



Společnost pro epidemiologii a mikrobiologii ČSL JEP
pořádá

pod záštitou Národní referenční laboratoře pro papillomaviry a polyomaviry, Ústavu hematologie a krevní transfuze a Katedry genetiky a mikrobiologie, Přírodovědecké fakulty UK

dne 12. 12. 2017 od 10 hodin

v BIOCEVU, Průmyslová 595, Vestec u Prahy

odborný konzultační den

Koordinátor: RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D.

Program

- | | |
|--------------|--|
| 10.00-10.15 | Úvod
RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D.
NRL pro papillomaviry a polyomaviry, Oddělení imunologie, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha
Katedra genetiky a mikrobiologie, Přírodovědecká fakulta UK, Praha |
| 10.20- 10.40 | Očkování proti lidským papilomavírům - strategie a zkušenosti v ČR a ve světě
RNDr. Eva Hamšíková
NRL pro papillomaviry a polyomaviry, Oddělení imunologie, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha |
| 10.45-11.05 | Diagnostika lidských papilomavírů
RNDr. Jana Šmahelová
NRL pro papillomaviry a polyomaviry, Oddělení imunologie, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha
Katedra genetiky a mikrobiologie, Přírodovědecká fakulta UK, Praha |
| 11.10-11.30 | Přestávka |
| 11.35-11.55 | HPV a pohled gynekologa
Prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc.
Gynekologicko-porodnická klinika, FN Královské Vinohrady, Praha |

- 12.00-12.20** HPV a pohled otorinolaryngologa
Prof. MUDr. Jan Klozar, CsC.
Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku, 1. LF UK a Nemocnice
Motol, Praha
- 12.25-12.45** HPV a pohled dermatologa
MUDr. Filip Rob, Ph.D.
Dermatologická klinika, 2 LF UK a Nemocnice na Bulovce,
Praha
- 12.50-13.00** Diskuse
- 13.05-13.25** Využití diagnostiky polyomavirů v klinické praxi
RNDr. Martina Saláková, Ph.D.
NRL pro papillomaviry a polyomaviry, Oddělení imunologie, Ústav
hematologie a krevní transfuze, Praha
Katedra genetiky a mikrobiologie, Přírodovědecká fakulta UK, Praha
- 13.35-13.45** Diskuse
- 13.45-13.50** Nový produkt QIASure, Dynex, Mgr. Večerková
- 14.00** Prohlídka BIOCEV
(Laboratoře BIOCEV - virologie a parazitologie, servisní
pracoviště - zobrazovací metody, OMICS)



Úvod

Ruth Tachezy

**NRL pro papillomaviry a polyomaviry, ÚHKT, Praha
Katedra genetiky a mikrobiologie, Přírodovědecká fakulta UK
Praha, BIOCEV**

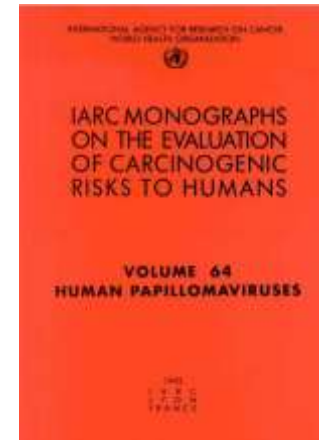
Odborný konzultační den, 12.12.2017

Prospektivní studie vztahu HSV-2 a karcinomu hrdla děložního

- HSV-2: detekce protilátek
- 1975–1983, Praha, randomizovaná st., 10 683 žen, 150 CIN II, 83 CIN III, 21 INCA, 60% lézí detekováno při vstupu do studie
- (Vonka et al., IJC, 1984a,b; Krčmář et al., IJC, 1986)
- Mezi ženami, které měly nebo vyvinuly onemocnění a ženami zdravými nebyl nalezen rozdíl v prevalenci HSV-2-specifických protilátek

Historie

- 1972 zur Hausen – hypotéza o HPV etiologii cervikálního karcinomu
- 1983 Durst et al. – izolace HPV 16 z buněk cervikálního karcinomu
- 1984 Boshart et al. – izolace HPV 18 z cervikálního karcinomu
- 1995 - HPV 16/18 kancerogéní viry
- 2006/7 primární prevence - vakcíny
- 2008 – Nobelova cena
- 2014 – primární prevence 9V vakcína
- 2014 – HPV test pro primární screening jako samostatný test



profesor
Harald zur
Hausen

EDITORIAL

DO HPV-NEGATIVE CERVICAL CARCINOMAS EXIST?

ARE CERVICAL PRECANCEROUS LESIONS OF DIFFERENT GRADE
PROGRESIVE DISEASE OR TWO DIFFERENT DISEASE ENTITY?

[Semin Diagn Pathol.](#) 1990 Aug;7(3):158-72.

Current concepts in the relationship of human papillomavirus infection to the pathogenesis and classification of precancerous squamous lesions of the uterine cervix.

