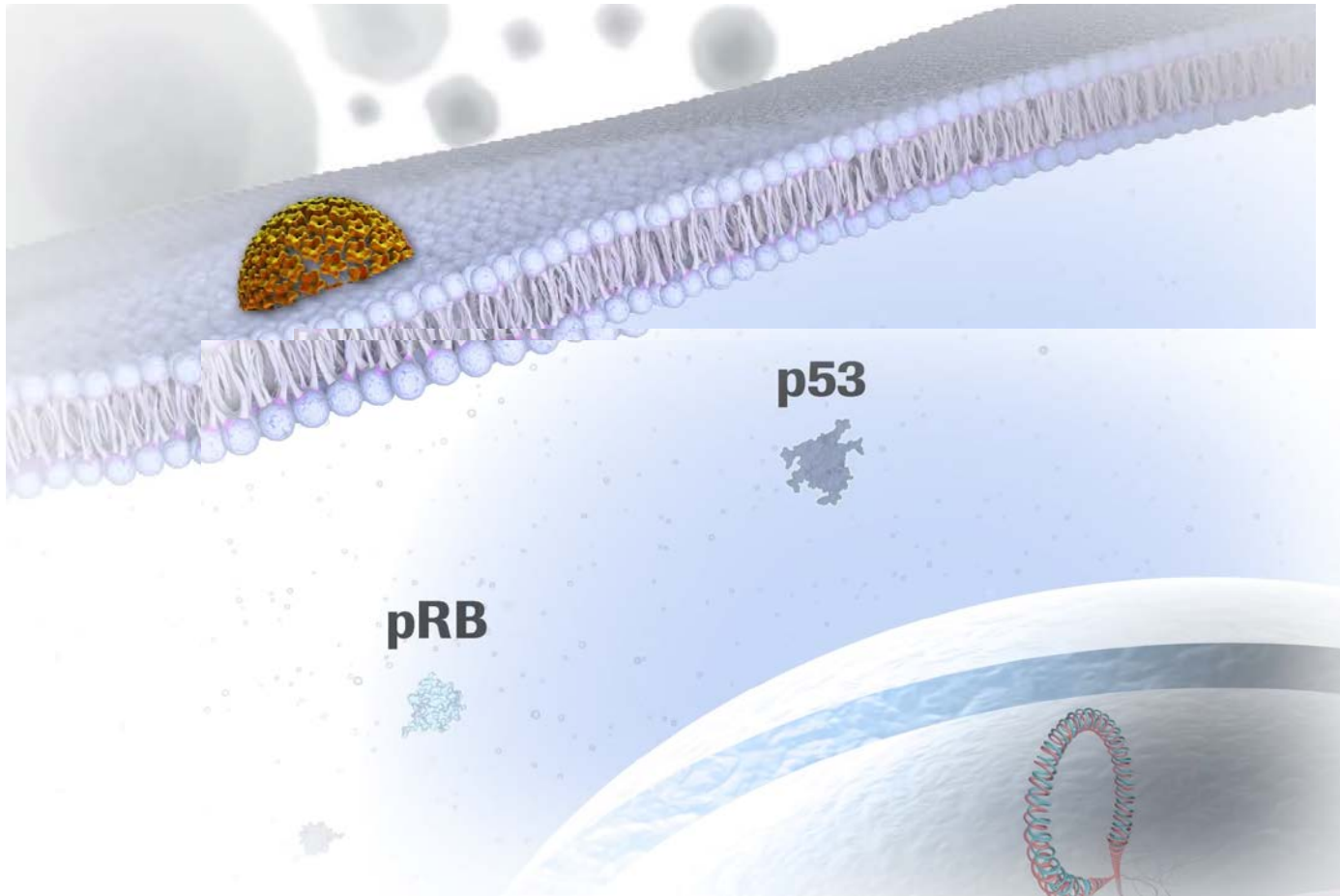


Replicarea virală



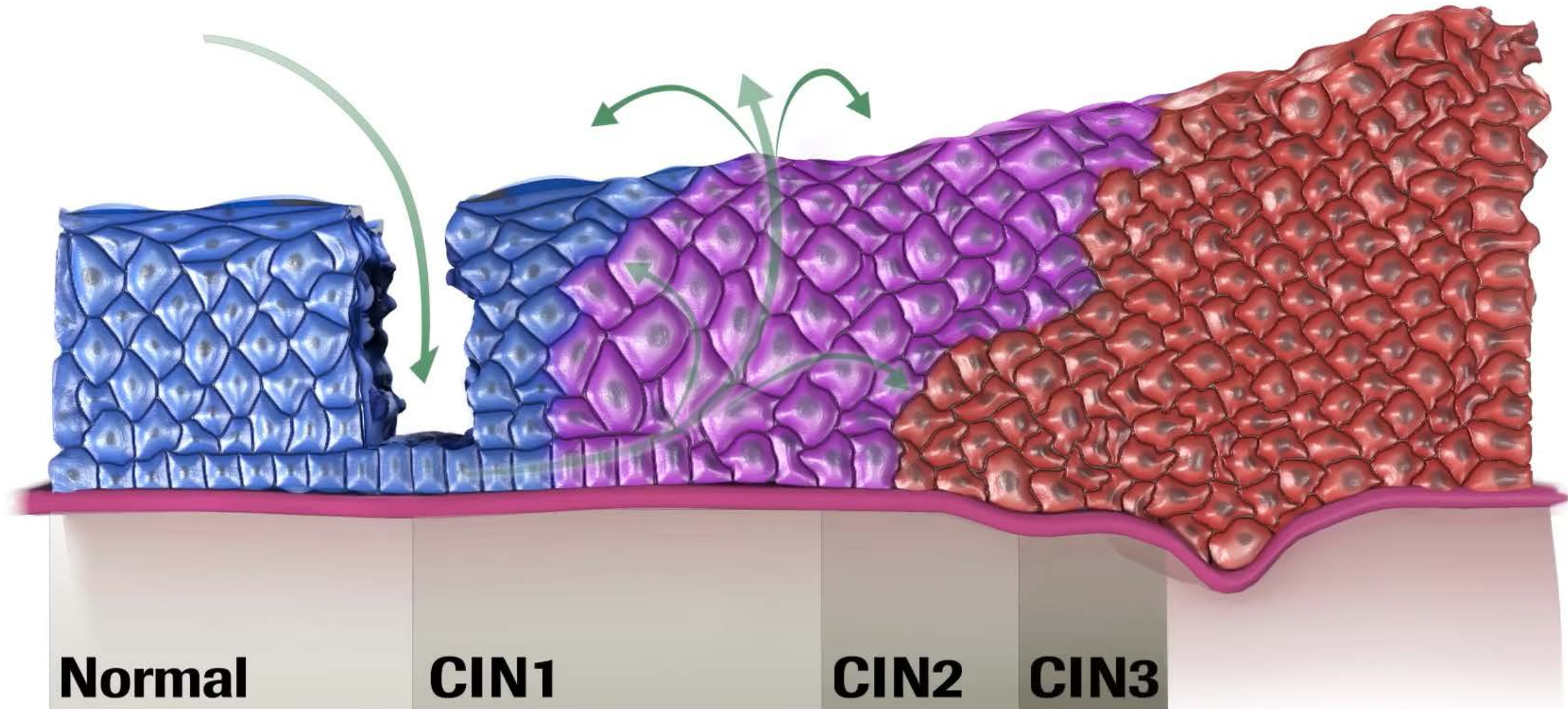
- În celulele STEM din membrana bazală
- Pătrunde în nucleu – episomi, sau se integrează în genomul celulei gazdă
- Se inițiază prin expresia genelor E6 și E7
- Cu cât celulele se divid se replică și celelalte gene -> sinteza prot. L1 și L2
- Eliminarea noilor viruși în mediu

