

Egyetemi doktori (Ph. D.) értekezés tézisei

**A humán papillomavírusok prognosztikai szerepe a méhnyak
rák megelőző elváltozásaiban**

Szőke Krisztina

Témavezető: Dr. Kónya József

Debreceni Egyetem
Orvos- és Egészségtudományi Centrum
Orvosi Mikrobiológiai Intézet

2004

BEVEZETÉS

A méhnyakrák a nők harmadik leggyakoribb malignus daganata a világon. Az invazív *cervix carcinomát* progrediáló *dysplasiás* elváltozások, *cervicalis intraepithelialis neoplasiák* (CIN) előzik meg. Az invazív rák kialakulása több évet vesz igénybe. A CIN léziók leggyakrabban 30-40 éves korban alakulnak ki, de egyre gyakoribbak a 20-30 éves korosztályban is. Mivel hosszú idő telik el a *cervicalis dysplasiák* kialakulása és a méhnyakrák kifejlődése között, a nőgyógyászati szűrési program segítségével a legtöbb premalignus lézió időben felismerhető.

A női genitáliák laphámsejt eredetű, neopláziás elváltozásaiban a humán papillomavírusok (HPV) etiológiai szerepe jól ismert. A vírusok onkológiai szempontból két csoportba sorolhatók. Az alacsony kockázatú csoportba tartozó vírusok, mint a HPV6, 11, 42, 43, 44 jóindulatú elváltozásokat okoznak. A magas kockázatú csoportba tartozó típusok, mint a HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 a CIN különböző típusaiban, valamint az invazív méhnyakrákban mutathatók ki. A HPV előfordulása a 20-25 éves korosztályban a leggyakoribb és az életkor előrehaladtával csökken. A cervikális HPV fertőzés nagyon gyakori a fiatal, szexuálisan aktív nők körében. A fertőzés szexuális úton terjed, az anogenitális HPV-k prevalenciája függ a szexuális promiszkuitás mértékétől, így a szexuális partnerek számától, valamint gyakori változtatásától. A korábbi nemi betegségek, valamint a méhnyak sérülései is befolyásolják a CIN kialakulására való hajlamot. A laphámsejt eredetű méhnyakrákok közel 100%-ban hordoznak HPV genomot, többnyire a gazdasejt genomjába integrálódott állapotban. Az invazív *cervix carcinomákban* világszerte leggyakrabban előforduló HPV típusok a HPV16 és HPV18. A HPV18 típust adenocarcinomákban mutatták ki nagy számban, míg a HPV16 típust a laphámsejtes carcinomákban. Feltételezik, hogy a HPV18 típust hordozó carcinomákban gyorsabb és rosszabb prognózisú a folyamat, mint a HPV16 esetében. Más onkogén típusok, mint a HPV31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 is gyakran okoznak citológiai és kolposzkópos elváltozásokat. Ezen típusok együttesen a méhnyakrákok közel egyharmadában mutathatók ki. Epidemiológiai adatok szerint azonban a magas kockázatú csoporton belül is vannak eltérések az egyes típusok onkogenitásában. A HPV16, 18, 45, 52 és 59 típusok által okozott fertőzésekben nagyobb az esély a *cervix carcinoma* kialakulására, mint a többi típusnál. A HPV16 típuson belül még a különböző variánsok onkogenitása is eltérő, az ázsiai-amerikai variánsoké magasabb, mint az európai variánsoké.

Azonban, a magas kockázatú HPV fertőzéseknek csak kis hányada vezet végül *invazív cervix carcinoma* kialakulásához, mivel a HPV fertőzés lefolyása alapvetően meghatározza a

rákmegelőző elváltozások, illetve a méhnyakrák kialakulásának kockázatát. A fertőzés az esetek többségében - különösen 30 éves kor alatt - tranziens, onkológiai szempontból jelentős elváltozások nem alakulnak ki, a szervezet eliminálja a fertőzött sejteket. Azonban a perzisztens HPV fertőzés talaján, az E6 és E7 virális onkogének hatására a fertőzött laphámsejtek *dysplasiássá* válhatnak, rákmegelőző elváltozás (CIN2, CIN3) alakulhat ki, amelyeket a hámsejtek *dyskaryotikus* elváltozása és differenciálódási zavara jellemez. Még a CIN3 is lehet reverzibilis, de a folyamat malignizálódhat is. Ez a végső állomás, melynek felismerésével a méhnyakrák még teljes mértékben megelőzhető.

