

人乳头瘤病毒与宫颈病变关系的研究

冯山山, 黄守国*

中南大学湘雅医学院附属海口医院妇产科, 海南 海口

收稿日期: 2023年8月12日; 录用日期: 2023年9月6日; 发布日期: 2023年9月13日

摘要

子宫颈癌是严重威胁全球女性健康的恶性肿瘤之一, 人乳头瘤病毒(Human Papilloma Virus, HPV)是宫颈致癌过程中的主要病因。HPV持续感染宿主细胞, 将病毒整合到宿主基因组, 是诱发正常宫颈从癌前病变发展至宫颈癌的关键因素。本文将对人乳头瘤病毒的特征及其对宫颈病变的影响进行综述。

关键词

人乳头瘤病毒, 宫颈病变, 相关性

Research on Correlation of Human Papillomavirus with Cervical Lesions

Shanshan Feng, Shouguo Huang*

Department of Obstetrics and Gynaecology, Haikou Municipal Hospital Affiliated to Xiangya Medical College of Central South University, Haikou Hainan

Received: Aug. 12th, 2023; accepted: Sep. 6th, 2023; published: Sep. 13th, 2023

Abstract

Cervical cancer is one of the malignant tumors that seriously threaten women's health worldwide, and Human Papilloma Virus (HPV) is a major etiological factor in the process of cervical carcinogenesis. The persistent infection of host cells by HPV and the integration of the virus into the host genome are key factors in inducing the progression of the normal cervix from pre-cancerous lesions to cervical cancer. In this paper, we will review the characterization of HPV and its effect on cervical lesions.

Keywords

Human Papillomavirus, Cervical Lesions, Correlation

*通讯作者。

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

根据国际癌症研究机构发布的最新全球癌症数据提示, 2020 年全球宫颈癌新增病例约 60.4 万例, 死亡病例约 34.2 万例, 其发病率仅次于乳腺癌、肺癌、结直肠癌, 是全球第四大常见恶性肿瘤, 也是女性癌症死亡的第四大原因[1]。人乳头瘤病毒感染在性生活活跃的女性中非常普遍, 高危型 HPV 的持续感染已被确定为宫颈癌及其癌前病变的主要病因。有研究显示, 约半数感染高危型 HPV 患者在 3 年后可通过自身免疫清除病毒而不会发展成持续性感染, 但部分女性特别是年龄大于 45 岁患者不仅清除既往感染能力减弱, 还易出现新发感染或多种型别共感染现象, 导致体内 HPV 持续性存在引起宫颈病变[2]。本文主要围绕人乳头瘤病毒生物学特征及其在宫颈病变中的作用机制展开综述。

2. HPV 的结构

HPV 为无包膜的双链 DNA 病毒, 壳体直径为 50~60 nm, 呈二十面体对称型, 隶属于乳多空病毒科乳头瘤空泡病毒。HPV 家族典型病毒基因组由三个区域组成: 两个蛋白编码区即早期基因编码区域、晚期基因编码区域和一个非编码区。早期基因编码区域又称为 E 区, 包含几个开放阅读框, 主要编码与病毒复制相关蛋白 E1、E2 和 E4 和癌基因蛋白 E5、E6 和 E7; 晚期基因编码区域又称为 L 区, 这些基因编码主要壳体蛋白 L1 和次要壳体蛋白 L2, 组装病毒衣壳, 且与病毒增殖相关; 非编码区又称为长调控区, 位于 L1 和 E6 开放阅读框之间, 包含与病毒 DNA 复制和转录相关的大部分调控元件[3]。

3. HPV 与病变类型的关系

目前已发现约 200 种不同基因型的乳头瘤病毒, 可导致人体皮肤、生殖道、消化道黏膜等病变。根据其致病力不同, 可分为高危型 HPV 及低危型 HPV 两类; 低危型 HPV 主要引起外阴、阴道、宫颈良性病变, 其中 HPV6 和 11 是研究最多的类型, 可引起生殖器疣或尖锐湿疣等; 而高危型 HPV 往往诱发恶性肿瘤, 包括宫颈癌、外阴癌、阴道癌、阴茎癌、肛门癌、口咽癌、头颈部癌等。国际癌症研究机构已将 12 种 HPV 类型即 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 确定为 1 类致癌物[4]。研究显示, 全球所有 HPV 相关癌症病例中, 宫颈癌占据绝大多数。高危 HPV 的持续感染已被确定为宫颈癌发展的主要风险因素, HPV16 和 18 共同导致全球约 71% 的宫颈癌[5]。

