

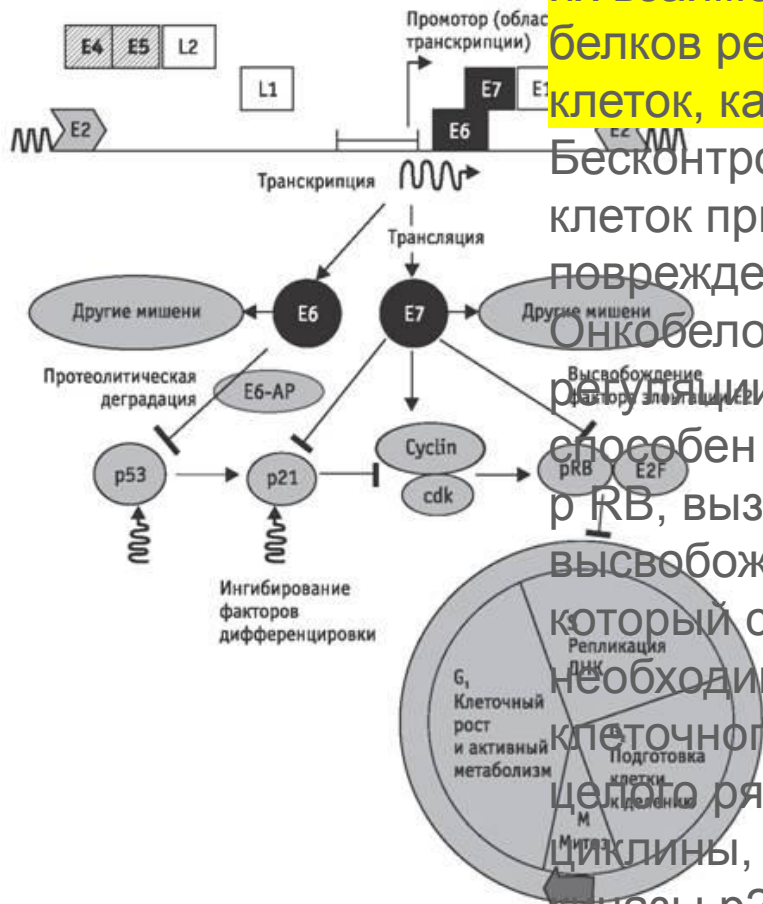
ΟΝΚΟΓΕΝΝΙ ΠΑΠΙΛΟΜΑΒΙΡΥСИ



Мы живем в непростом мире. Помимо инфляции, глобального потепления и пробок на дорогах немало проблем человеку доставляет папилломавирусная инфекция

Контроль клеточного цикла и дифференцировка клеток осуществляется белками E6 и E7 посредством их взаимодействия и инактивации таких «ключевых» белков регуляторов пролиферативной активности клеток, как p53 и белок ретинобластомы (pRB).

Бесконтрольная пролиферация инфицированных клеток приводит к накоплению генетических повреждений и, в конечном счете, к малигнизации. Онкобелок E7 использует несколько путей для регуляции клеточного цикла. Установлено, что E7 способен образовывать стабильный комплекс с белком pRB, вызывая его деградацию, что приводит к высвобождению транскрипционного фактора E2F, который стимулирует транскрипцию генов, необходимых для репликации ДНК и S фазы клеточного цикла. E7 также влияет на активность целого ряда белков клеточного цикла, таких, как A и E циклины, cdk2 киназу и ингибиторы циклин зависимой киназы p21 и p27 [1] (рис. 3).



Роль гормональних факторів у розвитку раку шийки матки

Відома роль естрогенів в розвитку неопластичних процесів в так званих естроген-чутливих тканинах: тканини молочної залози, ендометрія та шийки матки, епітелію гортані.

- Естрадіол—найбільш активний жіночий статевий гормон — має високу спорідненість до естрогенових рецепторів ,здійснюючи суттєвий вплив на метаболічну та проліферативну активність клітин
- Тканинні зміни в цервікальному каналі, викликані ВПЛ, локалізовані головним чином в естрогенчутливих зонах.
- там, де спостерігається активна експресія білків ВПЛ, відмічено високий рівень синтезу (16 α ОН),аналогічний з таким як в ракових клітинах молочної залози.(в нормі епітеліальні клітини шийки матки не здатні забезпечувати перетворення естрадіолу в 16 α гідроксистерон.
- Таким чином, **активна репродукція ВПЛ індукує утворення агресивного метаболіта в інфікованих клітинах**

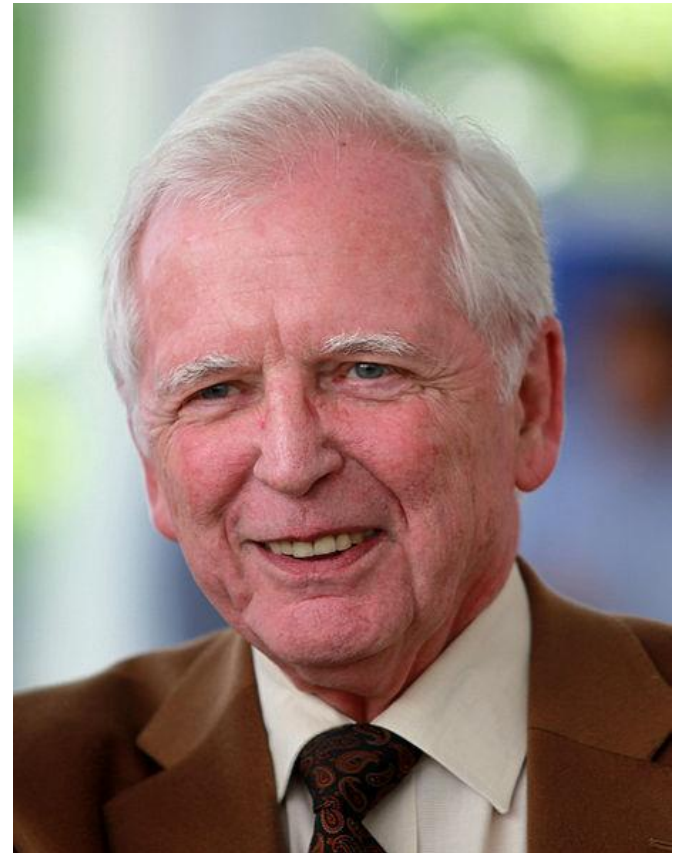
p53

-
- Установлено, что онкобелок E6, кодируемый вирусами ВПЧ 18 и ВПЧ 16, может взаимодействовать с белком p53, вызывая его деградацию. Исследование нуклеотидной последовательности гена, кодирующего p53, показало, что он имеет полиморфную структуру в положении 72.

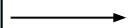
HARALD ZUR HAUSEN

- У 1974–1976 рр. вперше висунув припущення про можливу участь Human Papilloma Virus, HPV у патогенезі РШМ та розпочав роботи з пошуку вірусів в культурах пухлинних клітин та біопсіях.

5% випадків захворювання на рак у світі припадає на рак шийки матки, Більше 200 000 жінок вмирають щорічно від цієї хвороби.



**Папілома
-
віруси**



Зараження
епітелію

**Руки, ноги,
гортань
або
статевий тракт**



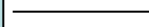
Локальне розмноження



**бородавк
а**



Відшарування (латенція)



Клітинна
Трансформація?

- **Папіломи — посилене розмноження клітин базального шару (бородавки або папіломи на шкірі обличчя, кінцівках, статевих органів)**

Захисна реакція організму, обмеження локалізації розмноження вірусу шляхом створення «саркофага» з ороговілих клітин.

Вірус -- в епісомній формі

Вірус визначається ПЛР

«Шкіряні та слизові» типи папіломавірусів

- ВПЧ инфицирует эпителий и реплицируется в нем, что подтверждается обнаружением эписомального вирусного генома в клетках базального слоя эпителия. Жизненный цикл вируса тесно связан с дифференцировкой клетки "хозяина. Репликация вирусной ДНК и синтез капсидных белков вируса происходят в наиболее дифференцированных слоях эпителия, и вирус обладает целым набором механизмов, подчиняющих своим интересам жизнедеятельность инфицированной клетки. ДНК вируса кодирует синтез двух белков E6 и E7, которые индуцируют переход дифференцированных клеток в S фазу клеточного цикла. На стадии активной репродукции вируса экспрессия генов E6 и E7 регулируется продуктом гена E2, являющимся репрессором транскрипции этих генов. Именно поэтому, пока вирус находится в эписомальном состоянии, наблюдаются доброкачественные процессы разрастания инфицированных тканей. Ключевым событием в малигнизации клеток является интеграция вируса в геном клеток, которая сопровождается делецией гена E2 (рис. 2).

HPV класифікація: онкогенний ризик

Онкогенний ризик
базується на
потенціалі E білків
різних штамів

Низький	60, 11, 42, 43, 44
Середній	31, 33, 35, 51, 52, 58
Високий	16, 18, 45, 56

- *Низький* □ знаходять тільки в доброякісних новоутвореннях
- *Середній* □ знаходять в доброякісних новоутвореннях та інвазивному раку
- *Високий* □ в карциномах; рідше в доброякісних новоутвореннях

Захворювання



Ураження шкіри
викликають
Такі серотипи:
HPV-1, 2, 3, 4,
5, 18-20, 33, 36,
47 та інші

Common warts with thrombosed vessels (black dots). (From Medical Microbiology, 4th ed., Murray, Rosenthal, Kobayashi & Pfaller, Mosby Inc., 2002, Fig. 49-4.



Рак шкіри Epidermodysplasia verruciformis



- Рідке генетичне захворювання
- ДНК репарація та імунна відповідь
- Може бути уражено все тіло
- Багато типів HPV
 - кожний може бути резервуаром
 - Імуносупресовані пацієнти
- Множинний рак на інсольованій шкірі
- УФ ко-фактор

Генітальний тракт та “слизові” HPV

Клінічні прояви

Типи

Субклінічне інфікування

всі типи

Кандиломи

6,11,16,18,31

Попульози

16

Цервікальний рак

Безпосередній чинник

16,18,31,45

Помірний чинник

33,35,39,51-52

Рак вульви

16

Рак пенісу

16

Респіраторний тракт

Папіломи

6, 11

Папіломи кон’юктиви

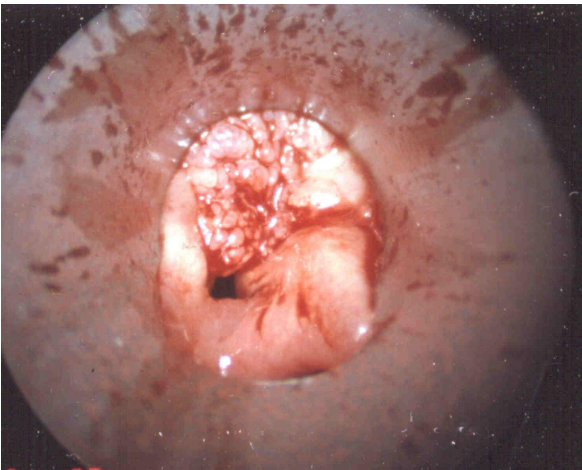
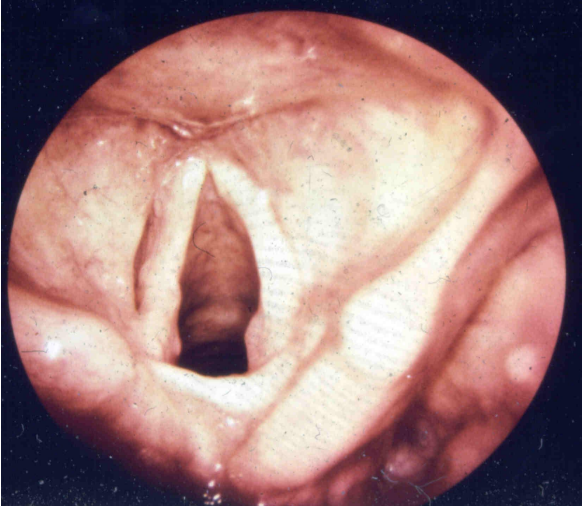
6, 11

Ротова порожнина

13,32, 16, 11

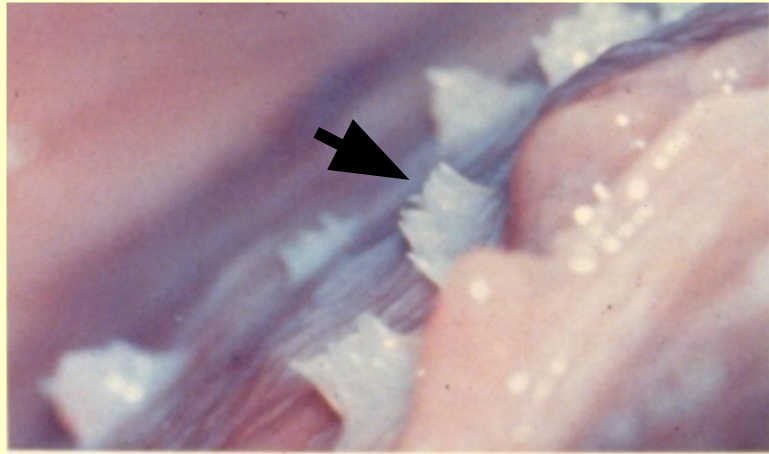
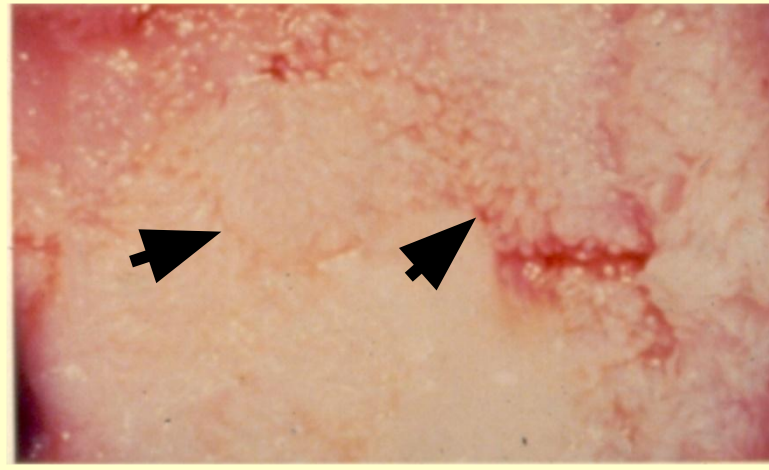
(From Fields Virology, 4th ed, Knipe & Howley, eds, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, Table 66-4.)

