

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-1-13-24>

Возможности и перспективы таргетной терапии персистирующей папилломавирусной инфекции

В.А. Капительный, В.А. Ефимова, А.Н. Лазаренко

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В то время как большинство инфекций, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ), являются преходящими и исчезают в течение нескольких лет после контакта, 10–20% инфекций латентно персистируют, что приводит к прогрессированию заболевания и в конечном счёте — к различным формам инвазивного рака. Несмотря на клиническую эффективность недавно разработанных поливалентных профилактических вакцин против ВПЧ, эти меры профилактики не эффективны против ранее существовавшей инфекции. Кроме того, учитывая трудности, связанные с ВПЧ в регионах с ограниченным доступом к профилактической вакцинации, разработка эффективных методов лечения для борьбы с персистирующей инфекцией остаётся настоятельной необходимостью.

В этом обзоре обсуждаются не только механизмы, лежащие в основе персистирующей инфекции ВПЧ, но и перспективы иммуномодулирующих терапевтических вакцин и низкомолекулярные ингибиторы, цель которых состоит в усилении иммунного ответа хозяина против вирусной инфекции, а также препятствовании критическим взаимодействиям вирус–хозяин.

В обзоре описываются различные онкогенные механизмы реализации ВПЧ-инфекции на уровне генома клетки хозяина. Отдельное внимание уделяется молекулярным механизмам канцерогенеза на фоне персистирующей ВПЧ-инфекции, что позволяет сформировать группу риска развития неоплазии среди контингента с бессимптомным вирусносительством.

Ключевые слова: вирус папилломы человека (ВПЧ); персистирующая инфекция; рак шейки матки; терапия; вакцина; поддержание эписомы; белок E2.

Как цитировать:

Капительный В.А., Ефимова В.А., Лазаренко А.Н. Возможности и перспективы таргетной терапии персистирующей папилломавирусной инфекции // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 1. С. 13–24. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-1-13-24

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-1-13-24>

Possibilities and prospects of targeted therapy for persistent human papillomavirus infection

Vitaliy A. Kaptilnyy, Viktoriya A. Efimova, Anna N. Lazarenko

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Although most human papillomavirus (HPV) infections are transient and disappear within a few years of exposure, 10%–20% of infections persist latently, leading to disease progression, and ultimately various forms of invasive cancer. Despite the clinical efficacy of recently developed polyvalent prophylactic HPV vaccines, these preventive measures are not effective against pre-existing infections. In addition, given the difficulties associated with HPV, in areas with limited access to preventive vaccination, the development of effective treatments to control persistent infection remains an imperative need.

This review discusses not only the mechanisms underlying persistent HPV infection but also the prospect of immunomodulatory therapeutic vaccines and small molecule inhibitors that aim to enhance the host's immune response against viral infection and hinder critical virus–host interactions.

The present review describes various oncogenic mechanisms of HPV infection at the level of the host cell genome. Special attention has been paid to the molecular mechanisms of carcinogenesis associated with persistent HPV infection, which leads to the formation of a risk group for the development of neoplasia among those with asymptomatic virus carriage.

Keywords: human papillomavirus (HPV); persistent infection; cervical cancer; therapy; vaccine; maintenance of the episome; protein E2.

To cite this article:

Kaptilnyy VA, Efimova VA, Lazarenko AN. Possibilities and prospects of targeted therapy for persistent human papillomavirus infection. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(1):13–24. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-1-13-24

Received: 30.09.2022

Accepted: 27.01.2023

Published: 17.03.2023

ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Вирус папилломы человека (ВПЧ) представляет собой небольшой двухцепочечный ДНК-вирус с геномом, состоящим примерно из 8000 пар оснований. Геном ВПЧ кодирует шесть ранних генов (E1, E2, E4, E5, E6 и E7) и два поздних гена (L1 и L2) вместе с некодирующей областью. Среди ранних генов E6 и E7 имеют особое значение из-за их роли в инактивации генов-супрессоров опухолей хозяина и опухолевой прогрессии. Другие ранние гены играют решающую роль в репликации вируса, регуляции транскрипции и поддержании вирусного генома — во всех необходимых процессах для поддержания персистирующей ВПЧ-инфекции.

Установлено, что персистирующая ВПЧ-инфекция ассоциирована с цервикальным, аногенитальным раком, а также с онкологическими заболеваниями головы и шеи [1]. У большинства инфицированных иммунная система инактивирует ВПЧ в течение нескольких лет после начала заболевания; однако вирусная инфекция может продолжать латентно персистировать у определённого контингента населения. Эти пациенты с персистирующей ВПЧ-инфекцией имеют повышенный риск приобретения аномалий эпителиальных клеток и последующего развития рака в месте внедрения вируса [2].

Прогрессирование ВПЧ-инфекции до рака встречается относительно редко, но высокая распространённость вируса среди населения делает связанную с ВПЧ персистирующую инфекцию статистически значимым заболеванием. При написании данного обзора авторов в основном интересовали факторы риска, которые могут препятствовать естественному нивелированию персистирующей ВПЧ-инфекции в определённых популяциях. В нескольких исследованиях обнаружено, что наследственность и факторы образа жизни могут значительно увеличить вероятность развития персистирующей инфекции.

В ряде исследований показано, что курение, пожилой возраст, поцелуи, оральный секс и бородавки на руках могут быть факторами риска оральной инфекции ВПЧ. Касательно инфекции половых органов, отказ от контрацептивов рассматривался как фактор риска. Однако статистические данные показали, что курение хотя и увеличивает риск персистирующей оральной инфекции ВПЧ, но связь с другими факторами не была доказана. Помимо курения, употребление алкоголя также считается значительным фактором риска персистирующей оральной и генитальной ВПЧ-инфекции [2]. Интересно, что несколько генетических факторов риска, предрасполагающих человека к персистирующей ВПЧ-инфекции, также были идентифицированы, хотя связь была не очень сильной. Человеческий лейкоцитарный антиген (HLA) — один из таких генетических маркеров,

некоторые его аллели, по-видимому, имеют более заметную связь с неспособностью избавиться от ВПЧ-инфекции с последующим развитием цервикального рака [3–5].

Учитывая различия в иммуногенных профилях и связанных с ними рисках среди различных этнических групп, в одном исследовании авторы предположили, что для каждой популяции следует проводить дальнейшее изучение этих генетических маркеров, чтобы выявить пациентов с повышенным риском персистенции ВПЧ и соответственно обеспечить комплексную профилактику [5]. Учитывая распространённость инфекции с более чем одним типом ВПЧ среди пациентов, коинфекцию с несколькими типами ВПЧ исследовали как потенциальный прогностический фактор последующей персистирующей инфекции. Результаты показывают, что предыдущее заражение ВПЧ увеличивает шансы заражения новым типом ВПЧ. Однако не ясно, зависит ли персистенция ВПЧ от наличия коинфекции [6].