4. HPV 感染与宫颈病变的关系

宫颈上皮由宫颈阴道部鳞状上皮和宫颈管柱状上皮组成。宫颈阴道部鳞状上皮由深至浅可分为三个带: 基底带, 中间带及浅表带, HPV 最有可能通过上皮伤口或微裂隙感染基底带细胞。机体在感染 HPV 后从癌前病变到最终发展为宫颈癌是一漫长过程, 生殖道菌群环境的改变、免疫功能的强弱等均可影响病毒感染的持续性, HPV 的高水平表达引起宿主细胞基因组的不稳定性发展则是 HPV 致癌过程的关键环节。

4.1. HPV 感染与生殖道菌群

女性生殖道内寄居着多种微生物, 它们与宿主和环境相互依存相互制约, 始终保持动态平衡状态。正常阴道微生态系统中, 乳酸杆菌作为优势菌群发挥重要作用。乳酸杆菌粘附和占据阴道上皮细胞, 通

过分解糖原产生乳酸使阴道形成弱酸性环境, 抵抗病原体的入侵; 同时可分泌过氧化氢、细菌素、生物表面活性剂等抑制或杀灭病原微生物[6] [7]。然而, 饮食习惯、吸烟、性生活等诸多因素会破坏阴道微生态平衡, 增加 HPV 感染风险, 导致不同程度的宫颈病变。近年来, 越来越多的国内外学者对 HPV 感染与阴道微生物群及宫颈病变关系进行了深层次的研究。有研究发现, HPV 阳性患者中乳酸杆菌计数及乳酸杆菌所占阴道细菌总数明显下降, 且随着乳酸杆菌数量的减少, HPV-DNA 载量明显增多[8]。在不同宫颈病变组织中, 乳酸杆菌数量同样具有显著差异, 宫颈恶性病变组织的乳酸杆菌检出率显著低于宫颈非恶性病变组, 而 HPV、支原体、衣原体、霉菌、滴虫检出率则显著高于非恶性病变组[9]。种种研究结果都提示乳酸杆菌与 HPV 感染及宫颈病变具有一定相关性。乳酸杆菌的数量减少和活性下降导致不同的厌氧菌逐渐占据主导地位, 这些微生物可产生亚硝酸等有害代谢物质, 引起相关促炎症细胞因子和趋化因子的产生增加, 产生炎症和损害上皮细胞, 这为人乳头瘤病毒感染创造了最佳条件, 进而增加致癌几率[10]。细菌性阴道炎是女性常见的阴道炎症疾病, 加德纳杆菌等致病菌比例上升使得阴道液中唾液酸酶增加, 唾液酸酶可通过破坏粘膜屏障, 协助 HPV 病毒粘附、侵袭并最终将病毒癌基因整合于宿主细胞基因组, 增加 HPV 易感性, 且可能增加宫颈鳞状上皮内病变风险[11] [12]。近年来, 越来越多研究报道支原体和衣原体感染可能是 HPV 感染的危险因素。解脲支原体阳性患者感染 HPV 风险增加 1.35 倍, 而沙眼衣原体阳性患者感染 HPV 风险增加 3.16 倍。支原体及衣原体感染生殖道黏膜后造成机械性损伤和产生炎症反应, 增加细胞因子、趋化因子等表达及自由基的产生, 同时降低宿主细胞的细胞免疫应答, 导致清除 HPV 能力减弱从而引起病毒的持续性感染, 共同促进子宫颈癌前病变的发生[13] [14]。由此可见, 阴道微生态不平衡和炎症可能导致 HPV 病毒的持续感染, 进而诱发宫颈鳞状上皮内病变及子宫颈癌。