Bizonytalan citológiai atípiá esetén az onkogén HPV típusok kimutatása fontos annak megállapítására, hogy mely betegeknél áll fenn onkogén progresszió kialakulásának kockázata. Hazánkban a HPV kimutatás a szekunder szűrési program része. Nemzetközi tanulmányokban vizsgálják, hogy a HPV kimutatás a primer szűrés része legyen, de a költséghatékonyság miatt ez csak 30-35 éves kor felett lenne indokolt, ahol a HPV előfordulása ugyan alacsony, de a fertőzés hajlamosabb perzisztálni. 35 év alatt a HPV előfordulása gyakori, de a fertőzés általában átmeneti.

Jóllehet, a magas kockázatú HPV fertőzés a méhnyakrák kialakulásának fő etiológiai faktora, számos kofaktor létezik, amely befolyásolhatja a HPV fertőzés kimenetelét. Más korábbi- vagy egyidejű fertőzések, mint a *Chlamydia trachomatis*, fogékonyabbá teszi a cervikális epitheliumot a HPV-k által indukált neopláziára. A gazdaszervezet oldaláról szintén számos kofaktor létezik, ami a cervikális neoplázia kialakulásában szerepet játszik, például ilyen a dohányzás, a szülések száma, stb.

Fiziológiás körülmények között a normál transzformációs zónában - ahol a legtöbb cervikális neoplázia keletkezik - megnövekedett TGF- β 1 és IL-10 expresszió mutatható ki, amely valószínűleg elnyomja a lokális sejt mediált immunitást. A súlyos fokú CIN léziókban az IFN- γ expresszió tovább csökken, az IL-10 expresszió tovább emelkedik. Adatok vannak arra vonatkozóan, hogy az IL-10 promóter polimorfizmusnak szerepe lehet a méhnyak daganatos elváltozásaiban.

Az IL-10 gén promóter régiója több mint 4 kb hosszú, melyben több ponton is előfordul polimorfizmus, mind a proximális, mind a disztális szakaszon. A proximális szakaszon három egyedi nukleotidot érintő polimorfizmust írtak le a transzkripció kezdőhelyétől számított -1082 (A/G), -819(C/T) és az -592(C/A) nukleotid (nt) pozíciókban. A polimorf szakaszok genetikai kapcsoltsága következtében korlátozott számú, mindössze három haplotípus fordul elő a kaukázusi populációban: GCC, ACC és ATA, a lehetséges genotípusok száma pedig hat. Egyetlen nukleotid, az 1082-es pozícióban lévő nukleotid polimorfizmusa alapján meg lehet

határozni az IL-10 termelő képesség fenotípusát: alacsony (AA), közepes (AG) és magas (GG) citokin termelés.

CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk során először azt kívántuk vizsgálni, hogy diagnosztikai és epidemiológiai szempontból mennyire indokolt a humán papillomavírusok (HPV) magas kockázatú csoportján belül megkülönböztetni a fertőzést okozó (geno)típusokat. A HPV típusok és a *cervix carcinoma* kapcsolatát vizsgáló nemzetközi multicentrikus vizsgálatok adatai biológiai variációt jeleztek a magas kockázatú HPV csoporton belül. A klinikai adatok és a virológiai vizsgálatok alapján a következő kérdésekre kerestünk választ:

- A premalignus *cervicalis intraepithelialis neoplasiák* kialakulásánál megfigyelhető-e olyan biológiai variancia a magas kockázatú HPV csoporton belül, mint amelyet a multicentrikus vizsgálatok eredményeztek az invazív *cervix carcinomák* vonatkozásában?
- Különböző magas kockázatú HPV típusok által egy időben okozott többszörös fertőzés milyen kockázatot jelent *cervicalis intraepithelialis neoplasiák* kialakulására az egyszeres fertőzéshez képest?
- A vírusfertőzés kiterjedtségére, mértékére utaló vírusterhelés befolyásolja-e a *cervicalis intraepithelialis neoplasiák* kialakulásának kockázatát?

