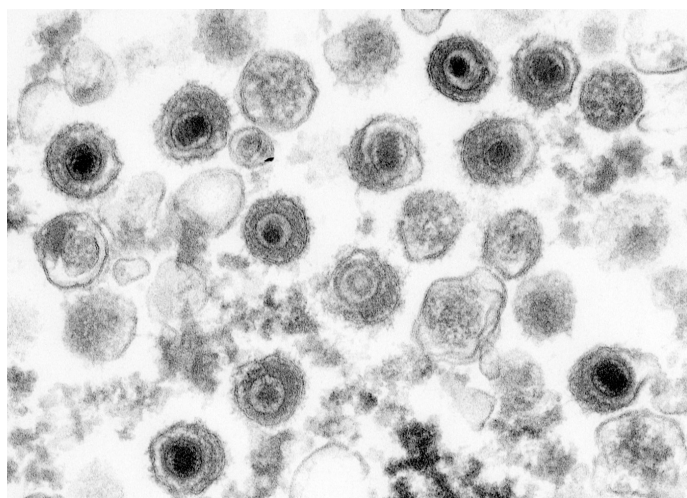


Ein neuartiger Mechanismus der Krebsentstehung

Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV), von denen nahezu jeder Erwachsene weltweit betroffen ist, stellen für einige Krebsarten einen hohen Risikofaktor dar. Heidelberger Wissenschaftler haben jetzt für die durch EBV induzierte Krebsentstehung einen ganz neuartigen Mechanismus beschrieben, der nicht auf dem Virusgenom, sondern auf einem Protein beruht: Das EBV-Protein BNRF1 induziert eine übermäßige Vermehrung der Zentrosomen des Spindelapparates und führt zu Chromosomeninstabilität und unregelmäßiger Chromosomenverteilung bei der Mitose.

Das Epstein-Barr-Virus (EBV) wurde zuerst 1964 in den B-Lymphozyten des Burkitt-Lymphoms, einer im tropischen Afrika häufig vorkommenden Krebsart, nachgewiesen. Es war der erste Befund, dass Viren für die Entstehung menschlicher Tumoren verantwortlich sein könnten. Der Nobelpreis für die Entdeckung, dass Viren Krebs verursachen, wurde aber nicht für die Forschung an EBV verliehen, sondern – 44 Jahre nach der Erstbeschreibung von EBV durch den britischen Pathologen Michael Epstein und seine Mitarbeiterin Yvonne Barr – an Harald zur Hausen vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) für seine Forschung an humanen Papillomviren. Wenn es sich schon als enorm schwierig erwiesen hat, infektiöse Agenzien wie Viren überhaupt als ursächliche Faktoren für Krebsentstehung beim Menschen zu identifizieren, so hat sich EBV über Jahrzehnte hinweg der Entschlüsselung seiner potenziell onkogenen (krebserzeugenden) Wirkung in menschlichen Zellen besonders hartnäckig widersetzt.



Epstein-Barr-Viren. Elektronenmikroskopisches Bild.
© DKFZ

Ein Virus für ganz verschiedene Krankheiten

Für diese Schwierigkeiten sind vor allem zwei Gründe zu nennen. Erstens stellte sich heraus, dass 95 Prozent aller Erwachsenen weltweit mit EBV infiziert sind – auch ohne Krankheitssymptome zu zeigen. Zweitens wurde nachgewiesen, dass eine Reihe sehr unterschiedliche Krankheiten mit einer



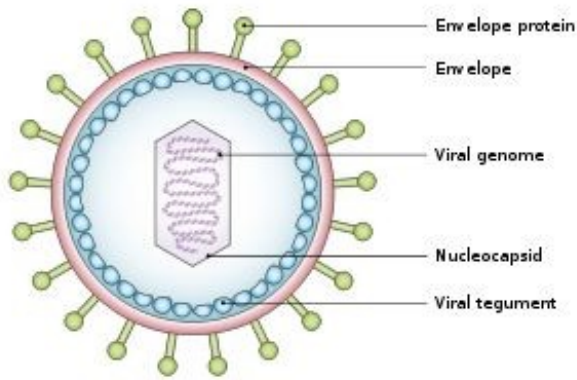
Prof. Dr. Dr. Henri-Jacques Delecluse, Direktor der französisch-deutschen Forschungseinheit Unité Inserm 1074 am DKFZ
© DKFZ