4.2. HPV 感染与免疫反应

约 80% 的人在一生中会感染人类乳头瘤病毒, 但是超过 90% 的感染患者在几年内可由自身免疫系统清除感染[15]。人体免疫机制包括固有免疫、特异性免疫和免疫逃逸。当 HPV 病毒通过微损伤进入宫颈上皮细胞, 固有免疫中 Toll 样受体(TLR)可识别病原体, 进而激活巨噬细胞、树突状细胞(DC)、自然杀伤 T 细胞(NKT)等免疫细胞并引起下游炎症性细胞因子、趋化因子的表达, 同时调节固有免疫及特异性免疫反应。巨噬细胞主要有 M1 型和 M2 型两种表型, 可分泌干扰素 IFN、肿瘤坏死因子 TNF- α 、白介素 IL-1 β 、IL-6 等细胞因子用于抗病毒、抗肿瘤及免疫调节。DC 则具有显著的抗原识别和呈递能力, 可表达主要组织相容性复合体(MHC)、调节细胞因子的分泌并同时激活特异性免疫反应。NKT 的激活可产生 IFN- γ 、IL-4、IL-10、IL-13 等细胞因子, 同时也是机体启动病原体特异性免疫反应所必须的。特异性免疫包括细胞免疫和体液免疫, 辅助性 T 细胞(Th)和细胞毒性 T 细胞(CTL)在对 HPV 感染的免疫防御中发挥了重要作用。辅助性 T 细胞主要有 Th1 和 Th2 两个亚群, 在机体受到 HPV 病毒感染时, 细胞因子调节 Th 向 Th1 方向分化。Th1 细胞不仅能够分泌 IFN- γ 和 TNF- α 直接介导肿瘤细胞的凋亡, 还可分泌 IL-2 介导 CD8+ T 细胞的激活, CD8+ T 通常在活化后分化为 CTL, 增强细胞杀伤作用而促进病毒的清除。在子宫颈感染 HPV 病毒后的病变过程中, 宿主免疫系统通过不同的免疫机制共同防御病原体的入侵, 然而 HPV 病毒则通过影响抗原呈递、调节细胞因子等各种途径实现免疫逃逸。研究发现 HPV 病毒可导致 E 钙粘蛋白表达失调, 抑制朗格汉斯细胞细胞活性, 从而使感染灶内朗格汉斯细胞数量减少[16]。IFN 作为人体内关键的免疫因子, 具有抗病毒增殖的作用。相关研究表明, 在感染 HPV 病毒的宫颈组织内, IFN- α 和 IFN- β 可抑制病毒的转录与复制, 使病毒表达水平降低; IFN- γ 升高与子宫颈中高危 HPV 病毒载量增加显著相关, 可导致宫颈病变的进一步进展[17] [18]。然而 HPV 病毒可通过 E6、E7 癌蛋白抑制 IFN 的激活并阻断 IFN 介导的信号转导引起免疫逃逸。此外, E6、E7 蛋白还可对 Th 细胞偏移性分化产生影响, 子宫颈癌患者体内 Th1/Th2 平衡状态向 Th2 型偏移, 导致肿瘤的免疫逃逸[19]。由此可见, 人体自身免

