

# Mecanismos de escape a la respuesta inmune innata en cáncer cervicouterino asociado a VPH

Susana del Toro-Arreola,<sup>a</sup> Mariel García-Chagollán,<sup>a</sup> Luis Felipe Jave-Suárez<sup>b</sup>

## Escape mechanisms to the innate immune response in HPV-associated cervical cancer

Cervical cancer is characterized by persistent human papilloma virus (HPV) infection. But, why, in some cases, is the immune system unable to reliably detect the HPV infection? For years, this has been a central question, which has yet to be fully answered. At present, it is well known that HPV has evolved a variety of mechanisms to evade the immune attack, and it is the success of these, which will be critical to determine whether the infection will be cleared or remain as a persistent infection. This review will be particularly focused on addressing some of the mechanisms used by HPV to avoid early recognition by the host innate immune system, which will then facilitate viral persistence with the consequent risk of eventual progression towards cervical cancer. Undoubtedly, an understanding of the balance between viral and immunological factors will provide crucial information that must be taken into account for the design of prophylactic and therapeutic vaccines against HPV-associated cervical cancer.

### Keywords

Immunity  
Uterine cervical neoplasms  
Papillomavirus infections

### Palabras clave

Inmunidad  
Neoplasias del cuello uterino  
infecciones por papilomavirus

Existen datos epidemiológicos y moleculares que apoyan la relación causal entre la infección con tipos oncogénicos del virus de papiloma humano (VPH) y el desarrollo de cáncer cervicouterino (CaCU). Sin embargo, la infección por VPH es, en la mayoría de los casos, un fenómeno transitorio que resulta en la eliminación del virus sin evidencia clínica o que conduce a lesiones de grado bajo que a menudo mostrarán una regresión espontánea. La presencia de VPH es así una causa necesaria, pero no suficiente en el desarrollo de lesiones cervicales; es precisamente la persistencia de la infección lo que parece ser un prerrequisito para el desarrollo de neoplasia intraepitelial grado III y posteriormente de CaCU.<sup>1-3</sup> Factores ambientales, virales y del hospedero, como la respuesta inmune, pueden influenciar el curso de la infección por VPH;<sup>4</sup> este último factor juega un papel importante en determinar si la infección persistirá, regresará o progresará a lesiones más avanzadas.<sup>1-2,5</sup> De allí la razón por la cual el estudio de los mecanismos de inmunidad en el CaCU se ha dirigido en gran medida a la infección por VPH.

Aunque la respuesta inmune al VPH no está completamente entendida, se sabe que la vigilancia inmune local y sistémica juega un papel importante durante el establecimiento de latencia de la infección. Una infección latente puede ocurrir de manera asintomática en aproximadamente un 30-60 % de mujeres sexualmente activas. La interconexión entre los mecanismos de inmunidad innata y la inmunidad específica contra antígenos desempeña un papel crítico en definir la eliminación de la infección.<sup>1-2,5</sup> Sin embargo, dada la naturaleza infecciosa en el desarrollo del CaCU, se ha reportado que existe un número sorprendente de mujeres que no desarrollan una respuesta inmune efectiva para erradicar la infección por VPH.<sup>1,6</sup>

Los hallazgos anteriores indican que la infección por VPH o el proceso de transformación maligna inhiben de algún modo la capacidad del sistema inmune para generar una respuesta efectiva.<sup>5,7</sup> ¿Por qué el sistema inmune ignora o al menos muestra fallas para detectar la infección por VPH? Esta ha sido una pregunta central que ha permanecido durante años y que aun sigue sin contestarse en su totalidad, aunque en la actualidad ya se sabe que el VPH emplea una variedad de estrategias para

<sup>a</sup>Laboratorio de Inmunología, Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara  
<sup>b</sup>División de Inmunología, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social

