

# O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias

*The Human papillomavirus: a factor related with the formation of neoplasias*

Rafael Souto<sup>1</sup> M.Sc., Júlio Pedro Borgo Falhari<sup>1</sup> B.Sc., Aparecido Divino da Cruz<sup>1,2,3</sup> Ph.D.

## Resumo

Os estudos realizados nos últimos anos, com o auxílio de novas tecnologias de detecção viral, permitem-nos considerar o *Papilomavírus* Humano (HPV) como o agente causal do câncer do colo de útero. Além da interação com as regiões genitais, outros sítios anatômicos têm sido acometidos pelo HPV, tendo destaque as regiões da cabeça e pescoço. Esse vírus infecta tanto as mucosas quanto os tecidos cutâneos, podendo ser classificado segundo seu tropismo como mucosotrópicos ou cutaneotrópicos. Quanto à sua capacidade de causar lesões malignas ou benignas, pode ser dividido em HPV de alto e baixo risco oncogênico. O potencial carcinogênico do HPV é relacionado a duas proteínas virais, E6 e E7, as quais são capazes de interagir com proteínas que regulam o ciclo celular e que atuam como supressoras de tumores, como a p53 e pRb. Essa interação provoca a degradação e inativação das proteínas celulares, o que conduziria a transformação, imortalização celular, e posteriormente, a formação de neoplasias.

**Palavras-chave:** Papilomavírus humano; Oncogenes; Supressores de tumor; Neoplasias.

## Abstract

Recent studies using new technologies on viral detection, allow us to consider the human papillomavirus (HPV) as the etiological agent of the cervix cancer. Besides its action on genital regions, other anatomic sites have been infected by the HPV, mainly the head and neck regions. This virus infects both the mucosal and the cutaneous tissue, and can be also classified according to its tropism as mucosotropic or cutaneotropic. However, according to its capacity of causing malignant or benign lesions, it can be divided into high and low-risk oncogenic HPV. The HPV oncogenic potencial is related to two viral proteins, E6 and E7, which are capable to interact with proteins that regulate the cell cycle and act as tumor suppressors, like p53 and pRB. This interaction provokes the degradation and inactivation of the celular proteins, leading to cellular transformation, immortalization and, later, to the formation of neoplasias.

**Key words:** Human papillomavirus; Oncogenes; Tumor suppressors; Neoplasms.

<sup>1</sup> Núcleo de Pesquisas Replicon, Departamento de Biologia, Universidade Católica de Goiás, Goiânia, GO.

<sup>2</sup> Registro de Câncer de Base Populacional, Associação de Combate ao Câncer em Goiás, Goiânia, GO.

<sup>3</sup> LaGene - Laboratório de Citogenética Humana e Genética Molecular, SuLeide/SES-GO, Goiânia, GO.

Endereço para correspondência: Rafael Souto. E-mail: rsouto@ucg.br

## INTRODUÇÃO

A carcinogênese é um processo de múltiplas etapas que envolve tanto mudanças genéticas quanto epigenéticas, culminando na ativação de proto-oncogenes e/ou inativação dos genes supressores de tumor.<sup>1</sup> A passagem da célula pelas diversas fases do ciclo celular é realizada de forma rígida por genes controladores do ciclo. Uma célula maligna difere de uma célula normal principalmente pela sua independência desse controle, sendo necessário um acúmulo de mutações nos cromossomos para tal transformação.<sup>2</sup>

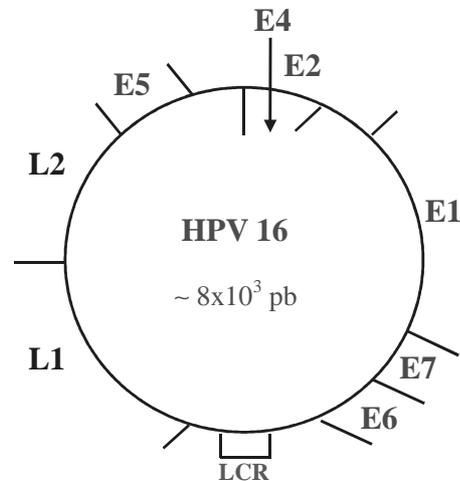
Alguns tipos de Papilomavírus Humano (HPV), nos últimos anos, têm sido responsabilizados pelo desenvolvimento de malignidade nas regiões que comumente infectam, compreendendo, na mulher, o períneo, vulva, vagina, colo do útero e região anal; no homem, infectam pênis, uretra, saco escrotal e região anal.<sup>3,4</sup> Além das áreas comumente descritas na literatura, o desenvolvimento de pesquisas vem demonstrando a presença de HPV de alto risco oncogênico e sua possível associação com o desenvolvimento de malignidade na região de orofaringe e cordas vocais.<sup>5</sup>

