

Onkogénny potenciál papilomavírusov

Oncogenic Potential of Papillomaviruses

Váňová B., Golais F.

Katedra mikrobiológie a virológie, PRIF UK Bratislava

Súhrn

Papilomavírusy patria medzi vírusy s dvojitou DNA (dsDNA). Sú schopné navodiť tak tvorbu benígnych, ako aj malígnych nádorov. Spojitosť medzi infekciou ľudskými papilomavírusmi (HPV) a rakovinou krčka maternice bola detailne opísaná len nedávno vďaka profesorovi zur Hausenovi. Avšak existujú zástupcovia HPV vírusov, u ktorých nebola dokázaná asociácia s vytváraním malignít. Preto rozoznávame tzv. vysoko-(HR) a nízkorizikové (LR) typy papilomov. V našej práci opisujeme životný cyklus HPV, molekulárne mechanizmy počas onkogenézy a snažíme sa o porovnanie HR HPV a LR HPV.

Kľúčové slová

vírusová transformácia – onkogénny proteín E6 – onkogénny proteín E7 – E5 proteín HPV-16 – „high-risk“ – „low-risk“

Summary

Papillomaviruses belong to a group of viruses with double-stranded DNA (dsDNA). These viruses are believed to induce benign as well as malignant tumour growth. Thanks to professor zur Hausen, the connection between the infection by human papillomaviruses (HPV) and cervix cancer was described in detail a few years ago. However, there exist certain types of HPV viruses, in which no association with malignancies was ever demonstrated. Hence, we can divide HPV into „high-risk“ (HR) and „low-risk“ (LR) group. Our work describes the life cycle of HPV, molecular mechanisms of oncogenesis and aims to compare HR HPV and LR HPV within these terms.

Key words

viral cell transformation – oncogene protein E6 – oncogene protein E7 – E5 protein HPV-16 – „high-risk“ – „low-risk“

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



Barbora Váňová

Katedra mikrobiológie a virológie
PRIF UK Bratislava
Mlynská dolina, pavilón B-2
842 15 Bratislava 4
Slovenská republika
e-mail: vanova.b@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 28. 6. 2013

