

INFEKTOLOGIJA

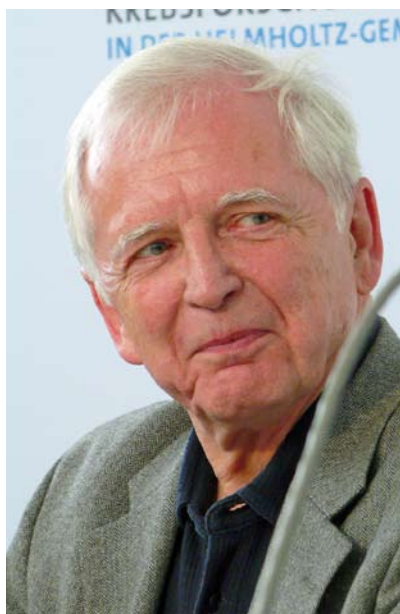
Nobelova nagrada za otkrića HPV-a i HIV-a

Prof. dr. sc. Hans Jörnvall, tajnik Odbora za dodjelu Nobelove nagrade za fiziologiju ili medicinu objavio je 6. listopada 2008. ovogodišnje dobitnike nagrada. Prof. Jan Andersson svečano je pak dodijelio pola nagrade prof. dr. sc. Haralduru zur Hausenu iz Njemačke za otkriće papiloma virusa čovjeka (HPV, engl. *Human Papilloma Viruses*), koji uzrokuje rak vrata maternice, te drugu polovicu prof. dr. sc. Françoisei Barré-Sinoussi i prof. dr. sc. Lucu Montagnieru iz Francuske za otkrića imunodeficientnog virusa čovjeka (HIV, engl. *Human Immunodeficiency Virus*), koji uzrokuje sindrom stečene imunodeficiencije (AIDS, engl. *Acquired ImmunoDeficiency Syndrome*).

Ovogodišnje Nobelove nagrade poticaj su daljnjim istraživanjima virusa, bakterija i drugih zaraznih agensa koji bi mogli biti etiološki čimbenici još nerazjašnjenih oboljenja u ljudi.

Harald zur Hausen rođen je 1936. u Njemačkoj. Medicinu je diplomirao 1960. na Sveučilištu u Düsseldorfu, a profesor je postao 1972. godine na Institutu za virusologiju Sveučilišta u Erlangen-Nürnbergu. Od 1983. do 2003. bio je znanstveni ravnatelj Njemačkog centra za istraživanje raka (DKFZ, njem. Deutsches KrebsForschungs-Zentrum) u Heidelbergu. Tijekom znanstvene karijere od 1964. do 2008. zur Hausen je objavio 267 publikacija na temu infekcija povezanih s malignim promjenama. Tako je 1974. na konferenciji o Herpes virusu tip 2 (HSV-2) u Key Biscayneu na Floridi, protiv svih vjerovanja, postavio hipotezu etiologije HPV-a u nastanku raka vrata maternice; izjavio je prvi da bi trebalo obratiti pažnju na povezanost HPV-a, a ne HSV-2 s rakom vrata maternice jer u svojem istraživanju nije utvrdio DNK HSV-2 u niti jednom uzorku tog raka, koji je drugi najčešći rak kod žena u svijetu i od koga godišnje

Ovogodišnje Nobelove nagrade dodijeljene Haralduru zur Hausenu za otkrića virusa povezanih s teškim oboljenjima čovjeka HPV-a – uzročnika raka vrata maternice i drugih sijela – i Françoise Barre-Sinoussi, odnosno Lucu Montagnieru, za otkriće HIV-a – uzročnika teške imunodeficiencije – poticaj su daljnjim istraživanjima virusa, bakterija i drugih zaraznih agensa koji bi mogli biti etiološki čimbenici još nerazjašnjenih oboljenja u ljudi



prof. Harald zur Hausen, dr. med., jedan od ovogodišnjih dobitnika Nobelove nagrade za medicinu, nada se da će dodijela pretižnog priznanja za otkriće HPV-a proširiti svijest o važnosti uloge zaraznih agensa u nastanku karcinoma u ljudi, te unaprijediti mogućnosti njihove prevencije i liječenja

obolijeva 500.000, a umire 250.000 žena. Harold zur Hausen je vjerovao u svoju ideju punih 10 godina i tako 1983. otkrio HPV-16, a 1984. klonirao HPV-16 i HPV-18, koje je nesebično dijelio sa znanstvenom zajednicom. Naknadno je utvrđeno da ta dva tipa HPV-a diljem svijeta uzrokuju 70% raka vrata maternice. Prvi je shvatio da DNK HPV-a može postojati u neproduktivnoj infekciji virusa, da se dijelovi virusnoga genoma mogu ugraditi u genom stanice domaćina te da bi trebalo biti moguće otkriti DNK specifičnim pretragama. Dugogodišnjim epidemiološkim istraživanjima utvrđeno

