



Anticuerpos inducidos por vacunas contra el Virus del Papiloma Humano (VPH) en la población femenina de Latinoamérica

Antibodies induced by vaccines against Human Papillomavirus (HPV) in the female population of Latin America

Martha María Barrera Torres

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua. Centro de Investigaciones y Estudios de la Salud. UNAN-Managua/CIES, Nicaragua.

<https://orcid.org/0000-0003-1691-2517>

martha.barrera@cies.unan.edu.ni

RECIBIDO

22/01/2025

ACEPTADO

02/10/2025

RESUMEN

La vacunación representa uno de los avances médicos más efectivos en la historia de la humanidad, pero aún existen vacíos de conocimiento sobre la inmunogenicidad inducida en el tiempo con las vacunas contra virus de papiloma humano. El objetivo de este artículo es describir la respuesta inmunitaria inducida por las vacunas contra el Virus de Papiloma Humano (VPH) en Latinoamérica, abordando los títulos de anticuerpos desarrollados, los métodos de evaluación y el impacto en la inmunidad. Metodológicamente el tipo de investigación es documental. Se realizó búsqueda de artículos originales, revisión y metaanálisis, en total se revisaron 22 artículos, todos de libre acceso, publicados en idioma español e inglés, del 2018 al 2024 y se utilizaron operadores booleanos de búsqueda. Los principales resultados demuestran que las respuestas de anticuerpos contra el VPH persisten al menos 5 a 10 años después de la vacunación y administración de una dosis de la vacuna. Algunas estimaciones estadísticas con vacunas bivalentes predicen que los niveles de anticuerpos tienen durabilidad en años de hasta 70.1 años y 78.8 años, incluso de por vida; en niñas de 10 a 14 años. En cambio, las predicciones en mujeres de 15 a 55 años indicaron permanencia de niveles de anticuerpos de hasta 30 años. Se concluye que existe mucha evidencia sobre la inmunidad inducida con los diferentes tipos de vacunas circulantes, pero persisten brechas en Latinoamérica sobre la detección de anticuerpos y la utilidad de las vacunas para prevenir el cáncer cérvico uterino y otros cáncer asociados.

PALABRAS CLAVE

Anticuerpos; VPH; cáncer; inmunidad; Latinoamérica.



ABSTRACT

Vaccination represents one of the most effective medical advances in human history, but there are still gaps in knowledge about the immunogenicity induced over time by vaccines against human papillomavirus. The objective of this article is to describe the immune response induced by vaccines against Human Papillomavirus (HPV) in Latin America, addressing the antibody titers developed, the methods of evaluation, and the impact on immunity. Methodologically, the type of research is documentary. A search was conducted for original articles, reviews, and meta-analyses. A total of 22 articles were reviewed, all freely accessible, published in Spanish and English from 2018 to 2024, using Boolean search operators. The main results show that antibody responses to HPV persist for at least 5 to 10 years after vaccination and administration of one dose of the vaccine. Some statistical estimates with bivalent vaccines predict that antibody levels have a durability of up to 70.1 years and 78.8 years, even for life, in girls aged 10 to 14 years. In contrast, predictions in women aged 15 to 55 years indicated antibody levels lasting up to 30 years. It is concluded that there is ample evidence of immunity induced by the different types of vaccines in circulation, but gaps remain in Latin America regarding antibody detection and the usefulness of vaccines in preventing cervical cancer and other associated cancers.

KEYWORDS

Antibodies; HPV; cancer; immunity; Latin America.

INTRODUCCIÓN

La infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) continúa siendo un desafío significativo para la salud pública en Latinoamérica, especialmente debido a sus graves consecuencias, como el cáncer cervical. A pesar de los avances logrados en la implementación de programas de vacunación, la alta prevalencia del virus y las limitaciones en el acceso a servicios de salud adecuados perpetúan este problema.

Gradissimo et al. (2021), describieron que:

La infección cervicovaginal por el virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más común en adultos jóvenes. Aunque la mayoría de las infecciones por VPH son transitorias, algunos evolucionan hacia lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado o cáncer de cuello uterino invasivo (pág. 1).

Desde que se autorizó la vacuna contra el VPH en 2006 a nivel mundial, se han acumulado pruebas indiscutibles que establecen la prevención eficaz de la infección por VPH y de la lesión intraepitelial escamosa, sin embargo, continúa siendo de interés hacer nuevas pruebas en la actualidad.

La Organización Mundial de la Salud en noviembre del 2020, oficializó la propuesta para la erradicación del cáncer cervical para el 2030 a nivel mundial. La meta es alcanzar un 90% de vacunación contra VPH en niñas antes de cumplir los 15 años, un 70% en prueba de tamizajes y un 90% a tratamiento de lesiones precancerosas y cáncer asociado a VPH. Este interés global ha sido crucial en la salud de mujeres en Latinoamérica (OMS, 2020).

En temáticas de inmunidad contra el VPH, aún existen brechas en el conocimiento sobre inmunidad en América Latina, donde la inclusión de las vacunas contra el VPH ha sido de muy reciente periodo en la adolescencia temprana. Por tal razón, es necesario realizar una investigación sobre la inmunidad a largo plazo, que inducen las vacunas contra el VPH en la población de Latinoamérica, donde el cáncer de cuello uterino es el segundo cáncer más frecuente de morbilidad y la segunda causa más frecuente de mortalidad relacionada con el cáncer entre las mujeres de esta región.

La administración de dos dosis de la vacuna contra el VPH en mujeres jóvenes produce respuestas del sistema inmunitario comparables a las de administración de tres dosis. Además, las vacunas tetravalentes y nonavalentes contra el VPH en mujeres jóvenes producen niveles similares de protección contra las lesiones precancerosas, el cáncer cervical, vaginal y vulvar. Pero se necesitan más estudios a largo plazo, para continuar monitoreando la seguridad de estas vacunas y determinar durante cuánto tiempo dos dosis de la vacuna pueden brindar protección contra la enfermedad relacionada con el VPH (Bergman, y otros, 2019).

