

HPV

HIV

Krebsforschung

Die Suche nach infektiösen Ursachen für Krebserkrankungen beim Menschen: wo und warum (Nobel-Vortrag)**

Harald zur Hausen*

Krebsforschung · Nobel-Vortrag · Papillomvirus · Virologie

Gut 20 % aller Krebserkrankungen weltweit können derzeit auf infektiöse Agentien zurückgeführt werden, darunter auch Viren, Bakterien und Parasiten. In diesem Aufsatz werden Gründe für ihre relativ späte Entdeckung analysiert und epidemiologische Beobachtungen herausgegriffen, die auf eine mögliche Beteiligung weiterer infektiöser Faktoren bei bestimmten menschlichen Krebsarten hinweisen. Der Schwerpunkt liegt auf malignen Tumoren des blutbildenden Systems, Brust- und Kolorektalkrebsen, aber auch auf Basaliomen der Haut und Lungenkrebs bei Nichtrauchern.

1. Einleitung

1.1. Derzeitiger Stand der Krebserkrankungen weltweit

Es ist bis heute eine größere Anzahl von infektiösen Agentien identifiziert worden, die beim Menschen bestimmte Krebserkrankungen entweder verursachen oder zu ihrer Entstehung beitragen können.^[1a] Dazu gehören zwei Vertreter der Familie der Herpesviren (das Epstein-Barr-Virus und das humane Herpesvirus Typ 8), Hochrisiko- und Niedrigrisikotypen der humanen Papillomviren (HPV), Hepatitis-B- und -C-Viren, ein vor kurzem entdecktes humanes Polyomavirus (das Merkelzell-Polyomavirus),^[2] das humane T-Zell-lymphotrope Retrovirus Typ 1 (HTLV-1) und die humanen Immundefizienzviren (HIV) Typ 1 und 2. Darüber hinaus wird vermutet, dass humane endogene Retroviren eine Rolle bei Krebserkrankungen beim Menschen spielen. Neben Viren sind auch andere Pathogene identifiziert worden. Darunter finden sich das Bakterium *Helicobacter pylori*, das maßgeblich zum Entstehen von Magenkrebs beiträgt, und Parasiten, hier insbesondere *Schistosoma hematobium*, in Ägypten eine bedeutende Ursache für Blasenkrebs, und Leberegel. Letztere, nämlich *Opisthorchis viverrini* und *Clonorchis sinensis*, sind wichtige Risikofaktoren für Cholangiokarzinome und hepatozelluläre Karzinome im Südosten von Thailand und im südlichen China. Abbildung 1 zeigt eine Schätzung der derzeitigen Bedeutung von infektiösen Agentien für die weltweite Inzidenz von Krebserkrankungen.

Bei der Rolle der Papillomviren für Krebserkrankungen beim Menschen muss berücksichtigt werden, dass zwischen den Geschlechtern enorme Unterschiede bestehen. Diese sind hauptsächlich auf die Rolle dieser Virusfamilie bei der

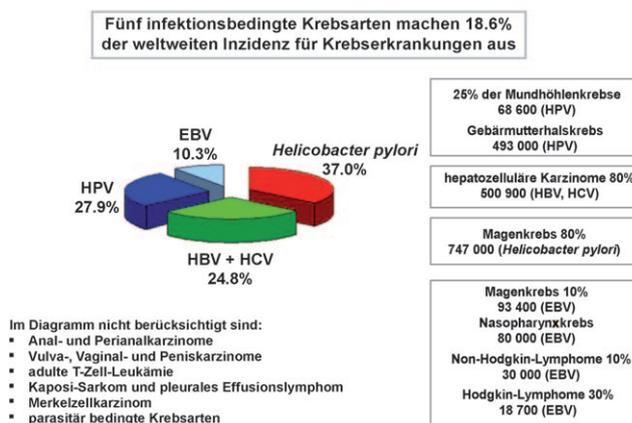


Abbildung 1. Geschätzte Inzidenz von infektiös bedingtem Krebs weltweit pro Jahr.^[1]

Entstehung von Gebärmutterhalskrebs zurückzuführen. Mehr als 50 % der infektiös bedingten Krebse bei Frauen werden durch HPV-Infektionen verursacht. Bei Männern sind bisher nur etwa 4.3 % der Krebserkrankungen mit dieser Virusfamilie in Zusammenhang gebracht worden.

[*] Prof. H. zur Hausen
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280, 60120 Heidelberg (Deutschland)
E-Mail: zurhausen@dkfz-heidelberg.de

[**] Copyright© The Nobel Foundation 2008. Wir danken der Nobel-Stiftung, Stockholm, für die Genehmigung zum Druck einer deutschen Fassung des Vortrags.

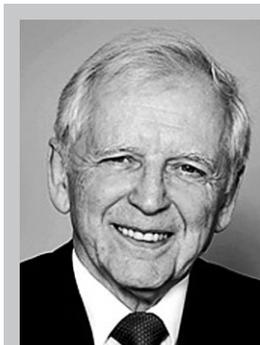
2. Probleme bei der Erkennung von krebsinduzierenden infektiösen Faktoren beim Menschen

2.1. Warum war es so schwierig, infektiöse Faktoren als Ursache für Tumorerkrankungen beim Menschen zu erkennen?

Die Suche nach infektiösen Agentien als Ursache für zumindest einige Krebserkrankungen beim Menschen geht bis in die zweite Hälfte des neunzehnten Jahrhunderts zurück.^[1a] Die ersten Hinweise auf eine mögliche Rolle von infektiösen Faktoren bei Krebserkrankungen fanden sich zu Beginn des 20. Jahrhunderts, als der Verdacht entstand, dass *Schistosoma*-Infektionen in Ägypten und Leberegel in Osteuropa und Asien an der Entwicklung von Blasen- und Leberkrebsen beteiligt sein könnten. Trotz intensiver Forschung dauerte es jedoch noch einmal 65 Jahre, bevor weitere Belege hierfür gefunden wurden, indem man nämlich ein bestimmtes Virus, das Epstein-Barr-Virus, mit zwei Krebserkrankungen, dem Burkitt-Lymphom und dem Nasopharynxkrebs, in Verbindung brachte. Während der letzten drei oder vier Jahrzehnte war ein schnellerer Fortschritt zu verzeichnen, und derzeit wird für etwa 20% der weltweiten Neuerkrankungen an Krebs ein Zusammenhang mit Infektionsereignissen gesehen.

