

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008

Harald zur Hausen

Βιογραφικά στοιχεία

Γεννημένος το 1936, έζησα τον Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο ως παιδί στην πόλη Gelsenkirchen-Buer. Αυτή η περιοχή βομβαρδίστηκε έντονα, αλλά ευτυχώς όλα τα μέλη της οικογένειάς μου επέζησαν από τον πόλεμο και τη μεταπολεμική περίοδο. Ως παιδί θυμάμαι το δικό μου έντονο ενδιαφέρον για τη βιολογία, τα πουλιά, άλλα ζώα και λουλούδια και ήμουν αποφασισμένος σε νεαρή ηλικία να γίνω επιστήμονας. Δεδομένου ότι τα σχολεία έκλεισαν λόγω των βομβαρδισμών το 1943, η εκπαίδευσή μου στο δημοτικό σχολείο ήταν γεμάτη κενά. Όταν μπήκα στο Γυμνάσιο, σε ηλικία 10 ετών το 1946, τον πρώτο χρόνο αυτά τα κενά ήταν εμφανή και μου δημιουργούσαν κάποιες δυσκολίες. Μετά το πρώτο έτος εκεί, όμως, αν και δεν ήμουν ο πρώτος μαθητής, συνέχισα στο σχολείο χωρίς σημαντικά προβλήματα. Το 1950 οι γονείς μου μετακόμισαν στη Βόρεια Γερμανία, όπου τελείωσα το γυμνάσιο το 1955 παίρνοντας το Απολυτήριο ("Abitur").

Αφού σκέφτηκα για λίγο αν θα σπουδάσω βιολογία ή ιατρική, επέλεξα την ιατρική και ξεκίνησα τις σπουδές μου στο Πανεπιστήμιο της Βόννης. Τα πρώτα δύο χρόνια ήταν ιδιαίτερα δύσκολα, αφού ταυτόχρονα αποφάσισα να παρακολουθήσω διαλέξεις και μαθήματα βιολογίας. Η πρώτη εξέταση μετά από 5 εξάμηνα ("Physikum") πέρασε χωρίς προβλήματα με εξαιρετικά καλούς βαθμούς. Αυτό δημιούργησε κάποια αυτοπεποίθηση για τα επόμενα εξάμηνα, τα οποία πέρασα στο Πανεπιστήμιο του Αμβούργου για ένα χρόνο και στην (τότε) Ιατρική Ακαδημία στο Ντίσελντορφ. Στο τέλος του 1960 αποφοίτησα εκεί από την ιατρική και τελείωσα επίσης τη διδακτορική μου διατριβή.

Αν και παρέμεινα σταθερά αποφασισμένος να συνεχίσω στην επιστήμη, ήθελα να λάβω άδεια άσκησης ιατρικού επαγγέλματος. Αυτό απαιτούσε εκείνη την εποχή δύο χρόνια ιατρικής πρακτικής άσκησης. Με έφερε για μικρά χρονικά διαστήματα στο χειρουργείο, την εσωτερική παθολογία και για τον υπόλοιπο χρόνο στη γυναικολογία και τη μαιευτική. Το τελευταίο μέρος με γοήτευσε τρομερά, αν και αποδείχθηκε σωματικά πολύ απαιτητικό. Όταν έφυγα από το νοσοκομείο και άρχισα να εργάζομαι στην Ιατρική Μικροβιολογία και Ανοσολογία στο Πανεπιστήμιο του Ντίσελντορφ, για πρώτη και μοναδική φορά είχα κάποιες αμφιβολίες αν αυτή ήταν η σωστή απόφαση. Για λίγο σκέφτηκα να επιστρέψω στη ζωή ενός εν ενεργεία ιατρού. Μετά από μερικούς μήνες, ωστόσο, γοητεύτηκα περισσότερο από τις πρώτες πειραματικές μελέτες. Αρχικά άρχισα να εργάζομαι σε χρωμοσωμικές τροποποιήσεις που προκαλούνται από ιούς και ταυτόχρονα έλαβα

σχετικά σταθερή εκπαίδευση στη διαγνωστική βακτηριολογία και την ιολογία, και οι δύο εκείνη την εποχή σε πρώιμο στάδιο ανάπτυξης.

