

Е.А. Билык
Л.Г. Бучинская
Л.З. Полищук
Л.А. Проскурня
Т. Пеёвич

Институт экспериментальной
патологии, онкологии
и радиобиологии им.
Р.Е. Кавецкого НАН Украины

Национальный институт
рака, Киев, Украина

Медицинский университет
штата Орегон, США

Ключевые слова: рак яичника,
онкобелок E6, вирус папилломы
человека, p53, генетическая
предрасположенность к раку.

ЭКСПРЕССИЯ ОНКОБЕЛКА E6 ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В ЭПИТЕЛИИ ПРИДАТКОВ МАТКИ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКА И ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К НЕМУ

Резюме. Проведено комплексное морфологическое и иммуногистохимическое исследование придатков матки у 20 женщин с генетической предрасположенностью к развитию рака яичников (РЯ) и 55 больных РЯ. У 60,0% женщин с высоким риском РЯ выявлена экспрессия онкобелка E6 вируса папилломы человека (ВПЧ) 16 и 18 типов в эпителии маточных труб, поверхностном эпителии яичников, гранулезных клетках фолликулов, эпителии фолликулярных кист и эндотелии сосудов. У 16,3% больных РЯ установлено наличие вирусного онкобелка в опухолевых клетках. Экспрессия опухолевого супрессора p53 отсутствовала в ткани инфицированных ВПЧ яичников женщин с высоким риском РЯ и была достоверно ниже в ВПЧ-позитивном РЯ по сравнению с ВПЧ-негативными опухолями. Предполагается, что папилломавирусная инфекция может являться дополнительным экзогенным фактором злокачественной трансформации эпителия яичников.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования яичника вследствие их тяжелого клинического течения и высокой смертности больных остаются одной из важных проблем онкогинекологии практически во всех странах мира [13]. В последнее десятилетие решение вопросов этиологии, ранней диагностики и профилактики рака яичника (РЯ) связывают в первую очередь с медико-генетическими исследованиями, направленными на изучение генетической предрасположенности к развитию злокачественного процесса в яичниках [4]. Согласно современным представлениям, наследственный фактор риска развития РЯ, 5–10% случаев которого обусловлены мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*, является одним из наиболее значимых [1, 17]. Кроме того, наличие в родословной пробанда 2 родственниц I степени родства, больных РЯ, также повышает риск возникновения новообразований яичников у членов этой семьи [19]. Следует отметить, что в США и некоторых странах Европы наличие мутаций в генах *BRCA1/2* и отягощенность семейного анамнеза по раку молочной железы (РМЖ) и яичника являются основанием для профилактической сальпингоовариэктомии [12].

В то же время этиопатогенез РЯ изучен еще недостаточно: открытым остается вопрос о значении и соотношении наследственных, а также внешнесредовых факторов в развитии этого новообразования. Исследование, проведенное на культурах клеток поверхностного эпителия яичника женщин с генетической предрасположенностью к РЯ, показало наличие тканеспецифической генетической нестабильности

этих клеток и высокую их чувствительность к алкилирующим агентам, в частности митомицину С [20]. По мнению авторов, эти особенности обуславливают повышенную восприимчивость поверхностного эпителия яичника к действию внешнесредовых факторов, в том числе и вирусной природы.

В настоящее время установлена этиологическая связь ВПЧ с развитием рака шейки матки (РШМ) и других аногенитальных опухолей. Трансформирующее влияние онкогенных типов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45 и др.) обеспечивается функционированием онкогенов E6 и E7 [18]. Продукты этих генов нарушают функции клеточных белков, являющихся ключевыми регуляторами клеточного цикла. Так, онкобелок E6 связывает белок p53, что приводит к деградации последнего путем убиквитин-зависимого протеолиза, следствием чего является нарушение механизмов, обеспечивающих контроль пролиферации, апоптоза и репарации ДНК. Кроме того, взаимодействие белка E6 с теломеразой также способствует повышению пролиферативной активности клеток. Механизм действия онкобелка E7 связан с функциональной инактивацией опухолевого супрессора pRb, в результате чего высвобождается транскрипционный фактор E2F, активирующий гены, белковые продукты которых стимулируют вход клетки в S-фазу клеточного цикла [18]. Данные о наличии вирусных последовательностей в клетках РЯ не многочисленны, а вопрос о значении ВПЧ в развитии РЯ остается спорным. Многие ученые не исключают роли папилломавирусного инфицирования в патогенезе этого новообразования [2, 3, 10, 24]. Исследования инфицирования

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВПЧ эпителиальных клеток верхнего отдела генитального тракта у женщин с генетической предрасположенностью к РЯ не проводились.

