

Pressekonferenz

des Deutschen Krebsforschungszentrums
„Neuartige Infektionserreger als
Krebsrisikofaktoren“

Dienstag, 26. Februar 2019

11:00 bis 12:00 Uhr

Deutsches Krebsforschungszentrum

Konferenzraum DO.02.032/34

Im Neuenheimer Feld 280

69120 Heidelberg

Ihre Gesprächspartner sind:

Prof. Dr. med. Michael Baumann

Vorstandsvorsitzender des Deutschen Krebsforschungszentrums

Begrüßung und Moderation

Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Harald zur Hausen

ehem. Vorstandsvorsitzender des Deutschen Krebsforschungszentrums

Milch- und Rindfleischkonsum als Krebsrisikofaktoren: Von der epidemiologischen Beobachtung zum Modell für Darm- und Brustkrebs

Prof. Dr. rer. nat. Ethel-Michele de Villiers

ehem. Leiterin der Abt. Tumovirus-Charakterisierung

Neue Erreger: Charakterisierung der infektiösen Faktoren in Milch und Fleisch

Dr. rer. nat. Timo Bund

Leiter der Arbeitsgruppe episomal-persistierende DNA in Krebs- und chronischen Erkrankungen

Nachweis von Proteinen und Nukleinsäuren der neuen Erreger und chronischen Entzündungen

Neuartige Infektionserreger aus Milch und Fleisch als Krebsrisikofaktoren

Ausgangsüberlegung zu Krebs und chronischen Infektionserkrankungen

Die meisten viralen Krankheitserreger zeichnen sich durch hohe Speziespezifität aus. Nur in Zellen ihres spezifischen „Wirts“ können sie sich erfolgreich vermehren. Solche Erreger können zwar oftmals Zellen anderer Spezies infizieren, doch bei einigen kann diese langfristige persistierende Infektion Zellen bösartig entarten lassen.

Daher stammt die Idee, dass Erreger, die an Haus- bzw. Nutztiere des Menschen angepasst sind, auch Menschen infizieren können und gelegentlich Krebs entstehen lassen.

Epidemiologische Beobachtungen

Eine Analyse der geographischen Verteilung mehrerer Krebsarten sollte Hinweise auf eine mögliche Beteiligung bestimmter Erreger aufdecken.

Das weltweit zu beobachtende Verteilungsmuster der Neuerkrankungsraten von Darm- und Brustkrebs deutet auf einen engen Zusammenhang mit dem Konsum von Milch- und Fleischprodukten vom europäischen Rind (*Bos taurus*) hin:

- Hohe Darmkrebsraten in Weltregionen mit einem hohen Verzehr an Milch- und Rindfleischprodukten: Nordamerika, Argentinien, Europa, Australien.
- Weltweit besteht eine erhebliche Übereinstimmung der Neuerkrankungsraten zwischen Brust- und Darmkrebs, insbesondere, was die Hochrisiko-Regionen betrifft (Nordamerika, Argentinien, Europa, Australien), aber auch bei den Ländern mit besonders niedrigen Risiken wie Mongolei, Bolivien und Indien
- Indien: sehr niedrige Darm- und Brustkrebs-Raten, aber: in Bundesstaaten, in denen Milchkühe eingeführt wurden, um die Versorgung der Kinder sicherzustellen, steigen die Brustkrebs-Neuerkrankungsraten.
- Bolivien: niedrige Darm- und Brustkrebsraten – dort werden in erster Linie Zebus (*Bos indicus*) gehalten.
- Mongolei: Bemerkenswert niedrige Darmkrebs- (und Brustkrebs-) Neuerkrankungsraten trotz hohem Verzehr von Rinderprodukten, aber: Rinder dort stammen hauptsächlich von Kreuzungen mit importierten Zebus ab
- Japan und Korea: etwa 20 Jahre nach dem 2. Weltkrieg und in Korea nach dem Korea-Krieg: steiler Anstieg der vormals extrem niedrigen Darmkrebs-Inzidenz korreliert mit dem Anstieg der Fleischimporte und der Fleisch-Produktion.

