



# La oncoproteína E7 del virus de papiloma humano y su papel en la transformación celular

Verónica Vallejo-Ruiz,<sup>a</sup> Noé Velázquez-Márquez,<sup>b</sup> Patricia Sánchez-Alonso,<sup>c</sup> Gerardo Santos-López,<sup>a</sup> Julio Reyes-Leyva<sup>a</sup>

## Human papillomavirus E7 oncoprotein and its role in the cell transformation

Human papillomavirus (HPV) genome codifies proteins with oncogenic activity, such as E7. Due to its structural characteristics, the E7 protein may interact with a great variety of cellular proteins. Some of these proteins act as cell-cycle regulators and other proteins function as transcription factors. These interactions play an important role in the induction of mitogenic pathways, in G1/S progression, and the inhibition of cellular differentiation, which increases chromosomal instability. The aim of this study is to describe the interactions of HPV E7 protein with different cellular proteins, and their contribution in the development of cervical cancer.

El virus de papiloma humano (VPH) se considera el agente de transmisión sexual más común en todo el mundo. Múltiples estudios han asociado la infección causada por el VPH con el desarrollo de cáncer cervicouterino (CaCU) y lo han considerado como el principal factor etiológico de este tipo de cáncer.<sup>1,2</sup> La prevalencia del VPH en población abierta varía de manera importante en distintas partes del mundo, desde 1.4 % hasta 25.6 %.<sup>3</sup> Estos valores se incrementan en mujeres con alteraciones neoplásicas y cáncer.<sup>1,4</sup> De hecho, más del 90 % de los casos de CaCU están relacionados con la presencia del VPH.<sup>1,2</sup>

Los papilomavirus humanos han sido agrupados de acuerdo con su asociación con lesiones benignas o con tumores malignos, en virus de bajo y alto riesgo, respectivamente. Dentro de los VPH de alto riesgo se encuentran los tipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59, 67, 68 y 70, entre los cuales los tipos 16 y 18 son los de mayor prevalencia en lesiones malignas de cérvix. Por otro lado, los tipos 6, 11, 13, 44 y 74 se consideran de bajo riesgo, ya que generalmente se encuentran asociados a lesiones benignas.<sup>2,4</sup>

Los VPH pertenecen a la familia *Papillomaviridae*, que incluye virus relativamente pequeños, sin envoltura, con diámetro de 55 nm. Tienen una cápside icosahédrica formada por 360 copias de la proteína L1 y 12 copias de la proteína L2, que se organizan en 72 capsómeros.<sup>5</sup>

El genoma del VPH es una molécula circular de ADN de doble cadena que está dividida en tres regiones: una región reguladora no codificante, que abarca cerca del 10 % del genoma y se denomina región larga de control (LCR; long control region); la región de genes de expresión temprana (E; early), denominados así porque codifican las proteínas no estructurales E1, E2, E4, E5, E6 y E7, que se expresan al inicio de la infección y están involucradas en la regulación de la replicación viral y en la oncogénesis; por último, se encuentra la región que contiene los genes de expresión tardía (L; late), que codifica las proteínas estructurales L1 y L2, las cuales constituyen la cápside viral.<sup>6</sup>

### Keywords

Papillomavirus E7 proteins  
Papillomavirus  
Cervical cancer

### Palabras clave

Proteínas E7 de papillomavirus  
Papilomavirus  
Cáncer cervicouterino

<sup>a</sup>Laboratorio de Biología Molecular y Virología, Centro de Investigación Biomédica de Oriente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Metepec

<sup>b</sup>Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla

<sup>c</sup>Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas, Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla

Puebla, México

Comunicación con: Verónica Vallejo-Ruiz

Teléfono y fax: 24 44 44 01 22

Correo electrónico: veronica\_vallejo@yahoo.com,  
veronica.vallejo@imss.gob.mx

Recibido: 22/10/2014

Aceptado: 15/05/2015

El genoma del virus de papiloma humano (VPH) codifica proteínas con actividad oncogénica, entre las que se encuentra la E7. Las características estructurales de la proteína E7 le confieren la capacidad de interactuar con una amplia gama de proteínas celulares, algunas de las cuales actúan como reguladores del ciclo celular y otras como factores de transcripción. A través de estas interacciones, la proteína E7 induce

la progresión del ciclo celular de la fase de reposo (G1) a la de síntesis (S), la iniciación de la mitosis y la inhibición de la diferenciación celular; además, esta proteína genera inestabilidad cromosómica. La presente revisión tiene como finalidad describir las interacciones de la proteína E7 del VPH con diferentes proteínas celulares, así como su contribución al desarrollo del cáncer cervical.

## Resumen

El potencial oncogénico de los VPH de alto riesgo reside en las oncoproteínas E6 y E7, que son las responsables de perturbar el control del ciclo celular y de iniciar la serie de alteraciones asociadas con la transformación celular.<sup>7,8</sup>

La expresión de los oncogenes virales puede ser regulada por proteínas celulares y por proteínas codificadas por el virus, como la proteína viral E2, que actúa como factor transcripcional. La proteína E2 forma homodímeros que reconocen de manera específica las secuencias palindrómicas ACCGNN-NNCGGT, localizadas en la LCR del genoma viral; su unión a este sitio induce la transcripción de *E6* y *E7*.<sup>9,10</sup> Algunas proteínas celulares pueden favorecer la transcripción de genes virales, como es el caso de la proteína H-ras, que incrementa la transcripción de los oncogenes *E6* y *E7*.<sup>11</sup>

Las oncoproteínas virales interactúan con diversas proteínas que regulan la expresión genética y afectan el control del ciclo celular. Dada la importancia de la proteína E7 del VPH tipo 16 (el tipo más frecuente en los tumores malignos de cérvix), en esta revisión se describirán sus características estructurales y funcionales más importantes y su papel en la oncogénesis.

El gen *E7* del VPH tipo 16 codifica para una fosfoproteína nuclear ácida de 98 aminoácidos. La proteína E7 posee similitud estructural y funcional con las proteínas transformantes E1A de adenovirus y el antígeno T de los poliomavirus.<sup>12,13</sup> La proteína E7 posee tres regiones conservadas (RC1, RC2 y RC3), nombradas así por su similitud en secuencia de aminoácidos con la proteína E1A de adenovirus. La RC1 de E7 está constituida por los residuos 1-15 del extremo aminoterminal. La RC2 está formada por los residuos 16-38 y contiene el motivo LXCXE, que establece interacciones de alta afinidad con la proteína de retinoblastoma (pRb).<sup>14</sup> Finalmente la RC3 está constituida por los residuos 39-98 del

extremo carboxilo terminal; esta región contiene dos motivos CXXC, los cuales forman una estructura de dedo de zinc, lo que le permite actuar como factor de transcripción.<sup>15,16</sup>

La proteína E7 es estructuralmente dinámica, es decir, sufre transiciones conformacionales que le permiten establecer una serie ordenada de asociaciones con distintas proteínas que participan en el control del ciclo celular. El extremo N-terminal es el que le confiere plasticidad conformacional a la oncoproteína E7 y el que establece contacto con otras proteínas.<sup>17,18</sup> Estas propiedades de transición y plasticidad de E7 juegan un papel clave en su capacidad para interferir con diferentes procesos celulares y de esa forma iniciar la transformación maligna.

Uno de los procesos que dan origen a la transformación celular es la inhibición de pRb por la proteína E7 de los VPH de alto riesgo.<sup>19</sup> La proteína pRb mantiene un bajo control del ciclo celular, ejerciendo una acción supresora sobre el factor de transcripción E2F, que cuando se encuentra libre promueve la expresión de numerosos genes involucrados en la progresión de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. La proteína pRb se une a E2F y forma un complejo (pRb/E2F) que mantiene secuestrado este factor de transcripción durante la fase G1 del ciclo celular (figura 1). La interacción de E7 con pRb conduce a la disociación del complejo pRb/E2F, a la degradación subsecuente de pRb y a la activación prematura de E2F, lo que motiva que se encienda la transcripción de numerosos genes requeridos por la célula para entrar a la fase S. Entre los genes activados por E2F se encuentran los que codifican las ciclinas A y E y las cinasas dependientes de la ciclina (CDK2). Las ciclinas son proteínas que regulan la transición entre distintas fases del ciclo celular debido a su función como factores de activación de cinasas.<sup>20</sup>

