

Vaksin Terapeutik yang Menargetkan Onkoprotein E6 dan E7 Pada Kanker Serviks

Maya Savira*

ABSTRACT

Cervical cancer is caused by persistent high-risk type of human papillomavirus (HPV) infection, especially types 16 and 18. The choice of cervical cancer therapy is associated with many side effects, tumor drug resistance, and high costs. A more efficient, safe and effective cervical cancer therapy is needed, such as therapeutic vaccine which targets host factors related to E6 and E7 of HPV oncoprotein. The oncoprotein E6 targets and inhibits p53, whereas E7 inhibits pRb. Therapeutic vaccines can be used to treat cervical cancer in all stage. Currently, this therapeutic vaccine is under investigation in phase I/II/III clinical trials.

Keywords: Cervical cancer, HPV, E6 protein, E7 protein, therapeutic vaccines.

Kanker serviks adalah jenis keganasan pada serviks yang diakibatkan oleh adanya infeksi virus *human papillomavirus* (HPV) tipe *high risk* (HARI-HPV) yang terjadi secara onkogenik persisten.¹ Kanker serviks menjadi permasalahan global dengan kasus yang terus meningkat sekitar 570.000 kasus terdiagnosis dan sebanyak 311.000 kasus kematian terjadi pada tahun 2018.² Menurut *Hari Agency for Research on Cancer* (IARC), pada tahun 2050 diperkirakan sebanyak 3 miliar kasus kanker serviks pada perempuan yang berusia lebih dari 15 tahun.³ Menurut *World health Organization* (WHO), secara global jumlah kasus kanker serviks berada pada peringkat kedua jenis kanker yang paling banyak dialami. Menurut *Hari et al.*, jumlah kanker serviks sebanyak 207 pasien/100.000 populasi.¹

Meskipun ada kemajuan dalam pemahaman bahwa kanker serviks yang berpotensi dapat dicegah, tetapi belum ada perbaikan yang besar dalam kelangsungan hidup pasien dan beban penyakit masih tinggi.⁴ Infeksi persisten HARI HPV bertanggung jawab hingga 99.7% kasus kanker serviks.⁴ Penyebab kanker serviks terbanyak adalah infeksi HPV tipe 16 dan 18.⁵ Pilihan terapi untuk kanker serviks saat ini dikaitkan dengan banyaknya efek samping yang tidak diinginkan, resistensi obat tumor, dan biaya berobat yang relatif mahal

Sehingga diperlukan pendekatan terapi yang lebih hemat, aman dan efektif untuk kanker serviks, yaitu vaksin terapeutik dengan menargetkan faktor host yang bekerja sama dengan onkoprotein HPV terutama E6 dan E7.⁴

KANKER SERVIKS dan *Human papillomavirus* (HPV)

Secara definisi, kanker serviks adalah pertumbuhan sel abnormal pada jaringan epitel serviks yang terletak di leher rahim (serviks) diakibatkan munculnya infeksi persisten dari *human papillomavirus* (HPV) dengan tipe *high risk* (HR-HPV) yang bersifat onkogenik.¹ Kanker serviks menjadi permasalahan global dengan kasus yang terus meningkat sekitar 570.000 pasien terdiagnosis dan 311.000 pasien meninggal pada tahun 2018.² *International Agency for Research on Cancer* (IARC) memprediksi di tahun 2050 terdapat sekitar 3 miliar penderita kanker serviks di seluruh dunia pada perempuan dengan rentang usia mulai dari 15 tahun ke atas.³ Menurut *World health Organization* (WHO), secara global jumlah kasus kanker serviks berada pada peringkat kedua jenis kanker yang paling banyak dialami. Data di Indonesia menunjukkan angka kejadian kasus kanker serviks mencapai 207/100.000 populasi. Prevalensi penyakit HPV cukup tinggi terjadi pada kelompok usia muda, sedangkan untuk kanker serviks lebih sering muncul

* Corresponding author : mayadonel@yahoo.co.id

* KJFD Mikrobiologi, Fakultas kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

pada populasi usia lebih dari 30 tahun.⁵

Kurang lebih sebanyak 90% pasien yang meninggal akibat kanker serviks terjadi di negara yang memiliki penghasilan menengah kebawah. Sebagian besar disebabkan oleh kurangnya pencegahan yang tepat, diagnosis dini, dan skrining yang efektif. Pada tahun 2018, WHO memulai kampanye baru untuk mengurangi insiden tersebut dengan tujuan untuk memberantas kanker serviks. Kampanye ini mencakup tiga langkah utama, yaitu vaksinasi 90% anak perempuan pada usia 15 tahun, penyediaan skrining 70 wanita pada usia 35 dan 45 tahun, dan pengobatan 90% wanita dengan neoplasia serviks.⁶