疫反应在抵抗 HPV 病毒感染和抑制子宫颈病变进程中发挥重要作用。

4.3. HPV 整合与基因表达

HPV 病毒进入宫颈鳞状上皮基底层细胞后, 病毒 DNA 以游离或整合的形式存在。其中病毒基因组与宿主细胞基因组发生整合是宫颈病变的关键步骤。随着宫颈病变的进展, 游离病毒 DNA 逐渐减少, 大多数病毒 DNA 整合到宿主细胞内使染色体发生改变, 包括染色体易位、缺失甚至重排, 增加细胞癌变概率。HPV 病毒在宿主染色体的整合位置是随机的, 但在染色体脆弱位点发生整合的概率更高, 其整合机制可能与激活 DNA 损伤应答(DNA damage response, DDR)相关[20]。HPV 病毒 DNA 复制在细胞核中进行, 病毒早期蛋白质 E1 和 E2 在启动病毒 DNA 复制中发挥重要作用。E1 蛋白在 E2 蛋白的参与下主要发挥 DNA 解旋酶作用, 当基因拷贝数维持在 50~100 时 E1 蛋白作用减弱, 而 E2 蛋白在后续基因扩增引起 HPV 病毒持续感染中尤为重要。有研究显示 E2 蛋白具有病毒基因抑制功能, 可负性调节 E6、E7 基因的表达, 进而影响病毒复制和转录。E2 基因较链区结构不稳定, 在病毒与宿主基因整合过程中常发生缺失和断裂, 当 E2 蛋白浓度降低, E6、E7 基因的表达将失去抑制, 促进子宫颈癌的发生[21]。E6 蛋白主要通过作用于肿瘤抑制因子 p53 诱导细胞癌变。E6 蛋白一方面可通过募集宿主细胞中 E6 相关蛋白(E6AP), 与 p53 形成三聚体复合物导致 p53 的泛素化和降解, 导致细胞 DNA 损伤无法修复, 也无法诱发细胞凋亡终止细胞进程[22]。另一方面, E6 还可以与组蛋白乙酰转移酶 p300、CREB 结合蛋白(CBP)相互作用阻止 p53 乙酰化, 抑制 p53 对损伤细胞的响应[23]。除作用于 p53 外, E6 蛋白也可通过与 TNF- α 受体(TNFR1)、Fas 相关死亡域蛋白(FADD)及 Caspase-8 相互作用, 引起细胞凋亡相关蛋白 Bak、Bax 的降解[24]。此外, E6 蛋白可通过激活端粒酶逆转录酶(TERT)启动子的活化, 诱导端粒酶的表达, 参与细胞恶性转化[25]。E7 蛋白主要通过非磷酸化视网膜母细胞瘤蛋白(pRb)发挥作用。在正常细胞中, pRb 通过与转录因子 E2F 直接结合, 并募集组蛋白去乙酰化酶(HDAC)等染色体结构修饰蛋白酶, 来抑制由 E2F 调控的转录。当 E7 蛋白与 pRb 形成复合物, 使 pRb 与 E2F 解离, 诱导受损细胞向 S 期进展导致细胞无限制增殖[26]。近年来, E5 蛋白在致癌过程中的作用也得到进一步研究。大多数高危型 HPV 病毒表达 E5 蛋白, 其主要存于细胞内质网和高尔基体中。在 HPV 病毒感染早期, E5 蛋白高表达可降低细胞表面 MHC-I 的水平, 有助于免疫逃逸并最终在宿主细胞持续感染。E5 蛋白还可抑制 ATP 酶质子泵功能, 提高内体 pH 值, 阻碍突触小泡融合, 延缓表皮生长因子受体(EGFR)的降解, 增强 EGF 与 EGFR 相互作用, 导致肿瘤细胞增殖[27]。此外, E5 蛋白通过影响 EGFR 磷酸化, 激活 MEK/ERK1/2 及 PI3K/AKT 通路, 增加血管内皮生长因子(VEGF)的表达, 诱导肿瘤组织新生血管形成和增加血管通透性, 在子宫颈癌进展过程中发挥重要作用[28]。HPV 病毒进入宿主细胞进行 DNA 整合并开始表达病毒早期蛋白质, 这些癌蛋白进行病毒基因组复制并持续存在于鳞状上皮基底层细胞, 病毒晚期蛋白质 L1 和 L2 壳体蛋白则在鳞状上皮细胞分化时候表达, 并最终完成病毒的组装和释放。由此可见, HPV 病毒在宿主细胞的 DNA 整合及癌蛋白的表达是是导致子宫颈癌变的重要驱动力。

4.4. HPV 感染与信号通路

HPV 病毒逃避人体免疫系统, 持续感染宫颈细胞并表达自身癌基因, 可调节和改变多种信号传导通路影响宫颈病变的进展。JAK/STAT 通路在调节免疫防御、参与细胞增殖、凋亡中发挥着重要作用。JAK 家族有四个成员: JAK1、JAK2、JAK3 及 TYK2; STAT 家族有七个成员: STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5 α 、STAT5 β 及 STAT6。该信号通路通常由细胞因子、生长因子介导激活, 其过度活化被证实于子宫颈癌变进程中发挥了关键作用。IFN 是 JAK/STAT 通路激活的主要细胞因子, IFN- α 及 IFN- β 参与激活 JAK1、TYK2; IFN- γ 参与激活 JAK1、JAK2, 最终使 STAT 蛋白磷酸化。在 HPV 感染

