

Onkologie 2023 · 29:247–259
<https://doi.org/10.1007/s00761-022-01259-9>
Angenommen: 10. Oktober 2022
Online publiziert: 11. Januar 2023
© Der/die Autor(en) 2023



Spezifische Infektionen als Auslöser von Krebs und chronischen neuronalen Erkrankungen

Ethel-Michele de Villiers · Harald zur Hausen

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

Zusammenfassung

Manche Viren, Bakterien und parasitäre Infektionen können zu Krebserkrankungen führen. Neben der direkten infektiösen Karzinogenese bei Verbleib von Erregern in den Zellen gibt es zumindest zwei Mechanismen der indirekten infektionsbedingten Krebsentstehung: Immunsuppression und chronische Entzündungen mit Radikalbildung und mutagener Aktivität in proliferierenden Zellen. Studien legen nahe, dass bei bestimmten Krebsarten des Menschen nach spezifischen Erregern gesucht werden sollte, die vermutlich nicht als direkte infektiöse Krebserreger eine Rolle spielen, sondern eher über einen indirekten Mechanismus auf Krebsvorläuferzellen und später auch auf Krebszellen einwirken. Die Epidemiologie der betreffenden Krebsarten und chronischen Infektionen legt nahe, dass der Verzehr von Milch- und Fleischprodukten unserer Milchrinder hier eine besondere Rolle spielt und dass wir es mit unerwartet weit verbreiteten Zoonosen des Menschen zu tun haben, deren Identifizierung eine Reihe von Konsequenzen für künftige Präventions- und Therapiemaßnahmen mit sich bringen dürfte. Auch bei der multiplen Sklerose (MS) wird ein ätiologischer Zusammenhang mit Infektionen (vor allem Epstein-Barr-Virus [EBV], seltener humanes Herpesvirus Typ 6) sowie ein Bezug zum Kuhmilch- und Rindfleischkonsum angenommen. In autopsierten MS-Läsionen wurden zirkuläre DNA-Moleküle („multiple sclerosis brain isolate“ 1 und 2 [MSBI-1 und MSBI-2]) isoliert, die strukturell DNA-Molekülen aus Milch und Rinderblut („bovine meat and milk factors“ [BMMF]) ähneln. Gemäß einem aktuellen ätiologischen Modell ist eine Doppelinfektion spezifischer Hirnzellen durch EBV und BMMF Ausgangspunkt der MS-Entstehung. Zunächst erfolgt eine Reaktivierung von EBV, etwa durch einen Vitamin-D3-Mangel und die resultierende Synthese von „transforming growth factor β “ (TGF- β). Die reaktivierten Herpesviren amplifizieren dann die BMMF-DNA, die schließlich freigesetzt wird und in benachbarte Zellen gelangt. Eine fokale Immunantwort führt zur Zerstörung von BMMF-Proteinproduzierenden Zellen und damit zum Erkrankungsbeginn.

Schlüsselwörter

Infektiöse Karzinogenese · Doppelinfektion · Faktoren aus Rindfleisch und Kuhmilch (BMMF) · Epstein-Barr-Virus-Infektionen · Multiple Sklerose/Ätiologie

Historisches

Seit mehr als 100 Jahren gibt es gute Belege dafür, dass bestimmte Krebserkrankungen bei Hühnern eine infektiöse Ursache haben [10]. Verdachtsmomente in dieser Richtung kamen schon 65 Jahre früher für Krebserkrankungen des Menschen auf, als Rigoni-Stern [38] in Italien vermutete, dass die extrem niedrige Rate von Gebärmutter-

terhalskrebs bei Nonnen – im Vergleich zu Frauen, die eine größere Zahl von Sexualpartnern hatten – auf einen sexuellen Übertragungsmechanismus und damit auf hierdurch verursachte Infektionen schließen ließ.

Ab Mitte der 1950er- und 1960er-Jahre kam es zu einer „Renaissance“ im Erkennen von Infektionen als Krebsursachen [25, 61], vor allem durch die Pionierarbeiten von



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 Unterschiedliche Mechanismen der infektionsbedingten Karzinogenese. (Übersetzt aus [53])	
Direkte infektiöse Karzinogenese	Indirekte infektiöse Karzinogenese
Papillomviren, Polyomaviren, EBV, HHV-8, Retroviren, (Hepatitis B)	Hepatitis- C, (Hepatitis B), HIV 1 und 2, Helicobacter pylori, parasitäre Infektionen, Plasmidosen (BMMFs), Synergismen mit verschiedenen Mutagenen und erbten Gen-Modifikationen
Persistenz von Genen oder viraler Gesamt-DNA (integriert oder episomal) in Krebszellen	Keine Persistenz in den induzierten Krebszellen, häufig jedoch in deren Nachbarschaft
Malignes Wachstum hängt von spezifischer Expression dieser viralen Gene ab	Malignes Wachstum resultiert von spezifischer Entzündungs-Reaktion mit Sauerstoff-Radikalbildung die in replizierenden Zellen zufällig Mutationen erzeugt
Hohe Persistenz der entsprechenden Krebse unter Immunsuppression	Einmal initiiert, hängt malignes Wachstum nicht von Gen- oder Genompersistenz der auslösenden Erreger ab
Latenzperioden variieren erheblich zwischen 3–15 Jahren (EBV, HHV-8) und einigen Dekaden (Merkel Polyomavirus, T-lymphotropes Retrovirus)	Andauernde Immunsuppression interferiert mit chronischen Entzündungen, blockiert Bildung von Sauerstoff-Radikalen und hemmt damit die Produktion von Mutationen. Das bedingt eine reduzierte Rate von Colon-, Brust- und Prostata-Krebsen [9]
Wechselwirkung mit chemischen und physikalischen Mutagenen – gut untersucht bei Papillomviren und Hepatitis B Virus Infektionen	Latenzperioden zwischen Infektion und Krebsentstehung in der Regel mehrere Dekaden
Andauernde Immunsuppression (z. B. HIV oder nach Organtransplantation) resultiert in ansteigenden Krebsraten durch direkte Karzinogenese, aber in reduzierten Raten von Brust-, Dickdarm- und Prostata Krebsen	
<i>BMMF</i> „bovine meat and milk factors“ (Faktoren aus Rindfleisch und Kuhmilch), <i>EBV</i> Epstein-Barr-Virus, <i>HHV-8</i> humanes Herpesvirus Typ 8, <i>HIV</i> „human immunodeficiency virus“	

Tab. 2 Mechanismen, über die Infektionen zur Krebsentstehung beim Menschen beitragen		
<i>I. Direkte Karzinogenese (gut untersucht)</i>		
Aufnahme der gesamten DNA oder von spezifischen Genen in die infizierten Zellen	Persistenz und Genexpression in infizierten Zellen, Wachstumsstimulierung, Mutationen in regulierenden Wirtsgenen	Immortalisierung – Übergang zu malignem Wachstum (10 bis 50 Jahre), KREBS – Onkogen-DNA persistiert
<i>II. Indirekte Karzinogenese: Induktion von Immunsuppression (analysiert bei HIV-Infektionen)</i>		
Chronische HIV-Infektion oder Immunsuppression nach Transplantation	Ausfallende immunologische Kontrolle persistierender Gruppe-I-Infektionen	Krebsentwicklung nach 5 bis 20 Jahren
<i>III. Indirekte Karzinogenese: Chronische Entzündung – Sauerstoff-Radikale – zufällige Mutagenese in replizierender DNA (Latenzperioden 40 bis 70 Jahre)</i>		
Chronische Entzündung durch spezifische Infektionen in der Umgebung replizierender Krebs-Vorstufen-Zellen	Sauerstoffradikalsynthese, Mutationsinduktion in benachbarten proliferierenden Zellen. Dort zufällige Mutationen, auch in Genomen des replizierenden infektiösen Erregers	Krebs nach zufälligen Treffern in „Driver“-Genen nach ~ 40 bis 70 Jahren
<i>IV. Ein möglicher zusätzlicher Beitrag – Induktion von spezifischen Modifikationen der Chromosomen durch bestimmte Virus-Infektionen – [32, 58, 61] – wurde vermutet, aber nicht für Krebs bei Menschen dokumentiert</i>		
<i>HIV</i> „human immunodeficiency virus“		

Rous und später von Ludwik Gross über infektiöse Ursachen von Leukämien und Sarkomen bei Geflügel und Mäusen. Teilweise wurde dies vorausgesehen in Arbeiten über die Marek-Neurolymphomatose bei Hühnern und über herpesvirusbedingte Nierenzellkrebserkrankungen bei amerikanischen Leopardfröschen [13].