Se ha descrito que la proteína E7 es capaz de inducir el marcaje de proteínas con ubiquitina al interactuar con culina 2, una proteína que forma parte del

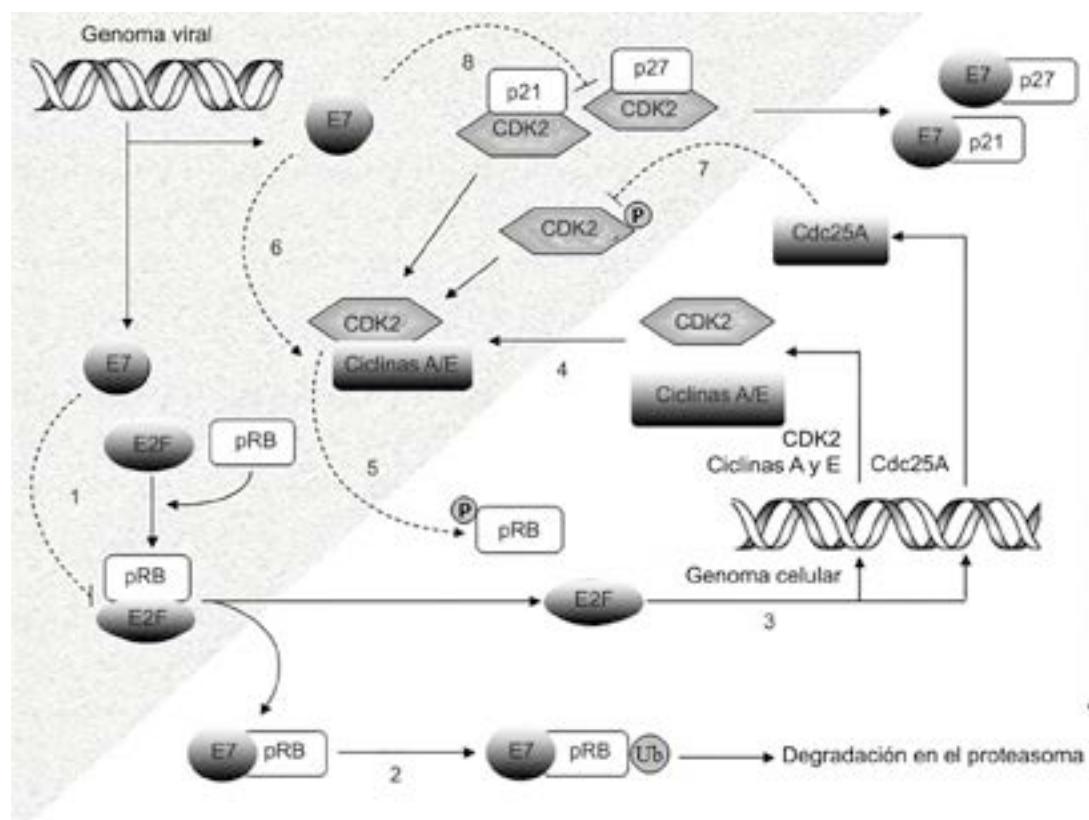
complejo ubiquitín-ligasa. La unión de E7 con culina 2 promueve una ubiquitinación atípica de las proteínas de la familia de retinoblastoma (pRb, p107 y p130), lo que conduce a su degradación en el proteasoma.<sup>21-24</sup>