Цель работы состояла в изучении экспрессии онкобелка Е6 ВПЧ 16 и 18 типов, а также белка р53 в образцах маточных труб и яичников женщин с генетической предрасположенностью к развитию РЯ и больных РЯ.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на операционном материале маточных труб и яичников 20 женщин, которым провели профилактическую сальпинго-овариэктомию в связи с высоким риском развития РЯ, и 55 больных серозным РЯ. Образцы операционного материала женщин с высоким риском развития РЯ были получены из Медицинского университета штата Орегон (США). Согласно US Preventive Services Task Force Recommendation, пациенток причислили к группе высокого риска на основании одного из следующих критериев [19]: а) наличие мутаций в генах *BRCA1/2*; б) наличие в семье пробанда 1 и более родственников I степени родства (мать, дочь, родная сестра) с диагнозом РЯ в возрасте до 50 лет; в) наличие в семье пробанда 1 родственницы I степени родства с диагнозом РЯ, а также 1 и более родственников II степени родства (бабушка, внучка, двоюродная сестра, тетя, племянница) с диагнозом РМЖ или РЯ; г) РМЖ у пробанда и наличие в родословной 1 и более родственников I и II степени родства с диагнозом РМЖ или РЯ. Больные РЯ находились на лечении в отделении онкогинекологии Национального института рака МЗ Украины (зав. отделением — д.мед.н., проф. Л.И. Воробьева). Средний возраст пациенток высокого риска развития РЯ и больных РЯ на момент хирургического вмешательства составил $45,0 \pm 2,7$ (26–74) и $50,7 \pm 1,9$ (16–79) года соответственно. Все пациентки дали информированное согласие на включение в исследование.

Операционный материал фиксировали в 10% растворе забуференного нейтрального формалина. Верификацию диагноза проводили на гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. Морфологически исследовали оба яичника.

Иммуногистохимическое выявление Е6 ВПЧ 16 и 18 типов, а также белка р53 проводили на парафиновых срезах с использованием МкАТ к HPV16 Е6+HPV18 Е6 в разведении 1:100 (clone С1Р5, «AbCam») и р53 (clone DO7, «DaKoCytomation»). При проведении иммуногистохимической реакции пользовались стандартным одноэтапным протоколом с демаскировкой антигена высокотемпературной обработкой (мощность — 700 w) в цитратном буфере (рН 6,0). Визуализацию осуществляли с помощью системы EnVision и красителя диаминбензидина («DaKoCytomation»). Ядра докрасивали гематоксилином Майера. Результат иммуногистохимической реакции оценивали полуколичественным методом путем подсчета процента положительно окрашенных клеток — индекс метки (ИМ, %). Экспрессию

Е6 считали негативной при отсутствии окрашивания; фокальной — при наличии 10–30% окрашенных клеток, расположенных в отдельных участках эпителия; диффузной — при наличии более 30% окрашенных клеток, расположенных по всему эпителию. Экспрессию р53 считали низкой при значении ИМ ниже медианы, высокой — при значении ИМ выше медианы. В качестве позитивного контроля (ДНК ВПЧ 16+) использовали гистологические срезы цервикальной интраэпителиальной неоплазии III степени.

Оценку достоверности различий между группами проводили с помощью непараметрического двустороннего критерия Фишера в программе Statistica 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ анамнестических и генеалогических данных 20 пациенток с генетической предрасположенностью к РЯ подтвердил отягощенность их родословной по РМЖ и/или РЯ. При генетическом тестировании у 5 из них было установлено наличие мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* (рис. 1).