Κατά τη διάρκεια των τριών και ήμισυ ετών που έμεινα στο Ντίσελντορφ, συνειδητοποίησα όλο και περισσότερο τους περιορισμούς στην επιστημονική μου εκπαίδευση και αποφάσισα να αναζητήσω μια μεταδιδακτορική θέση αλλού, κατά προτίμηση στις Ηνωμένες Πολιτείες. Έλαβα μια ενδιαφέρουσα προσφορά από τον Werner και τη Gertrude Henle στο Νοσοκομείο Παιδών της Φιλαδέλφειας, όπου ο Werner ήταν επικεφαλής του Τμήματος Ιολογίας. Το 1964 παντρεύτηκα και ο πρώτος μας γιος Jan Dirk ήρθε ένα χρόνο αργότερα. Μέσα στην ίδια χρονιά αποφασίσαμε να δεχτούμε την προσφορά από τη Φιλαδέλφεια. Στα τέλη Δεκεμβρίου του 1965 έφτασα εκεί και άρχισα να εργάζομαι στις αρχές του 1966.



Εικόνα 1. Harald zur Hausen το 1967 στο εργαστήριο του Νοσοκομείου Παιδών της Φιλαδέλφειας με δύο από τους τεχνικούς.

Το εργαστήριο του Henle ενδιαφέρθηκε ιδιαίτερα για τον πρόσφατα ανακαλυφθέντα ιό Epstein-Barr (EBV) και ολόκληρη η ομάδα ασχολήθηκε ενεργά με την ανάπτυξη ορολογικών δοκιμών για αυτόν τον ιό και τη μελέτη της επιδημιολογίας του. Είχαν παρατηρήσει νωρίς ότι οι ασθενείς με λέμφωμα Burkitt ανέπτυξαν υψηλούς τίτλους αντισωμάτων έναντι ιικών αντιγόνων. Ένιωσα πολύ υποχρεωμένος να δουλέψω πάνω σ' αυτόν τον παράγοντα, αλλά ταυτόχρονα παρατήρησα την έλλειψη εξοικειώσής μου με τις ταχέως αναπτυσσόμενες μοριακές βιολογικές μεθόδους. Παρότρυνα τον Werner Henle να μου επιτρέψει να εργαστώ σ' έναν διαφορετικό παράγοντα, δηλαδή τον αδενοϊό τύπου 12, ελπίζοντας ότι αυτό το σχετικά καλά εδραιωμένο σύστημα θα μου επέτρεπε να εξοικειωθώ με τις μοριακές μεθόδους. Συμφώνησε απρόθυμα. Άρχισα να εργάζομαι με ανυπομονησία για την επαγωγή συγκεκριμένων χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε ανθρώπινα κύτταρα μολυσμένα με αδενοϊό τύπου 12, μελετώντας ταυτόχρονα μια διαταραχή αντιγραφής DNA μεμονωμένων χρωμοσωμάτων σε ανθρώπινες κυτταρικές σειρές λεμφοβλαστών και λεμφώματος και, για να ευχαριστήσω τον μέντορά μου, απέδειξα ηλεκτρονικά μικροσκοπικά την παρουσία σωματιδίων EBV απευθείας σε μεμονωμένα ορολογικά θετικά κύτταρα λεμφώματος Burkitt. Κατά τη διάρκεια των

ετών μου στη Φιλαδέλφεια, αποδείχθηκε η αθανатоποιητική λειτουργία του EBV για τα ανθρώπινα Β-λεμφοκύτταρα και τεκμηριώθηκε οριστικά ο ρόλος αυτού του ιού ως αιτιολογικού παράγοντα λοιμώδους μονοπυρήνωσης.

Το 1968 έλαβα μια ελκυστική προσφορά από τον Eberhard Wecker, ο οποίος ήταν επικεφαλής του νεοσύστατου Ινστιτούτου Ιολογίας στο Πανεπιστήμιο του Würzburg της Γερμανίας. Μου πρότεινε τη δημιουργία της δικής μου ανεξάρτητης ομάδας και μου έδωσε την υποστήριξή του για ένα γρήγορο ξεκίνημα στο γερμανικό ακαδημαϊκό σύστημα. Δέχτηκα αυτή την προσφορά και μετακόμισα με την οικογένειά μου τον Μάρτιο του 1969 πίσω στη Γερμανία. Εδώ αποφάσισα να αλλάξω εντελώς τα θέματά μου στην έρευνα του EBV. Η πρόθεση ήταν να αποδειχθεί ότι το EBV DNA παραμένει σε κάθε καρκινικό κύτταρο του λεμφώματος Burkitt και δεν δημιουργεί επίμονη μόλυνση εκεί, όπως υπέθεσαν τότε αρκετοί πρώην συνάδελφοί μου. Με τη βοήθεια του Werner Henle στη Φιλαδέλφεια και του George Klein στη Στοκχόλμη, έλαβα μεγάλο αριθμό κυτταρικών σειρών λεμφώματος Burkitt και βιοψίες όγκου. Οι βιοψίες περιελάμβαναν επίσης υλικό από ρινοφαρυγγικά καρκινώματα, όπου οι ορολογικές αναλύσεις υποδείκνυαν επίσης συμμετοχή EBV λοιμώξεων.

