

EFFETTI DEL PAPILOMAVIRUS GENITALE SULLA RIPRODUZIONE UMANA

Rosaria Schillaci; Lucia Giovannelli; Alessandra Vassiliadis; Elena Natale; Pietro Ammatuna; Antonio Perino

U.O.C. di Ostetricia, Ginecologia con PSO e Fisiopatologia della Riproduzione umana - Dipartimento Materno Infantile - Università degli Studi di Palermo

Indirizzo per corrispondenza: Prof. Rosaria Schillaci

U.O.C. di Ostetricia, Ginecologia con PSO e Fisiopatologia della Riproduzione umana - Dipartimento Materno Infantile - Università degli Studi di Palermo

Via Alfonso Giordano 3, 90100 Palermo (PA) Italia

tel: +39 091 6552098; fax: +39091-6552042; e-mail: pirodaggiu@libero.it

ABSTRACT

Human papillomaviruses (HPVs) are agents of the most common sexually transmitted disease that can infect both females and males. More than 100 HPV-genotypes are known, of these, 40 genotypes infect the low genital tract. Based on their association with cervical cancer and precursor lesions, genital HPVs can also be grouped to high-risk and low-risk HPV-types. Diagnosis of HPV infection is sometime difficult because the infection is often transient and asymptomatic. High-risk HPV types are more likely to persist than are low-risk HPV types. It's the inability of the immune system to spontaneously clear HPV that leads to development of precancerous cervical lesions. It is generally assumed that sexually transmitted disease are a major cause of infertility but currently little is known as to the link or the influence of HPV on fertility, especially those patients who manifest a latent form. In males, HPV-DNA and -RNA have been also found in seminal fluid. Several studies have frequently shown the association of HPV infection with an alteration of sperm parameters, in particular with a reduced sperm motility; however, no direct relationship with male fertility has been demonstrated even if the impairment of sperm parameters could suggest caution in the use of these cells for assisted reproduction techniques or sperm banking.

Key words: *human papillomavirus; human reproduction*

RIASSUNTO

I papillomavirus umani (HPV) sono gli agenti eziologici della patologia sessualmente trasmessa più diffusa sia tra le donne che tra gli uomini. Si conoscono più di 100 genotipi virali, di cui circa 40 infettano il basso tratto genitale. In relazione al loro potenziale di evoluzione neoplastica, gli HPV genitali sono stati suddivisi in due gruppi denominati a "basso rischio" e ad "alto rischio". La diagnosi dell' infezione da HPV è talvolta difficile poichè spesso transitoria e asintomatica. I genotipi virali ad alto rischio sono più persistenti nel tempo rispetto agli HPV a basso rischio. Un fattore determinante per lo sviluppo delle lesioni cervicali precancerose è l' incapacità del sistema immunitario ad eliminare spontaneamente l' HPV. E' ormai assodato che le patologie sessualmente trasmesse costituiscono una importante causa di sterilità ma poco si conosce riguardo il legame ovvero l' influenza del virus HPV sulla sterilità, in particolare di quelle pazienti con una infezione in forma latente. Nell' uomo, la presenza di HPV-DNA ed RNA è stata riscontrata anche a livello di liquido seminale. Diversi studi hanno spesso associato l' infezione da HPV all' alterazione dei parametri seminali, in particolar modo alla riduzione della motilità degli spermatozoi; comunque nessuna relazione diretta con la fertilità maschile è stata ad oggi dimostrata anche se sarebbe consigliabile una maggiore attenzione nell' uso di queste cellule quando finalizzato a tecniche di riproduzione assistita o a banca del seme.

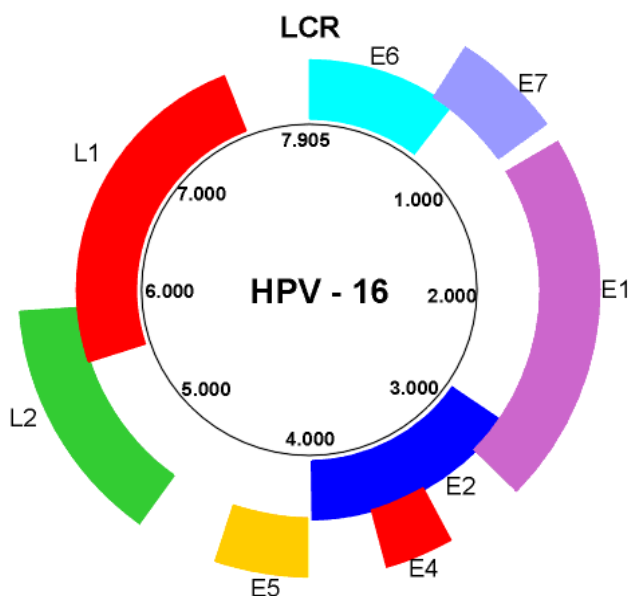
Parole chiave: *papillomavirus umano; riproduzione umana*