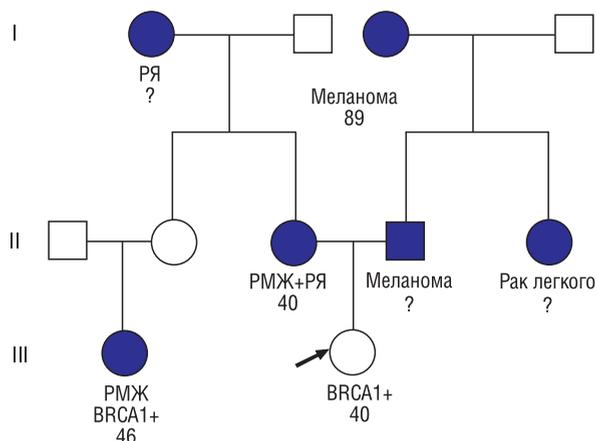


Рис. 1. Родословная пробанда М., 40 лет, из субэтнической группы евреев Ашкенази. У пробанда и двоюродной сестры пробанда выявлена мутация в гене *BRCA1* (187delAG). Родственницы пробанда I и II степени родства (мать, двоюродная сестра, бабушка) болели РМЖ и РЯ. Мать пробанда умерла от первично-множественного РМЖ и РЯ в возрасте 40 лет. Примечание: пробанд отмечена стрелкой. Арабскими цифрами указан возраст возникновения заболевания, римскими — поколения, ? — возраст неизвестен

При анализе морфологических особенностей профилактически удаленных яичников у женщин с высоким риском РЯ выявили наличие множественных фолликулярных, серозных, инклюзионных кист, кист желтого тела, железистых структур с эпителием серозного типа, гиперплазии тека-ткани, поверхностного папиллоза и фиброматоза. Характерным для фолликулярных и инклюзионных кист яичников у женщин с мутацией в генах *BRCA1/2* было наличие на их стенках сосочковых разрастаний, эпителиальный покров которых отличался признаками гиперплазии. Поликистоз яичников диагностировали у 5 пациенток. При гистологическом исследовании маточных труб у женщин высокого риска выявлено склероз ворсинок с очагами ги-

перплазии эпителия отдельных ворсинок, также отмечались паратубарные кисты.

Результаты морфологического исследования операционного материала больных РЯ показали, что все новообразования были серозными карциномами разной степени дифференцировки: 4 — высоко- (G1), 26 — умеренно- (G2) и 25 — низкодифференцированными (G3).

У женщин с генетической предрасположенностью к РЯ белок Е6 ВПЧ 16/18 обнаружен в 12 (60%) случаях, в том числе у 4 женщин с РМЖ в анамнезе и у 2 женщин-евреек Ашкенази с наличием мутации в гене *BRCA1*. При этом отмечали как ядерную, так и цитоплазматическую локализацию белка. У 4 женщин экспрессию Е6 выявили только в эпителии маточных труб, у 8 — в эпителии маточных труб и яичников. При исследовании характера экспрессии Е6 диффузное окрашивание обнаружили в эпителии маточных труб (рис. 2), фокальное — в гиперплазированном и неизменном поверхностном эпителии яичников, гранулезных клетках фолликулов (рис. 3), эпителии фолликулярных кист (рис. 4) и железистых структурах яичников с эпителием серозного типа (рис. 5).

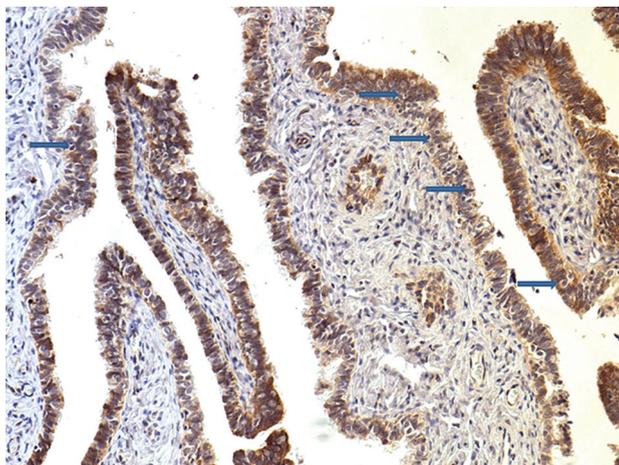


Рис. 2. Фрагмент маточной трубы. Диффузная экспрессия онкобелка Е6 ВПЧ 16/18 в ворсинках маточной трубы и эндотелии капилляров. Стрелками указаны «светлые» клетки, являющиеся, по данным литературы, показателями ВПЧ-ассоциированных изменений эпителиальных клеток. Ув. х 400

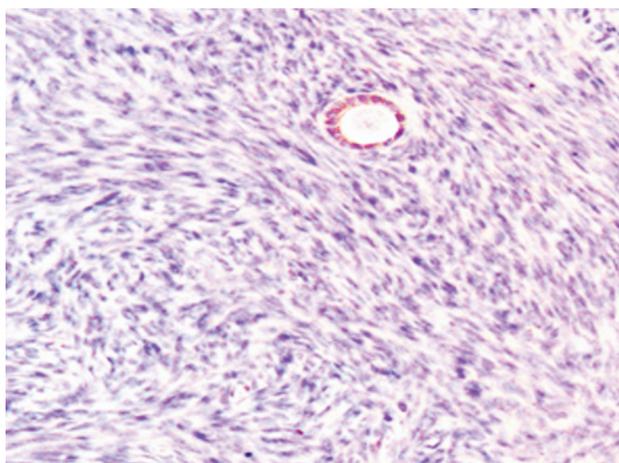


Рис. 3. Экспрессия онкобелка Е6 ВПЧ 16/18 в гранулезных клетках первичного фолликула яичника. Ув. х 100

