

PATRÍCIA DA CRUZ SOUZA

Estratégias vacinais voltadas para o controle de tumores associados ao HPV-16: efeitos da associação de 1-metil-triptofano e melatonina na redução da imunossupressão tumoral e potencialização de uma vacina de DNA capaz de ativar linfócitos T CD8⁺ citotóxicos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia da Relação Patógeno-Hospedeiro do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Biologia da Relação Patógeno-Hospedeiro.

Orientador: Dr. Luís Carlos de Souza Ferreira

Co-orientação: Dr. Ana Carolina Ramos Moreno

São Paulo
2019

RESUMO

Souza, P. C. **Estratégias vacinais voltadas para o controle de tumores associados ao HPV-16: efeitos da associação de 1-metil-triptofano e melatonina na redução da imunossupressão tumoral e potencialização de uma vacina de DNA capaz de ativar linfócitos T CD8⁺ citotóxicos** 2019. 94p. Dissertação (Mestrado em Ciências) -Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

A maioria dos casos de câncer cervical, assim como outros tipos de câncer da região anogenital, cabeça e pescoço, está associada à infecção persistente por papilomavírus humano (HPV), especialmente os tipos HPV-16 e HPV-18. A combinação da imunoterapia com os tratamentos convencionais tem emergido como uma importante estratégia no tratamento do câncer. Contudo, o grande desafio continua a ser a reversão do quadro imunossupressor desencadeado pelos tumores. Neste cenário, os adjuvantes imunometabólicos surgem como uma alternativa para o desenvolvimento de terapias mais eficientes. Diante disso, neste trabalho avaliamos a eficácia terapêutica da combinação de imunoterapia ativa contra tumores induzidos pelo HPV-16 (vacina de DNA pgDE7h) e dois adjuvantes imunometabólicos: o 1-metil-triptofano (1-MT), um inibidor da enzima indoleamina 2,3 dioxigenase-1 (IDO1) (importante mediadora da imunossupressão tumoral), e a melatonina, um potente antioxidante e imunoestimulante. Na primeira etapa, avaliamos o papel da enzima IDO1 na eficiência da vacina pgDE7h sobre o crescimento de tumores de células TC-1, que expressam as oncoproteínas E6 e E7 do HPV-16. A eficácia da vacina foi maior em camundongos deficientes em IDO1, onde se observou 90% de animais livres de tumor em comparação aos 30% em animais (WT). Em seguida, avaliamos o efeito da combinação da pgDE7h com inibidores da IDO1 (1-MT), administrado pela via oral em animais WT. Essa abordagem terapêutica foi capaz de controlar o crescimento tumoral e ativar linfócitos T CD8⁺ produtores de IFN- γ . Na segunda etapa do trabalho, avaliamos a combinação da vacina pgDE7h com a melatonina administrada pela via oral. Esta abordagem terapêutica não só aumentou a sobrevivência, como também foi capaz de levar à regressão tumoral total em 65% dos animais. Esse fenômeno foi associado à proliferação *in vivo* de células T CD8⁺ no baço e linfonodos e aumento de células T CD8⁺ produtores de IFN- γ no sangue e células T CD8⁺ E7 específicos intratumoral. A combinação terapêutica aumentou a migração de células dendríticas e diminuiu o número de células mielóides supressoras no microambiente tumoral. Nossos resultados destacam a relevância da associação do 1-MT e da melatonina em imunoterapias ativas e embasam futuros estudos clínicos destes adjuvantes imunometabólicos em abordagens terapêuticas para tumores associados ao HPV.

Palavras chaves: HPV. Câncer. Vacina de DNA. Melatonina. 1-metil-triptofano. IDO1.

ABSTRACT

Souza, P. C. **Vaccine strategies aimed at the control of HPV-16-associated tumors: effects of the association of 1-methyl tryptophan and melatonin on the reduction of tumor immunosuppression and potentiation of a DNA vaccine capable of activating cytotoxic CD8 + T lymphocytes** 2019. 94p. Dissertation. Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, 2019

Most cases of cervical cancer, as well as other cancers of the anogenital region, head and neck, are associated with persistent human papillomavirus (HPV) infection, especially HPV-16 and HPV-18 types. The combination of immunotherapy with conventional treatments has emerged as an important strategy in the cancer treatment. However, the major challenge remains the reversal of the immunosuppressive effect triggered by tumors. In this scenario, immunometabolic adjuvants appear as an alternative for the development of more efficient therapies. In this work, we evaluated the therapeutic efficacy of the combination of the pgDE7h DNA vaccine (immunotherapy against HPV-16⁺ tumors) with two adjuvants: 1-methyl-tryptophan (1-MT), an inhibitor of the indoleamine 2,3 dioxygenase-1 (IDO1) enzyme (important mediator of tumor immunosuppression), and melatonin, a potent antioxidant and immunostimulant. In the first step, we evaluated the efficacy of the pgDE7h vaccine on the growth of TC-1 cell tumors in wild mice (WT) and IDO1-deficient mice (IDO^{-/-}). The efficacy of the vaccine was higher in IDO^{-/-} mice, where we observed 90% of tumor-free animals compared to 30% in WT animals. Next, we evaluated the effect of the combination of pgDE7h with 1-MT on WT animals. This therapeutic approach was able to control tumor growth, increase the survival of the animals and activate IFN- γ -producing CD8⁺ T lymphocytes. In the second step, we evaluated the combination of the pgDE7h vaccine with melatonin. This therapeutic approach not only increased survival, but was able to induce total tumor regression in 65% of the animals. This phenomenon was associated with the *in vivo* proliferation of CD8⁺ T cells in the spleen and lymph node, and the increase of CD8⁺ T-cells producing blood IFN- γ and specific CD8⁺ E7 T-cells intratumorally. The combination therapy increased the migration of dendritic cells and decreased suppressor myeloid cells in the tumor microenvironment, which is a protective correlate. Our results highlight the relevance of the association of both 1-MT and melatonin in active immunotherapies and support possible clinical studies of these immunometabolic adjuvants in a therapeutic approach for HPV-associated tumors.

Keywords: HPV; cancer; DNA vaccine; melatonin; 1-methyl-tryptophan; IDO1.

1 INTRODUÇÃO

O câncer cervical é uma doença de grande importância epidemiológica, sendo considerado o quarto câncer mais frequente entre mulheres no mundo. Anualmente, ocorrem cerca de 311.000 mortes por câncer cervical, sendo que mais de 85% ocorrem em regiões menos desenvolvidas (WHO, 2018). No Brasil, esse tipo de câncer é o terceiro mais frequente na população feminina, sendo a quarta causa de morte entre mulheres por câncer no país. No ano de 2018 foram registrados 16.370 novos casos no Brasil (INCA, 2018).

