

Schwarze Schafe: Warum manche Vertreter des Epstein-Barr-Virus Krebs verursachen

Das Epstein-Barr-Virus (EBV) ist weit verbreitet. Mehr als 90 Prozent der Weltbevölkerung sind infiziert - mit sehr unterschiedlichen Konsequenzen. Während die Infektion meist ohne Folgen bleibt, kann sie bei einigen Menschen Pfeiffersches Drüsenfieber oder verschiedene Krebsarten auslösen. Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) fanden nun die Ursache dafür, dass verschiedene Virusvarianten sehr variable Infektionsverläufe auslösen.

Mehr als 90 Prozent aller Menschen infizieren sich im Laufe ihres Lebens mit dem Epstein-Bar-Virus (EBV). Meist bleibt die Infektion ein Leben lang völlig unbemerkt. Doch das Virus kann auch Krankheiten auslösen - mit regionalen Unterschieden: Vorwiegend in Europa und Nordamerika ist das Pfeiffersche Drüsenfieber (infektiöse Mononukleose) verbreitet, an dem meist Jugendliche oder junge Erwachsene erkranken. In Äquatorial-Afrika steht das Burkitt-Lymphom im Zusammenhang mit einer EBV-Infektion. Und in Taiwan, Südchina und Südostasien verursacht das Virus häufig Nasopharynxkarzinome, Krebserkrankungen des Nasen-Rachen-Raums. Dabei handelt es sich in diesen Ländern um eine der häufigsten Tumorerkrankungen bei jungen Erwachsenen.

„Das EBV-assoziierte Nasopharynxkarzinom tritt auch bei uns gelegentlich auf, ist aber deutlich seltener als in Asien“, sagt Henri-Jacques Delecluse vom Deutschen Krebsforschungszentrum. Doch wie kommt es, dass EBV in verschiedenen Regionen der Welt ganz unterschiedliche Erkrankungen hervorrufen kann? „Eine mögliche Erklärung ist, dass verschiedene Virustypen dafür verantwortlich sind“, so Delecluse. „Und genau dafür haben wir jetzt einen Beweis gefunden.“ Ihre Ergebnisse veröffentlichen die DKFZ-Wissenschaftler jetzt in der Fachzeitschrift *Nature Microbiology*.

Delecluse und seine Team hatten im Labor einen Virusvertreter untersucht, der zuvor aus einem Nasopharynxkarzinom isoliert worden war. M81, so die Bezeichnung dieses speziellen Virustyps, weist einige Besonderheiten auf. So hatten die Forscher bereits früher erkannt, dass M81 neben den B-Zellen des Immunsystems auch sehr effizient Epithelzellen der Nasenschleimhaut infiziert. Virustypen, die bei uns das Pfeiffersche Drüsenfieber auslösen, infizieren dagegen fast ausschließlich B-Zellen. Und in der Kulturschale sorgen die hierzulande verbreiteten Vertreter zwar dafür, dass sich die infizierten B-Zellen vermehren, aber keine neuen Viruspartikel herstellen - ganz im Gegensatz zu M81.

Wie die DKFZ-Forscher herausgefunden haben, liegt ein Grund für dieses unterschiedliche Verhalten in einem genetischen Element namens EBER2, das in vielen verschiedenen Variationen vorkommt. Bei EBER2 handelt es sich um eine so genannte nichtkodierende RNA, also um ein RNA-Stückchen, das keine Bauanleitung für Eiweißmoleküle enthält. M81 besitzt eine EBER-2-Variante, die sich in EBV-Vertretern aus Nasopharynxkarzinomen besonders häufig findet.

Um herauszufinden, wie sich diese Variante auf das Verhalten der Viren auswirkt, haben die DKFZ-Forscher mit molekularbiologischen Werkzeugen EBER2 aus dem M81-Genom ausgeschnitten. „Tatsächlich konnte sich das Virus in den infizierten Zellen nicht mehr vermehren“, sagt Delecluse. Auch wenn dem M81-Virus ein EBER2-Element aus einem hierzulande verbreiteten Virustyp eingefügt wurde, war es nicht mehr in der Lage Viruspartikel herzustellen.

Die Forscher haben außerdem herausgefunden, wie EBER2 dazu beiträgt, dass sich M81 vermehrt. „EBER2 aus M81 regt die Produktion von CXCL8 an, ein Botenstoff, der für Entzündungsprozesse und die Entstehung von Tumoren eine wichtige Rolle spielt“, sagt Delecluse. Das gelte aber nicht nur für die infizierten Zellen selbst, wie der Wissenschaftler erläutert. „Die EBER2-RNA wird in der infizierten Zelle in kleine Bläschen verpackt und dann in benachbarte Zellen transportiert, die dann ebenfalls anfangen, CXCL8 zu produzieren“, sagt er. Dadurch werde das Virus letztlich dazu angeregt, Nachkommen zu produzieren.

„Wie haben damit endlich einen Beweis dafür gefunden, dass unterschiedliche Virustypen für unterschiedliche Erkrankungen verantwortlich sein können“, unterstreicht Delecluse die Bedeutung seiner Ergebnisse. „Diese Erkenntnis ist ein starkes Argument dafür, die Impfstoff-Forschung voranzutreiben, um für die Zukunft einen Schutz vor den gefährlichsten EBV-Vertretern zu entwickeln“, so Delecluse. Nach einem ähnlichen Prinzip funktioniert heute schon die Schutzimpfung gegen Humane Papillomviren (HPV), die Gebärmutterhalskrebs auslösen können.

Zhe Li, Ming-Han Tsai, Anatoliy Shumilov, Francesco Baccianti, Sai Wah Tsao, Remy Poirey, and Henri-Jacques Delecluse. A non-coding RNA from a carcinogenic virus induces an inflammatory response to promote virus production in infected cells. *Nature Microbiology* 2019, DOI 10.1038/s41564-019-0546-y