

**ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВАКЦИН
ПРОТИВ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Раевская Н. М. ¹,

Никитина Т. Н. ¹,

Симбирцев А. С. ²,

Соловьева И. Л. ³,

Волгин А. Р. ¹,

Коровкин А. С. ¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация.

² Федеральное государственное унитарное предприятие Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов ФМБА, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Российская Федерация.

PROSPECTIVES OF DEVELOPING THERAPEUTIC HPV VACCINES

Raevskaya N. M. ^a,

Nikitina T. N. ^a,

Simbirtsev A. S. ^b,

Soloveva I. L. ^c,

Volgin A. R. ^a,

Korovkin A. S. ^a

^a Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" of the Ministry of Health of the Russian Federation.

^b Federal State Unitary Enterprise of State Research Institute of Highly Pure *Biopreparations* FMBA, St. Petersburg, Russia.

^c Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ulyanovsk State University". Ulyanovsk, Russian Federation.

Резюме

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одной из серьезных проблем общественного здравоохранения. Длительно существующая ВПЧ инфекция является главной причиной возникновения злокачественных заболеваний у мужчин и женщин. Рак относится к заболеваниям с высоким уровнем смертности. Установлено, что ВПЧ инфекция примерно на 70% связана с раком влагалища, на 50% с раком половых органов у мужчин, на 90% с раком анального канала и 60% с раком головы. Ежегодно у большого количества людей развиваются разные виды рака, инициированные ВПЧ, ведущим из которых является рак шейки матки. Рак шейки матки – один из наиболее распространенных и агрессивных видов рака, угрожающих здоровью является четвертым по распространенности в мире раком у женщин. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), на 2020 г. около 600 случаев заболеваемости раком шейки матки регистрируется ежедневно в различных странах мира. Возникновение рака шейки матки тесно связано с такими факторами, как длительно существующая (персистирующая) инфекция ВПЧ и соматические мутации генома хозяина.

Несмотря на то, что поражения, вызванные ВПЧ могут быть выявлены и удалены на ранней стадии с помощью высокоэффективных методов скрининга и хирургических процедур, канцерогенный риск, вызванный ВПЧ инфекцией продолжает увеличиваться и есть определенные сложности в ее устранении, особенно в странах с низким уровнем развития. Решением данного вопроса является создание терапевтических вакцин как на этапах профилактики, так и лечения. На сегодняшний день существует три лицензированные профилактические вакцины против ВПЧ на основе вирусоподобных частиц типа L1 (L1-VLP): бивалентная (ВПЧ-2), четырехвалентная (ВПЧ-4) и нонавалентная (ВПЧ-9) вакцины. Использование

этих вакцин позволило эффективно устранить около 90% случаев инфицирования ВПЧ во всем мире. Однако, терапевтического эффекта данных вакцин в отношении персистирующей ВПЧ инфекции и вызванных ею поражений замечено не было. Особенностью терапевтических вакцин, разрабатываемых для онкобелков Е6/Е7, является активация клеточного иммунитета, что считается идеальным иммунным способом устранения вирусной инфекции. В представленном обзоре приведена информация, касающаяся классификации, механизма действия и клинических эффектов вакцин против ВПЧ, а также разработки и перспективных направлений в отношении терапевтических вакцин, используемых для профилактики и лечения злокачественных заболеваний.

Ключевые слова: Вирус папилломы человека (ВПЧ), вирусоподобные частицы (VLP), рак шейки матки, профилактические вакцины, терапевтические вакцины, иммуногенность вакцин.

Abstract

Human papillomavirus (HPV) represents one of the most serious global public health problems. Malignant female and male diseases mainly result from persistent HPV infection. Cancer belongs to a high mortality rate disease. It has been established that HPV infection causes about 70% vaginal cancer, 50% male genital cancer, 90% anal cancer and 60% head-and-neck cancer. Annually, a large number of people develop various HPV-caused cancer types, dominated by cervical cancer, one of the most common and aggressive types of cancer that threatens health holding the fourth place among most female common cancer worldwide. According to the World Health Organization (WHO), in 2020, about 600 cases of cervical cancer are recorded daily in different countries. Emergence of cervical cancer is closely related to factors such as long-term (persistent) HPV infection and somatic mutations of the host genome. Although HPV infection can be detected and cured early with highly effective screening methods and surgical procedures, the carcinogenic risk of HPV related diseases constantly increases, which elimination faces certain difficulties, especially in low- and mid-developed countries. The most acceptable solution to this is development and implementation of therapeutic vaccines for prevention and treatment of HPV related diseases. Three licensed HPV vaccines based on L1 type virus-like particles (L1-VLPs) technology are available globally: bivalent (HPV-2), quadrivalent (HPV-4) and nonavalent (HPV-9) vaccines. These vaccines demonstrated effectiveness in reducing HPV-related cervical cancer rate by up to 90% worldwide. However, the therapeutic effect of these vaccines on persistent HPV infection and lesions has not been observed. Therapeutic HPV vaccines candidates targeted E6/E7 cancer proteins activate cellular immunity that eliminates existing HPV infection. Here we review types, mechanisms of action and clinical effects of therapeutic HPV vaccines, as well as current and future developments in the field for prevention and treatment of HPV related diseases.

Keywords: Human papillomavirus (HPV), virus-like particles (VLP), cervical cancer, preventive vaccines, therapeutic vaccines, immunogenicity of vaccines.

1 Введение

2 Вирус папилломы человека (ВПЧ) принадлежит к семейству
3 *Papillomaviridae* и представлен вирусом, несущим кольцевую ДНК,
4 содержащую около 8 тысяч пар оснований. В настоящее время обнаружено
5 более 200 типов ВПЧ, среди них около 40 типов связано с половыми
6 инфекциями и относятся к типам высокого и низкого онкогенного риска, 15
7 типов ВПЧ относятся к категории высокоонкогенного риска и связаны с
8 наиболее агрессивными видами рака (рак шейки матки, рак головы, рак шеи и
9 др.). Другие 12 типов относятся к типам ВПЧ низкоонкогенного риска,
10 которые в основном связаны с доброкачественными поражениями шейки
11 матки и генитальными кондиломами [1, 3, 4, 9]. Наиболее распространенными
12 высокоонкогенными типами ВПЧ являются ВПЧ 16-го типа (вызывают 80%
13 патологий) и ВПЧ 18-го типа (вызывают 3% патологий). В 70% случаев эти
14 типы ВПЧ являются причиной возникновения рака шейки матки, а в 90%
15 случаев – других опухолей, вызванных ВПЧ [1, 2, 9].

16 Геном вируса папилломы человека включает следующие области:
17 область (E), кодирующая ранние белки (E1, E2, E4, E5, E6, E7), ключевая роль
18 которых заключается в репликации генома вируса, экспрессии генов и
19 уклонении вируса от иммунитета и область (L), кодирующая белки (L1, L2),
20 которые относятся к внутренней оболочке вируса – капсида. Эти белки
21 участвуют в инфицировании, осуществляют доставку и упаковку вирусных
22 частиц. Жизненный цикл ВПЧ тесно связан с дифференцировкой основных
23 клеток эпидермиса кожи человека (кератиноцитов) [77]. Вирус папилломы
24 человека проникает в эпителий через микротрещины и заражает активно
25 делящиеся стволовые эпителиальные клетки. Затем, *посредством* капсидного
26 белка L1 связывается с рецептором гепарансульфата протеогликана (Heparan
27 Sulfate ProteoGlycan – HSPG), расположенным на поверхности базальной
28 мембраны клетки. Когда ВПЧ связывается с рецептором HSPG, N-концевая
29 часть белка L2 претерпевает конформационное изменение, опосредованное

30 циклофилином В. Затем N-концевая часть расщепляется фурином и/или
31 пропротеинконвертазой PC5/6 (Proprotein Convertase – PC), после чего вирус
32 связывается со вторичным рецептором на плазматической мембране клетки-
33 мишени, а затем попадает внутрь клетки посредством эндоцитоза [37]. Спустя
34 24 часа после прикрепления к клеткам вирус попадает в ядро клетки-хозяина,
35 где происходит запуск цикла вирусной репликации, с участием белков E1 и
36 E2. Число первоначально реплицированных копий в ядре клетки-хозяина
37 невелико и составляет примерно 50-100 копий на ядро [9, 104]. Белок E2
38 относится к вирусным факторам транскрипции и регулирует работу ранних
39 вирусных промоторов (P97 ВПЧ 16 и P105 ВПЧ 18), расположенных выше
40 открытых рамок считывания, кодирующих гены регуляторных белков E6 и E7.
41 Экспрессия белков E6 и E7 позволяет поддерживать жизнедеятельность клеток,
42 зараженных ВПЧ [44]. По мере того, как инфицированные клетки
43 дифференцируются и вступают в более позднюю стадию цикла репликации,
44 происходит инициация экспрессии ранних и поздних белков – E4 и E5, а также
45 белков L1 и L2, соответственно. Экспрессия белков E4 и E5 усиливает
46 механизм репликации, способствуя увеличению вирусного генома до
47 нескольких тысяч копий на клетку. На поздней стадии цикла репликации
48 белок E4 играет роль в реорганизации филаментов кератиноцитов – клетки
49 становятся хрупкими, облегчая высвобождение потомства вирусных частиц
50 [44]. Белок L2 транспортируется в ядро, в то время как в цитоплазме клеток-
51 хозяина происходит самосборка белка L1, с образованием пентамерных
52 белков оболочки, которые также транспортируются в ядро [19]. В ядре белки
53 L1 и L2 собираются в вирусные частицы, которые освобождаются из клетки
54 при помощи белка E4 [23]. Для поддержания активного механизма репликации
55 в клетках присутствует экспрессия онкобелков E6 и E7 [35]. Белок E7
56 активирует клеточный цикл инфицированных клеток, связываясь с белком
57 ретинобластомы (retinoblastoma protein – pRb), с последующей деградацией
58 транскрипционного репрессорного комплекса, содержащего

59 транскрипционный фактор E2F. Фактор E2F освобождается для активации
60 комплексов клеточной циклин-зависимой киназы 2 (cyclin-dependent kinase 2
61 – Cdk2) с циклином A (Cdk2/циклин A) и Cdk2 с циклином E (Cdk2/циклин E),
62 препятствуя остановке клеточного цикла и стимулируя пролиферацию клеток
63 [52]. Белок E6 повышает устойчивость к апоптозу и запускает репликацию
64 вирусной ДНК, разрушая белок p53 [74]. Хотя данные белки являются
65 онкопротеинами, их экспрессия необходима для нормальной репликации
66 генома ВПЧ.

67 На сегодняшний день наиболее эффективной мерой профилактики
68 заражения ВПЧ (в том числе и с экономической точки зрения) является
69 вакцинация. Гетерологичные антигены в составе вакцины попадают в
70 организм, захватываются АПК и вводятся в Т-лимфоциты, стимулируя
71 выработку В-лимфоцитами антител, что является основой профилактического
72 эффекта вакцины [3, 79]. Антитела проникают через стенку кровеносного
73 сосуда для доставки к месту заражения, где объединяются с вирусом, снижая
74 его способность к заражению [79]. Иммунный ответ, вызванный естественной
75 ВПЧ инфекцией – является слабым, а концентрация вырабатываемых в ответ
76 на инфекцию антител – очень низкая, в том числе из-за отсутствия фазы
77 виремии, характерной при попадании ВПЧ в организм.

78 В настоящее время разработаны и лицензированы вакцины против ВПЧ
79 на основе вирусоподобных частиц (virus-like particles – VLP) основного
80 капсидного белка L1 вируса папилломы, которые представляют собой пустые
81 вирусные оболочки, состоящие из одного или нескольких типов полимерных
82 капсидных белков [4, 24]. Вирусоподобные частицы не содержат вирусного
83 генома и не являются инфекционными или канцерогенными. Они индуцируют
84 сильный гуморальный иммунный ответ, что подтверждено наличием
85 высокого титра длительно функционирующих нейтрализующих антител [4,
86 24, 28].

87 Из наиболее значимых профилактических вакцин против ВПЧ на
88 сегодняшний день доступны три: четырехвалентная вакцина (ВПЧ-4),
89 двухвалентная вакцина (ВПЧ-2) и новалентная вакцина (ВПЧ-9) [48]. Эти
90 вакцины против ВПЧ были разработаны на основе VLP типа L1. По
91 результатам клинических испытаний было установлено, что вакцины дают
92 хороший профилактический эффект в отношении ВПЧ инфицирования людей
93 из разных регионов, разных рас и возрастных групп [8].

94 ВПЧ-4 – первая в мире четырехвалентная вакцина, которую выпустила
95 в 2006 году компания Merck, США для профилактики ВПЧ инфекции.
96 Вакцина представляет собой суспензию белка для инъекций, полученную с
97 помощью технологии рекомбинантной ДНК с последующей экспрессией
98 в клетках дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. В ее состав входят
99 самособирающиеся вирусоподобные частицы (VLP), состоящие из
100 очищенного вирусного капсидного белка L1, дополненного аморфным
101 сульфатом гидроксифосфата алюминия (amorphous aluminium
102 hydroxyphosphate sulfate – ААHS), который используется в качестве адъюванта
103 [76]. Показано, что в 90% случаев вакцина предотвращает генитальные
104 кондиломы, вызванные ВПЧ 6/11 типов, а в 70% случаев – рак шейки матки и
105 рак анального канала, вызванные ВПЧ 16/18 типов [39]. Вакцина прошла
106 клинические испытания до выхода на рынок, показав высокий уровень (около
107 98%) профилактики поражений шейки матки; она обеспечивает высокий
108 уровень защиты женщин в возрасте от 15 до 45 лет и мужчин в возрасте от 16
109 до 26 лет. Также вакцина обладает 100% профилактической эффективностью
110 в отношении заболеваний вульвы и влагалища, связанных с ВПЧ инфекцией.
111 В США, при наблюдении женщин в возрасте 14-19 и 20-24 лет в течение шести
112 лет после вакцинации, распространенность типов ВПЧ 6/11 и 16/18 снизилась
113 на 64% и на 34%, соответственно [72]. Хотя большинство испытаний
114 эффективности вакцины проведено у молодых женщин, в возрасте 15-26 лет,
115 по результатам иммунобриджингового исследования по снижению

116 прививочной дозы, эти вакцины были одобрены для первичной иммунизации
117 как мужчин, так и женщин, в возрасте от 9 до 25 лет. Эти исследования
118 показали наличие средних титров антител к ВПЧ 16 у девочек и мальчиков в
119 возрасте 10-15 лет, через месяц после третьей вакцинации, что в два раза
120 превышало титры у женщин в возрасте 16-23 лет [12, 49]. Результаты
121 испытаний показали, что вакцина ВПЧ-4 обладает хорошим популяционным
122 профилактическим эффектом.