Warum war es so schwierig, infektiöse Faktoren als Ursache für Krebserkrankungen beim Menschen zu erkennen? Hierfür scheint es mehrere Gründe zu geben:

1. Krebs beim Menschen tritt nicht als akute Folge einer Infektion auf. Die Latenzzeit zwischen der Primärinfektion und der Krebsentwicklung liegt vielfach in der Größenordnung von 15 bis 40 Jahren. Die X-chromosomal gebundene Lymphoproliferation (XLLP) ist eine seltene Ausnahme. Aufgrund einer spezifischen Mutation der Wirtszelle verursacht das Epstein-Barr-Virus hier eine akute lymphoproliferative Erkrankung.
2. Abgesehen von einigen seltenen Ausnahmen kommt es in Krebszellen nicht zur Bildung infektiöser Partikel.
3. Die meisten Infektionen, die mit Krebserkrankungen beim Menschen in Zusammenhang stehen, sind in der Bevölkerung weit verbreitet – sie sind ubiquitär. Sie haben die gesamte Evolution des Menschen begleitet. Dennoch entwickelt nur ein kleiner Anteil der infizierten Individuen die betreffende Krebsart.
4. Damit es zu einer malignen Konversion kommen kann, sind genetische Mutationen in der Wirtszelle oder Mutationen im Virus-Genom erforderlich.



Harald zur Hausen, geboren am 11. März 1936 in Gelsenkirchen, studierte Medizin in Bonn, Hamburg und Düsseldorf, wo er 1960 seine Promotion abschloss. 1969 habilitierte er an der Universität Würzburg, bevor er 1972 als Professor für Klinische Virologie an die Universität Erlangen-Nürnberg berufen wurde. 1977 folgte er einem Ruf an die Universität Freiburg. Von 1983 bis 2003 war er schließlich Vorsitzender des DKFZ in Heidelberg.

5. Chemische (z.B. Aflatoxine) und physikalische Karzinogene (z.B. ultraviolettes Licht bei Epidermodysplasia verruciformis) wirken üblicherweise mutagen. Sie begünstigen die Selektion bestimmter Mutationen und haben häufig eine synergistische Wirkung mit karzinogenen infektiösen Agentien.
6. Manche infektiöse Agentien sind indirekte Karzinogene, ohne dass ihre Gene in den entsprechenden Krebszellen persistieren (HIV, *Helicobacter pylori*, *Schistosoma hematobium*, Hepatitis C und B).

Unter all diesen Faktoren sind die Allgegenwart der meisten dieser Infektionen und die langen für die maligne Transformation erforderlichen Zeiträume die Hauptgründe für die bemerkenswerten Schwierigkeiten bei der Entdeckung ihrer karzinogenen Wirkungen.

2.2. Epidemiologische Hinweise für eine erfolgreiche Suche

2.2.1. Geografisches Zusammentreffen

Das geografische Zusammentreffen einer bestimmten Infektion (Hepatitis B) mit Leberkrebs führte zu der Annahme, dass diese Infektion anfällig machen kann für die spätere Entwicklung von hepatozellulären Karzinomen.^[1a] Auf der Grundlage ähnlicher Beobachtungen wurde auch die zusätzliche Beteiligung eines chemischen Karzinogens vermutet. Abbildung 2 zeigt die geografische Verteilung von Infektionen mit dem Hepatitis-B-Virus und hepatozellulären

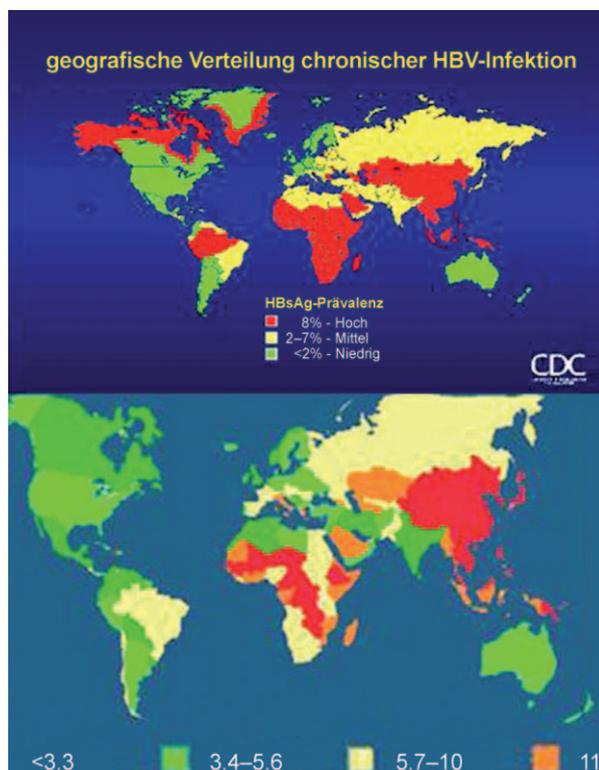


Abbildung 2. Geografische Verteilung von Hepatitis-B-Infektionen (oben) und hepatozellulären Karzinomen (unten). Wiedergabe nach Daten des CDC und Globocan 2002.

Karzinomen. Die geografische Häufung bestimmter Krebsarten kann jedoch auch andere Gründe haben: In Ländern mit einem hohen Anteil starker Raucher gibt es auch eine hohe Inzidenz von Lungenkrebs. Die intensive Sonnenexposition der hellhäutigen Bevölkerung in Australien, Südafrika und Südamerika ist verantwortlich für eine hohe Zahl an Hautkrebspatienten.

2.2.2. Regionale Häufung von Fällen

Das regional gehäufte Auftreten bestimmter Krebsarten führte dazu, die mögliche Rolle von infektiösen Agentien bei diesen malignen Proliferationen zu untersuchen. Das Burkitt-Lymphom in Äquatorialafrika ist eines der anschaulichsten Beispiele. Burkitt bemerkte die offenkundige Abhängigkeit der Tumorzinzidenz von klimatischen Bedingungen sowie der Höhe über NN und beschrieb die regionale Korrelation zu holoendemischen Infektionen mit *Plasmodium falciparum*.^[3] Als Folge davon vermutete er, der Tumor sei durch eine Virusinfektion bedingt, die durch Arthropoden übertragen werde, möglicherweise sogar durch den auch die Malaria-parasiten übertragenden Vektor.

Der Nasopharynxkrebs, der sehr häufig in bestimmten Regionen Südostasiens vorkommt, ist ein weiteres Beispiel. Die adulte T-Zell-Leukämie in den Küstengebieten Süd-japans, Cholangiokarzinome im Südosten Thailands und Blasenkrebs im Nildelta und entlang des Nils ließen ebenfalls schon früh an eine infektiöse Ursache denken. Diese Beobachtungen selbst führten jedoch zu Spekulationen; für sich genommen konnten sie die grundlegende Hypothese nicht beweisen.

2.2.3. Abhängigkeit von sexuellen Kontakten

Lässt man das Vorkommen von Hodenkrebs bei Schornsteinfegern außer Acht, so stellen die frühen Studien von Rigoni-Stern in Verona, Italien, die 1842 Hinweise auf eine Rolle sexueller Kontakte beim Entstehen von Gebärmutterhalskrebs gaben, ein interessantes Beispiel einer vermuteten Kontaktübertragung von Krebs beim Menschen dar. Es sollte weitere 140 Jahre dauern, bis Virusinfektionen als Ursache dieser häufigen Krebserkrankung bei Frauen identifiziert wurden. Diese Beobachtungen führten zu der Erkenntnis, dass auch bei weiteren anogenitalen und oralen Krebsen ein Zusammenhang mit Infektionen mit demselben Virus besteht.

