

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.1.010>
УДК 616.5-006.52-08



Юсупова Ш.А.¹, Ваисов И.А.² ✉

¹ Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

² Научная лаборатория фотодинамической и лазерной дерматологии «М-шифо»,
Ташкент, Узбекистан

Роль иммуногенетических вариаций при папилломавирусной инфекции у женщин (обзор)

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 07.03.2022

Принята: 14.03.2022

Контакты: dermatol47@mail.ru

Резюме

В статье приводятся данные о роли генетического полиморфизма хозяина в развитии злокачественных форм остроконечных кондилом. Вирусы папилломы человека (ВПЧ) являются патогенными вирусами, которые приводят к различным доброкачественным состояниям (генитальные, оральные, ладонно-подошвенные бородавки), а также к злокачественным заболеваниям (наиболее распространенными являются рак шейки матки, полового члена, вульвы, влагалища). Типы ВПЧ 6 и 11 ответственны за все случаи остроконечных кондилом, в то время как типы 16, 18, 52 и 31 составляют причины рака шейки матки. Некоторые авторы указывают на связь остроконечных кондилом с развитием рака шейки матки.

Было показано, что генетическая изменчивость различных иммунных медиаторов является важной детерминантой восприимчивости к широкому спектру аутоиммунных нарушений и новообразований, а также прогрессирования и исхода заболевания. Это особенно касается эпителиальной трансформации, связанной с ВПЧ. Понимание иммуногенетических вариаций необходимо не только для осознания поразительной гетерогенности анти-ВПЧ и противоопухолевого иммунного ответа, но также для обеспечения и облегчения рационального дизайна терапии, направленной на хозяина, и других новых методов лечения. В этом обзоре представлены распространенные полиморфизмы в генах, кодирующих цитокины, хемокины, рецепторы, и связь с риском прогрессирования заболевания. Проведен обзор литературы в библиографической базе NCBI PubMed о генах, отвечающих за иммунный ответ при данной инфекции. Проведенный обзор указывает на отсутствие данных о генетической предрасположенности к ВПЧ-инфекции женщин Центральной Азии, где смертность от онкологических типов этой патологии также велика. Кроме того, не изучен генетический полиморфизм 6-го и 11-го типов ВПЧ, что немаловажно для рациональной терапии и профилактики онкологических осложнений заболеваний гениталий у женщин.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, генетический полиморфизм, цитокины, толл-подобные рецепторы

Yusupova Sh.¹, Vaisov I.² ✉

¹ Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

² Scientific Laboratory of Photodynamic and Laser Dermatology of "M-Shifo", Tashkent, Uzbekistan

The Role of Immunogenetic Variations in Papillomavirus Infection in Women (Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 07.03.2022

Accepted: 14.03.2022

Contacts: dermatol47@mail.ru

Abstract

Human papillomaviruses (HPV) are pathogenic viruses that cause various benign conditions (genital, oral, palmar and plantar warts), as well as malignant diseases (the most common are cancer of the cervix, penis, vulva, vagina). HPV types 6 and 11 are responsible for all cases of genital warts, while types 16, 18, 52 and 31 are the causes of cervical cancer. Some authors point to the connection of genital warts with the development of cervical cancer.

Genetic variability of various immune mediators has been shown to be an important determinant of susceptibility to a wide range of autoimmune disorders and neoplasms, as well as disease progression and outcome. This is especially true for epithelial transformation associated with HPV. Understanding immunogenetic variation is essential not only to understand the striking heterogeneity of anti-HPV and antitumor immune responses, but also to enable and facilitate rational design of host-directed therapies and other novel therapies. This review aims to provide an overview of common polymorphisms in genes encoding cytokines, chemokines, receptors, and association with risk of progression. A review of the literature in the NCBI PubMed bibliographic databases of genes responsible for the immune response in this infection was carried out. The review shows the lack of data on the genetic predisposition of women in Central Asia to HPV infection, where mortality from oncological types of this pathology is also high. In addition, the genetic polymorphism of HPV types 6 and 11 has not been studied, which is not unimportant for rational therapy and prevention of oncological complications of the genitals of women.

