

Первый Референс-центр инфекционной и вирусной онкопатологии в системе Минобрнауки Российской Федерации

член-корреспондент РАН Михалева Людмила Михайловна,
к.м.н. Бирюков Андрей Евгеньевич

Научно-исследовательский институт морфологии человека
имени акад. А.П.Авцына ФГБНУ «РНЦХ имени акад. Б.В.
Петровского»

XIV
ПЛЕНУМ
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА
ПАТОЛОГОАНАТОМОВ
24-25 МАЯ 2024 г.
Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа



Правовая база создания Референс-центра

Федеральный закон от 30.12.2020 г. №492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации»



Постановление Правительства Российской Федерации от 01.11.2023 г. №1833 «О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 27.08.2021 г. №1422»

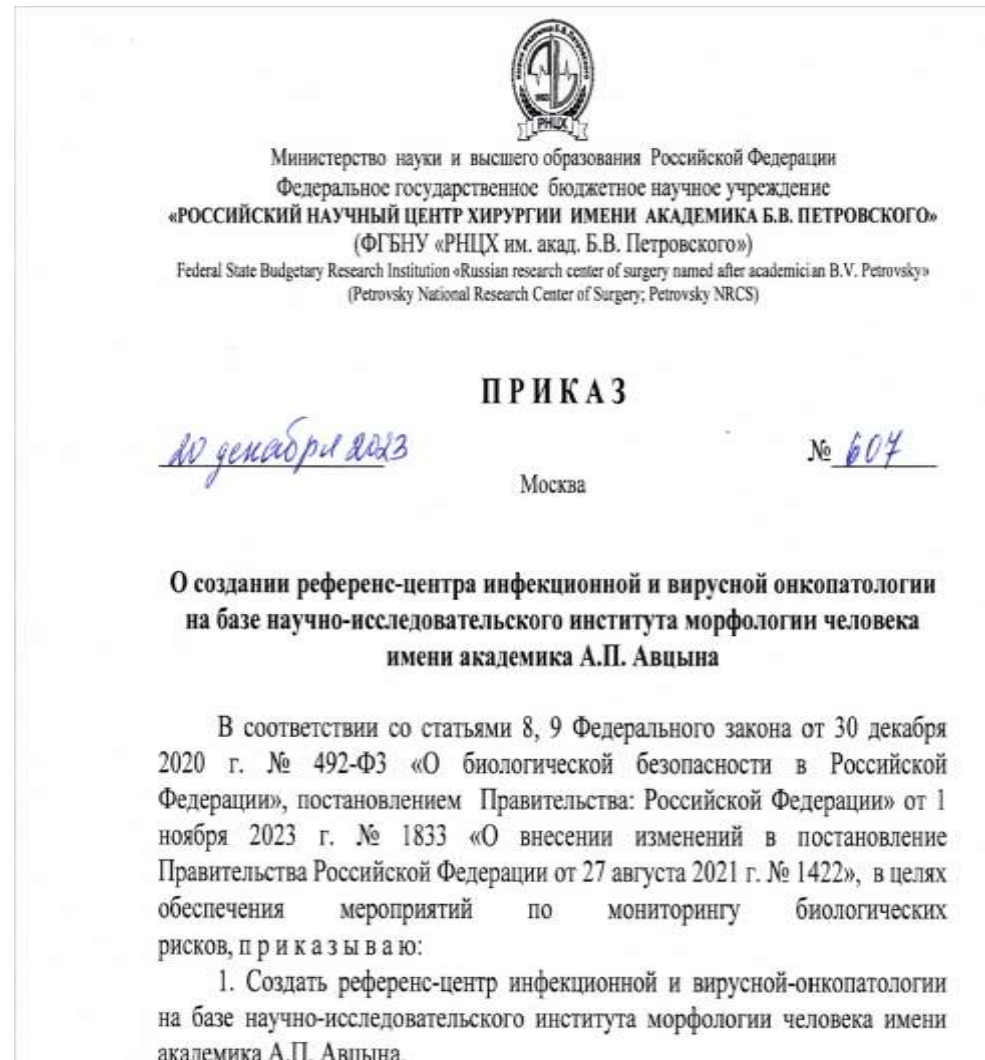


Распоряжение Министерства науки и высшего образования Российской Федерации



Приказ ФГБНУ «РНЦХ им. ак. Б.В.Петровского» - 20 декабря 2023 г.

Референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии "НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына" ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского"



Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Б.В. ПЕТРОВСКОГО»
(ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»)
Federal State Budgetary Research Institution «Russian research center of surgery named after academician B.V. Petrovsky»
(Petrovsky National Research Center of Surgery; Petrovsky NRCS)

П Р И К А З

30 декабря 2023 № 604
Москва

**О создании референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии
на базе научно-исследовательского института морфологии человека
имени академика А.П. Авцына**

В соответствии со статьями 8, 9 Федерального закона от 30 декабря 2020 г. № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации», постановлением Правительства Российской Федерации от 1 ноября 2023 г. № 1833 «О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 27 августа 2021 г. № 1422», в целях обеспечения мероприятий по мониторингу биологических рисков, п р и к а з ы в а ю:

1. Создать референс-центр инфекционной и вирусной-онкопатологии на базе научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына.

Цель и задачи Референс-центра

Изучение вопросов влияния на онкогенез у человека инфекционных и вирусных агентов посредством патоморфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования

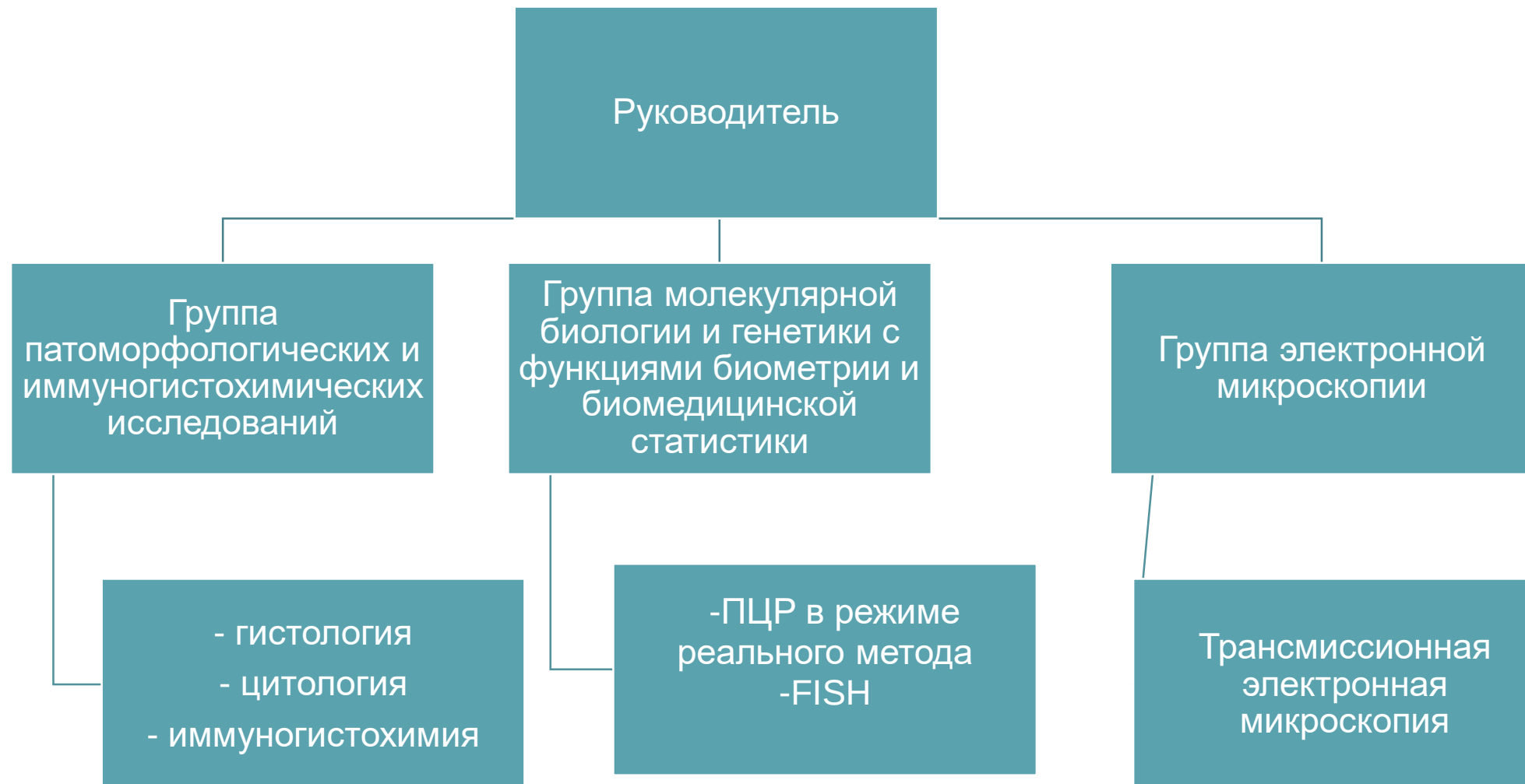
Проведение
экспертных
исследований
онкологического
материала

