

Os papilomavírus humanos – HPV: Carcinogênese e imunogênese

Geni N. N. de Lima Camara¹

Márcio Rojas Cruz²

Verônica Sales Veras³

Cláudia Renata F. Martins⁴

RESUMO - Há estimativas de que cerca de 20% dos casos de câncer em humanos estão associados com alguns grupos de vírus, entre eles o dos papilomavírus humanos. O carcinoma cervical é, provavelmente um dos melhores exemplos de como uma infecção viral pode levar ao câncer. Quando ocorre a integração do genoma do HPV no DNA da célula, há a ruptura do gene E2. Esse gene inibe a expressão dos genes E6 e E7. A proteína E6 atua degradando a proteína celular supressora de tumor, p53, já E7 se liga à proteína pRb (proteína de susceptibilidade ao retinoblastoma), que deixa de regular negativamente o ciclo celular de G1 para S. Além disso, outra proteína viral, a E5, parece atuar sinergeticamente com o fator de crescimento epidérmico. A proteína L1 HPV, quando expressa em diversos sistemas, é capaz de organizar-se em partículas icosaédricas, semelhantes ao capsídeo viral (VLPs), mas sem o DNA do vírus. Essa propriedade da L1 possibilitou o avanço do conhecimento da imunogênese na infecção por HPV e a perspectiva de desenvolver vacinas contra esse vírus. As VLPs são altamente imunogênicas e quando injetadas em coelhos induzem a produção de títulos elevados de anticorpos tipo-específicos. A escolha dos tipos de HPV que serão usados para a produção de VLPs depende, ainda, do conhecimento da prevalência dos diversos genótipos em diferentes populações sintomáticas e assintomáticas. Estudos sorológicos em mulheres infectadas com HPV-16, indicaram soropositividade para anticorpos contra as proteínas do capsídeo viral deste genótipo em 50% a 60% das mulheres pesquisadas.

Palavras-chave: papilomavírus humanos, HPV, carcinogênese, imunogênese, VLPs, vacina, revisão.

Ciências
Biológicas

¹ Bióloga, Mestranda em Ciências da Saúde, UnB.

² Biólogo, Mestrando em Biologia Molecular, UnB

³ Estudante de Biologia, UnB

⁴ Professora Doutora do Departamento de Biologia Celular, UnB, CEP 70.919-970

Human papillomavirus - HPV: carcinogenesis and immunogenesis

ABSTRACT - Some estimates indicate that several groups of viruses, including the Human papillomavirus are associated to 20% of all human cancers. Cervical cancer is the best example of how a viral infection may progress to cancer. The E2 gene is disrupted when the HPV genome integrates in the cellular DNA. This gene inhibits the expression of E6 and E7 genes. E6 protein leads to degradation of p53 (cellular suppressing tumour protein), while E7 binds to pRb (retinoblastoma susceptibility protein), which fails in negatively regulating the cell cycle (from G1 to S). Moreover, other viral protein, E5, seems to act synergically with the epidermic growing factor. When expressed in many different systems, the L1 HPV protein is able to form icosahedral particles, VLPs, similar to viral capsids, but lacking the DNA genome. The discovery of this L1 property led to progresses in studies on HPV infection immunogenicity and to the perspective of developing vaccines against that virus. VLPs are highly immunogenic and when injected in rabbits may induce the production of high titers of specific antibodies. The choice of HPV types to be used for VLP production, still depends on describing the prevalence of genotypes in different non-symptomatic and symptomatic populations. Sorological surveys in women infected with HPV-16, indicates 50% to 60% soropositivety to antibodies against viral capsid proteins.

Keywords: *human papillomavirus*, HPV, carcinogenesis, immunogenesis, VLPs, vaccines, revision

Os papilomavírus humanos são patógenos responsáveis pelo desenvolvimento de tumores benignos e malignos de pele e de mucosas. Há estimativas de que 20% dos casos de câncer em humanos estejam associados com o vírus da hepatite C, com o vírus tipo 1 da leucemia de células T, com o vírus Epstein-Barr, com o vírus da hepatite B ou com certos tipos de papilomavírus humano (Flint et al., 2000).