123 Вакцина ВПЧ-2, выпущенная компанией GlaxoSmithKline, Бельгия, была
124 одобрена в сентябре 2007 года Европейским агентством по лекарственным
125 средствам (European Medicines Agency – EMA) и в октябре 2009 года
126 Американским управлением по санитарному надзору за качеством пищевых
127 продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA). Вакцина
128 ВПЧ-2 является эффективной в отношении наиболее распространенных
129 онкогенных генотипов: ВПЧ16 и ВПЧ18. В качестве вирусоподобных частиц
130 (VLP) ВПЧ-2 содержит ВПЧ 16 и ВПЧ 18, а в качестве адьюванта – AS04,
131 включающего монофосфориллипид А (Monophosphoryl Lipid A – MPL) и
132 гидроксид алюминия. Монофосфориллипид А представляет собой
133 детоксицирующий бактериальный липополисахарид, является агонистом
134 Толл-подобного рецептора 4 (Toll-like receptor – TLR) и используется для
135 активации врожденных и адаптивных иммунных реакций. По результатам
136 клинических испытаний вакцина ВПЧ-2 продемонстрировала 98,1% защиты
137 от дисплазии шейки матки CIN16+ и CIN18+ (Cervical intraepithelial neoplasia
138 – CIN), ассоциированных с ВПЧ-2. Данные по вакцинации женщин старше 25
139 лет, находившихся под наблюдением в течение 7 лет, показали, что вакцина
140 ВПЧ-2 предотвращает инфекцию, цитологические аномалии и поражения,
141 связанные с ВПЧ16/18. При проведении долгосрочного исследования вакцины
142 против ВПЧ16/18 у женщин в возрасте 18-25 лет на 11-м году исследования
143 установлено, что ВПЧ-2 эффективна против спонтанного развития CIN16+ и
144 CIN18+, а кумулятивная эффективность вакцины составляла 97,4% и 94,9%,

145 соответственно [83]. Наряду с введением вакцины ВПЧ-4, которую
146 использовали в широком возрастном диапазоне, ВПЧ-2 также вызывала
147 сильный иммунный ответ у женщин в возрасте до 55 лет. Несмотря на то, что
148 титр антител у женщин в возрасте 26-55 лет был ниже, чем у более молодых
149 женщин, в возрасте 15-25 лет, спустя 4 года титр антител к ВПЧ 16/18 все еще
150 был в несколько раз выше, чем при естественной ВПЧ инфекции [93, 96]. В
151 исследованиях вакцины ВПЧ-2 с участием около 1000 женщин степень
152 поражения вульвы, вызванный ВПЧ-16/18, был снижен на 50% у привитых по
153 сравнению с непривитыми [61]. Несмотря на то, что вакцина ВПЧ-2
154 потенциально обеспечивает меньшую защиту от двух типов ВПЧ, чем вакцина
155 ВПЧ-4, она оказывает лучшее профилактическое действие на
156 прогрессирующие поражения.

157 В декабре 2014 года компания Merck, США выпустила нонавалентную
158 вакцину – ВПЧ-9, а Консультативный комитет по практике иммунизации
159 (Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP) рекомендовал ВПЧ-9 в
160 качестве одной из трех разрешенных вакцин против ВПЧ и назначил плановую
161 вакцинацию на февраль 2015 года. Производство вакцины ВПЧ-9
162 выполнялось аналогично способу производства вакцины ВПЧ-4, но
163 дополнительно включала еще пять типов ВПЧ, обеспечивая, таким образом,
164 защиту от ВПЧ генотипов: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 53 и 58. По результатам
165 клинических исследований вакцина ВПЧ-9 может предотвращать до 90%
166 случаев рака шейки матки [29].

167 Был проведен анализ эффективности и иммуногенности вакцины ВПЧ-
168 9 у более чем 14 000 женщин в возрасте от 16 до 26 лет. Эффективность
169 вакцины против CIN2+, поражений вульвы VIN2+ (Vulvar intraepithelial
170 neoplasia – VIN) и влагиалища, вызванных ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58, составила
171 96,7%. Клинические исследования показали, что вакцина ВПЧ-9 в 97,4%
172 случаев защищает от поражений шейки матки, вульвы и влагиалища высокой
173 степени злокачественности у женщин в возрасте от 16 до 26 лет [53].

174 Несмотря на столь обнадеживающие результаты из-за различий в
175 распространенности конкретных типов ВПЧ, а также для людей разных рас и
176 людей, проживающих в разных регионах, защита обеспечиваемая вакциной,
177 существенно отличается. Результаты уровня защиты, полученные после
178 вакцинации при различных пострегистрационных исследованиях составили
179 около 87,7% в Азии, 91,7% в Африке, 92% в Северной Америке, 90,9% в
180 Европе и 86,5% в Австралии [110].

181 Исследования вакцин ВПЧ-2 и ВПЧ-4 показали, что иммуногенность
182 двухдозовых ВПЧ-2 и ВПЧ-4 вакцин была не хуже у девочек в возрасте 9-14
183 лет, при сравнении с женщинами в возрасте 15-26 лет, получивших три дозы
184 вакцины [61, 62]. Было проведено введение трех дополнительных доз вакцины
185 ВПЧ-9 у пациентов, ранее вакцинированных ВПЧ-4, однако, клиническая
186 значимость дополнительно зафиксированных пяти титров антител, которые
187 оказались ниже, пока неизвестна. В настоящее время Всемирная организация
188 здравоохранения (ВОЗ) утвердила вариант двухдозовой вакцинации для
189 мальчиков и девочек в возрасте 9-14 лет, а также трехдозовой вакцинации для
190 людей в возрасте от 15 лет и старше. При этом, решение об использовании
191 определенного типа вакцины принимается в индивидуальном порядке [34, 96].

192 Ключевой особенностью современных профилактических вакцин с
193 использованием вирусоподобных частиц (L1 VLP) является их способность
194 спонтанно образовывать вирусоподобные частицы VLP, обладающие высокой
195 иммуногенностью [53]. Было установлено, что вакцины на основе белка L1
196 обеспечивают профилактическую защиту от ВПЧ. В настоящий момент
197 большой интерес вызывает изучение вакцин на основе белка L2, обладающих
198 более широким спектром защиты. Белок L2 является высококонсервативным
199 и не образует спонтанных вирусных частиц, что также приводит к
200 образованию титров нейтрализующих антител, но их уровень гораздо ниже,
201 по сравнению с титрами, индуцированными гомологичными вирусными
202 частицами L1 [107]. Результаты проведенных исследований показали, что

203 рекомбинантно-экспрессируемый тип белка L2 может действовать против
204 папилломавирусной инфекции как иммуноген, но его способность
205 индуцировать выработку нейтрализующих антител является низкой. Поэтому
206 при разработке ВПЧ вакцины на основе белка L2 основной задачей является
207 повышение ее иммуногенности. Одним из вариантов решения данного
208 вопроса является слияние вирусных частиц типа L2 с
209 иммуностимулирующими молекулами. В частности, описано использование
210 бактериального флагеллина (FLA), являющегося лигандом TLR5, слитого с
211 белком L2, с добавлением алюминия в качестве адъюванта, что обеспечило
212 длительный иммунитет у лабораторных животных [54]. Кроме того,
213 экспрессия пептидов в белках-носителях и в формах вирусоподобных частиц
214 (VLP) является еще одним способом повышения иммуногенности. Имеется
215 информация о создании фаговой вакцины на основе VLP, содержащей
216 короткий пептид L2, индуцирующей выработку широкого спектра и высокого
217 титра защитных антител [100]. Использование сильнодействующих
218 адъювантов, таких как гидроксид алюминия/монофосфорилипид А (MPL),
219 является простейшим способом усиления действия данного типа вакцин
220 [6, 91]. В будущем есть перспектива создания вакцин на основе частиц VLP
221 L2, а для профилактики и лечения полного спектра заболеваний
222 предполагается создание вакцин, на основе комбинации антигенов [61]. К
223 примеру, комбинации вирусных частиц L2/L1, L2 в сочетании с белками
224 E6/E7, а также переход от текущих монотипических слияний вирусоподобных
225 частиц L2 к мультитипическим могут быть использованы для профилактики
226 заболеваний, вызванных большинством подтипов ВПЧ. Также существуют
227 проблемы, одна из которых заключается в высокой стоимости вакцины VLP
228 типа L1, на основе *Saccharomyces cerevisiae*, а другая – в том, что L1 VLP не
229 имеет перекрестной защиты и может предотвращать инфекцию, вызванную
230 только несколькими подтипами ВПЧ, за счет увеличения типов VLP, что
231 является причиной высокой цены вакцины. Новый целевой антиген типа L2,

232 предполагает использование защиты широкого спектра, что обеспечивает
233 профилактику против нескольких подтипов ВПЧ [51]. Однако, он обладает
234 низкой иммуногенностью, что является основной проблемой при разработке
235 вакцин данного типа, а титры индуцированных им нейтрализующих антител
236 намного ниже, чем у вакцины типа L1 VLP [101].

237 Итак, разработка ВПЧ вакцин типа VLP-L1 направлена на снижение
238 материальных затрат и повышение стойкого иммунитета организма против
239 ВПЧ инфекции, а разработка вакцин на основе белка L2 – на повышение их
240 иммуногенности и, в сочетании с другими антигенами, для достижения
241 широкого профилактического и терапевтического эффекта.

242 Возникновение рака шейки матки связано с такими факторами, как
243 длительно существующая (персистирующая) инфекция ВПЧ и соматические
244 мутации генома хозяина. Персистирующая инфекция высокого риска
245 (ВПЧ16/18) является наиболее важным фактором в развитии данного вида
246 рака [5, 21, 36, 103].

247 Основным принципом лечения рака шейки матки является
248 комплексный подход, включающий хирургическое удаление неопластических
249 образований (с обязательным гистологическим исследованием) и применение
250 иммуномодулирующих препаратов [4, 9, 18, 26, 50, 92].

251 В качестве дополнения к хирургическому вмешательству, для
252 предотвращения рецидивов рака и как основной способ лечения инфекции,
253 вызванной ВПЧ, были разработаны терапевтические вакцины. Ожидается, что
254 существующие, в настоящее время, типы терапевтических вакцин будут
255 вызывать более эффективные иммунные ответы. Большинство этих вакцин
256 ориентировано на антигены-мишени Е6 и Е7 и предназначено для активации
257 системного клеточного иммунитета, вызванного цитотоксическим ответом
258 Т-лимфоцитов (ЦТЛ), направленных на уничтожение клеток,
259 инфицированных ВПЧ. Тем не менее, многие терапевтические вакцины,
260 которые показали положительные доклинические результаты, в клинических

261 испытаниях работают неэффективно, и существует необходимость
262 оптимизации уже действующих схем вакцинации и разработки новых
263 современных вакцин с терапевтическим действием.

264 Для лечения заболеваний, вызванных ВПЧ, существует четыре типа
265 терапевтических вакцин, находящихся на разных стадиях разработки: живые
266 векторные вакцины, белковые вакцины, вакцины на основе нуклеиновых
267 кислот и цельноклеточные вакцины. Механизм действия этих вакцин
268 заключается в доставке целевого антигена к АПК, активации специфических
269 для ВПЧ цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) типа CD-8 и ответов
270 Т-лимфоцитов-хелперов типа CD4. Онкопротеины E6 и E7 являются двумя
271 наиболее важными антигенами-мишенями для терапевтических ВПЧ-вакцин,
272 играют роль трансформирующих белков, участвующих в возникновении и
273 поддержании злокачественных опухолей и наиболее широко используются в
274 современных разработках. Большую роль играют вакцины, разработанные на
275 основе антигена E2. E2 является отрицательным регулятором E6 и E7 и его
276 экспрессия при предраковых поражениях (в основном первичных) гораздо
277 выше, чем у E6 и E7, поэтому вакцины типа E2 используются, в основном, для
278 лечения предраковых поражений, остроконечных кондилом и других, менее
279 агрессивных, ВПЧ-заболеваний [7, 93].

280 Живые векторные вакцины можно разделить на две категории:
281 бактериальные и вирусные векторные вакцины. Для данного типа вакцин
282 используются ослабленные (аттенуированные) векторные носители,
283 кодирующие гены специфических антигенов ВПЧ (E6, E7), запускающие
284 репликацию в клетках-хозяевах и индуцирующие иммунный ответ против
285 ВПЧ [109]. Эти вакцины обладают высокой иммуногенностью и могут
286 вызывать сильный гуморальный и клеточный ответы. Иммунный ответ
287 организма на сам вектор (вакцину) может быть сильнее, чем иммунный ответ
288 на соответствующий антиген и данный факт является препятствием для
289 использования вакцин на основе живых векторов [103].

