



## DERLEME

# KOİLOSİT OLUŞUMUNA İNSAN PAPILOMA VİRÜS PROTEİNLERİ İLE YAKLAŞIM

Zehra Safi Öz

Zonguldak Karaelmas Ünv. Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

## ÖZET

Koilos Yunanca “boşluk” anlamına gelmektedir. Koilosit ise insan papilloma virüsün (HPV) karakteristik özelliği olarak karşımıza çıkan ve çekirdeği etrafında büyük boşluk içeren hücredir. HPV, enfekte ettiği hücre ve dokuların sitoplazma ve çekirdeklerinde kendi yapısal proteinleri aracılığıyla çeşitli değişikliklere neden olmaktadır. Virüsün yapısal proteinleri ve tümör baskılayıcı genler bu hücresel değişikliklerden koilos oluşumunda rol oynamaktadır. Koilositlerin serviko-vajinal yaymalarda görülmesi, HPV varlığı, ve bu virüs varlığıyla oluşabilecek servikal kanser vakalarının erken teşhisi açısından oldukça önemlidir. Buna bağlı olarak derleme yazısında koilosit oluşum mekanizması insan papilloma virüs proteinleri ve tümör baskılayıcı genler aracılığıyla açıklanmaya çalışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Koilosit, İnsan papilloma virüsü, Serviko-vajinal yayma (PAP test)

## APPROACH TO KOILOCYTOSIS MECHANISM BY HPV PROTEINS

### ABSTRACT

Koilos means “hollow” in Greek. Koilocyte is a cell with a big perinuclear halo, characteristic of the human papilloma virus (HPV). HPV causes various changes through its structural proteins in the cytoplasm and nuclei of the cells and tissues it infects. Among these cellular changes, koilos formation is influenced by the structural proteins of the virus and tumour suppressor genes. The koilocytes observed in cervico-vaginal smears are considerably important for observing the presence of HPV and early diagnosis of cervical cancer cases due to this virus. Therefore, this research attempts to explain the koilocyte formation mechanism by human papillomavirus proteins and tumour suppressor genes.

**Keywords:** Koilocyte, Human papillomavirus (HPV), Cervico-vaginal smear (PAP)

## GİRİŞ

### GENEL BİLGİLER VE TARİHÇE

#### A) KOİLOSİT NEDİR?

Koilosit tanımlaması, ilk kez 1956 yılında Koss ve Durfee tarafından kullanılmıştır. Koilos Yunanca “boşluk” anlamına gelmektedir. Koilositler ise çekirdek etrafında büyük boşluklar içeren hücrelerdir. Koiloslar, insan papilloma virüsün sitopatik etkisi ile matür hücrelerde oluşmaktadır. Bu tip hücreler genellikle oval ya da yuvarlaktır ve sitoplazmada çekirdeğin çevresinde geniş berrak bir hale bulunur. Hücre sitoplazmasını

kaplayacak kadar büyük olabilen koiloslar, çekirdeğe teğet olabildiği gibi çekirdeği çepeçevre kuşatarak hale şeklinde de görülebilmektedir (Şekil 1). Çekirdek bu hale içinde asentrik yerleşim gösterir. Periferde ise sitoplazma çeperine paralel yoğunlaşmalar gözlenir. Koilosların bazılarında çekirdek hafif büyümüş, sınırları düzensizleşmiş ve hafif hiperkromatik görünüm kazanmıştır. Bazı hücrelerde ise kromatinde hafif kümelenme olabilir. Bu hücrelerin geniş hiperkromatik ve iki çekirdek içerenlerine de rastlanmaktadır. Bu şekilde belirtilen

#### İletişim Bilgileri:

Dr. Zehra Safi Öz

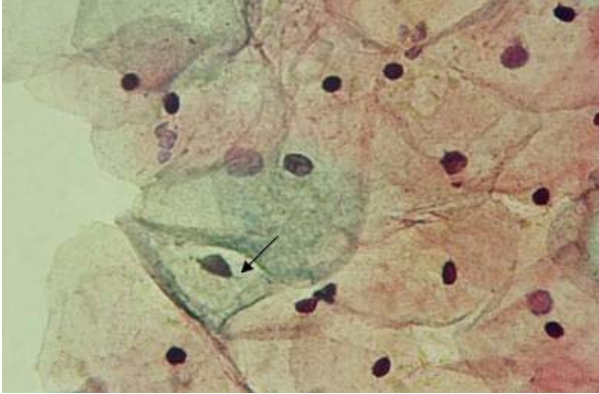
Zonguldak Karaelmas Ünv. Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

e-mail: safizehra@yahoo.com

Marmara Medical Journal 2010;23(1);60-66



değişiklikleri de içeren çok katlı epitel hücreleri atipiktir ve bu durum “koilositotik atipi” olarak tanımlanır<sup>1-4</sup>.