A maioria dos casos de câncer cervical, assim como outros tipos de câncer da região anogenital, cabeça e pescoço, está associada à infecção persistente por alguns tipos oncogênicos do papilomavírus humano (HPV) (JANICEK; AVERETTE, 2001; ZANDBERG et al., 2013). De fato, o HPV é o micro-organismo sexualmente transmissível mais comum, sendo um importante problema de saúde pública (SASLOW et al., 2016). Apesar da alta prevalência, as infecções causadas pelo HPV são frequentemente eliminadas pelo sistema imunológico do hospedeiro, sem a necessidade de qualquer intervenção clínica. Contudo, infecções persistentes, que muitas vezes são assintomáticas, podem levar a alterações celulares que poderão evoluir para um câncer (SNIJDERS et al., 2006; VINK et al., 2013).

O HPV é um vírus de DNA não envelopado que apresenta tropismo por células epiteliais, o que desencadeia infecções na pele e nas mucosas. Atualmente, existem mais de 200 tipos de HPV identificados, sendo que 40 tem capacidade de infectar a mucosa anogenital (JAN M. M. WALBOOMERS, MARCEL V. JACOBS¹, M. MICHELE MANOS, F. XAVIER BOSCH; KEERTI V. SHAH, PETER J. F. SNIJDERS, JULIAN PETO, CHRIS J. L. M. MEIJER, 1999; DE VILLIERS et al., 2004; KOCJAN et al., 2015). O seu genoma possui cerca de 8.000 pares de bases, representado em três regiões: região regulatória (LCR – *long control region*), região precoce (E – *early*) e região tardia (L – *late*). As proteínas da região precoce estão envolvidas com o ciclo celular viral, controlando a replicação do DNA viral (E1 e E2), transcrição do RNA viral (E2), reorganização do citoesqueleto (E4) e transformação celular (E5, E6 e E7). Por sua vez, as proteínas da região tardia, L1 e L2, são componentes estruturais que compõe o capsídeo viral (ZUR HAUSEN; DE VILLIERS; GISSMANN, 1981; KIRNBAUER et al., 1992; DE VILLIERS et al., 2004).

A classificação epidemiológica dos tipos de HPV por risco de doença está associada à capacidade diferencial em transformar as células epiteliais da mucosa genital, sendo divididos em HPVs de alto risco oncogênico e HPVs de baixo risco oncogênico (ZUR HAUSEN; DE VILLIERS; GISSMANN, 1981; MUÑOZ et al., 2003; DE VILLIERS et al., 2004). Infecções causadas pelos tipos de HPV de baixo-risco (HPV-6, 11, 43, 44 e 54) podem levar ao

desenvolvimento de lesões benignas, conhecida como as verrugas genitais (condilomas). Dentre os tipos de HPV de baixo risco oncogênico, o HPV-6 e 11 são os mais prevalentes e estão associados a mais de 90% dos casos (FORMAN et al., 2012). Por outro lado, os HPVs de alto risco oncogênico (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59) estão associados ao desenvolvimento de mais de 99% dos cânceres cervicais, 70-90% dos casos de cânceres anais e vaginais, 47% dos cânceres penianos, 40% dos cânceres vulvares e 25-30% dos cânceres da orofaringe (FORMAN et al., 2012; LEE; GARLAND, 2017). Os genótipos HPV-16 e 18 são os mais prevalentes e frequentemente estão associados ao desenvolvimento de câncer cervical, sendo responsáveis por aproximadamente 80% dos casos no mundo (MUÑOZ et al., 2003; MARTEL et al., 2012; PIROG et al., 2014; WHO, 2014).

Devido à importância clínica e epidemiológica do HPV, vacinas profiláticas foram desenvolvidas e estão disponíveis e licenciadas para uso em humanos. Atualmente existem três vacinas profiláticas baseadas em VLPs (*virus like particles*), que induzem a produção de anticorpos neutralizantes contra as proteínas L1 de determinados tipos de HPV. A vacina bivalente Cervarix (GlaxoSmithKline, Rixensart, Bélgica) protege contra os HPV-16 e 18. A vacina tetravalente Gardasil (Merck, Kenilworth, NJ, EUA), cobre os tipos de HPV-6, 11, 16 e 18 (WHO, 2014; LIN et al., 2016). A vacina nonavalente Gardasil® visa proteger contra a infecção pelos tipos HPV-6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 (HARTWIG et al., 2015). Em 2014, a vacina tetravalente Gardasil foi inserida no calendário vacinal brasileiro para meninas de 9 a 13 anos e, em 2017, para meninos de 11 a 13 anos (INCA, 2017). Desde seu licenciamento, as vacinas se mostram seguras e eficazes na indução de anticorpos neutralizantes. No entanto, mesmo com sua eficácia comprovada, essas vacinas não beneficiam pessoas com câncer associado ao HPV. Estima-se que seriam necessários pelo menos 20 anos após a implementação da vacinação em massa para que um impacto expressivo na redução das taxas de câncer cervical possa ser detectado.

O potencial oncogênico dos HPVs está diretamente relacionado a três proteínas precoces, E2, E6 e E7. A proteína E2 regula a transcrição tanto de E6 como de E7. Nos casos de infecções persistentes por genótipos de HPV de alto risco, pode haver a integração do genoma viral ao genoma humano (MICHELLE S. LONGWORTH, 2004). Neste processo, o gene E2 se torna inativo, o que desencadeia a expressão constitutiva das oncoproteínas E6 e E7, responsáveis pelo início e manutenção do processo de malignização celular (SMITH et al., 2014; EGAWA et al., 2015). A expressão das oncoproteínas E6 e E7 aumenta a atividade proliferativa das células, uma vez que promovem a imortalização das células infectadas pela degradação das proteínas p53 e pRB, respectivamente (SCHEFFNER; WERNESS;

HUIBREGTSE, 1990; BALSITIS et al., 2006) . E6 e E7 também interagem com diferentes vias celulares associadas à regulação da transcrição, diferenciação e ativação celular, e atuam na regulação negativa da imunidade inata, uma vez que interferem na expressão de receptores do tipo Toll (Toll-likereceptors-TLR), especialmente o TLR-9 (HASAN et al., 2007). O comprometimento dessas respostas é considerado um passo importante na carcinogênese do HPV. Com sua importância reconhecida, as oncoproteínas E6 e E7 são alvos para terapias de doenças associadas ao HPV.

Para pessoas que já possuem lesões ou câncer, os métodos de terapias disponíveis são cirurgia, radioterapia e quimioterapia ou a combinação destas. No entanto, esses tratamentos são invasivos e inespecíficos, pois não agem apenas nas células tumorais, o que pode desencadear diferentes efeitos adversos. Assim, faz-se necessário o desenvolvimento de terapias menos invasivas e mais eficazes, como as vacinas terapêuticas. Diversas plataformas têm sido utilizadas no desenvolvimento de vacinas terapêuticas contra tumores associados ao HPV, tendo como alvo as proteínas E6 e E7, sendo: as vacinas peptídicas (VAN DRIEL et al., 1999; KENTER et al., 2008), vacinas baseadas em proteínas (DE JONG et al., 2002; EINSTEIN et al., 2007; DAAAYANA et al., 2010) e vacinas de DNA (BEST et al., 2009; BAGARAZZI et al., 2012; KIM et al., 2014; TRIMBLE et al., 2015; ALVAREZ et al., 2016). Apesar dos avanços e dos resultados animadores obtidos com as vacinas terapêuticas, nenhuma delas foi aprovada para uso clínico por não apresentarem evidências clínicas suficientes em testes clínicos.

