

# HPV e Câncer

Fotos e Ilustrações cedidas pelos autores

## O Papel do Papiloma Vírus Humano na Carcinogênese

### Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva

Pesquisador  
Núcleo de Pesquisas Replicon  
Departamento de Biologia  
Universidade Católica de Goiás.  
am.tc@uol.com.br

### Marcus Vinícius Teixeira Amaral

Pesquisador  
Núcleo de Pesquisas Replicon  
Departamento de Biologia  
Universidade Católica de Goiás  
marvinus@ig.com.br

### Aparecido Divino da Cruz, Ph.D.

Coordenador  
Núcleo de Pesquisas Replicon  
Departamento de Biologia  
Universidade Católica de Goiás  
Laboratório de Citogenética Humana e  
Genética Molecular/Secretaria Estadual de  
Saúde-GO  
Registro de Câncer de Base Populacional,  
Associação de Combate ao Câncer de Goiás,  
Hospital Araújo Jorge- GO- Goiás  
acruz@ucg.br

### Resumo

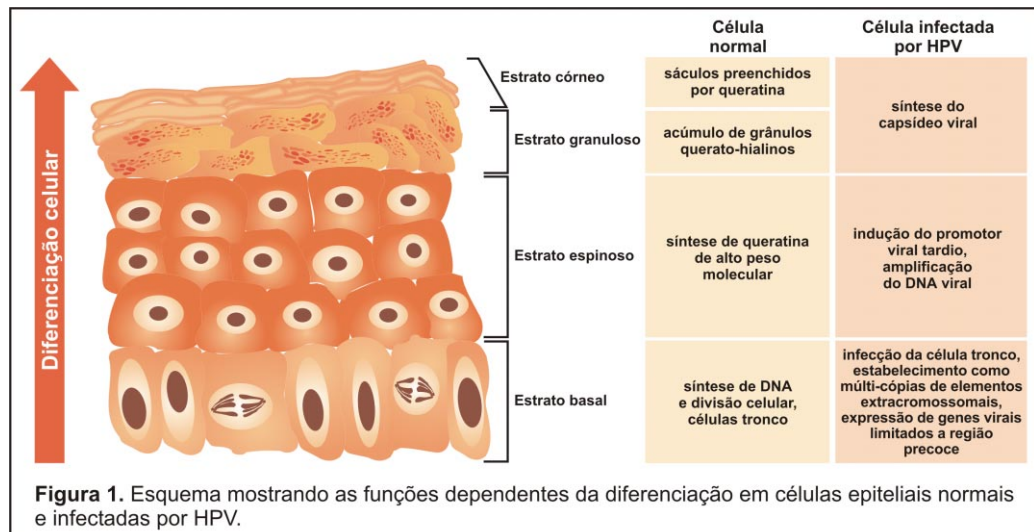
O papiloma vírus humano (HPV) foi primeiramente associado a tumores benignos e com o avanço das técnicas de detecção molecular o genoma viral passou a ser identificado em associação com células neoplásicas malignas. Os HPVs podem ser classificados de acordo com o tropismo em cutaneotrópicos e mucosotrópicos, e de acordo com a categoria de risco para o desenvolvimento de neoplasias em dois grupos HPVs de baixo risco e de alto risco oncogênico. Os HPVs são capazes de transformar e imortalizar uma célula e portanto podem agir como um fator de iniciação do processo maligno. Os genes virais envolvidos na transformação e imortalização celular são os genes *E6* e *E7*, pois são capazes de se ligar a proteínas importantes na regulação do ciclo celular, como as proteínas supressora de tumor pRb e p53. Essa associação resulta na inativação ou degradação das prote-

ínas celulares e conseqüentemente na desregulação do ciclo celular. Desta forma a célula infectada passa a se dividir acentuadamente, ocorrendo assim a iniciação e promoção tumoral.

**Palavras-chave:** papiloma vírus humano, carcinogênese, genes supressores de tumor.

### Introdução

Estudos demonstraram que o HPV é o agente causal de tumores benignos como papilomas, verrugas comuns e condilomas (Garcia-Carrancá & Garriglio, 1993). Com o avanço das técnicas de detecção molecular, o genoma de HPV tem sido identificado em células neoplásicas malignas. Assim, o HPV passou a ser associado a cânceres, principalmente com o carcinoma cervical. As evidências de associação destes vírus com neoplasias, somadas a estudos epidemiológicos publicados ultimamente, permitiu estabelecer uma relação etiológica entre alguns tipos de



**Tabela I** – Classificação dos HPVs quanto ao tropismo e categoria de risco para o desenvolvimento de neoplasias, incluindo exemplos de lesões virais em cada classe

Classificação	Categoria	Genótipo de HPV	Natureza da Lesão	Lesão
<b>Tropismo</b>	<b>Cutaneotrópicos</b>	1 e 2	Benigna	Verrugas
		5 e 8	Maligna	Ca de pele
	<b>Mucosotrópicos</b>	6, 11 e 42	Benigna	Condilomas
		16, 18, 31 e 45	Maligna	Ca cervical
<b>Risco Oncogênico</b>	<b>Baixo risco</b>	6, 11, 26, 42, 44, 54, 70 e 73	Benigna	Condilomas
	<b>Alto risco</b>	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 55, 56, 58, 59, 66 e 68	Maligna	Ca cervical

HPVs e o carcinoma cervical (Bibbo & Filho, 1998).