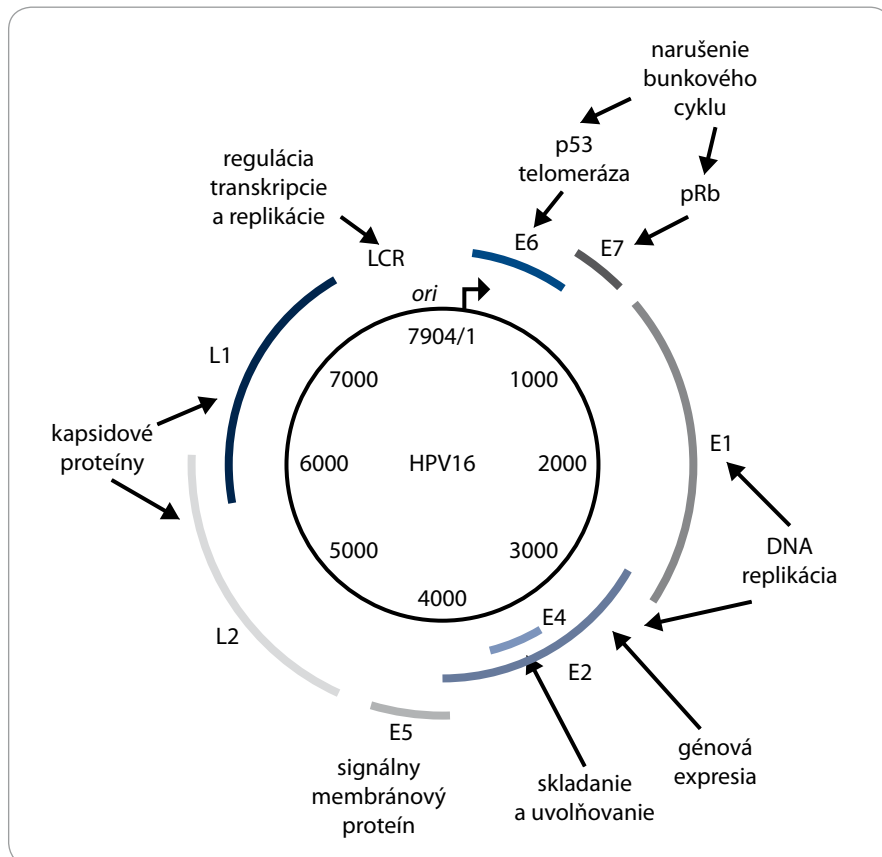
Přijato/Accepted: 14. 7. 2013

Úvod

Takmer 20–30 % zo všetkých rakovinových ochorení je spôsobených infekčnými činiteľmi ako sú baktérie, parazity, prípadne vírusy [1]. Tumory vznikajúce po infekcii vírusovými agens sú však častejšie. Medzi DNA vírusy schopné navodiť tvorbu nádorov patria okrem EBV, HHV-8, polyomavírusov aj papiloma-

vírusy, ktorým sa budeme venovať [2]. Ide o vírusy obsahujúce dsDNA genóm, ktorý môžeme rozdeliť na tri základné oblasti – oblasť skorú a neskorú obsahujúcu príslušné gény a kontrolnú oblasť (LCR) (obr. 1) [3]. Keďže gény neskoréj oblasti kódujúce štruktúrne proteíny kapsidu sa realizujú len počas produktívnej infekcie pri tvorbe kompletných vi-

riónov, môžeme tvrdiť, že na karcinogéneze a vytváraní tumorov sa podieľajú len gény skoréj oblasti (tab. 1) a LCR. Na základe sekvenčných analýz rozdeľujeme papilómy na jednotlivé rody, druhy, typy, subtypy atď. V súvislosti s ľudskými ochoreniami rozlišujeme päť rodov – *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Gamma papillomavirus*, *Mupapillomavirus* a *Nupapillomavirus* [4]. Najvýznamnejšími a najdiskutovanejšími sú predstavitelia prvej zmienenej skupiny. Zástupcovia tohto rodu sú spájaní s výskytom nádorových ochorení ako sú rakovina krčka maternice, análny karcinóm, nádory spojiviek, penilný a vaginálny karcinóm atď. Na základe toho ich označujeme ako „high-risk“ typy. Nie však všetci predstavitelia α -HPV sú schopní navodiť malígnu fenotyp [5]. Existujú aj takí, ktorí spôsobujú bežné benígne lézie a cytologické abnormality. Ide o skupinu tzv. „low-risk“ HPV a sem zaradujeme napr. HPV-6 či HPV-11, ktoré sú asociované so vznikom genitálnych bradavíc [6]. Na základe známych mechanizmov HR HPV využívaných pri navodení karcinogézy a porovnaním s mechanizmami, ktoré využívajú LR HPV dokážeme určiť základné potreby vírusovej častice pre úspešnú infekciu.



Obr. 1. Organizácia genómu HPV 16 [21]. Funkcie jednotlivých génov sú uvedené v tab. 1. Čo sa týka LCR, ide o dôležité regulačné miesto, v ktorom sa nachádza počiatok replikácie DNA (ORI) a úseky potrebné pre správny priebeh transkripcie a translácie ako E1-viažúce miesto, E2-viažúce miesto, TATA box a pod.

Tab. 1. Tabuľka znázorňujúca funkciu jednotlivých génov papilómov [11].