Το κύριο πρόβλημα, ο απομόνωση επαρκών ποσοτήτων EBV DNA από ένα μικρό αριθμό κυττάρων που παράγουν από μόνα τους ιούς, λύθηκε γρήγορα. Μέχρι το τέλος του 1969 είχα τα πρώτα διαθέσιμα δεδομένα ότι η κυτταρική σειρά Raji λεμφώματος Burkitt που δεν παράγει EBV, περιείχε πολλαπλά αντίγραφα ανά κύτταρο DNA EBV. Λίγο αργότερα ήταν επίσης δυνατό να αποδειχθεί το EBV DNA σε βιοψίες Burkitt λεμφώματος και ρινοφαρυγγικού καρκίνου. Φαίνεται ότι αυτή ήταν η πρώτη επίδειξη παραμένοντος ιικού DNA σε ανθρώπινες κακοήθειες.

Στα ρινοφαρυγγικά καρκινώματα, που αποτελούνται από ένα μείγμα επιθηλιακών καρκινικών κυττάρων και λεμφοκυτταρικών διηθήσεων, συζητήθηκε εντατικά εάν το DNA του EBV μπορεί να παραμένει στις λεμφοκυτταρικές διηθήσεις. Χρησιμοποιώντας in-situ υβριδισμούς το 1973 μπορέσαμε να τεκμηριώσουμε την παρουσία του EBV DNA στα επιθηλιακά καρκινικά κύτταρα.

Το 1972 διορίστηκα πρόεδρος του νεοσύστατου Ινστιτούτου Κλινικής Ιολογίας στο Erlangen-Nürnberg. Με τη μετακόμιση σε αυτή την πόλη σχεδίαζα να αλλάξω την επιστημονική μου κατεύθυνση. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας ήταν από καιρό ύποπτος ότι προκαλείται από μολυσματικό παράγοντα. Στα τέλη της δεκαετίας του 1960 ο απλός έρπης τύπου 2 (HSV-2) εμφανίστηκε ως ο κύριος ύποπτος με βάση ορισμένες οροεπιδημιολογικές παρατηρήσεις. Δεδομένου ότι η προηγούμενη εργασία μας στον EBV οδήγησε στην ταυτοποίηση του DNA του EBV σε συγκεκριμένους ανθρώπινους καρκίνους, είχα ζητήσει από τον συνάδελφό μου Heinrich Schulte-Holthausen να χρησιμοποιήσει την ίδια τεχνική για να αναζητήσει αλληλουχίες HSV-2 σε βιοψίες καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Όλες οι προσπάθειες, ωστόσο, απέτυχαν.

Κατά τη διάρκεια των προηγούμενων ετών είχα μελετήσει ένα μεγάλο αριθμό ανέκδοτων αναφορών που περιγράφουν κακοήγη μετατροπή των κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων σε ακανθοκυτταρικά καρκινώματα. Δεδομένου ότι τα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων είχαν αποδειχθεί ότι περιέχουν τυπικά σωματίδια του ιού των θηλωμάτων (human papilloma virus – HPV), αυτό προκάλεσε την υποψία ότι ο ιός των κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων μπορεί να αντιπροσωπεύει τον αιτιολογικό παράγοντα για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Με βάση αυτή την υπόθεση ξεκινήσαμε το πρόγραμμα για τον ιό των θηλωμάτων στο Erlangen. Με τη βοήθεια του τοπικού Δερματολογικού Νοσοκομείου λάβαμε μεγάλο αριθμό βιοψιών κονδυλωμάτων. Ιικά σωματίδια μπόρεσαν να εξαχθούν από πελματιαία κονδυλώματα και το 1974 δημοσιεύσαμε την πρώτη μας έκθεση, αποδεικνύοντας μια διασταυρούμενη υβριδοποίηση του DNA του ιού από πελματιαία κονδυλώματα σε σχέση με μερικά άλλα κονδυλώματα, αλλά μακράν όχι με όλα. Τα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων και οι βιοψίες καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ήταν αρνητικές. Αυτή ήταν η πρώτη μας ένδειξη ότι υπάρχουν διαφορετικοί τύποι ιών των θηλωμάτων. Τα επόμενα χρόνια η ομάδα μας, καθώς και η ομάδα γύρω από τον Gérard Orth στο Παρίσι, ήταν σε θέση να προσδιορίσουν τον πολυπλήθεια της οικογένειας των ιών ανθρώπινων θηλωμάτων, απομονώνοντας έναν σταθερά αυξανόμενο αριθμό νέων τύπων.

