

p63基因及其在宫颈癌中的研究进展

薛秀秀¹, 沙仁高娃²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年3月22日; 录用日期: 2022年4月16日; 发布日期: 2022年4月26日

摘要

转录因子p63是p53家族成员之一, 在调节母体生殖和基因组完整性以及表皮发育、增殖潜能、分化、细胞死亡和存活中起重要作用。在女性生殖系统中, 宫颈癌严重威胁着妇女的生命健康。现有研究认为细胞的癌变是抑癌基因和癌基因之间功能失衡所致。p63在宫颈癌组织及癌旁组织的差异表达, 表明其在宫颈癌中具有非同寻常的作用。如今, p63在癌症中的作用存在很大争议。为此, 本文就p63基因、结构与功能及其与宫颈癌的相互作用关系研究进展作一综述。

关键词

p63, 宫颈癌, HPV E6, HPV E7, CIN

Research Progress of p63 Gene and Its Role in Cervical Cancer

Xiuxiu Xue¹, Gaowa Sha Ren²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Mar. 22nd, 2022; accepted: Apr. 16th, 2022; published: Apr. 26th, 2022

Abstract

Transcription factor p63, a member of the p53 family, plays an important role in regulating maternal reproduction and genome integrity as well as epidermal development, proliferation potential, differentiation, cell death and survival. In female reproductive system, cervical cancer is a serious threat to women's life and health. Current studies suggest that the canceration of cells is caused by the dysfunction between tumor suppressor genes and oncogenes. The differential expression of p63 in cervical and paracancer tissues indicated that p63 plays an extraordinary role

in cervical cancer. Today, the role of p63 in cancer is highly controversial. In this review, the structure and function of p63 gene and its interaction with cervical cancer were reviewed.

Keywords

p63, Cervical Cancer, HPV E6, HPV E7, CIN

Copyright © 2022 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

研究显示,许多人类恶性肿瘤的特征是 p53 基因发生了突变所致[1], p53 家族调节生殖、DNA 修复、代谢过程、干细胞更新和表观遗传标记的变化[2]。它作为明确的抑癌基因已被研究了几十年[3]。20 世纪 90 年代, Yang 等[4]首次发现了与 p53 高度相似的基因序列,即 p63,将其归为 p53 家族蛋白。人类 p63 基因由分布在染色体 3q27 上超过 250 Kb 的 15 个外显子[5]和 2 个内含子组成。p63 基因包含两个启动子,一个酸性 N 端反式激活区的全长 p63 (TAp63),具有抑癌作用;另一类第二个启动子产生缺乏 TA 结构域的“截短的”同种型的 p63 (Δ Np63),具有癌基因的作用[6]。因此对 p63 蛋白的两种亚型及其在癌症发生、发展中的作用机制成为当前研究热点。

宫颈癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤,也是女性癌症死亡的主要原因,在资源贫乏的环境中,5 年生存率不到 50% [7] [8] [9]。由于妇科普查及宫颈癌筛查的实施,宫颈癌及其癌前病变的发生率趋于上升,发病年龄趋于年轻,严重影响广大育龄妇女的身心健康[10]。目前发病原因尚未完全阐明,但与人乳头瘤病毒(HPV)的感染密切相关,大多数的宫颈癌患者都有 HPV 的感染,但通常并不引起任何疾病,持续性特别是高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染才会导致部分女性发生宫颈癌,目前 HR-HPV 与宫颈癌的关系是宫颈癌病因研究的主要方向,HPV 的感染在宫颈上皮细胞恶性转化中发挥的关键作用已得到共识[11]。

