

**Acta Médica**  
Grupo Ángeles

Volumen **4**  
Volume

Número **1**  
Number

Enero-Marzo **2006**  
January-March

*Artículo:*

**Virus del papiloma humano, cáncer de  
cérvix y las vacunas**

Derechos reservados, Copyright © 2006:  
Grupo Ángeles Servicios de Salud

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in  
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



# Virus del papiloma humano, cáncer de cérvix y las vacunas

Luis Benítez-Bribiesca\*

## INTRODUCCIÓN

Desde hace más de cuarenta años existía evidencia epidemiológica que apuntaba hacia la posibilidad de que algunos cánceres del tracto genital femenino y también del masculino, pudieran ser debidos a algún agente infeccioso transmisible. Los estudios epidemiológicos señalaban que las mujeres con más alto riesgo de padecer cáncer del cérvix uterino, eran aquellas con vida sexual activa y múltiples parejas sexuales (particularmente las prostitutas). Por el contrario las mujeres núbiles o célibes (monjas), mostraban un riesgo bajísimo para este padecimiento. También se pudo establecer que las parejas sexuales de esas mujeres tenían menos riesgo de transmitir el padecimiento si estaban circuncidados tempranamente (por ejemplo los judíos). En cambio las parejas sexuales no circuncidadas y de baja condición social, incrementaban el riesgo de la aparición de cáncer de cérvix. Una situación semejante ocurría en el caso de cáncer de pene, pues éste aparece con mayor frecuencia en individuos no circuncidados con prepucio redundante y mala higiene.<sup>1</sup>

La búsqueda de un posible agente infeccioso que pudiera explicar estos hallazgos epidemiológicos se prolongó por muchos años y se pensó en algunos virus como los del tipo herpes, así como en algunos parásitos y bacterias como las tricomonas o clamidias respectivamente. En 1974 zur Hausen y cols<sup>2,3</sup> publicaron un trabajo en el cual describieron secuencias de ADN de papilomavirus en varias neoplasias

humanas, pero fue hasta 1976 cuando Meisels y Fortin descubrieron los cambios celulares en la citología vaginal, resultantes de la infección por un papilomavirus y que denominaron koilocitos, que se encontró la relación causa-efecto entre el virus y el cáncer.<sup>4</sup> A estos descubrimientos iniciales se sucedieron una pléyade de investigaciones que demostraron la gran heterogeneidad de la familia de los papilomavirus y su relación con un sinnúmero de neoplasias, tanto benignas como malignas. Los primeros tipos de virus del papiloma humano (VPH) se aislaron directamente de biopsias de cáncer de cérvix y correspondieron al VPH 16, aislado en 1983 y VPH 18 en 1984. Estos descubrimientos condujeron a la realización de múltiples trabajos experimentales que permitieron elucidar los mecanismos oncogénicos del VPH. Con ello fue posible demostrar la alta tasa de infección por VPH en numerosos grupos étnico-sociales que correlacionaban claramente con la alta frecuencia de cáncer del cérvix en esos grupos. Así fue posible saber que los VPH pertenecen a dos grupos diferentes de acuerdo a su poder oncogénico: Los llamados de bajo riesgo que se asocian comúnmente a neoplasias benignas como condilomas, papilomas o displasias y aquéllos de alto riesgo que se asocian a neoplasias malignas como los carcinomas epidermoides.<sup>3</sup>

## PAPEL PATOGENICO DEL VPH

El virus tiene una estructura circular con dos grupos de genes. Unos son de expresión temprana o E (early) y otros tardíos (late). Al infectar la célula se lineariza el genoma circular y se libera la expresión de esos genes al romperse el área de control.

Hay tres genes E cuyas proteínas poseen capacidad estimulante de la actividad proliferativa de las células infectadas, por lo que pueden considerarse como oncogénicas. La E5 es importante en la fase temprana de la infección porque estimula el crecimiento celular al formar un complejo con el receptor de crecimiento epidérmico, con el factor derivado de plaquetas y con el factor estimulante de colonias. También esta proteína es capaz de inhibir la apoptosis consecutiva al daño al ADN. Sin embargo, al progresar estas lesiones hacia el cáncer cervical, el ADN episomal del virus se integra

\* Investigador Titular "D", Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, CMN-SXXI.

### Correspondencia:

Luis Benítez-Bribiesca

Coordinación de Investigación en Salud. Centro Médico Nacional S-XXI, Av. Cuauhtémoc Núm. 330, 4o. Piso Bloque B de la Unidad de Congresos, 06720 México, D.F.