No solo la proteína E7 de los VPH de alto riesgo se une a los miembros de la familia de retinoblastoma; también la proteína E7 de VPH de bajo riesgo es capaz de asociarse con pRb y p130, lo cual provoca un decremento de involucrina, que es un marcador de diferenciación celular, aunque, la afinidad de E7 con pRb es 10 veces mayor en los VPH de alto riesgo que en los de bajo riesgo.<sup>25</sup>

Los cambios en el proceso de diferenciación de las células infectadas con VPH son resultado de la unión de E7 con las proteínas de retinoblastoma, pero también de la actividad de la cinasa CKII,<sup>26</sup> que desem-

peña un papel importante en el control de la mitosis y en la proliferación celular.<sup>27</sup>

Otro blanco fundamental de la oncoproteína E7 de los VPH de alto riesgo es la proteína Cdc25A. Esta es una tirosín-fosfatasa que se requiere para la transición de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. La Cdc25A remueve los grupos fosfato que mantienen inhibida la cinasa dependiente de las ciclinas (CDK2), lo que le permite entonces formar complejos de activación con las ciclinas A y E.<sup>28,29</sup> La proteína E7 del VPH tipo 16 puede actuar sobre el promotor del gen que codifica Cdc25A para inducir su transcripción y aumentar los niveles de la proteína<sup>30</sup> o puede asociarse y activar directamente a la proteína Cdc25A o a los complejos ciclina A/CDK2 y ciclina E/CDK2, por medio de sitios de unión diferentes a los que utiliza para unirse a pRb.<sup>30,31</sup>



**Figura 1** Papel de la proteína E7 en la alteración del ciclo celular. La proteína E7 inhibe la formación de complejos entre pRb y E2F o disocia los complejos pRb/E2F previamente formados (1). La proteína pRb permanece unida a E7 y es marcada con ubiquitina para ser degradada en el proteasoma (2). La liberación del factor de transcripción E2F activa la transcripción de genes que promueven el inicio de la fase S del ciclo celular (3). Entre estos se encuentran los genes de ciclinas y de las cinasas dependientes de ciclinas (CDK) (4). Estas cinasas promueven la fosforilación de numerosos reguladores del ciclo celular, incluyendo la pRb, que es inhibida (5). La inactivación de pRb por fosforilación refuerza la liberación del factor de transcripción E2F y cierra el ciclo de progresión hacia la fase S. La E7 puede activar los complejos ciclina A y E/CDK2, ya sea por una interacción directa con ellos (6) o mediante la activación de la fosfatasa Cdc25A que desfosforila a CDK2 y la reactiva (7). La E7 también disocia los complejos formados por los represores p21cip1 y p27kip1, que mantienen secuestrado a CDK2 durante la fase G1 (8); por lo tanto, se incrementa la disponibilidad de esta cinasa. La unión de E7 con p21 y p27 promueve su degradación en el proteasoma. Las líneas punteadas indican la actividad de una proteína sobre otra; las líneas continuas indican los efectos. Los procesos de promoción se señalan con flechas (→), los de inhibición terminan en líneas cortadas. La zona sombreada indica los mecanismos que predominan en la fase de reposo G1 y la zona clara los que inducen el ingreso a la fase S.

La E7 también puede inhibir otros factores involucrados en la regulación del ciclo celular, lo cual incluye las proteínas p21<sup>cip1</sup> y p27<sup>kip1</sup>, que reprimen la acción de Cdk2.<sup>32,33</sup> Todo esto concuerda con la activación atípica de Cdk2 en células que expresan la proteína E7 del VPH tipo 16; esta activación conduce a la inducción aberrante de centrosomas supernumerarios y a la aneuploidía. La inducción de anomalías en los centrosomas mitóticos se lleva a cabo, en parte, por la asociación de E7 con la tubulina-gama, el regulador del centrosoma, y por la alteración concomitante del ensamblaje de tubulina-gama en los centrosomas, que conducen a la inestabilidad cromosomal.<sup>34</sup>

Otro represor transcripcional inactivado por E7 es el factor E2F6, un miembro de la familia de los factores E2F que regula la fase-S.<sup>35</sup> Este factor actúa como represor independiente de las proteínas de retinoblastoma.<sup>20,36</sup> La abundancia de E2F6 parece ser menor en células infectadas con VPH o que expresan E7.<sup>35</sup>

Como se mencionó anteriormente, la proteína E7 del VPH disocia los complejos pRb/E2F, que mantienen reprimido al factor transcripcional E2F durante la fase G1, pero, una vez disociado, E2F juega un papel crítico en la transcripción de genes que promueven la progresión del ciclo celular.