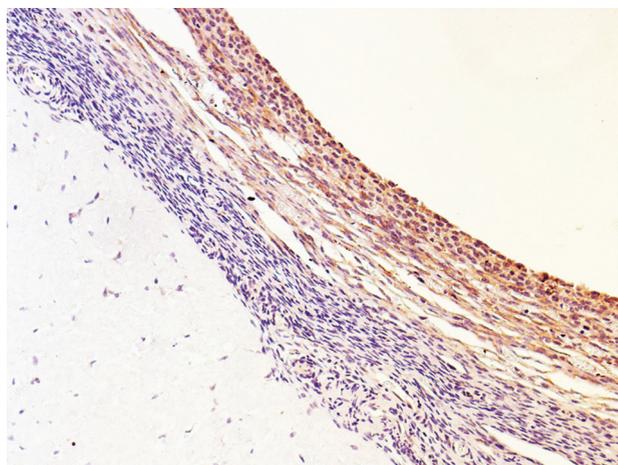


Рис. 4. Экспрессия онкобелка Е6 ВПЧ 16/18 в эпителии фолликулярной кисты. Ув. х 400

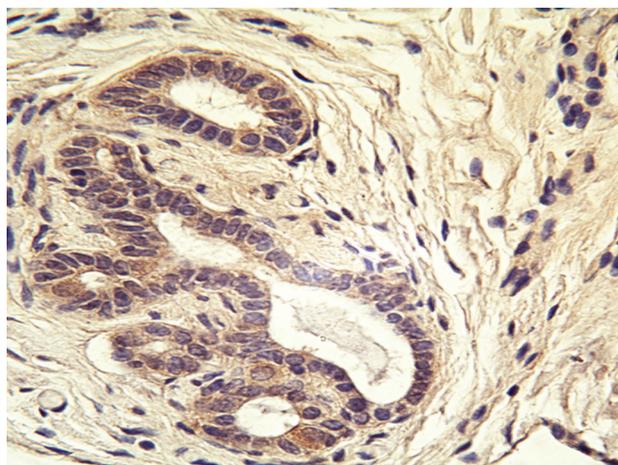


Рис. 5. Экспрессия онкобелка Е6 ВПЧ 16/18 в железистых структурах яичника с эпителием серозного типа. Ув. х 400

Следует обратить внимание на то, что в эпителии маточных труб, экспрессирующем белок Е6, выявляли светлые клетки с пикнотичными ядрами, подобные койлоцитам, которые отмечают в эпителии шейки матки при инфицировании ВПЧ. Эти клетки локализовались как в базальном слое эпителия, так и в толще эпителиального пласта (см. рис. 2). Согласно литературным данным, действие ВПЧ на клетку проявляется цитопатическим эффектом, вследствие чего обнаруживаются койлоциты (с увеличенными ядрами, неровной складчатой мембраной и гиперхроматозом), наличие которых служит показателем ранних ВПЧ-ассоциированных морфологических изменений эпителиальных клеток [14]. На основании последнего и выявленной нами экспрессии белка Е6 в эпителии маточных труб можно заключить, что наличие койлоцитоподобных клеток — объективный показатель инфицирования ВПЧ.

Позитивная экспрессия Е6 была отмечена также в эндотелиальных клетках сосудов маточных труб (см. рис. 2) и яичников женщин группы высокого риска РЯ, что очевидно свидетельствует о тропности ВПЧ к эндотелию сосудов и возможном гематогенном пути диссеминации вируса.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты иммуногистохимического исследования опухолевого супрессора p53 у женщин высокого риска развития РЯ установили отсутствие экспрессии этого белка в ткани маточных труб и яичников, в клетках которых обнаружен онкобелок Е6 ВПЧ. В то же время в 2 ВПЧ Е6-негативных наблюдениях у пациенток с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* экспрессия белка p53 отмечалась в эпителии кистозных образований яичников (ИМ p53 — 30,2 и 62,1%) и в эпителии ворсинок маточных труб (ИМ p53 — 4,8 и 9,8%).