EBV-Infektion einhergehen. Dazu gehören u. a. neben den Non-Hodgkin-Lymphomen (darunter dem Burkitt-Lymphom) und dem Hodgkin-Lymphom auch ganz anders geartete Tumorerkrankungen wie das in Ostasien weit verbreitete Nasopharynx-Karzinom. Außerdem gehören dazu etwa zehn Prozent aller Magenkrebs-Fälle, aber auch das zwar sehr unangenehme, doch meist harmlos verlaufende Pfeiffersche Drüsenfieber, an dem vor allem Jugendliche und junge Erwachsene erkranken und das weithin als „Kusskrankheit“ oder „Studentenfieber“ bekannt ist. Der Pathologe Prof. Dr. Dr. Henri-Jacques Delecluse erforscht seit fast zwanzig Jahren die Zusammenhänge zwischen einer EBV-Infektion und der Krebsentstehung. Seit 2012 ist er Direktor der vom französischen Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) am DKFZ eingerichteten Forschungseinheit Unité Inserm 1074; gleichzeitig ist er Leiter der DKFZ-Abteilung „Pathogenese infektionsbedingter Tumoren“ (s. "Neue deutsch-französische Forschungseinheit zu Krebs und Infektionen in Heidelberg").

Vor einigen Jahren konnten er und sein Team zeigen, dass die so unterschiedlich verlaufenden Infektionen durch genetisch verschiedene, unterschiedlich aggressive EBV- Stämme hervorgerufen werden. Wie aber die Erreger Körperzellen zu Krebszellen umprogrammieren, war nicht bekannt. „Nur für einige wenige Fälle haben wir bislang eine Erklärung, wie eine Krebsumwandlung erfolgt; auf welche Weise aber die Mehrheit der Tumoren entsteht, wussten wir nicht“, sagte Delecluse bei der Vorstellung ihrer neuesten Forschungsergebnisse, die in der Fachzeitschrift „Nature Communications“ publiziert worden sind. Darin wird ein überraschender, bislang unbekannter Modus der Krebsentstehung nicht durch das Erbgut der Viren, sondern durch ein Protein beschrieben. An diesen Arbeiten ist auch die Arbeitsgruppe „Zellzykluskontrolle und Karzinogenese“ von Prof. Dr. Ingrid Hoffmann am DKFZ beteiligt.

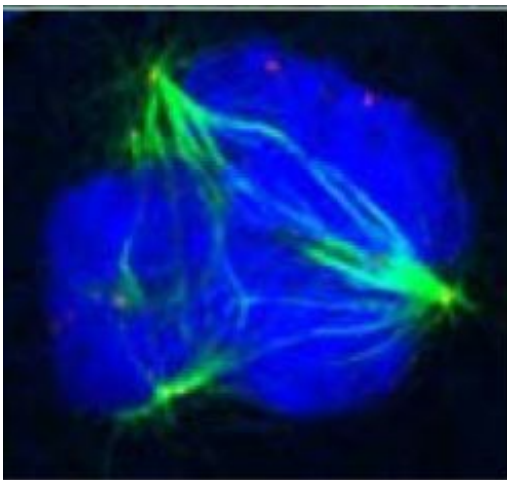
Protein-induzierte Chromosomeninstabilität

EBV infiziert beim Menschen vor allem B-Lymphozyten des Immunsystems und Schleimhautzellen des Mund- und Rachenraums, in denen das Virus lange Zeit ohne Auswirkungen ruhen kann. Es gehört zur Familie der Herpesviren, die zwischen dem das Erbgut enthaltenden Nukleokapsid und der Virushülle eine proteinhaltige Schicht besitzen, das Tegument. Die Forscher zeigten nun, dass das Tegumentprotein BNRF1 in der EBV-infizierten Wirtszelle eine Amplifikation der Zentrosomen induziert. Zentrosomen sind das Organisationszentrum für die mitotische Spindel. Infolge ihrer übermäßigen Vermehrung bilden sich häufig mehr als zwei Spindelpole aus, sodass es nicht mehr zu einer ordnungsgemäßen Zellteilung kommt und die Chromosomen nicht akkurat auf zwei



Schema eines Epstein-Barr-Virus mit dem das Protein BNRF1 enthaltenden Tegument
 © DKFZ

Tochterzellen verteilt werden können. Chromosomeninstabilität und Aneuploidie (numerische Chromosomenaberrationen) sind als Risikofaktor für Krebs bekannt. Gänzlich neu ist jedoch der jetzt beschriebene Mechanismus, mit dem eine Chromosomeninstabilität auch ohne eine chronische Virusinfektion möglich ist und sich ein Tumor entwickeln kann, der nicht notwendigerweise das virale Genom in sich trägt. EBV-Partikel, die kein BNRF1 enthalten, beeinträchtigen die Chromosomenverteilung bei der Mitose nicht; wird das Tegumentprotein aber erneut in diese Viruspartikel eingebaut, so erneuert sich auch wieder die Fähigkeit zur übermäßigen Zentrosomen-Verdoppelung. Nach der Infektion der Zellen mit EBV konnten die Forscher BNRF1 im Zentrosomen-Kompartiment lokalisieren.