Mecanismul genetic al infecției cu HPV

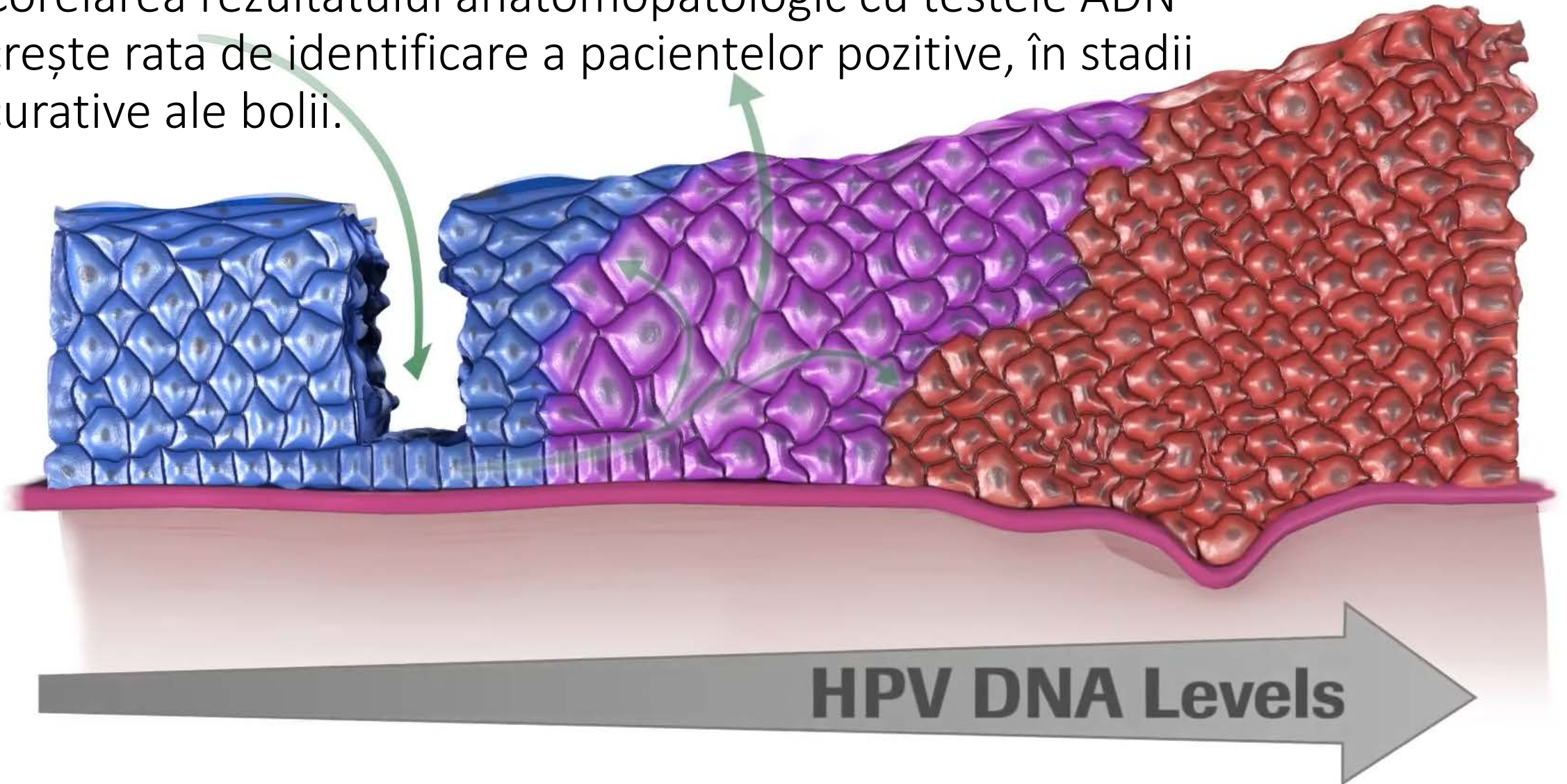


- ADN → nucleu → episomi
- Într-o celulă normală, diviziunea și replicarea ADNului nuclear este controlată de genele p53 și pRB
- proteinele virale E6 și E7, codificate de ARN-ul mesager transcris din episom → interacționează cu p53 și pRB,
- Interferă cu mecanismele de control a ciclului celular → diviziune celulară neprogramată.

Progresia invaziei epiteliale



Corelarea rezultatului anatomopatologic cu testele ADN – crește rata de identificare a pacienților pozitive, în stadii curative ale bolii.



- Testarea imunocitochimică → utilizată pentru evaluarea expresiei intracelulare a proteinelor responsabile de controlul ciclului celular

Important

- Evaluarea cantității de ARN este dificil de evaluat și cuantificat
- Gena L1 este folosită pentru a discrimina tipurile de HPV
- Doar testele ADN oferă informații referitoare la determinarea riscului de cancer de col generat de infecția HPV
- Diversitate a moleculelor de ADN – generată de numărul mare de celule infectate și numărul mare de episomi per celulă
- Risc oncogen 13 tulpini de HPV – testate în mod curent
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 și 68.
- Tipurile de HPV oncogen → tipuri de cancer: vulvar, vaginal, anal și orofaringian.
- Testarea pentru alte tipuri de HPV decât cele cunoscute cu risc oncogen nu este necesară.