Por tanto, es de suma importancia continuar investigando la respuesta inmunitaria mediante la generación de anticuerpos para VPH que ha desarrollado la población adolescente de Latinoamérica, posterior a la introducción de estas vacunas en sus programas de vacunación. Esta investigación aporta evidencia científica y metodológica, actualizada, mediante el aporte brindado sobre la inducción de títulos de anticuerpos, los métodos para evaluar anticuerpos y las experiencias en la inmunidad ante el VPH en la población femenina, el cual es muy poco evidenciado en nuestra región.

La vacuna 9vHPV ha demostrado ser eficaz, inmunogénica y, en general, bien tolerada en participantes de América Latina en dos ensayos clínicos globales. Estos datos respaldan los programas de vacunación generalizados en América Latina, en particular si se tienen en cuenta los 10 años de experiencia en el mundo real tras la introducción de la vacuna qHPV, que redujo significativamente la infección y la enfermedad asociadas al VPH en países con un programa nacional de vacunación (Ruiz-Sternberg, y otros, 2018, pág. 71).

Fundamentación teórica

Vacunología de sistemas:

“La vacunología de sistemas es el estudio de la respuesta a la vacunación utilizando enfoques de biología de sistemas. Las vacunas autorizadas son seguras, ampliamente utilizadas y representan uno de los avances médicos más efectivos en la historia de la humanidad.” (Sugrue & Duffy, 2024, pág. 1)

Vacunación:

Según Sugrue y Duffy, la vacunación es un mecanismo alternativo que permite desafiar la respuesta inmunitaria de forma controlada. Por lo tanto, la vacunología de sistemas es estudiar la variación del sistema inmunitario.

Vacunas:

Son cualquier preparación destinadas a generar inmunidad contra una enfermedad, estimulando la producción de anticuerpos. Puede tratarse de una suspensión de microorganismos muertos o atenuados, o de productos o derivados de microorganismos. El método más habitual para administrar las vacunas es la inyección, aunque algunas se administran con un vaporizador nasal u oral (Prado Peláez, Hernández Pacheco, Ruvalcaba Ledezma, & Ceruelos Hernández, 2021).

Componentes del sistema inmunitario: innato y adquirido

El sistema inmune innato es el más ancestral desde el punto de vista evolutivo y es compartido por el resto de los seres vivos, tanto del reino animal como vegetal. Es un mecanismo de defensa inespecífico, por lo tanto, reconoce y responde a los patógenos de forma genérica y su respuesta no mejora con la exposición repetida a la infección. Su función principal es la de generar una respuesta defensiva inmediata frente a la infección y constituye, por lo tanto, la primera línea de defensa frente al patógeno (Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones, 2024).

El sistema inmune adquirido: altamente específico y con capacidad de recordar para mejorar la respuesta. Conformar la segunda línea de defensa de nuestro organismo, su activación no es tan rápida como la del sistema innato y puede llegar a necesitar varios días para su completa activación; pero, por el contrario, es altamente específico, capaz de reconocer miles de millones de antígenos diferentes y responder a cada uno de ellos de forma individual. Además, nuestro sistema inmunitario adquirido tiene “memoria”, ya que recuerda el contacto previo con el antígeno para que, en un segundo encuentro, pueda responder de forma mejor y con mayor rapidez al patógeno (Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones, 2024).

Historia natural de la infección por VPH

La infección por VPH esencialmente es una enfermedad de transmisión sexual. De esta manera, tanto hombres como mujeres están involucrados en la cadena epidemiológica

de la infección. Los factores asociados con la infección por VPH esencialmente están relacionados con el comportamiento sexual, como es la edad de inicio de vida sexual, un alto número de parejas sexuales a lo largo de la vida, o contacto sexual con individuos de alto riesgo (Prado Peláez, Hernández Pacheco, Ruvalcaba Ledezma, & Ceruelos Hernández, 2021).

El objetivo de esta revisión bibliográfica es describir la respuesta inmunitaria inducida por las vacunas contra el VPH en Latinoamérica, abordando los títulos de anticuerpos desarrollados, los métodos de evaluación utilizados y el impacto en la inmunidad ante el VPH en la población femenina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión documental de diferentes fuentes bibliográficas, en las que incluyeron artículos originales, de revisión, metaanálisis y notas en páginas web.

El universo de revisión estuvo conformado por 72 investigaciones, de las cuales se seleccionaron 23 publicaciones. La técnica empleada fue el análisis del contenido documental bibliográfico, donde se identificó elementos de interés según el objetivo de investigación, para el sustento científico. Asimismo, el instrumento utilizado fue la matriz de Analizador MeSH de Yale, que organiza los artículos seleccionados según autores, año, título, palabras clave, resumen, tipo de estudio y revistas.

Criterios de selección de la información

Criterios de inclusión: artículos de libre acceso, publicados en idioma español e inglés, con intervalos de años del 2018 al 2024, publicados en revistas indexadas.

Criterios de exclusión: artículos de investigaciones cuyas poblaciones de estudio no correspondieran a América Latina, aquellos con muestras compuestas únicamente por hombres y los que abordaran otras comorbilidades crónicas o autoinmunes.

Etapas de la investigación

Etapa 1. Búsqueda de fuentes bibliográficas. Se realizó una búsqueda de fuentes bibliográficas en bases de datos como: PubMed, Cochrane Library y Google Scholar, se usaron las palabras claves como “vacunas”, “VPH”, “anticuerpos”, “Latinoamérica”, “cáncer”, “cérvico uterino”, y se utilizaron operadores booleanos tales como AND, OR como estrategia de búsquedas, entre ellas: “vaccines and antibodies”, “HPV vaccines and antibodies”, “HPV vaccines and Latino América”, “anticuerpos y VPH y Latinoamérica”, “human papillomavirus and cervical uterine cancer and latin america” “Antibody titers and HPV vaccines in Latin America”

Además, en la búsqueda de artículos se incluyó artículos originales, de revisión y dos metaanálisis, así como también comunicados de páginas web, publicados en idioma español e inglés, con intervalos de años del 2018 al 2024. Dentro de las revistas citadas están: Redalyc, Elsevier, MDPI, Lancet y el Portal de la Recerca de Catalunya. Dentro de los tipos de estudio se encontraron ensayos clínicos, estudios observacionales y estudios de casos y controles.