Кроме того, обнаружено, что варианты внутри конкретного типа ВПЧ также могут предрасполагать человека к персистирующей инфекции. Например, в одном недавнем исследовании обнаружено, что только три из шести вариантов белков E6 HPV (ВПЧ) 16 были связаны с персистирующей инфекцией; помимо этого, из девяти вариантов E2 HPV 16 только два были связаны с персистирующей инфекцией [6]. Пока непонятно, как эти мутации влияют на персистенцию ВПЧ, но высказано предположение, что они могут быть связаны со способностью вируса ускользать от иммунной системы. В целом, исследования показывают, что различные факторы риска могут играть роль в персистенции ВПЧ среди небольшого подмножества инфицированных пациентов [2, 7]. Однако дополнительное исследование влияния этих факторов риска на иммунную систему человека может показать более чёткую картину развития персистирующей инфекции.

СВЯЗЬ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ВПЧ-ИНФЕКЦИИ И РАКА

Приблизительно 95% биоптатов рака шейки матки содержат вирусные геномы ВПЧ [1, 8]. Рак шейки матки — второе по распространённости онкологическое заболевание среди женщин во всём мире, причем ВПЧ — значимый инфекционный канцероген, требующий дальнейшего изучения. ВПЧ подразделяют на две основные подкатегории в зависимости от места первичной инфекции: α-ВПЧ обычно инфицируют генитальный эпителий и дополнительно обозначаются как вирусы высокого и низкого риска, в зависимости от их способности индуцировать рак [8]. ВПЧ высокого риска, которые чаще всего ассоциируются со злокачественными опухолями половых органов, включают ВПЧ 16, 18, 31, 33 и 45-го типов;

напротив, ВПЧ низкого риска, такие как ВПЧ 6 и 11-го типов, в основном связаны с доброкачественными папилломами в месте инфекции [8].

Хотя идентифицировано более ста типов ВПЧ, два типа высокого риска, ВПЧ 16 и ВПЧ 18 играют роль примерно в 70% случаев рака шейки матки [9]. В дополнение к связи с аногенитальным раком и раком шейки матки персистирующая ВПЧ-инфекция была также связана с онкологическими заболеваниями головы и шеи [1]. В нескольких исследованиях отмечено, что наличие персистирующей ВПЧ-инфекции — значимая предпосылка многих видов рака половых органов, а также рака ротоглотки. В случаях персистирующей ВПЧ-инфекции наличие геномной нестабильности увеличивает вероятность интеграции вирусного генома в геном хозяина [10]. Примерно в 72% взятых образцов клеток из биопсий карциномы шейки матки ВПЧ 16 был интегрирован в геном хозяина. Тем не менее наличие карцином исключительно с эписомальным ВПЧ и отсутствием обнаруживаемой интеграции ВПЧ подразумевает, что прогрессирование до карциномы не требует интеграции генома вируса папилломы человека.

Также интересно отметить, что экспрессия генов и паттерны метилирования ДНК различны у видов рака с интегрированными и неинтегрированными геномами ВПЧ, предполагается, что разные онкогенные механизмы могут играть роль в той или иной ситуации. Предполагаемое следствие интеграции вирусного генома, которое может привести к опухолевой прогрессии, заключается в нарушении открытой рамки считывания E2 (ORF) [11]. В норме белок E2 ВПЧ играет решающую роль в регуляции активации и репрессии вирусных промоторов. Первоначально предположили, что E2, связываясь с сайтами, расположенными проксимальнее промотора E6/E7, способен вытеснять другие факторы транскрипции, таким образом предотвращая образование комплекса инициации транскрипции [12]. Потеря экспрессии E2 связана с онкогенным прогрессированием ВПЧ, поскольку он нарушает регуляцию и увеличивает экспрессию вирусных онкогенных белков E6 и E7, которые, как известно, разрушают гены опухолевой супрессии p53 и pRB, соответственно [13].

Также было показано, что транскрипты мРНК E6/E7, полученные благодаря интегрированной ДНК HPV 16, имеют более высокий уровень стабильности, что отчасти способствует повышению уровня устойчивости мРНК E6/E7, обнаруживаемому при раке шейки матки [14]. Интеграция ВПЧ может также способствовать прогрессированию рака, прерывая экспрессию и функцию ключевых генов клеток хозяина и тем самым способствуя геномной нестабильности [10, 11]. В конечном итоге становится ясно, что влияние персистирующей инфекции на прогрессирование рака весьма разнообразно и может зависеть как от возникновения, так и от локализации интеграции.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ВПЧ-ИНФЕКЦИИ

Жизненный цикл вируса и уход от иммунного ответа

Уйдя от первоначального иммунного ответа, вирус должен сохранять свой геном в ядре клетки хозяина для достижения персистирующей формы инфекции. Хотя интеграция в геном клетки макроорганизма — вариант существования многих вирусов с длительным присутствием в клетках хозяина, папилломавирусы сохраняют свои геномы и в виде внехромосомных эписом, которые прикрепляются к ДНК хозяина [14]. Путём непрерывной репликации на низких уровнях в дифференцирующейся ткани, такой как базальный эпителий, папилломавирус способен продолжать находиться в клетке хозяина, одновременно избегая обнаружения себя иммунной системой. В течение этой стадии инфекционного цикла, известной как поддержание репликации, вирусные геномы способны разделяться на вновь образовавшиеся дочерние клетки, координируя их репликацию с репликацией клетки-хозяина. Позже вирус вступает в другую стадию инфекционного цикла — вегетативную амплификацию, в которой он реплицирует геномные продукты высокого уровня экспрессии, которые в дальнейшем будут собраны в полноценные вирусные частицы. Эта последняя стадия имеет тенденцию происходить в терминально дифференцирующихся клеточных тканях, таких как верхние слои эпидермиса, предназначенные для отшелушивания, благодаря чему вирус избегает активного контроля иммунной системы хозяина. В этих слоях отмечается высокий уровень репликации и сборки вируса, потому что в них, как правило, нет ответной иммунной реакции [15].

ПУЛЬСИРУЮЩЕЕ ПРОДВИЖЕНИЕ ВИРУСНОЙ ЭПИСОМЫ НА МИТОТИЧЕСКИХ ХРОМОСОМАХ КЛЕТКИ ЭПИТЕЛИЯ

Чтобы вирусный геном не был потерян во время клеточного деления, существует специфический механизм привязки к месту, где вирусный геном прикрепляется к митотическим хромосомам хозяина через белковые промежуточные соединения. На ранних стадиях инфекции белок E2 ВПЧ играет важную роль в установлении персистенции путём привязывания вирусных эписом к митотическим хромосомам хозяина [16]. E2 представляет собой многофункциональный белок, который имеет решающее значение для поддержания инфекции ВПЧ. Его роль в вирусной транскрипции и репликации тщательно и детально изучена и проанализирована [16, 17].

