

¿Por qué le dieron el Premio Nobel de Medicina a Harold zur Hausen en 2008?

★ Dr. Jaime Berúmen

El desarrollo de las vacunas profilácticas para prevenir la infección por algunos Virus del Papiloma Humano (VPH) vinculados a la etiología del cáncer del cuello uterino (CC) y su lanzamiento comercial en el 2006, seguramente motivó al comité Nobel para darle el Premio Nobel de la edición 2008 a uno o varios científicos relacionados con esos avances. Y no es para menos, es la primera vacuna que puede prevenir un tipo de cáncer, en este caso a través de evitar la infección de los VPHs oncogénicos identificados como agentes etiológicos del CC, el segundo cáncer más frecuente a nivel mundial. ¿Por qué seleccionó el comité Nobel al Profesor Harold zur Hausen?, si realmente zur Hausen no participó directamente en el desarrollo de las vacunas preventivas para el VPH. Pues ni más ni menos, porque prácticamente zur Hausen es el padre putativo de los virus del papiloma humano ligados al cáncer, ya que en su laboratorio del “Krebsforschungszentrum” en Heidelberg, Alemania se descubrieron y aislaron los VPHs oncogénicos hace casi 30 años.

Harold zur Hausen postuló, a principios de la década de 1970, que probablemente el VPH era el agente causal del cáncer del cuello uterino (CC), una época en la que la hipótesis del virus del Herpes simple tipo 2 (VH) era la hipótesis reina, y muy pocos o casi nadie apoyaron la hipótesis de zur Hausen, quizá sólo sus estudiantes de doctorado (no les quedaba otra) como Lutz Gissman. La Hipótesis del VH fue desechada a finales de 1970 cuando no se pudo identificar el genoma del VH en la mayoría de los CC con la novedosa técnica de hibridación de DNA,

el “Southern blot” diseñada en 1975 por Erwin Southern. En los condilomas acuminados y las verrugas planas y vulgares, detectadas frecuentemente en la piel, ya se había identificado con microscopía electrónica la presencia del virus del papiloma humano en 1968. Basado en reportes anecdóticos de la esporádica conversión maligna de condilomas acuminados en CC, zur Hausen postuló en 1972 la hipótesis de que la infección por el VPH presente en los condilomas pudiera ser el agente etiológico del CC. Para demostrar esa hipótesis inició una gran “persecución” de los VPHs por todo tipo de lesiones cervicales. A finales de 1970, con la poderosa tecnología de DNA, aislaron el genoma viral de los VPHs identificados en las verrugas y por ensayos de hibridación y restricción, quedó claro que los aislados de diferentes muestras clínicas no eran exactamente iguales, por lo que fueron clasificados como tipos 1, 2, 3, 4 y así sucesivamente conforme se fueron descubriendo nuevos VPHs. Utilizando el DNA del VPH1 como sonda, Lutz Gissman, entonces profesor asociado en el laboratorio de zur Hausen, identificó y aisló el genoma del VPH6 de un condiloma acuminado en 1980 y con la sonda del VPH6 descubrieron el VPH11 en un papiloma laríngeo en 1982. El punto crucial se dio en 1983 cuando Matías Dürst, Gissman y otros colaboradores de zur Hausen aislaron el VPH16, y un año después el VPH18, a partir de muestras de CC. Posteriormente, se demostró que estos 2 tipos virales se encuentran en el 60-70% de los CC. Esta fue la primera evidencia experimental concreta de la asociación del VPH con el CC. Con esos descubrimientos rápidamente se fortaleció

★ Coordinador del Comité de Biología Molecular SMeO.
E mail: jaimeberumen@hotmail.com

la hipótesis del VPH como agente etiológico del CC y creció exponencialmente en todo el mundo el interés por la investigación de la relación del VPH con el CC y otras neoplasias genitales. Posteriormente el grupo de zur Hausen, el cual se expandió rápidamente en el Krebsforschungszentrum, descubrió otros tipos virales y varios mecanismos moleculares por los cuales los VPHs participan en la carcinogénesis. Por ejemplo, descubrieron en 1985 que en la mayoría de los CC el genoma viral se integra al genoma celular, preservando siempre los oncogenes E6 y E7 y perdiendo o interrumpiendo el gen E2. Por el contrario, en las lesiones pre-invasoras del cérvix el genoma viral se encuentra en forma episomal (circular) fuera de genoma celular y con el gen E2 completo. El gen E2 reprime la actividad de los oncogenes virales, por lo que zur Hausen postuló que el rompimiento de E2 durante la integración era un evento indispensable para la activación de los oncogenes virales y con ello la progresión tumoral de las lesiones pre-invasoras a cáncer invasor. Posteriormente se demostró que los VPHs, aunque son indispensables, no son capaces por sí solos de producir la invasión tumoral. Los VPHs estimulan continuamente el crecimiento tumoral, esto favorece que en un periodo de tiempo generalmente largo se generen mutaciones al azar en el genoma celular, algunas de ellas le confieren mayores capacidades oncogénicas a la célula neoplásica. Con base en datos experimentales generados en su laboratorio, zur Hausen postuló que para la evolución al fenotipo invasor es necesaria la pérdida sucesiva de varios genes supresores tumorales.

Algunos integrantes del grupo de zur Hausen, como Lutz Gissman, han participado en la generación de conocimientos de la respuesta inmune del huésped contra el VPH y las células tumorales. Sin embargo, no participaron directamente en el desarrollo de las vacunas preventivas que se utilizan actualmente, las cuales están basadas en la utilidad de los “virus like particles” o VLPs que son viriones vacíos, sin genoma viral, producidos en forma recombinante en el laboratorio. Para el desarrollo de los VLPs y los estudios de vacunación preventiva en fase pre-clínica participaron varios grupos de investigación, entre ellos el de John Schiller, del “National Cancer Institute” de Estados Unidos. Las fases clínicas para probar la utilidad de la vacuna en seres humanos prácticamente han sido patrocinadas por la industria farmacéutica siguiendo metodologías bien establecidas, para las cuales no se ha requerido de mucha creatividad, sino más bien de seguir los protocolos establecidos, epidemiólogos bien entrenados y mucho dinero para realizarlos.

Es evidente que el espíritu visionario, la creatividad y tenacidad de zur Hausen revolucionaron el conocimiento y crearon nuevos paradigmas para entender la etiología viral del cáncer. Asimismo, gracias a la generosidad de zur Hausen y Gissman, que rápidamente cedieron las sondas de los VPHs 6, 11, 16 y 18, se generaron grupos de investigación en el tema por todo el mundo, se descubrieron muchos otros VPHs y la investigación avanzó rápidamente para entender cómo los virus causan cáncer y el desarrollo de las vacunas profilácticas.