В группе больных серозным РЯ белок Е6 был экспрессирован в 9 из 55 (16,3%) случаев, что достоверно ниже, чем в случаях высокого риска РЯ ($p=0,01$). Выявленная нами частота инфицирования ВПЧ 16/18, определенная по экспрессии вирусного онкобелка Е6, согласуется с данными некоторых европейских авторов, обнаруживших наличие этих типов ВПЧ в опухолевых клетках в 4,2–37,5% случаев РЯ [2, 3, 10]. В 7 случаях серозного РЯ окрашивание было диффузным, в 2 — фокальным. Во всех случаях также отмечали как ядерную, так и цитоплазматическую локализацию белка. Следует обратить внимание на то, что Е6 экспрессировался только в умеренно- (66,7%) и низкодифференцированных (33,3%) серозных карциномах яичника.

При иммуногистохимическом исследовании экспрессии p53 был получен положительный результат в 86,8% случаев РЯ. Необходимо отметить, что в новообразованиях яичника выявили значительную вариабельность количества клеток, экспрессирующих p53 (4,0–73,0%), медиана экспрессии p53 составила 30,0%. Низкая экспрессия (ИМ $\leq 30,0\%$) p53 установлена в 37,7%, а высокая (ИМ $> 30,0\%$) — в 49,1% случаев серозного РЯ (рис. 6), при этом средний уровень экспрессии у больных РЯ — $31,2 \pm 2,9\%$.

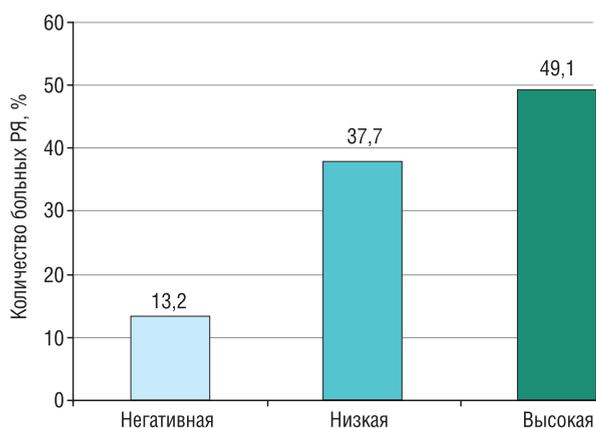


Рис. 6. Распределение больных РЯ (%) по экспрессии белка p53

Обращает внимание зависимость экспрессии опухолевого супрессора p53 от наличия и особенностей экспрессии онкобелка Е6 в клетках серозного РЯ. Так, в серозных карциномах, в клетках которых обнаружен онкобелок Е6 ВПЧ, уровень экспрессии p53 (ИМ $19,6 \pm 4,08\%$) достоверно ниже,

чем в опухолях с отсутствием вирусного онкобелка (ИМ — $33,4 \pm 3,2\%$) ($p=0,04$) (таблица).

Таблица

Экспрессия опухолевого супрессора p53 в зависимости от особенностей экспрессии онкобелка Е6 ВПЧ в клетках серозного РЯ

Экспрессия онкобелка Е6 ВПЧ	Экспрессия белка p53, ИМ, % (колебания)
16/18	
позитивная :	$19,6 \pm 4,1$ (0,0–53,0)
фокальная (n=2)	39,0; 53,0
диффузная (n=7)	$12,1 \pm 1,2$ (0,0–26,0)
негативная (n=46)	$33,4 \pm 3,2$ (4,0–73,0)

Более того, в новообразованиях с фокальной локализацией онкобелка Е6 ВПЧ экспрессия белка p53 была высокой и составила 53,0 и 39,0%. В отличие от этого в опухолях яичников с диффузной локализацией онкобелка Е6 (рис. 7) отмечалась негативная и низкая экспрессия p53 (ИМ 0,0–26,0%) (рис. 8).