2.2.4. Krebsentstehung unter Immunsuppression

Epidemiologische Daten zeigen, dass Immunsuppression ein Faktor ist, der zum Auftreten von bemerkenswert spezifischen Krebsarten führen kann. Für viele dieser Tumoren sind mittlerweile als Ursache reaktivierte Viren nachgewiesen worden, deren onkogenes Potenzial normalerweise durch immunologische Reaktionen unterdrückt wird. Die bekanntesten Tumoren in diesem Zusammenhang sind durch das Epstein-Barr-Virus verursachte B-Zell-Lymphome, Kaposi-Sarkome aufgrund einer Reaktivierung des humanen Herpesvirus Typ 8 und Merkelzellkarzinome der Haut, verursacht

durch ein neues Polyomavirus. Die ursprüngliche Entdeckung der viralen Ursache des Gebärmutterhalskrebs und seiner Vorstufen gründete sich dagegen nicht auf die moderat erhöhte Inzidenz unter Immunsuppression. Bestimmte Arten von gemeinen Warzen als nicht maligne proliferative Erkrankung treten bei immunsupprimierten Patienten ebenfalls in hoher Zahl auf und enthalten meist Papillomviren des Genus beta. Eine virale Ursache für die bei diesen Patienten häufig vorkommenden Basaliome und Plattenepithelkarzinome der Haut ist bis heute umstritten.

3. Mechanistische Aspekte der Krebsinduktion durch Infektionen

Abbildung 3 bietet einen Überblick über die bekannten Mechanismen, über die Infektionen zur Entwicklung von Krebs beitragen können. In der Expression spezifischer Virusonkogene als notwendige Voraussetzung für den Erhalt

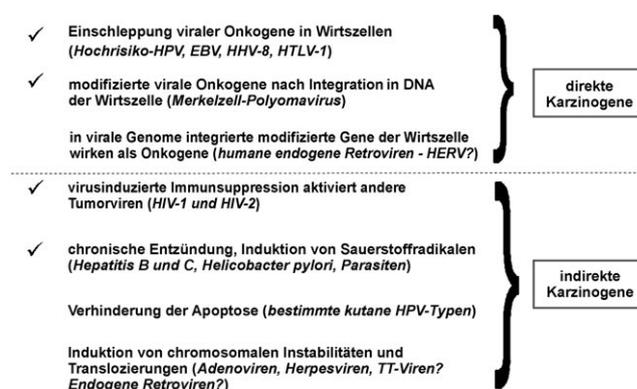


Abbildung 3. Zusammenfassung der bekannten Mechanismen, über die Infektionen entweder direkt oder indirekt zur Karzinogenese beitragen. Mechanistische Beiträge von Infektionen zu Krebserkrankungen beim Menschen sind gekennzeichnet.

des malignen Phänotyps wurde ein direkter Beitrag zur Karzinogenese beim Menschen erkannt.^[1a] Ein neuer Mechanismus für die direkte virale Karzinogenese ist wahrscheinlich bei Merkelzellkarzinomen entdeckt worden, wo die funktionale Inaktivierung des Helicase-Teils des großen T-Antigens beim Merkelzell-Polyomavirus Replikationsinkompetenz der viralen DNA bewirkt.^[4] Im normalen Gewebe persistierende Virus-DNA scheint replikationskompetent zu bleiben.

Die bekanntesten indirekten infektiösen Karzinogene sind solche, die zur Immunsuppression führen oder über Entzündungsreaktionen Sauerstoffradikale induzieren. Während man den Mechanismus der Immunsuppression, induziert durch humane Immundefizienz-Viren (HIV) oder nach Organtransplantationen, recht gut versteht, ist der Mechanismus, über den Hepatitis-B- und -C-Viren, *Helicobacter pylori* und karzinogene Parasiteninfektionen zu Krebs beitragen, teilweise noch immer unklar.

4. Wo lohnt sich die Suche nach einer infektiösen Ätiologie von noch nicht mit Infektionen in Verbindung gebrachten Krebserkrankungen beim Menschen?

Betrachten wir die infektiösen Faktoren, die in den letzten 15 Jahren entdeckt worden sind, so fällt auf, dass selbst in den letzten zwei Jahren diverse neue Viren identifiziert wurden, die zu potenziell karzinogenen Virusfamilien gehören (Abbildung 4). Dies legt die Vermutung nahe, dass sich weitere

Jahr	Virus	Symptome	natürlicher Wirt
1994	Sabia-Virus	hämorrhagisches Fieber	Nager
1994	hum. Herpesvirus 8	Kaposi-Sarkom	Menschen
1994	Hendra-Virus	Enzephalitis	Fledermäuse, Pferde
1997	Grippevirus H5N1	Vogelgrippe	Vögel
1997	TT-Viren	?	Menschen
1998	Nipah-Virus	Enzephalitis	Fledermäuse, Schweine
2003	SARS-Koronavirus	SARS	Chinesische Buschkatze
2005	Bocavirus (Parvovirus)	akutes Asthma	Menschen
2005	neuer Koronavirus	respiratorische Symptome	Menschen
2007	KI-Polyomavirus	?	Menschen
2007	WU-Polyomavirus	?	Menschen
2008	MC-Polyomavirus	Merkel-Tumor	Menschen
2008	lymphotropher Polyomavirus	im peripheren Blut von PML-Patienten	Menschen

Im gleichen Zeitraum wurden mindestens 30 neuartige Typen von humanen Papillomviren identifiziert.

Abbildung 4. „Neue“ humanpathogene Viren (1994–2008). Die hellen Pfeile bezeichnen wichtige Humanpathogene oder eine völlig neue Virusfamilie (TT-Viren). Die dunklen Pfeile kennzeichnen bekanntermaßen oder eventuell onkogene Virusisolate.

Verbindungen zwischen neu oder bereits vor längerem identifizierten infektiösen Agentien und Krebsen herausstellen werden, die derzeit noch nicht mit Infektionen in Zusammenhang gebracht werden. Es erscheint daher lohnenswert, nach krebsbezogenen epidemiologischen Befunden zu suchen, die auf die Beteiligung von infektiösen Agentien bei bisher nicht mit Infektionen assoziierten Krebsarten hindeuten. Im Folgenden werden einige Hypothesen und Überlegungen zusammengefasst, die sich auf solche Berichte stützen.