Munkánk második részében az IL-10 promóter -1082. nukleotid polimorfizmusának (A/G) a kofaktor szerepét kívántuk vizsgálni. Az idevonatkozó szakirodalommal szemben mi ezt a polimorfizmust olyan populáción tudtuk tanulmányozni, ahol az A és G allél közel egyenlő arányban fordul elő és mindegyik genotípus megfelelő arányban van jelen. A klinikai és virológiai adatokat a vizsgált polimorfizmus adatokkal kiegészítve a következő kérdésekre kerestünk választ:

- Az IL-10 promóter nt-1082 polimorfizmusa befolyásolja-e a magas kockázatú HPV fertőzés és a citológiai atípiára iránti fogékonyságot?
- Az IL-10 promóter nt-1082 polimorfizmusa befolyásolja-e a *cervicalis intraepithelialis neoplasiák* kialakulásának kockázatát?

KLINIKAI MINTÁK ÉS MÓDSZEREK

Betegcsoportok

A magas kockázatú humán papillomavírus fertőzés és a *cervicalis intraepithelialis neoplasiák* (CIN) összefüggését vizsgáló követéses tanulmányban retrospektíven azonosítottunk 455 beteget, akiknél citológiai és/vagy kolposzkópiai vizsgálattal észlelt atípiás méhnyaki hámelváltozás miatt HPV kimutatás történt 1997. május és 1999. december között, majd a kontrollvizsgálatokon rendszeresen megjelentek.

Az alacsony- és magas kockázatú HPV fertőzés azonosítását Digene's Hybrid Capture Tube (Digene, Madison, MA) teszttel végeztük el. A betegek nyomonkövetése az elektronikus betegadat nyilvántartásból történt. A betegadatokat a citológiai vagy a kolposzkópos atípiá első észlelésének időpontjától követtük az utolsó regisztrált megjelenésig vagy a műtéti eltávolításig.

Az interleukin-10 (IL-10) promóter polimorfizmus, a HPV fertőzés és a citológiai/kolposzkópiai atípiá összefüggését vizsgáló tanulmányban az első 140 magas kockázatú HPV pozitív és az első 140 HPV negatív beteg cervikális hámsejtmintáit dolgoztuk fel.

HPV genotipizálás

A cervikális hámsejtmintákból származó DNS izolálását követően a fertőző HPV típus pontos meghatározása a munkacsoportunk által kidolgozott és közölt módon az MY09-MY11 PCR termékek RFLP tipizálásával történt.

A virusterhelést a Hybrid Capture teszt hibridizációs jel erősségével határoztuk meg és relatív fényegységekben fejeztük ki 10 pg/ml HPV16 DNS pozitív kontrollhoz viszonyítva (RLU/PC).

IL-10 promóter nt-1082 meghatározás

A cervikális hámsejtekből származó DNS izolálását követően az egyedi nukleotidot érintő génpolimorfizmus meghatározása az IL-10 promóter régió 1082-es nt pozíciójában allélspecifikus primerek alkalmazásával polimeráz láncreakcióval történt. Az allélspecifikus szenz primerek 3' vége komplementer volt a polimorf 1082. nukleotiddal, míg az antiszenz

primer nem érintett polimorf szakaszt. A DNS mintákban mind az A mind a G specifikus PCR detektálást elvégeztük.

Statisztikai analízis

A HPV fertőzésből, a citológiai elváltozásokból és az nt-1082 polimorfizmusból eredő onkológiai kockázatot (RR: relative risk) és a 95%-os konfidencia intervallumokat (CI_{95%}) egy- és többváltozós Cox regressziós analízissel határoztuk meg.