No Laboratório de Desenvolvimento de Vacinas (LDV), do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, foram desenvolvidas duas estratégias vacinais voltadas para o controle de tumores induzidos pelo HPV-16. Uma delas é baseada em vacina de DNA (pgDE7h) (DINIZ et al., 2013) e outra em vacina de proteína (gDE7) (PORCHIA et al., 2011), ambas com potencial antitumoral terapêutico contra os tumores que expressam o oncoproteína E7 do HPV-16. Essas vacinas são resultado da fusão gênica da glicoproteína D (gD) do vírus Herpes Simplex do tipo 1 (HSV-1) à oncoproteína E7 do HPV-16. Testes em modelo murino mostraram que tanto a pgDE7h como a gDE7 são capazes de ativar células T CD8⁺ E7-específicas e gerar proteção antitumoral em camundongos (LASARO et al., 2005; DINIZ et al., 2010; PORCHIA et al., 2011, 2017; APS et al., 2015; SALES et al., 2017; MORENO et al., 2018).

Um grande desafio para o sucesso das vacinas terapêuticas é a resposta imunossupressora gerada pelo tumor (MELIEF et al., 2015). A inflamação no contexto tumoral precisa ser avaliada em várias óticas diferentes para uma melhor compreensão do fenômeno da

imunossupressão. De um modo geral, a proliferação e a recirculação dos linfócitos T, e mais especificamente células T CD8⁺ específicas, são indicadores da imunidade antitumoral protetora. No entanto, a resposta celular e molecular sustentada pelos tumores suprime a função efetora das células imunológicas e estabelece um microambiente imunossupressor. Uma vez que no microambiente tumoral existem vários fatores que levam ao escape do tumor pelo sistema imunológico, seja pela geração de células mielóides supressoras (MDSC) (CONDAMINE et al., 2015; DAMUZZO et al., 2015), ou de células T reguladoras (Treg) (NISHIKAWA; SAKAGUCHI, 2014), esse panorama imunológico pode limitar a eficiência de linfócitos efetores na eliminação de células neoplásicas (WHITESIDE, 2008; POGGI et al., 2014). Dentre os possíveis mediadores da evasão tumoral ao sistema imunológico, destaca-se o papel da enzima indoleamina 2,3 dioxigenase-1 (IDO1).

A IDO1 é uma enzima imunorreguladora que contribui para a supressão e tolerância imunológica em diversos contextos. No estado fisiológico, ela é importante na criação de um ambiente que limita os danos aos tecidos devido à uma inflamação crônica. No entanto, esse papel fisiológico da IDO1 pode se tornar patológico quando a sua expressão aumentada se dá no microambiente tumoral. De fato, IDO1 é expressa em muitos tipos de tumores humanos e sua alta expressão está associada ao estágio avançado da doença e metástase tumoral (MUNN, 2012). A IDO1 promove a tolerância adquirida aos antígenos tumorais permitindo assim a evasão do tumor, que por sua vez, dificulta a eficácia terapêutica (UYTTENHOVE et al., 2003). Já foi mostrado que o aumento da atividade de IDO1 inibe a proliferação celular e induz apoptose de células T e células *natural killer* (NK) por meio da depleção do aminoácido essencial triptofano e produção de metabólitos tóxicos, como a quinurenina (DELLA CHIESA et al., 2006; MUNN, 2007). A quinurenina regula negativamente as células do sistema imunológico, levando a um aumento do número de células Treg (MUNN et al., 1999; FRUMENTO et al., 2002) e MDSCs (HOLMGAARD et al., 2016).

Em pacientes com câncer avançado, o aumento da atividade de IDO1 pode ser observada pelos níveis elevados de metabólitos derivados do triptofano no soro do paciente, e está associado a um mau prognóstico (OKAMOTO et al., 2005; INABA et al., 2009). Estudos demonstraram níveis elevados de IDO1 em estágios avançados de carcinoma de ovário (OKAMOTO et al., 2005; TANIZAKI et al., 2014), câncer colorretal (GAO et al., 2009; CAVIA-SAIZ et al., 2014; CHEN et al., 2016), melanoma (SPEECKAERT et al., 2012) e câncer cervical (NAKAMURA et al., 2007; SATO et al., 2012; MITTAL et al., 2013; FERNS et al., 2015). No câncer do colo do útero associado ao HPV-16, estudos revelam que a expressão

de IDO1 durante a progressão da doença está relacionada ao mau prognóstico (NAKAMURA et al., 2007; MITTAL et al., 2013).

Com base em evidências clínicas do mau prognóstico de tumores com alta expressão de IDO1, busca-se alternativas terapêuticas que inibam essa enzima, combinadas ou não à quimioterapia ou imunoterapia. O 1-metil-triptofano (1-MT) é um fármaco que vêm sendo estudado como um inibidor competitivo de IDO, e se apresenta em duas isoformas: L-1MT e D-1MT. Atualmente, a forma D-1MT está em estudo em ensaios clínicos e mostra-se segura em doses de até 2000mg, administradas duas vezes ao dia (SOLIMAN et al., 2014, 2018). Em estudos *in vitro* de melanomas humanos foi observado que o 1-MT inibe a produção de quinurenina e estimula a biossíntese de melatonina (N-acetil-5-metoxi-triptamina) em cultura de melanócitos e fibroblastos em linhagens de células de melanoma (MORENO et al., 2013).

A melatonina é um hormônio sintetizado principalmente na glândula pineal (WELLER, 1970). Essa molécula é caracterizada por ser altamente conservada e está presente em diversas formas de vida, desde bactérias, organismos unicelulares a plantas (CHEN et al., 2003). Esse hormônio é responsável pelo ciclo circadiano com maior síntese e liberação no período da noite e sua liberação é estimulada pela ausência de luz e inibida pela presença de luz (REITER, 1991). Com o aumento do conhecimento a respeito dessa molécula, passou-se a investigar os benefícios induzidos por ela nos seres humanos. Já foi demonstrado que mulheres que trabalham durante a noite por longos períodos apresentam menores concentrações séricas de melatonina. Essas mulheres apresentaram maior propensão em desenvolver câncer de mama e colorretal em relação às que não ficavam expostas a luz artificial (WILLETT et al., 2001; SCHERNHAMMER et al., 2003; MEGDAL et al., 2005). Também foi demonstrado que mulheres com câncer cervical apresentavam níveis significativamente menores de melatonina sérica comparada a mulheres saudáveis (KARASEK et al., 2005).

