

DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-1-18-24



Ассоциация рака молочной железы с онкогенными папилломавирусами: аргументы за и против

Г.М. Волгарева*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24***Контакты:** Галина Михайловна Волгарева galina.volgareva@ronc.ru

Возможная ассоциация рака молочной железы (РМЖ) с онкогенными вирусами папилломы человека (ВПЧ) остается предметом дискуссий. В подавляющем большинстве исследований, посвященных данной проблеме, ДНК этих вирусов обнаружена во многих образцах РМЖ, что служит главным аргументом в пользу их причастности к развитию данной формы рака. Основное возражение против этой точки зрения – то, что количество геномов ВПЧ, приходящихся на одну опухолевую клетку в ВПЧ-положительном РМЖ, на несколько порядков уступает аналогичному показателю для рака шейки матки. Актуальность вопроса о возможной ассоциации РМЖ с онкогенными ВПЧ возрастает в условиях, когда созданы эффективные профилактические вакцины против ВПЧ-инфекции. Прояснению этого вопроса способствуют данные, подтверждающие или опровергающие активность генома онкогенных папилломавирусов в ДНК ВПЧ-положительном РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, онкогенные вирусы папилломы человека, активность вирусного генома**Для цитирования:** Волгарева Г.М. Ассоциация рака молочной железы с онкогенными папилломавирусами: аргументы за и против. Успехи молекулярной онкологии 2023;10(1):18–24. DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-1-18-24

Breast cancer association with oncogenic papillomaviruses: arguments pro and con

G.M. Volgareva*N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia***Contacts:** Galina Mikhailovna Volgareva galina.volgareva@ronc.ru

Possible breast cancer (BC) association with oncogenic human papilloma viruses (HPV) remains subject for discussion. DNA of these viruses was found in numerous BC samples in predominant majority of researches into the problem, that being the main argument in favour of their involvement into genesis of the given tumor. The principal objection to the opinion is that the HPV genomes number per a single cancer cell in HPV-positive BC is several orders of magnitude inferior to the similar indicator for cervical cancer. Urgency of the issue of possible BC association with oncogenic HPVs increases under the development of effective preventive vaccines against HPV infection. To clarify this matter the data might help either confirming or disproving the oncogenic HPV genome activity in DNA HPV-positive BC.

Keywords: breast cancer, oncogenic human papilloma viruses, viral genome activity**For citation:** Volgareva G.M. Breast cancer association with oncogenic papillomaviruses: arguments pro and con. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2023;10(1):18–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-1-18-24

ВВЕДЕНИЕ

Рейтинг ведущих онкологических заболеваний в настоящее время претерпевает изменения: происходит смена «лидера». По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР) (International Agency for Research on Cancer, IARC), заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) превосходит заболеваемость раком легкого (РЛ) [1, 2]. Так, заболеваемость РМЖ

в США в период с 2014 по 2018 г. ежегодно возрастала на 0,5 %, тогда как выявление случаев РЛ на запущенных стадиях в тот же период резко снизилось; сходные тенденции демонстрировали и показатели смертности от РМЖ и РЛ [2]. Причину специалисты видят в резком изменении образа жизни и окружающей среды, что привело к увеличению распространенности факторов риска РМЖ; при этом у РМЖ отсутствует

главствующий этиологический фактор, устранение которого позволило бы сократить заболеваемость, как это произошло в случае РЛ, напрямую связанного с «табачной эпидемией» [1–3].

Вопрос о возможном участии вирусов в генезе РМЖ остается дискуссионным. Мы проанализировали результаты попыток обнаружения ДНК онкогенных вирусов папилломы человека (ВПЧ) в РМЖ [4]. Как оказалось, ВПЧ типов высокого онкогенного риска были обнаружены в РМЖ большинством исследователей; нередко выявлялась коинфекция клеток РМЖ онкогенными ВПЧ нескольких типов. У больных с ВПЧ-положительным РМЖ ДНК ВПЧ того же типа, что и в первичном очаге, присутствовала также в метастазах. Однако вирусная нагрузка в ВПЧ-положительных образцах РМЖ оказалась существенно меньшей, чем в образцах рака шейки матки (РШМ). Этот факт, а также то, что в немногочисленных работах ДНК ВПЧ в образцах РМЖ не была обнаружена, явились основаниями для сомнений в сколь-нибудь значимой роли онкогенных ВПЧ в генезе данной формы рака [5–7].