Estudos recentes, usando testes meticulosos pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) de uma grande coleção de espécimes internacionais de câncer cervical, demonstraram a presença do DNA do HPV em mais de 99,7% dos casos. Atualmente está bem estabelecido que a infecção pelo HPV é o fator central e causal do câncer do colo de útero.<sup>6</sup>

### O PAPILOMAVÍRUS HUMANO

Os vírus do papiloma humano são classificados na família Papillomaviridae, gênero Papilomavírus.<sup>7,8</sup> São vírus não-envelopados, de simetria icosaédrica, com 72 capsômeros e um genoma de DNA de fita dupla circular, constituindo-se de aproximadamente 6.800 a 8.400 pares de bases.<sup>7,9</sup>

O genoma do HPV é constituído por aproximadamente oito *open reading frames* (ORF), possuindo pelo menos seis genes que se expressam precocemente e dois genes que se expressam tardiamente, sendo denominados respectivamente de E (*Early*) e L (*Late*) [Figura 1].<sup>10-12</sup>



**Figura 1** - Genoma do papilomavírus humano 16 (HPV16). Genoma circular de dupla-fita, mostrando organização e localização dos genes. LCR: Longa Região de Controle.

A região E é formada pelos genes E1, E2, E4, E5, E6 e E7, dentre estes, E1 tem relação com a replicação viral, E2 com a transcrição e replicação, E4 com a maturação viral e alteração da matriz intracelular. E5, E6 e E7 estão envolvidos na transformação celular.<sup>10,13-15</sup> A região L é formada pelos genes L1 e L2, que codificam as proteínas do capsídeo (Quadro 1). Somando-se a isso, o genoma é dotado de uma região reguladora LCR (*Long Control Region*) ou URR (*Upstream Regulatory Region*), variando de 400 a 1000 pbs, localizadas entre as regiões L1 e E6. Nessa região, existem seqüências estimuladoras e repressoras da transcrição viral, além da origem de replicação (Quadro 1).<sup>2,13,16</sup>

**Quadro 1** - Relação entre os genes de Papilomavírus Humano e suas requeridas funções.

Expressão Gênica	Genes	Função
Precoce	E1	Replicação do DNA viral
	E2	Controle da transcrição e replicação
	E4	Maturação do vírus e alteração da matriz intracelular
	E5, E6, E7	Estímulo da proliferação e transformação celular
Tardia	L1	Codifica proteína principal do capsídeo
	L2	Codifica proteína secundária do capsídeo

*Novos Tipos*

Os HPV são um grupo heterogêneo de vírus. As análises de seqüências de DNA têm permitido identificar mais de 100 tipos virais.<sup>5</sup> Atualmente considera-se um novo tipo de HPV quando as seqüências de nucleotídeos dos genes L1, E6 e E7 (aproximadamente 30% do genoma viral) diferir em mais de 10% dos tipos conhecidos. Se esse percentual for menor que 2%, então, o novo vírus isolado é designado como uma variante do mesmo tipo. Os subtipos virais correspondem a genomas cuja seqüência nucleotídica nessas regiões gênicas diferir entre 2% e 10% dos tipos já descritos.<sup>13,17</sup>

*Manutenção Viral*

Os HPV infectam tanto as mucosas quanto os tecidos cutâneos. Assim, podem ser classificados segundo seu tropismo como cutaneotrópicos e mucosotrópicos.<sup>2,16-18</sup> As diferenças em se tratando de tropismo ainda carecem de estudos, porém, nos últimos anos, tem-se estudado intensamente sobre as variações discretas em certas porções do genoma que possam resultar em potencial patogênico distinto.<sup>19,20</sup> A diferença entre os tipos de HPV encontrados em tumores benignos e malignos permite classificá-los como HPVs de baixo e alto risco oncogênico (Quadro 2).<sup>2,16,21</sup>

