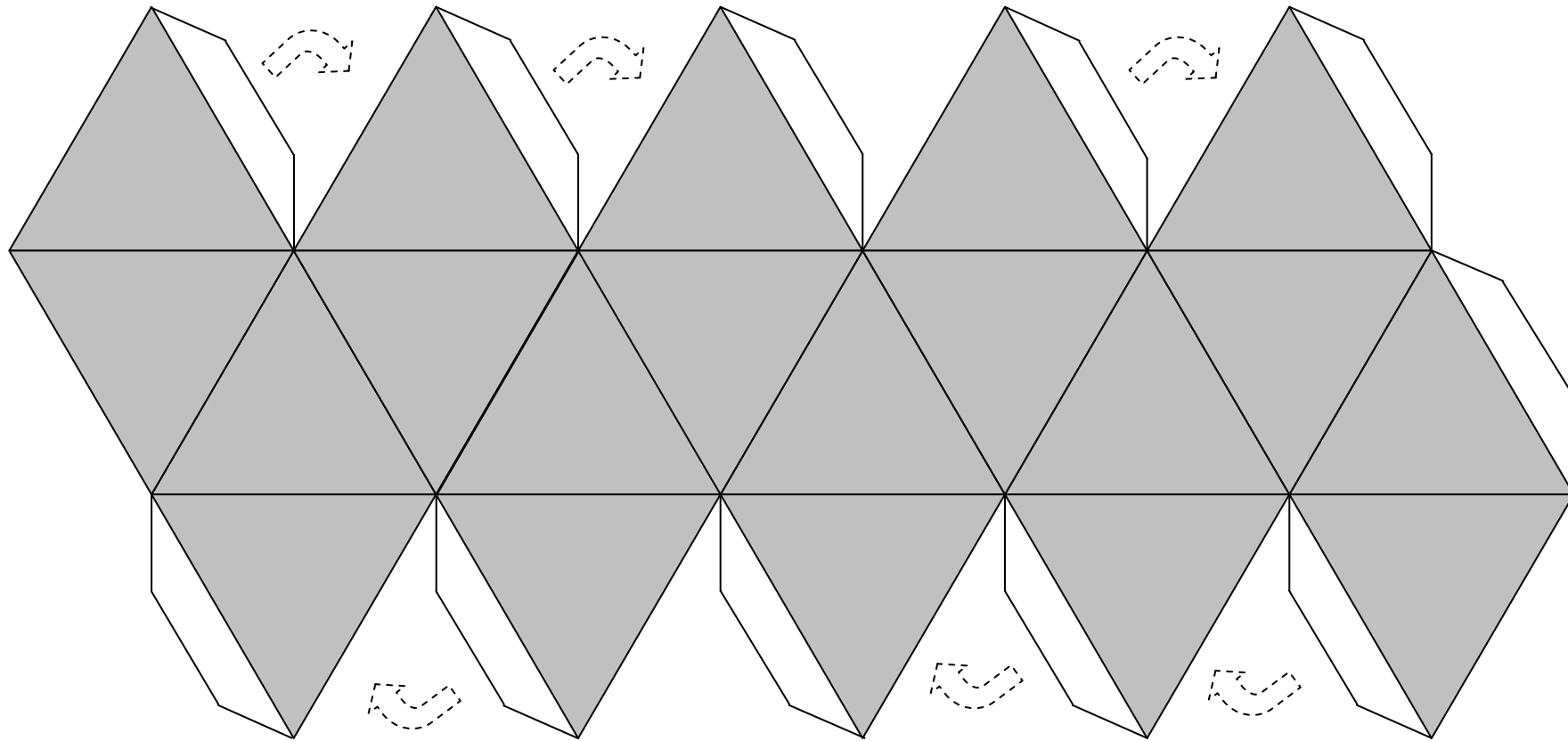


Ausschneidebogen:

Modell eines HPV-Capsids

Hinweis: kartonstarkes Papier mit mindestens 170 g/m² ist am besten geeignet

✂ Schneiden Sie die Vorlage aus 20 gleichseitigen Dreiecken (grau) mit den Falzen (weiß) sorgfältig aus. Falten Sie an den einzelnen Linien und kleben die Falze wie in der Abbildung gezeigt innen an die zugehörigen Kanten (s. Pfeile). Sie erhalten dann zwei zusammenhängende Halbschalen. Setzen Sie die Halbschalen an den passenden Stellen zusammen.