Hinweis: Niedrige Brustkrebsraten auch bei Menschen mit Laktoseintoleranz

Hypothese

Eine durch den Verzehr von Milchprodukten und/oder Rindfleisch übertragene Infektion mit einem bislang unbekanntem Erreger erfolgt im frühen Säuglingsalter. Die Erreger induzieren in bestimmten Geweben (Darm, Brust) eine chronisch-entzündliche Reaktion, die im umgebenden Gewebe die Krebsentstehung fördern kann. Zum Ausbruch der Krankheit kommt es Jahrzehnte nach der Infektion!

Wie und wo wurde nach dem verantwortlichen Erreger gesucht?

Untersuchung von Blutseren von hunderten von europäischen Milchkühen, zusätzlich von zahlreichen Proben von kommerziell erhältlicher Milch und Milchprodukten aus Supermärkten.

Außerdem Analyse hunderter Blutproben von gesunden Menschen und Darmkrebs-Patienten.

Handelt es sich um eine neuartige Klasse von Erregern?

Die Autoren gingen zunächst von einem Virus als Erreger aus und setzten bei der Suche daher auf Techniken, mit denen normalerweise Viren isoliert werden (z. B. Dichtegradienten-Zentrifugation). Was sie jedoch mehrfach und reproduzierbar fanden, waren einzelsträngige ringförmige DNA-Elemente, die große Ähnlichkeit mit Sequenzen spezifischer bakterieller Plasmide aufweisen. Nach ihrem Auffindungsort wurden sie als „Bovine Meat and Milk Factors“ (BMMFs) bezeichnet.

Plasmide sind kleine, ringförmige DNA-Moleküle, die u.a. bei vielen Bakterien (und Hefen) vorkommen. Sie werden in Bakterienzellen als eigenständige genetische Einheit vermehrt. Sie tragen oftmals Gene für Antibiotikaresistenzen oder für Produkte, die die Pathogenität des Bakteriums steigern.

Alle BMMFs tragen ein Gen für das für ihre eigene Vervielfältigung notwendige „Rep“-Protein (Replikations-Initiator-Protein). Charakteristisch für die BMMFs ist, dass sie alle ein Rep-Gen besitzen, unabhängig von den anderen vorhandenen Genen.

Die meisten BMMFs zeigen Ähnlichkeit zu Plasmiden von *Acinetobacter baumannii*, einem häufig multiresistenten Keim, der Wundinfektionen, Bakteriämie, Sepsis, Pneumonie, Meningitis oder Harnwegsinfektionen hervorrufen kann. *Acinetobacter baumannii* infiziert übrigens auch Rinder.

Einige BMMFs weisen auch Ähnlichkeiten auf mit bestimmten Viren mit kleinem, zirkulärem, einzelsträngigen DNA-Erbgut.

Bei der Isolierung der BMMFs stellte sich heraus, dass sie in der Natur wahrscheinlich nicht als „nackte“ DNA vorliegen, sondern mit Proteinen assoziiert sind. Es wurden bislang aber keinerlei „BMMF-Partikel“ (im Sinne eines Viruspartikels) gefunden. Derzeit laufen Untersuchungen, ob die BMMFs in der Milch in so genannten „Milch-Exosomen“ vorliegen, kleine Bläschen, die sich von der Zelle abschnüren. Die Natur dieser Erreger ist also bislang nicht eindeutig definiert. Sie stellen eine neue Klasse von Erregern dar, die in ihren Charakteristika zwischen Viren und Bakterien liegen. Daher wurde im Hinblick auf die Verwandtschaft zu Plasmiden die Bezeichnung „Plasmidome“ für diese bislang unbekannte Klasse von Erregern gewählt.

Sind alle BMMFs identisch?

Die derzeit isolierten über 120 verschiedenen BMMF-Typen konnten anhand ihrer DNA-Strukturmerkmale hauptsächlich in zwei Gruppen eingeteilt werden – einzelne andere Isolate gehörten zu einer neu identifizierten Virus-Familie. Ein Typ wurde bislang vorrangig im Zusammenhang mit Darmkrebs gefunden.

Wie und wann infizieren sich Menschen mit BMMFs?

Es ist bekannt, dass das Immunsystem des Menschen erst nach etwa einem Lebensjahr ausgereift ist. Daher ist zu vermuten, dass Säuglinge bereits frühzeitig beim Zufüttern mit Kuhmilch infiziert werden. Ist das Immunsystem ausgereift, liegt ein besserer Schutz gegen die Infektion vor. Bei früher Infektion von Säuglingen dagegen kann sich eine Immuntoleranz gegen die BMMF entwickeln.

Müssen wir nun Rindfleisch und Milchprodukte meiden?

Das dürfte beim Erwachsenen nur wenig Wirkung zeigen, da wir vermutlich bereits alle mit BMMFs infiziert wurden. Allerdings sollte man Säuglinge keinesfalls früh mit Kuhmilchprodukten füttern (siehe unten!)

Sind die BMMFs in menschlichen Zellen aktiv?

Werden BMMFs in menschliche Zellen eingebracht, so wird vom Rep-Gen RNA abgelesen und das Rep-Protein produziert, bei manchen BMMFs auch weitere Proteinprodukte.

Eine Vervielfältigung (Replikation) der BMMFs in menschlichen Zellen ist nachgewiesen. Dabei sind die Erreger auf zelluläre Proteine angewiesen, die bislang noch nicht bestimmt wurden.

Reagiert das menschliche Immunsystem auf BMMF-Infektion?

Bei insgesamt etwa 350 gesunden und krebskranken Personen wurden Serum-Antikörper gegen BMMFs nachgewiesen, das belegt eine Exposition mit dem Erreger.

Wie wurde die Verbreitung der BMMFs im menschlichen Körper untersucht?

Es wurden hochsensitive Antikörper gegen das in allen BMMFs vorkommende Rep-Protein hergestellt. Damit ließ sich über klassische Färbungen von Gewebeschnitten die Verteilung der Erreger nachweisen. Außerdem wurde auch BMMF-DNA aus Gewebeschnitten isoliert. Interessanterweise wurden in Tumorzellen selbst bislang noch keine BMMF-Sequenzen nachgewiesen.

Bis jetzt wurden BMMF-Proteine in Kolon, Brust, Prostata und Gehirn nachgewiesen, zusätzlich BMMF-DNA in Colon.

Beispiel Darmkrebs: In welchen Gewebereichen lassen sich BMMFs nachweisen?

Im Dickdarm finden sich Infektionen in der Lamina propria, der unter der Schleimhaut gelegenen Bindegewebsschicht, vor allem in der Umgebung der Lieberkühn'schen Krypten. Dabei handelt es sich um schlauchförmige Einsenkungen der Darmschleimhaut, die der Sekretion dienen und in deren unteren Ende die Darm-Stammzellen lokalisiert sind. Vor allem in den entzündungsfördernden Makrophagen (CD68-positiv) konnten BMMFs nachgewiesen werden.

Beispiel Brustkrebs:

ähnliches Verteilungsmuster (unpublizierte Daten)

Welche Auswirkungen hat die Infektion dieser Zellen mit BMMFs?

In den durch BMMFs infizierten Gewebereichen konnten erhöhte Spiegel reaktiver Sauerstoffverbindungen nachgewiesen werden, ein typisches Merkmal für Entzündungen. Solche Sauerstoffradikale begünstigen die Entstehung von Erbgutveränderungen. Insbesondere die sich schnell teilenden Zellen in den Lieberkühn'schen Krypten sind diesem mutationsfördernden Einfluss ausgesetzt. Je mehr Mutationen zusammenkommen, desto höher das Risiko, dass auch Gene getroffen werden, deren Defekt das Zellwachstum außer Kontrolle geraten lässt. Die BMMFs sind daher als indirekte Karzinogene anzusehen.