Чтобы привязать вирусные эписомы к митотическим хромосомам, E2 связывается со специфическими участками в эписоме ВПЧ [18].

В отличие от многих клеточных белков, которые временно связывают хромосомы во время митоза, у вируса папилломы крупного рогатого скота (BPV) белок E2 связан с хромосомами на протяжении всей стадии митоза [14]. Такой механизм обеспечивает сохранение вирусного генома в ядре дочерней клетки после клеточного деления. Одно исследование показало, что белок E2, кодируемый ВПЧ 11, 16 и 18-го типов, имеет способность напрямую взаимодействовать с митотическими веретёнами, тем самым сохраняя ВПЧ в точке начала репликации ДНК как «мини-хромосомы» в делящихся клетках. Вероятная область HPV E2, вовлечённая в это взаимодействие с митотическим веретеном, представляет собой последовательность из 14 аминокислот, которая сильно отличается от аналогичной последовательности в BPV-1 E2 [19].

Как показывают различные уровни вирусных копий генома на клетку, сегрегация вирусных эписом не является строго специфичным процессом. Это говорит о том, что вирусные геномы, скорее всего, случайным образом ассоциированы с хромосомами хозяина и/или митотическими веретёнами во время митоза в качестве привязанных субчастиц. Поскольку уровни E2 варьируются в той же степени между клетками, предполагается, что уровни белка E2 могут коррелировать с количеством вирусного генома, реплицирующегося в разных клетках [16]. Тем не менее, хотя хорошо известно, что E2 имеет решающее значение для эписомального поддержания, но это не единственный фактор в эписомальной привязке. Взаимодействие с клеточными белками хозяина, описанными ниже, является неотъемлемой частью поддержания персистирующей инфекции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ E2 С РЕЦЕПТОРАМИ ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ КЛЕТКИ

Из-за ключевой роли E2 в поддержании персистирующей инфекции его взаимодействие с белками хозяина представляет особый интерес. Хотя почти все папилломавирусы экспрессируют E2 и поддерживают свои геномы за счёт эписомального связывания с митотическим хроматином, белки хозяина, на которые нацелен вирусный белок E2, в значительной степени зависят от конкретного типа папилломавируса [16]. Раннее протеомное исследование идентифицировало бромодомен-содержащий белок 4 (BRD4), также известный как митотический хромосомно-ассоциированный белок (MCAP), в качестве критического кофактора по связыванию для E2 [19].

BRD4 — представитель большого семейства белков, известных как бром- и экстрактерминальные (BET) белки, которые взаимодействуют с ацетилированными гистонами

в хроматине и функционируют как «считыватели» гистонного кода. Считается, что BRD4 может иметь функцию «заметки», связываясь со специфическими сегментами митотического хроматина и маркируя их для передачи эпигенетической информации дочерним клеткам. Наблюдалась совместная локализация E2 и BRD4 на конденсированных митотических хромосомах, и исследователи определили, что комплекс E2–BRD4 играет роль в BPV E2-опосредованной сегрегации вирусных эписом [19]. Эксперименты с рентгеновской кристаллографией прояснили специфическое связывание между N-концевым доменом трансактивации HPV E2 и высококонсервативной областью C-концевого домена BRD4 [20].

Кроме того, исследования мутагенеза показали, что делеции и мутации в N-концевом домене E2 отрицательно влияют на связывание E2 с BRD4, а также на хромосомную локализацию E2 [21]. Дополнительные исследования показали, что обработка клеток, поддерживающих эписомы PV, только с помощью C-концевого домена BRD4 препятствует способности E2 привязывать вирусные эписомы к митотическим хромосомам путём конкурентного ингибирования его взаимодействия с функциональным полноразмерным, ассоциированным с хромосомой BRD4 [19, 20]. Многие, но не все папилломавирусы, по-видимому, экспрессируют BRD4, чтобы поддерживать эписомальное привязывание на протяжении всего митоза. Исследователи продемонстрировали, что в дополнение к поддержанию эписом, BRD4 жизненно важен для способности E2 активировать транскрипцию во всех папилломавирусах [21]. Таким образом, взаимодействие E2–BRD4 играет важнейшую роль на нескольких стадиях жизненного цикла ВПЧ и, следовательно, представляет собой отличную мишень для разработки противовирусных терапевтических средств с целью прерывания персистенции инфекции.

Разнообразные типы папилломавируса поддерживают способность вирусов взаимодействовать с различными клеточными структурами клетки хозяина. Исследования показали, что белки α - и β -HPV E2, вероятно, взаимодействуют с клеточными мишенями в дополнение к BRD4 и, кроме того, связываются с отдельными областями хромосомы хозяина [16, 21]. В исследовании J.G. Oliveira и др. показано, что белки E2 из четырех α -папилломавирусов взаимодействуют с хромосомами хозяина в течение разных временных промежутков [16]. Возможные факторы, которые могут способствовать взаимодействию между E2 и хроматином хозяина, включают геликазу ДНК, TopBP1 и ChIR1 [21, 22].

Установлено, что HPV16 E2 колокализуется с TopBP1, следовательно, возможно, что TopBP1 является ассоциированным с клеточным хроматином рецептором для E2 [22]. TopBP1 представляет собой клеточный белок, тесно регулируемый клеточным циклом, играющий роль в инициации репликации клеточной ДНК, митотической прогрессии, а также репликации вирусной ДНК.

Экспериментально продемонстрировано, что взаимодействие между HPV16 E2 и TopBP1 способствует репликации вирусной ДНК и поддержанию эписомального генома [21].

Установлено, что ChIR1 — ключевой клеточный партнёр E2. J.L. Parish и соавт. продемонстрировали с помощью экспериментов по внутриклеточной совместной локализации, что HPV 11 и BPV 1 E2s совместно с ChIR1 локализируются на хромосоме во время профазы [22, 23]. Однако в то время как ChIR1 мигрирует к полюсам веретена после перехода в метафазу, белки E2 из обоих вирусов остаются связанными с хромосомой на протяжении всего митоза. Поэтому авторы предположили, что ChIR1 необходим для загрузки E2 на митотические хромосомы [22]. Поскольку установлено, что ChIR1 диссоциирует от митотических фокусов E2 в конце профазы, всё ещё вероятно, что E2 зависит от других белков-хозяев, таких как TopBP1 или BRD4, для поддержания своего прикрепления к хромосоме; следует отметить, что специфические белковые взаимодействия могут варьировать в зависимости от типа папилломавируса [16].

