

Prace przeglądowe

Harald zur Hausen – badacz z pasją. Szczepionka przeciw rakowi szyjki macicy¹

Harald zur Hausen – a scientist with passion. Vaccine against cervical cancer

Henryka Długońska

Zakład Immunoparazytologii, Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej, Uniwersytet Łódzki, ul. Banacha 12/16, 90-237 Łódź; E-mail: hdlugo@biol.uni.lodz.pl

ABSTRACT. The profile of Harald zur Hausen, German virologist and Nobel-Prize winner for medicine in 2008, is presented in the context of his life and scientific achievements. The studies of zur Hausen on oncogenic viruses submitted a finding that chronic infection with certain highly invasive human papilloma viruses (HPV16 and HPV18 types) causes cervix carcinoma. The discovery was a starting point to successful construction of biosynthetic preventive vaccines against this carcinoma, such as „Gardasil” and „Cervarix”.

Key words: Harald zur Hausen, vaccine, papilloma viruses

W artykule przedstawiono sylwetkę znakomitego niemieckiego naukowca, lekarza i wirusologa, który w 2008 r. został uhonorowany Nagrodą Nobla. Szóstego października 2008 r. Komitet Noblowski ogłosił, że laureatami Nagrody Nobla z dziedziny medycyny zostali Harald zur Hausen oraz para uczonych francuskich: Luc Montagnier i Francois Barré-Sinoussi. Uzasadnienie nagrodzenia Haralda zur Hausena stanowiło wykazanie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy przewlekłym zakażeniem wirusem ludzkiego brodawczaka (HPV, Human Papilloma Virus) a rozwojem raka szyjki macicy [1]. Badania zur Hausena przełożyły się bezpośrednio na wytworzenie skutecznej biosyntetycznej szczepionki i rozpoczęcie akcji uodparniania kobiet. Droga życiowa H. zur Hausena pokazuje, że aby osiągnąć tak wiele, potrzeba nie tylko talentu, pracowitości i szczęścia, ale także prawdziwej pasji i „grubej skóry” [2].

Dane biograficzne i praca zawodowa

Harald zur Hausen urodził się w 1936 r. w Gel-

senkirchen (Nadrenia-Północna Westfalia, Niemcy). Studiował medycynę, kolejno na trzech uniwersytetach i w 1960 roku uzyskał dyplom lekarza oraz stopień doktora medycyny. Po odbyciu stażu lekarskiego, w 1962 r. rozpoczął pracę jako asystent w Instytucie Higieny i Medycyny na Uniwersytecie w Düsseldorfie. Kierując się własnymi zainteresowaniami rozpoczął badania nad wpływem wirusów na genom ssaków. Usiłował „zmusić” wirusa krowianki do spowodowania pęknięć chromosomów w komórkach mysich. Jego praca, bez solidnego przygotowania laboratoryjnego i poparcia dyrektora Instytutu, okazała się bezowocna. Prof. Walter Kikuth, ówczesny dyrektor Instytutu, znakomity parazytolog i specjalista z zakresu medycyny tropikalnej, nie wykazał zrozumienia dla odmiennej problematyki badawczej młodego współpracownika. Po trzech latach, sfrustrowany sytuacją zur Hausen zaczął się rozglądać za stażem zagranicznym i wkrótce otrzymał zaproszenie od Gertrudy i Wenera Henlów z laboratorium wirusologicznego Children’s Hospital of Philadelphia. Zaproszenie skierowane na ręce dyrektora, wylądowało w koszu, a sam

¹ Referat wygłoszony podczas 48. Dnia Klinicznego Parazytologii Lekarskiej w Łodzi 24 kwietnia 2009 r.

zainteresowany dowiedział się o nim po kilku dniach. Szczęśliwie odnalazł w odpadkach cenny list i wyemigrował do Ameryki. W laboratorium Henlów włączył się w prace nad onkogennymi wirusami Epsteina-Barr i SV40 (Simian Vacuolating), udoskonalił swój warsztat badawczy i rozpoczął badania nad wirusami ludzkich brodawczaków. Kontynuował je po powrocie do Niemiec, pracując kolejno na Uniwersytecie w Würzburgu, Erlangen-Norymberdze i Freiburgu oraz od 1983 r. w Niemieckim Centrum Badań nad Rakiem w Heidelbergu, którym kierował przez 20 lat. W 2003 roku odszedł na emeryturę, chociaż pracy naukowej nie zaprzestał do dziś [3]. W latach 80. ubiegłego wieku H. zur Hausen potwierdził wielokrotnie, że powodem raka szyjki macicy jest długotrwałe zakażenie określonymi serotypami wirusa HPV. Należy dodać, że w tamtym czasie uważano, iż czynnikiem etiologicznym tego nowotworu jest wirus herpes t.2. Harald zur Hausen wraz ze współpracownikami pozostawał w swoim przekonaniu osamotniony. Środowisko naukowe ignorowało jego wyniki, przychylając się do wcześniejszych ustaleń na temat etiologii tego schorzenia. Niektórzy wirusolodzy uparcie demonstrowali własne dane, wskazujące na wirusa herpes t.2 jako przyczynę raka szyjki macicy. W 1974 roku, na kongresie w USA organizatorzy umieścili referat zur Hausena bezpośrednio po doniesieniu naukowca amerykańskiego, który zakomunikował, że z próbek raka szyjki macicy wyizolował 40% genomu wirusa herpes 2. Wystąpienie zur Hausena nie zyskało aprobaty głuchej i milczącej sali [4].