Proteín	Funkcia
E1	replikačný proteín, rozpletanie dsDNA
E2	transaktivátor, replikačný proteín
E3	neznáma
E4	účasť pri skladaní a uvoľňovaní viriónov
E5	onkogén, signálny proteín v membránach
E6	onkogén, inaktivácia p53
E7	onkogén, inaktivácia pRb
L1	kapsidový proteín, adsorpcia na bunku
L2	kapsidový proteín, transport vDNA do jadra

Transformácia

V prípade perzistentnej neproduktívnej HPV infekcie dochádza k cirkularizácii vírusovej DNA (vDNA). V bunkách pozorujeme prítomnosť epizómov, ale zrelé virióny sa neuvolňujú [7]. Esenciálnymi faktormi pre epizomálnu stabilizáciu sú proteíny E1 a E2 potrebné pre neustálu iniciáciu replikácie hostiteľských buniek, a teda aj epizómov. Súčasne kontrolujú hladinu exprimovaných E6 a E7 proteínov, ktoré sú takisto nevyhnutné pre stabilizáciu epizomálneho genómu. Tento krok je zároveň považovaný za akúsi prvotnú fázu vedúcu k navodeniu transformácie a tvorbe tumorov [5,7].

Štúdie indikujú, že včlenenie epizomálnej DNA niektorých HPV do bunkového genómu je najdôležitejším krokom samotnej karcinogézy [8]. Zo začiatku sa v takýchto bunkách nachádza mix epizomálnej a integrovanej vDNA. Nakoľko k integrácii došlo v miestach kódujúcich regulačné proteíny a v prípade,

že by sa v bunkách nachádzali len vytvorené provírusové DNA, nebolo by možné iniciovať replikáciu takéhoto genómu. Preto je koexistencia epizómov a provírusovej DNA dôležitá. V bunkách nastáva iniciácia replikácie DNA z miesta ORI integrovaného vírusu vďaka E2 a E1 proteínom exprimovaným z vírusových plazmidov. To vedie k chromozomálnym abnormalitám, spusteniu opravy chybných DNA, čo má za následok hromadenie mutácií, zvyšuje sa nestabilita genómu a pozorujeme počiatočné etapy onkogénneho progresu [9]. Po čase však dochádza k vymiznutiu epizómov z buniek a expresia E2 nie je pozorovaná [8].

Na základe toho, že E2 ďalej nie je tvorený, nie je regulovaná hladina onkoproteínov E6 a E7 v bunkách. V malom množstve, ako už bolo uvedené vyššie, sú tieto proteíny len akými kontrolórmi správneho priebehu infekcie a stabilizácie genómu [7]. Avšak pri nadmernej tvorbe dochádza k destabilizácii bunkového cyklu. To je sprostredkované najmä atakovaním tumor supresorových génov bunky, ktoré sú hlavnými, no nie jedinými, cieľmi týchto onkoproteínov [9].

Asociácia E7 a pRb

Produktom *RB1* génu je pRb, ktorého úloha spočíva vo väzbaní E2F transaktívatora, čím bráni jeho transkripcijnej funkcii a bunka nie je schopná navodiť syntézu svojej DNA a prechod do S-fázy bunkového cyklu [9,10]. Túto schopnosť má však len hypofosforylovaná forma Rb-proteínu. Počas interakcie, kedy sa pRb naviaže na transaktívatornú doménu faktorov E2F-rodiny, bunka ostáva v G1-fáze cyklu. Na konci tejto fázy sa pomocou cyklín-dependentnej kinázy 4 (CDK4) alebo CDK6-cyklín D komplexu Rb-proteín fosforyluje, E2F faktor sa uvoľní a spúšťa syntézu enzýmov potrebných pre replikáciu DNA bunky [9,11].

Interakcia E7 a pRb prebieha cez konzervovaný motív LXCXE nachádzajúci sa na N-konci onkoproteínu [9]. Vďaka asociácii E7 a hypofosforylovaného Rb-proteínu sa vytvorí komplex Rb-E2F rozpadá a bunka prechádza do S-fázy cyklu, aj keď G1 ešte nebola ukončená. Na základe toho bunky ostávajú replikačne aktívne počas celej doby diferenciácie a nekontrolovateľne sa delia [7]. Druhou

možnosťou je proteazomálna degradácia pRb sprostredkovaná vytvorením ubiquitinačného komplexu E7-Rb-CUL2 (obr. 2) [12].