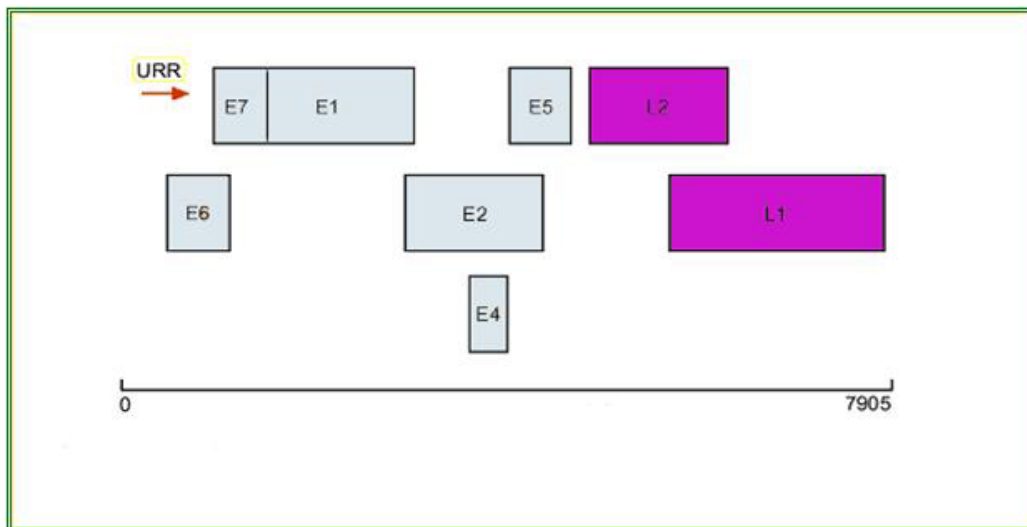
**Şekil 1:** Çok katlı yassı epitel hücreleri arasında bir adet koilosit (ok) bulunan yayma görünümü (Papanicolaou x 600)

Koilositler, insan papilloma virüsün (HPV) karakteristik özelliği olup, skuamöz epitelin farklılaşmış tabakalarında karşımıza çıkmaktadır<sup>1,3,5</sup>. HPV'lar jinekolojik onkolojide önemli DNA virüsleridir. Enfekte ettiği hücrelerde bazı değişikliklere neden olmaktadır. Bu hüresel değişiklikler Papanicolaou boyama yöntemine (PAP) göre boyanan serviko-vajinal yaymalarda ışık mikroskopik olarak incelenebilmektedir. PAP testinde HPV varlığı, virüsün hücrelerde oluşturduğu değişikliklerin görülmesiyle ortaya konulur. Bu değişikliklerden en dikkat çekici olanı koilositlerdir. Ayrıca bu virüs,

çekirdek zarında düzensizlik, iki çekirdeklilik (binükleasyon) ve kromatinde kümelenme gibi değişikliklere de neden olabilmekte ve doku düzeyinde ise epidermiste kalınlaşma (akantozis) ve hiperkeratozis de oluşturabilmektedir. Bu sitolojik ve histolojik değişiklikler papilloma virüslerin yapısal proteinleri nedeniyle oluşabilmektedir<sup>6-11</sup>. Bu nedenle koilosit oluşum mekanizmasına geçmeden HPV ve yapısal proteinlerinden bahsetmek yararlı olacaktır.

## B) İNSAN PAPİLLOMAVİRÜS VE PROTEİNLERİ

HPV'lar, yaklaşık 200'e yakın tipi olan DNA virüsleridir. Düşük risk HPV tipleri (HPV 6, 11), genital siğillerle ilişkili olup genellikle kansere neden olmamaktadır. Yüksek risk HPV tipleri (HPV 16,18) ise intraepitelial lezyonlara ve invaziv karsinomlara neden olmaktadır<sup>5,11-13</sup>. HPV'un, 72 kapsomerdan oluşan viral kapsidi bulunmaktadır ve her bir viral kapsid iki yapısal proteinden oluşmaktadır. Bu proteinlerden biri yaklaşık 55 kilodalton (kd) moleküler ağırlığa sahip olan majör kapsid proteini L1 olup viral genomun yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. Minör kapsid proteini L2 ise 70 kd ağırlığındadır. Viral genom, fonksiyonel olarak iki bölüme ayrılmakta ve herbiri çeşitli protein kodlama bölgeleri-açık okuma çerçeveleri (ORF) içermektedir. HPV 16'nın genomik organizasyonu Şekil 2'de verilmiştir.