Wirus HPV

Wirus HPV należy do nowo wyłonionej rodziny wirusów Papillomaviridae. Obejmuje ona wirusy kuliste o średnicy 40–55 nm, nieosłonkowe. Kapsyd, o symetrii ikozaedralnej, jest zbudowany z 3 białek strukturalnych, które tworzą 72 kapsomery i otaczają genom, mający postać jednej kolistej cząsteczki superskręconego dwuniciowego DNA. W genomie można wyróżnić dwa regiony kodujące: wczesny (E) i późny (L). Region E koduje białka enzymatyczne i regulatorowe, z których trzy mają właściwości stymulujące wzrost komórek i transformację nowotworową. E5 upośledza prezentację antygenów wirusa na powierzchni zakażonej komórki i najprawdopodobniej pełni swą funkcję tylko we wczesnych stadiach ekspansji zakażonego klonu komórek. Białko E6 wiąże się z białkiem p53, pozba-

wiając komórki kontroli cyklu replikacyjnego sprawowanej przez p53. Białko E7 wiąże się natomiast z produktem genu *Rb* (pRb) i pokrewnymi białkami, uczynniając wiele białek zaangażowanych w syntezę DNA, wejście w fazę S cyklu komórkowego i niekontrolowaną proliferację. Znanych jest około 200 typów HPV patogennych dla ludzi oraz wirusy papilloma chorobotwórcze dla zwierząt, np. wirus atakujący króliki (wirus Shope'a). Wśród licznych typów HPV wyróżniono te o wysokim potencjale nowotworzenia (np. HPV16, HPV18, HPV31), powodujące agresywne raki (np. szyjki macicy, nosogardzieli itp.). Cykl życiowy wirusów papilloma jest ściśle związany z różnicowaniem komórek zakażonego nabłonka. Wirusy infekują najpierw komórki warstwy podstawnej, a wirusowy DNA jest utrzymywany w małej liczbie kopii w jądrach komórek. W warstwie powierzchniowej, w komórkach całkowicie wyróżnicowanych, wirusy namnażają się w dużej liczbie kopii, ekspresji ulegają ich geny późne, a wirusy potomne opuszczają komórki wraz ze złuszczonego nabłonkiem [5–9].

Szczepionka przeciw rakowi szyjki macicy

Szczepionka ta należy do szczepionek podjednostkowych nowej generacji, biosyntetycznych. Jej podstawowym składnikiem jest białko główne kapsydu wirusów papilloma – L1 (55–57 kDa). Konstruując szczepionkę, gen kodujący białko L1 wprowadzono za pomocą plazmidu do komórek *Saccharomyces cerevisiae* lub przy udziale bakulowirusów do komórek owadzych. Wytworzone w komórkach drożdżowych lub owadzych białko L1 ma tendencję tworzenia ugrupowań (VLPs, Virus Like Particles), jeżeli ulega ekspresji pod silnym promotorem i w nieobecności produktów innych genów wirusa. Te makrocząstki, o masie 20 000 kDa, są morfologicznie nieodróżnialne od natywnych, zakaźnych wirionów. Dostępne obecnie na rynku preparaty szczepionkowe produkowane są przez koncerny: Merck and Co. („Gardasil” lub inaczej „Silgard”) i GlaxoSmithKline, GSK („Cervarix”) [10,11]. Charakterystykę obu tych szczepionek przedstawiono w Tabeli 1.