je da se u svakom raku vrata maternice nalazi neki tip HPV-a. Harold zur Hausen je sa suradnicima (Lutz Gissman, Ethel-Michele de Villiers, Matthias Dürst, Michael Boshart) utvrdio raznovrsnost genotipova HPV-a, na što su se nadovezala i otkrića ekipe Gérarda Ortha u Parizu. Zur Hausen je također dokazao da samo neki tipovi HPV-a uzrokuju rak vrata maternice. Danas je poznato više od 100 tipova HPV-a, od kojih 40-ak inficiraju genitalni sustav, a njih 18 su kancerogeni. Otkrića Harolda zur Hausena dovela su do razumijevanja prirodnog tijeka infekcije HPV-a i mehanizma karcinogeneze uvjetovanom infekcijom HPV-a te razvojem profilaktičkog cjepiva protiv stjecanja infekcije HPV-a. Prof. zur Hausen dobio je brojne nacionalne i međunarodne nagrade, uključujući nagradu Robert Koch, nagradu Charles S. Mott, nagradu Europske federacije za klinička istraživanja raka, nagradu William B. Coley Instituta za istraživanje raka za istaknuta istraživanja temeljne imunologije, nagradu princa Mahidola, nagradu Warren Alpert Sveučilišta Harvard. Prof. zur Hausen ima sedam počasnih diploma. Izabrani je član raznih akademija kao što su Leopoldina, Akademija znanosti Europe, Akademija znanosti Heidelberga, Akademija znanosti Poljske, Akademija znanosti Instituta za medicinu SAD-a, te istraživačkih organizacija kao što su EMBO (engl. *European Molecular Biology Organization*) i HUGO (engl. *HUMAN Genome Organisation*). Bio je član mnogih uredništava znanstvenih časopisa i trenutačno je glavni urednik međunarodnog časopisa za rak (engl.

Internatrional Journal of Cancer). U telefonskom intervjuu Adama Smitha (glavni urednik internetske stranice Nobelove fundacije), prof. zur Hausen je istaknuo da se nada kako će ova Nobelova nagrada proširiti svijest o važnosti uloge zaraznih agensa u nastanku karcinoma u ljudi. Napomenuo je da je nedavno otkriven polyoma virus stanica Merkel (MC-PyV, engl. *Merkel cell polyomavirus*) najvjerojatnije etiološki čimbenik karcinoma stanica Merkel.

Françoise Barre-Sinoussi rođena je 1947. u Francuskoj. Doktorica je virusologije Pasteurovog instituta u Garchesu, profesorica i voditeljica Jedinice za regulaciju retrovirusnih infekcija Odjela za virusologiju Pasteurovog instituta u Parizu. Objavila je 216 međunarodnih znanstvenih publikacija, ima 17 patenata i dobitnica je brojnih nagrada (nagrada Sovac, nagrada Zaklade Körber za unapređivanje europske znanosti, nagrada Akademije medicine Francuske, međunarodna nagrada za medicinu Zaklade kralja Faisala iz Saudijske Arabije, nagrada za istraživanje i medicinu Prirodoslovnog instituta Francuske, nagrada Međunarodnog društva za AIDS). Godine 2006. dodijeljeno joj je priznanje francuske Legije časti (fr. *Officier de la Légion d'Honneur*).

Luc Montagnier rođen je 1932. u Francuskoj. Doktor je virusologije Sveučilišta u Parizu, redoviti profesor i ravnatelj Međunarodne zaklade za istraživanje i prevenciju AIDS-a, Pariz. Od 1972. do 2000. bio je voditelj Jedinice za virusnu onkologiju Pasteurovog instituta u Parizu. Zajedno s Federicom Mayom, bivšim glavnim direktorom UNESCO-a, 1993. je osnovao Međunarodnu zakladu za istraživanje i prevenciju AIDS-a, a potom Centar za bioklinička istraživanja u Obali Bjelokosti (CIRBA, fr. *Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan*) i Referalni centar za istraživanje i prevenciju HIV-a i AIDS-a Chantal Biya u Kamerunu. Istovremeno je sudjelovao u stvaranju nekoliko biotehnoloških kompanija u Sjedinjenim Državama i Francuskoj.



