



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

A daganatkeltő (onkogén) vírusok

Prof. Dr. SCHAFF ZSUZSA

**Széchenyi-díjas akadémikus
Semmelweis Egyetem**

Budapest

2020. február 24.

Gyakori kérdések a rákkal kapcsolatban

- ↪ Miért éppen én?
- ↪ Honnan kaptam?
- ↪ A gyermekeim/házastársam, környezetem stb megkaphatják tőlem?
- ↪ Fertőző-e a rák?
 - ↳ Vírus? Baktérium?
- ↪ Hogyan védhetem magam?



„CANCER”



A daganatképződés többtényezős és többlépcsős folyamat



**malignus
tumorsejt**

**genetikai tényezők,
fizikai tényezők,
vírus,
kémiai tényezők**

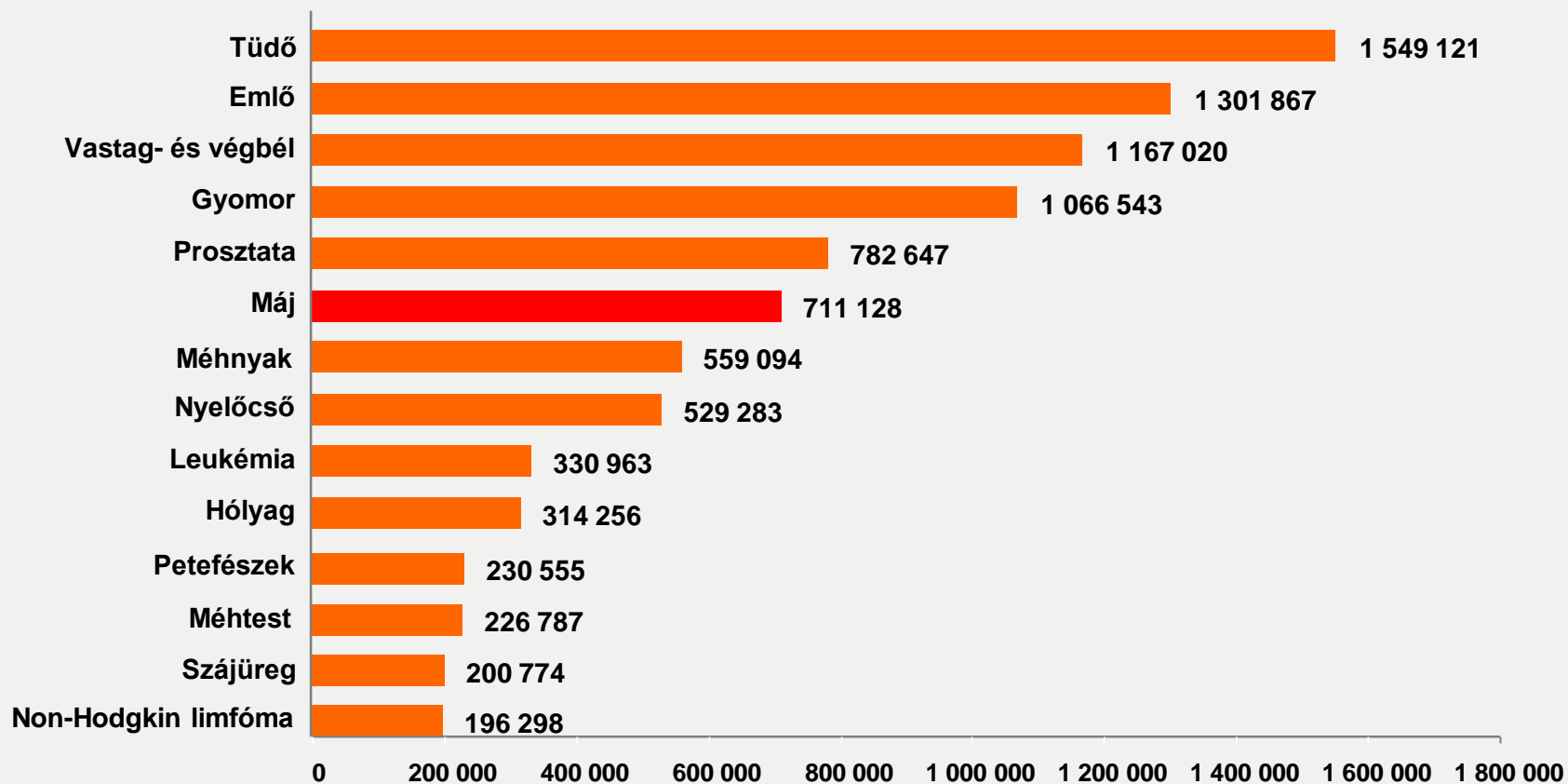
A daganatok előfordulása világszerte

**Új daganatos megbetegedés: 2018: 18,1 millió
2002: 11 millió**

**Daganatban meghaltak száma 2018: 9,6 millió
2002: 7 millió**

**Daganattal élők száma: 2018: 43,8 millió
2002: 25 millió**

Daganatok előfordulása



A 10 leggyakoribb rákmegbetegedés Magyarországon (2014)*

↪ Férfi

- ↪ Hörgő - tüdő
- ↪ Bél (Colorectalis)
- ↪ Prostata
- ↪ Ajak és szájüregi
- ↪ Húgyhólyag
- ↪ Nyirok és vérképző
- ↪ Vese
- ↪ Hasnyálmirigy
- ↪ Gyomor
- ↪ Gége

↪ Nő

- ↪ Emlő
- ↪ Bél (Colorectalis)
- ↪ Hörgő - tüdő
- ↪ Nyirok és vérképző
- ↪ Méhtest
- ↪ Hasnyálmirigy
- ↪ Petefészek
- ↪ Melanoma
- ↪ Vese
- ↪ Méhnyak

* Nemzeti Rákregiszter (<http://www.onkol.hu/hu/rakregiszter-statisztika>)

Hazai rákhalálozás (KSH, 2013)*

↪ Férfi

- ↪ Tüdő (5418)
- ↪ Bél (Colorectalis) (2865)
- ↪ prosztatata (1211)
- ↪ Ajak/száj (1146)
- ↪ Hasnyálmirigy (943)
- ↪ Gyomor (942)
- ↪ Nyirok/vérk (854)
- ↪ Húgyhólyag (637)
- ↪ Nyelőcső (522)
- ↪ Gége(476)

↪ Nő

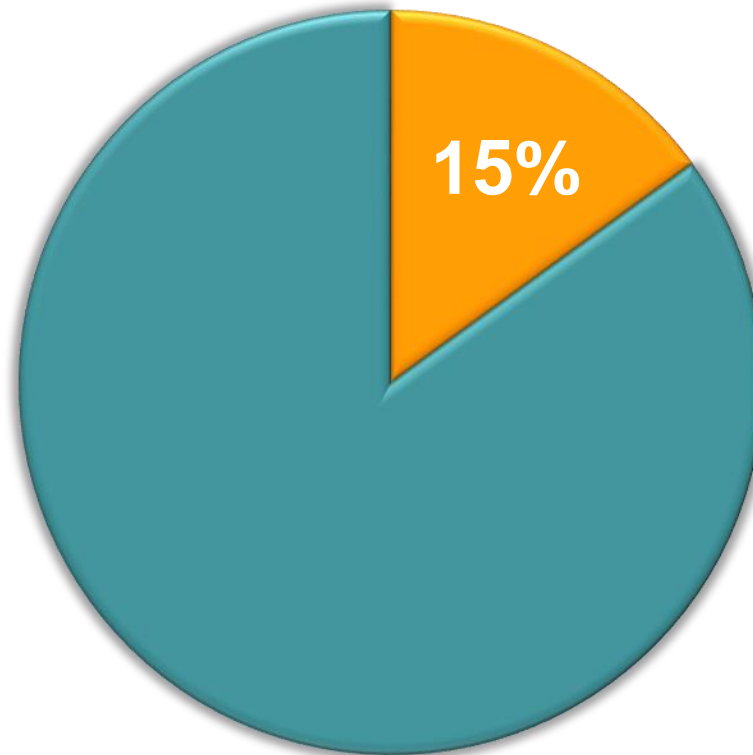
- ↪ Tüdő (3173)
- ↪ Bél (Colorectalis) (2242)
- ↪ Emlő (2167)
- ↪ Hasnyálmirigy (1033)
- ↪ Nyirok/vérk (831)
- ↪ Petefészek (739)
- ↪ Gyomor (677)
- ↪ Epehólyag (418)
- ↪ Méhtest (417)
- ↪ Méhnyak (405)

Környezeti karcinogének

- **Három fő típus**
 - Kémiai
 - Fizikai
 - **Biológiai**



Daganatok kórokai



- **15 - 20%**
- Vírus
- Baktérium
- Parazita

*De Flora and La Maestra, J.Prev.Med. 56: E15-20, 2015,
Jin-Kyoung et al. Annales Glob.Health 80: 384-392, 2014*



„Állati” (kísérletes) daganatok



daganat

Emberi daganatkeltő kórokozók és az indukált tumorok 2 200 000 új eset évente

- **Baktériumok, paraziták**

- Helicobacter pylori (**770 millió**), Schistosoma haem., etc

- **Vírusok**

- **Hepatitis B vírus (HBV) (257 millió)**

- hepatocellularis carcinoma (HCC)

- **Hepatitis C vírus (HCV) (71 millió)**

- hepatocellularis carcinoma (HCC)

- **Humán papillomavírusok (HPV) (640 millió)**

- cervicalis, anogenitalis, fej és nyak cc, szemölcsök stb.

- **Herpes vírusok**

- Epstein-Barr vírus (EBV) – Burkitt limfóma (120 millió)

- Humán herpes vírus 8 (HHV8) – Kaposi szarkóma

- Retrovírusok - HTLV-I

- Human T-sejtes leukémia

- HIV (indirekt?)

- NHL, HL, KS

Az elsődleges májrák

(hepatocellularis carcinoma, HCC)

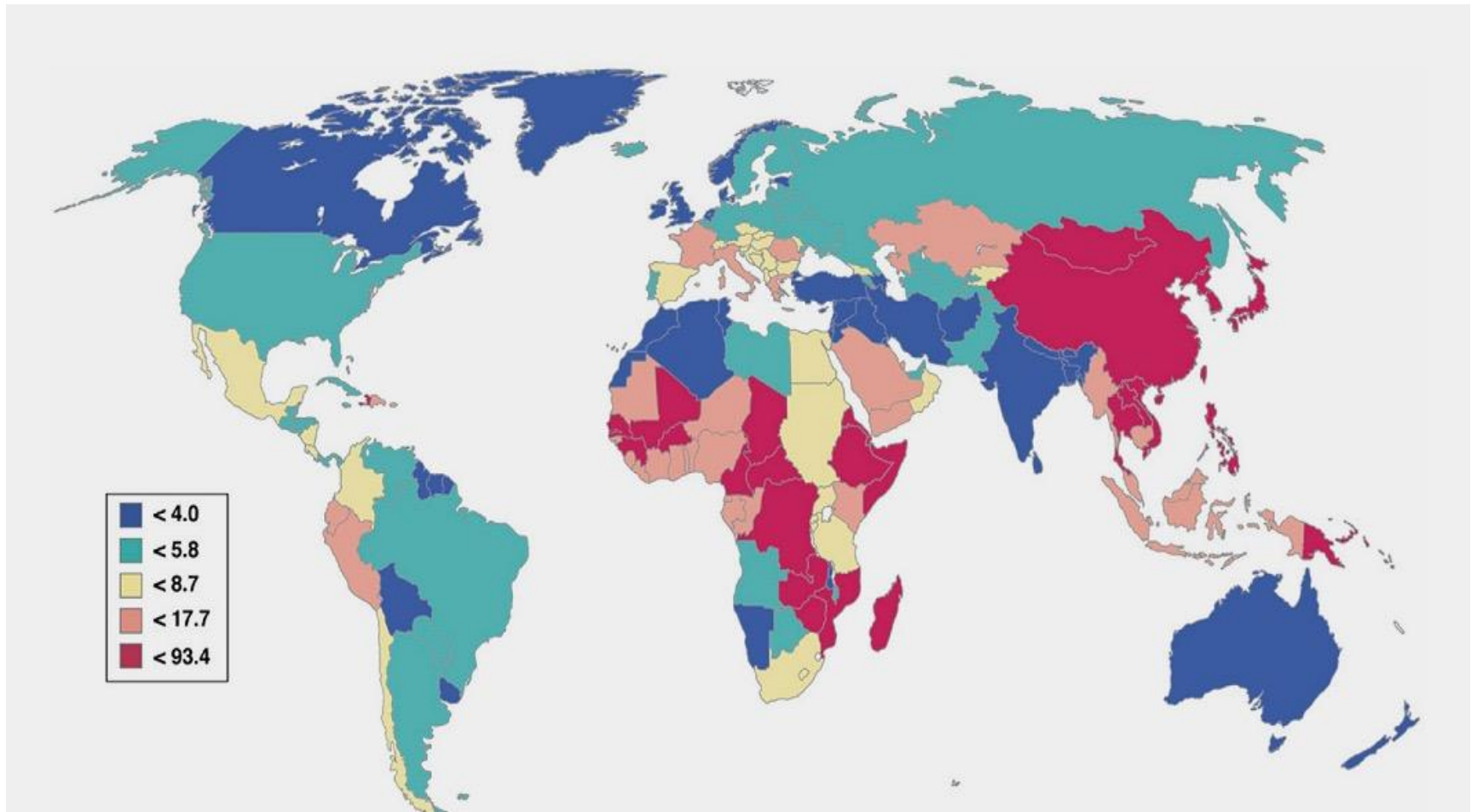
A HCC az összes rák **4%-a**
A májrák **gyakorisága** világszerte
növekszik (6. hely):
Férfi: 5., nő: 7. hely
A májrák **halálozásban a 3. (2.)** helyen áll
73,4% HBV/HCV fertőzéssel kapcsolatos
A cirrotikus betegek mortalitásának egyik fő oka