Zusammenfassung einer wissenschaftlichen Originalpublikation:

Harald zur Hausen et al., Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, 1983

A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions

(...) Human genital cancer *reveals* epidemiological characteristics of infectious events. Two virus groups have been found to play a role: herpes simplex viruses and human papillomaviruses (HPVs). (...), we focused our interest on the *persistence* of papillomavirus DNA within genital tumors.

Two types of genital papillomavirus infections have been regularly demonstrated in genital *papillomas* (...): HPV 6 and HPV 11. There may exist additional types within *benign* genital tumors.

(...) The presence of HPV 16 DNA in more than 60% of cervical cancer biopsy *specimens* from German patients and its absence from most benign papillomas from the same region is a *startling* observation. It reveals a remarkable specificity of HPV 16 infections for *malignant* tissue. This *renders* an *accidental contamination* from *adjacent* papilloma *tissue* rather *unlikely*. (...)

There seems to exist some geographic difference in the incidence of HPV 16 infections in human genital cancer. Only 34.8% of cervical cancer biopsy specimens obtained from Kenya and Brazil contained cross-hybridizing sequences. This may reflect the prevalence of other papillomavirus types in these regions. (...) It is thus apparent that different types of papillomaviruses can be found in genital *squamous cell* carcinomas. (...) At present, the total percentage of positive cervical cancer biopsy samples (German cases) amounts to 72%. We do expect that characterization of further types of HPV will increase the percentage of positive tumors.

The regular presence of HPV DNA in genital cancer biopsy samples does not per se prove an *etiological involvement* of these virus infections, although the *apparent* cancer specificity of HPV 16 *is suggestive of* such a role. Their biological significance as well as the proposed interaction with initiating events certainly requires further investigation.

Glossar:

papillomavirus: Papillom- oder Warzenviren *cervical carcinoma*: Zervixkarzinom, Gebärmutterhalskrebs

prevalence: Prävalenz (= Häufigkeit einer Erkrankung / eines Merkmals zu einem bestimmten Zeitpunkt)

biopsy: Gewebeprobe

persistence: hier: Vorkommen; sonst: Ausdauer

papilloma: Warze

benign: gutartig

specimen: Probe

startling: überraschend

malignant: bösartig

accidental: zufällig, unbeabsichtigt

contamination: Verunreinigung

adjacent: benachbart

tissue: Gewebe

squamous cell: Plattenepithelzelle (= plattenartig geformte Zellen oberflächlicher Abschlussgewebe)

etiological: ursächlich

involvement: Beteiligung

apparent: offensichtlich

to be suggestive of sth.: auf etw. hindeuten

Quelle: Journal "Proceedings of the National Academy of Sciences", USA, Vol. 80, pp. 3812-3815, Juni 1983

Nobelpreis für Harald zur Hausen



Lebensretter: Das Nobelkomitee am Karolinska Institut in Stockholm hat am Montag drei Virologen mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet: Die eine Hälfte bekommen Françoise Barré-Sinoussi und Luc Montagnier, die andere Hälfte Harald zur Hausen. Die französischen Forscher haben

den Aids-Erreger entdeckt. Der Deutsche fand heraus, dass Papillomviren Gebärmutterhalskrebs verursachen. Seither kann eine Impfung Leben retten. Unser Bild zeigt Harald zur Hausen am Montag in seinem Labor im Krebsforschungszentrum in Heidelberg. **Seiten 39 und 46**

Foto Wonge Bergmann



Arbeitsblatt 11:

Ist Krebs ansteckend?