A diszkrét típusú változók esetén (pl. nt-1082 polimorfizmus, citológiai eredmény, HPV-fertőzés megléte) a betegcsoportok közötti eltérést Yates által módosított χ -négyzet statisztikával értékeltük ki. Az nt-1082 genotípusok fogékonyságát a HPV fertőzésre illetve a citológiai atípiára többváltozós logisztikus regressziós analízissel határoztuk meg. A folyamatos változók - mint a koreloszlás és a virusterhelés - különbségét vagy két mintás Kolmogorov-Smirnov statisztikával, vagy több mintás Kruskal-Wallis statisztikával vizsgáltuk.

EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

A magas kockázatú HPV típusok szerepe a *cervicalis intraepithelialis neoplasia* (CIN) kialakulásában

Az első tanulmányban 455 nőbeteg nyomonkövetésével vizsgáltuk a *cervicalis intraepithelialis neoplasia* (CIN) előfordulását a HPV fertőzéssel és a cervikális elváltozásokkal kapcsolatosan. Magas kockázatú HPV fertőzést 152 beteg esetében azonosítottunk, míg alacsony kockázatú HPV fertőzést 23 beteg esetében. 16 beteg cervikális mintájából mind alacsony-, mind magas kockázatú HPV-t mutatott ki a Hybrid Capture teszt. A Hybrid Capture eredmények elemzésénél a HPV magas és alacsony kockázatú típusra pozitív betegeket egy csoportba vettük a csupán magas kockázatú HPV-vel fertőzött betegekkel. A citológiai atípiás betegek aránya alacsonyabb volt az alacsony kockázatú HPV fertőzöttek csoportjában (5%), mint a magas kockázatú HPV pozitívak esetében (37%).

A sebészileg eltávolított biopsziák szövettani vizsgálata CIN1 elváltozást 13 esetben, CIN2 elváltozást 31 esetben, CIN3 elváltozást 19 esetben, in situ carcinomát 23 esetben, valamint microinvazív carcinomát 2 esetben mutatott ki. A magas kockázatú HPV fertőzéssel együtt járó citológiai atípiában 131 betegből 77-ben (58,7%) alakult ki CIN és 69 esetben (52,6%) ez az elváltozás súlyos fokú volt (CIN2 vagy súlyosabb). A összes CIN elváltozás 88%-át és a súlyos fokú esetek 92%-át ebben a betegcsoportban találtuk. A súlyos fokú intraepithelialis neoplasia (CIN2, CIN3, carcinoma in situ) kockázatát P3-as citológiai atípiára (CI₉₅: 3,9-66,6), a magas kockázatú HPV fertőzés 76,8-szorosra (CI₉₅: 23,7-249,5) növelte.

A fenti betegcsoportok korelációja különböző volt. A citológiai atípiás betegek idősebbek voltak, mint azok, akiknek nem volt citológiai eltérése (median kor: 34 vs. 28, p=0,001), a citológiai atípiás csoportban a HPV negatív betegek idősebbek voltak, mint azok, akiknek magas kockázatú HPV fertőzésük volt (median kor: 38 vs. 31, P<0,001). A kor hatását a CIN kialakulására együtt vettük figyelembe a magas kockázatú HPV fertőzéssel és citológiai atípiával. Az alkalmazott többváltozós Cox regressziós analízis alapján 35 év felett 1,99-szer (CI₉₅: 1,26-3,16) nagyobb volt a kockázata, hogy a magas kockázatú HPV-fertőzés talaján súlyos fokú CIN fejlődik ki, mint 35 év alatt.

168 magas kockázatú HPV pozitív mintát azonosítottunk Hybrid Capture Tube teszttel, ebből 150 (89,2%) mintát lehetett genotipizálni PCR-RFLP módszerrel. Ezen mintákat használtuk fel a típus specifikus onkogén kockázat kiértékelésére. A genotipizálással fény derült a többszörös HPV fertőzésre 19 beteg (12,7%) esetében. A súlyos fokú CIN kialakulásának