Таким образом, взаимодействия E2–белок–хозяин, которые способствуют механизмам поддержания эписомы, выявили новые терапевтические мишени для устранения персистирующей инфекции.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ВПЧ-ИНФЕКЦИИ

Вакцины для профилактики ВПЧ

Разработка профилактических вакцин, таких как Гардасил, нацеленный на ВПЧ 6, 11, 16 и 18, стала поворотным моментом в области профилактики ВПЧ, поскольку обеспечила эффективную профилактическую меру общественного здравоохранения против ВПЧ [11]. Однако, поскольку иммунологическая защита ограничена определёнными типами ВПЧ, Гардасил не обеспечивает универсальной защиты от ВПЧ-инфекции и не эффективен для лечения уже существующей ВПЧ-инфекции. Тем не менее, поскольку Гардасил оказался высокоэффективным против наиболее распространённых типов ВПЧ, он значительно снизил общий статистический показатель ассоциированной заболеваемости [24].

В последние годы девятивалентная вакцина против ВПЧ (ВПЧ 6/11/16/18/31/33/45/52/58), обеспечивающая защиту примерно от 90% связанных с ВПЧ раковых и других заболеваний, лицензирована FDA (Food and Drug Administration, USA) для использования у молодых людей. Несмотря на увеличение диапазона и эффективности этих вакцин, скрининг на ВПЧ остаётся важным инструментом, особенно для женщин из группы риска, которые не были вакцинированы, или женщин, у которых вакцина оказалась неэффективной [24, 25]. Важно отметить

также, что вакцины против ВПЧ, используемые в настоящее время, не обеспечивают защиту от всех типов ВПЧ, связанных с раком шейки матки и другими видами рака, что оправдывает необходимость постоянного скрининга и разработки дополнительных терапевтических возможностей для лечения случаев после перенесённого инфекционного заболевания.

Предпосылки для разработки терапевтических вакцин

В настоящее время также проводятся клинические исследования потенциальных терапевтических вакцин, которые, в отличие от профилактических вакцин, борются с ВПЧ-инфекцией посредством иммунотерапии. В большинстве случаев инфекция ВПЧ, как правило, излечивается иммунной системой без вмешательства через 1–2 года после заражения; считается, что персистирующая инфекция, скорее всего, связана с отсутствием ВПЧ-специфического Т-клеточного иммунитета. В отличие от профилактических вакцин, которые основаны на индукции специфических антител и В-клеток памяти [26], терапевтические вакцины пытаются укрепить адаптивный иммунитет Т-клеток против ВПЧ. Это достигается за счёт праймирования нативных Т-клеток, необходимого для производства цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), нацеленных на ВПЧ-инфицированные клетки, а также генерирования CD4+ Т-клеток для производства необходимых цитокинов и усиления антигенпрезентирующих клеток (АПК).

Дендритные клетки представляют собой важное подмножество АПК, они участвуют в захвате и представлении антигенов Т-клеткам и находятся в центре внимания многих терапевтических вакцин. Для борьбы с персистирующей инфекцией ВПЧ разработаны многочисленные вакцины на основе ДНК, которые в настоящее время находятся на различных стадиях клинических исследований. Эти вакцины функционируют путём введения значительного количества вирусной ДНК внутрикожно или внутримышечно, где миоциты затем экспрессируют антиген, кодируемый ДНК. Экспрессированный секретрируемый антиген затем распознают и поглощают дендритные клетки, а затем экспрессируют на комплексах МНС (major histocompatibility complex), которые презентуются CD8+ Т-клеткам [27, 28].

GX-188E — одна из таких недавно разработанных терапевтических ДНК-вакцин, предназначенных для экспрессии слитых белков E6 и E7 и увеличения презентации этих антигенов ВПЧ дендритными клетками. Расположены гены E6 и E7 в ДНК-вакцине таким образом, чтобы сделать рекомбинантные белки неспособными расщеплять белок p53 (транскрипционный фактор) и pRb (белок-супрессор опухолей). Вакцина GX-188E кажется многообещающим терапевтическим средством из-за её продемонстрированной способности индуцировать E6/E7-специфический Т-клеточный иммунный ответ у пациентов

с поражениями высокой степени. В частности, полифункциональный CD8+ Т-клеточный ответ был связан с клиническим исчезновением ВПЧ, а также с полной регрессией поражений у семи из девяти пациентов, участвовавших в исследовании [26].

Однако, несмотря на эффективность, продемонстрированную в этом исследовании, может потребоваться больший размер выборки для более тщательной оценки скорости отклика GX-188E. Установлено, что электропорация (создание пор в бислойной липидной мембране под воздействием электрического тока), наряду с вакцинацией ДНК, повышает эффективность вакцины за счёт модификации клеточной мембраны для увеличения поглощения ДНК и стимулирования воспаления и рекрутирования АПК в месте вакцинации [27].

Исследования *in vitro* показали, что одним из методов стимуляции более эффективного специфического ответа цитотоксических Т-лимфоцитов ВПЧ Е6/Е7 является введение ДНК ВПЧ через олигоманнозную липосому (OML), а не через стандартную липосому. Потребуется дальнейшие исследования *in vivo* для оценки потенциала OML-HPV в качестве эффективной терапевтической вакцины. Тем не менее среди различных классов терапевтических вакцин вакцины против ВПЧ на основе ДНК и белка кажутся менее эффективными, вероятно, потому, что они не вызывают достаточного начального иммунного ответа [28]. Наряду с этими вакцинами необходимы адъюванты, такие как имихимод или цидофовир, которые служат агонистами различных Toll-подобных (Toll-like) рецепторов, чтобы усилить первоначальный иммунный ответ на вакцину и обеспечить длительную защиту [26].

Для решения проблемы низкой эффективности данных вакцин предложены новые модели терапевтических вакцин. Например, недавнее исследование с использованием живого аттенуированного вируса гриппа А в качестве вакцинного вектора для экспрессии слитых трансгенов ВПЧ Е6/Е7 продемонстрировало его способность вызывать более широкий иммунный ответ по сравнению с вакцинацией одним рекомбинантным белком. В этом случае сам вектор гриппа действует как адъювант. Это исследование раскрывает потенциал этой рекомбинантной вакцины не только для индукции более сильного клеточного иммунного ответа, но и для стимуляции регрессии поражений у мышей. Кроме того, поскольку в течение жизненного цикла вируса гриппа не создаются промежуточные ДНК, любая теоретическая интеграция Е6 или Е7 в геном хозяина становится невозможной, что безусловно должно повысить эффективность данных препаратов [29].