IL PAPILOMA VIRUS UMANO (HPV)

Gli HPV umani sono membri della famiglia *Papoviridae*, privi di rivestimento esterno (virus nudi) e dotati di genoma a DNA circolare a doppio fila-

mento in cui si distinguono diverse regioni codificanti le proteine virali specifiche (Figura 1). Hanno un tropismo molto ristretto e si replicano solo nei cheratinociti in differenziamento (1) determinando infezioni che possono essere clinicamente silenti o

Figura 1. Genoma di HPV: si distinguono geni che codificano per proteine precoci (da E1 a E7) e geni che codificano per proteine tardive (L1 e L2). E' inoltre presente una regione di controllo (LCR), con sequenze di regolazione della trascrizione virale.



associate a lesioni benigne, potenzialmente maligne e certamente maligne (CA *in situ* o invasivo). Grazie alle tecniche di biologia molecolare, negli ultimi 20 anni sono stati identificati più di 100 genotipi diversi di HPV (2), di cui circa 40 infettano il basso tratto genitale. In relazione al loro potenziale di evoluzione neoplastica, gli HPV genitali sono stati distinti in due gruppi, denominati a “basso rischio” e ad “alto rischio” (Tabella I).

I genotipi a basso rischio, quali HPV-6 e -11, sono prevalentemente associati a lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (LSIL) della mucosa vulvo-vaginale, cervicale, anale o del pene; tali lesioni, clinicamente note come condilomi, nella maggior parte dei casi regrediscono spontaneamente. I genotipi ad alto rischio, quali HPV-16 e -18 sono prevalentemente associati a lesioni potenzialmente maligne (HSIL) della mucosa ano-genitale maschile e femminile: in particolare, sono stati riscontrati nel 99,7% di biopsie da CA cervicale e nel 50,0% dei carcinomi della vulva, vagina e del pene (3) (Figura 2).