2. p63 简述

2.1. p63 的结构

人类的 p63 基因定位 3 号染色体 3q27-29 区, p63 有 4 个重要的结构域,其结构与 p53 极为相似,除包含与 p53 相似的三部分结构: N-末端的转录激活区(TA)、核心 DNA 结合区(DBD)、寡聚化区(OD)外。还具有与 p53 不同的结构,即, p63 还具有独特的 C-末端 SAM 域[12]。SAM 结构域是蛋白之间相互作用的一个组件,能够结合其它的蛋白来调节 p63 蛋白的功能[12]。p63 基因由于启动子的不同,所以 p63 由一个转录激活区域的 TAp63 和一类缺乏酸性 N 端反式激活区的截短型同源体的 Δ Np63 两种亚型组成,又由于内含子不同的剪接方式,致使每一亚型又拥有不同的同源异构体[13],选择性启动子和剪接位点产生六种不同的蛋白质亚型。由上游 1 号内含子的启动子所引发 mRNA 剪切会产生 3 种 p63 同源体,即 TAp63 (包括 TAp63 α 、TAp63 β 、TAp63 γ)。而位于下游 3 号内含子的启动子所引发 p63 mRNA,则是 Δ Np63 (包括 Np63 α 、p63 β 、 Δ Np63 γ 、Np63 δ 、Np63 ϵ) [14],不同的亚型,其功能也不同。

2.2. P63 的分布及表达

p63 及其异构体在人类各组织中分布广泛而且有选择的表达,如在皮肤组织、肺组织、骨骼、胸腺、

脑组织、淋巴细胞、神经组织、消化系统和泌尿生殖系统等等,特别是在增生的上皮组织中多见。p63的亚型不同,其表达部位也不太一致,例如,TAp63 变体在心脏、睾丸、肾、胸腺、脑和小脑中普遍存在,而 ΔNp63 转录物在上皮、肾、脾、胎盘、唾液腺和胸腺中高度检测[15],尤其在皮肤干细胞的维持和存活中起重要作用。TAp63 和 ΔNp63 两种亚型均可在皮肤、胸腺、泌尿系统及女性生殖系统,尤其子宫中变化性地出现。p63 强烈标记皮脂腺和汗腺的基底细胞,然而它不存在于成熟的皮脂腺细胞以及汗腺的导管细胞中。毛发基质、毛发突起干细胞和外根鞘的细胞显示 p63 的高表达。相反,内根鞘和毛干的分化良好的细胞缺乏 p63。黑素细胞和间充质来源的细胞、成纤维细胞和内皮细胞(未显示)是 p63 阴性的[6]。

2.3. p63 的生物学功能

2.3.1. p63 基因在细胞周期、转录及凋亡中功能

p63 表达的变化与许多癌症有关, p63 在许多人类肿瘤研究中,主要以 ΔNp63 的癌基因作用为主。TAp63 同种型的外源性表达可以诱导培养细胞的细胞衰老,并抑制裸鼠异种移植物植入后的肿瘤形成和转移,这表明 TAp63 是一种肿瘤抑制因子[16], p63 介导转录调控主要表现在转录激活和转录抑制两个方面。p63 基因有 p53 类似的功能,也可作为转录因子起作用[17]。TA 型同源体可以结合 p53 同源序列并诱导 p53 靶基因的转录,而 ΔN 型不能诱导转录激活,因而具有转录抑制作用。

2.3.2. p63 在发育过程中的功能

P63 在各种上皮组织的发育、分化及形态发生过程中发挥重要作用,研究人员发现,小鼠 p63 基因及其各亚型失活会导致晚期小鼠胚胎的复杂畸形,小鼠会出现特异性发育畸形及发育异常[18],如缺乏四肢和其他表皮附属物,而且小鼠的表皮和鳞状粘膜经历非再生的分化。这就表明 p63 基因对正常上皮发育和功能至关重要。p63 与许多疾病综合征有关。p63 的种系突变在人类中发现,并导致六种罕见的常染色体显性发育疾病[19]这些综合征包括:EEC 综合症即先天缺指(趾)、外胚胎发育异常和唇/腭裂;Hay-Wells 综合症[20]和手、足裂畸(SHFM) [21],这说明 p63 在调解上皮增生和分化过程中也有着不可或缺的作用。但是 p63 基因突变的患者均未发生肿瘤,而 p53 基因异质突变(Li-Fraumeni 综合症)的病人总是不可避免的发生恶性肿瘤,这些证据均表明 p63 基因在胚胎形成过程中外胚层的发育分化方面起至关重要的作用[22]。