Keywords: human papillomavirus infection, genetic polymorphism, cytokines, toll-like receptors

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), очень распространена среди населения. Во всем мире распространенность ВПЧ-инфекции среди женщин колеблется от 2% до 44% [1]. На сегодняшний день ведущее место среди инфекций, передающихся половым путем, занимают остроконечные кондиломы, длительная персистенция которых приводит к злокачественным новообразованиям вульвы и влагалища [2]. Также идентифицировано около 300 типов ВПЧ, при этом постоянно

открываются новые типы. Типы могут различаться по тропизму тканей и могут преимущественно поражать кожу или слизистые оболочки. Некоторые типы ВПЧ приводят к различным доброкачественным состояниям (генитальные, оральные, ладонно-подошвенные бородавки), а также к злокачественным заболеваниям (наиболее распространенными являются рак шейки матки, полового члена, вульвы, влагалища и др.) [3, 4]. Типы ВПЧ 6 и 11 ответственны за все случаи остроконечных кондилом, в то время как типы 16, 18, 52 и 31 составляют причины рака шейки матки. Некоторые авторы указывают на связь остроконечных кондилом с развитием рака шейки матки, а также на обратную связь, при которой на фоне иммунодефицитного состояния после нескольких процедур химиотерапии при карциноме матки отмечается появление гигантских кондилом с атипизацией клеток [24, 43].

Хотя инфекция и колонизация эпителия слизистых оболочек гениталий вирусами папилломы человека являются предпосылками для развития аногенитальных бородавок, местный иммунный ответ считается важной детерминантой прогрессирования и исхода заболевания [5, 6]. Более высокая распространенность случаев тяжелого течения аногенитальных бородавок у пациенток с ослабленным иммунитетом подтверждает гипотезу о том, что местный иммунный ответ является важной детерминантой при трансформации эпителиальных клеток. Преходящесть большинства ВПЧ-инфекций и наблюдаемая регрессия некоторых поражений до нормального эпителия предполагают вариабельность местных иммунных ответов, которая может быть вызвана различиями в геномике хозяина [7].

Было показано, что генетическая изменчивость различных иммунных медиаторов является важной детерминантой восприимчивости к широкому спектру аутоиммунных нарушений и новообразований, а также прогрессирования и исхода заболевания [8–10]. Это особенно касается эпителиальной трансформации, связанной с ВПЧ [11]. Понимание иммуногенетических вариаций необходимо не только для осознания поразительной гетерогенности анти-ВПЧ и противоопухолевого иммунного ответа, но также для обеспечения и облегчения рационального дизайна терапии, направленной на хозяина, и других новых методов лечения. В статье представлен обзор распространенных полиморфизмов в генах, кодирующих цитокины, хемокины, и связь с риском прогрессирования заболевания.

■ МЕТОДЫ

Был проведен систематический поиск в библиографической базе данных NCBI PubMed. Были включены все оригинальные научные исследования и метаанализы, опубликованные до 1 августа 2021 г. и сообщающие о генах, кодирующих любые медиаторы иммунного ответа при ВПЧ.

■ ЦИТОКИНЫ

Цитокины играют решающую роль в формировании и поддержании иммунного ответа против множества патогенов, включая вирусные инфекции [11]. Хотя для этих сигнальных молекул существует множество различных систем классификации, основным является разделение на провоспалительные и противовоспалительные цитокины. Отдельную группу образуют хемокины, хемоаттрактантные цитокины, специфически участвующие в хемотаксисе, посредством которого различные иммунные клетки рекрутируются и получают сигнал мигрировать в определенные места для

создания местного воспалительного ответа. К числу наиболее распространенных цитокинов относятся интерлейкины, влияющие на развитие и дифференцировку лимфоцитов и гемопоэтических клеток [12, 13].

Цитокины продуцируются многими различными клетками, участвующими в иммунном ответе; существенные данные свидетельствуют о том, что некоторые опухолевые клетки как *in vitro*, так и *in vivo* также генерируют различные цитокины [14, 15].