Existujú však aj členovia E2F-rodiny, ktorých funkcia nespočíva v transaktívácii ale v inhibícii replikácie DNA a navyše neobsahujú doménu umožňujúcu naviazanie pRb. E7 preto na ne vplýva priamou väzbou a brzdí ich repressnú funkciu [9]. Esenciálna pre zachovanie vírusového plazmidu a stabilizáciu podmienok S-fázy vnútri bunky je interakcia E7 s histón-deacetylázami (HDAC) 1, 2, 3 prostredníctvom E7-Rb-HDAC komplexu. Navyše interakcia s HDAC ovplyvňuje expresiu bunkových génov, medzi ktoré patria aj E2F faktory transkripcie [7,9].

Interakcia p53-E6

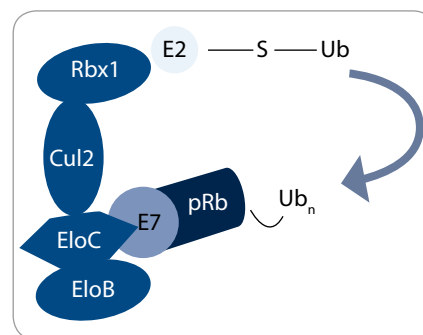
Následkom pôsobenia E7 dochádza k zvýšenej tvorbe p53, ktorý je známy najmä ako „ochranca genómu“ a dokáže buď zastaviť bunkový cyklus zvýšenou tvorbou p21, alebo prostredníctvom pro-apoptických proteínov (napr. BAX) navodiť programovanú smrť bunky – apoptózu, kedy s množstvom p53 stúpa aj ich množstvo v bunke a naopak množstvo anti-apoptických proteínov (napr. Bcl-2) klesá [3,7].

Proteín E6 dokáže rôznymi mechanizmami brzdíť pôsobenie p53 v napaďnutej bunke. Najefektívnejším spôsobom je však deštrukcia p53. Po asociácii E6 s E6AP sa tento komplex naviaže na p53, čím sa vytvorí trimér (obr. 3). E6AP následne sprostredkuje ubiquitináciu proteínu a nastáva proteazomálna degradácia p53 [9].

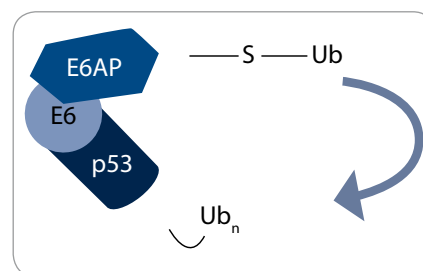
Naviac interakcia E6 s histón-acetyltransferázami (HAT) p300/CBE a ADA3 taktiež napomáha inaktivácii p53, naľko nedochádza k jeho acetylácii a proteín sa stáva v bunke nestabilný [7,9].

Ďalšie aktivity onkoproteínov

Spektrum účinku týchto proteínov je však omnoho širšie. Dysregulácia bunkového cyklu je sprostredkovaná aj interakciou so samotnými cyklínmi/CDK, ktoré sú kľúčovými faktormi cyklu. Táto aktivita je charakteristická najmä pre E7. Asociáciou s pRb umožňuje zvyšovanie hladiny cyklínu A a E, čím nepriamo ak-



Obr. 2. Degradáčny komplex vytvorený E7 onkoproteínom [11].



Obr. 3. Degradáčny komplex vytvorený E6 onkoproteínom [11].

tivuje aj CDK2, potrebnú pre vstup do S-fázy [9]. Iným variantom ako podporuje E7 účinok CDK2 je inaktivácia p21/p27, ktoré inak pôsobia ako inhibítory tejto kinázy [2]. Výskyt centrozomálnych abnormalít v bunkách deficientných na Rb/p107/p130 zas koreluje so vzájomným pôsobením E7 a γ -tubulínu. Tieto abnormality sú spôsobené tým, že utvorený komplex E7- γ -tubulín má za následok vyviazanie tubulínu z vytvoreného deliaceho vretienka [9,11].