### Papiloma Vírus Humano

#### Características

Os HPVs são vírus da família *Papovaviridae*, que formam partículas virais icosaédricas sem envelope, com cerca de 55nm de diâmetro. Apresentam um DNA circular de fita dupla, medindo de  $7,5 \times 10^3$  a  $8,0 \times 10^3$  pb (Matzow *et al.*, 1998). Atualmente são conhecidos mais de 100 tipos de HPVs. Espera-se que com os estudos de tipagem de HPVs associados aos cânceres de cabeça e pescoço esse número aumente ainda mais (Lin *et al.*, 1998).

#### Ciclo de vida

O HPV infecta células epiteliais tanto mucosas quanto cutâneas do tecido epitelial pavimentoso estratificado e produz vírions durante a diferenciação dessas células. O ciclo de vida do HPV está relacionado a diferenciação celular, sendo denominado de ciclo viral dependente da diferenciação (Figura 1). A infecção inicial por HPV provavelmente ocorre em células epiteliais tronco ou basais ou em células que estão transitoriamente se dividindo, localizadas nas camadas mais baixas do epitélio estratificado. A medida que as células mais profundas do epitélio vão se dividindo elas migram da camada basal e se tornam gradativamente diferenciadas.

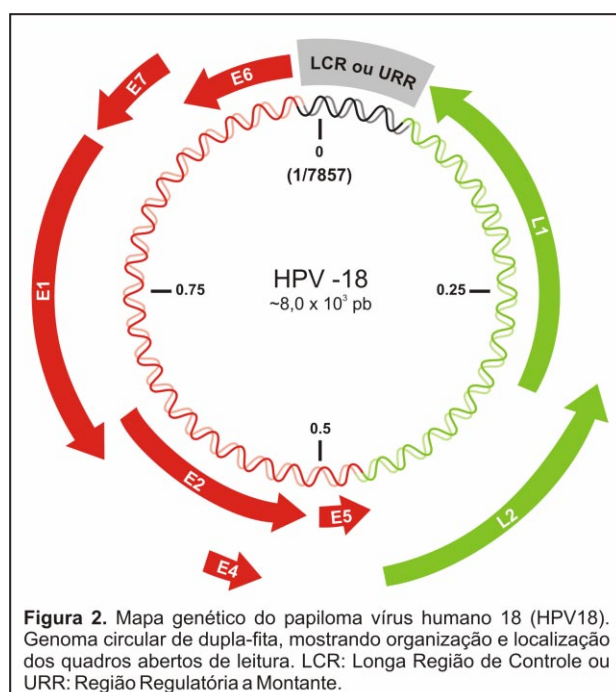
Depois de entrar na célula, os genomas dos HPVs são estabilizados na forma de elementos extracromossômicos nos núcleos e o número de

de um reservatório de DNA viral.

Apesar da infecção do HPV acontecer nas camadas basais, a produção do vírus é restrito a células da camada suprabasais, pois as células da camada basal não são lisadas pela produção dos vírions, mas continuam a proliferação. Essa diferenciação dependente promove a infecção e manutenção persistente do HPV nas camadas basais por períodos de até vários anos (Stubenrauch & Laimins, 1999).

#### Classificação

Os HPVs podem ser classificados de acordo com o tropismo em dois grupos: (1) cutaneotrópicos, que infectam a epiderme; e (2) mucosotrópicos, que infectam mucosas em geral (Tabela I). Os HPVs são também divididos em duas categorias de risco para o desenvolvimento de neoplasias: baixo risco e alto risco oncogênico (Tabela I) [Bibbo & Filho, 1998]. Os vírus do primeiro grupo são encontrados mais comumente em lesões benignas como papilomas e verrugas simples, principalmente em condilomas. Já os do segundo grupo são associados a diferentes graus de lesões escamosas intra-epiteliais do colo do útero, vagina, vulva, pênis (Stevens, 2002), dos carcinomas cervicais (Rivoire *et al.*, 2001) e de carcinomas de cabeça e pescoço (Badaracco *et al.*, 2000; Smith *et al.*, 2000; Rowley, 1998; Paz *et al.*, 1997; Thompson, 1997).



**Figura 2.** Mapa genético do papiloma vírus humano 18 (HPV18). Genoma circular de dupla-fita, mostrando organização e localização dos quadros abertos de leitura. LCR: Longa Região de Controle ou URR: Região Regulatória a Montante.

**Tabela II** – Funções dos genes das regiões E e L do HPV

Genes	Função
<b>Precoce</b> E1	Replicação do DNA viral
E2	Controle da transcrição
E4	Maturação do vírus e alteração da matriz intracelular
E5, E6 e E7	Estímulo da proliferação e transformação celulares
<b>Tardio</b> L1	Codifica proteína principal do capsídeo
L2	Codifica proteína secundária do capsídeo

### Determinação de novos tipos virais

Para a identificação de novos tipos de HPV faz-se a genotipagem viral a partir da determinação da seqüência de nucleotídeos que compreendem os genes *L1*, *E6* e *E7*, que perfazem cerca de 30% do genoma viral, e estabelece-se as divergências da seqüência identificada com os HPVs já conhecidos. Se a divergência for menor que 2%, o vírus em estudo é considerado como um variante do mesmo tipo. Se a divergência na seqüência de DNA estiver entre 2 a 10%, foi identificado um subtipo viral. Por outro lado, se a divergência observada for superior a 10%, trata-se de um novo tipo de HPV.