Respiratory Papillomas



- HPV - типи 6 та 11
- 3-7/100,000
- Хірургічне втручання
- Малігнізація 1- 3% хворих
- Відомий ко-фактор викликає пошкодження ДНК
 - Х-промені - 30 % за 10-15 років
 - Куріння

Генітальна інфекція НРV



- переважно: 30% жінок 15-40 років
- Малігнізація - $<.01\%$ всіх інфікованих, 1% хронічно інфікованих
- Можливі ко-фактори: куріння, екстроген, HLA тип – типи 16, 18, 31, 33, 35, 36, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66, потрапляючи в перехідну зону шийки матки – ЦІН I, II, III ступенів та карциному.

Поширення ВПЛ

- Пік ВПІ - 18–25 років та знижується після 30 р.,
- суттєво зростає частота дисплазій та РШМ - 45 р.
- ВПЛ виявляють у 20–46% жінок 20–25 рр.
та у 6% – старше 30 р.
- Самовилікування настає через 6–8 місяців
- Період реконвалесценції уповільнюється :
при повторних зараженнях ВПЛ високого ризику,
при інфекції декількома типами папіломавірусів,
при збільшенні віку пацієнтки.
- Персистентна інфекція - 3,5–4,5 р. до появи тяжкої дисплазії та 10 р. до появи інвазивного РШМ

Епідеміологічні, імунологічні та генетичні фактори впливають на прогресію РШМ

HPV високого ризику - фактор виникнення РШМ

- Присутність всіх типів HPV показано ПЦР у 95% РШМ:
- HPV 16– 31, 33, 35, 52 та 58 -у 67–69% пухлин
- HPV 18 – 39, 45, 59, 68 – у 27% пухлин
- у 6% випадків HPV помірною ризику – 53, 55, 56, 62, 66.
- У деяких HPV -негативних пухлин були відкриті нові рідкі типи HPV

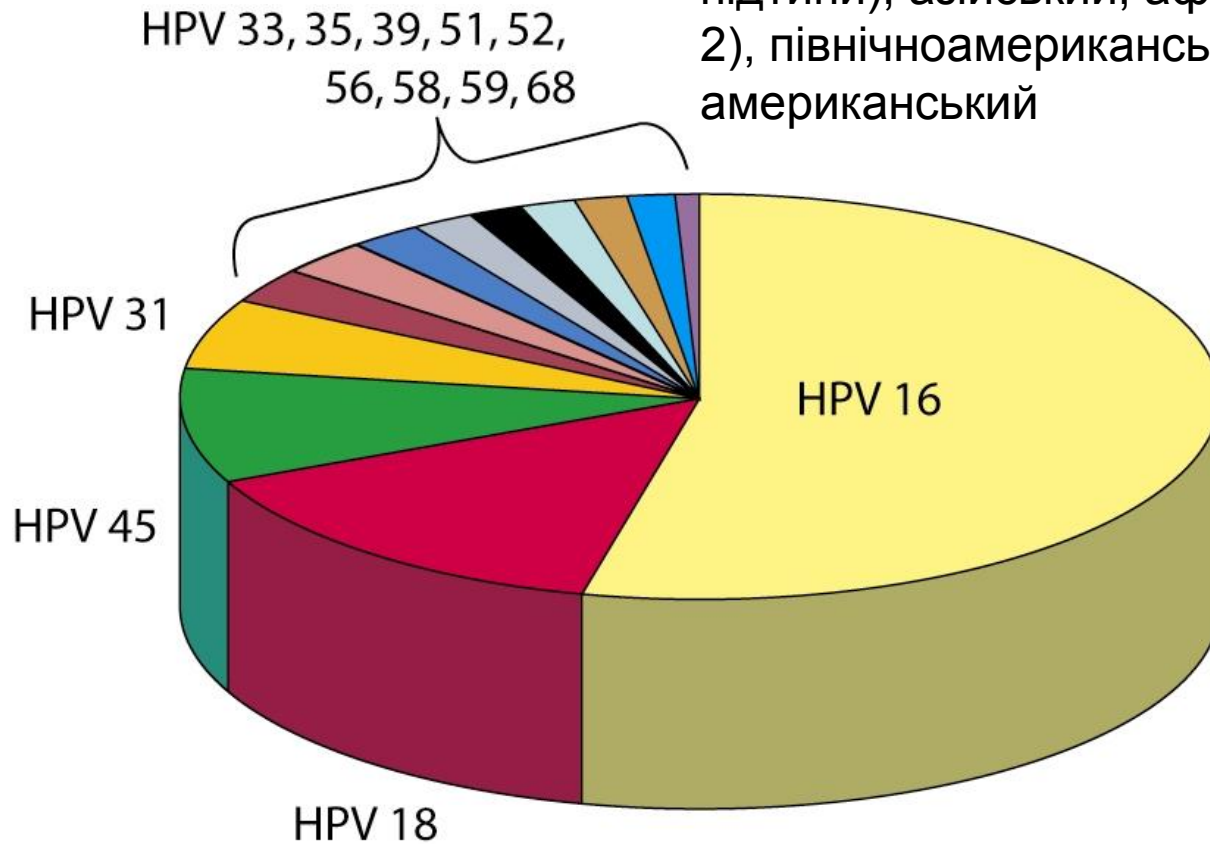
В плоскоклітинному РШМ - HPV 16,

в аденокарциномах та низько диференційованих пухлинах
– HPV 18

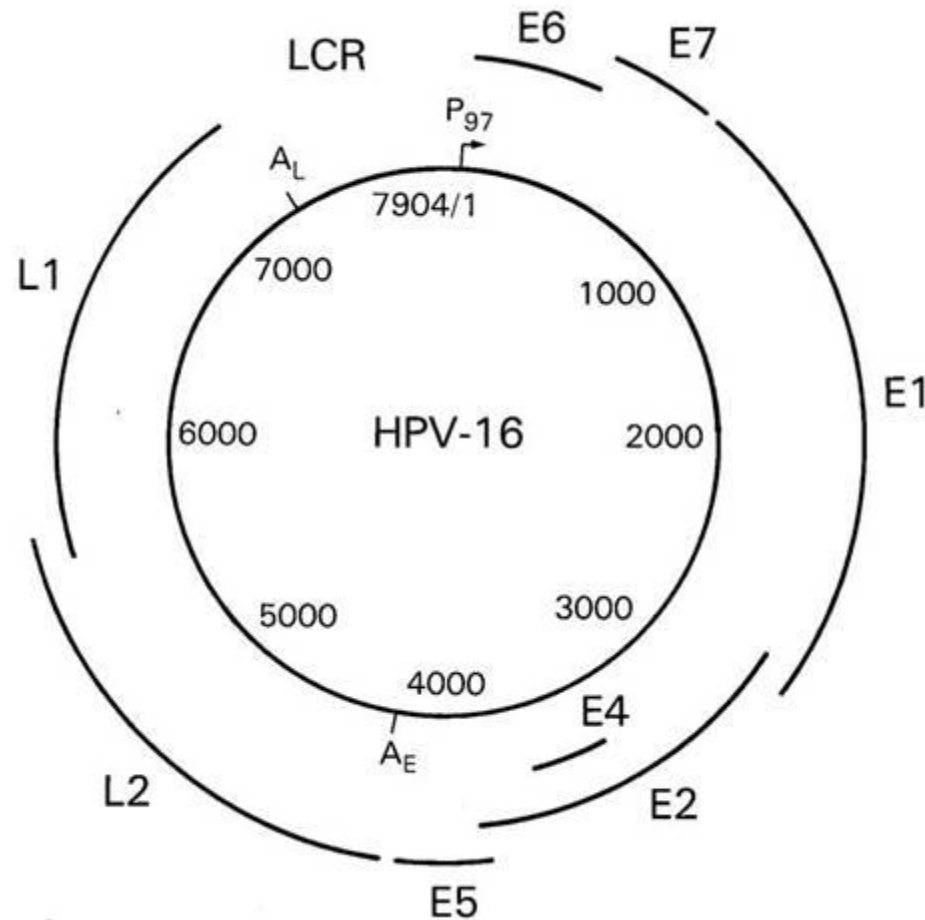
- **Варіації в географічному поширенні :**
у жінок Європи та Америки домінують ВПЛ 16,
Індонезії - 50% РШМ - HPV 18.

.

На основі варіацій в послідовності ДНК онкогену Е6 виділено шість варіантів HPV 16-го типу – європейський (два підтипи), азійський, африканський (1 та 2), північноамериканський та азійсько-американський



HPV16 genome



Genomic map of HPV-16. The genome is a double-stranded circular DNA molecule of 7904 base pairs. Transcription occurs in a clockwise manner; the only transcriptional promoter presently mapped for HPV-16 is designated P97. The open reading frames deduced from the DNA sequence are designed E1 to E7, L1, and L2 and are indicated outside of the circular genome. AE and AL represent the early and late polyadenylation sites. The viral long control region (LCR) contains transcriptional and replication regulatory elements. (From Fields Virology, 4th ed, Knipe & Howley, eds, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, Fig. 66-2.)