后, 机体 IFN 合成减少, 导致 STAT1 激活减少, 同时 E6 蛋白与 E6AP 结合降解 p53, 进一步抑制 STAT1 的表达, 这将利于感染初期 HPV 病毒基因组的维持和扩增[29]。STAT3 转录因子作为诱发肿瘤的关键驱动因素, 其促癌作用在 HPV 相关子宫颈癌中同样得到证实。有研究显示, STAT3 的异常激活随着子宫颈病变至癌变的严重程度而增加, 且与人乳头瘤病毒载量及病毒基因组整合密切相关。E6 蛋白可能通过 GTP 酶 Rac1 介导 NF κ B 激活, 增加细胞因子 IL-6 的表达促进 STAT3 的酪氨酸和丝氨酸磷酸化诱导免疫逃逸影响肿瘤进展[30]。PI3K/AKT 是细胞中一经典信号通路, 当 PI3K 被 EGF、VEGF 等多种细胞因子激活, 产生第二信使磷脂酰肌醇三磷酸(PIP3)促使 AKT 活化, 活化的 AKT 使下游靶向因子磷酸化进而影响细胞增殖、抗凋亡等导致肿瘤的发生。PTEN 是 PI3K/AKT 负性调节因子, 可减弱 PIP3 信号传导, 进而减少 AKT 活化介导的分子事件。研究发现, HPV 表达 E6 癌蛋白可降低 PTEN 活性, 有助于激活 PI3K/AKT 通路; E7 癌蛋白则可通过蛋白磷酸酶 PP2A 增加 AKT 磷酸化[31]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是 PI3K/AKT 级联反应中的关键分子, 在 HPV 感染细胞初期, mTOR 的激活可促进 mTORC1 及其下游效应因子 S6K1、4E-BP1 等磷酸化, 从而减少宿主的自噬反应, 增强病毒的转录与翻译, 促进增殖和导致持续性感染[32]。Wnt/ β -catenin 信号通路目前已经在多项研究中被证实与子宫颈癌密切相关, β -catenin 的异常积累可导致宫颈细胞周期由 G1 期向 S 期转换, 增强细胞增殖、侵袭能力, 导致肿瘤进展。相关研究显示, 在 HPV16 感染的细胞中, E6 蛋白与 E6AP 的结合对增强 Wnt/ β -catenin 信号传导至关重要, 这种作用机制与靶向降解 p53 无明显相关; E6 蛋白同时增加了 Wnt 信号通路中细胞周期蛋白 D1 (Cycling D1)的表达水平, 与 HPV 感染后的宫颈病变存在关联[33]。HPV 病毒感染引起信号通路的失调促进了宫颈病变的进展, 发现 HPV 癌基因介导的信号通路新靶点有望为 HPV 相关癌症提供新的治疗策略。

5. 总结和展望

人乳头瘤病毒的持续性感染是子宫颈病变的关键驱动因素。全面了解 HPV 病毒致病机制, 从病毒感染过程中生殖道菌群作用、机体免疫反应、病毒基因组整合及信号通路改变的环节中寻找有效的作用途径及关键的分子事件, 将有助于子宫颈病变的早期诊断和早期干预治疗, 对预防和治疗子宫颈癌具有重要意义。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 郭珍, 赵冬梅, 贾漫漫, 等. 基线细胞学正常女性高危型人乳头瘤病毒感染与宫颈病变发病风险的 3 年随访研究[J]. *中国肿瘤*, 2022, 31(05): 394-400.
- [3] Tommasino, M. (2014) The Human Papillomavirus Family and Its Role in Carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology*, **26**, 13-21. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.11.002>
- [4] Halec, G., Schmitt, M., Dondog, B., *et al.* (2013) Biological Activity of Probable/Possible High-Risk Human Papillomavirus Types in Cervical Cancer. *International Journal of Cancer*, **132**, 63-71. <https://doi.org/10.1002/ijc.27605>
- [5] de Martel, C., Plummer, M., Vignat, J. and Franceschi, S. (2017) Worldwide Burden of Cancer Attributable to HPV by Site, Country and HPV Type. *International Journal of Cancer*, **141**, 664-670. <https://doi.org/10.1002/ijc.30716>
- [6] Younes, J.A., Klappe, K., Kok, J.W., *et al.* (2016) Vaginal Epithelial Cells Regulate Membrane Adhesiveness to Co-Ordinate Bacterial Adhesion. *Cellular Microbiology*, **18**, 605-614. <https://doi.org/10.1111/cmi.12537>
- [7] Wang, S., Wang, Q., Yang, E., *et al.* (2017) Antimicrobial Compounds Produced by Vaginal *Lactobacillus crispatus* Are Able to Strongly Inhibit *Candida albicans* Growth, Hyphal Formation and Regulate Virulence-Related Gene Expressions. *Frontiers in Microbiology*, **8**, Article 564. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00564>
- [8] 古萍, 姜静, 郑建英, 等. 高危 HPV 感染对妇女阴道乳酸杆菌的影响研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(20):