Zellteilung mit einer tripolaren Mitose, die durch übermäßige Vermehrung von Zentrosomen bei einem mit EBV infizierten B-Lymphozyten hervorgerufen wurde.
 © DKFZ

„Erstmals haben wir ein Virusprotein als Krebstreiber enttarnt“, erklärte Delecluse. „Alle bislang untersuchten Tumorstämme des Menschen lösen Krebs auf völlig andere Weise aus: Das Virusgenom muss in der Regel dauerhaft in der infizierten Zelle vorliegen, sodass Virusgene abgelesen werden, die dann die Krebsentstehung fördern.“ Auf über 10 Prozent aller durch Infektionen hervorgerufenen Krebsfälle hatte Harald zur Hausen 2008 in seiner Nobelpreis-Rede den durch EBV verursachten Anteil geschätzt; das entspräche weltweit jährlich etwa zwei Prozent (annähernd 300.000 Fälle) aller neuen Krebserkrankungen. Nach ihren neuen Befunden über die Wirkungsweise des BNRF1-Proteins halten Delecluse und seine

Kollegen noch eine höhere Zahl für möglich: Man hätte ja manche Tumoren mit EBV nicht in Verbindung bringen können, weil kein Erbgut des Virus in ihnen nachweisbar sei.

Nach den Befunden der Heidelberger Wissenschaftler stellt jede Infektion mit EBV – einschließlich der Erstinfektion – einen Risikofaktor für Krebsentwicklung dar, weil sie das Risiko einer Chromosomeninstabilität und Aneuploidie erhöht. Dieses Risiko steigt proportional zur Häufigkeit des Kontaktes mit den Viruspartikeln an. Patienten, bei denen sich die Viren – beispielsweise wegen eines geschwächten Immunsystems – verstärkt vermehren können, sind entsprechend

stärker gefährdet. Für Delecluse ergibt sich daraus die Forderung, eine Schutzimpfung gegen EBV zu entwickeln, um die Ansteckung von vornherein zu verhindern. Einen Prototypen für eine EBV-Vakzine gibt es bereits. Vor einigen Jahren schon hatten er und seine Mitarbeiter EBV-Mutanten hergestellt, die in ihre Proteinhülle kein Erbgut verpacken und daher auch keine Krankheit verursachen können. Diese „virusähnlichen Partikel“ (VLP, virus-like particles) werden jedoch vom Immunsystem erkannt und könnten das Ausgangsmaterial für einen vorbeugenden Impfstoff gegen EBV-assoziierte Krebserkrankungen sein.

Originalpublikation:

Shumilov A, Tsai M-H, Schlosser YT, Kratz A-S, Bernhardt K, Fink S, Mizani T, Lin X, Jauch A, Mautner J, Kopp-Schneider A, Feederle R, Hoffmann I, Delecluse H-J: Epstein-Barr virus particles induce centrosome amplification and chromosomal instability. Nature Communications 2017, DOI: 10.1038/ncomms 14257

Fachbeitrag

31.03.2017

Dr. Ernst-Dieter Jarasch

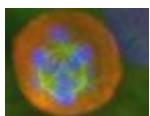
© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Prof. Dr. Dr. Henri-Jacques Delecluse
Pathogenese infektionsbedingter Tumoren (F100)
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
Tel: +49 (0)6221 424870
E-Mail: h.delecluse(at)dkfz.de

- ▶ [DKFZ: Abteilung Pathogenese infektionsbedingter Tumoren](#)
- ▶ [Neue deutsch-französische Forschungseinheit zu Krebs und Infektionen in Heidelberg](#)

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



[Krebserkrankungen – Grundlagenforschung, Erfolge und Trends](#)

dkfz.

Krebs

Virus

Proteine

Grundlagenforschung

DKFZ

Mitose

Pathogen