Разработка и
стандартизация
методических
рекомендаций
(протоколов) по
выявлению
инфекционных и
вирусных агентов в
онкологическом
материале

Оказание
методических
консультаций и
осуществление
взаимодействия с
субъектами
Российской
Федерации

Создание и внедрение
в единую базу данных
(включая биобанк
ФГБНУ «РНЦХ им.
акад. Б.В.
Петровского»)
результатов
исследований
инфекционной и
вирусной
онкопатологии

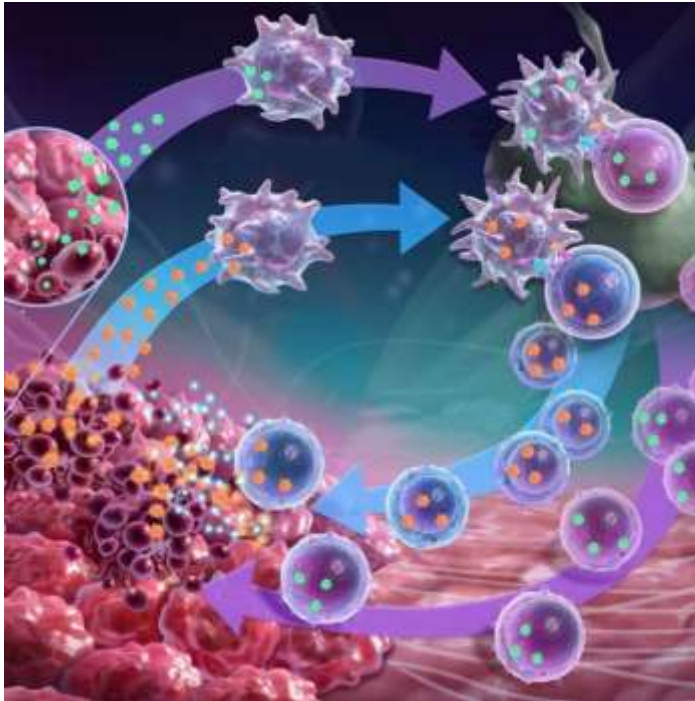
Структура и материально-техническая база Референс-центра



Роль вируса в канцерогенезе

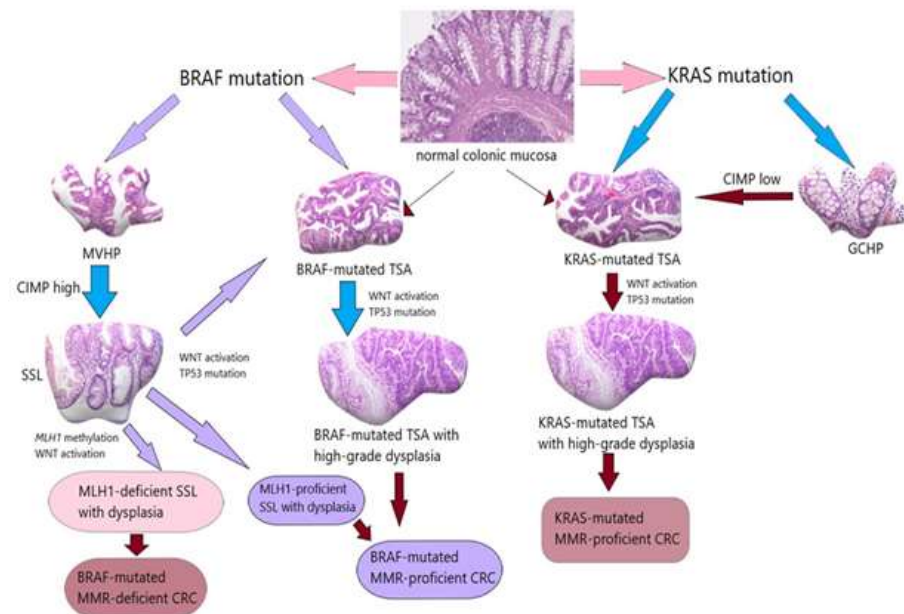
- Вирус, потенциально приводящий к развитию опухоли, называется онкогенным вирусом или онковирусом.
- Онкогенные вирусы могут вносить свой вклад на различных этапах онкогенеза, степень их вклада в развитие итогового заболевания варьирует, по разным данным, от 15% до 100%
- При этом ни для одного из онкогенных вирусов запуск опухолевой трансформации не является неотъемлемой частью его жизненного цикла. Все известные онкогенные вирусы могут передаваться и вызывать инфекционные заболевания без инициации развития неоплазий

Роль вируса в канцерогенезе



Вполне вероятно, что вирусные онкогены также служат генами уклонения от иммунного ответа, которые не позволяют клетке-хозяину инициировать стереотипные ответы на инфекцию.

Вероятность развития неоплазий при инфицировании в значительной мере связана как с наследственной предрасположенностью к тем или иным видам рака, так и к сочетанным действиям различных факторов внутренней и внешней среды, усугубляющих эффекты вируса (хроническое воспаление, гормональные воздействия, лучистая энергия солнца, воздействие химических веществ, рентгеновское излучение, диета с низким содержанием клетчатки, курение, алкоголь и пр.).

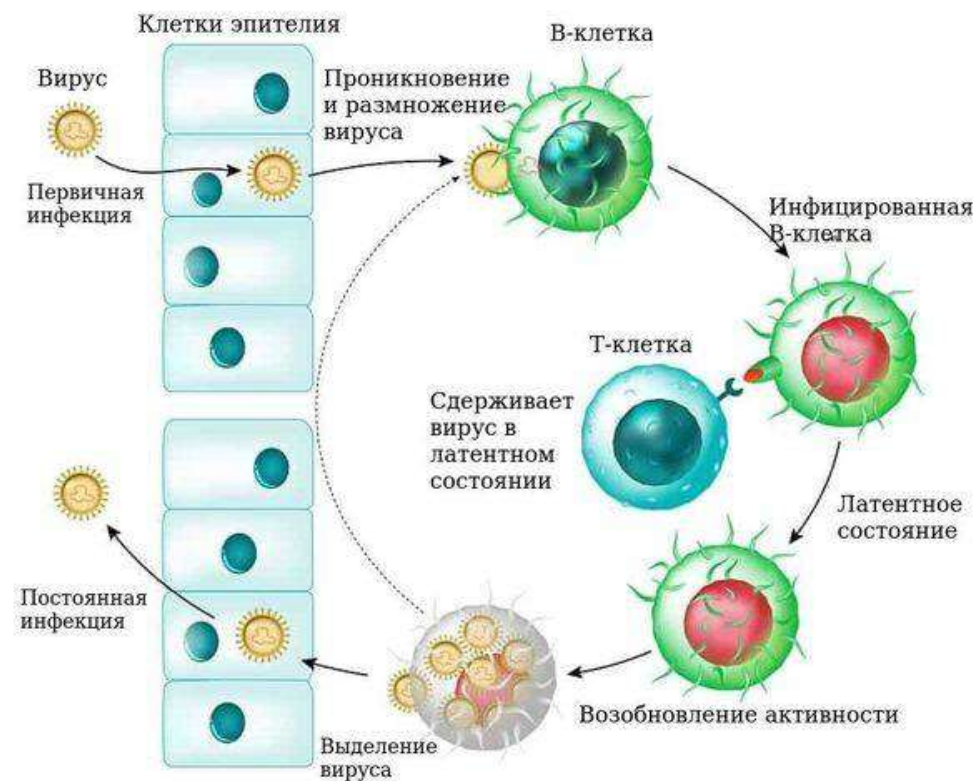


Роль вируса в канцерогенезе

Вирусный канцерогенез во многих случаях ассоциирован с непродуктивной инфекцией, находящейся длительное время в латентной форме, при которой зачастую не удается выделить из опухоли возбудителя заболевания или обнаружить его морфологическими методами.