4.1. Das Auftreten von Krebs unter Immunsuppression

In einer 2006 publizierten Übersicht beschreiben Vajdic und Mitarbeiter^[5] eine größere Zahl von Krebsarten, die gehäuft unter Immunsuppression nach Nierentransplantation auftreten. Auffallend ist insbesondere das Kaposi-Sarkom, das hauptsächlich bei HIV-infizierten Patienten vorkommt, und bei diesen Patienten 200-mal häufiger auftritt als bei nichtinfizierten Kontrollgruppen (Abbildung 5). Der interessanteste Aspekt in Abbildung 5 scheint jedoch die im Vergleich zum Zervixkarzinom sieben- bis achtmal höhere Rate von Vulva- und Peniskrebs zu sein. Der größte Teil von Gebärmutterhalskrebsen wird durch Infektionen mit Hochrisikotypen des humanen Papillomvirus (HPV) verursacht. Dagegen scheinen nur 30–50 % der Vulva- und Peniskrebse durch ebensolche HPV-Infektionen hervorgerufen zu werden. Die Ätiologie von 50–70 % dieser Krebserkrankun-

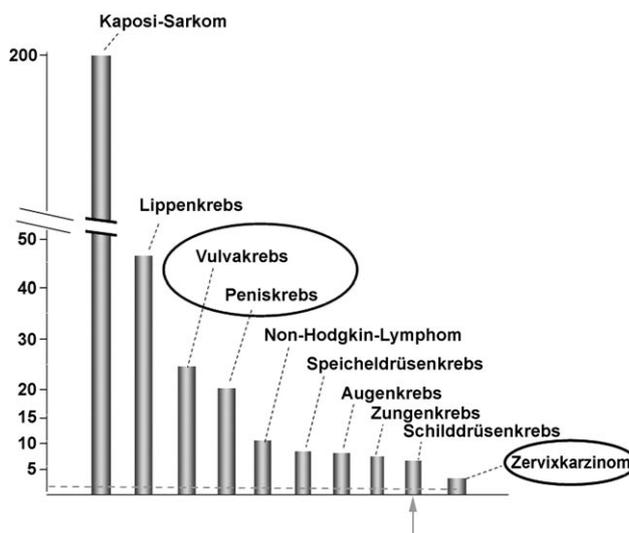


Abbildung 5. Einige der am häufigsten auftretenden Krebsarten nach Nierentransplantation.^[5] Die gestrichelte Linie gibt die Inzidenz bei immunkompetenten Patienten an.

gen ist unbekannt. Interessanterweise unterscheidet sich die Altersverteilung von HPV-positiven und HPV-negativen Vulva- und Peniskrebsen dahingehend, dass die negativen Tumoren regelmäßig in älteren Altersgruppen auftreten. Den negativen Gruppen sollte daher besondere Aufmerksamkeit hinsichtlich einer möglichen unbekannt viralen Ätiologie gelten. Noch unbekannt HPV-Typen oder neue Polyomaviren könnten interessante Kandidaten sein. Krebserkrankungen der Speicheldrüse, des Auges, der Schilddrüse und der Zunge verdienen ebenfalls Aufmerksamkeit.

4.2. Krebsarten, die nach Immunsuppression nicht zunehmen oder sogar abnehmen

4.2.1. Beispiel Brustkrebs

Bei manchen Krebsarten ist unter Immunsuppression keine erhöhte Inzidenz festzustellen. Tatsächlich kann die Immunsuppression sogar eine protektive Wirkung gegen einige dieser Tumoren haben. Diese Krebsarten sind in Abbildung 6 aufgeführt. Neben Prostatakrebs, Rektum- und Gehirntumoren stellt der Brustkrebs beim Menschen eine besonders verblüffende Malignität dar, da auch die Rate von Gesäugekrebs bei Mäusen unter Immunsuppression nicht ansteigt. Diese Mammatumoren werden durch die Infektion mit einem Retrovirus, dem Maus-Mammatumovirus (MMTV), verursacht.

Bei murinen Mammatumoren ist der Mechanismus einer leicht protektiven Wirkung der Immunsuppression teilweise bekannt.^[1a] Schematisch wird er in Abbildung 7 dargestellt. Die Primärinfektion erfolgt über die Milch des infizierten Muttertiers. Das Virus erreicht die Peyer'schen Plaques, wo es B- und T-Lymphozyten infiziert. Superantigen-Induktion infizierter Zellen führt zu einer Depletion der gegenreaktiven T-Zellen und zu Immuntoleranz. Die Superantigen-expressierenden Zellen produzieren große Mengen des infektiösen MMTV; das Risiko für eine Infektion des Brustgewebes wird

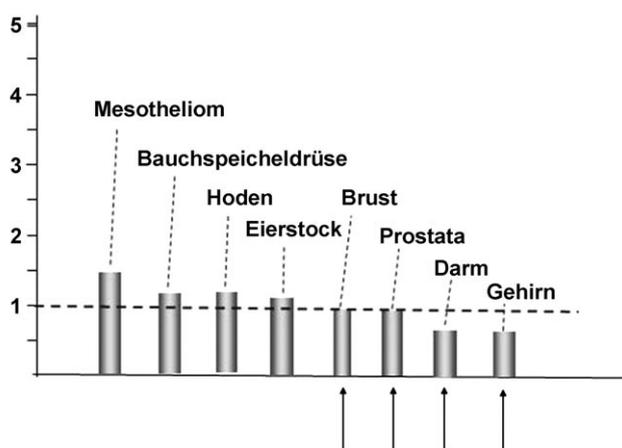


Abbildung 6. Marginal oder unbeeinflusste Krebsinzidenzen unter Immunsuppression nach Nierentransplantation.^[5]

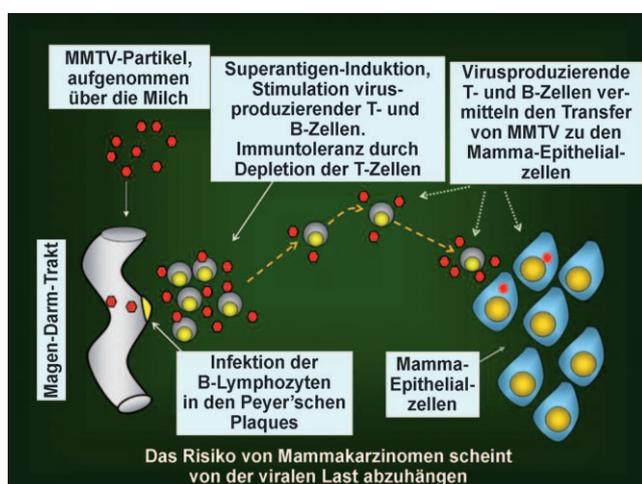


Abbildung 7. Schematische Darstellung der Ereignisse nach Infektion neugeborener Mäuse mit dem Maus-Mammatumovirus.^[1a]

dadurch erheblich erhöht. Die spezifische Integration proviraler DNA des MMTV in die Mammazellen der Maus ist ein primärer Risikofaktor für nachfolgende Mammakarzinome. Die Immunsuppression der infizierten Tiere stört offenbar das Entstehen von Superantigen-produzierenden T- und B-Lymphozyten und unterdrückt in der Folge die Virusproduktion, was wiederum das Risiko für die Entwicklung von Krebs senkt.

