

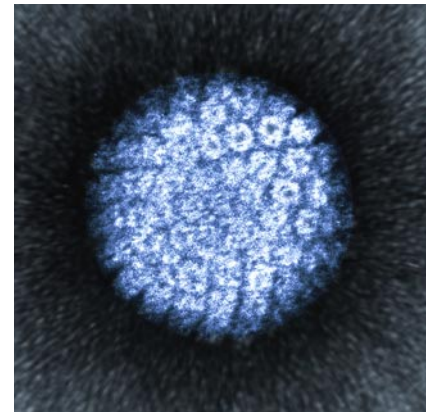
# Ein Virus im Rampenlicht: Papillome und der Nobelpreis

Autor: Dr. Kristen Kerksiek | 11. Januar 2009

**Papillomviren infizieren Keratinozyten, Zellen in Haut und Schleimhäuten. Beim Menschen und anderen betroffenen Tieren kann das Immunsystem eine solche Infektion in der Regel wirksam ausmerzen. Bleiben die Papillomviren aber über Jahre hinweg im Organismus, lassen sie Warzen (Papillome) und sogar Krebs entstehen. Zwar wurden auch andere Viren mit Krebs in Verbindung gebracht, der eindeutige Zusammenhang zwischen bestimmten Typen menschlicher Papillomviren (HPV) und Gebärmutterhalskrebs ist jedoch völlig einzigartig. Diese Befunde führten zur Entwicklung von HPV-Tests (zur Diagnose und Behandlung von Fehlbildungen und Schäden des Gebärmutterhalses) sowie zu den beiden heute verfügbaren vorbeugenden HPV-Impfstoffen. Der verbreitete Einsatz der Impfstoffe, so die Hoffnung, könnte die Häufigkeit des Gebärmutterhalskrebses um bis zu zwei Drittel sinken lassen.**

Warzen oder Papillome (gutartige Hautwucherungen) sind mit Sicherheit kein neues Phänomen. Sie werden schon bei den alten Griechen erwähnt, ebenso bei den Römern und mittelalterlichen Autoren. Ihre Ursache jedoch, die Papillomviren, konnte man erst vor kurzer Zeit dingfest machen. Papillomviren sind weder so berühmt wie das Influenzavirus noch so berüchtigt wie HIV, aber in den letzten Jahren rückten auch sie ins Interesse der Öffentlichkeit.

Die Zulassung eines Impfstoffes gegen das Humanpapillomvirus (HPV), den Erreger des Gebärmutterhalskrebses, wurde 2006 mit großer Begeisterung aufgenommen... und löste Kontroversen aus, die bis heute spürbar anhalten. Zwei Jahre später erhielt Harald zur Hausen, der mit seinen Entdeckungen den HPV-Impfstoff erst möglich gemacht hatte, die höchste wissenschaftliche Auszeichnung: den Nobelpreis. Zwei wahrhaft ereignisreiche Jahre für ein so winziges Virus!



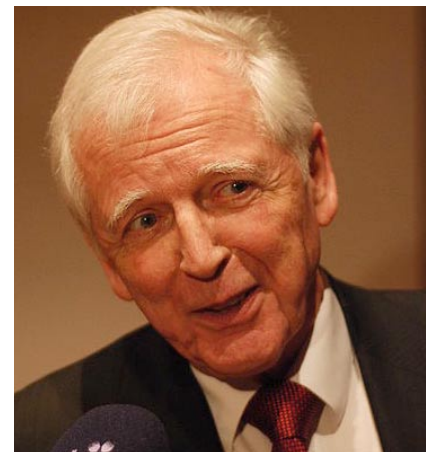
Das Humanpapillomvirus (HPV) im Elektronenmikroskop © Laboratory of Tumor Virus Biology, National Cancer Institute, USA