Uma vez que a administração exógena de melatonina induz um aumento das populações de células NK e monócitos, além das populações de células hematopoiéticas da medula óssea e baço (CURRIER; SUN; MILLER, 2000), tem se buscado o uso deste hormônio como um agente imunoterapêutico. Em ensaios *in vitro*, foi observado que a melatonina regula a expressão de B7-1 na superfície de macrófagos (RAGHAVENDRA et al., 2001). Além disso, em ensaios utilizando células HeLa (câncer cervical humano), a melatonina sensibilizou as células frente ao tratamento com quimioterapia (PARIENTE et al., 2016). Esse hormônio também reduz a migração e invasão em carcinoma de células renais, células de câncer de mama e de próstata, suprimindo metástase pela regulação transcricional da metaloproteinase-9 (MMP-9) (SAINZ et al., 2005; MAO et al., 2010; LIN et al., 2016). Neste contexto, também foi

observado uma inibição da proliferação e migração celular em adenocarcinoma (ZHOU et al., 2014). Adicionalmente, estudos mostraram que a melatonina possui efeitos angiogênicos em câncer de mama e em tumores de pâncreas, altamente vascularizados, onde observou-se uma diminuição da proliferação de células endoteliais, invasão, migração e formação de tubos pela ação negativa no fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (CUI et al., 2012; ALVAREZ-GARCÍA et al., 2013). Em ensaios clínicos, foi demonstrado que a associação da melatonina com a quimioterapia diminuiu os efeitos colaterais provocado pelo tratamento, aumentando a sobrevivência dos pacientes (WANG et al., 2012).

Diante do exposto, nossa proposta de estudo foi baseada na utilização do inibidor da IDO1, 1-MT, assim como da melatonina como adjuvantes imunometabólicos capazes de potencializar o efeito terapêutico da vacina de DNA pgDE7h em modelo experimental baseado na linhagem celular TC-1 (células tumorais que expressam os oncogenes E6 e E7 do HPV-16). Nossa hipótese foi de que o 1-MT poderia diminuir a imunossupressão desencadeada pelo tumor, enquanto que a melatonina poderia ativar de forma mais eficiente a resposta inflamatória antitumoral.

2 CONCLUSÃO

Diante dos resultados aqui apresentados fica evidente que a melatonina, assim como o 1-MT, são excelentes adjuvantes para potencialização dos efeitos de imunoterapias ativas voltadas para o tratamento de câncer induzido por HPV-16. No nosso trabalho mostramos que a associação do 1-MT com a vacina de DNA pgDE7h aumentou a sobrevivência dos animais assim como o controle do volume tumoral. Esses achados mostraram que é possível explorar o potencial clínico terapêutico deste composto. Também descobrimos que a melatonina mostrou-se como um excelente imunomodulador quando associada a outras terapias no tratamento de tumores. A substância não apresentou efeito terapêutico contra o câncer quando administrada isoladamente, sendo necessária à sua combinação com imunoterapia. Os nossos achados indicam que a melatonina potencializou os efeitos terapêuticos da vacina de DNA e levou ao controle dos volumes tumorais com aumento das porcentagens de linfócitos T CD8⁺ produtores de IFN⁺, aumento de apresentação de antígenos pelas células dendríticas, bem como infiltrados de T CD8⁺ no tumor, e redução de MDSC. Esses resultados sustentam o papel da melatonina como adjuvante e destacam que a resposta antitumoral depende principalmente da combinação de diferentes estratégias terapêuticas.

3 REFERÊNCIAS

- ALVAREZ-GARCÍA, V.; GONZÁLEZ, A.; ALONSO-GONZÁLEZ, C.; MARTÍNEZ-CAMPA, C.; COS, S. Antiangiogenic effects of melatonin in endothelial cell cultures. **Microvascular Research**, v. 87, p. 25–33, 2013.
- ALVAREZ, R. D.; HUH, W. K.; BAE, S.; LAMB, L. S.; CONNER, M. G.; BOYER, J.; WANG, C.; HUNG, C. F.; SAUTER, E.; PARADIS, M.; ADAMS, E. A.; HESTER, S.; JACKSON, B. E.; WU, T. C.; TRIMBLE, C. L. A pilot study of pNGVL4a-CRT/E7(detox) for the treatment of patients with HPV16 + cervical intraepithelial neoplasia 2/3 (CIN2/3). **Gynecologic Oncology**, v. 140, n. 2, p. 245–252, 2016.
- APS, L. R. M. M.; DINIZ, M. O.; PORCHIA, B. F. M. M.; SALES, N. S.; MORENO, A. C. R.; FERREIRA, L. C. S. Bacillus subtilis spores as adjuvants for DNA vaccines. **Vaccine**, v. 33, n. 20, p. 2328–2334, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.03.043>>.
- BAGARAZZI, M. L.; YAN, J.; MORROW, M. P.; SHEN, X.; PARKER, R. L.; LEE, J. C.; GIFFEAR, M.; PANKHONG, P.; KHAN, A. S.; BRODERICK, K. E.; KNOTT, C.; LIN, F.; BOYER, J. D.; DRAGHIA-AKLI, R.; WHITE, C. J.; KIM, J. J.; WEINER, D. B.; SARDESAI, N. Y. Immunotherapy against HPV16/18 generates potent TH1 and cytotoxic cellular immune responses. **Science Translational Medicine**, v. 4, n. 155, 2012.
- BALSITIS, S.; DICK, F.; DYSON, N.; LAMBERT, P. F. NIH Public Access. v. 66, n. 19, p. 9393–9400, 2006.
- BEST, S. R.; PENG, S.; JUANG, C. M.; HUNG, C. F.; HANNAMAN, D.; SAUNDERS, J. R.; WU, T. C.; PAI, S. I. Administration of HPV DNA vaccine via electroporation elicits the strongest CD8+ T cell immune responses compared to intramuscular injection and intradermal gene gun delivery. **Vaccine**, v. 27, n. 40, p. 5450–5459, 2009.
- CAVIA-SAIZ, M.; MUÑIZ RODRÍGUEZ, P.; LLORENTE AYALA, B.; GARCÍA-GONZÁLEZ, M.; COMA-DEL CORRAL, M. J.; GARCÍA GIRÓN, C. The role of plasma IDO activity as a diagnostic marker of patients with colorectal cancer. **Molecular Biology Reports**, v. 41, n. 4, p. 2275–2279, 2014.
- CHEN, G.; HUO, Y.; TAN, D. X.; LIANG, Z.; ZHANG, W.; ZHANG, Y. Melatonin in Chinese medicinal herbs. **Life Sciences**, v. 73, n. 1, p. 19–26, 2003.
- CHEN, I. C.; LEE, K. H.; HSU, Y. H.; WANG, W. R.; CHEN, C. M.; CHENG, Y. W. Expression Pattern and Clinicopathological Relevance of the Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1/Tryptophan 2,3-Dioxygenase Protein in Colorectal Cancer. **Disease Markers**, v. 2016, 2016.
- CONDAMINE, T.; RAMACHANDRAN, I.; YOUN, J.-I.; GABRILOVICH, D. I. Regulation of tumor metastasis by myeloid-derived suppressor cells. **Annual review of medicine**, v. 66, n. 2, p. 97–110, 2015.
- CUI, P.; YU, M.; PENG, X.; DONG, L.; YANG, Z. Melatonin prevents human pancreatic carcinoma cell PANC-1-induced human umbilical vein endothelial cell proliferation and migration by inhibiting vascular endothelial growth factor expression. **Journal of Pineal Research**, v. 52, n. 2, p. 236–243, 2012.
- CURRIER, N. L.; SUN, L. Z. Y.; MILLER, S. C. Exogenous melatonin: Quantitative enhancement in vivo of cells mediating non-specific immunity. **Journal of Neuroimmunology**, v. 104, n. 2, p. 101–108, 2000.