Kanker serviks disebabkan oleh banyak faktor, salah satu faktor risikonya adalah infeksi HPV. *Human papillomavirus* (HPV) tipe 16 dan tipe 18 merupakan jenis paling banyak menjadi penyebab kanker serviks.⁵ *Human papillomavirus* (HPV) termasuk keluarga *Papillomaviridae*, merupakan virus *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) sirkuler rantai ganda yang berukuran kecil (diameter 55 nm) dan tidak memiliki selubung (*envelope*). Virus HPV terdiri atas 72 capsomer pentamerik 320 protein L1) dan 12 molekul protein L2 dan memiliki kapsid yang berbentuk ikosahedral, kapsid membungkus 1 molekul double stranded- DANN (dsDNA) sirkular. Molekul gen dari HPV berikatan dengan molekul histon. Saat ini, sebanyak 200 jenis HPV yang telah dikarakterisasi, terdapat 30 hingga 40 jenis HPV yang menimbulkan infeksi pada area mukosa dan lapisan epitel saluran anogenital manusia.^{1,6}

Laporan dari *1CO HPV Information Centre* tahun 2014, menyatakan beberapa tipe HPV penyebab terjadinya kanker serviks dan persentasenya, yaitu: HPV tipe 16 (55,4%), HPV tipe 18 (14,6%), HPV tipe 31 (3,16), HPV tipe 33 (3,9%), HPV tipe 45 (4,8%) dan HPV tipe 52 (34%). Tipe 16, 18, 31 dan 45 merupakan tipe HPV yang paling umum. Berdasarkan tingkat keganasan yang ditimbulkan pada sel host, terdapat 3 kelompok HPV, yaitu:¹

1. *Low risk-HPV* (LR-HPV) seperti HPV tipe 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 dan 81.
2. *Potential High Risk-HPV* (pHR-HPV) seperti HPV tipe 26,53, 66,67, 68, 70, 73 dan 82.
3. *High Risk-HPV* (HR-HPV) seperti HPV tipe 16, 18,31,33, 35,39,45, 51, 52, 56, 58, 59 dan 68

Penyakit kutil kelamin umum atau lesi hiperproliferasi jinak disebabkan oleh jenis virus *Low risk-HPV* (LR-HPV) tipe 6 dan 11, sedangkan penyebab paling sering untuk lesi pra-ganas dan ganas kanker serviks disebabkan oleh infeksi jenis HR-HPV, yaitu HPV tipe 16 dan 18.¹

Struktur genom HPV memiliki ukuran yang kecil yaitu hanya sebesar 8 kb dan genom tersebut menyandikan sebanyak 8 gen. Genom HPV ini menyandikan sebanyak 6 protein non struktural yang berfungsi mengatur replikasi dan proliferasi sel yang diekspresikan di awal (*early gene*) yaitu: protein E1, E2, E4, E5, E6 dan E7, 2 protein struktural lainnya diekspresikan terakhir (*late gene*) yaitu: protein L1 dan protein L2 terkait dengan pembentukan kapsul virus.^{1,5} Tabel 1 menunjukkan peranan dan fungsi *early gene* dan *late gene* HPV.

Tabel 1. Peran dan fungsi genom HPV⁵

Gen	Peranan	Fungsi
E1	Mengatur <i>Up-regulation</i> Mempertahankan episomal	Replikasi
E2	Mempertahankan episomal Menekan protein E6 dan E7 Menkode protein Mencegah apoptosis	Replikasi, transkripsi
E4	Menghambat filament sitokertin Memproduksi L2	Replikasi, transkripsi
E5	Mengatur <i>Up-regulates</i> pada siklus sel Memicu aktivasi faktor pertumbuhan melalui stimulus reseptor sel host	Replikasi, transkripsi, transformasi
E6	<i>Up-regulates</i> telomerase <i>Down-regulates</i> protein p53, bak, bax	Replikasi, transformasi