Etap 2. Selección de las fuentes bibliográficas. Se revisaron un total de 72 publicaciones, de las cuales se seleccionaron 23 artículos y dos informes de página web. Se priorizaron aquellas investigaciones que incluyeran métodos o técnicas para evaluar anticuerpos del VPH, así como también publicaciones que aportaran evidencia relevante sobre el cáncer cérvico uterino, su relación con las vacunas VPH y que mostraran datos de estudios o experiencias en América Latina.

Las otras 49 publicaciones revisadas se excluyeron por ser estudios con otras vacunas no de VPH, por ser de años anteriores a los de inclusión y por ser estudios de inmunogenicidad de anticuerpos VPH, pero de poblaciones con comorbilidades inmunes o crónicas, principalmente en adultos.

Etap 3. Análisis de los datos encontrados. Se realizó mediante síntesis temática de los aspectos teóricos de esta búsqueda, mediante análisis y síntesis MeSH, se organizó los artículos seleccionados según autores, año, título, palabras claves, resumen, tipo de estudio y revistas; lo que permitió seleccionar cuales serían de interés para analizar los datos encontrados y publicados sobre la temática en América Latina. Se citaron algunos autores internacionales Europeos específicamente para realizar comparaciones y discusión de los resultados.

El análisis se realizó con el propósito de identificar en primer lugar, los datos conocidos sobre el virus del papiloma humano y su relación con el cáncer cérvico uterino en América Latina, luego los hallazgos sobre la respuesta inmunitaria inducida por las vacunas contra el VPH. Además del desarrollo de anticuerpos investigados en personas vacunadas, así como también los métodos y técnicas para evaluar medición de anticuerpos, encontrados en investigaciones con poblaciones de América Latina o metodologías acertadas en las mediciones de anticuerpos de VPH. Por último, las experiencias de inmunidad ante el VPH posterior a la inclusión de las vacunas en países Latinoamericanos.

No se reportan limitantes en este estudio de revisión, dado que se respetó los criterios de inclusión y se realizó el informe final del artículo según los criterios establecidos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Virus de papiloma humano y cáncer cérvico uterino en América Latina

Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), entre la amplia gama de más de 200 genotipos de VPH conocidos, algunos se clasifican como VPH de alto riesgo (VPHAR), siendo los VPH16 y VPH18 los más comunes, que están fuertemente asociados con alrededor del 70% de los casos de Cáncer Cérvico Uterino (CC). Estos genotipos representan aproximadamente el 70% de los casos, pero la lista incluye al menos otros diez, como el 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59.

Aproximadamente el 10% de las mujeres con infección por VPH desarrollan una infección persistente, que puede conducir potencialmente a la formación de lesiones intraepiteliales de bajo grado o lesiones intraepiteliales de alto grado. Sin embargo, sólo un subconjunto de estas mujeres con infecciones persistentes y lesiones de alto grado acabará desarrollando cáncer de cuello uterino (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), 2017).

Esta infección persistente por VPH es necesaria para el desarrollo del Cáncer cervical, pero no es suficiente, una serie de cofactores aumentan el riesgo de carcinogénesis, entre ellos: la edad, el origen étnico, la mala higiene, el inicio temprano de la vida sexual, el número de embarazos y nacimientos, las coinfecciones (*Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* y virus del herpes simple tipo 2), el tabaquismo, la exposición al dietilestilbestrol y los factores hormonales. Entre los principales factores hormonales que se relacionan con el desarrollo del CC se encuentran el uso prolongado de anticonceptivos orales, así como la exposición a hormonas, entre ellas los estrógenos, la prolactina y la progesterona (Hernández-Silva, Ramírez de Arellano, Pereira-Suárez, & Ramírez López, 2024).

El cáncer de cuello de útero es el tercero más frecuente entre las mujeres de todo el mundo. Es importante destacar que este tipo de cáncer sigue siendo un problema importante principalmente en los países subdesarrollados y en vías de desarrollo, donde se producen aproximadamente el 80% de los casos. América Latina tiene una de las tasas más altas de incidencia de Cáncer de cuello uterino, con tasas de incidencia ajustadas por edad que oscilan entre 10 y 80 por 100.000 mujeres/año (Sichero, Picconi, & Villa, 2020).

En algunos países como Honduras, El Salvador, Nicaragua, Panamá, Perú, México, Venezuela y Paraguay, el CC es el segundo tipo de cáncer más común; en Bolivia, destaca como el primero en incidencia. Pero hay países en los que este tipo de Cáncer ocupa el primer lugar en mortalidad, tales como: Belice, Honduras, Nicaragua, Perú, Bolivia y Paraguay. Lo que indica la importancia de estrategias preventivas en América Latina ante el cáncer uterino y redoblar esfuerzos frente a este problema de salud pública de la región (Hernández-Silva, Ramírez de Arellano, Pereira-Suárez, & Ramírez López, 2024).

Muy semejante es la prevalencia de CC en Etiopía, donde el cáncer de cuello uterino es el segundo cáncer más común y el segundo más mortal. La incidencia y prevalencia de la enfermedad aumenta de vez en cuando debido al crecimiento y envejecimiento de la población, así como a una prevalencia cada vez mayor de factores de riesgo bien establecidos. Además, el VPH 16 se informa constantemente como el genotipo común identificado a partir de lesiones cervicales de diferente grado en Etiopía, los estudios informaron diferentes distribuciones de genotipos de VPH en todo el país (Derby A, y otros, 2023).

Un estudio de estimaciones mundiales muestra la prevalencia a nivel global sobre la infección por VPH en hombres, el cual refleja que casi uno de cada tres hombres en todo el mundo está infectado con al menos un tipo genital de VPH y aproximadamente uno de cada cinco hombres está infectado con uno o más tipos de VPH de alto riesgo. Estos hallazgos muestran que la prevalencia del VPH es alta en hombres mayores de 15 años y respaldan que los hombres sexualmente activos, independientemente de la edad, son un reservorio importante de infección genital por VPH (Bruni, y otros, 2023).

Estas estimaciones enfatizan la importancia de incorporar a los hombres en estrategias integrales de prevención del VPH para reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VPH en los hombres y en las mujeres para lograr la eliminación del cáncer de cuello uterino y otras enfermedades relacionadas con el VPH. Principalmente, en varios países de América Latina donde el cáncer cérvico uterino es una de las primeras causas de mortalidad en mujeres.