Клинические исследования также продемонстрировали высокий потенциал эффективности использования модифицированного вируса коровьей оспы Ankara (MVA) в качестве альтернативного аттенуированного вирусного вектора для разработки терапевтических вакцин. Рекомбинантный MVA, сконструированный для экспрессии BPV E2 (MVA E2), продемонстрировал свою потенциальную

эффективность в качестве альтернативного внутриэпителиального лечения поражений, вызванных ВПЧ. После клинического испытания II фазы с участием 34 пациентов с поражениями высокой степени тяжести отмечено, что MVA E2 вызывает специфический цитотоксический ответ у всех пациентов, о чём свидетельствует образование антител, специфичных к MVA E2. Кроме того, лечение MVA E2 привело к устранению поражения у 58,9% пациентов и значительному уменьшению (до 60%) размера поражения у 41,2% пациентов. В отличие от контрольных пациенток, которых лечили конизацией, у пациенток, получавших MVA E2, не было признаков рецидива поражения [30]. Эти результаты показывают, что физическое удаление поражения, хотя и временно эффективное, не устраняет персистирующую ВПЧ-инфекцию окончательно. Эффективное устранение поражений, предотвращение рецидивов, а также отсутствие неблагоприятных побочных эффектов делают MVA E2 и аналогичные терапевтические вакцины потенциальными кандидатами для будущих терапевтических средств лечения ВПЧ.

Вакцины на основе цельных дендритных клеток (DC) также были предложены в качестве терапевтической стратегии для пациенток с ранними стадиями рака шейки матки. Эти вакцины разрабатываются путём культивирования моноцитов, полученных от пациенток, в зрелые дендритные клетки с последующим импульсным воздействием определённого антигена или пептида. Когда эти модифицированные дендритные клетки затем вводят пациенту, они вызывают аналогичные гуморальные и клеточные иммунные ответы посредством активации нижестоящих иммунных процессов [31]. Клинические исследования полноразмерных ВПЧ Е7-импульсных дендритных клеточных вакцин продемонстрировали хорошую переносимость DC-вакцин, а также Е7-специфический гуморальный ответ у всех иммунизированных пациентов, хотя наблюдаемый Т-клеточный ответ оказался несколько вариабельным среди протестированных пациентов.

Несмотря на достигнутые успехи, при разработке терапевтических вакцин возникают серьёзные проблемы. Многие формы вакцин, хотя и многообещающие *in vitro* и *in vivo*, оказались клинически неэффективными, возможно из-за того, что индуцированные CD4+ и CD8+ Т-клеточные ответы не были ни достаточно сильными, ни достаточно стабильными [26]. Некоторые из этих проблем связаны с персистирующей инфекцией ВПЧ, вызывающей ряд изменений, которые подавляют иммунную систему. В настоящее время проводятся исследования, связанные с иммуносупрессивными механизмами, с участием Т-регуляторных клеток, которые могут привести к появлению подходящей терапии, способствующей более благоприятному балансу иммунных реакций [24, 28]. С учётом этих данных наиболее практичным подходом к полному излечению может быть комбинация противовирусных и иммуномодулирующих препаратов.

ХИМИОПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ

Одно предварительное исследование показало, что интравагинальное вливание CIZAR® (соединения цитрата цинка) эффективно устраняет несколько типов цервикальной ВПЧ-инфекции высокого канцерогенного риска. Хотя механизм действия цинка для достижения этого эффекта ещё не был тщательно исследован, считается, что компонент цинка активирует клеточный иммунный ответ, стимулируя выработку Т-клеток [32]. Необходимо провести дальнейшие исследования, чтобы окончательно охарактеризовать механизмы действия этого соединения цитрата цинка и определить его эффективность в отношении устранения инфекции ВПЧ и предотвращения рецидивов поражения.

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИНГИБИТОРЫ

Можно сделать вывод из предыдущего обсуждения, что белок-белковые взаимодействия обеспечивают более специфические терапевтические окна для устранения персистирующей репликации ВПЧ путём прерывания процессов, важных для жизненного цикла ВПЧ, таких как репликация ДНК, поддержание эписомы или транскрипция вируса; таким образом латентная инфекция может быть ликвидирована, поскольку вирус не может поддерживать свой геном в делящихся клетках. Небольшие молекулярные ингибиторы и методы лечения на основе нуклеиновых кислот, нацеленные на эти взаимодействия, оказались многообещающими нетрадиционными терапевтическими средствами и в настоящее время проходят клинические испытания [33].

Однако нацеливание на конкретные белок-белковые взаимодействия также будет зависеть от стадии дисплазии, а также от типа папилломавируса. Следовательно, в дополнение к усовершенствованию терапевтических возможностей также необходимо разработать специальные системы диагностики и классификации прогрессирования ВПЧ-инфекции. Взаимодействие между E2 и его партнёрами по связыванию с хозяином — перспективная мишень для терапевтической разработки из-за его роли в поддержании эписом, а также в транскрипции и репликации вируса. Например, блокирование взаимодействия BPV E2–BRD4 предотвращает митотическую хромосомную локализацию E2 и вирусного генома, тем самым предотвращая поддержание эписом [19].

В более поздних исследованиях обнаружено, что аналогичный результат возникает в результате ингибирования взаимодействия ВПЧ 16 E2–BRD4. Более того, недавние исследования показали, что прерывание функции E2–BRD4 может дополнительно ингибировать экспрессию

и репликацию вирусных генов [21]. Дополнительные исследования показывают, что нацеливание на взаимодействие между E2 и другими идентифицированными клеточными белками хозяина может быть эффективной терапевтической стратегией для устранения персистирующей инфекции, обеспечивая основу для подхода к разработке терапевтических средств, специфичных для ВПЧ [16, 21, 22].

Высокоспецифичные методы визуализации, такие как бимолекулярная флуоресцентная комплементация и ловушка белок-белкового взаимодействия млекопитающих (MAPPIT), также окажутся неотъемлемой частью идентификации этих синтетических и встречающихся в природе низкомолекулярных ингибиторов [21, 34, 35]. Тем не менее важно учитывать, что терапевтические средства, направленные на взаимодействие E2 и хозяина, могут оказаться актуальными для элиминации эписомального ВПЧ только на тех стадиях ВПЧ-инфекции, на которых ещё не произошла интеграция. Хотя предложенные ингибиторы E1–E2 обладают одинаковым теоретическим эффектом с точки зрения ингибирования персистирующей инфекции путём предотвращения репликации вируса, нюансы структурного связывания E1–E2 между типами папилломавирусов делают его сложной терапевтической мишенью [17]. Из-за различия аминокислотных последовательностей среди белков ВПЧ разных типов будут необходимы, вероятно, различные классы лекарств для воздействия на множественные специфические связи вирус-хозяин.

ПЕРСПЕКТИВЫ И НАПРАВЛЕНИЯ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

Продвижение Гардасила и других поливалентных профилактических вакцин обеспечивает профилактические меры общественного здравоохранения, направленные против инфекции ВПЧ, однако проблемы, связанные с ВПЧ, остаются актуальными в регионах, где доступ к регулярному скринингу и вакцинации невозможен. Таким образом, разработка противовирусных препаратов наряду с терапевтическими вакцинами для лечения постинфекции ВПЧ остаётся актуальной необходимостью. Прерывание взаимодействий вирус-хозяин, характерных для персистенции ВПЧ, имеет большой потенциал для подавления персистирующей ВПЧ-инфекции, которая в противном случае может перейти в рак. Примечательно, что эти белок-белковые взаимодействия различаются между типами PV и имеют незначительные изменения в соответствующих аминокислотных последовательностях белка-мишени, что может резко повлиять на эффективность лекарственного средства.