<i>E7</i>	Mengatur <i>Up-regulates</i> pada siklus sel <i>Down-regulates</i> pada <i>P5</i> Mengatur <i>Up-regulates</i> pada protein p21 dan protein p27	Replikasi, transformasi
<i>L1</i>	Protein mayor kapsid	<i>Viral assembly</i>
<i>L2</i>	Protein minor kapsid	<i>Viral assembly</i>

ONKOGENESIS KANKER SERVIKS

Penanda awal kanker serviks yaitu berupa adanya abnormalitas lesi pada sel epitel di jaringan serviks yang sifatnya tidak invasif dan kemudian mengalami perkembangan kearah kanker, disebut dengan *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN).¹ Terdapat 3 stadium pada CIN, yaitu: CIN fase I, CIN fase II dan CIN fase III. *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN) fase I merupakan lesi yang abnormal pada 1/3 bagian dari jaringan epitel, fase ini terjadi dalam kurun kurang lebih 3 tahun sejak terjadinya paparan awal. Kemudian pada CIN fase II dapat ditemukan abnormalitas lesi yang melingkupi 2/3 dari jaringan epitel serviks, sedangkan pada CIN fase III ditemukannya abnormalitas lesi yang melingkupi seluas lebih dari 2/3 jaringan epitel atau sebagian besar dari jaringan epitel serviks mengalami abnormalitas lesi (*carcinoma in situ*). Kedua stadium tersebut membutuhkan waktu 3 hingga 6 tahun sejak terjadinya infeksi yang pertama kali. Apabila tidak mendapat terapi sejak awal, infeksi HPV dalam rentang waktu 5 hingga 10 tahun dapat menjadi persisten dan dapat berkembang menjadi kanker invasif.¹

Human papillomavirus (HPV) menginfeksi bagian basal dari sel epitel serviks disebabkan oleh karena adanya abrasi atau lesi pada lapisan basal sel epitel. Sel-sel epitel bagian basal mudah terinfeksi karena sel tersebut masih terus berproliferasi dan belum mature. Jika terjadi lesi pada bagian tersebut maka terjadi protein kapsul virus L1 akan mengikat *heparin sulfate proteoglycan* (HSPG) sebagai reseptor primer sehingga menstimulus perubahan konformasi kapsul virus, dan selanjutnya oleh protein furin/proprotein konvertase S/6 (PCS/6) terbuka ujung bagian dari N-teminal protein kapsul L2 terhadap pemecahan yang menyebabkan perlekatan stabil antara virus dengan reseptor sehingga memudahkan virus untuk memasuki kedalam bagian sel keratinosit.^{1,5,7}

Peningkatan maturasi dari sel host akan meningkatkan ekspresi dari genom HPV yang

semakin kompleks. Saat masih menginfeksi sel basal yang belum matur, replikasi virus HPV terjadi lambat namun berkembang secara konstan yang mengakibatkan belum adanya perubahan abnormal pada sel. Pada waktu sel epitel host telah matur dan tidak melakukan diferensiasi, mulai diekspresikan replikasi genom HPV yang mengkode onkoprotein yaitu gen E6, E7 dan genom HPV yang mengkode protein struktural yaitu gen L1, L2. Proses tersebut menyebabkan terjadinya perubahan patologis pada sel (immortal sel) dan terjadi banyak pembentukan virion baru sehingga dapat menimbulkan infeksi pada sel epitel normal lainnya.^{1,8}

Pada CIN fase I sistem imun masih mampu mengeliminasi munculnya infeksi dikarenakan abnormalitas sel yang terjadi masih sangat kecil, Namun saat toleransi terjadi maka infeksi HPV terjadi secara persisten. Persistensi tersebut menyebabkan terjadi perluasan pada lesi dan semakin invasif seperti yang terjadi pada CIN fase I dan CIN fase III. Pada CIN fase I, integrasi genom HPV pada sel host belum terjadi sempurna ada beberapa yang tidak mengalami integrasi dalam gen sel host. Pada CIN dengan tingkat yang lebih tinggi. DANN HPV sudah mengalami integrasi sempurna kedalam gen sel host, sehingga menyebabkan terjadinya gangguan atau penghapusan gen pengkode protein E2 yang kemudian mengganggu fungsi protein E2 yang meregulasi transkripsi protein E6 dan E7, sehingga akhirnya terjadi peningkatan ekspresi protein E6 dan E7.^{1,5}