Respuesta inmunitaria inducida por vacunas contra el VPH

11

De acuerdo con la investigación de Wang y otros colaboradores, las respuestas inmunitarias mediadas por células (CMI, por sus siglas en inglés) son cruciales para la eliminación de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y las lesiones asociadas al VPH. Las células T CD8 activadas son células efectoras críticas para reconocer y matar las células infectadas o transformadas por el VPH. Las células T CD4 brindan ayuda para preparar la generación y el mantenimiento de células T CD8, así como para la inmunidad tumoral.

Una vacuna terapéutica ideal basada en péptidos contra el VPH debe inducir tanto una respuesta robusta de células T CD8 como una respuesta de células T CD4 para garantizar su eficiencia. Estas respuestas inmunitarias se han comprobado en diferentes ensayos clínicos, tanto en ensayos de primera fase con animales como de tercera fase con personas enfermas, lo que ha proporcionado avances en su investigación sobre las vacunas contra el VPH (Wang, y otros, 2018).

Las principales vacunas profilácticas que se administran actualmente son, la Cervarix® (GSK), Gardasil® (Merck) y Gardasil 9® (Merck).

Estas son vacunas preventivas dirigidas a ciertos serotipos de VPH y están diseñadas como partículas similares a virus (VLP), lo que significa que se parecen a la parte externa del VPH, pero no tienen ningún material infeccioso en el lado interno, lo que hace que la vacunación sea más segura. El lado externo de la VLP está compuesto por una proteína viral L1 producida por tecnología recombinante y es reconocida por las células inmunes para generar anticuerpos capaces de proteger contra futuras infecciones (Hernández-Silva, Ramírez de Arellano, Pereira-Suárez, & Ramírez López, 2024, pág. 9).

Según Hernández-Silva y colaboradores en su investigación, mencionan las evidencias de protección de estas vacunas, entre ellas:

La vacuna Cervarix® (GSK), aprobada por la FDA en 2009, es una vacuna bivalente dirigida a los VPH 16 y 18, que son responsables de aproximadamente el 70 % de los CC. Se ha informado que la vacunación con Cervarix ofrece protección durante hasta 10 años al mantener los títulos de anticuerpos contra los VPH 16 y 18. Esta vacuna también ha demostrado una protección sólida con anticuerpos significativamente más fuertes contra los VPH 16 y 18, lo que resalta su potencial para prevenir los cánceres orofaríngeos asociados al VPH (Hernández-Silva, Ramírez de Arellano, Pereira-Suárez, & Ramírez López, 2024, pág. 9).

Por su parte Gardasil® (Merck) es una vacuna tetravalente que se utiliza para prevenir infecciones por HPV6, 11, 16 y 18, que en conjunto representan la gran mayoría (causa principal) de lesiones cutáneas y neoplasias malignas cervicales. Además, esta vacuna ha demostrado ser útil para reducir las infecciones por VPH en la cavidad oral, el pene, la vulva y el ano. La otra vacuna Gardasil 9® de Merck, está dirigida a nueve serotipos de VPH, incluidos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 53 y 58, cubren aproximadamente el 90% de las neoplasias malignas de cuello uterino (Hernández-Silva, Ramírez de Arellano, Pereira-Suárez, & Ramírez López, 2024, pág. 10).

Las vacunas contra el VPH registradas son profilácticas y, por lo tanto, brindan una protección óptima entre las personas que no han sido expuestas al VPH. Dado que,

la prevalencia de la infección por VPH comienza a aumentar desde el comienzo de la actividad sexual, la vacunación en la adolescencia temprana es preferible, factible y se indica en la mayoría de los países donde se ha implementado la vacunación contra el VPH.

Al comparar los resultados de la inmunidad celular con las vacunas Gardasil y Cervarix, en cada grupo de vacunas con población VIH positiva, ninguna de las vacunas pareció superior. Sorprendentemente, ambas vacunas dieron como resultado una inducción de una respuesta significativa de células T a HPV6 y 11 L1 (Munk-Madsen, y otros, 2018).

Las vacunas contra el cáncer son una estrategia prometedora para la inmunoterapia contra el cáncer. Permiten reforzar las respuestas de las células T específicas del tumor contra antígenos tumorales predefinidos. Estas vacunas contra el cáncer basadas en péptidos largos sintéticos (SLP) son seguras, capaces de inducir células T funcionales específicas del tumor y muestran eficacia clínica. Su uso requiere una combinación con agentes inmunoestimulantes, ya que no poseen ningún adyuvante intrínseco.

Speetjens et al. (2022) plantean que, para probar la potencia de las vacunas basadas en péptidos largos sintéticos (SLP) conjugadas con amplificadores, se hizo uso de SLP derivados de la secuencia de aminoácidos (aa) de la oncoproteína E6 del virus del papiloma humano tipo 16 (HPV16). Los estudios en pacientes con tumores asociados a HPV16 han revelado que ocurren respuestas espontáneas de células T específicas de HPV16, pero son débiles y no controlan suficientemente el crecimiento del tumor. (pág. 2)

La oncoproteína E6 de HPV16 expresada constitutivamente es un objetivo excelente para las estrategias de vacunas inmunoterapéuticas y se ha demostrado que mejora la actividad antitumoral eficaz de las células T específicas de HPV16. Además, la cantidad y calidad de las respuestas de células T humanas, tanto de las células T CD4, como CD8, específicas de HPV16 derivadas de la sangre y los ganglios linfáticos del paciente, podrían mejorarse notablemente mediante la estimulación ex vivo con péptidos largos sintéticos conjugadas con amplificadores (Speetjens, y otros, 2022, pág. 2)

El estudio de Chu y otros investigadores comprobó, si la inmunidad activa contra el factor de crecimiento transformante (TGF)- β 1, mejora la inmunidad antitumoral provocada por una vacuna desarrollada, específica contra el E7 del VPH16. Para ello, utilizaron partículas similares a virus del antígeno central del virus de la hepatitis B como portadores de la vacuna para administrar epítomos de células B del TGF- β 1 o epítomo de linfocito T citotóxico E7 (Chu, y otros, 2018).