Актуальность прояснения вопроса о роли ВПЧ типов высокого риска в этиологии РМЖ возросла после создания профилактических вакцин против РШМ: в случае, если ассоциация РМЖ с онкогенными ВПЧ существует, открывается перспектива предупреждения также и этой широко распространенной формы рака. При обосновании участия ВПЧ в генезе РШМ, признанного «золотым стандартом» в исследованиях по папилломавирусному канцерогенезу, помимо регулярного обнаружения вирусного генетического материала в опухолевых клетках принимаются во внимание и другие факты: клонированные вирусные гены в системах *in vitro* способны индуцировать злокачественную трансформацию клеток человека; вирусные гены *E6* и *E7* регулярно экспрессируются в опухолевых клетках; вирусные онкобелки *E6* и *E7* взаимодействуют с белками клетки-хозяина, которые контролируют важнейшие функции – пролиферацию, апоптоз, репарацию и другие, нарушая функционирование этих клеточных белков; у лиц с иммунодефицитами РШМ развивается достоверно чаще, чем у людей с полноценным иммунитетом [8, 9].

Цель настоящего обзора – анализ данных литературы, позволяющих оценить перечисленные выше параметры применительно к ДНК ВПЧ-положительному РМЖ.

ИММОТАЛИЗАЦИЯ НОРМАЛЬНЫХ КЛЕТОК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ОНКОГЕННЫХ ВИРУСОВ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Иммортализацию нормальных клеток молочной железы, полученных при косметических операциях по уменьшению груди, под действием канцерогенных ВПЧ наблюдали несколько исследовательских групп

[10–12]. Так, в опытах по трансфекции таких клеток с помощью плазмид, содержащих линейные формы геномов ВПЧ16 и ВПЧ18, полученные трансфектанты хорошо росли на протяжении 60 пассажей, тогда как исходные клетки «старели» после 18–20 пассажей. Размеры клеток-трансфектантов сильнее варьировали. В отличие от исходных клеток они обнаруживали тенденцию к многослойному росту. В целом трансфектанты морфологически напоминали клетки РМЖ, культивируемые в такой же среде. У трансфектантов резко снизились потребности в компонентах среды культивирования: все они оказались способны расти в минимальной среде, если в нее добавляли эпидермальный фактор роста; исходные клетки в этой среде не росли. Однако ни один из трансфектантов не обладал способностью к росту в полужидкой среде и не образовывал опухолей у бестимусных мышей [10].

Было установлено, что трансфекция одним лишь *E6* ВПЧ16 позволяет иммортализовать нормальные клетки молочной железы и значительно уменьшать их ростовые потребности [11]. Методом иммунопреципитации в этой работе было показано, что в трансфектантах резко снижалось содержание *p53*, однако содержание белка ретинобластомы, *pRb*, не менялось по сравнению с исходными клетками (об этих супрессорах опухолевого роста известно, что в зараженном канцерогенными ВПЧ эпителии шейки матки вирусные онкобелки *E6* и *E7* их инактивируют [13]). Ген *E7* ВПЧ16, по данным V. Vand и соавт., оказался не способен иммортализовать нормальные клетки молочной железы. О существовании в эпителии молочной железы нескольких клеточных субпопуляций, обладающих разной чувствительностью к онкогенам ВПЧ16, сообщили D. E. Wazeg и соавт. [12]. Так, клетки одного из типов, преобладающие в культуре на поздних пассажах (10–20-м), иммортализовались исключительно под действием *E6*. Клетки, присутствующие в культуре только на ранних пассажах (4–5-м), оказались способными к иммортализации под действием одного лишь *E7*. Наконец, для иммортализации клеток, которые выделяли из грудного молока (такие клетки присутствовали также на ранних пассажах в культурах), были необходимы и *E6*, и *E7*. Инактивацию *p53* и *pRb* в этих экспериментах авторы подтвердили с помощью иммунопреципитации. На основании полученных результатов они предположили, что клеточные субпопуляции, обладающие разной чувствительностью к онкогенам ВПЧ16, возможно, являются предшественниками разных типов РМЖ.

При интерпретации приведенных в настоящем разделе результатов уместно упомянуть, что и в случае РШМ для поддержания состояний «бессмертности» и/или злокачественности необходима (но не достаточна) постоянная экспрессия онкогенов *E6* и *E7* ВПЧ типов высокого онкогенного риска в инфицированных вирусом клетках цервикального эпителия [8].