### Genes virais

Como indicado na Figura 2, o genoma do HPV apresenta cerca de 9 a 10 genes, sendo 7 a 8 na região precoce E (do inglês, *early*) e 2 na região tardia L (do inglês, *late*). Na Tabela II são descritas as funções dos genes incluídos nas regiões E e L do HPV (Garcia-Carrancá & Gariglio, 1993).

### Regulação dos genes virais

A replicação do genoma do HPV tem origem numa região de 500 a 1000 pb localizada entre *L1* e *E6*. A região é denominada LCR, ou seja, Longa Região de Controle (do inglês, *Long Control Region*) ou URR – Região Regulatória a Montante (do inglês, *Upstream Regulatory Region*) [Figura

2]. Essa região é regulada pelo produto do gene *E2*, a proteína E2, e por proteínas celulares. A proteína E2 apresenta três domínios funcionais denominados A, B e C e se une ao DNA em forma de dímero. Os domínios A e C são globulares e ligados entre si pelo domínio B, uma dobradiça flexível. Enquanto o domínio A está envolvido com a ativação transcricional, o domínio C é responsável pelo processo de dimerização e pela união da proteína do DNA (Figura 3).

Como a entrada do genoma viral no DNA do hospedeiro se dá através da linearização do DNA circular do vírus e posterior inserção desse DNA no genoma do hospedeiro, esse mecanismo faz com que o genoma viral perca o gene *E2*, conseqüentemente, haverá uma superexpressão dos genes viral, com o aumento considerável das proteínas E6 e E7, responsáveis pelo estímulo da proliferação e transformação celulares.

### Transformação celular

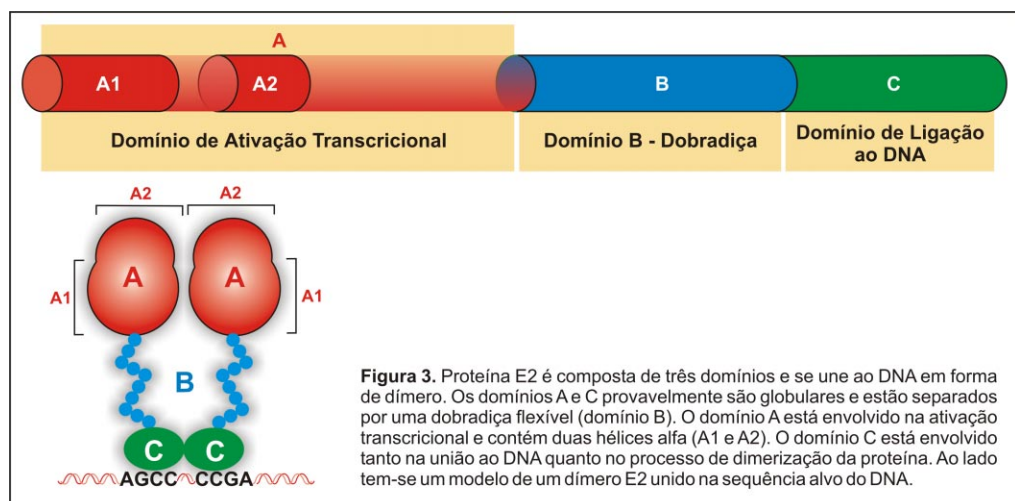
O HPV é capaz de transformar e imortalizar uma célula, iniciando assim

um processo maligno. Os produtos dos genes *E6* e *E7* são importantes para a transformação e imortalização celular. O produto do gene *E6*, a proteína E6, tem uma grande afinidade pelo DNA e é encontrada tanto no núcleo como na membrana plasmática. Já o produto do gene *E7*, a proteína E7, é uma fosfoproteína encontrada no citoplasma e, provavelmente, no núcleo (Garcia-Carrancá & Gariglio, 1993). Os produtos dos genes supressores de tumores presentes na células como as proteínas pRb e p53 são alvo da ação dos produtos dos genes dos HPVs. Em geral a atividade de pRb é inibida pela proteína viral E7, por outro lado, a p53 é degradada subseqüentemente à ligação com a proteína E6. A perda das funções de ambas as proteínas responsáveis pela supressão tumoral contribui para a progressão de tumores (Vousden, 1993).