Los investigadores descubrieron que la combinación de inmunización preventiva contra el TGF- β 1 e inmunización terapéutica con la vacuna E7 redujo significativamente el crecimiento de tumores TC-1 injertados en ratones C57, mostrando una mejor eficacia que la inmunización con solo una de las vacunas. Los resultados indican firmemente que dirigirse al TGF- β 1 a través de la inmunización activa podría ser un enfoque potente para mejorar la eficacia inmunitaria antitumoral inducida por la vacuna terapéutica específica de antígeno y proporcionar una estrategia combinada para una inmunoterapia eficaz contra el cáncer, relacionado con el VPH (Chu, y otros, 2018).

Esto demuestra, que se debe continuar realizando investigaciones sobre la inmunidad activada mediante las vacunas VPH y su impacto en la salud; su aporte a la protección y prevención de la enfermedad en las poblaciones Latinoamericanas, así como los grandes

avances a nivel celular no solo en personas jóvenes sanas, sino también las evidencias en personas con otros tipos de cánceres asociados y las asociaciones de vacunas profilácticas y terapéuticas que confirman las nueva evidencias de protección.

Títulos de anticuerpos inducidos por vacunas contra VPH

Según Hoes y otros colaboradores, mencionan que los esquemas de dos dosis de vacunas contra el VPH inducen protección igual que la de tres dosis. El concepto subyacente se conoce como inmunopuente: la eficacia contra los puntos finales virológicos y clínicos se observó por primera vez entre mujeres de 15 a 26 años que fueron vacunadas tres veces. Y las niñas de 9 a 14 años que fueron vacunadas dos veces, se observó respuestas de anticuerpos séricos no inferiores en comparación con las mujeres vacunadas con tres dosis. El inmunopuente supone que se puede esperar la misma eficacia en grupos donde se encuentran respuestas de anticuerpos no inferiores (Hoes, y otros, 2022)

Por tal razón, en 2014 la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobaron y recomendaron esquemas de dos dosis para los jóvenes que reciben las vacunas VPH.

De acuerdo con Hoes (2022), las tres vacunas profilácticas contra el VPH que se comercializan actualmente consisten en partículas similares al virus (VLP).

La activación de las células B y T vírgenes son importantes en la producción de anticuerpos contra el VPH. Al ingresar al cuerpo, la parte del antígeno VLP de la vacuna se une a las células presentadoras de antígeno (APC). Luego, el antígeno se presenta a las células T, que tienen varias funciones y pueden diferenciarse en uno de varios linajes de células T, incluidas las células T citotóxicas, las células T colaboradoras o las células T de memoria. Las células T colaboradoras, a su vez, estimulan a las células B vírgenes para que se conviertan en células plasmáticas o células B de memoria. (pág. 2)

Las células plasmáticas de larga vida (LLPC) se generan tras la vacunación y secretan anticuerpos específicos del antígeno, lo que permite la persistencia de los anticuerpos circulantes. Sin embargo, las células B de memoria circulantes aún se pueden detectar después de la vacunación y, por lo tanto, también podrían ayudar a un recuerdo rápido cuando se encuentra nuevamente el antígeno del VPH. Por lo tanto, las LLPC, las células B y T de memoria son esenciales para establecer una protección a largo plazo, es decir, induciendo y manteniendo altos niveles de anticuerpos neutralizantes (pág. 3).

El ensayo clínico de Ruiz-Sternberg (2018), comparó la inmunogenicidad y la seguridad de dos vacunas en niñas y niños latinoamericanos con un grupo grande y diverso de mujeres jóvenes latinoamericanas.

Durante la investigación se observaron respuestas inmunes robustas con la vacuna 9vHPV nonavalente, en el mes 7, con perfiles de inmunogenicidad en los tipos de VPH cubiertos. Las respuestas de anticuerpos contra el VPH persistieron al menos 5 años después de la vacunación y administración de una dosis de desafío de la vacuna. La vacuna 9vHPV en general, se toleró bien y solo un participante lo interrumpió debido a que no se observaron diferencias clínicamente significativas en la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna en comparación con los resultados globales publicados del programa clínico de la vacuna 9vHPV (Ruiz-Sternberg, y otros, 2018).

En el estudio de Hoes se indicó que en las niñas (10-14 años) que recibieron la vacunación 2vHPV a tiempo, se predijo que la durabilidad de los niveles de anticuerpos por encima del nivel de infección natural sería de 70,1 años para anti-HPV-16 y 78,8 años para anti-HPV-18, o incluso de por vida, según el modelo utilizado.

Otro estudio entre mujeres mayores que recibieron la vacunación contra el VPH (15-55 años) indicó que los niveles de anticuerpos después de la vacunación 2vHPV para los tipos de vacuna HPV16 y 18 permanecerían más altos que después de la infección natural hasta 30 años. Sin embargo, la edad a la que las participantes recibieron la vacunación fue importante, ya que con la edad avanzada la respuesta inmune prolongada prevista disminuyó, probablemente debido a respuestas de anticuerpos iniciales más bajas (Hoes, y otros, 2022).

Esta es otra evidencia que confirma la importancia de la vacunación en niñas menores de 15 años, para la inducción de anticuerpos específicos y suficientes para la protección ante el virus del papiloma humano VPH y la prevención del cáncer cérvico uterino en las poblaciones de América Latina.

Métodos para evaluar anticuerpos de VPH

Existen muchos estudios clínicos donde se evalúa la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de las vacunas del VPH, los cuales han descrito sus metodologías utilizadas para identificar la inmunogenicidad de la vacuna mediante la detección de anticuerpos contra el VPH.

En un ensayo clínico se evaluó las respuestas de anticuerpos contra el VPH. Un subconjunto de participantes (150 seleccionados al azar en 3 sitios de América Latina) recibieron 3 dosis de la vacuna 9vHPV y se evaluaron para detectar anticuerpos contra el VPH en el mes 60 en una extensión del estudio. Los participantes en la extensión recibieron luego una cuarta dosis de la vacuna 9vHPV y se evaluaron para detectar anticuerpos, 1 semana y 1 mes después de la cuarta dosis, y determinar si la reexposición al antígeno a través de una dosis de desafío de la vacuna condujo al desarrollo de una respuesta anamnésica (Guevara, y otros, 2017).