La proteína E7 también interactúa con otras proteínas reguladoras de la transcripción, como las proteínas de unión a caja TATA (TBP) y los factores de transcripción AP-1 y c-Myc. La interacción de E7 con estos factores de transcripción contribuye con el proceso de transformación maligna.

El factor transcripcional AP1 representa, junto con la proteína viral E2, un factor clave, aunque no único, para la inducción de la transcripción de los genes virales *E6* y *E7*. La LCR de los VPH de alto riesgo tiene dos sitios de unión a AP1, uno localizado en el potenciador (enhancer) y otro en la región promotora, además de sitios de unión a otros factores transcripcionales. La inhibición de la interacción de AP1 a la LCR reduce la expresión de las proteínas E6 y E7, y la transformación maligna de las células infectadas con VPH.<sup>37-39</sup>

La proteína E7 puede interactuar con el factor de transcripción AP-1 a través de su dominio tipo “dedo de zinc”, modulando, entre otras moléculas, la expresión de N-caderina, vía MEK-ERK.<sup>40</sup>

También se ha identificado que la expresión de E7 provoca un incremento en los niveles de c-Myc. La proteína c-Myc es un factor transcripcional clave en la progresión del ciclo celular, su proliferación, metabolismo, transformación y apoptosis.<sup>41-43</sup> La proteína c-Myc es capaz de interactuar y formar complejos específicos con E7 del VPH tipo 18, promoviendo la

unión de esta proteína al ADN y aumentando la actividad de transactivación de c-Myc. Se ha reportado recientemente que la capacidad de unión de Myc al promotor de la transcriptasa inversa de la telomerasa aumenta conforme aumenta la concentración de E7, y que la proteína E7 del VPH 16 coopera con la proteína c-Myc para inmortalizar queratinocitos humanos.<sup>44,45</sup> Los resultados encontrados muestran la importancia del efecto de la interacción E7/c-Myc sobre diversas vías celulares que tienen gran importancia en el desarrollo tumoral.

Como se describe previamente, la oncoproteína E7 es necesaria para la inducción y el mantenimiento de la transformación maligna; el desarrollo de vacunas terapéuticas contra el CaCU ha representado un reto en la investigación del cáncer. Uno de los esfuerzos se ha enfocado en el desarrollo de vacunas capaces de inducir una respuesta inmune específica contra las células tumorales. La oncoproteína E7 ha representado un blanco ideal para el desarrollo de inmunoterapias mediadas por linfocitos T-citotóxicos. Dado que la proteína E7 es un inductor pobre de la respuesta T citotóxica, se están desarrollando diferentes estrategias en el desarrollo de vacunas que generen mejores respuestas, como el uso de proteínas químéricas con epítopes de la proteína E7 acopladas a nanopartículas; la fusión de E7 con una subunidad de la toxina de ricino, o bien el desarrollo de partículas semejantes a virus (VLP, por sus siglas en inglés) también han representado una estrategia de vacunación segura y ambas se han realizado.<sup>46-48</sup>

Recientemente mediante análisis proteómico, se identificó la interacción de diversas proteínas celulares con E7 de 17 tipos distintos de VPH. Este estudio demostró interacciones conservadas entre UBR4/p600 y E7 de los distintos tipos de VPH, mientras que ENC1 se une específicamente a E7 de VPH 18 y VPH 45, ambos del género alfa especie.<sup>49</sup>