- DAAYANA, S.; ELKORD, E.; WINTERS, U.; PAWLITA, M.; RODEN, R.; STERN, P. L.; KITCHENER, H. C. Phase II trial of imiquimod and HPV therapeutic vaccination in patients with vulval intraepithelial neoplasia. **British journal of cancer**, v. 102, n. 7, p. 1129–36, 2010.
- DAMUZZO, V.; PINTON, L.; DESANTIS, G.; SOLITO, S.; MARIGO, I.; BRONTE, V.; MANDRUZZATO, S. Complexity and challenges in defining myeloid-derived suppressor cells. **Cytometry Part B - Clinical Cytometry**, v. 88, n. 2, p. 77–91, 2015.
- DE JONG, A.; O'NEILL, T.; KHAN, A. Y.; KWAPPENBERG, K. M.; CHISHOLM, S. E.; WHITTLE, N. R.; DOBSON, J. A.; JACK, L. C.; ST CLAIR ROBERTS, J. A.; OFFRINGA, R.; VAN DER BURG, S. H.; HICKLING, J. K. Enhancement of human papillomavirus (HPV) type 16 E6 and E7-specific T-cell immunity in healthy volunteers through vaccination with TACIN, an HPV16 L2E7E6 fusion protein vaccine. **Vaccine**, v. 20, n. 29–30, p. 3456–3464, 2002.
- DE VILLIERS, E. M.; FAUQUET, C.; BROKER, T. R.; BERNARD, H. U.; ZUR HAUSEN, H. Classification of papillomaviruses. **Virology**, v. 324, n. 1, p. 17–27, 2004.
- DELLA CHIESA, M.; CARLOMAGNO, S.; FRUMENTO, G.; BALSAMO, M.; CANTONI, C.; CONTE, R.; MORETTA, L.; MORETTA, A.; VITALE, M. The tryptophan catabolite L-kynurenine inhibits the surface expression of NKp46- and NKG2D-activating receptors and regulates NK-cell function. **Blood**, v. 108, n. 13, p. 4118–4125, 2006.
- DINIZ, M. O.; CARIRI, F. A. M. O.; APS, L. R. M. M.; FERREIRA, L. C. S. Enhanced Therapeutic Effects Conferred by an Experimental DNA Vaccine Targeting Human Papillomavirus-Induced Tumors. **Human Gene Therapy**, v. 24, n. 10, p. 861–870, out. 2013.
- DINIZ, M. O.; LASARO, M. O.; ERTL, H. C.; FERREIRA, L. C. S. Immune responses and therapeutic antitumor effects of an experimental DNA vaccine encoding human papillomavirus type 16 oncoproteins genetically fused to herpesvirus glycoprotein D. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 17, n. 10, p. 1576–1583, 2010.
- EGAWA, N.; EGAWA, K.; GRIFFIN, H.; DOORBAR, J. Human papillomaviruses; Epithelial tropisms, and the development of neoplasia. **Viruses**, v. 7, n. 7, p. 3863–3890, 2015.
- EINSTEIN, M. H.; KADISH, A. S.; BURK, R. D.; KIM, M. Y.; WADLER, S.; STREICHER, H.; GOLDBERG, G. L.; RUNOWICZ, C. D. Heat shock fusion protein-based immunotherapy for treatment of cervical intraepithelial neoplasia III. **Gynecologic Oncology**, v. 106, n. 3, p. 453–460, 2007.
- FERNS, D. M.; KEMA, I. P.; BUIST, M. R.; NIJMAN, H. W.; KENTER, G. G.; JORDANOVA, E. S. Indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) metabolic activity is detrimental for cervical cancer patient survival. **Oncoimmunology**, v. 4, n. 2, p. e981457, 2015.
- FORMAN, D.; DE MARTEL, C.; LACEY, C. J.; SOERJOMATARAMA, I.; LORTET-TIEULENT, J.; BRUNI, L.; VIGNAT, J.; FERLAY, J.; BRAY, F.; PLUMMER, M.; FRANCESCHI, S. Global burden of human papillomavirus and related diseases. **Vaccine**, v. 30, n. SUPPL.5, p. F12–F23, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.07.055>>.
- FRUMENTO, G.; ROTONDO, R.; TONETTI, M.; DAMONTE, G.; BENATTI, U.; FERRARA, G. B. Tryptophan-derived catabolites are responsible for inhibition of T and natural killer cell proliferation induced by indoleamine 2,3-dioxygenase. **The Journal of experimental medicine**, v. 196, n. 4, p. 459–468, 2002.
- GAO, Y.-F.; PENG, R.-Q.; LI, J.; DING, Y.; ZHANG, X.; WU, X.-J.; PAN, Z.-Z.; WAN, D.-

S.; ZENG, Y.-X.; ZHANG, X.-S. The paradoxical patterns of expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in colon cancer. **Journal of translational medicine**, v. 7, p. 71, 2009.

HARTWIG, S.; BALDAUF, J. J.; DOMINIAK-FELDEN, G.; SIMONDON, F.; ALEMANY, L.; DE SANJOSÉ, S.; CASTELLSAGUÉ, X. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV va. **Papillomavirus Research**, v. 1, p. 90–100, 2015.

HASAN, U. A.; BATES, E.; TAKESHITA, F.; BILIATO, A.; ACCARDI, R.; BOUVARD, V.; MANSOUR, M.; VINCENT, I.; GISSMANN, L.; SIDERI, M.; STUBENRAUCH, F.; TYPE, C. H. P.; HASAN, U. A.; BATES, E.; TAKESHITA, F.; BILIATO, A.; ACCARDI, R.; BOUVARD, V.; MANSOUR, M.; VINCENT, I.; GISSMANN, L.; IFTNER, T.; SIDERI, M.; STUBENRAUCH, F.; TOMMASINO, M. TLR9 Expression and Function Is Abolished by the Cervical Cancer-Associated Human Papillomavirus Type 16. 2007.