[Ambros RA](#)¹, [Kurman RJ](#).

[Int J Cancer.](#) 1998 May 29;76(5):613-9.

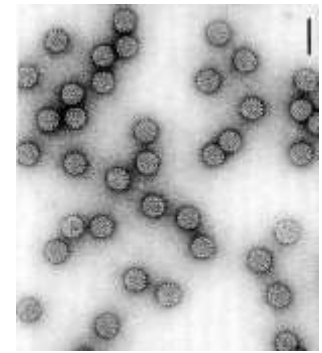
Different risk factor patterns for high-grade and low-grade intraepithelial lesions on the cervix among HPV-positive and HPV-negative young women.

[Krüger-Kjaer S](#)¹, [van den Brule AJ](#), [Svare EI](#), [Engholm G](#), [Sherman ME](#), [Poll PA](#), [Walboomers JM](#), [Bock JE](#), [Meijer CJ](#).

- Modifikované screeningové programy – delší intervaly, citlivý záchyt rizikových žen, nové diagnostické testy
- Primární prevence HPV infekcí již pro 9 typů
- Plošná vakcinace
- Individualizace péče o pacienty dle HPV asociovaných biomarkerů

Lidské papilomaviry

- Malé DNA viry, neobalené, stabilní, 8 000 pb
- Ubikvitně rozšířené
- Druhová specifita a tkáňový tropismus – infikují stratifikované epitelu slizniční a kožní vyšších obratlovců
- 200 genotypů, 5 rodů (α , β , γ , μ , ν), některé mají onkogenní potenciál (slizniční high risk (HR)= vysoko rizikové vs. low risk (LR) = nízko rizikové), potenciálně onkogenní kožní typy,
- Asymptomatická infekce, <1% infikovaných vyvine malignity
- benigní a maligní onemocnění, rizikový faktor perzistentní infekce



Lidské Beta papillomaviry (kožní)



- Nemelanomový karcinom kůže (NMSC):
bazocelulární a spinocelulární karcinom
- HPV 5 a HPV 8
- Pacienti s epidermodysplasia verruciformis mutace EVER1/2
- Pacienti po orgánové transplantaci
- Epidemiologická data – serologické a virové znaky
signifikantně zvýšené u pacientů s NMSC
- Molekulárně-biologická data – onkoproteiny E6/E7 kožních
typů ovlivňují regulaci drah vedoucích k buněčné transformaci
- Funkce v časných stádiích kancerogeneze, potencují efekt
jiných kancerogenů, hlavně UV

Klinické projevy kožní

- **BENIGNÍ**
- verruca plana
- verruca vulgaris
- verruca plantaris
- generalizované verrukózy



- **MALIGNÍ**
- epidermodysplasia verruciformis
- mutace v genu EVER1/EVER2 (17q25)



Klinické projevy - slizniční

- **BENIGNÍ**

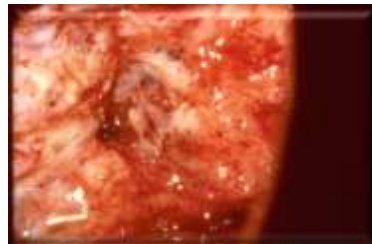
- condyloma acuminatum (genitální bradavice)
- RLP
- HPV 6, 11, 42, 74, ...
- fokální epiteliální hyperplazie
- HPV 13, 32



- **MALIGNÍ**

- intraepiteliální neoplázie
- invazivní karcinomy

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



Orální léze

- leukoplakie
- lichen ruber planus
- erythroleukoplakie
- papilomy
- stomatitis simplex
- verruca
- chelitis
- aphtae