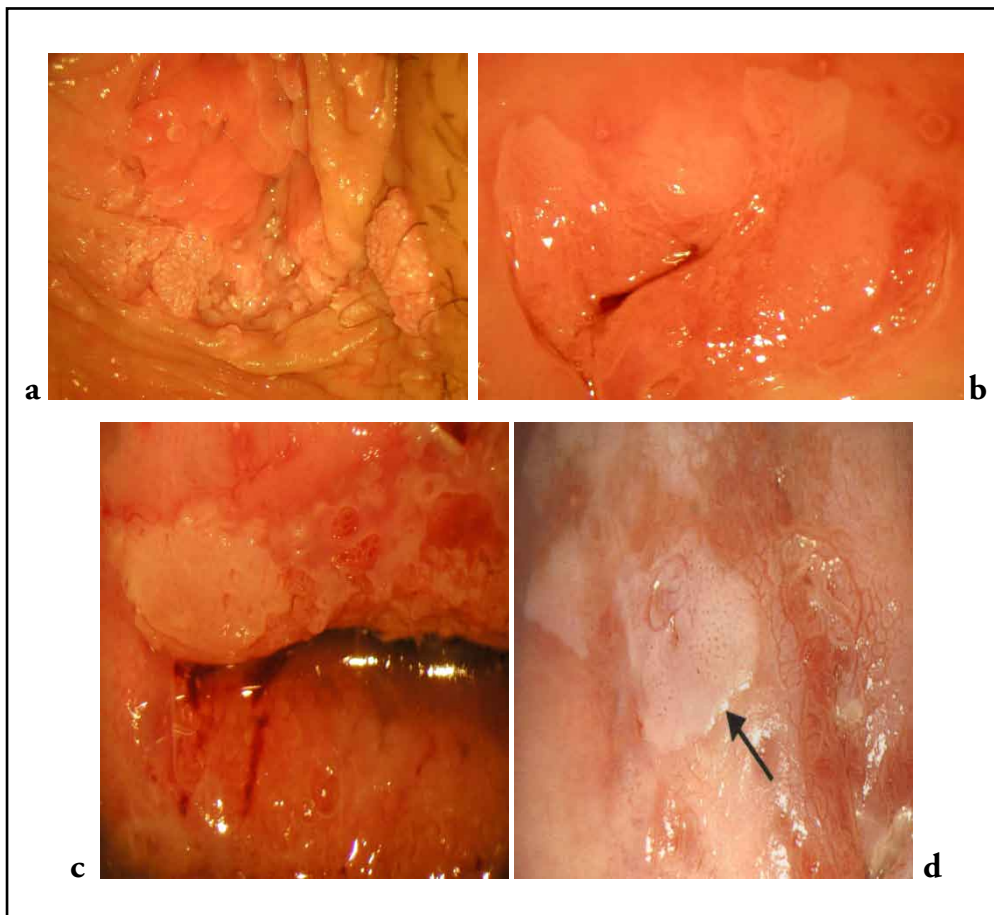
Le infezioni da HPV sono per lo più transitorie, il sistema immunitario infatti riesce quasi sempre a eliminare il virus (o come *clearance* completa o “costringendolo” ad una latenza a lungo termine) prima che sviluppi un effetto patogeno. Nel 15-20% delle donne, tuttavia, il virus non viene eliminato, e studi recenti hanno evidenziato che sono proprio i genotipi ad alto rischio, e in particolare l' HPV-16, che tendono a dare infezioni persistenti (4) con incremento del rischio di sviluppare un' HSIL, che ha meno tendenza a regredire e dunque maggiore possibilità di evolvere in CA cervicale. Il tempo che intercorre tra l'infezione e l'insorgenza delle lesioni precancerose è di circa cinque anni, mentre la latenza per l'insorgenza del carcinoma cervicale può essere di 15-20 anni.

La maggior parte degli studi effettuati fino ad ora ha cercato la relazione tra HPV e cancro mentre ancora poco documentata è l' influenza del virus sulla riproduzione umana.

Tabella I. Genotipi di HPV riscontrati nel tratto ano-genitale e lesioni associate: CIN: neoplasia cervicale intraepiteliale;

	Genotipi più comuni	Genotipi meno comuni	Lesioni associate
Basso rischio	HPV-6, -11	HPV-34, -40, -42, -43, -44, -54, -55, -57, -61, -70, -72, -74, -81, -87, -89, -90, -91,	HPV-6 e -11: 90% condilomi CIN 1 (4-25%)
Alto rischio	HPV-16, -18, -31, -45	HPV-26, -33, -35, -39, -51, -52, -53, -56, -58, -59, -64, -66, -68, -69, -73, -82	HPV-16 e -18 = 70% CA cervicali CIN, VIN, VaIN, AIN 1, 2 e 3

VIN: neoplasia vulvare intraepiteliale; VaIN: neoplasia vaginale intraepiteliale; AIN: neoplasia anale intraepiteliale.

**Figura 2.**

Immagini colposcopiche di lesioni da HPV:

- a) condilomi vulvari;
- b) CIN1;
- c) CIN2/3;
- d) CA "in situ."

HPV E GRAVIDANZA

La prevalenza dell'HPV in gravidanza è variabile dallo 0,5 al 3% ed è probabilmente sottostimata; infatti con l'impiego di tecnologie altamente sensibili (PCR, ibridazione, ecc.) si possono evidenziare frammenti virali nel 10- 29% di cervici uterine con esame colpocitologico normale. Le motivazioni per cui l'HPV sembra prevalere nelle gravide sono riconducibili almeno a tre osservazioni:

- a) La gravidanza rappresenta un momento fisiologico di più attiva replicazione virale;
- b) La replicazione virale viene probabilmente attivata sia dallo stato di immunosoppressione, determinato dalla riduzione delle cellule NK e Th-1, sia da una diretta influenza esercitata dagli ormoni sessuali e dai glucocorticoidi sugli elementi regolatori del DNA virale;
- c) La carica virale aumenta, indipendentemente dal numero di cellule infettate, che resta invariato.

