Neuartige Erreger in Rindfleisch und Kuhmilch als Krebsrisikofaktoren

Ein Forscherteam um den Nobelpreisträger Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Harald zur Hausen hat einen neuen Typ von Infektionserregern entdeckt, der in Milch- und Fleischprodukten europäischer Rinder vorkommt und das Risiko für Darm- und Brustkrebs steigert. Bei diesen „Bovine Meat and Milk Factors" (BMMFs) handelt es sich um kleine DNA-Moleküle, die Ähnlichkeiten sowohl mit bakteriellen Plasmiden als auch mit bestimmten Viren aufweisen.

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

© Tobias Schwerdt / DKFZ

Als Professor Harald zur Hausen am 7. Dezember 2008 in Stockholm der Nobelpreis für Medizin für die Entdeckung krebserregender menschlicher Papillomviren verliehen wurde, sagte er am Ende seiner Nobel Lecture: „Es war meine Absicht, mit diesem Vortrag das Interesse für diese Thematik zu wecken und … neuartige Studien über die potenzielle Bedeutung infektiöser Agentien bei manchen der Hauptkrebsarten des Menschen zu stimulieren. … Die Erforschung infektiöser Ursachen von menschlichem Krebs hat ein großes Potenzial für zukünftige Überraschungen." Nun sorgte der ehemalige DKFZ-Vorstandsvorsitzende selbst für eine solche Überraschung: Auf einer Pressekonferenz im Februar 2019 am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) präsentierte er – zusammen mit der Virologin Prof. Dr. Ethel-Michele de Villiers und dem Molekularbiologen Dr. Timo Bund – Forschungsergebnisse über neuartige, in Rindfleisch und Kuhmilch entdeckte Infektionserreger, die das Risiko erhöhen, an Darm- und Brustkrebs zu erkranken.

Epidemiologische Hinweise

Wie zur Hausen in der Pressekonferenz ausführte, belegen viele Studien weltweit einen Zusammenhang zwischen dem Konsum an rotem Fleisch und Milchprodukten und den Neuerkrankungsraten an Darm- und Brustkrebs. In Regionen wie Nordamerika, Argentinien, Europa und Australien, wo große Mengen an Milch- und Fleischprodukten des europäischen Rindes verzehrt werden, ist auch das Darm- und Brustkrebsrisiko hoch. In Ländern wie der Mongolei, Bolivien und Indien dagegen sind die Erkrankungsraten niedrig; hier werden vornehmlich asiatische Zebus gehalten (im Falle der Mongolei Zebu-Mischlinge, aber auch Yaks). In einigen Bundesstaaten Indiens, in denen europäische Milchkühe eingeführt worden waren, steigen jetzt die zuvor äußerst niedrigen Brustkrebsraten. In Japan und Korea gab es – korreliert mit der Zunahme an Importen und Produktion von Rindfleisch – ebenfalls einen steilen Anstieg der früher extrem niedrigen Darmkrebsinzidenz. Dass Milch und Milchprodukte einen Risikofaktor darstellen, zeigt sich auch an dem deutlich niedrigeren Brustkrebsrisiko bei Menschen mit Laktoseintoleranz im Vergleich mit ihren Laktose-toleranten Geschwistern oder Eltern.

Die epidemiologischen Befunde deuten auf Erreger in europäischen Rindern hin, die das Risiko von Brust- und Darmkrebs erhöhen. Zur Hausen wies darauf hin, dass die meisten viralen Krankheitserreger sehr spezifisch für ihren jeweiligen Wirtsorganismus sind; dennoch können sie oft auch Zellen anderer Spezies infizieren. Im Falle einer lang andauernden Infektion kann es dann zu einer malignen Transformation der Zellen kommen. So können auch an Nutztiere angepasste Erreger auf Menschen übertragen werden und gelegentlich Krebs entstehen lassen.

Ein neuartiger Erregertyp

Zunächst hatten Harald zur Hausen und Ethel-Michele de Villiers, die frühere Leiterin der Abteilung Tumorvirus-Charakterisierung am DKFZ, nach Viren gesucht, die als solche Krebsrisikofaktoren infrage kommen. Stattdessen fanden sie und ihre Mitarbeiter – nach Untersuchungen vieler hundert Blutseren europäischer Milchkühe sowie zahlreicher Proben von kommerziell erhältlicher Milch und Milchprodukten aus Supermärkten – einzelsträngige ringförmige DNA-Moleküle, die in ihren Sequenzen Homologien mit einem Plasmid des Bakteriums Acinetobacter aufweisen, einem humanpathogenen Keim, der verschiedene Infektionskrankheiten hervorrufen, aber auch Rinder infizieren kann. Nach ihrer Herkunft wurden die neu gefundenen DNA-Moleküle als „Bovine Meat and Milk Factors" (BMMFs) bezeichnet. Inzwischen sind über 120 verschiedene Typen isoliert worden.

Alle BMMFs tragen, wie de Villiers berichtete, ein Gen für das zu ihrer eigenen Vervielfältigung notwendige „Rep"-Protein (Replikations-Initiator-Protein). Darin ähneln sie den sogenannten CRESS-Viren („Circular Rep-encoding single-strand DNA

viruses"). Bisher konnte die Natur der Erreger noch nicht eindeutig definiert werden; sie stellen wohl einen neuen Typ von Erregern dar, mit Eigenschaften, die zwischen Viren und Bakterien liegen.