ЭКСПРЕССИЯ ОНКОГЕНОВ *E6* И *E7* В КЛЕТКАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, СОДЕРЖАЩИХ ДНК ВИРУСОВ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ТИПОВ ВЫСОКОГО ОНКОГЕННОГО РИСКА

Об активности геномов ВПЧ в незлокачественных и раковых тканях молочной железы свидетельствует обнаружение в них койлоцитов, клеток плоского эпителия, ядро и цитоплазма которых, по опыту исследований эпителия шейки матки, претерпевают ряд деформаций в результате продуктивной ВПЧ-инфекции и которые признаны индикаторами этой инфекции (некоторые подробности – в [4]).

Попытки подтвердить или опровергнуть активность генома ВПЧ в ДНК ВПЧ-положительном РМЖ предпринимались путем детекции транскриптов вирусных онкогенов [14–17] и/или выявления онкобелков *E6* и *E7* ВПЧ с помощью специфических антител к этим белкам [15, 16, 18–20].

Среди этих работ нам известно единственное сообщение – О.М. Gannon и соавт. (2015) [14], – авторы которого не подтвердили факт активности генома ВПЧ в ДНК ВПЧ-положительном РМЖ. В выборке из 80 образцов РМЖ, полученных у австралийских пациенток, ВПЧ-положительными оказались 5, преобладал ВПЧ18; ни в одном из этих образцов транскриптов, соответствующих вирусным онкогенам *E6* и *E7*, исследователи не выявили. J.S. Lawson и соавт. (2015) проанализировали данные о 855 образцах РМЖ из Австралии, содержащиеся в Атласе ракового генома (The Cancer Genome Atlas, TCGA), и обнаружили 30 (3,5 %) транскриптов ВПЧ низкого риска и 20 (2,3 %) транскриптов ВПЧ высокого риска; среди последних преобладал ВПЧ18 [15]. В собственных экспериментах экспрессию *E7* эти авторы изучили на неслучайной группе женщин, у которых были последовательно диагностированы сначала доброкачественное, а позднее – злокачественное новообразование молочной железы. Окрашивая иммуногистохимически все образцы, как ДНК-положительные (которые составили здесь 60 %), так и ДНК-отрицательные, они обнаружили вирусный онкобелок *E7* в 72 % образцов доброкачественных тканей и в 59 % образцов РМЖ. Неожиданным оказалось следующее наблюдение: нередко встречались случаи, когда вирусный онкобелок *E7* выявлялся в доброкачественном новообразовании, но отсутствовал или был представлен крайне слабо в РМЖ, развившемся в дальнейшем у этой пациентки (авторы представили убедительные гистологические иллюстрации). К данному наблюдению мы обратимся далее при обсуждении вероятных отличий роли онкогенных ВПЧ в генезе РМЖ от их роли в возникновении РШМ.

Конкордантность результатов, свидетельствующих об экспрессии онкогенов *E6* и *E7* ВПЧ16, полученных в ходе полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, с результатами иммуногистохимического теста зафиксировали S. Islam и соавт.; эти авто-

ры обнаружили различную степень стабильности у вирусных онкобелков, соответствующих разным сплайс-формам вирусных онкогенов [16].

Гиперэкспрессия клеточного белка $p16^{INK4a}$ является маркером активности вирусного онкогена *E7* ВПЧ типов высокого риска в эпителии шейки матки; путь вовлечения этого белка в генез РШМ мы описывали ранее [21]. J.S. Lawson и соавт. (2015) предприняли попытку подтверждения полученных ими данных, свидетельствующих об экспрессии онкобелка *E7* ВПЧ18 в доброкачественных и злокачественных новообразованиях молочной железы, путем иммуногистохимической детекции $p16^{INK4a}$ в этих новообразованиях [15]. Вопреки ожиданиям авторы не зафиксировали достоверных различий в экспрессии $p16^{INK4a}$ между нормальными тканями молочной железы, доброкачественными новообразованиями в данном органе и РМЖ; не было обнаружено и различия между ВПЧ-положительными и ВПЧ-отрицательными образцами РМЖ. Отметив принципиально различный характер экспрессии этого клеточного белка в нормальном эпителии шейки матки и нормальном эпителии молочной железы, на основании полученных данных авторы заключили, что роль $p16^{INK4a}$ в ВПЧ-положительном РМЖ остается неясной и требует дальнейшего изучения. В дальнейшем В. Biesaga и соавт. сообщили о значительной гиперэкспрессии $p16^{INK4a}$ в 2 ВПЧ16-положительных образцах протокового РМЖ III стадии и дали убедительные иммуногистохимические иллюстрации [22]. В целом представляется целесообразным продолжение исследований экспрессии $p16^{INK4a}$ в ВПЧ-положительном РМЖ.