Провоспалительные цитокины. Хотя несколько полиморфизмов в генах, кодирующих различные интерлейкины, было описано в отношении карциномы шейки матки и ее предшественников [16–18], чаще всего однонуклеотидные пептиды (SNP) в промоторной области гена IL1B (с.-511C>T), кодирующие интерлейкин-1-бета (медиатор воспалительного ответа, клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза), как показали авторы, связаны с риском рака шейки матки среди корейского, северного индийского, китайского ханьского и египетского населения [12–15]. Несколько полиморфизмов гена, кодирующего фактор некроза опухоли (TNF), были описаны в связи с инфекцией ВПЧ и неоплазией шейки матки. TNF является ключевым проапоптотическим цитокином, участвующим в пролиферации и дифференцировке клеток [19]. Было обнаружено, что вариация в одном участке в промоторной области (с.-308G>A) связана с развитием поражений неоплазией шейки матки (CIN) и с восприимчивостью к инфекции HPV16 и последующей карциноме шейки матки в различных популяциях. Было высказано предположение о том, что минорный аллель связан с повышенной продукцией TNF, что может быть связано с индукцией ангиогенеза, а это является предпосылкой для роста и прогрессирования раковых клеток [17]. Однако генотипы, связанные с эпителиальной трансформацией, связанной с ВПЧ, различались среди исследованных популяций: в британской когорте все категории CIN были связаны с гомозиготностью по мажорному аллелю, тогда как у индоарийских и португальских женщин минорный аллель был связан с гомозиготностью по мажорному аллелю, отмечалось трехкратное увеличение предрасположенности к раку шейки матки и двукратное увеличение риска развития рака шейки матки у португальских женщин [17, 18, 40]. Данные о других полиморфизмах генов TNF, включая микросателлитные полиморфизмы, доступны, но противоречивы, вероятно, из-за небольшого размера выборки [20–22].

Интерферон-гамма (IFN) играет важную роль в противовирусном иммунитете [23]. Было показано, что генетическая изменчивость локуса с.874T>A, расположенного в месте начала трансляции первого интрона гена IFNG, связана с измененными уровнями продукции IFN в ответ на иммуногенные стимулы, при этом у носителей минорных аллелей снижается продукция ИФН [24]. В нескольких когортах Северной Индии генотипы с минорным аллелем были связаны с повышенным риском и более высокой стадией заболевания [25, 26]. Гомозиготность по минорному аллелю также была связана с повышенным риском рака шейки матки в китайской популяции [27]. Однако исследования среди популяций Бразилии и Швеции не обнаружили каких-либо значимых ассоциаций этого полиморфизма с карциномой шейки матки [28–30]. Два недавних метаанализа продемонстрировали четкую связь минорного аллеля в этом локусе с повышенным риском карциномы шейки матки; эта ассоциация самая сильная среди азиатских популяций [31–33].

Интерлейкин-10 (IL-10) обладает как иммунодепрессивным, так и антиангиогенным действием и, следовательно, может оказывать как стимулирующее опухоль,

так и противоопухолевое действие [34–36]. Ассоциации как с повышенным, так и со сниженным уровнем IL-10 при раке шейки матки были показаны в различных исследованиях [21]. Было показано, что полиморфизм IL-10 с.-1082A>G влияет на уровни продукции IL-10, при этом гомозиготность по основному аллелю связана с низкими уровнями IL-10, гетерозиготность – с промежуточными уровнями, гомозиготность по минорным аллелям – с высокими уровнями [22]. Несколько исследований изучали этот SNP при карциноме шейки матки с различными и часто противоречивыми результатами [33–36]. Недавний метаанализ с объединенными данными 1498 случаев и 1608 контрольных случаев не показал значимой связи этого SNP с риском рака шейки матки [25]. Однако в том же метаанализе была обнаружена значимая ассоциация для другого SNP промотора IL-10 (с.-592C>A) с появлением минорного аллеля, связанного с повышенным риском рака шейки матки, особенно среди азиатских пациенток [25]. Эта ассоциация также была обнаружена в мексиканских, голландских и индийских исследованиях, а также в более позднем метаанализе [16, 26–28]. Кажущиеся противоречивыми эффекты IL-10 на канцерогенез могут иметь разные последствия для ВПЧ-инфекции и рака шейки матки, учитывая, что ангиогенез, вероятно, более важен при более позднем развитии злокачественных опухолей, чем при вирусной инфекции и персистенции [37]. Поэтому возможно, что гетерогенный эффект полиморфизмов IL-10 при ВПЧ может быть связан со стадией поражения.