Таким образом, вероятность разработки ВПЧ-универсального противовирусного препарата в настоящее время остаётся низкой. Нацеливание на более узкий спектр клеточных белков, с которыми взаимодействуют

белки ВПЧ, обеспечивает альтернативный вариант для разработки терапевтического средства против ВПЧ; однако побочные эффекты, вызванные блокированием этих белков во время нормальных клеточных процессов, могут перевешивать потенциальные преимущества, получаемые от вмешательства в функционирование вируса. Конкретные методы доставки лекарств и исследования комплексных клеточных путей, связанных с патогенезом ВПЧ, могут свести к минимуму эти неблагоприятные исходы.

С практической точки зрения, для эффективного лечения персистирующей ВПЧ-инфекции может потребоваться несколько классов противовирусных препаратов в зависимости от типов ВПЧ, стадий и очагов инфекции. Несмотря на эти оговорки, выявленные в последнее десятилетие данные о молекулярных механизмах патогенеза ВПЧ открывают перспективы для разработки высокоспецифичных и эффективных противовирусных препаратов и иммуномодулирующих вакцин для лечения персистирующей ВПЧ-инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Galloway D.A., Laimins L.A. Human papillomaviruses: shared and distinct pathways for pathogenesis // *Curr Opin Virol*. 2015. Vol. 14. P. 87–92. doi: 10.1016/j.coviro.2015.09.001
2. Boldogh I., Albrecht T., Porter D.D. Persistent viral infections. In: Baron S., editor. *Medical Microbiology*. 4th ed. Galveston, USA: University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996.
3. Peng S., Trimble C., Wu L., et al. HLA-DQB1*02-restricted HPV-16 E7 peptide-specific CD4+ T-cell immune responses correlate with regression of HPV-16-associated high-grade squamous intraepithelial lesions // *Clin Cancer Res*. 2007. Vol. 13, N. 8. P. 2479–2487. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2916
4. Wank R., Thomssen C. High risk of squamous cell carcinoma of the cervix for women with HLA-DQw3 // *Nature*. 1991. Vol. 352. P. 723–725. doi: 10.1038/352723a0
5. Bernal-Silva S., Granados J., Gorodezky C., et al. HLA-DRB1 class II antigen level alleles are associated with persistent HPV infection in mexican women; a pilot study // *Infect Agent Cancer*. 2013. Vol. 8, N. 1. P. 31. doi: 10.1186/1750-9378-8-31
6. Rousseau M.C., Pereira J.S., Prado J.C., et al. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection // *J Infect Dis*. 2001. Vol. 184, N. 12. P. 1508–1517. doi: 10.1086/324579
7. La Torre G., de Waure C., Chiaradia G., Mannocci A., Ricciardi W. HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: A systematic review and meta-analysis // *Vaccine*. 2007. Vol. 25, N. 50. P. 8352–8358. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.09.027
8. Lizano M., Berumen J., García-Carrancá A. HPV-related carcinogenesis: basic concepts, viral types and variants // *Arch Med Res*. 2009. Vol. 40, N. 6. P. 428–434. doi: 10.1016/j.arcmed.2009.06.001
9. Lowy D.R., Schiller J.T. Reducing HPV-associated cancer globally // *Cancer Prev Res*. 2012. Vol. 5, N. 1. P. 18–23. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0542
10. Akagi K., Li J., Broutian T.R., et al. Genome-wide analysis of HPV integration in human cancers reveals recurrent, focal ge-

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

nomical instability // *Genome Res*. 2014. Vol. 24, N. 2. P. 185–199. doi: 10.1101/gr.164806.113

11. Cullen A.P., Reid R., Campion M., Lörincz A.T. Analysis of the physical state of different human papillomavirus DNAs in intraepithelial and invasive cervical neoplasms // *J Virol*. 1991. Vol. 65, N. 2. P. 606–612. doi: 10.1128/JVI.65.2.606-612.1991

12. Steger G., Corbach S. Dose-dependent regulation of the early promoter of human papillomavirus type 18 by the viral E2 protein // *J Virol*. 1997. Vol. 71, N. 1. P. 50–58. doi: 10.1128/JVI.71.1.50-58.1997

13. Huibregtse J.M., Scheffner M., Howley P.M. A cellular protein mediates association of p53 with the E6 oncoprotein of human papillomavirus types 16 or 18 // *EMBO J*. 1991. Vol. 10, N. 13. P. 4129–4135. doi: 10.1002/j.1460-2075.1991.tb04990.x

14. Jeon S., Lambert P.F. Integration of human papillomavirus type 16 DNA into the human genome leads to increased stability of E6 and E7 mRNAs: Implications for cervical carcinogenesis // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995. Vol. 92, N. 5. P. 1654–1658. doi: 10.1073/pnas.92.5.1654

15. Groves I.J., Coleman N. Pathogenesis of human papillomavirus-associated mucosal disease // *J Pathol*. 2015. Vol. 235, N. 4. P. 527–538. doi: 10.1002/path.4496

16. Oliveira J.G., Colf L.A., McBride A.A. Variations in the association of papillomavirus E2 proteins with mitotic chromosomes // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006. Vol. 103, N. 4. P. 1047–1052. doi: 10.1073/pnas.0507624103

17. Newell G.R., Kremenz E.T., Roberts J.D. Excess occurrence of cancer of the oral cavity, lung, and bladder following cancer of the cervix // *Cancer*. 1975. Vol. 36, N. 6. P. 2155–2158. doi: 10.1002/cncr.2820360933

18. McPhillips M.G., Ozato K., McBride A.A. Interaction of bovine papillomavirus E2 protein with Brd4 stabilizes its association with chromatin // *J Virol*. 2005. Vol. 79, N. 14. P. 8920–8932. doi: 10.1128/JVI.79.14.8920-8932.2005