АКТИВНОСТЬ ГЕНОВ КЛЕТКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИСУТСТВИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ В НИХ ГЕНОМА ПАПИЛЛОМАВИРУСА

Как отмечалось ранее, при изучении РШМ было установлено, что для трансформации клеток цервикального эпителия необходимы их длительная инфекция онкогенным ВПЧ и экспрессия вирусных онкогенов *E6* и *E7* [8]. Онкобелки *E6* и *E7* ВПЧ типов высокого риска взаимодействуют со многими белками клетки, влияя на их функционирование. Важнейшими эффектами этих онкобелков принято считать следующие два. Онкобелок *E7* взаимодействует с супрессором опухолевого роста, известным как белок ретинобластомы (*pRb*). Этот белок регулирует активность транскрипционных факторов семейства *E2F*. *E7*, связываясь с *pRb*, вызывает его разрушение. Как следствие – клетки беспрепятственно преодолевают точку рестрикции G1/S клеточного цикла [23]. Онкобелок *E6* взаимодействует с супрессором опухолевого роста *p53*, что ведет к быстрому разрушению *p53* [24]. Таким образом, в совокупности эти 2 вирусных онкобелка нарушают нормальное протекание митотического цикла, репарации генома, апоптоза и других процессов.

N. Khodabandehlou и соавт. оценили статус pRb и p53 в ДНК ВПЧ-положительном РМЖ [17]. На выборке из 72 опухолевых образцов, среди которых ВПЧ-положительными были около 50 % и преобладал ВПЧ18, с использованием иммуноферментного анализа авторы зафиксировали высоко достоверное снижение содержания этих белков-супрессоров опухолевого роста в ВПЧ-положительных тканях РМЖ ($p < 0,001$ для обоих белков). О достоверном подавлении экспрессии p53 в содержащих ДНК канцерогенных ВПЧ образцах РМЖ сообщили также Y.-W. Wang и соавт., использовавшие иммуногистохимический метод. Что касается pRb, то различий в содержании этого супрессора опухолевого роста между ВПЧ-положительными и ВПЧ-отрицательными образцами РМЖ исследователи не зафиксировали. Помимо p53 в ВПЧ-положительных образцах РМЖ значимо по сравнению с ВПЧ-отрицательными образцами менялась экспрессия онкобелка BCL2; этот антиапоптотический белок был гиперэкспрессирован. На основании полученных результатов Y.-W. Wang и соавт. пришли к заключению, что ВПЧ типов высокого онкогенного риска участвуют в развитии РМЖ, вовлекая в этот процесс клеточные белки p53 и BCL2 [25].

Белки-супрессоры опухолевого роста BRCA1 и BRCA2, участвующие в репарации разрывов ДНК, по результатам иммуноферментного тестирования, проведенного N. Khodabandehlou и соавт., в ВПЧ-положительном РМЖ экспрессировались достоверно слабее, чем в ВПЧ-отрицательном и в тканях молочной железы здоровых женщин (в материалах, полученных при косметической хирургии); экспрессия воспалительных цитокинов интерлейкинов 1, 6, 17, трансформирующего фактора роста β (TGF- β), фактора некроза опухоли α (TNF- α), транскрипционного ядерного фактора каппа В (NF- κ B) положительно коррелировала с наличием ДНК ВПЧ в РМЖ. В итоге проведенной работы авторы пришли к заключению, что онкогенные ВПЧ участвуют в генезе РМЖ, нарушая функционирование нескольких супрессоров опухолевого роста — pRb, p53, BRCA1, BRCA2, а также способствуя развитию воспалительного процесса [17].

Небольшой короткоживущий белок, кодируемый геном *Id1* (ингибитор дифференцировки и связывания с ДНК), способен образовывать гетеродимеры с различными транскрипционными факторами семейства HLH (helix-loop-helix, спираль-петля-спираль) и нарушать таким образом функционирование этих транскрипционных факторов. *Id1* имеет множество функций: так, он ингибирует дифференцировку, ускоряет пролиферацию клеток и тормозит репликативное старение [26]. Известно, что у больных РМЖ гиперэкспрессия *Id1* коррелирует с большей агрессивностью опухоли [27–29].

Связь ДНК ВПЧ-статуса РМЖ с экспрессией *Id1* изучили N. Akil и соавт. (2008) на выборке из 113 образцов РМЖ. ДНК ВПЧ в этом исследовании была

выявлена в 61 % образцов; преобладали ВПЧ33 и ВПЧ35 [18]. Авторы провели иммуногистохимическое исследование на тканевых микрочипах с антителами к E6 ВПЧ и *Id1*. Экспрессия E6 ВПЧ и *Id1* коррелировала в образцах инвазивного РМЖ в 94,3 % случаев, в образцах РМЖ *in situ* — в 30,8 % случаев. Присутствие онкогенов ВПЧ в *Id1*-экспрессирующих образцах была подтверждена в ходе полимеразной цепной реакции с типоспецифическими праймерами к E6 и E7 ВПЧ. Полученные результаты авторы рассматривают как свидетельство в пользу того, что ген *Id1* в ВПЧ-положительном РМЖ, по-видимому, является мишенью онкобелков E6 и E7.

K. Ohba и соавт. исследовали связь между ДНК ВПЧ-положительностью РМЖ и экспрессией рецепторов эстрогенов на поверхности раковых клеток [30]. Они протестировали 209 образцов РМЖ, среди которых в 31 % случаев выявили ДНК ВПЧ типов высокого риска. В вирус-положительных образцах преобладал ВПЧ16. Оказалось, что достоверно чаще ВПЧ-положительным является РМЖ, на клетках которого экспрессируются эстрогеновые рецепторы (ER), по сравнению с ER-отрицательным РМЖ. Это наблюдение позволило исследователям предположить, что эстроген способен непосредственно воздействовать на транскрипцию онкогенов E6 и E7 ВПЧ в РМЖ и что нормальные ER-положительные клетки молочной железы могут быть первоначальной мишенью для ВПЧ, поскольку они активируются ростовым сигналом эстрогенов. По-видимому, ER-положительный РМЖ — более ранняя стадия рака, а при инициации РМЖ имеет место взаимодействие эстрогена с вирусными онкогенами E6 и E7. Следует, однако, отметить, что описанная корреляция между ДНК ВПЧ-статусом РМЖ и экспрессией эстрогеновых рецепторов на клетках опухоли не нашла подтверждения в двух других работах [31, 32]. Существование этой корреляции позволят прояснить дальнейшие исследования.

K. Ohba и соавт. обнаружили связь между уровнем экспрессии цитидиндезаминазы APOBEC3B (A3B) и ВПЧ18-положительным или ВПЧ18-отрицательным статусом РМЖ [30]. Тема их исследования была продиктована некоторыми сделанными ранее наблюдениями. Так, для РМЖ характерно высокое содержание мутаций типа транзиций C \rightarrow T, выясняя природу которого, M. V. Burns и соавт. показали, что содержание матричной РНК A3B в многочисленных клеточных линиях из РМЖ, а также в клетках первичного РМЖ превышало контрольный показатель (в качестве контроля они использовали ткани молочных желез, полученные при косметических операциях) не менее чем в 3 раза, а нередко — в 10 раз. Эндогенная A3B была единственным источником редактирующей активности C \rightarrow T в экстрактах из клеточных линий РМЖ. При индукции повышения экспрессии A3B наблюдались сбой клеточного цикла, клеточная гибель, фрагментация ДНК, учащение транзиций C \rightarrow T и другие

нарушения [33]. К. Ohba и соавт., используя нормальные клетки эпителия молочной железы, трансфицированные ВПЧ18, наблюдали гиперэкспрессию матричной РНК цитидиндезаминазы АЗВ. По сравнению с уровнем экспрессии в исходных клетках молочной железы, не содержащих генома ВПЧ18, присутствие вирусного генома в этой системе приводило к усилению экспрессии АЗВ в 2,5 раза. При этом экспрессия остальных цитидиндезаминаз была подавлена. Таким образом, усиление экспрессии АЗВ было специфическим. После получения этих результатов *in vitro* авторы исследовали уровень экспрессии АЗВ в ВПЧ18-положительных и ВПЧ18-отрицательных образцах РМЖ. Тенденция, описанная ими *in vitro*, прослеживалась и в данном случае. В целом полученные результаты были интерпретированы авторами как аргумент в пользу вовлечения ВПЧ в канцерогенез в молочной железе на ранних стадиях этого процесса. Они предположили, что роль канцерогенных ВПЧ в этиологии РМЖ отлична от их роли в генезе РШМ: в молочной железе не требуется постоянного присутствия и экспрессии вирусного генома, ВПЧ проявляют в этом случае активность на ранних этапах, индуцируемая ими активация АРОВЕСЗВ приводит к геномной нестабильности и прогрессии новообразования.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С ИММУНОДЕФИЦИТАМИ