**Şekil 2:** Human papilloma virüs 16'nın genomik organizasyonu<sup>13</sup> (URR; Upstream regulatory region-üst regülatur alan)



Viral genomda erken (early) bölge olarak adlandırılan kısımda E1'den, E8'e kadar protein kodlayan açık okuma çerçeveleri mevcuttur. Bu proteinler genom organizasyonu, gen ekspresyonunun düzenlenmesi ve hücresel taşınımında rol oynamaktadırlar. Geç (late) bölgede ise L1 ve L2 açık okuma çerçeveleri mevcuttur. Ayrıca viral genomda replikasyonun köken aldığı üçüncü bölge kodlama yapmayan LCR (Long Control Region-uzun kontrol bölgesi) bulunmaktadır. LCR bölgesi ise viral transkripsiyon ve replikasyondan sorumludur. Bu bölge üzerinde, virüse ve hücreye ait transkripsiyon ve replikasyonu düzenleyici proteinlerin bağlandığı nükleik asit bölgeleri bulunmaktadır. Bu proteinlerden E1, ATPyi hidroliz edebilmekte ve aynı zamanda hücresel polimerazın alt ünitesi ile de ilişki kurabilmektedir. Papilloma virüs replikasyonunda viral E2 proteinine de ihtiyaç duymaktadır. Epizomal bölgede yer alan E2, hem kodlama yapmayan LCR bölgesini hem de E6 ve E7 bölgelerinin işleyişini kontrol

etmektedir. HPV tiplerinden özellikle 16 ve 18'in, serviks kanseri oluşumunda önemli olduğu bilinmektedir<sup>12,14-16</sup>. Bu virüsün önemli transformasyon aktivitesi E6 ve E7 genleri tarafından kodlanmaktadır. Bu proteinler hücre çoğalması esnasında kontrol noktalarında bulunan proteinleri inaktive ederek onkojenik gelişime katkıda bulunmaktadırlar. Ayrıca hücrede tümör oluşumunu önleyen p53 ve retinoblastoma proteine (pRb) bağlanarak hücrenin normal büyüme ve çoğalmasını bozmaktadır<sup>11,17-22</sup>. E6 tümör baskılayıcı protein p53'ün yıkımını sağlamaktadır. Bu görevinin onkojenik aktivitede oldukça önemli olduğu da bilinmektedir. E6'nın ayrıca fokal adezyon proteini paksillin ile bağlantı kurup hücre iskeletini yıkıma uğrattığı ve kalsiyum bağlayıcı protein ERC55'e de bağlandığı belirtilmektedir. E7 proteininin ise, pRb'ye bağlanarak bu proteini inaktive ettiği bildirilmektedir<sup>19,23</sup>. İnsan papilloma virüs'ün protein kodlama bölgeleri ve görevleri Tablo I'de özetlenmiştir.

**Tablo I.** İnsan Papilloma Virüs'ün protein kodlama bölgeleri ve bu proteinlerin görevleri.

KODLAMA BÖLGESİ	GÖREVLERİ
E1	Epizomal Replikasyon
E2	Viral transkripsiyon faktörü
E3	Sadece birkaç HPV tipinde bulunur. Ancak görevi tam olarak bilinmemektedir.
E4	Replikasyondan sorumlu geç sitoplazmik protein sentezi
E1^E4	Virüs yapısal proteinlerinin sentezi ve vejetatif viral DNA replikasyonu
E5	Epitel hücre proliferasyonu
E6	Transformasyon, p53'e bağlanma, paksillin'e bağlanma, ERC55 (E6BP), c myc ve bak parçalanması
E7	Transformasyon ve pRb, p107 ve p130'a bağlanma
E8	Transformasyon
L1	Majör kapsid proteini
L2	Minör kapsid proteini



HPV varlığında epitel hücre çekirdek ve sitoplazmasında gördüğümüz değişikliklerin nasıl ve ne aracılığıyla oluştuğu henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak virüs yapısal proteinlerinin, bu değişikliklerde etkili olduğu düşünülmektedir. Bu derlemede koilosit oluşum mekanizması HPV proteinleri ve tümör baskılayıcı genler ile açıklanmıştır.