Correo electrónico: luisbenbri@mexis.com

Aceptado: 18-02-2006.

a la célula huésped y una gran parte del genoma viral, incluyendo a la E5 se elimina. Por lo tanto, la E5 no es obligatoria en el proceso tardío de la oncogénesis mediada por VPH. Por el contrario las proteínas E6 y E7 tienen un papel mucho más importante en la transformación maligna. Se encuentran consistentemente expresadas en los cánceres y son capaces de immortalizar varios tipos de células en cultivo, pero cuando se inhibe su expresión, puede revertirse el fenotipo maligno en las células cancerosas en cultivo. La acción de estas proteínas se debe a su interacción con p53 y Rb respectivamente. La proteína E6 forma un complejo con p53 que lo inactiva y lo degrada rápidamente y también forma otro complejo con la proteína pro apoptótica Bak, por lo que se produce una gran resistencia a la apoptosis y se incrementa la inestabilidad cromosómica. Recientemente se ha observado que E6 también es capaz de activar la telomerasa y de inhibir la degradación de las cinasas de la familia src.

La proteína E7 interacciona y degrada al Rb liberando al factor de transcripción E2F e induciendo al INK4A. La E7 también parece inducir amplificación del centríolo y con ello es capaz de producir la aneuploidía característica del fenotipo maligno. La acción de ambas proteínas combinadas es sinérgica y son capaces de immortalizar efectivamente a diferentes líneas celulares en cultivo. Hasta el momento ha sido difícil encontrar el papel que desempeñan otras proteínas del VPH tales como la E1, E2 y E4 en el proceso de conversión hacia la malignidad. Las proteínas estructurales L1 y L2 no se expresan en las células malignas o precancerosas pero son muy importantes para el desarrollo de vacunas específicas.<sup>3,5-7</sup>

El ciclo vital de VPH difiere de todas las otras familias de virus, ya que la infección requiere de la presencia de células epidérmicas o mucosas capaces de proliferar, como las que se encuentran en las capas basales de los epitelios. En estas células la expresión de los genes virales generalmente se suprime, aunque una expresión limitada de los genes “tempranos” (tales como E5, E6 y E7) trae como consecuencia un aumento de la proliferación de las células infectadas y su consecuente expansión clonal. Conforme estas células alcanzan las capas superiores se inicia la expresión de los genes virales tardíos; y en las capas más superficiales de esos epitelios se encuentran partículas virales completas que son posteriormente liberadas.

### INFECCIONES DE ALTO Y BAJO RIESGO

Los tipos de VPH que predominan en los cánceres cervicales y anogenitales han sido designados como de “alto riesgo”. Contrariamente aquellos que se encuentran en las verrugas genitales o en las lesiones no malignas han sido denominados de “bajo riesgo”. Se ha observado que solamente las proteínas E6 y E7 derivadas de los tipos de

“alto riesgo” son capaces de immortalizar a las células humanas en cultivo de tejidos mediante los mecanismos de interacción proteica señalados previamente.

Los tipos de VPH de alto riesgo, en especial el tipo 16 se encuentran ampliamente distribuidos en todas las poblaciones humanas. La infección de este virus se transmite generalmente por contacto sexual e inducen inicialmente lesiones de baja malignidad conocidas como displasias leves o lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado. La mayoría de estas lesiones desaparecen después de 6 y 12 meses, probablemente debido a una respuesta inmunológica efectiva del huésped. Una baja proporción de sujetos infectados puede progresar a una displasia acentuada, a carcinoma *in situ* y finalmente a carcinoma epidermoide invasor.<sup>2,3</sup>

### EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la infección del VPH aumenta claramente después de la iniciación de la actividad sexual, frecuentemente en mujeres alrededor de los 20 años y también se asocia, como habíamos mencionado, en forma directa con el número de compañeros sexuales. El ADN de este virus se puede encontrar en la mayoría de los casos de neoplasia cervical intraepitelial y de cáncer. En los estudios recientes de carcinoma cervicouterino invasor, la presencia de ADN de este virus ha podido ser demostrada, prácticamente en el 100% de los casos.