290 Бактериальные векторные вакцины могут быть синтезированы на основе
291 бактериальных штаммов: *Listeria monocytogenes* (Lm), *Lactobacillus casei*
292 (*L. casei*) и *Salmonella* (SE), и использованы в клинических испытаниях, но, в
293 целом их разработка является ограниченной из-за проблем с безопасностью и
294 эффективностью. Тем не менее, такие вакцины являются важной частью
295 разработки терапевтических вакцин. К примеру, вакцина ADXS11-001,
296 известная как ADXS-HPV, представляет собой живую аттенуированную
297 бактериальную векторную вакцину на основе *Listeria monocytogenes* (Lm).
298 Антиген вакцины состоит из человеческого ВПЧ-16 E7, слитого с усеченным
299 негемолитическим фрагментом порообразующего токсина листериолизина O
300 (listeriolysin O – LLO,) и первое клиническое исследование вакцины было
301 проведено в 2009 году [69]. *Listeria monocytogenes* (Lm) представляет собой
302 грамположительную факультативную внутриклеточную бактерию, которая
303 для проникновения в клетку хозяина взаимодействует с рецепторным белком.
304 В отличие от других бактерий, она использует порообразующий токсин LLO
305 и фосфолипазу C (phospholipase C – PLC), что позволяет ей выходить из
306 фагосомы клетки-хозяина в цитоплазму клетки-хозяина [46]. Для активации
307 адаптивного ответа активируются два пути главного комплекса
308 гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex – МНС). Сначала для
309 бактерий, подвергшихся действию фагосом, активируется путь МНС класса II,
310 который стимулирует Т-клетки CD-4, а затем для бактерий, которые успешно
311 избегают фагосом клеток-хозяина, используется путь МНС класса I, для
312 извлечения полипептидов из бактериальных антигенов, с последующим их
313 представлением на поверхности клеток-хозяев, при этом происходит
314 активация Т-клеток CD-8 [31].

315 В клиническом исследовании фазы II оценивалась безопасность и
316 эффективность вакцины ADXS11-001 у пациенток с рецидивирующим раком
317 шейки матки после химиотерапии или лучевой терапии. Анализ результатов
318 исследования показал, что переносимость вакцины ADXS11-001 группой

319 монотерапии была хорошая, а в группе комбинированного лечения, где в
320 дополнение использовался цисплатин, наблюдалось много побочных реакций.
321 Частота общей выживаемости (ОВ) в двух группах показала, что 34,9%
322 пациентов достигли ОВ в течение 12 месяцев, а 24,8% – достигли ОВ в
323 течение 18 месяцев. Результаты являются обнадеживающими и требуют
324 дальнейшего изучения [18]. Еще одна вакцина GLBL101с – производится с
325 помощью термоаттенуированной рекомбинантной бактерии *Lactobacillus*
326 *casei* (*L.casei*), экспрессирующей мутантный ВПЧ-16 Е7, и является вакциной,
327 используемой перорально. Клинические испытания вакцины в фазе I/IIa
328 показали, что вакцина GLBL101с может вызывать регрессию CIN 16,
329 связанного с белком Е3 ВПЧ, а частота регрессии от CIN 3 к CIN 2 составила
330 80% после 9 недель лечения вакциной [55]. В исследовании эффективности и
331 побочного действия вакцины GLBL101с у пациентов с CIN 2, результаты не
332 показали никаких серьезных побочных реакций. Исчезновение всех
333 патогенных очагов (полный ответ, complete response – CR) у группы,
334 вакцинированной GLBL101с и группы плацебо составило 11% случаев и 0%
335 случаев, соответственно, а суммарная эффективная частота, характеризующая
336 исчезновение всех патогенных очагов и уменьшение суммы их диаметров,
337 менее чем на 30% (частичный ответ, partial response – PR) составила 22% [52].
338 Результаты исследования показали, что клиническая эффективность вакцины
339 не высока и существует необходимость ее доработки.

340 Вакцины на основе вирусных векторов, где используются аденовирусы,
341 аденоассоциированные вирусы, альфавирусы, лентивирусы и вирусы
342 коровьей оспы, являются самым многообещающим и наиболее широко
343 цитируемым вариантом вакцин с дефицитом репликации [42, 66]. Технология
344 изготовления векторов на основе аденовируса (AD) является передовой и
345 наиболее выигрышной [10]. Особенностью AD-векторов является их
346 способность вызывать сильный системный ответ Т-лимфоцитов и
347 стимулировать выработку высокого титра сывороточных антител после

348 внутримышечной иммунизации [17]. В качестве вакцинного вектора наиболее
349 широко используется аденовирус AD5, являющийся наиболее
350 распространенным серотипом человека. Векторная технология, с
351 использованием нескольких серотипов AD, достигла хороших результатов
352 при вакцинации различных заболеваний, вызванных ВПЧ [38]. Исследованы
353 терапевтические вакцины AD1 и AD3 с дефицитом репликации делеции
354 E26/E35, экспрессирующих слитый белок ВПЧ16 E6/E7. Иммунизация
355 данным белком мышей вызвала сильный специфический ответ Т-клеток типа
356 CD8, с последующей секрецией многофункциональных цитокинов, однако
357 специфического Т-клеточного ответа CD4 обнаружено не было [31]. Тот же
358 эффект лежит в основе работы других терапевтических вакцин AD26 и AD35,
359 экспрессирующих ранние белки E2/E6/E7 ВПЧ16/18, направленный на
360 лечение всех стадий заболевания, вызванных ВПЧ-инфекцией. Хорошие
361 результаты как по высокой иммуногенности у мышей, так и на модели
362 опухоли ТС-1 дало использование антигена E2 в сочетании с вариантами
363 N-концевого слияния белков E6 и E7, с образованием двух антигенов [57].

364 Вирус коровьей оспы представляет собой двухцепочечный ДНК-вирус с
365 большим и стабильным геномом, который может экспрессировать большое
366 количество антигенов. Он широко используется в качестве иммуногена и
367 хорошо переносится. ТА-HPV представляет собой живую рекомбинантную
368 вакцину на основе вируса осповакцины, экспрессирующую белки ВПЧ16/18,
369 E6 и E7. В раннем клиническом исследовании фазы I/II с участием 8 пациентов
370 с распространенным вариантом рака шейки матки, вызванным ВПЧ, у 3
371 пациенток обнаружен специфический ответ антител, а специфический
372 цитотоксический ответ Т-лимфоцитов ВПЧ был обнаружен у одного пациента.
373 В эксперименте с использованием вакцины ТА-ВПЧ и цисплатина на
374 мышинной модели опухоли ТС-1 был получен более сильный E7-
375 специфический ответ Т-лимфоцитов CD8 [63].

376 Рекомбинантный вирус осповакцины MVA E2 представляет собой вирус
377 коровьей оспы Анкара (Modified Vaccinia Virus Ankara – MVA), содержащий
378 белок вируса папилломы крупного рогатого скота E2. Введенный в качестве
379 ингибитора экспрессии белков E6/E7 и E2, в клетки хозяина, комплекс может
380 ингибировать активность E6 и E7, излечивая предраковые поражения и даже
381 ингибируя рак. Было показано, что комплекс MVA E2 предотвращает рост
382 опухолей у человека и мышей и индуцирует регрессию опухолей у кроликов
383 [86]. Вакцину MVA E2 также использовали для лечения аногенитальных
384 интраэпителиальных поражений, вызванных ВПЧ. В 2014 году, в клиническом
385 исследовании III фазы с участием 1356 пациентов (мужчин и женщин), общая
386 эффективность лечения поражений CIN составила, примерно, 90%, при этом у
387 всех пациентов-мужчин наблюдалась их полная эрадикация [87]. В
388 клинических исследованиях фазы I/II, оценивающих возможность применения
389 терапевтических вакцин, вакцину MVA E2 использовали для снижения
390 вероятности рецидива респираторного папилломатоза (Recurrent respiratory
391 papillomatosis – RRP): 13 случаев (44,8%) поражений были полностью
392 устранены, а 16 случаев (55,2%) поражений дали рецидив через 6-18 месяцев
393 после лечения. Впоследствии, после второго раунда терапии MVA E2,
394 симптомов новых рецидивов не наблюдалось, что указывает на хороший
395 потенциал вакцины MVA E2 для достижения полной регрессии поражений
396 RRP [25].

397 Вакцина TG4001 экспрессирует ВПЧ16 E6/E7. В исследовании,
398 оценивающим ее безопасность и эффективность у пациентов с (CIN) 2/3, у 7 из
399 10 пациентов клиренс мРНК ВПЧ 16 был связан с цитологической и
400 кольпоскопической регрессией CIN 2/3 [22]. Эти многообещающие данные
401 требуют дальнейшего изучения терапевтического действия вакцины TG4001.
402 Другую терапевтическую противораковую вакцину, сделанную на основе
403 альфавируса Vvax001 и экспрессирующую ВПЧ16 E6/E7, оценивали на людях
404 в отношении иммунологической активности, безопасности и переносимости

405 в первом исследовании фазы I. Результаты показали, что иммунизация
406 вакциной Vvax001 была безопасной и хорошо переносилась пациентами, а в
407 месте инъекции наблюдались легкие реакции, приводящие к Т-клеточным
408 ответам CD4⁺ и CD8⁺ против антигенов E6 и E7 [59].

409 Неплохие перспективы для лечения ВПЧ-ассоциированных раковых
410 заболеваний имеют реплицирующиеся вирусные векторные вакцины, на
411 основе пенистых вирусов (*foamy virus* – FV). Репликационно-активные
412 пенистые вирусы (FV) могут интегрировать в геном хозяина и запускать
413 иммунную передачу сигналов, что приводит к устойчивой экспрессии
414 антигена и надежному иммунному ответу. В отдельном исследовании, в
415 качестве каркаса для терапевтической доставки эпитопов В- и Т-клеток *in*
416 *vitro*, был использован белок кошачьего пенистого вируса (*feline foamy virus* –
417 FFV), прикрепленный к вектору экспрессии, который защищал мышей от
418 трансформированных ВПЧ-16 опухолевых клеток [64].

419 Вакцины на основе белков представляют собой антигены в виде белков
420 или их части, которые используются и презентуются дендритными
421 клетками (ДК), с дальнейшей активацией путей МНС класса I или II и
422 стимуляцией иммунного ответа Т-клеток CD-8 или CD-4 [101]. Белковые
423 вакцины богаты Т-клеточными эпитопами CD-4 и CD-8, что позволяет
424 избежать ограничений со стороны МНС [81]. Белковые вакцины безопасны и
425 стабильны, но их основным недостатком является низкая иммуногенность.
426 Существует необходимость исследования пути презентации класса II МНС,
427 который приводит к менее надежному ответу цитотоксических
428 Т-лимфоцитов. Усовершенствовать белковые вакцины можно с помощью
429 адъювантов или иммуностимулирующих молекул, увеличивающих
430 эндогенный процессинг и усиливающих действие антигенов по пути МНС
431 класса I [102].

432 Исследование белка теплового шока mHSP110 на моделях мышей, с
433 использованием эпитопа белка E7 ВПЧ-16, в качестве иммунного адъюванта

434 показало, что белок обладает высоким сродством связывания с антигенами и
435 может повышать их иммуногенность. Был сконструирован белковый
436 комплекс, представляющий собой слитый вариант белков mHSP110 и E7,
437 меченного флуоресцеин-5-изотиоцианатом (FITC), используемого в качестве
438 индикатора [42,101,111]. Иммунизация данным комплексом мышей с
439 опухолями может вызвать сильный ответ цитотоксических Т-лимфоцитов и
440 защитить мышей от атаки опухоли, ингибируя ее рост и увеличивая время
441 жизни животных [85].

442 Дополнительный домен А белка фибронектина человека (hEDA)
443 является белком-агонистом TLR4 и антигеном для дендритных клеток *in vivo*,
444 индуцируя их созревание путем связывания с TLR4 [70]. Полноразмерный
445 белок E7 ВПЧ16/18 и hEDA были объединены с образованием двухвалентного
446 рекомбинантного белка, который в сочетании с адьювантами Poly-IC
447 (полиинозин-полицитидиловая кислота) и Poly-ICLC (синтетический
448 комплекс карбоксиметилцеллюлозы, полиинозин-полицитидиловой кислоты и
449 двухцепочечной РНК поли-L-лизина) был использован для оценки
450 эффективности, иммуногенности и потенциальной терапевтической
451 активности в отношении опухолей ВПЧ16 ТС-1 *in situ* в подкожных или
452 генитальных областях. Результаты показали, что действие вакцины
453 стимулирует специфический цитотоксический ответ Т-лимфоцитов
454 (cytotoxic T lymphocyte – CTL) и устраняет имеющиеся опухоли, при этом в
455 некоторых группах для данного комплекса в сочетании с адьювантом был
456 достигнут 100% противоопухолевый эффект [19]. Этот результат является
457 прогрессивным и в будущем обещает хорошие клинические показатели.
458 Данный тип вакцин является многообещающим в отношении терапии рака и
459 усовершенствование ее протоколов позволит улучшить клиническое лечение
460 онкобольных с ВПЧ инфекцией.

461 В перспективе будут рассматриваться пути улучшения действия
462 комплексной белковой вакцины, одним из которых является оценка влияния

463 опухоли супрессивной среды на ее эффективность, предполагающая
464 создание среды, более близкой к росту опухоли *in vivo*. Планируется работа
465 по улучшению экспериментального дизайна вакцины, который, с одной
466 стороны, поможет усовершенствовать способы лечения в экспериментальных
467 группах с крупными опухолями и прогрессирующими раковыми
468 заболеваниями. С другой стороны, определение оптимальной дозы вакцины
469 также является важным фактором иммунной эффективности, высокие дозы
470 введения могут вызывать побочные реакции, которые должны быть
471 зафиксированы по мере их возникновения.

472 Другим вариантом вакцин для лечения ВПЧ инфекций являются
473 вакцины на основе нуклеиновых кислот.