Godine 1981. Françoise Barre-Sinoussi i Luc Montagnier identificirali su HIV u kulturi limfocita pacijenata s povećanim limfnim čvorovima u ranoj fazi stečene imunodeficijencije, te u krvi bolesnika s uznapredovalim stadijem bolesti. Do 1984. godine otkrili su još sojeva retrovirusa čovjeka koje su izolirali kod spolno aktivnih ljudi, oboljelih od hemofilije, bolesnika koji su primili transfuziju te djece koja su se zarazila od majke. Ta otkrića imaju globalnu važnost zbog epidemijskog širenja HIV-a 1970. godine, koje je zahvatilo 1% čovječanstva

Dobio je srebrnu medalju CNRS-a (fr. *Centre National de la Recherche Scientifique*), nagradu Rosen za onkologiju, nagradu Japana, nagradu kralja Faisala iz Saudijske Arabije, te nagrade Gallien, Jeantet, Korber, Lasker i Gairdner. Također je dobio titule zapovjednika francuske Legije časti i zapovjednika Nacionalnog poretka zasluga (fr. *Commandeur de l'Ordre National du Mérite*).

Godine 1981. Françoise Barre-Sinoussi i Luc Montagnier identificirali su HIV u kulturi limfocita pacijenata s povećanim limfnim čvorovima u ranoj fazi stečene imunodeficijencije, te u krvi bolesnika s uznapredovalim stadijem bolesti. Okarakterizirali su ovaj retrovirus kao prvi poznati ljudski lentivirus na osnovi morfoloških, biokemijskih i imunoloških svojstava. Otkrili su glavni biljeg tog virusa, odnosno enzim reverznu transkriptazu. Za razliku od ostalih retrovirusa, HIV ne uzrokuje nekontrolirani rast stanica, već aktivira replikaciju staničnoga genoma, pridonosi spajanju stanica limfocita T i na taj način narušava imunološki sustav. Do 1984. godine otkrili su još sojeva retrovirusa čovjeka koje su izolirali kod spolno ak-

tivnih ljudi, oboljelih od hemofilije, bolesnika koji su primili transfuziju te djece koja su se zarazila od majke. Kloniranje genoma HIV-1 omogućilo je razumijevanje biologije tog virusa i njegove interakcije sa stanicom domaćina, odnosno skrivanjem virusnoga genoma u genom limfocita. Razvoj seroloških dijagnostičkih testova omogućio je bolje praćenje oboljelih, a razvoj antiretroviralne terapije njihovo liječenje. Ta otkrića imaju globalnu važnost zbog epidemijskog širenja tog virusa 1970. godine, koje je zahvatilo 1% čovječanstva. Znanost nije nikada bila brža u razumijevanju i liječenju neke bolesti kao u slučaju AIDS-a, koji je poprimio pandemijske razmjere.

„Dvadeset pet godina nakon izolacije HIV-a ova Nobelova nagrada priznaje iznimni znanstveni i klinički rad, te ujedno ohrabruje znanstvenu zajednicu koja i dalje radi na rješavanju problema AIDS-a. Unatoč napretku u dijagnostici i liječenju te opake infekcije, borba se više nego ikada mora nastaviti“, istaknula je Alice Dautry, ravnateljica Pasteurovog instituta u Parizu.

„Priznanje će ohrabriti mlade znanstvenike da se suoče s još uvijek neriješenim pitanjima, kao što

je cjepivo protiv HIV-a, kontrola i nove mjere prevencije tog virusa“, rekao je pak Jean-François Delfraissy, ravnatelj Nacionalne agencije za

istraživanje AIDS-a i hepatitis virusa (ANRS, fr. *Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales*).

dr. sc. Magdalena Grce,
članica uprave udruga ECCA, Institut
"Ruđer Bošković", Zagreb

VAŽNE PUBLIKACIJE:

Gissmann L, zur Hausen H. Partial characterization of viral DNA from human genital warts (*Condylomata acuminata*). *Int J Cancer* 1980;25:605–9, (Prvobitna izolacija DNK virusa HPV tipa 6).

Gissmann L, Diehl V, Schultz-Coulon HJ, zur Hausen H. Molecular cloning and characterization of human papilloma virus DNA derived from a laryngeal papilloma. *J Virol* 1982;44:393–400, (Prvobitna izolacija DNK virusa HPV tipa 11).

Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its

prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:3812–5, (Prvobitna izolacija DNK virusa HPV tipa 16).

Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H, Kleinheinz A, Scheurlen W, zur Hausen H. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO J* 1984;3:1151–7, (Prvobitna izolacija DNK virusa HPV tipa 18).

Schwarz E, Freese UK, Gissmann L, Mayer W, Roggenbuck B, Stremlau A, zur Hausen H. Structure

and transcription of human papillomavirus type 18 and 16 sequences in cervical carcinoma cells. *Nature* 1985;314:111–4.

Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dautoguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220:868–71, (Otkriće virusa HIV, uzročnika AIDS-a).

