



Universidade Federal do Maranhão
Agência de Inovação, Empreendedorismo, Pesquisa,
Pós-Graduação e Internacionalização
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Mestrado Acadêmico



**HPV6 E HPV11: VÍRUS DE BAIXO RISCO ENVOLVIDOS NA
TRANSFORMAÇÃO MALIGNA?**

LEANDRO LIMA DA SILVA

São Luís

2023

LEANDRO LIMA DA SILVA

**HPV6 E HPV11: VÍRUS DE BAIXO RISCO ENVOLVIDOS NA
TRANSFORMAÇÃO MALIGNA?**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto.

Área de Concentração: Processos biológicos em saúde.

Linha de Pesquisa: HPV e Câncer.

Orientador: Rui Miguel Gil da Costa.

Coordenador: Marcelo Souza de Andrade.

São Luís

2023

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

da Silva, Leandro Lima.
HPV6 E HPV11: VÍRUS DE BAIXO RISCO ENVOLVIDOS NA
TRANSFORMAÇÃO MALIGNA / Leandro Lima da Silva. - 2023.
64 p.

Orientador(a): Rui Miguel Gil da Costa.
Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Saúde do Adulto/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
São Luis, Ma, 2023.

1. Cancer. 2. HPV. 3. Laryngeal papillomas. 4. Low-
risk. 5. Oncoprotein. I. da Costa, Rui Miguel Gil. II.
Título.

LEANDRO LIMA DA SILVA

**HPV6 E HPV11: VÍRUS DE BAIXO RISCO ENVOLVIDOS NA
TRANSFORMAÇÃO MALIGNA?**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto.

A Banca Examinadora da Defesa de Mestrado, apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em: ____/____/____.

Prof. Dr. Rui Miguel Gil da Costa (Orientador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof^a. Dr^a Joana Maria de Oliveira Santos (Examinadora)
IES ou PPG de fora do PPGSAD (IPOP-Portugal)

Prof^a. Dr^a Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento (Examinadora)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Marcelo Souza de Andrade (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof^a. Dr^a Flávia Castello Branco Vidal Cabral (Suplente)
Universidade Federal do Maranhão

Aos meus pais e irmãos que sempre estiveram em meus pensamentos.

À minha esposa, companheira de vida que também é minha melhor amiga. Obrigado por ser meu pilar de força e por sempre me incentivar a perseguir meus sonhos.

À minha filha que é a luz da minha vida. Obrigado por me ensinar o verdadeiro significado do amor e da felicidade.

AGRADECIMENTOS

Completar um programa de mestrado é uma jornada que profundamente nos transforma, nos desafia e nos enche de orgulho. Hoje, olho para trás e vejo todo o esforço, dedicação e superação que me trouxeram até aqui. Mas acima de tudo, é hora de expressar minha gratidão a todos aqueles que estiveram ao meu lado ao longo dessa caminhada.

Em primeiro lugar, quero agradecer a Deus pela vida e o ar que respiro, fonte de toda sabedoria e força, por me guiar e me sustentar durante todo o processo. Sua presença em minha vida foi fundamental para que nunca desistisse desse meu objetivo. Obrigado por moldar meu futuro de maneira tão significativa e impactante.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão ao Programa de Mestrado em Saúde do Adulto (PPGSAD) pelos dois anos de enriquecimento acadêmico, crescimento pessoal e oportunidades únicas. Através de professores dedicados, colegas inspiradores e uma estrutura educacional excepcional, que pude expandir meus horizontes, aprofundar meu conhecimento e desenvolver habilidades essenciais para minha carreira. Sou grato por todo o suporte e incentivo que me permitiram alcançar meu potencial e me prepararam para enfrentar desafios futuros com confiança. Os aprendizados adquiridos e as experiências vivenciadas no programa serão tesouros inestimáveis que levarei para sempre comigo.

Meus agradecimentos à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Programa de Pós Graduação Amazônia Legal pelos recursos e oportunidades concedidos ao longo do meu percurso acadêmico. Apoio fundamental para que pudéssemos realizar os estudos e pesquisas. Agradeço por tornarem possível essa jornada única e transformadora.

Minha sincera gratidão ao meu orientador, Prof. Dr. Rui Miguel Gil da Costa, por sua orientação sábia e que além de nossos momentos divertidos de descontração, me guiou ao longo do processo dessa pesquisa e me proporcionou valiosos insights e sugestões para o melhor deste trabalho. Seu conhecimento e expertise foram cruciais para o desenvolvimento dessa pesquisa e suas aulas foram verdadeiros faróis de inspiração e conhecimento, que enriqueceram meu percurso acadêmico e ampliaram minha visão sobre o tema do meu estudo. Sou grato por ter tido a oportunidade de aprender com você e privilegiado por ser seu aluno (Literalmente subi nos ombros de um gigante).

Não posso deixar de expressar meus agradecimentos ao prof. Dr. Marcelo Souza de Andrade, que mesmo em meio a uma pandemia, soube de forma excelente coordenar o programa e sempre se manteve à disposição de forma acessível a todos. À Profa. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento (impossível falar sobre essa conquista sem mencioná-la), que mesmo em meio as madrugadas, usa suas sábias palavras para nos confortar quando achamos não ter mais forças. Não teria chegado até aqui sem suas orações e todo apoio (thank you very much!). À Profa. Dra. Fernanda Ferreira Lopes pelo acolhimento. Agradeço aos colegas de pesquisa do Banco de Tumores e DNA do Maranhão (BTMA), em especial a Amanda Teles e Katherynne Bezerra, que colaboraram de forma intensa e dedicada, compartilhando seus conhecimentos e experiências, que dedicaram seu tempo e esforços para o enriquecimento deste trabalho.

Aos meus pais Taurino e Sônia e irmãos Laerte, Laércio e Laiana, pelo constante apoio e incentivo, que foram fundamentais para me manter motivado e focado durante esse percurso. Também agradeço a minha grande amiga JUCILEIDE MOTA, cujo apoio e encorajamento foram inestimáveis. Juntos, enfrentamos os desafios, celebramos as conquistas e compartilhamos momentos de alegria e aprendizado. Sua amizade tornou essa jornada muito mais significativa e especial. E por último, mas certamente não menos importante, (com todo o meu amor) minha imensa gratidão à minha esposa, companheira de vida, que também é minha melhor amiga, KELLY GARCÊS. Seu amor incondicional, paciência e compreensão foram pilares essenciais durante todo o período dessa jornada. Você esteve ao meu lado, me incentivando e me apoiando nos momentos de dúvida e exaustão. Seu amor e apoio foram meu refúgio, e sou imensamente grato por ter você ao meu lado. Obrigado por ir à luta comigo, por me incentivar a perseguir meus sonhos e sempre comemorar minhas conquistas.

A todos que compartilharam essa trajetória comigo, minha mais profunda gratidão. Hoje, olho para trás com orgulho e satisfação, mas sei que essa conquista não seria possível sem a ajuda e apoio de cada um de vocês. Que este seja apenas o começo de muitas realizações e que continuemos a trilhar caminhos juntos.

“Só existe um tipo de gente: gente.”

Harper Lee (O sol é para todos)

RESUMO

Introdução: O câncer é o crescimento desordenado de células, que se dirigem aos tecidos e órgãos à sua volta. Dentre os fatores que contribuem para o aumento dessa patologia estão os agentes infecciosos que incluem vírus, bactérias e parasitas, sendo o papilomavírus humano (HPV) fortemente associado a cânceres cervicais, anogenitais e orofaríngeos. Os HPVs são classificados como de alto e baixo risco oncogênico. Dentre os HPVs de alto risco os subtipos 16 e 18 são os mais frequentes nas neoplasias associadas a esse vírus e mais agressivos. Têm-se ainda os subtipos de HPV de baixo oncogênico, como HPV 6, 11, que estão associados principalmente às lesões benignas como os condilomas. Estudos também sugerem o envolvimento dos HPVs de baixo risco em lesões não cervicais malignas.

Metodologia: O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática dos últimos 10 anos para determinar a prevalências de infecções por HPV6 e HPV11 em cânceres anogenitais e de cabeça e pescoço, avaliando seu potencial carcinogênico e comparar seus genomas virais com o genoma do HPV16 para identificar as semelhanças e diferenças significativas. Foi utilizada como base para realização do estudo, os três bancos de dados padrão em biomedicina: PubMed, Embase e Cochrane, acessados em março e abril de 2022. As palavras-chave "cancer AND HPV6" ou "cancer AND HPV11" foram aplicadas e 541 artigos foram recuperados do PubMed, 695 artigos do Embase e 29 artigos da Cochrane. Os genomas completos dos HPVs foram recuperados do banco de dados RefSeq e GeneBank, ambos disponíveis no NCBI.

Resultados: Observou-se que infecções por HPVs de baixo risco, associados às verrugas genitais (condilomas) e displasias de baixo grau, estão associadas a um risco de 1 a 3% de progressão do câncer se não forem resolvidas. Observou-se também que as monoinfecções por HPV6 e HPV11 foram associadas principalmente aos cânceres de laringe e pênis, sendo que os cânceres de colo uterino, vagina, vulva e cabeça e pescoço (exceto faringe) apresentaram as menores frequências de monoinfecções por HPV6 e HPV11. A proteína mais similar em número de aminoácidos idênticos ou de propriedades químicas semelhantes entre HPV16 e HPV6 identificada foi a E7, enquanto a proteína E5 com menor similaridade. Resultados semelhantes foram obtidos entre HPV16 e HPV11.

Conclusão: Os estudos de cabeça e pescoço relataram principalmente dados da laringe, o que provavelmente reflete o papel conhecido do HPV6 e do HPV11 nos papilomas respiratórios nessa área anatômica. O gene precoce E7 apresentou-se mais similar entre HPVs de alto e baixo risco oncogênico. Ademais, existiram limitações como o pequeno número de casos de alguns estudos somado a ausência de dados, surgindo a necessidade

de traçar um corte transversal desde o momento da inoculação dos subtipos de baixo risco HPV 6 e 11 com o seu potencial cancerígeno.

Palavras-Chave: Papiloma vírus humano (HPV); câncer/ HPV 6; HPV 11

ABSTRACT

Introduction: Cancer is the disorderly growth of cells, which are directed to the surrounding tissues and organs. Among the factors that contribute to the increase of this pathology are the infectious agents that include viruses, bacteria and parasites, with the human papillomavirus (HPV) being strongly associated with cervical, anogenital and oropharyngeal cancers. HPVs are classified as high and low oncogenic risk. Among the high-risk HPVs, subtypes 16 and 18 are the most frequent in neoplasms associated with this virus and are the most aggressive. There are also low-oncogenic HPV subtypes, such as HPV 6, 11, which are mainly associated with benign lesions such as condyloma. Studies also suggest the involvement of low-risk HPVs in malignant non-cervical lesions. **Methodology:** The present study is a systematic review of the last 10 years to determine the prevalence of HPV6 and HPV11 infections in anogenital and head and neck cancers, evaluating their carcinogenic potential and comparing their viral genomes with the HPV16 genome to identify significant similarities and differences. The three standard databases in biomedicine: PubMed, Embase and Cochrane, accessed in March and April 2022, were used as the basis for carrying out the study. The keywords "cancer AND HPV6" or "cancer AND HPV11" were applied and 541 articles were retrieved from PubMed, 695 articles from Embase and 29 articles from Cochrane. Complete genomes of HPVs were retrieved from the RefSeq and GeneBank databases, both available at NCBI. **Results:** It was observed that low-risk HPV infections, associated with genital warts (condylomata) and low-grade dysplasias, are associated with a 1 to 3% risk of cancer progression if not resolved. It was also observed that mono-infections by HPV6 and HPV11 were mainly associated with cancers of the larynx and penis, with cancers of the uterine cervix, vagina, vulva, and head and neck (except pharynx) presenting the lowest frequencies of mono-infections by HPV6 and HPV11. The protein most similar in number of identical amino acids or similar chemical properties between HPV16 and HPV6 identified was E7, while the E5 protein had the least similarity. Similar results were obtained between HPV16 and HPV11. **Conclusion:** Head and neck studies mainly reported data from the larynx, which probably reflects the known role of HPV6 and HPV11 in respiratory papillomas in this anatomical area. The early E7 gene was more similar between high and low oncogenic risk HPVs. In addition, there were limitations such as the small number of cases in some studies added to the lack of data, resulting in the need to draw a cross-section from the moment of inoculation of the low-risk subtypes HPV 6 and 11 with their carcinogenic potential.

Key words: Human papilloma virus (HPV); cancer/HPV 6; HPV 11

Sumário

1	INTRODUÇÃO	11
2	REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1	CÂNCER	12
2.2	PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV)	15
2.3	LESÕES E CÂNCERES ASSOCIADOS AO HPV	18
3	OBJETIVOS	23
3.1	GERAL	23
3.2	ESPECÍFICOS	23
4	ARTIGO	25
4.1	Introduction	28
4.2	Materials and Methods	29
4.2.1	Systematic review of HPV6 and HPV11 in câncer.	29
4.2.2	Comparative genomic analysis of HPV6, HPV11 and HPV16	30
4.3	Results	30
4.3.1	Systematic review of HPV6 and HPV11 in cancer	30
4.3.2	HPV6/11/16 comparative genomic analysis	31
4.4	Discussion/Conclusion	31
4.5	References	36
5	CONCLUSÃO	47
6	REFERÊNCIAS	47
7	ANEXOS	55

1 INTRODUÇÃO

O câncer é o crescimento desordenado de células, que se dirigem aos tecidos e órgãos à sua volta. Essa patologia consiste em um problema de saúde pública do Brasil, sendo as neoplasias malignas a segunda causa de óbitos por doença, tendo 190 mil óbitos anualmente. Nos últimos tempos, o câncer tem tido grande incidência na população brasileira, aumentando consecutivamente o impacto social e econômico. (SILVA, *et al*, 2019; INCA, 2020; SANTOS, MACIEL, OLIVEIRA, 2020).

Nesse sentido, existem vários fatores que contribuem para o aumento dessa incidência, dentre eles agentes infecciosos que incluem vírus, bactérias e parasitas. As causas infecciosas mais comuns são vírus da hepatite B/C (HBV/HCV), exposição a aflatoxinas, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), papilomavírus humano (HPV) e vírus Epstein-Barr (CAO *et al.*, 2022).

O HPV é um agente infeccioso fortemente associado a cânceres cervicais, anogenitais e orofaríngeos (BOSCH *et al.*, 2002; CHATURVEDI, 2014), sendo uma das principais causas de mortalidade entre mulheres em países subdesenvolvidos (FORMAN *et al.*, 2012; GINSBURG, 2013; INCA, 2018).

A prevalência e os tipos de HPV circulantes variam amplamente entre as diferentes populações, idades (FORMAN *et al.*, 2012) e raças com maior incidência em populações indígenas (FONSECA *et al.*, 2015) e negras (MCGLYNN *et al.*, 2003). Com o advento da vacinação, a maioria das regiões do mundo mostraram um declínio geral na prevalência de acordo com idade, exceto América Latina e Caribe, onde a prevalência aumenta nas fases mais avançadas da vida (FORMAN *et al.*, 2012).

Existem mais de 200 tipos de HPV, em que nem todos os tipos têm potencial oncogênico e sua classificação em baixo ou alto risco é definida com base no grau de oncogenicidade (BURD, 2003; WILLIAMS *et al.*, 2011; JENDOUBI-FERCHICHI *et al.*, 2018).

Os HPVs de baixo risco, como os tipos 6, 11, 38, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 62, 64, 67, 69, 70, 71, 72, 81, 83, 84, 89, entre eles, os tipos mais comuns de HPV 6 e 11 estão associados a verrugas benignas, como papilomas laríngeos e verrugas anogenitais (EGAWA; DOORBAR, 2017; BODA *et al.*, 2018). Em contrapartida, os HPVs de alto risco, incluindo o HPV 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 e 70, estão fortemente ligados

ao desenvolvimento de câncer cervical, anal, peniano, vulvar, vaginal e orofaríngeo (BURD, 2003; JENDOUBI-FERCHICHI et al., 2018).

Dessa forma, é sabido a relação de mais de 25 genótipos de HPV com carcinogênese, tais como os que causam câncer cervical, os tipos oncogênicos: HPV 6, 11, 16 e 18 (NIQUIRILO; BARBOSA, 2016). Além disso, os oncogênicos de cânceres de outros locais anatômicos, incluindo a cavidade oral (DOORBAR et al., 2015; BODA et al., 2018).

Em relação aos cânceres de cabeça e pescoço, as taxas de detecção aumentaram no último ano, onde a maioria dessas infecções virais surgiu nos tecidos da orofaringe, e que a região das amígdalas foi a mais afetada (TABERNA et al., 2017; KAZUHIRO, et al., 2018). No entanto, Syrjänen (2004) concluiu que as taxas de detecção de infecção por HPV em tecidos hipertrofiados da tonsila faríngea ainda eram pouco definidas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CÂNCER

No panorama mundial, houve uma estimativa de 19,3 milhões de novos casos (18,1 milhões excluindo câncer de pele não melanoma, exceto carcinoma basocelular) e 10 milhões de mortes por câncer (9,9 milhões excluindo câncer de pele não melanoma, exceto carcinoma basocelular) em todo o mundo em 2020 (SUNG et al., 2021).

De acordo com a OMS (2022), após os 60 anos de idade, os tipos de cânceres mais prevalentes são câncer de pulmão (21%), colorretal (9%), estômago (9%) e fígado (9%). Ademais, na faixa etária de 50 a 59 anos, o câncer de pulmão é a doença maligna mais frequente (18%), seguido pelos cânceres de fígado (11%) e de mama (9%), enquanto que, na faixa etária entre 15 e 49 anos, o câncer de mama (13%) é a neoplasia maligna mais comum, seguido por câncer de fígado (12%) e pulmão (9%). No entanto, as malignidades mais frequentes em indivíduos com idade igual ou inferior a 14 anos são leucemias (37%), seguidas de câncer no cérebro, sistema nervoso (16%) e linfomas (13%) (WHO, 2022).

Mundialmente, a taxa de incidência para todos os cânceres combinados foi 19% maior em homens (222,0 por 100.000) do que em mulheres (186 por 100.000) em 2020, embora as taxas variassem amplamente entre as regiões. Essas variações refletem, na maioria das

vezes, as diferenças na exposição a fatores de risco, cânceres associados, dificuldades no acesso a tratamentos de alta qualidade, prevenção do câncer e detecção precoce (SUNG et al., 2021).

Em relação ao diagnóstico, o câncer de mama feminino é o mais comumente diagnosticado (11,7% do total de casos), seguido do câncer de pulmão (11,4%), colorretal (10,0%), câncer de próstata (7,3%) e estômago (5,6%). Em homens, o câncer de pulmão é a principal causa de morte, seguido por câncer de próstata e câncer colorretal para incidência e câncer de fígado e colorretal para mortalidade (SUNG et al., 2021).

No sexo feminino, o câncer de mama é a principal causa de morte por câncer, seguido por câncer colorretal e de pulmão para incidência e vice-versa para a mortalidade (SUNG et al., 2021).

Logo, a diferença de gênero na mortalidade geral por câncer no mundo é o dobro da incidência, com taxas de mortalidade 43% maiores em homens do que em mulheres (120,8 e 84,2 por 100.000, respectivamente), ocasionada parcialmente por diferenças na distribuição dos tipos de câncer (SUNG et al., 2021).

Em relação a população brasileira, em 2019 os casos de cânceres por sexo e região brasileira, a cada 100 mil habitantes estão conforme as tabelas 1 e 2 abaixo.

Tabela 1: Casos de cânceres no sexo feminino por região a cada 100 mil habitantes no Brasil:

Localização Primária	Sudeste	Centro-oeste	Nordeste	Norte	Sul
Mama	81,06	45,24	44,29	21,34	71,16
Cólon e reto	26,18	15,24	10,79	6,48	23,65
Colo do útero	12,01	15,92	17,62	21,2	17,48
Pulmão	12,09	10,87	8,86	6,47	18,66
Tireoide	17,21	8,18	7,98	2,84	6,12
Ovário	7,01	5,67	5,67	3,28	7,06
Corpo do útero	7,45	5,27	5,1	2,41	6,53
Sistema nervoso central	4,69	4,95	4,21	3,03	7,64
Linfoma não Hodgkin	6,33	3,93	3,29	1,95	7,29
Leucemias	4,15	3,85	4,06	3,55	7,76
Cavidade oral	4,12	2,9	3,75	1,69	4,08
Bexiga	3,8	2,3	1,81	0,69	3,31
Esôfago	2,39	1,96	2,3	0,73	4,52
Laringe	1,03	1,3	1,06	0,54	1,37
Linfoma de Hodgkin	1,11	1,23	0,76	0,28	1,12

Fonte: Adaptado MS e INCA 2019.

Tabela 2: Casos de cânceres no sexo masculino por região a cada 100 mil habitantes no Brasil:

Localização Primária	Sudeste	Centro-oeste	Nordeste	Norte	Sul
Próstata	63,94	65,29	72,35	29,39	62
Cólon e reto	28,62	15,4	8,91	5,27	25,11
Traqueia, brônquio e pulmão	18,1	15,11	11,01	9,24	31,07
Cavidade oral	13,58	8,94	7,65	3,8	13,32
Esôfago	9,53	6,64	5,58	2,29	14,48
Sistema nervoso central	5,59	6,05	4,72	3,2	6,63
Laringe	7,2	5,45	5,02	2,68	8,13
Linfoma não Hodgkin	8,18	5,2	3,96	2,23	8,52
Bexiga	10,54	4,84	3,45	1,81	9,5
Leucemias	5,7	4,29	5,02	4,45	8,34
Tireoide	1,89	1,93	1,93	0,5	1,79
Linfoma de Hodgkin	1,93	1,32	0,98	1,05	1,74

Fonte: Adaptado MS e INCA 2019.

Ainda no sexo masculino, no Brasil a neoplasia peniana consiste 2,1% de todas as neoplasias nos homens e afeta principalmente os habitantes das regiões Norte e Nordeste (BROLEZI, 2014). Os índices desta neoplasia alcançam aproximadamente 5,7% da região Nordeste, 5,3% da região Norte, 3,8% da região Centro-Oeste, 1,4% da região Sudeste e 1,2% da região Sul, chegando a ultrapassar o quantitativo de casos de cânceres de próstata e bexiga quando chegou em seus ápices de prevalência (SOUSA; DOURADO, 2015).

Outrossim, o risco geral de morrer de câncer entre 0 e 74 anos é de 10,6% (12,7% em homens e 8,7% em mulheres, respectivamente), sendo o maior risco de malignidade para o câncer de pulmão (3,19%), fígado (1,46%) e estômago (1,36%) em homens e para mama (1,41%), pulmão (1,32%) e colo do útero (0,77%) em mulheres (MATTIUZZI; LIPPI, 2019).

Nas próximas quatro décadas, espera-se que as mortes por câncer superem as causadas por doenças isquêmicas do coração, com um aumento de 2,08 vezes (1,76 vezes para o aumento das doenças isquêmicas do coração) até o ano de 2060. Portanto, as doenças malignas se tornarão as principais causas de mortalidade em todo o mundo imediatamente após o ano de 2030 (WHO, 2020).

Logo, segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, (2021) qualquer parte do corpo pode ser acometida pelo câncer, contudo, algumas regiões são mais atacadas do que outras, e ainda podem ser afetadas por distintos tipos mais e menos agressivos. A ocorrência, a disposição e o desenvolvimento da patologia só são possíveis ser analisado por meio de medidas de monitorização que são a incidência, mortalidade e morbidade hospitalar.

Nesse contexto, existem fatores de risco que cooperam para o aumento de incidência neoplásicas: crescimento populacional e envelhecimento, aliado ao estilo de vida, incluindo tabagismo, alcoolismo, sedentarismo, bem como altas taxas de infecção por microorganismos implicados na etiologia de doenças malignas como o HPV e outras neoplasias, o qual leva ao desenvolvimento de câncer do colo do útero e outros cânceres. (COLLAÇO, LIMA, SILVA, 2019).

2.2 PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV)

O HPV é um vírus que apresenta DNA circular de dupla fita com até 8000 pares de bases nucleotídicas, diâmetro de 55 nm e capsídeo icosaédrico formado por 72 capsômeros composto por duas proteínas estruturais L1 e L2 (BURD, 2003; PINIDIS et al., 2016).

O nome de seus genes é o mesmo das suas proteínas, cujos tipos são estruturais E (E1-E7) e L (L1 e L2). Os genes expressos inicialmente no ciclo de vida do HPV são: E1 e E2 que são responsáveis por se ligar e recrutar proteínas para sítios de início de replicação e regulação da expressão de outros genes (ZUR HAUSEN, 2002; SCHIFFMAN et al., 2016; HARDEN et al., 2017). Além disso, acreditam-se que os genes E4 e E5 atuam na modulação e ampliação do DNA do HPV e da expressão de genes estruturais, assim como na saída do vírus da superfície do epitélio (GALLOWAY; LAIMINS, 2016; HOFFMAN et al., 2016).

No tocante a infecção pelo HPV, os genes E6 e E7 são importantes na proliferação celular por atuar sob fatores de regulação do ciclo celular, sendo fundamentais para a formação de tumores associados ao vírus. Nos HPVs de baixo risco, esses genes participam da patogênese de tumores benignos, com baixo potencial de malignização, porém nos de alto risco, o gene E6 pode induzir a degradação da proteína supressora de tumor p53 e o gene E7 tem a função de se ligar e inativar a proteína supressora retinoblastoma (pSR) e outras

envolvidas na regulação do ciclo celular (GANGULY; PARIHAR, 2009; DOORBAR et al., 2016; ZACAPALA-GÓMEZ et al., 2016; TOMMASINO, 2017).

Outrossim, os genes L1 e L2 são expressos tardiamente no ciclo celular e responsáveis pela incorporação do DNA viral e por codificar proteínas do capsídeo viral. O gene L1 corresponde a maioria das proteínas do capsídeo viral, participando da montagem dos vírions e o gene L2 expressa proteínas que atuam no transporte de proteínas L1 para o núcleo e encapsulamento do DNA viral (GALLOWAY; LAIMINS, 2016; PINIDIS et al., 2016).

Existe uma quantidade superior a 200 genótipos de HPV que baseando-se na capacidade de causar malignidade, a Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer (AIPC) classificou em alto risco (AR) os subtipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, e 59, em possivelmente AR, os HPV 26, 30, 34, 53, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82, 85, 97) e em provavelmente de baixo risco (BR), os HPV 6 e 11 (BOUVARD et al., 2009; ARBYN et al., 2014).

Os HPVs de baixo risco, como os tipos 6, 11, 42, 43 e 44, são classificados dessa maneira, devido comumente causar apenas lesões epiteliais benignas, como verrugas e papilomas. Por outro lado, os HPVs de alto risco, incluindo o HPV 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 e 70, estão fortemente ligados ao desenvolvimento de câncer cervical, anal, peniano, vulvar, vaginal e orofaríngeo (BURD, 2003; JENDOUBI-FERCHICHI et al., 2018).

Aproximadamente 40 HPVs estão relacionados especificamente à região anogenital, sendo os HPV 16 e 18 considerados os HPV de alto risco mais potentes, responsáveis por quase metade das infecções cervicais de alto grau pré-cancerígenas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

Especificamente, um estudo realizado no Reino Unido em 2014 relatou que os tipos de HPV 16 e 18 foram altamente prevalentes (83%) em mulheres com menos de 30 anos, enquanto outros HPV de alto risco (31, 33, 45, 52 e 58) foram detectados em 16,1% dos cânceres cervicais HPV alto risco-positivos independentemente da idade (MESHER et al., 2015).

O HPV de baixo risco, como os tipos de HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81 estão associados a causas de condiloma acuminado e não oncogênico (SZYMONOWICZ; CHEN, 2020), mas estudo na China em 2013 mostrou que tanto os HPV de alto (HPV16, 52,

58, 56, 18, 66, 33) como de baixo risco (HPV 6, 11 e 43) causou condiloma acuminado (LU et al, 2014).

Um estudo prospectivo para acompanhar 3.033 homens com infecção por HPV durante 12 meses mostraram que 16% dos homens com infecção genital por HPV 6 desenvolveram condiloma positivo para HPV 6 e 22% a infecção por HPV 6 e HPV 11 se desenvolveu para ser condiloma acuminado 16% das infecções genitais por HPV 11 progrediram para um condiloma positivo para HPV 11 e 0,5% dos homens com infecção genital por HPV 16 desenvolveram neoplasia intraepitelial peniana (SUDENGA et al., 2016). O estudo retrospectivo também mostrou o câncer de pênis invasivo associado à infecção de HPV de alto risco. Esses casos indicaram que houve coinfeção de HPV de baixo risco com HPV de alto risco ou infecção única com HPV de alto risco que pode levar à progressão sobre malignidade em região anogenital.

De maneira geral, os tipos de baixo risco oncogênico, tem como principais manifestações clínicas: verrugas na pele, boca, lábios e genitais, enquanto as manifestações dos riscos intermediários e de alto risco se caracterizam por lesões pré-malignas e tumores invasivos (DE SANJOSÉ et al., 2018).

Os tipos de alto risco vem sendo observados com altas prevalências em diversos tipos de carcinomas, dentre eles: carcinoma anal (BENEVOLO et al., 2016), carcinoma de cérvix (SABEENA et al., 2016), carcinoma de vulva e de cabeça e pescoço (DOK e NUYTZ, 2016).

Embora várias medidas preventivas tenham sido propostas, o melhor método para reduzir a infecção pelo HPV continua sendo a vacinação. A primeira vacina aprovada pelo FDA foi Gardasil e consistia em uma cepa quadrivalente, abrangendo os HPV-6, 11, 16 e 18, em 2006. Seguiu-se a vacina bivalente (Cervarix) em 2009 cobrindo o HPV-18 e o HPV-16 em 2014, FDA aprovou a versão 9-valente de Gardasil para HPV tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58. A maioria dos trabalhos publicados sobre a vacinação contra o HPV enfocam as neoplasias intraepiteliais do colo do útero e câncer cervical e menos em casos masculinos de HPV (IORGA et al., 2020).

2.3 LESÕES E CÂNCERES ASSOCIADOS AO HPV

O HPV é um conhecido agente causal do câncer cervical, peniano, vaginal e anal (IARC, 2004; COGLIANO, et al., 2005; PARKIN; BRAY, 2006). O HPV também é a causa de um subconjunto de cânceres orofaríngeos (OPCs) (IARC, 2004).

Alguns mecanismos moleculares estão envolvidos no processo de tumorigênese induzida por HPV, incluindo genes virais importantes no processo de desregulação celular e multiplicação viral (CAMPOS et al., 2017).

Ao longo de todo o ciclo infeccioso do vírus, esses genes são expressos de diferentes maneiras, tanto em tempo como espaço. Logo depois do início da infecção viral na região mais basal do epitélio, o genoma do HPV se comporta como elemento extracromossômico para integrar-se ou não ao DNA da célula do hospedeiro. Com a diferenciação celular, essas células passam para as camadas superficiais da epiderme, à medida que os genes vão sendo transcritos e posteriormente ativados, a fim de que ocorra a amplificação do DNA viral e proliferação anormal celular. Durante a amplificação, algumas células migram para camada mais superficial do epitélio e iniciam o processo final de diferenciação, ativando os genes que codificam as proteínas da estrutura do capsídeo, levando ao seu encapsulamento e liberação, para que em seguida ocorra nova infecção e o reinício do ciclo viral (GILL, et al., 2014; GHITTONI et al., 2015; MITTAL; BANKS, 2017).

Todavia, nas infecções por HPV, noventa por cento das alterações celulares induzidas pelo HPV, em especial no colo do útero regridem espontaneamente e o HPV é eliminado do corpo, sem quaisquer consequências oncogênicas (BURD, 2003).

Nesse sentido, o que realmente induz o processo de carcinogênese e progressão do câncer é a infecção crônica que pode durar anos e aumentar os níveis de oncogenes E6 e E7 (proteínas virais responsáveis por causar instabilidade genômica) levando a uma desregulação do ciclo celular e causando diversas mutações genéticas nas células cutâneas e mucosas infectadas e eventual integração do DNA viral epissomal com a cromatina do hospedeiro (DOORBAR et al, 2012).

De forma que, o HPV tanto de alto quanto de baixo risco, infecta as células da camada basal do epitélio por meio de microtraumas e assim conseguem acesso às células de autorrenovação (células basais) e promotores de proliferação celular como parte do processo de cicatrização da ferida. O capsídeo interage com proteoglicanos de sulfato de heparina na membrana basal do hospedeiro o que induz uma mudança conformacional que permite o vírus se ligar com um receptor secundário na superfície dos queratinócitos basais e assim consegue

entrar na célula do hospedeiro por endocitose, ele sofre o processo de desnudamento e subsequentemente a internalização do DNA viral no núcleo celular do hospedeiro (MCBRIDE, 2017).

Após a infecção do núcleo das células basais na área danificada o DNA viral sofre o primeiro ciclo de replicação, o DNA do HPV é mantido em forma episomal e a expressão das proteínas virais é baixa e fortemente controlada (VONSKY et al, 2019).

Nesse sentido, pode ocorrer de uma infecção por HPV de alto risco escapar do sistema imunológico, o que é mais comum entre pacientes imunocomprometidos, ocorrendo discariose e neoplasia intraepitelial cervical (NIC) (DUGUÉ et al., 2015).

A NIC é uma coleção anormal pré-maligna de células que, se não tratada, pode progredir para se tornar um carcinoma invasivo (BALASUBRAMANIAM et al., 2019), sua fisiopatologia não é totalmente compreendida, mas acredita-se que microlesões na superfície epitelial sejam os caminhos mais prováveis para os HPVs infectarem a camada basal epitelial (SONG et al., 2015).

Após a interação do vírus HPV com o DNA da célula hospedeira, o vírus é então internalizado e transportado para o núcleo para replicação adicional (RICHARDS et al., 2006; HORVATH, 2010).

A partir desse momento, as proteínas do HPV, E6 e E7, de forte potencial oncogênico interagem com genes supressores de tumor (TSGs), com proteína tumoral p53 (TP53) e com as proteínas do retinoblastoma (pRb). E6 visa TP53 para degradação através da via da ubiquitina, evitando assim a apoptose (CROSBIE et al., 2013; SHIMADA et al., 2020).

Enquanto isso, E7 tem como alvo a família do retinoblastoma, membros RB1, RBL1 e RBL2, que, conseqüentemente, impulsiona o processo oncogênico (CROSBIE et al., 2013; WHITE; MÜNGER; HOWLEY, 2016). Logo, o HPV depende do sistema de replicação da célula humana, pois não possui o seu próprio.

Assim, as células dormentes intrinsecamente diferenciadas devem ser induzidas a se replicar novamente, o que ocorre devido atividade das proteínas E6 e E7. Além disso, E5 é considerado um cofator fraco que pode acelerar a expressão do oncogene, embora quaisquer efeitos significativos em E6 e E7 ainda não foram comprovados (VENUTI et al., 2011). Portanto, a regulação negativa desses fatores causa instabilidade genômica, levando assim

à transformação maligna de uma célula infectada pelo HPV em uma célula cancerosa invasiva.

Quando presente somente o agente, este não é um fator determinante para a manifestação dos casos, porém quando associados aos fatores comportamentais e culturais, o HPV está relacionado para a formação das lesões do câncer do colo do útero, por exemplo (NIQUIRILO; BARBOSA, 2016).

Segundo Machado e Alcântara (2016), o HPV nos últimos anos, tem sido uma das infecções sexualmente transmissíveis (IST) mais comuns, mais que pode ser prevenida por vacina, porém não havendo a prevenção, são capazes de causar o câncer do colo uterino, como também as verrugas genitais.

Os sinais e sintomas do HPV incluem o aparecimento de verrugas com aspecto couve-flor de tamanhos variáveis, nos órgãos genitais. Esses sintomas estão relacionados ao aparecimento de alguns tipos de câncer, principalmente no colo uterino, mas também no pênis, ânus ou boca. Portanto, nem todo caso de infecção pelo HPV irá causar câncer de colo de útero. A transmissão é feita por contato de pele e relação sexual com alguém que tenha a infecção, ressaltando que os tipos virais são sítios específicos. O período de incubação do condiloma acuminado é de 3 a 8 semanas (SILVA, 2016).

Além disso, existem outros cânceres associados ao HPV como o carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP), sendo o mecanismo molecular da carcinogênese a inserção do DNA genômico do HPV nas células epiteliais basais, levando à expressão das oncoproteínas viral E6 e E7. Conseqüentemente, as principais vias de sinalização celular responsáveis pelo controle do ciclo são alteradas através da degradação da proteína supressora de tumor p53 via E6 e proteína do retinoblastoma (pRb) via E7, resultando em transformação celular maligna e imortalização (RAMPIAS et al., 2009).

Ademais, a proteína E6 do HPV interage com c-myc constituindo o complexo c-myc/E6, que ativa a transcrição da subunidade catalítica da telomerase humana, contribuindo para a imortalização de células tumorais (MÜNGER et al., 2004).

Assim, a infecção por HPV de alto risco (subtipos 16, 18, 33 e 52) está bem estabelecida como uma causa etiológica para o carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço. Em particular, a doença de HPV (+) afeta predominantemente pacientes com menos

de 45 anos, e os tumores envolvem tipicamente a orofaringe e apresentam metástases linfonodais avançadas e os pacientes geralmente apresentam melhor prognóstico.

A alta incidência e prevalência do carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço tornam o Brasil o país com o terceiro maior número de casos dessa neoplasia maligna (JOHNSON et al., 2020). A mortalidade por esta doença é alta dependendo do estágio da lesão no diagnóstico, sendo a doença a sexta principal causa de morte no mundo (COHEN et al., 2019; JOHNSON et al., 2020).

Assim como no câncer de cabeça e pescoço, o HPV é um importante fator prognóstico no carcinoma espinocelular laríngeo (CEL), considerado para possivelmente influenciar o prognóstico e as decisões de tratamento (HUANG; O'SULLIVAN, 2017). A prevalência relatada de HPV em CEL varia muito entre os estudos, variando de 8% a 83% (ZHANG et al., 2016; ERKUL et al., 2017; TONG et al., 2018; VAZQUEZ-GUILLEN et al., 2018; YANG et al., 2019). O tipo de HPV mais frequentemente isolado em tumores laríngeos é o tipo 16, geralmente seguido pelo tipo 18 (KARICHE et al., 2018; DOGANTEMUR et al., 2020).

Outros pesquisadores também encontraram HPV 6 em amostras de tumores laríngeos (CASTELLSAGUÉ et al., 2016; KARICHE et al., 2018). O HPV 6 é altamente prevalente na papilomatose laríngea, e uma pequena fração desses casos se transforma em malignidades (1–4%) (CARVALHO et al., 2021).

A análise histopatológica revela que tumores não queratinizados exibem uma morfologia basalóide, enquanto o perfil molecular indica uma falta de mutações no gene TP53. Com base nisso, o American Joint Committee on Cancer (AJCC) sistema de estadiamento patológico separou HPV (+) e HNSCC HPV-negativo (-) tumores em dois subgrupos diferentes na última edição lançada (GILLISON et al., 2000; MICHAUD et al., 2014).

Além de sua função como fator etiológico, a relevância clínica da infecção pelo HPV tornou-se evidente através de ensaios clínicos bem conduzidos mostrando o status do HPV como um fator prognóstico independente para carcinoma espinocelular de orofaringe (ANG et al., 2010).

Em particular, as taxas de incidência de segundo tumor primário e metástase à distância entre pacientes com os tumores de HPV (+) foram significativamente menores do que aqueles com tumores de HPV (-). Conseqüentemente, pacientes com tumores relacionados ao HPV apresentaram melhora na sobrevida global (82,4% aos 3 anos) e uma

redução de 58% no risco de morte em comparação com indivíduos com HPV (-) tumores (57,1% em 3 anos) (ANG et al., 2010). A relevância clínica também implica novas estratégias no tratamento de escalonamento para pacientes com tumores de HPV (+) para reduzir toxicidades, morbidade e custos (NICHOLS et al., 2020).

A infecção por HPV também tem sido associada ao carcinoma peniano, cujo mecanismo exato da sua patogênese ainda está sendo totalmente elucidado. Mais de 20% dos pacientes com câncer de pênis foi testado positivo para infecção por HPV, em que sua prevalência depende do método de amostragem, dos métodos de processamento e dos locais anatômicos ou espécimes amostrados. A prevalência de HPV parece ser muito maior em homens não circuncidados em comparação com pacientes circuncidados. Outrossim, esse vírus está relacionado a outras doenças malignas incluindo câncer cervical, câncer anal e câncer orofaríngeo. (DUNNE et al., 2006).

Entre esse casos de câncer peniano, o HPV possui prevalência média global de aproximadamente 46,9%. Destaca-se a contribuição dos: 51% do Brasil, 63% do Japão e 42 a 55% dos EUA. Entre os subtipos de HPV com maior constância de detecção, destacam-se os HPV16 e 18 com uma prevalência respectiva de 60,2% e 13,4% (WATTLEWORTH, 2012; LUCHESE, 2014). Estudos declaram a existência de HPV na totalidade dos carcinomas in situ, sendo 47,4% de carcinoma basalóide e 35% de carcinoma escamoso convencional (CAIXETA; BORGES, 2012).

O DNA do HPV é detectado em até 90% das células tumorais cervicais e aproximadamente em 68% das células tumorais das amígdalas (MUÑOZ et al., 2003; HAMMARSTEDT et al., 2006).

Existem cerca de 20 tipos de HPV que são conhecidos por infectar o trato genital e são classificados como 'alto risco' e 'baixo risco' dependendo da probabilidade de causar câncer. Um estudo encontrou quinze tipos de HPV que foram classificados como de alto risco: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82, com HPV-16 tendo o maior risco de progredir para câncer (MUÑOZ et al., 2003).

Os tipos 6 e 11 foram encontrados em lesões benignas, portanto foram classificados como subtipos de baixo risco (IORGA et al., 2020).

Observou-se que os tipos de HPV influenciam taxa de progressão da infecção para a doença. Nesta perspectiva, Ingles et al (2015) mostraram que 22% das infecções por HPV-11

se desenvolveram em condiloma de HPV-11 em comparação com apenas 16% de Infecções por HPV-6 evoluindo para condilomas específicos, com um tempo médio de 7,7 meses.

Além disso, Sudenga et al (2016) observaram que apenas 2% das infecções por HPV-16 evoluíram para neoplasia peniana, no prazo de 2 anos.

No carcinoma peniano, a infecção por HPV reforça a importância da imunização em homens, tanto para a prevenção do carcinoma de pênis, quanto de outras neoplasias relacionadas ao vírus (FLAHERTY et al., 2014).

Em estudos realizados no Brasil, a positividade para o HPV em câncer de pênis varia de acordo com a região estudada. No estado do Maranhão, o primeiro estudo com tumores de pênis e HPV foi conduzido por De-Sousa e colaboradores (2015), onde foi possível identificar a presença do vírus em 63% dos tumores avaliados, sendo mais frequentes os subtipos 16, 18, 45 e 69. Posteriormente, Martins et al (2018) detectaram o vírus em 89,1% dos tumores avaliados no Maranhão, dos quais os subtipos virais mais frequentes encontrados foram o 16 e 18.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Realizar uma revisão sistemática sobre os subtipos de baixo risco HPV6 e HPV11, avaliando seu potencial carcinogênico.

3.2 ESPECÍFICOS

- Caracterizar os subtipos de baixo risco HPV 6 e HPV 11;
- Analisar a prevalência de infecções únicas ou duplas por HPV6 e HPV11 em diferentes tipos de câncer associados ao HPV;
- Comparar a sequência genômica dos subtipos de HPV 6, 11 e 16;
- Descrever as semelhanças moleculares entre os tipos de HPV de alto e baixo risco, tais como sequência de aminoácidos dos subtipos HPV 6, 11 e 16.
- Identificar fatores que podem contribuir para um potencial oncogênico do HPV6 e HPV11.

LEANDRO LIMA DA SILVA

**HPV6 E HPV11: VÍRUS DE BAIXO RISCO ENVOLVIDOS NA
TRANSFORMAÇÃO MALIGNA?**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto.

Área de Concentração: Processos biológicos em saúde.

Linha de Pesquisa: HPV e Câncer.

Orientador: Rui Miguel Gil da Costa.

Coordenador: Marcelo Souza de Andrade.

São Luís

4 ARTIGO

HPV6 and HPV11: low-risk viruses involved in malignant transformation?

Leandro Lima da Silva^a, Amanda M. Teles^b, Joana M.O. Santos^c, Flávia Vidal^a, Rui Medeiros^c, Marcelo Andrade^a, Fernanda Ferreira Lopes^{a,d}, Geraldo Bráz^e, Ana Paula Azevedo dos Santos^{a,f}, Haissa O. Brito^a, Rui M. Gil da Costa^{a, c, g, h*}

a Post-Graduate Program in Adult Health (PPGSAD), Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil

b Post-Graduate Program in Animal Health, State University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil

c Molecular Oncology and Viral Pathology Group, IPO Porto Research Center (CI-IPOP) / RISE@CI-IPOP (Health Research Network), Portuguese Oncology Institute of Porto (IPO Porto) / Porto Comprehensive Cancer Center (Porto.CCC), Porto, Portugal

d Post-Graduate Program in Odontology (PPGO), Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil

e Post-Graduate Program in Computing Sciences (PPGCC), Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil

f Post-Graduate Program in Health Sciences (PPGCS), Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil

g LEPABE - Laboratory for Process Engineering, Environment, Biotechnology and Energy, Faculty of Engineering, University of Porto, Rua Dr. Roberto Frias, 4200-465 Porto, Portugal

h ALiCE - Associate Laboratory in Chemical Engineering, Faculty of Engineering, University of Porto,
Rua Dr. Roberto Frias, 4200-465 Porto, Portugal

Short Title: HPV6/11 in malignant transformation

Corresponding Author:

Rui Miguel Gil da Costa Oliveira

Post-Graduate Program in Adult Health (PPGSAD),

Federal University of Maranhão

Avenida dos Portugueses 1966

São Luís, Maranhão, 65080-805 Brazil,

Tel: +55 98 32728000

E-mail: rui.costa@ufma.br

Number of Tables: 3.

Number of Figures: 2.

Word count: Please indicate the word count including Abstract and body text. This is not to include the title page, reference list or figure legends.

Keywords: HPV, low-risk, cancer, oncoprotein, laryngeal papillomas.

1 **ABSTRACT**

2 Human papillomavirus (HPV) is a widespread sexually transmitted infection. In both men and
3 women, some types of HPV are etiologically related to cervical cancer in women, penile cancer in
4 men, and anal and oropharyngeal carcinomas in both sexes. They can be called 'high risk' and 'low
5 risk' oncogenic risk HPV. Low-risk infections that cause genital warts (condylomas) and low-grade
6 dysplasias, which can be caused by HPV 6 and 11, are associated with a 1 to 3% risk of cancer
7 progression if not resolved. There are rare descriptions of low oncogenic risk HPV causing
8 malignant lesions. In this perspective, the review work verifies the molecular similarities between
9 the high- and low-risk HPV types and focuses on the different pathways that the two groups use to
10 ensure persistent infection and adequate elimination of the virus from the epithelial surface.

11

12 **4.1 Introduction**

13 Human papillomaviruses are host species-specific, double-stranded DNA viruses, that exhibit a
14 conserved icosahedral morphology, ranging between 50-55 nm in diameter with a molecular
15 weight of 5×10^6 Da [1, 2]. Infection through tissue microdamage allows the virus to gain access to
16 basal keratinocytes in the epidermis and keratinized mucosae [3, 4]. The HPV genome contains a
17 set of genes that are expressed early in the viral cycle upon cell entry, designated the "early" (E)
18 genes and two "late" (L) genes, L1 and L2, which are expressed later in the viral cycle and encode
19 structural capsid proteins, as well as regulatory regions [5]. Based on their nucleotide sequence of
20 the L1 gene, HPVs are divided into types which are grouped in five genera (alpha, beta, gamma, mu,
21 nu), where alpha is the main genus, comprising HPV types associated with the development of
22 cervical cancer known as high-risk (HR) HPVs (e.g. HPV16 and HPV18) and types associated with
23 genital warts, termed low-risk (LR) HPVs (e.g. HPV6 and HPV11) [6, 7, 8, 9, 10]. HPV types are
24 defined based on a 10% variation on their L1 nucleotide sequence and may be further subdivided
25 into variants with different biological properties based on smaller differences [11, 12, 13, 14]. HPV
26 types may also be divided according to their target epithelial site, i.e., cutaneous versus
27 mucocutaneous [15]. Quadrivalent and nonavalent HPV vaccines are protective against HPV6 and
28 HPV11 infections along with infections by HR-HPVs, while the bivalent vaccine only includes HPV16
29 and HPV18 [16]. Low-risk genital types are often responsible for benign lesions such as condyloma
30 acuminata and may also cause low-grade cervical dysplasia, but the risk of developing invasive

31 cervical carcinoma is very low [17]. HPV6 and HPV11 are most frequently found in genital warts [18]
32 and are also involved in respiratory papillomas [19, 20]. In contrast, HR-HPVs are able to establish
33 persistent infections, interfere with cell proliferation, differentiation and survival and are the
34 etiologic agents of cervical cancer [5]. However, in contrast with cervical cancer, multiple studies
35 have found single infections by LR-HPV, specifically HPV6 and HPV11, in small proportions of some
36 non-cervical anogenital cancers, like vulvar [21] and penile [22] cancers. Such observations suggest
37 the hypothesis that these two HPV types may exert a more significant oncogenic effect those
38 specific anatomic sites than in the uterine cervix. The present work adopted two complementary
39 approaches to study this hypothesis. First, we performed a systematic review of the scientific
40 literature in the last 10 years, to determine the prevalence of HPV6 and HPV11 single or dual
41 infections in sites of HPV-associated cancers. Secondly, the genomic organization of these viruses
42 was comparatively studied to identify meaningful similarities and differences. Finally, based on the
43 results from both those studies, multiple factors that may contribute to a possible oncogenic
44 contribution from HPV6 and HPV11 were identified.

45

46 **4.2 Materials and Methods**

47 4.2.1 Systematic review of HPV6 and HPV11 in cancer.

48 The systematic review was performed in accordance with the Preferred Reporting Items for
49 Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines [23] according to the following
50 parameters: population: HNSCC, anal, cervical, penile, vaginal and vulvar cancer patients.

51 Intervention: frequency of HPV6 and HPV11 single infections. The inclusion criteria were
52 established for the type of study (case series and case-control studies in humans); tumour sample
53 type (formalin-fixed paraffin-embedded and fresh tissue biopsies); tumour location (head and neck,
54 uterine cervix, ano-rectal region, penis, prepuce, vulva and vagina); histological diagnosis
55 (squamous cell carcinoma); HPV detection methodology performed (PCR-based or sequencing
56 techniques) and type of agents identified (frequency of HPV6 and HPV11 single infections are
57 reported, with or without reporting of dual infections or infections by other LR-HPV types).

58 Exclusion criteria were lack of histological confirmation of cancer, lack of identification of HPV6 or
59 HPV11 single infections, case reports, review articles and meta-analyses. The search strategy
60 contemplated three standard databases on biomedicine: PubMed, Embase, and Cochrane, accessed
61 in March and April 2022. The keywords "cancer AND HPV6" or "cancer AND HPV11" were applied

62 and 541 articles were retrieved from PubMed, 695 articles from Embase and 29 articles from
63 Cochrane.

64 4.2.2 Comparative genomic analysis of HPV6, HPV11 and HPV16

65 The genomes HPV6 and HPV11 genomes were compared with HPV16, the most commonly
66 identified high-risk HPV in cancer, to identify similarities and differences in key genes involved in
67 cell transformation. The complete genomes of HPV16 (NC_001526.4) and HPV6 (NC_001355.1)
68 were retrieved from RefSeq database available at NCBI. No RefSeq was available for HPV11,
69 therefore its complete genome was retrieved from GeneBank database available at NCBI
70 (MW404328.1). Then, the complete genomes of HPV16, HPV6 and HPV11 were uploaded to
71 Proksee/CGView Server online tool, which is a system for genome assembly, annotation and
72 visualization [24]. In this tool, BLAST (blastn) was used to find regions of similarity between genomic
73 sequences. Amino acid sequences of the early proteins E6, E7, E5A and E5B from HPV16 and HPV6
74 were retrieved from RefSeq database available at NCBI, and for HPV11 were retrieved from
75 GenePept database available at NCBI. The blastp tool from NCBI was used to evaluate similarities
76 between early protein sequences.

77 4.3 Results

78 4.3.1 Systematic review of HPV6 and HPV11 in cancer

79 Overall, after applying inclusion and exclusion criteria, 11 articles were selected for further analysis
80 (Figure 1). A total of 3 articles were analyzed for cervical cancer [25, 26, 27], 6 for HNSCC [28, 29,
81 30, 31, 32, 33], none for anal cancer, 3 for penile cancer [28, 34, 35], 1 for vaginal cancer [28] and 1
82 for vulvar cancer [28]. The characteristics of all 11 publications selected for further analysis are
83 summarized in Table 1.

84 The selected publications (Table 1) spanned the period between 2012 and 2021 and dealt with
85 patient cohorts varying in size between 8 and 1010 total patients. HPV detection was mostly
86 performed using PCR-based methods except for Aldersley et al. (2021) who used previously
87 obtained whole-exome data. The proportion of HPV-positive cases ranged between 1/85 [30] and
88 142/142 [25]. Seven studies used formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) material [28, 29, 30, 31,
89 32, 34, 35], but one used fresh biopsies [33] and another used tissue stored in RNAlater [26]. HPV
90 genotyping was performed using a variety of commercial and custom methods. Three studies
91 addressed the frequency of HPV6/11 infections in cervical cancer [25,26, 27] (Table 2). These
92 studies generally point towards an extremely low prevalence of HPV6/11 single infections or

93 infections with HPV6/11 in the context of other hr-HPV, in cervical cancer. A single case of HPV11
94 mono-infection was reported by [25], who also had the largest caseload of the three. Three studies
95 addressed penile cancer [28, 34, 35]. Alemany et al. (2016) presented by far the largest caseload of
96 the three and reported that 3.6% and 1.2% of HPV-positive cases carried HPV6 and HPV11 mono-
97 infections, respectively. Barzon et al (2014) reported a case showing HPV11 mono-infection and
98 Magaña-León et al. (2015) reported none. In the larynx, the proportions of single infections varied
99 between 0% and 75% for HPV6 and between 0% and 12.5% cases for HPV11. No studies observed
100 single HPV6/11 infections in oral, vaginal or vulvar SCC.

101

102 4.3.2 HPV6/11/16 comparative genomic analysis

103 HPV16 has a circular dsDNA with a total of 7906 bp and 8 coding sequences (Figure 2). When
104 performing a blastn analysis at Proksee/CGView to compare both the HPV16/HPV6 and
105 HPV16/HPV11 genomes, it was possible to observe that the majority of similarities between the
106 genomic sequences are located in the E1, E2, L2, L1 and E7 coding regions. No similarity between
107 the genomic sequences at E6 and E5 regions was found using these tools. Early proteins from
108 HPV16 and HPV6 were then evaluated regarding the similarity of their amino acid sequence (Table
109 3) using blastp. Identities, positives and expect values are present in Supplementary tables 1 and 2,
110 where identity describes how similar the sequences are (number of identical aminoacids) and
111 positives correspond to the number of amino acids that are either identical or have similar chemical
112 properties. According to the data obtained, the protein with highest similarity between HPV16 and
113 HPV6 is E7, while E5 is the protein with lowest similarity. Similar results were obtained for HPV16
114 and HPV11.

115

116 **4.4 Discussion/Conclusion**

117 High-risk (HR)-HPVs, particularly HPV16, are the etiologic agents of multiple ano-genital and
118 oropharyngeal cancers, as shown by numerous observational and experimental studies [36, 37, 38,
119 39, 40 41]. LR-HPVs mostly cause benign lesions such as condylomas but have also been suggested
120 to be involved in subsets of malignant non-cervical lesions [42, 43]. The present work provided a
121 systematic analysis of data published in the last 10 years to determine the frequencies of HPV6 and
122 HPV11 as single infections in ano-genital and head and neck cancers. The 11 selected articles

123 showed significant geographic diversity, including works from 4 continents, as well as the large
124 international penile cancer study by Alemany et al. (2016). While some studies showed a low HPV-
125 positive caseload for specific sites, such as the Weiss et al. (2015) and Magaña-Leon et al. (2015)
126 reports, others were much larger and included dozens or hundreds of patients like the Taberna et
127 al. (2016) or Alemany et al. (2016) articles. These heterogeneous results recommend caution when
128 interpreting the findings from our systematic review. Smaller studies may highlight locally
129 important phenomena such as a higher HPV6/11 infection rate, while large studies may dilute those
130 observations and provide a more general picture. One study from Venezuela [33] reported data
131 from multiple head and neck locations, but it was impossible to ascribe specific HPV genotypes to
132 each anatomical site. We chose to include this study because it adds data on the frequencies of LR-
133 HPVs in head and neck SCCs in general, but it cannot replace detailed reports ascribing HPV6 and
134 HPV11 to more specific anatomic sites.

135 We started by analyzing studies dealing with cervical cancer. At least 95% of women with cervical
136 cancer are infected with one or more HR-HPV subtypes, with HPV 16 and 18 being the most
137 common [44, 51]. LR-HPV is associated with benign neoplasia and accumulated does not support its
138 involvement in cervical SCC [45, 52]. In line with such observations, our systematic review shows
139 very low frequencies for HPV6 and HPV11 mono-infections in cervical cancer. Quadrivalent and
140 nonavalent HPV vaccines confer protection against these LR-HPV types and their associated lesions
141 [16].

142 HPV-associated head and neck cancers are most frequently located in the oropharynx, where
143 HPV16 is responsible for approximately 95% of HPV-related cases [13, 36, 46]. The head and neck
144 studies in our systematic review mostly reported data from the larynx, which likely reflects the
145 known role of HPV6 and HPV11 in respiratory papillomas in this anatomic area [17]. HPV 6 and 11
146 are the main causative agents of laryngeal papillomas, the most frequent benign tumors in the
147 lower respiratory tract [17]. Respiratory lesions associated with HPV11 type were suggested to be
148 more aggressive compared to those associated with HPV6 [47]. Our systematic review showed that
149 laryngeal SCC carries HPV6 and HPV11 in varying proportions. While large studies from China and
150 the USA showed frequencies ranging between 1% and 4%, a smaller German study showed much
151 higher figures, with up to 75% of cases showing HPV11 mono-infection. It is likely that these widely
152 varying figures reflect different geographical realities, but the results support the involvement of

153 HPV6 and HPV11 in a significant proportion of laryngeal SCCs. Other studies show similar results
154 [48]. The association between HPV6, HPV11 and this anatomic area may reflect local
155 microenvironmental factors and exposure to chemical carcinogens, as well as immunological
156 impairment and these were factors that were not screened for in this systematic review. Very little
157 data were available concerning other head and neck locations, with one study indicating null figures
158 for oral SCC [28] and the [33] study reporting figures for mixed locations.

159 LR-HPV such as HPV6 and HPV11 are associated with penile condylomas [49]. It is possible that
160 some penile condylomas may progress to SCC [50], but there is still insufficient data to support this
161 hypothesis. Our systematic review shows that HPV6 and HPV11 infections are found in a significant
162 proportion of penile SCC, in agreement with previous reports on penile cancer and penile
163 intraepithelial neoplasia by multiple teams [53, 54], including a meta-analysis by [22]. While the
164 Magaña-Leon study with only 8 cases did not find any HPV6 or HPV11 single infections, larger
165 studies like those of Barzon et al 2014 and especially Alemany et al. (2016) indicate that HPV6 and
166 HPV11 mono-infections are found in approximately 5% of penile SCC. Multiple LR-HPV infections
167 are also found in other 4% of cases according to Alemany et al. (2016). Taken together, these
168 observations support the involvement of the LR-HPV types in a significant proportion of penile
169 SCCs, suggesting that the penis and prepuce are anatomical sites with a particular susceptibility to
170 carcinogenesis induced by these agents. Vaccines covering HPV6 and HPV11 may be more adequate
171 to prevent penile neoplasia than bivalent vaccines targeting only HPV16 and HPV18.

172 In the vulva e vagina, HPV6 and HPV11 are also commonly associated with benign neoplasia, most
173 often condylomas [55, 56, 58]. In our systematic review, a single study [28] addressed the
174 frequency of HPV6 and HPV11 mono-infections in the vagina and vulva, limiting our ability to draw
175 conclusions. This study suggests a low frequency of infection by these LR-HPV types may be
176 associated with vaginal SCC while no cases of vulva SCC with HPV6/11 were identified. These results
177 are in agreement with previous reports [59].

178 In our 10-years study period, no studies dealing with anal cancer fulfilled the inclusion criteria, and
179 we cannot conclude about the involvement of HPV6 and HPV11 mono-infections in this type of
180 cancer. This is regrettable, as other studies have pointed out the presence of a small proportion of
181 anal SCC associated with those LR-HPV types, especially in the context of immunosuppression
182 induced by HIV [60, 61, 78, 79]. It is also possible that genomic similarities with high-risk HPV allow

183 HPV6 and HPV11 to interact with important cellular targets, conferring them limited carcinogenic
184 potential.

185 The HPV early proteins have regulatory functions and can be found in both high- and low-risk HPVs
186 [57, 63, 64, 65, 66, 67]. Among these, the E5, E6 and E7 oncoproteins are believed to be the main
187 transforming proteins of hr-HPV [5]. E5 may have a low transforming activity when expressed alone
188 in cell culture, but it is proposed to play important roles in carcinogenesis induced by high-risk HPV
189 [68, 69]. The E6 protein is able to inactivate the p53 tumor suppressor protein and also perform
190 p53-independent functions, thus playing a major role in HPV-induced cell transformation [70, 71].
191 The E7 protein plays major several roles in carcinogenesis, especially by driving the degradation of
192 the retinoblastoma protein (pRb) and thereby promoting cell proliferation [72, 73]. It has been
193 previously suggested that low-risk HPV types do not use their E6 and E7 gene products to drive
194 extensive cell proliferation in the basal and parabasal cell layers, drastically reducing their ability to
195 induce cancer [74]. Indeed, our genomic analysis shows that HPV6/11 and HPV16 genomes share
196 important differences concerning the E5, E6 and E7 oncogenes, but also some similarities. The E7
197 coding region was most conserved among all three viruses, while no similarities were found
198 between the genomic sequences at E6 and E5 regions. This suggests that the lower oncogenic
199 potential of HPV6 and HPV11 compared with HPV16 is at least partly related to differences on their
200 E5 and E6 oncogenes. Conversely, the similarities observed in the E7 oncogene may help explaining
201 why HPV6 and HPV11 still seem to show some carcinogenic potential towards non-cervical tissues.
202 Indeed, the HPV6 and HPV11 E7 protein interacts with the pRb family member p130, inducing its
203 proteasomal degradation and this mechanism may contribute to deregulate cell differentiation and
204 proliferation in suprabasal epithelial layers [75, 76, 77].

205 Overall, the present review brings together and analyses data concerning the frequency of HPV6
206 and HPV11 mono-infections across multiple types of cancer. This analysis was limited by the small
207 caseload of some studies and also by the absence of data concerning possible carcinogenic co-
208 factors that might synergize with HPV6 and HPV11 to promote their tumorigenic potential. HPV6
209 and HPV11 mono-infections were mostly associated with SCC of the larynx and penis. SCC of the
210 cervix, vagina, vulva and the head and neck (apart from the pharynx) showed the lowest
211 frequencies of HPV6 and HPV11 mono-infections. It is plausible that factors like immune
212 suppression and specific changes to the local microbiome may contribute to enhance viral

213 persistence, while chemical agents may also act as co-carcinogens in the pharyngeal and penile
214 mucosae. Establishing the etiologic role of these LR-HPVs in the penis and pharynx and the
215 contributions of other co-factors will require additional studies and experimental demonstration.

216

217 **Statement of Ethics**

218 An ethics statement is not applicable because this study is based exclusively on published literature.

219

220 **Conflict of Interest Statement**

221 The authors have no conflicts of interest to declare.

222

223 **Funding Sources**

224 This work was supported by CAPES - finance code 001 and grant 13/2020 - PDPG Amazônia Legal
225 0810/2020/88881.510244/2020-01, by grant IECT-FAPEMA-05796/18 and FAPEMA IECT 30/2018 -
226 IECT Saúde, grant PPSUS-02160/20 financed by FAPEMA, CNPq and the Brazilian Ministry of Health,
227 by the Research Center of the Portuguese Oncology Institute of Porto (project no. PI86-CI-IPOP-66-
228 2017); by European Investment Funds by FEDER/COMPETE/POCI - Operational Competitiveness and
229 Internationalization Program, and national funds by FCT - Portuguese Foundation for Science and
230 Technology under projects UID/AGR/04033/2020, UIDB/CVT/00772/2020. This work was also
231 supported by LA/P/0045/2020 (ALiCE), UIDB/00511/2020 and UIDP/00511/2020 (LEPABE), funded
232 by national funds through FCT/MCTES (PIDDAC), 2SMART (NORTE-01-0145-FEDER-000054),
233 supported by Norte Portugal Regional Operational Programme (NORTE 2020), under the PORTUGAL
234 2020 Partnership Agreement, through the European Regional Development Fund (ERDF). Leando
235 Lima da Silva and Amanda Teles were supported by CAPES research grants under project PDPG
236 Amazônia Legal 0810/2020/88881.510244/2020-01. Rui Gil da Costa received a FAPEMA
237 postdoctoral grant (BPD-01343/23).

238

239 **Author Contributions**

240 Methodology and writing – original draft: LLS, AMT, MA and RGC, conceptualization: RGC, HOB,
241 MA, FFL, FV, GB, APAS, Supervision and project administration: RGC and HOB, HPV genomic
242 analyses: JMOS and RM, writing – final manuscript: LLS, AMT, JMOS, HOB, FFL, FV, GB, MA, APAS,
243 RM, RGC.

244

245 **Data Availability Statement**

246 All data generated or analyzed during this study are included in this article. Further enquiries can be
247 directed to the corresponding author.

248

249 **4.5 References**

250 1. Tommasino, M. (2014). The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis.
251 *Seminars in Cancer Biology*, 26, 13–21. doi:10.1016/j.semcan.2013.11.002.

252

253 2. Vashisht S, Mishra H, Mishra PK, Ekielski A, Talegaonkar S. Structure, Genome, Infection
254 Cycle and Clinical Manifestations Associated with Human Papillomavirus. *Curr Pharm Biotechnol.*
255 2019;20(15):1260-1280.

256

257 3. Y. Liu, J. Baleja, Structure and function of the papillomavirus E6 protein and its interacting
258 proteins, *Front. Biosci.* 1 (2008) 121–134.

259

260 4. de Sanjose, Silvia, Maria Brotons, and Miguel Angel Pavon. "The natural history of human
261 papillomavirus infection." *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 47 (2018): 2-
262 13.

263

264 5. Estêvão, Diogo, et al. "Hallmarks of HPV carcinogenesis: The role of E6, E7 and E5
265 oncoproteins in cellular malignancy." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory*
266 *Mechanisms* 1862.2 (2019): 153-162.

267

- 268 6. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat*
269 *Rev Cancer* 2002;2(5):342–50
270
- 271 7. Zur Hausen H. Papillomavirus infections: a major cause of human cancers. In: Zur Hausen H,
272 editor. *Infections causing human cancer*. Weinheim: Wiley–VCH, 2006:145–243.
273
- 274 8. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM, 2010.
275 Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic
276 amendments. *Virology* 401, 70–79.
277
- 278 9. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H, 2004. Classification of
279 papillomaviruses. *Virology* 324, 17–27.
280
- 281 10. Muñoz N, Bosch FX, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types
282 associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021641>.
283
- 284 11. Huertas-Salgado, Antonio, et al. "E6 molecular variants of human papillomavirus (HPV) type
285 16: an updated and unified criterion for clustering and nomenclature." *Virology* 410.1 (2011): 201-
286 215.
287
- 288 12. Sicheo, Laura, João Simão Sobrinho, and Luisa Lina Villa. "Oncogenic potential diverge
289 among human papillomavirus type 16 natural variants." *Virology* 432.1 (2012): 127-132.
290
- 291 13. Cochicho, Daniela, Rui Gil da Costa, and Ana Felix. "Exploring the roles of HPV16 variants in
292 head and neck squamous cell carcinoma: current challenges and opportunities." *Virology Journal* 18
293 (2021): 1-9.
294

- 295 14. Leto, Maria das Graças Pereira, et al. "Human papillomavirus infection: etiopathogenesis,
296 molecular biology and clinical manifestations." *Brazilian Annals of Dermatology* 86 (2011): 306-317.
297
- 298 15. Kroupis, C., & Vourlidis, N. (2011). Human papilloma virus (HPV) molecular diagnostics.
299 *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 49(11). doi:10.1515/cclm.2011.685.
300
- 301 16. Hampson, Ian N. "Effects of the prophylactic HPV vaccines on HPV type prevalence and
302 cervical pathology." *Viruses* 14.4 (2022): 757.
303
- 304 17. Handisurya A, Schellenbacher C, Kirnbauer R. Diseases caused by human papillomaviruses
305 (HPV). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009 May;7(5):453-66; quiz 466, 467. English, German. doi:
306 10.1111/j.1610-0387.2009.06988.x. Epub 2009 Mar 6. PMID: 19302229.
307
- 308 18. Forman, David, et al. "Global burden of human papillomavirus and related
309 diseases." *Vaccine* 30 (2012): F12-F23.
310
- 311 19. Yuan H, Zhou D, Wang J, Schlegel R. Divergent human papillomavirus asso-ciated with
312 recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement. *Genome Announc* 2013;1.
313
- 314 20. Donne, A. J., et al. "The role of HPV type in recurrent respiratory
315 papillomatosis." *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 74.1 (2010): 7-14.
316
- 317 21. Faber, Mette T., et al. "Prevalence and type distribution of human papillomavirus in
318 squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva." *International journal of*
319 *cancer* 141.6 (2017): 1161-1169.
320

- 321 22. Olesen, Tina Bech, et al. "Prevalence of human papillomavirus DNA and p16INK4a in penile
322 cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis." *The lancet*
323 *oncology* 20.1 (2019): 145-158.
324
- 325 23. Page, Matthew J., et al. "The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting
326 systematic reviews." *International journal of surgery* 88 (2021): 105906.
327
- 328 24. J.R. Grant, P. Stothard, The CGView Server: a comparative genomics tool for circular
329 genomes, *Nucleic Acids Res*, 36 (2008) W181-184.
330
- 331 25. Tao G, Yaling G, Zhan G, Pu L, Miao H. Human papillomavirus genotype distribution among
332 HPV-positive women in Sichuan province, Southwest China. *Arch Virol*. 2017 Jan;163(1):65-72. doi:
333 10.1007/s00705-017-3556-1. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28983744.
334
- 335 26. Das D, Rai AK, Kataki AC, Barmon D, Deka P, Sharma JD, Sarma A, Shrivastava S,
336 Bhattacharyya M, Kalita AK, Sharma M, Ahmed S. Nested multiplex PCR based detection of human
337 papillomavirus in cervical carcinoma patients of North- East India. *Asian Pac J Cancer Prev*.
338 2013;14(2):785-90. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.2.785. PMID: 23621238.
339
- 340 27. Aldersley J, Lorenz DR, Mouw KW, D'Andrea AD, Gabuzda D. Genomic Landscape of Primary
341 and Recurrent Anal Squamous Cell Carcinomas in Relation to HPV Integration, Copy-Number
342 Variation, and DNA Damage Response Genes. *Mol Cancer Res*. 2021 Aug;19(8):1308-1321. doi:
343 10.1158/1541-7786.MCR-20-0884. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33883185; PMCID: PMC8349846.
344
- 345 28. Magaña-León C, Oros C, López-Revilla R. Human papillomavirus types in non-cervical high-
346 grade intraepithelial neoplasias and invasive carcinomas from San Luis Potosí, Mexico: a
347 retrospective cross-sectional study. *Infect Agent Cancer*. 2015 Sep 28;10:33. doi: 10.1186/s13027-
348 015-0027-8. Erratum in: *Infect Agent Cancer*. 2016;11:11. PMID: 26417386; PMCID: PMC4584459.
349

- 350 29. Taberna M, Resteghini C, Swanson B, Pickard RK, Jiang B, Xiao W, Mena M, Kreinbrink P,
351 Chio E, Gillison ML. Low etiologic fraction for human papillomavirus in larynx squamous cell
352 carcinoma. *Oral Oncol.* 2016 Oct;61:55-61. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.08.009. Epub 2016
353 Aug 31. PMID: 27688105.
- 354
- 355 30. Lam EWH, Chan MMH, Wai CKC, Ngai CM, Chen Z, Wong MCS, Yeung ACM, Tong JHM, Chan
356 ABW, To KF, Chan PKS. The role of human papillomavirus in laryngeal cancer in Southern China. *J*
357 *Med Virol.* 2018 Jun;90(6):1150-1159. doi: 10.1002/jmv.25058. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29446476.
- 358
- 359 31. Weiss D, Heinkele T, Rudack C. Reliable detection of human papillomavirus in recurrent
360 laryngeal papillomatosis and associated carcinoma of archival tissue. *J Med Virol.* 2015
361 May;87(5):860-70. doi: 10.1002/jmv.24124. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25650265.
- 362
- 363 32. Sun J, Xiong J, Zhen Y, Chen ZL, Zhang H. P53 and PCNA is positively correlated with HPV
364 infection in laryngeal epitheliopapillomatous lesions in patients with different ethnic backgrounds in
365 Xinjiang. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(11):5439-44. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.11.5439. PMID:
366 23317197.
- 367
- 368 33. Vietía D, Liuzzi J, Avila M, De Guglielmo Z, Prado Y, Correnti M. Human papillomavirus
369 detection in head and neck squamous cell carcinoma. *Ecancermedicalscience.* 2014 Oct 23;8:475.
370 doi: 10.3332/ecancer.2014.475. PMID: 25374623; PMCID: PMC4208923
- 371
- 372 34. Barzon L, Cappellesso R, Peta E, Militello V, Sinigaglia A, Fassan M, Simonato F, Guzzardo V,
373 Ventura L, Blandamura S, Gardiman M, Palù G, Fassina A. Profiling of expression of human
374 papillomavirus-related cancer miRNAs in penile squamous cell carcinomas. *Am J Pathol.* 2014
375 Dec;184(12):3376-83. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.08.004. Epub 2014 Nov 22. PMID: 25455689.
- 376
- 377 35. Alemany L, Cubilla A, Halc G, Kasamatsu E, Quirós B, Masferrer E, Tous S, Lloveras B,
378 Hernández-Suarez G, Lonsdale R, Tinoco L, Alejo M, Alvarado-Cabrero I, Laco J, Guimerà N, Poblet E,

- 379 Lombardi LE, Bergeron C, Clavero O, Shin HR, Ferrera A, Felix A, Germar J, Mandys V, Clavel C,
380 Tzardi M, Pons LE, Wain V, Cruz E, Molina C, Mota JD, Jach R, Velasco J, Carrilho C, López-Revilla R,
381 Goodman MT, Quint WG, Castellsagué X, Bravo I, Pawlita M, Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S; HPV
382 VVAP study group. Role of Human Papillomavirus in Penile Carcinomas Worldwide. *Eur Urol*. 2016
383 May;69(5):953-61. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.007. Epub 2016 Jan 5. PMID: 26762611.
384
- 385 36. Lechner, M. et al. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology
386 and clinical management. *Nature reviews Clinical oncology*, v. 19, n. 5, pág. 306-327, 2022.
387
- 388 37. Serrano, B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease.
389 *Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Feb;47:14-26 doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006. Epub 2017 Sep 2.
390
- 391 38. Mestre, V. F. et al. HPV16 is sufficient to induce squamous cell carcinoma specifically at the
392 base of the tongue in transgenic mice. *The Journal of Pathology*, v. 251, n. 1, pág. 4-11, 2020.
393
- 394 39. Medeiros-Fonseca, B. et al. HPV16 induces penile intraepithelial neoplasia and squamous
395 cell carcinoma in transgenic mice: first mouse model for HPV-related penile cancer. *The Journal of*
396 *Pathology*, v. 251, n. 4, pág. 411-419, 2020.
397
- 398 40. Stelzer, M. K. et al. A mouse model for human anal cancer. *Cancer prevention research*, v.
399 3, n. 12, pág. 1534-1541, 2010.
400
- 401 41. Cochicho, D. et al. Characterization of Human Papillomavirus 16 Oncogenes in K14HPV16
402 Mice: A1 Sublineage Drives Multi-Organ Carcinogenesis. *International Journal of Molecular*
403 *Sciences*, v. 23, n. 20, pág. 12371, 2022.
404
- 405 42. Trottier, H.; Franco, E. L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*,
406 v. 24, pág. S4-S15, 2006.

407

408 43. Garbuglia, A. R. et al. An anal cancer screening program for MSM in Italy: Prevalence of
409 various HPV types and vaccine-targeted infections. *Journal of Clinical Virology*, v. 72, p. 49-54, 2015.
410

411 44. Jain MA, Limaïem F. Cervical Intraepithelial Squamous Cell Lesion. 2021 Jul 20. In: StatPearls
412 [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32644501.
413

414 45. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type
415 distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region,
416 histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011 Feb 15;128(4):927-35. doi:
417 10.1002/ijc.25396. PMID: 20473886.
418

419 46. Cochicho, D. et al. PIK3CA gene mutations in HNSCC: systematic review and correlations
420 with HPV status and patient survival. *Cancers*, v. 14, n. 5, pág. 1286, 2022.
421

422 47. Rabah, R, W.D. Lancaster, R. Thomas e L. Gregoire. Human Papillomavirus-11-associated
423 Recurrent Respiratory Papillomatosis Is More Aggressive Than Human Papillomavirus-6-associated
424 Disease. *Pediatric and Developmental Pathology* 4, 68–72, 2001 DOI: 10.1007/s100240010105.

425 48. Lee, L. et al. High incidence of malignant transformation of laryngeal papilloma in Taiwan.
426 *the laryngoscope*, v. 118, n. 1, pág. 50-55, 2008.
427

428 49. Facio JR, F. N. et al. Clinical and molecular profile of patients with condyloma acuminata
429 assisted in the Brazilian public health system. *Cureu*, v. 14, n. 2, 2022.
430

431 50. Zaouak, A. et al. Verrucous Carcinoma Arising in an Extended Giant Condyloma
432 Acuminatum. *Skinmed*, v. 21, n. 1, p. 53-54, 2023.
433

- 434 51. Cohen, P. A., Jhingran, A., Oaknin, A., & Denny, L. (2019). Cervical cancer. *The Lancet*,
435 393(10167), 169–182. doi:10.1016/s0140-6736(18)32470-x
436
- 437 52. Manyere NR, Dube Mandishora RS, Magwali T, Mtisi F, Mataruka K, Mtede B, Palefsky JM,
438 Chirenje ZM. Human papillomavirus genotype distribution in genital warts among women in
439 Harare-Zimbabwe. *J Obstet Gynaecol*. 2020 Aug;40(6):830-836. doi:
440 10.1080/01443615.2019.1673710. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31790323.
441
- 442 53. De Sousa et al., Prevalence of human papillomavirus in penile malignant tumors: viral
443 genotyping and clinical aspects. *BMC Urol*. 2015 Feb 24;15(1):13. doi: 10.1186/s12894-015-0007-8.
444
- 445 54. Fernandez-Nostosa et al., Human Papillomavirus (HPV) Genotypes in Condylomas,
446 Intraepithelial Neoplasia, and Invasive Carcinoma of the Penis Using Laser Capture Microdissection
447 (LCM)-PCR: A Study of 191 Lesions in 43 Patients. *Am J Surg Pathol*. 2017 Jun;41(6):820-832. doi:
448 10.1097/PAS.0000000000000821.
449
- 450 55. Srodon M, Stoler MH, Baber GB, Kurman RJ. The distribution of low and high-risk HPV types
451 in vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia (VIN and VaIN). *Am J Surg Pathol*. 2006
452 Dec;30(12):1513-8. doi: 10.1097/01.pas.0000213291.96401.48. PMID: 17122506.
453
- 454 56. Wieland U, Kreuter A. HPV-induzierte anale Läsionen [HPV-induced anal lesions]. *Hautarzt*.
455 2015 Jun;66(6):439-45. German. doi: 10.1007/s00105-015-3630-0. PMID: 25859930.
456
- 457 57. Egawa, N.; Nakahara, T.; Ohno, S.; Narisawa-Saito, M.; Yugawa, T.; Fujita, M.; Yamato, K.;
458 Natori, Y.; Kiyono, T. The E1 protein of human papillomavirus type 16 is dispensable for
459 maintenance replication of the viral genome. *J. Virol.*, 2012, 86(6), 3276-3283.
460
- 461 58. Manyere NR, Dube Mandishora RS, Magwali T, Mtisi F, Mataruka K, Mtede B, Palefsky JM,
462 Chirenje ZM. Human papillomavirus genotype distribution in genital warts among women in

463 Harare-Zimbabwe. *J Obstet Gynaecol.* 2020 Aug;40(6):830-836. doi:
464 10.1080/01443615.2019.1673710. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31790323.
465

466 59. Horn LC, Klostermann K, Hautmann S, Höhn AK, Beckmann MW, Mehlhorn G. HPV-
467 assoziierte Veränderungen an Vulva und Vagina. *Morphologie und Molekularpathologie [HPV -*
468 *associated alterations of the vulva and vagina. Morphology and molecular pathology]. Pathologe.*
469 *2011 Nov;32(6):467-75. German. doi: 10.1007/s00292-011-1476-5. PMID: 22038133.*
470

471 60. Cornall AM, Roberts JM, Garland SM, Hillman RJ, Grulich AE, Tabrizi SN. Anal and perianal
472 squamous carcinomas and high-grade intraepithelial lesions exclusively associated with "low-risk"
473 HPV genotypes 6 and 11. *Int J Cancer.* 2013 Nov;133(9):2253-8. doi: 10.1002/ijc.28228. Epub 2013
474 May 29. PMID: 23616200.
475

476 61. de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, et al. Prevalence, clearance, and incidence of anal
477 human papillomavirus infection in HIV-infected men: the HIPVIRG Cohort Study. *J Infect*
478 *Dis* 2009; 199: 965– 73.
479

480 62. Pimenoff VN, Félez-Sánchez M, Tous S, Clavero O, Godínez JM, Klaustermeier J, Saunier M,
481 Molijn A, Alemany L, Quint W, Bosch FX, de Sanjosé S, McCloskey J, Bravo IG. Disagreement in high-
482 grade/low-grade intraepithelial neoplasia and high-risk/low-risk HPV infection: clinical implications
483 for anal cancer precursor lesions in HIV-positive and HIV-negative MSM. *Clin Microbiol Infect.* 2015
484 Jun;21(6): 605.e11-9. doi: 10.1016/j.cmi.2015.02.009. Epub 2015 Feb 17. PMID: 25700891.
485

486 63. Hughes, F.J.; Romanos, M.A. E1 protein of human papillomavirus is a DNA helicase/ATPase.
487 *Nucleic Acids Res.*, 1993, 21(25), 5817-5823.
488

489 64. Doorbar, J.; Egawa, N.; Griffin, H.; Kranjec, C.; Murakami, I. Human papillomavirus molecular
490 biology and disease association. *Rev. Med. Virol.*, 2015, 25(Suppl. 1), 2-23.
491

- 492 65. Sanders, C.M.; Stenlund, A. Transcription factor-dependent loading of the E1 initiator
493 reveals modular assembly of the papillomavirus origin melting complex. *J. Biol. Chem.*, 2000,
494 275(5), 3522-3534.
495
- 496 66. Vösa, L.; Sudakov, A.; Remm, M.; Ustav, M.; Kurg, R. Identification and analysis of
497 papillomavirus E2 protein binding sites in the human genome. *J. Virol.*, 2012, 86(1), 348-357
498
- 499 67. Wang, X.; Meyers, C.; Wang, H-K.; Chow, L.T.; Zheng, Z-M. Construction of a full
500 transcription map of human papillomavirus type 18 during productive viral infection. *J. Virol.*, 2011,
501 85(16), 8080-8092.
502
- 503 68. Müller, M.; Prescott, E.L.; Wasson, C.W.; Macdonald, A. Human papillomavirus E5
504 oncoprotein: Function and potential target for antiviral therapeutics. *Future Virol.*, 2015, 10, 27-39.
505
- 506 69. Di Maio, D.; Petti, L.M. The E5 proteins. *Virology*, 2013, 445(1-2),99-114.
507
- 508 70. Filippova, M.; Johnson, M.M.; Bautista, M.; Filippov, V.; Fodor, N.; Tungteakkhun, S.S.;
509 Williams, K.; Duerksen-Hughes, P.J. The large and small isoforms of human papillomavirus type 16
510 E6 bind to and differentially affect procaspase 8 stability and activity. *J. Virol.*, 2007, 81(8), 4116-
511 4129.
512
- 513 71. Genter Williams, S.M.; Disbrow, G.L.; Schlegel, R.; Lee, D.; Threadgill, D.W.; Lambert, P.F.
514 Requirement of epidermal growth factor receptor for hyperplasia induced by E5, a high-risk human
515 papillomavirus oncogene. *Cancer Res.*, 2005, 65(15), 6534-6542.
516
- 517 72. Roman, A.; Munger, K. The papillomavirus E7 proteins. *Virology*, 2013, 445(1-2), 138-168.
518

- 519 73. McLaughlin-Drubin, M.E.; Bromberg-White, J.L.; Meyers, C. The role of the human
520 papillomavirus type 18 E7 oncoprotein during the complete viral life cycle. *Virology*, 2005, 338(1),
521 61-68.
522
- 523 74. Egawa N, Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. *Virus Res.* 2017 Mar 2;231:119-127. doi:
524 10.1016/j.virusres.2016.12.017. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28040475.
525
- 526 75. Barrow-Laing, L.; Chen, W.; Romão, A. Low- and high-risk human papillomavirus E7 proteins
527 regulate p130 differently. *Virology*, v. 400, n. 2, pág. 233-239, 2010.
528
- 529 76. Benyue Zhang, Wei Chen, Ann Roman. The E7 proteins of low- and high-risk human
530 papillomaviruses share the ability to target the pRB family member p130 for degradation. *Proc Natl*
531 *Acad Sci U S A.* 2006 Jan 10;103(2):437-42. doi: 10.1073/pnas.0510012103. Epub 2005 Dec 28.
532
- 533 77. Genovese, N. J.; Broker, T. R.; Chow, L. T. Unconserved lysine residues attenuate the
534 biological function of low-risk human papillomavirus E7 protein. *Journal of virology*, v. 85, n. 11,
535 pág. 5546-5554, 2011.
536
- 537 78. Goldstone S, Palefsky JM, Giuliano AR, et al. Prevalence of and risk factors for human
538 papillomavirus (HPV) infection among HIV-seronegative men who have sex with men. *J Infect*
539 *Dis* 2011; 203: 66– 74.
540
- 541 79. Alexandrou A, Dimitriou N, Levidou G, Griniatsos J, Sougioultzis S, Korkolopoulou P,
542 Felekouras E, Pikoulis E, Diamantis T, Tsigris C, Tzivras M. The incidence of HPV infection in anal
543 cancer patients in Greece. *Acta Gastroenterol Belg.* 2014 Jun;77(2):213-6. PMID: 25090818.
544

5 CONCLUSÃO

Dessa forma, entende-se que o aparecimento de diversos tipos de cânceres tem uma relação de proximidade com a infecção pelo HPV, contudo muitas vezes subdiagnosticada. De uma forma direcionada, esse trabalho analisou e concentrou informações nas monoinfecções por HPV6 e HPV11 em vários tipos de câncer.

Para tanto, observou-se com a revisão que as monoinfecções por HPV6 e HPV11 foram associadas principalmente a CEC de laringe e pênis. Os CEC de colo uterino, vagina, vulva e cabeça e pescoço (exceto faringe) apresentaram as menores frequências de monoinfecções por HPV6 e HPV11.

Contudo, o presente estudo apresenta limitações como o pequeno número de casos de alguns estudos somado a ausência de dados sobre possíveis cofatores carcinogênicos que podem se agrupar com HPV6 e HPV11 para o desenvolvimento do seu potencial tumorigênico.

Assim, é importante tentar traçar uma corte transversal desde o momento da inoculação dos subtipos de baixo risco HPV 6 e 11 com o seu potencial cancerígeno, sendo assim necessário mais estudos nessa vertente.

6 REFERÊNCIAS

ANG, K.K. et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. **N. Engl. J. Med.** 2010, 363, 24–35.

ARBYN, M. et al. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? **J. Pathol**, 2014; 234: 431-5

BALASUBRAMANIAM, S.D. et al. Key Molecular Events in Cervical Cancer Development. **Medicina** 2019, 55, 384.

BENEVOLO M. et al. Anal human papillomavirus infection: prevalence, diagnosis and treatment of related lesions. **Expert Rev Anti Infect Ther.** 14(5):465-77, 2016.

BODA D. et al. Human papilloma virus: Apprehending the link with carcinogenesis and unveiling new research avenues. **Int J Oncol.** 2018 Feb 28;52(3):637-55.

- BOSCH, F. X. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. **J. Clin. Pathol.** 55, 244–265, 2002.
- BOUVARD, V. et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens-- Part B: biological agents. **Lancet Oncol.** 2009; 10: 321-2 10.
- BRUNI, L. et al. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. **J. Infect. Dis.** 202, 1789–1799, 2010.
- BURD, E.M. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. **Clin. Microbiol. Rev.** 2003, 16, 1–17.
- CAIXETA, M. C. S.; BORGES, S. Epidemiology of HPV types in genotyping tests, cervical cytology and penile biopsies: database analysis of a clinical laboratory in the Federal District. Masters dissertation. University of Brasilia, Brasilia. 2012, 126p.
- CAMPOS, Nicole G. et al. Cost-effectiveness of an HPV self-collection campaign in Uganda: comparing models for performing cervical cancer screening in a low-income setting. **Health policy and planning**, v. 32, n. 7, pág. 956-968, 2017.
- CAO, M. et al. Current cancer burden in China: epidemiology, etiology, and prevention. **Cancer Biol Med** Vol 19, n. 8 August 2022.
- CARVALHO, A. M. A. S. et al. Recurrent respiratory papillomatosis: clinical characteristics and viral genotyping in a Brazilian population. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo** 63:e63, 2021.
- CASTELLSAGUÉ, X. et al. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. **Journal of the National Cancer Institute** 108:1–12, 2016.
- CHATURVEDI, A. K. Global burden of human papillomavirus-positive head and neck cancers. **Lancet Oncol.** 15, 1282–1283 (2014).
- COGLIANO, V. et al. Carcinogenicity of human papillomaviruses. **Lancet Oncol** 2005; 6:204.

COHEN, E. E. W. et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). **Journal for ImmunoTherapy of Cancer** 7:184, 2019.

COLLAÇO, P. M. C.; LIMA, L. E. de; SILVA, S. C. T. da. Incidence Of Neoplasia According To Sex, In Brazil, In 2018. *Revista Saúde & Ciência Online*, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 79-85, ago. 2019.

CROSBIE, E.J. et al. Human papillomavirus and cervical cancer. **Lancet**, 2013, 382, 889–899.

DE SANJOSÉ, S.; BROTONS, M.; PAVÓN, M. A. The natural history of human papillomavirus infection Best Practice and Research. **Clinical Obstetrics and Gynaecology**, 2018.

DE SOUSA, I. D. B. et al. Prevalence of human papillomavirus in penile malignant tumors: viral genotyping and clinical aspects. **BMC urology**, v. 15, n. 1, p. 13, 2015.

DOORBAR, J et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, v. 30 Suppl 5, n. SUPPL.5, 2012.

DOGANTEMUR, S. et al. Assessment of HPV 16, HPV 18, p16 expression in advanced stage laryngeal cancer patients and prognostic significance: assessment of HPV 16, HPV 18, p16 expression in laryngeal cancer. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology** 86:351–357, 2020.

DOK R, N. S. HPV Positive Head and Neck cancers: Molecular Pathogenesis and Evolving Treatment Strategies. **Cancers** 29;8(4), 2016.

DOORBAR J et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. **Rev Med Virol** 25(Suppl 1):2–23, 2015.

DUGUÉ, P.A. et al. E. Risk of cervical cancer in women with autoimmune diseases, in relation with their use of immunosuppressants and screening: Population-based cohort study. **Int. J. Cancer** 2015, 136, E711–E719.

DUNNE, E. F. et al. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. **J Infect Dis** 194: 1044-1057, 2006.

- EGAWA, N.; DOORBAR, J. The low-risk papillomaviruses. **Virus Res.** 2017; 231: 119–127.
- FLAHERTY, A, et al. Implications for human papillomavirus in penile cancer. In: Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. **Elsevier**, v.32(1), p. 53-58, 2014.
- FONSECA, A. J. et al. HPV Infection and Cervical Screening in Socially Isolated Indigenous Women Inhabitants of the Amazonian Rainforest. **PLOS ONE** 10, e0133635, 2015.
- FORMAN, D. *et al.* Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. **Vaccine** 30, F12–F23, 2012.
- GHITTONI, R. et al. Role of human papillomaviruses in carcinogenesis. **E Canc Medic Scienc** 9: 526, 2015.
- GILL S. S. et al. The carcinogenic potential of E6 & E7 genes of high-risk hpv compared with E6, E7 genes of low-risk hpv in human cervical cancer: a review. **IJPSR**; 5:703, 2014.
- GILLISON, M.L. et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. **J. Natl. Cancer Inst.** 2000, 92, 709–720.
- GINSBURG, O. M. Breast and cervical cancer control in low and middle-income countries: Human rights meet sound health policy. **J. Cancer Policy** 1, e35–e41, 2013.
- HAMMARSTEDT, L. et al. Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. **Int J Cancer** 119: 2620-2623, 2006.
- HORVATH, C. A. Mechanisms of cell entry by human papillomaviruses: An overview. **Virolog. J.** 2010, 7, 11.
- HUANG, S. H.; O’SULLIVAN, B. Overview of the 8th edition TNM classification for head and neck cancer. **Current Treatment Options in Oncology** 18:40, 2017.
- IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, France: **IARC**, 2004.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Ministry of Health (MH). Estimate 2016. 2018. Available at: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/sintese-de-resultados-comentarios.asp>

NATIONAL CANCER INSTITUTE JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Ministry of Health (Ms). Estimate 2020: incidence of cancer in Brazil. Rio de Janeiro: [S.N.], (Brazil). 2019. 120 p.

NATIONAL CANCER INSTITUTE JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Ministry of Health (MS). ABCs of cancer: basic approaches to cancer control. 6. ed. Rio de Janeiro: [S.N.], (Brazil). 2020. 114 p.

INCA. Types of Cancer. Brazil. 2021. Available at: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer>. Accessed on: 13 Feb. 2023.

INGLES, D. J. et al. Human papillomavirus virus (HPV) genotype- and age-specific analyses of external genital lesions among men in the HPV Infection in Men (HIM) Study. **J Infect Dis** 211: 1060-1067, 2015.

IORGA, L. et al. Penile carcinoma and HPV infection (Review). **EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE** 20: 91-96, 2020.

JENDOUBI-FERCHICHI, M. et al. Phylogeny and Classification of Human Papillomavirus (HPV)16 and HPV18 Variants Based on E6 and L1 genes in Tunisian Women with Cervical Lesions. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2018, 19, 3361–3366.

JOHNSON, D. E. et al. Head and neck squamous cell carcinoma. **Nature Reviews Disease Primers** 6:92, 2020.

KARICHE N. et al. Comparative assessment of HPV, alcohol and tobacco etiological fractions in Algerian patients with laryngeal squamous cell carcinoma. **Infectious Agents and Cancer** 13:1–8, 2018.

KAZUHIRO, K. et al. A Review of HPV-Related Head and Neck Cancer. **J Clin Med.** 2018; 7(9): 241.

LUCCHESI, L. Infection caused by human papillomavirus and its influence on seminal quality and oxidative stress. Masters dissertation. University of Caxias do Sul. Caxias do Sul. 2014, 108p.

LU, L. H. et al. HPV Infection and Distribution of HPV Genotypes on Patients with Condyloma Acuminatum, **Journal of Reproduction and Contraception.** 2014. 25: 26-31.

MACHADO PAT, ALCÂNTARA ACM. Vaccination coverage against HPV in girls aged 09 to 11 years in the city of Rolim de Moura-RO. **Journal of Nursing and Collective Health**. 2016; 1(2): 74-90.

MARTINS, V.A. et al., P16INK4a expression in patients with penile cancer. **Plos One**, v. 13, n. 10, p. 1-13, 2018.

MATTIUZZI, C.; LIPPI, G. Current Cancer Epidemiology. **Journal of Epidemiology and Global Health** Vol. 9(4); December 2019, p. 217–222.

MCBRIDE, A. A. Oncogenic human papillomaviruses. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, v. 372, n. 1732, p. 20160273, 19 out. 2017.

MCGLYNN, E. A. et al. The quality of health care delivered to adults in the United States. **N. Engl. J. Med.** 348, 2635–2645, 2003.

MESHER, D. et al. Type-specific HPV prevalence in invasive cervical cancer in the UK prior to national HPV immunisation programme: Baseline for monitoring the effects of immunisation. **J. Clin. Pathol.** 2015, 68, 135–140.

MICHAUD, D.S. et al. High-risk HPV types and head and neck cancer. **Int. J. Cancer** 2014, 135, 1653–1661.

MITTAL, Suruchi; BANKS, Lawrence. Molecular mechanisms underlying cellular transformation induced by human papillomavirus oncoproteins E6 and E7. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 772, p. 23-35, 2017.

MÜNGER, K. et al. Mechanisms of Human Papillomavirus-Induced Oncogenesis. **J. Virol.** 2004, 78, 11451–11460.

MUÑOZ, N. et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. **N Engl J Med** 348: 518-527, 2003.

NICHOLS, A.C. et al. Treatment de-escalation for HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma with radiotherapy vs. trans-oral surgery (ORATOR2): Study protocol for a randomized phase II trial. **BMC Cancer** 2020, 20, 125.

NIQUIRILO, A. T; BARBOSA, A. M. R. B. Efficacy and safety of human papilloma virus vaccination in the national immunization program. **Health Science Minutes**. 2016; 4(1): 01-11.

OLIVEIRA, R. S. de. Hospital Admissions for Neoplasms in Brazil, 2008-2018: Expenses and Length of Stay. **Brazilian Journal of Cancerology**. [S.L.], v. 66, n. 3, p.1-7, 2020.

PARKIN, D. M; BRAY, F. The burden of HPV-related cancers. **Vaccine**, 2006; 24:S11–25

RAMPIAS, T. et al. E6 and e7 gene silencing and transformed phenotype of human papillomavirus 16-positive oropharyngeal cancer cells. **J. Natl. Cancer Inst.** 2009, 101, 412–423.

RICHARDS, R.M. et al. Cleavage of the papillomavirus minor capsid protein, L2, at a furin consensus site is necessary for infection. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 2006, 103, 1522–1527.

SABEENA, S. et al. Detection of genital HPV infection using urine specimens: a population-based study in India. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 17, n. 3, pág. 1083-1088, 2016.

SHIMADA, M. et al. The human papillomavirus E6 protein targets apoptosis-inducing factor (AIF) for degradation. **Sci. Rep.** 2020, 10, 14195.

SILVA, Felipe Santana e; *et al.* Nursing care for cancer patients: an integrative review. Research, Society and Development, [S.L.], **Res., Soc. Dev.** v. 8, n. 6, p. 1-16, mar. 2019.

SILVA LAP, et al. Immunization against HPV in a public school in Paracatu-MG. **Sal transf. Soc.** 2016; 7(3): 176-181.

SONG, D. et al. Effect of human papillomavirus infection on the immune system and its role in the course of cervical cancer. **Oncol. Lett.** 2015, 10, 600–606.

SOUZA, V. C.; DOURADO, S. M. M. Penile cancer in Brazil: a public health problem. **Journal of clinical oncology**. 2015, 11(40).

SUNG, H. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin.** 2021; 71(3): 209- 249.

- SYRJÄNEN S. HPV infections and tonsillar carcinoma. **J Clin Pathol.** 2004 57(5): 449–455.
- SZYMONOWICZ, K. A.; CHEN, J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. **Cancer Biol Med.** 2020; 15: 864-78.
- SUDENGA, S. L. et al. Genital Human Papillomavirus Infection Progression to External Genital Lesions: The HIM Study. **Eur Urol.** 2016; 69: 166-73.
- TABERNA M. et al. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. **Ann Oncol.** 2017 Oct 1;28(10):2386-98.
- TONG, F. et al. Prevalence and prognostic significance of hpv in laryngeal squamous cell carcinoma in Northeast China. **Cellular Physiology and Biochemistry** 49:206–216, 2018.
- VAZQUEZ-GUILLEN, J. M. et al. Infection and coinfection by human papillomavirus, Epstein–Barr virus and Merkel cell polyomavirus in patients with squamous cell carcinoma of the larynx: a retrospective study. **PeerJ**, 2018.
- VENUTI, A. et al. Papillomavirus E5: The smallest oncoprotein with many functions. **Mol. Cancer** 2011, 10, 140.
- VONSKY, M. et al. Carcinogenesis Associated with Human Papillomavirus Infection. Mechanisms and Potential for Immunotherapy. **Biochemistry.Biokhimiia**, v. 84, n. 7, p. 782–799, 1 jul. 2019.
- WATTLEWORTH, R. Human papillomavirus infection and the links to penile and cervical cancer. **J am osteopath assoc.** 2012, 111: s3–s10.
- WHITE, E.A.; MÜNGER, K.; HOWLEY, P.M. High-Risk Human Papillomavirus E7 Proteins Target PTPN14 for Degradation. **mBio** 2016, 7, e01530-16.
- WILLIAMS, V.M. et al. HPV-DNA integration and carcinogenesis: Putative roles for inflammation and oxidative stress. **Future Virol.** 2011, 6, 45–57.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Projections of mortality and causes of death, 2016 to 2060.** 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cervical Cancer.** 2022. Available in: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>

YANG, D. et al. Effect of HPV infection on the occurrence and development of laryngeal cancer: a review. **Journal of Cancer**, 2019.

ZHANG, C. et al. Is there a higher prevalence of human papillomavirus infection in Chinese laryngeal cancer patients? A systematic review and meta-analysis. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology** 273:295–303, 2016.

ZUR HAUSEN, H. Condylomata acuminata and human genital cancer. **Cancer Res** 1976; 36:794.

7 ANEXOS

ANNEX 1: FIGURES

Figure 1. Systematic review of HPV6 and HPV11 in cancer and resulting publications for analysis.

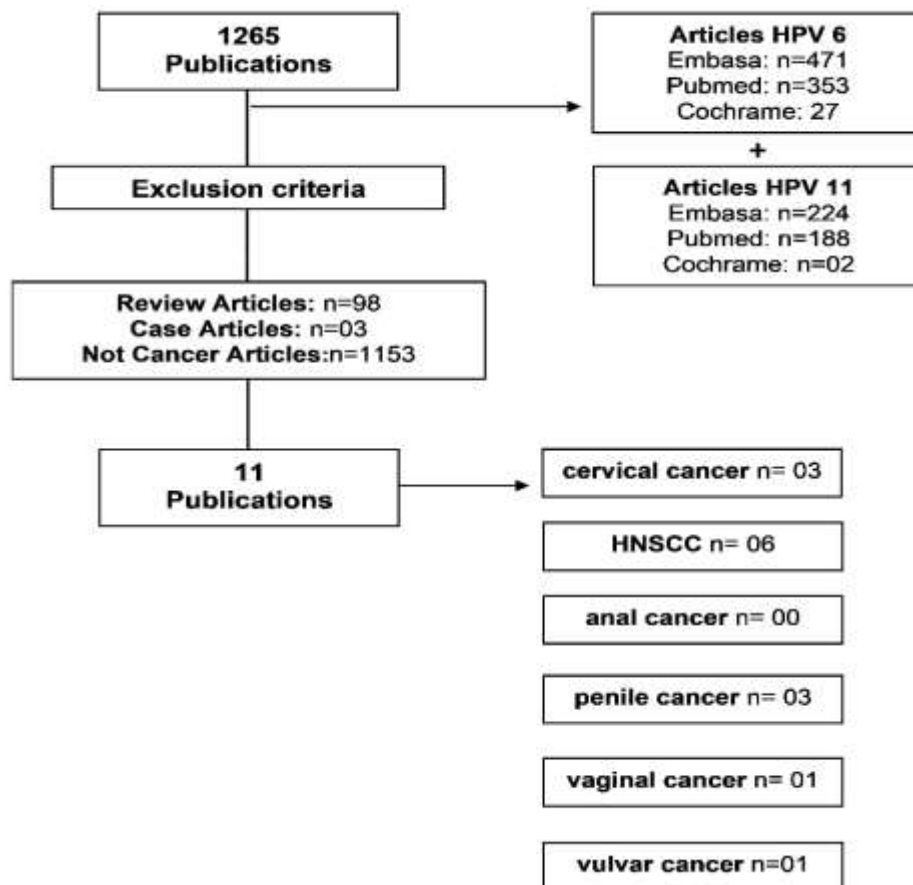
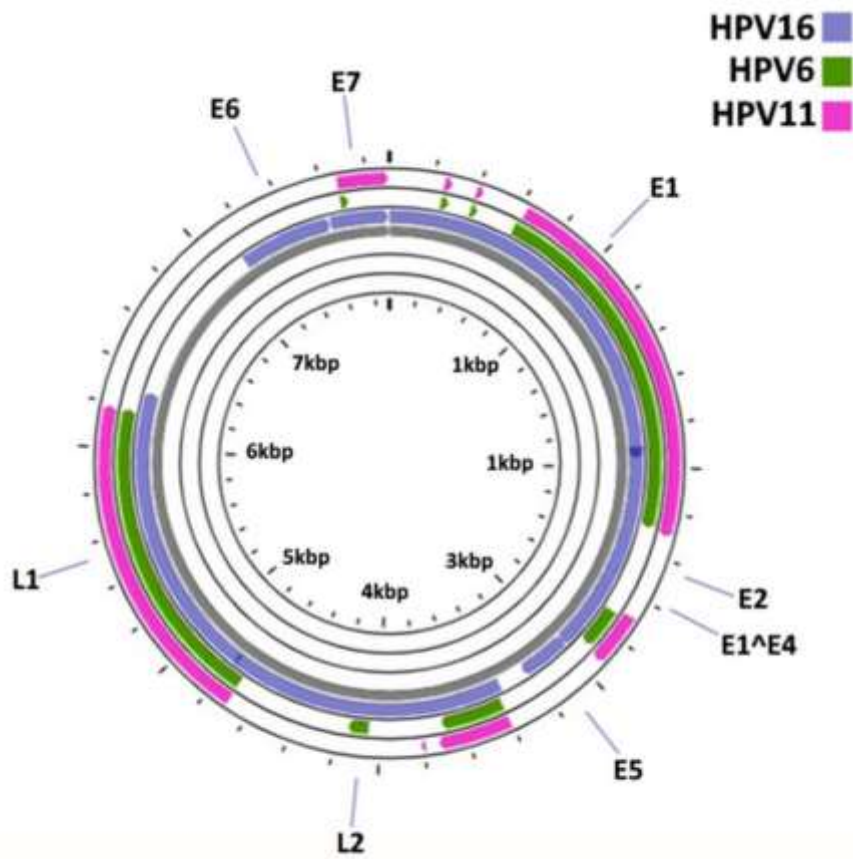


Figure 2. Comparative genomic organization of HPV6, HV11 and HPV16.



ANNEX 2: TABLES

Table 1. Characteristics of the 11 articles included in the HPV6 and HPV11 systematic review.

References	Type of sample	Detection method	Genotyping Method	Total sample and (HPV+ sample)
Tao et al 2017	Cervical scrappings	PCR/Luminex 200 (Tellgen)	PCR/Luminex 200 (Tellgen)	142 (142)
Das et al 2013	Tissue biopsy in RNAlater (Qiagen)	Nested PCR	Digene HPV Hybrid Capture II Test (Qiagen Germany)	107 (105)
Aldersley et al 2021	Whole-exome data from previous publications	SureSelect Exon Capture (Agilent) and HiSeq sequencing (Illumina)	SureSelect Exon Capture (Agilent) and HiSeq sequencing (Illumina)	72 (62)
Barzon et al 2014	FFPE	PCR (Inno-LiPa) (Innogenetics)	real-time PCR	59 (18)
Alemanly et al 2016	FFPE	SPF-10/DEIA/LIPA25 (Laboratory Biomedical Products)	LIPA25 (Laboratory Biomedical Products) and Sanger sequencing	1010 (334)
Vietía et al 2014	Fresh biopsies	PCR (Inno-LiPa)	PCR (Inno-LiPa)	71 (48)
Taberna et al. 2016	FFPE	PCR (Inno-LiPa)	Real-Time PCR	404 (54)
Lam et al 2018	FFPE	Nested PCR	Sanger sequencing	85 (1)
Weiss et al 2015	FFPE	Real-Time PCR GP5+/6+ and in situ Hybridization	Real-Time PCR	8 (6)
Sun et al 2012	FFPE	PCR for HPV 6/11 and HPV 16/18	PCR for HPV 6/11 and HPV 16/18	83 (42)

Magaña-León et al 2015	FFPE	SPF-10/DEIA/LIPA25 (Laboratory Biomedical Products)	PCR (Inno-LiPa)	35 (10)
------------------------	------	--	-----------------	---------

Table 2. Prevalence of HPV6 and HPV11 single infections in different types of HPV-associated cancer.

Anatomic location	HPV6 % (n/N)	HPV11 % (n/N)	Multiple low-risk% (n/N)	Geographical location	References
Uterine cervix	0,0% (0/142)	0,7% (1/142)	0,7% (1/142)	China	Tao et al 2017
	0,0% (0/105)	0,0% (0/105)	0,0% (0/105)	India	Das et al 2013
	1,6% (1/62)	0,0% (0/62)	1,6% (1/62)	Korea/ United States/France	Aldersley et al 2021
Penis	0,0% (0/18)	5,5% (1/18)	5,5% (1/18)	Italy	Barzon et al 2014
	3,6% (12/334)	1,2% (4/334)	4,8% (16/334)	25 Countries	Alemaný et al 2016
	0,0% (0/8)	0,0% (0/8)	0,0% (0/8)	Mexico	Magaña-León et al 2015
Oral cavity	0,0% (0/9)	0,0% (0/9)	0,0% (0/9)	Mexico	Magaña-León et al 2015
Head and neck	3,7% (2/54)	3,7% (2/54)	7,4 (4/54)	United States	Taberna et al. 2016
	1,2% (1/85)	0,0% (0/85)	1,2% (1/85)	China	Lam et al 2018
	75,0% (6/8)	12,5% (1/8)	87,5 (7/8)	Germany	Weiss et al 2015
	Not tested	Not tested	19.0% (8/42)	China	Sun et al 2012
	0,0% (0/9)	0,0% (0/9)	0,0% (0/9)	Mexico	Magaña-León et al 2015
Mixed locations	12,5% (6/48)	4,72% (2/48)	16,67% (8/48)	Venezuela	Vietía et al 2014

Vagina	0,0% (0/7)	0,0% (0/7)	14,2% (1/7) *	Mexico	Magaña-León et al 2015
Vulva	0,0% (0/1)	0,0% (0/1)	0,0% (0/1)	Mexico	Magaña-León et al 2015

*1 HPV54 single infection among seven vaginal SCC cases in the Magaña-Leon et al. (2015) study, which includes 35 SCC from multiple locations.

Table 3. HPV6, HPV11 and HPV16 E5, E6 and E7 protein sequences.

Gene	Protein sequence	HPV type	Reference
HPV16-E6	MHQKRTAMFQDPQERPRKLPQLCTELQTTIHDIILECVYCKQQLLRREVDFA FRDLCIVYRDGNPYAVCDKCLKFYKISEYRHYCYSLYGTTLEQQYNKPLCDLLIR CINCQKPLCPEEKQRHLDKKQRFHNIIRGRWTGRCMSCCRSSRTRRETQL	16	NP_041325.1
HPV16-E7	MHGDPTLHEYMLDLQPETTDLYCYEQLNDSSEEEDEIDGPAGQAEPDRAHY NIVTFCKCDSTLRLCVQSTHVDIRTLEDLLMGTLGIVCPICSQKP	16	NP_041326.1
HPV16-E5	MTNLDTASTTLLACFLLCFVLLCVCLLIRPLLSVSTYTSLIIIVLLLWITAASAFR CFIVYIIFVYIPLFLIHARFLIT	16	NP_041330.2
HPV18*-E6	MARFEDPTRRYPYKLPDLCTELNTSLQDIEITCVYCKTVLELTVFEFAFKDLFVVY RDSIPHAACHKCIDFYSRIRELRHYSDSVYGD TLEKLTNTGLYNLLIRCLRCQKPL NPAEKLRLHNEKRRFHNIAGHYRGQCHSCCNRARQERLQRRRETQV	18	NP_040310.1
HPV18*-E7	MHGPKATLQDIVLHLEPQNEIPVDLLCHEQLSDSEENDEIDGVNHQHLPARRA EPQRHTMLCMCKCEAIELVVESSADDLRAFQQFLNLSFVCPWCASQQ	18	NP_040311.1
HPV18*-E5	MLSLIFLCFCVCMYVCCHVPLPSVCMCAYAWVLVYVYIVVITSPATAFTVYV FCFLPMLLLHIHAILSQ	18	NP_040315.1

HPV6*-E6	MESANASTSATTIDQLCKTFNLSMHTLQINCVFCKNALTTAEIYSYA YKHLKVLFRGGYPYAAACACCLEFHGKINQYRHFYAGYATTVEETKQDILDVLRICYLCHK PLCEVEKVKHILTKARFIKLNCTWKGRCLHCWTTMEDMLP	6	NP_040296.1
HPV6*-E7	MHGRHVTLKDIVLDLQPPDPVGLHCYEQLVDSEDEVDEVDGQDSQPLKQHF QIVTCCCGCDSNVRLVVQCTETDIREVQQLLLGLNIVCPICAPKT	6	NP_040297.1
HPV6*-E5	MMLTCQFNDGDTWLGLWLLCAFIVGMLGLLLMHYRAVQGDKHTKCKKCNK HNCNDDYVVMHYTTDGDYIYMN	6	NP_040302.1
HPV11*-E6	MESKDASTSATSIDQLCKTFNLSLHTLQIQCVFCRNALTTAEIYAYAYKNLKVVRWRDNFPFAACACCLELQGKINQYRHFNYAAYAPTVEEETNEDILKVLIRCYLCHK KPLCEIEKLGKARFIKLNQWKGRCLHCWTTMEDLLP	11	QXM18822.1
HPV11*-E7	MHGRLVTLKDIVLDLQPPDPVGLHCYEQLEDSEDEVKVDKQDSQPLTQHY QILTCCCGCDSNVRLVVECTDGDIRQLQDLLLGLNIVCPICAPKP	11	QXM18823.1
HPV11*-E5A	MEVVPVQIAAATTTTLILPVVIAFAVCFLSIVLILISDFLVYTSVLVLTLLLYLLLWL LLTTPQLQFFLLTLCVCYFPAFYIHIYIVQTQQ	11	QXM18827.1
HPV11*-E5B	MVMLTCHLNDGDTWLFLWLFTAFAVAVLGLLLHYRAVHGTEKTKCAKCKSN RNTTVDYVYMSHGDNGDYVYMN	11	QXM18828.1

HPV18*: Alphapapillomavirus 7: human papillomavirus 18 is a serotype of Alphapapillomavirus 10

HPV6*: Alphapapillomavirus 10: human papillomavirus 6 and 11 are serotypes of Alphapapillomavirus 10

HPV11*: Alphapapillomavirus 10: human papillomavirus 6 and 11 are serotypes of Alphapapillomavirus 10

Supplementary table 1

		HPV6			
		E6 (NP_040296. 1)	E7 (NP_040297. 1)	E5A (NP_040301. 1)	E5B (NP_040302. 1)
HPV16	E6 (NP_041325. 1)	Identities: 39%; Positives: 60%; Expect: 2e-41			
	E7 (NP_041326. 1)		Identities: 57%; Positives: 69%; Expect: 3e-34		
	E5 (NP_041330. 2)			Identities: 24%; Positives: 58%; Expect: 0.018	No significant similarity found.

Supplementary table 2

		HPV11			
		E6 (QXM18822. 1)	E7 (QXM18823. 1)	E5A (QXM18827. 1)	E5B (QXM18828. 1)
HPV16	E6 (NP_041325. 1)	Identities: 37%; Positives: 61%; Expect: 2e-40			
	E7 (NP_041326. 1)		Identities: 55%; Positives: 70%; Expect: 1e-33		
	E5 (NP_041330. 2)			No significant similarity found.	No significant similarity found.