Per ciò che concerne gli effetti dell' HPV sulla salute del

feto, dati della letteratura mettono in correlazione la papillomatosi laringea neonatale con l'infezione da HPV materna in corso di gravidanza. Tale patologia incorre in 7 su 1000 bambini nati da madri con lesioni genitali (5). Inoltre la recente ricerca del virus nel liquido amniotico di donne con membrane perfettamente integre ha dato esito negativo (6).

La totale mancanza di elementi significativi, atti ad indicare quali siano i fattori veramente predittivi di trasmissione materno-fetale in una popolazione così ampia di gravide infette rende impossibile qualsiasi atteggiamento preventivo efficace.

Secondo alcuni autori il feto è esposto all'infezione da HPV durante l'attraversamento del canale del parto (7). Pertanto solo i casi di condilomatosi florida sarebbero a rischio più elevato di trasmissione verticale e quindi da sottoporre a taglio cesareo elettivo; tuttavia il ricorso al parto addominale va limitato ai casi in cui siano prevedibili difficoltà obiettive al parto vaginale, anche per l'ostacolo meccanico che i condilomi potrebbero costituire. Al contrario, altri studiosi (8) suggeriscono che la trasmissione

verticale è possibile indipendentemente dal contatto del feto con la secrezione vaginale e/o cervicale della madre poiché la presenza di DNA virale è stata riscontrata anche nel sangue periferico di alcune gravide e comunque il campione di donne esaminato a conferma di una trasmissione verticale del virus è ad oggi ancora limitato.

HPV E ABORTO SPONTANEO

Sulla base della ben nota associazione tra alcune infezioni virali (herpes simplex, rubella, citomegalovirus, e Epstein-Barr virus) e l'aborto spontaneo, è stata recentemente ricercata una correlazione tra l'aborto spontaneo nel primo trimestre di gestazione e l'infezione da HPV.

In particolare Hermonat e coll. (9) hanno dimostrato che il trofoblasto placentare è uno dei "target" d'infezione preferiti dall' HPV. Attraverso PCR "in situ" e ibridazione "dot blot" su placentate abortive, il genotipo principalmente coinvolto si è rivelato l' HPV-16. Risulta verosimile che l'infezione del trofoblasto da parte dell' HPV possa giocare un ruolo importante nell' aborto spontaneo, considerando che tali cellule costituiscono la principale interfaccia tra la madre ed il feto, quindi una loro significativa compromissione potrebbe essere causa di interruzione spontanea di gravidanza. Il meccanismo d'azione attraverso il quale l' HPV-16 sarebbe in grado di promuovere l'aborto spontaneo è ancora poco noto e sono state solo avanzate alcune ipotesi: l'espressione degli oncogeni E6 ed E7 potrebbe alterare la fisiologia del trofoblasto, alterandone il ciclo cellulare; in alternativa, alti livelli di HPV-16 potrebbero causare la liberazione di fattori interferenti con l'accrescimento della placenta e del feto e infine l'integrazione del DNA virale potrebbe determinare severe alterazioni genetiche nel feto che condurrebbero, come ovvia conseguenza, ad una interruzione spontanea della gravidanza.

L'infezione del trofoblasto da parte dell' HPV potrebbe essere causata dalla viremia materna, oppure sarebbero i gameti a trasferire il virus allo zigote agendo quindi quali potenziali vettori. L'ipotesi che anomalie genetiche nell'embrione, indotte dall' HPV-16 o -18, possano condizionarne o addirittura impedirne lo sviluppo è supportata, anche, dallo studio di Hennerberg e coll. (10), il quale, utilizzando modelli murini, ha dimostrato come l'esposizione al virus di embrioni ad uno stadio precoce di sviluppo (2 cellule) porti ad un netto decremento della percentuale di formazione di blastocisti "in vitro". Al contrario, incubando embrioni a 4-8 cellule con il genoma virale non si sono rilevate anomalie nello sviluppo degli

stessi ma si è solo documentata un'inibizione del processo di "hatching" delle blastocisti. Questi dati suggeriscono, quindi, un'influenza stadio-specifica dell'HPV sull'impianto dell'embrione nell'endometrio recettivo.