GINEKOLOŠKA ONKOLOGIJA / DERMATOVENEROLOGIJA

Prof. Harald zur Hausen – životno djelo nobelovca

Profesor Harald zur Hausen, ovogodišnji dobitnik Nobelove nagrade za fiziologiju i medicinu doista je živa legenda, vrhunski stručnjak i gospodin u punom smislu te riječi, čovjek od kojega se može naučiti da veliki ljudi mogu biti sasvim jednostavni. Posebno je dojmljiva njegova pristupačnost i otvorenost za svaku ideju i raspravu. Za svakoga tko se imalo bavi humanim papiloma virusom njegovo je ime neizostavno.

Prof. zur Hausen sa suprugom, profesoricom Michele de Viliers, znanstvenicom koja se bavi taksonomijom HPV-a, prošlog je listopada pozvan na 23. europsku konferenciju o spolno-prenosivim bolestima i HIV/AIDS-u u Cavtatu. Iako je malo tko mogao vjerovati da će se odazvati zbog njegovih brojnih obveza i relativno visoke životne dobi, poziv je sa zadovoljstvom prihvatio i nije tražio posebne beneficije kao što to ponekad čine neki drugi. Samo je upitao koji je njegov zadatak želeći da se njegovo predavanje najbolje uklopi u sadržaj i program konferencije.

Predavanje koje je održao – o povezanosti i značenju HPV-a kod malignih tumora, što i je njegovo životno djelo – bilo je senzacionalno. Dvorana je bila prepuna. Nakon predavanja uslijedio je muk, pa pljesak. Kao na koncertu slavnog pijanista ili kakva drugog umjetnika. Za sve kolege nastup karizmatičnog prof. zur Ha-



usen bio je nesvakidašnji doživljaj. Rijetki su sretnici kao prof. zur Hausen koji su u svom životu otkrili tako važnu „stvar“ kao što je povezanost virusa s malignom bolešću i doživjeli implementaciju cjepiva protiv infekcije baš tim istim virusom u svrhu prevencije baš te maligne bolesti. U tijeku je multicentrična studija o djelotvornosti četverovalentne HPV vakcine kod muškaraca u koju su i liječnici iz Klinike za kožne i spolne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu vrlo aktivno uključeni. Savjetnik tog velikog ispitivanja je upravo prof. zur Hausen koji je, nakon dokazane učinkovitosti za djevojke, vrlo zainteresiran i za definitivne dokaze učinkovitosti kod muške populacije.

usen bio je nesvakidašnji doživljaj.

Rijetki su sretnici kao prof. zur Hausen koji su u svom životu otkrili tako važnu „stvar“ kao što je povezanost virusa s malignom bolešću i doživjeli implementaciju cjepiva protiv infekcije baš tim istim virusom u svrhu prevencije baš te maligne bolesti. U tijeku je multicentrična studija o djelotvornosti četverovalentne HPV vakcine kod muškaraca u koju su i liječnici iz Klinike za kožne i spolne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu vrlo aktivno uključeni. Savjetnik tog velikog ispitivanja je upravo prof. zur Hausen koji je, nakon dokazane učinkovitosti za djevojke, vrlo zainteresiran i za definitivne dokaze učinkovitosti kod muške populacije.

Prof. Harald zur Hausen na početku se karijere bavio Epstein-Barr virusom, ali nakon sedamdestih, u Heidelbergu, intenzivno se posvetio HPV-u. Otprilike tih godina na Floridi se održavao kongres na kojem su znanstvenici izričito povezivali karcinom vrata maternice s herpes virusom. Tada mladi znanstvenik, zur Hausen je pristojno, ali jasno i otvoreno rekao da za takvu tvrdnju nema dovoljno znanstvenih dokaza, da herpes virus nema bitne veze s rakom vrata maternice te da istraživanja valja usmjeriti u drugom smjeru. Već je to bilo revolucionarno, a upravo je sjećanje na te dane zur Hausen izdvojio kad je proglašen dobitnikom Nobelove nagrade.

Na pitanje kakva je bila reakcija kolega, u svom je stilu, skromno odgovorio: „Moje mišljenje baš i nije bilo dobro došlo“. No, poznato je da su prof. zur Hausen gotovo „ekskomunicirali“ s navedenoga skupa na Floridi. Međutim, prof. zur Hausen je bio ustrajan i dokazao je povezanost HPV-a s karcinomom vrata maternice. Za to je otkriće dobio Nobelovu nagradu i bio je sretan što je to životno priznanje podijelio s dvoje znanstvenika koji se bave virusom AIDS-a.

prof. dr. sc. Mihael Skerlev,
predsjednik Hrvatskog društva za
spolno prenosive bolesti i Hrvatskog
dermatovenerološkog društva HLZ-a