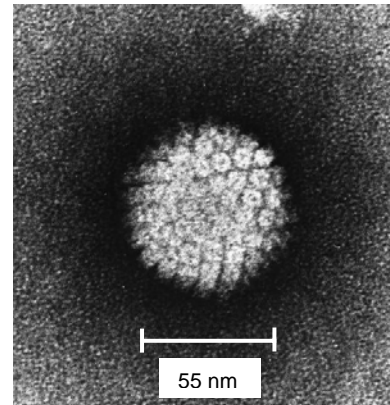




(A) *Bau und Wirtsspektrum Humaner Papillomviren (HPV):*

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.

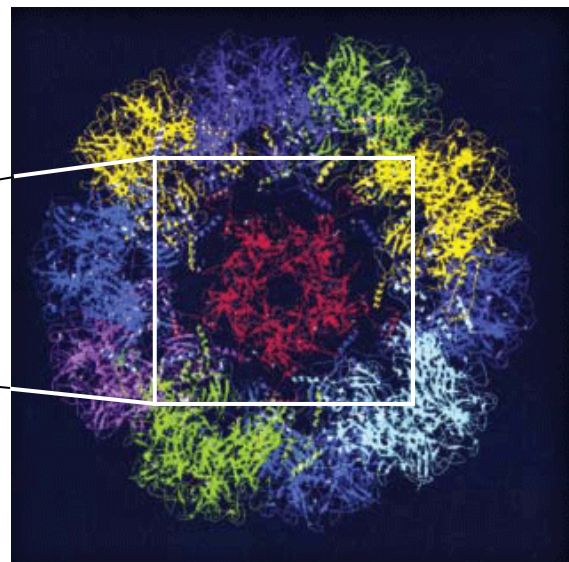
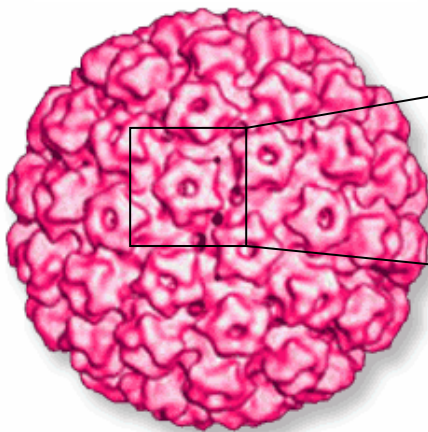


Elektronenmikroskopische Aufnahme eines HPV-Capsids
(Bildquelle: Laboratory of Tumor Virus Biology, NIH-Visuals Online)

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 von HPV-L1-Pentameren

Computeranimierte Darstellung eines HPV-Capsids



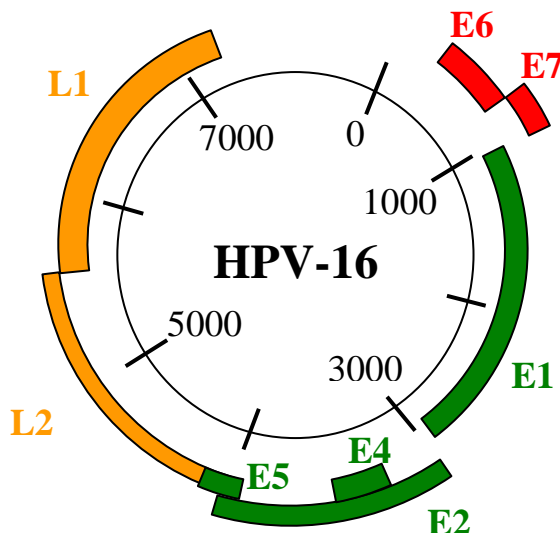
Bildquelle: www.hopkinsmedicine.org

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

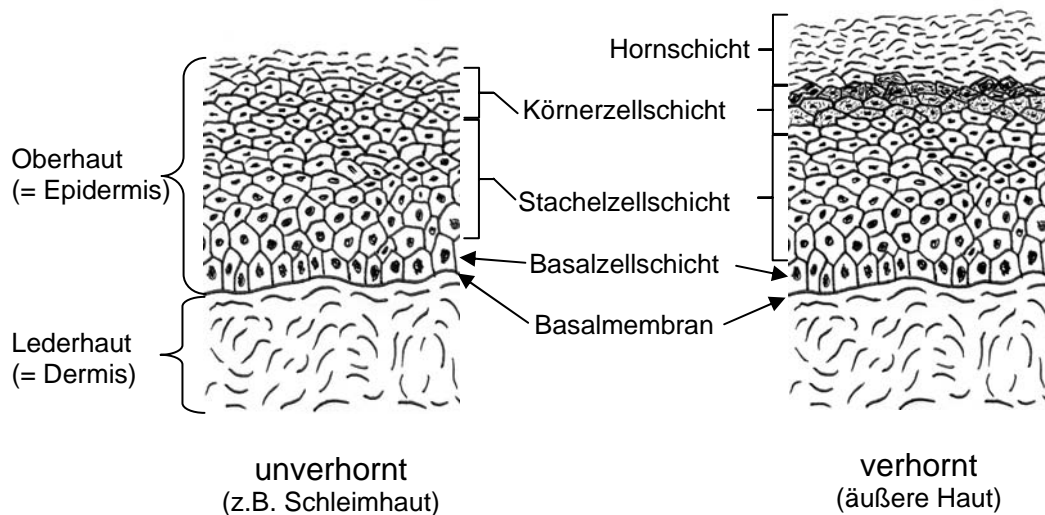


(D) HPV-Vermehrungszyklus:

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.