### C) KOİLOSİT OLUŞUM MEKANİZMALARI

Koilositlerin oluşum mekanizmasına ilişkin çeşitli görüşler ileri sürülmektedir. Yapılan çalışmalarda koilosit oluşumunda HPV 16 ve 18'in E6 proteini ön plana çıkmaktadır<sup>24-32</sup>. Son dönemde yapılan çalışmalarda ise düşük ve yüksek risk HPV tiplerine ait olan E5 proteininin de bu oluşumda rol oynadığı belirtilmektedir<sup>33</sup>.

#### HPV E6 PROTEİNİ

##### 1.1. HPV E6' PROTEİNİNİN p 53 VE E6-AP İLE İLİŞKİSİ

Koilosit oluşumuna dair ilk görüşler, HPV E6 proteini, E6 –AP ubikütin- protein ligaz ve p53 ile ilişkilidir<sup>18</sup>. Yüksek risk grubu HPV'ların E6 proteini, yaklaşık 150 aminoasitten oluşmakta ve tümör oluşumu, transkripsiyonun kontrolü ve apoptoz gibi önemli biyolojik olaylarda rol almaktadır. E6, hücre proliferasyonuna katılan proteinlerle bağlantı kurarak onların aktivitelerini değiştirmektedir. Bu proteinlerden biri de konak hücrede tümör oluşumunu baskılayan p53 genidir<sup>24-26</sup>. p53 geni, 17. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. Bu gen, hasar gören hücrenin interfazda S fazına geçmesini engellemekte ve proliferasyonu durdurmaktadır. Bu dönemde hücre DNA'sı, DNA tamir genleri tarafından tamir edilirse proliferasyona devam edilir, aksi takdirde hücre p53'e bağlı programlı hücre ölümü ile ortadan kaldırılır<sup>27</sup>. Normal koşullarda p53 hücrede oluşabilecek DNA hasarına karşı belli bir düzeyde tutulmaktadır. Virüse ait E6 proteininin sentezlendiği hücrelerde ise, bu protein p53'ün DNA'da hedef bölgelere tutunmasını engellemektedir<sup>25,26</sup>. Ayrıca E6 proteini, p53'ün yapısını ubikütin bağımlı bir mekanizma ile bozmaktadır. Bu mekanizma

da Ubikütin, ATP, Enzim 1 (E1), Enzim 2 (E2) ve Enzim 3 (E3) rol oynamaktadır.

Ubikütin, 76 aminoasitten oluşan bir proteindir. Enzim 1, ubikütini aktive eder. Bu aktivasyonu ubikütinin karboksil ucu ile sistein bölgesinin thiol grubu arasında yüksek enerjili thioester bağı oluşturarak gerçekleştirir. Bu işlevlerini yerine getirirken ATP'ye ihtiyaç duyar. Enzim 2, (Ubikütin konjugasyon enzimi) ubikütin ile lizin arasında stabil izopeptid bağları oluşturur. Enzim 3 ubikütin protein kinaz olarak da tanımlanmaktadır. E6, kendisinin p53e tutunmasında aracılık eden 100 kd'luk E6-AP'ye bağlanarak birlikte E3'ü oluşturur. Belirtilen şekilde yapısı bozulan p53 geni, normal işlevi olan tümör baskılama özelliğini gerçekleştiremez<sup>12,25,28,29</sup>. E6-AP'nin perinükleer bölgede lokalize olması ve p53 yıkımının da çekirdek etrafında gerçekleşmesi, koilosların oluşumunda etkili olabileceklerini düşündürmektedir<sup>18,30</sup>.