### Genes Supressores de Tumor x Genes Virais

#### Gene RB1

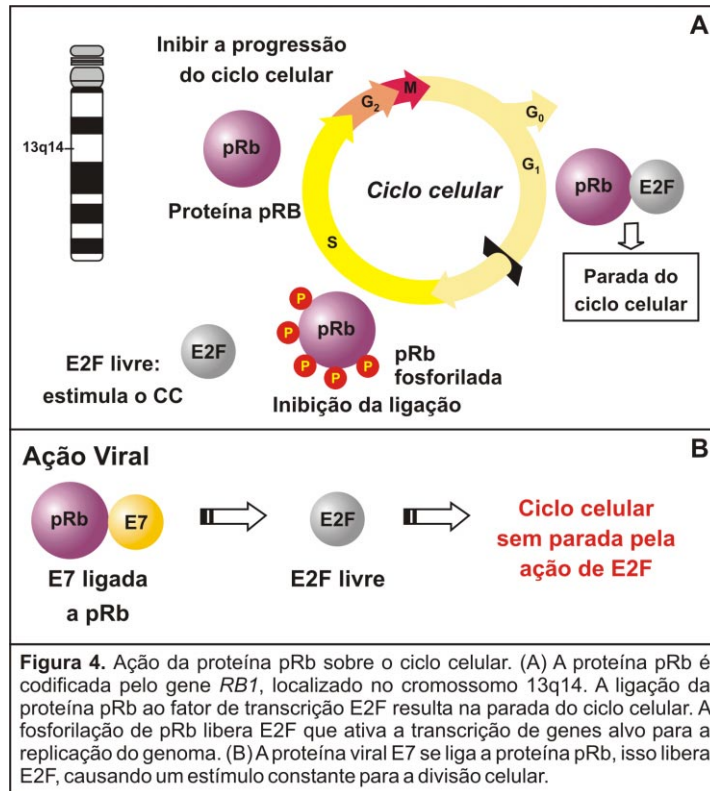
O gene *RB1* é um supressor de tumor localizado no cromossomo 13q14, que tem como produto a proteína celular pRb, de aproximadamente 105 kDa. A proteína pRb tem a função de inibir a progressão do ciclo celular, pois é capaz de seqüestrar o fator de transcrição E2F e impedi-lo de promover a transcrição de genes necessários para a replicação do DNA na fase S. Assim, a proteína pRb exerce uma regula-



**Figura 3.** Proteína E2 é composta de três domínios e se une ao DNA em forma de dímero. Os domínios A e C provavelmente são globulares e estão separados por uma dobradiça flexível (domínio B). O domínio A está envolvido na ativação transcricional e contém duas hélices alfa (A1 e A2). O domínio C está envolvido tanto na união ao DNA quanto no processo de dimerização da proteína. Ao lado tem-se um modelo de um dímero E2 unido na seqüência alvo do DNA.

ção negativa do ciclo celular através da sua fosforilação específica ciclo-dependente, ou seja, pRb defosforilada é capaz de inibir a progressão do ciclo celular por ligação específica a E2F. Uma vez fosforilada a ligação entre pRb e E2F não acontece, resultando no estímulo da transcrição dos genes responsáveis pela replicação dos cromossomos durante a fase S do ciclo celular (Figura 4A). A associação da proteína pRb com a proteína viral E7 causará uma perturbação no controle normal do ciclo celular, resultando em um estímulo excessivo para a proliferação das células infectadas (Sandal, 2002).

A proteína E7 de HPVs de alto risco está associada a inativação das proteínas da família pRb, incluindo a p107, a p130 e a própria proteína pRb. A E7 é reconhecida eficientemente na formação de complexos com ciclinas A e E. No entanto, estudos recentes sugerem essa mesma eficiência quando E7 forma complexos estáveis com as proteínas p21 e p27. Com a inativação da proteína pRb o fator de transcrição E2F não pode ser reprimido, em consequência, a célula perde o controle do ciclo celular (Figura 4B) [Stubenrauch & Laimins, 1999; Saunders Jr, 1997].



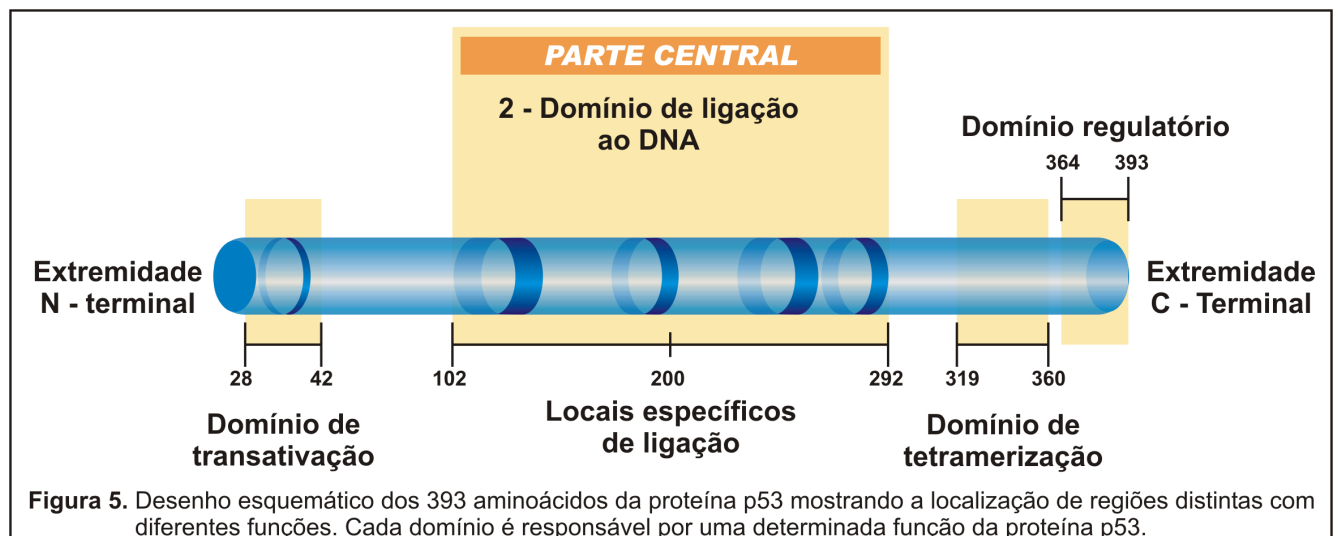
### Gene p53

O gene *p53* é considerado um gene supressor de tumor que se localiza no cromossomo 17p13, cujo produto é a proteína p53. Esse gene apresenta 11 éxons, entre os quais o primeiro deles não é codificante. A proteína p53 é constituída de 393 aminoácidos na sua extensão, apresentando quatro regiões com funções distintas, chamadas domínios da proteína (Figura 5). Uma vez ativada a proteína p53 é capaz de reprimir o crescimento e sinaliza