Το 1977 διορίστηκα πρόεδρος του Ινστιτούτου Ιολογίας του Πανεπιστημίου του Freiburg της Γερμανίας. Τα περισσότερα μέλη της ομάδας μου στο Erlangen μετακόμισαν μαζί μου στο Freiburg. Εδώ συνεχίσαμε εντατικά τις μελέτες μας για τους ιούς των ανθρωπίνων θηλωμάτων.

Στα τέλη του 1979 οι συνάδελφοί μου Lutz Gissmann και Ethel-Michele de Villiers απομόνωσαν και κλωνοποίησαν με επιτυχία το πρώτο ιικό DNA από κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων, τον HPV-6. Ήταν αρχικά απογοητευτικό να μην ανιχνευθεί αυτό το DNA σε βιοψίες καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Το DNA του HPV-6, ωστόσο, αποδείχθηκε χρήσιμο στην απομόνωση ενός άλλου στενά συνδεδεμένου ιού θηλώματος κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων, του HPV-11, αρχικά από ένα λαρυγγικό θήλωμα. Χρησιμοποιώντας τον HPV-11 ως ανιχνευτή, μία από τις 24 βιοψίες καρκίνου του τραχήλου της μήτρας αποδείχθηκε θετική. Επιπλέον, σε άλλες βιοψίες κάποιες αμυδρές ζώνες έγιναν ορατές, επιτρέποντας την εικασία ότι μπορεί να αντιπροσωπεύουν ενδείξεις της παρουσίας συγγενών, αλλά διαφορετικών τύπων HPV σε αυτούς τους καρκίνους. Δύο από τους πρώην μαθητές μου, ο Mathias Dürst και ο Michael Boshart, κλήθηκαν να κλωνοποιήσουν αυτές τις ζώνες. Και οι δύο ήταν επιτυχείς. Το 1983 μπορέσαμε να τεκμηριώσουμε την απομόνωση του HPV-16, το 1984 την απομόνωση του DNA του HPV-18. Παρατηρήσαμε από την αρχή ότι το DNA του HPV-16 ήταν παρόν σε περίπου 50% των βιοψιών καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, HPV-18 στα πρώτα μας πειράματα σε λίγο περισσότερο από το 20%, συμπεριλαμβανομένων αρκετών κυτταρικών σειρών καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, μεταξύ των οποίων και η γραμμή HeLa.

Μέσα στα πρώτα δύο χρόνια μετά την απομόνωση των HPV 16 και 18 έγινε σαφές ότι αυτοί οι ιοί πρέπει να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας: το ιικό DNA βρέθηκε συνήθως σε ενσωματωμένη κατάσταση, υποδεικνύοντας την κλωνικότητα του όγκου. Επιπλέον, μέρος του ιικού γονιδιώματος συχνά διαγραφόταν κατά τη διαδικασία ενσωμάτωσης. Δύο ιικά γονίδια, E6 και E7, μεταγραφόταν σταθερά στα καρκινικά κύτταρα. Πρόδρομες αλλοιώσεις του καρκίνου τραχήλου μήτρας περιείχαν επίσης αυτούς τους ιούς και εξέφραζαν τα αντίστοιχα γονίδια. Οι πρώτες επαφές με φαρμακευτικές εταιρείες για την ανάπτυξη εμβολίων HPV απέτυχαν, ενόψει μιας ανάλυσης αγοράς που διεξήχθη από μία από αυτές, η οποία έδειξε ότι δεν θα υπήρχε διαθέσιμη αγορά. Ευτυχώς, αυτό άλλαξε τα επόμενα χρόνια.

Η περίοδος μου στο Freiburg μου επέτρεψε να εργαστώ και σε άλλους τομείς της ιολογίας όγκων: ανακάλυψα την ισχυρή δράση ορισμένων φορβολ-εστέρων στην ενεργοποίηση λανθάνοντος DNA του ιού Epstein-Barr. Αυτή η διαδικασία αποδείχθηκε επίσης επιτυχής και για άλλους παραμένοντες ιούς τύπου έρπητα. Επιπλέον, απομόνωσα έναν νέο λεμφοτροπικό polyoma-ιό από λεμφαβλάστες αφρικανικού πράσινου πιθήκου. Έως και το 20% των ορών ενηλίκων ανθρώπων αποκάλυψε επίσης εξουδετερωτικά αντισώματα σε αυτόν τον ιό. Οι προσπάθειές μας να απομονώσουμε έναν ανάλογο συσχετισμό για τον άνθρωπο, ωστόσο, απέτυχαν. Αναγνώρισα επίσης έναν νέο αδενο-σχετιζόμενο ιό, που τώρα ονομάζεται AAV-5, από τα δικά μου αποξέσματα δέρματος. Σε συνεργασία με τον συνάδελφό μου Jörg Schlehofer, μπορέσαμε επίσης να αποδείξουμε ότι λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα, αλλά και άλλες λοιμώξεις από ερπητο-, αδενο- και vaccinia-ιούς κυττάρων που εμπεριέχουν DNA του polyoma- ή θηλωματο-ιού, είχαν ως αποτέλεσμα την ενίσχυση του DNA του τελευταίου.

Η πρώιμη υπόθεση ότι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας προκλήθηκε από ιούς των θηλωμάτων, η επιτυχής απομόνωση και χαρακτηρισμός των δύο πιο συχνών τύπων HPV σε αυτόν τον καρκίνο και τα επακόλουθα βήματα που οδήγησαν στην καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού της καρκινογένεσης που προκαλείται από τον HPV και τελικά στην ανάπτυξη ενός προληπτικού εμβολίου αναφέρθηκαν ως οι κύριοι λόγοι για την απονομή του μισού βραβείου Νόμπελ Ιατρικής ή Φυσιολογίας σε μένα το 2008.



Figure 2. Harald zur Hausen in 2008.

Το 1983 διορίστηκα επιστημονικός διευθυντής του Γερμανικού Κέντρου Έρευνας για τον Καρκίνο (Deutsches Krebsforschungszentrum) στη Χαϊδελβέργη, ενός εθνικού ερευνητικού κέντρου. Εκτός από το σημαντικό έργο της αναδιοργάνωσης αυτού του ερευνητικού κέντρου, προσπάθησα να διατηρήσω κάποιο χρόνο για εργαστηριακή έρευνα και συνέχισα από κοινού με τον Frank Rösl να αναλύω ενδοκυτταρικούς και εξωκυτταρικούς μηχανισμούς ελέγχου, που εμποδίζουν τη δραστηριότητα των ιογενών ογκογονιδίων σε πολλαπλασιαζόμενα επιθηλιακά κύτταρα.

Το 2003, μετά από 20 χρόνια, συνταξιοδοτήθηκα από την επιστημονική διεύθυνση του Γερμανικού Κέντρου Έρευνας για τον Καρκίνο. Στη συνέχεια, διατηρούσα ένα εργαστήριο στο κτίριο ιών του Κέντρου Καρκίνου και συνεχίζω μέχρι σήμερα να ενεργώ ως αρχισυντάκτης του International Journal of Cancer. Ξεκίνησα με αυτή τη δέσμευση στις αρχές του 2000.

Εκ των υστέρων, έχω αφιερώσει την επιστημονική μου ζωή κυρίως στο ερώτημα σε ποιο βαθμό οι μολυσματικοί παράγοντες συμβάλλουν στον ανθρώπινο καρκίνο, πιστεύοντας ότι αυτό θα συμβάλει σε νέους τρόπους πρόληψης του καρκίνου, διάγνωσης και ελπίζω αργότερα και στη θεραπεία του καρκίνου. Χαίρομαι φυσικά που διαπιστώνω ότι τουλάχιστον ένα μέρος αυτού του προγράμματος ήταν

επιτυχές. Είμαι ευγνώμων σε μεγάλο αριθμό πρώην συναδέλφων μου, οι οποίοι συνέβαλαν επιδέξια στο πρόγραμμα. Επιπλέον, αναγνωρίζω με μεγάλη ευγνωμοσύνη τη συμβολή της συζύγου μου, Ethel-Michele de Villiers, η οποία είναι επίσης επιστήμονας και ιολόγος όγκων, για την ατελείωτη υποστήριξή της.

From [Les Prix Nobel](#). *The Nobel Prizes 2008*, Editor Karl Grandin, [Nobel Foundation], Stockholm, 2009

O Harald zur Hausen απεβίωσε την 28η Μαΐου 2023.

Αυτή η αυτοβιογραφία/βιογραφία γράφτηκε την εποχή του βραβείου και αργότερα δημοσιεύθηκε στη σειρά βιβλίων [Les Prix Nobel](#) /[Nobel Lectures](#)/[The Nobel Prizes](#). Ορισμένες φορές, οι πληροφορίες επικαιροποιούνται με προσθήκη που υποβάλλεται από τον βραβευθέντα.

Copyright © The Nobel Foundation 2008