Одним из традиционных аргументов в пользу участия того или иного вируса в генезе онкологического заболевания является увеличение частоты его встречаемости у лиц, страдающих иммунодефицитами. Так, РШМ является основным онкологическим заболеванием женщин-носительниц ВИЧ [34]. Стандартизованный коэффициент заболеваемости РШМ у женщин, подвергавшихся трансплантации органов и прошедших лечение иммуносупрессорами, высоко достоверно превышает этот показатель для популяции в целом ($p < 0,001$) [35].

Достоверного увеличения случаев возникновения РМЖ у реципиентов органов, получавших иммуносупрессоры, выявлено не было, несмотря на то, что в целом онкологическая заболеваемость среди этих пациентов превышала среднюю по популяции в 2–3 раза [35, 36]. Носители вируса иммунодефицита человека характеризуются высоким риском возникновения определенных онкологических заболеваний, однако РМЖ при неоднократных проверках не вошел в их перечень [37, 38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным аргументом в пользу точки зрения, согласно которой онкогенные ВПЧ причастны к возникновению РМЖ, является обнаружение ДНК этих вирусов в образцах карцином молочной железы в подавляющем большинстве лабораторий, занимавшихся данной проблемой. Главным возражением против этой точки зрения служат данные о чрезвычайно низкой вирусной нагрузке в ВПЧ-положительном РМЖ: количество геномов ВПЧ на клетку здесь существенно менее 1, что на порядки уступает аналогичному показателю для РШМ.

В случае РШМ на канцерогенность ВПЧ определенных типов, так называемых типов высокого онкогенного риска, помимо факта присутствия ДНК этих вирусов в большинстве образцов цервикальных карцином указывают также: обнаружение экспрессии онкогенов *E6* и *E7* в раковых клетках; способность геномов этих вирусов и отдельных клонированных онкогенов при трансфекции в нормальные клетки эпителия шейки матки вызывать иммортализацию и трансформацию данных клеток; способность ВПЧ влиять на экспрессию многих генов клетки-хозяина.

Одной из наиболее важных находок, которые, по-видимому, позволяют объяснить и низкую вирусную нагрузку в ВПЧ-положительном РМЖ, и отсутствие влияния иммунодефицита на заболеваемость РМЖ, явилось недавнее обнаружение связи между уровнем экспрессии цитидиндезаминазы АЗВ и ВПЧ-статусом РМЖ. В системах *in vitro* (на нормальных клетках молочной железы, трансфицированных ВПЧ18) и *in vivo* (на ВПЧ18-положительных образцах РМЖ) было показано значимое увеличение содержания этого фермента под действием вируса. АЗВ вызывает транзиции $C \rightarrow T$, характерные для карцином молочных желез безотносительно к их ВПЧ-статусу. В ВПЧ-положительных клетках нестабильность генома многократно возрастала. Эти результаты послужили основанием для предположения о принципиальном отличии роли онкогенных ВПЧ в индукции РМЖ по сравнению с той ролью, которую данные вирусы играют в канцерогенезе в эпителии шейки матки. В случае канцерогенного действия ВПЧ на клетки эпителия молочной железы постоянное присутствие вируса и экспрессия его онкогенов, по-видимому, не являются обязательными. Вызываемая онкогенными ВПЧ активация АЗВ приводит к геномной нестабильности и последующей прогрессии новообразования.

