



## **PRESSMEDDELANDE 2008-10-06**

Nobelforsamlingen vid Karolinska Institutet har beslutat att tilldela

### **Nobelpriset i fysiologi eller medicin år 2008**

med ena hälften till

**Harald zur Hausen**

för hans upptäckt av

*öhumana papillomvirus som orsakar livmoderhalscancerö*

och den andra hälften gemensamt till

**Françoise Barré-Sinoussi och Luc Montagnier**

för deras upptäckt av

*öhumant immunbristvirusö*

## **SAMMANFATTNING**

Årets nobelpristagare belönas för upptäckter av två virus som orsakar allvarliga sjukdomar hos människa.

Harald zur Hausen gick emot en förhärskande uppfattning och postulerade att livmoderhalscancer orsakas av okända typer av humant papillomvirus (HPV). Under en följd av år förfinade han sin metodik och kunde 1983 påvisa cancerframkallande typer av HPV. I enlighet med hans förutsägelse producerade cancercellerna inga viruspartiklar. Istället var en del av HPV-genomet integrerat i mänskligt DNA i livmoderhalscancer. Upptäckten har konfirmerats, utvidgats och lett till nya metoder att bekämpa denna cancer, som är den näst vanligaste hos kvinnor.

Françoise Barré-Sinoussi och Luc Montagnier lyckades 1983 finna och karakterisera ett nytt retrovirus från patienter med svullna lymfkörtlar. De visade att detta tillhörde undergruppen lentivirus. Det kallas numera humant immunbristvirus, HIV. Upptäckten har konfirmerats, utvidgats och sambandet har klarlagts med den dessförinnan nyidentifierade sjukdomen förvärvad immunbrist, AIDS. Identifieringen av viruset har varit en förutsättning för framtagande av preventiva åtgärder och terapi som på ett dramatiskt sätt minskat dödligheten i denna nya pandemi.

### **Upptäckten av humant papillomvirus som orsakar livmoderhalscancer**

Under 1970-talet fanns en övertygelse inom forskarvärlden att livmoderhalscancer var orsakad av herpes simplex virusinfektion. Harald zur Hausen postulerade istället att denna tumörform var en följd av kronisk infektion med okända typer av humant papillomvirus (HPV) i livmoderhalsen. Han antog att tumörcellerna, om de innehöll cancerogent virus, skulle ha viralt DNA inkorporerat i sina genom. HPV borde därför vara upptäckbart genom analys av viralt DNA. Harald zur Hausen drev sin hypotes i över 10 års tid genom att söka efter okända HPV-typer i tumörcellerna. Han fann bitar av HPV-DNA i livmoderhalscancer vilket ledde till hans upptäckt av nya typer av HPV. 1983 beskrev han den tumörframkallande HPV16-typen. Därefter identifierade han HPV18 från andra patienter med livmoderhalscancer. I nästa steg klonade han de bägge nya HPV-typerna och visade att de globalt förekommer i mer än 70% av all livmoderhalscancer. Dessutom fann han att en del vulva-, penis- samt munhåle-cancerfall var positiva för HPV16-DNA. Det virala DNA:t i tumörcellerna producerade inte några viruspartiklar. En del av HPV-genomet var istället inkorporerat i värdcellens DNA med enbart en begränsad produktion från HPV-generna E6 samt E7. Dessa virusgener bidrog till värdcellens canceromvandling.

### **Betydelsen av upptäckten av cancerframkallande HPV-typer**

Den globala sjukdomsördan av humana papillomvirus är avsevärd. Humant papillomvirus är den vanligaste sexuellt överförda infektionen och drabbar 50-80% av mänskligheten. Det finns mer än 100 olika HPV-typer. Cirka 40 av dessa infekterar genitalslemhinnor och 15 räknas som högrisktyper associerade med livmoderhalscancer. Mer än 5% av världens cancersjuklighet är orsakad av HPV-infektioner. Förutom livmoderhalscancer kan kronisk HPV-infektion ge upphov till andra tumörer hos både män och kvinnor, bl a vissa former av cancer i matstrupe, munhålsvalg, penis samt ändtarm. Samlade data från molekylärviologiska undersökningar visar att humana papillomvirus av högrisktyper finns hos 99,7% av alla kvinnor med livmoderhalscancer. Den är den näst vanligaste tumörsjukdomen hos kvinnor. Den drabbar cirka 500,000 i världen varje år.