La presencia de VPH en mujeres sin sintomatología ginecológica y con citología normal, demuestra también una alta prevalencia de esta infección en mujeres jóvenes, con una declinación progresiva en edades más avanzadas. Sin embargo, en algunos estudios, como uno realizado en Costa Rica, se encontró un incremento del porcentaje de infección en mujeres de más de 55 años de edad; en otro estudio realizado en Londres se observó también un aumento de infección por VPH en los grupos de edad avanzada, lo que se interpretó como una reactivación de infecciones latentes previamente adquiridas.

Se calcula que aproximadamente un 70% de las mujeres con vida sexual activa serán infectadas con el virus del papiloma humano durante su vida. La infección por VPH causa alrededor de 470,000 casos de cáncer cervical al año. Es importante destacar que la mayoría de esos casos tiene lugar en países en desarrollo donde ha sido difícil y azaroso instituir los programas de detección oportuna mediante citología exfoliativa. Pero a pesar de que los programas de detección reducen el riesgo del cáncer cervicouterino avanzado no previenen la infección por VPH ni el desarrollo de lesiones precancerosas. Aunque se conocen más de 100 tipos de variedades del HPV, sólo alrededor de 35 tipos son capaces de infectar el tracto genital. De éstos los tipos 16 y 18 causan alrededor de 70% de los cánceres cervicales y los

tipos 6 y 11 son responsables del 90% de condilomas anogenitales.

La distribución geográfica de la infección por VPH corresponde claramente a la frecuencia elevada de carcinoma cervicouterino observada en esas poblaciones y comprende principalmente a países en desarrollo como son algunos latinoamericanos y del sudeste asiático. En México el cáncer cervicouterino se considera todavía la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres y predomina en los estratos sociales más bajos y en estados de la república donde la población se encuentra más desprotegida y con menos recursos. En un estudio reciente para investigar la prevalencia de VPH en mujeres mexicanas con citología cervical normal, se encontraron dos picos de alta prevalencia de ADN de este virus. El primer pico de 16.7% se observó en los grupos de edad por debajo de los 25 años. Esta prevalencia declinó a 3.7% en el grupo de 35 a 44 años y luego volvió a aumentar a 23% en mujeres por arriba de los 65 años. Los tipos de VPH asociados más frecuentemente a estos cánceres en todos los grupos de edad fueron los de alto riesgo; los virus de bajo riesgo tuvieron una baja prevalencia en los grupos de jóvenes pero aumentaron claramente en los grupos de mayor edad. Como en otros casos, la determinante más importante de la infección para todos los tipos de virus fue el número de compañeros sexuales. Otro estudio encaminado a conocer las variantes de cada tipo viral permitió concluir que la variedad asiático-americana del VPH 16 es la más frecuentemente encontrada en la población mexicana con carcinoma cervicouterino. Se sabe que esta variedad es más oncogénica que la europea, por lo que se concluye que parte de la alta incidencia del cáncer en nuestro país pudiera deberse al predominio de esta variante.<sup>8,9</sup>

## VACUNAS

Uno de los grandes beneficios que ha traído la investigación del VPH es la posibilidad de encontrar estrategias de vacunación contra los virus de alto riesgo. Se sabe que en la mayoría de las infecciones por VPH el organismo es capaz de eliminarla por medio de respuesta inmunológica específica. La regresión espontánea de muchas de las displasias tanto de bajo como de alto grado se acompaña comúnmente de respuestas humores y celulares contra los antígenos virales. Aunque los antígenos de superficie no son capaces de estimular adecuadamente al sistema inmune, la vacunación con proteínas estructurales del virus en sistemas animales y también en humanos es capaz de despertar una respuesta inmunológica efectiva. Algunos experimentos recientes han demostrado que las proteínas del VPH estructurales, así como las quiméricas que espontáneamente forman partículas viroides, pueden inducir protección inmunológica contra la infección de papilomavirus específi-

cos tanto en perros como en conejos. Con estos resultados muchos grupos de investigación alrededor del mundo han desarrollado ya vacunas de diferente tipo contra los virus de alto riesgo, algunas de las cuales se encuentran en diferentes fases de investigación preclínica y clínica.