GLOBOCAN 2008 (IARC 2010) | Nordenstedt et al. Dig. Liver Dis 2010 42S:S206-214

Cancer Res UK News and Res web site, Cancer Stats | <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats>



HCC gyakoriság/100 000 fő



HBV

- **257 millió** krónikus HBV fertőzött

- A világ lakosságának **3,5%-a**

WHO Global Hepatitis Report 2017

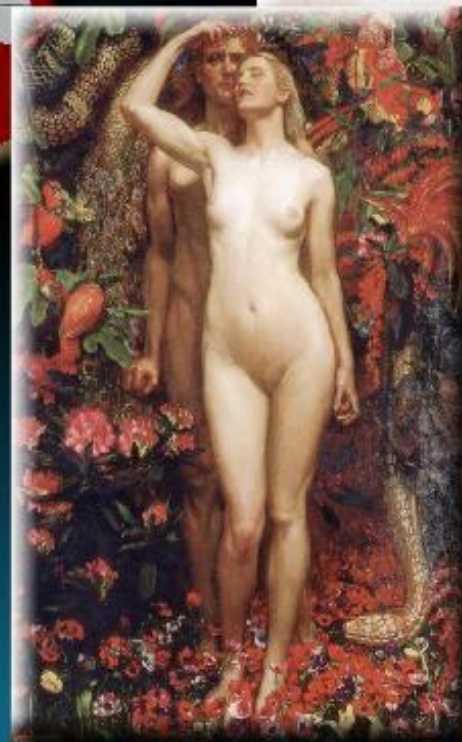


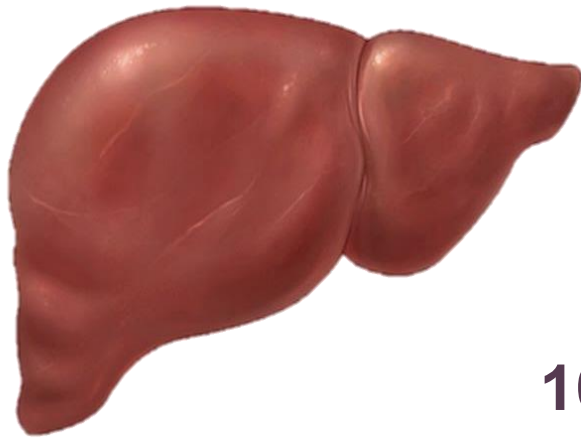
- **257 millió** krónikus HBV fertőzött

- 0,1%-6,2% között

- Távol-Kelet: 6,2%
- Afrika: 6,1%
- Kelet-Mediterráneum: 3,3%
- Dél-Kelet Ázsia: 2,0%
- Európa: 1,6%
- Amerika: 0,7%

*WHO Global Hepatitis Report
2017*





10-20 év



Hepatitis B vírus (HBV)

10%
krónikus
májgyulladás

Májzsugor

Májrák





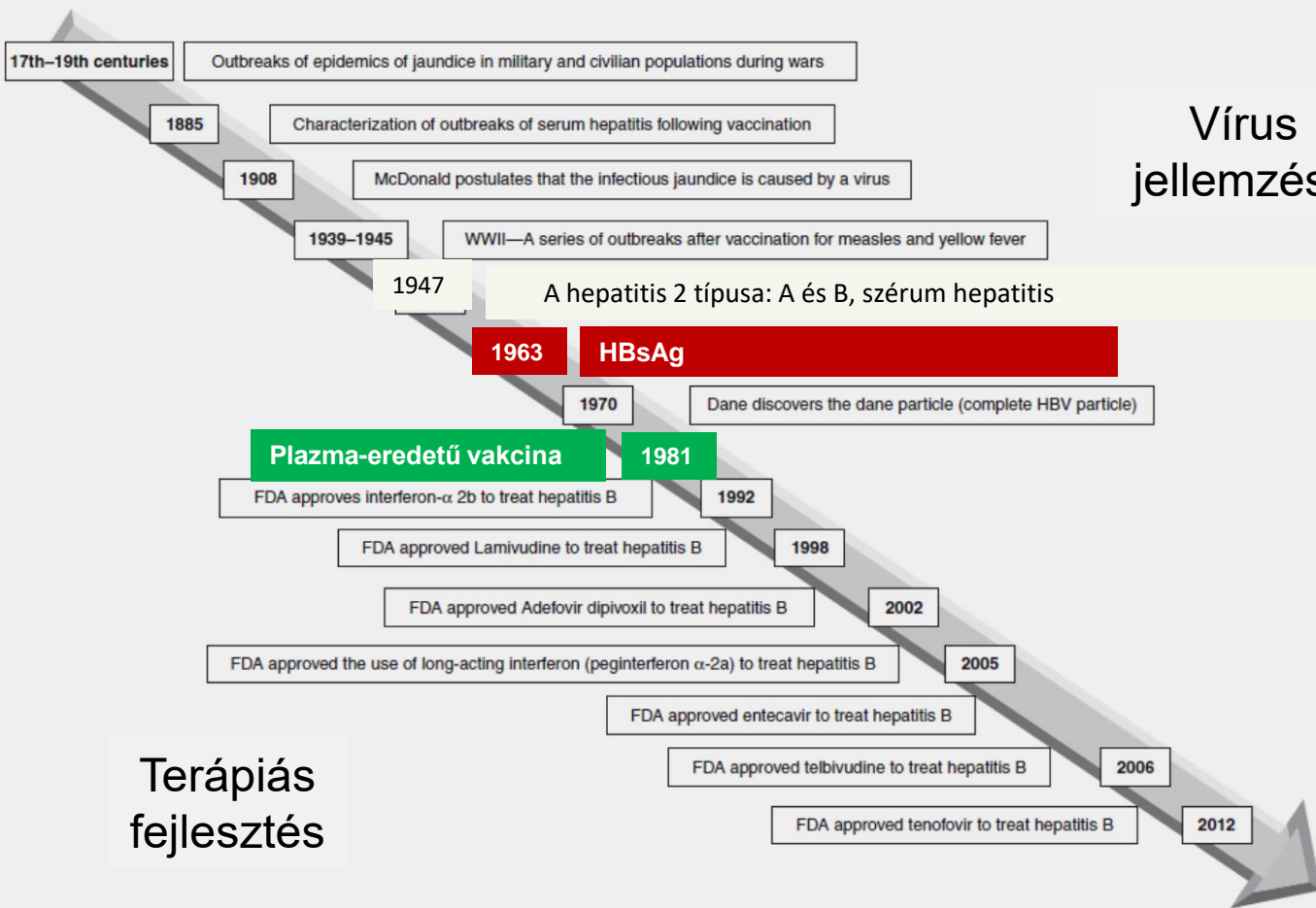


Semmelweis Egyetem
<http://semmelweis.hu>

Előadás főcíme: A daganatkeltő
(onkogén) vírusok

Dr. Schaff Zsuzsa
Széchenyi-díjas akadémikus

Milestones in hepatitis B virus (HBV) research and treatment



Cold Spring Harb Perspect Med 5:a021345, 2015



Semmelweis Egyetem
<http://semmelweis.hu>

Előadás főcíme: A daganatkeltő
(onkogén) vírusok

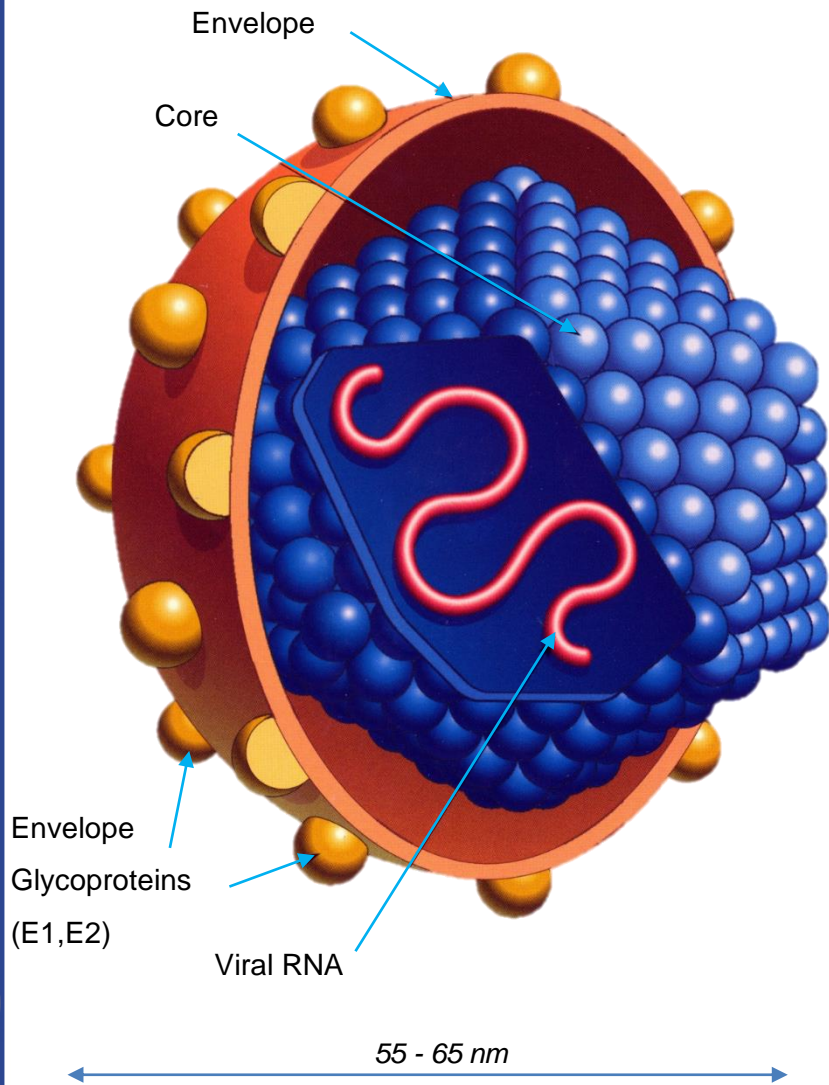
Dr. Schaff Zsuzsa
Széchenyi-díjas akadémikus



Semmelweis Egyetem
<http://semmelweis.hu>

Előadás főcíme: A daganatkeltő
(onkogén) vírusok

Dr. Schaff Zsuzsa
Széchenyi-díjas akadémikus



Hepatitis C vírus (HCV)

Hepacivirus

Flaviviridae

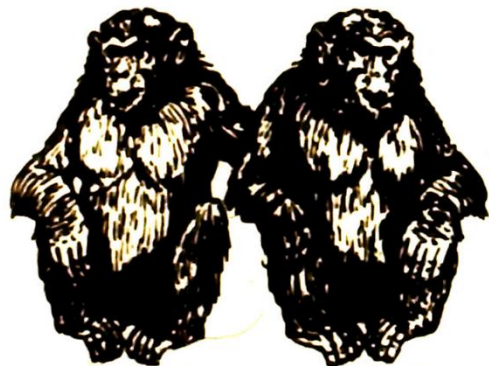
ssRNS

Nagy genomikai variabilitás
(7 genotípus, 67+20 szubtypus)