Könnte ein ähnlicher Mechanismus beim menschlichen Brustkrebs eine Rolle spielen? Es gibt Daten, die eine solche Vorstellung zu stützen scheinen. Sie deuten auf eine mögliche Beteiligung einer bestimmten Untergruppe von humanen endogenen Retroviren (HERV) bei dieser Krebsart hin. Wenigstens 8% unseres Genoms besteht aus retroviralen Sequenzen, die im Verlauf der menschlichen Evolution erworben wurden. Auch wenn die große Mehrheit dieser Sequenzen keine funktionalen offenen Leseraster mehr haben, so gibt es doch Vertreter einer Untergruppe, HERV-K, die vor ungefähr 800 000 Jahren Teil unserer Keimbahn geworden sind und die noch immer in der Lage sind, für vollständige, wenn auch nicht-infektiöse Viruspartikel zu codieren. In

diesen Partikeln lassen sich die retroviralen Transkripte *gag* und *env* nachweisen, die aus der chromosomalen Region 22q11.21 stammen.^[6] Über die Korrektur bestehender Stopp-Codons in den HERV-K-Sequenzen ließen sich sogar infektiöse HERV-K-Viren rekonstituieren.^[7,8] Die HERV-K-Expression wird auch durch andere Virusinfektionen aktiviert: HIV-Infektionen aktivieren HERV-K-Sequenzen.^[9] In ähnlicher Weise führen Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus zur Induktion von HERV-K Superantigen.^[10-12] Epstein-Barr-Virus-haltige Burkitt-Lymphomzellen weisen nach der Induktion durch den tumorfördernden Phorbol ester TPA gelegentlich Partikel auf, die retroviralen Typ-A-Strukturen ähneln.^[13] Typische Strukturen werden in Abbildung 8 dargestellt.

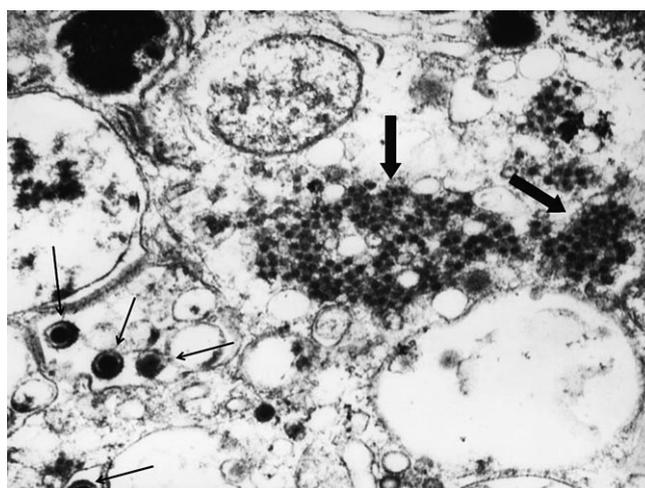


Abbildung 8. Epstein-Barr-Viruspartikel (dünne Pfeile) und zwei Häufungen von partikelähnlichen Strukturen vom Typ A (dicke Pfeile) in einer TPA-behandelten Burkitt-Lymphom-Zelle.

Einige Arbeiten aus jüngerer Zeit könnten eine mögliche Rolle reaktivierter HERV-K-Viren in der Pathogenese des Brustkrebs beim Menschen weiter unterstreichen. So wurde eine antigenspezifische Immunantwort bei Brustkrebspatientinnen nachgewiesen.^[14] Darüber hinaus zeigen Patienten mit Brustkrebs, HIV-assoziierten Lymphomen, nicht-HIV-assoziierten Lymphomen und HIV-assoziierten Hodgkin-Lymphomen im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen eine um etwa siebenfach erhöhte Plasmakonzentration von HERV-K(HML-2)-RNA.^[15] Die RNA-Titer von Lymphompatienten in der Remission entsprachen den Kontrollwerten.

Auch wenn die verfügbaren Daten eine mögliche Rolle endogener Retroviren bei menschlichem Brustkrebs zu stützen scheinen, so ist diese doch noch keineswegs erwiesen. Auch andere Faktoren tragen wahrscheinlich mindestens zu einem Teil dieser Krebserkrankungen bei. Eine mögliche Verbindung zwischen dem Genuss von rotem Fleisch und Brustkrebs und eine potenzielle Beteiligung anderer viraler Faktoren wird in einem nachfolgenden Abschnitt näher ausgeführt. Dennoch bleibt der Brustkrebs beim Menschen ein interessanter Kandidat für eine virale Ätiologie.

4.3. Der Einfluss von Infektionen auf die Krebsinzidenz

Das Risiko für manche Krebsarten scheint durch andere Infektionen beeinflusst zu werden, die weder direkt zur Karzinogenese beitragen noch zu dauerhafter Immunsuppression führen.

4.3.1. Basaliome in Pocken-Impfnarben

Abbildung 9 zeigt ein Beispiel für multiple Basaliome, die 20 Jahre nach der Impfung in einer Pocken-Impfnarbe entstanden. Es handelt sich dabei nicht um eine Einzelbeobachtung, und über das Auftreten einer größeren Anzahl von

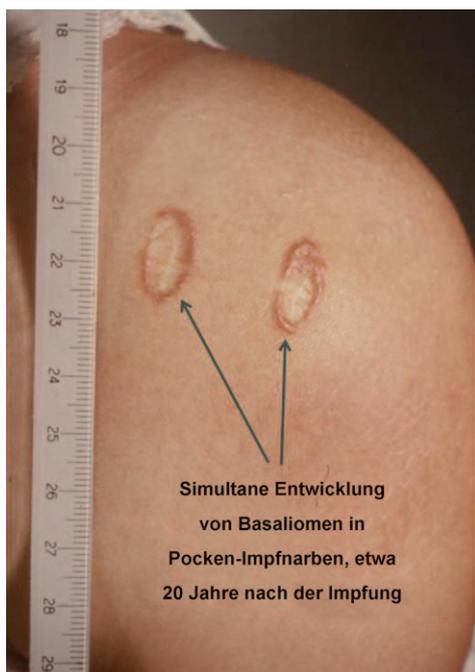


Abbildung 9. Multifokale Basaliome in Pocken-Impfnarben.

Basaliomen, aber auch von Melanomen, Plattenepithelkarzinomen und einigen selteneren Krebsarten (Dermatofibrosarcoma protuberans, Fibrosarkom und malignen fibrösen Histiozytomen) in Pocken-Impfnarben wurde berichtet.^[16] Diese Inzidenzen sind in Abbildung 10 zusammengefasst.