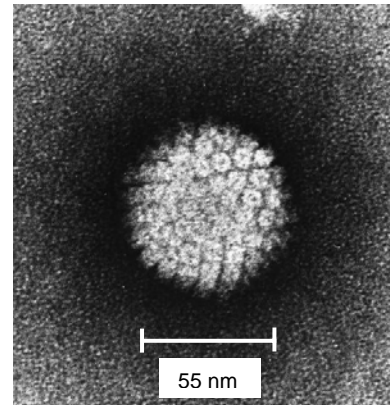
Viren sind meist nur im Elektronenmikroskop sichtbare, vorwiegend stäbchen- oder kugelförmige Gebilde. Sie bestehen aus Nucleinsäure (entweder DNA oder RNA) und einer Proteinhülle (= Capsid), die aus mehreren, häufig identischen Untereinheiten aufgebaut ist. Viren werden aufgrund des fehlenden eigenen Stoffwechsels und Proteinbiosyntheseapparats nicht zu den Lebewesen gerechnet; zur eigenen Vermehrung müssen sie Organismen (Bakterien, Pilze, Pflanzen, Tiere, Menschen) infizieren. Sie sind Erreger zahlreicher Krankheiten. Einige Viren können Krebs auslösen oder dessen Entstehung fördern.

Beispiele krebserregender bzw. krebsfördernder Viren:

Name	Kürzel	Krebs
Hepatitis-B-Virus	HBV	Leberzellkrebs ; in Deutschland etwa 5.300 Neuerkrankungen pro Jahr; Hauptrisikofaktor für Krebsentstehung ist eine chronische Entzündung der Leber (Hepatitis): vor allem durch Alkoholmissbrauch oder chronische Infektion mit Hepatitis-Viren ausgelöst (5-10% aller Infektionen).
Humanes T-Zell-lymphotropes Virus	HTLV	T-Zell-Leukämie ; kommt nur in bestimmten Gebieten vor (z.B. Japan, Karibik); bei einer kleinen Minderheit der Infizierten kommt es zur Krebsentstehung.
Humanes Papillomvirus	HPV	Gebärmutterhalskrebs ; weltweit etwa 500.000 Neuerkrankungen und 275.000 Todesfälle pro Jahr (davon über 80% in Entwicklungsländern; zweithäufigste Krebsart bei Frauen nach Brustkrebs mit etwa 1 Mio. Neuerkrankungen pro Jahr); in Deutschland etwa 7.000 Neuerkrankungen und 1.800 Todesfälle pro Jahr.
Epstein-Barr-Virus	EBV	B-Zell-Lymphome (in Afrika) bzw. bei Tumoren der Nase oder des Kehlkopfes (in Asien); Krebsentstehung selten; Infektion meist im Kindesalter (symptomlos); bei jugendlichen oder erwachsenen Infizierten kommt es in 30–60 % aller Fälle zum Ausbruch des Pfeifferschen Drüsenfiebers; ab dem 40. Lebensjahr sind weltweit ca. 98 % der Menschen mit EBV infiziert.

(A) Bau und Wirtsspektrum Humaner Papillomviren (HPV):

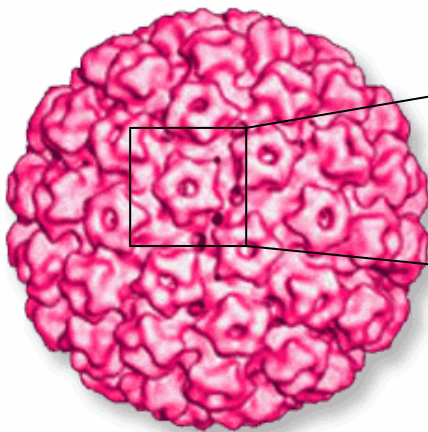
Papillomviren sind human- und tierpathogene DNA-Tumorviren, die die Haut und Schleimhäute ihres Wirtsorganismus' (hauptsächlich Mensch, Rind, Kaninchen oder andere Säugetierarten) infizieren. Allein für den Menschen sind mittlerweile etwa 130 verschiedene HPV-Typen identifiziert worden. Papillomviren bestehen aus einer Proteinhülle (= Capsid) mit einem Durchmesser von 55 nm, in deren Inneren das virale Genom in Form eines ringförmig geschlossenen, doppelsträngigen DNA-Moleküls (Länge: etwa 8.000 Basenpaare) enthalten ist. Jedes Capsid des Humanen Papillomvirus besteht aus den Strukturproteinen L1 und L2.



Elektronenmikroskopische Aufnahme eines HPV-Capsids
(Bildquelle: Laboratory of Tumor Virus Biology, NIH-Visuals Online)

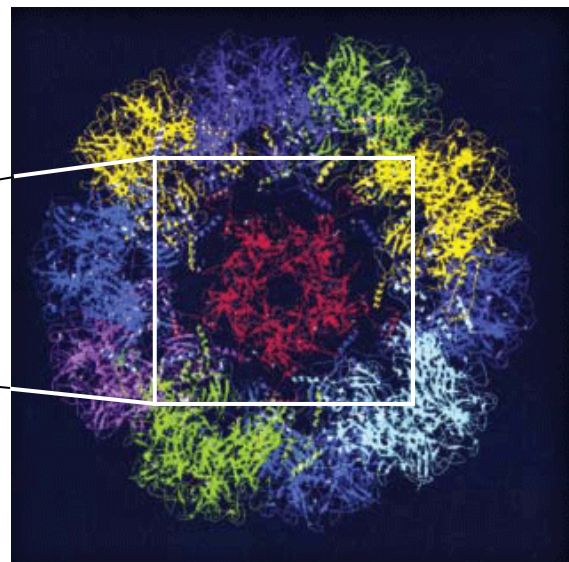
Das Protein L1 bildet die Hauptkomponente der Proteinhülle, indem sich 72 L1-Pentamere zusammenlagern (jedes Pentamer besteht aus 5 L1-Proteinen). Neben der Verpackung der viralen Erbsubstanz vermitteln die L1-Proteine die hochspezifische Anheftung an die zu infizierenden Zellen im Wirtsorganismus. Papillomviren sind streng auf eine bestimmte Wirtsspezies beschränkt und können dort nur Epithelzellen infizieren.

Computeranimierte Darstellung eines HPV-Capsids



Bildquelle: www.hopkinsmedicine.org

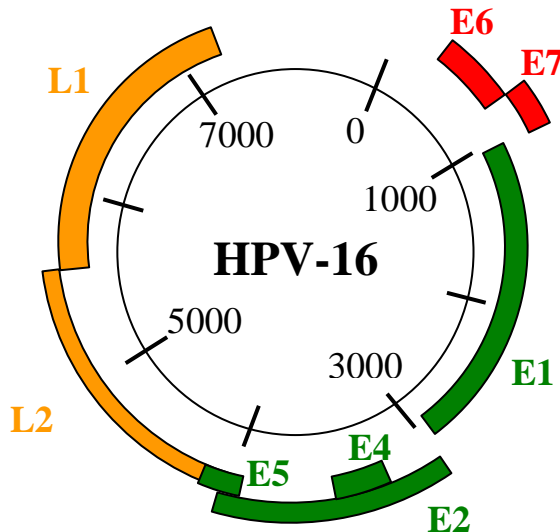
Computeranimierte Darstellung von HPV-L1-Pentameren



Bildquelle: http://www.cdc.gov/STD/images

(B) Die Erbsubstanz bei Humanen Papillomviren (HPV):

Lokalisation der viralen Gene auf dem doppelsträngigen DNA-Ring:



Funktionen der viralen Proteine:

Frühe Proteine (E steht für early):

- E1 = Replikation der viralen DNA (= virale DNA-Replikase)
- E2 = Replikation der viralen DNA und Regulation der Transkription viraler Gene
- E4 = Zusammenbau der Virushülle
- E5, E6, E7 = Umwandlung der infizierten Zelle zur Krebszelle (maligne Transformation; nur bei Hochrisiko-Typen)

Späte Proteine (L steht für late):

- L1 = Hauptstrukturprotein der Virushülle
- L2 = Verbindungsprotein zwischen Hülle und viraler Erbsubstanz

(C) Erkrankungen und Infektion:

Die Infektion mit Humanen Papillomviren verläuft bei den meisten HPV-Typen symptomlos. Bei weniger als 10% aller Neuinfektionen kommt es innerhalb der ersten beiden Jahre zu einer dauerhaften HPV-Infektion, die sich im Laufe von 5-10 Jahren zu Krebsvorstufen entwickeln können. Einige HPV-Typen (z.B. HPV-1, HPV-2) verursachen vorrangig an Händen, Füßen oder im Anogenitalbereich die Bildung von Hautwarzen (= gutartige Tumore, die häufig auch wieder spontan verschwinden). Wenige, so genannte Hochrisiko-Typen (z.B. HPV-16, HPV-18) können Krebsvorstufen und bösartige Tumore hervorrufen, wenn es den Viren infolge von Mikroverletzungen gelingt, die teilungsfähigen Basalzellen der Oberhaut bzw. der Schleimhäute zu infizieren (z.B. Gebärmutterhalskrebs (= Zervixkarzinom)*). Während gewöhnliche Hautwarzen wahrscheinlich nicht von Person zu Person verbreitet werden, sind Genitalwarzen ansteckend und eine HPV-Infektion kann beim Geschlechtsverkehr erworben werden (im Jahr 2000 gab es bspw. allein in den USA etwa 6,2 Mio. neue HPV-Infektionen in der Altersgruppe der 15 - 44-Jährigen).

* **Medizin-Nobelpreis 2008 für Prof. Dr. Harald zur Hausen**

(wissenschaftl. Originalliteratur von 1983 und 84 s. Anlagen) zur Person:

- Geboren 11. März 1936 in Gelsenkirchen-Buer
- 1955 Abitur am Gymnasium Antonianum in Vechta
- Studium der Medizin an den Universitäten Bonn, Hamburg und Düsseldorf und 1960 Promotion in Düsseldorf
- 3,5-jähriger Aufenthalt an den *Virus Laboratories* des Children's Hospital of Philadelphia
- 1969 Habilitation an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg (Institut für Virologie)
- 1972 Professor am neu gegründeten Lehrstuhl für Klinische Virologie an der Universität Erlangen-Nürnberg
- 1977 Professor am Lehrstuhl für Virologie und Hygiene an die Universität Freiburg
- 1983 - 2003 Vorsitzender des Stiftungsvorstands des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) in Heidelberg



Bildquelle:

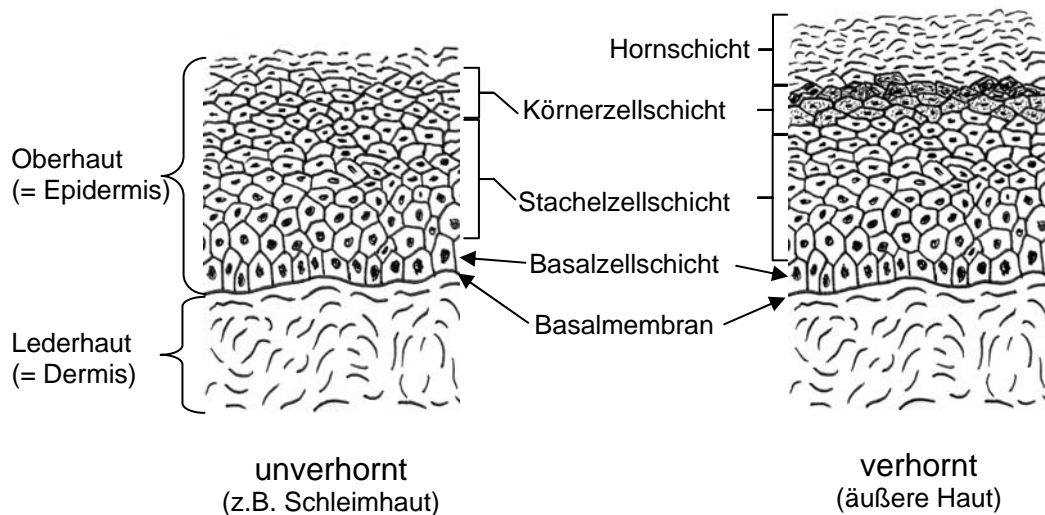
http://de.wikipedia.org/wiki/Harald_zur_Hausen

(D) HPV-Vermehrungszyklus:

Die Vermehrung Humaner Papillomviren ist eng an den Differenzierungszustand der infizierten menschlichen Epithelzellen gekoppelt. Der Differenzierungsgrad nimmt von der Basalzell-, über die Stachelzell-, zur Körnerzellschicht zu.

Exkurs: Aufbau von Haut und Schleimhäuten

Alle äußeren und inneren Oberflächen des menschlichen Körpers werden durch flächenhaft ausgebreitetes, ein- oder mehrschichtiges Gewebe von Epithelzellen abgeschlossen (Haut und Schleimhäute). Die Haut ist aus 3 Schichten aufgebaut: Oberhaut (Epidermis; 0,03 – 4 mm), Lederhaut (Dermis; 0,5 – 1,5 mm) und Unterhaut (Subcutis; 0,5 – 30 mm). Die Epidermis besteht aus der Basalzellschicht und der Stachelzellschicht; hier finden Zellteilungen statt. Danach schließt sich die Körnerzellschicht an, die bei Schleimhäuten unverhornt bleibt und weiterhin Zellkerne enthält, während bei der äußersten Zellschicht die Kerne aufgelöst werden und sich eine mehr oder weniger dicke Hornschicht darüber befindet.



Glossar:

Papilla: (lat.) Warze, Zitze

Pfeiffersches Drüsenfieber: auch *infektiöse Mononukleose* (engl.: *Student's Kissing Disease*) genannt; Auslöser: Epstein-Barr-Viren befallen die Lymphknoten, aber auch Leber, Milz und Herz; bei Kindern unter zehn Jahren verläuft die Erkrankung in der Regel ohne Symptome und bei Erwachsenen treten meist grippeähnliche Krankheitsanzeichen auf

Quellen:

1. Lexikon der Biologie, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, 1. Auflage, 2004
2. Human papillomavirus and cervical cancer, Schiffman et al., The Lancet, Vol. 370, S. 890-907, Sep. 2007
3. http://de.wikipedia.org/wiki/Humane_Papillomviren



Aufgaben:



Gruppe A:

Lesen Sie die Einleitung und Abschnitt A und bearbeiten Sie dann folgende Aufgaben:

- Benennen und erläutern Sie die Eigenschaften der geometrischen Figur, die sich mittels des Ausschneidebogens ergeben hat (Tipp: Sie gehört zu den so genannten Platonischen Körpern).
- Überlegen Sie, weshalb bei Viruscapsiden eine solch komplexe Geometrie realisiert ist.
- Berechnen Sie, in welchem Verhältnis das Papiermodell zur realen Dimension eines Viruscapsids steht (Durchmesser des Papiermodells: 6,3 cm).



Gruppe B:

Lesen Sie die Einleitung und Abschnitte B-D und bearbeiten Sie dann folgende Aufgabe:

- Schneiden Sie Textbausteine des Beiblatts aus und ordnen Sie diese in eine sinnvolle Reihenfolge.
(betrachten Sie hierzu erneut die schematische Animation des HPV-Vermehrungszyklus auf: http://www.bris.ac.uk/biochemistry/gaston/hpv_life_cycle.htm
Hinweise: die Animation mit dem grünen Punkt starten; 2 Pausen während der Animation können durch Klicken des blauen Punkts fortgesetzt werden; beachten Sie den Farbcode für die viralen Proteine)



Gruppe C:

Lesen Sie die Einleitung, Abschnitt B sowie die Zusammenfassung der Originalliteratur von Prof. zur Hausen und bearbeiten Sie folgende Aufgaben:

- Erläutern Sie die Wirkung und Bedeutung der viralen Proteine E6 und E7.
- Formulieren Sie die Kernaussage, die sich aus der Zusammenfassung der wissenschaftlichen Originalliteratur von Prof. zur Hausen von 1983 ergibt.





Beiblatt:

Textbausteine: Vermehrungszyklus Humaner Papillomviren (HPV):



In der Körnerzellschicht werden die späten HPV-Proteine hergestellt. Hier finden der Zusammenbau der viralen Proteinhülle und das Verpacken der viralen Erbsubstanz statt.



In basalen Epithelzellen werden die frühen HPV-Proteine bereits in geringen Mengen hergestellt. E1 und E2 sind DNA-bindende Proteine, die die Transkription und Replikation des HPV-Genoms regulieren.



Aufgrund von Mikroverletzungen wie z.B. Abschürfungen infiziert HPV menschliche Epithelzellen. Nach Bindung der Viruspartikel an Rezeptoren auf der Oberfläche basaler Epithelzellen gelangen die Viren durch Endocytose ins Zellinnere.



Nach Teilung und Differenzierung werden in Stachelzellen die frühen HPV-Proteine E6 und E7 verstärkt produziert. E6 und E7 binden und inaktivieren zelluläre Tumorsuppressorproteine wie p53 bzw. pRB.



Mit zunehmender Differenzierung von Stachelzellen werden verstärkt die frühen HPV-Proteine E1, E2, E4 und E5 exprimiert. E1 und E2 sorgen für die vermehrte Produktion viraler DNA-Moleküle (Tausende pro Zelle).



An der Hautoberfläche werden neu hergestellte HP-Viren zusammen mit toten Hautzellen abgegeben. Die frei gesetzten Viruspartikel können einen neuen Vermehrungszyklus starten, indem sie nach einer Übertragung andere Epithelzellen infizieren.



Die Virusproteinhülle wird entfernt und das virale DNA – Molekül wird in den Zellkern transportiert. 10 – 200 Kopien des viralen Genoms werden erstellt. Sie sind bei gutartigen Tumoren und Krebsvorstufen als DNA-Ringe im Zellkern (sog. extrachromosomale Plasmide), während die HPV-DNA bei bösartigen Tumoren im Genom der Wirtszelle integriert vorliegt.





Lösungshinweise zu Arbeitsblatt 11:

Aufgaben:



a) Benennen und erläutern Sie die Eigenschaften der geometrischen Figur, die sich mittels des beiliegenden Ausschneidebogens ergibt (Tipp: Sie gehört zu den so genannten Platonischen Körpern).

Ikosaeder (= 20-Flächner): ein Polyeder (ein *Vielflächner*) mit

- zwanzig gleichseitigen Dreiecken als Flächen
- dreißig (gleich langen) Kanten und
- zwölf Ecken, in denen jeweils fünf Flächen zusammentreffen

b) Überlegen Sie, weshalb bei Viruscapsiden solch komplexe Geometrien realisiert sind.

Die Capside vieler Viren haben eine ikosaedrische Symmetrie, um die virale Erbsubstanz optimal zu verpacken. Die Ikosaederform ist in dieser Hinsicht günstig, weil das Ikosaeder von allen regelmäßigen Polyedern mit gegebenem Durchmesser das größte Volumen besitzt. Ein Ikosaeder zeichnet sich außerdem durch eine hohe Stabilität gegenüber Umwelteinflüssen aus.

c) Berechnen Sie, in welchem Verhältnis das Papiermodell zur realen Dimension eines Viruscapsids steht.

Kantenlänge des Papier-Ikosaeders = 4,2 cm

Inkugeldurchmesser (berechnet) = 6,35 cm ($0,0635$ m od. $6,35 \times 10^{-2}$ m)

Durchmesser des HPV-Virus = 55 nm ($5,5 \times 10^{-8}$ m)

Verhältnis der Durchmesser: 1 : 1.154.545

(oder anders ausgedrückt: hätten HP-Viren einen Durchmesser von 5,5 cm, würde das Papiermodell bei einer im Verhältnis gleich bleibenden Projektion einen Durchmesser von 63,5 km haben)

d) Ordnen Sie nachfolgend aufgeführte Textbausteine in eine sinnvolle Reihenfolge.

- (1) Aufgrund von Mikroverletzungen wie z.B. Abschürfungen infiziert HPV menschliche Epithelzellen. Nach Bindung der Viruspartikel an Rezeptoren auf der Oberfläche basaler Epithelzellen gelangen die Viren durch Endocytose ins Zellinnere.
- (2) Die Virusproteinhülle wird entfernt und das virale DNA – Molekül wird in den Zellkern transportiert. 10 – 200 Kopien des viralen Genoms werden erstellt. Sie sind bei gutartigen Tumoren und Krebsvorstufen als DNA-Ringe im Zellkern (sog. extrachromosomale Plasmide), während die HPV-DNA bei bösartigen Tumoren im Genom der Wirtszelle integriert vorliegt.
- (3) In basalen Epithelzellen werden die frühen HPV-Proteine bereits in geringen Mengen hergestellt. E1 und E2 sind DNA-bindende Proteine, die die Transkription und Replikation des HPV-Genoms regulieren.
- (4) Nach Teilung und Differenzierung werden in Stachelzellen die frühen HPV-Proteine E6 und E7 verstärkt produziert. E6 und E7 binden und inaktivieren zelluläre Tumorsuppressorproteine wie p53 bzw. pRB.