Protein E6 dan protein E7 memiliki peran penting dalam onkogenesis kanker serviks karena memediasi keenam ciri utama kanker, yaitu: proliferasi sel yang tidak terkontrol, angiogenesis, aktivitas telomerase yang tidak terbatas, penghindaran apoptosis, aktivitas penekan pertumbuhan, invasi dan metastasis. E7 merupakan onkogen pertama yang ditemukan. E7 adalah fosfoprotein yang relatif kecil sekitar 100 asam amino dengan 3 daerah yang dilestarikan 1/2 /3 (*conserved region/CR 1/2 /3*). E6 merupakan protein yang relatif lebih besar dengan

terdiri dari 150-160 asam amino yang mengkode protein 18 kDa. E6 dan E7 dapat menghindari penekanan pertumbuhan, sehingga proliferasinya tidak terkendali. E6 menargetkan dan dapat menghambat p53, sedangkan E7 dapat menghambat protein pRb.⁹

Penghambatan p53 yang dimediasi oleh E6 memungkinkan beberapa perubahan seluler yang menyebabkan sel menjadi onkogenik. Perubahan tersebut seperti proliferasi sel yang tidak terkendali dengan menghindari *checkpoint* pada siklus sel. P53 adalah protein penekan tumor yang disebut „*guardian of genom*” karena memutuskan nasib sel selama kondisi stres, yang akan menyebabkan apoptosis. Protein E6 akan membentuk ikatan bersama protein seluler E6-associated protein (E6 AP) kemudian terbentuk kompleks enzim *ubiquitin ligase* untuk mendegradasi p53 siklus sel setelah fase G1, apoptosis sehingga tidak terjadi perbaikan DANN. Protein E6 juga bekerja untuk memicu aktivitas dari enzim telomerase dengan menginduksi protein C-myc sehingga sel menjadi immortal karena telomernya tidak terjadi pemendekan. Penghambatan pRb dan faktor transkripsi seluler yang dimediasi oleh E7 menyebabkan terjadinya transkripsi gen dan menghalangi terjadinya apoptosis. Hal tersebut akan mengakibatkan sel menjadi immortal dan terus berproliferasi tidak terkontrol.^{1,8,9}

Selain E6 dan E7. ternyata E5 memainkan peran penting dalam proses onkogenesis. E5 merupakan protein terkait membran hidrofobik dengan 83 asam amino yang terkait dengan retikulum endoplasma. E5 dapat menginduksi proliferasi seluler yang menyimpang melalui mediasi aktivasi *Ephidermal growth factor receptor* (EGFR), menghambat apoptosis melalui degradasi reseptor Fas dan menghindari sistem imun. Protein E5 HPV berkaitan dengan infeksi persisten oleh HPV. Protein E5 menyebabkan turunnya regulasi pada reseptor sel *natural killer* (NK) sehingga menurunkan aktivitas eliminasi sel kanker.

WAKSIN TERAPEUTIK PADA KANKER SERVIKS

Vaksin terapeutik untuk kanker serviks bertujuan untuk membentuk imunitas yang diperantai sel, yaitu dengan menginduksi respon sel T spesifik virus terhadap infeksi HPV. Sebagian besar vaksin terapeutik yang dikembangkan saat ini menargetkan

onkoprotein E6 dan E7.¹⁰ Ekspresi dan aktivitas E6 dan E7 digunakan sebagai pendekatan terapi yang aman dan efektif dalam mengobati kanker serviks.⁹ Berbeda dengan vaksin profilaksis pada kanker Serviks yang menargetkan protein kapsid L1 dan L2. Vaksin terapeutik menargetkan onkoprotein E6 dan E7 yang diekspresikan lebih lama dalam siklus hidup HPV dan mewakili ciri paling signifikan dari semua sel yang terinfeksi HPV. Vaksin terapeutik dapat digunakan untuk mengobati kanker serviks sampai stadium lanjut.¹¹