В таких случаях подтверждение вирусной природы заболевания является нелегкой задачей.

Вирус Эпштейна — Барр



Для решения данной задачи специалистами в разное время предложены следующие критерии оценки вирусной природы заболевания



Эпидемиологические
критерии



Вирусологические
критерии



Статистические
критерии

1. Эпидемиологические критерии оценки вирусной природы заболевания

1

- Географическая распространенность рассматриваемой вирусной инфекции должна соответствовать таковой для предположительно ассоциированного типа рака, с поправкой на наличие известных сопутствующих факторов

2

- Уровень определяемых вирусных маркеров выше у больных, чем у методически верно подобранной контрольной группы

3

- Наличие вирусных маркеров предшествует развитию опухоли; развитие опухолей происходит чаще у пациентов с вирусными маркерами, чем в их отсутствие

4

- Частота возникновения опухолевого заболевания снижается за счет профилактики ассоциированной вирусной инфекции.

2. Вирусологические критерии оценки вирусной природы заболевания

- 1
 - Вирус способен к опухолевой трансформации таргетных клеток *in vitro*
- 2
 - Вирусный геном идентифицируется в опухолевых клетках, отсутствуя при этом в нормальных
- 3
 - Инфицирование вирусом индуцирует развитие опухолей у животных в опыте

3. Статистические критерии оценки вирусной природы заболевания

1

- Сила связи (как часто вирус ассоциирован с опухолью)

2

- Последовательность (наблюдалась ли взаимосвязь неоднократно)

3

- Специфичность ассоциации (является ли однозначно ассоциированным с опухолью)

4

- Временные взаимоотношения (предшествует ли вирусная инфекция канцерогенезу)

5

- Биологический градиент (существует ли доза-зависимость от величины вирусной нагрузки)

6

- Биологическая достоверность (правдоподобна ли с биологической точки зрения вероятность индукции опухолевого роста данным вирусом)

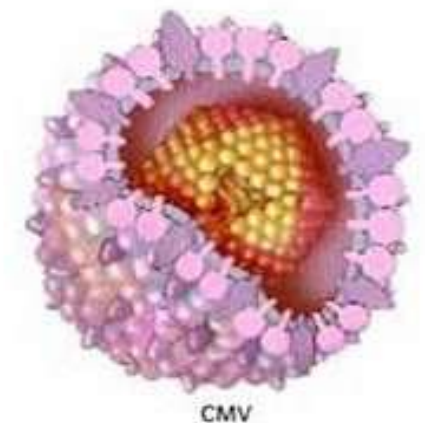
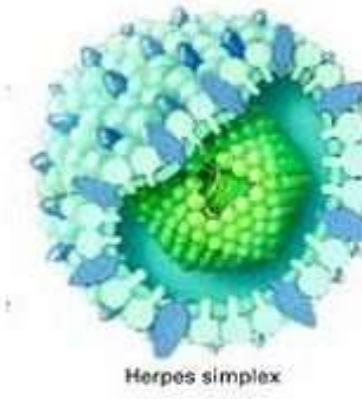
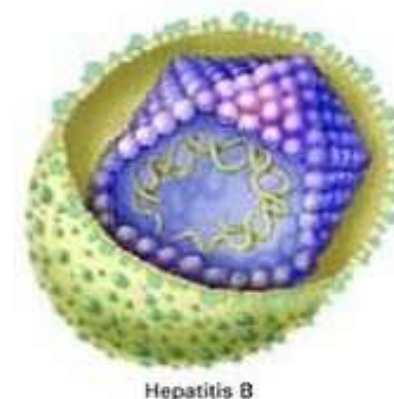
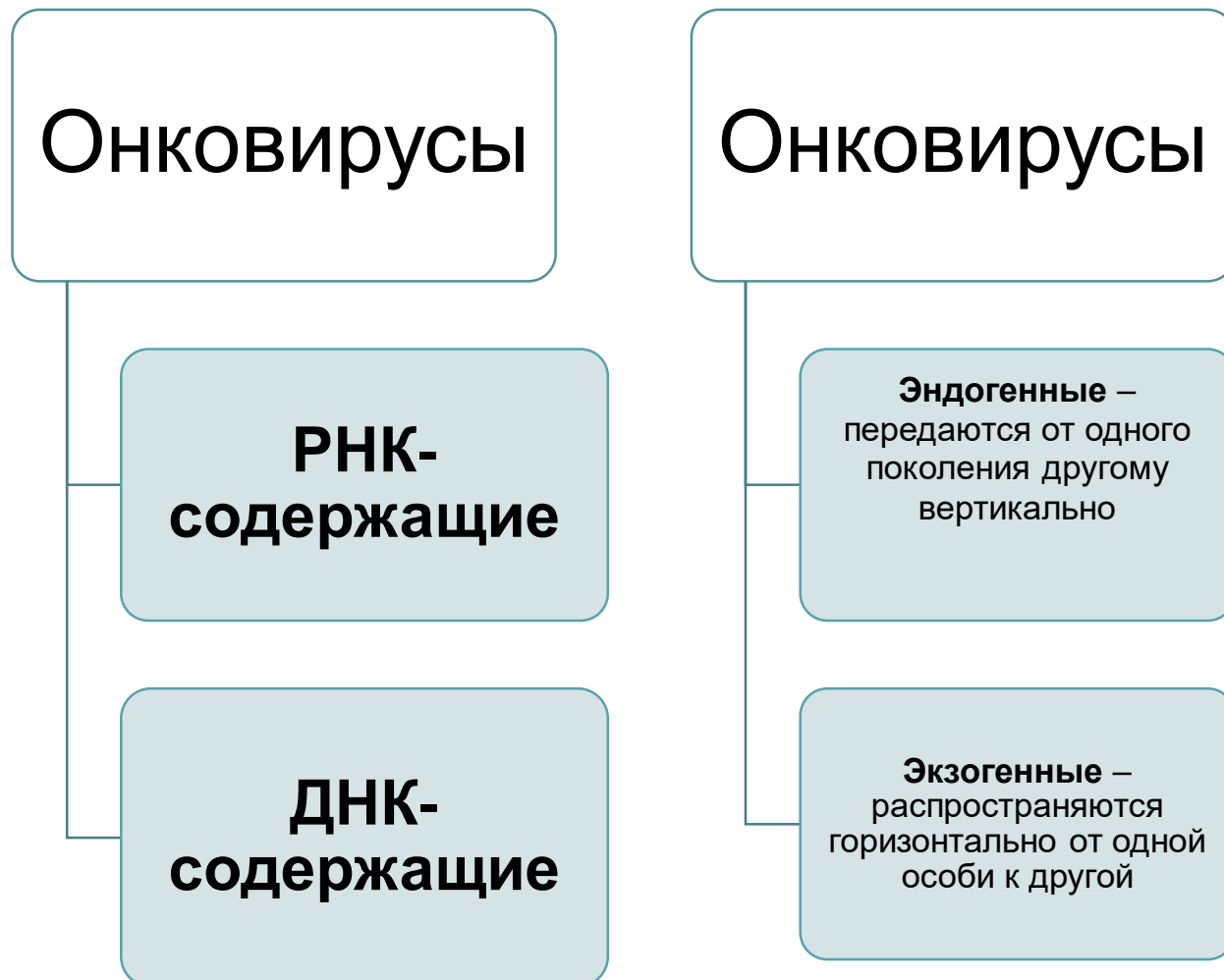
7