Harald zur Hausen klarade egenskaper hos HPV som har lett till ökad kunskap om mekanismerna för hur papillomvirus orsakar cervixcancer. Han tillhandahöll HPV16 och 18 till forskarsamhället. Vaccin mot de HPV-typer som ger upphov till livmoderhalscancer har kunnat utvecklas. Dessa vaccin ger >95% skydd mot smitta av högrisk HPV-typerna 16 och 18. Vaccinet kan också komma att minska behovet av kirurgi samt reducera den globala örden av livmoderhalscancer.

### **Upptäckten av humant immunbristvirus, HIV**

Françoise Barré-Sinoussi och Luc Montagnier isolerade celler från patienter som hade svullna lymfknotor i tidig fas av förvärvad immunbristsjukdom. De letade efter ett retrovirus som tänkbar orsak till denna nyupptäckta sjukdom. De odlade celler och testade dem regelbundet på förekomst av virusenzym. De fann aktivitet av enzymet omvänt transkriptas som var ett direkt tecken på retrovirus. Retroviruspartiklar påvisades med elektronmikroskopi när de frisattes från infekterade lymfocyter som producerade virus i stor mängd. De kunde påvisa antikroppar hos smittade patienter. Viruset kunde överföras till oinfekterade lymfocyter. De kallade viruset lymfadenopatiassocierat virus men det fick senare namnet humant immunbristvirus, HIV. Det gav inte upphov till någon ökad celledelning i motsats till tidigare identifierade humana onkogen retrovirus men orsakade sammansmältning och död av lymfocyter. Detta kunde förklara hur viruset orsakar immunbrist eftersom dessa celler reglerar vårt immunsvär. Barré-Sinoussi och Montagnier upptäckte att detta nya retrovirus var av lentivirustyp. Under 1984 hade de påvisat lentivirus från patienter som representerade kända riskgrupper för misstänkta smittvägar, som sexuell överföring, transmission via blod och blodprodukter samt vertikal smitta från mamma till barn. Betydelsen av deras upptäckter skall värderas från perspektivet av en pandemi som fram tills idag har drabbat ca 1% av världens befolkning.

### **Betydelsen av HIV-upptäckten**

Mycket snart efter upptäckten kunde flera forskargrupper påvisa att HIV ger upphov till förvärvat immunbristsyndrom (AIDS). Barré-Sinoussi och Montagniers upptäckt av ett nytt lentivirus bäddade för kloning av virusgenomet, studier av virusets replikation samt hur det interagerar med sin värd. Dessutom utvecklades diagnostiska metoder för identifiering av smittade patienter samt analyser av blodprodukter. Detta har begränsat smittspridningen. Kunskapen om virusunika proteiner ledde fram till nya läkemedel mot HIV. Kombinationsbehandling minskade risken för resistensutveckling och förhindrade mamma barn smitta. Med genteknologiska metoder kunde man studera virusets ursprung och evolution och dra slutsatserna att schimpanser från Västafrika överförde smittan till människa under tidigt 1900-tal. Det är dock fortfarande oklart varför epidemin tog en sådan fart från 1970 och framåt.

Studier av HIVs struktur förklarar hur viruset undviker immunsystemet genom att hämma dess funktioner, ständigt förändras samt fly undan via inkorporering i värdlymfocytens genom. Detta gör det i det närmaste omöjligt att bota HIV även efter mångårig antiretroviral terapi och försvårar vaccnutveckling. Ökad kunskap om virus värd interaktioner används idag till nya idéer om hur ett vaccin mot HIV skall kunna utformas.