Vaksin terapeutik untuk kanker serviks saat ini sedang diteliti dan dalam uji klinis fase I/II/III.¹¹ Beberapa contoh vaksin terapeutik yang menargetkan E6 dan E7 untuk CIN 1-3 sedang dalam uji klinis. seperti: vaksin VB10.16, GX-188E, VGX-3100, TA-HPV+DNAE7, ISA101, GTIL001, TG4001 DANVTP-200.¹² Vaksin ADXS11-001 (Lm-L1o-E7), HPV16- SLP, TA-CIN+GPI-0100, dan INO-3112 yang menargetkan onkoprotein E6/E7 pada HPV 16/18 telah siap digunakan sebagai terapi kanker serviks pada stadium lanjut. Vaksin PDS0101 dan ProCervix digunakan khusus untuk infeksi HPV yang persisten dan lesi intraepitel skuamosa derajat rendah. Vaksin GX 188E. PNGVI4a-CRTE7 (detoks), PepCan+Candin digunakan untuk CIN dan lesi intraepitel skuamosa derajat tinggi.¹³

Seperti yang dinyatakan oleh WHO, strategi global untuk mempercepat eliminasi kanker serviks, target 90- 70- 90 untuk pencegahan, skrining, dan pengobatan adalah kunci keberhasilan pemberantasan kanker serviks. Vaksin HPV preventif bivalen dan kuadrivalen telah mengalami kemajuan signifikan dalam pengembangan dan implementasinya. Namun Vaksin pencegahan ini tidak memberikan efek terapeutik tetapi dapat digunakan sebagai adjuvan terapi bedah. Vaksin terapeutik DANN merupakan pendekatan yang berpotensi aman dan baru untuk pengobatan kanker serviks. Tinjauan ini bertujuan adalah untuk membahas keefektifan vaksin terapeutik DANN yang ada terhadap kanker serviks yang mengekspresikan HPV 16/18 oncoproteins E6 dan E7 Gagasan vaksin terapeutik DANN adalah menginduksi respons imun adaptif dan memori imunologi melalui Ekspresi antigen tumor dan aktivasi sel penyaji antigen.^{14,15}

Vaksin terapeutik DANN saat ini sedang menjalani uji klinis untuk meningkatkan potensinya

sebagai terapi adjuvant, rejimen *prime-boost*, dan pemberian bersama dengan obat lain untuk efek sinergis. Saat ini, meskipun pengobatan penyakit lanjut telah menggunakan kemoradiasi, pasien masih memiliki tingkat kekambuhan yang cukup tinggi dan tingkat keberlangsungan hidup selama 5 tahun yang buruk masing-masing diperkirakan 50% dan 70%. Sebaliknya, vaksin MEDI0457, yang mengandung plasmid VGX-3100 digabungkan dengan plasmid ekspresi IL-12 untuk mempromosikan fungsi sel-T, terindikasi dapat memperbaiki kelangsungan hidup dan bebas perkembangan penyakit pada durasi waktu 12 bulan, yang diperkirakan 88,9% secara keseluruhan. Temuan ini memperkuat hipotesis bahwa vaksin terapeutik DANN dapat secara efektif menginduksi antibodi yang telah ada. Dengan demikian, upaya berkelanjutan untuk meningkatkan kemanjuran vaksin terapeutik DANN dan penerapan vaksin terapeutik ke dalam rejimen pengobatan sebagai terapi tunggal ataupun kombinasi dengan pengobatan konservatif mungkin dapat sangat memperbaiki situasi saat ini.¹⁶

Selain itu, protein E1 dan E2 juga merupakan kandidat vaksin yang menarik untuk vaksin terapeutik yang menargetkan infeksi virus awal, karena diekspresikan tinggi pada saat sebelum integrasi virus genom dengan host. Sehingga masih dibutuhkan penelitian lanjutan terkait onkoprotein tersebut.¹⁰

KESIMPULAN

Vaksin terapeutik untuk kanker serviks bertujuan untuk membentuk imunitas yang diperantai sel, yaitu dengan menginduksi respon sel T spesifik virus terhadap infeksi HPV. Sebagian besar vaksin terapeutik yang dikembangkan saat ini menargetkan onkoprotein E6 dan E7. Protein E6 dan E7 berperan penting dalam onkogenesis kanker serviks karena memediasi keenam ciri utama kanker, yaitu proliferasi sel yang tidak terkontrol, angiogenesis, aktivitas telomerase yang tidak terbatas, penghindaran apoptosis, aktivitas penekanan pertumbuhan, invasi dan metastasis. Vaksin terapeutik untuk kanker serviks saat ini sedang diteliti dan dalam uji klinis fase I/II/III.¹¹