## Conclusiones

La oncoproteína E7 de los VPH de alto riesgo ha sido ampliamente estudiada debido a sus implicaciones en el desarrollo del cáncer cervical. La importancia de la E7 se confirma por el hecho de que su expresión es constante en la mayoría de los tumores malignos positivos al VPH. La flexibilidad estructural de E7 la hace capaz de unirse a distintas proteínas que actúan como reguladores transcripcionales, activando o reprimiendo genes cuyo efecto biológico será reflejado en procesos celulares que contribuyen al desarrollo de la transformación maligna. Este importante papel de E7 en la patogénesis de la infección por VPH y en la oncogénesis la convierte en el blanco de

estrategias terapéuticas para combatir el cáncer. En la actualidad se estudian diferentes formas de inhibir la función de la proteína E7 y es probable que a mediano plazo se encuentren algunos agentes terapéuticos que inhiban sus efectos en los pacientes con cáncer cervicouterino.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

## Referencias

1. Baseman JG, Koutsy LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2005;32 Suppl 1:S16-24.
2. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518-27.
3. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet.* 2005;9490:991-8.
4. Velázquez-Márquez N, Paredes-Tello MA, Pérez-Terrón H, Santos-López G, Reyes-Leyva J, Vallejo-Ruiz V. Prevalence of human papillomavirus genotypes in women from a rural zone of Puebla, Mexico. *Int J Infect Dis.* 2009;13(6):690-5.
5. Modis Y, Trus BL, Harrison SC. Atomic model of the papillomavirus capsid. *EMBO J.* 2002;21:4754-62.
6. Velázquez-Márquez N, Reyes-Leyva J, Vallejo-Ruiz V. Papel de oncogenes del virus del papiloma humano en la inducción de cáncer cervicouterino. En: Rocha-Gracia RC, Martínez-Laguna Y, Lozano-Zarain P, Editores. *Mecanismos de patogenicidad e interacción parásito hospedero.* Puebla, México: Publicación especial de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; 2004. p277-92.
7. Boulet G, Horvath C, Broeck VD, Sahebali S, Bongers. Human papillomavirus: E6 and E7 oncogenes. *IJBCB.* 2007;39:2006-11.
8. Ueno T, Sasaki K, Yoshida S, Kajitani N, Satsuka A, Nakamura H, et al. Molecular mechanisms of hyperplasia induction by human papillomavirus E7. *Oncogene.* 2006;25:4155-64.
9. Hawley-Nelson P, Androphy EJ, Lowy DR, Schiller JT. The specific DNA recognition sequence of the bovine papillomavirus E2 protein is an E2-dependent enhancer. *EMBO J.* 1988;7(2):525-31.
10. Hirochika H, Hirochika R, Broker TR, Chow LT. Functional mapping of the human papillomavirus type 11 transcriptional enhancer and its interaction with the trans-acting E2 proteins. *Genes Dev.* 1988;2(1):54-67.