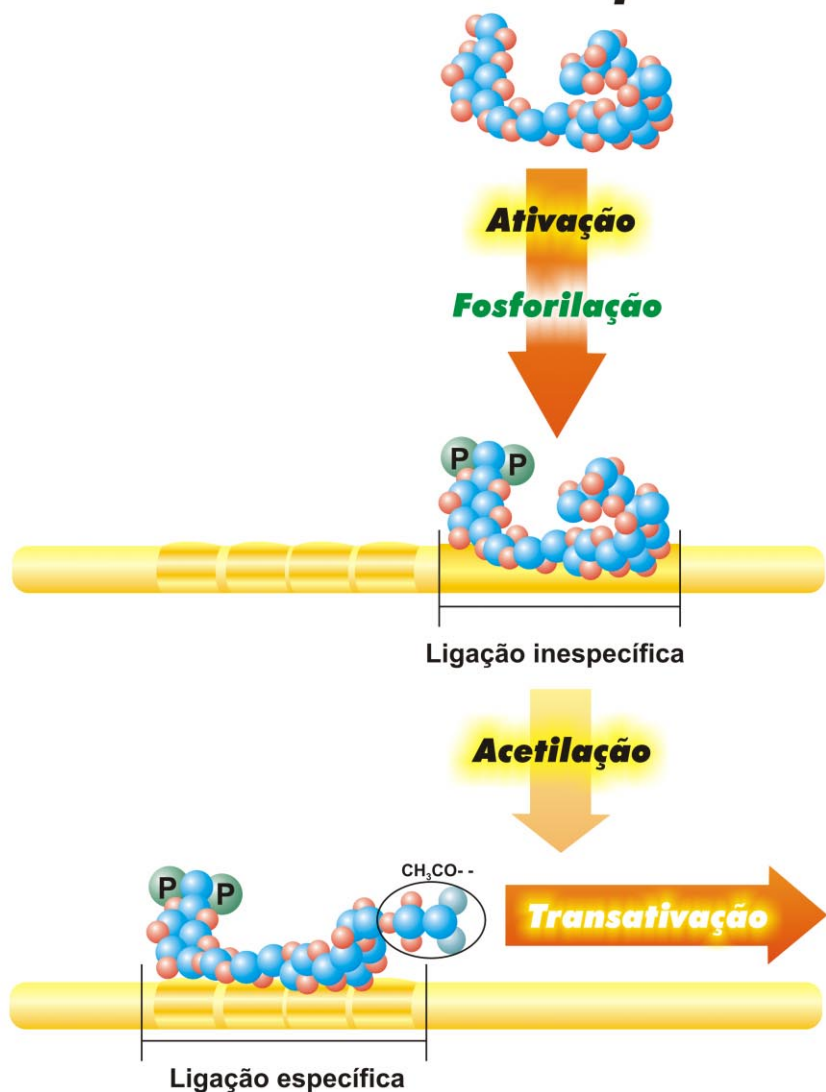
para a morte celular, rota mais conhecida como apoptose. Na extremidade amino-terminal (ou N-terminal) da p53 existe um *domínio de transativação*, muito importante para a ativação específica de determinados genes. Na parte central existem quatro *domínios de ligação ao DNA*, através dos quais a proteína p53 é capaz de se ligar ao DNA em sítios específicos. Na extremidade carboxi-terminal (ou C-terminal) existem dois domínios, são eles: (1) o *domínio de tetramerização* que é responsável pela formação de tetrâmeros de p53, que é a forma mais ativa da p53 em transativação e (2) o *domínio regulatório* que pode regular negativamente o domínio central de ligação ao DNA, se ligando a

ele e, assim, inibindo a ligação específica de p53 aos diferentes promotores.

A proteína p53 tem a habilidade em perceber diferentes tipos de estresses que as células podem sofrer, como por exemplo, a exposição a radiação ultravioleta (UV), com consequentes danos no DNA. Quando a proteína p53 é ativada após o estresse celular, é capaz de mobilizar uma defesa na qual a própria p53 age ativando outros genes capazes de codificar proteínas necessárias para esse processo de defesa. A proteína p53 inativa, uma vez ativada apenas por fosforilação de resíduos específicos na extremidade



## Proteína p53



**Figura 6.** Modelo mostrando ativação da proteína p53 através da fosforilação de resíduos específicos na extremidade N-terminal. Após fosforilação, a proteína se liga de maneira inespecífica ao DNA. Por acetilação na extremidade C-terminal libera o domínio de ligação ao DNA, isso faz com que a p53 se ligue especificamente a determinados sítios do DNA, podendo assim agir como um fator transcricional.