ADN – standard de aur pentru screeningul pentru cancerul de col uterin

- Cancerele genitale sunt determinate de tulpinile HPV recunoscute cu risc oncogen crescut, astfel:
 - - 16, 18, 31, 45 - cel mai mare risc
 - - 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59 - risc mediu sau mare
 - - 26, 53, 66, 68, 73, 82 - probabil grad ridicat de risc
- Peste 15 tipuri determină epidermodisplazia veruciformă:
 - 13, 32 - hiperplazie epitelialafocală (oral)
 - 6, 7, 11, 16, 32 - papiloame orale
 - 16 - cancer oro-faringian
 - 6,11 - papilomatoză laringiană

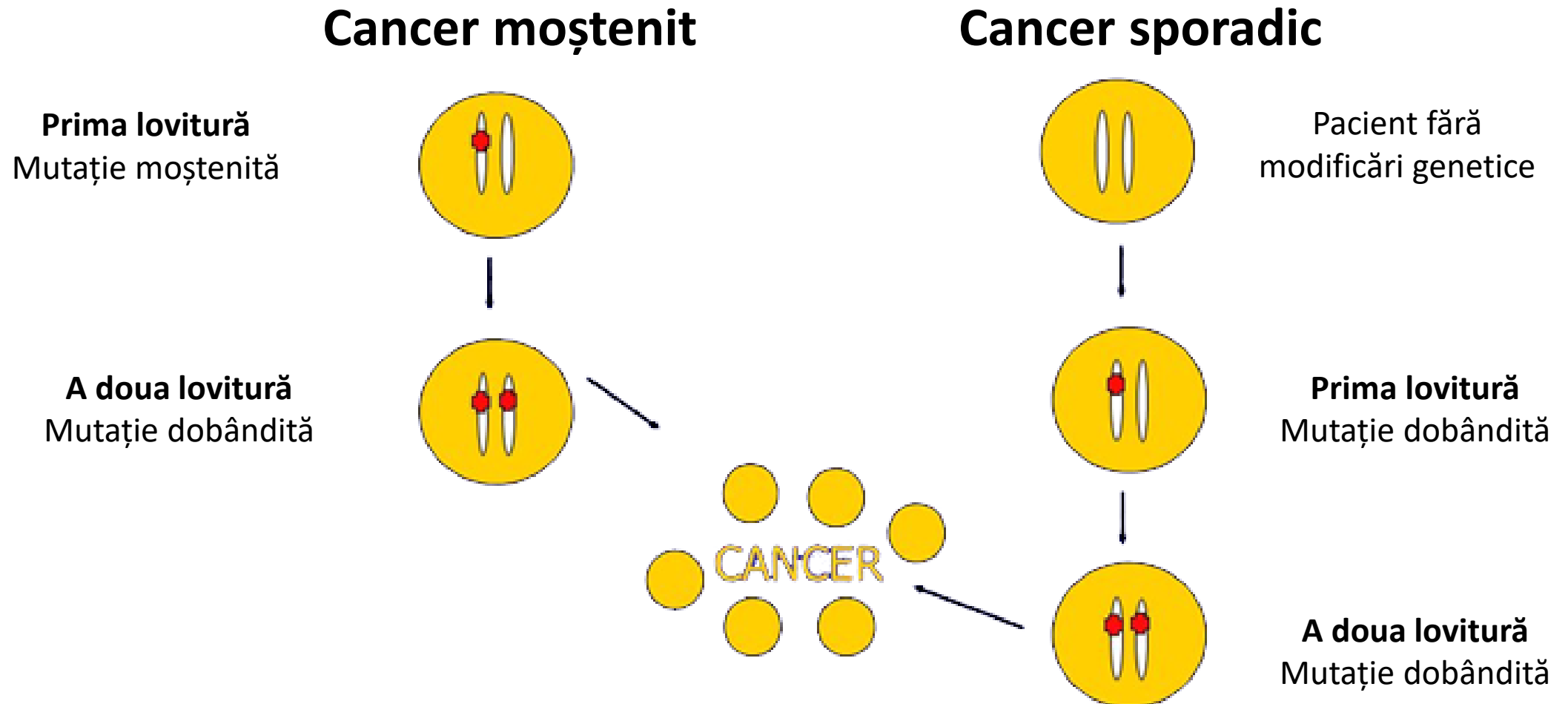
Indicațiile screeningului genetic al infecției HPV