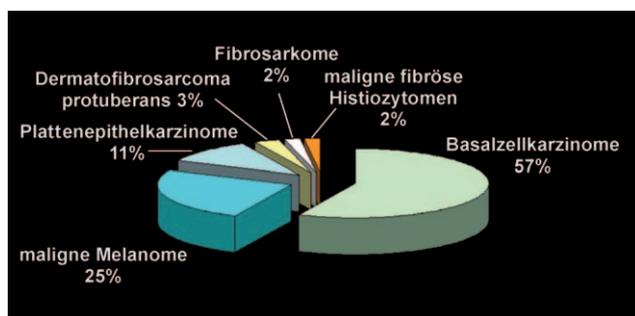


Abbildung 10. Maligne Tumoren in Pocken-Impfnarben.^[16]

Vor der Eradikation der Pocken wurden Impfstoffe gegen diese Infektionen durch die Inokulation des Pockenvirus in die skarifizierte Haut von Kälbern und nachfolgende Abnahme des Schorfs gewonnen, der die Impfpockenviruspartikel enthielt. Es ist denkbar, dass diese Präparate durch bovine Viren kontaminiert waren. Zuvor war bereits aufgezeigt worden, dass Infektionen mit dem Impfpockenvirus die Amplifikation persistierender Virusgenome vom Polyomavirus verursachen.^[17] Dies könnte die Wahrscheinlichkeit für eine Kontamination mit bovinen Vertretern dieser Virusfamilie erhöhen. Persistierende Papillomvirus-DNA wäre in das Pockenvirus replizierenden Zellen ebenfalls betroffen.^[18]

Die publizierten Daten erlauben mehrere Interpretationen:

- Das Einbringen von Impfpockenviren in die Haut von Kälbern führte zur Aktivierung spezifischer Rinder-Viren, deren nachfolgende Inokulation in menschliches Gewebe als Bestandteil eines verunreinigten Impfstoffs einen Risikofaktor für die spätere lokale Entwicklung von Krebs darstellt;
- Die Infektion der menschlichen Haut mit dem Impfpockenvirus führte zur lokalen Aktivierung potenziell onkogener Viren, die das Risiko für die Entwicklung von Krebs 20–60 Jahre später erhöhen;
- Frühe, durch diese Impfung induzierte Entzündungsreaktionen führten zu Mutationsereignissen, die in einigen Fällen einhergehen mit dem gleichzeitigen Auftreten multifokaler Krebse.

Auch wenn andere Interpretationen weiterhin möglich bleiben und Basaliome gelegentlich auch in anderen Narben als Impfnarben beobachtet wurden, so sollten doch die hier beschriebenen Beobachtungen Untersuchungen über die mögliche Rolle von Viren bei der Entstehung dieser malignen Proliferationen anregen.

4.3.2. Maligne Tumoren des blutbildenden Systems

Wie in Abbildung 11 zu sehen ist, entfalten einige humane Viren onkogene Eigenschaften, wenn sie neugeborenen Nagern injiziert werden. Intrazerebrale Infektionen mit dem JC-Virus können bei erwachsenen Nachtaffen Astrozytome induzieren.^[19] Aus naheliegenden Gründen ist die umgekehrte Fragestellung, ob spezifische Viren aus dem Tierreich beim Menschen Tumoren hervorrufen können, noch nicht gewissenhaft untersucht worden.^[20] Andererseits leben wir in engem Kontakt mit Haus- und Nutztieren und gehen regelmäßig mit Tierprodukten um. Dies ist insbesondere deswegen interessant, weil der Kontakt mit Rindern und der Verzehr von rotem Fleisch als Risikofaktoren für bestimmte bösartige Erkrankungen beim Menschen erkannt worden sind. Der Kontakt mit Rindern ist ebenfalls häufig als Risikofaktor für Malignitäten des blutbildenden Systems betrachtet worden, speziell für akute lymphozytäre Leukämien bei Kindern.^[21]

4.3.2.1. Risiko- und Schutzfaktoren

Nachfolgend werden die Gründe für eine Berücksichtigung der kindlichen Leukämien als mögliche Kandidaten für



Abbildung 11. Manche humanen Viren sind für einige Tierarten karzinogen. Gibt es für den Menschen potenziell karzinogene Viren im Tierreich?

eine infektiöse Ätiologie kurz zusammengefasst. Eine ausführlichere Darstellung wurde vor kurzem veröffentlicht.^[21] Einige Schutz- und Risikofaktoren für diese Malignität sind in Abbildung 12 aufgeführt.

Wiederholt beschriebene protektive Faktoren gegen kindliche Leukämien	Risikofaktoren für kindliche Leukämien
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">multiple Infektionen in früher Kindheit</div> <ul style="list-style-type: none"> unterprivilegierter sozialer Status beengte Lebensverhältnisse, viele Geschwister mit der Geburtsreihenfolge inverses Risiko mehr als sechs Monate Stillzeit 	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;">seltene Infektionen während des ersten Lebensjahres</div> <ul style="list-style-type: none"> hoher sozioökonomischer Status pränatale chromosomale Translokationen landwirtschaftlicher Besitz der Eltern

Abbildung 12. Schutz- und Risikofaktoren für akute lymphoblastische Leukämie bei Kindern.

Eine geringe Infektionsrate im ersten Lebensjahr wird oft als Risikofaktor für Leukämien im Kindesalter genannt.^[21] Umgekehrt stellte sich heraus, dass multiple Infektionen innerhalb dieses Zeitraums eine schützende Funktion haben. Diese Beobachtungen werden durch entsprechende Daten gestützt: Ein hoher sozioökonomischer Status stellt einen Risikofaktor dar, wohingegen beengte häusliche Verhältnisse und viele Geschwister schützende Faktoren sind. Rinderhaltung ist als zusätzlicher Risikofaktor in der Literatur genannt worden, wohingegen eine Stillzeit von mehr als sechs Monaten das Risiko zu senken scheint.

Zwei zusätzliche Gegebenheiten verdienen Beachtung: zum einen das häufige Auftreten spezifischer Chromosomentranslokationen in Leukämiezellen, das oftmals bereits pränatal beobachtet wird.^[22] Dieselben Arten von chromosomalen Veränderungen sind auch bei gesunden Menschen

gefunden worden, doch scheinen sie hier nur selten aufzutreten. Eine weitere bemerkenswerte Beobachtung stammt aus der Beschreibung gelegentlich auftretender kleiner Cluster von Leukämiefällen, insbesondere in Regionen mit Zuwanderung von städtischer Bevölkerung in zuvor ländliche Gebiete.^[23]

4.3.2.2. Erklärungsversuche

Zur Erklärung der epidemiologischen Erkenntnisse sind drei Hypothesen veröffentlicht worden: Greaves^[24] vermutete, dass das Immunsystem bei geringer Exposition gegenüber Infektionen noch nicht ausreichend ausgereift sei. Vorausgegangene chromosomale Translokationen als erstes Ereignis, gefolgt von einer verzögerten Infektion „mit einem nicht näher benannten Agens“ sollten das Risiko für nachfolgende leukämische Konversionen steigen lassen. Alternativ schlug Kinlen^[25] vor, dass eine unvermittelte Vermischung einer Population mit geringer Exposition gegenüber einem mutmaßlich leukämogenen Agens (insbesondere in ländlichen Gebieten) mit einer anderen Population städtischen Ursprungs mit zuvor hoher Exposition gegenüber dem verantwortlich gemachten Agens eine Epidemie der entsprechenden Infektion begünstigen könne. Diese Hypothesen wurden durch weitere Annahmen gestützt, die davon ausgehen, dass die schützende Wirkung multipler Infektionen während des ersten Lebensjahres auf die reduzierte Belastung mit einem mutmaßlich leukämogenen Agens durch Interferonproduktion zurückzuführen sein müsste, wie in Abbildung 13 ausgeführt wird.^[21,26]