##### 1.2. HPV E6 PROTEİNİNİN PAKSİLLİN İLE İLİŞKİSİ

HPV E6 proteini ile hücre fokal adezyon proteini paksillin arasındaki etkileşimin de koilosit oluşumuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Paksillin, fosfotirozin içeren fokal adezyon ilişkili proteindir. Hücredeki diğer adezyon proteinleri (aktopaksin, vinkülin) ile bağlantı kurarak aktin hücre iskeleti düzenlenmesinde görev almaktadır. İnsan papilloma virüs E6 proteini, paksilline bağlandığında, paksillinin diğer adezyon proteinleri ile ilişkisi bozulmakta dolayısı ile de aktin hücre iskeleti oluşumu engellenmektedir<sup>18,19,30,31</sup>. Koilositlerde çekirdek etrafında şeffaf bir halenin olması, bu bölgede hücre iskeleti yıkımının olduğunu düşündürmektedir. E6-paksillin ilişkisinin aktin hücre iskeleti bozulmasına neden olduğu göz önünde bulundurulduğunda bu ilişkinin koilosit mekanizmasında da etkili olduğu düşünülmektedir<sup>18,30</sup>.

##### 1.3. HPV E6 PROTEİNİNİN DLG PROTEİNİ İLE İLİŞKİSİ

Dlg, Drosophilada tümör baskılayıcı özelliği bulunan bir genidir. Bu genin ürünü "Discs large protein (Dlg)" olarak tanımlanmakta ve



epitel hücrelerinde sentezlenmektedir<sup>32</sup>. HPV 16 ve 18'in E6 proteininin, Drosophila tümör baskılayıcı proteini (Dlg) nin insanlardaki homologu (DLG) ile kompleks oluşturduğu belirtilmektedir. DLG'nin, HPV'un yüksek riskli tiplerinin E6 proteini için hedef oluşturduğu ve bu protein tarafından proteazom aracılı olarak parçalandığı belirtilmektedir<sup>19</sup>. Gardiol ve arkadaşlarının çalışmalarında, E6 proteininin DLG seviyesini azalttığı, fakat kanser oluşumu açısından düşük risk taşıyan HPV 11'in E6 proteininin böyle bir etki göstermediği belirtilmiştir. Bu proteinin, hücreler arası sıkı bağlantı komplekslerinde bulunması oldukça önemlidir. Dolayısı ile bu proteinin yokluğunda, hücre-hücre bağlantısı bozulmakta ve hücre, polaritesini ve proliferasyon kontrolünü kaybetmektedir. Özetle, E6 proteini nedeniyle DLG seviyesinde meydana gelen azalma, hücrenin göçünü ve hücre iskeleti organizasyonunu da değiştirmektedir. İnsan epitel hücrelerinde ve koilosit oluşumunda böyle bir mekanizmanın olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak hücreler arasındaki bağlantı komplekslerinde meydana gelen hasarın ve hücre organizasyonundaki bozukluğun, koilosit oluşumu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür<sup>19,32</sup>. Bu konunun açıklığa kavuşması için, daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 2. HPV E1^E4 PROTEİNİ

Koilosit oluşumuna ilişkin bir diğer görüş, E1^E4 proteini ile ilgilidir. Bu proteinin ilk 5 aminoasiti E1'in ORF'sinden sentezlenirken, geri kalan aminoasitleri E4'ün ORF'sinden sentezlenmektedir. Bu nedenle "E1^E4 proteini" olarak adlandırılmıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda, HPV tip 16 E1^E4 proteininin, epitel hücre iskeletini bozabilen bir protein olduğu belirtilmiştir. E1^E4, virüs'un yapısal proteinlerinin sentezlenmesinde ve vejetatif viral DNA replikasyonunda öncülük etmekte ve çoğunlukla benign lezyonlarda sentezlenmeyip, malignansiye dönüşüm safhasında sentezlenmektedir. E1^E4 proteini, enfeksiyonun çoğalma döneminde epitel dokunun en üst tabakasında bol miktarda sentezlenmektedir. Bu protein, çekirdekte