Функції генів папіломавірусів

ORF

ФУНКЦІЇ

L1

L1, головний капсидний білок

L2

L2, мінорний капсидний білок

E1

ініціатор вірусної ДНК реплікації

E2

транскрипційний регуляторний білок,

E3

не відома

E4

пізній білок, руйнування цитокератинів

E5

мембрано-трансформуючий білок,

взаємодіє з ростовими факторами

E6

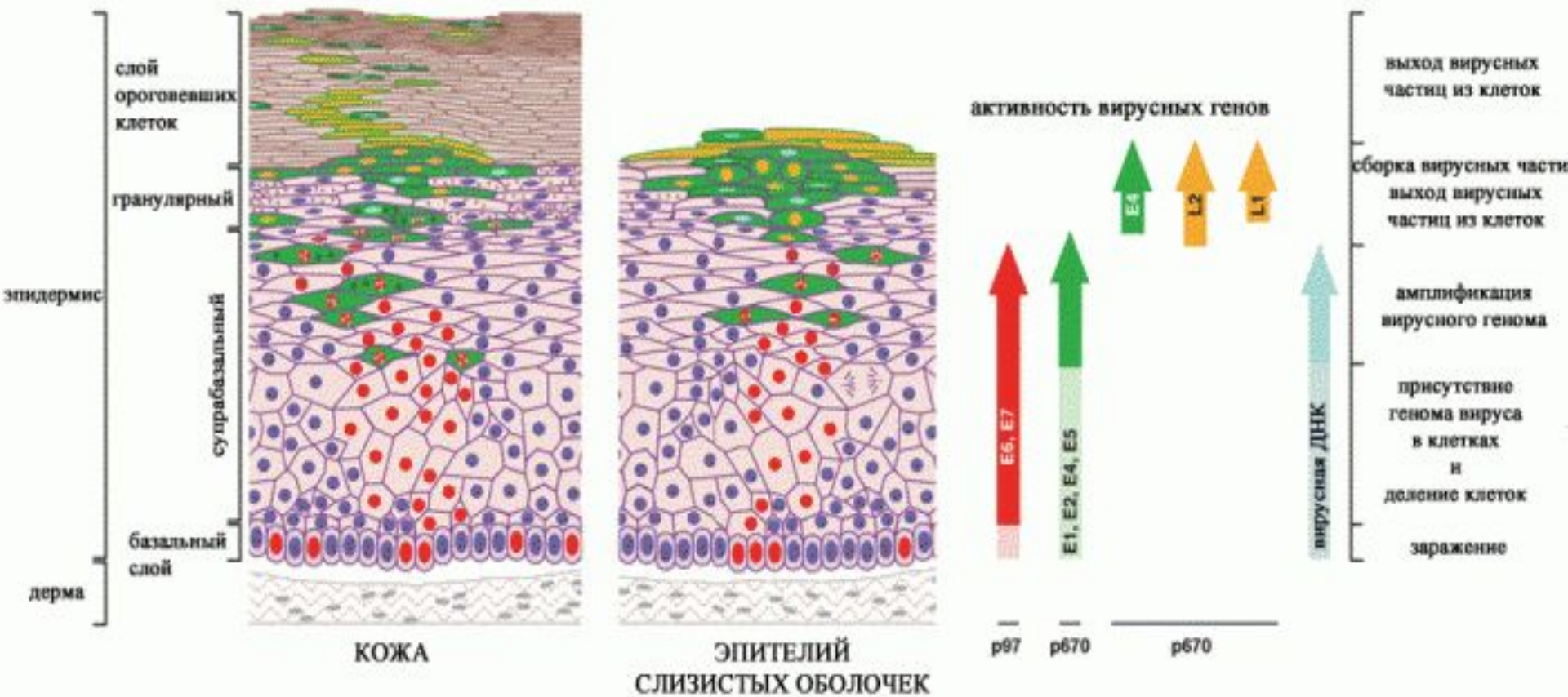
трансформуючий білок, деградація p53

E7

трансформуючий білок, взаємодія pRb

E8

не відома



ДНК HPV можуть виявляти на відстані до 1 см від «кордонів» пухлини

Експресія HPV mRNA

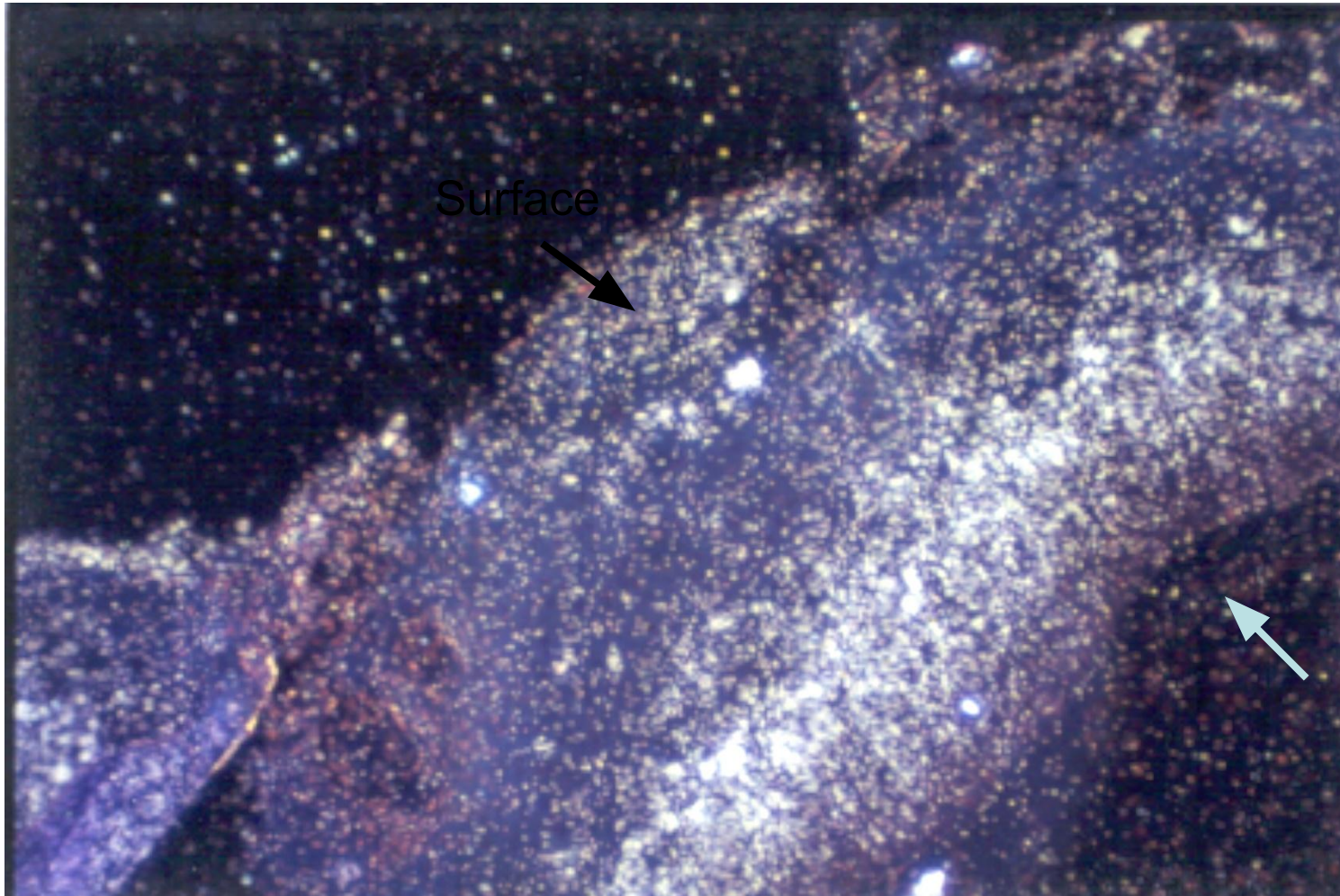
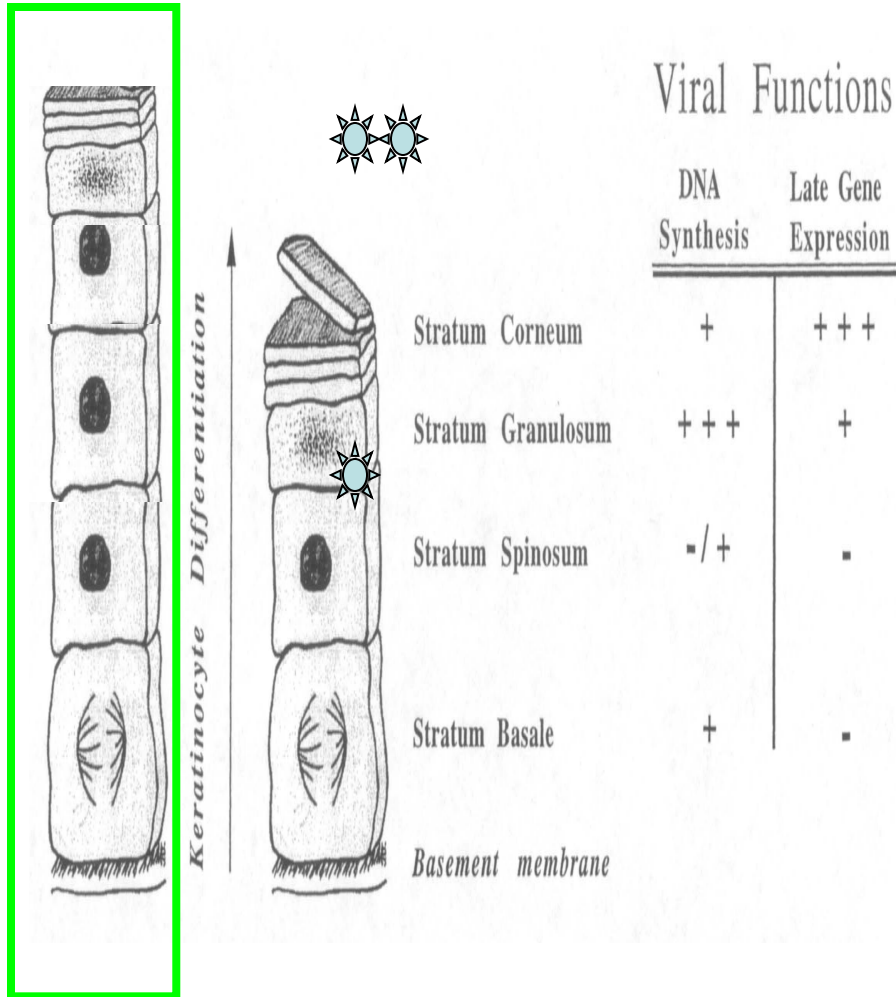


Схема реплікації HPV

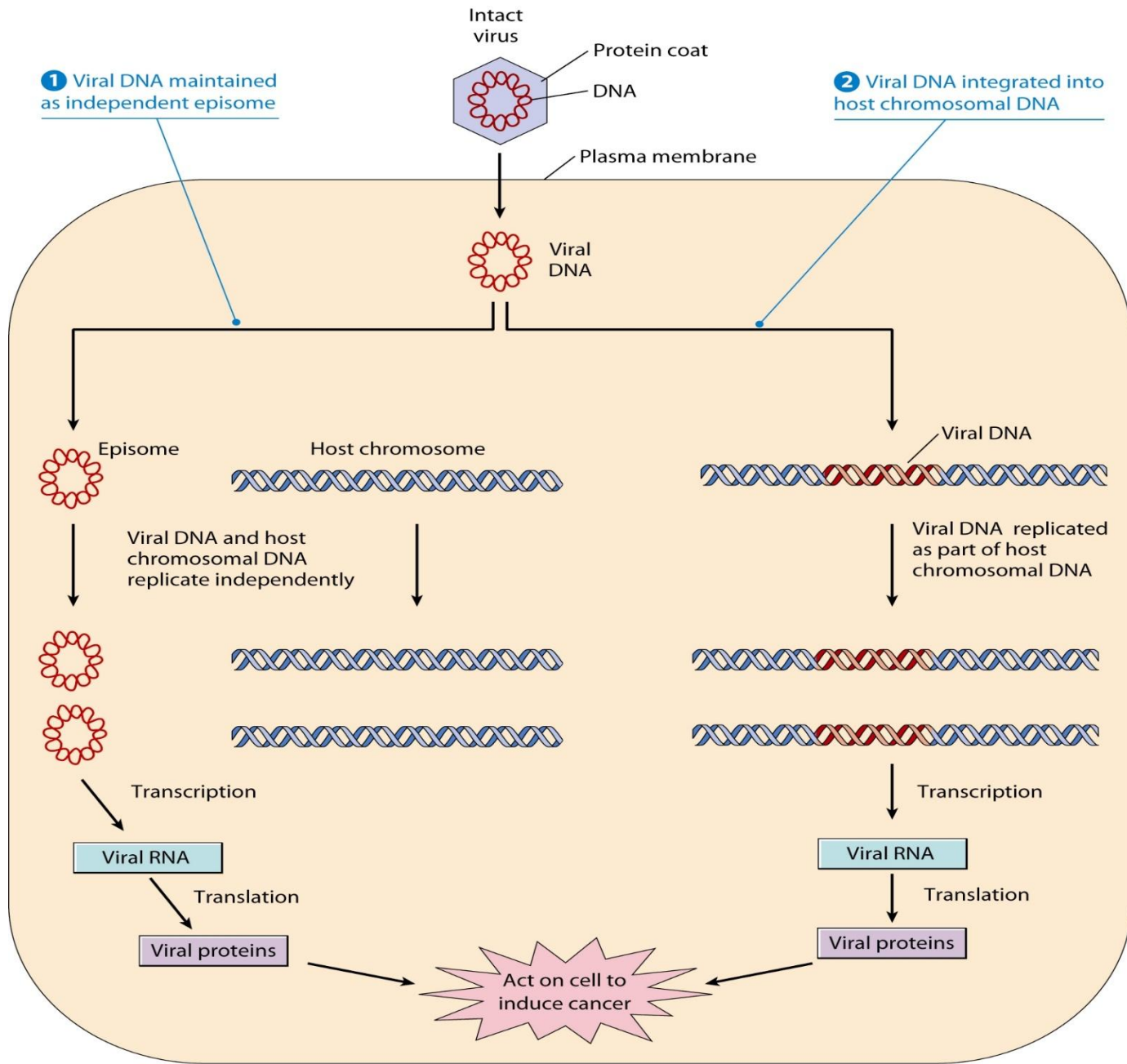


Продуктивна інфекція залежить від процесу диференціації, а не від ступеня зрілості клітин

Абортивна інфекція

Поєднання кл.проліферації та диференціації –характерно для доброякісних новоутворень

Малігнізація зупиняє дозрівання епітеліоцитів, надаючи їм злоякісності



різні ділянки геному, часто в області підвищеної "хрупкості" хромосом.

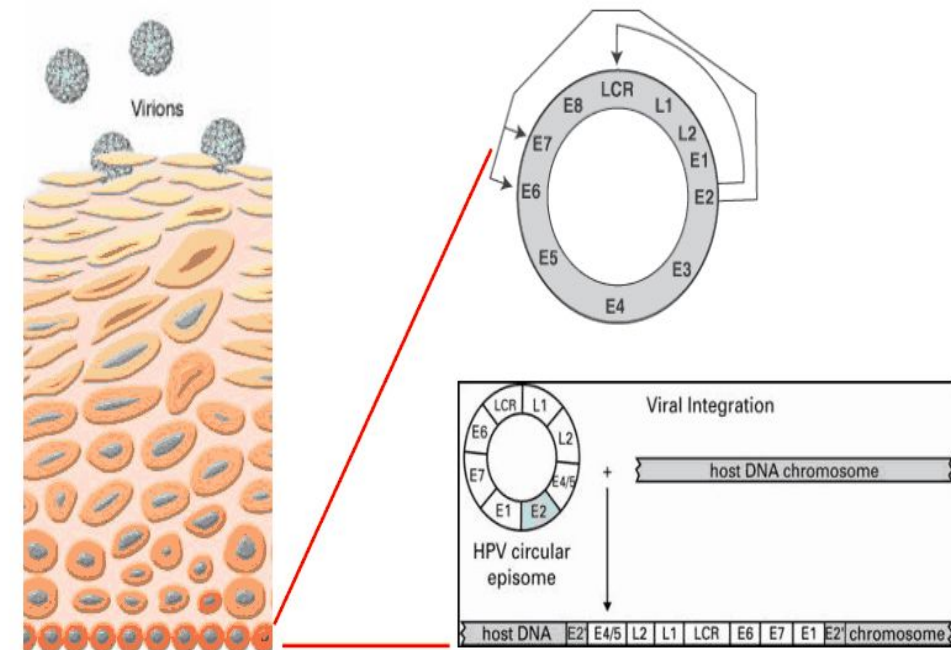
Інтеграція в-ДНК індукує декілька важливих подій:

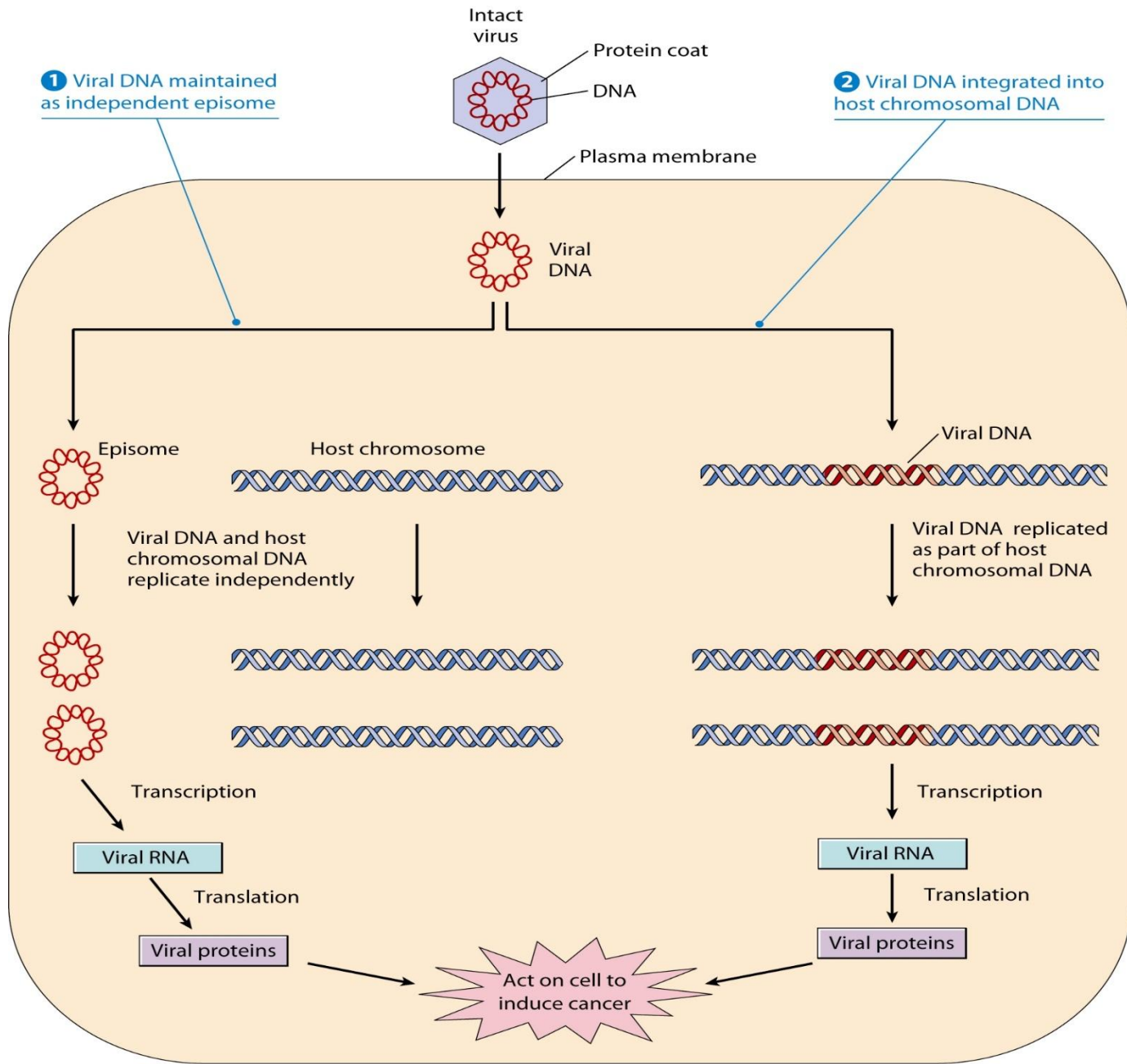
1) супроводжується втратою частини вірусного геному (E2; E4, E5) при збереженні генів **URR, E6 та E7**; , які постійно експресуються в пухлинній тканині