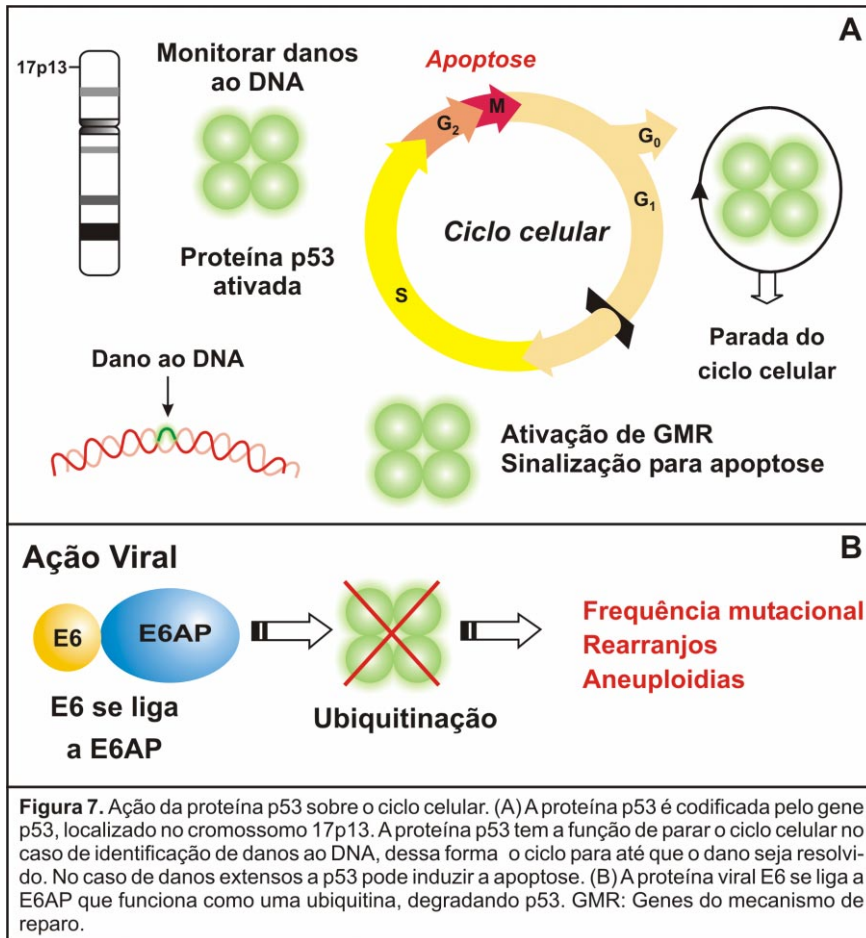
N-terminal, não é capaz de se ligar ao DNA de maneira específica. A ligação não-específica ao DNA é causada pela ligação da extremidade C-terminal da proteína com o domínio central, causando um bloqueio desse domínio. O bloqueio pode ser revertido por fosforilação ou acetilação da extremidade C-terminal. Nessa situação, a p53 passa a se ligar de maneira específica ao DNA, podendo agir como um fator de transcrição (Figura 6).

A ativação de p53 por fosforilação ou acetilação ainda é controversa. Mas a ativação e modificação de p53 faz com que essa proteína aja como um fator de transcrição através da

ligação em seqüências específicas, promovendo a transativação *downstream* de genes alvos. Para desempenhar tal função as proteínas p53 se associam entre si formando tetrâmeros (complexos protéicos resultantes da associação de quatro monômeros). Após o evento de tetramerização a proteína passa a ser capaz de conter o crescimento celular ou induzir a morte da célula por apoptose.

Pelo papel que a proteína p53 desempenha e por se tratar de uma molécula com potencial para causar importantes alterações para a célula, a concentração de p53, bem como suas atividades são reguladas e man-

tidas sob um rígido controle. Muitos genes e seus produtos estão envolvidos nesse controle. Um dos processos para manter os níveis de p53 baixos é a degradação dessa proteína. Nesse contexto o proto-oncogene *MDM2* é importante, pois se trata de um gene ativado por p53. Esse gene codifica para uma proteína de mesmo nome, chamada MDM2, que é capaz de se ligar a extremidade N-terminal da proteína p53, bloqueando assim a atividade transcricional de p53. A ligação da proteína MDM2 com a proteína p53 é também responsável pela exportação de p53 do núcleo para o citoplasma da célula, local onde a p53 será degradada por uma via de ubiquitinação. A exportação do complexo protéico MDM2/p53 para fora do núcleo é mediada por proteínas específicas denominadas exportinas, que são capazes de se ligar a proteína MDM2 e auxiliar na exportação do complexo para fora do núcleo. Essa regulação negativa da proteína p53 exercida pela proteína MDM2 pode ser neutralizada. Recentemente foi demonstrado que uma proteína supressora de tumor chamada p14<sup>ARF</sup> – onde ARF significa moldura de leitura alternativa, do inglês *Alternative Reading Frame* – é capaz de se ligar a proteína MDM2 e formar um complexo com MDM2/p53 que é retido no núcleo. A proteína p14<sup>ARF</sup> pode também degradar MDM2 causando a liberação de p53 do complexo no núcleo. A habilidade de MDM2 de se ligar a p53 também é prejudicada após fosforilação do sítio de ligação, causada por danos no DNA. A proteína p53 possui sinais de localização nuclear, chamados NLS (do inglês, *Nuclear Localisation Signals*), os quais, a maioria deles, se localiza na extremidade C-terminal, entre os resíduos 315 e 325, permitindo a sua entrada no núcleo. Recentemente foi demonstrado a existência de um sinal de exportação nuclear, denominado NES (do inglês, *Nuclear Export Signal*), na extremidade C-terminal, no domínio de tetramerização da proteína p53. Quando a p53 está em forma de tetrâmero o NES fica ina-



cessível as exportinas, mas se a p53 se encontra no estágio de dímero ou monômero, as exportinas podem se ligar a NES e a p53 pode ser lançada para o citoplasma independente de MDM2 (Nyländer *et al.*, 2000).