- Согласованность (имеет ли предполагаемая связь смысл с точки зрения известных характеристик опухоли)

8

- Экспериментальные данные (есть ли лабораторные данные, подтверждающие взаимосвязь)

Классификация онковирусов



РНК-содержащие онковirusы человека

Наименование	Классификация	Клеточный тропизм	Первичное заболевание	Подтверждена связь с онкологией	Предполагаемая связь с онкологией
Т – лимфотропный вирус человека первого типа	Retroviridae	Т-клетки		Т-клеточная лимфома/лейкемия взрослых	
Вирус гепатита С	Flaviviridae	Гепатоциты	Асимптоматическое носительство, острый гепатит, цирроз печени	Гепатоцеллюлярная карцинома, Неходжкинская лимфома	Холангиокарцинома

ДНК-содержащие онковirusы человека

Наименование	Классификация	Клеточный тропизм	Первичное заболевание	Подтверждена связь с онкологией	Предполагаемая связь с онкологией
Вирус Эпштейна-Барр (EBV, человеческий герпес-вирус 4-го типа)	Herpesviridae	Эпителиальные клетки ротоглотки, В-клетки	Асимптоматическое носительство, инфекционный мононуклеоз, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (синдром Дункана)	Лимфома Беркитта; назофарингеальная карцинома; Ходжкинская и неходжкинская лимфома, ассоциированная с иммуносупрессией; экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома; лейомиосаркомы	Лимфоэпителиома-подобная карцинома
Вирус гепатита В (HBV)	Hepadnaviridae	Гепатоциты, лейкоциты	Асимптоматическое носительство, острый гепатит, хронический гепатит, цирроз печени	Гепатоцеллюлярная карцинома	Холангиокарцинома, Неходжкинская лимфома
Вирус папилломы человека (HPV)	Papillomaviridae	Сквамозный эпителий		Карцинома ано-генитальной зоны, ротовой полости, ротоглотки и миндалин	Рак гортани, некоторые опухоли головы и шеи
Вирус герпеса человека 8-го типа	Herpesviridae	В-клетки		Саркома Капоши; первичная выпотная лимфома	Мультицентрическая болезнь Кастлемана
Полиомавирус клеток Меркеля	Polyomaviridae	Клетки Меркеля	Асимптоматическое носительство	Карцинома Меркеля	

Вирус иммунодефицита человека

- Особняком в списке вирусов, относящихся к онкогенным, стоит вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).
- Сам по себе данный вирус не вызывает опухолевой трансформации клеток, однако обусловленный им критический иммунодефицит значительно повышает частоту инфицирования онкогенными вирусами.



При этом течение данных заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции отличается высокой агрессивностью, тенденцией к ускоренному росту опухоли и ее метастазированию.

Основные направления работы Референс-центра

1

- Фундаментальные исследования

2

- Прикладные исследования

3

- Взаимодействие с регионами России по оказанию консультативно-диагностических услуг по диагностике онкологических заболеваний

Фундаментальная и прикладная деятельность

Изучение вопросов влияния инфекционных и вирусных агентов на развитие онкологических заболеваний органов пищеварения и мочеполовой системы

- 1. Государственное задание «Статус клеточного иммунного ответа в новообразованиях урогенитального тракта и органов пищеварения, ассоциированных с инфекционными агентами» на 2024-2026 гг.
- 2. Первый этап реализации ведомственного проекта «Организация референс-центров на базе подведомственных Министерству науки и высшего образования Российской Федерации организаций с целью мониторинга биологических рисков» на 2023-2025 гг.

Изучение микробиома у онкологических пациентов

- 1. Государственное задание «Роль кишечного микробиома человека в патогенезе неопластических процессов толстой кишки» на 2027-2029 гг.
- 2. Второй этап реализации ведомственного проекта «Организация референс-центров на базе подведомственных Министерству науки и высшего образования Российской Федерации организаций с целью мониторинга биологических рисков» на 2026-2030 гг.

Герпес вирусы и рак желудка 2017г.

- EBV, CMV и HHV6 обнаруживаются при значительном числе раковых заболеваний желудочно-кишечного тракта, особенно при РЖ, толстой кишки и прямой кишки.
- Роль EBV в развитии РЖ хорошо известна и является предметом интенсивных исследований. Однако, обнаружение CMV и HHV6 при РЖ является провокационным.
- Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта могут представлять среду, благоприятствующую вирусной инфекции, или вирус может находиться в инфильтрирующих иммунных клетках в опухоли.

Viral sequences in human cancer

Paul G Cantalupo¹, Joshua P Katz¹, James M Pipas²

Affiliations + expand

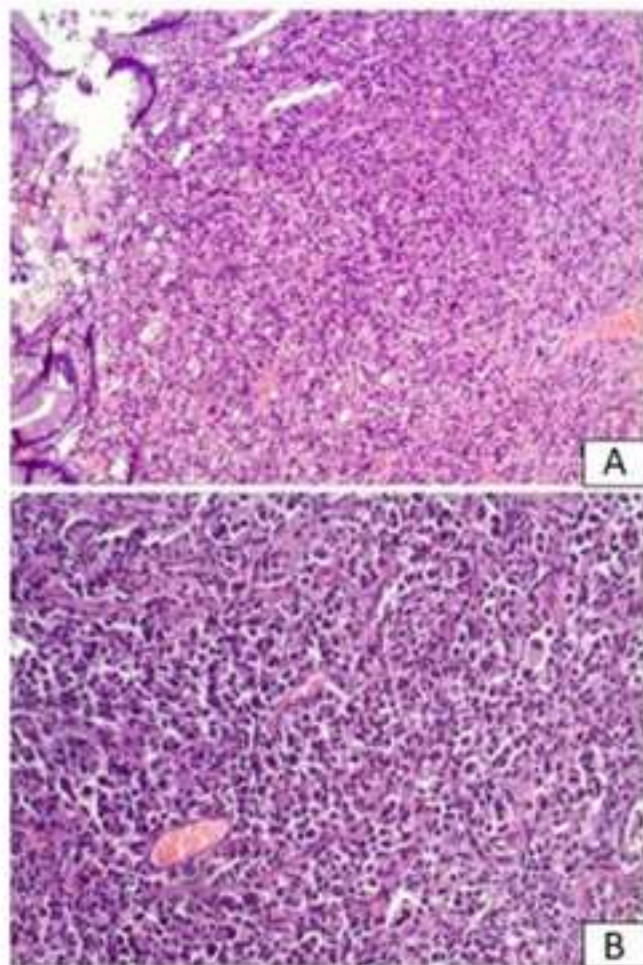
PMID: 29107929 PMID: [PMC5828528](#) DOI: [10.1016/j.virol.2017.10.017](#)

[Free PMC article](#)

Abstract

We have developed a virus detection and discovery computational pipeline, Pickaxe, and applied it to NGS databases provided by The Cancer Genome Atlas (TCGA). We analyzed a collection of whole genome (WGS), exome (WXS), and RNA (RNA-Seq) sequencing libraries from 3052 participants across 22 different cancers. NGS data from nearly all tumor and normal tissues examined contained contaminating viral sequences. Intensive computational and manual efforts are required to remove these artifacts. We found that several different types of cancers harbored Herpesviruses including EBV, CMV, HHV1, HHV2, HHV6 and HHV7. In addition to the reported associations of Hepatitis B and C virus (HBV & HCV) with liver cancer, and Human papillomaviruses (HPV) with cervical cancer and a subset of head and neck cancers, we found additional cases of HPV integrated in a small number of bladder cancers. Gene expression and mutational profiles suggest that HPV drives tumorigenesis in these cases.