Berichte über supertransformierende Eigenschaften von spezifisch replikationsinkompetenten SV40 und murinen Polyomaviren^[27,28] zusätzlich zum jüngsten Nachweis von replikationsinkompetentem Merkelzell-Polyomavirus in Merkelzellkarzinomen^[4] führten zu dem Versuch, diese drei Hypothesen miteinander zu kombinieren. Dabei wurde angenommen, dass replikationsinkompetente Viren vom Poly-

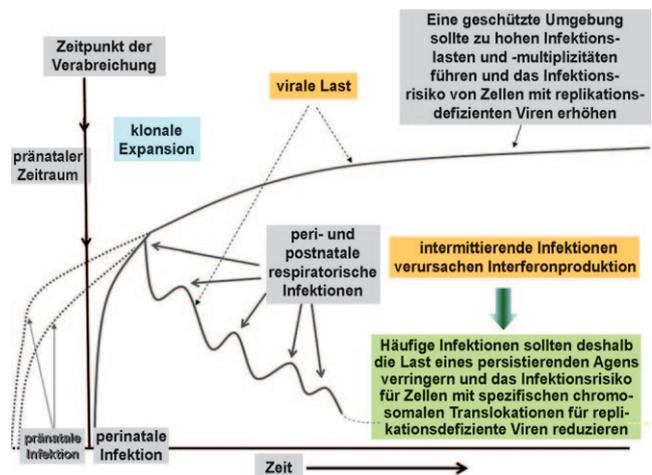


Abbildung 13. Schematische Darstellung der „target cell conditioning hypothesis“. Die Interferonsynthese als Folge multipler Infektionen in der frühen Kindheit senkt die Belastung mit einem persistierenden, potenziell leukämogenen Agens und reduziert so das Risiko einer malignen Proliferation.^[26]

oma-Typ und eine hohe Infektionsmultiplizität zum Zeitpunkt der Erstinfektion eine wichtige Voraussetzung für ein erhöhtes leukämogenes Risiko darstellen. Die Produktion replikationsinkompetenter viraler Nachkommenschaft scheint abzuhängen von hoher Infektionsmultiplizität und der Koinfektion der Zellen mit sowohl replikationskompetenten als auch -inkompetenten Genomen. Die alleinige nachfolgende Infektion einer einzigen suszeptiblen Zelle durch ein replikationsinkompetentes Genom könnte dann zur Bildung eines leukämischen Klons führen. Damit eine Zelle für eine solche maligne Konversion anfällig ist, müsste vorher oder nachher eine spezifische chromosomale Translokation erworben werden. Diese Translokationen kommen auch bei gesunden Menschen vor, jedoch nur mit geringer Häufigkeit.^[29–32] Sie stellen Risikofaktoren dar, sind aber für sich genommen eindeutig nicht ausreichend für Zellveränderungen. Vermutlich aktivieren sie das Onkogen des replikationsinkompetenten Virus. Eine Zusammenfassung dieser Hypothese zeigt Abbildung 14.

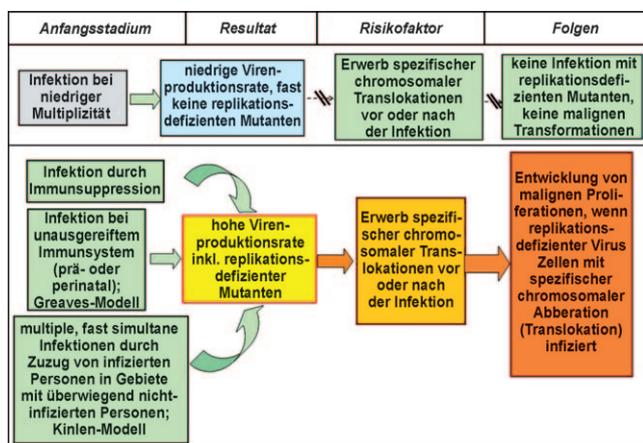


Abbildung 14. Zusammenfassung des Modells der Zielzellkonditionierung für die kindliche Leukämie.

Zu diesem Modell würde eine Infektion mit einem Virus vom Polyoma-Typ am besten passen, doch auch Vertreter strukturell verwandter Virusfamilien könnten in Betracht kommen. Da eine Reihe von Berichten für die Familien von Rinderzüchtern bzw. Landwirten mit Rinderhaltung und für Menschen, die mit Rindern intensiven Kontakt haben, ein erhöhtes Risiko aufzeigen,^[21] könnte zumindest ein Teil der Leukämien bei Kindern auf ein natives Rindervirus zurückzuführen sein. Dieses Virus sollte für menschliche Zellen replikationsinkompetent sein, doch sein Onkogen könnte in Zellen mit bestimmten chromosomalen Modifikationen aktiviert werden. Da mehrere Berichte auch ein beruflich bedingtes Risiko für Menschen mit engem Kontakt zu anderen Personen nahelegen (z. B. Lehrer, Frisöre), werden ähnliche Infektionen möglicherweise durch den Kontakt von Mensch zu Mensch weitergegeben.^[21]

Es bleibt eine interessante Frage, in welchem Maße andere maligne Proliferationen des blutbildenden Systems, wie akute und chronische myeloische Leukämien, chronische lymphatische Leukämien, B- und T-Zell-Non-Hodgkin-

Lymphome, Epstein-Barr-Virus-negative Hodgkin-Lymphome und multiple Myelome in diese Überlegungen einbezogen werden könnten. Noch undefinierte Polyomavirus-ähnliche Partikel wurden bei Trichodysplasie eines Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom elektronenmikroskopisch nachgewiesen.^[32]

5. Krankheitsübertragung vom Tier auf den Menschen – ein möglicher Zusammenhang mit Krebs

5.1. Kolorektalkrebs, Brust- und Lungenkrebs

Eine große Zahl von Berichten beschreibt übereinstimmend ein erhöhtes Risiko für Kolorektalkrebs im Zusammenhang mit ausgeprägtem Verzehr von rotem Fleisch.^[34,35] Vor kurzem wurde dieser Zusammenhang auch für Lungenkrebs bei Nichtrauchern^[36–38] und in etwas eingeschränkter Form und weniger übereinstimmend auch für Brustkrebs^[37,39–42] hergestellt. In Ländern mit stark ausgeprägtem Konsum von rotem Fleisch scheint es eine Wechselbeziehung zwischen diesem Konsum und einem hohen Risiko für Kolorektal- und Brustkrebs zu geben. Die am häufigsten zitierten Interpretationen solcher Beobachtungen sind ernährungsrelevante Faktoren. Während des Kochens, Grillens und beim Räuchern bzw. Pökeln von Fleisch entstehen karzinogene N-Nitroso-Verbindungen, heterocyclische Amine und heterocyclische aromatische Kohlenwasserstoffe. Für einige dieser Verbindungen ist, wie zuerst von Sugimura und Mitarbeitern beschrieben,^[43] vor der Umwandlung in eine karzinogene Form zunächst eine Stoffwechselaktivierung erforderlich. Es wurde auch berichtet, dass bei einer Ernährung mit einem hohen Anteil von rotem Fleisch potenziell karzinogene Nitrosothiole und Nitrosyl-Häm in den Exkrementen signifikant erhöht sind.^[44]