Guadalajara, Jalisco, México

Comunicación con: Susana del Toro-Arreola

Teléfono y fax: (33) 1058 5307

Correo electrónico: susana@cucs.udg.mx

Recibido: 22/10/2014

Aceptado: 15/05/2015

El cáncer cervicouterino (CaCU) se caracteriza por el establecimiento de una infección persistente causada por el virus del papiloma humano (VPH). Pero ¿por qué el sistema inmune ignora o al menos muestra fallas para detectar la infección por VPH? Esta ha sido una pregunta central que ha permanecido durante años y que aún sigue sin contestarse en su totalidad, aunque en la actualidad ya se sabe que el VPH emplea una variedad de estrategias para evadir o subvertir la vigilancia inmune, lo cual será crítico para definir si persiste o no la infección viral y, por consiguiente, el riesgo de progresión a cáncer. Por lo

mismo, en esta revisión se abordarán algunos de los mecanismos más importantes que el VPH utiliza para escapar al ataque inicial impuesto por la respuesta inmune innata y que le permiten establecerse como una infección persistente, lo cual facilita la progresión de las lesiones cervicales hasta que se convierten en cáncer. Indudablemente, el entendimiento del equilibrio entre factores virales e inmunológicos proporcionará información determinante que deberá tomarse en cuenta en la planeación estratégica de vacunas profilácticas y terapéuticas contra el CaCU asociado a la infección por VPH.

## Resumen

evadir o subvertir la vigilancia inmune,<sup>7</sup> lo cual será crítico para definir si ocurre o no la persistencia viral y, por consiguiente, el riesgo de progresión a cáncer. Indudablemente el entendimiento del equilibrio entre factores virales e inmunológicos proporcionará información determinante que deberá tomarse en cuenta en la planeación estratégica de vacunas inmunoproliféricas y terapéuticas contra CaCU asociado a infección por VPH.

### Escape a las barreras naturales en el CaCU asociado a infección por VPH

#### La replicación del VPH se relaciona con la diferenciación de los queratinocitos

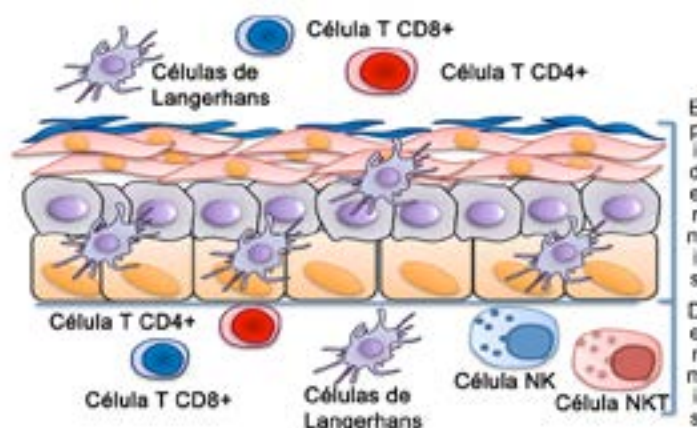
Primariamente, el ciclo infeccioso del VPH es ya por sí mismo un mecanismo de evasión inmune; esto en virtud de que no causa lisis celular, debido a que los mecanismos de replicación y liberación del virus ocurren siguiendo el propio programa de diferenciación de la célula blanco infectada, es decir el queratinocito,<sup>8-10</sup> el cual ya está programado a morir “por causas naturales”; por lo mismo, al no generarse un proceso inflamatorio importante en el epitelio cervical, esta muerte no se traduce como situación de daño y puede resultar en infección crónica persistente. Ciertamente, las señales de daño son un prerrequisito para la migración de las primeras células de defensa al medio local, y es así como el sistema innato empieza “el ataque a la célula infectada por VPH”.<sup>7-10</sup>

#### Las células de Langerhans sufren alteraciones en el epitelio infectado por VPH

Al ser las infecciones por VPH exclusivamente intraepiteliales, teóricamente el ataque viral debe ser iniciado por las células presentadoras de antígeno (APC, por

sus siglas en inglés) en el epitelio escamoso.<sup>11-12</sup> Estas células centinela (incluyendo células epiteliales, células de Langerhans y células dendríticas) continuamente “registran” el microambiente y coordinan con otros efectores innatos (monocitos, macrófagos, leucocitos polimorfonucleares y células NK, o natural killer) la protección a la mucosa del epitelio cervical (figura 1).<sup>7</sup>