2) інтегрований вірусний геном не реплікується;

3) індукується нестабільність клітинного геному. , белок E2 забезпечує контроль за персистенцією і поширенням вірусної інфекції

Integration into the host genome

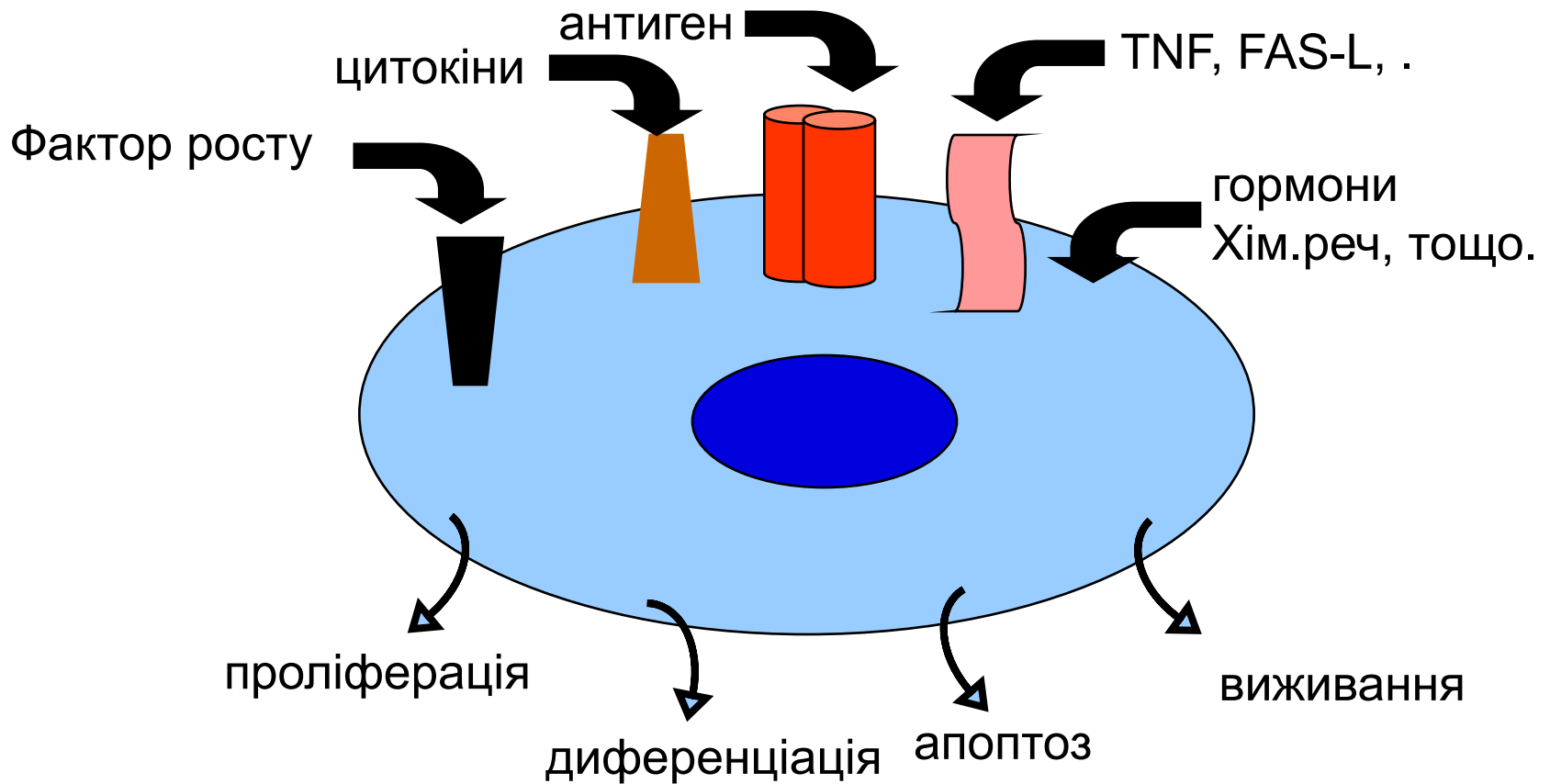




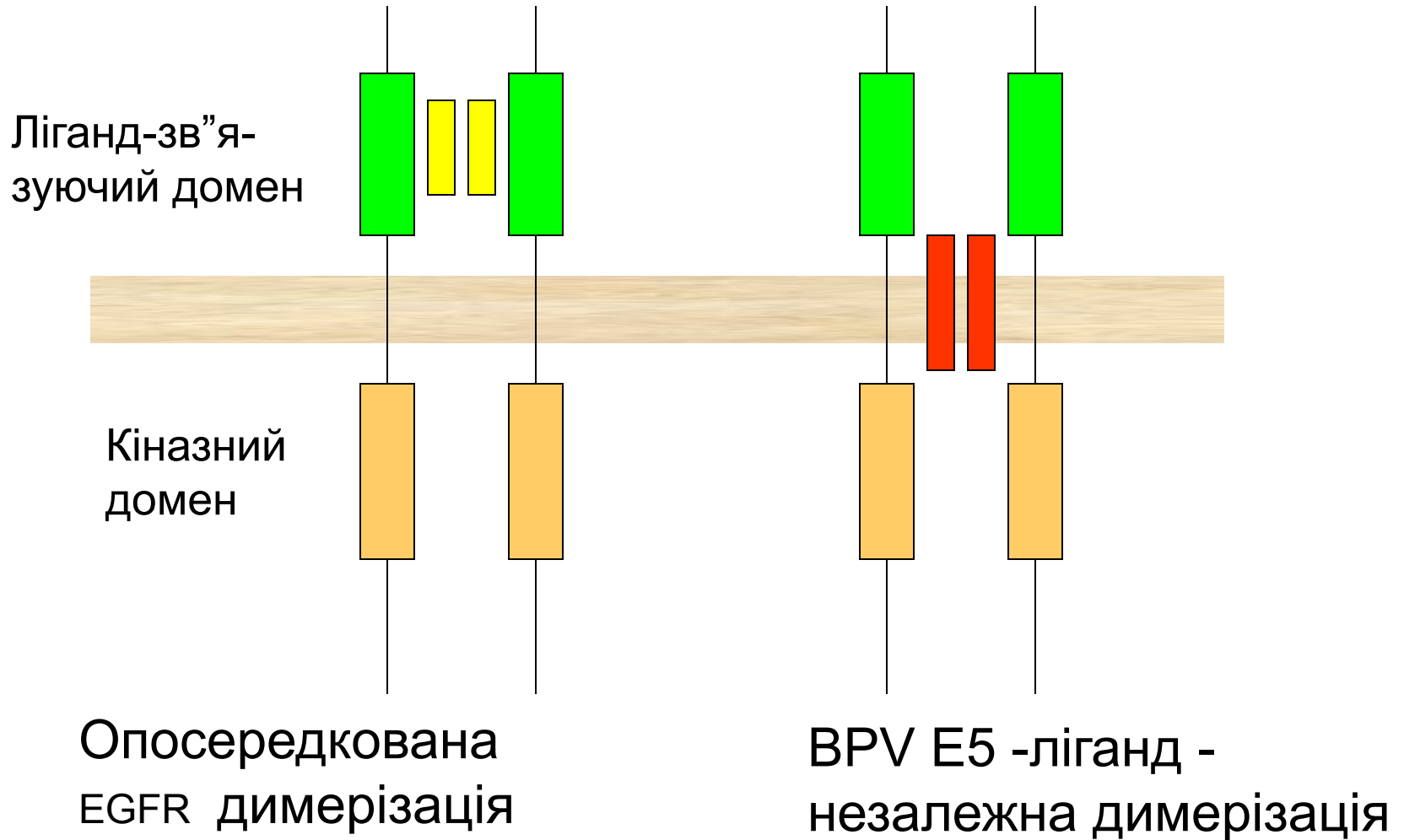
Трансформуючі властивості папіломавірусів забезпечується функціонуванням генів E5, E6 та E7

- Продукт гену E5 важливий на ранніх стадіях інфекції, бо транскрибується тільки з епісомної ДНК. Білок E5 стимулює клітинний ріст, формуючи комплекси із рецепторами епідермального фактору росту EGF-R та колонієстимулюючого фактору CSF-1.
- E5 може попереджати апоптоз, що викликаний пошкодженням ДНК ультрафіолетом