HIV har förorsakat en pandemi. Aldrig tidigare har den medicinska vetenskapen så snabbt upptäckt, karakteriserat och identifierat ursprunget samt skapat terapi för en ny sjukdom. Framgångsrik antiviral terapi ger idag i det närmaste normal livslängd.

**Harald zur Hausen**, född 1936 i Tyskland, tysk medborgare, läkarexamen vid Düsseldorfs Universitet, Düsseldorf, Tyskland. Professor emeritus och tidigare chef och vetenskaplig direktör, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Tyskland.

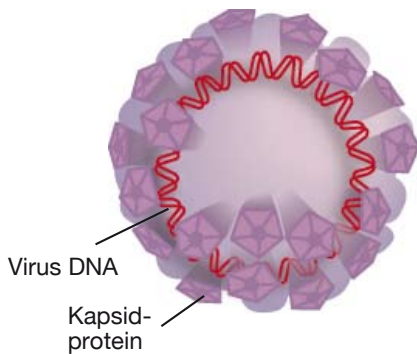
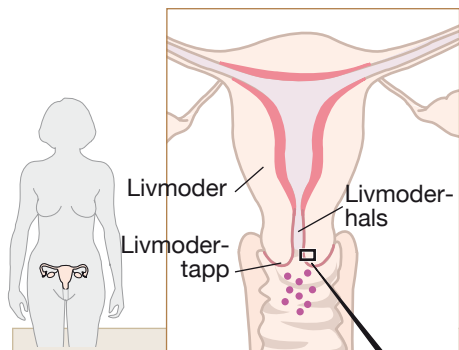
**Françoise Barré-Sinoussi**, född 1947 i Frankrike, fransk medborgare, PhD i virologi, Pasteurinstitutet, Garches, Frankrike. Professor och chef, Unité de Régulation des Infections Rétrovirales, Institut Pasteur, Paris, Frankrike.

**Luc Montagnier**, född 1932 i Frankrike, fransk medborgare, PhD i virologi, Paris Universitet, Paris, Frankrike. Professor emeritus och President, Fondation Mondiale Recherche et Prévention SIDA, Paris, Frankrike.

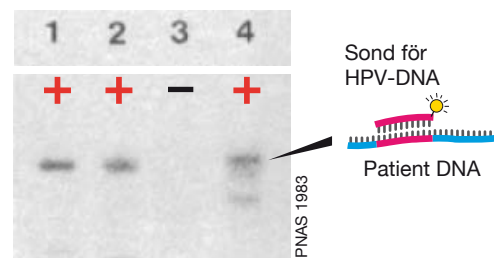
# HPV – humant papillomvirus

HPV har ett cirkulärt dubbelsträngat DNA som skyddas av kapsidproteiner.

Mer än 100 HPV-typer är kända. HPV16 och 18 står för ca 70% av all livmoderhalscancer.



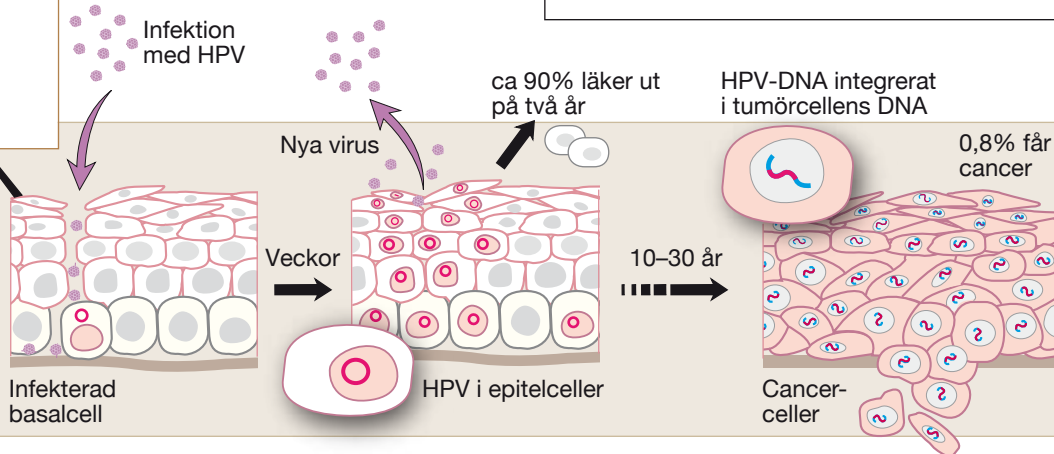
## Upptäckten av HPV-DNA i cancerceller



Harald zur Hausen påvisade HPV-DNA i patient DNA (+).

