

## **Varför är regleringen av papillomvirusets gener så viktig för dess förmåga dröja kvar och ge upphov till cancer?**

Tove Samuelsson

**Humant papillomvirus (HPV) orsakar idag närmare 500 000 fall av livmoderhalscancer per år världen över. Det är ett av världens vanligaste sexuellt överförbara virus och alla kvinnor drabbas någon gång under sin livstid av en HPV-infektion. Varför leder då endast en del av dessa infektioner till livmoderhalscancer? Hur reglerar viruset sina gener för att inte upptäckas av immunförsvaret?**

Fler än 100 olika typer av humant papillomvirus har nu identifierats och beroende på typ ger de upphov till olika symptom. Det är främst HPV-typ 16, 18, 31 och 45 som är förknippade med livmoderhalscancer och dessa typer är så kallade högrisktyper. Lågrisktyper är exempelvis HPV-6 eller HPV-11, som båda ger upphov till kondylom (könsvärtor). De typer som infekterar vanliga hudceller ger värtor, vanligtvis på händer och fötter. HPV-16 och -18 är de vanligast förekommande typerna i livmoderhalscancer, men då HPV-16 har hittats i mer än 50 % av alla fall läggs mycket forskning på just denna typ av viruset.

En infektion av HPV sker ofta då epitelcellerna (hudceller) eller cellerna i slemhinnan på något sätt blivit skadade. Detta ger nämligen viruset möjlighet att infektera de basala cellerna, alltså det understa lagret av celler. Genom att infektera just dessa celler kan viruset utnyttja epitelcellernas differentiering (utveckling). I de allra flesta fall tar immunförsvaret hand om infektionen, som då försvinner efter 18-24 månader. Varför är det då så att immunförsvaret i vissa fall inte upptäcker detta virus, som då kan dröja kvar och till slut orsaka cancer? Detta beror på att viruset har utvecklat ett sätt att "gömma sig" i våra celler och på så sätt undvika en immunrespons. Genomet hos HPV är ungefär 8 kb stort och generna brukar delas in i två grupper, tidiga gener och sena gener. De tidiga generna kallas för E1, E2, E4, E5, E6 och E7 (E för early) och de sena generna kallas L1 och L2 (L för late). I början av en infektion uttrycks endast de tidiga generna, vilka håller till i kärnan av cellen. Detta gör det svårt för immunförsvaret att upptäcka viruset i början av infektionen. De sena generna, å andra sidan, kodar för kapselproteiner som behövs för att bygga upp nya viruspartiklar. Det skulle vara relativt lätt för immunförsvaret att upptäcka dessa proteiner, om det inte hade varit för virusets förmåga att reglera uttrycket av de sena generna så att kapselproteinerna inte uttrycks förrän precis innan cellerna spricker och viruset kan spridas vidare. Ifall man kunde få igång uttrycket av de sena generna tidigare i en infektion skulle immunförsvaret kunna upptäcka och eliminera infektionen på egen hand.

I mitt projekt har jag undersökt två proteiner som skulle kunna påverka uttrycket av de sena generna och vilken del av genomet hos HPV-16 ett av dessa proteiner påverkar. Genuttrycket av de sena generna efter transfektion (i närvaro eller frånvaro av dessa proteiner) mättes genom en hybridiseringsmetod som detekterade det sena mRNA:t L1. Det visade sig att båda dessa proteiner påverkar sent genuttryck hos HPV-16. Det var däremot svårt att se på vilket sätt de påverkar genomet. Mitt projekt har också inneburit konstruktion av nya plasmider.

Examensarbete i biologi 30hp till magisterexamen, VT 2008

Institutionen för biologisk grundutbildning och Institutionen för medicinsk biokemi och mikrobiologi, Uppsala Universitet

Handledare: Stefan Schwartz och Monika Somberg