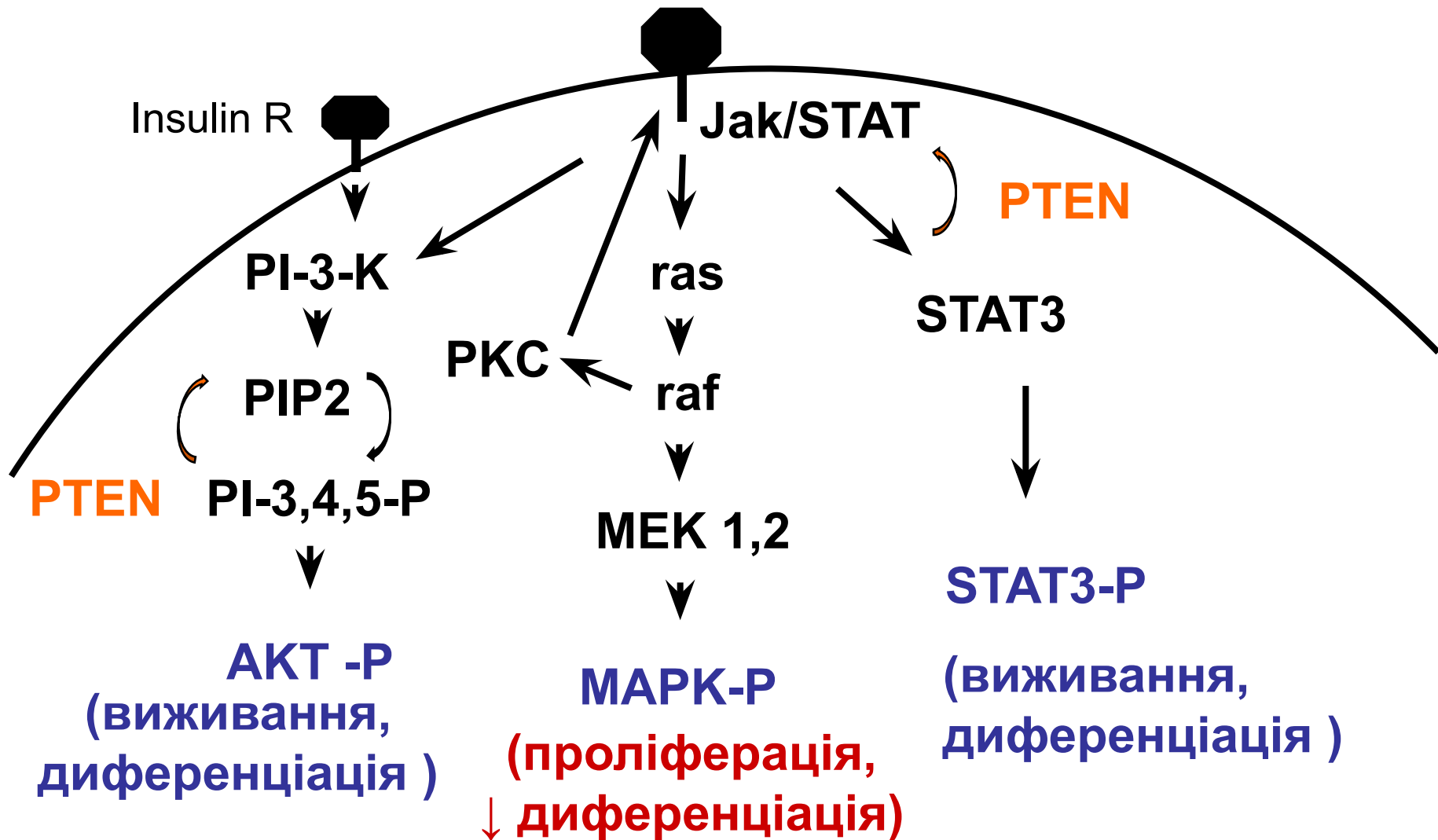
Клітинна сигналізація

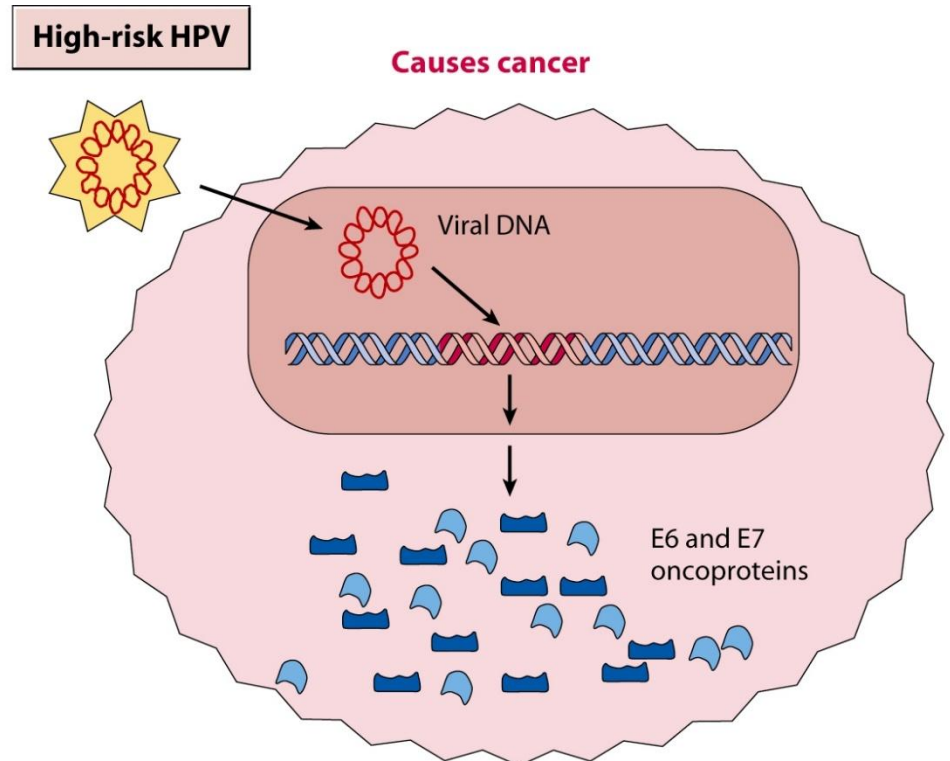
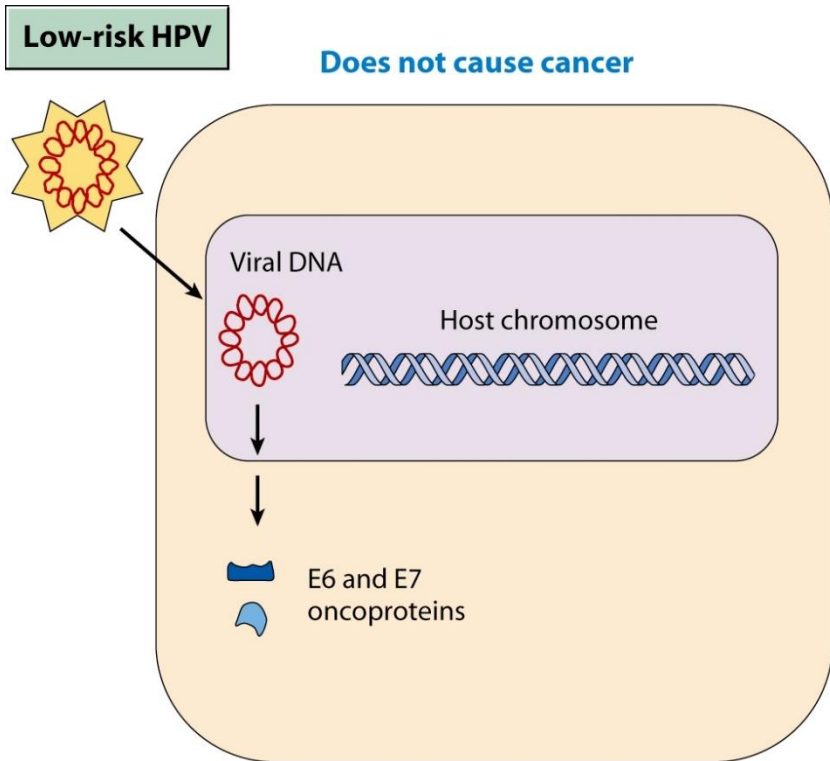


Папілома Е5 гомолог EGFR ліганду



EGFR та сигнальні шляхи





HPV високого ризику онкобілки:

E7	E6
<ul style="list-style-type: none">(1) Іморталізація клітин(2) Активація циклінів E та A(3) Індукція апоптозу(4) Блокування інгібіторів циклін-залежних кіназ(5) Сприяння інтеграції чужої ДНК та мутагенез(6) Інактивація білків родини Ретинобластоми	<ul style="list-style-type: none">(1) Іморталізація клітин(2) Взаємодія E6-асоційованого білку призводить до деградації p53(3) Анти-апоптичний ефект(4) Хромосомна нестабільність(5) Сприяння інтеграції чужої ДНК та мутагенез(6) Активація теломераз(7) Блокування функцій ІНФ(8) деградація Вак білку

Ранні гени та точки рестрикції клітинного циклу

- **E6** та **E7** взаємодіють з ключовим білками проходження клітинного циклу pRB та p53, ефективно полегшуючи перехід G₁/S-фази

Механізм

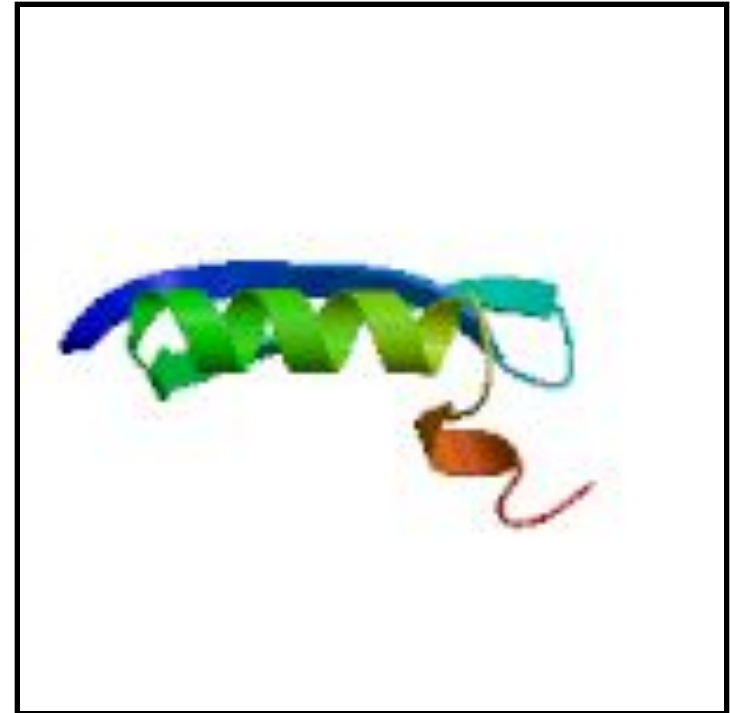
1. **E7** зв'язується та фосфорилує pRB, активуючи E2F транскрипційний фактор
2. Клітинні білки реплікації ДНК експресуються; “неперевірена” S-фаза настає
3. **E6** мітить p53 для протеолітичної деградації унеможлиблює активізацію апоптозу (*але: відсутність p53 не потрібна для формування іморталізації індукованій E6*)

Білки-мішені для E7

- AP1 (члени родини) - інгібування IRF-1 транскрипційної активності
- C-тус - посилення c-тус індукованої транскрипції
- Комплекс циклін A/E - активація
- Гістон H1-кіназа - інтерференція переходу G 2/M фазу
- TVP - інтерференція з ініціацією транскрипції
- p21 - стимуляція росту шляхом дерегуляції кл циклу
- p27 - стимуляція росту шляхом дерегуляції кл циклу
- pRb - звільнення E2, перехід в фазу
- p48 - блокування сигналу ІНФ

E7 плеотропний білок

- Інактивація **p21^{CIP-1}**
та **p27^{KIP-1}** (cdk -інгібітор)
призводить до посилення
росту інфікованих клітин
- E7-залежна регуляція
поділу клітини
відбувається тільки в тих
епітеліоцитах, де рівень
цих ферментів достатньо
низький



HPV-1a E7 protein from
SWISS-Model Repository
(P06465)

E7 дезактивує IRF-1

- Можливість пояснення механізми імуно-резистентності HPV-інфікованих цервікальних клітин

Нормальна роль IRF-1 в механізмі пухлинної експресії

1. **IRF-1** активується впродовж встановлення вірусної інфекції, IFN, TNF α ,
2. Гістон-деацетилаза (**HDAC**) створює доступність хроматину до **IRF-1** індукбель-них генів **IFN- β**
3. Експресія **IFN- β** стимулює анти-проліферативний ефект в клітинах

E6 плеотропний білок

- **Vak, Vax** Анти-апоптичний ефект
- **CBP/p300** Дерегуляція p53 залежну транскрипції
- **C-myc** Запобігання апоптозу, підвищення транскрипції та теломеразної активності
- **E6AP** Дерегуляція сигнальної трансдукції в проліферуючих клітинах
- **E6BP** Інгібіція термінальної стадії диференціації клітин
- **IRF -3** Зниження транскрипції α -ІНФ
- **Mcm7** Встановлення ранньої G1 фази
- **Paxillin** Порушення актину цитоскелету та кл.матрикса
- **P53** Дерегуляція кл циклу, анти-апоптичний ефект
- **XRCC1** Інтерференція з ефективністю ДНК репарацією

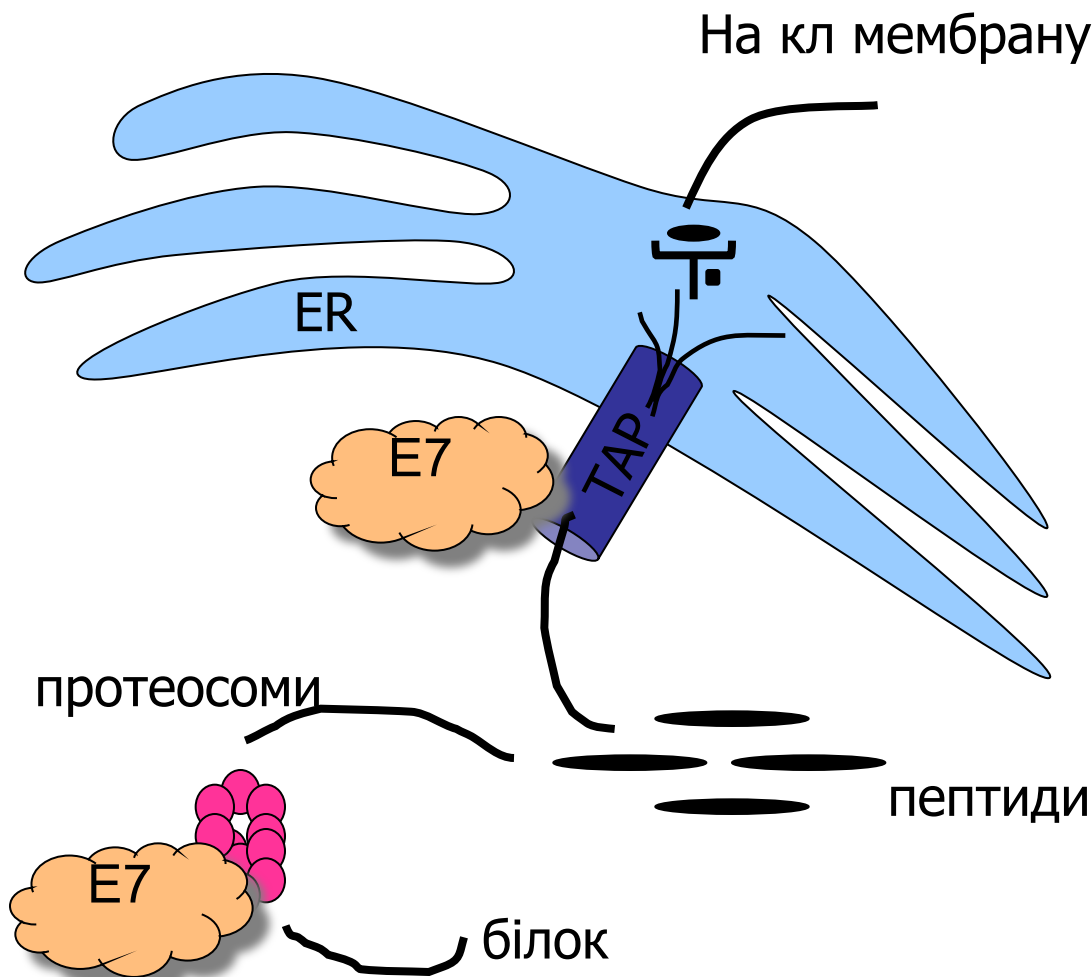
HIF-1 α взаємодіє та стабілізує **p53** для індукції апоптозу в гіпоксичних клітинах, проте **p53** знищується **E6** у HPV-інфікованих клітинах

Замість цього, **HIF-1 α** стимулює **неоангіогенез** для пухлинних клітин,, забезпечуючи необхідну для прогресії раку **васкуляризацію**

- **Стимуляція експресії транскрипційного фактору **HIF-1 α****
- Прогностичний маркер: високий рівень експресії **HIF-1 α** на ранніх етапах інвазивного раку корелює поганим прогнозом (час виживання)

