

Frankfurt, den 14. März 2017

Sperrfrist: 14. März 2017, 14:00 Uhr

Hintergrundinformation zur Verleihung des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preises 2017 an Professor Dr. Yuan Chang und Professor Dr. Patrick S. Moore

Die Tumolviren-Jäger

Jede sechste Tumorerkrankung weltweit geht auf eine Virusinfektion zurück. Die US-Amerikanerin Yuan Chang (57) und der US-Amerikaner Patrick S. Moore (60) haben zwei der bisher bekannten humanen Tumolviren entdeckt und Methoden für die weitere Fahndung entwickelt. Dafür erhalten sie den diesjährigen Paul Ehrlich und Ludwig Darmstaedter-Preis. Bei den beiden Viren handelt es sich um das Humane Herpesvirus 8 (HHV-8) und das Merkelzell-Polyomavirus (MCV). Chang ist Professorin für Pathologie am „University of Pittsburgh Cancer Institute“. Moore ist Professor und Direktor des Krebsvirologie-Programms am „University of Pittsburgh Cancer Institute“.

HHV-8 ruft das sogenannte Kaposi-Sarkom hervor. Das ist ein bösartiger Tumor der Blutgefäßzellen, der mit seinen markanten roten oder purpurfarbenen Flecken schon mit bloßem Auge auf der Haut zu sehen ist. Das Kaposi-Sarkom tritt vor allem bei Patienten mit Aids auf. Vor der Immunschwäche war es eine äußerst seltene Erkrankung mit weniger als einer Handvoll Betroffener pro einer Million Einwohner in den westlichen Industrienationen. Mit der Immunschwäche schnellten die Erkrankungszahlen in die Höhe, allerdings sind sie durch die hochwirksame antivirale Therapie wieder zurückgegangen. In Afrika gehört das Kaposi-Sarkom zu den häufigsten Krebserkrankungen, weil dort nicht jeder Aidskranke Zugang zu den hochwirksamen AIDS-Medikamenten hat und weil die Menschen dort generell häufiger mit HHV-8 infiziert sind. Deshalb haben in Afrika von vorneherein mehr Aids-Kranke ein Kaposi-Sarkom als in anderen Teilen der Welt. HHV-8 verursacht noch zwei

weitere seltene Tumorerkrankungen: das primäre Effusionslymphom und den Morbus Castleman. Das zweite von Chang und Moore entdeckte Tumorstoff MCV ist für einen sehr seltenen, aber sehr bösartigen Hauttumor verantwortlich, das sogenannte Merkelzell-Karzinom. Dieser entsteht in den Merkelzellen der Haut, die für die Wahrnehmung der Vibrationen verantwortlich sind.

Einige Tumorstoffe sind selten, andere gehören zur gängigen Mikroben-Ausstattung des menschlichen Körpers, wie etwa MCV oder das Epstein Barr-Virus. Wenn jeder mit MCV oder Epstein Barr-Viren infiziert ist, warum erkrankt dann nicht jeder an Krebs? Die Tumorstoffe sind zwar für die Krebsentstehung notwendig, aber es müssen noch weitere Faktoren hinzukommen, damit sich tatsächlich ein Tumor bildet. Es müssen zum Beispiel wichtige Kontrollinstanzen innerhalb der Zelle außer Gefecht gesetzt werden. Auch das Immunsystem muss geschwächt sein. Erst dann kommen die Tumorstoffe zum Zuge.

Starthilfe von der Epidemiologie

Wie haben Chang und Moore die beiden Viren entdeckt? Den Anfang machte HHV-8. In den 1980er Jahren waren in den Vereinigten Staaten ungewöhnlich viele Kaposi-Sarkome bei Aids registriert worden. Harald Jaffe und Valerie Beral von der Universität Oxford hatten allein durch epidemiologische Analysen gezeigt, dass diese Sarkome durch einen Infektionserreger bedingt sein müssen, dass dieser Infektionserreger mit ziemlicher Sicherheit durch Sexualkontakte übertragen wird und dass er durch die Immunschwäche seinen großen Auftritt erhält. Die Veröffentlichung der Briten führte dazu, dass vielerorts fieberhaft nach dem Infektionserreger gesucht wurde, aber ohne Erfolg.