В целом имеющиеся данные указывают на участие папилломавирусов типов высокого риска в генезе РМЖ. Представляется актуальным исследовать ВПЧ-статус российских больных РМЖ.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3): 209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21708
- Украинец Р., Корнева Ю. Структура заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований сегодня и прогноз на завтра. *Онкология сегодня* 2021;6(46):1–2. Ukrainets R., Korneva Yu. Malignant malformations' incidence and mortality structure and forecast. *Onkologiya segodnya = Oncology Today* 2021;6(46):1–2. (In Russ.).
- Волгарева Г.М. Ассоциация рака молочной железы с онкогенными папилломавирусами: обнаружение ДНК папилломavirusов в клетках рака молочной железы. *Успехи молекулярной онкологии* 2022;9(2):10–22. DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-2-10-22. Volgareva G.M. Breast cancer association with oncogenic papillomaviruses: papillomaviral DNA detection in breast cancer cells. *Uspехи molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2022; 9(2):10–22. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-2-10-22
- Khan N.A., Castillo A., Koriyama C. et al. Human papillomavirus detected in female breast carcinomas in Japan. *Br J Cancer* 2008;99(3):408–14. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604502
- Hedau S., Kumar U., Hussain S. et al. Breast cancer and human papillomavirus infection: no evidence of HPV etiology of breast cancer in Indian women. *BMC Cancer* 2011;11:27. DOI: 10.1186/1471-2407-11-27
- Bakhtiyarizadeh S., Hosseini S.Y., Yaghoobi R. et al. Almost complete lack of human cytomegalovirus and human papillomaviruses genome in benign and malignant breast lesions in Shiraz, Southwest of Iran. *Asian Path J Cancer Prev* 2017;18(12):3319–24. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.12.3319
- Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):690–8. DOI: 10.1093/jnci/92.9.690
- International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 90. Human Papillomaviruses. Lyon, 2007. 672 p.
- Band V., Zajchowski D., Kulesa V., Sager R. Human papilloma virus DNAs immortalize normal human mammary epithelial cells and reduce their growth factor requirements. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87(1):463–7. DOI: 10.1073/pnas.87.1.463
- Band V., De Caprio J.A., Delmolino L. et al. Loss of p53 protein in human papillomavirus type 16 E6-immortalized human mammary epithelial cells. *J Virol* 1991;65(12):6671–6. DOI: 10.1128/JVI.65.12.6671-6676.1991.
- Wazer D.E., Liu X.L., Chu Q. et al. Immortalization of distinct human mammary epithelial cell types by human papilloma virus 16 E6 or E7. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92(9):3687–91 DOI: 10.1073/pnas.92.9.3687
- Волгарева Г.М. Папилломавирусный канцерогенез. Основные достижения и некоторые проблемы. Ч. 1. Общие представления о папилломавирусах. Формы рака, ассоциированные с вирусами папилломы человека. *Российский биотерапевтический журнал* 2020;19(1):6–12. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-1-6-12 Volgareva G.M. Papillomaviral carcinogenesis. Major achievements and certain challenges. Part 1. General notions of papillomaviruses. Human papillomaviruses-associated cancers. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal* 2020;19(1):6–12. (In Russ.) DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-1-6-12
- Gannon O.M., Antonsson A., Milevskiy M. et al. No association between HPV positive breast cancer and expression of human papilloma viral transcripts. *Sci Rep* 2015;5:18081. DOI: 10.1038/srep18081
- Lawson J.S., Glenn W.K., Salyakina D. et al. Human papilloma viruses and breast cancer. *Front Oncol* 2015;5:277. DOI: 10.3389/fonc.2015.00277
- Islam S., Dasgupta H., Roychowdhury A. et al. Study of association and molecular analysis of human papillomavirus in breast cancer of Indian patients: Clinical and prognostic implication. *PLoS One* 2017;12(2):e0172760. DOI: 10.1371/journal.pone.0172760
- Khodabandehlou N., Mostafaei S., Etemadi A. et al. Human papilloma virus and breast cancer: the role of inflammation and viral expressed proteins. *BMC Cancer* 2019;19(1):61. DOI: 10.1186/s12885-019-5286-0
- Akil N., Yasmeen A., Kassab A. et al. High-risk human papillomavirus infections in breast cancer in Syrian women and their association with Id-1 expression: a tissue microarray study. *Br J Cancer* 2008;99(3):404–7. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604503
- Lawson J.S., Glenn W.K., Salyakina D. et al. Human papilloma virus identification in breast cancer patients with previous cervical neoplasia. *Front Oncol* 2016;5:298. DOI: 10.3389/fonc.2015.00298
- Salman N.A., Davies G., Majidy F. et al. Association of high risk human papillomavirus and breast cancer: a UK based study. *Sci Rep* 2017;7:43591. DOI: 10.1038/srep43591
- Волгарева Г.М. Папилломавирусный канцерогенез. Основные достижения и некоторые проблемы. Ч. 3. Три уровня профилактики и лечения рака шейки матки. *Российский биотерапевтический журнал* 2020;19(3):6–11. DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-3-00-00 Volgareva G.M. Papillomaviral carcinogenesis. Major achievements and certain challenges. Part 3. Three levels of cervical cancer prevention and treatment. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal* 2020;19(3):6–11. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-3-00-00
- Biesaga B., Janecka-Widla A., Kolodziej-Rzepa M. et al. Low frequency of HPV positivity in breast tumors among patients from south-central Poland. *Infect Agent Cancer* 2021;16(1):67. DOI: 10.1186/s13027-021-00405-z
- Dyson N., Howley P.M., Münger K., Harlow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 1989;243(4893):934–7. DOI: 10.1126/science.2537532
- Werness B.A., Levine A.J., Howley P.M. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 1990;248(4951):76–9. DOI: 10.1126/science.2157286
- Wang Y.-W., Zhang K., Zhao S. et al. HPV status and its correlation with BCL2, p21, p53, Rb, and survivin expression in breast cancer in a Chinese population. *BioMed Res Int* 2017;2017:6315392. DOI: 10.1155/2017/6315392
- Lin C.Q., Singh J., Murata K. et al. A role for Id-1 in the aggressive phenotype and steroid hormone response of human breast cancer cells. *Cancer Res* 2000;60(5):1332–40.
- Jang K.-S., Han H.X., Paik S.S. et al. Id-1 overexpression in invasive ductal carcinoma cells is significantly associated with intratumoral microvessel density in ER-negative/node-positive breast cancer. *Cancer Letters* 2006;244(2):203–10. DOI: 10.1016/j.canlet.2005.12.016
- Roschger C., Cabrele C. The Id-protein family in developmental and cancer-associated pathways. *Cell Commun Signal* 2017;15(1):7. DOI: 10.1186/s12964-016-0161-y
- Zhao Z., Bo Z., Gong W., Guo Y. Inhibitor of differentiation 1 (Id1) in cancer and cancer therapy. *Int J Med Sci* 2020;17(8):95–1005. DOI: 10.7150/ijms.42805
- Ohba K., Ichiyama K., Yajima M. et al. *In vivo* and *in vitro* studies suggest a possible involvement of HPV infection in the early stage of breast carcinogenesis via APOBEC3B induction. *PLoS One* 2014;9(5):e97787. DOI: 10.1371/journal.pone.0097787

