

Krebs: Wenn Viren und Bakterien zusammenarbeiten

Infektionen mit mehreren Erregern gleichzeitig erhöhen das Risiko für Gebärmutterhalskrebs. Das ist das Ergebnis einer Studie der Universität Würzburg an künstlichen 3D-Gewebe-Modellen.

Patientinnen, die an Gebärmutterhalskrebs erkranken, sind häufig nicht nur mit dem humanen Papillomavirus (HPV), sondern gleichzeitig auch mit dem bakteriellen Erreger Chlamydia trachomatis infiziert. Es besteht daher der Verdacht, dass die beiden Erreger in einer Art Team zusammenarbeiten, um die von ihnen infizierten Zellen so „umzuprogrammieren“, dass sie entarten und sich unkontrolliert vermehren.

Dr. Cindrilla Chumduri, Forschungsgruppenleiterin am Lehrstuhl für Mikrobiologie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg (JMU), und ihr Team haben nun erstmals nachgewiesen, dass es sich dabei nicht nur um einen Verdacht, sondern um einen konkret nachweisbaren Effekt handelt.

Sie haben lebens echte Organnachbildungen – so genannte 3D-Organoid – entwickelt, an denen sie die Wechselwirkungen zwischen den Krankheitserregern und den von ihnen befallenen Geweben sowie die Krankheitsprozesse untersuchen. Die Ergebnisse ihrer Forschung hat die Gruppe in der Zeitschrift *Nature Communications* veröffentlicht.

Mehrfachinfektionen verändern Zellen.

„Unsere Studie verwendet Organoid-Modelle, um die Gefahr von Mehrfachinfektionen zu zeigen. Diese schaffen eine einzigartige zelluläre Mikroumgebung, die möglicherweise zur Umprogrammierung von Geweben und damit zur Entstehung von Krebs beiträgt“, fasst Chumduri das zentrale Ergebnis ihrer Untersuchungen zusammen. Dazu hat die Infektionsbiologin mit Zellen von gesunden Spendern ein nahezu physiologisches Organoid-Modell des Gebärmutterhalses geschaffen.

Dabei konzentriert sich ihre Forschung auf zwei Gewebetypen: Zum einen die sogenannte Ektozervix – der Teil der Gebärmutterhalsschleimhaut, der in die Vagina hineinragt. Und zweitens die Endozervix – der Teil der Schleimhaut, der den Gebärmutterhals weiter innen auskleidet und die Verbindung zur Gebärmutter herstellt. Ihre wesentliche Aufgabe ist es, das Eindringen von Krankheitserregern in die Gebärmutter zu verhindern und so dazu beizutragen, den oberen weiblichen Fortpflanzungstrakt steril zu halten.

Warum interessiert sich Chumduri besonders für diese beiden Gewebearten? „Die Bereiche, in denen Ekto- und Endozervix ineinander übergehen, bilden eine Übergangszone und sind besonders anfällig für Infektionen und Neoplasmen“, erklärt sie. Die meisten Gebärmutterhalskrebserkrankungen haben dort ihren Ursprung, fügt sie hinzu.

HPV und Chlamydien: eine bösartige Allianz

Dass sich Chumduri und ihr Team in ihrer Forschung auf die Erreger HPV und C. trachomatis konzentrieren, hat gute Gründe: „Diese gehören zu den am weitesten verbreiteten sexuell übertragbaren Krankheitserregern“, erklärt Dr. Stefanie Koster, eine der Erstautorinnen der Studie,

hinzu. Dass HPV Krebs verursachen kann, ist längst erwiesen. Deshalb können sich seit 2007 auch Mädchen in Deutschland dagegen impfen lassen – und jetzt auch Jungen.

Tatsächlich lässt sich die Virus-DNA in mehr als 90 Prozent aller Gebärmutterhalskrebsfälle nachweisen. Sie sind aber nicht der alleinige Verursacher, wie die Tatsache zeigt, dass sich zwar mehr als 80 Prozent der Frauen im Laufe ihres Lebens mit HPV infizieren, aber nicht einmal zwei Prozent an Krebs erkranken. Man geht daher davon aus, dass die Koinfektion mit *C. trachomatis* ein wichtiger Kofaktor bei der Entstehung von bösartigem Gewebe ist. „Die Dynamik dieser Koinfektion und die zugrundeliegenden Mechanismen waren jedoch bisher weitgehend unbekannt“, fügt Dr. Rajendra Kumar Gurumurthy, ein weiterer Erstautor der Studie, hinzu.

Das Problem sei, dass „im Gegensatz zu Tumorstämmen, deren DNA in Tumoren gefunden werden kann, mit Krebs assoziierte Bakterien selten nachweisbare Elemente in Krebszellen hinterlassen“, erklärt Chumduri. Um jedoch Bakterien mit der Krebsentwicklung in Verbindung zu bringen, sei es notwendig, die zellulären und mutationsbedingten Prozesse zu identifizieren, die dazu beitragen, dass Zellen pathologische Veränderungen erfahren. Chumduri und ihr Team haben nun genau diese Prozesse in den von ihnen entwickelten Organoiden systematisch entschlüsselt.

3D-Organoiden eröffnen neue Forschungsmöglichkeiten

Das Ergebnis: „Unsere Analysen zeigen, dass HPV und Chlamydien eine einzigartige zelluläre Umprogrammierung des Wirts verursachen“, erklärt die Wissenschaftlerin. Mehrere Gene werden von den beiden Erregern auf unterschiedliche Weise hoch- oder herunterreguliert, was mit spezifischen Immunantworten verbunden ist. Unter anderem beeinflussen die Erreger eine signifikante Teilmenge aller regulierten Gene, die für die Reparatur von DNA-Schäden verantwortlich sind.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass „die Ko-Persistenz von HPV und Chlamydien in einer Stammzelle die zelluläre und genomische Stabilität beeinträchtigen und das Fortschreiten von Neoplasmen fördern könnte“, so das Fazit der Studie.

Gleichzeitig liefert die Studie den ersten Beweis dafür, dass die von Dr. Chumduris Gruppe entwickelten 3D-Organoiden des Gebärmutterhalses für die Untersuchung verschiedener Aspekte der Biologie des Gebärmutterhalses geeignet sind, einschließlich der Prüfung von Medikamenten unter nahezu physiologischen Bedingungen. Die Kultivierbarkeit dieser Organoiden und die Möglichkeit, sie genetisch zu manipulieren, eröffnen somit neue Wege zur Untersuchung der Entwicklung, des Verlaufs und der Folgen chronischer Infektionen in einem authentischen präklinischen Umfeld.

Originalpublikation

Modelling Chlamydia and HPV co-infection in patient-derived ectocervix organoids reveals distinct cellular reprogramming. Stefanie Koster, Rajendra Kumar Gurumurthy, Naveen Kumar, Pon Ganish Prakash, Jayabhuvaneshwari Dhanraj, Sofia Bayer, Hilmar Berger, Shilpa Mary Kurian, Marina Drabkina, Hans-Joachim Mollenkopf, Christian Goosmann, Volker Brinkmann, Zachary Nagel, Mandy Mangler, Thomas F. Meyer, Cindrilla Chumduri. Nature Communications, [DOI: 10.1038/s41467-022-28569-1](https://doi.org/10.1038/s41467-022-28569-1)