3. p63 与肿瘤

目前 p63 在肿瘤中的作用是研究的热点,随着研究的深入,不断有新的,不同的结论出现,最初认为 P63 是一种抑癌基因,并且可能是其突变所致肿瘤,近年来,随着科技的不断进步,发现 p63 基因在肿瘤中极少发生突变,更多表现为表达异常,P63 基因缺失的小鼠不会表现出易患肿瘤的倾向。P63 基因位点在多种肿瘤中会发生扩增,而且不同的亚型以不同形式表现出来,显示出癌基因或抑癌基因的性质,例如,TAp63 和 ΔNP63 这两个亚型就具有截然相反的生物学功能,前者具有肿瘤抑制因子,而后者具有致癌的活性[23]。有研究显示,P63 基因过度表达常见于头颈部鳞癌、肺癌、乳腺癌、宫颈癌,前列腺癌等肿瘤中,且主要为 ΔNP63α。ΔNP63α 通过诱导 HSP70 (Heat shock protein)的表达、激活 β-Catenin 信号途径、抑制胰岛素样生长因子结合蛋白 3 的表达及 P73 依赖的细胞凋亡途径,抑制肿瘤细胞凋亡,参与肿瘤的形成[24]。不同的 P63 异构体在上皮细胞的生长分化、肿瘤发生发展过程中发挥着不同的作用,所以,研究肿瘤 P63 的表达状况尤其是其各个异构体的表达情况,将有利于人们深入认识其与肿瘤发生和发展的内在联系[25]。

4. p63 与宫颈癌

宫颈癌实质上是一种感染性疾病, HPV 感染是引起宫颈癌的主要原因, 90% 以上的宫颈癌患者中可以检测到不同类型的 HPV DNA [26], 尤以高危型 HPV16、18 型为主, HPV 感染与宫颈上皮内瘤变(CIN)及子宫颈癌的发生、发展密切相关, HPV 含有多个基因编码区, 与宫颈癌相关的有瘤蛋白 E2、E6、E7, 它们负责编码病毒复制相关蛋白, 其中 E2 参与转录调节, 是主要的病毒转录因子, 并负性调节 E6、E7 的表达; E6、E7 基因主要与细胞转化及 HPV 的致癌性有关, 是编码 HPV 最主要的癌蛋白。HR-HPV 感染宿主细胞并进入宿主细胞后, 病毒基因组在被感染细胞中插入宿主细胞基因组以整合的状态存在, 整合态导致 E2 基因中断, 并调控 E6 和 E7 基因的过表达, 使细胞癌化能力增强[27]。Martens 等[28]的研究发现, p63 蛋白与 HPV 感染密切相关。贾英等[29]的研究也表明, Δ Np63 与 HPV16 E7 的表达密切相关。这就提示 p63 可能与宫颈癌的形成和发展密切相关。

4.1. p63 在宫颈癌中的表达

p63 在正常宫颈组织、宫颈癌变组织及癌旁组织中都有表达, 但表达水平不同, 且各亚型表达水平有明显的差异。p63 主要定位于细胞核, 在正常宫颈上皮中, p63 表达局限于外宫颈的基底层和副基底层以及宫颈转化区的基底层和列下层细胞[30] [31]。p63 可望成为宫颈上皮不典型增生的生物学标志物之一, Garcia 等[32]的研究表明, 在液基细胞学检测中, p63 能筛查出宫颈脱落细胞中的高度病变细胞。在轻度发育异常(宫颈上皮内瘤形成, CIN1)中, 它在基底层和副基底层中表达, 在中度和重度发育异常(CIN2 和 CIN3)中延伸至中层和上层[30] [33]。p63 可以成为区分宫颈鳞癌及腺癌的标志物, Kurita 等[34]发现 p63 在子宫颈癌鳞状细胞癌中约占 95%, 而在腺癌仅为 5% 左右; Wang [35]也提出 97% 的鳞癌 p63 呈阳性表达, 而在腺癌和小细胞未分化癌中未表达。综上所述, p63 在正常宫颈组织、CIN 组织及宫颈癌组织中的表达呈递增的趋势, p63 或许会成为宫颈鳞状细胞化生的标志, 并且有望成为区分宫颈鳞癌和腺癌的标志物, 对今后宫颈癌的治疗及预后有帮助。