HPV E STERILITÀ

E' ampiamente documentata in letteratura, la stretta associazione tra infezioni batteriche del basso tratto genitale e la condizione di sterilità idiopatica della donna (11). Spostando l' attenzione alle malattie sessualmente trasmesse (MST), ben nota è l'interferenza dell'infezione da Chlamydia Trachomatis (C.T.) con il processo riproduttivo nella specie umana a causa delle specifiche alterazioni organiche e/o funzionali sia a livello del tratto genitale femminile che maschile (12). Nella donna, l'infezione da C.T., così come il gonococco, ha una responsabilità diretta nell'eziologia della malattia infiammatoria pelvica (MIP,13) e delle sindromi cliniche ad essa correlate: sterilità tubarica, gravidanza extrauterina e dolore pelvico cronico. Nell'uomo, la C.T. causa infezioni sintomatiche nel tratto genitale distale (uretriti anteriori) ed è stato inoltre dimostrato che l'incubazione "in vitro" degli spermatozoi con la C.T. causa un declino del numero degli spermatozoi mobili e la loro apoptosi, generando una condizione patologica nota come astenozoospermia (14).

Ancora non è ben definita, invece, l'influenza che l'infezione da HPV potrebbe esercitare sulla fertilità della coppia. Uno studio retrospettivo effettuato da van Hamont e coll. su donne infertili in corso di trattamento per fecondazione in vitro (FIV) ha evidenziato una frequenza di diagnosi di lesioni cervicali di grado elevato pari a due volte quella della popolazione generale (15). Uno dei primi studi prospettici riguardo la possibile associazione tra HPV e sterilità è stato pubblicato da un gruppo di ricercatori nord-americani (16) i quali hanno messo in relazione l'infezione cervicale da HPV con gli esiti riproduttivi delle tecniche di FIV in pazienti sterili. Lo studio effettuato su 106 pazienti sottoposte ad induzione della crescita follicolare multipla per FIV, ha evidenziato una netta diminuzione della percentuale di gravidanza (PR= 23.5%) nelle donne risultate positive all'HPV rispetto alle pazienti negative al test (PR= 57%). A supporto del dato, gli autori hanno affermato che in molti casi il virus si trova nella forma latente e persiste nell'individuo provocando delle infezioni asintomatiche, le quali rimangono tali poiché l'HPV sfugge al controllo del sistema immunitario, che non riesce ad

eliminarlo. Il sistema immunitario attiva comunque una risposta aspecifica di tipo cellulo-mediata che vede coinvolti i linfociti Th-1 e che rappresenterebbe un pericolo per la gravidanza.

L'impianto intrauterino dell'embrione richiede infatti l'attivazione di citochine pro-infiammatorie quali l'interleuchina 4 (IL-4), l'interleuchina 5 (IL-5) e l'interleuchina 10 (IL-10) secrete dai linfociti Th-2, che inibiscono la risposta cellulo-mediata, potenziando quella anticorpale che non risulterebbe dannosa per il prodotto del concepimento.

Gli autori hanno quindi concluso che un innato o acquisito decremento della capacità di produrre alti livelli di citochine pro-infiammatorie secrete dai linfociti Th-2 può interferire con l'impianto e ciò spiegherebbe gli esiti della FIV nelle pazienti HPV positive.

In un successivo studio (17), gli stessi ricercatori hanno dimostrato l'esistenza di un'associazione negativa tra alti livelli di interleuchina -2 (IL-2), il recettore solubile α (sR α) e l'interferone- γ (IFN- γ), principali prodotti dei linfociti Th-1, nel siero materno ed il successo delle tecniche FIV. Elevati livelli sierici di queste citochine interferirebbero con la gravidanza esercitando una diretta azione embriotossica ovvero danneggiando il trofoblasto placentare o ancora attraverso l'attivazione di cellule considerate deleterie per il concepito. Le citochine secrete dai linfociti Th-2 invece, giocano un ruolo essenziale nella regolazione della sopravvivenza dell'embrione, non solo controllando la risposta immunitaria della madre ma anche l'angiogenesi e la vasculogenesi ed è per questo che la gravidanza fisiologica va dunque considerata come un "fenomeno Th-2" (18). Ne consegue che l'esito di una gestazione è fortemente influenzato dal turbamento del fine equilibrio delle citochine.