Dentro del epitelio escamoso del cérvix, las células de Langerhans son el tipo celular primario responsable del reconocimiento, el procesamiento y la presentación antigénica,<sup>13</sup> lo cual hace que estas células sean de importancia clave en la defensa inmune local, pues una vez activadas, procesan al antígeno y migran a los ganglios linfáticos más cercanos para presentar antígenos



**Figura 1** El epitelio cervical es rico en células inmunes que pueden ser activadas en respuesta a una infección viral. Aunque la mayoría de las células inmunes “clásicas” están confinadas a la dermis, algunas poblaciones residen de igual manera en la epidermis. En esta, además de los queratinocitos, la población de células inmunes que predomina está constituida por las células de Langerhans (LC), las cuales han mostrado que son el tipo celular primario responsable del reconocimiento, el procesamiento y la presentación antigénica. Sin embargo, a nivel del estroma (dermis) se encuentran importantes mediadores de la respuesta inmune, como las células NK, NKT, lo cual hace que predomine la población de células T, la cual participa al proveer una respuesta inmune a la reexposición de antígenos virales.<sup>7,13</sup>

a los linfocitos T CD4+; una vez que esto ocurre, los linfocitos T ya diferenciados en células efectoras serán capaces de activar a su vez a los linfocitos T CD8+, responsables de llevar a cabo la destrucción de los queratinocitos infectados.<sup>7,13</sup> Sin embargo, la sola infección por VPH ha mostrado que disminuye el número de células de Langerhans cervicales, en parte, porque las señales de daño requeridas para dar inicio a la migración de células presentadoras de antígeno se encuentran ausentes en el epitelio escamoso asociado a la infección por VPH, debido precisamente a la ausencia de muerte celular, como ya previamente se mencionó.<sup>8</sup> Además, se ha visto que esta disminución es todavía más pronunciada en aquellos casos que han progresado a neoplasia intraepitelial.<sup>14,15</sup>

No existe evidencia que apoye una replicación competente del VPH en células de Langerhans, por lo que una disminución en el número de estas podría llevarse a cabo de manera indirecta a través de los efectos mediados por queratinocitos infectados. Al menos, en el caso particular de VPH-16, se ha propuesto que la proteína E6 reduce el número de células de Langerhans dentro de la epidermis, mediante la disminución de E-caderina en la superficie de queratinocitos infectados.<sup>14</sup> La E-caderina juega un papel importante en la retención de células de Langerhans en la epidermis; es, pues, a través de esta vía que los queratinocitos infectados por VPH-16 limitan la presentación de antígenos virales por parte de las células de Langerhans, previniendo el inicio de una respuesta inmune mediada por células T y, en consecuencia, promoviendo la persistencia viral.<sup>14,16,17</sup>

Otro foco interesante en el microambiente inmune es el arreglo de moléculas expresadas en la superficie de las células de Langerhans, las cuales constitutivamente expresan una batería de moléculas coestimuladoras como B7.<sup>18</sup> Algunos estudios han demostrado un fenotipo coestimulador (CD11a, CD50, CD54 y CD86) muy restringido en células de Langerhans presentes en muestras de lesiones intraepiteliales, indicativo de una limitada respuesta inmune en el epitelio cervical dañado.<sup>19-20</sup> El fenotipo de las células de Langerhans en neoplasias cervicales, sugiere, por lo tanto, solo una limitada activación inmune en estas lesiones. A su vez, también se ha reportado que existen alteraciones en la expresión de otros importantes marcadores, como las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) clase I (MHC-I) y clase II (MHC-II),<sup>21</sup> las cuales son primordiales para llevar a cabo una presentación eficiente de antígenos a los linfocitos T.