19. Van Tine B.A., Dao L.D., Wu S.-Y., et al. Human papillomavirus (HPV) origin-binding protein associates with mitotic spindles to enable viral DNA partitioning // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004. Vol. 101, N. 12. P. 4030–4035. doi: 10.1073/pnas.0306848101
20. Abbate E.A., Voitenleitner C., Botchan M.R. Structure of the papillomavirus DNA-tethering complex E2:Brd4 and a peptide that ablates HPV chromosomal association // *Mol Cell*. 2006. Vol. 24, N. 6. P. 877–889. doi: 10.1016/j.molcel.2006.11.002
21. Helfer C.M., Wang R., You J. Analysis of the papillomavirus E2 and bromodomain protein Brd4 interaction using bimolecular fluorescence complementation // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8, N. 10. P. e77994. doi: 10.1371/journal.pone.0077994
22. Parish J.L., Bean A.M., Park R.B., Androphy E.J. ChlR1 is required for loading papillomavirus E2 onto mitotic chromosomes and viral genome maintenance // *Mol Cell*. 2006. Vol. 24, N. 6. P. 867–876. doi: 10.1016/j.molcel.2006.11.005
23. Hirota Y., Lahti J.M. Characterization of the enzymatic activity of hChlR1, a novel human DNA helicase // *Nucleic Acids Res*. 2000. Vol. 28, N. 4. P. 917–924. doi: 10.1093/nar/28.4.917
24. Christensen N.D., Budgeon L.R. Vaccines and immunization against human papillomavirus // *Curr Probl Dermatol*. 2014. Vol. 45. P. 252–264. doi: 10.1159/000356183
25. Mollers M., King A.J., Knol M.J., et al. Effectiveness of human papillomavirus vaccine against incident and persistent infections among young girls: Results from a longitudinal dutch cohort study // *Vaccine*. 2015. Vol. 33, N. 23. P. 2678–2683. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.016
26. Kim T.J., Jin H.-T., Hur S.-Y., et al. Clearance of persistent HPV infection and cervical lesion by therapeutic DNA vaccine in CIN3 patients // *Nat Commun*. 2014. Vol. 5. P. 5317. doi: 10.1038/ncomms6317
27. Lee S.-J., Yang A., Wu T.C., Hung C.-F. Immunotherapy for human papillomavirus-associated disease and cervical cancer: review of clinical and translational research // *J Gynecol Oncol*. 2016. Vol. 27, N. 5. P. e51. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e51
28. Van de Wall S., Nijman H.W., Daemen T. HPV-specific immunotherapy: key role for immunomodulators // *Anticancer Agents Med Chem*. 2014. Vol. 14, N. 2. P. 265–279. doi: 10.2174/187152061402140128163306
29. Jindra C., Huber B., Shafit-Keramat S., et al. Attenuated recombinant influenza A virus expressing HPV16 E6 and E7 as a novel therapeutic vaccine approach // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10, N. 9. P. e0138722. doi: 10.1371/journal.pone.0138722
30. García-Hernández E., González-Sánchez J.L., Andrade-Manzano A., et al. Regression of papilloma high-grade lesions (CIN 2 and CIN 3) is stimulated by therapeutic vaccination with MVA E2 recombinant vaccine // *Cancer Gene Ther*. 2006. Vol. 13, N. 6. P. 592–597. doi: 10.1038/sj.cgt.7700937
31. Adams M., Navabi H., Jasani B., et al. Dendritic cell (DC) based therapy for cervical cancer: Use of DC pulsed with tumour lysate and matured with a novel synthetic clinically non-toxic double stranded RNA analogue poly [I]:Poly [C(12)U] (Ampligen R) // *Vaccine*. 2003. Vol. 21, N. 7–8. P. 787–790. doi: 10.1016/S0264-410X(02)00599-6
32. Kim J.H., Bae S.N., Lee C.W., et al. A pilot study to investigate the treatment of cervical human papillomavirus infection with zinc-citrate compound (CIZAR®) // *Gynecol Oncol*. 2011. Vol. 122, N. 2. P. 303–306. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.026
33. Carlos de Freitas A., da Conceicao Gomes Leitao M., Coimbra E.C. Prospects of molecularly-targeted therapies for cervical cancer treatment // *Curr Drug Targets*. 2015. Vol. 16, N. 1. P. 77–91. doi: 10.2174/1389450116666141205150942
34. Lemmens I., Lievens S., Tavernier J. MAPPIT, a mammalian two-hybrid method for in-cell detection of protein–protein interactions // *Methods Mol Biol*. 2015. Vol. 1278. P. 447–455. doi: 10.1007/978-1-4939-2425-7_29
35. Yan J., Li Q., Lievens S., Tavernier J., You J. Abrogation of the Brd4-positive transcription elongation factor B complex by papillomavirus E2 protein contributes to viral oncogene repression // *J Virol*. 2010. Vol. 84, N. 1. P. 76–87. doi: 10.1128/JVI.01647-09

REFERENCES

1. Galloway DA, Laimins LA. Human papillomaviruses: shared and distinct pathways for pathogenesis. *Curr Opin Virol*. 2015;14:87–92. doi: 10.1016/j.coviro.2015.09.001
2. Boldogh I, Albrecht T, Porter DD. Persistent viral infections. In: Baron S., editor. *Medical Microbiology*. 4th ed. Galveston, USA: University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
3. Peng S, Trimble C, Wu L, et al. HLA-DQB1*02-restricted HPV-16 E7 peptide-specific CD4+ T-cell immune responses correlate with regression of HPV-16-associated high-grade squamous intraepithelial lesions. *Clin Cancer Res*. 2007;13(8):2479–2487. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2916
4. Wank R, Thomssen C. High risk of squamous cell carcinoma of the cervix for women with HLA-DQw3. *Nature*. 1991;352:723–725. doi: 10.1038/352723a0
5. Bernal-Silva S, Granados J, Gorodezky C, et al. HLA-DRB1 class II antigen level alleles are associated with persistent HPV infection in mexican women; a pilot study. *Infect Agent Cancer*. 2013;8(1):31. doi: 10.1186/1750-9378-8-31
6. Rousseau MC, Pereira JS, Prado JC, et al. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection. *J Infect Dis*. 2001;184(12):1508–1517. doi: 10.1086/324579
7. La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Ricciardi W. HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2007;25(50):8352–8358. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.09.027
8. Lizano M, Berumen J, García-Carrancá A. HPV-related carcinogenesis: basic concepts, viral types and variants. *Arch Med Res*. 2009;40(6):428–434. doi: 10.1016/j.arcmed.2009.06.001
9. Lowy DR, Schiller JT. Reducing HPV-associated cancer globally. *Cancer Prev Res*. 2012;5(1):18–23. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0542
10. Akagi K, Li J, Broutian TR, et al. Genome-wide analysis of HPV integration in human cancers reveals recurrent, focal genomic instability. *Genome Res*. 2014;24(2):185–199. doi: 10.1101/gr.164806.113
11. Cullen AP, Reid R, Campion M, Lörcincz AT. Analysis of the physical state of different human papillomavirus DNAs in intraepithelial and invasive cervical neoplasm. *J Virol*. 1991;65(2):606–612. doi: 10.1128/JVI.65.2.606-612.1991