11. Medina-Martínez O, Vallejo V, Guido MC, García-Carrancá A. Ha-ras oncogene-induced transcription of human papillomavirus type 18 E6 and E7 oncogenes. *Mol Carcinogen.* 1997;19:83-90.
12. Barbosa MS, Edmonds C, Fisher C, Schiller JT, Lowy DR, Vousden KH. The region of the HPV E7 oncoprotein homologous to adenovirus E1a and SV40 large T antigen contains separate domains for Rb binding and casein kinase II phosphorylation. *EMBO J.* 1990;9(1):153-160.
13. Pahel G, Aulabaugh A, Short SA, Barnes JA, Painter GR, Ray P, et al. Structural and functional characterization of the HPV16 E7 protein expressed in bacteria. *J Biol Chem.* 1993;268:26018-25.
14. Dyson N, Guida P, McCall C, Harlow E. Adenovirus E1A makes two distinct contacts with the retinoblastoma protein. *J Virol.* 1992;66(7):4606-11.
15. Massimi P, Pim D, Banks L. Human papillomavirus type 16 E7 binds to the conserved carboxy-terminal region of the TATA box binding protein and this contributes to E7 transforming activity. *J Gen Virol.* 1997;78(Pt 10):2607-13.
16. McIntyre M, Frattini MG, Grossman SR, Laimins LA. Human papillomavirus type 18 E7 protein requires intact Cys-X-X-Cys motifs for zinc binding, dimerization, and transformation but not for Rb binding. *J Virol.* 1993;67:3142-50.
17. Alonso LG, García-Alai MM, Nadra AD, Lapena AN, Almeida FL, Gualfetti P, et al. High-risk (HPV16) human papillomavirus E7 oncoprotein is highly stable and extended, with conformational transitions that could explain its multiple cellular binding partners. *Biochemistry.* 2002;41:10510-18.
18. García-Alai MM, Alonso LG, Prat-Gay GD. The N-terminal module of HPV16 E7 is an intrinsically disordered domain that confers conformational and recognition plasticity to the oncoprotein. *Biochemistry.* 2007;46:10405-12.
19. Lee JO, Russo AA, Pavletich NP. Structure of the retinoblastoma tumour-suppressor pocket domain bound to a peptide from HPV E7. *Nature.* 1998;391:859-65.
20. Attwooll C, Lazzarini-Denchi E, Helin K. The E2F family: specific functions and overlapping interests. *EMBO J.* 2004;23(24):4709-16.
21. Berezutskaya E, Bagchi S. The human papillomavirus E7 oncoprotein functionally interacts with the S4 subunit of the 26 S proteasome. *J Biol Chem.* 1997;272:30135-40.
22. Huh KW, Zhou X, Hayakawa H, Cho JY, Libermann TA, Jin J, et al. Human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein associates with the cullin 2 ubiquitin ligase complex, which contributes to degradation of the retinoblastoma tumor suppressor. *J Virol.* 2007;81:9737-47.
23. Wang J, Sampath A, Raychaudhuri P, Bagchi S. Both Rb and E7 are regulated by the ubiquitin proteasome pathway in HPV-containing cervical tumor cells. *Oncogene.* 2001;20:4740-49.
24. Ying H, Xiao ZXJ. Targeting retinoblastoma pro-