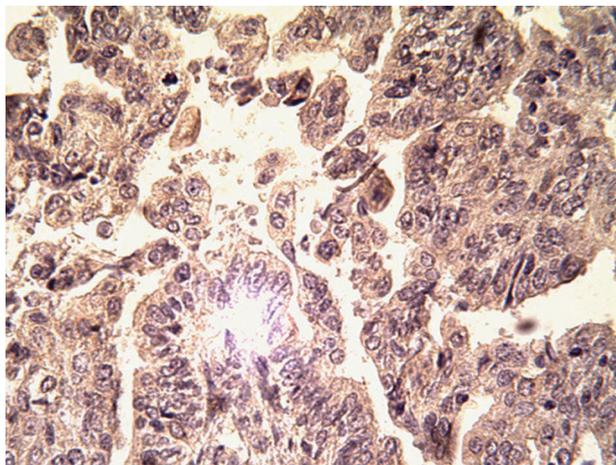


Рис. 7. Диффузная экспрессия онкобелка Е6 ВПЧ 16/18 в клетках серозного РЯ. Ув. х 400

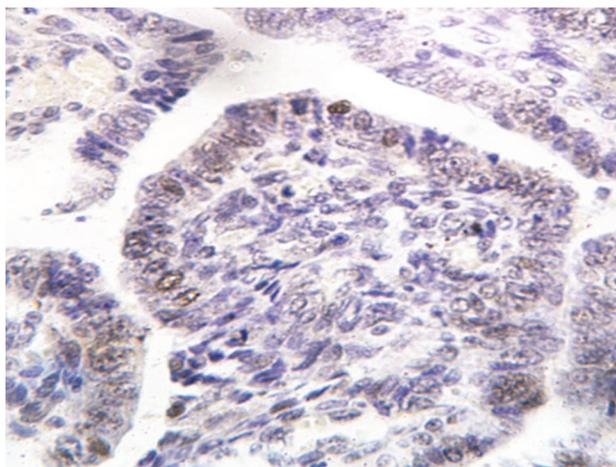


Рис. 8. Низкая экспрессия p53 в серозном РЯ с диффузной локализацией онкобелка Е6 ВПЧ 16/18. Ув. х 400

Таким образом, анализ экспрессии онкобелка Е6 позволил установить высокую частоту инфицирования ВПЧ 16/18 в неизменном эпителии придатков матки у пациенток с генетической предрасположенностью к РЯ и достоверно более низкий уровень инфицирования клеток опухоли у больных серозным РЯ. Высокая инфицированность ВПЧ эпителия яичников в случаях высокого риска, вероятнее всего, обусловлена нестабильностью генома этих

клеток, определяющей их чувствительность к действию внешнесредовых факторов. Подтверждением последнего являются особенности некоторых наследственных синдромов хромосомной нестабильности, в частности анемии Фанкони, при которой в более чем 80% случаев развитие карцином аногенитального тракта ассоциировано с инфицированием онкогенными типами ВПЧ [16]. Это дает основания предположить, что инфицирование ВПЧ поверхностного эпителия яичников женщин с генетически обусловленным риском РЯ может быть дополнительным экзогенным индуктором трансформации эпителиальных клеток яичников. Не исключено, что выявление белка Е6 в гранулезных клетках фолликулов отражает их возможное участие в поддержании продуктивного жизненного цикла ВПЧ, поскольку, согласно данным [21], в культуре эпителия яичников человека клетки продуцируют ряд белковых продуктов (AP-1, Sp-1, Oct-1, NF-1), характерных для эпителиоспецифической транскрипции ранних генов ВПЧ. Кроме того, гранулезные клетки фолликулов могут являться резервуаром вирусных частиц, которые при разрыве стенки овулирующего фолликула достигают поверхностного эпителия яичников и таким образом вызывают локальную инфекцию. Не исключено, что локальные воспалительные процессы в поверхностном эпителии яичников, инициируемые овуляцией, наряду с инфицированием ВПЧ способны провоцировать возникновение кистозных образований и повышать риск малигнизации эпителия [9].

В настоящее время установлено, что такой экзогенный фактор как ВПЧ является промотором злокачественной трансформации пролиферирующего эпителия, поскольку белковые продукты его онкогенов *E6* и *E7* нарушают функции ключевых регуляторов клеточного цикла *p53* и *pRb* [18]. Кроме того, в результате многочисленных экспериментальных исследований ВПЧ-ассоциированных новообразований была установлена резистентность мутантной формы белка *p53* к деградирующему действию онкобелка *E6* ВПЧ путем убиквитин-зависимого протеолиза [22, 23].