DAFTAR PUSTAKA

1. Evriati PR, Yasmon A. Patogenesis human papillomavirus (HPV) pada kanker serviks. *Jurnal biotek medisiana Indonesia*. 2019; 8(1).p.23-32. Available from : <http://ejournal2.litbang.kemkes.go.id/index.php/jbmi/article/view/2580>
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, and Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin*. 2018; 68.p.394-424. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21492>
3. Marlina M, Aldi Y, Putra AE, Sopiandi DS, Hari DG, Arfiandi A, et al. Identification of the type of human papillomavirus (HPV) in patients with cervical cancer. *Jurnal Sains Farmasi& Klinis*. 2016; 3(1).p.54-63. Available from : <https://media.neliti.com/media/publications/128449-ID-none.pdf>
4. Burmeister CA, Khan SF, Schafer G, Mbatani N, Adams T, Moodley J, et al. Cervical Cancer Therapies: Current Challenges and Future Perspectives. *ELSEVIER* 2022;13.p.1-14. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666679022000040?via%3Dihub>
5. Gultom DA. Patogenitas human papillomavirus (HPV) dalam onkogenesis kanker serviks dan pengembangan vaksin pencegahannya. 2021; 8(2).p.2579-7557. Available from: <http://ejournal.uki.ac.id/index.php/prolife/article/download/3206/1987/>
6. Shirng J, Daniel F, Murray MW, Iden M, Zimmermann MT, and Flister MJ. Genetic variations in human papillomavirus and cervical cancer outcomes. *Int. J. Cancer*. 2019; 144(9): p.2206-2214. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.32038>
7. 1.7. Nicole SLYT, Yoshiaki I, and Sudhakar J. High-risk human papillomaviral oncogenes E6 and E7 target key cellular pathways to achieve oncogenesis. *Int. J. Mol. Sci*. 2018; 19(6),1706. p. 1-27. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/6/1706>

8. McBride AA, Warburton A. The role of integration in oncogenic progression of HPV-associated cancers. *PLOS Pathogens*. 2017. p.1-7. Available from: <https://journals.plos.org/plospathogens/article/file?id=10.1371/journal.ppat.1006211&type=printable>
9. Pal A, Kundu R. Human Papillomavirus E6 dan E7: The cervical cancer hallmarks and target for therapy. *Frontiers in Microbiology*. 2020; 10(3116).p.1-15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32038557/>
10. Garbuglia AR, Lapa D, Sias C, Capobianchi MR, and Porto PD. The use of both therapeutic and prophylactic vaccine in the therapy of papillomavirus disease. *Frontiers in immunology*. 2020; 11(188): 1-14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32133000/>
11. Chabeda A, Yanez RJR, Lamprecht R, Meyers AE, Rybicki EP and Hitzeroth II. Therapeutic vaccines for high risk HPV-associated diseases. *Papillomavirus Res*.2018; 5: 46-58. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7942755/pdf/main.pdf>
12. Boilesen DR, Nielsen KN, Holst PJ. Novel antigenic targets of HPV therapeutic vaccines. *Vaccines Journal*. 2021; 9.1262: p.1-22. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8621534/pdf/vaccines-09-01262.pdf>
13. Yang A, Jeang J, Cheng K, Cheng T, Yang B, Wu TC, et al. Current state in the development of candidate therapeutic HPV vaccines. *Expert Rev. Expert Review of Vaccines*. 2016: 15(8). Available from : <https://www.tandfonline.com/doi/10.1586/14760584.2016.1157477?scroll=top&needAccess=true&role=tab>
14. Hung CF, Ma B, Monie A, Tsen SW, and Wu TC. Therapeutic human papillomavirus vaccines: Current clinical trials and future directions *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2008; 8(4): 421-39. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/s/10.1517/14712598.8.4.421?journalCode=iebt20>
15. Hasan Y, Furtado L, Tergas A, Lec N, Brooks R, McCall A, et al. A Phase 1 trial assessing the safety and tolerability of a therapeutic DNA vaccination against HPV I6 and HPV18 E6/E7 oncogenes after chemoradiation for cervical cancer. *Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys*. 2020; 107(3): 487-98. Available from: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(20\)30257-1/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(20)30257-1/fulltext)
16. Akhatova A, Chan CK, Azizan A, and Aimagambetova G. The efficacy of therapeutic DNA vaccines expressing the human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins for treatment of cervica cancer systematic review. *Vaccines Journal*. 2022; 10(53): 1-12. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/10/1/53>