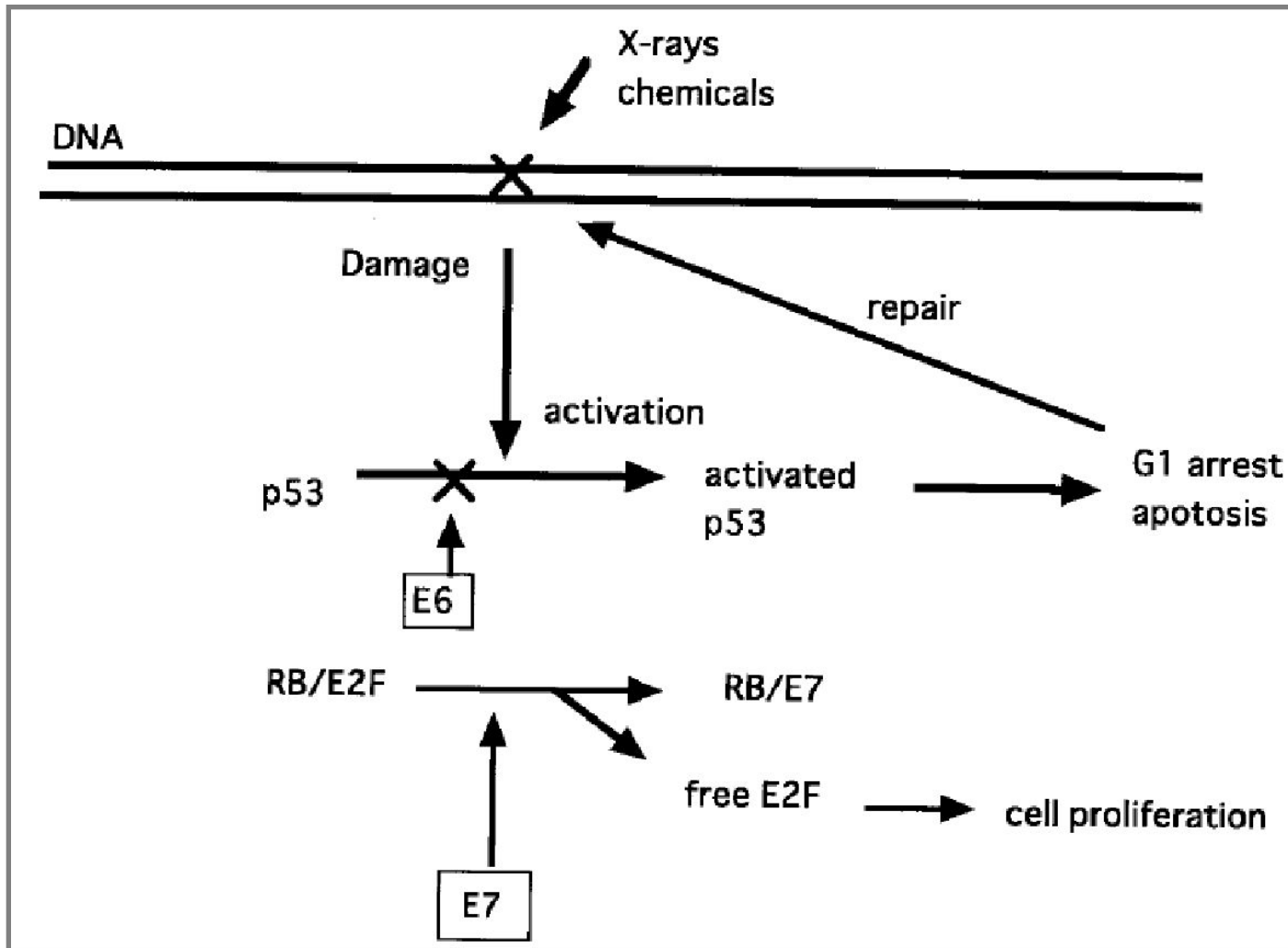
- Е6 Онкобелок Е6 онкогенных типов ВПЧ (типов 16 и 18) способен вызвать и иммортализацию эпителиальных клеток молочной железы. Белки Е6 и Е7 ВПЧ кооперативно вызывают иммортализацию первичных фибробластов человека и кератиноцитов
- **белок Е6ВР**, который *in vitro* связывается только с белками Е6 высокого риска, что свидетельствует о возможном участии этого процесса в онкогенезе. Известную регуляторную роль ионов Са ионных каналов в клетках, инфицированных ВПЧ, предстоит еще исследовать. Кроме этого, онкобелки Е6 высокого риска взаимодействуют также с ПДНС белком, связывающимся с геном опухолевого супрессора аденоматозного полипоза кишечника, который выявляется в мутантной форме в большинстве кишечных раков [1]. Более того, именно белок Е6 связывается с интерлейкином 18 (IL-18), являющимся основным индуктором интерферона γ (IFN γ), что приводит к блокаде реакций клеточного цитотоксического иммунитета [13]. Установлено действие белков Е6/Е7 на экспрессию гена, кодирующего IL-18 [13], что свидетельствует о **наличии у ВПЧ специфического механизма иммуносупрессии и ускользания от иммунного ответа.**
- Вирусные белки этого класса являются посредниками в нарушении контроля клеточного роста, обрывая цепь физиологических сигналов клетки. Онкобелок Е7 связывается с белком ретинобластомы (белок RB), что приводит к выделению транскрипционного фактора E2F, который действует на промоторные элементы множества клеточных генов, экспрессия которых специфична для S фазы клеточного деления. Экспрессия белка Е7, как и белка Е6, играет ключевую роль в репликации ВПЧ. Так как активная репликация ВПЧ происходит в дифференцирующихся кератиноцитах, ВПЧ должен задерживать терминальную дифференцировку этих клеток и задерживать экспрессию генов, контролирующих клеточное деление

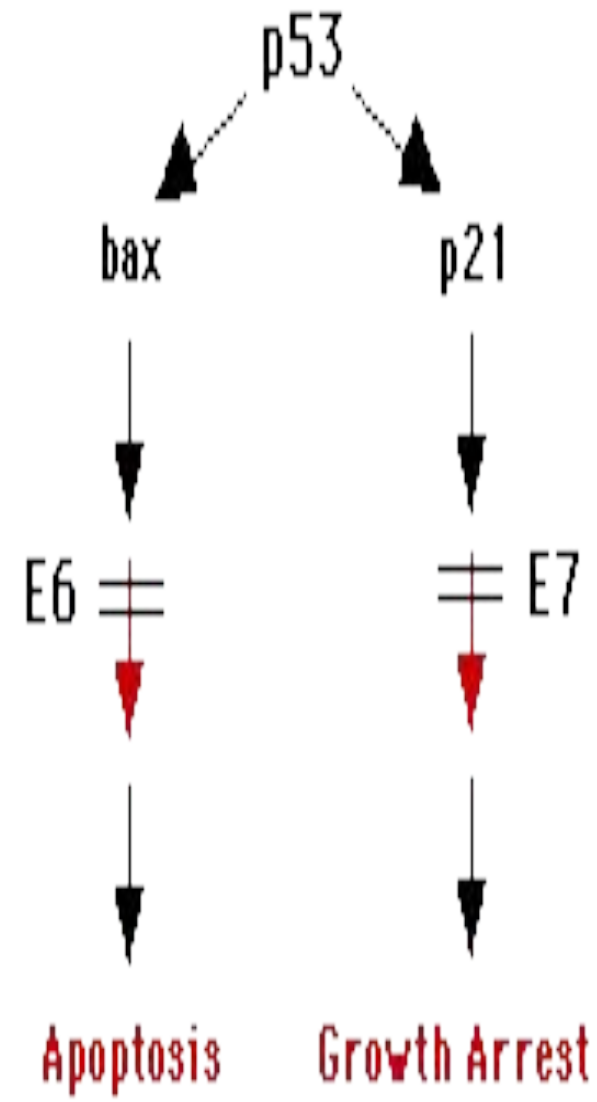
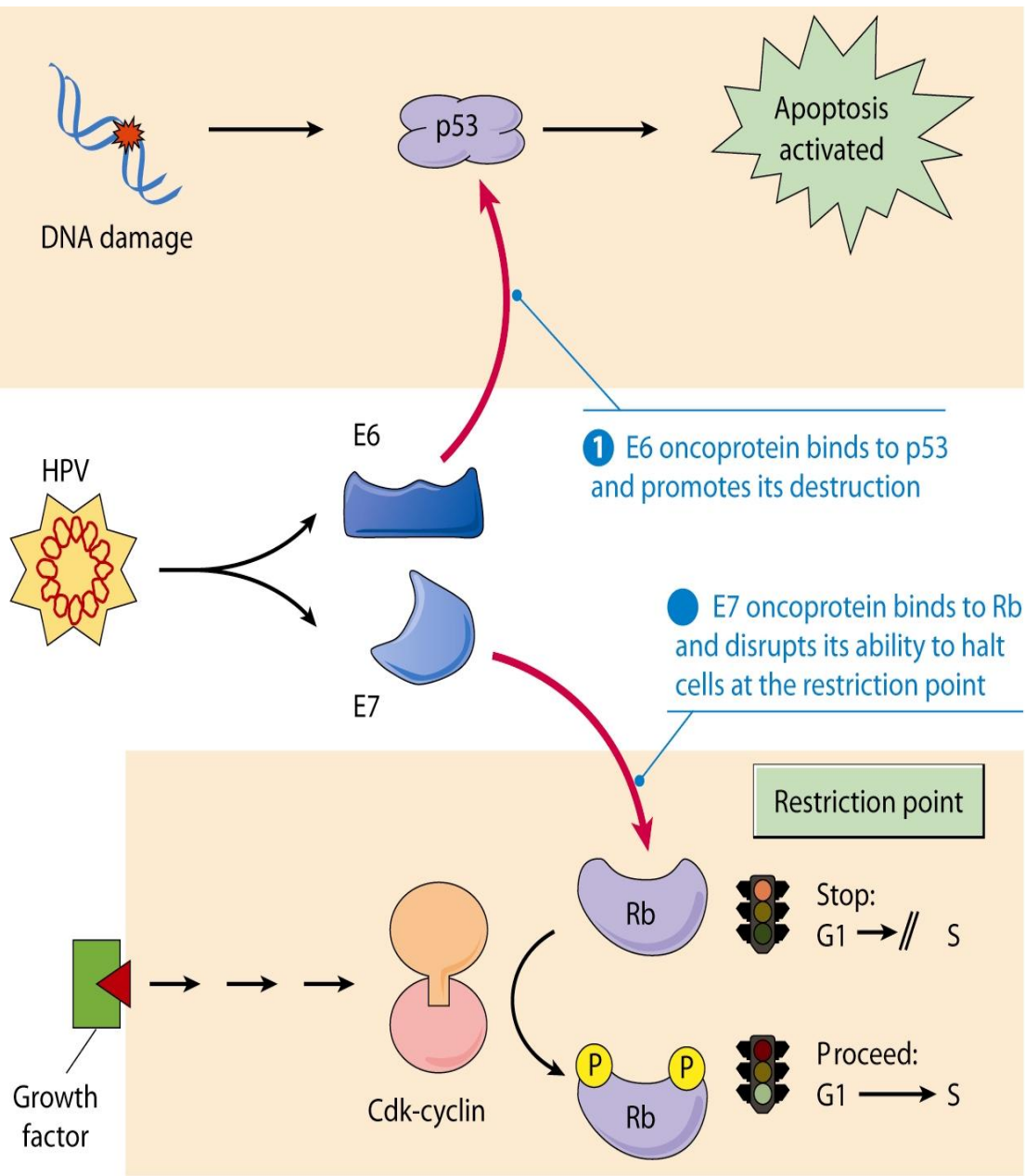
Процесинг антигену



- TAP-1 та протеосоми критична ланка для МНС I презентації
- E7 зв'язує обох, інактивуючи АТР'азну активність
- Знижує МНС I на поверхні
- Знижує активність імунної системи над інфікованими клітинами.

E6 & E7 in Cervical Cancer Progression





From L. J. Kleinsmith, *Principles of Cancer Biology*. Copyright (c) 2006 Pearson Benjamin Cummings.

ІМУНОПАТОГЕНЕЗ HPV I

- Вірус не уражує антиген-презентуючі клітини (АПК) – уникнення прямого шляху активації імунітету
- Ранні вірусні білки HPV синтезуються активно та індукують процеси малігнізації інфікованих клітин
- Пізні гени HPV мають кодони, які дуже рідко використовуються ссавцями.
- За рахунок цього синтез капсидних білків HPV відбувається повільно та в малих кількостях, гальмуючи розвиток противірусного імунітету

- Імунологічна чутливість до інфекції HPV генетично детермінована та важлива для прогресії CIN та РШМ.
- Жінки з певними варіантами генів HLA I та II класу - мають вищий %
CIN та РШМ

Фактори ризику розвитку цервікального раку

- **Фактори ризику персистенції інфекції HPV**
 - Кількість сексуальних партнерів впродовж життя
 - Вік при першому статевому контакті
 - Куріння
 - Вживання оральних контрацептивів
 - Сексуальна поведінка партнера – чоловіка
- **Додаткові фактори ризику**
 - Вік
 - Спадковість
 - Низький соціально-економічний рівень
 - Харчування
 - Імуносупресивні стани

- **Багатостадійність РШМ**

**Карцинома — вірус інтегрований в геном клітини —
поява змінених «атипових» клітин, що свідчить про
злаякісність процесу (інвазійна пухлина).**

**Часта локалізація — шийка матки (хоч можливі
процеси на різних ділянках шкіри та слизових,
інфікованих вірусом).**

**Виявляють при гістологічному (цитологічному)
обстеженні та при кольпоскопії.**

- **Дисплазія (неоплазія) — вірус інтегрований в геном клітини — відбуваються зміни в структурі клітин, **койлоцитоз** — виникає в поверхневих шарах епітелію, при цьому ядро набуває неправильної форми та стає гіперхромним, в цитоплазмі з'являються вакуолі. Ураження локалізуються в так званій перехідній зоні трансформації шийки матки. Виявляють при гістологічному (цитологічному) обстеженні та при кольпоскопії**

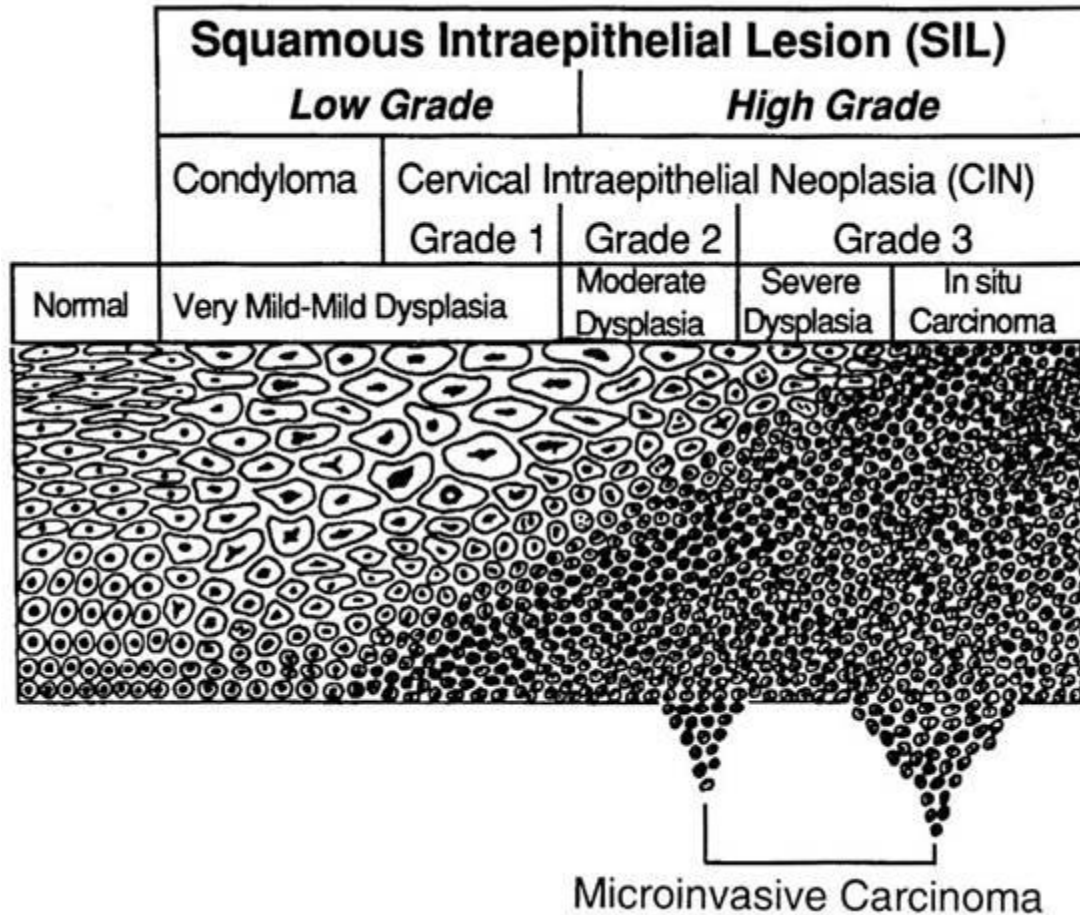
1976 р. Мейзелс та Фортин
цитопатична зміна в
диф.кератиноцитах -
морфологічний маркер
продукції HPV





**Високий ризик HPV -16 та 18, зустрічається
70 % випадків.**

Цервікальна дисплазія



Cervical squamous carcinoma precursors. Schematic representation of cervical cancer precursors and the different terminologies that have been used to refer to them. The risk for microinvasion from different states of squamous intraepithelial lesions (cervical intraepithelial neoplasia) is arbitrarily represented and is not necessarily proportional to that illustrated in this scheme. (From Fields Virology, 4th ed, Knipe & Howley, eds, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, Fig. 66-4.)