- (5) Mit zunehmender Differenzierung von Stachelzellen werden verstärkt die frühen HPV-Proteine E1, E2, E4 und E5 exprimiert. E1 und E2 sorgen für die vermehrte Produktion viraler DNA-Moleküle (Tausende pro Zelle).
- (6) In der Körnerzellschicht werden die späten HPV-Proteine hergestellt. Hier finden der Zusammenbau der viralen Proteinhülle und das Verpacken der viralen Erbsubstanz statt.
- (7) An der Hautoberfläche werden neu hergestellte HP-Viren zusammen mit toten Hautzellen abgegeben. Die frei gesetzten Viruspartikel können einen neuen Vermehrungszyklus starten, indem sie nach einer Übertragung andere Epithelzellen infizieren.

e) *Erläutern Sie die Wirkung und Bedeutung der viralen Proteine E6 und E7.*

Die Aktivität der HPV-Proteine E6 und E7 bewirkt, dass einerseits Zellteilungsaktivitäten nicht mehr gestoppt werden können, andererseits die Epithelzellen bei gravierenden DNA-Schädigungen nicht mehr in die Apoptose gezwungen werden können. (Außerdem aktiviert E6 auch noch zelluläre Enzyme, die die DNA-Replikation kontinuierlich ablaufen lassen.)

Alle HPV-Typen können für kurze Zeit eine Zellvermehrung auslösen; jedoch nur die Hoch-Risikotypen wie z.B. HPV 16 oder HPV 18 können Epithelzellen dauerhaft zu Teilungen anregen (immortalisieren).

f) *Formulieren Sie die Kernaussage, die sich aus der Kurzfassung (abstract) der wissenschaftlichen Originalliteratur von Prof. zur Hausen von 1983 ergibt.*

Erstmaliger Nachweis der Erbsubstanz des Humanen Papillomvirus Typ 16 (HPV 16) in Gewebeproben von Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs stützt die Hypothese, dass eine Virusinfektion auch bei Menschen zu Krebs führen kann.

Leitfrage der Unterrichtseinheit: Ist Krebs ansteckend?

Nein, wenn es um Menschen geht (es gibt wenige Ausnahmen im Tierreich; z.B. Sticker-Sarkom bei Hunden; Näheres s. Spektrum der Wissenschaft, „Krebsevolution“, Sept. 2007, S. 84)!

Krebs ist grundsätzlich keine ansteckende oder übertragbare Erkrankung wie etwa eine Grippe oder AIDS. Krebspatienten selbst sind nicht infektiös; Tumorzellen sind unter normalen Bedingungen nicht von einem auf den anderen Menschen übertragbar. Ansteckend ist zudem höchstens die Infektion, die in Frage kommende Krankheitserreger auslösen, nie die Tumorerkrankung, die eine Spätfolge sein kann, aber nicht muss. Selbst wenn die mit der Krebsentstehung in Verbindung gebrachten Krankheitserreger direkt von Mensch zu Mensch übertragbar sind (s. HPV), müssen viele weitere Faktoren hinzukommen, bis das Erbmaterial einer Zelle so geschädigt wird, dass sie tatsächlich zur Tumorzelle wird. Die allermeisten Menschen machen im Laufe ihres Lebens eine Infektion mit vielen dieser Virusformen durch, ohne jemals an Krebs zu erkranken. Nicht wenige der im Zusammenhang mit der Tumorentstehung diskutierten Viren lösen bei den meisten Infizierten nicht einmal deutlich erkennbare Krankheitssymptome aus. Dies gilt auch für die humanen Papillomviren (HPV): weniger als eine von hundert Frauen, die mit den Hochrisikotypen unter den Papillomviren infiziert sind, erkrankt Jahre später an Gebärmutterhalskrebs.