Meisels e Fortin (1976) descreveram as alterações citológicas observadas em lesões condilomatosas de cérvix e de vagina, associando as atipias descritas nas displasias leves às manifestações morfológicas dos vários estágios da infecção por papilomavírus. Em 1976 e 1977, zur Hausen escreveu sobre o condiloma acuminado e o câncer genital e o possível papel dos papilomavírus humanos nos carcinomas escamosos (zur Hausen, 1976; zur Hausen, 1977). Em 1979 Syrjänen também discutiu a associação entre o condiloma e o carcinoma cervical e concluiu que as alterações celulares sugestivas de condilomas podiam representar

alterações precursoras de carcinoma cervical invasivo (Syrjanen, 1979).

No Distrito Federal, o câncer de colo de útero é a segunda maior causa de internação por neoplasias. Dados da Secretaria de Saúde do Distrito Federal mostram que o número de internações por câncer de colo de útero e de pênis pode estar aumentando na região (Martinez, 1997). As estimativas para o ano 2001 da incidência e mortalidade por 100.000 mulheres, no Distrito Federal, segundo a localização primária das neoplasias, indicavam que o câncer de colo uterino estaria em terceiro lugar em incidência e em segundo lugar em mortalidade (Brasil, 2001).

A implantação de programas para a prevenção do câncer cervical pelo diagnóstico precoce de lesões precursoras é uma estratégia eficiente para a redução do problema em nosso país. Entretanto, a utilização de vacinas profiláticas, que protegem contra a infecção pelos tipos de HPVs de alto risco para o câncer cervical, ou de vacinas terapêuticas que impedem a progressão desses tumores, é, sem dúvida, a estratégia mais eficaz para a prevenção da doença. O conhecimento dos mecanismos de carcinogênese e imunogênese, que descrevemos neste artigo, tem sido importante para o desenvolvimento dessas vacinas e para a programação de estratégias para a redução da incidência do câncer do colo uterino. As características morfológicas e o ciclo biológico dos HPVs estão descritos no artigo HPV: Histórico: morfologia e ciclo biológico. Neste, descrevemos os mecanismos de carcinogênese e imunogênese dos HPVs.

Carcinogênese

O carcinoma cervical é provavelmente um dos melhores exemplos que conhecemos de como uma infecção viral pode levar ao câncer.

Técnicas modernas de biologia molecular, como a clonagem de oncogenes virais e ensaios de transformação celular, possibilitaram o estudo detalhado do processo de carcinogênese desencadeado por proteínas do HPV, em especial nos tipos classificados como de alto risco, como o HPV-16 e o HPV-18. Como o gene E5 apresenta altos níveis de expressão em neoplasias intraepiteliais cervicais (NICs) e baixos níveis de expressão em carcinomas cervicais invasivos, é possível que sua função seja particularmente importante, nos estágios iniciais da carcinogênese. A proteína E5, com aproximadamente 80 aminoácidos, apresenta atividade transformante em decorrência da estimulação mitogênica. Por meio de um sinal da via de transdução dos receptores de fator de crescimento, E5 parece atuar, sinergicamente, com o fator de crescimento epidérmico, EGF (*epidermal growth factor*). Foi demonstrado que a E5 se liga ao componente p16 da H⁺-ATPase vacuolar. A p16 é a componente da bomba de prótons vacuolar, responsável pela acidificação desse compartimento. A associação E5-p16-ATPase

perturba a função da bomba de prótons e leva à diminuição da degradação dos receptores EGF ativados e internalizados, assegurando, dessa forma, a estimulação mitogênica prolongada (Mansur, 2001).