4747-4750.

- [9] 马凌珍, 薛坤. 宫颈病变患者阴道粘膜 HPV 及乳酸杆菌检出率分析[J]. 农垦医学, 2018, 40(5): 404-406.
- [10] Di Paola, M., Sani, C., Clemente, A.M., *et al.* (2017) Characterization of Cervico-Vaginal Microbiota in Women Developing Persistent High-Risk Human Papillomavirus Infection. *Scientific Reports*, 7, Article No. 10200. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09842-6>
- [11] Sodhani, P., Gupta, S., Gupta, R., *et al.* (2017) Bacterial Vaginosis and Cervical Intraepithelial Neoplasia: Is There an Association or Is Co-Existence Incidental? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 18, 1289-1292.
- [12] Gillet, E., Meys, J.F., Verstraelen, H., *et al.* (2011) Bacterial Vaginosis Is Associated with Uterine Cervical Human Papillomavirus Infection: A Meta-Analysis. *BMC Infectious Diseases*, 11, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-10>
- [13] Lukic, A., Canzio, C., Patella, A., *et al.* (2006) Determination of Cervicovaginal Microorganisms in Women with Abnormal Cervical Cytology: The Role of *Ureaplasma urealyticum*. *Anticancer Research*, 26, 4843-4849.
- [14] Biernat-Sudolska, M., Szostek, S., Rojek-Zakrzewska, D., Klimek, M. and Kosz-Vnenchak, M. (2011) Concomitant Infections with Human Papillomavirus and Various Mycoplasma and Ureaplasma Species in Women with Abnormal Cervical Cytology. *Advances in Medical Sciences*, 56, 299-303. <https://doi.org/10.2478/v10039-011-0028-9>
- [15] Szymonowicz, K.A. and Chen, J. (2020) Biological and Clinical Aspects of HPV-Related Cancers. *Cancer Biology & Medicine*, 17, 864-878. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370>
- [16] Leong, C.M., Doorbar, J., Nindl, I., Yoon, H.S. and Hibma, M.H. (2010) Deregulation of E-Cadherin by Human Papillomavirus Is Not Confined to High-Risk, Cancer-Causing Types. *The British Journal of Dermatology*, 163, 1253-1263. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09968.x>
- [17] Habiger, C., Jäger, G., Walter, M., Iftner, T. and Stubenrauch, F. (2015) Interferon κ Inhibits Human Papillomavirus 31 Transcription by Inducing Sp100 Proteins. *Journal of Virology*, 90, 694-704. <https://doi.org/10.1128/JVI.02137-15>
- [18] Song, S.H., Lee, J.K., Seok, O.S. and Saw, H.S. (2007) The Relationship between Cytokines and HPV-16, HPV-16E6, E7, and High-Risk HPV Viral Load in the Uterine Cervix. *Gynecologic Oncology*, 104, 732-738. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.10.054>
- [19] Chiantore, M.V., Mangino, G., Iuliano, M., *et al.* (2017) IFN- β Antiproliferative Effect and miRNA Regulation in Human Papilloma Virus E6- and E7- Transformed Keratinocytes. *Cytokine*, 89, 235-238. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.12.014>
- [20] Kraus, I., Driesch, C., Vinokurova, S., *et al.* (2008) The Majority of Viral-Cellular Fusion Transcripts in Cervical Carcinomas Cotranscribe Cellular Sequences of Known or Predicted Genes. *Cancer Research*, 68, 2514-2522. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-2776>
- [21] Bouvard, V., Storey, A., Pim, D. and Banks, L. (1994) Characterization of the Human Papillomavirus E2 Protein: Evidence of Trans-Activation and Trans-Repression in Cervical Keratinocytes. *The EMBO Journal*, 13, 5451-5459. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1994.tb06880.x>
- [22] Scheffner, M., Werness, B.A., Huibregtse, J.M., Levine, A.J. and Howley, P.M. (1990) The E6 Oncoprotein Encoded by Human Papillomavirus Types 16 and 18 Promotes the Degradation of p53. *Cell*, 63, 1129-1136. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90409-8](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90409-8)
- [23] Patel, D., Huang, S.M., Baglia, L.A. and McCance, D.J. (1999) The E6 Protein of Human Papillomavirus Type 16 Binds to and Inhibits Co-Activation by CBP and p300. *The EMBO Journal*, 18, 5061-5072. <https://doi.org/10.1093/emboj/18.18.5061>
- [24] Garnett, T.O., Filippova, M. and Duerksen-Hughes, P.J. (2006) Accelerated Degradation of FADD and Procaspase 8 in Cells Expressing Human Papilloma Virus 16 E6 Impairs TRAIL-Mediated Apoptosis. *Cell Death and Differentiation*, 13, 1915-1926. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401886>
- [25] Zhang, Y., Dakic, A., Chen, R., *et al.* (2017) Direct HPV E6/Myc Interactions Induce Histone Modifications, Pol II Phosphorylation, and hTERT Promoter Activation. *Oncotarget*, 8, 96323-96339. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22036>
- [26] Chellappan, S., Kraus, V.B., Kroger, B., *et al.* (1992) Adenovirus E1A, Simian Virus 40 Tumor Antigen, and Human Papillomavirus E7 Protein Share the Capacity to Disrupt the Interaction between Transcription Factor E2F and the Retinoblastoma Gene Product. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89, 4549-4553. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.10.4549>
- [27] Suprynowicz, F.A., Krawczyk, E., Hebert, J.D., *et al.* (2010) The Human Papillomavirus Type 16 E5 Oncoprotein Inhibits Epidermal Growth Factor Trafficking Independently of Endosome Acidification. *Journal of Virology*, 84, 10619-10629. <https://doi.org/10.1128/JVI.00831-10>
- [28] Kim, S.H., Juhn, Y.S., Kang, S., *et al.* (2006) Human Papillomavirus 16 E5 Up-Regulates the Expression of Vascular