Então a proteína p53 é responsável por monitorar danos ocorridos nas moléculas de DNA. Desta forma o ciclo celular é impedido de prosseguir até que o dano no DNA seja restaurado (Figura 7A) [Lewin, 2000]. A proteína E6 de HPVs de alto risco se associa a proteína p53, que é responsável pela regulação da passagem da fase G1 para S e da fase G2 para M, no ciclo

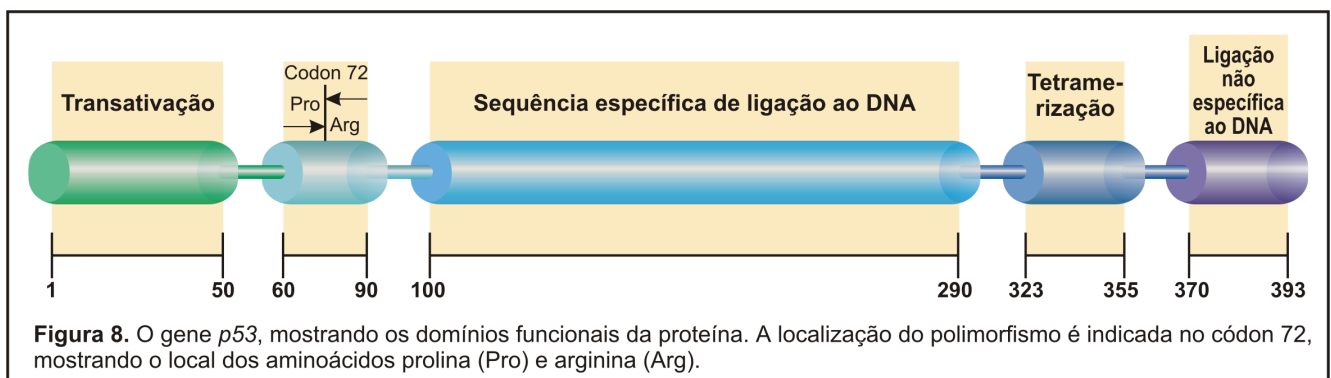
celular. A proteína E6 recruta a proteína celular E6AP, que funciona como uma ubiquitina-ligase para o complexo contendo p53. Este recrutamento resulta na ubiquitinação de p53 seguido de sua rápida degradação (Stubenrauch & Laimins, 1999). Sem a proteína p53 a célula perde a capacidade de perceber e reparar possíveis danos no DNA, assim a divisão celular passa a ocorrer sem reparo. Consequentemente, aumenta-se a frequência das mutações, dos rearranjos cromossômicos, das aneuploidias (Figura 7B). O acúmulo de eventos mutacionais é a causa subjacente

ao desenvolvimento de um fenótipo neoplásico e, assim, provavelmente, resultam no câncer (Vogel & Motulsky, 2000; Griffiths *et al.*, 1998; Vousden, 1993).

### Polimorfismo da p53

Existe um polimorfismo comum que ocorre na seqüência de aminoácidos da proteína p53 que resulta na presença de duas variantes para o resíduo 72, podendo ser uma prolina ou uma argenina (Figura 8). O efeito do polimorfismo de p53 para a degradação mediada pela proteína viral E6 tem sido investigado e a forma argenina de p53 tem-se apresentado significativamente mais susceptível que a forma prolina. Avaliação alélica de pacientes com tumores cervicais associados a HPV revelou maior homozigose para p53-Argenina72 quando comparada com a população normal, indicando que indivíduos homozigotos para a forma argenina são 7 vezes mais susceptíveis para a tumorigênese associada a HPV que heterozigotos. Assim, o alelo que codifica argenina representa um fator de risco significativo para o desenvolvimento de cânceres cervicais associados a HPV (Storey *et al.*, 1998).

Resultados de estudos da susceptibilidade alélica de p53 para degradação *in vivo* indicam que o polimorfismo prolina/argenina na posição 72 de p53 tipo-selvagem, afeta a susceptibilidade das proteínas para a degradação *in vivo* induzida por E6 de HPVs de alto risco oncogênico, com p53Arg sendo mais susceptível que p53Pro. Storey e colaboradores (1998) demonstraram que a proteína viral E6 dos HPVs 16



e 18 é mais eficiente na degradação de p53Arg que de p53Pro *in vivo*, por outro lado a proteína viral E6 de HPV 11 é menos ativa para p53Arg e inativa para p53Pro.

### Conclusão

São fortes as evidências da participação de HPV na proliferação de tumores benignos como verrugas simples, condilomas e papilomatose laríngea recorrente na infância. Nessas situações, especificamente o HPV 11 tem sido implicado como responsável por causar alterações importantes a nível de ciclo celular, subjacentes a perda do controle da divisão da célula e ao desenvolvimento do tumor benigno.