#### Disturbios moleculares del MHC-II favorecen el escape a la respuesta celular

La capacidad para presentar antígenos exógenos depende de la expresión de moléculas del MHC-II.

Típicamente, los queratinocitos no expresan moléculas del MHC-II, en contraste con la manera como lo hacen las células presentadoras de antígeno profesionales (como las células de Langerhans y las células dendríticas). No obstante, existen reportes en los que se ha mostrado la expresión transitoria de estas moléculas en la superficie de queratinocitos derivados de lesiones malignas asociadas a VPH;<sup>22</sup> así, los queratinocitos infectados podrían adquirir la capacidad de presentar antígenos a las células T CD4+ que infiltran la lesión.

Respecto a lo anterior, queratinocitos transfectados con la proteína E5 del VPH-16 han mostrado que tienen una acidificación reducida en los compartimentos endocíticos (donde se lleva a cabo la degradación proteolítica de antígenos exógenos), lo que resulta en una pobre generación de epítomos antigénicos, con la consecuente alteración en la formación de complejos maduros MHC-II.<sup>23</sup> Adicionalmente, la pobre acidificación en endosomas también previene la degradación de la cadena invariante (Ii), una chaperona importante en la maduración de los complejos MHC-II, digerida por proteasas que funcionan solo a pH ácido, lo cual conduce a la inhibición de la expresión de moléculas del MHC-II en la superficie celular (figura 2), lo cual puede permitir a las células infectadas escapar al reconocimiento inmune del hospedero y consecuentemente favorecer el establecimiento y la persistencia del VPH.<sup>24</sup>

#### Defectos en moléculas del MHC-I en el epitelio cervical

En otro orden de ideas, una pérdida en la expresión de moléculas del MHC-I también ha sido reportada en CaCU.<sup>25</sup> En diferentes estudios hechos en especímenes cervicales de pacientes con carcinoma escamoso cervicouterino, se ha observado una pérdida parcial o completa en la expresión de moléculas del MHC-I,<sup>21</sup> donde una expresión reducida fue vista hasta en un 70 % de los casos (con pérdida de una región monomórfica o incluso pérdida de un alelo específico).<sup>17</sup> La ausencia de moléculas del MHC-I en CaCU ha sido explicada a través de diferentes mecanismos que incluyen alteraciones en la maquinaria de procesamiento y ensamblaje de los complejos maduros MHC-I. Por ejemplo, una molécula involucrada en la vía de presentación MHC-I es la proteína TAP (transportador asociado con el procesamiento antigénico), compuesta por el heterodímero TAP1/TAP2. Su función es entregar péptidos derivados de antígenos citosólicos al lumen del retículo endoplásmico, donde estos péptidos se asociarán con las moléculas MHC-I. Así, cualquier defecto en la proteína TAP podría alterar significativamente la presentación antigénica. Y precisamente los defectos en los genes que codifican para el heterodímero TAP1/TAP2 son comunes

