

# Molekulárně genetické metody ve skríningu karcinomu děložního hrdla

Kateřina Černá<sup>1,2</sup>, Jana Němcová<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň

<sup>2</sup> Šiklův ústav patologie, Fakultní nemocnice, Plzeň

<sup>3</sup> Biomedicínské centrum, Plzeň

## SOUHRN

Ve skríningu karcinomu děložního hrdla (KDH) se celosvětově uplatňují molekulárně genetické metody. Také v České republice už zaujaly své místo hlavně při stratifikaci pacientek s nejasným výsledkem gynekologické cytologie. Nejčastěji využívaným testem je skríninové vyšetření vysoce rizikových typů lidských papilomavirů (HPV). V článku jsou popsány jednotlivé skupiny HPV testů, které mohou být využity ve skríningu KDH, a diskutována kritéria, která musí tyto testy splňovat. V klinické praxi je již také využíváno testu metylačního umlčení tumorsupresorových genů, který dokáže na základě epigenetických charakteristik cervikálního stěru rozlišit pacientky s vysokým krátkodobým rizikem progresu cervikální léze do karcinomu. V článku jsou diskutovány i nové metody a přístupy, které v budoucnu mohou být u pacientek využity pro zpřesnění míry rizika vzniku karcinomu děložního hrdla. Sem patří například stanovení expresních profilů mikroRNA molekul, analýza genomu HPV pomocí sekvenování nové generace, která umožní zařazení virů do subtypů, variant a subvariant, testování integrace viru do genomu buňky nebo metylační analýza virových genů.

**Klíčová slova:** děložní hrdlo – karcinom – skrínig – HPV – molekulární metody – genotypizace – metylace – NGS

## Molecular genetic methods in cervical carcinoma screening

### SUMMARY

Molecular genetic methods are being applied worldwide in the screening of cervical carcinoma and they have already taken place in the Czech Republic, mainly in the stratification of patients with unclear results of a gynecological cytological smear. Molecular tests for human papillomaviruses (HPV) have proven to be an invaluable diagnostic tool in cervical carcinoma screening. A short description of a distinct group of HPV tests which are intended for cervical cancer screening purposes is given in the article, as well as a validation criteria which such HPV tests should fulfill. The analysis of methylation-mediated silencing of tumor-suppressor genes has already been used in clinical practice, particularly to distinguish patients with a high short-term risk of progression of a cervical lesion to carcinoma using epigenetic markers of a cervical smear. The article also discusses new methods and approaches that can be used in the future for gynecological patients to define their real risk of developing cervical carcinoma. A determination of the expression profiles of microRNA molecules seems to be a very promising biomarker, as well as a deeper analysis of the HPV genome by means of next-generation sequencing that allows for the classification of viruses into unique subtypes, variants, and subvariants. Other discussed stratification approaches include analyses of virus integration into the genome of the cell and methylation of viral genes.

**Keywords:** cervix – carcinoma – screening – HPV – molecular methods – genotyping – methylation

*Cesk Patol 2018; 54(4): 169–174*

## LIDSKÉ PAPILOMAVIRY

Lidské papilomaviry (HPV, z angl. human papillomavirus) představují velkou skupinu neobalených virů, jejichž dědičná informace je tvořena dvouvláknovou kruhovou DNA. HPV viry jsou etiologicky spojené s celou řadou benigních a maligních lézí vznikajících na kůži či sliznici. Taxonomická klasifikace papilomavirů, která vychází ze sekvenčních rozdílů v genu kódujícím L1 protein, rozlišuje více jak 200 typů HPV. Nejméně 12 HPV typů (HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV35, HPV39, HPV45, HPV51, HPV52, HPV56, HPV58 a HPV59) z *rodu alfa* má onkogenní potenciál a je kauzálně spojeno se vznikem karcinomu děložního hrdla (1). Tyto HPV typy se označují jako vysoce rizikové (HR HPV, z angl. high-risk HPV). Některé z HR HPV typů mohou indukovat vznik i dalších anogenitálních malignit a část karcinomů v oblasti hlavy a krku. V souvislosti s karcino-

mem děložního hrdla (KDH) se rozlišují také možné vysoce rizikové HPV typy (HPV26, HPV30, HPV34, HPV53, HPV66, HPV67, HPV69, HPV70, HPV73, HPV82, HPV85 a HPV97) a pravděpodobně vysoce rizikové HPV typy (HPV68), které mohou v raritních případech indukovat karcinogenezi na děložním hrdle, ale jejich prevalence u žen s normálním nálezem na děložním hrdle je tak vysoká, že většinou nejsou zahrnuty ve skríninových HPV testech (výjimkou jsou hraniční typy HPV66 a HPV68) (1).

Onkocytologický skrínig KDH založený na mikroskopické identifikaci abnormálních buněk v PAP cervikálních nátěrech vedl k dramatickému poklesu incidence KDH a mortality s ním spojené. Až několik desetiletí po zavedení cytologického skríningu KDH byla objasněna příčina dysplastických buněčných změn a lidský papilomavirus určen jako etiologické agens tohoto onemocnění, jehož perzistentní přítomnost je nezbytnou podmínkou rozvoje karcinomu (2).

HPV infekce je velmi častá v obecné sexuálně aktivní populaci, ale většina z těchto infekcí spontánně vymizí do 1-2 let po naze. Pouze dlouhodobá perzistentní infekce jedním nebo více typy HR HPV, která se vyskytuje u několika procent žen, je asociovaná s progresí onemocnění. Zhruba u 30 % žen, které mají neléčenou lézi těžkého stupně HSIL, vznikne v průběhu let invazivní onemocnění (3).

### ✉ Adresa pro korespondenci:

RNDr. Kateřina Černá, Ph.D.

Bioptická laboratoř s.r.o.

Mikulášské náměstí 4, 326 00 Plzeň

tel. +420 737 512 841

email: cerna@biopticka.cz