HOLMGAARD, R. B.; ZAMARIN, D.; LI, Y.; GASMI, B.; MUNN, D. H.; ALLISON, P.; MERGHOUB, T.; WOLCHOK, J. D.; SLOAN, M.; CANCER, K. HHS Public Access. v. 13, n. 2, p. 412–424, 2016.

INABA, T.; INO, K.; KAJIYAMA, H.; YAMAMOTO, E.; SHIBATA, K.; NAWA, A.; NAGASAKA, T.; AKIMOTO, H.; TAKIKAWA, O.; KIKKAWA, F. Role of the immunosuppressive enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase in the progression of ovarian carcinoma. **Gynecologic Oncology**, v. 115, n. 2, p. 185–192, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.07.015>>.

INCA. **Estimativa 2018. Incidência de câncer no Brasil**. [s.l: s.n.]

JAN M. M. WALBOOMERS, MARCEL V. JACOBS¹, M. MICHELE MANOS, F. XAVIER BOSCH, J. A. K.; KEERTI V. SHAH, PETER J. F. SNIJDERS, JULIAN PETO, CHRIS J. L. M. MEIJER, N. M. HUMAN PAPILOMAVIRUS IS A NECESSARY CAUSE OF INVASIVE CERVICAL CANCER WORLDWIDE. **JOURNAL OF PATHOLOGY**, n. 3, p. 80–86, 1999.

JANICEK, M. F.; AVERETTE, H. E. Cervical cancer: prevention, diagnosis, and therapeutics. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 51, n. 2, p. 92–114, 2001.

KARASEK, M.; KOWALSKI, A. J.; SUZIN, J.; ZYLINSKA, K.; SWIETOSLAWSKI, J. Serum melatonin circadian profiles in women suffering from cervical cancer. **Journal of Pineal Research**, v. 39, n. 1, p. 73–76, 2005.

KENTER, G. G.; WELTERS, M. J. P.; VALENTIJN, A. R. P. M.; LÖWIK, M. J. G.; BERENDS-VAN DER MEER, D. M. A.; VLOON, A. P. G.; DRIJFHOUT, J. W.; WAFELMAN, A. R.; OOSTENDORP, J.; FLEUREN, G. J.; OFFRINGA, R.; VAN DER BURG, S. H.; MELIEF, C. J. M. Phase I immunotherapeutic trial with long peptides spanning the E6 and E7 sequences of high-risk human papillomavirus 16 in end-stage cervical cancer patients shows low toxicity and robust immunogenicity. **Clinical Cancer Research**, v. 14, n. 1, p. 169–177, 2008.

KIM, T. J.; JIN, H.-T.; HUR, S.-Y.; YANG, H. G.; SEO, Y. B.; HONG, S. R.; LEE, C.-W.; KIM, S.; WOO, J.-W.; PARK, K. S.; HWANG, Y.-Y.; PARK, J.; LEE, I.-H.; LIM, K.-T.; LEE, K.-H.; JEONG, M. S.; SURH, C. D.; SUH, Y. S.; PARK, J. S.; SUNG, Y. C. Clearance of persistent HPV infection and cervical lesion by therapeutic DNA vaccine in CIN3 patients. **Nature communications**, v. 5, n. May, p. 5317, 2014.

KIRNBAUER, R.; BOOY, F.; CHENG, N.; LOWY, D.; SCHILLER, J. T. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 89, n. 24, p. 12180–4, 1992. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=50722&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

KOCJAN, B. J.; BZHALAVA, D.; FORSLUND, O.; DILLNER, J.; POLJAK, M. Molecular methods for identification and characterization of novel papillomaviruses. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 21, n. 9, p. 808–816, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.05.011>>.

LASARO, M. O.; DINIZ, M. O.; REYES-SANDOVAL, A.; ERTL, H. C.; FERREIRA, L. C. S. Anti-tumor DNA vaccines based on the expression of human papillomavirus-16 E6/E7 oncoproteins genetically fused with the glycoprotein D from herpes simplex virus-1. **Microbes and Infection**, v. 7, n. 15, p. 1541–1550, 2005.

LEE, L.; GARLAND, S. M. Human papillomavirus vaccination: the population impact. **F1000Research**, v. 6, n. 0, p. 866, 2017. Disponível em: <<https://f1000research.com/articles/6-866/v1>>.

LIN, Y. W.; LEE, L. M.; LEE, W. J.; CHU, C. Y.; TAN, P.; YANG, Y. C.; CHEN, W. Y.; YANG, S. F.; HSIAO, M.; CHIEN, M. H. Melatonin inhibits MMP-9 transactivation and renal cell carcinoma metastasis by suppressing Akt-MAPKs pathway and NF- κ B DNA-binding activity. **Journal of Pineal Research**, v. 60, n. 3, p. 277–290, 2016.

MAO, L.; YUAN, L.; SLAKEY, L. M.; JONES, F. E.; BUROW, M. E.; HILL, S. M. Inhibition of breast cancer cell invasion by melatonin is mediated through regulation of the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. **Breast Cancer Research**, v. 12, n. 6, p. R107, 2010.

MEGDAL, S. P.; KROENKE, C. H.; LADEN, F.; PUKKALA, E.; SCHERNHAMMER, E. S. Night work and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. **European Journal of Cancer**, v. 41, n. 13, p. 2023–2032, 2005.

MELIEF, C. J. M.; HALL, T. Van; ARENS, R.; OSSENDORP, F.; BURG, S. H. Van Der. Therapeutic cancer vaccines. v. 125, n. 9, p. 3401–3412, 2015.

MICHELLE S. LONGWORTH, L. A. L. Pathogenesis of Human Papillomaviruses in Differentiating Epithelia. **MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY REVIEWS**, v. 281, n. 2, p. 587–613, 2004.

MITTAL, D.; KASSIANOS, A. J.; TRAN, L. S.; BERGOT, A.-S.; GOSMANN, C.; HOFMANN, J.; BLUMENTHAL, A.; LEGGATT, G. R.; FRAZER, I. H. Indoleamine 2,3-dioxygenase activity contributes to local immune suppression in the skin expressing human papillomavirus oncoprotein e7. **The Journal of investigative dermatology**, v. 133, n. 12, p. 2686–94, 2013.

MORENO, A. C. R.; CLARA, R. O.; COIMBRA, J. B.; JÚLIO, A. R.; ALBUQUERQUE, R. C.; OLIVEIRA, E. M.; MARIA-ENGLER, S. S.; CAMPA, A. The expanding roles of 1-methyl-tryptophan (1-MT): In addition to inhibiting kynurenine production, 1-MT activates the synthesis of melatonin in skin cells. **FEBS Journal**, v. 280, n. 19, p. 4782–4792, 2013.