474 Использование ДНК-вакцин стало еще одним преимущественным
475 методом иммунотерапии для лечения рака благодаря таким качествам, как
476 простота, стабильность и эффективность. ДНК-вакцины конструируют на
477 основе бактериальных плазмид, кодирующих антигены, гены которых
478 управляются высокоэффективными эукариотическими промоторами. После
479 инъекции эффективные ДНК-вакцины, с помощью молекул МНС класса I,
480 проникают в ядро и запускают экспрессию антигенов, с последующей
481 активацией иммунной системы [11, 85]. В отличие от живых векторных
482 вакцин, ДНК-вакцины относительно безопасны – при введении
483 ДНК-вакцин в организм антитела не образуются и для повышения иммунитета
484 вакцины можно вводить повторно. Одним из главных недостатков ДНК-
485 вакцин является неспособность введенной ДНК к самостоятельной
486 амплификации, что приводит к слабой иммуногенности организма. В целях ее
487 повышения при разработке вакцин используется ряд вспомогательных
488 методов, таких как электропорация дендритных клеток, использование
489 иммуномодуляторов (как правило, это сильные адъюванты) и
490 иммуностимуляторов (цитокины и ко-стимулирующие молекулы) [13]. В
491 клинических исследованиях проводили оценку безопасности, эффективности

492 и иммуногенности ДНК-вакцин у 16 пациентов с CIN 2/3, связанных с ВПЧ
493 [39]. ДНК-вакцина включала экспрессионный вектор pNGVL4a, содержащий
494 кодирующую последовательность ВПЧ 16 E7, связанную с кальретикулином
495 (CRT), белком, связывающим ионы кальция [30]. Из 32 испытуемых
496 пациентов с ВПЧ-16 CIN2/3, вакцинированных с помощью эпидермального
497 введения, внутримышечной инъекции или прямой внутриматочной инъекции
498 у 22 (69%) пациентов наблюдались побочные реакции, связанные с вакциной,
499 а у 8 из 27 (30%) наблюдался гистологический регресс CIN 1. Полученные
500 данные показали возникновение сильного иммунного ответа и появление
501 большого количества Т-лимфоцитов типа CD-8 в ответ на введение данной
502 вакцины [16]. Еще одно клиническое исследование было направлено на
503 изучение терапевтического влияния ДНК-вакцины GX-188e на процесс
504 регрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN3). Вакцина GX-
505 188e включала сигнальную последовательность тканевого активатора
506 плазминогена, лиганд FMS-подобной тирозинкиназы 3 и рекомбинантный ген
507 ВПЧ 16/18 E6/E7 [58]. В результате исследования у 67% пациентов
508 наблюдался гистопатологический регресс, у 77% пациентов с гистологической
509 регрессией наблюдался клиренс ВПЧ. Полученные данные свидетельствуют
510 о том, что введение вакцины GX-188E вызывает значительную активацию
511 клеточного иммунитета, направленного на устранение гистологических
512 поражений, вызванных ВПЧ. При исследовании эффекта действия другой
513 ДНК-вакцины AMV 002 было показано, что вакцина хорошо переносится при
514 введении разных дозировок и повышает специфический иммунитет к
515 опухолеассоциированным антигенам у пациентов, с ранее проведенной
516 терапией [26].

517 Наиболее многообещающей стратегией в иммунотерапии патологий,
518 вызванных ВПЧ, является использование мРНК-вакцин, которые, в настоящее
519 время, относятся к наиболее популярным видам вакцин. В 1989 году Мэлоун
520 и сотр. показали, что мРНК успешно трансфицируется и экспрессируется в

521 различных эукариотических клетках путем инкапсуляции катионного липида
522 (N-[1-(2,3-диолеилокси)пропил]-N,N,N-хлорида триметиламмония (DOTMA))
523 [68]. Впоследствии, в 1990 г., мРНК, транскрибируемая *in vitro*, была
524 экспрессирована в клетках скелетных мышц мыши. Таким образом, впервые
525 проведенная успешная экспрессия мРНК *in vitro* продемонстрировала
526 целесообразность разработки мРНК-вакцины.

527 В состав мРНК включены: 5'-кэп-область, 5'- и 3'-области, кодирующие
528 последовательность белка и 3'-поли-А-хвост [73]. Большое число
529 исследований показало, что мРНК не способна интегрировать в геном (т.е.
530 является безопасной), а новое поколение самоамплифицирующихся
531 мРНК-вакцин (саРНК-вакцин) обладает высокой способностью к автономной
532 репликации. Таким образом, самовоспроизводящиеся мРНК-вирусные
533 векторы имеют высокий уровень экспрессии и обладают лигандной
534 активностью и при введении вместе с TLR7/8, в качестве естественного
535 адьюванта, способны вызывать сильный иммунный ответ [33]. По сравнению
536 с активной разработкой ДНК-вакцин, одной из причин, определяющих
537 медленное развитие исследований в отношении мРНК-вакцин, является их
538 невысокая стабильность и слабая эффективность доставки. Поэтому для
539 введения в организм мРНК часто упаковывают в вектора доставки, включая
540 вектора DC, протамин, катионные липосомные системы доставки и
541 полимерные материалы [67, 78].

542 Экспериментальных данных об исследовании мРНК-вакцин против
543 ВПЧ немного. Одно из последних направлено на оценку иммуногенности
544 инкапсулированной в липосомальный аппарат мРНК вакцины,
545 экспрессирующей антиген HPV16 E7 с образованием РНК-липидных
546 комплексов (РНК-LPX). Экспериментально было показано, что после
547 внутривенной инъекции мышам вакцина вызвала сильный
548 антиген-специфический эффект и иммунный ответ Т-клеток памяти типа

549 CD-8 [45]. В целом, перспективы разработки мРНК-вакцин в настоящее время
550 оцениваются как положительные.

551 В настоящий момент проведено немного исследований для ВПЧ вакцин
552 на основе нуклеиновых кислот и данные, полученные разными лабораториями
553 в экспериментах на животных, различаются между собой. Исследования,
554 касающиеся мРНК-вакцин становятся все более популярными благодаря их
555 безопасности и эффективности.

556 Разновидностью терапевтических ВПЧ вакцин являются вакцины
557 постоянного тока на основе дендритных клеток. Дендритные клетки (ДК)
558 являются наиболее эффективными антиген-презентирующими клетками
559 (АПК) иммунной системы и играют важную роль в иммунной регуляции и
560 презентации антигенов. Они обладают мощной способностью захватывать и
561 обрабатывать антигены для их последующей презентации Т-лимфоцитам *in*
562 *vivo* и *in vitro*, а многие данные подтверждают способность моноцитарных ДК
563 стимулировать наивные Т-лимфоциты типов CD4 и CD8 *in vivo* и *in vitro*.
564 Кроме того, ДК могут действовать как естественные адъюванты, играя роль в
565 повышении иммуногенности вакцин [89]. Существует два способа
566 приготовления вакцин против ВПЧ, в составе которых используются ДК.
567 Одним из способов является культивирование ДК *in vitro*, а затем их
568 стимуляция антигеном ВПЧ Е6/Е7. Другой метод заключается в том, что ДК
569 стабильно трансфицируют *in vitro* вектором, экспрессирующим антиген ВПЧ,
570 затем такие клетки вводят в организм пациента, где они представляют антиген
571 наивным Т-клеткам и стимулируют ответ цитотоксических Т-лимфоцитов
572 (ЦТЛ) [82, 103]. В создании ДК вакцин широко используется агонисты Толл-
573 подобных рецепторов (TLR). TLR является частью рецептора распознавания
574 клеток постоянного тока и имеет в составе: рецептор лектина С-типа (CLR),
575 доменоподобный рецептор нуклеотид-связывающей олигомеризации (NLR) и
576 рецептор, подобный гену, индуцированный ретиноевой кислотой (PK) [54, 98].

577 Лиганд TLR может стимулировать созревание дендритных клеток, а также
578 регулировать метаболизм клеток и продолжительность их жизни [27, 65].

579 Была исследована безопасность и иммуногенность вакцинации
580 пациентов с раком шейки матки на стадиях IB или IIA зрелыми дендритными
581 клетками (ДК) с гемоцианином [89]. Для введения ДК было использовано три
582 дозировки (низкая, средняя и высокая), клетки вводили каждые 21 день (всего
583 5 раз). Пациенты, получавшие вакцины на основе ДК, показали хорошую
584 переносимость и отсутствие значимых токсических и побочных эффектов,
585 кроме того, отмечено значительное увеличение экспрессии белка E7 и уровня
586 CD4 T-лимфоцитов после вакцинации.

587 Интересные исследования были проведены с фрагментами антител
588 (нанотела или Variable Heavy domain of Heavy chain – VHH), полученными из
589 крови представителей семейства верблюдовых. Установлено, что нанотела
590 распознают белки клеточной поверхности на АПК и могут служить целевыми
591 средствами доставки прикрепленных к ним антигенов. Подобное
592 исследование провели для оценки действия верблюжьих нанотел (VHH) на
593 опухолевые клетки типа DC2.4, а иммунизация мышей с опухолью, вызванной
594 ВПЧ, привела к образованию большего количества CD8-лимфоцитов,
595 инфильтрирующих данную опухоль [108]. Несмотря на проведенные
596 исследования в отношении вакцин постоянного тока на основе ДК, эти
597 вакцины имеют ограничения. Во-первых, из-за несовершенства технологий,
598 нет гарантии получить ДК, соответствующие требуемому объему и качеству.
599 Эти вакцины также трудно производить в больших масштабах. Таким
600 образом, при разработке данного типа вакцин предстоит преодолеть много
601 препятствий.

602 Каждый тип рака несет большое количество потенциально опухолевых
603 антигенов, поэтому для вакцинации всех опухолевых клеток оптимальной
604 стратегией является применение опухолевых вакцин, с включением всех
605 потенциально значимых антигенов. Применение данного подхода позволяет

606 обходить ограничения со стороны основного комплекса гистосовместимости
607 (МНС) [97]. Эффективность такого подхода оценивали в клинических
608 испытаниях на протяжении многих лет, исследуя различные виды опухолей,
609 включая колоректальные, легочные опухоли, почечно-клеточный рак,
610 меланому и рак предстательной железы. Поскольку ВПЧ является хорошо
611 известным опухолевым специфическим антигеном, вакцины на основе
612 опухолевых клеток могут являться не самым подходящим вариантом
613 иммунотерапии против рака, связанного с ВПЧ. К настоящему моменту
614 накоплено мало данных, оценивающих полезность этого типа вакцины при
615 ВПЧ-ассоциированных раковых заболеваниях.

616 Основная роль терапевтических вакцин заключается в повышении
617 адаптивного Т-клеточного иммунитета, в инициации наивных Т-клеток и
618 последующей генерацией цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ, cytotoxic
619 T-cell – CTL), нацеленных на клетки, инфицированные ВПЧ, а также для
620 индукции Т-клеток типа CD4, стимулирующих выработку необходимых
621 цитокинов и усиливающих действие АПК. На сегодняшний день все
622 терапевтические вакцины, которые были проверены в клинических
623 испытаниях, являются безопасными и хорошо переносятся. Тем не менее,
624 многие вакцины, испытание которых уже вступило в III клиническую фазу
625 испытаний, пока не были объявлены из-за их более низких ожидаемых
626 клинических эффектов. Также эти вакцины показали успешные результаты на
627 животных моделях, но оказались неэффективными при раке, вызванном ВПЧ
628 человека, что подчеркивает ограничения используемых в настоящее время
629 доклинических моделей вакцин [47]. Фактически, в микроокружении опухоли
630 может находиться большое количество иммуносупрессивных сред, влияющих
631 на эффективность индукции вакциной Т-клеток, вызванной различными
632 механизмами уклонения от иммунитета и иммуносупрессивными
633 механизмами, снижающими иммунный эффект. Например, ассоциированные
634 с раком фибробласты (cancer-associated fibroblasts – CAF) обладают

635 проонкогенными функциями и вызывают иммунное уклонение от опухолей с
636 помощью нескольких механизмов. В опухолях человека, богатых CAF,
637 наблюдается отсутствие Т-клеток типа CD8. В другом исследовании
638 обнаружены слабые иммунные эффекты опухолей с CAF, после введения
639 мышам CAF, смешанных с клетками-мишенями для формирования состояния,
640 аналогичного опухолевой среде, с последующим проведением иммунотерапии
641 [40]. Именно поэтому важно учитывать влияние опухолевой среды на
642 эффективность действия вакцины и существует необходимость исследования
643 большего числа опухолей *in situ*, включая опухоли *шейки* матки, половых
644 органов, головы и шеи, в целом, для увеличения числа доклинических
645 испытаний. Полученные факты являются весомым доказательством важности
646 влияния опухолевой среды на работу ВПЧ вакцин, за которым необходимо
647 проведение досконального обсуждения вопросов улучшения качества вакцин.
648 Одним из таких направлений является повышение иммуногенности вакцин на
649 текущем этапе исследований. Хотя многие вакцины, на стадии разработки, с
650 применением моделей опухолей мышей, способны достичь высоких
651 показателей клиренса или даже случаев полного клиренса, их показатели на
652 клинической стадии все еще остаются средними. Это обуславливает
653 необходимость более интенсивного продвижения разработок, к примеру, в
654 отношении мРНК-вакцин или комбинированных схем вакцинно-
655 лекарственной терапии, с точки зрения повышения иммунной эффективности.
656 Сегодня, мРНК-вакцины, являются самым популярным вариантом вакцин и
657 обладают высокой иммуногенностью, в комбинации с использованием
658 липидных наночастиц (lipid nanoparticles – LNP), используемых в качестве
659 естественного адъюванта, что делает эту форму вакцины весьма эффективной.
660 В настоящее время мРНК-вакцины составляют очень небольшую долю в
661 разработках терапевтических вакцин против ВПЧ, но в будущем будет
662 наблюдаться тенденция к более широкому исследованию этой формы
663 вакцины. Кроме того, комбинация вакцин и лекарственных средств может

664 являться эффективным способом лечения ВПЧ инфекций, дающим
665 наилучший результат. Классическим вариантом такого лечения является
666 комбинация с ингибиторами иммунных контрольных точек. Например,
667 биотерапевтические препараты пембролизумаб и ниволумаб, являющиеся
668 антителами против белка рецептора программируемой клеточной гибели
669 (Programmed cell death 1 – PD-1), показали хорошую эффективность в
670 сочетании с вакцинами против ВПЧ [108].