Wybór typów wirusów szczepionkowych uzasadniony jest względami epidemiologicznymi – ponad 70% przypadków raka szyjki macicy jest powodowanych przez typy 16 i 18, a ponad 90% przypadków brodawek na narządach płciowych – przez typy 6 i 11. Zgodnie z decyzją Komisji Europejskiej, szczepionka powinna być stosowana u dzieci:

Tabela 1. Porównanie szczepionek przeciw rakowi szyjki macicy
Table 1. Vaccines against cervical cancer

Nazwa szczepionki (producent)	Gardasil (Merck Co.)	Cervarix (GSK)
Typy HPV (µg białka L1)	6, 11, 16, 18 (20+40+40+40)	16, 18 (20+20)
System ekspresji białek szczepionkowych/wektor genu L1	Drożdże <i>Saccharomyces cerevisiae</i> /plazmid	Komórki owadzie/ bakulowirus
Adiuwant	Alum*	AS04**
Kalendarz szczepienia (miesiące)	0, 2, 6	0, 1, 6
Droga podania szczepionki	Domięśniowa	Domięśniowa

*Alum—uwodniony siarczan potasowo-glinowy, $KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$; **AS04=Alum+MPL (monofosforylowany lipid A *Salmonella minnesota*, nietoksyczna pochodna LPS)

dziewczynek i chłopców w wieku od 9–16 lat oraz dziewczynek i kobiet w wieku 16–25 lat. W przypadku chłopców, immunizacja przy użyciu tetravalentnej szczepionki zapobiega nie tylko powstawaniu brodawek płciowych, ale również przenoszeniu wirusów na kobiety. Skuteczność szczepienia oceniana jest bardzo wysoko (ponad 99%), a czas trwania pełnej ochrony nie jest ostatecznie ustalony i zostanie zweryfikowany dopiero po dłuższej obserwacji seroepidemiologicznej [12]. Dziś wiadomo, że szczepionka indukuje wyższe miana przeciwciał niż te obserwowane podczas infekcji naturalnych. Stężenie przeciwciał osiąga plateau po 18–24 miesiącach i pozostaje stabilne przez 6,4 lat [13]. Biorąc pod uwagę, że DNA HPV wykryto w ponad 90% przypadków raka szyjki macicy, że w ponad 70% przypadków powodem zmian nowotworowych jest wirus HPV16 lub HPV18, a także bardzo silną immunogenność szczepionek oraz ich 100% skuteczność w stosunku do tych dwóch typów i krzyżową ochronę w odniesieniu do innych typów HPV, immunoprofilaktyka raka szyjki macicy powinna być szeroko wprowadzona we wszystkich krajach [14,15].

Literatura

- [1] Zylk-Menhorn V., Schultze N. Bördlein I. 2008. *Nobelpreis für den Virologen. Deutsches Ärzteblatt* 105: A2133–A2135.
- [2] <http://www.pulsmedycyny.com/pl/index/drukuj/8117>
- [3] www.dkfz-heidelberg/de/en/zurhausen/index.html
- [4] McIntyre P. 2005. Finding the viral link: the story of Harald zur Hausen. *Cancer World*: 32–37.
- [5] zur Hausen H. 2000. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *Journal of the National Cancer Institute* 92: 690–698.
- [6] zur Hausen H. 2001. Oncogenic DNA viruses. *Oncogene* 20: 7820–7823.
- [7] Szczerba-Turek A., Szweda W., Siemionek J., Platt-Samoraj A., Banczerz-Kisiel A., Teodorowski P. 2007. Molekularne mechanizmy nowotworzenia Papillomaviridae u zwierząt i ludzi. *Medycyna Weterynaryjna* 63: 1045–1048.
- [8] Münger K., Baldwin A., Edwards K. M., Hayakawa H., Nguyen C. L., Owens M., Grace M., Huh K. W. 2004. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *Journal of Virology* 78: 11451–11460.
- [9] zur Hausen H. 2008. Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. *Virology* 384: 260–265.
- [10] Verschraegen C. F., Padilla-Paz L. A., Smith H. O. 2004. New strategies in the prevention and treatment of cervical cancer. *The Internet Journal of Oncology* 2: 1–9.
- [11] Lowy D. R., Schiller J. T. 2006. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *The Journal of Clinical Investigation* 116: 1167–1173.
- [12] Cutts F. T., Franceschi S., Goldie S., Castellsague X., de Sanjose S., Garnett G., Edmunds W. J., Claves P., Goldenthal K. L., Harper D. M., Markowitz L. 2007. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bulletin of the World Health Organization (WHO)* 85: 649–732.
- [13] David M. P., Van Herck K., Hardt K., Tibaldi F., Dubin G., Descamps D., Van Damme P. 2009. Long-

- term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: Modeling of sustained antibody responses. *Gynecological Oncology*: February 11 online, in press.
- [14] Muñoz N., Bosch F. X., de Sanjosé S., Herrero R., Castellsagué X., Shah K. V., Snijders P. J., Meijer C. J.; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. 2003. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England Journal of Medicine* 348: 518–527.
- [15] Keam S. J., Harper D. M. 2008. Human papilloma virus types 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvanted, adsorbed) [Cervarix]. *Drugs* 68: 359–372.

Wpłynęło 11 maja 2009

Zaakceptowano 12 czerwca 2009