Chronic
Non-A, Non-B Hepatitis

Broken Pipette

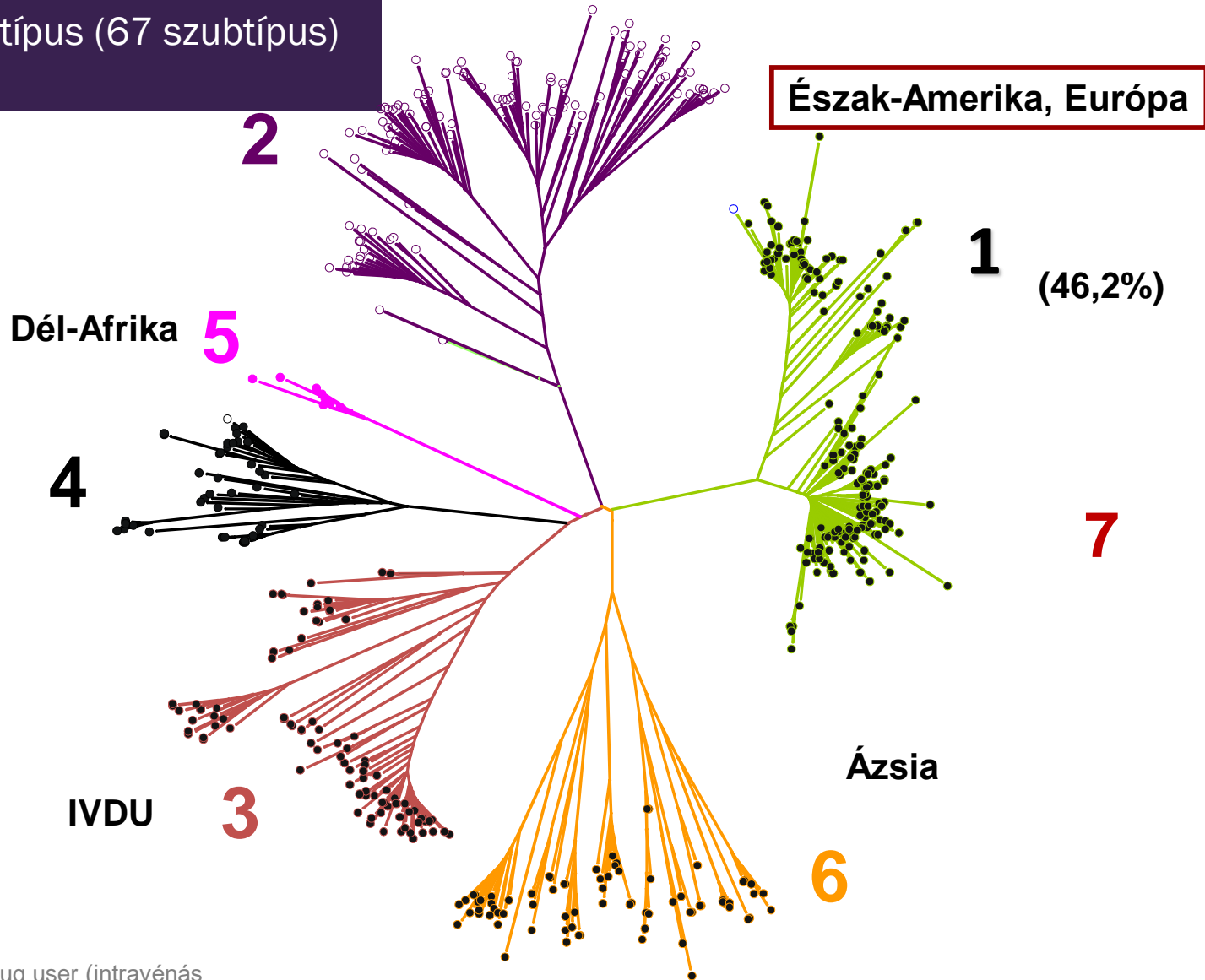


#922

#930

Non-A, Non-B hepatitis

7 HCV genotípus (67 szubtypus)



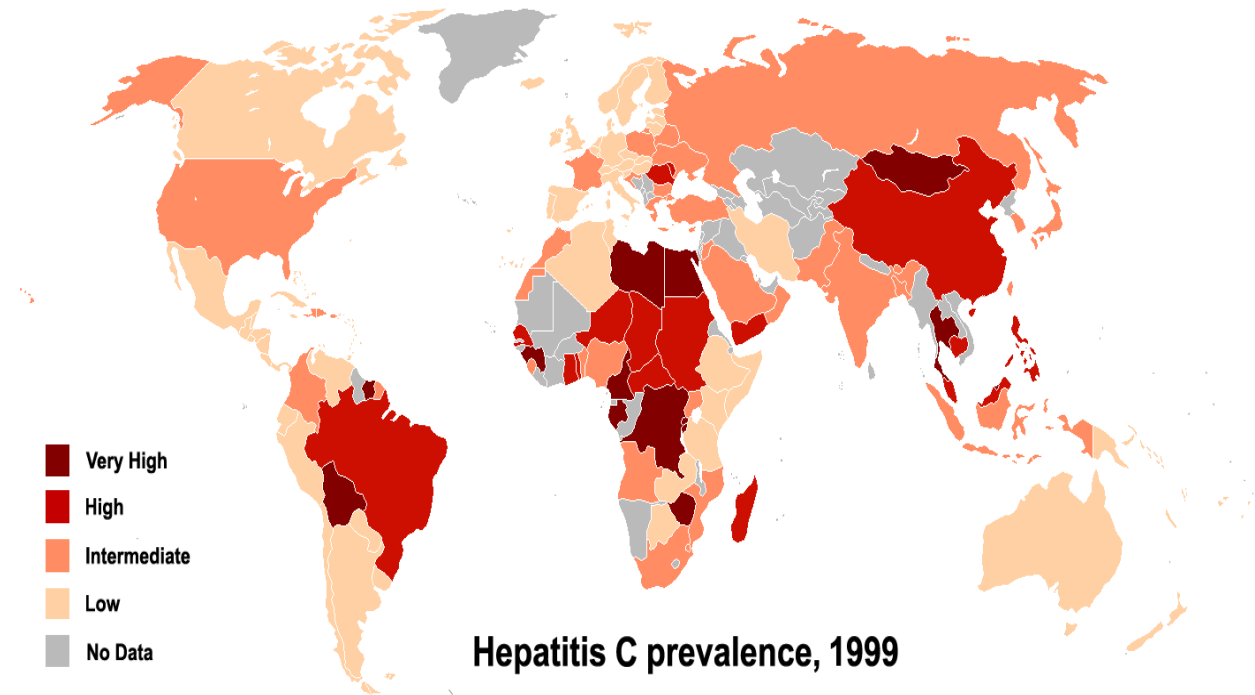
IVDU=intravenous drug user (intravénás droghasználó).

Simmonds P. *J Hepatol.* 31(Suppl 1):54-60, 1999

Murphy et al. *J.Clin.Microbiol.* 53:967-972, 2015

A HCV-fertőzés előfordulási gyakorisága világszerte

Krónikus fertőzés: **71 millió**, a világ lakosságának **1%-a**



Legmagasabb: Egyiptom
(14,7%)

Közép-Kelet-Európa

- **Alacsony (0,2-1,0%):** Cseh, Albánia, Horvátország, **Magyarország**
- **Közepes (1,4%):** Lengyelország, Bulgária
- **Magas (2,3-3,3%):** Ukrajna, **Románia**

A HCV-előfordulás Magyarországon

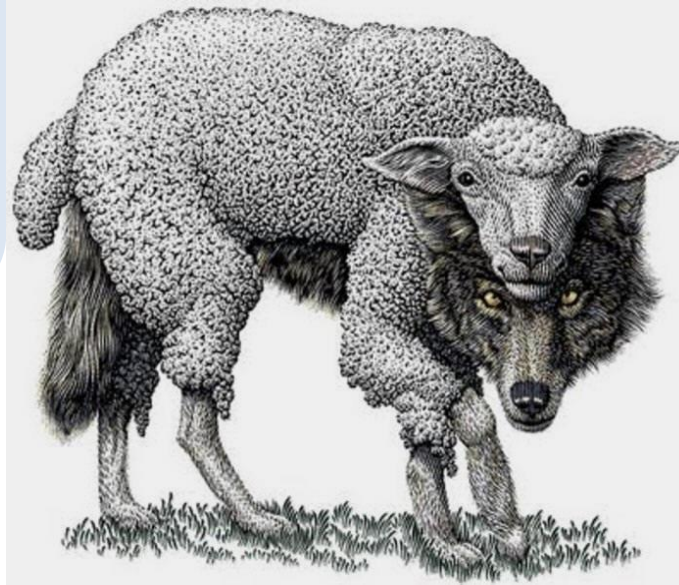
(nincs pontos adat)

- - teljes népesség 0,5-0,7%
- - **egészségügyi dolgozók kb. 1 %**
- - speciális betegcsoportoknál
- fogvatartottak: 4,0%
- intravénás droghasználók: 40-50%



HCV: Báránybőrbe bújt farkas

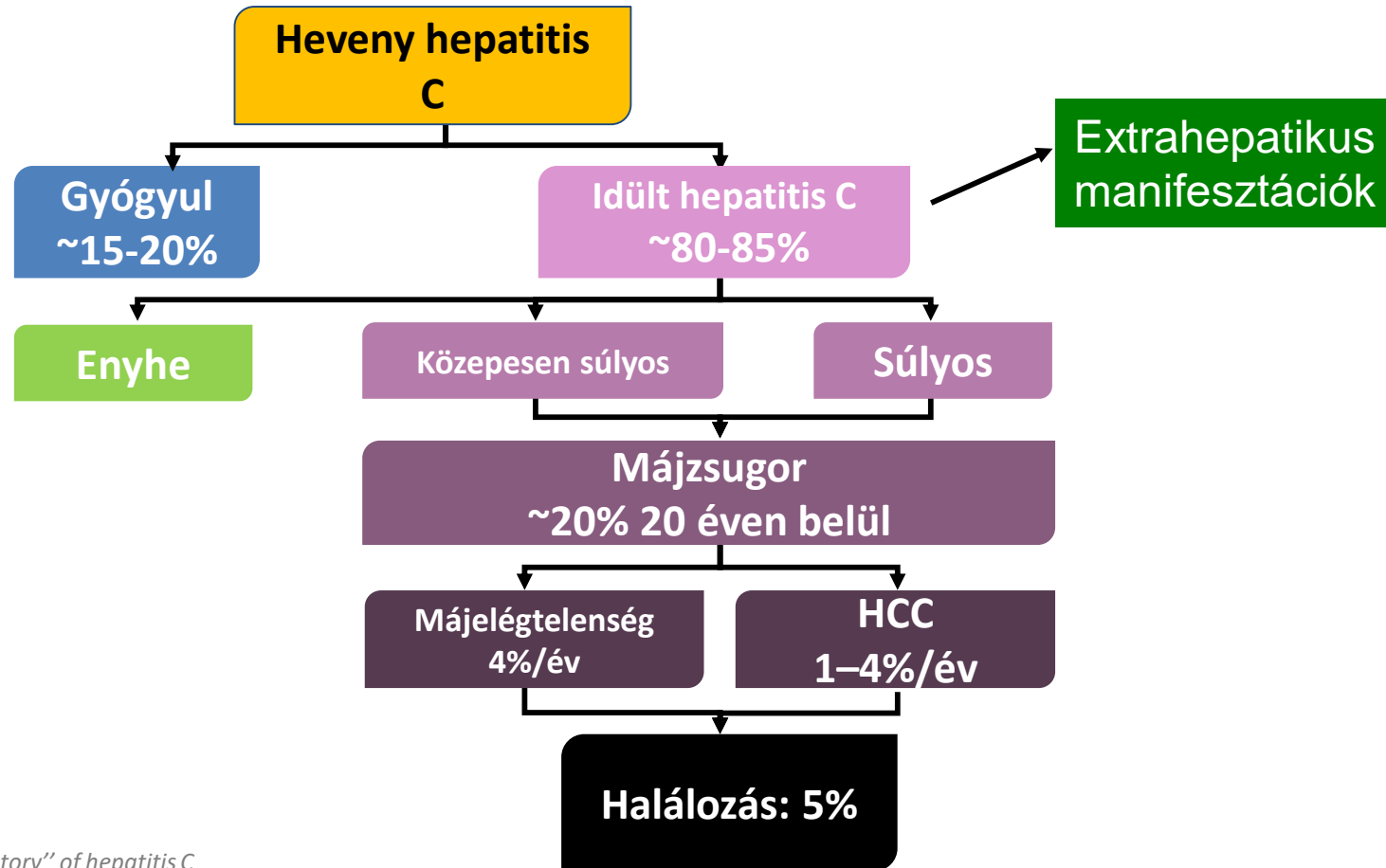
- Enyhébb és hosszabb ideig tartó lefolyás (15-30 év)
- Átvitel: transzfúzióval, fertőzött eszközökkel
- szexuálisan (ritkán)
- perinatálisan (ritkán)