4.2. p63 与瘤蛋白 E6 在宫颈癌细胞中的关系

虽然 p63 在人乳头瘤病毒生命周期中的影响已经通过在原代角质形成细胞中过量表达 E6/E7 或病毒本身作为附加体进行了广泛的研究[36] [37] [38], 但是对于 p63 在宫颈癌中的功能以及在恶性表型的维持过程中 E6/E7 蛋白和 p63 之间是否存在相互作用仍存在知识空白。研究发现 p63 和 HPV16 有很大的相关性, 二者能够共同定位在肿瘤组织的同一区域[39]。有 HPV 感染的 E6 蛋白通过抑制 p53 基因的表达促进肿瘤细胞的癌变, E6 与 p53 结合, 致使 p53 进入泛素依赖的降解途径而被降解, 从而促进肿瘤的发生[29]。宫颈癌细胞中可能也存在着 E6/p63 信号转导通路。研究发现, HeLa 细胞中稳定转染 E2 可以激活 p63 的信号转导通路[40]。p63 在宫颈癌组织中, 主要表达的是 β 和 γ 亚型[41]。Khalifa 等[42]研究发现 TAp63 β 是 E6 的靶位, 当抑制内源 E6/E7 表达时, 发现大量与细胞粘附相关的 p53 和 p63 目标基因被激活, 并且证明是 TAp63 β 和 TAp63 γ 涉及到细胞粘附途径的激活, 此外, 通过共转染实验及 E6AP siRNA 沉默, 证明 E6 诱导 TAp63 β 的加速降解不是通过经典的降解 p53 的 E6AP 泛素连接酶途径。

4.3. p63 与瘤蛋白 E7 在宫颈癌细胞中的关系

目前国内外有关 p63 与 HPV 相互作用机制的研究较少, p63 与瘤蛋白 E7 之间的相关机制成为研究焦点, 一项国外研究表明, E7 的主要靶点是视网膜母细胞瘤(Rb)蛋白家族, 它控制 E2F 转录因子的活性, E2F 转录因子是 S 期基因的关键调节因子。Rb 的失活对于分化依赖的生产性病毒生命周期和肿瘤进展很重要。E7 是一种小核磷蛋白, 分三个保守区域 CR1、CR2 和 CR3 [43]。E7 通过其 CR2 区域中保守的 LXCXE

(其中 X 代表任何氨基酸)结合基序与视网膜母细胞瘤抑制基因产物 pRb 及其家族成员 p107 和 p130 结合。在低磷酸化状态下, pRb 家族蛋白可以与 E2F 家族成员等转录因子结合, 并抑制参与 DNA 合成和细胞周期进程的特定基因的转录[44]。G1 细胞周期蛋白依赖性激酶对 pRb 的磷酸化释放 E2F, 导致细胞周期进入 S 期。因为 E7 能够与未磷酸化的 pRb 结合, 它可能通过破坏 pRb-E2F 复合物而过早诱导细胞进入 S 期。E7 对 Rb 功能的有效消除导致 p53 水平升高, 因此, E6 蛋白已进化为靶向 p53 进行降解。E6 还激活端粒酶表达并调节含有 PDZ 结构域的蛋白质和肿瘤坏死因子受体的活性。E7 蛋白还通过与组蛋白脱乙酰酶、细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂的相互作用来改变细胞周期控制。

5. 小结与展望

p63 基因的亚型众多, 且各个亚型在细胞周期及在肿瘤发生发展和转移中的功能各异, 以及它们如何影响其他疾病发生发展, 仍有待发现。研究表明, p63 在鳞癌中有较高的表达性, 宫颈癌, 尤其宫颈鳞癌, 严重影响着广大妇女的生命健康, 因此, 更好地了解 p63 及其亚型在宫颈鳞癌中的功能和相互作用成为当前研究的焦点。

