



# Onkogeneza povezana s HPV-om u tumorima glave i vrata

## HPV-associated oncogenesis in head and neck cancer

Vjekoslav Tomaić<sup>1</sup> , Nina Milutin Gašperov<sup>1</sup>, Ivan Sabol<sup>1</sup>, Magdalena Grce<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Zavod za molekularnu medicinu, Institut Ruđer Bošković, Zagreb

### Deskriptori

HUMANI PAPILOMAVIRUS – fiziologija, genetika, klasifikacija; KARCINOM PLOČASTIH STANICA GLAVE I VRATA – epidemiologija, virologija; TUMORI VRATA MATERNICE – epidemiologija, virologija; HUMANI PAPILOMAVIRUS 16 – genetika, patogenost; KARCINOGENEZA – genetika; VIRUSNI ONKOPROTEINI – genetika, metabolizam; PAPILOMAVIRUSNI ONKOPROTEINI E7 – genetika, metabolizam; TUMOR SUPRESORSKI PROTEIN P53; PROTEIN RETINOBLASTOMA; VIRUSNI GENOM

### Descriptors

ALPHAPAPILLOMAVIRUS – classification, genetics, physiology; SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF HEAD AND NECK – epidemiology, virology; UTERINE CERVICAL NEOPLASMS – epidemiology, virology; HUMAN PAPILOMAVIRUS 16 – genetics, pathogenicity; CARCINOGENESIS – genetics; ONCOGENE PROTEINS, VIRAL – genetics, metabolism; PAPILOMAVIRUS E7 PROTEINS – genetics, metabolism; TUMOR SUPPRESSOR PROTEIN P53; RETINOBLASTOMA PROTEIN; GENOME, VIRAL

Perzistentna infekcija papilomavirusima čovjeka (engl. HPV, *human papillomavirus*) glavni je čimbenik rizika u razvoju brojnih zloćudnih bolesti na različitim anatomskim mjestima<sup>1,2</sup>: karcinom skvamoznih stanica vrata maternice, rodnice, vulve, penisa, anusa, rektuma i orofarinksa (tablica 1). Među njima se najviše ističe rak vrata maternice koji pogađa žene, uglavnom u zemljama u razvoju, i uzrokuje više od 570.000 karcinoma godišnje.<sup>1</sup>

Iako je poznato da oko 200 vrsta HPV-a inficira ljude, samo je mali dio njih povezan s razvojem raka.<sup>3</sup> Papilomavirusi čine heterogenu skupinu virusa, koja je svrstana u porodicu *Papillomaviridae*.<sup>2</sup> Tipovi HPV-a klasificirani su u pet rodova: alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gama ( $\gamma$ ), mu ( $\mu$ ) i nu ( $\nu$ ), a rodovi  $\alpha$  i  $\beta$  najintenzivnije su istraženi.<sup>4</sup> Skupina  $\alpha$ -papilomavirusa sadrži tipove koji inficiraju epitele sluznice i koji su podijeljeni u tipove niskog rizika (engl. LR, *low risk*) i visokog rizika (engl. HR, *high risk*), na temelju njihove sposobnosti da uzrokuju rak. Infekcije LR tipovima HPV-a, od kojih su najčešći HPV-6 i HPV-11, rezultiraju benignim lezijama, dok su infekcije HR tipovima HPV-a povezane sa zloćudnim bolestima anogenitalnog područja te regije glave i vrata. Od njih, HPV-16 i HPV-18 uzrokuju približno 80% slučajeva raka vrata maternice u svijetu,

**SAŽETAK.** Više od 200 papilomavirusa čovjeka (HPV) inficira stanice ljudskog epitela, od kojih su alfa i beta tipovi najopsežnije proučavani i analizirani. Alfa-tipovi HPV-a primarno inficiraju epitel sluznice, a samo manji njihov dio povezan je s više od 600.000 karcinoma godišnje širom svijeta na različitim anatomskim mjestima, posebno anogenitalnim i regijama glave i vrata. Najvažniji karcinom uzrokovan alfa-tipovima HPV-a jest rak vrata maternice, koji je vodeći uzrok smrti povezane s rakom kod žena u mnogim dijelovima svijeta. HPV kodiraju dva onkoproteina, E6 i E7, koji izravno sudjeluju u razvoju malignosti povezanih s HPV-om. Oni djeluju u sinergiji, ciljajući različite stanične puteve koji su uključeni u regulaciju kontrole staničnog ciklusa, apoptoze i polariteta stanica. U ovom su pregledu istaknute biološke posljedice papilomavirusa koji djeluju na različite stanične proteine na različitim anatomskim mjestima u razvoju malignih tumora izazvanih HPV-om, s naglaskom na tumore glave i vrata.

**SUMMARY.** More than 200 human papillomaviruses (HPVs) infect human epithelial cells, and out of them alpha and beta types have been the most extensively investigated and analysed. Alpha HPVs primarily infect mucosal epithelia and only a small proportion of them is associated with more than 600,000 cancers per year worldwide at various anatomical sites, especially anogenital and head-and-neck region. Of these the central disease is cervical cancer, which is the leading cause of cancer-related deaths in women in numerous parts of the world. HPVs encode two oncoproteins, E6 and E7, which are directly involved in the development of HPV-mediated malignancies. They do this in cooperation by targeting various cellular pathways involved in the regulation of cell cycle control, of apoptosis and of cell polarity control networks. In this review, the biological consequences of HPV manipulating of various cellular proteins at diverse anatomical sites in the development of HPV-induced carcinogenesis are depicted, with focus on head and neck cancer.

dok je preostalih 20% pretežno povezano s drugim HR tipovima HPV-a, kao što su HPV-31, HPV-33, HPV-45, HPV-52 i HPV-58<sup>2,3</sup> (tablica 2). HPV-16 i HPV-18 su odgovorni za gotovo sve karcinome koji se mogu pripisati HPV-u u muškaraca. Zanimljivo je da je kod HPV-pozitivnih karcinoma glave i vrata, koji prvenstveno zahvaćaju orofarinks i javljaju se u tonzilama i na bazi jezika, HPV-16 najzastupljeniji, dok se ostali HR tipovi HPV-a rijetko otkrivaju.<sup>5,6</sup> Osim toga, HR HPV-pozitivni karcinomi tumora glave i vrata imaju bolju prognozu i preživljenje<sup>7,8</sup>, zbog čega je utvrđivanje prisutnosti HPV-a iznimno važno za daljnje praćenje i liječenje oboljelih na ovom anatomskom sijelu.<sup>9</sup>

### Virusni životni ciklus

Papilomavirusi su mali DNA virusi bez ovojnice, ikosaedarske simetrije.<sup>19</sup> Njihova je DNA dvolančana, kružna i superuvijena, veličine oko 7.900 parova baza

#### Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Vjekoslav Tomaić, dr. med. <https://orcid.org/0000-0002-5237-2215>  
i dr. sc. Magdalena Grce, dr. med. <https://orcid.org/0000-0001-6178-8418>  
Zavod za molekularnu medicinu, Institut Ruđer Bošković, Bijenička cesta 54, Zagreb,  
e-pošta: [tomaic@irb.hr](mailto:tomaic@irb.hr); [grce@irb.hr](mailto:grce@irb.hr)

Primljeno 26. ožujka 2021., prihvaćeno 25. listopada 2021.

TABLICA 1. GODIŠNJE GLOBALNO OPTEREĆENJE RAKOM POVEZANIM S HPV-OM PREMA BAZI PODATAKA GLOBOCAN<sup>1</sup>  
 TABLE 1. GLOBAL BURDEN OF HPV-ASSOCIATED CANCERS PER YEAR ACCORDING TO GLOBOCAN 2018 DATABASE<sup>1</sup>

Anatomsko sjelo karcinoma / Anatomical site of cancer	Prosječni broj karcinoma godišnje kod žena / Average number of cancers in women per year	Prosječni broj karcinoma godišnje kod muškaraca / Average number of cancers in men per year	Ukupno / Total	Procijenjeni broj koji vjerojatno uzrokuje HR HPV / Estimated number to be probably caused by HR HPV
Cerviks (vrat maternice) / Cervix	570.000	–	570.000	570.000
Vagina (rodnica) / Vagina	18.000	–	18.000	14.000
Vulva (stidnica) / Vulva	44.000	–	44.000	11.000
Penis / Penis	–	34.000	34.000	18.000
Anus / Anus	19.000	9.900	29.000	29.000
Usna šupljina / Oral cavity	91.000	190.000	280.000	5.900
Orofarinks / Oropharynx	26.000	110.000	140.000	42.000
Larinks / Larynx	22.000	150.000	180.000	4.100
Ukupno / Total	790.000	493.900	1.295.000	694.000

TABLICA 2. DOPRINOS HR TIPOVA HPV-A U RAZVOJU KARCINOMA RAZNIH SIJELA  
 TABLE 2. CONTRIBUTION OF HR HPV-TYPES IN CARCINOMA AT DIFFERENT SITES

Anatomsko sjelo karcinoma / Anatomical site of cancer	HR HPV	HPV-16	HPV-18	Izvor / Source**
Cerviks (vrat maternice) / Cervix	~ 92% (85%; 99,7%)	61%	10%	de Sanjose i sur. 2010; Muñoz 2000 (10,11)
Vagina (rodnica) / Vagina	~ 74,6% (74,3%; 75%)	58,7%	5%	Serrano i sur. 2015; Alemany i sur. 2014 (12,13)
Vulva (stidnica) / Vulva	~ 31,3% (28,6%; 34%)	68%	4,6%	Serrano i sur. 2015; Zhang i sur. 2018 (12,14)
Penis / Penis	~ 40% (46,7%; 33,1%)	~ 64,5% (60,2%; 68,7%)	13,4%	Hartwig i sur. 2012; Alemany i sur. 2014 (13,15)
Anus/ Anus*	~ 87,0% (M 84,2%, Ž 90%)	~ 85,0% (M 87,1%; Ž 83,4%)	~ 5% (M 6,2%; Ž 3,6%)	Hartwig i sur. 2012; Serrano i sur. 2015 (12,15)
Usna šupljina / Oral cavity	~ 24% (23,5%; 24,4%)	68,2%	34,1%	Kreimer i sur. 2005; Yete i sur. 2018 (16,17)
Orofarinks / Oropharynx	~ 52,9%	93,1%	1,3%	Stein i sur. 2015 (15)
Larinks/ Larynx	24%	69,2%	17%	Kreimer i sur. 2005 (16)

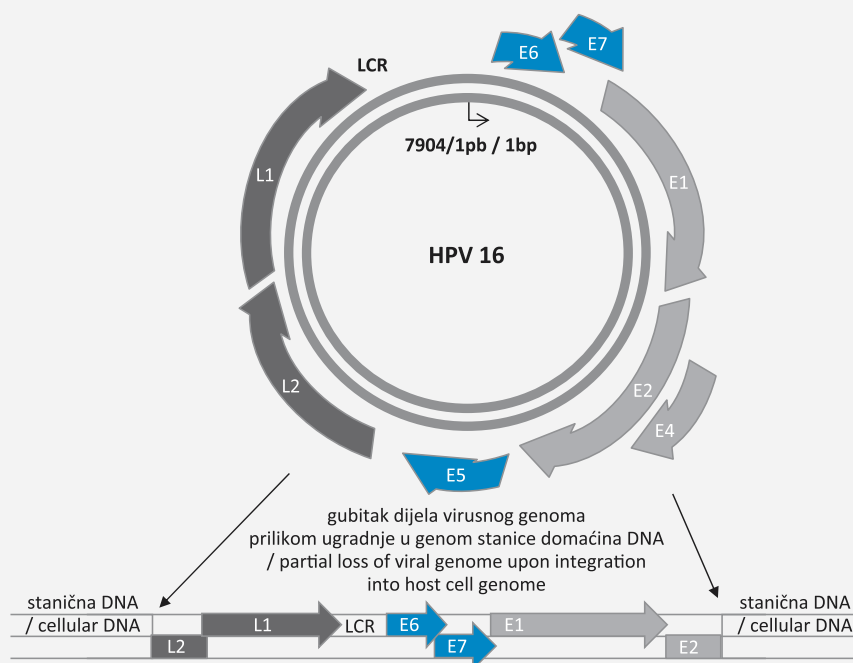
\*M, muškarci / men; Ž, žene / women; \*\*i sur. / et al.

(slika 1). Obavijena je kapsidom koja se sastoji od dvaju strukturnih proteina; glavni protein kapside L1 (55.000 daltona) čini 80% kapside, a protein L2 (70.000 daltona) ostatak. Promjer viriona je 52–55 nm. Protein E1 neophodan je za episomalnu replikaciju virusne DNA, a protein E2 regulira transkripciju i replikaciju virusne DNA. Kod HPV-16 i HPV-18 protein E2 kontrolira aktivnost promotora za transkripciju gena E6 i E7. Produkti gena E6 i E7 glavni su transformirajući proteini HR HPV-a.<sup>20</sup> Protein E4 ima ulogu u destabilizaciji citokeratinske mreže te u kasnijem dijelu ciklusa pomaže u oslobađanju viriona iz stanice. Onkoprotein E5 se nalazi u staničnoj membrani i pomaže u prijenosu signala za čimbenike rasta.<sup>21</sup>

Virusna DNA HR HPV-a često se ugrađuje u genom domaćina (slika 1). Ugradnja u genom domaćina jest nasumična, ali često u blizini uobičajenih lomljivih

mjesta (*common fragile sites*) genoma,<sup>22</sup> pa se u nekim slučajevima virusna DNA ugrađuje unutar staničnih gena ili u blizini staničnih onkogeno (npr. *c-myc*).<sup>23</sup> U dobroćudnim oštećenjima vezanima s HPV-infekcijama virusni genom postoji isključivo kao autonomno replicirajući episom. Najčešće se ugrađuju tipovi HPV-a 16, 18 i 45, iako ne uvijek.<sup>24</sup> Tipovi HPV-a 31 i 33 ne ugrađuju se gotovo uopće u genom domaćina, iako su vrlo učestali u raku vrata maternice.<sup>25</sup> Prilikom ugradnje virusne DNA HR HPV-a najčešće dolazi do loma unutar gena E1 i E2, čime se remeti aktivnost tih gena, a posljedica ugradnje je povišena i nekontrolirana ekspresija virusnih onkogeno E6 i E7.<sup>26</sup>

HR tipovi HPV-a inficiraju epitel sluznice i vjeruje se da virus ulazi kroz mikrooštećenja i inficira bazalne stanice epitela (slika 2). Životni ciklus virusa strogo ovisi o staničnoj diferencijaciji keratinocita, glavnih



SLIKA 1. SHEMATSKI PRIKAZ GENOMA HPV-16 U EPISOMALNOM (KRUŽNOM) I UGRAĐENOM OBLIKU (LINEARNOM) DVOLANČANE DNA VELIČINE 7904 PB (PAROVA BAZA). GENOM HPV-A SE SASTOJI OD REGULATORNE I NEKODIRAJUĆE REGIJE LCR (ENGL. LOCUS CONTROL REGION) TE KODIRAJUĆIH RANIH E (ENGL. EARLY) I KASNIH L (ENGL. LATE) GENA. GENI E1, E2 I E4 VAŽNI SU ZA VIRUSNU REPLIKACIJU, TRANSKRIPCIJU I SAZRIJEVANJE VIRUSA. TRANSKRIPTI GLAVNIH ONKOGENA E6 I E7 TE POTENCIJALNOG ONKOGENA E5 ODGOVORNI SU ZA TRANSFORMACIJU I IMORTALIZACIJU STANICE DOMAĆINA. GENI L1 I L2 PREPISUJU SE U KAPSIDNE PROTEINE VIRUSNE ČESTICE (VIRION) I ODGOVORNI SU ZA PRAVILNO PAKIRANJE DNA I VIRUSNO UMATANJE.

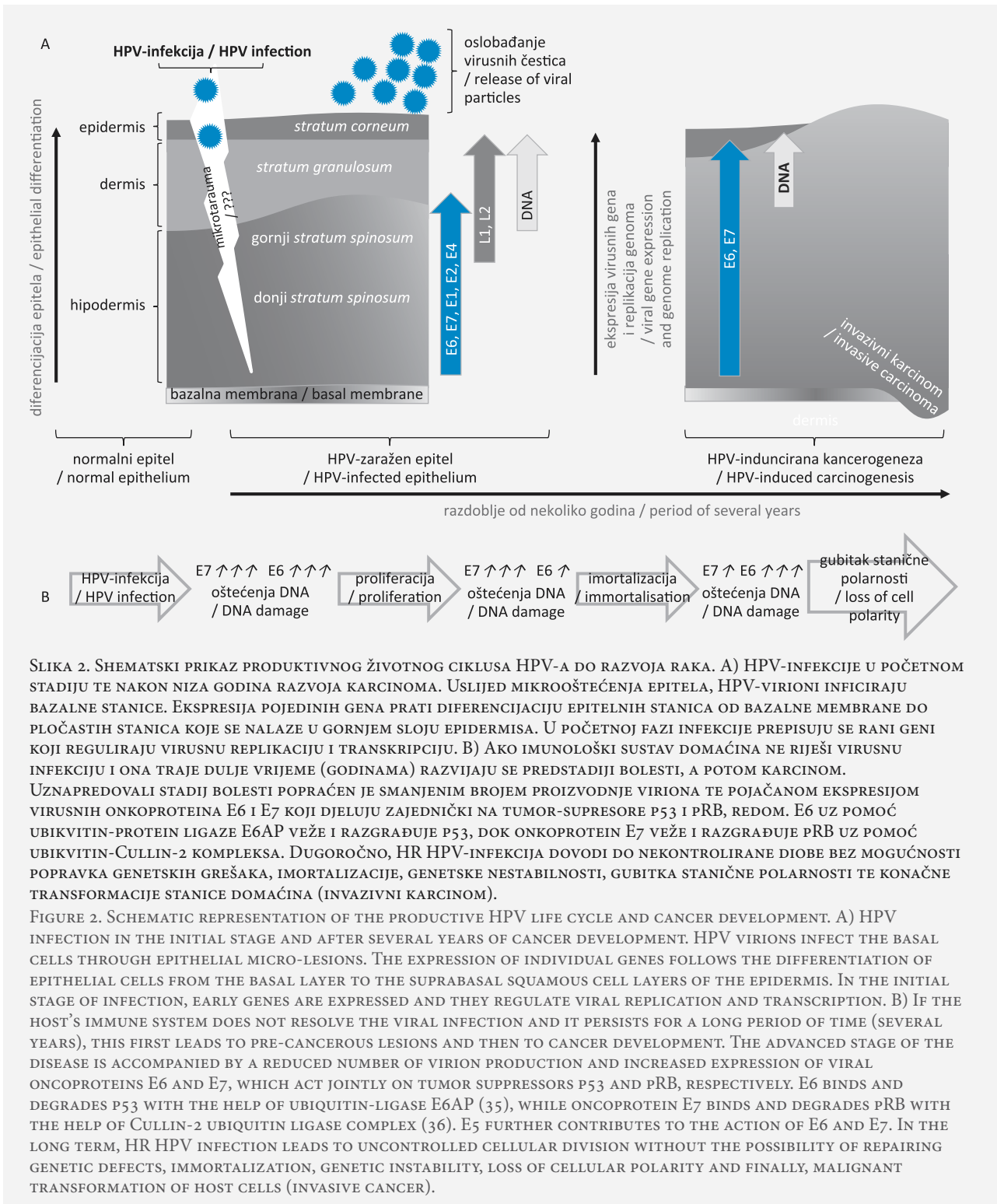
FIGURE 1. SCHEMATIC REPRESENTATION OF THE HPV 16 GENOME IN THE EPISOMAL (CIRCULAR) AND INTEGRATED (LINEAR) DOUBLE STRANDED DNA FORMS OF 7904 BP (BASE PAIRS). THE HPV GENOME CONSISTS OF THE NON-CODING REGION LCR (LOCUS CONTROL REGION) AND THE CODING REGION OF EARLY (E) AND LATE (L) GENES. GENES E1, E2 AND E4 ARE IMPORTANT FOR VIRAL REPLICATION, TRANSCRIPTION AND VIRAL MATURATION. TRANSCRIPTS OF THE MAJOR ONCOGENES E6 AND E7 AND THE POTENTIAL ONCOGENE E5 ARE RESPONSIBLE FOR TRANSFORMATION AND IMMORTALIZATION OF HOST CELLS. THE L1 AND L2 GENES ARE TRANSLATED INTO VIRAL CAPSID PROTEINS AND ARE RESPONSIBLE FOR PROPER DNA PACKAGING AND VIRAL ENCAPSIDATION.

ciljnih stanica virusa. Virus nema vlastiti replikacijski mehanizam i stoga ovisi o staničnoj diobi i raslojavanju epitela domaćina, koji se odvija od bazalnih slojeva prema suprabazalnim slojevima, iskorištavajući ovaj proces za replikaciju i stvaranje novih virusa. U ovom procesu onkoproteini E6 i E7 igraju presudnu ulogu. Naime, E6 uz pomoć stanične ubikvitin-ligaze E6AP veže i razgrađuje p53,<sup>27</sup> dok onkoprotein E7 veže i razgrađuje pRB uz pomoć ubikvitin-ligaze Cullin-2 kompleksa.<sup>28</sup> Osim p53 i pRB, virusni onkoproteini dereguliraju i rad drugih bitnih staničnih proteina. Neki od najpoznatijih staničnih metaonkoproteina E6 uključuju Bak, DLG1, SCRIBBLE, obitelj MAGI proteina, prokaspaza 8 i FADD,<sup>20,29,30</sup> dok neke od najbitnijih staničnih metaonkoproteina E7 čine p107, p130 i PTPN14.<sup>20,30</sup> Kroz interakcije s ovim staničnim supstratima zajedničko djelovanje ovih dvaju onkoproteina, usmjereno na različite stanične puteve uključene u regulaciju kontrole staničnog ciklusa i apoptoze, omogućuje virusu da održava proliferaciju stanica u visokodiferenciranim suprabazalnim regijama, a time i replikaciju virusnog genoma.<sup>19,31</sup>

### Uloga E6 i E7 u patogenezi

Normalni produktivni virusni životni ciklus HR tipova HPV-a visoko je reguliran i koordiniran proces. Međutim, u nekim slučajevima, uglavnom tijekom trajne infekcije, virusna se DNA nasumično ugrađuje u genom domaćina (slika 1), što dovodi do stanične imortalizacije i na kraju do maligne progresije. Ishod ovog procesa je kolaps virusne replikativne sposobnosti: većina virusnih gena se gubi, dok dva glavna virusna onkogene, E6 i E7, ostaju nekontrolirano izraženi (slika 2), pokrećući stanične cikluse, daljnji napredak prema staničnoj transformaciji i na kraju rezultirajući razvojem raka.<sup>32,33</sup> Zanimljivo je da se proces virusne ugradnje događa mnogo rjeđe kod orofaringealnih karcinoma nego kod raka vrata maternice.<sup>34</sup>

Studije raka vrata maternice na transgenom mišjem modelu pokazale su da je E7 povećao proliferaciju i broj kopija centrosoma i inducirao progresiju multifokalnih mikroinvazivnih karcinoma vrata maternice, dok je E6 povećao broj kopija centrosoma i eliminirao uočljivi protein p53, ali nije proizveo neoplaziju ili rak.



SLIKA 2. SHEMATSKI PRIKAZ PRODUKTIVNOG ŽIVOTNOG CIKLUSA HPV-A DO RAZVOJA RAKA. A) HPV-INFEKCIJE U POČETNOM STADIJU TE NAKON NIZA GODINA RAZVOJA KARCINOMA. USLIJED MIKROOŠTEĆENJA EPITELA, HPV-VIRIONI INFICIRAJU BAZALNE STANICE. EKSPRESIJA POJEDINIH GENA PRATI DIFERENCIJACIJU EPITELNIH STANICA OD BAZALNE MEMBRANE DO PLOČASTIH STANICA KOJE SE NALAZE U GORNJEM SLOJU EPIDERMISA. U POČETNOJ FAZI INFЕКЦИЈЕ PREPISUJU SE RANI GENI KOJI REGULIRAJU VIRUSNU REPLIKACIJU I TRANSKRIPCIJU. B) AKO IMUNOLOŠKI SUSTAV DOMAČINA NE RIJEŠI VIRUSNU INFЕКЦИЈU I ONA TRAJE DULJE VRIJEME (GODINAMA) RAZVIJAJU SE PREDSTADIJI BOLESTI, A POTOM KARCINOM. UZNAPREDOVALI STADIJ BOLESTI POPRAČEN JE SMANJENIM BROJEM PROIZVODNJE VIRIONA TE POJAČANOM EKSPRESIJOM VIRUSNIH ONKOPROTEINA E6 I E7 KOJI DJELUJU ZAJEDNIČKI NA TUMOR-SUPRESORE P53 I PRB, REDOM. E6 UZ POMOĆ UBIKVITIN-PROTEIN LIGAZE E6AP VEŽE I RAZGRAĐUJE P53, DOK ONKOPROTEIN E7 VEŽE I RAZGRAĐUJE PRB UZ POMOĆ UBIKVITIN-CULLIN-2 KOMPLEKSA. DUGOROČNO, HR HPV-INFЕКЦИЈА DOVODI DO NEKONTROLIRANE DIJEBE BEZ MOGUĆNOSTI POPRAVKA GENETSKIH GREŠAKA, IMORTALIZACIJE, GENETSKE NESTABILNOSTI, GUBITKA STANIČNE POLARNOSTI TE KONAČNE TRANSFORMACIJE STANICE DOMAČINA (INVAZIVNI KARCINOM).

FIGURE 2. SCHEMATIC REPRESENTATION OF THE PRODUCTIVE HPV LIFE CYCLE AND CANCER DEVELOPMENT. A) HPV INFECTION IN THE INITIAL STAGE AND AFTER SEVERAL YEARS OF CANCER DEVELOPMENT. HPV VIRIONS INFECT THE BASAL CELLS THROUGH EPITHELIAL MICRO-LESIONS. THE EXPRESSION OF INDIVIDUAL GENES FOLLOWS THE DIFFERENTIATION OF EPITHELIAL CELLS FROM THE BASAL LAYER TO THE SUPRABASAL SQUAMOUS CELL LAYERS OF THE EPIDERMIS. IN THE INITIAL STAGE OF INFECTION, EARLY GENES ARE EXPRESSED AND THEY REGULATE VIRAL REPLICATION AND TRANSCRIPTION. B) IF THE HOST'S IMMUNE SYSTEM DOES NOT RESOLVE THE VIRAL INFECTION AND IT PERSISTS FOR A LONG PERIOD OF TIME (SEVERAL YEARS), THIS FIRST LEADS TO PRE-CANCEROUS LESIONS AND THEN TO CANCER DEVELOPMENT. THE ADVANCED STAGE OF THE DISEASE IS ACCOMPANIED BY A REDUCED NUMBER OF VIRION PRODUCTION AND INCREASED EXPRESSION OF VIRAL ONCOPROTEINS E6 AND E7, WHICH ACT JOINTLY ON TUMOR SUPPRESSORS P53 AND PRB, RESPECTIVELY. E6 BINDS AND DEGRADES P53 WITH THE HELP OF UBIQUITIN-LIGASE E6AP (35), WHILE ONCOPROTEIN E7 BINDS AND DEGRADES PRB WITH THE HELP OF CULLIN-2 UBIQUITIN LIGASE COMPLEX (36). E5 FURTHER CONTRIBUTES TO THE ACTION OF E6 AND E7. IN THE LONG TERM, HR HPV INFECTION LEADS TO UNCONTROLLED CELLULAR DIVISION WITHOUT THE POSSIBILITY OF REPAIRING GENETIC DEFECTS, IMMORTALIZATION, GENETIC INSTABILITY, LOSS OF CELLULAR POLARITY AND FINALLY, MALIGNANT TRANSFORMATION OF HOST CELLS (INVASIVE CANCER).

Važan je podatak da je kombinacija obaju onkoproteina rezultirala povećanim brojem centrosoma i velikim, jako invazivnim karcinomima.<sup>37</sup> Slična su zapažanja zabilježena i na mišjim modelima pločastih stanica raka glave i vrata (engl. HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*). U njima se pokazalo da je

E7 glavni transformirajući onkoprotein, dok se čini da E6 vjerojatnije igra sekundarnu ulogu, gdje više doprinosi u kasnijim stadijima malignosti.<sup>38</sup> Na temelju tih studija razvijen je model karcinogeneze izazvane HPV-om. Stoga se ova dva onkoproteina smatraju izvrsnim ciljevima za terapijsku intervenciju, a razumi-

jevanje molekularnih mehanizama koji leže u osnovi njihovih funkcija presudno je za razvoj takvih antivirusnih terapija.

### Infekcije HR HPV-a u regiji glave i vrata

Većina tumora glave i vrata povezanih s infekcijom HR HPV javlja se u orofarinksu, poglavito tonzilama, dok je manji broj u usnoj šupljini i larinksu.<sup>39–42</sup> Kripte tonzila su obložene specijaliziranim pločastim i isprepletenim epitelom koji je infiltriran limfoidnim tkivom i bazalnim stanicama.<sup>42</sup> Prisutnost bazaloidnih stanica sugerira osjetljivost na HPV-infekciju, a smatra se da je ovo i preferencijalna zona koja olakšava virusu izbjegavanje imunološkog odgovora. Jednako je važno da ovo tkivo ne održava polarizaciju i površinsko sazrijevanje koje se nalazi u slojevitom pločastom epitelu. Dakle, u ovom bazaloidnom tkivu, zbog smanjenja polarizacije epitela te nedostatka barijere i bazalnih stanica, dolazi do povećanja mogućnosti za trajnu infekciju. Velika većina karcinoma povezanih s HPV-om na područjima bazaloidnih stanica pozitivna je na HPV-16, s vrlo malim udjelom ostalih tipova HPV-a poput HPV tipova 18, 31 i 33,<sup>3,43–46</sup> a razlozi za to još nisu jasni. Zanimljivo je da je vrijeme između početne infekcije i razvoja bolesti kod karcinoma glave i vrata znatno kraće nego kod anogenitalnih karcinoma.<sup>47</sup> Sve to ukazuje na složenu interakciju virusa i replikacijskog okruženja u području tonzila.

Otprilike 70% karcinoma vrata maternice uzrokuju HPV-16 i HPV-18 (tablica 2), a mnoge stanične mete onkoproteina E6 i E7 zajedničke su za oba tipa virusa, dok razlike leže samo u stupnju interakcije. Suprotno tomu, gotovo ništa nije poznato o njihovim staničnim supstratima u orofarinksu, koji mogu biti vrlo različiti zbog složenosti tkiva i okolnog okruženja. Potrebne su biokemijske i mehaničke studije virusnih onkogeni i njihovih interakcijskih partnera u stanicama orofarinksa kako bi se razjasnile potencijalne razlike, kako u produktivnom životnom ciklusu virusa, tako i u malignosti izazvanoj ovim virusom.<sup>30</sup>

### Zaključak

Zanimljivo je da isti tip virusa, HPV-16, može pokazivati različita svojstva ovisno o mjestu zaraze. Svaka-ko, čini se da je njegova aktivnost koja izaziva rak mnogo veća u tkivima s transformacijskom zonom, poput vrata maternice, anusa ili tonzila, nego u onima gdje nije jasno predilekcijsko mjesto zaraze.<sup>48</sup> Stoga, iako smo stekli veće razumijevanje o načinu funkcioniranja virusnih onkoproteina, još uvijek treba mnogo naučiti o njihovim aktivnostima u različitim vrstama tkiva i njihovom okolišu.

### Kratice

HPV, papilomavirus čovjeka (od engl. *human papillomavirus*); LR, niskorizični (od engl. *low risk*); HR,

visokorizični (od engl. *high risk*); E6/E7, rani protein 6/7 (od engl. *early protein 6/7*); HNSCC, rak skvamoznih stanica glave i vrata (od engl. *head-and-neck squamous cell cancers*)

### Simboli

Alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gama ( $\gamma$ ), mi ( $\mu$ ) i ni ( $\nu$ );  $\uparrow$ , povišenje;  $\downarrow$ , smanjenje.

### Zahvala

Za financijsku potporu istraživačkih projekata autori zahvaljuju Hrvatskoj zakladi za znanost (projekt IP-2016-06-2246, voditelj VT; projekt IP-2013-11-4758, voditelj MG) te Međunarodnom centru za genetičko inženjerstvo i biotehnologiju (ICGEB-*Early Career Return Grant*, projekt br. CRP/16/018, voditelj VT).

### LITERATURA

1. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2): e180–90.
2. de Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H-U, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324(1):17–27.
3. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 90 Human papillomaviruses. Vol. 90. Lyon, France: IARC Press; 2007.
4. Bernard H-U, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen H zur, de Villiers E-M. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010;401(1):70–9.
5. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S i sur. Worldwide Trends in Incidence Rates for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers. *JCO*. 2013;31(36):4550–9.
6. Combes J-D, Chen AA, Franceschi S. Prevalence of human papillomavirus in cancer of the oropharynx by gender. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(12):2954–8.
7. Ragin CCR, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: Review and meta-analysis. *Inter J Cancer*. 2007;121(8):1813–20.
8. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF i sur. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(1): 24–35.
9. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H i sur. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(4):261–9.
10. de Sanjose S, Quint W, Alemany L, Geraets D, Klaustermeier J, Lloveras B i sur. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1048–56.
11. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol*. 2000;19(1):1–5.
12. Serrano B, de Sanjose S, Tous S, Quiros B, Muñoz N, Bosch X i sur. Human papillomavirus genotype attribution for HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1732–41.

13. Alemany L, Saunier M, Tinoco L, Quirós B, Alvarado-Cabrero I, Alejo M *i sur.* Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer.* 2014;50(16):2846–54.
14. Zhang J, Zhang Y, Zhang Z. Prevalence of human papillomavirus and its prognostic value in vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE.* 2018;13(9):e0204162.
15. Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer.* 2012;12:30.
16. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(2):467–75.
17. Yete S, D'Souza W, Saranath D. High-Risk Human Papillomavirus in Oral Cancer: Clinical Implications. *Oncology.* 2018;94(3):133–41.
18. Stein AP, Saha S, Kraninger JL, Swick AD, Yu M, Lambertg PF *i sur.* Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer: a systematic review. *Cancer J.* 2015;21(3):138–46.
19. Grce M, Sabol I, Milutin Gašperov N. The transforming properties of human papillomavirus oncoproteins. *Period Biol.* 2012;114(4):479–87.
20. Tomaić V. Functional Roles of E6 and E7 Oncoproteins in HPV-Induced Malignancies at Diverse Anatomical Sites. *Cancers (Basel).* 2016;8(10).
21. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR *i sur.* The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F55–70.
22. Matovina M, Sabol I, Grubisic G, Milutin Gasperov N, Grce N. Identification of human papillomavirus type 16 integration sites in high-grade precancerous cervical lesions. *Gynecol Oncol.* 2009;113(1):120–7.
23. Ferber MJ, Thorland EC, Brink AA, Rapp AK, Phillips LA, McGovern R *i sur.* Preferential integration of human papillomavirus type 18 near the c-myc locus in cervical carcinoma. *Oncogene.* 2003;22(46):7233–42.
24. Cullen AP, Reid R, Champion M, Lörcincz AT. Analysis of the physical state of different human papillomavirus DNAs in intraepithelial and invasive cervical neoplasm. *J Virol.* 1991;65(2):606–12.
25. Vinokurova S, Wentzensen N, Kraus I, Klaes R, Driesch C, Melshimer P *i sur.* Type-Dependent Integration Frequency of Human Papillomavirus Genomes in Cervical Lesions. *Cancer Res.* 2008;68(1):307–13.
26. 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.
27. Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell.* 1990;63(6):1129–36.
28. Huh K, Zhou X, Hayakawa H, Cho J-Y, Libermann TA, Jin J *i sur.* Human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein associates with the cullin 2 ubiquitin ligase complex, which contributes to degradation of the retinoblastoma tumor suppressor. *J Virol.* 2007;81(18):9737–47.
29. Thomas M, Narayan N, Pim D, Tomaić V, Massimi P, Nagasaka K *i sur.* Human papillomaviruses, cervical cancer and cell polarity. *Oncogene.* 2008;27(55):7018–30.
30. Đukić A, Lulić L, Thomas M, Skelin J, Bennett Saidu NE, Grce M *i sur.* HPV Oncoproteins and the Ubiquitin Proteasome System: A Signature of Malignancy? *Pathogens.* 2020;9(2):133.
31. Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nature Rev Cancer.* 2010;10(8):550–60.
32. Androphy EJ, Hubbert NL, Schiller JT, Lowy DR. Identification of the HPV-16 E6 protein from transformed mouse cells and human cervical carcinoma cell lines. *EMBO J.* 1987;6(4):989–92.
33. Smotkin D, Wettstein FO. Transcription of human papillomavirus type 16 early genes in a cervical cancer and a cancer-derived cell line and identification of the E7 protein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83(13):4680–4.
34. Gao G, Johnson SH, Kasperbauer JL, Eckloff BW, Tombers NM, Vasmatzis G *i sur.* Mate pair sequencing of oropharyngeal squamous cell carcinomas reveals that HPV integration occurs much less frequently than in cervical cancer. *J Clin Virol.* 2014;59(3):195–200.
35. Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science.* 1990;248(4951):76–9.
36. Dyson N, Guida P, Münger K, Harlow E. Homologous sequences in adenovirus E1A and human papillomavirus E7 proteins mediate interaction with the same set of cellular proteins. *J Virol.* 1992;66(12):6893–902.
37. Riley RR, Duensing S, Brake T, Munger K, Lambert PF, Arbeit JM. Dissection of human papillomavirus E6 and E7 function in transgenic mouse models of cervical carcinogenesis. *Cancer Res.* 2003;63(16):4862.
38. Strati K, Lambert PF. Role of Rb-Dependent and Rb-Independent Functions of Papillomavirus E7 Oncogene in Head and Neck Cancer. *Cancer Res.* 2007;67(24):11585–93.
39. Dok R, Nuyts S. HPV Positive Head and Neck Cancers: Molecular Pathogenesis and Evolving Treatment Strategies. *Cancers (Basel).* 2016;8(4), 41.
40. Mirghani H, Amen F, Moreau F, Guigay J, Ferchiou M, Melkane AE *i sur.* Human papilloma virus testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: what the clinician should know. *Oral Oncol.* 2014;50(1):1–9.
41. Hübbers CU, Akgül B. HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence.* 2015;6(3):244–8.
42. Westra WH. The Morphologic Profile of HPV-Related Head and Neck Squamous Carcinoma: Implications for Diagnosis, Prognosis, and Clinical Management. *Head Neck Pathol.* 2012;6(Suppl 1):48–54.
43. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F *i sur.* A review of human carcinogens-Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009;10(4):321–2.
44. St Guily JL, Jacquard A-C, Prétet J-L, Haesebaert J, Beby-Defaux A, Clavel C *i sur.* Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France-The EDiTH VI study. *J Clin Virol.* 2011;51(2):100–4.
45. Adams AK, Wise-Draper TM, Wells SI. Human Papillomavirus Induced Transformation in Cervical and Head and Neck Cancers. *Cancers (Basel).* 2014;6(3):1793–820.
46. Chai RC, Lambie D, Verma M, Punyadeera C. Current trends in the etiology and diagnosis of HPV-related head and neck cancers. *Cancer Med.* 2015;4(4):596–607.
47. Kreimer AR, Johansson M, Waterboer T, Kaaks R, Chang-Claude J, Drogen D *i sur.* Evaluation of human papillomavirus antibodies and risk of subsequent head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(21):2708–15.
48. Doorbar J, Griffin H. Refining our understanding of cervical neoplasia and its cellular origins. *Papillomavirus Res.* 2019;7:176–9.