Di parere opposto è invece un gruppo di ricercatori brasiliani (19), i quali selezionando 64 donne sottoposte a trattamento di FIV, con le medesime modalità del gruppo nord-americano, non hanno riscontrato alcuna correlazione tra la presenza dell'HPV nella donna e il successo delle tecniche. Dello stesso avviso sono risultati i dati di un recente studio retrospettivo (20) effettuato su 1044 donne sterili in corso di trattamento per FIV: ancora una volta nessuna associazione tra infezione da HPV e parametri clinici della FIV.

Infine, ulteriore oggetto di indagine è l'influenza dell'infezione da HPV sulla fertilità maschile.

Nell'uomo, la presenza di HPV-DNA ed -RNA è stata riscontrata non solo a livello di asse del pene, glande, e uretra (21), ma anche a livello di dotto deferente, epi-

didimo, testicolo (22, 23). Inoltre, diversi lavori hanno documentato la presenza del virus HPV nel liquido seminale, ma con risultati contrastanti. Infatti, ancora poco chiara è la localizzazione del virus nell'ambito delle diverse componenti del seme. Ostrow e coll. (24) hanno riscontrato la presenza del virus nel plasma seminale ma non negli spermatozoi. Questo ha fatto avanzare l'ipotesi di un coinvolgimento del plasma ma non dello spermatozoo nella trasmissione dell'infezione genitale da HPV. Altri autori (25), al contrario, hanno ritrovato le regioni E6 ed E7 del genoma virale all'interno delle cellule spermatiche, suggerendo un ruolo dello spermatozoo quale vettore dell'HPV. Inoltre, diversi studi hanno spesso associato l'infezione da HPV all'alterazione dei parametri seminali, in particolar modo alla riduzione della motilità degli spermatozoi (26). Foresta e coll. (27) hanno rilevato la presenza del virus nel 10% dei giovani esaminati (100 soggetti che praticavano attività sessuale non protetta) e tale presenza è stata associata a una riduzione della motilità (astenozoospermia). La presenza di HPV-DNA è stata riscontrata nella testa del 25% degli spermatozoi dei soggetti infetti. Dati recenti (28), inoltre, associano l'infezione da HPV ad una riduzione anche del numero di spermatozoi (oligozoospermia) nei soggetti ipofertili. Comunque nessuna relazione diretta con la fertilità maschile è stata ad oggi dimostrata anche se sarebbe consigliabile una maggiore attenzione nell'uso di queste cellule quando finalizzato a tecniche di riproduzione assistita o a banca del seme.

CONCLUSIONI

L'infezione da HPV è senza dubbio la più frequente malattia virale trasmessa per contagio sessuale (tre volte più frequente dell'Herpes genitalis). Nella progressione verso la forma tumorale svolgono un ruolo importante diversi cofattori, quali fattori genetici (anomalie cromosomiche, mutazioni di oncogeni cellulari), antigeni HLA, immunodepressione (HIV), coinfezioni (HSV-2, Chlamydia), elevato numero di gravidanze a termine, fumo e uso prolungato di contraccettivi orali.

Se il ruolo del virus HPV nella carcinogenesi è ampiamente documentato (29), alla luce di quanto esaminato, invece, l'esiguità dei dati riportati in letteratura non consente al momento di trarre delle conclusioni su un argomento ancora ampiamente dibattuto, qual è la correlazione tra HPV e riproduzione umana e pertanto urge un ampliamento delle casistiche al fine di rendere più significativi i pochi e spesso contrastanti risultati fin qui ottenuti.