O gene E6 de HPV de alto risco não apresenta homologia significativa em sua seqüência, se comparado com outros genes que codificam proteínas com atividade transformante. Entretanto, a proteína E6 apresenta semelhança funcional com a proteína E1B de adenovírus e com a principal proteína T de SV 40 (*Simian virus 40*). A proteína E6, com 150 aminoácidos, aproximadamente, é identificada no núcleo e nas membranas não-nucleares. A integridade das quatro repetições de cisteína, que formam dois domínios chamados de “dedo de zinco”, é essencial para a estabilidade e para a maioria das funções biológicas da E6. A proteína E6 do HPV-16 degrada e inativa a proteína celular p53 pela via de proteólise, mediada pela ubiquitina. Um polipeptídeo celular do hospedeiro chamado de polipeptídeo associado à E6 (E6-AP) inicialmente liga-se à E6 e o complexo E6/E6-AP atua como uma ubiquitina-ligase, conjugando ubiquitina à p53. A degradação da p53 resulta em aumento da instabilidade genética e em acúmulo de mutações oncogênicas. Este mecanismo *in vivo* pode ser especialmente importante nas fases incipientes da progressão tumoral (Schiffman & Burk, 1997; Mansur, 2001).

Já o gene E7 apresenta homologia significativa em sua seqüência com os genes E1A de adenovírus e T de SV 40. Esta observação foi crítica para a elucidação das propriedades bioquímicas de E7. A proteína E7, com aproximadamente 100 aminoácidos, é encontrada no citoplasma e no núcleo das células do hospedeiro. A região N-terminal é necessária para sua ligação à pRB. A porção C-terminal da E7 é responsável pela estabilidade intracelular. Esta parte de E7 pode também contribuir na ativação transcricional e constitui um segundo sítio de ligação à pRb (proteína de susceptibilidade ao retinoblastoma), que regula negativamente o ciclo celular de G1 para S. A proteína E7 do HPV-16, fosforilada, liga-se às formas hipofosforiladas da pRb e esta interação libera o fator de transcrição E2F, antes ligado à pRb. E2F ativa, então, a transcrição dos genes necessários para a síntese de DNA. Desta forma, a proteína E7 perturba o crescimento celular normal, estimulando, de maneira ininterrupta, a expressão de genes responsáveis pela divisão celular (Schiffman & Burk, 1997; Mansur, 2001).

E qual seria a relação entre a ruptura do gene E2 e a carcinogênese?

A expressão da proteína E2 apresenta como conseqüência a diminuição da expressão das proteínas E6 e E7. Quando ocorre a integração do genoma viral

ao DNA celular e a ruptura do gene E2, os genes que codificam E6 e E7 perdem a influência inibitória exercida por E2 e passam a ser expressos em maior quantidade, aumentando a concentração das proteínas E6 e E7 no citoplasma e no núcleo da célula infectada. Dessa forma, apesar da proteína E2 não apresentar atividade transformante, seu mecanismo de ação é relevante para a indução do processo de imortalização celular promovido pelos HPVs de alto risco (Mansur, 2001).

Tendo considerado o papel do vírus na indução da carcinogênese, é importante também salientar que apenas uma pequena fração, menos de 3%, das mulheres portadoras de HPVs de alto risco desenvolve lesões de câncer de colo do útero. Além disso, a evolução das lesões de NICs para carcinomas cervicais invasivos só ocorre após um longo período de latência, estimado entre cinco e vinte anos (Brasil, 2002).

Esses fatos – somados à observação de que as células infectadas com expressão constante dos genes E6 e E7 não se apresentam imortalizadas – sugerem que a presença do vírus é necessária, mas não é suficiente para a transformação celular. Isso implica existência de moduladores virais ou celulares agindo como co-fatores. A utilização por longos períodos de contraceptivos orais, a paridade, o tabagismo, o número de parceiros sexuais e a presença de outras infecções sexualmente transmissíveis, como, por exemplo, por *Herpesvirus 2* e *Chlamydia trachomatis*, parecem exercer uma influência positiva no surgimento dos carcinomas cervicais (Muñoz *et al.*, 2001). Entretanto, Bosch *et al.* (2002) chamam a atenção para a possibilidade de que algumas dessas associações, como o número de parceiros ou a presença de outras DSTs, sejam circunstanciais e não causais, refletindo medidas indiretas de exposição ao HPV.