- Endothelial Growth Factor through the Activation of Epidermal Growth Factor Receptor, MEK/ ERK1, 2 and PI3K/Akt. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **63**, 930-938. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5561-x>
- [29] Hong, S., Mehta, K.P. and Laimins, L.A. (2011) Suppression of STAT-1 Expression by Human Papillomaviruses Is Necessary for Differentiation-Dependent Genome Amplification and Plasmid Maintenance. *Journal of Virology*, **85**, 9486-9494. <https://doi.org/10.1128/JVI.05007-11>
- [30] Morgan, E.L. and Macdonald, A. (2019) Autocrine STAT3 Activation in HPV Positive Cervical Cancer through a Virus-Driven Rac1-NFκB-IL-6 Signalling Axis. *PLOS Pathogens*, **15**, e1007835. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007835>
- [31] Contreras-Paredes, A., De la Cruz-Hernández, E., Martínez-Ramírez, I., Dueñas-González, A. and Lizano, M. (2009) E6 Variants of Human Papillomavirus 18 Differentially Modulate the Protein Kinase B/Phosphatidylinositol 3-Kinase (Akt/PI3K) Signaling Pathway. *Virology*, **383**, 78-85. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.09.040>
- [32] Surviladze, Z., Sterk, R.T., DeHaro, S.A. and Ozburn, M.A. (2013) Cellular Entry of Human Papillomavirus Type 16 Involves Activation of the Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt/mTOR Pathway and Inhibition of Autophagy. *Journal of Virology*, **87**, 2508-2517. <https://doi.org/10.1128/JVI.02319-12>
- [33] Lichtig, H., Gilboa, D.A., Jackman, A., *et al.* (2010) HPV16 E6 Augments Wnt Signaling in an E6AP-Dependent Manner. *Virology*, **396**, 47-58. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2009.10.011>