Teil 1: Mechanismen der infektionsbedingten Karzinogenese

Wir wissen heute, dass bestimmte Viren, spezifische Bakterien und parasitäre Infektionen zu regional sehr unterschiedlichen Krebserkrankungen führen können und dass deren Anteil an der weltweiten Krebsinzidenz bis vor kurzer Zeit bei etwa 20 % lag [61]. Abgesehen von wenigen Ausnahmen (Magenkrebs und *Helicobacter pylori*; Leberkrebs und *Schistosoma* und Leber-Egel/Hepatitis-C-Viren) passten fast alle diese Erreger in ein Schema: Sie hinterließen bestimmte Gene oder gesamte Genome in den verursachten Krebszellen. Dabei erwiesen sich bestimmte ihrer Genfunktionen als notwendige auslösende Faktoren für das spätere maligne Wachstum. Später folgende Beobachtungen über immunsupprimierende Infektionen, beispielsweise Infektionen mit „human immunodeficiency virus“ (HIV) 1 und 2, oder nach Organtransplantationen erhöhten dann die Tumorzinzidenz – zum Teil drastisch und zumeist von Krebsarten, die spezifische Viruskomponenten beinhalten. So wuchs das Spektrum der durch Infektionen hervorgerufenen Krebserkrankungen.

Unter Hinzunahme der infektionsbedingten Krebsarten ohne Erregerverbleib in den Krebszellen selbst können wir heute zumindest drei unterschiedliche Mechanismen definieren, die bei der infektionsbedingten Karzinogenese das entstehende Krebswachstum erklären (■ Tab. 1). Während wir den Verbleib und die Funktion von Erregergenen in den Krebszellen und deren Vorstufen als notwendige Komponenten für das maligne Wachstum als direkte infektiöse Karzinogenese definieren, zeigt die ■ Tab. 1 zumindest zwei weitere Mechanismen der infektionsbedingten Krebsentstehung.

Im Hinblick auf eine Vielzahl komplett sequenzierter Krebsarten können wir der-

Hier steht eine Anzeige.



Infobox 1

Gründe, nach weiteren Infektionen zu suchen, die krebsauslösend wirken

Gibt es Gründe, auch heute noch nach weiteren Infektionen zu suchen, die krebsauslösend wirken?

Ja, wir kennen nicht-tumorigene Infektionen beim Menschen (z. B. Adenovirus Typen 12 und 18, die Polyomaviren BK und JC), die viele Menschen auch persistent infizieren und hier nicht Krebs erzeugen. Bei Infektion vor allem von neugeborenen Mäusen und Hamstern sind sie dagegen hochgradig tumorigen.

1. Existiert auch die umgekehrte Situation, z. B. *nicht-tumorigene persistierende Infektionen bei unseren Haustieren, die bei Übertragung auf den Menschen krebserrregend wirken können?*
- 1b. Gibt es Haustier-Produkte, die bei Verzehr (z. B. von Milchprodukten, von rotem Fleisch) das Risiko für bestimmte Krebsarten erhöhen?
2. *Oligosaccharide in der Muttermilch reduzieren während der Schwangerschaft und während des Stillens von Neugeborenen Infektionen mit Rota- und Noroviren und verringern vor allem bei Mehrfachschwangerschaften bei Müttern Risiken von multipler Sklerose und Erkrankungen an Brust-, Kolon- und Prostatakrebs.*
3. *Verhindert der Zusatz dieser Oligosaccharide nach dem Abstillen das Infektions- und Krebsrisiko?*

zeit davon ausgehen, dass die meisten direkt agierenden Infektionen inzwischen bekannt sind und vermutlich in diesem Bereich kaum weitere große Überraschungen zu erwarten sind. Bei den *indirekt wirkenden infektiösen Karzinogenen* ist die Situation dagegen anders: Zwar ist das erhöhte Krebsrisiko, das im Wesentlichen die immunsupprimierenden HIV-Infektionen betraf, frühzeitig erkannt worden. Als einzige weitere Möglichkeit ist aber der sogenannte Hit-and-run-Mechanismus diskutiert worden [59, 60, 64]. Hier soll ein Agens einen Schaden setzen und anschließend nicht mehr vorhanden sein. Wiewohl unter Punkt IV in **Tab. 2** hierfür Ansätze gesucht wurden, haben sich bisher keine konkreten Anhaltspunkte für eine auf diesem Wege verursachte Krebsentstehung finden lassen.

Ganz anders ist dagegen die Situation bei Infektionen, die *lokal chronische Entzündungen* veranlassen, mit oft jahrzehntelanger Persistenz und unter Produk-

tion von Sauerstoff- oder Stickstoffradikalen mit nachweisbarer mutagener Aktivität in proliferierenden Zellen (**Tab. 2**). Neben den inzwischen bekannten Infektionssystemen von *Helicobacter pylori*, chronischen parasitären Infektionen (Leberegel und Schistosomen) und auch einer viralen Infektion (Hepatitis-C-Virus) wird hier eine neue Klasse von Erregern vorgestellt, die es zumindest aus unserer Sicht verdient, in den Mittelpunkt der Krebsentstehung und auch einiger weiterer chronischer Erkrankungen gerückt zu werden [53].

» Die meisten direkt karzinogenen Infektionen sind inzwischen bekannt

Gründe, die uns veranlassten, auch in Tumoren, in denen keine Spuren eines verantwortlichen Erregers nachweisbar sind, nach einer infektiösen Ätiologie zu fahnden, fasst **Infobox 1** zusammen.

Infektionen mit tumorigenem Effekt bei tierischen Wirten, nicht aber beim Menschen

Einige nichttumorigene Infektionen des Menschen sind für neugeborene Nagetiere krebsauslösend [60]. Mehrere virale Infektionen des Menschen persistieren zum Teil lebenslang in infizierten Personen (beispielsweise Infektionen mit JC-Polyomaviren), andere verlaufen als subakute, persistierende Infektionen (beispielsweise Infektionen mit Adenoviren von Typ 12 und 18), ohne bisher beim Menschen als Tumoviren identifiziert zu sein. Werden diese Viren aber neugeborenen Mäusen oder Hamstern injiziert, erweisen sie sich als effiziente Tumoviren. Offensichtlich liegt hier eine Adaptation an den natürlichen Wirt (Mensch) vor, der die transformierende Funktionen dieser Infektionen unterdrückt. Noch nicht immunkompetenten neugeborenen Mäusen und Hamstern fehlt bei entsprechender Infektion dieser Tiere ein solcher Schutzmechanismus.

Infektionen mit tumorigenem Effekt beim Menschen, nicht aber bei tierischen Wirten

Diese Beobachtungen legten den Verdacht nahe, dass bestimmte Infektionen bei Tieren (speziell bei Haustieren) in analoger Weise wie bei ihren natürlichen Wirten inapparent verlaufen, aber nach Aufnahme in den nichtnatürlichen Wirt (Mensch) potenzielle Krebserreger sind [59, 60]. Unter dieser Annahme suchten wir nach tierischen Produkten (insbesondere bei unseren Haustieren), die nach Kontakten oder Verzehr das Risiko für bestimmte Krebsarten beim Menschen erhöhten. Hier fielen die vielfachen Berichte über erhöhte Dickdarm- und Brustkrebsraten nach langfristigem und erhöhtem Konsum von rotem Fleisch ins Auge [11, 57]. Ebenso existieren Publikationen, die auf ein erhöhtes Krebsrisiko nach intensivem Konsum von Milch- und Molkereiprodukten hinweisen [64]. Eine Analyse globaler Hochinzidenz- und Niedriginzidenzregionen lenkte früh den Verdacht auf Rindfleisch und Molkereiprodukte, insbesondere unserer von Auerochsen abstammenden eurasischen Milchrinder [62, 63].

Oligosaccharide in der Muttermilch

Die Aussage „Muttermilch ist gesund“ wird seit Langem als Standardwissen betrachtet. In den vergangenen Jahren wurden *in der Muttermilch spezifische Oligosaccharide* identifiziert, die humanspezifisch sind und in bovinen Milchen nicht vorkommen (**Abb. 1**; [48, 49]). Allerdings enthält Kuhmilch andere Zuckermoleküle, die neugeborene Kälber vor besonders gefährlichen Infektionen schützen [31]. Offensichtlich sind unterschiedliche Zucker im Verlauf der Evolution als spezifische Schutzfaktoren erworben, die vermutlich einen wichtigen Beitrag zur Speziesevolution leisten.