671 В настоящее время представлен новый способ лечения рака –
672 Т-клеточная генно-инженерная терапия, разделенная на терапию CAR-T
673 (химерный антигенный рецептор, сконструированный у Т-клеток) и терапию
674 TCR-T (Т-клеточный рецептор, сконструированный у Т-клеток), показавшая
675 эффективность при гематологических раковых заболеваниях [41]. В
676 отдельном исследовании был идентифицирован TCR высокой чистоты,
677 нацеленный на ВПЧ-16 E7, распознающий эпитопный комплекс E7. Таким
678 образом для лечения метастатического эпителиального рака, вызванного ВПЧ,
679 была разработана терапия с помощью TCR-T. По результатам испытаний у 6
680 из 12 исследуемых пациентов, получавших лечение в клиническом
681 исследовании фазы I наблюдалась регрессия опухоли [78]. Эти данные дают
682 представление о стратегиях лечения, предусматривающих сочетание вакцин
683 против ВПЧ с генно-инженерной терапией, с участием Т-клеток. Известно, что
684 использование адъювантов позволяет повысить терапевтическую
685 эффективность вакцин, к примеру, использование адъюванта Poly-ICLC,
686 позволило добиться 100% регрессии опухоли в некоторых экспериментальных
687 группах, в будущем необходимо увеличивать объем знаний о Poly-ICLC, а
688 также исследовать более эффективные адъюванты.

689 В поиске новых терапевтических мишеней для большинства
690 современных вакцин основное внимание будет сосредоточено на антигенах E6
691 и E7, поскольку продолжающееся увеличение экспрессии данных антигенов
692 способствует прогрессированию опухолей. Существуют разработки,

693 ориентированные на антиген E2, касающиеся лечения предраковых
694 симптомов и поражений (к примеру, генитальные кондиломы). Однако, для
695 лечения рака антиген E2 никогда не был эффективен, что требовало поиска
696 новых белков-мишеней. Белок E1 необходим для репликации вируса, является
697 самым крупным белком ВПЧ (последовательность белка E1 ВПЧ-16
698 составляет 649 аминокислот), и который, вероятно, имеет большее количество
699 потенциальных эпитопов для Т-клеток, по сравнению с белками ВПЧ-16 E6 и
700 E7 меньшего размера (154 а.к. и 98 а.к., соответственно). [20]. В последнее
701 время доказана роль белка E1 в канцерогенезе, что позволяет поставить его в
702 ряды белков-кандидатов для разработки терапевтических вакцин. Подобно
703 ему другой белок E2 используется для разработки вакцин против предраковых
704 поражений и в будущем ожидается возможность разработки терапевтических
705 схем против рака с его участием. Белок E5 ВПЧ является еще одной,
706 перспективной мишенью для разработки терапевтических вакцин.
707 Экспериментально показано, что у пациентов с ВПЧ-положительным раком
708 головы и шеи экспрессируются Т-клетки типа CD8, к которым у белка E5 ВПЧ
709 имеется несколько эпитопов. Таким образом, белок E5 можно рассматривать
710 в качестве вакцинного антигена, запускающего опухолево-реактивные ответы
711 Т-клеток CD8 [36].

712 Создание терапевтических ВПЧ вакцин является важным этапом в
713 эволюции вакцин, направленных против патологий, вызванных вирусом
714 папилломы человека и будущие стратегии в исследовании терапевтических
715 вакцин будут направлены на поиск и разработку новых мишеней для
716 ВПЧ-антигенов, создание новых мощных адъювантов и обогащение
717 доклинических моделей.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Раевская Наталья Михайловна – кандидат биологических наук, эксперт управления аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия;

адрес: 127051 Москва, Петровский бульвар д. 8 стр. 2;

телефон: 8(499)241-89-27;

e-mail: raevskayanm@expmed.ru

Raevskaya Natalja M. – PhD (Biology), Expert of the Allergens, Cytokines and Other Immunomodulators Department of the Center for Expertise and Control of Medical Immunobiological Preparations Federal State Budgetary Institution «Scientific centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

address: Petrovsky boulevard, 8 building 2, 127051, Moscow, Russian Federation;

telephone: 8(499)241-89-27;

e-mail: raevskayanm@expmed.ru

Блок 2. Информация об авторах

Никитина Татьяна Николаевна – кандидат медицинских наук, главный эксперт управления аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия;

Nikitina Tatyana N. – PhD (Medicine), Chief Expert of the Allergens, Cytokines and Other Immunomodulators Department of the Center for Expertise and Control of Medical Immunobiological Preparations Federal State Budgetary Institution «Scientific centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

Симбирцев Андрей Семенович – доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН, научный руководитель ФГУП Гос. НИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА, Санкт-Петербург, Россия;

Simbirtsev Andrey. S. – PhD (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Federal State Unitary Enterprise of State Research Institute of Highly Pure Biopreparations FMBA, St. Petersburg, Russia;

Соловьева Ирина Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии; ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия;

Soloveva Irina L. – PhD (Medicine), Professor of the Department of Pediatrics of the Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation;

Волгин Андрей Рудольфович – кандидат медицинских наук, заместитель директора Центра экспертизы и контроля медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия;

Volgin Andrey R. – PhD (Medicine), Deputy Director of the Center for Expertise and Control of Medical Immunobiological Preparations Federal State Budgetary Institution «Scientific centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

Коровкин Алексей Сергеевич – кандидат медицинских наук, директор Центра экспертизы и контроля медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия;

Korovkin Alexey S. – PhD (Medicine), Deputy Director of the Center for Expertise and Control of Medical Immunobiological Preparations Federal State Budgetary

Institution «Scientific centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

Блок 3. Метаданные статьи

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВАКЦИН ПРОТИВ
ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

PROSPECTIVES OF THERAPEUTIC HPV VACCINES DEVELOPMENT

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

РАЗРАБОТКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВАКЦИН
THERAPEUTIC VACCINES DEVELOPMENT

Ключевые слова: Вирус папилломы человека (ВПЧ), вирусоподобные частицы (VLP), рак шейки матки, профилактические вакцины, терапевтические вакцины, иммуногенность вакцин.

Keywords: Human papillomavirus (HPV), virus-like particles (VLP), cervical cancer, preventive vaccines, therapeutic vaccines, immunogenicity of vaccines.

Обзоры.

Количество страниц текста – 25, количество таблиц – 0, количество рисунков – 0.

09.04.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1.	Аляутдина О.С., Прилуцкая В.Ю. Текущие проблемы и будущие направления вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ) // Безопасность и риск фармакотерапии.	[Alyautdina O.S., Prilutskaya V.Yu. Ongoing Challenges and Future Directions in Human Papillomavirus Vaccination. <i>Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy (Russia).</i>	<i>doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-3-141-150</i>

	2020. Т.8, № 3. С. 141-150.	2020, vol. 8, no. 3, pp.141–150. (In Russ.)]	
2.	Винокурова С.В. Вирусы папилломы человека 6 и 11 типов: распространенность, патогенность и онкогенность // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2022. Т. 4, С. 6–16.	[Vinokurova S.V. Human papillomavirus types 6 and 11: prevalence, pathogenicity and oncogenicity. <i>Voprosy prakticheskoi kolposkopii. Genitalnye infekcii. = Issues of Practical Colposcopy & Genital Infections (Russia)</i> . 2022, vol. 4, pp. 6–16. (In Russ.)]	doi: 10.46393/27826392_2022_4_6 .

3.	Зароченцева Н.В., Краснопольский В.И., Белая Ю.М. Успехи вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в мире и в России // Обзор литературы. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2022. Т. 1, С. 8–16.	[Zarochentseva N.V., Krasnopolsky V.I., Belaya Yu.M. Progress in vaccination of HPV- associated diseases and cervical cancer in the world and in Russia. Literature review. <i>Voprosy prakticheskoi kolposkopii. Genitalnye infekcii. = Colposcopy Issues & Genital Infections. (Russia). 2020, vol. 1, pp. 8–16. (In Russ.)]</i>	
4.	Каира А.Н., Свитич О.А., Политова Н.Г., Папилломавирусная	[Kaira A.N., Svitich Oxana A., Politova N.G. <i>Papillomavirusnaja</i>	

	инфекция - эпидемиология и профилактика // Учебное пособие. Москва 2022.	<i>infektsiya – epidemiologia & profilactika. = Papillomavirus infection - epidemiology and prevention. (Russia). Moskow. 2022. (In Russ.)]</i>	
5.	Капильный В.А., Ефимова В.А., Лазаренко А.Н. Возможности и перспективы таргетной терапии персистирующей папилломавирусной инфекции // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф.	[Kaptilnyy V.A., Efimova V.A., Lazarenko A.N. Possibilities and prospects of targeted therapy for persistent human papillomavirus infection. <i>Arkhiv akusherstva i ginekologii im V.F. Snegireva</i> = V.F. Snegirev Archives of <i>Obstetrics and Gynecology.</i>	<i>doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-1-13-24</i>

	Снегирёва. 2023. Т. 10, № 1. С. 13–24.	<i>(Russia). 2023, vol. 10, no. 1, pp. 13–24. (In Russ.)]</i>	
6.	Куценко И.И., Боровиков И.О., Томина О.В., Горринг Х.И., Булгакова В.П., Боровикова О.И. Вакцинация против вируса папилломы человека после адъювантной терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий // Кубанский научный медицинский	[Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Tomina O.V., Gorring Kh.I., Bulgakova V.P., Borovikova O.I. Vaccination against human papillomavirus after adjuvant therapy of cervical in-traepithelial neoplasia. <i>Kubanskii nauchnyi Medicinskij Vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin. (Russia). 2022, vol. 29, no. 3, pp. 103–120. (In Russ.)]</i>	<i>doi: 10.25207/1608-6228-2022-29-3-103-120</i>

	вестник. 2022. Т. 29, № 3. С. 103–120.		
7.	Михалев Д.Е., Байдик О.Д., Мухамедов М.Р., Александров Г.О. Роль вируса папилломы человека в развитии потенциально злокачественных заболеваний и плоскоклеточных карцином слизистой оболочки полости рта // Российский стоматологический	[Mikhalev D.E., Baydik O.D., Mukhamedov M.R., Aleksandrov G.O. The role of the human papilloma virus in the development of potentially malignant diseases and squamous cell carcinomas of the oral mucosa. <i>Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal = Russian Journal of Dentistry. (Russia). 2022, vol. 26, no. 3, pp. 267–276. (In Russ)</i>	<i>doi: 10.17816/1728-2802-2022-26-3-267-276</i>

	журнал. 2022. Т. 26, № 3. С. 267–276.		
8.	Пестрикова Т.Ю., Исмайлова А.Ф., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Папилломавирусная инфекция как междисциплинарная проблема современного здравоохранения // Дальневосточный медицинский журнал. 2022. № 1. С. 99-103.	[Pestrikova T.Y., Ismaylova I.F., Yurasova E.A., Yurasov I.V. Papilloma virus infection as an interdisciplinary problem of current healthcare. <i>Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal = Far Eastern Medical Journal. (Russia). 2022, no. 1, pp. 99- 103. (In Russ.)]</i>	<i>doi: 10.35177/1994- 5191-2022-1-17.</i>
9.	Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю. Основные молекулярные	[Polatova D. Sh., Madaminov A. Yu. Main molecular mechanisms of	<i>doi: 10.1765 / 2313-805X-2021-11-2-31-40.</i>

	<p>механизмы канцерогенеза, индуцированного вирусом папилломы человека // Злокачественные опухоли. 2021. Т. 11, № 4. С. 39–47.</p>	<p>carcinogenesis induced by human papillomavirus. <i>Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors. (Russia). 2021 ; 11 (4) : 39–47 (In Russ.)]</i></p>	
10.	<p>Рябова Е.И., Деркаев А.А., Есмагамбетов И.Б., Щебляков Д.В., Довгий М.А., Бырихина Д.В., Прокофьев В.В., Чемоданова И.П. Сравнение различных технологий получения</p>	<p>[Ryabova E.I., Derkaev A.A., Esmagambetov I.B., Shcheblyakov D.V., Dovgiy M.A., Byrikhina D.V., Prokofiev V.V., Chemodanova I.P. Comparison of different technologies for producing</p>	<p><i>doi: 10.30895/2221-996X-2021-21-4-266-278</i></p>

	рекомбинантного аденоассоциированного вируса в лабораторном масштабе. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2021;21(4):266–278.	recombinant adeno-associated virus on a laboratory scale. <i>BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment (Russia), 2021, vol. 21, no 4, pp. 266–278 (In Russ.)]</i>	
11.	Седова Е.С., Первойкина К.А., Щербинин Д.Н., Шмаров М.М. Генетические конструкции, выполняющие функции	[Sedova E.S., Pervoykina K.A., Shcherbinin D.N., Shmarov M.M. Genetic constructs as adjuvants in vaccines based on adenoviral vectors.	<i>doi: 10.33029/0206-4952- 2021-42-6-5-17</i>

	адъювантов, в составе вакцин на основе аденовирусных векторов // Иммунология. 2022. Т. 43, № 1. С. 5–17.	<i>Immunologiya = Immynologiya (Russia), 2022; vol. 43, no 1, pp. 5–17. (In Russ.)]</i>	
12.	Шамшева О.В. Эволюция национального календаря профилактических прививок. Результаты и перспективы // Детские инфекции. 2022. Т. 21, № 1. С. 5-15.	[Shamsheva O.V. Evolution of the national vaccination calendar. Results and prospects. <i>Detskie infektsii = Children Infections (Russia), 2022, vol. 21, no. 1, pp. 5–15. (In Russ.)]</i>	<i>doi: 10.22627/2072-8107-2022-21-1-5-15</i>
13.		Afrough B., Dowall S., Hewson R. Emerging Viruses and Current Strategies for	<i>doi: 10.1111/cei.13295</i>