gerçekleşen viral DNA replikasyonu ile ilişkili olmasına rağmen epitel hücrelerinin sitoplazmalarında filamentöz şekilde dağılılabile özelliği de taşımaktadır. Filamentöz şekilde dağılmasının, hücre iskeleti ile aralarında gerçekleşen ilişkiye bağlı olduğu belirtilmektedir. E1^E4, sitokeratin ağı bağlanarak yıkıma uğrattırken, hücreyi hücre siklusunun G2 fazında tutabilme özelliğine de sahiptir<sup>34-37</sup>. Keratinler, epitel hücrelerinin önemli yapısal proteinleri olup sitoplazmanın yapısını oluşturmak ve dışardan gelen strese karşı hücreyi dirençli kılmaktadır. HPV 16 E1^E4 proteini, intermediyet filament tip 1 ailesinin üyesi olan keratin 18'e sıkı şekilde bağlanırken, intermediyet filament tip 2'nin üyesi olan keratin 8'e zayıf bir şekilde bağlanmaktadır. Tip 3 protein vimentine ise herhangi bir afinitesi bulunmamaktadır<sup>37</sup>. HPV'un hücre kültürünün yapılamıyor olması, HPV 16 E1^E4 proteini ile bu keratin filament arasında bağlantının gerçekleşmemesi ve dolayısı ile keratin filament ağının oluşturulamaması ile açıklanabilir. Ayrıca bu proteinin RNA helikazın ATPaz aktivitesini de değiştirdiği bilinmektedir<sup>34</sup>. Bu bilgilere dayanarak, koilos oluşumunun bu protein aracılığıyla hücre iskeletinin yıkımına bağlı olarak gerçekleşebileceği düşünülmektedir<sup>30,34,38</sup>. E1^E4 proteini, ayrıca sitokeratin ağı yıkıma uğrattıktan sonra, mitokondriye bağlanmakta ve tam olarak bilinmeyen bir mekanizma ile mitokondri üzerinden apoptozu da kontrol etmektedir. Viral proapoptotik proteinlerden olan E1^E4 proteini, apoptozun düzenlenmesinde oldukça önemli olan mitokondrial membran geçirgenliğini (MMP) de değiştirmektedir. Bu durum sıklıkla mitokondrinin şişmesi ve fragmentasyonu ile eş zamanlı olarak meydana gelmektedir. E1^E4 proteininin, mitokondrinin mikrotübüllerden ayrılmasını indüklediği ve mitokondriyel membran potansiyelini değiştirerek, apoptozu da indüklediği belirtilmektedir<sup>35,36</sup>.

## 3. E5 PROTEİNİ

HPV 16 E5 proteini, 83 aminoasitten oluşan hidrofobik membran proteindir. Bu protein, Golgi organeli, endoplazmik retikulum ve



çekirdek membranı ile ilişki kurmakta ve aktin hücre iskeletine tutunup endositik aktiviteyi inhibe etmektedir<sup>39,40</sup>. E5 proteinin, onkojenik potansiyeli olan HPV16'nın, hücre döngüsündeki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, bu proteinin majör onkoproteinler E6 ve E7'ye ilave olarak, düşük onkojenik aktivite gösterdiği, rodentlerle yapılan çalışmalarda gösterilmiştir<sup>33,39-41</sup>. E5'in, onkoprotein olduğuna dair henüz fikir birliğine varılmamakla birlikte, Suprynowicz ve arkadaşlarının son dönemde yaptıkları çalışmada HPV 16 E5 proteinin, HPV onkojenitesi ile ilişkili olduğunu belirtmiştir<sup>41</sup>. Düşük ve yüksek risk HPV tiplerindeki E6 proteini, E5 ile birlikte koilosit oluşturma potansiyeline de sahiptir. Bu fonksiyonlarını, p53 ve polarize epitel hücre membranında membran taşımacılığını düzenleyen, PDZ proteinini hedef alarak gerçekleştirdikleri belirtilmiştir<sup>5,42</sup>.

Bu derlemede, yaymalarda özellikle HPV varlığında karşılaştığımız koilositlerin oluşum mekanizması HPV yapısal proteinleri ve tümör baskılayıcı genler aracılığıyla anlatılmaya çalışılmıştır. Kuşkusuz bu mekanizma ile ilgili daha aydınlatılacak pek çok nokta mevcuttur. Devam eden çalışmalar çoğunlukla E5, E6 ve E7 proteinleri yönündedir. HPV'un diğer proteinlerinin koilos oluşumunda etkili olup olmadığı henüz açıklığa kavuşmamıştır. Ancak bu proteinlerin de koilosit oluşumunda etkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca HPV DNA replikasyonu ve virion oluşumunun çekirdekte gerçekleşmesinin kısmen de olsa koilos oluşumunda etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle bu konuya ilişkin daha detaylı hücre biyolojisi ve moleküler biyolojik çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyim.

## TEŞEKKÜR

Makalemi okuyup görüşlerini bildirerek yol gösteren Dr. Ülkü Çınar'a teşekkür ederim.