» Oligosaccharide aus Muttermilch senken das Risiko bestimmter Krebserkrankungen bei Müttern

Die entsprechenden vorrangigen Oligosaccharide in der humanen Milch wurden an anderer Stelle besprochen [64]. Sie binden als terminale Komponenten an Lek-

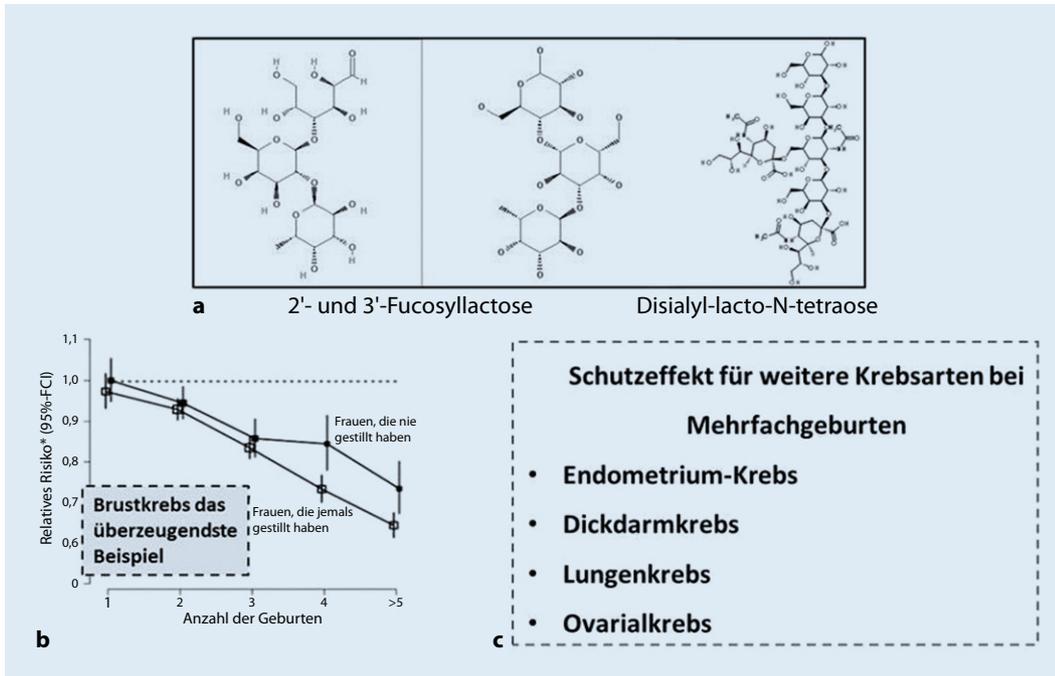


Abb. 1 ◀ **a** Oligosaccharide (2'- und 3'-Fucosyllactose und Disialyl-lacto-N-Tetraose) in Muttermilch und im Blut und Urin schwangerer Frauen. **b** Einfluss von Geburtenzahl und Stillverhalten auf das Brustkrebsrisiko. 95%-FCI 95 %-Konfidenzintervall. *As-terisk* relatives Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. **c** Weitere Krebsarten, bei denen sich ein Schutzeffekt durch Mehrfachgeburten gezeigt hat [12, 18, 35, 50]. (Übersetzt aus [53])

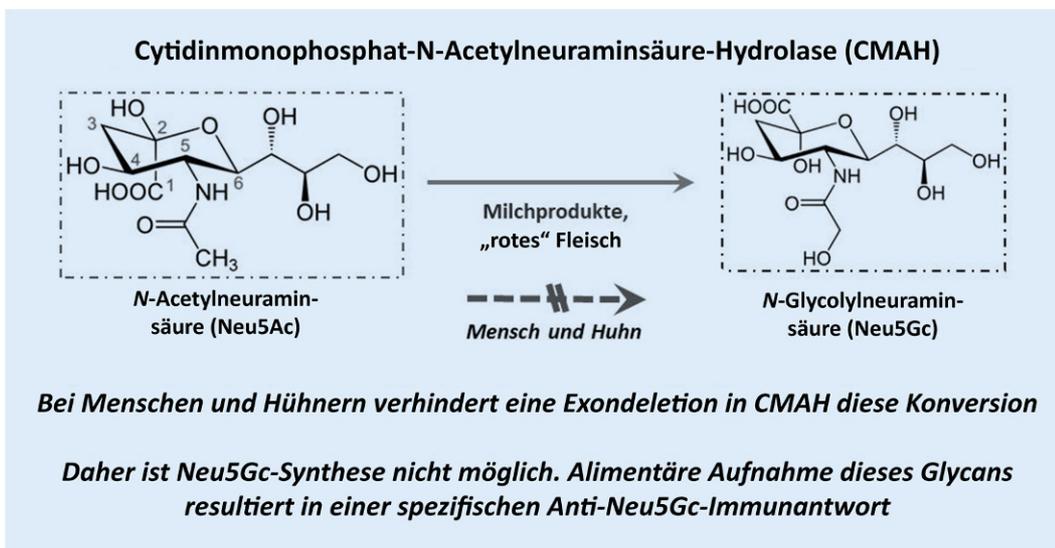


Abb. 2 ◀ CMAH ist ein bei Menschen und Hühnern aufgrund einer Deletion in einem Exon funktionsunfähiges Enzym, das aus diesem Grund bei beiden Spezies die Hydrolyse von Neu5Ac in Neu5Gc nicht ermöglicht. CMAH Cytidinmonophosphat-N-Acetylneuraminsäure-Hydroxylase, Neu5Ac N-Acetylneuraminsäure, Neu5Gc N-Glycolylneuraminsäure. (Übersetzt aus [53])

tinrezeptoren der Zellmembranen, die für eine Reihe von Infektionserregern essenzielle Bindungs- und Infektionselemente sind. Die Bindung dieser Zuckermoleküle an spezifische Rezeptoren, die sonst als terminale Komponente N-Acetylneuraminsäure (Neu5Ac) aufweisen, verhindert eine Infektion der entsprechenden Zellen beispielsweise durch Noro- und Rotaviren, die gerade für neugeborene Kinder lebensbedrohende Erreger darstellen. Darüber hinaus hat diese Bindung auch einen Schutzeffekt gegen das frühzeitige Auftreten von multipler Sklerose (MS)

und einzelnen Tumorerkrankungen [64]. Langzeitstillen (etwa 1 Jahr nach Entbindung) verhindert aufgrund der humanen Oligosaccharide diese und andere Infektionen in der Phase einer noch nicht voll entwickelten Immunantwort und hat damit einen schützenden Effekt. Da die entsprechenden Zucker auch schon von schwangeren Frauen etwa ab Mitte der Schwangerschaft gebildet werden und im Blut und Urin nachweisbar sind, tritt vor allem nach Mehrfachschwangerschaften ein zunächst überraschender Schutzeffekt auf, indem sich das Risiko für die spätere

Entwicklung einer Reihe von Krebserkrankungen vermindert. Dies wird vor allem sichtbar durch Senkung des Risikos von Brustkrebskrankungen (▣ Abb. 1). Die in Muttermilch vorhandenen Oligosaccharide schützen also nicht nur die neugeborenen Säuglinge während der Stillperiode, sondern auch die Mütter in der späteren Schwangerschaftsphase und während der Stillperiode. Offensichtlich sind die Oligosaccharidbindungen an spezifische Zellrezeptoren nicht nur bei den gestillten Neugeborenen für Schutzeffekte gegen Infektionen verantwortlich,

Tab. 3 Erkrankungsrisikominderung durch langes Stillen. Erkrankungen, bei denen eine Schutzwirkung durch langes Stillen besteht bzw. bestehen könnte. Rolle humaner milchspezifischer Oligosaccharide				
Akute Infektionen	Krebs	Neurologische chron. Erkrankungen	Metabolische Erkrankungen	Arteriosklerose
Gastrointestinale und respiratorische Infekte, Rota- und Noroviren	Hodgkin- und NH-Lymphome Akute lymphatische Leukämien Brust (M) Kolon (M) Lunge (M) Ovar (M)	Multiple Sklerose (Alzheimer-Erkrankung? Parkinson-Erkrankung? ALS?)	Diabetes Typ 2 (und 1?)	Juvenile und adulte Arteriosklerose
Hum. Polyomavirus 9				
Einige Parvoviren				
Spezifische Influenza-A-Stämme				
Candida albicans				
<i>Verantwortliche Faktoren: Humane milchspezifische Oligosaccharide (HMOs)</i> Ihr Zusatz zur Ernährung nicht-gestillter Säuglinge weist den gleichen Schutzeffekt auf				
<i>Offensichtlich blockieren HMOs die gleichen Rezeptoren – Ein früher Hinweis, dass diese Erkrankungen mit Infektionen in Verbindung stehen</i> M = Mütter: HMOs sind im Blut während des letzten Drittels der Schwangerschaft und in der Stillperiode nachweisbar, ebenso in dieser Phase im mütterlichen Urin				
ALS amyotrophe Lateralsklerose, NH Non-Hodgkin				

sondern vermindern auch das Risiko bestimmter Krebserkrankungen bei Müttern. Wir interpretierten dies als Indiz, dass gerade bei den Müttern die Zuckerbindung an Rezeptoren spezifische Infektionen verhindert, die an den in **Abb. 1** gezeigten Krebsarten beteiligt sein sollten (**Tab. 3**).