		Vaccine Intervention. <i>Clin. Exp. Immunol.</i> , 2019, vol. 196, no 2, pp. 157–166.	
14.		Alvarez R. D., Huh W. K., Bae S., Lamb L. S., Jr., Conner M. G., Boyer J., <u>Wang C.</u> , <u>Hung Ch-Fu</u> , <u>Sauter E.</u> , <u>Paradis M.</u> , <u>Adams E.</u> , <u>Hester Sh.</u> , <u>Jackson B.</u> , <u>Wu T.</u> , <u>Trimble C.</u> A Pilot Study of Pngvl4a-CRT/E7(detox) for the Treatment of Patients With HPV16+ Cervical Intraepithelial Neoplasia 2/3 (CIN2/3).	<i>doi: 10.1016/j.ygyno.2015.11.026</i>

		<i>Gynecol. Oncol., 2007, vol. 140, no 2, pp. 245–252.</i>	
15.		Angelo M. G., Zima J., Tavares Da Silva F., Baril L., Arellano F. (2014). Post- Licensure Safety Surveillance for Human Papillomavirus-16/18-AS04- Adjuvanted Vaccine: More Than 4 Years of Experience. <i>Pharmacoepidemiol. Drug Saf., 2014, vol. 23, no 5, pp. 456–465</i>	<i>doi: 10.1002/pds.3593</i>
16.		Arribillaga L., Echeverria I., Belsue V., Gomez T., Lozano T., Casares N., <u>Villanueva</u>	<i>doi: 10.1136/jitc-2020-000704</i>

		<p>L., <u>Domingos-Pereira</u> S., <u>Romero P.</u>, <u>Nardelli- Haefliger D.</u>, <u>Hervás-Stubbs</u> S., <u>Sarobe P.</u>, <u>Rodriguez</u> M., <u>Carrascosa J.</u>, <u>Zürcher</u> Th., <u>Lasarte J.</u> Bivalent Therapeutic Vaccine Against HPV16/18 Genotypes Consisting of a Fusion Protein Between the Extra Domain A From Human Fibronectin and HPV16/18 E7 Viral Antigens. <i>J.</i> <i>Immunother.</i>, 2020, vol. 8, no 1, e000704.</p>	
--	--	---	--

17.		Barouch D. H., Kik S. V., Weverling G. J., Dilan R., King S. L., Maxfield L. F., <u>Clark S.</u> , <u>Ng'ang'a</u> D., <u>Brandariz K.L.</u> , <u>Abbink</u> P., <u>Sinangil F.</u> , <u>Bruyn</u> G., <u>Gray G. E.</u> , <u>Roux</u> S., <u>Bekker L-G.</u> , <u>Dilraj</u> A., <u>Kibuuka H.</u> , <u>Robb</u> M.L., <u>Michael N.L.</u> , <u>Anzala</u> O., <u>Amornkul P.N.</u> , <u>Gilmour</u> J., <u>Hural J.</u> , <u>Buchbinder</u> S.P., <u>Seaman M.S.</u> , <u>Dolin</u> R., <u>Baden L.R.</u> , <u>Carville</u> A., <u>Mansfield K.G.</u> , <u>Pau</u> M.G., <u>Goudsmit J.</u>	<i>doi: 10.1016/j.vaccine.2011.05.025</i>
-----	--	--	---

		International Seroepidemiology of Adenovirus Serotypes 5, 26, 35, and 48 in Pediatric and Adult Populations. <i>Vaccine</i> , 2011, vol. 29, no 32, pp. 5203–5209	
18.		Basu P., Mehta A., Jain M., Gupta S., Nagarkar R. V., John S., Petit R. A Randomized Phase 2 Study of ADXS11-001 Listeria Monocytogenes-Listeriolysin O Immunotherapy With or Without Cisplatin in Treatment of Advanced	<i>doi: 10.1097/igc.0000000000001235</i>

		<p>Cervical Cancer. <i>Int. J. Gynecol. Cancer</i>, 2018, vol. 28, no 4, pp. 764–772.</p>	
19.		<p>Becker K. A., Florin L., Sapp C., Sapp M. Dissection of Human Papillomavirus Type 33 L2 Domains Involved in Nuclear Domains (ND) 10 Homing and Reorganization. <i>Virology</i>, 2003, vol. 314, no 1, pp. 161–167.</p>	<p>doi: 10.1016/s0042-6822(03)00447-1</p>
20.		<p>Boilesen D. R., Nielsen K. N., Holst P. J. Novel Antigenic Targets of HPV Therapeutic Vaccines. <i>Vaccines</i>, 2021, vol. 9, no 11, 1262</p>	<p>doi: 10.3390/vaccines9111262</p>

21.		Bossler F., Hoppe-Seyler K., Hoppe-Seyler F. PI3K/AKT/mTOR Signaling Regulates the Virus/Host Cell Crosstalk in HPV- Positive Cervical Cancer Cells. <i>Int. J. Mol. Sci.</i> , 2019, <i>vol. 20, no 9, pp. 2188</i>	<i>doi: 10.3390/ijms20092188</i>
22.		Brun J. L., Dalstein V., Leveque J., Mathevet P., Raulic P., Baldauf J. J., <u>Scholl</u> S., <u>Huynh B.</u> , <u>Douvier</u> S., <u>Riethmuller D.</u> , <u>Clavel</u> C., <u>Birembaut Ph.</u> , <u>Calenda</u> V., <u>Baudin M.</u> , <u>Bory J.P.</u> Regression of High-Grade	<i>doi: 10.1016/j.ajog.2010.09.020</i>

		Cervical Intraepithelial Neoplasia With TG4001 Targeted Immunotherapy. <i>Am. J. Obstetr. Gynecol.</i> , 2011, vol. 204, no 2, 169.e1–169.e8.	
23.		Buck C. B., Day P. M., Trus B. L. The Papillomavirus Major Capsid Protein L1. <i>Virology</i> , 2013, vol. 445, no 1-2, pp. 169–174.	doi: 10.1016/j.virol.2013.05.038
24.		Burd E. M. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. <i>Clin. Microbiol. Rev.</i> , 2003, vol. 16, no 1, pp. 1–17.	doi: 10.1128/cmr.16.1.1-17.2003

25.		Cabo Beltran O. R., Rosales Ledezma R. MVA E2 Therapeutic Vaccine for Marked Reduction in Likelihood of Recurrence of Respiratory Papillomatosis. <i>Head Neck</i> , 2019, vol. 41, no 3, pp. 657–665.	<i>doi: 10.1002/hed.25477</i>
26.		Chandra J., Woo W. P., Finlayson N., Liu H. Y., McGrath M., Ladwa R., <u>Brauer M.</u> , <u>Xu Y.</u> , <u>Hanson S.</u> , <u>Panizza B.</u> , <u>Frazer I. H.</u> , <u>Porceddu S.V.</u> A Phase 1, Single Centre, Open Label, Escalating Dose Study to	<i>doi: 10.1007/s00262-020-02720-7</i>

		Assess the Safety, Tolerability and Immunogenicity of a Therapeutic Human Papillomavirus (HPV) DNA Vaccine (AMV002) for HPV-Associated Head and Neck Cancer (HNC). <i>Cancer Immunol. Immunother.</i> , 2021, vol. 70, no 3, pp. 743–753.	
27.		Chen M., Huang L., Wang J. Deficiency of Bim in Dendritic Cells Contributes to Overactivation of Lymphocytes and	<i>doi: 10.1182/blood-2006-11-056424</i>

		Autoimmunity. <i>Blood</i> , 2007, vol. 109, no 10, pp. 4360–4367.	
28.		Chen C. H., Wu T. C. Experimental Vaccine Strategies for Cancer Immunotherapy. <i>J. Biomed. Sci.</i> , 1998, vol. 5, no 4, pp. 231–252.	doi: 10.1007/bf02255855
29.		Cheng L., Wang Y., Du J. Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. <i>Vaccines</i> , 2020, vol. 8, no 3: 3915.	doi: 10.3390/vaccines8030391
30.		Cheng W. F., Hung C. F., Chai C. Y., Hsu K. F., He L., Ling	doi: 10.1172/jci12346

		M., Wu. T.-C.T.-C. Tumor-Specific Immunity and Antiangiogenesis Generated by a DNA Vaccine Encoding Calreticulin Linked to a Tumor Antigen. <i>J. Clin. Invest.</i> 2001, vol. 108, no 5, pp. 669–678.	
31.		Cory L., Chu C. ADXS-HPV: A Therapeutic Listeria Vaccination Targeting Cervical Cancers Expressing the HPV E7 Antigen. <i>Hum. Vaccines Immunotherapeut.</i> , 2014, vol. 10, no 11, pp. 3190–3195.	<i>doi: 10.4161/hv.34378</i>

32.		Çuburu N., Khan S., Thompson C.D., Kim R., Vellinga J., Zahn R., Lowy D. R., Scheper G., Schiller J.T. Adenovirus Vector-Based Prime-Boost Vaccination <i>via</i> Heterologous Routes Induces Cervicovaginal CD8(+) T Cell Responses Against HPV16 Oncoproteins. <i>Int. J. Cancer</i> , 2018, vol. 142, no 7, pp. 1467–1479.	<i>doi: 10.1002/ijc.31166</i>
33.		Diebold S. S., Kaisho T., Hemmi H., Akira S., Reis e Sousa C. Innate Antiviral	<i>doi: 10.1126/science.1093616</i>

		Responses by Means of TLR7-Mediated Recognition of Single-Stranded RNA. <i>Science</i> , 2004, vol. 303, no 5663, pp. 1529–1531.	
34.		Dilley S., Miller K. M., Huh W. K. Human Papillomavirus Vaccination: Ongoing Challenges and Future Directions. <i>Gynecol. Oncol.</i> , 2020, vol. 156, no 2, pp. 498–502.	doi: 10.1016/j.ygyno.2019.10.018
35.		Dyson N., Howley P. M., Münger K., Harlow E. The Human Papilloma Virus-16 E7 Oncoprotein is Able to	doi: 10.1126/science.2537532

		Bind to the Retinoblastoma Gene Product. <i>Science</i> , 1989, vol. 243, no 4893, pp. 934–937.	
36.		Eberhardt C. S., Kissick H. T., Patel M. R., Cardenas M. A., Prokhnevskaya N., Obeng R. C., Nasti T.H., Griffith C.C., Im S.J., Wang X, Shin D.M., Carrington M., Chen Z.G., Sidney J., Sette A., Saba N.F., Wieland A., Ahmed R. Functional HPV-Specific PD-1(+) Stem-Like CD8 T Cells in Head and Neck Cancer.	<i>doi: 10.1038/s41586-021-03862-z</i>

		<i>Nature, 2021, vol. 597, no 7875, pp. 279–284.</i>	
37.		Egawa K. Do Human Papillomaviruses Target Epidermal Stem Cells. <i>Dermatology, 2003, vol. 207, no 3, pp. 251–254.</i>	<i>doi: 10.1159/000073085</i>
38.		Ewer K. J., Lambe T., Rollier C. S., Spencer A. J., Hill A. V., Dorrell L. Viral Vectors as Vaccine Platforms: From Immunogenicity to Impact. <i>Curr. Opin. Immunol., 2016, vol. 41, pp. 47–54.</i>	<i>doi: 10.1016/j.coi.2016.05.014</i>

39.		Flogging Gardasil. <i>Nat. Biotechnol.</i> , 2007, vol. 25, no 3, pp. 261.	<i>doi: 10.1038/nbt0307-261</i>
40.		Ford K., Hanley C.J., Mellone M., Szyndralewicz C., Heitz F., Wiesel P., Wood O., Machado M., Lopez M-A., Ganesan A.-P., Wang C., Chakravarthy A., Fenton T.R., King E.V., Vijayanand P., Ottensmeier C.H., Al-Shamkhani A., Savelyeva N., Thomas G.J. NOX4 Inhibition Potentiates Immunotherapy by Overcoming Cancer-Associated Fibroblast-	<i>doi: 10.1158/0008-5472.Can-19-3158</i>

		Mediated CD8 T-Cell Exclusion From Tumors. <i>Cancer Res., 2020, vol. 80, no 9, pp. 1846–1860.</i>	
41.		Gao Q., Dong X., Xu Q., Zhu L., Wang F., Hou Y., Chao, C- c. Therapeutic Potential of CRISPR/Cas9 Gene Editing in Engineered T-Cell Therapy. <i>Cancer, 2019, vol. 8, no 9, pp. 4254–4264.</i>	<i>doi: 10.1002/cam4.2257</i>
42.		Garland S. M., Kjaer S. K., Muñoz N., Block S. L., Brown D. R., DiNubile M. J., Lindsay B.R., Kuter B.J., Perez G., Dominiak-Felden G., Saah	<i>doi: 10.1093/cid/ciw354</i>

		A.J., Drury R., Das R., Velicer C. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-World Experience. <i>Clin. Infect. Dis.</i> , 2016, vol. 63, no 4, pp. 519–527.	
43.		Gomez-Gutierrez J. G., Elpek K. G., Montes de Oca-Luna R., Shirwan H., Sam Zhou H., McMasters K. M. Vaccination With an Adenoviral Vector Expressing Calreticulin-	<i>doi: 10.1007/s00262-006-0247-2</i>

		Human Papillomavirus 16 E7 Fusion Protein Eradicates E7 Expressing Established Tumors in Mice. <i>Cancer Immunol. Immunother.</i> , 2007, vol. 56, no 7, pp. 997–1007.	
44.		Graham S. V. The Human Papillomavirus Replication Cycle, and its Links to Cancer Progression: A Comprehensive Review. <i>Clin. Sci.</i> , 2017, vol. 131, no 17, pp. 2201–2221.	doi: 10.1042/cs20160786
45.		Grunwitz C., Salomon N., Vascotto F., Selmi A., Bukur	doi: 10.1080/2162402x.2019.1629259

		<p>T., Diken M., Kreitera S., Türecia Ö., Sahin U. HPV16 RNA-LPX Vaccine Mediates Complete Regression of Aggressively Growing HPV- Positive Mouse Tumors and Establishes Protective T Cell Memory. <i>Oncoimmunology</i>, 2019, vol. 8, no 9: e1629259.</p>	
46.		<p>Guirnalda P., Wood L., Paterson Y. Listeria Monocytogenes and its Products as Agents for Cancer Immunotherapy. <i>Adv. Immunol.</i>, 2012, vol. 113, pp. 81–118.</p>	<p><i>doi: 10.1016/b978-0-12-394590-7.00004-x</i></p>