Los resultados refieren que los anticuerpos contra el VPH inducidos tras la serie de 3 dosis de la vacuna 9vHPV en el estudio base persistieron hasta el mes 60 con tasas de seropositividad que oscilaron entre el 77,5% y el 100%. Los títulos medios geométricos a la semana y al mes posteriores a la dosis 4 fueron 1,25-4,10 y 1,65-4,88 veces superiores, respectivamente, a los niveles observados 1 mes después de completar la serie primaria de tres dosis. Las tasas de seropositividad fueron >99% y 100% a la semana y al mes posteriores a la dosis 4, respectivamente (Guevara, y otros, 2017).

Esta evaluación es coherente con las directrices establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que requieren la evaluación de la inducción de la memoria inmunitaria como parte del desarrollo de vacunas profilácticas contra el VPH.

En el ensayo de seguridad e inmunogenicidad de fase III, realizado por Van Damme, se recogieron muestras de suero el día 1 y los meses 7, 12, 24 y 36. Las respuestas de anticuerpos a los 9 tipos de VPH de la vacuna se evaluaron utilizando un inmunoensayo competitivo Luminex de 9 valencias (HPV-9 cLIA). Este tipo de inmunoensayo brindó los siguientes resultados; a las 4 semanas después de la dosis 3, >99% de las niñas, niños y mujeres jóvenes seroconvirtieron para cada tipo de VPH de la vacuna.

Se obtuvieron aumentos en los títulos de media geométrica para los tipos de VPH 6/11/16/18/31/33/45/52/58 en todos los grupos de vacunas. Las respuestas en niñas y niños no fueron inferiores a las de las mujeres jóvenes. La persistencia de las respuestas anti-VPH se demostró hasta 2,5 años después de la dosis 3 en los participantes (Van Damme, y otros, 2015).

El estudio de Castro y otros (2014), sobre prevalencia serológica del VPH, evaluaron anticuerpos mediante otros métodos iguales de efectivos para su detección. Refieren que la presencia de anticuerpos IgG contra la proteína principal de la cápside L1 de los tipos HR-HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 y 58 se evaluó utilizando serología multiplex basada en proteínas de fusión de glutatión S-transferasa, que se ha utilizado ampliamente en estudios epidemiológicos. Los tipos de HPV incluidos se seleccionaron porque son los tipos más frecuentes en el cáncer de cuello uterino en todo el mundo; en Chile, están presentes en el 98,3% de los cánceres de cuello uterino.

Castro (2014) describe brevemente el proceso de la prueba en este ensayo.

Los conjuntos de perlas codificadas por fluorescencia (3000 perlas por conjunto por pocillo) que transportaban diferentes antígenos de HPV se mezclaron e incubaron con suero diluido a 1:100 en placas de 96 pocillos. Las placas se incubaron en un agitador en la oscuridad a temperatura ambiente durante una hora. Las perlas se lavaron tres veces con 100 ml de tampón de caseína en un colector de vacío. Se añadieron el anticuerpo biotinilado secundario y el conjugado fluorescente estreptavidina-R-ficoeritrina y se incubaron durante una hora y 30 minutos, respectivamente, con pasos de lavado entre ellos. La fluorescencia del indicador de las perlas se determinó con un analizador Luminex y se expresó como la intensidad de fluorescencia media (MFI) de al menos 100 perlas por conjunto por pocillo (pág. 3).

En particular, los ensayos multiplex para la detección de anticuerpos contra varios tipos de VPH tienen un potencial interesante en los estudios epidemiológicos; las evaluaciones de dichos métodos en cohortes prospectivas proporcionan información adicional sobre la utilidad de los ensayos serológicos y sobre la respuesta serológica a la infección por VPH en poblaciones específicas (Castro, y otros, 2014).

Estos métodos para evaluar anticuerpos de VPH son de gran utilidad en la medición de estos anticuerpos para sustentar la inmunidad inducida y la efectividad de todas las vacunas circulantes, pero aún son un reto en Latinoamérica, dado que pocos estudios plantean la utilidad de métodos para su detección.

Experiencias de inmunidad ante el VPH posterior a la inclusión de las vacunas

Es importante señalar que se han realizado varios ensayos clínicos sobre vacunas profilácticas contra el VPH en países de América Latina, que, en conjunto, han demostrado claramente la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de estas vacunas recombinantes frente a diferentes criterios clínicos de valoración en estas poblaciones.

Además, en la mayoría de los países de América Latina (AL), los sistemas públicos de inmunización han facilitado la introducción de programas nacionales de inmunización en estas regiones. Las organizaciones Fondo de Emergencia de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), Alianza Mundial para el Fomento de la Vacunación y la Inmunización (GAVI) y el Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) han

desempeñado un papel crucial en el fomento de la introducción de la vacuna contra el VPH en América Latina.

Actualmente, el 80% de las niñas de 9 a 14 años de América Latina tienen acceso a la vacunación contra el VPH a través de los programas nacionales de inmunización gracias a la voluntad política de los países y a la compra negociada de las vacunas (Sichero, Picconi, & Villa, 2020).

Hace falta conocer a detalle, cuantas niñas con acceso a las vacunas se han aplicado al menos dos dosis de las recomendadas en esquemas de vacunación por cada país, si bien en las páginas oficiales de la OMS o de cada país se reflejan las dosis aplicadas, es necesario que se valoren las experiencias de los jóvenes y sus padres en estos procesos de inmunidad ante el VPH.

En América Latina, la vacuna 9vHPV podría prevenir la mayoría de los casos de cáncer anogenital relacionados con el VPH (incluido aproximadamente el 88% de cánceres de cuello uterino). Con la vacuna qHPV, los 5 tipos adicionales de VPH incluidos en la vacuna 9vHPV (31/33/45/52/58) representó aproximadamente el 33% y el 18% de las lesiones, entre mujeres latinoamericanas de 15 a 26 años y de 24 a 45 años, respectivamente (Ruiz-Sternberg, y otros, 2018).

Este panorama, junto con el sólido perfil de seguridad y eficacia demostrado de la vacuna 9vHPV, sugieren que la inclusión de la vacuna 9vHPV en forma efectiva implementada desde programas nacionales de inmunización en América Latina, tendrá un impacto significativo en la carga de enfermedad asociada al VPH. Los programas de vacunación implementados de manera eficiente y sostenible, incluida la vacuna 9vHPV, tienen el potencial para reducir sustancialmente el número de procedimientos invasivos relacionado con el tratamiento de la displasia cervical en países con cáncer de cuello uterino (Ruiz-Sternberg, y otros, 2018).