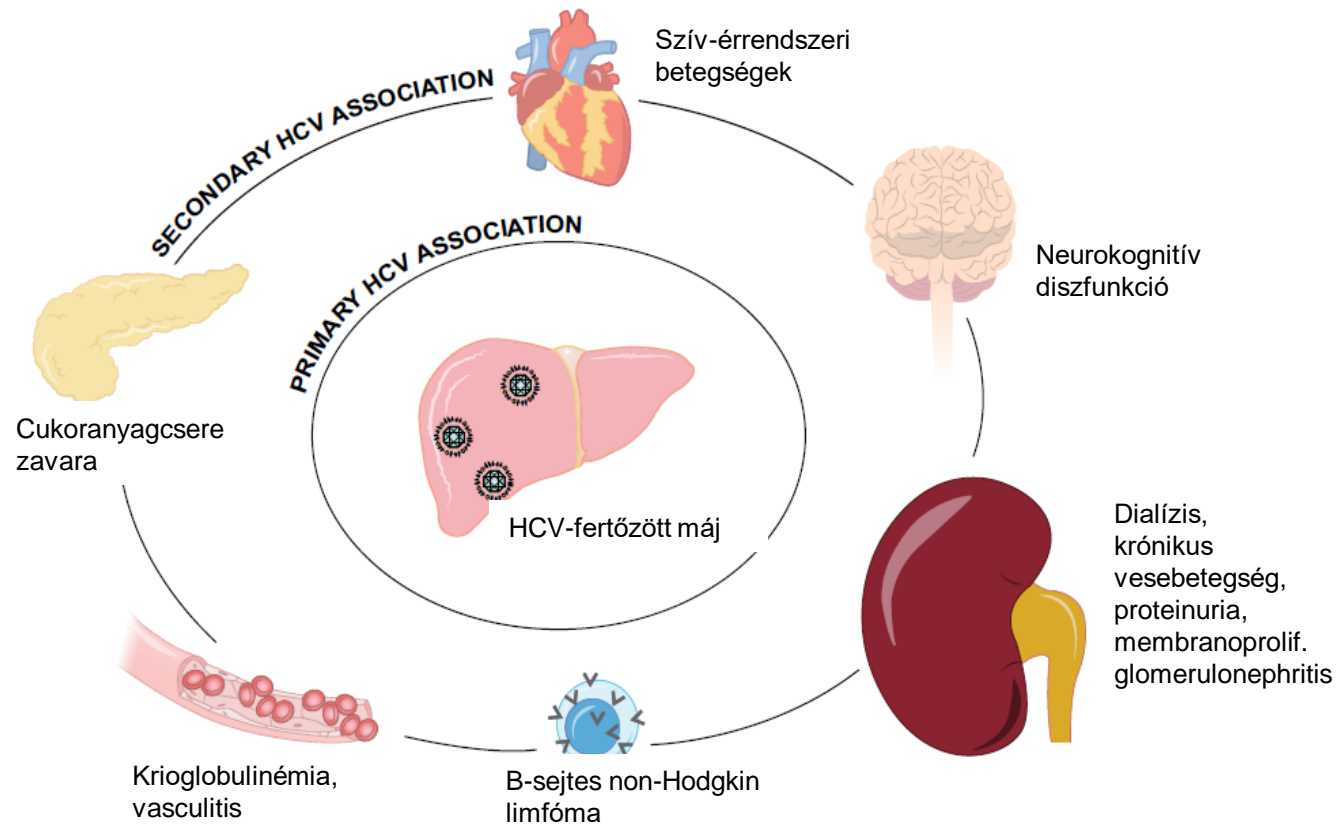
- **71 millió fertőzött**
- **80% krónikus formába való átmenet**
- **Nincs védőoltás**

HCV-fertőzés:

A progresszió természetes lefolyása az életveszélyes szövődményekig



A krónikus hepatitis C májon kívüli manifesztációi



Cacoub P, et al. J Hepatol, 2016



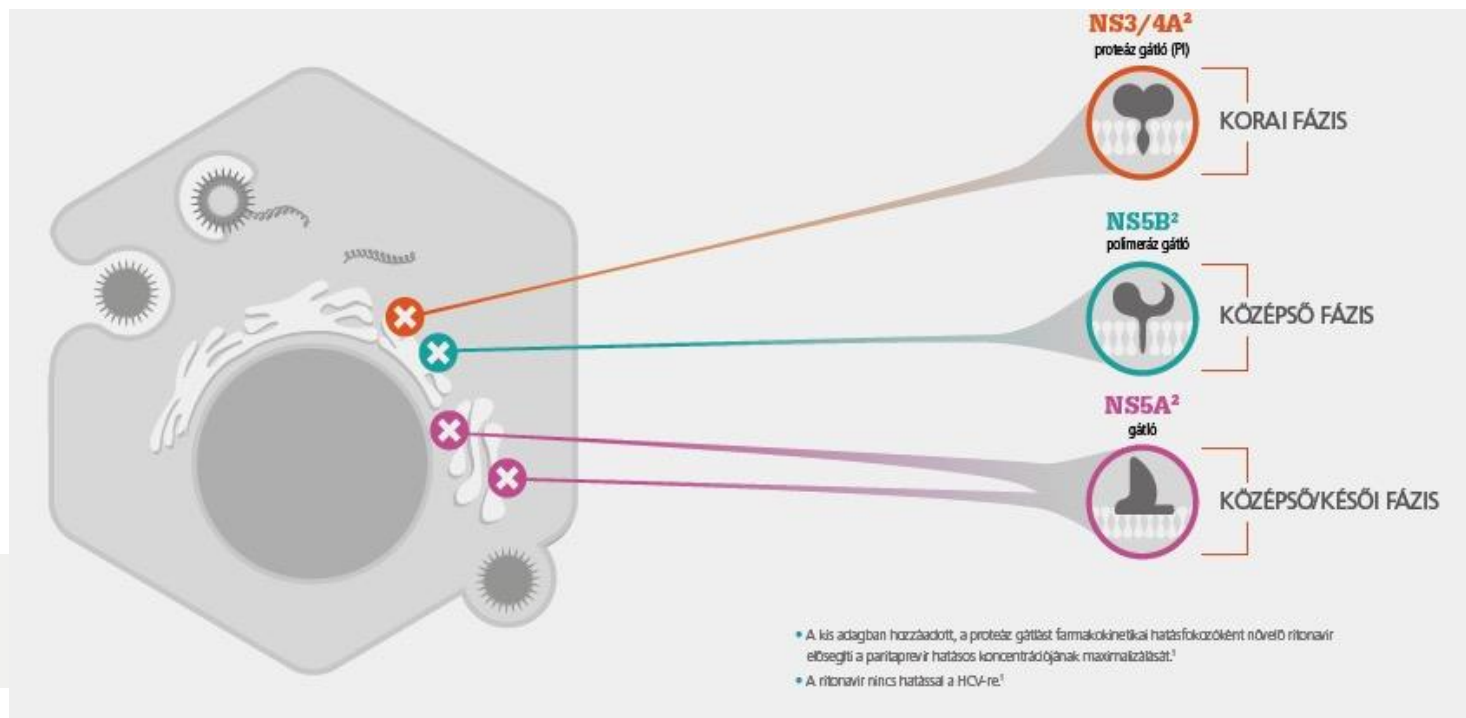
Hepatitis C vírus (HCV)

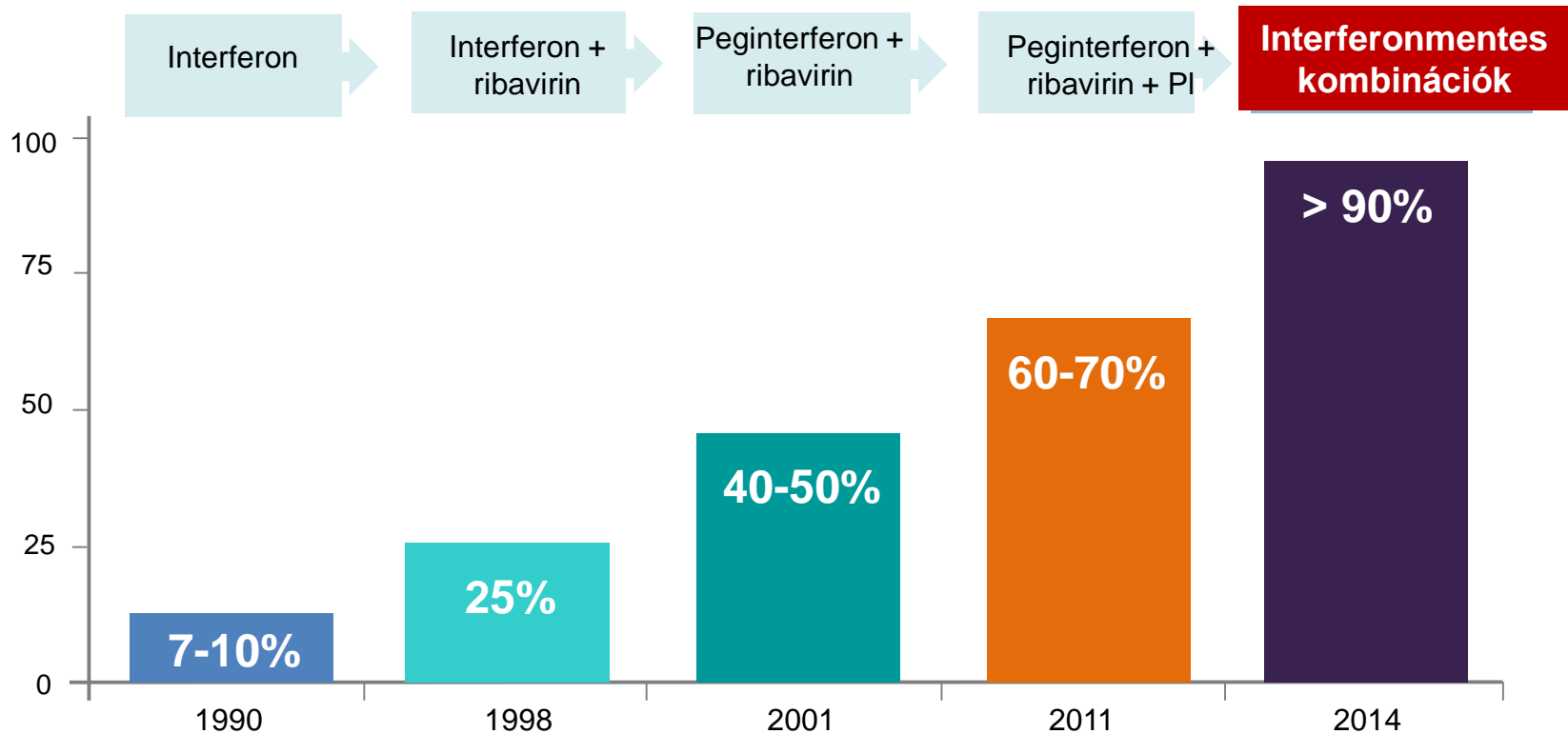
- ↪ A világ lakosságának kb. **1%-a** fertőzött [71 millió]
- ↪ Krónikussá válik a fertőzöttek **80%-ában**
- ↪ Előrehaladó hegesedés (fibrózis) – májzsugor (cirrózis) a betegek 10-20%-ában
- ↪ **Májrák** a krónikusan fertőzöttek **1-5%-ában**
 - Együtt ható erősítő tényezők:
 - *HBV, HIV, alkohol, nem-alkoholos zsírmáj*
- ↪ **A HCV felelős**
 - a cirrotikus betegek 27%-áért
 - az elsődleges májrákos betegek 25%-ért



A HCV-ellenes antivirális szerek hatásmechanizmusa

↪ Eltérő hatásmechanizmusú és rezisztenciaprofilú, **direkt hatású antivirális szerek (DAA)**, melyek a HCV vírus életciklusát több lépcsőben támadják.





Webster et al. Lancet 385(9973):1124-1135, 2015 alapján



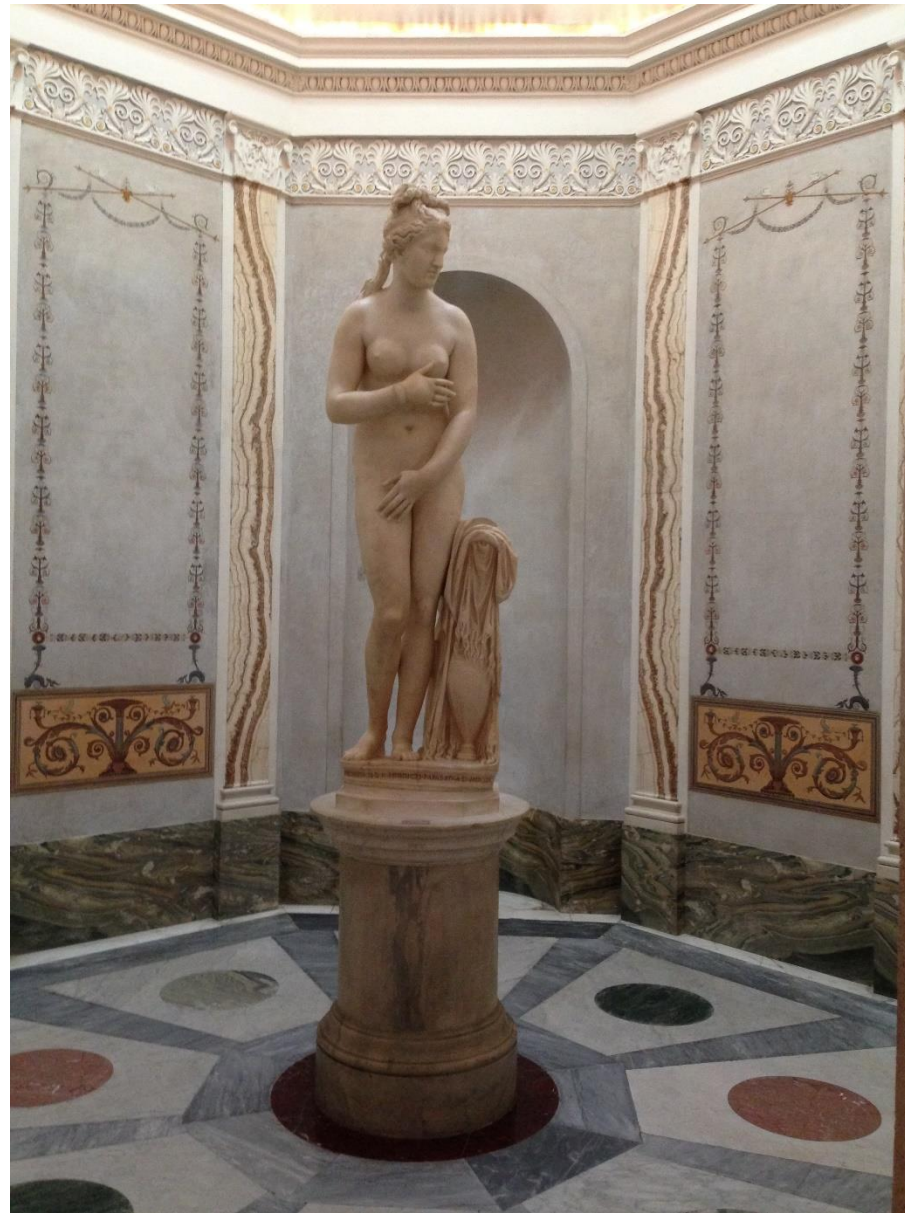
Nemzeti Hepatitis Bizottság (2018. December 13. Budapest)