Los conceptos que han estimulado la fabricación de vacunas para la inmunoprevención de esta infección viral, también se han usado para proponer estrategias de inmunoterapia. Es posible fabricar partículas virales quiméricas con diferentes epítopes como la oncoproteína E7 y la proteína L1 que son capaces de ejercer un efecto tanto preventivo como terapéutico.<sup>10</sup>

## INMUNIDAD

Varios estudios han demostrado que los anticuerpos neutralizantes del virus son mediadores de la protección en animales de experimentación con infección de VPH. Por ejemplo, la transferencia pasiva de suero de animales vacunados con partículas viroides (Virus-Like-Particle, VLP) a conejos sanos es suficiente para desencadenar la protección.<sup>11</sup> En forma semejante la vacunación con péptidos L2 protege a los conejos de los papilomas resultantes de la infección viral.<sup>12</sup> Aunque estos anticuerpos neutralizantes del virus tienen una utilidad preventiva aceptable, otras líneas de investigación sugieren que las respuestas inmunes mediadas por células también desempeñan un papel importante en el control de las infecciones por VPH y de su asociación con neoplasias malignas.<sup>13</sup> Se sabe que las infecciones por VPH y la aparición de cánceres debidos a este virus, está particularmente elevada en pacientes con inmunidad deprimida, como ocurre en el SIDA y en pacientes con trasplantes de órganos. La inmunización con proteínas virales no estructurales facilita la regresión de lesiones existentes y también es importante señalar que alrededor de los condilomas en regresión se observa un intenso infiltrado inflamatorio de células CD4 y CD8. Todos estos hechos han permitido estudiar y diseñar estrategias de inmunoterapia contra el VPH. En principio podrían diseñarse dos tipos de vacunas contra este virus: Una de tipo profiláctico o preventivo y la otra con efecto terapéutico.

## VACUNAS PROFILÁCTICAS CONTRA EL HPV

Una vacuna profiláctica ideal debería de tener los siguientes atributos: No tener efectos secundarios; poder administrarse en niveles socioeconómicos bajos; ser poco costosa y tener efectividad después de una sola dosis ofreciendo protección por muchos años y con ello disminuir considerablemente la incidencia del cáncer del cérvix.

Probablemente la contribución más importante en este campo tuvo lugar en 1991 cuando Zhou y cols demostraron que la proteína del L1 del HPV-16 podría formar partículas

viroides (VLP) con una capacidad antigénica elevada.<sup>14</sup> Con esta técnica se ha inmunizado y protegido a animales de experimentación contra la infección de este virus y se ha demostrado también la disminución del desarrollo de papilomas. Sin embargo, aunque estas partículas generan inmunidad ante la inoculación experimental, la protección contra la transmisión sexual del virus requiere de anticuerpos neutralizantes directamente en la superficie mucosa. Se sabe que los anticuerpos neutralizantes IgG pueden trasudar en la mucosa o ser sintetizados por células plasmáticas locales. Se ha intentado usar la vía nasal, oral y la instilación directa para desencadenar respuestas inmunes útiles, pero la vacunación intramuscular induce títulos significativos de anticuerpos específicos en las secreciones cervicales. Los estudios de fase clínica I y II usando las partículas viroides en forma intramuscular demostraron el potencial inmunogénico de esta vacuna. Siguiendo esta línea de investigación se han podido diseñar estrategias para tener vacunas polivalentes contra los tipos predominantes de virus tanto en lesiones benignas como los condilomas, como en los cánceres del cérvix uterino. Se sabe que los tipos 6 y 11 son los que se asocian a papilomas genitales en el 90% de los casos y que los tipos 16 y 18 son los que se asocian al 70% de los cánceres cervicales. Si fuera posible desarrollar vacunas efectivas contra estos cuatro tipos de virus la cobertura poblacional sería muy alta para prevenir la infección del VPH y sus consecuencias en el desarrollo de condilomas o de cánceres genitales.<sup>14</sup>

En los últimos años las compañías farmacéuticas han desarrollado varios tipos de vacunas profilácticas que ya han sido probadas en fases clínicas I y II. Una de las más estudiadas es la vacuna cuadrivalente de Merck. En un estudio aleatorizado, doble ciego y con control de placebo diseñado para valorar la eficacia de la vacuna cuadrivalente contra los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18, se encontró una eficacia de protección contra la infección del 90%.<sup>15</sup>

En otro estudio similar Harper y cols. valoraron la eficacia y seguridad de una vacuna bivalente contra los tipos 16 y 18 para prevenir las infecciones por estos dos virus de alto riesgo. La eficacia de la vacuna fue de 91.6% contra la incidencia de la infección y 100% contra la infección persistente con estos virus.<sup>16</sup> Estos dos estudios demostraron que la vacunación con partículas VLP de los diferentes tipos de virus no sólo es segura y bien tolerada sino que también es muy eficaz para prevenir las infecciones incidentes o persistentes del cérvix y disminuir las anormalidades citológicas. Con este tipo de inmunización será posible reducir sustancialmente la incidencia del cáncer de cérvix. Sin embargo, todavía debe esperarse la conclusión de los estudios clínicos fase III para asegurarse de la validez de estas vacunas y diseñar las mejores estrategias para su uso. Por lo pronto se ha propuesto que la edad óptima para la vacunación preventiva debería ser en las niñas de 12 años antes de que inicien su vida sexual.<sup>17</sup>