12. Steger G, Corbach S. Dose-dependent regulation of the early promoter of human papillomavirus type 18 by the viral E2 protein. *J Virol*. 1997;71(1):50–58. doi: 10.1128/JVI.71.1.50-58.1997
13. Huibregtse JM, Scheffner M, Howley PM. A cellular protein mediates association of p53 with the E6 oncoprotein of human papillomavirus types 16 or 18. *EMBO J*. 1991;10(13):4129–4135. doi: 10.1002/j.1460-2075.1991.tb04990.x
14. Jeon S, Lambert PF. Integration of human papillomavirus type 16 DNA into the human genome leads to increased stability of E6 and E7 mRNAs: Implications for cervical carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92(5):1654–1658. doi: 10.1073/pnas.92.5.1654
15. Groves IJ, Coleman N. Pathogenesis of human papillomavirus-associated mucosal disease. *J Pathol*. 2015;235(4):527–538. doi: 10.1002/path.4496
16. Oliveira JG, Colf LA, McBride AA. Variations in the association of papillomavirus E2 proteins with mitotic chromosomes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(4):1047–1052. doi: 10.1073/pnas.0507624103
17. Newell GR, Krentz ET, Roberts JD. Excess occurrence of cancer of the oral cavity, lung, and bladder following cancer of the cervix. *Cancer*. 1975;36(6):2155–2158. doi: 10.1002/cncr.2820360933
18. McPhillips MG, Ozato K, McBride AA. Interaction of bovine papillomavirus E2 protein with Brd4 stabilizes its association with chromatin. *J Virol*. 2005;79(14):8920–8932. doi: 10.1128/JVI.79.14.8920-8932.2005
19. Van Tine BA, Dao LD, Wu S-Y, et al. Human papillomavirus (HPV) origin-binding protein associates with mitotic spindles to enable viral DNA partitioning. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(12):4030–4035. doi: 10.1073/pnas.0306848101
20. Abbate EA, Voitenleitner C, Botchan MR. Structure of the papillomavirus DNA-tethering complex E2:Brd4 and a peptide that ablates HPV chromosomal association. *Mol Cell*. 2006;24(6):877–889. doi: 10.1016/j.molcel.2006.11.002
21. Helfer CM, Wang R, You J. Analysis of the papillomavirus E2 and bromodomain protein Brd4 interaction using bimolecular fluorescence complementation. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e77994. doi: 10.1371/journal.pone.0077994
22. Parish JL, Bean AM, Park RB, Androphy EJ. ChlR1 is required for loading papillomavirus E2 onto mitotic chromosomes and viral genome maintenance. *Mol Cell*. 2006;24(6):867–876. doi: 10.1016/j.molcel.2006.11.005
23. Hirota Y, Lahti JM. Characterization of the enzymatic activity of hChlR1, a novel human DNA helicase. *Nucleic Acids Res*. 2000;28(4):917–924. doi: 10.1093/nar/28.4.917
24. Christensen ND, Budgeon LR. Vaccines and immunization against human papillomavirus. *Curr Probl Dermatol*. 2014;45:252–264. doi: 10.1159/000356183
25. Mollers M, King AJ, Knol MJ, et al. Effectiveness of human papillomavirus vaccine against incident and persistent infections among young girls: Results from a longitudinal dutch cohort study. *Vaccine*. 2015;33(23):2678–2683. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.016
26. Kim TJ, Jin H-T, Hur S-Y, et al. Clearance of persistent HPV infection and cervical lesion by therapeutic DNA vaccine in CIN3 patients. *Nat Commun*. 2014;5:5317. doi: 10.1038/ncomms6317
27. Lee S-J, Yang A, Wu TC, Hung C-F. Immunotherapy for human papillomavirus-associated disease and cervical cancer: review of clinical and translational research. *J Gynecol Oncol*. 2016;27(5):e51. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e51
28. Van de Wall S, Nijman HW, Daemen T. HPV-specific immunotherapy: key role for immunomodulators. *Anticancer Agents Med Chem*. 2014;14(2):265–279. doi: 10.2174/187152061402140128163306
29. Jindra C, Huber B, Shafit-Keramat S, et al. Attenuated recombinant influenza a virus expressing HPV16 E6 and E7 as a novel therapeutic vaccine approach. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0138722. doi: 10.1371/journal.pone.0138722
30. García-Hernández E, González-Sánchez JL, Andrade-Manzano A, et al. Regression of papilloma high-grade lesions (CIN 2 and CIN 3) is stimulated by therapeutic vaccination with MVA E2 recombinant vaccine. *Cancer Gene Ther*. 2006;13(6):592–597. doi: 10.1038/sj.cgt.7700937
31. Adams M, Navabi H, Jasani B, et al. Dendritic cell (DC) based therapy for cervical cancer: Use of DC pulsed with tumour lysate and matured with a novel synthetic clinically non-toxic double stranded RNA analogue poly [I]:Poly [C(12)U] (Ampligen R). *Vaccine*. 2003;21(7–8):787–790. doi: 10.1016/S0264-410X(02)00599-6
32. Kim JH, Bae SN, Lee CW, et al. A pilot study to investigate the treatment of cervical human papillomavirus infection with zinc-citrate compound (CIZAR®). *Gynecol Oncol*. 2011;122(2):303–306. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.026
33. De Freitas AC, da Conceicao Gomes Leitao M, Coimbra EC. Prospects of molecularly-targeted therapies for cervical cancer treatment. *Curr Drug Targets*. 2015;16(1):77–91. doi: 10.2174/1389450116666141205150942
34. Lemmens I, Lievens S, Tavernier J. MAPPIT, a mammalian two-hybrid method for in-cell detection of protein–protein interactions. *Methods Mol Biol*. 2015;1278:447–455. doi: 10.1007/978-1-4939-2425-7_29
35. Yan J, Li Q, Lievens S, Tavernier J, You J. Abrogation of the Brd4-positive transcription elongation factor B complex by papillomavirus E2 protein contributes to viral oncogene repression. *J Virol*. 2010;84(1):76–87. doi: 10.1128/JVI.01647-09

ОБ АВТОРАХ

***Капительный Виталий Александрович,**
канд. мед. наук, доцент;
адрес: 119991, Москва, Российская Федерация;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2656-132X>;
e-mail: 1mgmu@mail.ru

Ефимова Виктория Андреевна, студентка;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7462-6928>;
e-mail: efimova299@mail.ru

Лазаренко Анна Николаевна, студентка;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4472-7098>;
e-mail: theannlazarenko@gmail.com

AUTHORS INFO

***Vitaliy A. Kapitl'nyy,** MD, Cand. Sci. (Med.),
assistant professor;
address: 119991, Moscow, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2656-132X>;
e-mail: 1mgmu@mail.ru

Viktoriya A. Efimova, student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7462-6928>;
e-mail: efimova299@mail.ru

Anna N. Lazarenko, student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4472-7098>;
e-mail: theannlazarenko@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author