参考文献

- [1] Gunaratne, P.H., Pan, Y., Rao, A.K., Lin, C., Hernandez-Herrera, A., Liang, K., *et al.* (2019) Activating p53 Family Member TAp63: A Novel Therapeutic Strategy for Targeting p53-Altered Tumors. *Cancer*, **125**, 2409-2422. <https://doi.org/10.1002/cncr.32053>
- [2] Costanzo, A., Pediconi, N., Narcisi, A., Guerrieri, F., Belloni, L., Fausti, F., Botti, E. and Levrero, M. (2014) TP63 and TP73 in Cancer, an Unresolved "Family" Puzzle of Complexity, Redundancy and Hierarchy. *FEBS Letters*, **588**, 2590-2599. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.06.047>
- [3] Gonfloni, S., Di Tella, L., Caldarola, S., Cannata, S.M., Klinger, F.G., Di Bartolomeo, C., *et al.* (2009) Inhibition of the c-Abl-TAp63 Pathway Protects Mouse Oocytes from Chemotherapy-Induced Death. *Nature Medicine*, **15**, 1179-1185. <https://doi.org/10.1038/nm.2033>
- [4] Yang, A., Kaghad, M., Wang, Y.M., Gillett, E., Fleming, M.D., Dötsch, V., *et al.* (1998) p63, a p53 Homolog at 3q27-29, Encodes Multiple Products with Transactivating, Death-Inducing, and Dominant-Negative Activities. *Molecular Cell*, **2**, 305-316. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)80275-0](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80275-0)
- [5] Murray-Zmijewski, F., Lane, D.P. and Bourdon, J.-C. (2006) P53/P63/P73 Isoforms: an Orchestra of Isoforms to Harmonise Cell Differentiation and Response to Stress. *Cell Death & Differentiation*, **13**, 962-972. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401914>
- [6] 王建力, 陈莉, 王杜兰, 曹晓蕾. P63 在皮肤鳞状细胞癌中的表达[J]. 南通医学院学报, 2001, 24(4): 339-340.
- [7] Sankaranarayanan, R., Swaminathan, R., Brenner, H., Chen, K., Chia, K.S., Chen, J.G, *et al.* (2010) Cancer Survival in Africa, Asia, and Central America: A Population-Based Study. *The Lancet Oncology*, **11**, 165-173.
- [8] Small, W., Bacon, M.A., Bajaj, A., Chuang, L.T., Fisher, B.J., Harkenrider, M.M., *et al.* (2017) Cervical Cancer: A Global Health Crisis. *Cancer*, **123**, 2404-2412. <https://doi.org/10.1002/cncr.30667>
- [9] Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E. and Forman, D. (2011) Global Cancer Statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **61**, 69-90. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>
- [10] Parkhurst, J.O. and Vulimiri, M. (2013) Cervical Cancer and the Global Health Agenda: Insights from Multiple Policy-Analysis Frameworks. *Global Public Health*, **8**, 1093-1108. <https://doi.org/10.1080/17441692.2013.850524>
- [11] Deligeoroglou, E., Giannouli, A., Athanasopoulos, N., Karountzos, V., Vatopoulou, A., Dimopoulos, K., *et al.* (2013) HPV Infection: Immunological Aspects and Their Utility in Future Therapy. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, **2013**, Article ID: 540850. <https://doi.org/10.1155/2013/540850>
- [12] Mai, M., Huang, H., Reed, C., Qian, C., Smith, J.S., Alderete, B., *et al.* (1998) Genomic Organization and Mutation Analysis of p73 in Oligodendrogliomas with Chromosome 1 P-arm Deletions. *Genomics*, **51**, 359-363. <https://doi.org/10.1006/geno.1998.5387>
- [13] 杨宇, 许庆, 张瑜. p63 在宫颈癌中的研究进展[J]. 生命科学研究, 2013, 17(4): 359-363.
- [14] Mangiulli, M., Valletti, A., Caratozzolo, M.F., Tullo, A., Sbisà, E., Pesole, G., *et al.* (2009) Identification and Functional Characterization of Two New Transcriptional Variants of the Human p63 Gene. *Nucleic Acids Research*, **37**, 6092-6104. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp674>