## Papillomviren: das Wichtigste in Kürze

- DNA-Viren ohne Hülle  
Infizieren zahlreiche Tierarten (Vögel, Kaninchen, Seekühe, Menschen...)
- Werden wahrscheinlich durch winzige Epithelverletzungen übertragen
- Vermehren sich ausschließlich in Keratinozyten; erstes Ziel sind die Keratinozyten-Stammzellen
- Infizieren häufig bestimmte Körperoberflächen (Haut und Schleimhäute, Z. B. Geschlechtsorgane, Darmausgang, Mund oder Atemwege)
- Beim Menschen wurden ca. 130 verschiedene Papillomviren nachgewiesen; 30 bis 40 infizieren den Anus-Genitalbereich und werden durch Sexualkontakte übertragen
- Die meisten HPV-Infektionen verlaufen symptomlos und werden vom Immunsystem beseitigt; manche Virustypen können Warzen oder Krebs verursachen

Genitalwarzen galten lange als eine Folge von Syphilis, Gonorrhoe und anderen „venerischen Giften“. Diese falsche Auffassung blieb bestehen, bis man Ende des 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts die Erreger dieser Krankheiten identifizierte. Und obwohl Warzen in der Volksmedizin immer als ansteckend galten, machten Wissenschaftler sich diesen Gedanken erst gegen Ende des 19. Jahrhunderts zu Eigen. Im Jahr 1907 konnte Giuseppe Ciuffo nachweisen, dass ein filtrierbares Agens - höchstwahrscheinlich ein Virus - Hautwarzen überträgt. In weiteren Experimenten stellte sich dann heraus, dass die Erreger von gewöhnlichen Hautwarzen und Genitalwarzen verwandt sind. Dass Warzen durch Viren verursacht werden, konnte man 1949 elektronenmikroskopisch bestätigen, aber eine eingehendere Untersuchung der Warzenviren wurde dadurch erschwert, dass man sie mit den Methoden der klassischen Virologie kaum anzüchten und studieren konnte.

Erst gegen Ende der 1970er Jahre machte die molekularbiologische Virologie auch die Papillomviren für die Wissenschaft besser zugänglich. Jetzt konnte man Papillomvirusgenome aus verschiedenen Geweben des Menschen klonieren und vergleichen. Wie sich dabei herausstellte, gibt es viele verschiedene Virustypen, von denen manche regelmäßig in ganz bestimmten Geweben oder Hautschäden vorkommen: Human-Papillomvirus Typ 1 bis 4 in Hautwarzen, Typ 6 und 11 in Anus- und Genitalwarzen, Typ 16 und 18 in anderen Schäden des Gebärmutterhalses und der Geschlechtsorgane. Zu den Forschungsarbeiten, mit denen die verschiedenen HPV-Typen gegeneinander abgegrenzt wurden, leistete Harald zur Hausen vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) wichtige Beiträge; für diese Arbeiten und andere entscheidende Erkenntnisse über die Rolle der Papillomviren beim Gebärmutterhalskrebs erhielt er 2008 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin.



Harald zur Hausen, Nobelpreisträger für Physiologie oder Medizin 2008

### Harald zur Hausen

- Geboren am 11. März 1936 in Gelsenkirchen
- 1960 Promotion zum Dr. med. an der Universität Düsseldorf
- 1966-1969 Tätigkeit am Childrens Hospital in Philadelphia bei Prof. Werner und Gertrude Henle; Beiträge zu der neuen Erkenntnis, dass das Epstein-Barr-Virus gesunde Lymphozyten transformieren, d. h. in Krebszellen verwandeln kann.
- Nach der Rückkehr nach Deutschland weitere Untersuchungen an Papillomviren und Krebs:
- 1969-1972 leitender wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Virologie der Universität Würzburg
- 1972-1977 Professor und Direktor des Instituts für Klinische Virologie der Universität Erlangen-Nürnberg
- 1977-1983 Professor und Direktor des Instituts für Virologie und Hygiene der Universität Freiburg
- 1983-2003 Vorsitzender und Wissenschaftliches Mitglied des Stiftungsvorstands des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) in Heidelberg
- seit 2003 emeritierter Professor am Deutschen Krebsforschungszentrum
- Chefredakteur des International Journal of Cancer