	Kontroly	Orální léze
Alfa-PV	7 %	18 %
Beta-PV	57 %	68 %

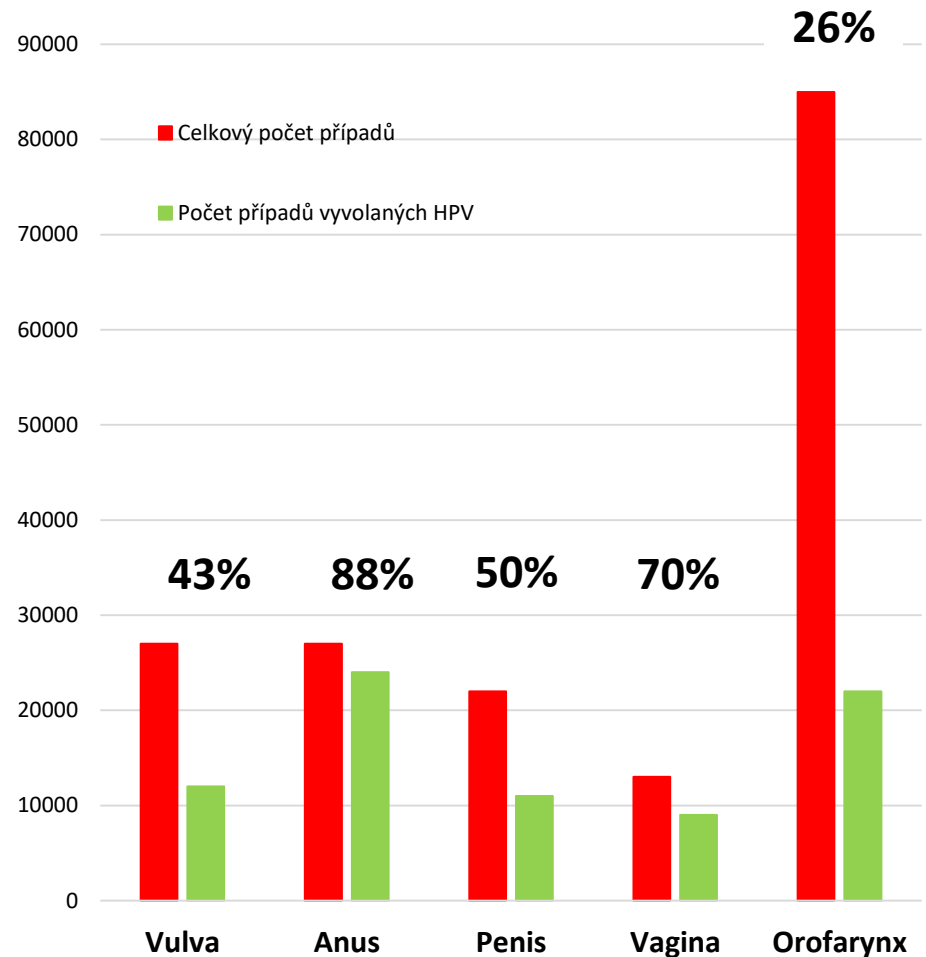
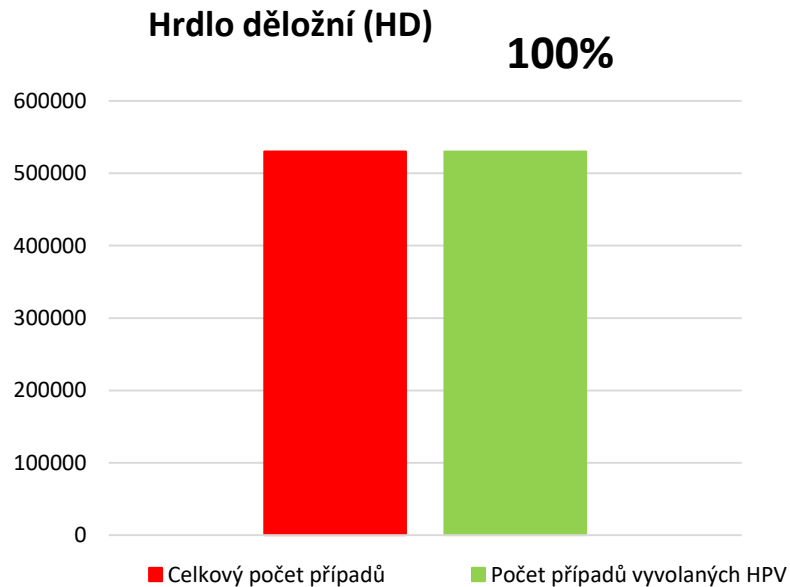
HPV v nádorech různých lokalizací

- 2,2 mil nádorů celosvětově vyvoláno infekčními agens
- 30 % asociováno s HPV
- největší podíl nových případů (528 tis.) i úmrtí (266 tis.) karcinomu hrdla děložního v rozvojových zemích (85 %)

	Number of new cases	Number of new cases attributable to infectious agents	Attributable fraction
Carcinoma			
Non-cardia gastric	820 000	730 000	89.0%
Cardia gastric	130 000	23 000	17.8%
Liver	780 000	570 000	73.4%
Cervix uteri	530 000	530 000	100.0%
Vulva	34 000	8 500	24.9%
Anus	40 000	35 000	88.0%
Penis	26 000	13 000	51.0%
Vagina	15 000	12 000	78.0%
Oropharynx	96 000	29 000	30.8%
Oral cavity	200 000	8 700	4.3%
Larynx	160 000	7 200	4.6%
Nasopharynx	87 000	83 000	95.5%
Bladder	430 000	7 000	1.6%