„Wer nach neuen Tumorstoffen sucht, muss eher nach deren Genen suchen, nicht nach den Viren“, sagt Patrick Moore. „Viren vermehren sich in der Regel nicht mehr in Tumorzellen. Deshalb gibt es dort auch keine großen Mengen an Viruspartikeln, die man finden könnte, aber es gibt virale Gene.“ Chang und Moore suchten nach diesen Genen und subtrahierten dafür das gesamte menschliche Genom vom Genom der Tumorzellen. Im besten Fall sollte nur die DNA übrigbleiben, die nicht zum menschlichen Genom gehört. Das müsste dann die DNA des neuen Tumorstoffes sein. Die Preisträger hatten Glück und fanden bei ihrer Subtraktion tatsächlich zwei DNA-Schnipsel, die nicht zum menschlichen Genom gehörten, sondern zu einem neuen Herpesvirus. Sie nannten dieses Virus bei der Veröffentlichung 1994 zunächst Kaposi-Sarkom-Herpesvirus (KSHV). Später wurde es in HHV-8 umbenannt. Es gehört in die gleiche Virusfamilie wie die Erreger des Pfeiffer'schen Drüsenfiebers, der Lippenbläschen und der Gürtelrose.

Auf der Suche nach der Kausalität

Mit der Identifizierung von HHV-8 begann für Chang und Moore die Arbeit allerdings erst richtig, denn die beiden mussten zeigen, dass das Virus tatsächlich für die Entstehung des Kaposi-Sarkoms verantwortlich ist und nicht nur zufällig in dem verwendeten Tumormaterial gewesen war. Dieser Nachweis ist alles andere als trivial. Chang und Moore zeigten, dass alle Kaposi-Sarkome weltweit HHV-8 enthalten, und zwar nicht nur diejenigen, die im Zuge einer Aids-Erkrankung entstehen, sondern auch die seltenen, sporadisch auftretenden Erkrankungen in den USA, Europa und Afrika. Sie zeigten auch, dass die Infektion der Tumorerkrankung vorausgeht. Dafür analysierten sie eine Reihe von Blutproben, die homosexuellen Männern

bei anderen Forschungsprojekten abgenommen und archiviert worden waren. Diejenigen, die bei der Blutabnahme mit HHV-8 infiziert gewesen waren und später an Aids erkrankten, entwickelten auch mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Kaposi-Sarkom. Weitere Belege für die Kausalität folgten, so dass heute kein Zweifel mehr daran besteht, dass das HHV-8 die Ursache für das Kaposi-Sarkom ist.

Neue Strategie für MCV

Für die Suche nach dem Virus hinter dem Merkelzell-Karzinom verfeinerten Chang und Moore ihre Strategie. Sie subtrahierten nicht mehr das gesamte humane Genom von der Tumor-DNA, sondern nur noch die Botenribonukleinsäuren, was den Umfang der Arbeit deutlich reduzierte. Und: Sie subtrahierten die Sequenzen nicht mehr im Labor bei einem Experiment, sondern digital am Computer, weil 2008 das gesamte humane Genom in Datenbanken hinterlegt worden war. Dieses verfeinerte Verfahren heißt digitale Transkriptom-Substraktion (DTS).