- 2008 Verleihung des International Award der Gairdner Foundation und des Nobelpreises für Physiologie oder Medizin.
- In der Begründung für die Verleihung des Preises an zur Hausen schrieb das Nobelpreiskomitee:
- „Harald zur Hausen postulierte entgegen der herrschenden Lehrmeinung, dass onkogene humane Papillomviren (HPV) den Gebärmutterhalskrebs verursachen, die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen.  
Er erkannte, dass die HPV-DNA in den Tumoren in einem nichtproduktiven Zustand vorliegen kann und nachweisbar sein muss, wenn man gezielt nach der Virus-DNA sucht. Er stellte fest, dass es sich bei HPV um eine vielgestaltige Virusfamilie handelt. Nur manche Typen von HPV verursachen Krebs. Seine Entdeckung führte zur Charakterisierung der Naturgeschichte der HPV-Infektion, zu neuen Kenntnissen über die Mechanismen der HPV-induzierten Krebsentstehung und zur Entwicklung vorbeugender Impfstoffe gegen die Ansteckung mit HPV.“ beseitigt; manche Virustypen können Warzen oder Krebs verursachen

## Eine alte Seuche und ein neuer Dreh

Anfang des 20. Jahrhunderts ließen epidemiologische Daten - unter anderem kommt Gebärmutterhalskrebs bei Prostituierten besonders häufig vor - auf einen sexuell übertragbaren Erreger schließen. Dass Viren Krebs erzeugen können, hatte man bereits nachgewiesen; Francis Peyton Rous hatte 1966 sogar einen Nobelpreis erhalten, weil er die Rolle von Viren bei der Übertragung mancher Krebsformen erforscht hatte. (Unter anderem hatte er 1934 gezeigt, dass Papillomviren bei Kaninchen Hautkrebs auslösen können. In den 1970er Jahren konzentrierten sich viele Virusforscher auf das Herpes-simplex-Virus als Ursache des Gebärmutterhalskrebses. Als Harald zur Hausen 1976 die Vermutung äußerte, Human-Papillomviren könnten in Wirklichkeit die Ursache sein, rollte man ihm in der wissenschaftlichen Welt nicht gerade den roten Teppich aus.

Mehrere Jahre vergingen, bis zur Hausen und seine Arbeitsgruppe die notwendigen Befunde gesammelt hatten, um die Hypothese zu belegen: Sie konnten Papillomvirus-DNA in Tumorzellen nachweisen. In den Jahren 1983 und 1984 fand sein Team die DNA der HPV-Typen 16 und 18 in Biopsien von Gebärmutterhalskrebs. Wie sie nachweisen konnten, hybridisieren DNA-Sonden dieser beiden HPV-Subtypen unter stringenten Bedingungen mit den meisten Gewebeprobe aus Gebärmutterhalstumoren. Unter weniger stringenten Bedingungen wurden die Sonden an noch mehr Gebärmutterhalstumoren gebunden, ein Indiz, dass auch andere, ähnliche HPV-Subtypen den Krebs auslösen können; heute werden HPV 16 und 18 mit ungefähr 70 Prozent aller Gebärmutterhalstumoren in Verbindung gebracht, und zusammen mit HPV 31



Kaninchen mit Papillomvirusinfektionen könnten die Anregung für diese fiktive Kreuzung zwischen Kaninchen und Antilope gewesen sein. © Prof. Ch. Holliday, Lafayette College, USA

gelten sie als die wichtigsten Risikofaktoren für diese Krebsform. Darüber hinaus hat man zwölf weitere HPV-Hochrisikotypen identifiziert, und noch einmal zwölf bedeuten ein geringeres Risiko, können aber ebenfalls Krebs verursachen.

In späteren Untersuchungen identifizierte zur Hausens Arbeitsgruppe zwei HPV-Gene namens E6 und E7, die offenbar eine besondere Vorliebe für menschliche DNA haben und vermutlich die entscheidenden Virusonkogene darstellen. Harald zur Hausens wegweisende Arbeiten fanden ihren Höhepunkt im Jahr 2006, als ein Impfstoff zur Bekämpfung von HPV-Infektionen auf den Markt kam.

### HPV und Krebs

- Nach Schätzungen der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in den USA sind derzeit 20 Millionen Menschen in den Vereinigten Staaten mit HPV infiziert, 6,2 Millionen ziehen sich jedes Jahr eine Neuinfektion zu, und mindestens 50 Prozent aller sexuell aktiven Menschen infizieren sich irgendwann in ihrem Leben einmal mit HPV (<http://www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV.htm>)
- So genannte HPV-“Hochrisikotypen“ können verschiedene Krebserkrankungen verursachen, darunter solche im Anus-Genitalbereich (Gebärmutterhals, Vagina/Vulva, Penis und Anus) und auch 25 bis 30 Prozent aller Krebserkrankungen an Kopf und Hals.
- Nahezu alle Fälle von Gebärmutterhalskrebs haben ihre Ursache in einer HPV-Infektion.
- Die HPV-Typen 16 und 18 sind zusammen für 65 bis 75 Prozent aller Fälle von Gebärmutterhalskrebs verantwortlich.
- Weltweit werden jedes Jahr rund 500.000 neue Fälle von Gebärmutterhalskrebs diagnostiziert; damit ist er bei Frauen die zweithäufigste Krebsform. Ungefähr die Hälfte der betroffenen Frauen stirbt. In Europa werden jährlich 33500 Fälle diagnostiziert, und 15.000 Frauen kommen durch die Krankheit ums Leben.
- Über 80 Prozent aller Fälle von Gebärmutterhalskrebs treten in Entwicklungsländern auf.
- Die Proteinprodukte der HPV-Onkogene E6 hemmen die Funktion des Transkriptionsfaktors p53, der den Zellzyklus reguliert und als Tumorsuppressor wirkt. Dass Gebärmutterhalskrebs bei jüdischen Frauen so selten vorkommt, liegt nach heutiger Kenntnis an einem Polymorphismus von p53.

### Der HPV-Impfstoff: eine umstrittene Hoffnung

In den Industrieländern sind sowohl die Häufigkeit des Gebärmutterhalskrebses als auch die Zahl der Todesfälle durch die verbreitet angewendeten Abstrichuntersuchungen stark zurückgegangen. Weltweit fordert die Krankheit aber nach wie vor jedes Jahr Hunderttausende von Opfern. Manchen Schätzungen zufolge hat der HPV-Impfstoff das Potenzial, die Zahl der Todesfälle um zwei Drittel zu senken.

Eigentlich ist es völlig falsch, von „dem“ HPV-Impfstoff zu sprechen. In Wirklichkeit stehen zwei solche Präparate zur Verfügung: Gardasil von Merck und Cervarix von GlaxoSmithKline. Beide bestehen aus hohlen, virusähnlichen Partikeln (VLPs), die aus gentechnisch hergestellten HPV-Hüllproteinen zusammengesetzt sind. Sie sollen die Produktion von Antikörpern anregen, die sich gegen das Virus richten und die Erstinfektion mit den im Impfstoff enthaltenen HPV-Subtypen verhindern: HPV16 und 18 sind in beiden Impfstoffen vertreten, Gardasil enthält zusätzlich HPV 6 und 11 (die Erreger von 90 Prozent aller Genitalwarzen). Die Impfstoffe dienen der Vorbeugung; bereits vorhandene Viren werden nicht be-

seitigt. Deshalb werden die Impfstoffe vor allem für Mädchen im Alter von elf bis zwölf Jahren empfohlen, aber auch für ältere, die noch nicht sexuell aktiv sind. Sie verhüten nachgewiesenermaßen sehr wirksam Genitalwarzen und Krebsvorstufen, die von den im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen verursacht werden.