Semmelweis Egyetem
<http://semmelweis.hu>

Előadás főcíme: A daganatkeltő
(onkogén) vírusok

Dr. Schaff Zsuzsa
Széchenyi-díjas akadémikus





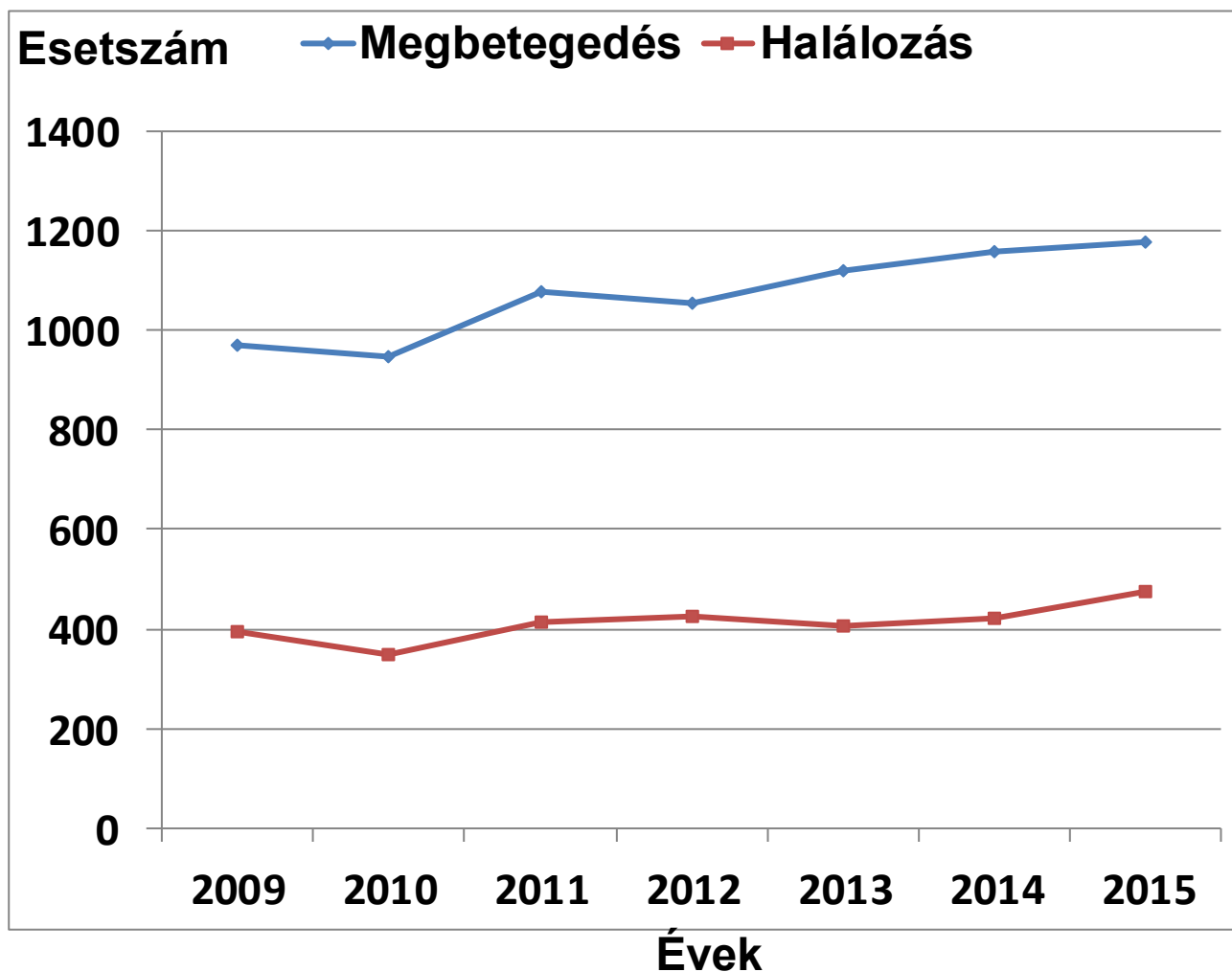
Semmelweis Egyetem
<http://semmelweis.hu>

Előadás főcíme: A daganatkeltő
(onkogén) vírusok

Dr. Schaff Zsuzsa
Széchenyi-díjas akadémikus

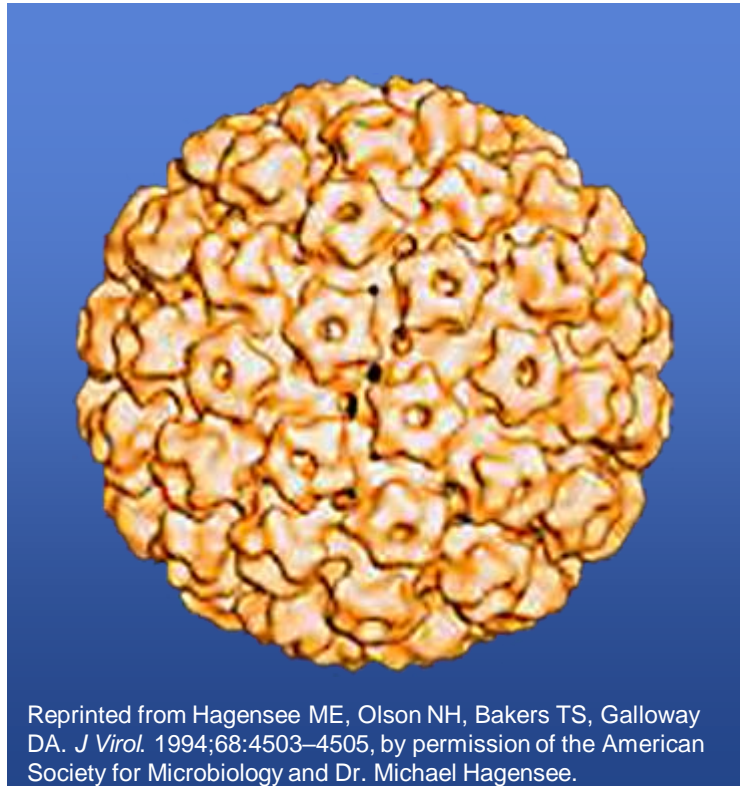
Méhnyakrák: évenkénti megbetegedés és halálozás

Nemzeti Rákregiszter, 2017



Human Papilloma Vírus (HPV)

Kettős szálú, burok nélküli DNS vírus¹



↪ >100 típust identifikáltak

↪ ~30–40 anogenitalis^{2,3}

↳ ~15–20 onkogén

→ **HPV 16 és HPV 18**, mely a méhnyakrákok többségének kialakulásáért felelős világszerte

↳ Nem onkogén típusok

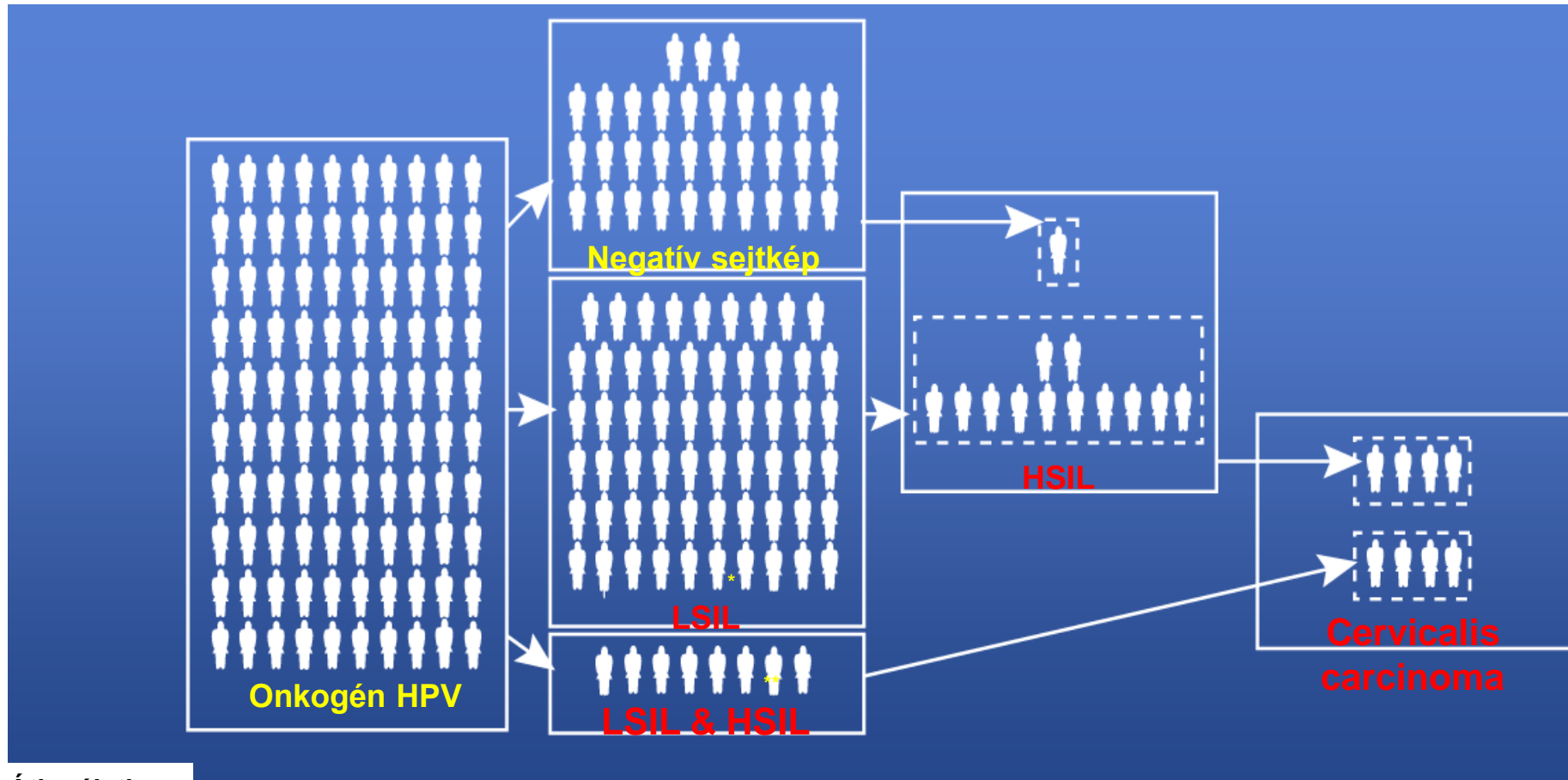
→ **HPV 6 és 11** a leggyakrabban asszociált a külső anogenitális szemölcsökkel

1. Howley PM, Lowy DR. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 2001:2197–2229.

2. Schiffman M, Castle PE. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:930–934. 3. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, et al. *Clin Infect Dis.* 2002;35(suppl 2):S210–S224. 4. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. *Int J Cancer.* 2004;111:278–285.

Reprinted from *J Virol.* 1994;68:4503–4505 with permission from the American Society for Microbiology Journals Department.