Fatores genéticos do hospedeiro como o polimorfismo no códon 72 da proteína p53, com relevante papel no controle do ciclo celular, e o polimorfismo nos genes MHC (*major histocompatibility complex*) de classe I (em humanos, HLA-A, HLA-B e HLA-C), com relevante papel em eventos imunológicos, conferem uma menor ou maior susceptibilidade às infecções por HPVs de alto risco (Maciag & Villa, 1999).

Imunogênese

As infecções por HPV, no trato genital, são comuns em indivíduos jovens e sexualmente ativos. A maioria dos indivíduos imuno-competentes, infectados com HPV, é capaz de eliminar o vírus, sem maiores conseqüências. As infecções persistentes são associadas ao desenvolvimento de neoplasias cervicais (Schwartz *et al.*, 2001), mas, ainda assim, as lesões de menor grau de gravidade, principalmente em mulheres jovens, também regridem espontaneamente (Syrjanen, 1996).

Ainda não há uma explicação para a persistência das infecções de HPV em pessoas saudáveis. A causa pode ser a mesma que justifica o desenvolvimento de lesões em pacientes com a imunidade comprometida, e deve estar ligada a fatores imunológicos e ou genéticos do hospedeiro, como, por exemplo, o papel do polimorfismo de p53 no desenvolvimento do câncer associado ao papilomavírus (Storey *et al.*, 1998). Por outro lado, algumas infecções podem escapar aos mecanismos de imunidade normais. No caso das verrugas cutâneas, a persistência pode significar que o organismo não é capaz de detectar o agente infeccioso, já que este fica restrito às células dos epitélios e mucosas, não havendo uma disseminação sistêmica da infecção, dificultando a exposição dos antígenos virais às células do sistema imune. Além disso, esses vírus não causam lise celular e geralmente não há o aparecimento de resposta inflamatória local, o que pode retardar ou impedir uma resposta imune efetiva.

A maioria das infecções virais é eliminada por meio de respostas mediadas por células. As células apresentadoras de antígeno, APCs (*antigen presenting cells*), desempenham um papel crítico na indução de todas as respostas imunológicas dependentes de linfócitos T. As células dendríticas (CDs) são as APCs mais potentes, com sua propriedade de estimular células virgens, T-CD4 e T-CD8, iniciando a resposta imune primária. Elas são capazes de fragmentar antígenos exógenos ou endógenos, tais como macromoléculas protéicas ou partículas virais. Os pequenos peptídeos resultantes desse processamento são expostos na membrana celular ligados ao complexo principal de histocompatibilidade, MHC de classe I, expresso em células somáticas, ou de classe II (HLA-DR, DP, DQ), expresso em APCs. A apresentação do complexo MHC II + peptídeo às células T-CD4 virgens estimula a proliferação clonal dessas células, que passam a secretar citocinas, regulando e auxiliando a atividade de outras células. O tipo de citocina secretado irá estimular dois conjuntos de células T-CD4: os linfócitos T-helper 1 (Th1) secretam interferon gama, ativam macrófagos e auxiliam as células assassinas naturais NK (*natural killer*) e os linfócitos T citotóxicos (CTLs), gerando imunidade mediada por células. Os linfócitos Th2, que secretam interleucinas, auxiliam na diferenciação dos linfócitos B e produzem anticorpos, gerando imunidade humoral. A ativação de células T-CD8 virgens ocorre quando antígenos virais endógenos, sob a forma de um complexo MHC I + peptídeo, lhes são apresentados por CDs. A ação das células T-CD8 ativadas é, predominantemente, citotóxica (Goldsby, Kindt & Osborne, 2000).