- [15] Kawasaki, S., Tanioka, H., Yamasaki, K., Connon, C.J. and Kinoshita, S. (2006) Expression and Tissue Distribution of p63 Isoforms in Human Ocular Surface Pithelia. *Experimental Eye Research*, **82**, 293-299. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.07.001>
- [16] Su, X., Chakravarti, D. and Flores, E.R. (2013) p63 Steps into the Limelight: Crucial Roles in the Suppression of Tumorigenesis and Metastasis. *Nature Reviews Cancerr*, **13**, 136-143. <https://doi.org/10.1038/nrc3446>
- [17] 袁丽丽, 李树峰, 严云勤. p53 家族新成员 p63 基因[J]. 肿瘤学杂志, 2004, 10(6): 447-449.
- [18] Cervo, P.R., Lena, A.M., Nicoloso, M., Rossi, S., Mancini, M., Zhou, H., *et al.* (2012) p63-MicroRNA Feedback in Keratinocyte Senescence. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **109**, 1133-1138. <https://doi.org/10.1073/pnas.1112257109>
- [19] Soares, E. and Zhou, H. (2018) Master Regulatory Role of p63 in Epidermal Development and Disease. *Cellular and Molecular Life Science*, **75**, 1179-1190. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2701-z>
- [20] Mills, A.A., Zheng, B., Wang, X.J., Vogel, H., Roop, D.R., Bradley, A., *et al.* (1999) p63 Is a p53 Homologue Required for Limb and Epidermal Morphogenesis. *Nature*, **398**, 708-713. <https://doi.org/10.1038/19531>
- [21] Mcgrath, J.A., Duijf, P.H., Doetseh, V., Irvine, A.D., de Waal, R., Vanmolkot, K.R., *et al.* (2001) Hay-Wells Syndrome is Caused by Heterozygous Missen-Mutations in the SAM Domain of p63. *Human Molecular Genetics*, **10**, 221-229. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.3.221>
- [22] Ianakiev, P., Kilpatrick, M., Poudiarskai, W., Basel, D., Beighton, P. and Tsipouras, P. (2000) Splithand/Split-Foot Malformation Is Caused by Mutations in the p63 Gene on 3q27. *The American Journal of Human Genetics*, **67**, 59-66. <https://doi.org/10.1086/302972>
- [23] Westfall, M.D. and Pietenpol, J.A. (2004) P63: Molecular Complexity in Development and Cancer. *Carcinogenesis*, **25**, 857-864. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgh148>
- [24] Senoo, M., Pinto, F., Crum, C.P. and McKeon, F. (2007) p63 Is Essential for the Proliferative Potential of Stem Cells in Stratified Epithelia. *Cell*, **129**, 523-536. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.02.045>
- [25] 咏梅, 赵诚. P63 基因在口腔肿瘤中的研究进展[J]. 内蒙古医学院学报, 2012, 34(S6): 1006-1010.
- [26] Chompret, A. (2001) The Li-Fraumeni Syndrome. *Biochimie*, **84**, 75-82. [https://doi.org/10.1016/S0300-9084\(01\)01361-X](https://doi.org/10.1016/S0300-9084(01)01361-X)
- [27] Stanley, M. (2010) Pathology and Epidemiology of HPV Infection in Females. *Gynecologic Oncology*, **117**, S5-S10. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.01.024>
- [28] Parish, J.L., Kowalczyk, A., Chen, H.T., Roeder, G.E., Sessions, R., Buckle, M., *et al.* (2006) E2 Proteins from High and Low Risk Human Papillomavirus Types Differ in Their Ability to Bind p53 and Induce Apoptotic Cell Death. *Journal of Virology*, **80**, 4580-4590. <https://doi.org/10.1128/JVI.80.9.4580-4590.2006>
- [29] Martens, J.E., Arends, J., Van der Linden, P.J., De Boer, B.A. and Helmerhorst, T.J. (2004) Cytokeratin 17 and p63 Are Markers of the HPV Target Cell, the Cervical Stem Cell. *Anticancer Research*, **24**, 771-775.
- [30] Quade, B.J., Yang, A., Wang, Y., Sun, D., Park, J., Sheets, E.E., *et al.* (2001) Expression of the p53 Homologue p63 in Early Cervical Neoplasia. *Gynecologic Oncology*, **80**, 24-29. <https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5953>
- [31] Houghton, O. and McCluggage, W.G. (2009) The Expression and Diagnostic Utility of p63 in the Female Genital Tract. *Advances in Anatomic Pathology*, **16**, 316-321. <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e3181b507c6>
- [32] Garcia, M.T., Acar, B.C., Jorda, M., Gomez-Fernandez, C. and Ganjei-Azar, P. (2007) Use of p63 for Distinction of Glandular versus Squamous Lesions in Cervicovaginal Specimens. *Cancer Cytopathology*, **111**, 54-57. <https://doi.org/10.1002/cncr.22419>
- [33] Mitildzans, A., Arechvo, A., Rezeberga, D. and Isajevs, S. (2017) Expression of p63, p53 and Ki-67 in Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Turkish Journal of Pathology*, **33**, 9-16. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2016.01373>
- [34] Lin, Z.H., Liu, M.Z., Li, Z.H., Kim, C., Lee, E. and Kim, I. (2006) ΔNp63 Protein Expression in Uterine Cervical and Endometrial Cancers. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **132**, 811-816. <https://doi.org/10.1007/s00432-006-0130-8>
- [35] Wang, T.Y., Chen, B.F., Yang, Y.C., Chen, H., Wang, Y., Cviko, A., Quade, B.J., Sun, D., Yang, A., McKeon, F.D. and Crum, C.P. (2001) Histologic and Immunophenotypic Classification of Cervical Carcinomas by Expression of the p53 Homologue p63: A Study of 250 Cases. *Human Pathology*, **32**, 479-486. <https://doi.org/10.1053/hupa.2001.24324>
- [36] Melar-New, M. and Laimins, L.A. (2010) Human Papillomaviruses Modulate Expression of MicroRNA 203 upon Epithelial Differentiation to Control Levels of p63 Proteins. *Journal of Virology*, **84**, 5212-5221. <https://doi.org/10.1128/JVI.00078-10>
- [37] Mighty, K.K. and Laimins, L.A. (2011) p63 Is Necessary for the Activation of Human Papillomavirus Late Viral Functions upon Epithelial Differentiation. *Journal of Virology*, **85**, 8863-8869. <https://doi.org/10.1128/JVI.00750-11>

-
- [38] Srivastava, K., Pickard, A., McDade, S. and McCance, D.J. (2017) p63 Drives Invasion in Keratinocytes Expressing HPV16 E6/E7 Genes through Regulation of Src-FAK Signalling. *Oncotarget*, **8**, 16202-16219. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3892>
- [39] Kurita, T., Mills, A.A. and Cunha, G.R. (2004) Roles of p63 in the Diethylstilbestrol-Induced Cervicovaginal Adenosis. *Development*, **131**, 1639-1649. <https://doi.org/10.1242/dev.01038>
- [40] Allocati, N., Illo, C.D. and Laurenzi, V.D. (2012) p63/p73 in the Control of Cell Cycle and Cell Death. *Experimental Cell Research*, **318**, 1285-1290. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2012.01.023>
- [41] Teissier, S., Ben Khalifa, Y., Mori, M., Pautier, P., Desaintes, C. and Thierry, F. (2007) A New E6/P63 Pathway, Together with a Strong E7/E2F Mitotic Pathway, Modulates the Transcriptome in Cervical Cancer Cells. *Journal of Virology*, **81**, 9368-9376. <https://doi.org/10.1128/JVI.00427-07>
- [42] Lin, Z., Nan, Y., Zhang, X., Zhao, Y., Kim, C. and Kim, I. (2006) Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction and Western Blotting Analysis for Detection of p63 Isoforms in Uterine Cervical Cancers. *International Journal of Gynecological Cancer*, **16**, 1643-1647.
- [43] Liu, X., Clements, A., Zhao, K. and Marmorstein, R. (2006) Structure of the Human Papillomavirus E7 Oncoprotein and Its Mechanism for Inactivation of the Retinoblastoma Tumor Suppressor. *Journal of Biological Chemistry*, **281**, 578-586. <https://doi.org/10.1074/jbc.M508455200>
- [44] Dyson, N. (1998) The Regulation of E2F by pRB-Family Proteins. *Genes & Development*, **12**, 2245-2262. <https://doi.org/10.1101/gad.12.15.2245>