Собственные данные



1

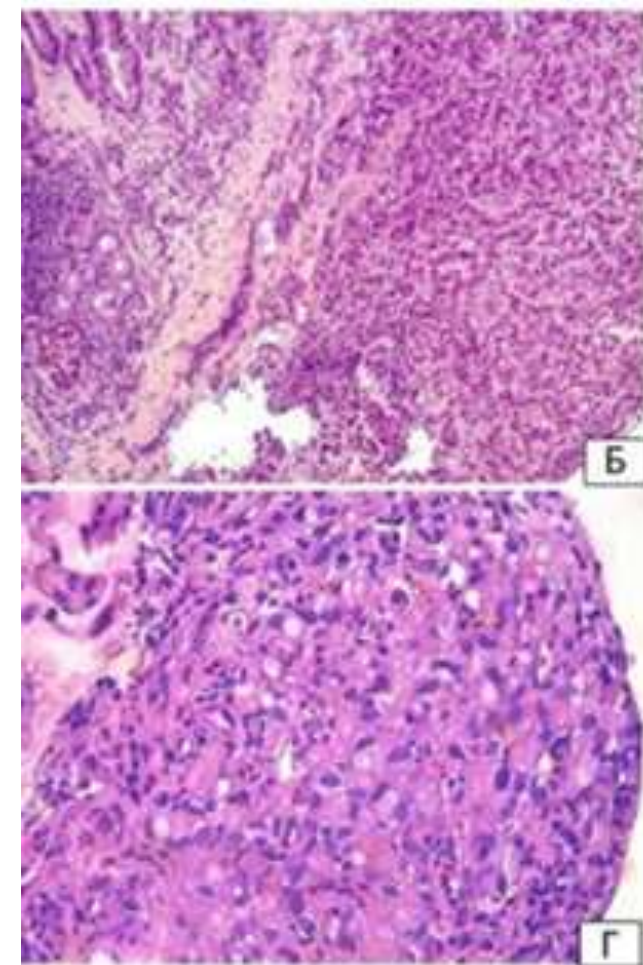
• За несколько месяцев работы нами получен тканевый материал от 192 пациентов с раком желудка диффузного типа (РЖДТ). В 52-х наблюдениях с РЖДТ проведен комплекс методов исследования с применением гистологического, гистохимических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических (полимеразная цепная реакция в режиме реального времени) методов.

2

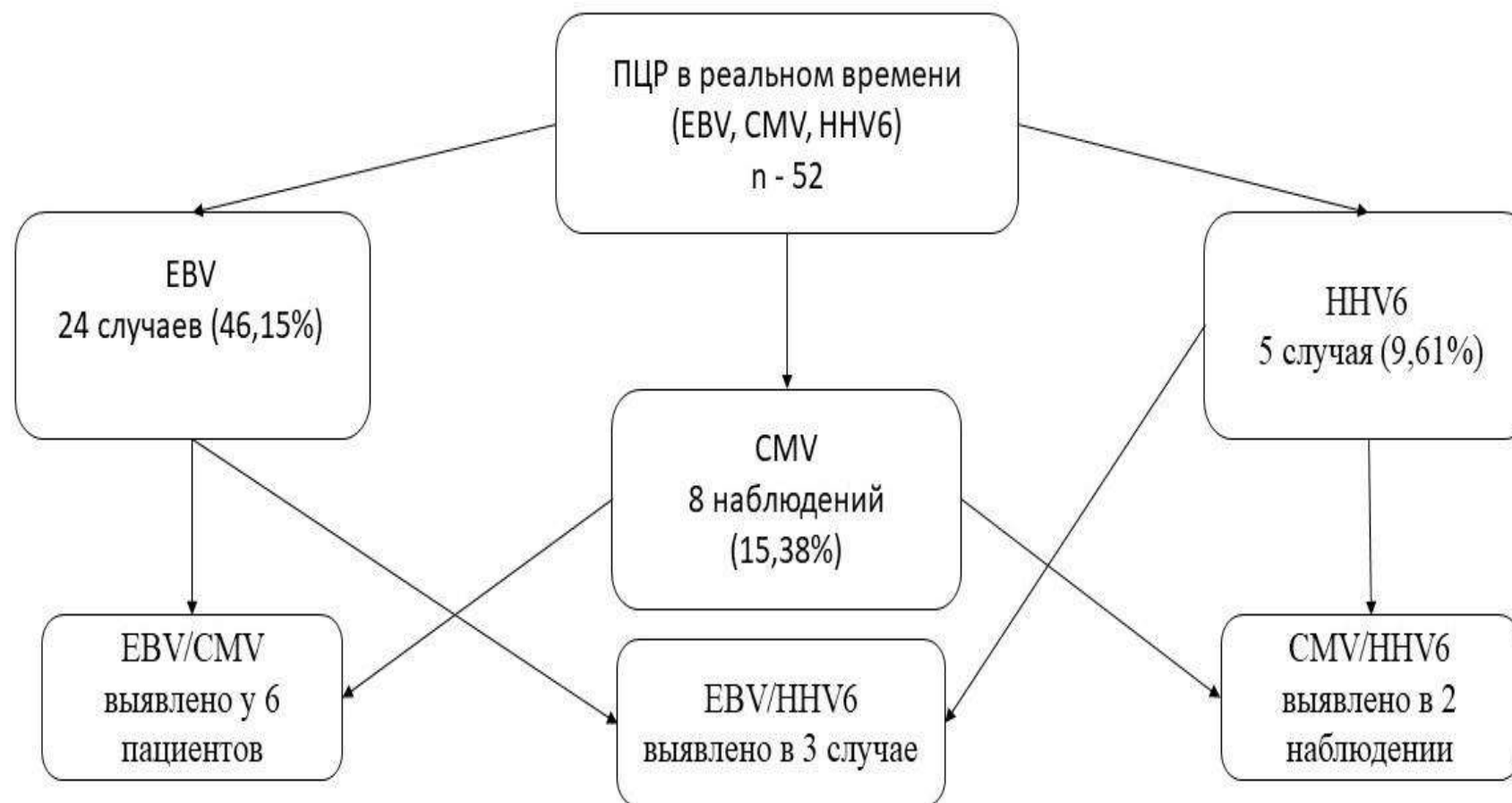
• Указанный спектр способов применен для выявления частоты обнаружения онкогенных вирусов: вируса Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловируса (CMV) и герпесвируса 6 типа (HHV6), а также *Helicobacter pylori*

3

• Начато клинико-морфологическое исследование особенностей доброкачественных и злокачественных новообразований предстательной железы у пациентов с вирусной инфекцией



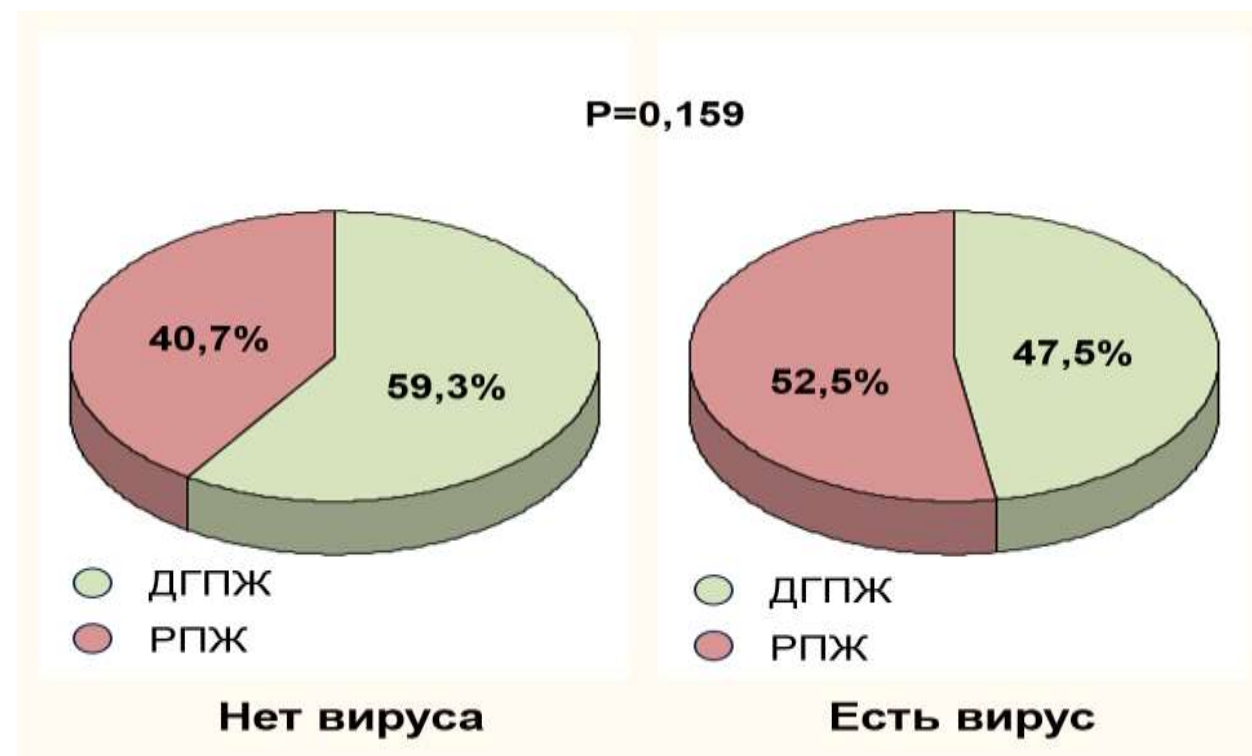
Собственные данные



Установлено, что частота встречаемости *H. pylori* у пациентов с раком желудка диффузного типа составила 9,61% наблюдений, вируса Эпштейн-Барр (EBV) – 46,15%, CMV – 15,38% и HHV6 – 9,61%. Взаимосвязи между инфекционным агентом и молекулярным подтипом рака желудка диффузного типа выявлено не было.

Собственные данные

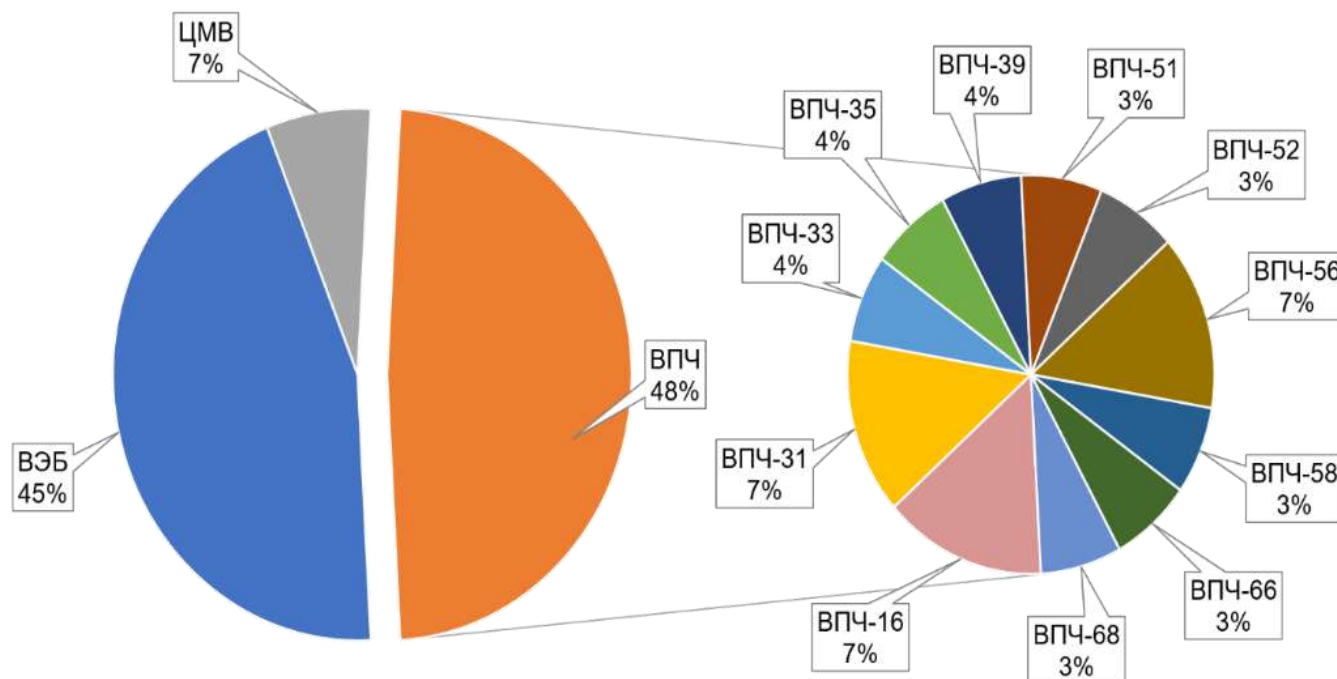
Клинико-морфологические особенности новообразований предстательной железы у пациентов с вирусной инфекцией



В группе пациентов (N145: 79 ДГПЖ и 66 РПЖ) с **вирусной инфекцией** преобладал **рак** предстательной железы над доброкачественной гиперплазией предстательной железы (52,5%/47,5%). В то время как в группе пациентов без выявленной вирусной инфекции наблюдалась обратная закономерность (40,7% /59,3%).

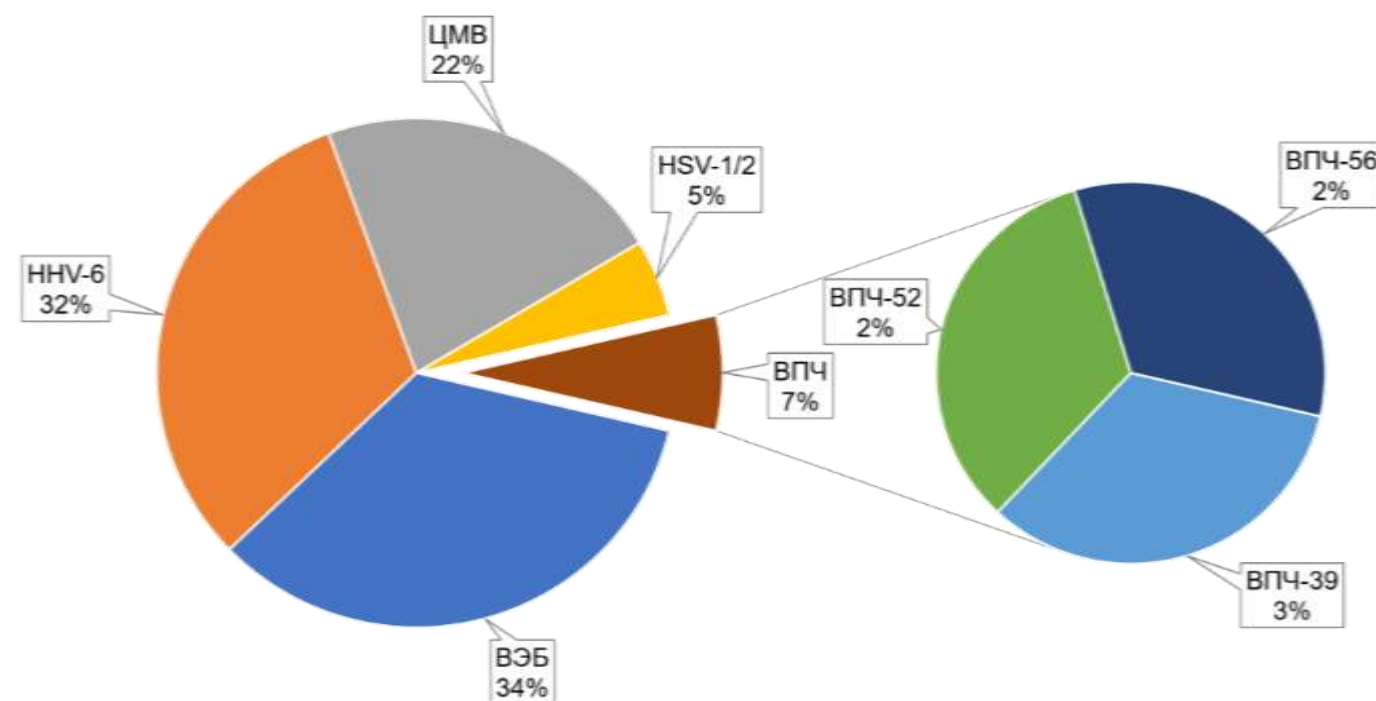
Клинико-морфологические особенности новообразований предстательной железы у пациентов с вирусной инфекцией

Распределение вирусов в ткани предстательной железы при ДГПЖ



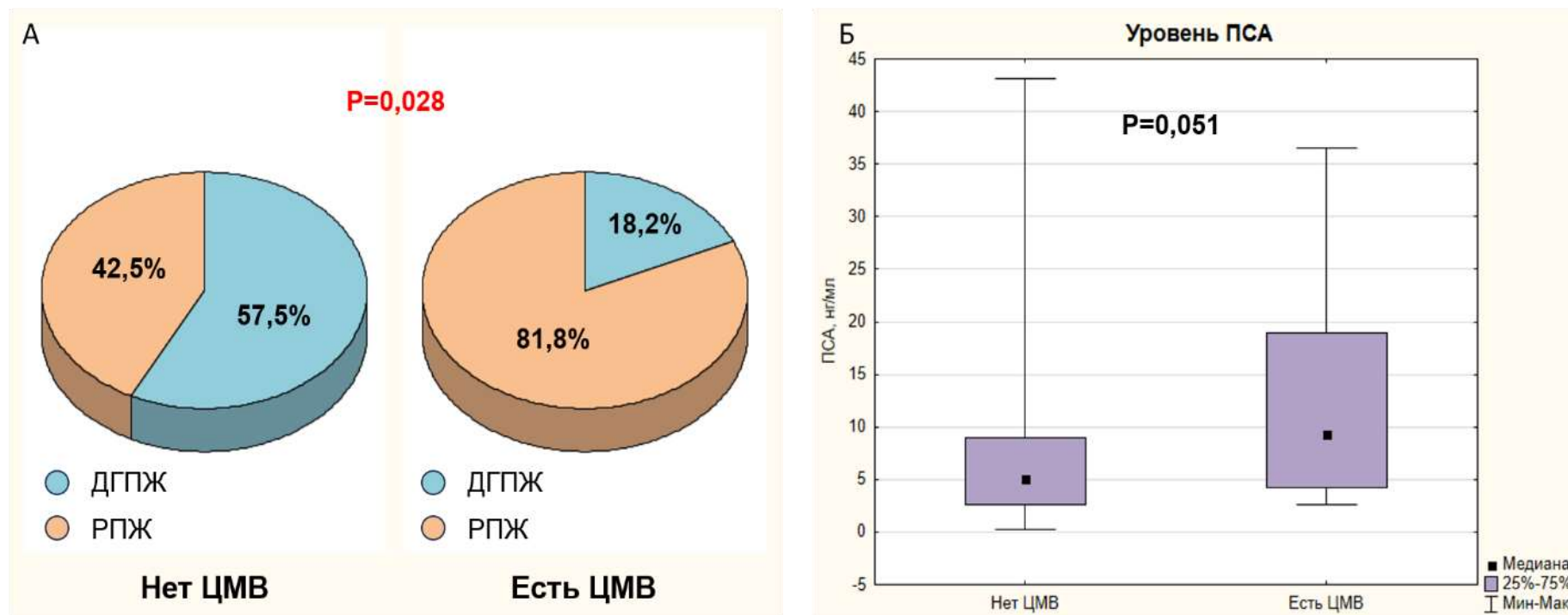
У пациентов с **ДГПЖ** чаще были выявлены различные типы ВПЧ – 48,5% и ВЭБ – 45%. ЦМВ встречался только у 7% пациентов.

Распределение вирусов в ткани предстательной железы при РПЖ



У пациентов с **РПЖ** **чаще** выявлялся ВЭБ и HHV – 34% и 32%, соответственно. ЦМВ в этой группе пациентов составил 22%.

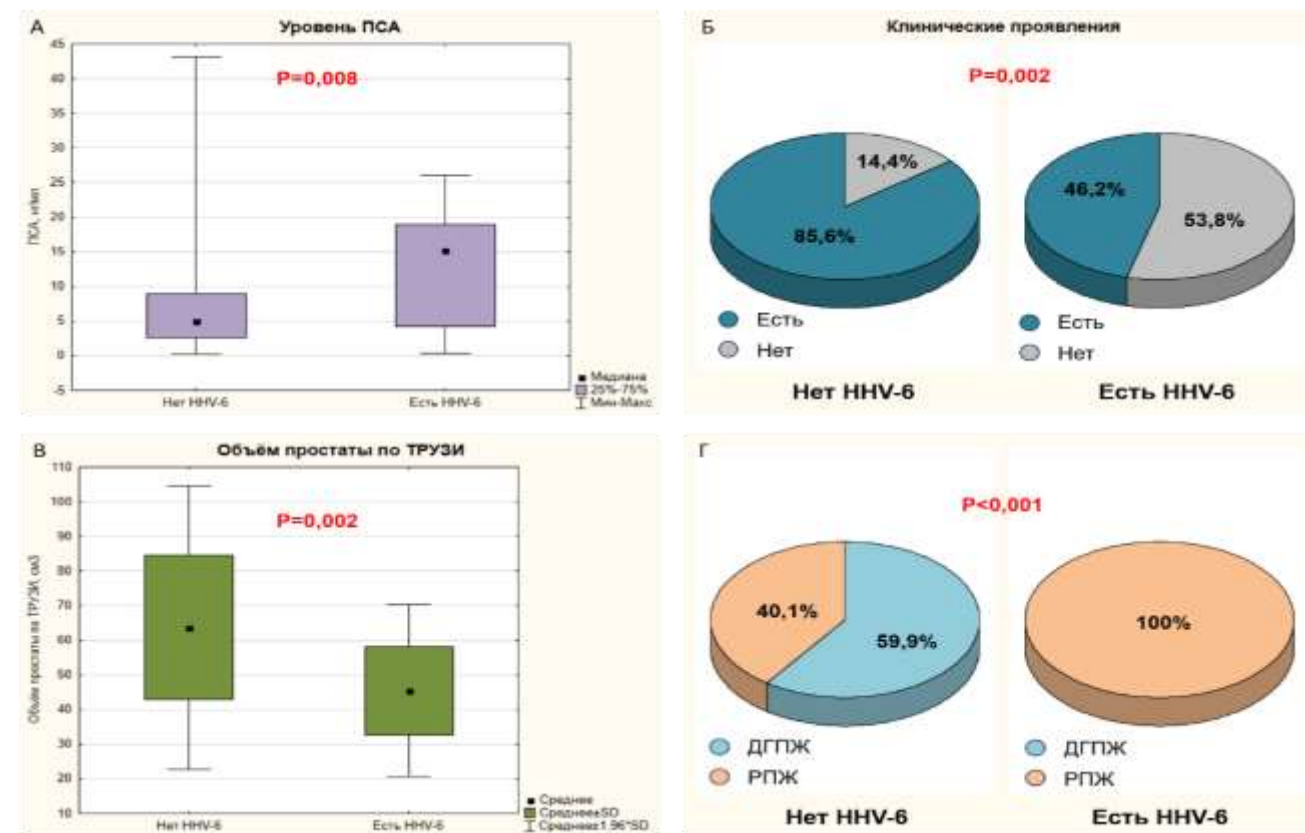
ЦИТОМЕГАЛОВИРУС



В ходе анализа было установлено, что **при наличии ЦМВ** у пациентов **в 2 раза чаще** выявлялся **РПЖ**. Так, при отсутствии ЦМВ РПЖ наблюдался у 42,5% пациентов, в то время как при наличии ЦМВ – у 81,8% пациентов ($p=0,028$). При этом у пациентов **с наличием ЦМВ** имел место **более высокий уровень ПСА** по сравнению с пациентами без ЦМВ: медиана ПСА при отсутствии ЦМВ составила 5,1 нг/мл, в то время как при наличии ЦМВ – 9,3 нг/мл.