A HPV fertőzés és a cervix léziók időbeli összefüggése



Átlagéletkor

Korai 20-as

**Közép-késői
20-as évek**

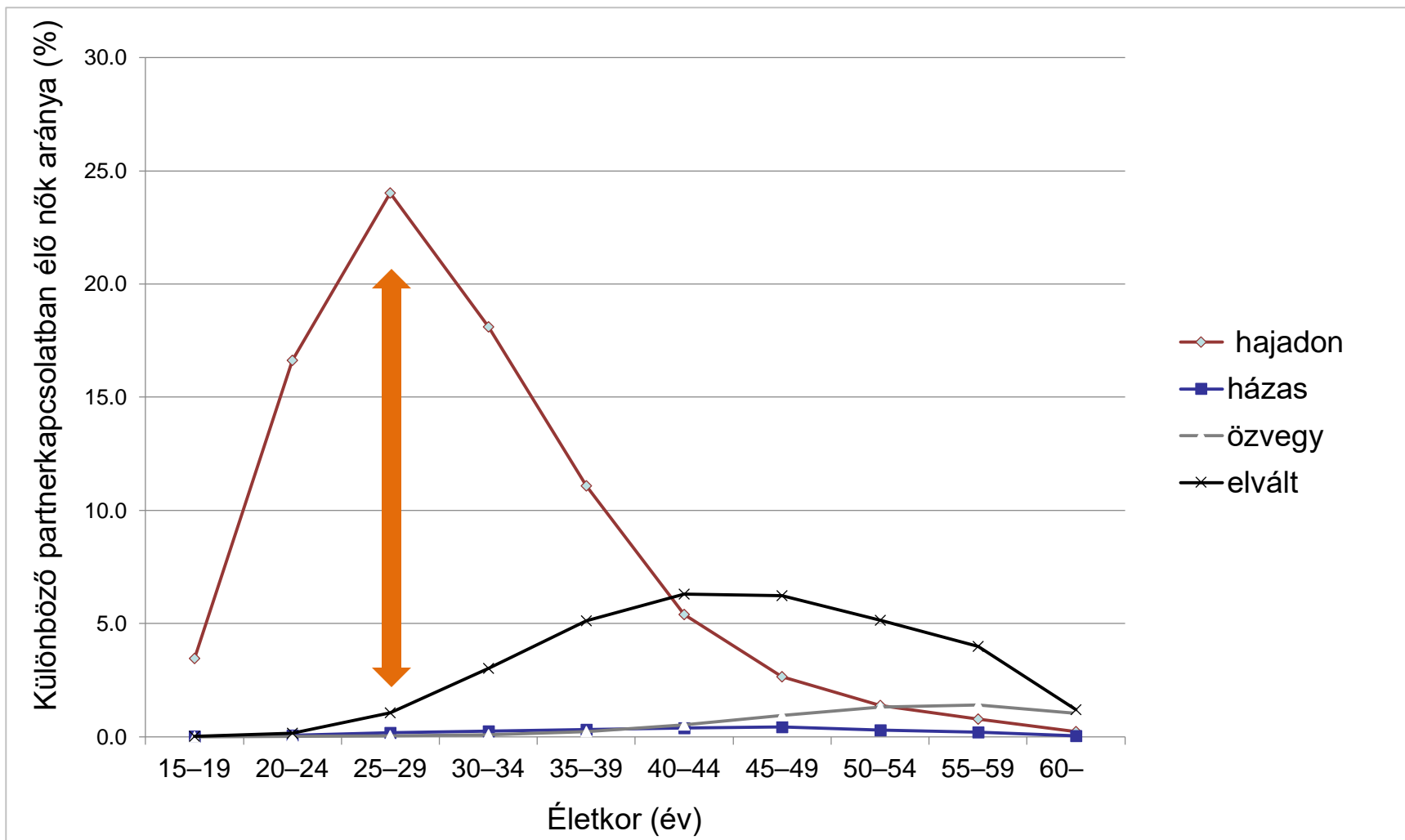
**40-es – 50-es
évek**

*LSIL = low-grade squamous intraepithelial lesion

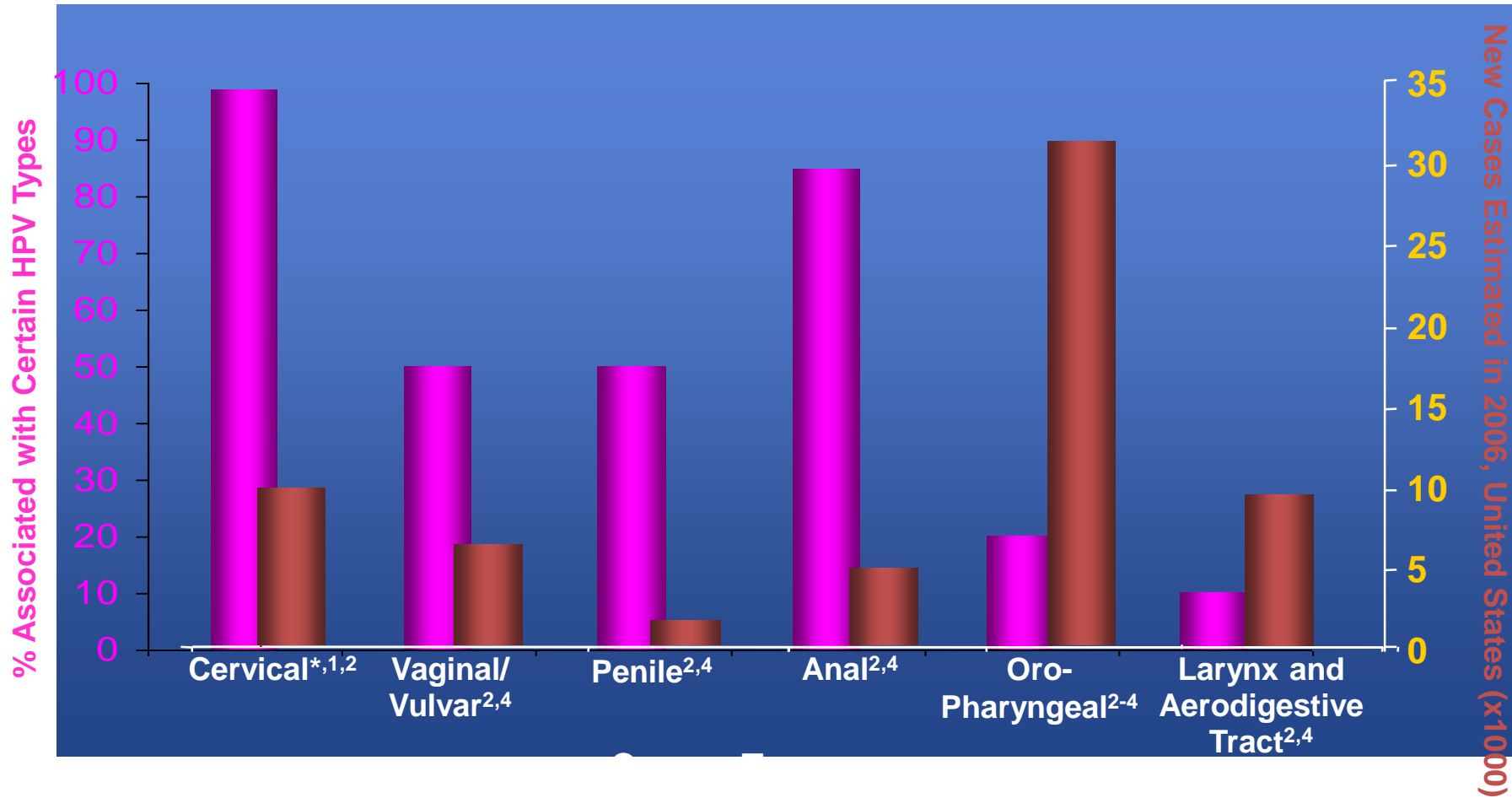
**HSIL = high-grade squamous intraepithelial lesion

HPV fertőzés felnőtt nőknél

Partnerkapcsolatok változása



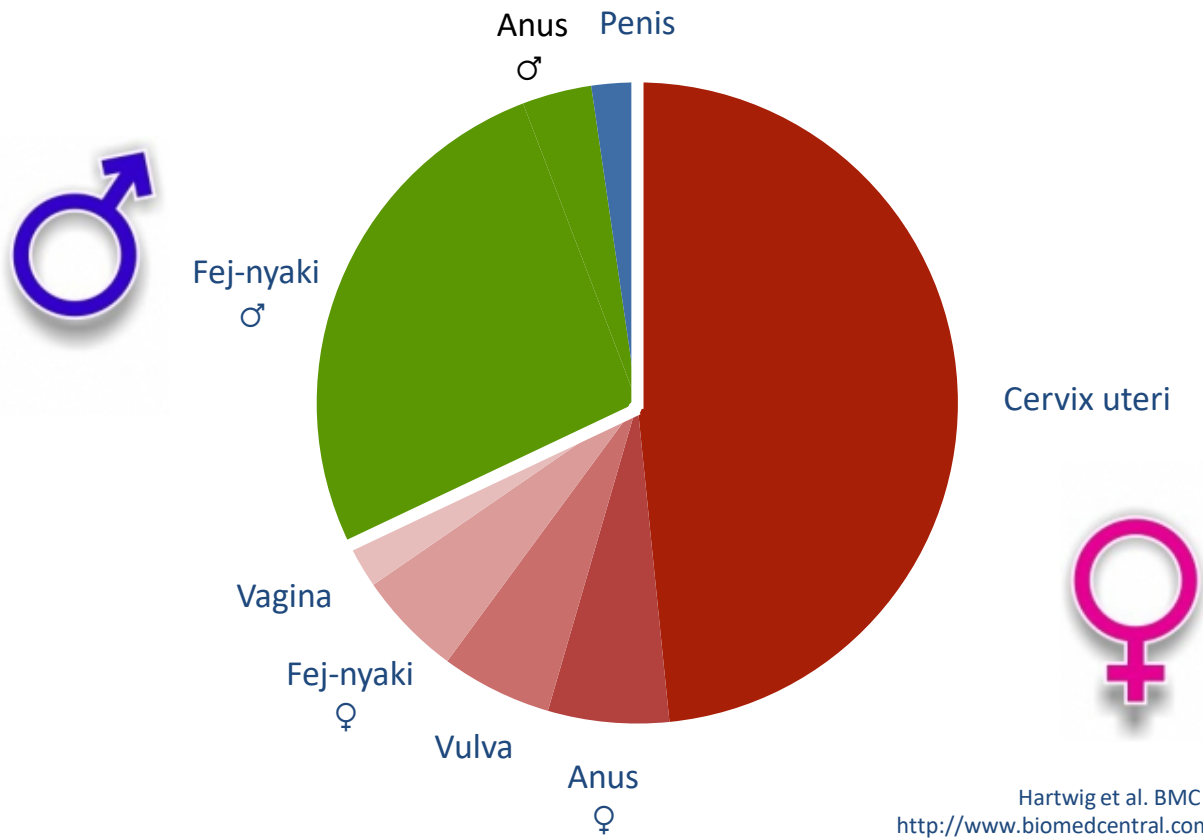
HPV és a rák



Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. *J Pathol.* 1999;189:12–19. 2. American Cancer Society. Available at: <http://www.cancer.org>. Accessed March 30, 2006. 3. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1772–1783. 4. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999:1–22.

A HPV nem csak méhnyakrákot okoz

A HPV 16,18 okozta rákok 30%-a a férfiakat érinti.



Hartwig et al. BMC Cancer 2012, 12:30
<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/12/30>



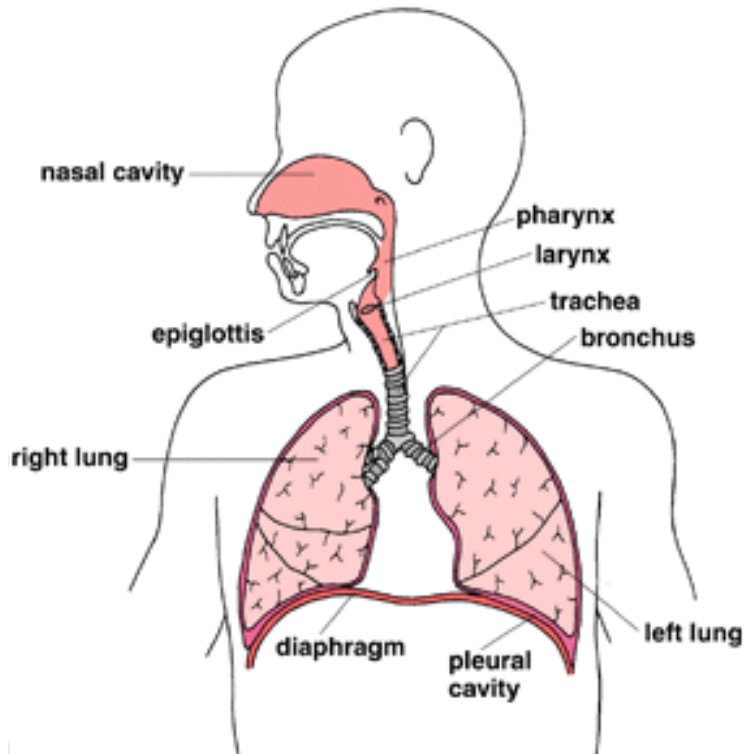
A HPV-fertőzés gyakorisága férfiakban

egyetemi hallgatóknál

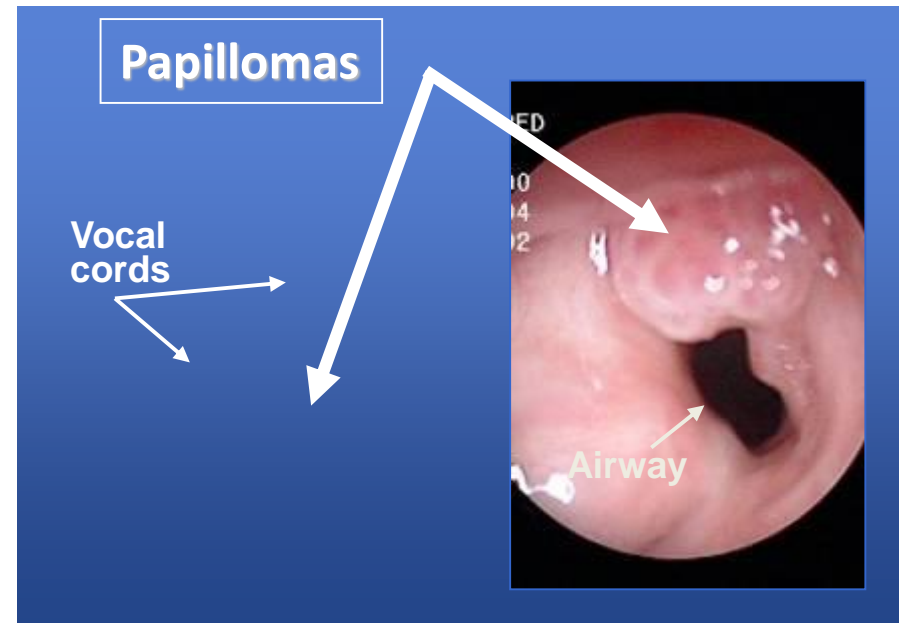
- finn: 16,5%**
- amerikai: 33%**



Locations of Papillomas in RRP



Reprinted with permission of the University of Maryland Medical Center (www.umm.edu)¹



Photos courtesy of Craig S. Derkay, MD
Eastern Virginia Medical School

HPV transzmisszió mechanizmusa

↳ Szexuális utak

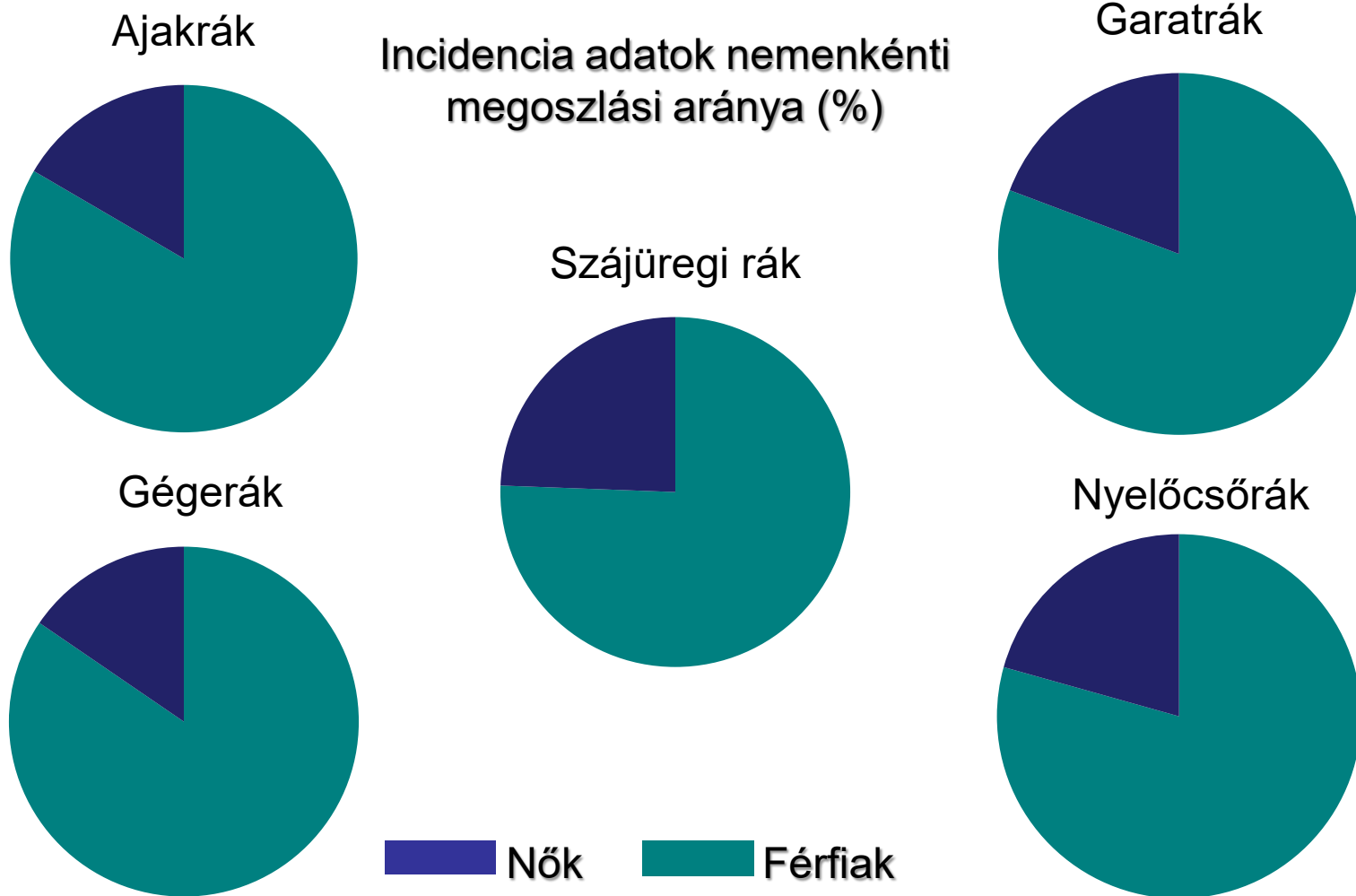
- ↳ Genital–genital, manual–genital, oral–genital²⁻⁴
- ↳ Genitalis HPV infectio szűzekben ritka, de lehetséges nem penetráló szexuális kapcsolat útján²
- ↳ A condom használat csökkenti a kockázatot, de nem véd teljesen a fertőzés ellen⁵

↳ Nem szexuális utak

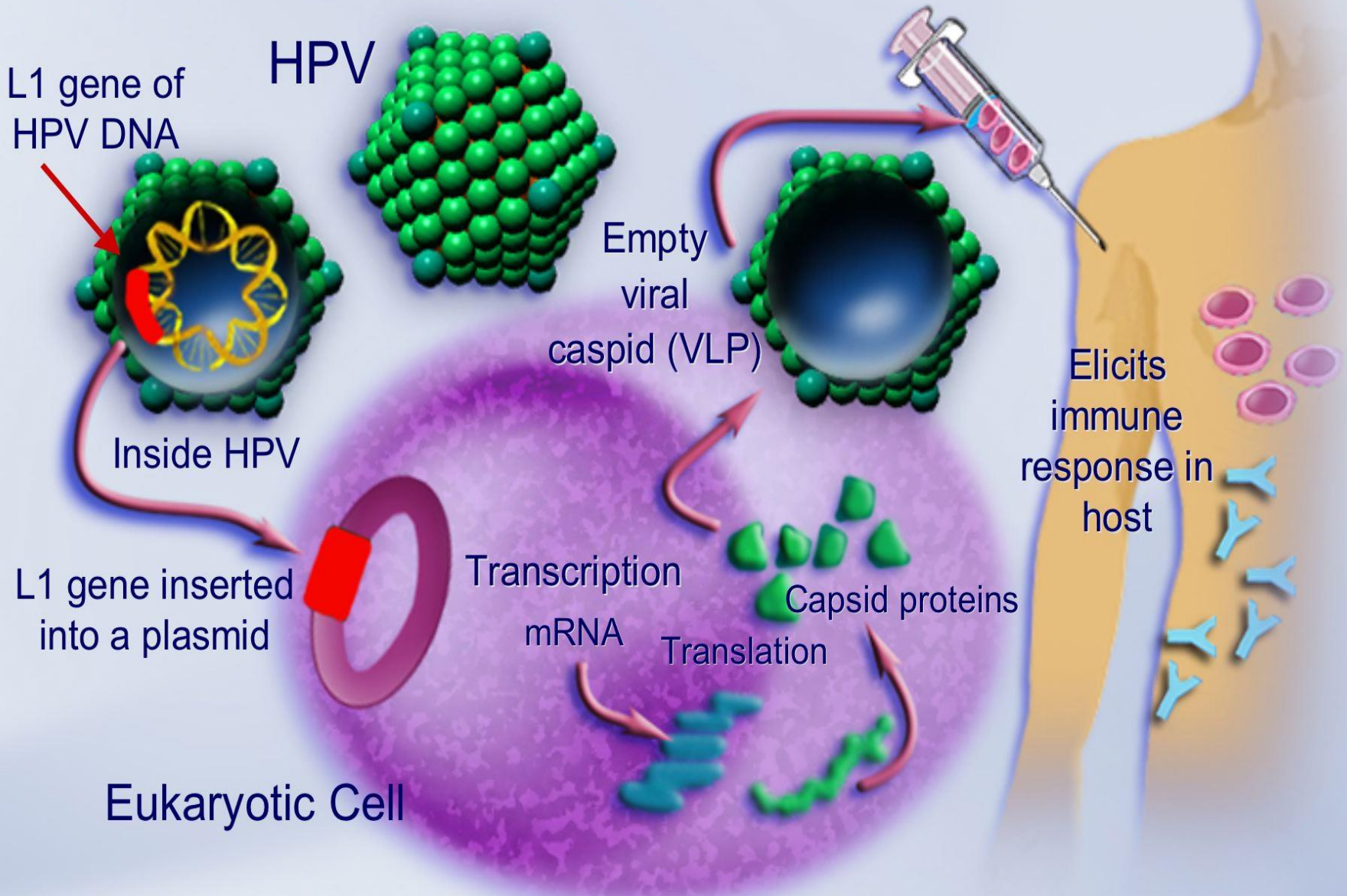
- ↳ Anyától az újszülöttbe (vertical transmissio)⁶
- ↳ Egyéb (pl, alsónemű, sebészi kesztyű, orvosi műszerek)^{7,8}
→ Feltételezik, de nem egyértelműen bizonyított, extrém ritka

↳ A fertőzött egyének nincsenek tudatában a fertőzésnek és akaratlanul terjesztik a vírust.⁹

A HPV fertőzéssel összefüggő kórképek nőket és férfiakat egyaránt érintik – fej-nyaki régió



HPV L1 Virus-Like-Particle (VLP) Vaccine Synthesis



A HPV oltási programok által megcélzott női populáció Európában és néhány azon kívüli országban

Általános iskolás korú lányok (<14 év)	Általános iskolás korú lányok (<14 év) + Középiskolás korú lányok (14-18 év)	Általános iskolás korú lányok (<14 év) + Középiskolás korú lányok (14-18 év) + Felnőtt nők (18-26 év)
Ausztria Németország Olaszország Spanyolország Finnország Svédország Norvégia Bulgária Magyarország Csehország Szlovénia Horvátország Lettország Románia Izland San Marino Kanada Izrael Brazília	Belgium Hollandia Egyesült Királyság Portugália Görögország Svájc Liechtenstein Luxemburg	Franciaország Dánia Macedonia Ausztrália Egyesült Államok

Megjegyzés: vastagított betű = országok ahol csak 1 születési kohortot oltanak

Garland M et al, Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. Clin Infect Dis. 2016 Aug 15;63(4):519-27.

HPV vakcina biztonságossága



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- ↪ Leggyakoribb mellékhatás a helyi reakció.
- ↪ Mindegyik HPV vakcina biztonságos, az alkalmazással járó előnyök meghaladják a kockázatot.
- ↪ Az Egyesült Államok járványügyi hatósága szerint 19 millió 9vHPV oltás beadása után a vakcina gyógyszerbiztonsági profilja azonos az alkalmazási előírásban meghatározottakkal.

EMA, EMA/714950/2015

Cervarix, alkalmazási előírás, 2017; Silgard, alkalmazási előírás, 2017; Gardasil9, alkalmazási előírás, 2017

CDC. Gee J et al. Post-licensure monitoring 9-valent human papillomavirus vaccine safety. Scientific lecture in EUROGIN, 2017: www.eurogin.com/2017

Costa APF et al. Safety of Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine: A Meta-Analysis of Randomized Trials. J Immunol Res. 2017;2017:3736201.