A resposta imune celular, principalmente a que é regulada por T-CD4, parece ter papel importante na cura da infecção por HPV. A prevalência de alterações celulares pré-neoplásicas é alta em pessoas com comprometimento imunológico, como transplantados renais ou indivíduos infectados com HIV (Staley,

2001; Sasadeuz *et al.*, 2001; Mosciki, Kelly & Ellenberg, 2001). Na cérvix uterina, a frequência das células de Langerhans, células dendríticas presentes na epiderme e mucosas, é inversamente proporcional ao grau de severidade das lesões. A falta dessas células apresentadoras de antígeno pode resultar em ausência de uma resposta imunológica ou no desencadeamento de uma resposta imunológica ineficiente. Entretanto, é observada a infiltração de linfócitos em carcinomas cervicais e já foi demonstrada a presença de CTLs derivadas de nódulos linfáticos locais com especificidade para a proteína E7 do HPV-16 (Duggan-Keen *et al.*, 1998).

A descoberta de que a proteína L1 – expressa em diversos sistemas como células eucarióticas, leveduras e bactérias (Christensen *et al.*, 1994) – é capaz de organizar-se em partículas de estrutura icosaédrica, semelhantes ao capsídeo viral, VLPs (*viral like particles*), mas sem o DNA do vírus, possibilitou o avanço do conhecimento sobre a imunogênese do HPV e a perspectiva de desenvolver vacinas profiláticas. As VLPs são altamente imunogênicas e, quando injetadas em coelhos, induzem a produção de títulos elevados de anticorpos neutralizantes e tipo-específicos. Ensaio imunoenzimático, ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), usando VLPs como o antígeno-alvo, não revelaram reações cruzadas para outros tipos. Um estudo de soroprevalência para HPV em indivíduos com verrugas genitais, ou com história de lesões no passado, usando ELISA com VLPs para HPV-6 mostrou títulos mais altos de anticorpos do que num grupo controle, sem história de lesão. Os títulos de IgG sérico e de IgA têm uma boa correlação com a doença, o que não ocorre com os títulos de IgM. Foram descritas prevalências variando entre 23%, 50% e 100%, parecendo haver uma variação da resposta imune aos HPV-6 e 11 em homens e mulheres (Staley, 2001).

Estudos sorológicos em mulheres infectadas com HPV-16, confirmados pela detecção do DNA viral, avaliaram a soropositividade para as proteínas do capsídeo viral, indicando que 50% a 60% das mulheres tinham anticorpos séricos contra as VLPs de HPV-16, havendo uma boa correlação com a resposta humoral nas mucosas. A soropositividade para as VLPs do HPV-16 está associada ao aumento do risco para carcinoma cervical invasivo, reforçando a idéia de que a persistência viral é a chave para a progressão da doença. Entretanto, a sensibilidade relativamente baixa do ELISA e a variabilidade do intervalo entre a infecção e a soro-conversão sugerem que a avaliação da resposta imune não é útil para o diagnóstico clínico da infecção, e sim para estudos soro-epidemiológicos e da história natural da infecção em populações (Staley, 2001).

Além da resposta imune à proteína L1 do capsídeo, também foi estudada por ELISA a produção de anticorpos contra a proteína E7 do HPV-16, numa coorte de mulheres com displasia leve e moderada. No acompanhamento da coorte, o grupo de mulheres que eliminou o vírus apresentou as taxas mais altas de soro-

conversão e títulos mais altos de anticorpos, enquanto no grupo de pacientes com infecção persistente, a proporção de soros negativos era mais alta (Staley, 2001). A utilização em vacinas terapêuticas das proteínas oncogênicas E7 e E6 de HPV de alto risco seria uma boa estratégia para reduzir a progressão das lesões pré-neoplásicas para carcinomas invasivos (Accardi *et al.*, 2000; Schiller, 2000).

Várias candidatas a vacinas, tanto profiláticas como terapêuticas, vêm sendo testadas, com sucesso em modelos animais, e alguns protocolos já estão sendo aplicados a seres humanos, principalmente com vacinas profiláticas. Esses protocolos de estudos clínicos, para avaliar a segurança dessas vacinas e sua resposta imunogênica em seres humanos, requerem um número relativamente pequeno de pacientes. Entretanto, a avaliação da eficácia da vacina exige o recrutamento de grandes coortes de pacientes e a definição de um critério para o encerramento da coorte. O tamanho adequado do estudo e a definição desse critério dependerão da natureza da vacina que está sendo testada e das características da coorte para estudo (Bosch, 2002).

