



**DR. HARALD ZUR HAUSEN**

ACADÉMICO DE HONOR

DE LA

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

VALENCIA

7 de mayo de 2013

# Apuntes biográficos del Dr. Harald zur Hausen

*Antonio Llombart Bosch*

Presidente de la Real Academia de Medicina  
de la Comunidad Valenciana

**N**ACIÓ el 11 de marzo de 1936 en la ciudad alemana de Gelsenkirchen-Bauer. En su niñez sufrió la triste y dura experiencia de la Segunda Guerra Mundial viviendo en una de las ciudades más castigadas por los bombardeos aliados aunque afortunadamente todos los miembros de su familia sobrevivieron a los mismos.

Consecuencia de la guerra fue una educación primaria difícil iniciando el *Gymnasium* en 1946 y alcanzando el *Abitur* en 1955. Para entonces su familia se había trasladado al norte de Alemania. Desde su niñez mostró especial interés por la biología y la botánica revelando ya una decidida vocación científica. Él mismo reconoce, sin embargo, que durante su bachillerato no pudo considerarse como un alumno particularmente aventajado.

Inició sus estudios de Medicina en la Universidad de Bonn, matriculándose al mismo tiempo de Biología hasta alcanzar el llamado *Physicum*, examen que se

efectuaba durante la carrera de medicina en Alemania a mitad de los estudios (5° semestre) y establecía el límite entre las asignaturas básicas y las clínicas. Examen que superó con brillantez. Como era habitual en Alemania los estudiantes de medicina compartían estudios clínicos en distintas facultades de forma que el Dr. zur Hausen se matriculó en la Universidad de Hamburgo y en la de Düsseldorf graduándose en 1960 al mismo tiempo que defendía su tesis doctoral e iniciaba su actividad profesional como médico asistente. Allí mismo pasaría al Departamento de Microbiología e Inmunología en donde comenzó su verdadera carrera científica estudiando las modificaciones cromosómicas inducidas por virus y formándose durante más de tres años, tanto en virología como en microbiología diagnóstica.

Para continuar su formación decidió acudir a los Estados Unidos con una beca posdoctoral logrando en 1966 una posición interesante en el Childrens Hospital de Filadelfia con los doctores Wermer y Gertrude Henle en la División de Virología. En aquellos momentos en el laboratorio de los doctores Henle estaban interesados en el estudio del recién descubierto virus de Epstein-Barr (EVB) inmerso todo el laboratorio en el desarrollo de tests serológicos así como de su epidemiología. Se había detectado que

los enfermos portadores de los llamados linfomas de Burkitt desarrollaban altos títulos de anticuerpos frente a estos antígenos virales. Mientras completaba su formación en la metodología específica de la biología molecular, inició estudios sobre el adenovirus tipo 12 lo que le permitió familiarizarse con las nascentes tecnologías moleculares. Sus estudios versaron sobre la inducción de aberraciones en la replicación del DNA de los cromosomas de células linfoblastoides y de linfomas humanos causadas por el adenovirus tipo 12.

Los estudios con microscopía electrónica le permitieron también demostrar, con gran satisfacción del Dr. Henle, la presencia de partículas del virus EVB dentro de las células de los linfomas de Burkitt portadores de estos antígenos. Fue en su periodo de estancia en Filadelfia cuando se demostró la acción inmortalizadora del virus EVB en los linfocitos B humanos así como el papel fundamental del virus como agente causal de la enfermedad mononucleosis infecciosa.

En el año 1968 recibe una interesante propuesta del Prof. Eberhard Wecker director del Instituto de Virología de la Universidad de Würzburg para incorporarse a su recién creado laboratorio. La oferta incluía la creación de un grupo de trabajo propio así como

su incorporación a la vida académica de Alemania. En marzo de 1969 iniciaba esta nueva andadura con su familia y segunda esposa la profesora de virología Dra. Ethel Michael de Villiers con quien ha convivido familiar y científicamente como puede apreciarse a través de las numerosas publicaciones que comparten a lo largo de 40 años.