kockázata a többszörös HPV fertőzések után némileg, de nem jelentős mértékben kisebb volt (RR: 49,5; CI₉₅: 12,2-201,7), mint az egyszeres magas kockázatú HPV fertőzések után (RR: 85,6; CI₉₅: 26,2-279,3). Mind az egyszeres, mind a többszörös fertőzéseket figyelembe véve a leggyakrabban előforduló típusok a következők voltak: HPV16 típus 78 esetben (52%), HPV33 típus 21 esetben (14%), HPV31 típus 20 esetben (13,3%) és HPV18 típus 9 esetben (6%). A kevésbé gyakori magas kockázatú HPV típusok 26 esetben (17,3%) voltak jelen (HPV35, HPV45, HPV51, HPV52, HPV56, HPV58). A tanulmány korlátozott méretéből kifolyólag a magas kockázatú genotípusokat három csoportba soroltuk: 1.: HPV16/18, 2.: HPV45/52/56, 3.: HPV31/33/35/51/58. A különböző magas kockázatú HPV típusok alapján csoportosított betegek között a koreloszlás (p=0,57) és a citológiai atípiá gyakorisága (p=0,63) nem különbözött szignifikánsan. A relatív kockázat többváltozós értékeléséből arra következtettünk, hogy minden magas kockázatú genotípus szignifikáns kockázati tényező volt a CIN kialakulása szempontjából. HPV16 vagy 18 típust 87 esetben azonosítottunk. 57 esetben alakult ki CIN (RR: 52,7; CI₉₅: 24,2-114,8), illetve 51 esetben CIN2 (RR: 119,1; CI₉₅: 36,2-390,9). A legmagasabb kockázati értékeket ebben a csoportban találtuk. A HPV31/33/35/51/58 csoportba 43 esetet soroltunk, ahol 12 esetben alakult ki CIN (RR: 17,2; CI₉₅: 6,9-43,2) és 11 esetben CIN2 (RR: 39,7; CI₉₅: 10,9-144,8). A HPV45/52/56 csoportba 11 beteget soroltunk, ahol 4-4 esetben alakult ki CIN (RR: 17,8; CI₉₅: 5,3-60,5), illetve CIN2 (RR: 44,4; CI₉₅: 9,8-201,0). A HPV csoportok közül a HPV16/18 csoportnak körülbelül háromszor magasabb onkológiai kockázata volt, mint a másik két csoportnak.

Mint vártuk, mind a magas kockázatú HPV fertőzés, mind a citológiai atípiá fő rizikó faktor volt a CIN vagy annál súlyosabb szövettani elváltozás kialakulására. Az idősebb kor (>35 év) szintén független rizikófaktornak bizonyult. Következésképpen, a legtöbb - de nem az összes - súlyos fokú CIN esetet a magas kockázatú HPV pozitív citológiai atípiában mutattuk ki, és nem volt olyan súlyos fokú CIN elváltozás, amelyet sem citológiai atípiá, sem magas kockázatú HPV fertőzés ne előzött volna meg.

A többszörös HPV fertőzések nem jártak magasabb onkológiai kockázattal, mint az egyszeres fertőzések. Sőt, a CIN kialakulásának relatív kockázata az összetett fertőzések után bár nem szignifikánsan, de alacsonyabb volt, mint az egyszeres fertőzések után. Körülbelül háromszoros különbséget találtunk a HPV16-os és 18-as csoport és a kevésbé gyakori magas kockázatú HPV típusok csoportjának onkogenitása között. A HPV45, 52, 56 típusokkal fertőzött csoportban azonban nem találtunk nagyobb esélyt a CIN kialakulására, mint a többi fennmaradó típusnál.

A vírusterhelés mértékét a Hybrid Capture teszttel kapott hibridizációs szignál (RLU/PC) jelerőségével jellemeztük, amely nem volt összefüggésben sem a citológiai atípiával ($p=0,87$), sem a 35 év feletti korrall ($p=0,77$), sem a különböző magas kockázatú HPV csoportokkal ($p=0,70$). A súlyos fokú CIN kialakulására sem a magas (>100 RLU/PC; RR: 0,86; CI₉₅: 0,33-2,23), sem a közepes (10-100 RLU/PC; RR: 1,54; CI₉₅: 0,95-2,51) vírusterhelés nem jelentett fokozott kockázatot az alacsony vírusterheléshez képest (1-10 RLU/PC). Tehát eredményeink arra utalnak, hogy a citológiát és kolposzkópiát alkalmazva a primer szűrés során kiválasztott betegekben a vírusterhelés mértékéből további prognosztikai következtetéseket nem lehet levonni.