MORENO, A. C. R.; PORCHIA, B. F. M. M.; PAGNI, R. L.; SOUZA, P. da C.; PEGORARO, R.; RODRIGUES, K. B.; BARROS, T. B.; APS, L. R. de M. M.; DE ARAÚJO, E. F.; CALICH, V. L. G.; FERREIRA, L. C. de S. The Combined Use of Melatonin and an Indoleamine 2,3-

Dioxygenase-1 Inhibitor Enhances Vaccine-Induced Protective Cellular Immunity to HPV16-Associated Tumors. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. August, p. 1–14, 2018. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.01914/full>>.

MUNN, D. H. Indoleamine 2, 3-dioxygenase, tumor-induced tolerance and counter-regulation. **Current opinion in immunology**, v. 117, n. 2, p. 220–225, 2007.

MUNN, D. H. Blocking IDO activity to enhance anti-tumor immunity. **Frontiers in Bioscience**, v. E4, n. 7, p. 734–745, 2012. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/79b7/33c4de355040007cb9a98ed7e7fed7ac0cee.pdf>>.

MUNN, D. H.; SHAFIZADEH, E.; ATTWOOD, J. T.; BONDAREV, I.; PASHINE, A.; MELLOR, A. L. Inhibition of T Cell Proliferation by Macrophage Tryptophan Catabolism. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 189, n. 9, p. 1363–1372, 1999. Disponível em: <<http://www.jem.org/lookup/doi/10.1084/jem.189.9.1363>>.

MUÑOZ, N.; BOSCH, F. X.; DE SANJOSÉ, S.; HERRERO, R.; CASTELLSAGUÉ, X.; SHAH, K. V.; SNIJDERS, P. J. F.; MEIJER, C. J. L. M. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 6, p. 518–527, 2003. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa021641>>.

NAKAMURA, T.; SHIMA, T.; SAEKI, A.; HIDAKA, T.; NAKASHIMA, A.; TAKIKAWA, O.; SAITO, S. Expression of indoleamine 2, 3-dioxygenase and the recruitment of Foxp3-expressing regulatory T cells in the development and progression of uterine cervical cancer. **Cancer Science**, v. 98, n. 6, p. 874–881, 2007.

NISHIKAWA, H.; SAKAGUCHI, S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. **Current Opinion in Immunology**, v. 27, n. 1, p. 1–7, 2014.

OKAMOTO, A.; NIKAIDO, T.; OCHIAI, K.; TAKAKURA, S.; SAITO, M.; AOKI, Y.; ISHII, N.; YANAIHARA, N.; YAMADA, K.; TAKIKAWA, O.; KAWAGUCHI, R.; ISONISHI, S.; TANAKA, T.; URASHIMA, M. Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells. **Clinical Cancer Research**, v. 11, n. 16, p. 6030–6039, 2005.

PARIENTE, R.; PARIENTE, J. A.; RODRÍGUEZ, A. B.; ESPINO, J. Melatonin sensitizes human cervical cancer HeLa cells to cisplatin-induced cytotoxicity and apoptosis: Effects on oxidative stress and DNA fragmentation. **Journal of Pineal Research**, v. 60, n. 1, p. 55–64, 2016.

POGGI, A.; MUSSO, A.; DAPINO, I.; RAFFAELLA, M. Mechanisms of tumor escape from immune system: Role of mesenchymal stromal cells. **Immunology Letters**, 2014.

PORCHIA, B. F. M. M.; DINIZ, M. O.; CARIRI, F. A. M. O.; SANTANA, V. C.; AMORIM, J. H.; BALAN, A.; BRAGA, C. J. M.; FERREIRA, L. C. S. Purified herpes simplex type 1 glycoprotein D (gD) genetically fused with the type 16 human papillomavirus E7 oncoprotein enhances antigen-specific CD8 + T cell responses and confers protective antitumor immunity. **Molecular Pharmaceutics**, v. 8, n. 6, p. 2320–2330, 2011.

PORCHIA, B. F. M. M.; MORENO, A. C. R.; RAMOS, R. N.; DINIZ, M. O.; DE ANDRADE, L. H. T. M.; ROSA, D. S.; BARBUTO, J. A. M.; BOSCARDIN, S. B.; FERREIRA, L. C. S. Herpes simplex virus glycoprotein D targets a specific dendritic cell subset and improves the performance of vaccines to human papillomavirus-associated tumors. **Molecular Cancer Therapeutics**, p. molcanther.0071.2017, 2017. Disponível em:

<<http://mct.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1535-7163.MCT-17-0071>>.

RAGHAVENDRA, V.; SINGH, V.; SHAJI, A. V.; VOHRA, H.; KULKARNI, S. K.; AGREWALA, J. N. Melatonin provides signal 3 to unprimed CD4+ T cells but failed to stimulate LPS primed B cells. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 124, n. 3, p. 414–422, 2001.

REITER, R. J. Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. **Endocrine Reviews**, v. 12, n. 2, p. 151–180, 1991.

SAINZ, R. M.; MAYO, J. C.; TAN, D. X.; LEÓN, J.; MANCHESTER, L.; REITER, R. J. Melatonin reduces prostate cancer cell growth leading to neuroendocrine differentiation via a receptor and PKA independent mechanism. **Prostate**, v. 63, n. 1, p. 29–43, 2005.

SALES, N. S.; SILVA, J. R.; APS, L. R. M. M.; SILVA, M. O.; PORCHIA, B. F. M. M.; FERREIRA, L. C. S.; DINIZ, M. O. In vivo electroporation enhances vaccine-mediated therapeutic control of human papilloma virus-associated tumors by the activation of multifunctional and effector memory CD8+T cells. **Vaccine**, v. 35, n. 52, p. 7240–7249, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.011>>.

SASLOW, D.; ANDREWS, K. S.; MANASSARAM-BAPTISTE, D.; LOOMER, L. Human Papillomavirus Vaccination Guideline Update: American Cancer Society Guideline Endorsement. **CA Cancer J Clin**, v. 66, n. 0, p. 375–385, 2016.

SATO, N.; SAGA, Y.; MIZUKAMI, H.; WANG, D.; TAKAHASHI, S.; NONAKA, H.; FUJIWARA, H.; TAKEI, Y.; MACHIDA, S.; TAKIKAWA, O.; OZAWA, K.; SUZUKI, M. Downregulation of indoleamine-2,3-dioxygenase in cervical cancer cells suppresses tumor growth by promoting natural killer cell accumulation. **Oncology Reports**, v. 28, n. 5, p. 1574–1578, 2012.

SCHEFFNER, M.; WERNESS, B. A.; HUIBREGTSE, J. The E6 Oncoprotein Encoded by Human Papillomavirus Types 16 and 18 Promotes the Degradation of ~ 53. v. 63, p. 1129–1136, 1990.