Vplyv na hladinu interferónov (IFN) a ovplyvňovanie spustenia programovanej bunkovej smrti zvanej anoikis, ktorá nastáva po oddelení buniek od medzibunkovej hmoty, čím bráni vytváraniu metastáz, je vlastný pre oba onkoproteíny. Kým E7 pôsobí na množstvo interferónov prostredníctvom pôsobenia na IRF-1 či p48, E6 interferuje len s IRF-3. Vďaka tomu oba proteíny znižujú množstvo IFN v bunkách a potláčajú imunitnú odpoveď. Pre potlačenie anoikis využívajú E6 a E7 rovnakú stratégiu, a to asociáciu s p600, ktorý patrí medzi regulačné proteíny tejto dráhy [9,11].

S onkoproteínom E6 súvisí hlavne aktivácia a expresia ľudskej telomerázy-reverznej transkriptázy (hTERT) a interferencia s PDZ-proteínmi. Expresia

hTERT je zaistená asociáciou E6 s rôznymi transaktivátormi ako c-MYC, SP1, atď., k čomu následne prispieva ubiquitinácia NFX1-91 pomocou E6AP. Na základe toho, spomenuté transkripčné faktory nasadajú na promótor a spúšťajú prepis génov pre telomerázu [7,9]. Čo sa týka PDZ-proteínov, tie patria medzi dôležité činitele hrajúce úlohu pri zabezpečení správnej bunkovej polarizácie. Tá bola nedávno identifikovaná ako jeden z faktorov vplyvujúcich na progres karcinogenézy [5]. E6 proteín sa svojím C-koncom viaže s PDZ-proteínmi ako MAGI1, 2, 3, hSCRIB či PATJ a navodzuje u nich E6/E6AP-dependentnú ubiquitináciu a degradáciu [9,11].

Proteín E5

Proteín E5 môžeme tiež zaradiť do skupiny proteínov s onkogénnou aktivitou. Približne 10 % vytvoreného proteínu je lokalizovaných v cytoplazmatickej membráne. To umožňuje fúziu a vytvorenie dvojjadrových buniek avšak len v prípade, že obe bunky obsahujú integrovaný E5 proteín [13].

Aktivita E5 je spájaná s ovplyvňovaním viacerých signálnych dráh. Pokusmi na transgénnych myšiach sa dokázala korelácia medzi spustením EGF signálnej dráhy E5 proteínom s proliferáciou keratinocytov a výskytom rakoviny kože [13]. Ďalšou možnosťou, ako E5 vplyva na chronickú proliferáciu buniek, je zvyšovanie mitogénnej aktivity endotelínu 1 a spustenie ETAR dráhy, ktorá bola detegovaná napríklad pri psoriáze, čo naznačuje významnú úlohu ET-1 pri bunkovej proliferácii. Spustenie stresovej odpovede v prítomnosti vírusu je E5 schopný potlačiť interakciu s tromi kľúčovými proteínmi tejto dráhy – COX-2, XBP-1 a IRE1a, čím podporuje perzistenciu vírusu. Spoločnou vlastnosťou pre E7 a E5 je abilita brzdiť účinok p21/p27, čím je zabezpečený presun buniek do S-fázy a tvorba CDK2 [13]. Imunitnú odpoveď E5 potláča vďaka zníženiu množstva MHC I na povrchu buniek a akumulácii týchto proteínov v Golgihom aparáte. Kvôli tomu nepozorujeme antigénnu prezentáciu infikovaných buniek cytotoxickým T lymfocytom [14].

Analýzou sa zistilo, že v 60 % prípadov cervikálneho karcinómu bola detego-

vaná prítomnosť E5 proteínu, čo naznačuje, že aj keď v neskorších fázach onkogenity jeho tvorba nie je esenciálna, nádory obsahujúce tento proteín majú agresívnejší a zhubnejší priebeh a E5 zvyšuje karcinogénny potenciál infikovaných buniek [13]. Štúdiá na transgénnych myšiach tento poznatok potvrdila. Navyše bolo zistené, že injektovaním buniek exprimujúcich E5 do myši bola pozorovaná nielen tvorba tumorov spôsobených HPV infekciou, ale aj vytváranie karcinómov s HPV nesúvisiacich [15].