47.		Hancock G., Hellner K., Dorrell L. Therapeutic HPV Vaccines. <i>Best Pract. Res. Clin. Obstetr. Gynaecol.</i> , 2018, vol. 47, pp. 59–72.	doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.008
48.		Hanna E., Bachmann G. HPV Vaccination With Gardasil: A Breakthrough in Women's Health. <i>Expert Opin. Biol. Ther.</i> , 2006, vol. 6, no 11, pp. 1223–1227.	doi: 10.1517/14712598.6.11.1223
49.		Herrero R., González P., Markowitz L. E. Present Status of Human Papillomavirus Vaccine Development and	doi: 10.1016/s1470-2045(14)70481-4

		Implementation. <i>Lancet Oncol.</i> , 2015, vol. 16, no 5: e206–e216.	
50.		Hu Z., Ma D. The Precision Prevention and Therapy of HPV-Related Cervical Cancer: New Concepts and Clinical Implications. <i>Cancer Med.</i> , 2018, vol. 7, no 10, pp. 5217–5236.	doi: 10.1002/cam4.1501
51.		Huber B., Wang J. W., Roden R. B. S., Kirnbauer R. RG1-VLP and Other L2-Based, Broad-Spectrum HPV Vaccine Candidates. <i>J. Clin.</i> , 2021, vol. 10, no 5, pp. 1044.	doi: 10.3390/jcm10051044

52.		Ikeda Y., Adachi K., Tomio K., Eguchi-Kojima S., Tsuruga T., Uchino-Mori M., Taguchi A., Komatsu A., Nagamatsu T., Oda K., Kawana-Tachikawa A., Uemura Y., Igimi S., Osuga Y., Fujii T., Kawana K. A Placebo-Controlled, Double-Blind Randomized (Phase IIB) Trial of Oral Administration With HPV16 E7-Expressing Lactobacillus, GLBL101c, for the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia	<i>doi: 10.3390/vaccines9040329</i>
-----	--	---	-------------------------------------

		Grade 2 (Cin2). <i>Vaccines.</i> , 2021, vol. 9, no 4: 329.	
53.		Joura E.A., Giuliano A.R., Iversen O.E., Bouchard C., Mao C., Mehlsen J., Moreira E.D., Ngan Y., Petersen L.K., Lazcano-Ponce E., Pitisuttithum P., Restrepo J.A., Stuart G., Woelber L., Yang Y.C., Cuzick J., Garland S.M., Huh W., Kjaer S.K., Bautista O.M., Chan I. S.F., Chen J., Gesser R., Moeller E., Ritter M., Vuocolo S., Luxembourg A. A 9-Valent HPV Vaccine Against	<i>doi: 10.1056/NEJMoa1405044</i>

		Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. <i>New Engl. J. Med.</i> , 2015, vol. 372, no 8, pp. 711–723.	
54.		Kalnin K., Chivukula S., Tibbitts T., Yan Y., Stegalkina S., Shen L., Cieszynski J., Costa V., Sabharwal R., Anderson S.F., Christensen N., Jagu S., Roden R. B.S., Kleanthous H. Incorporation of RG1 Epitope Concatemers Into a Self-Adjuvanting Flagellin-L2 Vaccine Broaden Durable Protection Against Cutaneous Challenge With	<i>doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.086</i>

		Diverse Human Papillomavirus Genotypes. <i>Vaccine.</i> , 2017, vol. 35, no 37, pp. 4942–4951.	
55.		Kawana K., Adachi K., Kojima S., Taguchi A., Tomio K., Yamashita A., Nishida H., Nagasaka K., Arimoto T., Yokoyama T., Wada-Hiraike O., Oda K., Sewaki T., Osuga Y., Fujii T. Oral Vaccination Against HPV E7 for Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 (CIN3) Elicits E7-Specific Mucosal Immunity	<i>doi: 10.1016/j.vaccine.2014.09.020</i>

		in the Cervix of CIN3 Patients. <i>Vaccine.</i> , 2014, vol. 32, no 47, pp. 6233–6239.	
56.		Kawasaki T., Kawai T., Akira S. Recognition of Nucleic Acids by Pattern-Recognition Receptors and its Relevance in Autoimmunity. <i>Immunol. Rev.</i> , 2011, vol. 243, no 1, pp. 61–73.	<i>doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01048.x</i>
57.		Khan S., Oosterhuis K., Wunderlich K., Bunnik E.M., Bhaggoe M., Boedhoe S., Karia S., Steenbergen R. D.M., Bosch L., Serroyen J.,	<i>doi: 10.1002/ijc.30679</i>

		Janssen S., Schuitemaker H., Vellinga J., Scheper G., Zahn R., Custers J. Development of a Replication-Deficient Adenoviral Vector-Based Vaccine Candidate for the Interception of HPV16- and HPV18-Induced Infections and Disease. <i>Int. J. Cancer.</i> , 2017, vol. 141, no 2, pp. 393–404.	
58.		Kim T.J., Jin H.T., Hur S.Y., Yang H.G., Seo Y.B., Hong S.R., Lee C.-W., Kim S., Woo J.-W., Park K.S., Hwang Y.-Y., Park J., Lee I.-H., Lim K.-T.,	<i>doi: 10.1038/ncomms6317</i>

		Lee K.-H., Jeong M.S., Surh C.D., Suh Y.S., Park J.S., Sung Y.C. Clearance of Persistent HPV Infection and Cervical Lesion by Therapeutic DNA Vaccine in CIN3 Patients. <i>Nat. Commun., 2014, vol. 5: 5317.</i>	
59.		Komdeur F.L., Singh A., van de Wall S., Meulenbergh J. J.M., Boerma A., Hoogeboom B.N., Paijens S.T., Oyarce C., de Bruyn M., Schuurin E., Regts J., Marra R., Werner N., Sluis J., van der Zee A. G.J., Wilschut J.C.,	<i>doi: 10.1016/j.ymthe.2020.11.002</i>

		Allersma D.P., van Zanten C.J., Kosterink J. G.W., Jorritsma-Smit A., Yigit R., Nijman H.W., Daemen T. First-In-Human Phase I Clinical Trial of an SFV-Based RNA Replicon Cancer Vaccine Against HPV-Induced Cancers. <i>Mol. Ther.</i> , 2021, vol. 29, no 2, pp. 611–625.	
60.		Kreimer A.R., González P., Katki H.A., Porras C., Schiffman M., Rodriguez A. C., Solomon D., Jiménez S., Schiller J.T., Lowy D.R., van	<i>doi: 10.1016/s1470-2045(11)70213-3</i>

		<p>Doorn L.-J., Struijk L., Quint W., Chen S., Wacholder S., Hildesheim A., Herrero R.</p> <p>Efficacy of a Bivalent HPV 16/18 Vaccine Against Anal HPV 16/18 Infection Among Young Women: A Nested Analysis Within the Costa Rica Vaccine Trial. <i>Lancet Oncol.</i>, 2011, vol. 12, no 9, pp. 862–870.</p>	
61.		<p>Lang Kuhs K.A., Gonzalez P., Rodriguez A.C., van Doorn L.J., Schiffman M., Struijk L., Chen S., Quint W., Lowy D.R., Porras C., DelVecchio</p>	<p><i>doi: 10.1093/infdis/jiu357</i></p>

		<p>C., Jimenez S., Safaeian M., Schiller J.T., Wacholder S., Herrero R., Hildesheim A., Kreimer A.R. Reduced Prevalence of Vulvar HPV16/18 Infection Among Women Who Received the HPV16/18 Bivalent Vaccine: A Nested Analysis Within the Costa Rica Vaccine Trial. <i>J. Infect. Dis.</i>, 2014, vol. 210, no 12, pp. 1890–1899.</p>	
62.		<p>Lazcano-Ponce E., Stanley M., Muñoz N., Torres L., Cruz-Valdez A., Salmerón J., Rojas R., Herrero R.,</p>	<p><i>doi: 10.1016/j.vaccine.2013.11.059</i></p>

		<p>Hernández-Ávila M. Overcoming Barriers to HPV Vaccination: non-Inferiority of Antibody Response to Human Papillomavirus 16/18 Vaccine in Adolescents Vaccinated With a Two-Dose vs. A Three-Dose Schedule at 21 Months. <i>Vaccine.</i>, 2014, vol. 32, no 6, pp.725–732.</p>	
63.		<p>Lee S.Y., Kang T.H., Knoff J., Huang Z., Soong R.S., Alvarez R.D., Hung C.-F., Wu T.-C. Intratumoral Injection of Therapeutic HPV Vaccinia</p>	<p><i>doi: 10.1007/s00262-013-1421-y</i></p>

		Vaccine Following Cisplatin Enhances HPV-Specific Antitumor Effects. <i>Cancer Immunol. Immunother.</i> , 2013, vol. 62, no 7, pp. 1175–1185.	
64.		Lei J., Osen W., Gardyan A., Hotz-Wagenblatt A., Wei G., Gissmann L., Eichmüller S., Löchelt M. Replication-Competent Foamy Virus Vaccine Vectors as Novel Epitope Scaffolds for Immunotherapy. <i>PloS One.</i> , 2015, vol. 10, no 9: e0138458.	doi: 10.1371/journal.pone.0138458

65.		Li X., Jiang S., Tapping R. I. Toll-Like Receptor Signaling in Cell Proliferation and Survival. <i>Cytokine.</i> , 2010, vol. 49, no 1, pp. 1–9.	<i>doi: 10.1016/j.cyto.2009.08.010</i>
66.		Liu D.W., Tsao Y.P., Kung J.T., Ding Y.A., Sytwu H.K., Xiao X., Shen S.-L. Recombinant Adeno- Associated Virus Expressing Human Papillomavirus Type 16 E7 Peptide DNA Fused With Heat Shock Protein DNA as a Potential Vaccine for Cervical Cancer. <i>J. Virol.</i> ,	<i>doi: 10.1128/jvi.74.6.2888-2894.2000</i>

		<i>2000, vol. 74, no 6, pp. 2888–2894.</i>	
67.		Lungwitz U., Breunig M., Blunk T., Göpferich A. Polyethylenimine-Based non-Viral Gene Delivery Systems. <i>Eur. J. Pharmaceut. Biopharmaceut.</i> , 2005, vol. 60, no 2, pp. 247–266.	<i>doi: 10.1016/j.ejpb.2004.11.011</i>
68.		Macartney K. K., Chiu C., Georgousakis M., Brotherton J. M. Safety of Human Papillomavirus Vaccines: A Review. <i>Drug Saf.</i> , 2013, vol. 36, no 6, pp. 393–412.	<i>doi: 10.1007/s40264-013-0039-5</i>

69.		Maciag P. C., Radulovic S., Rothman J. The First Clinical Use of a Live-Attenuated Listeria Monocytogenes Vaccine: A Phase I Safety Study of Lm-LLO-E7 in Patients With Advanced Carcinoma of the Cervix. <i>Vaccine.</i> , 2009, vol. 27, no 30, pp. 3975–3983.	<i>doi: 10.1016/j.vaccine.2009.04.041</i>
70.		Malone R. W., Felgner P. L., Verma I. M. Cationic Liposome-Mediated RNA Transfection. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. United. States</i>	<i>doi: 10.1073/pnas.86.16.6077</i>

		<i>America., 1989, vol. 86, no 16, pp. 6077–6081.</i>	
71.		Mansilla C., Berraondo P., Durantez M., Martínez M., Casares N., Arribillaga L., Rudilla F., Fioravanti J., Lozano T., Villanueva L., Sarobe P., Borrás F., Leclerc C., Prieto J, Lasarte J.J. Eradication of Large Tumors Expressing Human Papillomavirus E7 Protein by Therapeutic Vaccination With E7 Fused to the Extra Domain a From Fibronectin.	<i>doi: 10.1002/ijc.26412</i>

		<i>Int. J. Cancer., 2012, vol. 131, no 3, pp. 641–651.</i>	
72.		Markowitz L. E., Liu G., Hariri S., Steinau M., Dunne E. F., Unger E. R. Prevalence of HPV After Introduction of the Vaccination Program in the United States. <i>Pediatrics., 2016, vol. 137, no 3: e20151968.</i>	<i>doi: 10.1542/peds.2015-1968</i>
73.		Maruggi G., Zhang C., Li J., Ulmer J. B., Yu D. mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases.	<i>doi: 10.1016/j.ymthe.2019.01.020</i>

		<i>Mol. Ther.</i> , 2019, vol. 27, no 4, pp. 757–772.	
74.		McIntyre M. C., Ruesch M. N., Laimins L. A. Human Papillomavirus E7 Oncoproteins Bind a Single Form of Cyclin E in a Complex With Cdk2 and P107. <i>Virology.</i> , 1996, vol. 215, no 1, pp. 73–82.	doi: 10.1006/viro.1996.0008
75.		Melamed A., Margul D.J., Chen L., Keating N.L., Del Carmen M.G., Yang J., Seagle B.-L.L., Alexander A., Seagle B.-L.L., Alexander A., Shahabi S., Rauh-Hain J.A.	doi: 10.1056/NEJMoa1804923

		Survival After Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. <i>New Engl. J. Med.</i> , 2018, vol. 379, no 20, pp.1905–1914.	
76.		Mohsen M. O., Zha L., Cabral-Miranda G., Bachmann M. F. Major Findings and Recent Advances in Virus-Like Particle (VLP)-Based Vaccines. <i>Semin. Immunol.</i> , 2017, vol. 34, pp. 123–132.	doi: 10.1016/j.smim.2017.08.014
77.		Moody C. A., Laimins L. A. Human Papillomavirus	doi: 10.1038/nrc2886