En los primeros años tras su regreso continuó investigando sobre el virus EVB. Con la ayuda del propio Dr. Henle y del Dr. George Klein de Stockholm dispuso de numerosas biopsias de linfomas de Burkitt así como también de carcinomas de nasofaringe, ya que los estudios serológicos permitían suponer que en estos últimos tumores también había antígenos del EVB que pudieran ser causantes del tumor. Se trataba de conocer si el EVB DNA persistía en todas las células del tumor de Burkitt sin originar en ellas una infección permanente como se postulaba entonces en los círculos científicos.

El gran problema residía en obtener suficiente cantidad de EVB DNA purificado a partir de un número escaso de células de linfoma de Burkitt procedente de cultivos. En 1969 pudo demostrar que la línea celular del linfoma de Burkitt Raji no productora de EVB contenía numerosas copias de EVB-DNA. Poco tiempo después se pudo también detectar la existen-

cia de una infección persistente del DNA vírico en numerosas neoplasias humanas.

El caso del linfoepitelioma de laringe era de particular interés, ya que al tratarse de un tumor con elementos epiteliales malignos, se precisaba conocer si el EBV-DNA se encontraba solo en los linfocitos del tumor o también en las células epiteliales malignas, dato que pudo confirmar en 1973.

En 1972 fue nombrado catedrático y director del nuevo Instituto de Virología Clínica de la Universidad de Erlangen-Nüremberg. A partir de este momento decide cambiar la orientación de sus investigaciones pasando a ocuparse del cáncer cervical uterino sobre el que existían sospechas de tener un origen infeccioso. Ya a finales de los años 1960 se había postulado por estudios serológicos que el virus Herpes simples tipo 2 (HSV-2) podría estar implicado en esta patología. Para desentrañar este problema utilizaría junto con el Dr. Heinrich Schulte-Holthausen la tecnología aprendida con el EBV con el objeto de secuenciar el HSV-2 en biopsias de carcinomas cervicales aunque no lograron obtener resultados positivos.

Continuando este interés por los virus oncógenos, desarrolló otra forma de aproximación mediante estudios de los virus presentes en las verrugas humanas

procedentes de biopsias obtenidas en la Clínica Dermatológica. En 1974 publica su primer trabajo sobre este tema, describiendo la existencia de una hibridación cruzada de los virus de las verrugas plantares con las de otras verrugas, aunque no con todas. Las verrugas genitales y los cánceres de cuello de útero fueron negativos. Esto le hizo sospechar la existencia de distintos tipos de virus del papiloma. En años sucesivos, tanto su laboratorio como el laboratorio del Dr. Gerard Orth en París, pudieron demostrar la pluralidad del virus del papiloma humano aislando un progresivo número de nuevos tipos.

En 1977 el Dr. zur Hausen es nombrado director del Instituto de Virología de la Universidad de Freiburg trasladándose a este nuevo laboratorio con gran parte de su equipo y continuando con las investigaciones antes iniciadas en Erlangen. Sus trabajos son fructíferos. En 1979 sus colaboradores Lutz Gissmann y su mujer Ethel Michel de Villiers aíslan y clonan el primer DNA de una verruga genital: el HPV-6. Sin embargo fue decepcionante no encontrar este DNA en las muestras de cánceres de cuello uterino. A pesar de ello este HPV-6 fue muy útil para poder detectar otro virus, el HPV-11, en biopsias de papilomas laríngeos humanos. Además, utilizando el DNA del HPV-11 se pudo determinar también su presencia en un

caso entre 24 carcinomas cervicales. Junto a ello la presencia de varias bandas tenues en la electroforesis permitieron intuir la existencia de otros virus de la misma familia en muestras cervicales que pertenecerían a otros tipos de virus HPV. La clonación de estas bandas llevada a cabo por sus discípulos Matias Dürst y Michael Boshart permitieron aislar en 1983 el DNA de los virus del papiloma tipos HPV-16 y HPV-18. También se pudo confirmar que el HPV-16 DNA se encontraba en el 50% de las biopsias de cánceres de cuello de útero mientras que el HPV-18 DNA también se encontraba en el 20% de los mismos cánceres así como en numerosas líneas celulares como la Hela.

Ya en los primeros años tras el aislamiento de los HPV-16 y HPV-18 tuvo evidencia de que estos virus jugarían un papel fundamental en el desarrollo del cáncer cervical uterino encontrándose el DNA viral integrado en la célula tumoral, lo cual indicaba la clonalidad de la neoplasia. Vieron además, cómo parte del genoma viral se perdía durante el proceso de integración. Además encontraron que dos genes virales, los llamados E6 y E7 se transcribían en la célula cancerosa. También lesiones precancerosas, displásicas cervicales eran portadores de estos genes.