## KAYNAKLAR

1. Lee RL, Minter LJ, Crum CP. Koilocytotic atypia in Papanicolaou Smears; Reproducibility and Biopsy Correlations. Cancer 1997; 81:10-5

2. Bozkurt S. Jinekolojik onkolojide servikovajinal sitoloji. In Atasü T, Aydın K editör. Jinekolojik Onkoloji. 2nd ed. İstanbul:Logos, 1999:191-219.
3. Krawczyk E, Suprynowicz FA, Liu X, et al. Koilocytosis, A cooperative interaction between the Human Papillomavirus E5 and E6 oncoproteins. Am J Pathol 2008; 173: 682-688
4. Aksu M. Gebelikte servikovajinal sitolojik değişikliklerin değerlendirilmesi. İstanbul Eğitim ve Araştırma hastanesi Aile hekimliği (Tıpta uzmanlık tezi) 2008, 69 sf. Erişim: [http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/tez\\_aileheki\\_mi.asp](http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/tez_aileheki_mi.asp)
5. Koss LG. Cytologic and histologic manifestations of Human papillomavirus infection of the female genital tract and their clinical significance. Cancer 1987; 15: 60 (8 suppl): 1942-50
6. Meisels A, Fortin R, Roy M. Condylomatous lesions of the cervix, II. Cytologic, colposcopic and histopathologic study. Acta Cytol 1977; 21:379-389
7. Laverty CR, Russell P, Hills E, Booth N. The significance of noncondylomatous wart virus infection of the cervical transformation zone. A review with discussion of two illustrative cases, Acta Cytol, 1978; 22:195-201
8. Boon ME, Kok LP. Koilocytotic lesions of the cervix: the interrelation of morphometric features, the presence of papilloma-virus antigens and the degree of koilocytosis. Histopathology 1985; 9: 751-63
9. Cibas ES, Ducatman BS. Cytology: Diagnostic Principles and Clinical Correlates, WB.In: Cibas ES, Ducatman BS, eds. Philadelphia,Saunders Company:1996, 23-25.
10. Latthe PM, Shafi MI. Screening for gynaecological conditions. Current Obstet Gynecol 2001;11:31-37
11. Safi Z, Demirezen Ş, Beksaç MS. İnsan Papillomavirüsleri ve serviks kanseri ile ilişkisi. Klinik Bilimler & Doktor 2002; 8 :795-799.
12. Howley PM. Papillomavirinae: The viruses and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors.Fundamental Virology. Third Edition. Philadelphia, JB Lippincott Company:1996, 947-978.
13. Stanley MA. Human Papillomavirus and cervical carcinogenesis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001; 15:663-676.
14. Kawana Y, Kawana K, Yoshikawa H, Taketani Y, Yoshiike K, Kanda T. Human Papillomavirus type 16 minor capsid protein L2 N-Terminal region containing a common neutralization epitope binds to the cell surface and enters the cytoplasm, J Virol 2001; 75:2331-2336.
15. Fligge C, Schafer F, Selinka HC, Sapp C, Sapp M. DNA-induced structural changes in the Papillomavirus capsid. J Virol 2001;75: 7727-7731
16. Safi Z. İnsan Papilloma virüsün apoptozis ile ilişkisi, Zonguldak Karaelmas Üniv. Tıp Fakültesi Dergisi Mediforum 2005; 3: 1-6.
17. Munger K, Scheffner M, Huibregtse JM, Howley PM. Interactions of HPV E6 ve E7 oncoproteins with tumour suppressor gene products. Cancer Surv 1992;12:197-217.
18. Rapp L, Chen J. The papillomavirus E6 proteins. Biochimica et Biophysica Acta 1998;1378: F1-F9.
19. Gardiol D, Kuhne C, Glaunsinger B, Lee SS, Javier R, Banks L. Oncogenic human papillomavirus E6



- proteins target the discs large tumour suppressor for proteasome-mediated degradation. *Oncogene* 1999; 18, 5487-5496.
20. Barnard P, Payne E, McMillan NA. The Human papillomavirus E7 Protein is able to inhibit the antiviral and anti-growth functions of Interferon- $\alpha$ . *Virology* 2000; 277: 411-419.
  21. Ferenczy A, Franco E. Persistent Human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *Lancet Oncol* 2002; 3: 11-16
  22. Burd EM. Human Papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microb Rev* 2003; 16:1-17.
  23. Beaudenon S, Huibregts JM. HPV E6, E6AP and cervical cancer. *BMC Biochemistry* 2008; 9: (Suppl 1): S1-S4.
  24. Huibregtse J, Beaudenon SL. Mechanism of HPV E6 proteins in cellular transformation. *Semin. Cancer Biol.* 1996; 7 :317-326.
  25. Thomas M, Massimi P, Banks L. HPV-18 E6 inhibits p53 DNA binding activity regardless of the oligometric state of p53 or the exact p53 recognition sequence. *Oncogene* 1996; 13: 471-80.
  26. Koyamatsu Y, Yokoyama M, Nakao Y, et al. A comparative analysis of human papillomavirus types 16 and 18 and expression of p53 gene and Ki-67 in cervical, vaginal, and vulvar carcinomas. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 547-551.
  27. Bal N, Doran F, Yarkın F, Bayramoğlu Ö, Varinli S, Varinli İ. Piterjiyümde HPV varlığı ve p53 gen mutasyonu: PCR ve immünohistokimyasal çalışma. *Türk Patoloji Dergisi* 2006; 22:174-180.
  28. Duensing S, Duensing A, Flores E, Do A, Lambert P, Münger K. Centrosome abnormalities and genomic instability by episomal expression of Human Papillomavirus type 16 in raft culteres of human keratinocytes, *J Virol* 2001; 75:7712-7716.
  29. Nguyen M, Song S, Liem A, Androphy E, Liu Y, Lambert PF. A mutant of Human papillomavirus type 16 E6 deficient in binding alpha- helix partners displays reduced oncogenic potencial in vivo. *J Virol* 2002;76:13039-13048.
  30. Safi Z. Human papilloma Virusa ait hücresel değişikliklerin serviko-vajinal yaymalar ve Polimeraz zincir reaksiyonu ile araştırılması, Hacettepe Ün. Fen Bilimleri enst. Doktora tezi 2004, 105 sf. Erişim: <http://tez2.yok.gov.tr/>
  31. Schaller MD. Paxillin : a focal adhesion-associated protein. *Oncogene* 2001; 20: 6459-6472
  32. Woods DF, Hough C, Peel D, Callaniini G, Bryant PT. Dlg protein is required for junction structure, cell polarity, and proliferation control in *Drosophila* epithelia. *J Cell Biol* 1996; 134: 1469-1482.
  33. Alonso A, Reed J. Modelling of the Human papillomavirus type 16 E5 protein. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1601: 9-18
  34. Davy CE, Jackson JD, Wang Q, et al. Identification of a G2 arrest domain in the E1<sup>E4</sup> protein of Human Papillomavirus type 16. *J Virol* 2002; 76: 9806-9818
  35. Boya P, Pauleau AL, Poncet D, Gonzalez-Polo RA, Zamzami N, Kroemer G. Viral proteins targeting mitochondria: controlling cell death. *Biochim Biophys Acta* 2004;1659: 178-189.
  36. Raj K, Berquerand S, Southern S, Doorbar J, Beard P. E1<sup>E4</sup> protein of Human Papillomavirus type 16 associates with mitochondria. *J Virol* 2004; 78: 7199-7207.
  37. Wang Q, Griffin H, Southern S, et al. Functional Analysis of the Human Papillomavirus Type 16 E1<sup>E4</sup> Protein Provides a Mechanism for in vivo and in vitro Keratin Filament Reorganization. *J Virol* 2004; 78: 821-833.
  38. Nakahara T, Nishimura A, Tanaka M, Ueno T, Ishimoto A, Sakai H. Modulation of the cell division cycle by Human Papillomavirus type 18 E4. *J Virol* 2002; 76: 10914-10920.
  39. Kabsch K, Alonso A. The Human Papillomavirus Type 16 E5 Protein Impairs TRAIL and FasL-Mediated Apoptosis in HaCaT cells by different mechanisms. *J Virol* 2002;76:12162-12172.
  40. Yang DH, Wildeman AG, Sharom FJ. Overexpression, purification, and structural analysis of the hydrophobic E5 protein from Human papillomavirus type 16. *Protein. Expr Purif* 2003; 30: 1-10..
  41. Supryniewicz FA, Disbrow GL, Krawczyk E, Simic V, Lantzky K, Schlegel R. HPV 16 E5 oncoprotein upregulates lipid raft components caveolin-1 and ganglioside GM1 at the plasma membrane of cervical cells. *Oncogene* 2008 ;27: 1071-1078.
  42. Brône B and Eggermont J. PDZ proteins retain and regulate membrane transporters in polarized epithelial cell membranes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 288: C20-29.