SCHERNHAMMER, E. S.; SPEIZER, F. E.; WALTER, C.; HUNTER, D. J.; FUCHS, C. S.; COLDITZ, G. a; LADEN, F.; SPEIZER, F. E.; WILLET, W. C.; HUNTER, D. J.; KAWACHI, I.; FUCHS, C. S.; COLDITZ, G. a. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study. **J Natl.Cancer Inst.**, v. 95, n. 11, p. 825–828, 2003.

SMITH, J. A.; HABERSTROH, F. S.; WHITE, E. A.; LIVINGSTON, D. M.; DECAPRIO, J. A.; HOWLEY, P. M. SMCX and components of the TIP60 complex contribute to E2 regulation of the HPV E6/E7 promoter. **Virology**, v. 468, p. 311–321, 2014.

SNIJDERS, P. J. F.; STEENBERGEN, R. D. M.; HEIDEMAN, D. A. M.; MEIJER, C. J. L. M. HPV-mediated cervical carcinogenesis: Concepts and clinical implications. **Journal of Pathology**, v. 208, n. 2, p. 152–164, 2006.

SOLIMAN, H. H.; JACKSON, E.; NEUGER, T.; DEES, E. C.; HARVEY, R. D.; HAN, H.; ISMAIL-KHAN, R.; MINTON, S.; VAHANIAN, N. N.; LINK, C.; SULLIVAN, D. M.; ANTONIA, S. A first in man phase I trial of the oral immunomodulator, indoximod, combined with docetaxel in patients with metastatic solid tumors. **Oncotarget**, v. 5, n. 18, p. 8136–46, 2014.

SOLIMAN, H.; KHAMBATI, F.; HAN, H. S.; ISMAIL-KHAN, R.; BUI, M. M.; SULLIVAN, D. M.; ANTONIA, S. A phase-1/2 study of adenovirus-p53 transduced dendritic cell vaccine

in combination with indoximod in metastatic solid tumors and invasive breast cancer. **Oncotarget**, v. 9, n. 11, p. 10110–10117, 2018. Disponível em: <www.impactjournals.com/oncotarget%0Awww.impactjournals.com/oncotarget/>.

SPEECKAERT, R.; VERMAELEN, K.; VAN GEEL, N.; AUTIER, P.; LAMBERT, J.; HASPELAGH, M.; VAN GELE, M.; THIELEMANS, K.; NEYNS, B.; ROCHE, N.; VERBEKE, N.; DERON, P.; SPEECKAERT, M.; BROCHEZ, L. Indoleamine 2,3-dioxygenase, a new prognostic marker in sentinel lymph nodes of melanoma patients. **European Journal of Cancer**, v. 48, n. 13, p. 2004–2011, 2012.

TANIZAKI, Y.; KOBAYASHI, A.; TOUJIMA, S.; SHIRO, M.; MIZOGUCHI, M.; MABUCHI, Y.; YAGI, S.; MINAMI, S.; TAKIKAWA, O.; INO, K. Indoleamine 2,3-dioxygenase promotes peritoneal metastasis of ovarian cancer by inducing an immunosuppressive environment. **Cancer Science**, v. 105, n. 8, p. 966–973, 2014.

TRIMBLE, C. L.; MORROW, M. P.; KRAYNYAK, K. A.; SHEN, X.; DALLAS, M.; YAN, J.; EDWARDS, L.; PARKER, R. L.; DENNY, L.; GIFFEAR, M.; BROWN, A. S.; MARCOZZI-PIERCE, K.; SHAH, D.; SLAGER, A. M.; SYLVESTER, A. J.; KHAN, A.; BRODERICK, K. E.; JUBA, R. J.; HERRING, T. A.; BOYER, J.; LEE, J.; SARDESAI, N. Y.; WEINER, D. B.; BAGARAZZI, M. L. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. **The Lancet**, v. 386, n. 10008, p. 2078–2088, 2015.

UYTTENHOVE, C.; PILOTTE, L.; THÉATE, I.; STROOBANT, V.; COLAU, D.; PARMENTIER, N.; BOON, T.; VAN DEN EYNDE, B. J. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. **Nature medicine**, v. 9, n. 10, p. 1269–1274, 2003.

VAN DRIEL, W. J.; RESSING, M. E.; KENTER, G. G.; BRANDT, R. M.; KRUL, E. J.; VAN ROSSUM, a B.; SCHUURING, E.; OFFRINGA, R.; BAUKNECHT, T.; TAMM-HERMELINK, a; VAN DAM, P. a; FLEUREN, G. J.; KAST, W. M.; MELIEF, C. J.; TRIMBOS, J. B. Vaccination with HPV16 peptides of patients with advanced cervical carcinoma: clinical evaluation of a phase I-II trial. **European journal of cancer (Oxford, England : 1990)**, v. 35, n. 6, p. 946–52, 1999.

VINK, M. A.; BOGAARDS, J. A.; VAN KEMENADE, F. J.; DE MELKER, H. E.; MEIJER, C. J. L. M.; BERKHOF, J. Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: Estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data. **American Journal of Epidemiology**, v. 178, n. 7, p. 1161–1169, 2013.

WANG, Y.; JIN, B.; AI, F.; DUAN, C.; LU, Y.; DONG, T.; FU, Q. The efficacy and safety of melatonin in concurrent chemotherapy or radiotherapy for solid tumors: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 69, n. 5, p. 1213–20, 2012.

WELLER, D. C. K. and J. L. Indole Metabolism in the Pineal Gland : A Circadian Rhythm in N-Acetyltransferase Stable. **American Association for the Advancement of Science**, v. 169, n. 3950, p. 1093–1095, 1970.

WHITESIDE, T. L. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. **Oncogene**, v. 27, n. 45, p. 5904–12, 2008.

WHO. **Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer.**

WILLETT, W. C.; SCHERNHAMMER, E. S.; HUNTER, D. J.; LADEN, F.; KAWACHI, I.; COLDITZ, G. A.; SPEIZER, F. E. Rotating Night Shifts and Risk of Breast Cancer in Women Participating in the Nurses' Health Study. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 93, n. 20, p. 1563–1568, 2001.

WORLD HEALTH ORGANISATION. Comprehensive Cervical Cancer Control. **WHO Library Cataloguing-in-Publication Data**, p. 364, 2014.

ZANDBERG, D. P. D. P.; BHARGAVA, R.; BADIN, S.; CULLEN, K. J. K. J. The Role of Human Papillomavirus in Nongenital Cancers. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 63, n. 1, p. 58–81, 2013.

ZHOU, Q.; GUI, S.; ZHOU, Q.; WANG, Y. Melatonin inhibits the migration of human lung adenocarcinoma A549 cell lines involving JNK/MAPK pathway. **PLoS ONE**, v. 9, n. 7, p. 3–10, 2014.

ZUR HAUSEN, H.; DE VILLIERS, E. M.; GISSMANN, L. Papillomavirus infections and human genital cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 12, n. 2 PART 1, p. 124–128, 1981.