Porovnanie „high-risk“ a „low-risk“ typov HPV

Aj keď genetická štruktúra je skoro u všetkých zástupcov HPV rovnaká, ochorenie môže mať pri rôznych typoch rozdielny priebeh [16]. Kým u jedného typu, do ktorého zaraďujeme napr. HPV-16, 18, atď., pozorujeme asociáciu s tvorbou tumorov, s druhým typom, ktorého najznámejší predstaviteľia sú HPV-6 a 11, sa spája výskyt bežných lézií, hlavne vytváranie genitálnych bradavíc. Na základe toho delíme papilómy do dvoch skupín – „high-risk“ a „low-risk“ [6]. Oba typy napádajú rovnaké tkanivo, vyžadujú zhodné podmienky, avšak prejav infekcie sa líši. Rozdiel spočíva v rozličnej asociácii vírusových proteínov s bunkovými faktormi [16].

Pri E6 onkoproteíne sa odlišná regulácia bunkových mechanizmov pri HR a LR čiastočne vysvetľuje jeho rozdielnym rozmiestnením v bunke pri infekcii týmito typmi. U oboch bola detegovaná schopnosť pôsobiť na účinok p53, no zatiaľ čo HR typy vo veľkej miere sprostredkujú degradáciu proteínu, LR spôsobia len jeho vyviazanie, čím zabraňujú prepisu p53-dependentných génov. Ďalej dokážu obe skupiny inaktivovať p53 prostredníctvom väzby s HAT p300/CBE a zabrániť tak jeho acetylácii, no u nízkorizikových typov asociácia s HAT ADA3 zatiaľ študovaná nebola [17]. Interakcia s PDZ-proteínmi charakteristická pre progres malignít bola detegovaná len u „high-risk“ typov obsahujúcich doménu potrebnú pre viazanie sa s týmito proteínmi. Zaujímavý je preto „low-risk“ HPV-70, ktorý sa s PDZ-proteínmi viazať dokáže [17,18]. V prípade IFN reakcie, oba typy dokážu interagovať s TYK2

JAK-STAT signálnej dráhy, ale len v prípade HR HPV bola dokázaná inhibícia jej funkcie. Čo sa týka hTERT, iniciácia exprese telomerázy a tým aj indukcia imortalizácie keratinocytov je charakteristická výlučne pre „high-risk“ typy HPV [17].

Kvôli nedostatočnému množstvu dôkazov o nerovnakej vnútrobunkovej lokalizácii E7 porovnaných HR a LR typov, tento argument vysvetľujúci rozdielne pôsobenie proteínu nie je všeobecne akceptovaný [17]. Schopnosť viazať sa s pRb proteínom a členmi Rb-rodiny je vlastná tak vysokorizikovým, ako aj nízkorizikovým typom (10-krát nižšia afinita) avšak LR dokážu navodiť degradáciu len u p130 [19]. K premosteniu bunkového cyklu do S-fázy je okrem inaktivácie pRb a členov Rb-rodiny potrebné inhibovať funkciu p21. Táto aktivita však bola dokázaná hlavne u „high risk“, kdežto u LR je efektívnosť degradácie p21 nízka [17,20]. Takisto na základe rôznej efektivity a spôsobu ovplyvňovať účinok pRb dokážu HR a LR odlišne modulovať činnosť E2F-závislých promótorov (napr. ADE2, p73, atď.). Asociácia HR E7 s HAT a HDAC je ďalšou odchýlkou v rámci porovnaných skupín keďže u LR dokázaná nebola [17]. V súvislosti s apoptózou a jej špeciálnou formou anoikis oba typy proteínov vykazujú abilitu blokovat' jej spustenie, a to buď interferenciou s proteín kinázou B pri klasickej apoptóze, alebo interakciou s p60 u anoikis [12,17].

Záver

Takmer polovica prípadov rakovinových ochorení spôsobených vírusovými agens sa spája s papilomavírusovou infekciou. Ročne sa objaví približne 510 000 nových prípadov len cervikálneho karcinómu a viac ako polovica žien ochoreniu podľahne. Z tohto dôvodu je nutné poznať a stále spoznávať nové mechanizmy účinku týchto vírusov na bunky hostiteľa, čo môže mať pozitívny vplyv pri snahe o zmiernenie priebehu ochorenia. Tento článok má slúžiť ako stručná sumarizácia popisujúca zmeny, ktoré nastanú v bunke po infekcii HR HPV typom čo vedie k tvorbe tumorov a oboznámiť tak čitateľa s najzákladnejšími faktami týkajúcimi sa infekcie papilómami.

Literatúra

1. Zur Hausen H. The search for infectious causes of human cancers: where and why. *Virology* 2009; 392(1): 1–10.
2. Damania B. DNA tumor viruses and human cancer. *Trends Microbiol* 2007; 15(1): 38–44.
3. Knipe DM, Howley PM. *Field's virology* [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2007.
4. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324(1): 17–27.
5. Van Doorslaer K, Burk RD. Evolution of human papillomavirus carcinogenicity. *Adv Virus Res* 2010; 77: 41–62.
6. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004; 68(2): 362–372.
7. Bodily J, Laimins LA. Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. *Trends Microbiol* 2011; 19(1): 33–39.
8. Kadaja M, Silla T, Ustav E et al. Papillomavirus DNA replication - from initiation to genomic instability. *Virology* 2009; 384(2): 360–368.
9. Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat Rev Cancer* 2010; 10(8): 550–560.
10. Zhu L. Tumour suppressor retinoblastoma protein Rb: a transcriptional regulator. *Eur J Cancer* 2005; 41(16): 2415–2427.
11. McLaughlin-Drubin ME, Münger K. Oncogenic activities of human papillomaviruses. *Virus Res* 2009; 143(2): 195–208.
12. Huh KW, DeMasi J, Ogawa H et al. Association of the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein with the 600-kDa retinoblastoma protein-associated factor, p600. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(32): 11492–11497.
13. Venuti A, Paolini F, Nasir L et al. Papillomavirus E5: the smallest oncoprotein with many functions. *Mol Cancer* 2010; 10: 140.
14. Campo MS, Graham SV, Cortese MS et al. HPV-16 E5 down-regulates expression of surface HLA class I and reduces recognition by CD8 T cells. *Virology* 2010; 407(1): 137–142.
15. Liao S, Deng D, Zhang W et al. Human papillomavirus 16/18 promotes cervical cancer cell proliferation, migration and invasion in vitro and accelerates tumor growth in vivo. *Oncol Rep* 2013; 29(1): 95–102.
16. Pim D, Banks L. Interaction of viral oncoproteins with cellular target molecules: infection with high-risk vs low-risk human papillomaviruses. *APMIS* 2010; 118(6–7): 471–493.
17. Klingelutz AJ, Roman A. Cellular transformation by human papillomaviruses: lessons learned by comparing high- and low-risk viruses. *Virology* 2012; 424(2): 77–98.
18. Muench P, Hiller T, Probst S et al. Binding of PDZ proteins to HPV E6 proteins does neither correlate with epidemiological risk classification nor with the immortalization of foreskin keratinocytes. *Virology* 2009; 387(2): 380–387.
19. Zhang B, Chen W, Roman A. The E7 proteins of low- and high-risk human papillomaviruses share the ability to target the pRB family member p130 for degradation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(2): 437–442.
20. Helt AM, Funk JO, Galloway DA. Inactivation of both the retinoblastoma tumor suppressor and p21 by the human papillomavirus type 16 e7 oncoprotein is necessary to inhibit cell cycle arrest in human epithelial cells. *J Virol* 2002; 76(20): 10559–10568.
21. MicrobiologyBytes.com [homepage on the Internet]. Papillomaviruses 2009. [cited 20. 4. 2013]. Available from: <http://www.microbiologybytes.com/virology/Papillomaviruses.html>.