Uma vacina profilática contra o HPV, incluindo os quatro tipos mais comuns (HPV-16, 18, 31 e 45), poderia prevenir 75% dos casos de câncer cervical e uma fração importante de outros cânceres anogenitais (de vulva, vagina, ânus e pênis) (Plummer & Herrero, 2000). Entretanto, muitos desafios ainda precisam ser vencidos para a utilização de uma vacina eficiente e eficaz, e as previsões mais otimistas indicam que programas de vacinação em massa só terão início em 2010 (Plummer & Herrero, 2000).

O antígeno de escolha para as vacinas será provavelmente a proteína L1; contudo, questões como que tipos de HPV devem ser incluídos na vacina e quando vacinar ainda não estão resolvidas (Hagensee, 1999). O conhecimento da prevalência dos tipos de HPV em populações sadias e doentes é fundamental para respondermos a essas questões.

Conclusão

Reduzir a incidência de câncer cervical em países em desenvolvimento é uma das metas da Organização Mundial de Saúde. Todo o conhecimento acumulado, principalmente nas últimas duas décadas, sobre a biologia, a carcinogênese e a imunogênese dos papilomavírus humanos permitiu desenvolver métodos de diagnóstico e modelos de vacinas que poderão, em um futuro não muito distante, contribuir para que essas metas venham a ser alcançadas com êxito.

Referências bibliográficas

- ACCARDI, L.; FRANCONI, R.; VENUTI, A.; DI BONITI, S.M.; DIBELLO, F.; GIORGI, C. *Development of New Prophylactic and Therapeutic Vaccines Against Cervical Cancer Using Plant-Derived Antigens of the Human Papillomavirus 16. Resumos 18th International Papillomavirus Conference, ID 456.* Disponível na internet: <http://www.hpv2000.com/idabstract.asp?id=456>. 2000. Acesso em 28 abril 2002.
- BOSCH, F.X.; LORINCZ, A.; MUÑOZ, N.; MEYER, C.J.L.M.; SHAH, K.V. *The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer.* J. Clin Pathol 55: 244-65, 2002.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – INCA. Estimativas. Disponível na internet: <http://www.inca.org.br/epidemiologia/estimativa/2001/estimativas.html>, 2001. Acesso em 18 abril de 2002.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – INCA. Câncer. Disponível na internet: <http://www.inca.gov.br>. Acesso em 18 abril de 2002.
- CHRISTENSEN, N.D.; HÖOPFL, R.; DIANGELO, S.L.; CLADEL, N.M.; PATRICK, S.D.; WELSH, P.A.; BUDGEON, L.R.; REED, C.A.; KREIDER, J.W. *Assembled baculovirus – expressed human papillomavirus type 11 L1 capsid protein virus – like – particles are recognized by neutralizing monoclonal antibodies and induce high titres of neutralizing antibodies.* J Gen. Virol. 75: 2271-76, 1994.
- DUGGAN-KEEN, M.; BROWN, M.D.; STACEY, S.N.; STERN, P. *Papillomavirus vaccines.* Frontiers in Bioscience 3: 1192-1208. Disponível na internet: <http://www.bioscience.org/1998/v3/d/duggan/d1208.htm>. 1998. Acesso em 12/04/2002.
- GOLDSBY, R.A.; KINDT, T.J. & OSBORNE, B.A. *Kuby immunology.* 4^a ed. Nova Iorque, W. H. Freeman & Cia, 2000, 670 p.
- HAGENSEE, M.E. 1999. Human papillomavirus vaccine. Infect. Urol. 12 (1): 11-15, 18-19.
- MACIAG, P.C.; VILLA, L.L. *Genetic susceptibility to HPV infection and cervical cancer.* Braz. J. Med. Biol. Res. 32 (7): 915-92, 1999.
- MEISELS, A.; FORTIN, R. *Condylomatous lesions of cervix and vagina. I. Cytologic patterns.* Acta-Cytol. 20 (6): 505-9, 1976.
- MANSUR, C.P. Molecular mechanisms of HPV-associated oncogenesis. In *STERLING J.C. & TYING, S.K. (org.) Human papillomaviruses – clinical and scientific advances*, Londres, Arnold, 2001.
- MARTINEZ, E.P. *Câncer no Distrito Federal.* Subsecretaria de Planejamento do SUS/DF, 1997.
- MCMILLAN, N.A.; PAYNE, E.; FRAZER, I.H. & EVANDER, M. *Expression of the alpha 6 integrin confers papillomavirus capsid binding upon receptor-negative B-cells.*