Chronische Entzündungsreaktionen werden seit langem schon als mögliche Ursache von Darmkrebs diskutiert, unter anderem als Basis für die Entstehung von alkoholbedingtem Magen- und Darmkrebs.

Was bedeutet „indirekt karzinogen“?

Darunter versteht man Krankheitserreger, die nicht selbst direkt in krebsfördernde molekulare Prozesse der Zelle eingreifen (wie etwa bestimmte Genprodukte humaner Papillomviren), sondern eine - zumeist entzündliche - krebsfördernde Umgebung schaffen. Bekanntestes Beispiel ist die chronische Infektion mit Hepatitis C-Viren und Leberkrebs.

Führt eine Infektion mit BMMFs zwangsläufig zu Darmkrebs?

Eher nicht. Der Anteil, den BMMF-Infektionen am gesamten Darmkrebsrisiko haben, ist offensichtlich hoch, er lässt sich aber nicht exakt beziffern.

Es wird derzeit geprüft, ob bei Darmkrebspatienten die Menge an nachweisbarem BMMF Protein mit dem Überleben der Patienten korreliert. Wenn ja, wäre Personen mit hohem BMMF-Level anzuraten, die Angebote zur Darmkrebsfrüherkennung besonders sorgfältig wahrzunehmen.

Ist Prävention möglich?

Welche Möglichkeiten sind denkbar, um sich gegen Infektion mit den BMMFs zu schützen?

Es ist davon auszugehen, dass Menschen sich mit den BMMFs im frühen Säuglingsalter infizieren – wenn ihr Immunsystem noch nicht ausgereift und leistungsfähig ist. Ab einem Alter von 12 Monaten ist das Baby wahrscheinlich immunkompetent und kann viele Erreger abwehren.

Bekannt ist, dass langes Stillen (über 6 Monate hinaus) Säuglinge vor der Infektion mit einer ganzen Reihe von Erregern schützen kann (Noroviren, Rotaviren, HIV). Ursache dafür sind bestimmte Zuckerverbindungen in der Muttermilch, die verhindern, dass die Erreger an die Rezeptoren der Zelloberfläche andocken, über die sie normalerweise ins Zellinnere gelangen. So enthält Muttermilch beispielsweise die protektiven Zuckerverbindungen Disialyl-lacto-N-Tetraose, 2'-Fukosyllaktose und 3'-Fukosyllaktose. Diese Verbindungen sind in der Milch anderer Tierarten nicht vorhanden. Bereits heute werden diese Zucker teilweise Milchpulvern

für die Babynahrung zugesetzt. Es ist möglich, dass diese Verbindungen auch die Infektion mit BMMFs verhindern.

Könnte Stillen auch die Mutter selbst vor Infektion mit BMMFs schützen?

Da das Brustgewebe im Kontakt mit den schützenden Zuckerverbindungen ist, kann man dies vermuten. Zahlreiche Studien aus den USA zeigen, dass mit jedem zusätzlichen Monat des Stillens das Brustkrebsrisiko der Mutter sinkt.

Untersuchungen zur Inzidenz von Darm- und Lungenkrebs bei Frauen, die viele Kinder zur Welt gebracht haben, legen auch hier einen protektiven Effekt nahe.

Ist eine Impfung gegen BMMFs denkbar?

Denkbar wäre es, Rinder zu impfen und so die Übertragung der BMMFs auf den Menschen zu verhindern. Auch eine Schutzimpfung von Babys ist vorstellbar. Es wird geprüft, ob das Rep-Protein schützende Immunität induzieren kann.