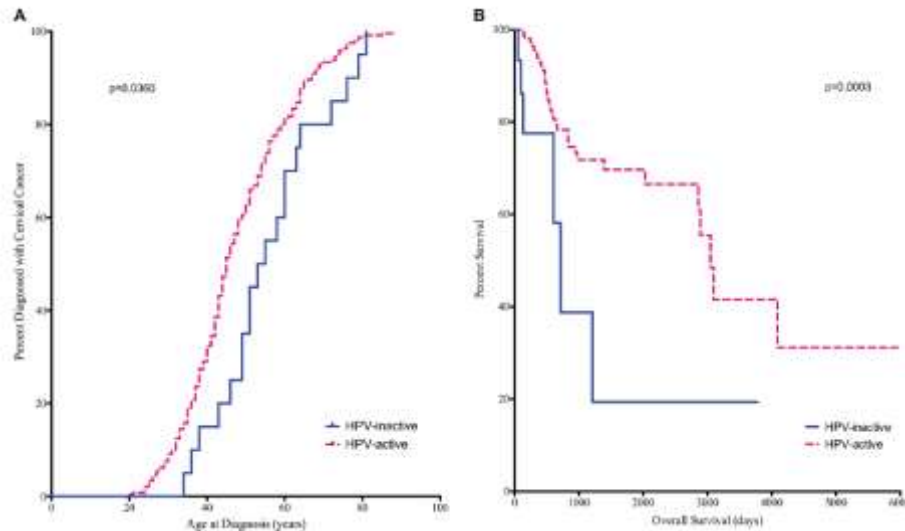
Převzato a modifikováno z Plummer et al., 20

Lidské Alfa papillomaviry (slizniční)



HPV negativní karcinomy hrdla děložního?

- 8% nádorů, DNA+, transkripčně neaktivní
- Starší pacientky, horší prognóza
- Mutace v genech TP53, ARID, WNT, PI3K signálních drah
- HPV- zvýšená exprese genů, které aktivují WNT/CTNNB1, dráha ovlivněná např. u některých adenokarcinomů
- HPV- snížení exprese genů interferonové odpovědi
- možná terapie - jiná exprese genů rezistence pro léčiva (gefitinib, dasatinib)



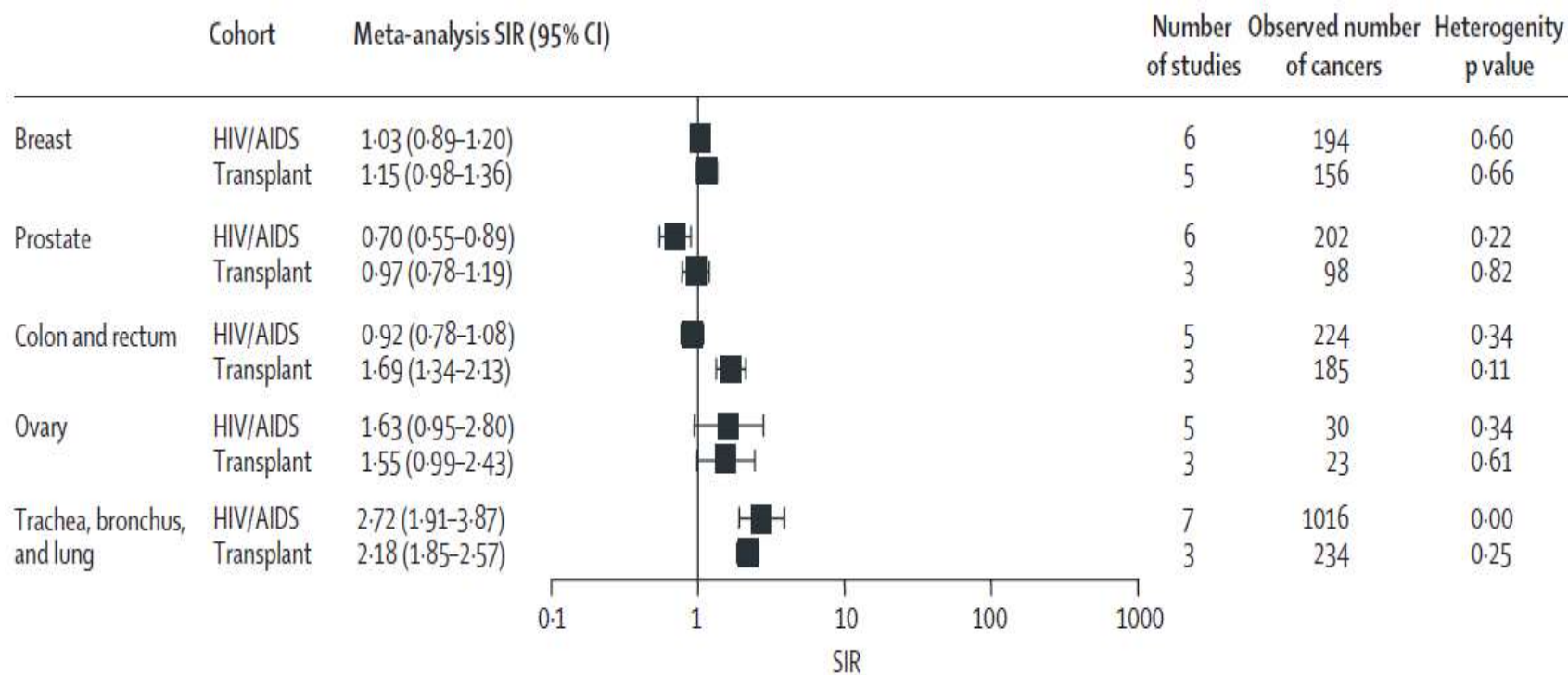
Aktivní virová infekce

RNA-Seq data 3 775 malignit z The Cancer Genome Atlas database (TCGA)