Хемокины. На сегодняшний день сообщается о полиморфизме только одного хемокинового гена – CXCL12 – в связи с карциномой шейки матки. Хемокин CXCL12, также известный как фактор 1, полученный из стромальных клеток (SDF-1), направляет миграцию лейкоцитов и посредством взаимодействия со своим рецептором CXCR4 [38] также участвует в регуляции метастатического поведения некоторых линий опухолевых клеток [38–41]. В одном североамериканском исследовании изучалась роль нескольких SNP CXCL12 в развитии рака шейки матки и был идентифицирован один интронный SNP (rs266085), в котором минорный аллель был связан со сниженным риском рака шейки матки. С помощью анализа взаимодействия гаплотипов в этой группе была выявлена комбинация трех SNP (rs266085, rs266093 и rs17885289), ассоциированная с риском рака шейки матки [29]. Расположение этих SNP в областях 5' UTR (rs17885289), второго интрона (rs266085) и 3' UTR (rs266093) гена CXCL12 согласуется с несколькими возможными этиологическими механизмами идентифицированной ассоциации с раком шейки матки, включая альтернативный сплайсинг и регуляцию индукции CXCL12 [41–43]. В отличие от этого исследования, отдельное исследование среди ханьских китайцев продемонстрировало значительную связь минорного аллеля rs266085 с более высоким риском рака шейки матки [30]. Более сильная индукция CXCL12 может иметь такие же последствия, как и у пациентов с мутациями в гене CXCR4, которые приводят к повышенной клеточной реакции на CXCL12, вызывая редкий синдром, характеризующийся иммунным дефицитом и обширными поражениями, вызванными ВПЧ [40].

Толл-подобные рецепторы. Толл-подобные рецепторы (TLR) представляют собой трансмембранные белки, которые распознают ассоциированные с патогенами молекулярные паттерны (PAMP) [10]. TLR обычно находятся в плазматической мембране, но также могут присутствовать во внутриклеточных мембранных компартаментах, таких как эндосомы или лизосомы [19].

Толл-подобный рецептор 2 (TLR2) представляет собой рецептор распознавания образов, который определяет присутствие бактериальных липопротеинов и других компонентов бактерий и грибов [11]. Однако появляется все больше свидетельств, указывающих на его предполагаемую роль в обнаружении вирусных патогенов [12, 13]. Соответственно, TLR2 с.+613T>C SNP показал связь с ВПЧ в популяции Коста-Рики [36].

TLR4 играет важную роль в распознавании молекул липополисахарида, присутствующих в грамотрицательных бактериях; однако, как и в случае TLR2, также задействовано распознавание вирусов. Гетерозиготность по TLR4 с.+936C>T; полиморфизм был связан с раком шейки матки II стадии у населения Северной Индии [14].