Für den Nachweis, dass MCV tatsächlich für das Merkelzell-Karzinom verantwortlich ist, wählten die Preisträger einen anderen Weg als bei HHV-8. Das Herpesvirus kommt in der westlichen Welt verhältnismäßig selten vor. MCV ist dagegen bei nahezu jedem präsent. Ein Nachweis von MCV in Hunderten von Tumoren wäre kein Beleg für seine ursächliche Rolle bei der Tumorentstehung gewesen, sondern nur ein Beleg für seine Allgegenwart. Chang und Moore interessierten sich stattdessen für den Ort, an dem das Virus in die DNA der Tumorzelle integriert ist. Ein Nachweis, dass alle Zellen eines Merkelzell-Karzinoms das Virus an derselben Stelle im Genom tragen, würde beweisen, dass der Tumor aus einer einzigen Zelle mit integriertem MCV hervorgegangen ist und dass das Virus nicht später dazugekommen ist. Genau das konnten die Preisträger zeigen. Sie konnten des Weiteren zeigen, dass MCV bei anderen Patienten an anderer Stelle im Genom der Tumorzellen integriert ist. Jedes Merkelzell-Karzinom hat also einen individuellen Integrationsort, aber innerhalb eines Tumors sitzt MCV immer an der gleichen Stelle im humanen Genom. Dieser Befund und weitere Ergebnisse belegten die ursächliche Rolle von MCV beim Merkelzell-Karzinom.

Spielen Tumoviren auch bei häufigen Tumorerkrankungen wie Brust-, Prostata- oder Lungenkrebs eine Rolle? „Wir glauben nicht, dass die häufigen Krebserkrankungen in Europa und Amerika durch Viren verursacht werden“, sagt Chang. „Virusbedingter Krebs hat mit einer geschwächten Abwehr zu tun. Bei einer Immunschwäche ist man anfälliger für virusbedingten Krebs. Das trifft bei Brust- und Prostatakrebs nicht zu. Die Erkrankungsraten für diese Tumore sind bei Menschen mit einer Immunschwäche nicht größer als in der Allgemeinbevölkerung“, so Chang weiter.

Gibt es mögliche Therapien?

Wie sieht es mit einer Behandlung oder einem Impfstoff beim Kaposi-Sarkom oder beim Merkelzell-Karzinom aus? „Für das Merkelzell-Karzinom sind wir optimistisch“, sagt Chang. „Viele Patienten sprechen auf eine Checkpoint-Hemmung an, einige sogar mit einer kompletten Remission“. Die Checkpoint-Hemmung ist ein vielversprechendes neues Therapieprinzip bei Krebs. „Die Situation beim Kaposi-Sarkom ist für uns dagegen eine Enttäuschung“, sagt Moore. „Obwohl Forscher weltweit Kandidaten für einen Impfstoff und

Zielmoleküle für die Therapie gefunden haben, gibt es wenig kommerzielles Interesse daran, tatsächlich einen Impfstoff oder eine spezifische Therapie zu entwickeln“.

Woran arbeiten die Preisträger gerade? Die beiden suchen nicht nur nach neuen Tumoviren, sondern wollen auch verstehen, warum einige Viren Krebs auslösen, nahe Verwandte dieser Viren dagegen nicht. Was verbindet die Tumoviren und was unterscheidet sie von ihren nahen Verwandten, die keinen Krebs verursachen? Virale bedingte Tumore sind auch biologische Unfälle, - molekulare Sackgassen sozusagen. Die Viren ziehen daraus keinen Nutzen, sondern gehen früher oder später mit den Tumorzellen unter. Chang und Moore interessieren sich daher auch für die Frage, wieso es zu diesen biologischen Unfällen kommt und was man daraus für die Tumorentstehung lernen kann.

Weitere Informationen

Sämtliche Unterlagen der Pressemappe und Fotos der Preisträger sind unter www.paul-ehrlich-stiftung.de zur Verwendung hinterlegt. Der Abdruck ist kostenfrei. Die ausführlichen Lebensläufe, ausgewählte Veröffentlichungen und die Publikationslisten erhalten Sie in der Pressestelle der Paul Ehrlich-Stiftung, c/o Dr. Hildegard Kaulen, Telefon: +49 (0) 6122/52718, Email: h.k@kaulen.wi.shuttle.de