## VACUNAS TERAPÉUTICAS

Aun si las vacunas profilácticas fueran instituidas en todo el mundo, tendría que esperarse décadas para percibir y constatar los beneficios de esta vacuna en cuanto a la disminución de la incidencia de lesiones preinvasoras y malignas del cérvix debido a su latencia tan prolongada. Las vacunas terapéuticas constituyen una forma de ataque directo a las infecciones establecidas, así como a las lesiones producidas por el VPH. Contrariamente a las vacunas preventivas, las vacunas terapéuticas necesitan incluir determinantes antigénicos derivados de las proteínas tempranas del VPH como son las E2, E6 y E7, más que las proteínas tardías como las L-1. El uso de estas proteínas representa un reto mucho mayor para lograr su adecuada administración y así generar la respuesta inmunológica. Teóricamente las proteínas E6 y E7 son altamente inmunogénicas y son los blancos perfectos para el desarrollo de inmunoterapias específicas o de vacunas contra el cáncer del cérvix. Si embargo, el uso de estas proteínas ha representado un gran reto para su biodisposición y para lograr la respuesta inmunológica adecuada. La mayoría de los antígenos neoplasia-específicos derivan de proteínas normales o mutadas, sin embargo los E6 y E7 son proteínas virales completamente extrañas y por lo tanto deben de tener más epítopes antigénicos que las proteínas celulares mutadas. Como estas dos oncoproteínas son requeridas para la inducción y mantenimiento del fenotipo maligno, las células malignas del cáncer de cérvix no podrían evadir la respuesta inmune por medio del desprendimiento del antígeno. Por estas razones, las proteínas E6 y E7 son ideales para desarrollar inmunoterapias específicas o vacunas contra el cáncer del cérvix. En este caso el tipo de inmunidad involucrado es fundamentalmente la respuesta celular para eliminar la infección por VPH. Recientemente se han descrito varias vacunas experimentales contra el E6 y E7 del HPV-16, pero hasta la fecha todavía no se dispone de estas vacunas para su aplicación clínica.<sup>17</sup>

## OTRO TIPO DE VACUNAS

Existen numerosas estrategias modernas para la fabricación de vacunas que han sido probadas experimentalmente para inducir inmunidad contra el HPV. Las vacunas por medio de vectores virales tienen la ventaja de ser altamente inmunogénicas y ya se han construido vacunas para inmunoterapia contra el E6 y el E7 usando vectores del "virus vaccinia" que fue capaz de generar una fuerte respuesta de linfocitos T citotóxicos en los estudios preclínicos. La ventaja de estas vacunas es que las oncoproteínas del HPV son sintetizadas endógenamente en las células



huésped y que por ello son presentadas simultáneamente con el complejo mayor de histocompatibilidad. En algunos estudios piloto se ha demostrado la efectividad de la vacuna para tratar diferentes etapas del cáncer cervicouterino, sin embargo hasta la fecha no se cuenta con productos para su aplicación humana.<sup>18,19</sup> Algunas variantes de esta estrategia incluyen la preparación ex vivo de células dendríticas con esos vectores.<sup>20</sup> También se ha intentado la preparación de vacunas usando vectores bacterianos, las que todavía se encuentran en procesos experimentales pero que indudablemente son prometedores.<sup>21</sup> Las otras estrategias incluyen vacunas que intentan inmunizar con péptidos específicos de las oncoproteínas o vacunas de proteínas completas de esas mismas proteínas. Por último la posibilidad de usar vacunas de DNA resulta prometedor e interesante.<sup>22</sup>

## CONCLUSIONES

Ante esta perspectiva parece claro que es factible desarrollar vacunas tanto profilácticas como terapéuticas contra el virus del VPH. Con la primera estrategia se ha demostrado categóricamente que es posible evitar la infección de las variantes 6, 11, 16 y 18 de los virus HPV, lo que teóricamente permitiría prevenir la aparición de lesiones benignas del cérvix (condilomas) en un 90% y a su vez evitar la aparición de cáncer cervicouterino en un 70%. Sería factible esperar que la aplicación de estas vacunas profilácticas tenga un gran impacto en la prevención del cáncer cervicouterino al aplicarse en la población general en los próximos cinco años. Respecto a las estrategias terapéuticas, es en teoría factible producir vacunas o agentes inmunoterapéuticos específicos que puedan eliminar el VPH y con ello permitir la regresión de lesiones neoplásicas del cérvix. Los estudios preliminares existentes hasta el momento permiten predecir su éxito en los próximos años.