HPVs de alto risco oncogênico atualmente são considerados os agentes etiológicos do câncer cervical. Mais de 90% dos carcinomas cervicais apresentam genomas HPVs associados (Stubenrauch & Laimonis, 1999). Além do câncer cervical, o HPV tem sido identificado nos carcinomas anogenitais, incluindo vulva, vagina, pênis, prepúcio, glânde e ânus, e nos carcinomas de cabeça e pescoço, em sites anatômicos como boca, orofaringe, hipofaringe e laringe.

Evidências epidemiológicas têm mostrado uma associação entre HPV e carcinomas de cabeça e pescoço, que variam de zero a 100%.

O HPV é capaz de alterar o ciclo celular através da participação das proteínas virais E6 e E7 na inativação ou eliminação dos produtos de genes supressores de tumor. O processo de interação entre as proteínas virais e as proteínas celulares ligadas direta ou indiretamente ao controle do ciclo celular encontra-se bem definido, fazendo da infecção por HPV um fator de iniciação e promoção de tumores que deve ser avaliado para estabelecer os riscos relativos e os prognósticos individuais.

### Referências Bibliográficas

1. Badaracco G, Venuti A, Morello R,

Muller A and Marcante ML. *Human papillomavirus in head and neck carcinomas: prevalence, physical and relationship with clinical/pathological parameters*. Anticancer Research, 20:2000, pp. 1301-1306.

2. Bibbo M, Filho AMS. *Lesões relacionadas à infecção por HPV no trato anogenital*. Revinter, 1998, Rio de Janeiro-RJ, pp. 51-58.

3. Garcia-Carrancá A, Gariglio PV. *Aspectos moleculares de los papilomavirus humanos y su relación con el cáncer cérvico-uterino*. Rev Inv Clin, 1993, Vol 45, N° 1, pp. 85-92.

4. Griffiths AJF, Miller JH, Suzuki DT, Lewontin RC, Gelbart WM. *Introdução à genética*. In: *Genética e diferenciação celular*. Guanabara Koogan, 6 ed, 1998, Rio de Janeiro-RJ, pp. 682-708.

5. Lewin B. *Genes VII*. In: *Oncogenes e câncer*. Artmed Editora, 2000, São Paulo-SP, pp. 837-873.

6. Lin KY, Westra WH, Kashima HK, Mounts P. *Coinfection of hpv-11 and hpv-16 in a case of laryngeal squamous papillomas with severe dysplasia*. The Laryngoscope, 107:1997, pp. 942-947.

7. Matzow T, Boysen M, Kalantari M, Johansson B and Hagmar B. *Low detection rate of HPV in oral and laryngeal carcinomas*. Acta Oncologica, 1998, Vol. 37, N.º 01, pp. 73-76.

8. Nylander K, Dabeisteen E, Hall PA. *The p53 molecule and its prognostic role in squamous cell carcinomas of the head and neck*. Journal Oral Patol Med, 2000, 29. pp. 413-25.

9. Paz IB, Cook N, Odom-Maryon T, Xie Y, Wilczynski SP. *Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer*. American Cancer Society, 1997, Vol. 79, N° 3, pp. 595-604.

10. Rivoire WA, Capp E, Corleta HVE e da Silva ISB. *Bases biomoleculares da oncogênese cervical*. Revista Brasileira de Cancerologia, 2001, 47(2), pp. 179-84.

11. Rowley H. *Molecular Biology*

*Series: The molecular genetics of head and neck cancer*. The Journal of Laryngology and Otolaryngology, July 1998, Vol. 112, pp. 607-612.

12. Sandal T. *Molecular aspects of the mammalian cell cycle and cancer*. The Oncologist, 2002, 7, pp.73-81.

13. Sauders Jr JR. *The genetic basic of head and neck carcinoma*. The American Journal of Surgery, November 1997, Vol. 174, pp. 459-461.

14. Smith EM, Summersgill KF, Allen J, Hoffman HT, McCulloch T, Turek LP, Haugen TH. *Human papillomavirus and risk of laryngeal cancer*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 109:2000, pp.1069-1076.

15. Stevens LM. *Papillomavirus*. JAMA – The Journal of the American Medical Association, 2002, Vol. 287, No. 18, p. 2452.

16. Storey A, Thomas M, Kalita A, Harwood C, Gardiol D, Mantovani F, Breuer J, Leigh IM, Matlashewski G & Banks L. *Role of a p53 polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer*. Nature, 1998, Vol 393, pp. 229-234.

17. Stubenrauch F and Laimonis LA. *Human papillomavirus life cycle: active and latent phases*. Cancer Biology, 1999, Vol. 9, pp. 379-386.

18. Thompson LD. *Diagnostically challenging lesion in head and neck pathology*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 254(8):1997, pp. 357-366.

19. Vogel F, Motulsky AG. *Genética humana: problemas e abordagens*. In: *Mutação: mutação somática, câncer e envelhecimento*. Guanabara Koogan, 3 ed, 2000, Rio de Janeiro-RJ, pp. 355-376.

20. Vousden K. *Interactions of human papillomavirus transforming proteins with the products of tumor suppressor genes*. The Faseb Journal, 1993, Vol 7, pp. 872-879.