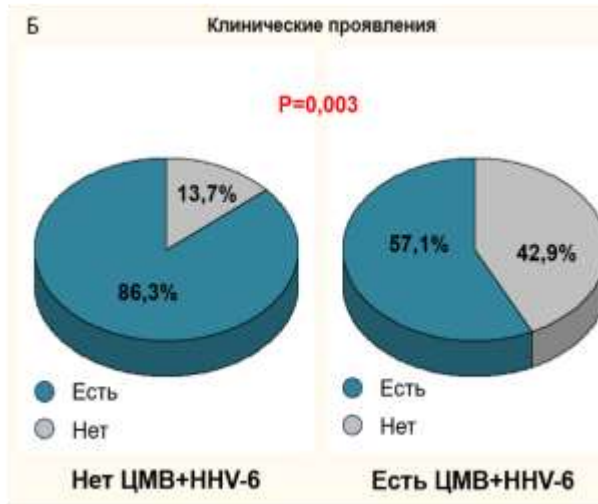
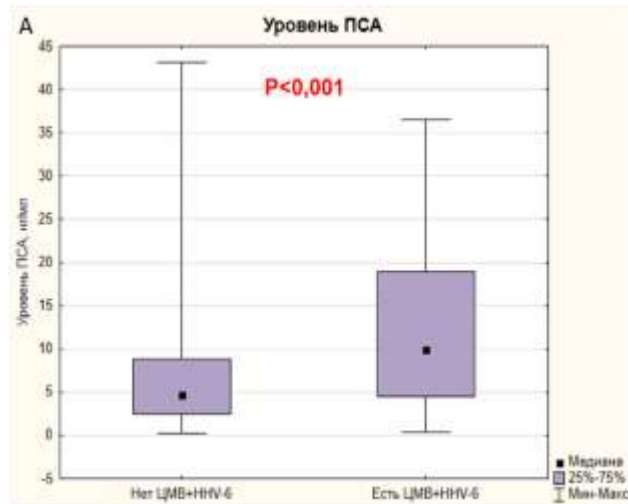
ГЕРПЕС-ВИРУС 6 ТИПА

Отличительной особенностью **герпес-вирус 6 типа (HHV-6)** стало то, что он выявлялся только у пациентов с **РПЖ** и отсутствовал у пациентов с **ДГПЖ**.

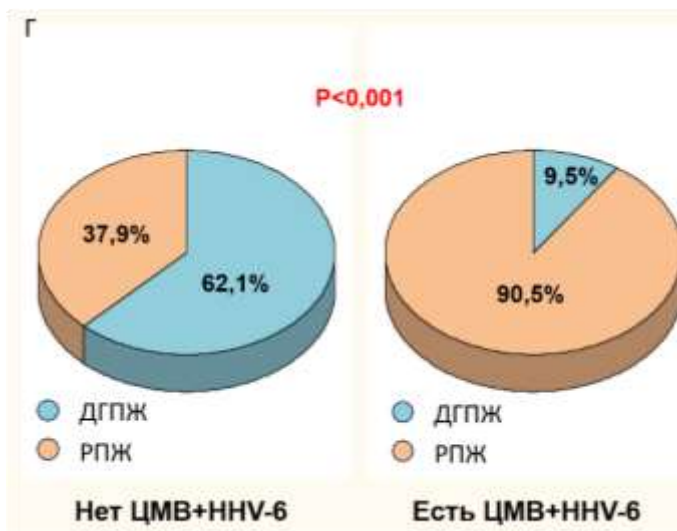


Дополнительно было установлено, что пациенты с HHV-6 имели гораздо **меньший объём предстательной железы** по сравнению с пациентами без HHV-6. Учитывая большую распространённость РПЖ среди пациентов с HHV-6, была отмечена взаимосвязь с **ПСА**, медиана которого была **значительно выше** у пациентов с **HHV-6**: 15,2 нг/мл и 5,0 нг/мл, соответственно (p=0,008).

Сочетание цитомегаловируса и герпес-вируса 6 типа



У **90,5%** пациентов с **РПЖ** было выявлено сочетание **ЦМВ** и **HHV-6**, в то время как у пациентов без вирусной нагрузки РПЖ был диагностирован в **37,9%** наблюдений ($p<0,001$).



Учитывая большую распространённость РПЖ среди пациентов с ЦМВ и HHV-6, была отмечена взаимосвязь с **ПСА**, медиана которого была значительно выше у пациентов с ЦМВ и HHV-6, соответственно **10,0 нг/мл** и **4,7 нг/мл** ($p<0,001$). .

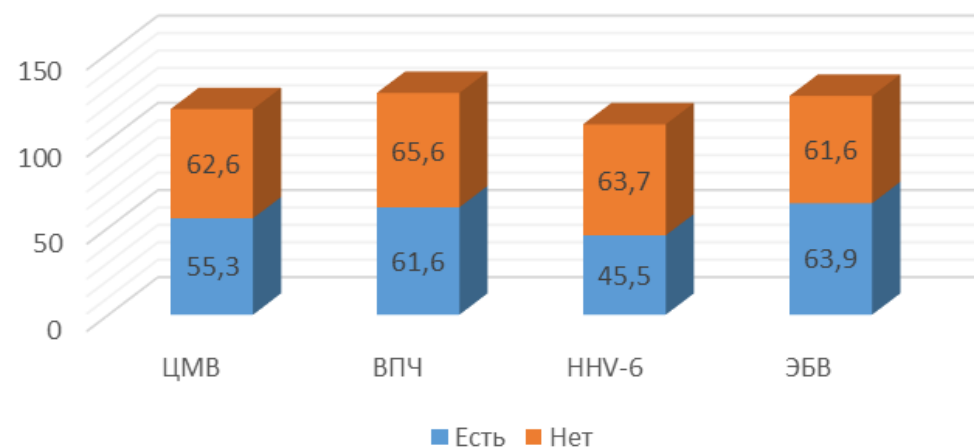
Канцерогенез при ЦМВ и HHV-6

Объем предстательной железы при ДГПЖ и РПЖ по ТРУЗИ, см³



Учитывая тот факт, что объем предстательной железы у пациентов с РПЖ и вирусоносительством, особенно с ЦМВ, HHV-6, а также при их сочетании достоверно ниже по сравнению с ДГПЖ, можно предположить агрессивное развитие рака предстательной железы с вирусоносительством, минуя длительный этап развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Объем предстательной железы по ТРУЗИ, см³



Сотрудничество с регионами Российской Федерации

1

- Консультативные услуги в режиме телемедицины (при наличии у гистологического сканера и программы OneCell) и консультации по гистологическим стеклопрепаратам по принципу «второго» мнения (с выдачей патолого-анатомического заключения)

2

- консультация гистологических стеклопрепаратов, изготовленных в регионе, с проведением второго этапа морфологического исследования (например, иммуногистохимического и молекулярно-генетического)

3

- полный цикл исследования «сырого» материала – окраска гематоксилином и эозином, дополнение при необходимости вторым этапом ИГХ и ПЦР исследований

4

- организация доставки в Референс-центр «сырого» биоматериала, гистологических стеклопрепаратов и парафиновых блоков, а также возврат их обратно в регион

Спасибо за
внимание!

XIV
ПЛЕНУМ
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА
ПАТОЛОГОАНАТОМОВ
24-25 МАЯ 2024 г.
Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа