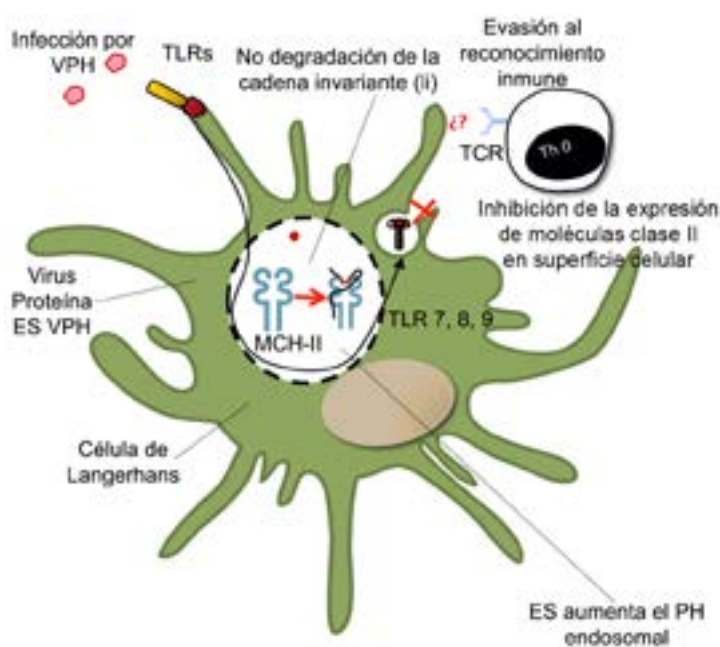
en el CaCU, en el que se ha visto que esta falla se correlaciona con progresión de la enfermedad.<sup>26</sup> Además de las alteraciones génicas descritas, también se ha visto que la oncoproteína E7 del VPH-18 reprime la actividad promotora de TAP1, lo cual se refleja en la inhibición transcripcional de TAP1.<sup>27</sup> Estos hallazgos señalan que el CaCU se encuentra bajo presión selectiva y sugieren el mantenimiento de células deficientes en moléculas MHC-I. Así, la disregulación en la expresión de estas moléculas en la superficie de los queratinocitos facilitaría la persistencia del VPH y la progresión de las lesiones a etapas más avanzadas, precisamente por promover el escape al ataque citotóxico mediado por linfocitos T CD8<sup>+</sup> (los cuales son el tipo celular primario en la defensa contra infecciones virales y el control del crecimiento tumoral).

La información anterior indica que el CaCU se encuentra bajo un grado de vigilancia inmune, en el que al menos la respuesta inmune mediada por linfocitos T citotóxicos no sería entonces la más efectiva para aquellos casos en los cuales las células tumorales han dejado de expresar moléculas de histocompatibilidad clase I. Así, en acuerdo con la hipótesis del *missing self* propuesta por Kärre en 1990, una función de las células NK es reconocer y eliminar aquellas células que han dejado de expresar moléculas del MHC-I (un evento frecuentemente observado en células tumorales o infectadas por virus).<sup>28</sup> En consecuencia, todos los hallazgos anteriores pudieran ser clínicamente relevantes, en virtud de que durante el desarrollo del CaCU se va perdiendo la expresión de moléculas MHC-I, por lo que teóricamente estas células resultarían un blanco adecuado para ser eliminadas por células NK. Sin embargo, alteraciones en las células NK han sido también descritas en pacientes con CaCU.

#### El CaCU tampoco es un blanco adecuado para la lisis efectuada por células NK

El papel de las células NK en el desarrollo del CaCU no está completamente esclarecido, a pesar de que durante las dos últimas décadas se ha tenido un gran avance en el entendimiento de los mecanismos que regulan su actividad, la cual está bajo un fino control de señales generadas desde receptores de inhibición y de activación que, en conjunto, dictarán el destino de las células NK en la citotoxicidad natural contra las células infectadas por virus o células transformadas.<sup>29</sup>

Un grupo importante de receptores con capacidad de inhibir la citólisis mediada por células NK son los receptores killer tipo inmunoglobulina (conocidos en inglés como KIR). La importancia biológica de los KIR es precisamente prevenir la muerte de células normales que expresan moléculas del MHC-I, pero una vez que estas se han dejado de expresar, se convier-



**Figura 2** Queratinocitos transfectados con la proteína E5 de VPH-16 han mostrado que tienen una acidificación reducida en los compartimentos endocíticos. La E5 inhibe la acidificación de los endosomas tardíos, lo cual afecta la interacción de los péptidos antigénicos con las moléculas del MHC-II. Los antígenos del MHC-II son sintetizados en el RE, donde las subunidades (alfa y beta) se asocian a una molécula denominada cadena invariante (ii). En los compartimentos endocíticos ii es degradada por medio de proteasas que funcionan solo a pH ácido. Por lo tanto, la E5 afecta la maduración de la molécula de MHC-II, lo cual disminuye el reconocimiento inmune, mediado por proteínas de MHC-II, de los queratinocitos infectados por VPH.<sup>23-24</sup>

ten en un blanco adecuado para ser eliminadas por las células NK.<sup>29</sup> La importancia del repertorio KIR no ha sido aun explorada en CaCU y los escasos hallazgos al respecto se reportan en un estudio en el que se evaluó la presencia de ciertos genotipos KIR y se concluyó que ciertos genes y genotipos están asociados con un riesgo incrementado de desarrollar neoplasia cervical.<sup>30</sup> Sin embargo, el significado biológico que estos hallazgos pudieran tener específicamente durante la infección por VPH y su asociación con el desarrollo del CaCU, no se ha definido en su totalidad.

Por otro lado, las células NK pueden ser eficientemente activadas tras reconocer células tumorales o infectadas por virus y que previamente hayan sido recubiertas por anticuerpos. Este reconocimiento efectuado por CD16 (receptor de baja afinidad para la porción Fc de la IgG1 e IgG3) dará como resultado la destrucción de la célula infectada a través de un mecanismo conocido como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC por sus siglas en inglés: antibody-dependent cell cytotoxicity). Así, es claro que la ADCC es una vía potencialmente importante para el reconocimiento inmune de tumores y blancos infectados por virus. Sin embargo, ya también se ha demostrado una incapacidad

de las células NK derivadas de pacientes con CaCU de eliminar células tumorales. De manera interesante, en estos estudios también se demostró que la disminución de la citotoxicidad natural fue más severa conforme fue aumentando la carga tumoral y el estadio de la enfermedad.<sup>31</sup>

Además de la ADCC, indudablemente la función de las células NK también depende en gran medida de una nueva familia de receptores denominados NCR (por sus siglas en inglés: natural cytotoxicity receptors). Esta familia incluye tres miembros: NKp30, NKp46 y NKp44; los dos primeros se expresan de manera constitutiva en células NK; el último solo en células activadas. De manera interesante, se ha visto que células NK de pacientes con cáncer muestran un fenotipo de expresión disminuido de los NCR. Esto particularmente se ha observado en pacientes con leucemia mieloide aguda, a partir de los cuales se demostró que las alteraciones en la función citotóxica natural ocurrieron debido a una deficiente expresión de los NCR.<sup>32</sup> El significado de los NCR durante el desarrollo y la progresión del CaCU no se ha explorado con profundidad; sin embargo, está reportada una disminución en la expresión de NKp30 y NKp46 en células NK de sangre periférica de mujeres con CaCU y lesiones de grado alto; además, este defecto se asoció con una baja actividad citolítica de estas células.<sup>33</sup> Otro hallazgo interesante al respecto tiene que ver con las células NK de pacientes con lesiones premalignas del cérvix o con cáncer. Estas células muestran defectos en la expresión de componentes involucrados en vías de señalización. Tal ha sido el caso de defectos observados en la expresión de la cadena zeta,<sup>34</sup> lo cual podría tener implicación biológica, debido a que al menos en el caso de NKp30 y NKp46, estos receptores se asocian con esa cadena para transmitir la señal generada desde el medio extracelular hacia el interior de la célula, en un mecanismo similar a como lo hace el receptor de células T (TCR) en los linfocitos T.<sup>35</sup> Así, defectos en el señalamiento celular sugieren que, aun en estadios tempranos de las lesiones cervicales, algún extendido de la supresión inmune reflejado por la dismi-

nución en la expresión de la cadena zeta ya ha ocurrido, lo cual podría ser causado por la lesión neoplásica, o bien, por la infección *per se* debida al VPH.

## Conclusiones

Hasta el momento, es claro que aunque algunas infecciones persistentes con tipos oncogénicos del VPH pueden progresar a CaCU, la respuesta inmune del hospedero generalmente será capaz de eliminar a la mayoría, proporcionando con esto una oportunidad para prevenir este tumor a través de programas de vacunación. Esta revisión abordó algunos de los mecanismos que el VPH utiliza para subvertir el reconocimiento inmune y, ciertamente, este virus debe tener otros mecanismos adicionales que, en suma, le permiten ser irrevocablemente ignorado por el sistema inmune. En la medida en que se sigan conociendo nuevos mecanismos por los cuales las lesiones cervicales asociadas a infección por VPH escapan a la inmunovigilancia local y progresan a cáncer, se logrará tener medidas más efectivas para la prevención de este tumor. Por esta razón, los programas de control del CaCU necesitarán ser reevaluados, de tal modo que se tomen en consideración factores como una tolerancia satisfactoria a la vacuna, así como que esta brinde una adecuada inmunogenicidad capaz de revertir las estrategias utilizadas por el VPH para evadir la respuesta inmune. Una vez que se logre hacer frente a todos estos obstáculos, la vacunación contra el CaCU podrá reducir en gran medida los costos médicos generados, pero de manera más importante, podrá disminuir el número de muertes debidas a este tumor.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

## Referencias

1. Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, Gilkison G, Arends MJ, Graham C, et al. Persistent high risk HPV infection associated with development of cervical neoplasia in a prospective population study. *J Clin Pathol.* 2005;58:946-50.
2. Dalstein V, Riethmuller D, Pretet JL, Le Bail Carval K, Sautiere JL, Carbillet JP, et al. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int J Cancer.* 2003;106:396-403.
3. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55:244-65.
4. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, Johansson R, Bergman F, Wadell G, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *British Journal of Cancer.* 2000;82:1332-8.
5. Frazer IH. Immunology of papillomavirus infection. *Current Opinion in Immunology.* 1996;8:484-91.
6. Dugue PA, Rebolj M, Garred P, Lyng E. Immunosuppression and risk of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013;13:29-42.
7. Stanley MA. Immune responses to human papilloma viruses. *Indian J Med Res.* 2009;130:266-76.

8. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol.* 2005;32 Suppl 1:S7-15.
9. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2004;68:362-72.
10. Zheng ZM, Baker CC. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Front Biosci.* 2006;11:2286-302.
11. De Jong EC, Smits HH, Kapsenberg ML. Dendritic cell-mediated T cell polarization. *Springer Semin Immunopathol.* 2005;26:289-307.
12. Granucci F, Zanoni I, Ricciardi-Castagnoli P. Central role of dendritic cells in the regulation and deregulation of immune responses. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65:1683-97.
13. Hibma MH. The immune response to papillomavirus during infection persistence and regression. *The Open Virology Journal.* 2012;6:241-8.
14. Matthews K, Leong CM, Baxter L, Inglis E, Yun K, Backstrom BT, et al. Depletion of Langerhans cells in human papillomavirus type 16-infected skin is associated with E6-mediated down regulation of E-cadherin. *J Virol.* 2003;77:8378-85.
15. Zimmermann JB, Gobbi H, Alves MJ, Quirino MG, Melo VH. Langerhans cell density in cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus infection in HIV-infected and HIV-noninfected Brazilian women. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22:1291-6.
16. Hubert P, Caberg JH, Gilles C, Bousarghin L, Franzen-Detrooz E, Boniver J, et al. E-cadherin-dependent adhesion of dendritic and Langerhans cells to keratinocytes is defective in cervical human papillomavirus-associated (pre)neoplastic lesions. *J Pathol.* 2005;206:346-55.
17. Keating PJ, Cromme FV, Duggan-Keen M, Snijders PJ, Walboomers JM, Hunter RD, et al. Frequency of down-regulation of individual HLA-A and -B alleles in cervical carcinomas in relation to TAP-1 expression. *British Journal of Cancer.* 1995;72:405-11.
18. Rattis FM, Peguet-Navarro J, Staquet MJ, Dezutter-Dambuyant C, Courtellemont P, Redziniak G, et al. Expression and function of B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) on human epidermal Langerhans cells. *Eur J Immunol.* 1996;26:449-53.
19. Mota F, Rayment N, Chong S, Singer A, Chain B. The antigen-presenting environment in normal and human papillomavirus (HPV)-related premalignant cervical epithelium. *Clin Exp Immunol.* 1999;116:33-40.
20. Cassandri F, Tozetti IA, Fernandes CE, Almeida FG, Falcao GR, Scapulatempo ID, et al. S100, CD68, and MHC class II molecule expression in cervical high- and low-grade HPV-induced lesions. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012;45:3-8.
21. Ryu KS, Lee YS, Kim BK, Park YG, Kim YW, Hur SY, et al. Alterations of HLA class I and II antigen expression in preinvasive, invasive and metastatic cervical cancers. *Exp Mol Med.* 2001;33:136-44.
22. Glew SS, Duggan-Keen M, Cabrera T, Stern PL. HLA class II antigen expression in human papillomavirus-associated cervical cancer. *Cancer Res.* 1992;52:4009-16.
23. Disbrow GL, Hanover JA, Schlegel R. Endoplasmic reticulum-localized human papillomavirus type 16 E5 protein alters endosomal pH but not trans-Golgi pH. *J Virol.* 2005;79:5839-46.
24. Zhang B, Li P, Wang E, Brahmi Z, Dunn KW, Blum JS, et al. The E5 protein of human papillomavirus type 16 perturbs MHC class II antigen maturation in human foreskin keratinocytes treated with interferon-gamma. *Virology.* 2003;310:100-8.
25. Breitburd F, Ramoz N, Salmon J, Orth G. HLA control in the progression of human papillomavirus infections. *Seminars in Cancer Biology.* 1996;7:359-71.
26. Cromme FV, Airey J, Heemels MT, Ploegh HL, Keating PJ, Stern PL, et al. Loss of transporter protein, encoded by the TAP-1 gene, is highly correlated with loss of HLA expression in cervical carcinomas. *The Journal of Experimental Medicine.* 1994;179:335-40.
27. Abele R, Tampe R. Modulation of the antigen transport machinery TAP by friends and enemies. *FEBS letters.* 2006;580:1156-63.
28. Ljunggren HG, Karre K. In search of the 'missing self': MHC molecules and NK cell recognition. *Immunology Today.* 1990;11:237-44.
29. Moretta L, Bottino C, Pende D, Castriconi R, Mingari MC, Moretta A. Surface NK receptors and their ligands on tumor cells. *Seminars in Immunology.* 2006;18:151-8.
30. Arnheim L, Dillner J, Sanjeevi CB. A population-based cohort study of KIR genes and genotypes in relation to cervical intraepithelial neoplasia. *Tissue antigens.* 2005;65:252-9.
31. Satam MN, Suraiya JN, Nadkarni JJ. Natural killer and antibody-dependent cellular cytotoxicity in cervical carcinoma patients. *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII.* 1986;23:56-9.
32. Fauriat C, Just-Landi S, Mallet F, Arnoulet C, Sainty D, Olive D, et al. Deficient expression of NCR in NK cells from acute myeloid leukemia: Evolution during leukemia treatment and impact of leukemia cells in NCRdull phenotype induction. *Blood.* 2007;109:323-30.
33. Garcia-Iglesias T, Del Toro-Arreola A, Albarran-Somoza B, Del Toro-Arreola S, Sanchez-Hernandez PE, Ramirez-Duenas MG, et al. Low NKp30, NKp46 and NKG2D expression and reduced cytotoxic activity on NK cells in cervical cancer and precursor lesions. *BMC Cancer.* 2009;9:186.
34. Kono K, Rensing ME, Brandt RM, Melief CJ, Potkul RK, Andersson B, et al. Decreased expression of signal-transducing zeta chain in peripheral T cells and natural killer cells in patients with cervical cancer. *Clinical Cancer Research.* 1996;2:1825-8.
35. Whiteside TL. Down-regulation of zeta-chain expression in T cells: a biomarker of prognosis in cancer? *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII.* 2004;53:865-78.