- Femei >30 ani - HPV ADN + Babeș-Papanicolau ± testare CIN (imunohistochimică)
 - Prim screening 30-34 ani
- Paciente cu citologie ASC-US;
- Monitorizarea evoluției infecției determinate de un anumit tip HPV;
- Intervalul de screening
 - HPV high risk negativ este de 5 ani. → extins până la 10 ani în funcție de istoricul clinic al pacientului.
 - rezultat ușor modificat / normal al citologiei BPN + rezultat pozitiv pentru HPV high risk, → 12 luni.
 - retestare → HPV high risk este pozitiv, se recomandă colposcopie.

Ipoteza celor două lovituri

prima lovitură – mutația germinală moștenită

a doua lovitură – mutația dată de infecția cu HPV



Asocierea polimorfismelor genice germinale cu infecția HPV crește exponențial riscul de cancer

- AIP, ALK, ANKRD26, **APC**, ATM, AXIN2, BAP1, BARD1, BLM, BMPR1A, **BRAF**, **BRCA1**, **BRCA2**, BRIP1, BUB1B, CBL, CD70, CDC73, CDH1, CDK4, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CEBPA, CEP57, CHEK2, CYLD, DDB2, DDX41, DICER1, DIS3L2, DKC1, EFL1, **EGFR**, ELANE, EPCAM, ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ETV6, EXO1, EXT1, EXT2, EZH2, FAM111B, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FH, FLCN, GALNT12, GATA2, GPC3, GREM1, HNF1A, HOXB13, HRAS, IKZF1, KIT, KITLG, **KRAS**, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, MAX, MEN1, MET, MITF, **MLH1**, MLH3, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, NBN, **NF1**, NF2, NRAS, NSD1, NSUN2, NTHL1, PALB2, PAX5, PDGFRA, PHOX2B, PMS1, PMS2, POLD1, POLE, POLH, POT1, PPM1D, PRF1, PRKAR1A, PTCH1, PTEN, PTPN11, RAD50, RAD51C, RAD51D, RAF1, RASA2, **RB1**, RECQL, RECQL4, REST, **RET**, RHBDF2, RIT1, RPS20, **RRAS**, RUNX1, SAMD9, SAMD9L, SBDS, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SHOC2, SLX4, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SOS1, SOS2, SPRED1, SRP72, STK11, SUFU, TERC, TERT, TINF2, TMEM127, **TP53**, TSC1, TSC2, VHL, WRN, WT1, XPA, XPC, XRCC2.

Teste genetice ce evaluează variante genice de risc pentru cancer ereditar

Hereditary Cancer panels

Comprehensive Hereditary Cancer Panel	→	Hereditary Breast and Gynecological Cancer Panel	→
Hereditary Breast Cancer High Risk Panel	→	Hereditary Cancer High Risk Panel	→
Hereditary Colorectal Cancer Panel	→	Hereditary Endocrine Cancer Panel	→
Hereditary Gastrointestinal Cancer Panel	→	Hereditary Leukemia Panel	→
Hereditary Lung Cancer Panel	→	Hereditary Melanoma and Skin Cancer Panel	→
Hereditary Pancreatic Cancer Core Panel	→	Hereditary Pancreatic Cancer Panel	→
Hereditary Paraganglioma-Pheochromocytoma Panel	→	Hereditary Pediatric Cancer Panel	→
Hereditary Renal Cancer Panel	→	Neurofibromatosis Panel	→
Tuberous Sclerosis Panel	→	Xeroderma Pigmentosum Panel	→

- Selectarea panelului potrivit se face pe baza mecanismului genetic care a dus la apariția cancerului!
- Ulterior se testează persoanele cu risc identificate pe baza arborelui genealogic.

Vă Mulțumesc!

- Date de contact
 - Setalia Popa
 - Medic specialist Genetică Medicală
 - Asistent universitar Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași
 - Secretar al Societății Române de Genetică Medicală (www.srgm.ro)
 - Tel. +4 0747407109
 - Email: setalia.popa@umfiasi.ro sau setalia_popa@yahoo.com