Az IL-10 nt-1082 polimorfizmus szerepe a cervikális carcinogenezisben

A második tanulmányban az nt-1082 allél-specifikus PCR módszert alkalmazva, az IL-10 promóter specifikus szekvenciákat 125 magas kockázatú HPV pozitív és 128 HPV negatív cervikális elváltozásból származó mintából mutattuk ki.

Az IL-10 gén promóter régiójában az nt-1082 polimorfizmusának vizsgálata során a genotípusok megoszlása a kontroll csoportban a következő volt: AA: 25%, AG: 51%, GG: 24%, ami megfelelt a Hardy-Weinberg egyensúlynak ($p=0,95$). Az A és G allélok relatív gyakorisága 0,51 és 0,49. Az allél-specifikus PCR analízis alkalmazásával megállapítottuk, hogy a genotípus megoszlása eltérő volt a betegcsoportban ($p=0,05$): AA genotípust 88 esetben (35%) találtunk, AG genotípust 123 esetben (49%) és GG genotípust 42 esetben (16%). Azonban a változás nem egyformán érintette a HPV pozitív és negatív betegeket. A HPV pozitívokban az AA (28%), AG (52%) és GG (20%) genotípusok megoszlása nem különbözött jelentősen a kontroll csoporttól ($p=0,70$). Másrésről, az nt-1082 allélok előfordulási aránya eltérő volt a HPV negatív cervikális elváltozással rendelkező betegek között (A: 0,66; G: 0,34). A genotípusok eloszlása a normál citológiájú HPV-negatív betegek között a következő volt: AA: 40%, AG: 42%, GG: 18%, míg a P3-as citológiai eredménnyel rendelkező HPV-negatív betegek között: AA: 42%, AG: 47%, GG: 11%. Szignifikáns különbséget ($p=0,006$) az utóbbi csoportban észleltünk.

Figyelembe véve, hogy a legtöbb nem-kaukázusi populációban az A allél sokkal nagyobb gyakorisággal fordul elő, mint a G allél, referenciaként az AA genotípust vettük. Az esélyhányadossal ill. az ahhoz tartozó konfidencia intervallummal azt fejeztük ki, hogy az egyes genotípusoknak eltérő-e az esélye a különböző nőgyógyászati elváltozások kialakulására. A GG genotípus esélye HPV negatív citológiai atípiára (P3) szignifikánsan

kiseb volt (OR: 0,27; CI₉₅: 0,11-0,63) az AA genotípusnál. Az AG genotípus is kisebb eséllyel fordult elő (OR: 0,56), de az utóbbi eltérés nem volt szignifikáns, csak tendenciaszerű (CI₉₅: 0,31-1,02). A betegek között az nt-1082 genotípusok megoszlása nem függött az életkortól. Az AA genotípushoz képest, az AG genotípus 1,18-szor (CI₉₅: 0,71-1,97), a GG genotípus 0,78-szor (CI₉₅: 0,41-1,50) nagyobb eséllyel fordult elő a 35 év feletti, mint a 35 év alatti betegekben.

Tehát nem találtunk összefüggést az IL-10 nt-1082 polimorfizmus és a HPV-vel kapcsolatos cervikális elváltozások között, melyből arra következtethetünk, hogy ezen polimorfizmus nem befolyásolja magát a HPV fertőzést.

A cervikális elváltozások kimenetelét követéses vizsgálat során értékeltük ki. Összesen 53 súlyos fokú CIN esetet azonosítottunk, amelyet 50 betegben magas kockázatú HPV pozitivitás és citológiai atípiát előzött meg. Meghatároztuk a súlyos fokú CIN relatív kockázatát (RR). Mint várható volt, ebben a tanulmányban is a magas kockázatú HPV fertőzés (RR: 104,6; CI₉₅: 14,2-769,9) és a citológiai atípiát (RR: 9,6; CI₉₅: 2,3-39,6) független kockázati tényezők voltak a súlyos fokú CIN kialakulására. A relatív kockázat nem volt jelentősen különböző az IL-10 nt-1082 genotípusok között, AA: 1,0, AG: 1,11 (CI₉₅: 0,59-2,08), GG: 0,62 (CI₉₅: 0,25-1,05), utalva arra, hogy ez a polimorfizmus nem befolyásolja a súlyos fokú CIN kifejlődését.

