Wie neuartige Erreger die Entstehung von Darmkrebs verursachen können

Spielen BMMFs, die neuartigen infektiösen Erreger, die in Milchprodukten und Rinderseren gefunden wurden, bei der Entstehung von Darmkrebs eine Rolle? Wissenschaftler um Harald zur Hausen wiesen die Erreger bei Darmkrebspatienten in unmittelbarer Nähe der Tumoren nach. Die Forscher zeigen, dass die BMMFs dort lokale chronische Entzündungen auslösen, die über aktivierte Sauerstoffmoleküle Mutationen auslösen und damit langfristig die Krebsentstehung fördern können. BMMFs und Entzündungsmarker waren in der Umgebung bösartiger Darmtumoren signifikant häufiger nachweisbar als im Darmgewebe tumorfreier Personen.

Vor wenigen Jahren hatten Wissenschaftler um Ethel-Michele de Villiers im Deutschen Krebsforschungszentrum eine neuartige Form infektiöser Erreger in Milchprodukten und Rinderseren entdeckt. Dabei handelte es sich um ringförmige DNA-Elemente, die große Ähnlichkeit mit Sequenzen bestimmter bakterieller Plasmide aufweisen. Nach ihrem „Fundort" wurden sie als „Bovine Meat and Milk Factors"(BMMFs) bezeichnet.

Den BMMFs auf die Spur gekommen war de Villiers gemeinsam mit Harald zur Hausen beim Überprüfen einer Hypothese: Ausgehend von epidemiologischen Beobachtungen hatte der Nobelpreisträger einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Rindfleisch bzw. Milchprodukten und dem Auftreten von Darmkrebs postuliert. „Es erschien uns wahrscheinlich, dass ein infektiöser Erreger, der vom europäischen Hausrind auf den Menschen übertragen wird, mit der Entstehung von Darmkrebs in Verbindung steht", so zur Hausen.

Mittlerweile konnten de Villiers und Mitarbeiter über hundert verschiedene dieser DNA-Ringe aus Milchprodukten isolieren. Die BMMFs können sich in menschlichen Zellen vermehren und bilden dort ein Proteinprodukt, Rep, das sie für ihre Vermehrung benötigen. Doch wie könnten sie zur Entstehung von Darmkrebs beitragen?

Das haben Wissenschaftler aus dem Team um Timo Bund nun an Gewebeproben von Darmkrebs und vom gesunden Darm sorgfältig untersucht. Zum Nachweis der Erreger nutzten die Forscher Antikörper, die sie gegen das Rep-Protein generiert hatten. Damit konnten sie BMMFs in 15 von 16 Darmkrebs-Gewebeproben nachweisen.

Bei der Färbung von Gewebeschnitten mithilfe dieser Antikörper stellte sich zur Überraschung der Wissenschaftler heraus: Nicht die Krebszellen selbst enthielten das Rep-Protein, sondern die Zellen in der nächsten Umgebung der Tumoren. Insbesondere in der Lamina propria, der unter der Darmschleimhaut gelegenen Bindegewebsschicht, und dort vor allem in der Umgebung der Darmkrypten, wies der Antikörper das Rep-Protein nach. Aus diesen Rep-positiven Zellen konnten die Forscher auch BMMF-DNA isolieren, die eng verwandt war mit den bereits aus Milchproben isolierten Erregern.

Das Forscherteam hegte den Verdacht, dass die Anwesenheit der BMMFs chronisch-entzündliche Prozesse im Darmgewebe auslösen könnte. Ein Indiz dafür wäre die Anwesenheit entzündungsfördernder Makrophagen. Tatsächlich fanden sich diese Entzündungszellen in direkter Umgebung der Tumoren. Interessanterweise waren die Signale für das Rep-Protein und für den Makrophagen-Marker CD68 nahezu deckungsgleich: Rep liegt also unmittelbar um oder in den Makrophagen vor.

Doch ist die Anwesenheit von BMMFs und die damit verbundene chronische Entzündung tatsächlich mit Darmkrebs assoziiert? Um das herauszufinden, fahndeten Bund und Kollegen nach kombinierten Rep/CD68-Signalen in Darmkrebsproben und verglichen sie mit Darm-Gewebeproben einer Gruppe jüngerer krebsfreier Kontrollpersonen. Bei den Krebspatienten wiesen 7,3 Prozent aller Darmzellen in der Tumorumgebung das kombinierte Rep/CD68 Signal auf. Bei den Darmzellen der Kontrollgruppe waren es mit nur 1,7 Prozent signifikant weniger.

Ein weiterer Hinweis auf entzündliche Prozesse waren die erhöhten Spiegel an reaktiven Sauerstoffverbindungen, die Ethel-Michele de Villiers, Timo Bund und Kollegen in der Umgebung der Rep-positiven Zellen nachweisen konnten. „Solche Sauerstoffradikale begünstigen die Entstehung von Erbgutveränderungen", erklärt Harald zur Hausen. Die Entzündungen waren insbesondere in der direkten Umgebung der Darmkrypten lokalisiert. In diesen schlauchförmigen Vertiefungen sitzen die Stammzellen des Darms, die für die ständige Regeneration der Darmschleimhaut verantwortlich sind. Darm-Stammzellen produzieren laufend große Mengen an Vorläuferzellen, die sich schnell teilen und dabei diesem mutationsfördernden Einfluss ausgesetzt sind. Je mehr Mutationen zusammenkommen, desto höher das Risiko, dass auch Gene getroffen werden, deren Defekt das Zellwachstum außer Kontrolle geraten lässt. Chronische Entzündungen sind als Krebstreiber bekannt, ein

bekanntes Beispiel ist die Entstehung von Leberkrebs als Folge einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis C Virus.

„Wir betrachten die BMMFs daher als indirekte Krebserreger, die teilweise wahrscheinlich über Jahrzehnte hinweg auf die sich teilenden Zellen der Darmschleimhaut einwirken", so zur Hausen. Er geht davon aus, dass die Infektion mit den BMMFs meist früh im Leben erfolgt, etwa zum Zeitpunkt des Abstillens.

„Die Ergebnisse unterstützen unsere Hypothese, dass der Konsum von Milch und Rindfleisch ursächlich mit der Entstehung von Darmkrebs in Zusammenhang steht, und eröffnen gleichzeitig Möglichkeiten zum präventiven Eingreifen", erklärt zur Hausen. So könnte beispielsweise ein frühzeitiger Nachweis der BMMFs besonders gefährdete Personen identifizieren, die dann rechtzeitig die Darmkrebsvorsorge in Anspruch nehmen sollten.

Originalpublikation:

Timo Bund, Ekaterina Nikitina, Deblina Chakraborty, Claudia Ernst, Karin Gunst, Boyana Boneva, Claudia Tessmer, Nadine Volk, Alexander Brobeil, Achim Weber, Mathias Heikenwälder, Harald zur Hausen and Ethel-Michele de Villiers: Analysis of chronic inflammatory lesions of the colon for BMMF Rep antigen expression and CD68 macrophage interactions
PNAS 2021, DOI: 10.1073/pnas.2025830118

Pressemitteilung

15.03.2021
Quelle: DKFZ

Weitere Informationen

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg