**Общегеномное профилирование интеграции ВПЧ при раке шейки матки выявляет геномные «горячие точки» и гены, связанные с опухолью**

***Дай Жунхуа***

*Студент (магистр)*

*Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,*

*Институт русского языка и культуры, Москва, Россия*

*E-mail: davon991@163.com*

**Введение.** Рак шейки матки является второй по значимости причиной смертности от рака у женщин во всем мире, от которой ежегодно страдают 500,000 человек [5]. Персистирующая инфекция вирусом папилломы человека высокого риска (ВПЧ-ВПЧ), в частности ВПЧ 16 и 18, является предпосылкой прогрессирования поражений шейки матки [8]. Хотя большинство инфекций HR-HPV регрессируют спонтанно, только примерно в 4% случаев инфекция сохраняется и прогрессирует до неоплазии шейки матки высокой степени (цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN)) и инвазивного рака). Обычно это происходит за счет интеграции генома ВПЧ в хромосому хозяина [7].

Однако интеграция может придавать как преимущество селективного роста, так и геномную нестабильность инфицированных клеток не только за счет ее воздействия на вирусный геном (т.е. усиление/дерегулирование экспрессии вирусных онкопротеинов), но также за счет ее воздействия на геном хозяина (т.е., воздействуя на ключевые клеточные гены) [6]. Кроме того, интеграция генома ВПЧ в геном хозяина считается ключевым этапом, приводящим к прогрессированию предракового поражения в рак. Таким образом, жизненно важно исследовать механизм вирусной интеграции для разработки методов лечения вирусных инфекций и генной терапии [2]. Таким образом, определение последовательности ДНК вирусно-клеточных соединений будет наиболее непосредственно указывать на интеграцию ВПЧ, как это было предпринято в ряде предыдущих исследований, в которых сайты геномной интеграции ВПЧ анализировались с помощью множества различных анализов [9].

Многочисленные исследования были проведены для определения предпочтительных мест интеграции ДНК опухолевого вируса, и пришли к разным выводам. Ранее считалось, что интеграция ВПЧ представляет собой случайный процесс, который происходит практически во всех хромосомах без определенных правил [10]. С другой стороны, некоторые регионы имеют независимые участки, например, хрупкие сайты, точки разрыва транслокации и транскрипционно активные регионы [1, 3], которые вирус предпочитает для интеграции в геном человека чаще, чем в другие регионы, и там появляется все больше доказательств неслучайного распределения сайтов интеграции [4]. Сообщалось о кластерах сайтов интеграции в определенных цитогенетических полосах, например 3q28, 8q24 и 13q22, которые в настоящее время называются «горячими точками интеграции» [9].

**Методы и анализ.** Однако точная идентификация крошечных участков на фоне огромного количества эписомальных форм является постоянной технической задачей. Кроме того, размер выборки был относительно небольшой, а контрольные точки исследования были либо смещены в сторону сайтов рестриктаз в геноме человека, либо ограничивались ранними генами ВПЧ. Таким образом, разработка более эффективных методов облегчит комплексное картирование мест интеграции ВПЧ и позволит глубже понять канцерогенез шейки матки. Чтобы решить поставленные задачи, в этом исследовании для обнаружения и анализа интеграции ВПЧ было применено полногеномное секвенирование (WGS):

1. Для систематического понимания патогенной роли, которую клеточные гены, нацеленные на интеграцию (ITG), могут играть в канцерогенезе шейки матки, все доступные данные интеграции для типов HR-HPV были собраны и проверены с учетом характеристик локусов в геноме человека, на который нацелены интеграционные события;

2. Была также предпринята попытка интерпретировать характеристики сайтов интеграции на хромосомах человека и проанализировать различные функции ITG с использованием анализа аннотаций функций генов.

**Обсуждение.** Анализ сайтов интеграции в геноме человека показал, что существует несколько «горячих точек» интеграции. Кроме того, выяснилось, что ДНК ВПЧ предпочитает интегрироваться во внутригенные области и участки с высокой плотностью генов хромосом человека. Интересно, что обширные клеточные гены хозяина, на которые влияют сайты интеграции, оказались связанными с раком. С использованием онтологии генов и анализа KEGG также было обнаружено, что идентифицированные клеточные гены, нацеленные на интеграцию, обогащены терминами и путями, связанными с опухолью. Результаты расширяют знания о местах интеграции ВПЧ и позволяют лучше понять молекулярную основу патогенеза рака шейки матки.

**Литература**

1. Akinyemi I. Ojesina, Lee Lichtenstein, Samuel S. Freeman, et al. Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas//Nature. 2014, том 506, №7488, р. 371–5.

2. Chuyi Liu, Fan Li, Yi Zeng, et al. Infection and integration of high-risk human papillomavirus in HPV-associated cancer cells//Medical Oncology. 2015, том 32, №4, р. 1-8.

3. Clara Bodelon, Svetlana Vinokurova, Joshua N. Sampson, et al. Chromosomal copy number alterations and HPV integration in cervical precancer and invasive cancer//Carcinogenesis. 2016, том 37, №2, р. 188-96.

4. Hui Li, Yi Yang, Ruifen Zhang, et al. Preferential sites for the integration and disruption of human papillomavirus 16 in cervical lesions//Journal of Clinical Virology. 2013, том56, №4, р. 342-7.

5. Irene Kraus Christiansen, Geir Kjetil Sandve, Martina Schmitz, et al. Transcriptionally Active Regions Are the Preferred Targets for Chromosomal HPV Integration in Cervical Carcinogenesis//PloS One. 2015, том 10, №3, р. e0119566.

6. Maria Rusan, Yvonne Y. Li, Peter S. Hammerman. Genomic Landscape of Human Papillomavirus–Associated Cancers//Clinical Cancer Research. 2015, том 21, №9, р. 2009–19.

7. Poulami Das, Asha Thomas, Umesh Mahantshetty, et al. HPV Genotyping and Site of Viral Integration in Cervical Cancers in Indian Women//PLoS One. 2012, том 7, №7, р. e41012.

8. Xulian Lu, Qiaoai Lin, Mao Lin, et al. Multiple-Integrations of HPV16 Genome and Altered Transcription of Viral Oncogenes and Cellular Genes Are Associated with the Development of Cervical Cancer//PLoS One. 2014, том 9, №7, p. e97588.

9. Ying Liu, Zheming Lu, Ruiping Xu, et al. Comprehensive mapping of the human papillomavirus (HPV) DNA integration sites in cervical carcinomas by HPV capture technology//Oncotarget. 2016, том 7, №5, р. 5852–64.

10. Zuzana Vojtechova, Ivan Sabol, Martina Salakova, et al. Analysis of the integration of human papillomaviruses in head and neck tumours in relation to patients' prognosis//International Journal of Cancer. 2016, том 138, №2, р. 386-95.