31. Herrera-Goepfert R., Vela-Chavez T., Carrillo-Garcia A. et al. High-risk human papillomavirus (HPV) DNA sequences in metaplastic breast carcinomas of Mexican women. *BMC Cancer* 2013;13:445. DOI: 10.1186/1471-2407-13-445
32. Elagali A.M., Suliman A.A., Altayeb M. et al. Human papillomavirus, gene mutation and estrogen and progesterone receptors in breast cancer: a cross-sectional study. *Pan Afr Med J* 2021;38:43. DOI: 10.11604/pamj.2021.38.43.22013
33. Burns M.B., Lackey L., Carpenter M.A. et al. APOBEC3B is an enzymatic source of mutation in breast cancer. *Nature* 2013;494(7437):366–70. DOI: 10.1038/nature11881.
34. Stelzle D., Tanaka L.F., Lee K.K. et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob. Health* 2021;9(2):e161–e169. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30459-9
35. Huo Z., Li C., Xu X. et al. Cancer risks in solid organ transplant recipients: results from a comprehensive analysis of 72 cohort studies. *Oncoimmunology* 2020;9(1):1848068. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1848068
36. Park B., Yoon J., Kim H.J. et al. De novo cancer incidence after kidney and liver transplantation: results from a nationwide population based data. *Sci Rep* 2019;9(1):17202. DOI: 10.1038/s41598-019-53163-9
37. Goedert J.J., Schairer C., McNeel T.C. et al. Risk of breast, ovary, and uterine corpus cancers among 85268 women with AIDS. *Br J Cancer* 2006;95(5):642–8. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603282
38. Grulich A.E., Vajdic C.M. The epidemiology of cancers in human immunodeficiency virus infection and after organ transplantation. *Semin Oncol* 2015;42(2):247–57. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.12.029

ORCID автора / ORCID of the author

Г.М. Волгарева / Г.М. Волгарева: <https://orcid.org/0000-0002-6817-2103>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was done without external funding.