		Oncoproteins: Pathways to Transformation. <i>Nat. Rev. Cancer.</i> , 2010, vol. 10, no 8, pp. 550–560.	
78.		Nagarsheth N.B., Norberg S.M., Sinkoe A.L., Adhikary S., Meyer T.J., Lack J.B., Warner A.C., Schweitzer C., Doran S.L., Korrapati S., Stevanović S., Trimble C.L., Kanakry J.A., Bagheri M.H., Ferraro E., Astrow S.H., Bot A., Faquin William C., Stroncek D., Gkitsas N., Highfill S., Hinrichs C.S. TCR-Engineered T Cells Targeting	<i>doi: 10.1038/s41591-020-01225-1</i>

		E7 for Patients With Metastatic HPV-Associated Epithelial Cancers. <i>Nat. Med.</i> , 2021, vol. 27, no 3, pp. 419–425.	
79.		Nardelli-Haefliger D., Wirthner D., Schiller J.T., Lowy D.R., Hildesheim A., Ponci F., Grandi P. Specific Antibody Levels at the Cervix During the Menstrual Cycle of Women Vaccinated With Human Papillomavirus 16 Virus-Like Particles. <i>J. Natl. Cancer Inst.</i> , 2003, vol. 95, no 15, pp. 1128–1137.	<i>doi: 10.1093/jnci/djg018</i>

80.		Pardi N., Hogan M. J., Porter F. W., Weissman D. mRNA Vaccines - a New Era in Vaccinology. <i>Nat. Rev. Drug Discovery.</i> , 2018, vol. 17, no 4, pp. 261–279.	<i>doi: 10.1038/nrd.2017.243</i>
81.		Paris R., Bejrachandra S., Thongcharoen P., Nitayaphan S., Pitisuttithum P., Sambor A., Gurunathan S., Francis D., Ratto-Kim S., Karnasuta C., Souza M. S. de, Polonis V.R., Brown A.E., Kim J.H., Stephens H.A. HLA Class II Restriction of HIV-1 Clade-Specific Neutralizing	<i>doi: 10.1016/j.vaccine.2011.11.002</i>

		<p>Antibody Responses in Ethnic Thai Recipients of the RV144 Prime-Boost Vaccine Combination of ALVAC-HIV and AIDSVAX(®) B/E. <i>Vaccine.</i>, 2012, vol. 30, no 5, pp. 832–836.</p>	
82.		<p>Peng S., Kim T.W., Lee J.H., Yang M., He L., Hung C.F., dr. Wu T.-C. Vaccination With Dendritic Cells Transfected With BAK and BAX siRNA Enhances Antigen-Specific Immune Responses by Prolonging Dendritic Cell Life. <i>Hum.</i></p>	<p>doi: 10.1089/hum.2005.16.584</p>

		<i>Gene Ther.</i> , 2005, vol. 16, no 5, pp. 584–593.	
83.		Porras C., Tsang S.H., Herrero R., Guillén D., Darragh T.M., Stoler M.H., Hildesheim A., Wagner S., Boland J., Lowy D.R, Schiller J.T., Schiffman M., Schussler J., Gail M.H., Quint W., Ocampo R., Morales J., Rodríguez A.C., Hu S., Sampson J.N., Kreimer A.R. Efficacy of the Bivalent HPV Vaccine Against HPV 16/18- Associated Precancer: Long- Term Follow-Up Results	<i>doi: 10.1016/s1470-2045(20)30524-6</i>

		From the Costa Rica Vaccine Trial. <i>Lancet Oncol.</i> , 2020, vol. 21, no 12, pp. 1643–1652.	
84.		Rajcáni J., Mosko T., Rezuchová I. Current Developments in Viral DNA Vaccines: Shall They Solve the Unsolved. <i>Rev. Med. Virol.</i> , 2005, vol. 15, no 5, pp. 303–325.	doi: 10.1002/rmv.467
85.		Ren F., Xu Y., Mao L., Ou R., Ding Z., Zhang X., Tang J., Li B., Jia Z., Tian Z., Ni B., Wu Y. Heat Shock Protein 110 Improves the Antitumor	doi: 10.4161/cbt.9.2.10391

		Effects of the Cytotoxic T Lymphocyte Epitope E7(49-57) in Mice. <i>Cancer Biol. Ther.</i> , 2010, vol. 9, no 2, pp. 134–141.	
86.		Rosales C., Graham V. V., Rosas G. A., Merchant H., Rosales R. A Recombinant Vaccinia Virus Containing the Papilloma E2 Protein Promotes Tumor Regression by Stimulating Macrophage Antibody-Dependent Cytotoxicity. <i>Cancer Immunol. Immunother.</i> ,	<i>doi: 10.1007/s002620000125</i>

		2000, vol. 49, no 7, pp. 347–360.	
87.		Rosales R., López-Contreras M., Rosales C., Magallanes-Molina J.R., Gonzalez-Vergara R., Arroyo-Cazarez J.M., Ricardez-Arenas A., Follo-Valencia A. del, Padilla-Arriaga S., Guerrero M.V., Pirez M.A., Arellano-Fiore C., Villarreal F. Regression of Human Papillomavirus Intraepithelial Lesions is Induced by MVA E2 Therapeutic Vaccine. <i>Hum.</i>	doi: 10.1089/hum.2014.024

		<i>Gene Ther.</i> , 2014, vol. 25, no 12, pp. 1035–1049.	
88.		Santesso N., Mustafa R.A., Wiercioch W., Kehar R., Gandhi S., Chen Y., Cheung A., Hopkins J., Khatib R., Ma B., Mustafa A.A., Lloyd N., Wu D., Broutet N., Schünemann H.J. Systematic Reviews and Meta-Analyses of Benefits and Harms of Cryotherapy, LEEP, and Cold Knife Conization to Treat Cervical Intraepithelial Neoplasia. <i>Int. J. Gynaecol.</i>	<i>doi: 10.1016/j.ijgo.2015.07.026</i>

		<i>Obstetr., 2016, vol. 132, no 3, pp. 266–271.</i>	
89.		Santin A.D., Bellone S., Palmieri M., Ravaggi A., Romani C., Tassi R., Roman J.J., Burnett A., Pecorelli S., Cannon M.J. HPV16/18 E7-Pulsed Dendritic Cell Vaccination in Cervical Cancer Patients With Recurrent Disease Refractory to Standard Treatment Modalities. <i>Gynecol. Oncol., 2016, vol. 100, no 3, pp. 469–478.</i>	<i>doi: 10.1016/j.ygyno.2005.09.040</i>

90.	Santin A. D., Hermonat P. L., Ravaggi A., Chiriva-Internati M., Zhan D., Pecorelli S., Parham G.P., Cannon M.J. Induction of Human Papillomavirus- Specific CD4(+) and CD8(+) Lymphocytes by E7-Pulsed Autologous Dendritic Cells in Patients With Human Papillomavirus Type 16- and 18-Positive Cervical Cancer. <i>J. Virol.</i> , 1999, vol. 73, no 7, pp. 5402–5410.	<i>doi: 10.1128/jvi.73.7.5402-5410.1999</i>
91.	Schellenbacher C., Roden R., Kirnbauer R. Chimeric L1-L2	<i>doi: 10.1128/jvi.01088-09</i>

		Virus-Like Particles as Potential Broad-Spectrum Human Papillomavirus Vaccines. <i>J. Virol.</i> , 2009, vol. 83, no 19, pp. 10085–10095.	
92.		Schiffman M., Solomon D. Clinical Practice. Cervical-Cancer Screening With Human Papillomavirus and Cytologic Cotesting. <i>New Engl. J. Med.</i> , 2013, vol. 369, no 24, pp. 2324–2331.	<i>doi: 10.1056/NEJMc1210379</i>
93.		Schwarz T.F., Spaczynski M., Schneider A., Wysocki J., Galaj A., Schulze K., Poncelet S.M., Catteau G., Thomas F.,	<i>doi: 10.4161/hv.7.9.15999</i>

		Descamps D. Persistence of Immune Response to HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Cervical Cancer Vaccine in Women Aged 15-55 Years. <i>Hum. Vaccines.</i> , 2011, vol. 7, no 9, pp. 958–965.	
94.		Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer Statistics. <i>CA.: Cancer J. Clin.</i> , 2016, vol. 66, no 1, pp. 7–30.	doi: 10.3322/caac.21332
95.		Smith J. A., Haberstroh F. S., White E. A., Livingston D. M., DeCaprio J. A., Howley P. M. SMCX and Components of the TIP60	doi: 10.1016/j.virol.2014.08.022

		Complex Contribute to E2 Regulation of the HPV E6/E7 Promoter. <i>Virology.</i> , 2018, vol. 470, pp. 311–321.	
96.		Stanley M., Joura E., Yen G.P., Kothari S., Luxembourg A., Saah A., Walia A., Perez G., Khoury H., Badgley D., Brown D.R. Systematic Literature Review of Neutralizing Antibody Immune Responses to non-Vaccine Targeted High-Risk HPV Types Induced by the Bivalent and the Quadrivalent Vaccines.	<i>doi: 10.1016/j.vaccine.2021.01.060</i>

		<i>Vaccine.</i> , 2021, vol. 39, no 16, pp. 2214–2223.	
97.		Tagliamonte M., Petrizzo A., Tornesello M. L., Buonaguro F. M., Buonaguro L. Antigen-Specific Vaccines for Cancer Treatment. <i>Hum. Vaccines Immunotherapeut.</i> , 2014, vol. 10, no 11, pp. 3332–3346.	doi: 10.4161/21645515.2014.973317
98.		Takeuchi O., Akira S. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. <i>Cell.</i> , 2010, vol. 140, no 6, pp. 805–820.	doi: 10.1016/j.cell.2010.01.022
99.		Tewari K.S., Sill M.W., Long III H.J., Penson R.T., Huang	doi: 10.1056/NEJMoa1309748

		H., Ramondetta L.M., Landrum L.M., Oaknin A., Reid T.J., Leitao M.M., Michael H.E., Monk B.J. Improved Survival With Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. <i>New Engl. J. Med.</i> , 2014, vol. 370, no 8, pp. 734–743.	
100.		Tumban E., Peabody J., Peabody D. S., Chackerian B. A Universal Virus-Like Particle-Based Vaccine for Human Papillomavirus: Longevity of Protection and Role of Endogenous and	<i>doi: 10.1016/j.vaccine.2013.07.052</i>

		Exogenous Adjuvants. <i>Vaccine.</i> , 2013, vol. 31, no 41, pp. 4647–4654.	
101.		Tyler M., Tumban E., Chackerian B. Second-Generation Prophylactic HPV Vaccines: Successes and Challenges. <i>Expert Rev. Vaccines.</i> , 2014, vol. 13, no 2, pp. 247–255.	<i>doi: 10.1586/14760584.2014.865523</i>
102.		Valdez Graham V., Sutter G., José M.V., García-Carranca A., Erfle V., Moreno Mendoza N., Merchant H., Rosales R. Human Tumor Growth is Inhibited by a	<i>doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000401)88:7<1650::aid-cncr20>3.0.co;2-l</i>

		Vaccinia Virus Carrying the E2 Gene of Bovine Papillomavirus. <i>Cancer.</i> , 2000, vol. 88, no 7, pp.1650–1662.	
103.		Wang B., Li X., Liu L., Wang M. β -Catenin: Oncogenic Role and Therapeutic Target in Cervical Cancer. <i>Biol. Res.</i> , 2020, vol. 53, no 1, pp. 33.	doi: 10.1186/s40659-020-00301-7
104.		Wang J. W., Roden R. B. L2, the Minor Capsid Protein of Papillomavirus. <i>Virology.</i> , 2013, vol. 445, no 1-2, pp. 175–186.	doi: 10.1016/j.virol.2013.04.017

105.		Wang R., Pan W., Jin L., Huang W., Li Y., Wu D., Gao C., Ma D., Liao S. Human Papillomavirus Vaccine Against Cervical Cancer: Opportunity and Challenge. <i>Cancer Lett.</i> , 2020, vol. 471, pp. 88–102.	<i>doi: 10.1016/j.canlet.2019.11.039</i>
106.		Wang T.L., Ling M., Shih I.M., Pham T., Pai S.I., Lu Z., Kurman R.J., Pardoll D.M., Wu T.-C. Intramuscular Administration of E7- Transfected Dendritic Cells Generates the Most Potent E7-Specific Anti-Tumor	<i>doi: 10.1038/sj.gt.3301160</i>

		Immunity. <i>Gene Ther.</i> , 2000, vol. 7, no 9, pp. 726–733.	
107.		Wendel Naumann R., Leath C. A., 3rd. Advances in Immunotherapy for Cervical Cancer. <i>Curr. Opin. Oncol.</i> , 2020, vol. 32, no 5, pp. 481–487.	<i>doi: 10.1097/cco.0000000000000663</i>
108.		Woodham A.W., Cheloha R.W., Ling J., Rashidian M., Kolifrath S.C., Mesyngier M., Duarte J.N., Bader J.M., Skeate J.G., Da Silva D.M., Kast W.M., Ploegh H.L. Nanobody-Antigen Conjugates Elicit HPV-	<i>doi: 10.1158/2326-6066.Cir-17-0661</i>

		Specific Antitumor Immune Responses. <i>Cancer Immunol. Res.</i> , 2018, vol. 6, no 7, pp. 870–880.	
109.		Yang A., Farmer E., Wu T. C., Hung C. F. Perspectives for Therapeutic HPV Vaccine Development. <i>J. Biomed. Sci.</i> , 2016, vol. 23, no 1, pp. 75.	doi: 10.1186/s12929-016-0293-9
110.		Zhai L., Tumban E. Gardasil-9: A Global Survey of Projected Efficacy. <i>Antiviral Res.</i> , 2016, vol. 130, pp. 101–109.	doi: 10.1016/j.antiviral.2016.03.016

111.		zur Hausen H. Papillomaviruses and Cancer: From Basic Studies to Clinical Application. <i>Nat. Rev. Cancer.</i> , 2002, vol. 2, no 5, pp. 342–350.	<i>doi: 10.1038/nrc798</i>
------	--	--	----------------------------