Tehát az 1082-es nukleotidban eltérő genotípusú betegek esetében a premalignus cervikális léziók kialakulásának kockázata nem különbözött. Végeredményben, az IL-10 nt-1082 polimorfizmust nem találtuk kockázati tényezőnek a cervikális carcinogenezissel kapcsolatosan.

Másrészt az nt-1082 G allél védő hatásának bizonyult a HPV-től független citológiai atípiával szemben, amely egyébként sem jár fokozott onkológiai kockázattal. Az nt-1082 G allélhoz kapcsolódó fokozott IL-10 termelőképesség védő hatású lehet a gyulladásos reakciók mellett kialakuló citológiai atípiákkal szemben.

ÖSSZEFOGLALÁS

A humán papillomavírusok (HPV) magas kockázatú csoportjába tartozó (geno)típusok onkogenitásban megnyilvánuló különbségeket vizsgáltuk klinikai epidemiológiai tanulmányban. A súlyos fokú intraepithelialis neoplasiák (CIN2, CIN3, carcinoma in situ) kockázatát P3-as citológiai atípiá 16,2-szeresre (CI₉₅: 3,9-66,6), a magas kockázatú HPV fertőzés 76,8-szorosra (CI₉₅: 23,7-249,5), a 35 év feletti életkor pedig 1,99-szeresre (CI₉₅: 1,26-3,16) növelte. Többszörös HPV fertőzést 12,7%-ban észleltünk, azonban a többszörös fertőzések onkológiai kockázata (RR: 49,5, CI₉₅: 12,2-201,7) nem különbözött szignifikánsan az egyetlen típus által okozott fertőzésektől (RR: 85,6, CI₉₅: 26,2-279,3). A tipizálással meghatározott genotípusokat három, az irodalmi adatok alapján egymástól eltérő csoportba osztottuk: 1.: HPV16/18, 2.: HPV45/52/56, 3.: HPV31/33/35/51/58. Az első csoport onkológiai kockázata 119,1-szeres (CI₉₅: 36,2-390,9), a másodiké 44,4-szeres (CI₉₅: 9,8-201,0), a harmadiké 39,7-szeres (CI₉₅: 10,9-144,8) volt. A relatív kockázatok aránya az invazív carcinomában előforduló típusok között nem haladta meg a 3-szoros értéket, ami diagnosztikai és prognosztikai szempontból szükségtelenné teszi a további tipizálást a magas kockázatú csoporton belül.

A virális kópiaszámra jellemző hibridizációs szignál erősségét a minta DNS tartalmára standardizáltuk és megállapítottuk, hogy a Hybrid Capture HPV teszt detektálási küszöbértéke fölött a vírusterhelés mértékéből prognosztikai következtetéseket nem lehet levonni. A vírusterhelés egyébként független volt a többi vizsgált kockázati tényezőtől, így a HPV típustól is.

A magas kockázatú HPV típusok mellett a CIN kifejlődésének kockázatát gazdaszervezeti és mikrobiális kofaktorok fokozhatják. A gazdaszervezet részéről az IL-10 promóter -1082 helyzetű polimorf nukleotidjának (nt-1082 A/G) szerepét vizsgáltuk. A HPV fertőzés talaján kialakuló citológiai atípiában az nt-1082 genotípusok eloszlása nem különbözött a kontroll csoporttól (p=0,70) és nem befolyásolta a CIN kockázatát sem (AA: ref, AG: RR=1,11 [CI₉₅: 0,59-2,08], GG: RR=0,62 [CI₉₅: 0,25-1,50]). Ugyanakkor a HPV-negatív citológiai atípiára kisebb volt a hajlama a non-AA genotípusoknak, amelyeket magasabb IL-10 termelő képesség jellemez (esélyhányadosok AA: ref. AG=0,56 [CI₉₅: 0,31-1,02], GG=0,27 [CI₉₅: 0,11-0,63]). Adataink alapján az IL-10 promóter nt-1082 polimorfizmusa nem befolyásolja a cervikális carcinogenezist, de befolyásolhatja a HPV-től független hámdiszpláziák kialakulását.