Links: oben ein Yak (Bos mutus), unten ein Zebu oder Buckelrind (Bos indicus) – zwei Rinderarten, die nicht im Verdacht stehen, Krebserkrankungen zu fördern. Rechts: zwei Rassen des europäischen Hausrindes (Bos taurus), in denen BMMFs gefunden werden und deren Fleisch und Milch mit einem erhöhten Krebsrisiko in Zusammenhang gebracht werden.
© Dr. Ernst Jarasch, nach verschiedenen Vorlagen

Sowohl bei gesunden als auch bei krebskranken Personen konnte man im Blutserum Antikörper gegen BMMFs nachweisen, die belegen, dass eine Exposition mit den Erregern stattgefunden hatte. Timo Bund und seine Arbeitsgruppe am DKFZ konnten zeigen, dass BMMFs in einer menschlichen Zelllinie repliziert und transkribiert werden und dabei das Rep-Protein exprimiert wird. Die Forscher untersuchten auch die Verbreitung der Erreger im menschlichen Körper histologisch mit hochempfindlichen Antikörpern gegen das Rep-Protein. So wurden BMMF unter anderem im Dickdarm- und Brustgewebe nachgewiesen. In Darmkrebszellen selbst wurden keine BMMF-Sequenzen gefunden, wohl aber BMMF-Proteine in der unter der Darmschleimhaut liegenden Bindegewebsschicht, der Lamina propria. Ebendort wies das Team auch Makrophagen und Sauerstoffradikale nach – ein Hinweis darauf, dass dort entzündliche Prozesse stattfanden. „Wir gehen daher davon aus, dass BMMFs über eine andauernde Entzündungsreaktion DNA-Mutationen in den Darmepithelzellen auslösen, was dann zu Darmkrebs führen kann", erklärte Bund.

Schutz gegen BMMF-Infektionen?

Die Befunde stehen im Einklang mit zur Hausens und de Villiers' These, dass eine Infektion mit BMMFs wahrscheinlich schon im frühen Säuglingsalter erfolgt – zum Beispiel durch Zufüttern von Milchprodukten nach dem Abstillen, wenn das Immunsystem des Kindes noch nicht ausgereift ist, um die Erreger abzuwehren. Infolgedessen entstünde eine Immuntoleranz gegen BMMFs, die eine spätere Krebserkrankung begünstigen könnte. Die Erreger selbst induzieren eine chronische Entzündung, die im umliegenden Gewebe von Darm und Brust die Krebsentstehung fördern kann. Zum Ausbruch der Krankheit kommt es erst Jahrzehnte nach der Infektion. BMMFs hätten demnach eine indirekt karzinogene Wirkung – vergleichbar etwa mit der chronischen Leberinfektion durch Hepatitis-C-Viren und der Entstehung von Leberkrebs.

Sollen wir nun auf Milch und Rindfleisch verzichten, um unser Krebsrisiko zu senken? Wie die Antikörper in unserem Blut zeigen, hätte der Verzicht im Erwachsenenalter wohl wenig Wirkung, meinte zur Hausen, da wir ohnehin infiziert sind. Als Präventionsmaßnahme vorstellbar, aber noch weit von einer Realisierung entfernt, ist eine Schutzimpfung von Babys – oder auch eine Impfung von Rindern, um eine Übertragung der BMMFs zu verhindern. Gegenwärtig wird geprüft, ob das Rep-Protein eine schützende Immunität induzieren kann.

Wie man weiß, können Säuglinge durch langes Stillen (über mehr als das erste Lebenshalbjahr hinaus) vor Infektionen mit einer ganzen Reihe von Erregern (unter anderem HIV) geschützt werden. Verantwortlich dafür sind bestimmte Zuckerverbindungen in der Muttermilch, die ein Andocken der Erreger an Rezeptoren auf der Zelloberfläche blockieren. In der Milch von Kühen und anderen Tierarten fehlen diese schützenden Zuckerverbindungen; sie werden daher teilweise schon jetzt Milchpulvern für die Babynahrung zugesetzt. Möglicherweise können sie auch eine Infektion mit BMMFs verhindern.

Literatur:

Zur Hausen H, Bund T, de Villiers E-M: Specific nutritional infections early in life as risk factors for human colon and breast cancers several decades later. Int. J. Cancer 144, 1574-1583 (2019). DOI: 10.1002/ijc.31882

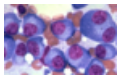
Eilebrecht S, Hotz-Wagenblatt A, Sarachaga V, Burk A, Falida K, Chakraborty D, Nikitina E, Tessmer C, Whitley C, Sauerland C, Gunst K, Grewe I, Bund T: Expression and replication of virus-like circular DNA in human cells. Scientific Reports 8: 2851 (2018). DOI:10.1038/s41598-018-21317-w

Zur Hausen H, Bund T, de Villiers E.-M.: Infectious agents in bovine red meat and milk and their potential role in cancer and other chronic diseases. Current Topics in Microbiology and Immunology 407, 83-116 (2017). DOI: 10.1007/82_2017_3

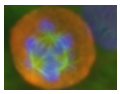
Fachbeitrag

11.06.2019
Dr. Ernst-Dieter Jarasch
© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

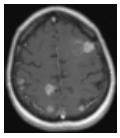
Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Krebstherapie und Krebsdiagnostik



Krebserkrankungen – Grundlagenforschung, Erfolge und Trends



Metastasierung von Tumoren

Zum Weiterlesen

Ernährung | Krebs | Darm | Antikörper | Brustkrebs | DKFZ | DNA