Oligosaccharide und Neuraminsäuren in Tiermilch

Da die in **Abb. 1** und **Tab. 3** genannten Krebserkrankungen bei Tieren nur extrem selten oder gar nicht auftreten [64], stellt sich die Frage, ob es Unterschiede in der Synthese oder Modifikation der diskutierten Oligosaccharide zwischen Menschen und Säugetieren gibt.

Fast alle Säugetiere produzieren N-Acetylneuraminsäure (Neu5Ac), die als terminaler Ligand von Lektinrezeptoren die Bindung bestimmter biologisch aktiver Moleküle, daneben aber auch die Aufnahme einiger Infektionserreger erlaubt. Sie erhöht damit die Suszeptibilität von Zellen, die diesen Rezeptor tragen, für die Aufnahme spezifischer Erreger. Neu5Ac ist Bestandteil zahlreicher Glykoproteine und Glykolipide und spielt eine wichtige Rolle im intra- und extrazellulären Calciumtransport.

Neu5Ac wird bei fast allen Säugetieren [20] dank des Enzyms Cytidinmonophosphat-N-Acetylneuraminsäure-Hydroxylase (CMAH, **Abb. 2**) zu N-Glycolylneuraminsäure (Neu5Gc) hydrolysiert. Bei Menschen und Hühnern liegt jeweils eine Deletion in einem Exon des CMAH-Gens vor, wodurch die Bildung von Neu5Gc verhindert wird [51]. Obwohl also die letztere Neuraminsäure in diesen Spezies nicht produziert werden kann, wird sie beim Menschen durch den Verzehr von Milchprodukten und von „rotem“ Fleisch effektiv aufgenommen und als terminale Komponente in Lektinrezeptoren eingebaut. Dies verändert die Bindungseigenschaften dieser Rezeptoren, die jetzt beispielsweise wieder Rota- und Noroviren und eine größere Zahl von anderen Infektionserregern binden, woraufhin diese Erreger in den betroffenen Zellen oder in deren Nachbarschaft ihre pathogenen Eigenschaften entfalten können (**Abb. 2**).

Entzündungen führen zur Bildung von Sauerstoffradikalen mit mutagener Aktivität, die vor allem DNA-replizierende Zellen in der Nachbarschaft betreffen.

Resümee

Zusammenfassend legen die bisher besprochenen Befunde nahe, dass es gute Gründe dafür gibt, bei bestimmten Krebsarten des Menschen nach spezifischen Erregern zu suchen, die vermutlich nicht als direkte infektiöse Krebserreger eine Rolle spielen. Diese Erreger müssen nicht regelmäßig in Form ihres kompletten Erbguts oder individueller Gene in den Krebszellen vorhanden sein, sondern eher über einen indirekten Mechanismus auf Krebsvorläuferzellen und später auch auf Krebszellen einwirken. Die Epidemiologie der oben besprochenen Krebsarten und chronischen Infektionen legt nahe, dass der Verzehr von Milch- und Fleischprodukten unserer Milchrinder hier eine besondere Rolle spielt und dass wir es mit unerwartet weit verbreiteten – vermutlich sogar mit den häufigsten – Zoonosen des Menschen zu tun haben, deren Identifizierung eine Reihe von Konsequenzen für künftige Präventions- und Therapiemaßnahmen mit sich bringen dürfte.

Teil 2: Spezifische Infektionen bei chronischen neuronalen Erkrankungen – multiple Sklerose

Faktoren aus Rindfleisch und Kuhmilch („bovine meat and milk factors“ [BMMF])

Ein erster Verdacht, dass ein Zusammenhang zwischen Einzelstrang-DNA mit zirkulärer Replikation (im angelsächsischen Sprachgebrauch als „circular replication-associated protein-encoding single-stranded [CRESS] viruses“ bezeichnet) und MS bestehen könnte, resultierte aus *Untersuchungen zur möglichen Rolle von Torque-Teno(TT)-Viren* bei MS. TT-Viren kommen global bei Menschen als ubiquitäre Virusinfektion vor, ohne dass bisher ein klarer Anhalt für deren Pathogenität vorlag [24, 29, 52].

Sospedra et al. [44] berichteten über CD4-positive T-Zell-Klone, die mit einem Poly-Arginin-Motiv von TT-Viren reagierten. Diese Klone waren aus dem Liquor von Patienten mit MS während einer Exazerbationsphase isoliert worden und wiesen ein Poly-Arginin-Motiv von TT-Viren auf. Im Hinblick auf früher diskutierte epi-

Hier steht eine Anzeige.



Infobox 2

Im Zusammenwirken mit CD68+ Makrophagen kommt es beim Menschen zu chronischen Entzündungen, die oft über Jahrzehnte persistieren

Die meisten der in **Abb. 1** und **Tab. 3** genannten Krebsarten treten im höheren Lebensalter auf. Das legt nahe, dass lange Latenzphasen existieren, was Wechselwirkungen mit mehreren Faktoren in ihrer Pathogenese aufzeigen.

Chronische Infektionen, die zu Krebs führen, erfordern regelmäßig mehr als ein Ereignis (genetische oder epigenetische Modifikation der Wirtszell-DNA) vor der malignen Entartung.

Häufige Wechselwirkungen mit chemischen, physikalischen oder anderen biologischen Faktoren wirken als Mutagene synergistisch [65].

demiologische Zusammenhänge mit Kuhmilch- und Rindfleischkonsum [64] stimuliert uns diese Arbeit, in Rinderblut und Milchproben nach einzelsträngigen DNA-Viren zu fahnden [54]. Die zur Isolierung angewendete Methodik erlaubte auch, aus Rinderblut und vor allem aus kommerziellen Milchprodukten vier verschiedene Klassen von kleinen Ringmolekülen zu isolieren und deren DNA zu sequenzieren. Zwei von ihnen – eine mit etwa 1700 Nukleotiden, die andere mit etwa 700 zusätzlichen Nukleotiden – fanden besondere Aufmerksamkeit [16, 19, 28, 56]. Wir nannten sie „bovine meat and milk factors“ (BMMF). Die eingehende DNA-Analyse der erhaltenen Sequenzen wies für die BMMF-1-Gruppe etwa 20 Genotypen aus, für die BMMF-2-Gruppe ließen sich ungefähr 120 unterschiedliche Genotypen analysieren [54]. Jeweils ein Vertreter der BMMF-1- und BMMF-2-Gruppe entsprach weitgehend Isolat, die Manuelidis [30] aus Hirnmaterial von Patienten mit übertragbarer spongiformer Enzephalopathie („transmissible spongiforme encephalopathy“ [TSE]) isoliert und sequenziert hatte. Sie hatte diese als „Sphinx-1“ und „Sphinx-2“ bezeichnet. Ob solche Genome in der TSE-Pathogenese eine Rolle spielen, bleibt bis heute offen.

Vertreter beider Gruppen weisen in ihrer Genomstruktur Verwandtschaft zu spezifischen „kryptischen“ Einzelstrangplasmiden von *Acinetobacter baumannii* auf, die im Gegensatz zu anderen bakteriellen Plasmiden für terminale Poly-A-Sequen-

Infobox 3

Postulierte Kette der Ereignisse zur Ätiologie der multiplen Sklerose. (BMMF „bovine meat and milk factors“ (Faktoren aus Rindfleisch und Kuhmilch), EBNA nukleäres Antigen des Epstein-Barr-Virus, EBV Epstein-Barr-Virus, HHV-6 humanes Herpesvirus Typ 6, MS multiple Sklerose, TGF- β „transforming growth factor β “) Doppelinfektionen von einer spezifischen Hirnzelle als Ausgangspunkt für die Entstehung der multiplen Sklerose

– Faktoren: Epstein-Barr-Virus (seltener humanes Herpesvirus Typ 6) und „Bovine Meat and Milk Factors“ (BMMF)

Primär notwendige Ereignisse: EBV- (oder HHV-6-)Reaktivierung

– Konsequenz: Hochgradige Amplifikation der persistierenden BMMF-Genome durch die Herpesvirus-DNA-Polymerase

Zusätzliche Auslöser:

– Alles, was latentes EBV (oder HHV-6) reaktiviert

Vitamin-D-Mangel (Induktion von TGF- β):

– Bekannte chemische Reaktivierungsinduktoren (z. B. Phorbol ester, Buttersäure)

Während akuter MS-Schübe:

- Signifikanter Anstieg der EBV- und BMMF-1-Titer, gleichzeitig und parallel für beide Antigene
- Gleichzeitiger und paralleler Anstieg der T-Zell-Reaktivität, spezifisch für EBNA und BMMF-Antigene
- Erhöhte Frequenz von MS bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2
- Erhöhte Frequenz von MS bei entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)

zen codieren. Vermutlich erleichtern diese Sequenzen die Translation der BMMF-RNA in bovinen und menschlichen Zellen und sind damit eine Voraussetzung für deren Replikation in Säugetiersystemen.

» BMMF sind kleine ringförmige DNA-Moleküle aus Rinderblut und Milchproben

Nord-Süd- und Süd-Nord-Gradient der Inzidenz von multipler Sklerose. Seit Langem wird über die Ursache des vielfach beobachteten Nord-Süd-Gradienten der MS-Inzidenz berichtet ([55]; **Abb. 3**). Der erwartete umgekehrte Süd-Nord-Gradient auf der südlichen Erdhalbkugel ist aus der Abbildung nicht unmittelbar er-

sichtlich. Walton et al. [55] vermuten, dass dort die Schätzung der Inzidenz über eine relativ kurze Zeitperiode erfolgt. Die Prävalenz bzw. die Erfassung der Erkrankungsdaten dagegen schließt oft Jahrzehnte zurückliegende Daten ein, wobei sich größere Ungenauigkeiten ergeben. Dies scheint besonders für den Süden Südamerikas und Afrikas zu gelten. Unter Berücksichtigung der Prävalenzdaten (**Abb. 3b**) ist der Süd-Nord-Gradient ersichtlich. Das gilt besonders für den Südpol von Südamerika, aber auch für den Süden Afrikas. Darüber hinaus ändern sich die Werte für China, Indien, Japan und einige nordafrikanischen Länder. Hier wird evident, dass für eine globale MS-Inzidenz-Erfassung einheitliche Kriterien in den aufgeführten Ländern erarbeitet werden oder existieren müssten.

Zirkuläre DNA-Moleküle aus Hirnläsionen der multiplen Sklerose mit Ähnlichkeit zu BMMF

Auf der Basis früherer Überlegungen [62, 63] über die Ursachen des erhöhten Dickdarmkrebsrisikos bei Konsum von rotem Fleisch – und eine mögliche Rolle von Rindfleischverzehr und Kuhmilchprodukten als Krebsrisikofaktoren – haben wir Untersuchungen an Rinderblut und Molkeerzeugnissen begonnen. Grundkonzept und Methode erwiesen sich als erfolgreich und führten zur Identifizierung von Infektionen, die sich gerade für das Verständnis der Krebsätiologie als entscheidend wichtig erwiesen haben (siehe oben). Der frühere Verdacht, dass TT-Virus-Strukturvarianten oder auch andere Virustypen für die MS bedeutsam sein könnten, veranlasste Ethel-Michele de Villiers dazu, DNA einer autopsierten Hirnläsion eines MS-Patienten zum Nachweis von Einzelstrang-DNA einzubeziehen. Das spätere Ergebnis elektrisierte uns: Aus dem Material wurden zwei unterschiedliche zirkuläre Moleküle isoliert, kloniert und sequenziert. In Nukleotidzahl (~1760) und Strukturmerkmalen erwiesen sie sich als nahe verwandt mit vielen der aus Milch und Rinderblut erhaltenen BMMF-Sequenzen wie auch mit dem von Manuelidis [30] berichteten kleinen „Sphinx“-Isolat. Wir benannten sie nach der Krankheit des Patienten als „multiple sclerosis brain isolate“ 1 und 2 (MSBI-1 und

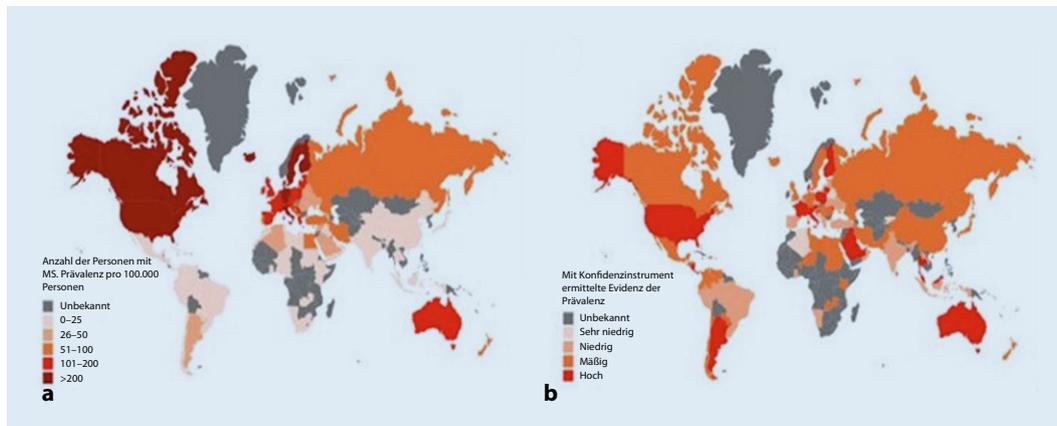


Abb. 3 ◀ Epidemiologische Daten zu multipler Sklerose weltweit. **a** Prävalenz pro 100.000 Personen, **b** Vertrauenswürdigkeit der Prävalenzdaten. (Kopiert und Übersetzt aus [55])

MSBI-2; [56]). Diese Isolate gehören in die BMMF-1-Gruppe.

Rolle von Herpesviren und Doppelinfektionen

Die zwei MS-Isolate stimulierten unser Interesse an ätiologischen Faktoren der MS beträchtlich. Infektionen waren schon frühzeitig als Risikofaktoren vermutet worden – allen voran in den vergangenen Jahrzehnten Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV), gut begründet und belegt in einer kürzlich erschienenen Publikation, die auch frühere Untersuchungen zusammenfasst [6]. Ein weiteres Virus der Herpesgruppe, das humane Herpesvirus Typ 6 (HHV-6), wurde ebenfalls wiederholt mit der MS-Ätiologie in Zusammenhang gebracht [27, 36]. Es übernimmt anscheinend in einer kleineren Zahl von MS-Fällen die Rolle von EBV. Wiewohl gelegentlich auch andere Herpesvirustypen erwähnt werden (beispielsweise Varizella, Zytomegalievirus und Herpes simplex), liegen für diese Typen, die alle auch in neuronalen Zellen persistieren können, keine überzeugenden Belege vor.

Es wurde wiederholt darauf eingegangen, dass zwar *Viren der Herpesgruppe* (EBV, HHV-6) vermutlich eine wichtige Rolle in der MS-Ätiologie spielen, dass aber zusätzlich weitere Infektionsereignisse daran beteiligt sein können [46]. Die Isolierung von 2 BMMF-Typen aus MS-Material und die von unserer Gruppe vielfach beschriebene Eigenschaft unterschiedlicher Herpesviren, bei Koinfektion der gleichen Zelle mit anderen kleinen DNA-Viren – beispielsweise mit adenoassoziierten Viren, Polyoma- und

Papillomviren – mithilfe der herpesvirus-codierten DNA-Polymerase die etwa 20- bis 30-fach *kleineren Genome intensiv zu amplifizieren*, weckte unsere Aufmerksamkeit [17, 21, 22, 39–41]. Dies – meist unter Hemmung der herpes-eigenen DNA-Replikation – führte zu einem *Modell der MS-Ätiologie*, das in einer latenten Doppelinfektion der gleichen neuronalen Zelle mit EBV oder HHV-6 und BMMF sowie in der spontanen oder induzierten Reaktivierung der Letzteren zu einem lytischen Zyklus den Schlüssel für das Verständnis der MS-Krankheitsentwicklung sieht. In Infobox. 3 sind die Kernpunkte des 2017 veröffentlichten Modells der MS-Ätiologie zusammengefasst. Die Zusammenfassung der aus unserer Sicht für die MS-Ätiologie notwendigen Ereignisse und das 2017 veröffentlichte Originalmodell sind in **Abb. 4a** wiedergegeben ([64] mit Erlaubnis).

Weitere Unterstützung erfuhr dieses Modell, als es gelang, in der Burkitt-Lymphom-Zelllinie P3HR-1, die eine durchgehend hohe Rate von spontaner *EBV-Reaktivierung* aufweist (~5%), nach Transfektion mit strukturell den BMMF nahestehender TT-Virus-DNA in Zellen mit spontaner EBV-Reaktivierung die *Vermehrung von EBV wie auch von kleinen Viruspartikeln* darzustellen [7], die vermutlich TT-Virus-Partikel repräsentierten (**Abb. 4b, c**).

Weitere ätiologische Aspekte

Neben dem Nachweis der DNA-Amplifikation kleiner ringförmiger Virusgenome durch reaktivierte Epstein-Barr-Viren und dem direkten Isolieren von BMMF-Geno-

men aus MS-Läsionen verdienen noch drei weitere Aspekte der MS-Ätiologie eine nähere Betrachtung:

Spiegelt sich die wiederholt betonte Bedeutung des MS-Risikos durch zwei unterschiedliche Infektionen in entsprechender Seroreaktivität wider?

Hat die oft betonte Rolle des Vitamin-D3-Mangels [64] eine erkennbare Bedeutung für die Entstehung der MS?

Schließlich auch die Frage, ob es Komorbidität zwischen MS und anderen Erkrankungen gibt – vor allem mit solchen Erkrankungen, die ebenfalls mit BMMF-Infektionen in erkennbare Verbindung gebracht wurden. Dazu die Frage, ob ein Vitamin-D3-Mangel mit serologischen Befunden in Zusammenhang steht.

Vitamin-D3-Mangel

Der *Vitamin-D3-Mangel* als MS-Risikofaktor wird als Ursache für den oft berichteten Nord-Süd-Gradienten der MS-Inzidenz diskutiert (siehe auch **Abb. 3**). Für die südliche Erdhalbkugel ist ein umgekehrter Süd-Nord-Gradient nicht unmittelbar ersichtlich, hierfür werden jedoch nicht exakte Trennungen von MS-Inzidenz und MS-Prävalenz verantwortlich gemacht (**Abb. 3**; [55]). Besonders eindrucksvoll sind allerdings Befunde über Arbeiter in der Antarktis, die in den dortigen Wintermonaten ohne Sonnenlichtexposition arbeiteten [64]. Sie begannen in diesen Wintermonaten zunehmend, (offensichtlich reaktiviertes) EBV im Speichel auszuscheiden. Die Verabreichung von Vitamin D3 stoppte diese Virussekretion.

Unsere Arbeiten über den möglichen *Mechanismus des Vitamin-D-Effekts* begannen damit, dass unser früherer Mit-

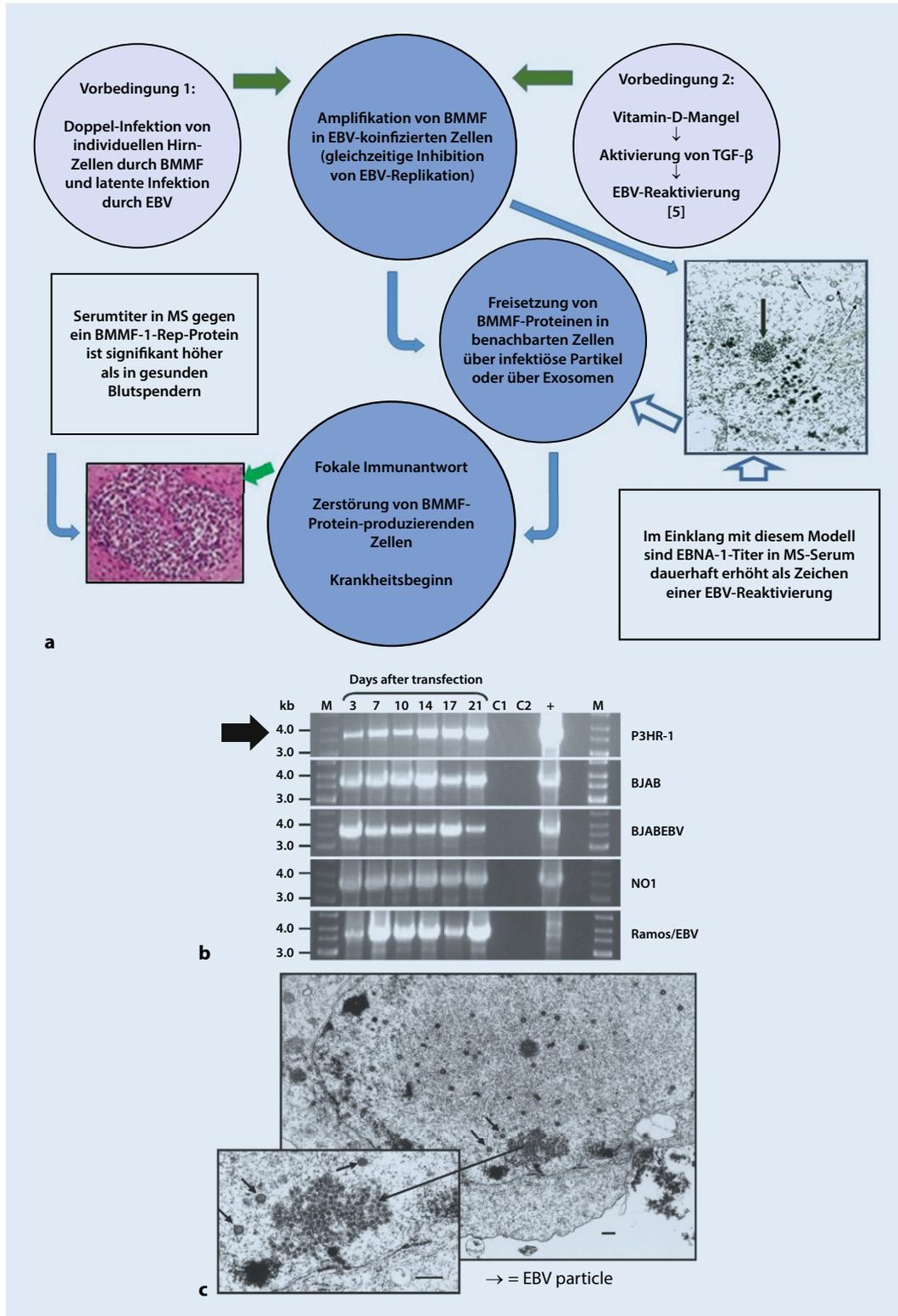


Abb. 4 ◀ **a** Wiedergabe des Originalschemas der MS-Ätiologie. (Modifiziert und übersetzt aus [64]). **b** Transfektion: Amplifikation von TT-Virus-DNA, besonders sichtbar in der P3HR-1-Burkitt-Lymphom-Zelllinie mit hoher Rate spontaner EBV-Induktion. **c** Elektronenmikroskopie von B95-8 Zellen 3 Tage nach Transfektion mit TTV-HD14b DNA. TTV-ähnliche Partikel sind erkennbar im Zellkern. EBV Partikel sind durch Pfeile gekennzeichnet. (b, c Kopiert aus [7] mit Erlaubnis). *BMMF* „bovine meat and milk factors“ (Faktoren aus Rindfleisch und Kuhmilch), *EBV* Epstein-Barr-Virus, *MS* multiple Sklerose, *TT-Virus* Torque-Teno-Virus, *TGF-β* „transforming growth factor β“

arbeiter Georg Bauer in Freiburg einen Serumfaktor (in Rinderseren) entdeckte, der EBV aus latent infizierten Zellen reaktivierte [5]. Dieses zunächst von ihm als „Epstein-Barr virus-inducing factor“ (EIF) bezeichnete Protein erwies sich später als identisch mit dem von Sporn beschriebenen „transforming growth factor β “ (TGF- β ; [45]). Nachfolgende Literaturanalysen ergaben, dass ein Vitamin-D3-Mangel die TGF- β -Synthese induziert [37, 42], wobei Letztere zur erhöhten EBV-Reaktivierung führen sollte [5]. Die vorliegende Literatur stützt eine nicht unwichtige Rolle des Vitamin-D-Mangels in der MS-Ätiologie.

Immunreaktionen

Wenn zwei unterschiedliche Infektionen der gleichen Ausgangszelle Voraussetzung für die Entstehung der MS sind, kann man Immunreaktionen gegen spezifische Antigene beider Faktoren erwarten. Seit Jahren ist bekannt, dass EBV-Antikörper-Titer (gegen das nukleäre Antigen 1 des Epstein-Barr-Virus [EBNA-1]) bei Patienten mit MS im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant erhöht sind. Mit Spannung dürfen wir Untersuchungen zur T-Zell-Antwort gegen die entsprechenden Antigene erwarten. Sollte das Ergebnis hier den Erwartungen entsprechen, könnten wesentliche Kernpunkte der Virusätiologie der MS als weitgehend gelöst angesehen werden.

Komorbidität

Ein weiterer vermutlich interessanter Punkt sollte abschließend noch Erwähnung finden: die *Komorbidität der MS mit anderen Erkrankungen* oder die Erhöhung des Krankheitsrisikos für chronische Leiden. Wiederholt wurde das erhöhte MS-Risiko bei *Diabetes mellitus Typ 2* beschrieben [23, 34]. Für eine verwandte chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems, die amyotrophe Lateralsklerose, wurde ebenfalls eine Komorbidität mit Diabetes mellitus Typ 2 beschrieben [8]. Auch chronische Erkrankungen des Dickdarms erhöhen das MS-Risiko [1, 4, 15, 26, 43, 64].

Das im Jahr 2017 veröffentlichte Modell der MS hat nach unserer Kenntnis keinen Widerspruch gefunden und wird jetzt weiterhin als Modell und Erklärung der molekularen Pathogenese dieser chronischen

neuronalen Erkrankung zur Diskussion gestellt.

Schwann-Zellen und Oligodendrozyten

Als letzter Punkt bedarf es noch einer Erklärung, wie *die lokoregionale Pathohistologie der Schwann-Zellen* und damit die Funktionsbeeinträchtigung der Oligodendroglia sowie der betroffenen Neuriten und der zugehörigen Nervenzellen zustande kommt. Für die Pathogenese der MS ist die *Demyelinisierung als Folge von Funktionsausfällen der Schwann-Zellen und der Oligodendrozyten* charakteristisch. Infolgedessen kommt es zur Dysfunktion der betroffenen Nervenfasern und zu einer lokoregionalen Demyelinisierung als charakteristische Kennzeichen der MS [47]. Nachdem frühzeitig eine Rolle von EBV-Infektionen bei MS auf der Basis serologischer Untersuchungen vermutet wurde, war die Frage relevant, ob EBV-Infektionen von Schwann-Zellen und Oligodendrozyten möglich sind und ob diese für die beschriebenen Funktionsausfälle verantwortlich sein können. In der Tat zeigte sich, dass *menschliche Astrozytenlinien persistent mit EBV infiziert werden können* [33] und dass unterschiedliche Astrozytenlinien und fetale menschliche Astrozyten den für die EBV-Infektion wichtigen Komplementrezeptor Typ 2 (CR2; Synonym: CD21) aufweisen. Für die direkte EBV-Infektion der Schwann-Zellen und der Oligodendrozyten bei MS-Patienten fehlen allerdings klare Hinweise.

» Schwann-Zellen spielen eine entscheidende Rolle als susceptible Targets für Prioneninfektionen

Einige andere Hinweise verdienen aber besondere Beachtung: Zumindest drei frühere Publikationen zeigen auf, dass kultivierte Neurogliazellen sich als besonders permissiv für Schafprionenproteine erweisen [3], die bei Schafen für Transmissible Spongiforme Enzephalopathien (TSE) verantwortlich sind. Eine frühere Publikation [14] postulierte, dass Schwann-Zellen eine entscheidende Rolle als susceptible Targets für Prioneninfektionen spielen. Die zelluläre Form des Prionproteins (PrP^C) liegt vorwiegend in der Membran der Schwann-Zellen vor. Wenn diese Zellen in vitro mit dem

mauspathogenen Prionenstamm Chandler infiziert wurden, produzierten sie noch nach 18 Passagen das pathogene PrP^{Sc} und übertrugen die Erkrankung auf Mäuse mit den typischen Symptomen einer TSE. Ähnliche Beobachtungen wurden bei der Übertragung von murinen Creutzfeldt-Jakob-Prionen gemacht [2]. Zusammenfassend deuten die vorliegenden Berichte darauf hin, dass Oligodendroglia und Schwann-Zellen in der Entstehung der MS von Bedeutung sind. Allerdings zeigen sie gleichzeitig auf, dass noch viele Fragen offenbleiben. Vor allem die Rolle von durch EBV-Reaktivierung amplifizierten BMMF-1-Molekülen in ihrem direkten oder indirekten Einwirken auf Schwann-Zellen und Oligodendrozyten bedarf der weiteren Abklärung.

Fazit für die Praxis

- Es gibt direkte und indirekte Mechanismen der infektiösen Karzinogenese.
- Die meisten direkt karzinogenen Infektionen sind bekannt. Anders sieht es bei indirekten Mechanismen aus.
- Intensiver Konsum von rotem Fleisch bzw. von Milchprodukten ist über darin enthaltene „bovine meat and milk factors“ (BMMF) mit einem erhöhten Risiko bestimmter Krebserkrankungen assoziiert.
- Oligosaccharide aus Muttermilch schützen offensichtlich nicht nur den Säugling vor Infektionen, sondern senken auch das maternale Risiko für bestimmte Krebserkrankungen.
- Als ätiologischer Faktor der multiplen Sklerose (MS) wird eine Doppelinfektion mit Herpesviren (vor allem Epstein-Barr-Virus) und „bovine meat and milk factors“ (BMMF) postuliert.
- Ein Vitamin-D3-Mangel gilt als Risikofaktor der MS. Ein möglicher Mechanismus ist die Reaktivierung von Epstein-Barr-Viren.
- Aus den zuvor aufgelisteten Befunden ergeben sich mögliche Ansätze zur Prävention und Therapie von Krebserkrankungen und MS.

Korrespondenzadresse

Harald zur Hausen

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg,
Deutschland
zurhausen@dkfz.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. E.-M. de Villiers und H. zur Hausen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

Verwendete Literatur

1. Ajdacic-Gross V, Schmid M, Mutsch M et al (2017) The change in the sex ratio in multiple sclerosis is driven by birth cohort effects. *Eur J Neurol* 24(1):98–104
2. Andrés-Benito P, Carmona M, Douet JY et al (2021) Differential astrocyte and oligodendrocyte vulnerability in murine Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 1:112–120
3. Archer F, Bachelin C, Andreoletti O et al (2004) Cultured peripheral neuroglial cells are highly permissive to sheep prion infection. *J Virol* 78(1):482–490
4. Atmaca MM, Altiokka Uzun G, Shugaiv E et al (2015) Association of demyelinating and inflammatory bowel diseases: a case series and overview of the literature. *Noro Psikiyatrs Ars* 52(3):315–318
5. Bauer G, Höfler P, zur Hausen H (1982) Epstein-Barr virus induction by a serum factor. I. Induction and cooperation with additional inducers. *Virology* 121:184–194
6. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC et al (2022) Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 375:296–301
7. Borkosky SS, Whitley C, Kopp-Schneider A et al (2012) Epstein-Barr virus stimulates torque teno virus replication: a possible relationship to multiple sclerosis. *Plos One* 7:e32160
8. Chen H, Zhang J, Wang T et al (2021) Type 2 diabetes mellitus and Amyotrophic lateral sclerosis: genetic overlap, causality, and mediation. *J Clin Endocrinol Metab* 106:e4497–e4508
9. Coghill AE, Engels EA, Schymura MJ et al (2018) Risk of breast, prostate, and colorectal cancer diagnoses among HIV-infected individuals in the United States. *J Natl Cancer Inst* 110:959–966
10. Ellermann V, Bang O (1908) Experimentelle Leukämie bei Hühnern. *Zentralbl Bakteriol Parasitenkd Infektionskr Hyg* 46:595–597
11. Farvid MS, Sidahmed E, Spence ND et al (2021) Consumption of red meat and processed meat and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 36:937–951
12. Faupel-Badger JM, Arcaro KF, Balkam JJ et al (2013) Postpartum remodeling, lactation, and breast cancer risk: summary of a National Cancer Institute-sponsored workshop. *J Natl Cancer Inst* 105:166–174
13. Fawcett DW (1956) Electron microscope observations of intracellular virus-like particles associated with the cells of the Lucké renal adenocarcinoma. *J Biophys Biochem Cytol* 2:725–741
14. Follett KJ, Hess TM (2002) Aging, cognitive complexity, and the fundamental attribution error. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 57(4):P312–P323
15. Forbes JD, Van Domselaar G, Bernstein CN (2014) The gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases. *Front Microbiol* 7:1081
16. Funk M, Gunst K, Lucansky V et al (2014) Isolation of protein-associated circular DNA from healthy cattle serum. *Genome Announc* 2(4):e846
17. Georg-Fries B, Biederlack S, Wolf J et al (1984) Analysis of proteins, helper dependence, and seroepidemiology of a new human parvovirus. *Virology* 134:64–71
18. González-Jiménez E, García PA, Aguilar MJ et al (2014) Breastfeeding and the prevention of breast cancer: a retrospective review of clinical histories. *J Clin Nurs* 23:2397–2403
19. Gunst K, zur Hausen H, de Villiers EM (2014) Isolation of bacterial plasmid-related replication-associated circular DNA from a serum sample of a multiple sclerosis patient. *Genome Announc* 2(4):e847–14
20. Haab BB, Klamer Z (2020) Advances in tools to determine the glycan-binding specificities of lectins and antibodies. *Mol Cell Proteomics* 19:224–232
21. Heilbronn R, zur Hausen H (1989) A subset of herpes simplex virus replication genes induces DNA amplification within the host cell genome. *J Virol* 63:3683–3692
22. Heilbronn R, Albrecht I, Stephan S et al (1993) Human cytomegalovirus induces JC virus DNA replication in human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:11406–11410
23. Hou WH, Li CY, Chang HH et al (2017) A population-based cohort study suggests an increased risk of multiple sclerosis incidence in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Epidemiol* 27:235–241
24. Jelcic I, Hotz-Wagenblatt A, Hunziker A et al (2004) Isolation of multiple TT virus genotypes from spleen biopsy tissue from a Hodgkin's disease patient: genome reorganization and diversity in the hypervariable region. *J Virol* 78:7498–7507
25. Klein G (1972) Herpesviruses and oncogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 69:1056–1064
26. Kosmidou M, Katsanos AH, Katsanos KH et al (2017) Multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 264:254–259
27. Kuusisto H, Hyöty H, Kares S et al (2008) Human herpes virus 6 and multiple sclerosis: a Finnish twin study. *Mult Scler* 14:54–58
28. Lamberto I, Gunst K, Müller H et al (2014) Mycovirus-like DNA virus sequences from cattle serum and human brain and serum samples from multiple sclerosis patients. *Genome Announc* 2(4):e848–14
29. Leppik L, Gunst K, Lehtinen M et al (2007) In vivo and in vitro intragenomic rearrangement of TT viruses. *J Virol* 81:9346–9356
30. Manuelidis L (2011) Nuclease resistant circular DNAs copurify with infectivity in scrapie and CJD. *J Neurovirol* 17:131–145
31. Martín-Sosa S, Martín MJ, Hueso P (2002) The sialylated fraction of milk oligosaccharides is partially responsible for binding to enterotoxigenic and uropathogenic *Escherichia coli* human strains. *J Nutr* 132:3067–3072
32. McDougall JK, Vause KE, Gallimore PH et al (1974) Cytogenetic studies in permissive and abortive infections by adenovirus type 12. *Int J Cancer* 14:236–243
33. Menet A, Speth C, Larcher C et al (1999) Epstein-Barr virus infection of human astrocyte cell lines. *J Virol* 73:7722–7733
34. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Bigard MA (2009) Crohn's disease: the hot hypothesis. A low vitamin D status has now been linked to several Th1-mediated autoimmune diseases, including multiple sclerosis, type 1 diabetes and rheumatoid arthritis, with the strongest evidence for the vitamin's protective role in multiple sclerosis. *Med Hypotheses* 73:94–96
35. Pike MC, Pearce CL, Wu AH (2004) Prevention of cancers of the breast, endometrium and ovary. *Oncogene* 23:6379–6391
36. Pormohammad A, Azimi T, Falah F et al (2018) Relationship of human herpes virus 6 and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol* 233:2850–2862
37. Ricca C, Aillon A, Viano M et al (2019) Vitamin D inhibits the epithelial-mesenchymal transition by a negative feedback regulation of TGF-β activity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 187:97–105
38. Rignon-Stern D (1842) Fatti statistici relativi alle malattie cancerose. *G Serv Prog Pathol Therap* 2:507
39. Schlehofer JR, Gissmann L, Matz B et al (1983a) Herpes simplex virus-induced amplification of SV40 sequences in transformed Chinese hamster embryo cells. *Int J Cancer* 32:99–103
40. Schlehofer JR, Heilbronn R, Georg-Fries B et al (1983b) Inhibition of initiator-induced SV40 gene amplification in SV40-transformed Chinese hamster cells by infection with a defective parvovirus. *Int J Cancer* 32:591–595
41. Schmitt J, Schlehofer JR, Mergener K et al (1989) Amplification of bovine papillomavirus DNA by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, ultraviolet irradiation, or infection with herpes simplex virus. *Virology* 172:73–81
42. Shirvani-Farsani Z, Behmanesh M, Mohammadi SM et al (2015) Naser Moghadasi A Vitamin D levels in multiple sclerosis patients: association with TGF-β2, TGF-βRI, and TGF-βRII expression. *Life Sci* 134:63–57
43. Sonnenberg A, Ajdacic-Gross V (2018) Similar birth-cohort patterns in Crohn's disease and multiple sclerosis. *Mult Scler* 24:140–149
44. Sospedra M, Zhao Y, zur Hausen H et al (2005) Recognition of conserved amino acid motifs of common viruses and its role in autoimmunity. *PLoS Pathog* 1:e41. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.00100>
45. Sporn MB (2006) The early history of TGF-beta, and a brief glimpse of its future. *Cytokine Growth Factor Rev* 17:3–7

46. Tarlinton RE, Martynova E, Rizvanov AA et al (2020) Role of viruses in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Viruses* 12(6):643. <https://doi.org/10.3390/v12060643>
47. Ten Bosch GJA, Bolk J, 't Hart BA et al (2021) Multiple sclerosis is linked to MAPK^{ERK} overactivity in microglia. *J Mol Med* 99:1033–1042
48. Thai JD, Gregory KE (2020) Bioactive factors in human breast milk attenuate intestinal inflammation during early life. *Nutrients* 12:581
49. Thurl S, Munzert M, Boehm G et al (2017) Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutr Rev* 75:920–933
50. Troisi R, Bjørge T, Gissler M et al (2018) The role of pregnancy, perinatal factors and hormones in maternal cancer risk: a review of the evidence. *J Intern Med* 283:430–445
51. Varki A (2010) Colloquium paper: uniquely human evolution of sialic acid genetics and biology. *Proc Natl Acad Sci USA* 107(Suppl 2):8939–8946
52. de Villiers EM, zur Hausen H (2009) TT viruses—the still elusive human pathogens. Preface. *Curr Top Microbiol Immunol* 331:v–vi. PMID: 19230553
53. de Villiers EM, zur Hausen H (2021) Bovine meat and milk factors (BMMFs): their proposed role in common human cancers and type 2 diabetes mellitus. *Cancers* 13:5407
54. de Villiers EM, Gunst K, Chakraborty D et al (2019) A specific class of infectious agents isolated from bovine serum and dairy products and peritumoral colon cancer tissue. *Emerg Microbes Infect* 8:1205–1218
55. Walton C, King R, Rechtman L et al (2020) Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multi Scler* 26:1816–1821
56. Whitley C, Gunst K, Müller H et al (2014) Novel replication-competent circular DNA molecules from healthy cattle serum and milk and multiple sclerosis-affected human brain tissue. *Genome Announc* 2:e849–14
57. Willett WC (1997) Nutrition and cancer. *Salud Publica Mex* 39:298–309
58. zur Hausen H (1967) Induction of specific chromosomal aberrations by adenovirus type 12 in human embryonic kidney cells. *J Virol* 1:1174–1185
59. zur Hausen H (2001a) Oncogenic DNA viruses. *Oncogene* 20:7820–7823
60. zur Hausen H (2001b) Proliferation-inducing viruses in non-permissive systems as possible causes of human cancers. *Lancet* 357:381–384
61. zur Hausen H (2006) Infections, causing human cancer. Wiley-VCH, Weinheim
62. zur Hausen H (2012) Red meat consumption and cancer: reasons to suspect involvement of bovine infectious factors in colorectal cancer. *Int J Cancer* 130:2475–2483
63. zur Hausen H, de Villiers EM (2015) Dairy cattle serum and milk factors contributing to the risk of colon and breast cancers. *Int J Cancer* 137:959–967
64. zur Hausen H, Bund T, de Villiers EM (2017) Infectious agents in bovine red meat and milk and their potential role in cancer and other chronic diseases. *Curr Top Microbiol Immunol* 407:83–116
65. zur Hausen H, de Villiers EM (2014) Cancer “causation” by infections—individual contributions and synergistic networks. *Semin Oncol* 41:860–875

Weiterführende Literatur

66. zur Hausen H (2015) Risk factors: what do breast and CRC cancers and MS have in common? *Nat Rev Clin Oncol* 12:569–570

Specific infections as triggers of cancer and chronic neurological diseases

Some viruses, bacteria and parasitic infections can lead to cancer. In addition to the direct infectious carcinogenesis due to the retention of pathogens in cells, there are at least two mechanisms of indirect infection-related carcinogenesis: immunosuppression and chronic inflammation with radical formation and mutagenic activity in proliferating cells. Studies have indicated that in certain types of human cancer a search for specific pathogens should be carried out, which presumably do not play a role as direct infectious carcinogens but more likely act on cancer precursor cells via an indirect mechanism and later also on cancer cells. The epidemiology of the types of cancer concerned and chronic infections indicate that the consumption of milk and meat products from dairy cattle plays a special role in this context. They also indicate that this concerns unexpectedly widespread zoonoses of humans, the identification of which could imply a series of consequences for future prevention and treatment measures. For multiple sclerosis (MS) an etiological association with infections, especially with Epstein-Barr virus (EBV) and to a lesser extent with human herpesvirus type 8, as well as with respect to the consumption of cow's milk and beef, is also assumed. In MS lesions taken at autopsy, circular DNA molecules (multiple sclerosis brain isolate 1 and 2, MSBI 1 and 2) were isolated that were similar to structural DNA molecules from milk and bovine blood (bovine meat and milk factors, BMMF). According to a current etiological model, a double infection of specific brain cells by EBV and BMMF is the starting point for the origin of MS. Initially, there is a reactivation of EBV, probably due to a vitamin D3 deficiency and the resulting synthesis of transforming growth factor beta (TGF-beta). The reactivated herpesvirus then amplifies the DNA of BMMF that is ultimately released and penetrates into adjacent cells. A focal immune response leads to destruction of cells producing BMMF protein and therefore initiates the disease.

Keywords

Infectious carcinogenesis · Double infection · Bovine meat and milk factors (BMMF) · Epstein-Barr virus infections · Multiple sclerosis/etiology