Выявленное в нашем исследовании отсутствие экспрессии белка *p53* в клетках серозного РЯ, экспрессирующих онкобелок *E6* ВПЧ, по-видимому свидетельствует об его ингибирующем действии на белок-супрессор. Эти результаты согласуются с немногочисленными данными других исследователей, показавших инактивацию белка *p53* вследствие его взаимодействия с онкобелком *E6* ВПЧ 16 типа в новообразованиях яичника и молочной железы [15, 11]. Следует отметить, что использованное в нашей работе МкАТ (clone DO7) визуализирует белковый продукт как «дикого», так и мутантного гена *TP53*. Поэтому отсутствие белка *p53* в клетках серозного РЯ с диффузной локализацией онкобелка *E6* ВПЧ, вероятнее всего, связано с взаимодействием *E6* с «дикой» формой *p53*. В то же время низкий или вы-

сокий уровень экспрессии онкосупрессора *p53* в неоплазиях с диффузным и фокальным характером локализации онкобелка *E6* указывает на присутствие популяции клеток с мутированной формой *p53*, являющейся, как было указано выше, резистентной к действию вирусных онкопротеинов. Установленная в нашем исследовании вариабельность фенотипических характеристик различных карцином яичника как по экспрессии опухолевого супрессора *p53*, так и по частоте обнаружения онкобелка *E6* ВПЧ, особенностей его локализации в опухолевой ткани позволяет предположить, что серозный РЯ — этиологически гетерогенное новообразование с точки зрения участия генетических и внешнесредовых факторов в его развитии.

Подытоживая вышеизложенное, необходимо еще раз подчеркнуть актуальность исследований, направленных на изучение роли ВПЧ в развитии РЯ, в частности значения вирусных онкобелков в регуляции пролиферации эпителия яичников, отражающей биологические свойства опухоли. Кроме того, особенности функционирования вирусных онкогенов в опухолевых клетках яичников могут отличаться тканеспецифичностью, что также требует проведения дальнейших, более углубленных исследований.

В заключение следует отметить, что установление причинно-следственной связи вирусного инфицирования и развития РЯ способствует как определению этиопатогенетического значения высокоонкогенных типов ВПЧ, так и разработке мероприятий по профилактике этих новообразований.

ВЫВОДЫ

1. Результаты представленного исследования свидетельствуют о высокой восприимчивости эпителиальных клеток верхних отделов генитального тракта к инфицированию ВПЧ у женщин с генетически обусловленным риском развития РЯ.

2. Установлена гетерогенность серозного РЯ по количеству клеток, экспрессирующих *p53*, в зависимости от наличия экспрессии онкобелка *E6* ВПЧ и его распространенности в ткани опухоли.

3. Выявленная экспрессия онкобелка *E6* ВПЧ 16/18 в неизменном эпителии пациенток с высоким риском РЯ и опухолевых клетках больных РЯ, по-видимому, отражает значение высокоонкогенных типов ВПЧ в патогенезе этого новообразования.

Работа выполнена при поддержке целевой комплексной междисциплинарной программы научных исследований НАН Украины «Фундаментальные основы молекулярных и клеточных биотехнологий», в рамках которой выполняется научно-исследовательская работа «Исследование генетических предпосылок и влияния внешнесредовых факторов на реализацию наследственной предрасположенности к развитию злокачественных опухолей» (государственный регистрационный номер 0110U005761).