BIBLIOGRAFIA

1. Dole VS. *Oncogenesi da virus. In Manuale di virologia medica, McGraw-Hill edizione 2001: 46-7*
2. Baseman JG, Koutsky LA. *The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol 2005; 32 Suppl 1:S16-24*
3. Munõz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, et al. *Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003; 348: 518-27*
4. Franceschi S. *The IARC commitment to cancer prevention: the example of papillomavirus and cervical cancer. Recent Results Cancer Res 2005; 166: 277-97*
5. Syrjänen S, Puranen M. *Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. Crit Rev Oral Biol Med 2000; 11: 259-74*
6. Ruffin MT, Bailey JM, Roulston D, et al. *Human Papilloma virus in amniotic fluid. BMC Pregnancy Childbirth, 2006; 6: 28*
7. Tseng CJ, Liang CC, Soong YK, et al. *Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: relationship between infection rate and mode of delivery. Obstet Gynecol 1998; 91: 92-6*
8. Deng D, Wen L, Chen W, et al. *Asymptomatic genital infection of human papillomavirus in pregnant women and the vertical transmission route. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2005; 11: 369-71*
9. Hermonat PL, Han L, Wendel PJ, et al. *Human Papillomavirus is more prevalent in first trimester spontaneously aborted products of conception compared to elective specimens. Virus Gen 1997; 14: 13-17*
10. Henneberg AA, Patton WC, Jacobson JD, et al. *Human Papillomavirus DNA exposure and embryo survival is stage- specific. J Assist Reprod Genetics 2006; 23: 255-59*
11. Spandorfer SD, Neuer A, Giraldo PC, et al. *Relationship of abnormal vaginal flora, proinflammatory cytokines and idiopathic infertility in women undergoing IVF. J Reprod Med 2001; 46: 806-10*
12. Pospisil L, Canderle J, Huser M, et al. *Infection with Chlamydia pneumoniae as a cause of female infertility of tubal origin? Ceska Gynecol, 2004; 69(5): 347-51*
13. Eschenbach DA.: *Acute pelvic inflammatory disease. Urol Clin North Am., 1984; 11: 65-81*
14. Witkin SS, Jeremias J, Toth M, et al. *Detection of Chlamydia trachomatis in semen by the polymerase chain reaction in male members of infertile couples. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 1457-62.*
15. van Hamont D, Nissen LHC, Sveber AG, et al. *Abnormal cervical cytology in women eligible for IVF. Hum Reprod 2006; 21: 2359-63*
16. Spandorfer SD, Bongiovanni AM, Fasouliotis SJ, et al. *Prevalence of cervical human papillomavirus in women undergoing in vitro fertilization and association with outcome. Fertil Steril 2006; 86: 765-7*
17. Fasouliotis SJ, Spandorfer SD, Witkin SS, et al. *Maternal serum levels of interferon- and interleukin-2 soluble receptor- predict the outcome of early IVF pregnancies. Hum Reprod 2004; 19: 1357-63*
18. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, et al. *Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon?. Immunol Today 1993; 14: 353-6*
19. Beltrame AL, Oliveira RM, Motta EL, et al. *The presence of cervical human papilloma virus (HPV) does not affect the outcome of IVF. Fertil Steril 2004; 82:S142*
20. Wang Y, Wang C, Qiao J, et al. *Relationship of cytopathology and cervical infection to outcome of in-vitro fertilization and embryo transfer. Int J Gynaecol Obstet 2008; 101: 21-6*
21. Nielson CM, Flores R, Harris RB, et al. *Human papillomavirus prevalence and type distribution in male anogenital sites and semen. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16: 1107-14*
22. Svec A, Mykyskova I, Hes O, et al. *Human papillomavirus infection of the epididymis and ductus deferens: an evaluation by nested polymerase chain reaction. Arch Pathol Lab Med 2003; 127: 1471-4*
23. Martorell M, Gil-Salom M, Pérez-Vallès A, et al. *Presence of Human papillomavirus DNA in testicular biopsies from non obstructive azoospermic men. Arch Pathol Lab Med 2005; 129: 1132-6*
24. Ostrow RS, Zachow KR, Niimura M, et al. *Detection of papillomavirus DNA in human semen. Science 1986; 31: 731-3*
25. Pao CC, Lai YM, Yang FP, et al. *Preferential retention of the E6 and E7 regions of the human papilloma virus type 18 genome by human sperm cells. Fertil Steril 1996; 66: 630-3*
26. Lai YM, Lee JF, Huang HY, et al. *The effect of human papillomavirus infection on sperm cell motility. Fertil Steril 1997; 67: 1152-5*
27. Foresta C, Garolla A, Zuccarello D, et al. *Human papilloma virus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility. Feril Steril 2009 in press.*
28. Didelot-Rousseau MN, Diafouka F, Yayo E, et al. *HPV seminal shedding among men seeking fertility evaluation in Abidjan, Ivory Coast. J Clin Virol 2007; 39: 153-5.*
29. Burd ME. *Human papillomavirus and cervical cancer. Clin Microbiol Rev 2003;16: 1-17*