Толл-подобный рецептор 9 (TLR9) распознает метилированные последовательности ДНК CpG, совместно встречающиеся в бактериальных геномах ВПЧ. Вирусные онкопротеины E6 и E7 блокируют экспрессию этого рецептора, тем самым способствуя уклонению от иммунитета против ВПЧ. Из этого следует, что TLR9 влияют на персистенцию вируса в организме хозяина.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Существует большое разнообразие иммуногенетических ассоциаций с ВПЧ-инфекцией, персистенция, доброкачественная и злокачественная трансформация. Противоречивые данные, недостоверные исследования с малым количеством выборки говорят о сложности и многогранности данной инфекции. Множественные взаимодействия генов и окружающей среды должны быть проверены и более подробно изучены, для того чтобы получить всестороннее и систематическое представление о молекулярной сети, лежащей в основе ВПЧ-персистенции и неоплазий. Вклад отдельного и каждого полиморфизма или гаплотипа в развитие заболевания часто скромнен. Один конкретный генотип или гаплотип с малой вероятностью может индивидуально вызвать заболевание. Возможно, что после заражения ВПЧ-инфекцией определенные SNP могут приводить к менее иммуногенному пептидному составу, который будет представлен местным иммунным клеткам. Презентация этих пептидов дополнительно ослабевает под влиянием полиморфизмов в генах HLA. Конечным результатом данных факторов может быть дальнейшее развитие и прогрессирование злокачественных клеток. Эта гипотеза основана на геномных факторах хозяина, окружающей среды и ВПЧ. Помимо возможности изменить диагностическую оценку риска, детальное понимание роли иммуногенетических факторов в ВПЧ-инфекции может способствовать другим уровням профилактики, а также терапии. Сочетание знаний о ВПЧ-статусе человека с иммуногенетическими факторами (как в генах, описанных в этом обзоре, так и в других иммунологически важных генах, например HLA) может позволить разработать направленное на хозяина лечение на основе иммуногенетического профиля человека, что может привести к большему эффекту или ремиссии с минимальными побочными эффектами. Разработка терапевтической вакцины против ВПЧ предоставит новые средства лечения для лиц, уже инфицированных ВПЧ или страдающих сопутствующими заболеваниями [11]. Выяснение точной роли иммуногенетики в развитии инфекции ВПЧ является предпосылкой для решения этих задач. В конечном счете, объединяя данные об инфицировании и распространении ВПЧ с геномными данными хозяина, можно будет делать индивидуальные «прогнозы» не только риска развития рака шейки матки и