- tein for degradation by proteasomes. *Cell Cycle*. 2006;5:506-8.
25. Gage JR, Meyers C, Wettstein FO. The E7 proteins of the nononcogenic human papillomavirus type 6b (HPV-6b) and of the oncogenic HPV-16 differ in retinoblastoma protein binding and other properties. *J Virol*. 1990;64(2):723-30.
27. Genovese NJ, Banerjee NS, Broker TR, Chow LT. Casein kinase II motif-dependent phosphorylation of human papillomavirus E7 protein promotes p130 degradation and S-phase induction in differentiated human keratinocytes. *J Virol*. 2008;82:4862-73.
28. McK Kendrick L, Milne D, Meek D. Protein kinase CK2-dependent regulation of p53 function: evidence that the phosphorylation status of the serine 386 (CK2) site of p53 is constitutive and stable. *Mol Cell Biochem*. 1999;191(1-2):187-99.
29. Bhawal UK, Sugiyama M, Nomura Y, Sawajiri M, Tsukinoki K, Ikeda MA, et al. High-risk human papillomavirus type 16 E7 oncogene associates with Cdc25A over-expression in oral squamous cell carcinoma. *Virchows Arch*. 2007;450(1):65-71.
30. Katich SC, Zerfass-Thome K, Hoffmann I. Regulation of the Cdc25A gene by the human papillomavirus Type 16 E7 oncogene. *Oncogene*. 2001;20:543-50.
31. Nguyen CL, Münger K. Direct association of the HPV16 E7 oncoprotein with cyclin A/CDK2 and cyclin E/CDK" complexes. *Virology*. 2008;380:21-5.
32. He W, Staples D, Smith C, Fisher C. Direct activation of cyclin-dependent kinase 2 by human papillomavirus E7. *J Virol*. 2003;77:10566-74.
33. Funk JO, Waga S, Harry JB, Espling E, Stillman B, Galloway DA. Inhibition of CDK activity and PCNA-dependent DNA replication by p21 is blocked by interaction with the HPV-16 E7 oncoprotein. *Genes Dev*. 1997;11(16):2090-100.
34. Zerfass-Thome K, Zworschke W, Mannhardt B, Tindle R, Botz JW, Jansen-Dürr P. Inactivation of the cdk inhibitor p27KIP1 by the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein. *Oncogene*. 1996;13(11):2323-30.
35. Nguyen CL, Eichwald C, Nibert ML, Münger K. Human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein associates with the centrosomal component  $\gamma$ -tubulin. *J Virol*. 2007;81:13533-43.
36. McLaughlin-Drubin ME, Huh KW, Münger K. Human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein associates with E2F6. *J Virol*. 2008;32:8695-705.
37. Storre J, Schäfer A, Reichert N, Barbero JL, Hauser S, Eilers M, et al. Silencing of the meiotic genes SMC1 $\beta$  and STAG3 in somatic cells by E2F6. *J Biol Chem*. 2005;280(50):41380-6.
38. Antinore MJ, Birrer MJ, Patel D, Nader L, McCance DJ. The human papillomavirus type 16 E7 gene product interacts with and trans-activates the AP1 family of transcription factors. *EMBO J*. 1996;15:1950-60.
39. Thierry F, Spyrou G, Yaniv M, Howley P. Two AP1 sites binding JunB are essential for human papillomavirus type 18 transcription in keratinocytes. *J Virol*. 1992;66:3740-8.
40. Villanueva R, Morales-Peza N, Castelán-Sánchez I, García-Villa E, Tapia R, Cid-Arregui A, et al. Heparin (GAG-hed) inhibits LCR activity of human papillomavirus type 18 by decreasing AP1 binding. *BMC Cancer*. 2006;6:1-15.
41. Yuan H, Ito S, Senga T, Hyodo T, Kiyono T, Kikkawa F, et al. Human papillomavirus type 16 oncoprotein E7 suppresses cadherin-mediated cell adhesion via ERK and AP-1 signaling. *Int J Oncol*. 2009; 35(2):309-14.
42. Adhikary S, Eilers M. Transcriptional regulation and transformation by Myc proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6:635-45.
43. Eisenman RN. Deconstructing myc. *Genes Dev*. 2001;15(16):2023-30.
44. Mai S, Mushinski JF. c-Myc-induced genomic instability. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2003;22(3):179-99.
45. Liu X, Disbrow GL, Yuan H, Tomaic V, Schlegel R. Myc and human papillomavirus type 16 E7 genes cooperate to immortalize human keratinocytes. *J Virol*. 2007;81(22):12689-95.
46. Wang YW, Chang HS, Lin CH, Yu WC. HPV-18 E7 conjugates to c-Myc and mediates its transcriptional activity. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39:402-12.
47. Juarez V, Pasolli A, Hellwig A, Garbi N, Arregui AC. Virus-Like Particles Harboring CCL19, IL-2 and HPV16 E7 Elicit Protective T Cell Responses in HLA-A2 Transgenic Mice. *Open Virol J*. 2012;6:270-6.
48. Rasoul-Amini S, Mansoorkhani MJ, Mohkam M, Ghoshoon MB, Ghasemi Y. Induction of antitumor immunity against cervical cancer by protein HPV-16 E7 in fusion with ricin B chain in tumor-bearing mice. *Int J Gynecol Cancer*. 2013; [Epub ahead of print].
49. Caballero JM, Garzón A, González-Cintado L, Kowalczyk W, Jimenez Torres I, Calderita G, et al. Chimeric infectious bursal disease virus-like particles as potent vaccines for eradication of established HPV-16 E7-dependent tumors. *PLoS One*. 2012;7(12):e52976.
50. White EA, Sowa ME, Tan MJ, Jeudy S, Hayes SD, Santha S, et al. Systematic identification of interactions between host cell proteins and E7 onco proteins from diverse human papillomaviruses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(5):E260-267.