A partir de estos momentos el Dr. zur Hausen inicia una serie de propuestas a distintos laboratorios farmacéuticos ofreciéndoles la posibilidad de desarrollar vacunas frente al HPV sin que lamentablemente hubiera receptibilidad por parte de los mismos. Se ha tardado casi 30 años para que este interés cambiara y dispongamos ahora de vacunas efectivas para uso clínico.

Desde 1983 hasta su jubilación en marzo de 2003, ha sido Director científico-Presidente y miembro del Consejo Directivo de la fundación del German Cancer Research Center (DKFZ,) en la ciudad de Heidelberg dando un extraordinario impulso a este centro de renombre internacional. Además, entre 1993 y 1996 presidió la OECI, Organización Europea de Centros Oncológicos, potenciando las relaciones entre los hospitales de oncología de toda Europa y particularmente los institutos de la Europa del Este. En 2003, fue elegido vicepresidente de la Academia Alemana de Ciencias Naturales Leopoldina, en Halle.

No es la primera vez que el Dr. zur Hausen recibe un galardón por su carrera. Ha sido condecorado con el Premio Robert Koch (1975), los premios Paul Ehrlich y Ludwig Darmstaedter (1994), el galardón Ernst Jung (1996), el Premio Charles Rodolphe Brupbacher (1999), así como el Raymond Bourguine Award

(2006). Además, ha sido nombrado doctor honorífico por varias instituciones y en abril de 2004 se le concedió la Gran Cruz del Mérito Profesional. También ha sido director de la prestigiosa revista *International Journal of Cancer*.

En el año 2008 recibió el Premio Nobel de Medicina y Fisiología concedido por la Academia Sueca de las Ciencias en reconocimiento a los méritos contraídos por sus investigaciones sobre el virus del papiloma, su caracterización y aislamiento así como por demostrar la relación entre estos tipos de virus y los mecanismos de carcinogénesis, pudiéndose a partir de estos descubrimientos desarrollar una vacuna preventiva contra el cáncer cervical.

La actividad científica del Dr. zur Hausen ha continuado en estos últimos años participando en la dirección del laboratorio de virología en el ZKFZ de Heidelberg donde continua trabajando. Siguen siendo materia de estudio los virus del papiloma humano, así como otros virus, como es el caso de la posible presencia de virus oncógenos en la alimentación como en la carne bovina que podría contribuir a la transformación oncogénica de la mucosa colorrectal. También es motivo de su interés el estudio de otros posibles factores oncogénicos presentes en la alimentación y en el medio ambiente.

Por ello mantiene una viva actividad científica, siendo autor de numerosas publicaciones sobre los aspectos epidemiológicos y virológicos relacionados con el cáncer humano y la posible transmisión vírica del mismo a partir de animales domésticos.

En este contexto el virus polyoma es otro de sus objetivos al estar relacionado con el carcinoma de células de Merkel de la piel, tumor infrecuente pero de una alta malignidad que parece estar causado por el llamado “Merkel cell Polyoma virus”.

También ha publicado varias interesantes monografías de divulgación científica entre las que destacamos: *Genom und Glaube: Der unsichtbare Käfig*, Springer 2002. *Infections Causing Human Cancer*. Wiley and Blackwell, 2010 y *Gegen Krebs: Die Geschichte einer Provokanten Idee*, Rowolth Verlag, 2010.

Mención especial merece la lección magistral conocida como “Nobel lecture” que pronunció con motivo de la concesión de dicho premio en 2008 y ha sido publicada en la revista *Angewandte Chemie*, 48, 5798-5808, (2009), con el título: *The search for infectious causes of human cancer: where and why (Nobel lecture)* así como otras publicaciones más recientes sobre el tema (*Int. J. Cancer*, 130, 2475-2483, 2012).

La Real Academia de Medicina y Ciencias Afines de la Comunidad Valenciana se siente honrada con la presencia del Premio Nobel Prof. Harald zur Hausen quien va a ser recibido como Académico de Honor de esta institución.