KÖZLEMÉNYEK

Az értekezésben felhasznált közlemények:

Krisztina Szőke¹, Tamás Sápy², Zoárd Krasznai², Zoltán Hernádi², Györgyi Szládek¹, György Veress¹, Joakim Dillner⁴, Lajos Gergely^{1,3} and József Kónya^{1*}

Moderate variation of the oncogenic potential among high-risk human papillomavirus types in gynecologic patients with cervical abnormalities. *Journal of Medical Virology* 2003. Dec; 71 (4): 585-92. (IF: 2,629)

Krisztina Szőke¹ Anita Szalmás¹ Györgyi Szládek² György Veress¹ Lajos Gergely^{1,2} Ferenc D. Tóth¹ and József Kónya^{1*}

Interleukin-10 promoter nt-1082A/G polymorphism and human papillomavirus infection in cytologic abnormalities of the uterine cervix. *Journal of Interferon & Cytokine Research* (in press) (IF: 1,885)

Egyéb közlemények:

Krisztina Szőke, Györgyi Szládek, Krisztina Szarka, Attila Juhász, György Veress, Lajos Gergely, József Kónya

Human cytomegalovirus load in the peripheral blood determined by quantitative competitive polymerase chain reaction. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*, 2001.; 48 (3-4): 313-21.

Györgyi Szládek, Attila Juhász, László Asztalos, **Krisztina Szőke**, Melinda Murvai, Krisztina Szarka, György Veress, Lajos Gergely, József Kónya

Persisting TT virus (TTV) genogroup 1 variants in renal transplant recipients. *Arch. Virol.*, 2003. May; 148 (5): 841-51. (IF: 1,967)

FONTOSABB ELŐADÁSOK, POSZTEREK

Szőke K., Kónya J., Szarka K., Veress Gy., Juhász A., Gergely L.: Humán cytomegalovírus DNS mennyiségi meghatározása polimeráz láncreakcióval

First Joint Meeting of the Slovenian Society for Microbiology and the Hungarian Society for Microbiology

2000. augusztus 24-26., Keszthely (poszter)

Szőke K., Szládek Gy., Hernádi Z., Gergely L., Kónya J.:

Humán papillomavírus (HPV) kimutatás cervicalis intraepithelialis neoplasia (CIN) műtéti eltávolítása után

Magyar Mikrobiológiai Társaság Jubileumi Nagygyűlése

2001. október 10-12., Balatonfüred (előadás)

Kónya J., **Szőke K.**, Szládek Gy., Hernádi Z., Gergely L.:

A virológiai státusz epidemiológiai és diagnosztikai jelentősége onkogén humán papillomavírus (HPV) fertőzésben

Magyar Mikrobiológiai Társaság Jubileumi Nagygyűlése

2001. október 10-12., Balatonfüred (előadás)

Szőke K., Szládek Gy., Gergely L., Kónya J.:

Distribution of high-risk HPV types by grading of cytologic atypia and development of high grade CIN

20th International Papillomavirus Conference

October 4-9., 2002., Paris (poszter)

Kónya J., Sáy T., **Szőke K.**, Szládek Gy., Hernádi Z., Gergely L.: Predictive value of human papilloma virus (HPV) testing for incident and recurrent cervical intraepithelial neoplasia (CIN)

20th International Papillomavirus Conference

October 4-9., 2002., Paris (poszter)

Szőke K., Szládek Gy., Gergely L., Kónya J.:

Role of interleukine-10 (IL-10) promoter polymorphism in premalignant lesions of the uterine cervix

14th International Congress of the Hungarian Society for Microbiology

October 9-11., 2003., Balatonfüred (poszter)