его прогрессирования, но и эффективности терапии и, что не менее важно, эффективности программ вакцинации против ВПЧ, которые в итоге будут способствовать разработке индивидуальных, персонализированных вмешательств. Кроме того, проведенный обзор нескольких полиморфизмов указывает на недостаточность информации о генотипической предрасположенности к данной инфекции среди женщин Центральной Азии и неизученность темы, касающейся генотипической предрасположенности к неонкогенным типам ВПЧ, при которых довольно часто после типирования на онкогенные типы обнаруживаются клинически значимые показатели ВПЧ высокоонкогенного типа.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Akash M. Mehta. Cervical Carcinogenesis and Immune Response Gene Polymorphisms: A Review. *Hindawi, Journal of Immunology Research*. 2017. Available at: <https://doi.org/10.1155/2017/8913860>
2. Lettre G., Rioux J.D. Autoimmune diseases: insights from genome-wide association studies. *Human Molecular Genetics*. 2008;17(2):R116–R121.
3. Al-Daraji W.I., Smith J.H.F. Infection and cervical neoplasia: facts and fiction. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2009;2(1):48–64.
4. Hardikar S., Johnson L.G., Malkki M. A population-based case-control study of genetic variation in cytokine genes associated with risk of cervical and vulvar cancers. *Gynecologic Oncology*. 2015;139(1):90–96.
5. Zhil'cov I.V., Zan'ko Yu.V. Evidence base for the use of alpha-interferon preparations in viral infections of female genital organs. *Dermatovenereology Cosmetology*. 2021;7(4):337–347. doi: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.4.023>. (in Russian)
6. Bosch F.X., de Sanjose S. Epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Disease Markers*. 2007;23(4):213–227.
7. Kanodia S., Fahey L.M., Kast W.M. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. *Current Cancer Drug Targets*. 2007;7(1):79–89.
8. Iskra A.S., Iskra E.L. Experience of Using Cream-Paste Vartox in Monotherapy of Viral Warts. *Dermatovenereology Cosmetology*. 2020;6(1–2):110–118. doi: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.1.6.001>. (in Russian)
9. Netea M.G., Wijmenga C., O'Neill L.A.J. Genetic variation in Toll-like receptors and disease susceptibility. *Nature Immunology*. 2012;13(6):535–542.
10. Torpy J.M., Burke A.E., Glass R.M. JAMA patient page. Human papillomavirus infection. *JAMA*. 2007;297(8), article no. 912.
11. Kishimoto T., Mabuchi S., Kato H., Kimura T. Condyloma acuminata induces focal intense FDG uptake mimicking vaginal stump recurrence from uterine cervical cancer: a case report. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 2013;34(1):99–100.
12. Kang S., Kim J.W., Park N.H. Interleukin-1 beta-511 polymorphism and risk of cervical cancer. *Journal of Korean Medical Science*. 2007;22(1):110–113.
13. Singh H., Sachan R., Goel H., Mittal B. Genetic variants of interleukin-1RN and interleukin-10 genes and risk of cervical cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2008;115(5):633–638.
14. Qian N., Chen X., Han S. Circulating IL-1 levels, polymorphisms of IL-1B, and risk of cervical cancer in Chinese women. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2010;136(5):709–716.
15. Al-Tahhan M.A., Etewa R.L., ElBehery M.M. Association between circulating interleukin-1 beta (IL-1) levels and IL-10 C-511T polymorphism with cervical cancer risk in Egyptian women. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2011;353(1–2):159–165.
16. Zhang X., Zhang L., Tian C., Yang L., Wang Z. Genetic variants and risk of cervical cancer: epidemiological evidence, meta-analysis and research review. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2014;121(6):664–674.
17. Duarte I., Santos A., Sousa H. G-308A TNF-polymorphism is associated with an increased risk of invasive cervical cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005;334(2):588–592.
18. Kohaar I., Akur N., Salhan S. TNFalpha-308G/A polymorphism as a risk factor for HPV associated cervical cancer in Indian population. *Cellular Oncology*. 2007;29(3):249–256.
19. Cao B., Tian X., Li Y. LMP7/TAP2 gene polymorphisms and HPV infection in esophageal carcinoma patients from a high incidence area in China. *Carcinogenesis*. 2005;26(7):1280–1284.
20. Gangwar R., Pandey S., Mittal R.D. Association of interferon-gamma +874A polymorphism with the risk of developing cervical cancer in north-Indian population. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2009;116(12):1671–1677.
21. Wang Q., Zhang C., Walayat S., Chen H.W., Wang Y. Association between cytokine gene polymorphisms and cervical cancer in a Chinese population. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2011;158(2):330–333.
22. Sun Y., Lu Y., Pen Q. Interferon gamma +874 T/A polymorphism increases the risk of cervical cancer: evidence from a meta-analysis. *Tumor Biology*. 2015;36(6):4555–4564.
23. Matsumoto K., Oki A., Satoh T. Interleukin-10-1082 gene polymorphism and susceptibility to cervical cancer among 10 Japanese women. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2010;40(11):1113–1116.
24. Stanczuk G.A., Sibanda E.N., Perrey C. Cancer of the uterine cervix may be significantly associated with a gene polymorphism coding for increased IL-10 production. *International Journal of Cancer*. 2001;94(6):792–794.
25. Ni J., Ye Y., Teng F., Wu Q. Interleukin 10 polymorphisms and cervical cancer risk: a meta-analysis. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2013;23(1):126–133.
26. Singhal P., Kumar A., Bharadwaj S., Hussain S., Bharadwaj M. Association of IL-10 GTC haplotype with serum level and HPV infection in the development of cervical carcinoma. *Tumor Biology*. 2015;36(4):2287–2298.
27. Torres-Poveda K., Burguete-Garcia A.I., Cruzetal M. Role of SNP at –592 of human IL-10 gene is associated with serum IL-10 levels and increased risk for human papillomavirus cervical lesion development. *Infectious Agents and Cancer*. 2012;7(1), article 32.