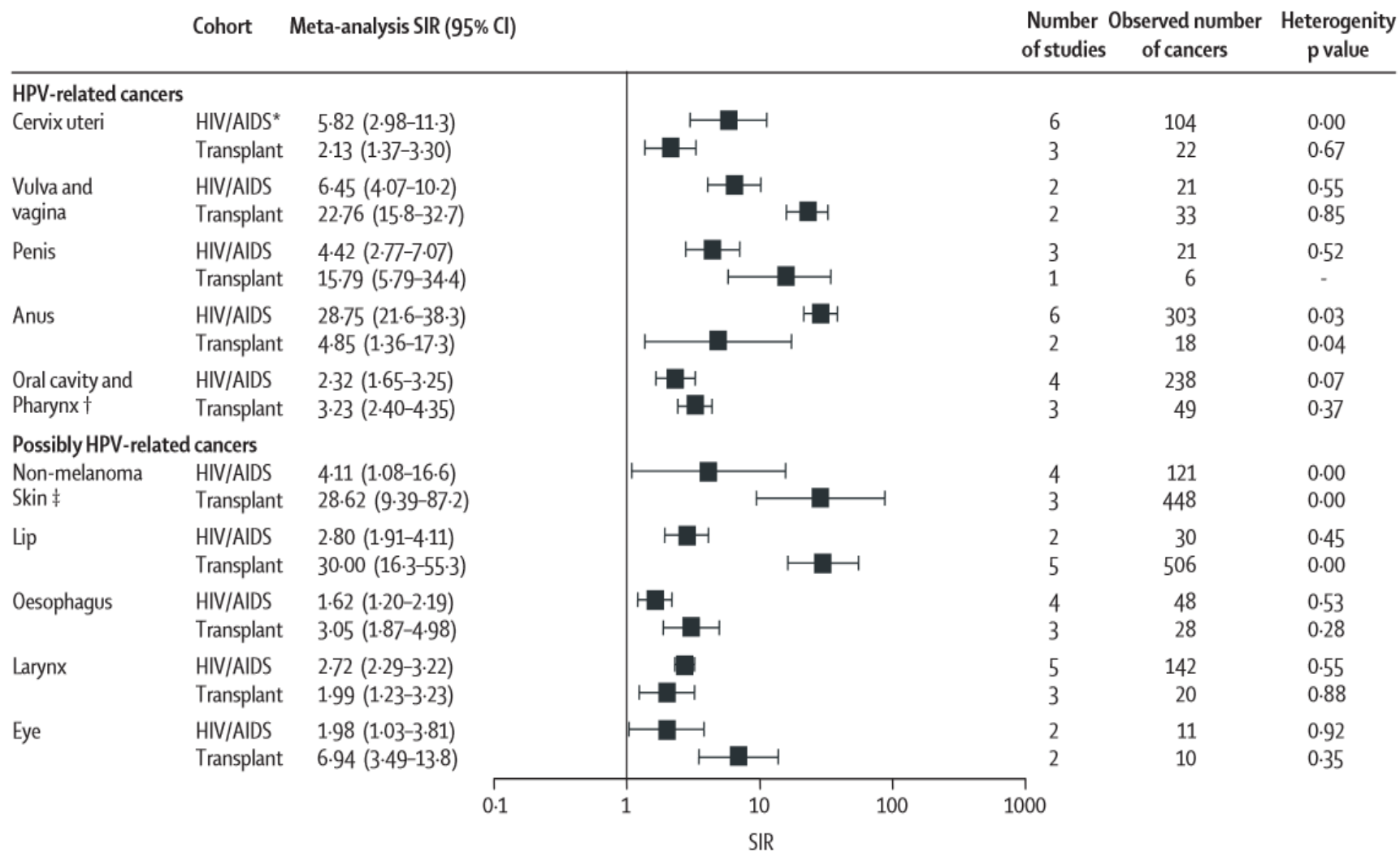
Tumor type	Number of samples analyzed	Viral transcripts/number of positive samples
Breast carcinoma, ductal lobular	750	0
Clear cell renal cell carcinoma	460	HBV/1
Ovarian serous cystadenocarcinoma	419	0
Uterine corpus endometrioid carcinoma	254	HPV/1
Head-and-neck squamous cell carcinoma	239	HPV/30; EBV/1
Lung adenocarcinoma	225	0
Lung squamous cell carcinoma	219	HPV/1
Cutaneous melanoma	214	0
Acute myeloid leukemia	179	0
Glioblastoma	168	0
Thyroid carcinoma	157	0
Colon adenocarcinoma	138	0
Gastric adenocarcinoma	71	EBV/4
Rectal adenocarcinoma	66	0
Prostate adenocarcinoma	53	0
Papillary renal cell carcinoma	47	0
Lower-grade glioma	47	0
Hepatocellular carcinoma	69	HBV/16

Imunosuprese

Grulich AE, Lancet, 2007. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis



Imunosuprese

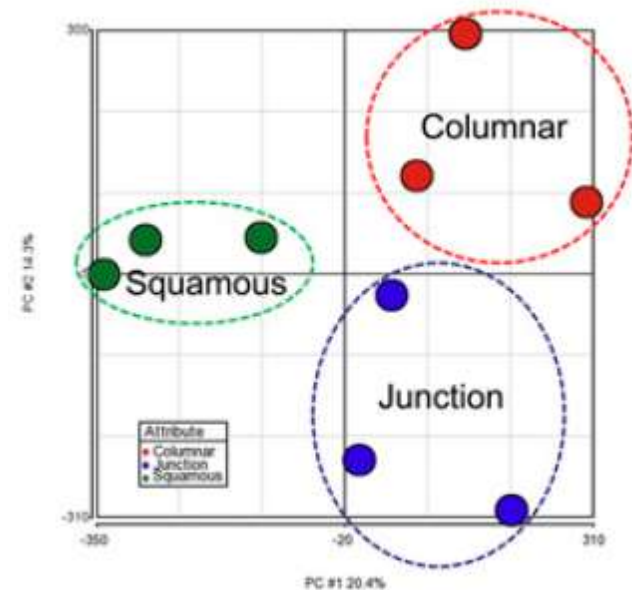
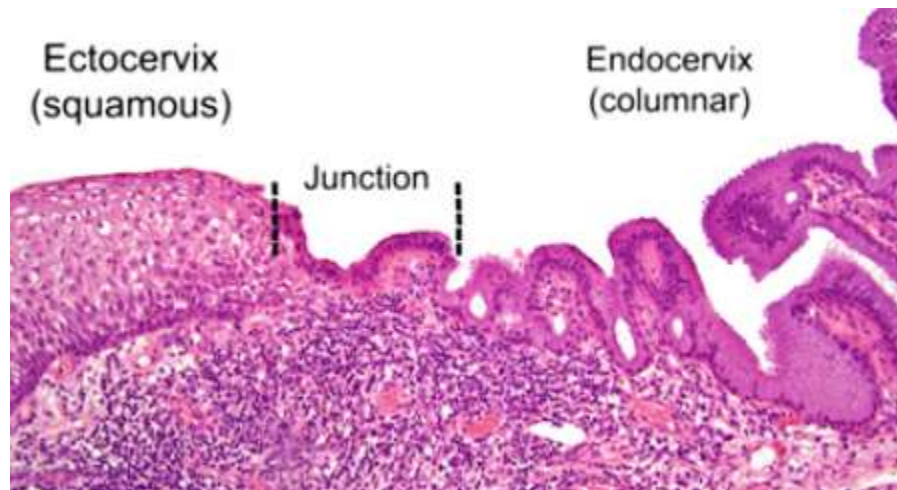


Protilátky specifické pro HPV virové proteiny E6/7

Diagnóza	E6 a/nebo E7 + (%)
Kontroly	3
Léze děložního hrdla vysokého stupně	9
Karcinom děložního hrdla	40
Karcinom děložního hrdla HPV DNA+	44
Karcinom děložního hrdla HPV16 DNA+	59
Karcinom dutiny ústní	0
Karcinom orofaryngu	56
Karcinom orofaryngu HPV DNA+	66
Karcinom prostaty	2
Karcinom močového měchýře	14
Karcinom ánu	35

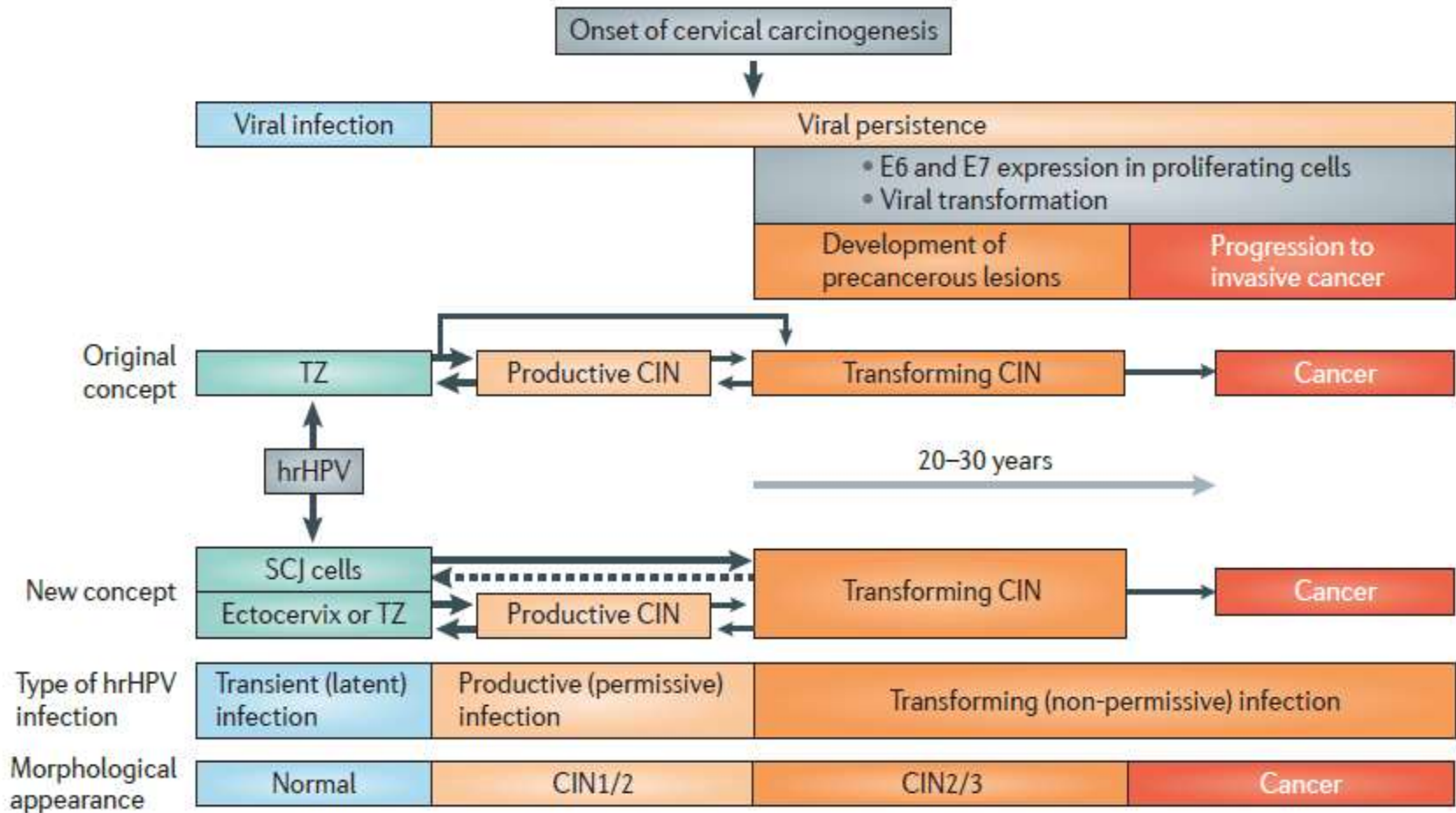
- Po léčbě u pacientů bez rekurencí hladina protilátek postupně klesá

Squamo-columnar junction cells



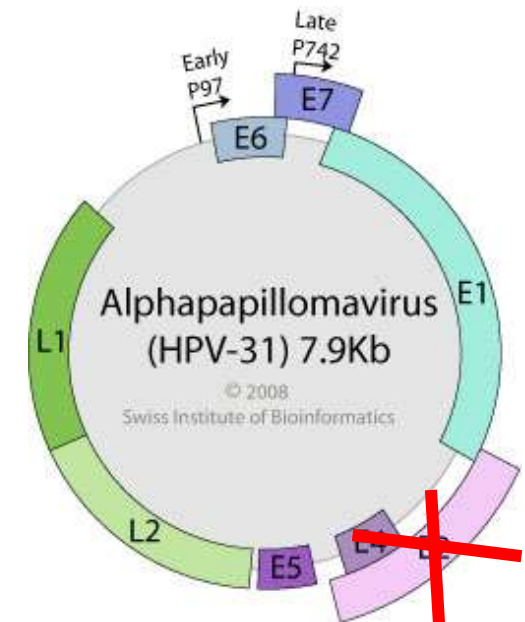
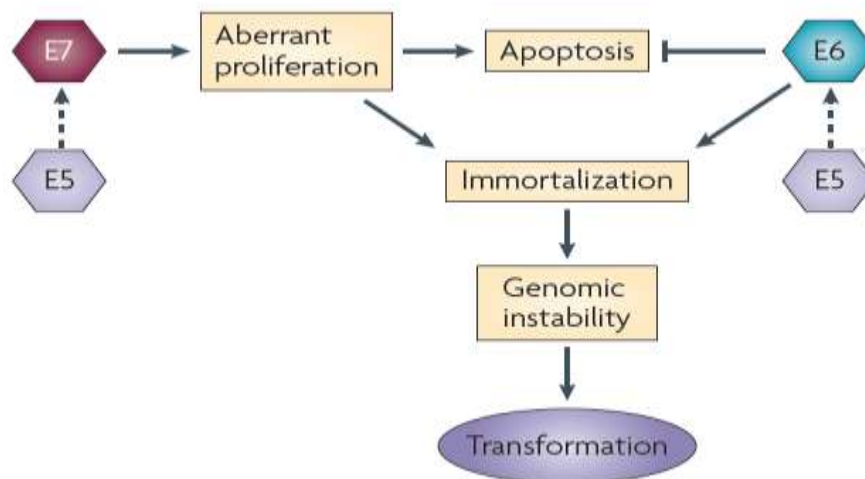
- SCJ - embryonální buňky v dlaždico-cylindrickém přechodu
 - Charakteristický genový expresní profil
- HPV infekce SCJ ➡ zvýšené riziko progresse
- HPV infekce TZ ➡ nízké riziko progresse

Proces maligní transformace vyvolané HPV

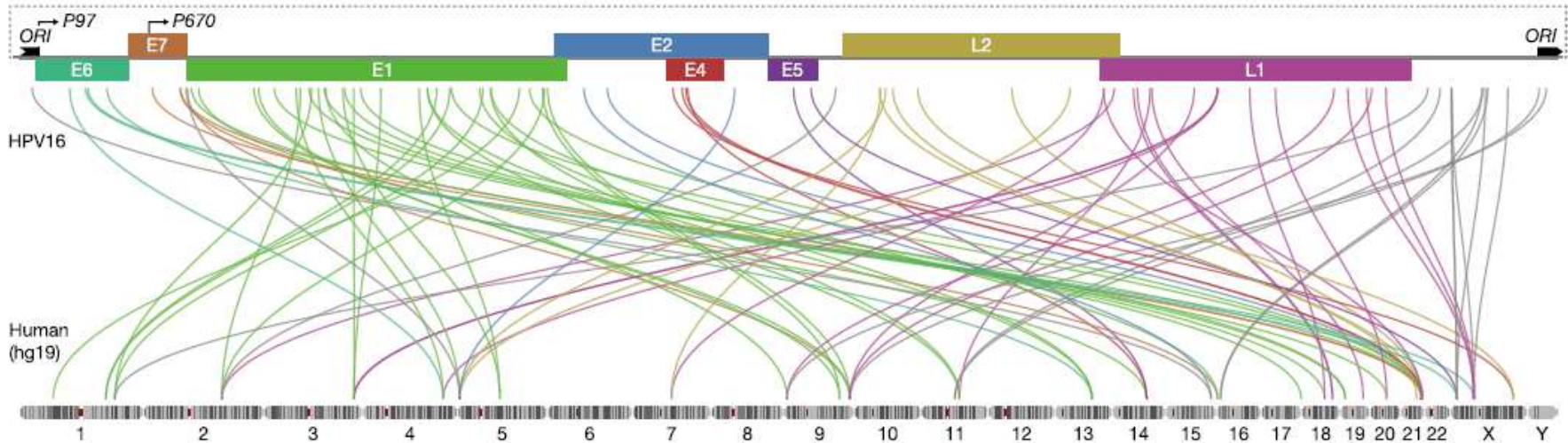


Mechanismus kancerogeneze HR HPV

- Exprese E6 a E7 onkoproteinů
- Integrace viru
 - E2 inaktivace
 - Integrace do nebo blízko genů ovlivňujících proces transformace
- Změna v globální metylaci
- Ovlivnění genové exprese
- Nestabilita genomu hostitele



Integrace HPV



- Frekvence integrace typově závislá
- Ne zcela náhodná z hlediska hostitelského genomu, vyšší např. ve fragilních místech chromozomů
- Zachovány E6 a E7 geny
- Integrace způsobuje tvorbu alternativních transkriptů, přerušení nádorově supresorových genů, amplifikaci DNA a mezichromozomální záměny
- Prognosticky není integrace významná ve srovnání s nádory s episomální formou viru

Epigenetické změny

- Metylace, modifikace histonů, exprese nekódujících RNA
- Hypermetylace promotorů nádorově supresorových genů
- Hypometylace repetitivních sekvencí
- Stupeň hypometylace roste se závažností cervikální léze
- Stupeň globální metylace rozdílný u HPV pozitivních a negativních nádorů
- Stupeň globální metylace se liší i u nádorů s integrovanou vs. episomální formou viru
- Metylace virových sekvencí působících imostimulačně

Validace biomarkerů pro včasnou detekci karcinomu

- Preklinické ověřovací studie - identifikace slibného cíle
- Vývoj metody a ověřování - metoda identifikuje nemoc, neinvazivní odběr materiálu, vývoj metody (PPV, NPV)
- Retrospektivní studie – marker detekuje nemoc před klinickými příznaky (screening)
- Prospektivní screeningové studie – rozsah a charakteristiky onemocnění detekované testem, stanovení hladiny falešné positivity
- Prospektivní intervenční studie – dopad na incidenci onemocnění po zavedení screeningu

A scenic view of a mountain range at dusk or dawn. The sky is filled with soft, hazy clouds in shades of orange, yellow, and blue. In the foreground, the dark silhouette of a mountain ridge is visible, with several small figures of hikers walking along it. The background shows a series of layered mountain peaks, each appearing progressively more blue and hazy as they recede into the distance.

Děkuji

za pozornost