Experiencias similares se encontraron en clínicas de medicina genitourinaria de Inglaterra, donde se ha observado una disminución de las verrugas genitales tras la vacunación con Cervarix, esta disminución está directamente relacionada con el grupo de edad más joven, lo que podría explicarse por la mayor cobertura de vacunación en este grupo. Curiosamente, se observa una disminución paralela entre los hombres jóvenes heterosexuales del mismo rango de edad, pero no entre los HSH (Hombres que tienen sexo con Hombres) (Munk-Madsen, y otros, 2018).

Se ha evidenciado que las vacunas Gardasil y Cervarix, mejoraron significativamente y de manera comparable la inmunidad celular específica del antígeno L1 de la vacuna, en adultos VIH positivos que recibieron terapia antirretroviral en los meses 7 y 12 posteriores a la primera dosis de la vacuna. Esto sugiere que las vacunas inducen la memoria de las células T CD4 a pesar del compromiso inmunológico inducido por el VIH (Munk-Madsen, y otros, 2018).

Los estudios de vacunación profiláctica contra el VPH se han centrado principalmente en la prevención de enfermedades anogenitales y cervicales asociadas al VPH. Pero se ha demostrado que la vacunación contra el VPH, incluidas Gardasil, la vacuna pan HPV L2 y el antisero Gardasil, indujeron protección contra la infección por VPH 16 después de la exposición en sitios de la mucosa oral en ratones. Los hallazgos *in-vivo* e *in-vitro* de ese estudio sugieren la conveniencia de estudiar el efecto de las vacunas humanas sobre

la inmunidad oral y sugieren que el control a largo plazo de la población de OPSCC (carcinomas de células escamosas orofaríngeas) y RRP (papilomatosis respiratoria recurrente) puede lograrse mediante una vacunación generalizada (Ahn, Peng , Hung, Roden, & Be, 2018).

La infección oral por pseudovirus HPV16 en ratones se evitó por completo con todos los métodos de inmunización profiláctica contra el HPV. Estos hallazgos proporcionan evidencia preliminar de que las vacunas humanas inducen protección contra la infección oral por HPV, lo que tiene importantes implicaciones para la salud pública en el caso de las neoplasias malignas orofaríngeas asociadas al HPV (Ahn, Peng , Hung, Roden, & Be, 2018).

Todos estos avances investigativos sobre la inmunidad mediante las vacunas contra el VPH aportan a la confianza en las vacunas y buscar nuevas estrategias de vacunación, contribuyendo al Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) 3, salud y bienestar.

CONCLUSIONES

La respuesta inmune inducida por las vacunas VPH se desarrolla específicamente cuando, las células plasmáticas de larga vida se generan tras la vacunación y secretan anticuerpos específicos del antígeno, lo que permite la persistencia de los anticuerpos circulantes. Sin embargo, las células B de memoria circulantes aún se pueden detectar después de la vacunación y, por lo tanto, también podrían ayudar a un recuerdo rápido cuando se encuentra nuevamente el antígeno del VPH.

Se evidenció en los estudios revisados que con las vacunas bivalentes los niveles de anticuerpos tienen mayor durabilidad en años para anti-HVP-16 y anti-HPV-18, o incluso de por vida; cuando se aplican a las niñas de 10 a 14 años, o sea entre más temprana edad se reciben estas vacunas, mejores resultados se logran en la inducción de anticuerpos específicos y suficientes para la protección ante el Virus del Papiloma Humano (VPH) y la prevención del cáncer cérvico uterino en las poblaciones de América Latina.

Las vacunas bivalentes han evidenciado su inmunidad inducida tanto como las tetravalentes y nonavalentes. Pero aún existen retos de seguir investigando sobre la detección de anticuerpos y la utilidad de las vacunas no solo en la reducción del cáncer cérvico uterino sino también del cáncer orofaríngeo y de pene, así como también su utilidad en la reducción del crecimiento de tumores, los cuales aún se estudian.

América Latina tiene una de las tasas más altas de incidencia de Cáncer de cuello uterino. Esta alarmante incidencia ha despertado interés en los países de la región para incluir en sus políticas públicas la introducción de programas nacionales de inmunización, con vacunas VPH principalmente en niñas de 9 a 15 años y hacer frente a la problemática del cáncer cérvico uterino. tal es el caso de Nicaragua, quien introdujo la vacuna contra el VPH en niñas de 9 a 15 años en el año 2023, mediante un sistema público de salud y brindar a todas las niñas de Nicaragua, la misma oportunidad de recibir sus dosis de vacunas de forma gratuita y voluntaria.

Esta problemática mundial demuestra que se deben continuar realizando investigaciones sobre la inmunidad activada mediante las vacunas VPH y su impacto en la salud, no solo investigaciones desde la visión de los fabricantes sino también desde la visión de los países que mediante sus programas de salud y grupos de investigación, estén interesados