ЛИТЕРАТУРА

1. **Имянитов ЕН.** Скрининг для лиц с наследственной предрасположенностью к раку. *Практ Онкол* 2010; **11** (2): 102–9.
2. **Махтарулина СВ, Ашрафян ЛА, Киселев ВИ и др.** Вирусная и бактериальная инфекции при злокачественных эпителиальных опухолях яичников. *Рос Онкол Ж* 2006; (3): 11–5.
3. **Atalay F, Taskiran C, Taner MZ, et al.** Detection of human papillomavirus DNA and genotyping in patients with epithelial ovarian carcinoma. *J Obst Gynaecol Res* 2007; **33** (6): 823–8.
4. **Berliner JL, Fay AM.** Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer: recommendation of the National Society of Genetic counselors. *J Genet Couns* 2007; **16**: 241–60.
5. **Caeson A, Khan SA.** Characterization of transcription factor to human papillomavirus type 16 DNA during cellular differentiation. *J Virol* 2006; **80** (9): 4356–62.
6. **Chong TD, Apt B, Gloss M, Bernard U.** The enhancer of human papillomavirus type 16: binding sites for the ubiquitous transcription factors Oct-1, NFA, TEF-2, NF1 and AP1 participate in epithelial cell-specific transcription. *J Virol* 1991; **65**: 5933–43.
7. **Fehrmann F, Laimins LA.** Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogen* 2003; **22**: 5201–7.
8. **Fülle T, Mathe M, Suba Z, et al.** The presence of human papillomavirus 16 in neural structures and vascular endothelial cells. *Virology* 2006; **348** (2): 289–96.
9. **Gaytan M, Morales C, Bellido C, et al.** Macrophages in human fallopian tube and ovarian epithelial inclusion cysts. *J of Reprod Immunol* 2007; **73**: 66–73.
10. **Giordano G, D'Adda T, Gnetti L, et al.** Role of human papillomavirus in the development of epithelial ovarian neoplasms in Italian women. *J Obst Gynaecol Res* 2008; **34** (2): 210–7.
11. **Henning EM, Kvinnsland S, Holm R, et al.** Significant difference in p53 and p21 protein immunoreactivity in HPV 16 positive and HPV negative breast carcinomas. *Acta Oncologica* 1999; **38** (7): 931–8.
12. **Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al.** Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1609–15.
13. **Khakheli M, Baloch S, Baloch AS.** Gynecological malignancies: a continuing threat in the developing world. *J of Gyn Surg* 2010; **26** (2): 121–5.
14. **Krawczyk E, Supryniewicz FA, Liu X, et al.** Koilocytosis: a cooperative interaction between the human papillomavirus E5 and E6 oncoproteins. *Am J Pathol* 2008; **173**: 682–8.
15. **Kusku E, Ordemir BH, Erkanlis S, et al.** HPV and p53 expression in epithelial ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Cancer* 2005; **26** (6): 642–5.
16. **Lowy DR, Gillison ML.** A new link between Fanconi anemia and human papillomavirus-associated malignancies. *J Natl Cancer Inst* 2003; (95): 1648–50.
17. **Lynch HT, Casey MJ, Snydera CL, et al.** Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Mol Oncol* 2009; **3** (2): 97–137.
18. **Munger K, Baldwin A, Edwards K, et al.** Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J of Virol* 2004; **78** (21): 11451–60.
19. **Nelson HD, Huffman LH, Fu R, Harris EL.** Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian

cancer susceptibility: Systematic evidence review for the U.S. preventive services task force. *Ann Int Med* 2005; **143** (5): 362–79.

20. **Pejovic T, Yates JE, Liu HY, et al.** Cytogenetic instability in ovarian epithelial cells from women at risk of ovarian cancer. *Cancer Res* 2006; **66** (18): 9017–25.

21. **Pisarska MD, Kuo FT, Tang D, et al.** Expression of forkhead transcription factors in human granulosa cells. *Fertil Steril* 2009; **91** (4): 1392–4.

22. **Tomassino M, Accardi R, Caldeira S, et al.** The role of TP53 in cervical carcinogenesis. *Hum Mut* 2003; **21**: 307–12.

23. **Scheffner M, Takahashi T, Huibregtse JM, et al.** Interaction of the human papillomavirus type 16 E6 oncoprotein with wild-type and mutant human p53 protein. *J Virol* 1992; **66** (8): 5100–5.

24. **Wu J, Guo M, Lu ZM, et al.** Detection of human papillomavirus-16 in ovarian malignancy. *Br J Cancer* 2003; **89**: 672–5.

HUMAN PAPILLOMAVIRUS ONCOPROTEIN E6 EXPRESSION IN EPITHELIUM OF THE UTERINE APPENDAGES WITH OVARIAN CANCER AND GENETIC PREDISPOSITION TO IT

E.A. Bilyk, L.G. Buchynska, L.Z. Polychshuk, L.A. Proskurnya, T. Pejovic

Summary. *Complex morphological and immunohistochemical study of adnexa uteri in 20 women with genetic predisposition to ovarian cancer (OC) and 55 OC patients was carried out. The presence of HPV 16/18 E6 oncoprotein in epithelial lining of fallopian tubes, ovarian surface epithelium, granulosa cells of follicles, epithelium of follicular cysts and endothelial cells was revealed in 60% of women at high risk of developing OC. Tumor cells of 16,3% of OC patients were also positive for HPV 16/18 E6 oncoprotein. Expression of tumor suppressor protein p53 was absent in HPV-positive ovarian tissues in women at high risk of developing ovarian cancer and was significantly lower in HPV-positive OC compared to HPV-negative tumors. It is assumed that papillomavirus infection can be an addition exogenous inductor of malignant transformation of ovarian epithelium.*

Key Words: ovarian cancer, oncoprotein E6, human papillomavirus, p53, genetic susceptibility to cancer.

Адрес для переписки:

Билык Е.А.
03022, Киев, ул. Васильковская, 45
Институт экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины
E-mail: lenabilyk@gmail.com