28. Zoodma M., Nolte I.M., Schipper M. Interleukin-10 and Fas polymorphisms and susceptibility for (pre)neoplastic cervical disease. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2005;15(6):282–290.
29. Maley S.N., Schwartz S.M., Johnson L.G. Genetic variation in CXCL12 and risk of cervical carcinoma: a population based case-control study. *International Journal of Immunogenetics*. 2009;36(6):367–375.
30. Yin G., Zhu T., Li J., Wu A., Liang J., Zhi Y. CXCL12 rs266085 and TNF-alpha rs1799724 polymorphisms and susceptibility to cervical cancer in a Chinese population. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015;8(5):5768–5774.
31. Lai H.-C., Lin W.-Y., Lin Y.-W. Genetic polymorphisms of FAS and FASL (CD95/CD95L) genes in cervical carcinogenesis: an analysis of haplotype and gene-gene interaction. *Gynecologic Oncology*. 2005;99(1):113–118.
32. Lai H.-C., Sytzu H.-K., Sun C.-A. Single nucleotide polymorphism at Fas promoter is associated with cervical carcinogenesis. *International Journal of Cancer*. 2003;103(2):221–225.
33. Shen J., Sun N.-X. Association between FAS A670G polymorphism and susceptibility to cervical cancer: evidence from a meta-analysis. *Tumor Biology*. 2013;34(6):3443–3448.
34. Sun T., Zhou Y., Lietai H. FASL-844C polymorphisms associated with increased activation-induced T cell death and risk of cervical cancer. *Journal of Experimental Medicine*. 2005;202(7):967–974.
35. Wang G.-Q., Bao L., Zhao X.-X., Zhang J., Nan K.-J. Associations between Fas/FasL polymorphisms and susceptibility to cervical cancer: a meta-analysis. *Tumor Biology*. 2014;35(5):4107–4112.
36. Wang S.S., Bratti M.C., Rodriguez A.C. Common variants in immune and DNA repair genes and risk for human papillomavirus persistence and progression to cervical cancer. *Journal of Infectious Diseases*. 2009;199(1):20–30.
37. Pandey S., Mittal R.D., Srivastavaetal M. Impact of Toll-like receptors [TLR] 2 (–196 to –174 del) and TLR 4 (Asp299Gly,rs3991le) in cervical cancer susceptibility in North Indian women. *Gynecologic Oncology*. 2009;114(3):501–505.
38. Lai Z.-Z., Ni-Zhang X.-L. Pan, Song L. Toll-like receptor 9 (TLR9) gene polymorphisms associated with increased susceptibility of human papillomavirus-16 infection in patients with cervical cancer. *Journal of International Medical Research*. 2013;41(4):1027–1036.
39. Roszak A., Lianeri M., Sowinska A., Jagodzinski P.P. Involvement of Toll-like receptor 9 polymorphism in cervical cancer development. *Molecular Biology Reports*. 2012;39(8):8425–8430.
40. Chen X., Wang S., Liu L. A genetic variant in the promoter region of toll-like receptor 9 and cervical cancer susceptibility. *DNA and Cell Biology*. 2012;31(5):766–771.
41. Mehta A.M., Jordanova E.S., van Wezel T. Genetic variation of antigen processing machinery components and association with cervical carcinoma. *Genes Chromosomes and Cancer*. 2007;46(6):577–586.
42. Mehta A.M., Spaans V.M., Mahendra N.B. Differences in genetic variation in antigen-processing machinery components and association with cervical carcinoma risk in two Indonesian populations. *Immunogenetics*. 2015;67(5–6):267–275.
43. Einstein M.H., Leanza S., Chiu L.G. Genetic variants in TAP are associated with high-grade cervical neoplasia. *Clinical Cancer Research*. 2009;15(3):1019–1023.
44. Schmauz R., Clausen C.P., Cordes B., Owor R. Condylomata acuminata and their possible relation to cancer of the uterine cervix. Case report and geographic observations. *Acta Cytologica*. 1983 Sep–Oct;27(5):533–539.