Már 89 állam olt a HPV ellen – ebből 21 a fiúkat is

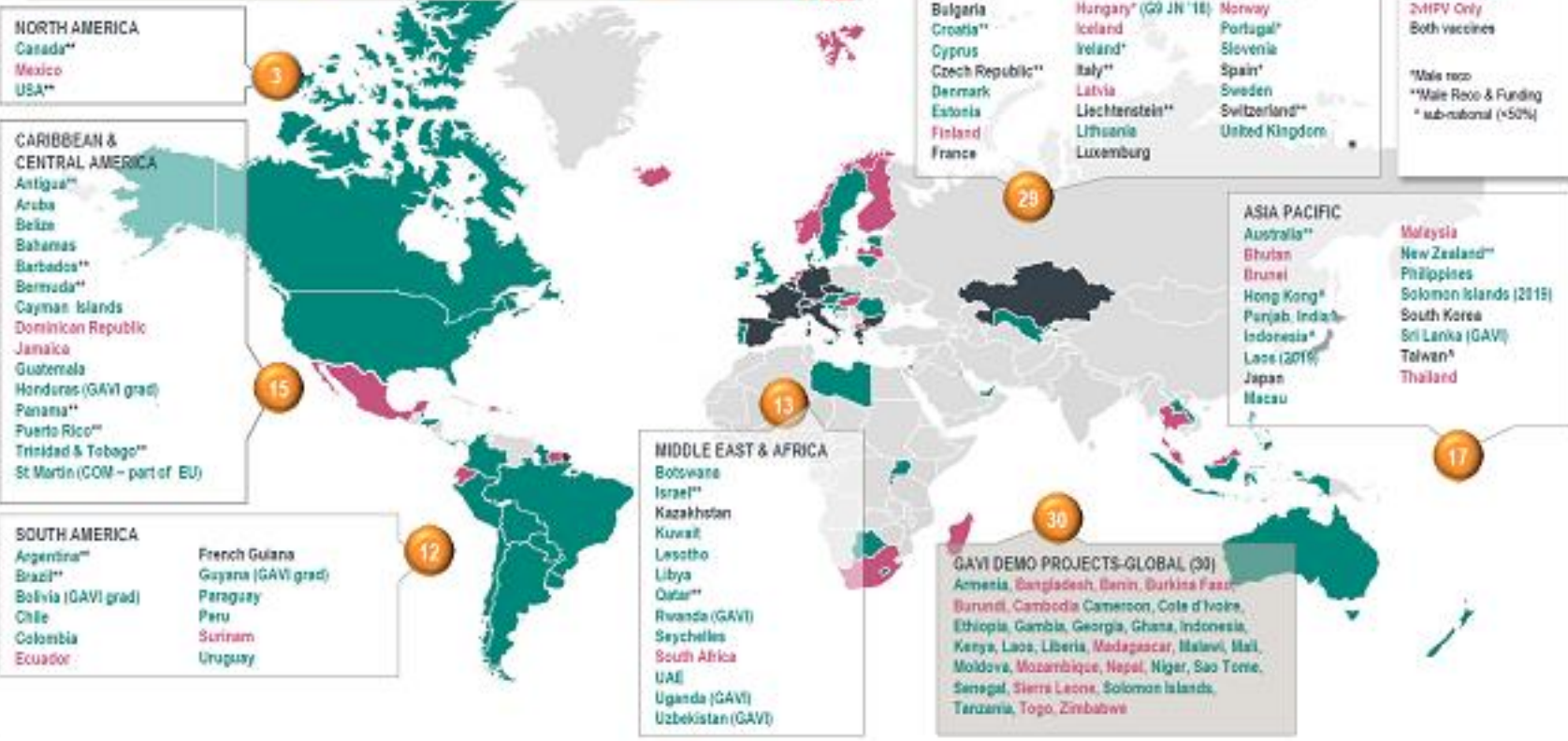
2018. július

Publically Funded / Reimbursed HPV Immunization Programs: 89 (does not include GAVI Demos)

Female only program: 69 Countries - Gender-neutral: 20 countries

+ UK

Color represents current state
Future changes noted in parentheses if color will change
G9 specific programs detailed on next slide



2018. júliusában UK Kormánya döntött - a HPV vakcinációs programot kiterjesztik a 12-13 éves fiúkra is

39 Gender-Neutral HPV Immunization Programs Implemented as of October 1st 2019

NORTH AMERICA

- Canada
- USA
- Virgin Islands

3

EUROPE

- Austria
- Belgium
- Croatia
- Czech republic
- Denmark
- Germany
- Gibraltar
- Isle of Man
- Ireland
- Italy
- Jersey
- Liechtenstein
- Luxembourg
- Norway
- Slovakia
- Switzerland
- UK

17

MIDDLE EAST & AFRICA

- Israel
- Turkmenistan

2

CARIBBEAN & CENTRAL AMERICA

- Antigua
- Bahamas
- Barbados
- Bermuda
- Guyana
- Panama
- Puerto Rico
- Saint Lucia
- Trinidad & Tobago

9

3

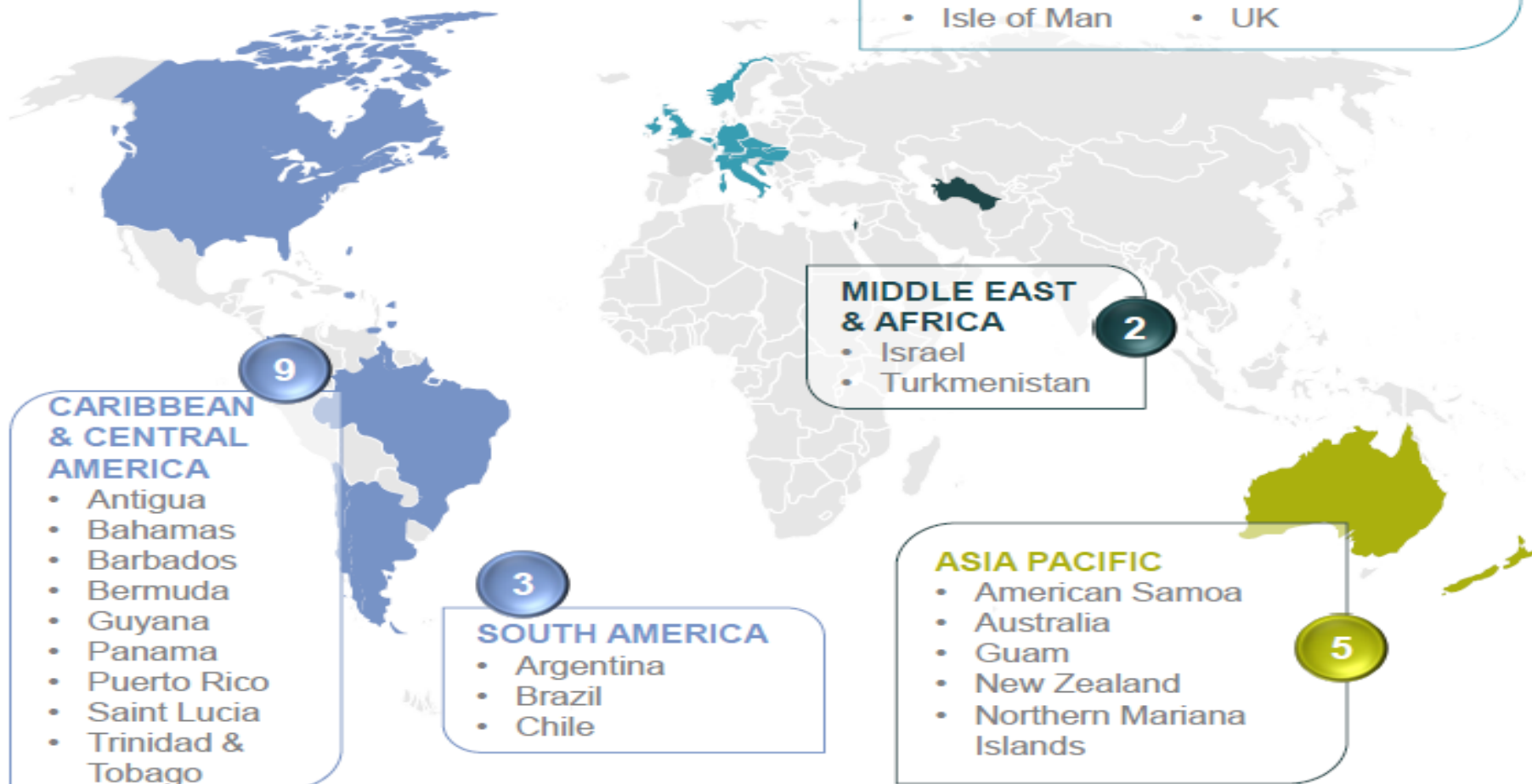
SOUTH AMERICA

- Argentina
- Brazil
- Chile

ASIA PACIFIC

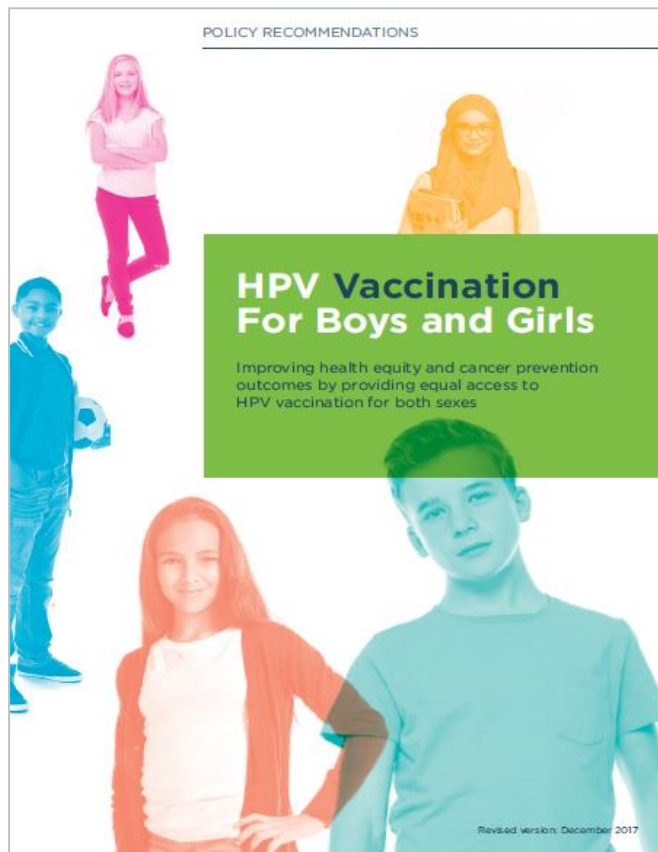
- American Samoa
- Australia
- Guam
- New Zealand
- Northern Mariana Islands

5



European Parliament, 2017

Policy recommendation on HPV Vaccination for boys and girls



The European Parliament event, hosted by MEP Nessa Childers on the occasion of European Immunisation Week. Improving health equity and cancer prevention outcomes: HPV vaccination for boys and girls. <https://www.vaccinestoday.eu/stories/hpv-vaccines-boys/girls>

Considering the high impact of HPV on young generations, it is critical to take actions to stop the transmission of the virus and work towards disease elimination, in order to protect the future generations of European citizens.

Yet, prevention currently represents only 3% of healthcare budgets in Europe¹²⁶ and vaccination only 0.5%¹²⁷. In constrained environments, delivering sustainable and cost-effective healthcare interventions is a top priority. Disease prevention expenditure must not and cannot be seen as a cost, but rather as an investment into healthier and active populations:

Because promoting good health outcomes via prevention is a cornerstone of the Europe 2020 strategy, HPV vaccination programmes would contribute to Europe 2020's objectives for a smart and inclusive growth:

- By protecting against infectious diseases and their life-span consequences, as this contributes to improve prospects for EU citizens and the economy
- By keeping people healthy and active for longer, in particular young adults at fertile age, with a positive impact on productivity and competitiveness
- By reducing the burden of costly diseases, such as cancers or genital warts, contributing to healthcare systems' sustainability
- By tackling health inequalities and their economic impact

HPV vaccination is one of the cheapest and most efficient primary interventions for HPV-related cancers, as compared to treatments, and given the sustainability of the protection it offers, it is an example of efficient spending on health, promoting growth which is consistent with European objectives.



Tanulságok

- Az eddigi leghosszabb utánkövetéses vizsgálat
- **A fiúkra való kiterjesztéssel elérhetővé válik a vakcinában jelenlévő HPV típusok csaknem teljes eliminációja**
- Matematikai modellezés alapján **a HPV 6,11,16,18 eliminációja lehetséges, ha**
 - **legalább 80% az átoltottság a lányokban és fiúokban**
 - **az átoltottságot fenntartják**

Machalek DA et al. Very low prevalence of vaccine human papillomavirus (HPV) types among 18 to 35 year old Australian women, nine years following implementation of vaccination J Infect Dis. 2018 Apr 23;217(10):1590-1600.





The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008

"for his discovery of human papilloma viruses causing cervical cancer"

"for their discovery of human immunodeficiency virus"



© Klaus Rüschoff,
Springer Medizin Verlag

Harald zur Hausen

🕒 1/2 of the prize

Germany

German Cancer
Research Centre
Heidelberg, Germany



Photo: Sakutin/SCANPIX

Françoise Barré-Sinoussi

🕒 1/4 of the prize

France

Regulation of Retroviral
Infections Unit, Virology
Department, Institut
Pasteur
Paris, France



Photo: Magunia/SCANPIX

Luc Montagnier

🕒 1/4 of the prize

France

World Foundation for
AIDS Research and
Prevention
Paris, France

Prof.Dr.med. Harald zur Hausen



Prof. Harald zur Hausen



EBV (HHV-4) – Az első bizonyítottan vírus-asszociált emberi malignus daganat

- ↪ Afrikai Burkitt lymphoma (1956-58)
- ↪ Epstein-Barr (1964) – a vírus identifikálás
- ↪ EBV asszociált betegségek:
 - ↳ Mononucleosis infectiosa
 - ↳ Burkitt lymphoma (B sejtes, magas mal. NHL)
 - ↳ Nasopharyngealis cc
 - ↳ HL (?)



Emberi daganatok

malária okozta
immunszuppresszió



**afrikai
Burkitt-limfóma**



**Epstein-Barr-vírus –
„csókolózási betegség”**

A HHV-8 és a Kaposi-szarkóma

- ☑ **Kaposi Mór, 1872**
- ☑ **leggyakoribb AIDS-zel kapcsolatos daganat**
- ☑ **átvitel**



Gyakori kérdések a rákkal kapcsolatban

- ↪ Miért éppen én?
- ↪ Honnan kaptam?
- ↪ A gyermekeim/házastársam, környezetem stb megkaphatják tőlem?
- ↪ Fertőző-e a rák?
 - ↳ Vírus? Baktérium?
- ↪ Hogyan védhetem magam?





Semmelweis Egyetem
<http://semmelweis.hu>

Előadás főcíme: A daganatkeltő
(onkogén) vírusok

Dr. Schaff Zsuzsa
Széchenyi-díjas akadémikus