Стадії CIN Cervical intraepithelial neoplasia (CIN)

1. CIN I

- Кількість та глибина аномальних клітин низька

2. CIN II

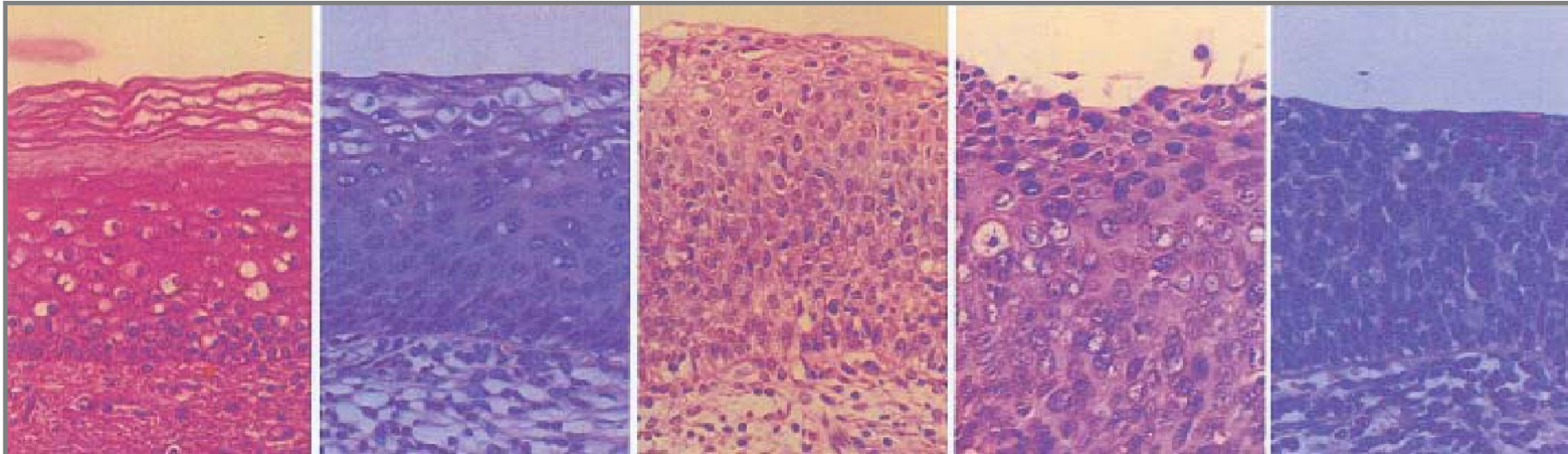
- Аномальний ріст клітин пронизує біля $\frac{1}{2}$ товщі епітелію шийки матки

3. CIN III

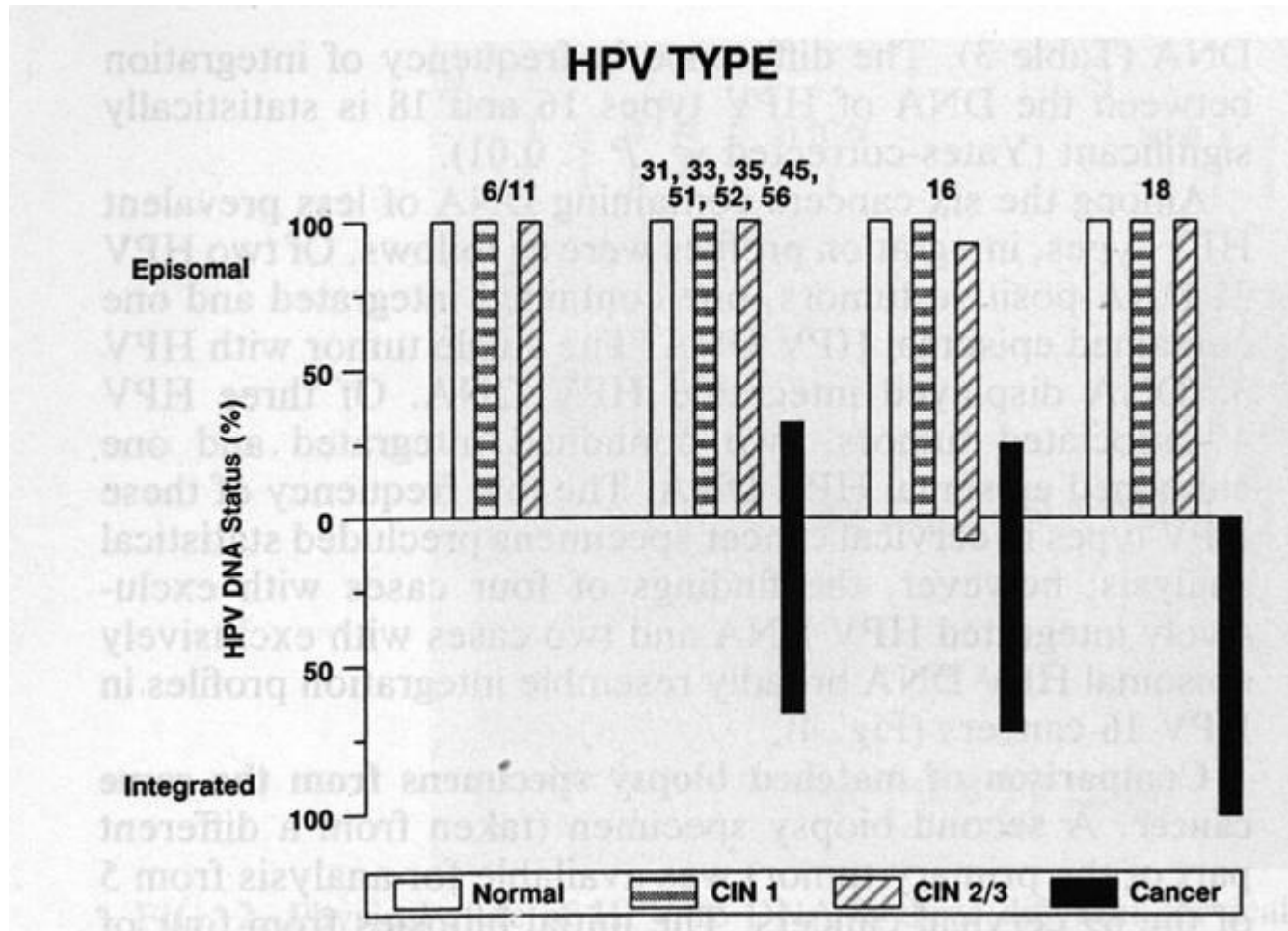
- “carcinoma in-situ”
- Аномальний ріст клітин пронизує всю товщу епітелію шийки матки

4. Invasive Cervical Cancer

- Аномальний ріст клітин виходить за межі епітелію шийки матки



Кореляція між типами HPV, інтеграцією та гістологією



(From Cullen, A.P., Reid, R., Campion, M., Lorincz, A.T (1991), "Analysis of the physical state of different human papillomavirus DNAs in intraepithelial and invasive cervical neoplasm", Journal of Virology, vol. 65, p. 606-612, Fig. 4)

Вимоги для трансформації

- Персистуюча інфекція – реплікація вірусу
- Експресія вірусних білків
- Мутації в клітині
- Персистуюча інфекція – відсутність клітинно-опосередкованої імунної відповіді
- Взаємодія з гормонами
- Зміна в клітинній сигналізації

Клітинні фактори та злоякісність HPV

- *Невеликий % розвитку раку*
- *Тривалий латентний період*
- *Стадії прогресії захворювання*
- *Моноклональність пухлин*
- *Ко-канцерогенна дія хімічних та фізичних канцерогенів*

ТОМУ

Роль вірусної інфекції - запуск багатостадійного процесу трансформації, який контролюється клітинними факторами.

- зміна експресії генів c-myc, c-fos та епідермального фактору росту(EGFR), EGFR на ранніх стадіях - поганий прогноз.
- стабілізація активних форм специфічних тирозинкіназ родини SRC

HPV and cervical cancer

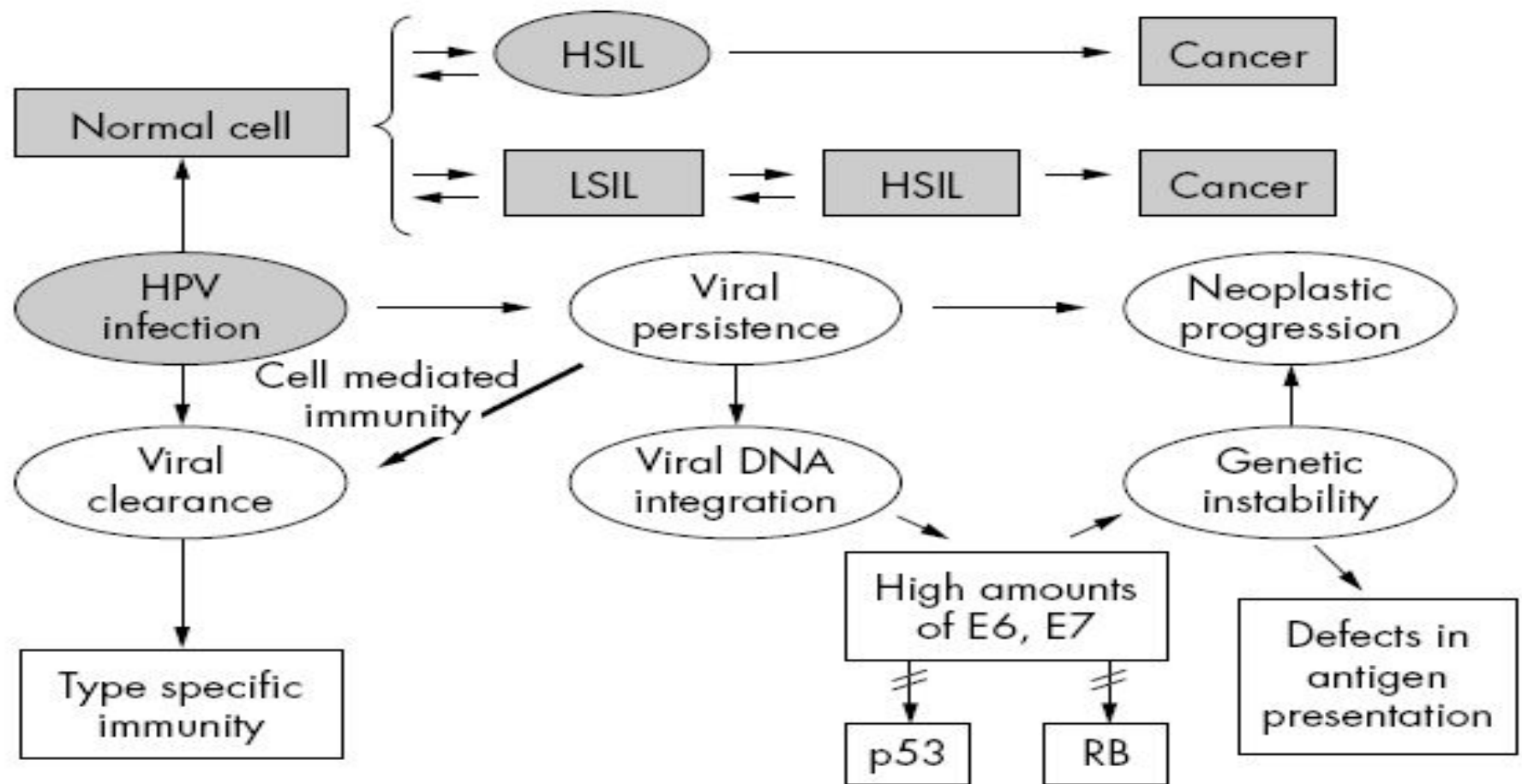


Figure 10 Mechanisms of human papillomavirus (HPV) carcinogenesis. HSIL, high grade squamous intraepithelial lesion; LSIL, low grade squamous intraepithelial lesion; RB, retinoblastoma gene.

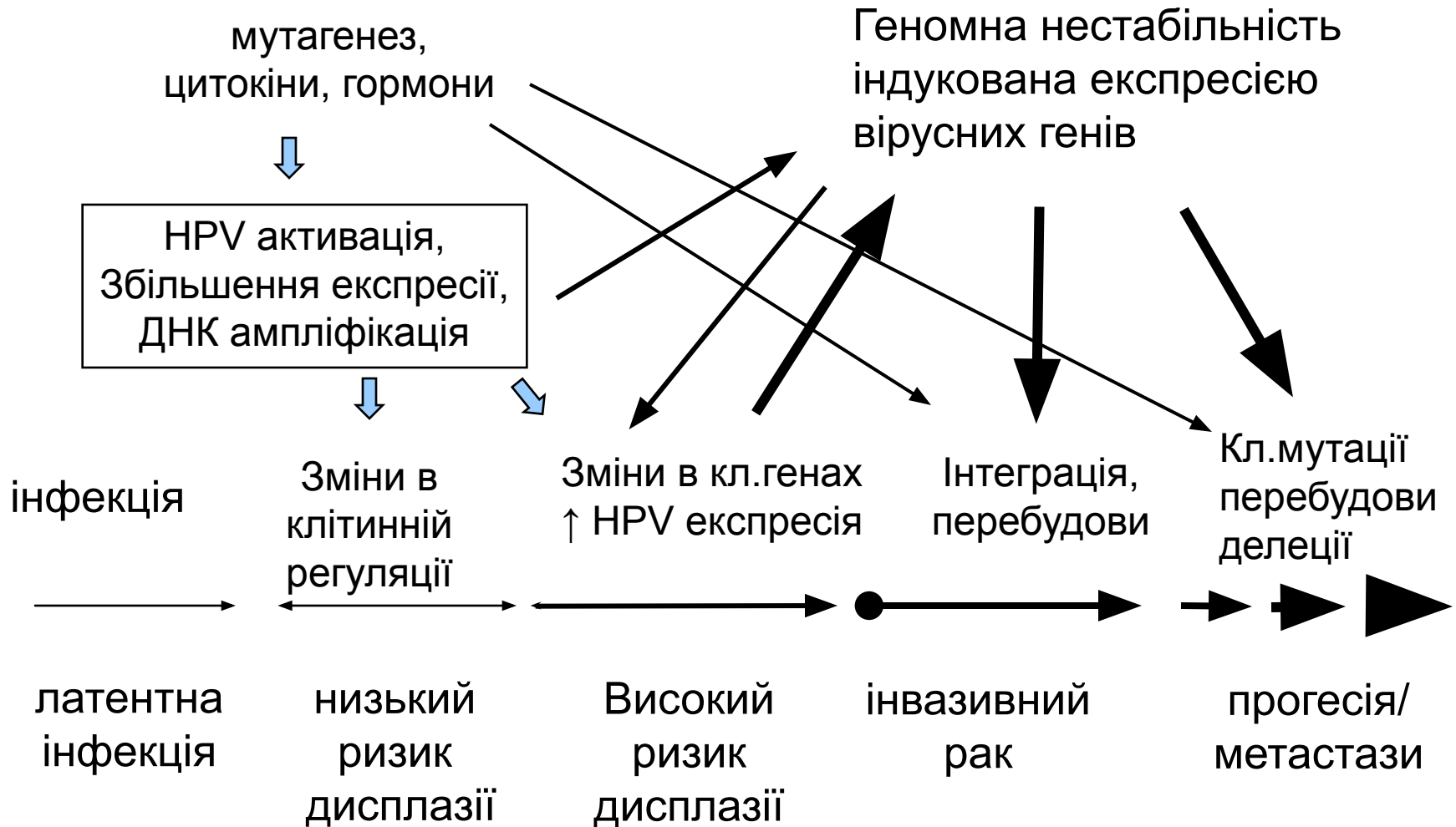
Головна відмінність HPV від інших вірусів – можливість організму позбавитись від нього самостійно.

УСПІХ звільнення від папіломи – стійкий імунітет!!!

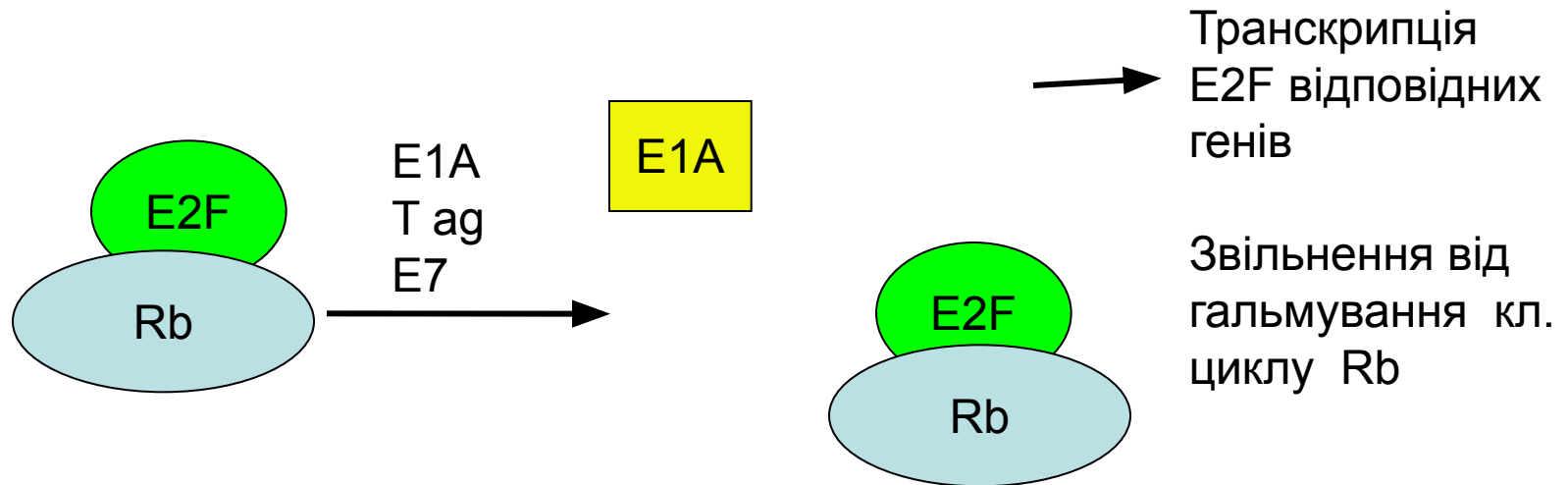
**Здоровий організм з високоонгенним вірусом справляється за 5 років,
а для боротьби з низькоонкогенним – 3 роки.**

Тому перед лікуванням HPV -інфекції необхідно зробити якісну імунограму

Шляхи встановлення та прогресії малігнізації

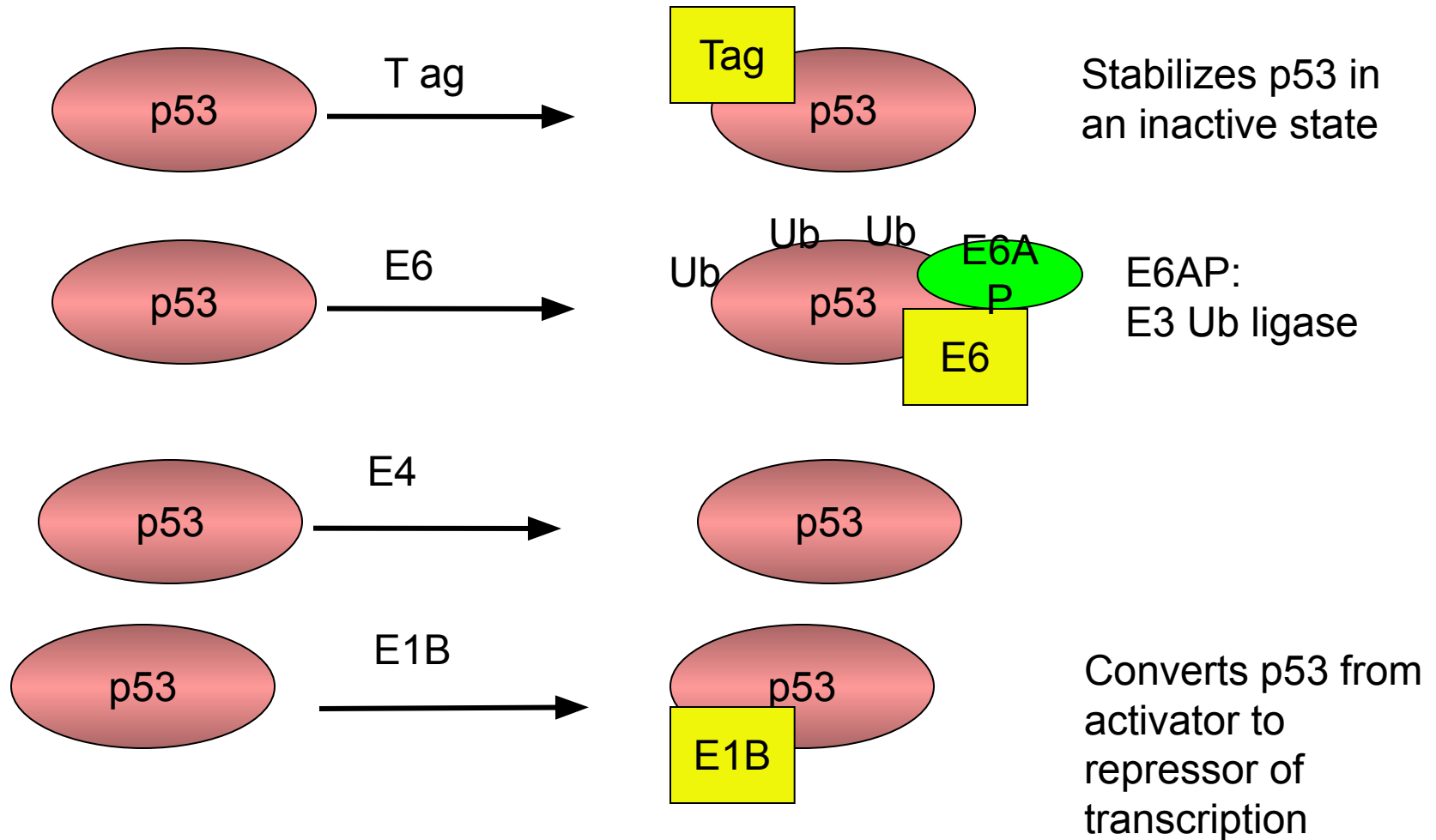


Механізм інактивації Rb



- Дослідження на моделі E1A допомогло дослідити E2F транскрипційний фактор та його взаємодію з Rb.
- E2 ген - важливий для транскрипції аденовірусу

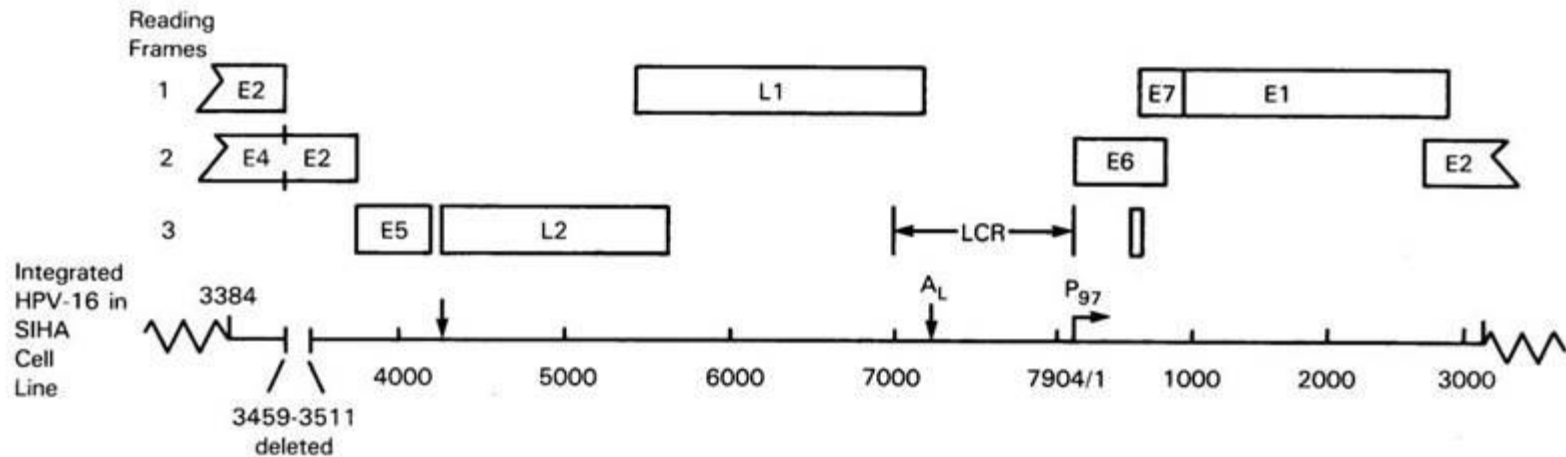
Механізми інактивації p53



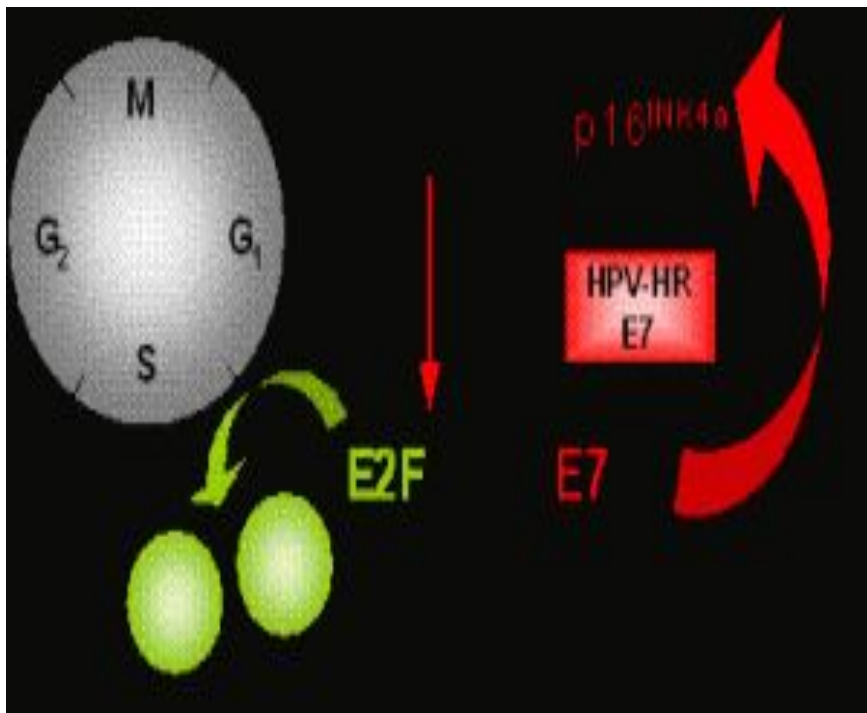
ПІДСУМОК: HPV

- Структура
 - Невеликий (8 kb) циркулярний длДНК геном, голий капсид
- Хвороби
 - Бородавки шкіри, генітальний тракт та слизові оболонки, генітальна (цервікальна) карцинома
- Передача
 - Прямий контакт, статевий
- Діагностика
 - ДНК
- Лікування
 - хірургія
- Попередження
 - Pap- мазок (цервікальна дисплазія)
 - Вакцинація до зараження

HPV DNA integration into a human chromosome



Structure of the single copy of HPV-16 DNA integrated into the SiHa cell line derived from a cervical carcinoma. The jagged line represents human chromosomal sequences; the nucleotide numbers pertain to the integrated HPV-16 genome. The open boxes indicate the early and late open reading frames (ORFs). Integration has occurred in the E2 ORF, and a portion of the E2 ORF has been deleted. (From Fields Virology, 4th ed, Knipe & Howley, eds, Lippincott Williams & Wilkins, 2001 Fig. 66-9.)



E7 взаємодіє з pRb

руйнування комплексу
pRb-E2F

звільнення транскрипційного
фактору E2F, що регулює
клітинну проліферацію



Висока активність E2F призводить до апоптозу клітин, що експресують E7 бо активується синтез інгібітору Cdk 16INK4A

В клітинах є механізм захисту від малігнізації - пригнічення функцій вірусних онкобілків за рахунок інгібіторів Cdk p16INK4A.

Незважаючи на високий рівень p16INK4A, він залишається функціонально неактивним, оскільки E7 також активує цикліни A та E-входження в S-фазу кл. циклу. E7 блокує функції інгібіторів Cdk 21WAF1/CIP1 и p27KIP1.