Si estas dos estrategias funcionan adecuadamente, el grave problema del cáncer cervicouterino existente en el mundo, pero principalmente en países en desarrollo, podrá reducirse sustancialmente.<sup>23</sup>

## REFERENCIAS

1. Castellsagué S, Bosch FX, Muñoz N et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002; 346: 1105-1112.
2. zur Hausen H. Papillomaviruses infections: a major cause of human cancers. *Biochem Biophys Acta* 1996; 1288: F55-F78.
3. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Reviews Cancer* 2002; 2: 342-350.
4. Meisels A et al. Human papillomavirus infection of the cervix: the atypical condyloma. *Acta Cytol* 1976; 25: 7-16.
5. Herrera L, Benítez-Bribiesca L, Mohar A, Ostrosky-Wegman P. The role of infections diseases in human carcinogenesis. *Envir & Mol Mutagen* 2005; 45:248-303.
6. Mohar A, Lazcano E, Gariglio P y cols. Carcinoma cervicouterino. En: *Diez Problemas Relevantes de Salud en México*. Eds. Juan Ramón de la Fuente y Jaime Sepúlveda Amor. Ed. Fondo de Cultura Económica. ISBN 968-16-6114-1. pp. 187-208.
7. Gross FS, Benítez-Bribiesca L, Nindl I et al. The Association of Human Papillomavirus Type 16 E6 and E7 Antibodies with Stage of Cervical Cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 73-78.
8. Lazcano-Ponce E, Herrero R, Muñoz N, Cruz A et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer* 2001; 91: 412-420.
9. Berumen J, Ordoñez RM, Lazcano E, Salmeron J et al. Asian-American variants of Human Papillomavirus 16 and risk for cervical cancer: A case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1325-1330.
10. Jochmus I, Schafer K, Faath S, Muller M, Gissmann L. Chimeric virus-like particles of the human papillomavirus type 16 (HPV 16) as a prophylactic and therapeutic vaccine. *Arch Med Res* 1999; 30: 269-274.
11. Breitburd F, Kimbauer R, Hubbert NL et al. Immunization with virus-like particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol* 1995; 69: 3959-3963.
12. Embers ME, Budgeon LR, Pickel M et al. Protective immunity to rabbit oral and cutaneous papillomaviruses by immunization with short peptides of L2, the minor capsid protein. *J Virol* 2002; 76: 9798-9805.
13. Roden RB, Ling M, Wu TC. Vaccination to prevent and treat cervical cancer. *Hum Pathol* 2004; 35: 971-982.
14. Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ et al. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 1991; 185: 251-257.
15. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271-278.
16. Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-1765.
17. Mahdavi A, Monk BJ. Vaccines against human papillomavirus and cervical cancer: Promises and Challenges. *The Oncologist* 2005; 10: 528-538.
18. Borysiewicz LK, Fiander A, Nimako M et al. A recombinant vaccinia virus encoding human papillomavirus types 16 and 18, E6 and E7 proteins as immunotherapy for cervical cancer. *Lancet* 1996; 347: 1523-1527.
19. Stern PL. Immune control of human papillomavirus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccination. *J Clin Virol* 2005; 32(Suppl 1): S72-S81.
20. Santin AD, Bellone S, Roman JJ, Burnett A, Cannon MJ, Pecorelli S. Therapeutic vaccines for cervical cancer: dendritic cell-based immunotherapy. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 3485-3500.
21. Bermudez-Humaran LG, Cortes-Perez NG, Lefevre F et al. A novel mucosal vaccine based on live Lactococci expressing E7 antigen and IL-12 induces systemic and mucosal immune responses and protects mice against human papillomavirus type 16-induced tumors. *J Immunol* 2005; 175: 7297-7302.
22. Lowndes CM. Vaccines for cervical cancer. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 1-12.
23. Steinbrook R. The Potential of Human Papillomavirus Vaccines. *N Eng J Med* 2006; 354: 1109-1112.