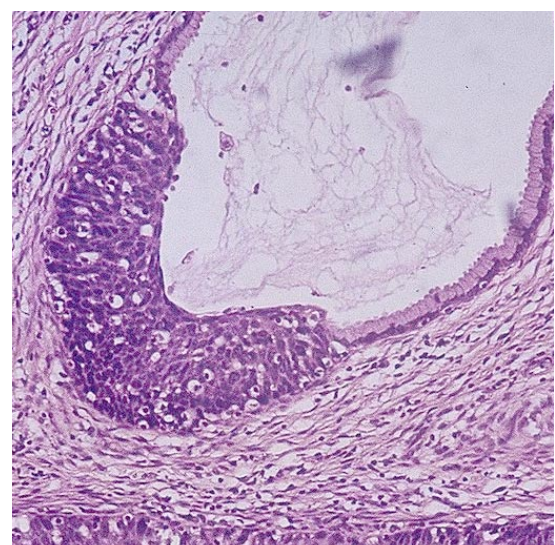
Gardasil und Cervarix wurden in der Europäischen Union, Australien und anderen Ländern zugelassen, in vielen Fällen sogar im Rahmen eines beschleunigten Verfahrens. In den Vereinigten Staaten befindet sich Cervarix noch im Genehmigungsverfahren, mit der Zulassung wird für 2009 gerechnet (Gardasil wurde 2006 zugelassen). Durch die enorme Begeisterung für das Potenzial der Impfstoffe wurden Gardasil und Cervarix zu Überfliegern, aber mittlerweile zeichnen sich am Himmel auch größere Turbulenzen ab.



HPV-Impfung - nicht nur für Mädchen! © AOK-Mediendienst

In den Vereinigten Staaten ging die massive Lobbyarbeit von Merck - der Konzern wollte die rund 400 Dollar teure Impfung an allen Schulen zur Pflicht machen - nach hinten los: Die Opposition kam von den verschiedensten Seiten, und das Misstrauen gegenüber den Pharmakonzernen verstärkte sich. In Deutschland forderte eine Gruppe von 13 Ärzten in einem Schreiben an die staatliche Ständige Impfkommission (STIKO), die Empfehlung zu Gunsten der HPV-Impfung noch einmal zu überdenken („Stellungnahme zur Wirksamkeit der HPV-Impfung“, Link siehe unten). Der wichtigste Kritikpunkt: Nach Ansicht der Kritiker ist aus den vorhandenen Daten nicht ersichtlich, wie die angebliche Wirksamkeit des Impfstoffes (über 70 Prozent bei der Verhütung des Gebärmutterhalskrebses) berechnet wurde, und neuere Analysen wurden von der STIKO in ihre Entscheidung nicht mit einbezogen (nähere Information über die Haltung der STIKO in unten stehendem Link). Wie in den Vereinigten Staaten, so herrscht auch in Europa vielfach der Eindruck, dass die schnelle Zulassung der Impfstoffe und die Empfehlung - oder Verpflichtung -, sie anzuwenden, nur auf massive Lobbyarbeit der Pharmaindustrie zurückzuführen ist.

Trotz solcher Vorbehalte und obwohl es noch keine Langzeitbefunde gibt (Gebärmutterhalskrebs entsteht häufig erst zehn bis 15 Jahre nach einer HPV-Infektion) glauben viele Ärzte und Wissenschaftler (auch Harald zur Hausen selbst) fest an die Wirksamkeit der HPV-Impfstoffe; es erscheint abwegig, jahrelang auf Daten zu warten und erst dann einen Impfstoff einzusetzen, der voraussichtlich viele Menschenleben retten und großes Leid verhüten kann. Es gibt aber noch weitere Diskussionspunkte. Wie kann ein Impfstoff, der über 300 Euro pro Dosis kostet, weltweit die Sterblichkeit durch Gebärmutterhalskrebs verringern? Wie gesagt: 80 Prozent der erkrankten Frauen leben in Entwicklungsländern. Und selbst in den Industrieländern können die Kosten eines solchen Impfstoffes für die Gesundheitssysteme eine schwere Belastung darstellen oder viele Frauen von der Anwendung ausschließen, wenn sie selbst die Kosten übernehmen müssen. Da sich die HPV-Typen außerdem in den einzelnen geografischen Regionen



Gebärmutterhalsdrüse mit einem Bereich hochgradiger epithelialer Dysplasie (CIN3). © Dr. John Hayman, University of Melbourne, Australien

unterscheiden, werden die Impfstoffe (mit den Subtypen 16 und 18) wahrscheinlich am besten in Europa und Nordamerika wirken, am schlechtesten dagegen im mittleren und südlichen Afrika.

Notwendig sind Impfstoffe, die mehr Typen abdecken (eine „neunvalente“ Vakzine von Merck mit der Bezeichnung V503 befindet sich in der internationalen Erprobungsphase III, die voraussichtlich 2013 abgeschlossen sein wird). Und schließlich stellt sich die Frage: Sollte man auch Jungen impfen? Immerhin kommen Genitalwarzen bei Männern und Frauen mit gleicher Häufigkeit vor (und werden zwischen den Geschlechtern übertragen); außerdem werden auch Analtumore und ein beträchtlicher Teil der Krebserkrankungen von Kopf und Hals durch HPV verursacht.

Unabhängig von den Meinungsverschiedenheiten rund um den HPV-Impfstoff stehen die großen wissenschaftlichen Leistungen von Harald zur Hausen außer Zweifel. Man hat zwar auch andere infektiöse Erreger mit Krebs in Verbindung gebracht (das Hepatitis-B-Virus mit Leberkrebs, Helicobacter pylori mit Magenkrebs, das Epstein-Barr-Virus mit dem Burkitt-Lymphom), aber der direkte Zusammenhang zwischen HPV und Gebärmutterhalskrebs ist einzigartig. Und er weckt die Hoffnung, dass man eine Form von Krebs nahezu vollständig aus dem Leben der Menschen verbannen kann.

---

## Quellen und weiterführende Literatur

- Human Papillomavirus Infections in Dermatovenereology von Gerd Gross and Geo von Krogh (siehe [books.google.com](http://books.google.com))
- Infections causing Human Cancers von Harald Zur Hausen, James G. Fox, Timothy C. Wang, Julie Parsonnet (siehe [books.google.com](http://books.google.com))
- Der Nobelvortrag von Harald zur Hausen und ein Interview mit dem Preisträger finden sich unter [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2008/](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/)
- Informationen der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) über HPV finden sich unter <http://www.cdc.gov/STD/HPV/default.htm>
- Die Stellungnahme von 13 deutschen Wissenschaftlern zur Wirksamkeit der HPV-Impfung steht zum Download bereit unter <http://www.unibielefeld.de/gesundhw/ag3/downloads.html>
- Informationen des Robert-Koch-Instituts über den HPV-Impfstoff sowie Antworten zu Fragen zu Ungefährlichkeit und Zulassungsverfahren stehen bereit unter [http://www.rki.de/cln\\_091/nn\\_494662/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfenAZ/HPV/HPV\\_\\_ImpfenA-Z\\_\\_ges.html](http://www.rki.de/cln_091/nn_494662/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfenAZ/HPV/HPV__ImpfenA-Z__ges.html)
- Informationen über Infektionen mit Kaninchen-Papillomviren: <http://ww2.lafayette.edu/~hollidac/jacksforreal.html>