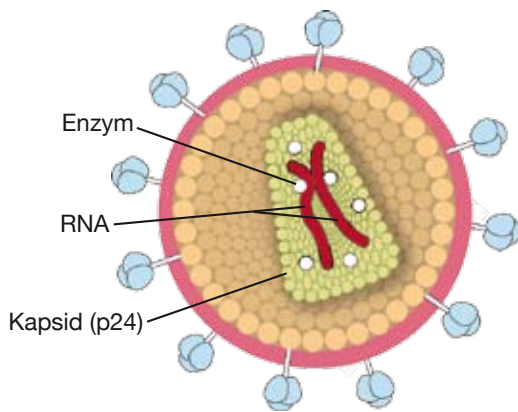
## Infektionens förlopp

HPV infekterar epitelceller i livmoderhalsens slemhinna. HPV-DNA byggs in i cellens genom vid tumöromvandling.



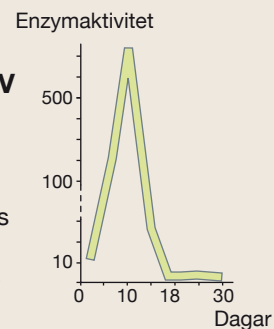
# HIV – humant immunbristvirus

HIV är ett retrovirus av lentivirustyp. Virus-RNA omvandlas till DNA som integreras i cellens arvsmassa vid infektion.

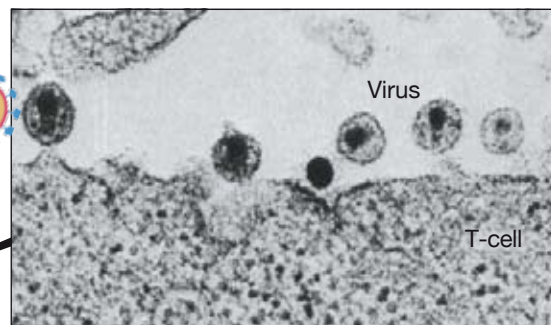
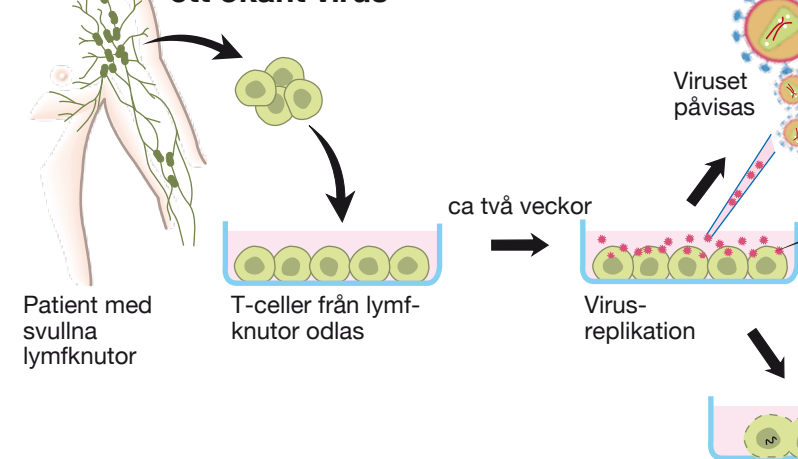


## Upptäckten av HIV hos patienter

Virusproduktionen påvisas i T-celler med hjälp av virusets enzymaktivitet, omvänt transkriptions.



## Upptäckten av ett okänt virus



Elektronmikroskopisk bild där retrovirus knoppas av från infekterade celler.

Infekterade celler smälter samman och många av dem dör.