- Virology, 261: 271-9, 1999.
- MOSCIKI, A.B.; WILSON, G. & ELLENBERG, J. *Persistence of Human Papillomavirus HPV specific types in HIV infected and uninfected adolescents*. Poster 199, Resumos da 19th International Papillomavirus Conference. p. 122, 2001.
- MUÑOZ N.; BOSCH, F. X.; MORENO, V.; SMITH, J.; PLUMMER, M.; HERRERO, R.; BOSETTI, C.; FRANCESCHI, S. *The role of HPV cofactors in cervical câncer: the IARC studies*. 19th International Papillomavirus Conference, 2001.
- PLUMMER, M. & HERRERO, R. *Potential impact of HPV vaccines: epidemiological perspectives*. Resumos 18th International Papillomavirus Conference, ID 127. Disponível na internet: <http://www.hpv2000.com/idabstract.asp?id=127>. 2000, Acesso em 28 abril de 2002.
- SASADEUZ, J; KELLY H; SZER J. SCHWARER, A.P.; MITCHEL, H.; GRIGG, A. *Abnormal cervical cytology in bone marrow recipients*. Bone-marrow transplantation. 28(4): 393-7, 2001.
- SCHIFFMAN, M.H. & BURK, R.D. Human papillomaviruses In EVANS, A.S.; KASLOW, R.A. *Viral infections of humans. Epidemiology and control*. 4^a ed. Nova Iorque: Plenum Medical Book Company, 1997.
- SCHILLER, J.T. *HPV Vaccines in the Year 2000 and ahead*. Resumos 18th International Papillomavirus Conference, ID 348. Disponível na internet: <http://www.hpv2000.com/idabstract.asp?id=348>, 2000, Acesso em 28 abril, 2002.
- SCHWARTZ, M.S.; DALING, J.R.; SHERA, K.A.; M MADELEINE, M.M.; MCKNIGHT, B.; GALLOWAY, D.A.; POTTER, P.L.; MC DOUGALL, J.K. *Human papillomavirus and prognosis of invasive cervical cancer: a population-based study*. J. Clin. Oncology. 19: 1906-1915, 2001.
- STALEY, M. A. Imune responses to human papillomaviruses In STERLING, C.J. & TYRING, S.K. (ed.) *Human papillomavirus – Clinical and scientific advances*. Londres, Arnold, 153p, 2001.
- STOREY, A.; THOMAS, M.; KALITA, A.; HARDWOOD, C.; GARDIOL, D.; MANTOVANI, F.; BREUER, J.; LEIGH, I.M.; MATLASHEWSKI, G.; BANKS, L. *Pole of a p53 polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer*. Nature 393:229-34, 1998.
- SYRJÄNEN, K.J. *Histological and cytological evidence of condylomatous lesions in association with invasive carcinoma of uterine cervix*. Arch-Gescwulstforsch. 49(5): 436-43, 1979.
- SYRJÄNEN, K.L. Natural history of genital Human papillomaviruses infections In *Papillomavirus reviews. Current Research on Papillomaviruses*. C. Lacey, Leeds University Press, Leeds, 189-206, 1996.
- ZUR HAUSEN, H. *Condylomata acuminata and human genital cancer*. Cancer Res., 36:530, 1976.
- ZUR HAUSEN, H. *Human papillomavirus and their possible role in squamous cell carcinomas*. Current topics. Microbiol. Immunol. 78: 1, 1977.