en conocer el impacto de la inmunidad segura a largo plazo, mediante estrategias de vacunación y así aportar a la reducción del cáncer cérvico uterino y otros tipos de cáncer relacionados con el VPH.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC). (2017). *Uso de pruebas de VPH para el tamizaje del cáncer cervicouterino y el manejo de mujeres VPH positivas: una guía práctica en línea*. Obtenido de OMS: <https://screening.iarc.fr/atlasHPVesdetail.php?Index=018>
- Ahn, J., Peng, S., Hung, C.-f., Roden, R. B., & Be, S. R. (2018). Prophylactic immunization with human papillomavirus vaccines induces oral immunity in mice. *Laryngoscope*, 128(1), 1-10. doi:10.1002/lary.26772. PMID: 28868617; PMCID: PMC5739972.
- Bergman, H., Buckley, B. S., Villanueva, G., Petkovic, J., Garritty, C., Lutje, V., . . . Henschke, N. (22 de Nov de 2019). Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, 1-154. doi:10.1002/14651858.CD013479
- Bruni, L., Albero, G., Rowley, J., Alemany, L., Arbyn, M., & Giuliano, A. R. (2023). Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence among men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*, 11(9), 1-18. doi:10.1016/S2214-109X(23)00305-4
- Castro, F. A., Domínguez, A., Puschel, K., Van De Wyngard, V., Snijders, P. J., Franceschi, S., . . . Ferreccio, C. (2014). Serological prevalence and persistence of high-risk human papillomavirus infection among women in Santiago, Chile. *BMC Infect Dis*, 3(14), 1-8. doi:10.1186/1471-2334-14-361
- Chu, X., Li, Y., Huang, W., Xuejun, F., sol, P., Yao, Y., . . . Yanbing, M. (2018). Combined immunization against TGF- β 1 enhances HPV16 E7-specific vaccine-elicited antitumour immunity in mice with grafted TC-1 tumours. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.*, 46(sup2), 1-11. doi:10.1080/21691401.2018.1482306
- Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones. (2024). *MANUAL DE INMUNIZACIONES EN LÍNEA DE LA AEP*. 48. *Inmunología e inmunizaciones*. Obtenido de Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones: <https://vacunasaeop.org/printpdf/documentos/manual/cap-48>
- Derby A, Mekonnen, D., Endalkachew, N., Misgan, E., Maier, M., Woldeamanuel, Y., & Abebe, T. (2023). Cervical cancer in Ethiopia: a review of the literature. *Cancer Causes Control*, 34(1), 1-11. doi:10.1007/s10552-022-01638
- Gallegos, M. (2022). Posiciones de las sociedades de Pediatría frente a la vacunación infantil contra la COVID-19. *Elsevier*.
- Gradissimo, A., Shankar, V., Wiek, F., San Pedro, L., Studentsov, Y., Sack, A. N., . . . Burk, R. (5 de Aug de 2021). Anti-HPV16 Antibody Titers Prior to an Incident Cervical HPV16/31 Infection. *MDPI. Viruses*, 13((8)), 1-12. doi:10.3390/v13081548
- Guevara, A., Cabello, R., Woelber, L., Duarte Moreira Jr, E., Joura, E., Reich, O., . . . Luxemburgo, A. (2017). Antibody persistence and evidence of immune memory at 5 years following administration of the 9-valent HPV vaccine. *Vaccine*, 35(37), 1-8. doi:10.1016/j.vacuna.2017.07.017
- Hernández-Silva, C. D., Ramírez de Arellano, A., Pereira-Suárez, A. L., & Ramírez López, I. G. (2024). HPV and Cervical Cancer: Molecular and Immunological Aspects, Epidemiology and Effect of Vaccination in Latin American Women. *Viruses*, 16((3)), 1-22. doi:10.3390/v16030327
- Hoes, J., Pasmans, H., Schurink-van 't Klooster, T., van der Klis, F., Donken, R., Berkhof

- , J., & de Melker, H. (2022). Review of long-term immunogenicity following HPV vaccination: Gaps in current knowledge. *Hum Vaccin Immunother*, 18(1), 1-11. doi:10.1080/21645515.2021.1908059.
- Munk-Madsen, M. Z., Toft, L., Kube, T., Richter, R., Ostergaard, L., Sogaard, O. S., . . . Kaufmann, A. M. (2018). Cellular immunogenicity of human papillomavirus vaccines Cervarix and Gardasil in adults with HIV infection. *Zurek Munk-Madsen M, Toft L, Kube T, Richter R, Ostergaard L, Sogaard OS, Tolstrup M, Kaufmann AM. Cellular immunogenicity of hHum Vaccin Immunother.*, 14(4), 1-8. doi:10.1080/21645515.2017.1407896
- OMS. (17 de Noviembre de 2020). *www.paho.org*. Obtenido de OPS OMS: <https://www.paho.org/es/noticias/17-11-2020-por-futuro-sin-cancer-cuello-uterino-por-primera-vez-mundo-se-ha-comprometido>
- Prado Peláez, J. G., Hernández Pacheco, I., Ruvalcaba Ledezma, J. C., & Ceruelos Hernández, M. A. (2021). VPH: generalidades, prevención y vacunación. *Journal of Negative and No Positive Results*, 6(2), 1-10. doi:10.19230/jonnpr.3767
- Ruiz-Sternberg, Á. M., Moreira Jr, E. D., Restrepo, J. A., Lazcano Ponce, E., Cabello, R., Silva, A., . . . Luxemburgo, A. (2018). Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women. *Papillomavirus Research*, 5, 1-12. doi:10.1016/j.pvr.2017.12.004.
- Sichero, L., Picconi, M., & Villa, L. (2020). The contribution of Latin American research to HPV epidemiology and natural history knowledge. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 53(2), 1-10. doi:10.1590/1414-431X20199560
- Soto, A. C.-R.-M.-N.-C.-D. (2022). Evaluación de la respuesta humoral inducida por la vacuna BBIBP-CorV mediante la determinación de anticuerpos neutralizantes en personal sanitario Peruano. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica.*, 38, 493-500.
- Speetjens, F. M., Welters, M. J., Slingerland, M., van Poelgeest, M. I., van Steenwijk, P. J., Roozen, I., . . . Ossendorp, F. (2022). Intradermal vaccination of HPV-16 E6 synthetic peptides conjugated to an optimized Toll-like receptor 2 ligand shows safety and potent T cell immunogenicity in patients with HPV-16 positive (pre-)malignant lesions. *Journal Immunother Cancer*, 10(10), 1-11. doi:10.1136/jitc-2022-005016. PMID: 36261215; PMCID: PMC9582304.
- Sugrue, J. A., & Duffy, D. (2024). Systems vaccinology studies – achievements and future potential. *Microbes and Infection*, 26(7), 1-28. doi:10.1016/j.micinf.2024.105318
- Van Damme, P., Olsson, S. E., Stanley, B., Castellsagüe, X., Gray, G. E., Herrera, T., . . . Luxemburgo, A. (2015). Van Damme P, Olsson SE, Block S, Castellsague X, Gray GE, Herrera T, Huang LM, Kim DS, Pitisuttithum P, Chen J, Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics.*, 136(1), 1-12. doi:10.1542/peds.2014-3745. PMID: 26101366.
- Wang, X., Che, Y., Chen, B., Zhang, Y., Nakagawa, M., & Wang, X. (2018). Evaluation of immune responses induced by a novel human papillomavirus type 16 E7 peptide-based vaccine with Candida skin test reagent as an adjuvant in C57BL/6 mice. *Int Immunopharmacol*, 56, 1-22. doi:10.1016/j.intimp.2018.01.037