**Quadro 2** - Relação entre o tipo de HPV e a doença associada.

Tropismo	Doença	Tipo de HPV <sup>i</sup>
Cutaneotrópico (Baixo Risco)	Verrugas plantares	1, 2, 4, 63
	Verrugas comuns	2, 1, 7, 4, 26, 27, 29, 41, 57, 65, 77, 1, 3, 4, 10, 28
	Verrugas vulgares(planas)	3, 10, 26, 27, 28, 38, 41, 49, 75, 76
	Outras lesões cutâneas (exs.: cistos epidérmicos, carcinoma da laringe)	6, 11, 16, 30, 33, 36, 37, 38, 41, 48, 60, 72, 73
	Epidermodisplasia verruciformis	2, 3, 10, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 37, 38, 47, 50
	Papilomatose respiratória recorrente	6, 11
	Papilomas/Carcinomas conjuntivos	6, 11, 16
Mucosotrópico (Alto risco)	Condiloma acuminado (verrugas genitais)	6, 11, 30, 42, 43, 45, 51, 54, 55, 70
	Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) x Não específico	30, 34, 39, 40, 53, 57, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69
	x Baixo risco (NIC I)	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 74
	x Alto risco (NIC II)	16, 18, 6, 11, 31, 34, 33, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 56, 58, 66
	Carcinoma cervical	16, 18, 31, 45, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 66, 68, 70

<sup>i</sup> A ordem indica a freqüência relativa; negrito indica a associação mais freqüente. <sup>13</sup>

O receptor para entrada do HPV nas células epiteliais não foi ainda funcionalmente identificado. No entanto uma proteína denominada integrina  $\alpha$ -seis  $\beta$ -quatro tem sido sugerida como uma forte candidata a receptor para HPV. Geralmente as integrinas se expressam primariamente durante a cicatrização. Existe uma crescente aceitação de que os proteoglicanos (heparan sulfato) atuam como receptores primários do HPV, mediando a anexação viral. Esses proteoglicanos interagem com a porção carboxi-terminal da proteína L1 do HPV. Apesar de serem largamente distribuídas na superfície de muitas células, elas podem não ser suficientes para permitir uma entrada eficiente do vírus.<sup>13,19,22,23</sup>

O ciclo de vida produtivo dos HPV é dependente da diferenciação celular.<sup>2,16,24</sup> A infecção inicial por HPV ocorre nas stem cells, localizadas nas camadas mais baixas do epitélio estratificado. As células da camada basal se dividem e, posteriormente, são conduzidas a um processo de diferenciação gerando células epiteliais maduras. As células de divisão transitória produzem células filhas que migram da camada basal, direcionando-se às camadas mais externas, diferenciando-se ao longo do trajeto.<sup>19</sup>

Após a entrada do HPV na célula, o genoma viral se estabiliza na forma de elementos extracromossômicos no núcleo e o número de cópias virais aumenta para aproximadamente 50 por célula. Ao se dividirem, essas células infectadas distribuem equitativamente o DNA viral entre as células filhas. Uma das células filhas migra da camada basal e inicia o programa de diferenciação celular. As demais células filhas continuam dividindo-se na camada basal e servem de reservatório de DNA viral para as posteriores divisões celulares. Sendo a produção do HPV restrita às células suprabasais, as células na camada basal não são lisadas pela produção de novos vírus, continuando a proliferação.<sup>10,19,24</sup>

### *Expressão do Genoma do HPV*

As diferenças genômicas, entre os HPVs de alto e baixo risco oncogênicos, acabam por auxiliar no entendimento das ações virais junto ao genoma da célula hospedeira e até justificam as diferenças na capacidade transformante destes agentes. De forma contrastante, a presença do genoma viral extracromossomal (epissomal) nos tumores benignos ou normalmente a forma linear (integrada) nos tumores malignos acaba por determinar um comportamento viral mais agressivo nas regiões infectadas de HPV.<sup>1,25-27</sup>

A integração do genoma viral parece ocorrer ao acaso. Se, por um lado, não há sítio preferencial de integração no genoma, por outro, há uma grande especificidade no local de clivagem do DNA circular do vírus, como no caso dos tumores malignos, onde a

integração do DNA viral ocorre devido à clivagem na região dos genes E1/E2, com conseqüente interrupção do controle transcricional exercido pelo gene E2.<sup>20,28</sup>

Os genomas virais com mutações em E1 (*Open Read Frame - ORF*) induzem à perda da capacidade de manutenção do estado epissomal do HPV, devido a uma deficiência na replicação viral bem como na transcrição de genes de expressão tardia.<sup>24</sup>

Após a infecção viral, os primeiros genes a se expressarem são os genes E1 e E2 cujos produtos estão envolvidos na replicação do genoma viral. E1 e E2 agem independentes quanto aos sítios de ligações na origem de replicação (*URR*) do papilomavírus. Porém, poderá ocorrer a interação das proteínas E1-E2 formando um complexo multimérico que auxilia na replicação viral.<sup>19,20</sup> O produto do gene E1, uma fosfoproteína nuclear de 68 kDa com atividade ATPase e DNA helicase, liga-se na origem de replicação do DNA viral sendo essencial para a replicação do papilomavírus.<sup>29</sup>

A proteína codificada pelo gene E2 é um fator que regula a transcrição dos oncogenes E6 e E7.<sup>1,10,15</sup> A proteína E2 é composta de três domínios funcionais denominados de A, B e C. O domínio A é dividido em A1 e A2, que se organizam em alfa hélice, estando localizados próximos à região N-terminal da molécula, apresentam atividade voltada para a ativação transcricional de alguns genes. O domínio C está localizado na região C-terminal. Essa região possibilita a interação de E2 com o DNA, bem como facilita a dimerização da proteína E2. O domínio B auxilia na estruturação da proteína E2, por interligar as regiões A e C.<sup>30</sup>

A proteína de E2 se une ao DNA em forma de dímeros especificamente na seqüência 5'-ACCG-NNNN-CGGT-3' que, por sua vez, poderá encontrar-se repetida várias vezes na região controladora do papilomavírus. Além de atuar como um forte fator transcricional, recentemente, demonstrou-se que a transcrição, a partir dos promotores da região E6 dos HPV 16 e 18, é fortemente reprimida por essa proteína em células SW13 ou em queratinócitos humanos.<sup>25-27</sup>

Contudo, essa aparente discrepância na ação da proteína E2 no genoma viral é explicada pela distância encontrada entre as regiões de interação de E2 e o sítio promotor dos genes E6 e E7. Quando o sítio de união de E2 está a mais de 100 pares de base (pb) do sítio +1 (onde se inicia a transcrição), existirá a ativação das regiões promotoras dos genes E6 e E7. Porém, quando a distância for menor, ocorrerá a repressão da ativação dos promotores (TATA) de transcrição. A repressão deve-se à interação da proteína E2 próxima aos sítios de transcrição aos quais os fatores estimuladores da transcrição se ligariam. Assim, esse impedimento espacial inibe a expressão de genes atuantes na imortalização celular como é o caso de E6 e E7.<sup>25-27</sup>

A proteína E6 de HPV de alto risco oncogênico associa-se à proteína p53, que regula a passagem pelas fases G1/S e G2/M. E6 recruta as proteínas celulares, como é o caso das proteínas da família AP1 (E6-AP) que funcionam como uma ubiquitina ligase; atuando no complexo p53, podendo impedir o efeito supressor da proteína no ciclo celular. A formação desse complexo protéico resulta na ubiquitinação de p53 seguido por sua rápida degradação mediada por um complexo proteossômico. E6, além de reprimir a ação de p53, também tem como função a atividade de telomerase, podendo associar com proteínas ligantes do cálcio ERC55, fatores de resposta do Interferon, IRF3, ou, até mesmo, associar a proteínas de integração viral.<sup>2,5,11,19,24</sup>

A função principal do gene E7 dos HPV de alto risco é desregular a maquinaria do ciclo celular da célula infectada principalmente pela indução da transição da fase Go/S. Isso é efetuado através da ativação de vários genes celulares pela E7 e pela interação dessa proteína com as proteínas que regulam o ciclo celular.<sup>2</sup> A proteína E7 dos HPV de alto risco oncogênico liga-se às proteínas da família pRb. Essa interação permite que E2F atue na ativação constitutiva dos fatores transcricionais, o que levaria à progressão do ciclo celular. E7 também forma complexos com ciclinas A e E, bem como provoca inativação de p21 e p27.<sup>11</sup>

Os genes E6 e E7 são considerados os genes de maior poder de transformação do papilomavírus humano. Três tipos de evidências demonstram a importância do papel desses genes na manutenção do fenótipo de células alteradas: 1) esses genes possuem potencial de transformação *in vitro*; 2) células infectadas com esses genes podem induzir à formação de tumores em ratos; 3) a inibição da expressão desses genes leva à reversão do fenótipo transformado.<sup>2</sup> Acredita-se que a expressão das proteínas E6 e E7 seja responsável pelo início e a manutenção do processo que culmina no câncer cervical.<sup>31</sup>

## CONCLUSÃO

Com o avanço da tecnologia e o advento de novas técnicas moleculares, a detecção de HPV tornou-se cada vez mais precisa, o que nos permite correlacionar o vírus ao desenvolvimento de alguns tipos de câncer. Dentre as técnicas mais recentes, destaca-se a PCR, por ser um método de extrema eficácia, favorecendo uma detecção mais sensível e específica para os diversos tipos de HPV.

Pode-se considerar o HPV como mais um fator relacionado à formação de neoplasias entre os diversos fatores causais do câncer como álcool, cigarro e radiação ultravioleta. Suas proteínas virais E6 e E7 são produtos de oncogenes capazes de interagir com as proteínas

controladoras do ciclo celular. Em decorrência dessa interação a célula é conduzida à transformação, imortalização celular e, posteriormente, ao câncer.

A transmissão do HPV para o trato genital, preferencialmente, ocorre através do contato sexual. Sendo assim, é de extrema importância educar a população quanto ao modo de transmissão, a fim de se evitar a disseminação generalizada do vírus. Para isso, é necessário enfatizar os métodos preventivos bem como os comportamentos de risco.

A educação visa tanto à prevenção quanto à detecção precoce de uma doença. Até o presente momento, as mulheres com tumores do colo de útero são a parcela da população mais atingida pelo HPV de alto risco oncogênico. Sendo assim, é importante realizar campanhas que as conscientizem da necessidade de realizarem exames ginecológicos preventivos. A detecção precoce da lesão causada do HPV acaba permitindo a utilização de abordagens terapêuticas menos invasivas, ao contrário do que ocorre quando são detectados tumores de grau mais avançado. Vale ressaltar que os homens desempenham o papel de transmissores do vírus para as mulheres e, dessa forma, também devem ser alvos da educação preventiva.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos às professoras Megmar Aparecida dos Santos Carneiro (IPTSP) e Silvia Helena Rabelo dos Santos (Faculdade de Farmácia) da Universidade Federal de Goiás, pelo apoio prestado na confecção deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Jacob SE, Sreevidya S, Chacko E, Pillai MR. Cellular manifestations of human papillomavirus infection in laryngeal tissues. *J Surg Oncol.* 2002;79:142-50.
2. Kisseljov FL. Virus-associated human tumors: cervical carcinomas and papilloma viruses. *Biochemistry.* 2000;65(1):68-77. Translated from *Biokhimiya.* 2000;65(1):79-91.
3. Santos OSN, Romanos VTM, Wigg DM. Introdução à virologia humana. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
4. Lindel K, Beer KT, Laissue J, Greiner RH, Aebersold DM. Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. *Cancer.* 2001;92(4):805-13.
5. Scully C. Oral squamous cell carcinoma: from an hypothesis about a virus, to concern about possible sexual transmission. *Oral Oncol.* 2002;38:227-34.
6. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *Can Med Assoc J.* 2001;164(7):1017-25.

7. Neves D, Camara GNL, Alencar TR, da Cruz MR, Martins CRE, Carvalho LGS. Prevalence of human papillomavirus in penile carcinoma. *Braz J Urol.* 2002;28(3):221-6.
8. Rivoire AW, Capp E, Carleta EH, Silva BSI. Bases biomoleculares da oncogênese cervical. *Rev Bras Cancerol.* 2001;47(2);179-84.
9. Nelson LM, Rose RC, Moroianu J. Nuclear import strategies of high risk HPV16 L1 major capsid protein. *J Biol Chem.* 2002;277(26);23958-64.
10. Fehrmann F, Laimins LA. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene.* 2003;22:5201-7.
11. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(9):690-8.
12. Rosenstierne MW, Vinther J, Hansen CN, Prydsoe M, Norrild B. Identification and characterization of a cluster of transcription start sites located in the E6 ORF of human papillomavirus type 16. *J Gen Virol.* 2003;84:2909-20.
13. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(1):1-17.
14. Lin BY, Makhov AM, Griffith JD, Broker TR, Chow LT. Chaperone proteins abrogate inhibition of the human papillomavirus (HPV) E1 replicative helicase by the HPV E2 protein. *Mol Cell Biol.* 2002;22(18):6592-604.
15. Lee D, Lee B, Kim J, Kim DW, Choe J. cAMP response element-binding protein-binding protein binds to human papillomavirus E2 protein and activates E2 dependent transcription. *J Biol Chem.* 2000;275(10):7045-51.
16. Silva AMTC, Amaral MVT, da Cruz AD. O papel do papiloma vírus humano no câncer. *Biotecnol Ciênc Desenvol.* 2003;29:48-54.
17. Berkhout RJM, Bavink JNB, ter Schegget J. Persistence of human papillomavirus DNA in benign and (pre)malignant skin lesions from renal transplant recipients. *J Clin Microbiol.* 2000;38(6):2087-96.
18. Crish JF, Bone F, Balasubramanian S, Zaim TM, Wagner T, Yun J, et al. Suprabasal of the human papillomavirus type 16 oncoproteins in mouse epidermis alters expression of cell cycle regulatory proteins. *Carcinogenesis.* 2000;21(5):1031-7.
19. Stubenrauch F, Laimins LA. Human Papillomavirus life cycle: active and latent phases. *Cancer Biol.* 1999;9:379-86.
20. Villa LL. Aspectos moleculares da oncogênese por papilomavirus. In: Bibbo M, Silva Filho AM. Lesões relacionadas à infecção por HPV no trato anogenital. Rio de Janeiro: Revinter; 1998. p. 51-8.
21. Cavalcanti SMB, Zardo LG, Passos MRL, Oliveira LHS. Epidemiological aspects of human papillomavirus infection and cervical cancer in Brazil. *J Infect.* 2000;20:80-7.
22. Bousarghin L, Touzé A, Sizaret PY, Coursaget P. Human papillomavirus types 16, 31, and 58 use different endocytosis pathways to enter cells. *J Virol.* 2003;77(6):3846-50.
23. Giroglou T, Florin L, Schafer F, Streeck RE, Sapp M. Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate. *J Virol.* 2001;75(3):1565-70.
24. Thomas TJ, Hubert WG, Ruesch MN, Laimins LA. Human papillomavirus type 31 oncoproteins E6 and E7 are required for the maintenance of episomes during the viral life cycle in normal human keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;96:8449-54.
25. Bibbo M, Silva Filho AM. Lesões relacionadas à infecção por HPV no trato anogenital. Rio de Janeiro: Revinter; 1998.
26. Alvarez IA, Lazo PS, Gonzales SR, Tapia PR, Batalla FN, Nieto CS. Using polymerase chain reaction to human papillomavirus in oral and pharyngolaryngeal carcinomas. *Am J Otolaryngol.* 1997;18(6):375-81.
27. García-Carrancá A, Gariglio P. Aspectos moleculares de los papillomavirus humanos y su relación com el câncer cervicouterino. *Rev Invest Clín.* 1993;45:85-92.
28. Bosch FX, Rohan T, Schneider A, Frazer I, Pfister H, Castellsagué X, et al. Papillomavirus research update: highlights of the Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference. *J Clin Pathol.* 2001;54:163-75.
29. Benson JD, Howley P. Amino-terminal domains of the bovine papillomavirus tipe 1 E1 and E2 proteins participate in complex formation. *J Virol.* 1995;69(7):4364-72.
30. Lai MC, Teh BH, Tarn WY. A human papillomavirus E2 transcriptional activator. *J Biol Chem.* 1999;274(17):11832-41.
31. Bechtold V, Beard P, Raj K. Human papillomavirus type 16 E2 protein has no effect on transcription from episomal viral DNA. *J Virol.* 2003;77(3):2021-8.