Im Gegensatz zu rotem Fleisch ist ein Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Kolorektalkrebs oder andere Krebse bei weißem Fleisch, und hier insbesondere bei Hühner- und anderem Geflügelfleisch, nicht nachgewiesen worden. Es gibt jedoch Berichte, das gebratenes, gegrilltes oder geräuchertes Hühnerfleisch genauso hohe Konzentrationen an heterocyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und anderen Karzinogenen enthält.^[45–47] Sollte dies nicht widerlegt werden und sollten keine anderen bisher unbekanntes Karzinogene insbesondere in rotem Fleisch gefunden werden, könnten diese Beobachtungen möglicherweise eine Revision vorheriger Interpretationen notwendig machen. Bei medium oder blutig zubereitetem Fleisch (Abbildung 15) wird eine Kerntemperatur von 55–65°C nicht überschritten. Es gibt Vertreter der Polyoma- und Papillomvirus-Familien, die solche Temperaturen ohne wesentlichen Verlust ihrer Infektiosität problemlos überleben.^[48,49] Das einzige bekannte bovine Polyoma-Virus wurde zunächst als Kontamination von fötalem bovinem Serum identifiziert; es muss daher im peripheren Blut ungeborener oder neugeborener Kälber vorhanden gewesen sein. Bekannte Vertreter der Polyoma-Virusfamilie sind bei unseren Haus- und Nutztieren noch wenig untersucht worden. Diese Viren sind üblicherweise in ihren natürlichen Wirten nicht onkogen, sondern



Abbildung 15. „Blutig“ zubereitetes rotes Fleisch.

lassen nur in heterologen Geweben Karzinogenität erkennen. Derzeit sind sechs verschiedene Genotypen von Polyomaviren bei Menschen bekannt, jedoch nur einer bei Rindern.

Eine interessante Vermutung wäre ein bisher unbekannter boviner Erreger mit ausgeprägter Hitzebeständigkeit, replikationsinkompetent für menschliche Zellen und eventuell verwandt mit der Polyoma-Virusfamilie, der bei Kolorektalkrebs und möglicherweise auch beim Lungenkrebs von Nichtrauchern und Brustkrebs eine Rolle spielen könnte. Das könnte so gedeutet werden, dass die während des Kochens, Räucherns oder Pökeln entstehenden genannten chemischen Karzinogene für die Induktion des entsprechenden Krebses nicht ausreichend sind. Im Falle des Verzehrs von rotem Fleisch könnten sie jedoch mit viralen Agentien interagieren, die in rotem, jedoch nicht in weißem Fleisch vorkommen.

6. Schlussfolgerungen

Wir wissen, dass derzeit gut 20 % der Krebserkrankungen weltweit mit Infektionsereignissen zusammenhängen. Einige epidemiologische Beobachtungen legen jedoch nahe, dass dieser Anteil in der Zukunft noch ansteigen wird. Die Tatsache, dass ohne zusätzliche Modifikationen innerhalb des Genoms der Wirtszelle kein Krebs aufgrund von Infektionen entsteht, ist eine Erkenntnis, welche die Vermutung zulässt, dass sogar Krebse mit bekannten chromosomalen Modifikationen eine sorgfältige Untersuchung im Hinblick auf die Beteiligung von Infektionserregern verdienen. Die wesentlichen Krebserkrankungen, die sich hier als Kandidaten für einen möglichen Zusammenhang mit Infektionen empfehlen, sind maligne Tumoren des blutbildenden Systems, insbesondere lymphoblastische Leukämien bei Kindern, EBV-negative Non-Hodgkin-Lymphome, Hautbasaliome sowie Brustkrebs, Kolorektalkrebs und eine Untergruppe von Lungenkrebsen. Auch wenn dies noch hypothetische Annahmen sind, so sind es doch Annahmen, die sich experimentell verifizieren lassen. Selbst wenn sich nur eine dieser Vermutungen als korrekt herausstellt, so hätte dies doch tief greifende Aus-

wirkungen auf die Prävention, die Diagnose und hoffentlich auch auf die Therapie der betreffenden Krebserkrankung.

Eingegangen am 19. März 2009

Online veröffentlicht am 8. Juli 2009

Übersetzt von Gudrun Kütke, St. Leon-Rot

- [1] a) H. zur Hausen, *Infections Causing Human Cancers*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; b) „Global Cancer Statistics 2002“: D. M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, P. Pisani, *Ca-Cancer J. Clin.* **2005**, *55*, 74–108.
- [2] „Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma“: H. Feng, M. Shuda, Y. Chang, P. S. Moore, *Science* **2008**, *319*, 1096–1100.
- [3] „A children’s cancer dependent on climatic factors“: D. Burkitt, *Nature* **1962**, *194*, 232–234.
- [4] „T antigen mutations are a human tumor-specific signature for Merkel cell polyomavirus“: M. Shuda, H. Feng, H. J. Kwun, S. T. Rosen, O. Gjoerup, P. S. Moore, Y. Chang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 16272–16277.
- [5] „Cancer incidence before and after kidney transplantation“: C. M. Vajdic, S. P. McDonald, M. R. McCredie, M. T. van Leeuwen, J. H. Stewart, M. Law, J. R. Chapman, A. C. Webster, J. M. Kaldor, A. E. Grulich, *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **2006**, *296*, 2823–2831.
- [6] „Human endogenous retrovirus family HERV-K(HML-2) RNA transcripts are selectively packaged into retroviral particles produced by the human germ cell tumor line Tera-1 and originate mainly from a provirus on chromosome 22q11.21“: K. Ruprecht, H. Ferreira, A. Flockerzi, S. Wahl, M. Sauter, J. Mayer, N. Mueller-Lantzsch, *J. Virol.* **2008**, *82*, 10008–10016.
- [7] „Identification of an infectious progenitor for the multiple-copy HERV-K human endogenous retroelements“: M. Dewannieux, F. Harper, A. Richaud, C. Letzelter, D. Ribet, G. Pierron, T. Heidmann, *Genome Res.* **2006**, *16*, 1548–1556.
- [8] „Reconstitution of an infectious human endogenous retrovirus“: Y. N. Lee, P. D. Bieniasz, *PLoS Pathog.* **2007**, *3*, e10.
- [9] „The replicative activity of human endogenous retrovirus K102 (HERV-K102) with HIV viremia“: M. P. Laderoute, A. Giulivi, L. Larocque, D. Bellfo, Y. Hou, H.-X. Wu, K. Fowke, J. Wu, F. Diaz-Mitoma, *AIDS*, **2007**, *21*, 2417–2424.
- [10] „Epstein-Barr virus latent membrane protein LMP-2 A is sufficient for transactivation of the human endogenous retrovirus HERV-K18 superantigen“: N. Sutkowski, G. Chen, G. Calderon, B. T. Huber, *J. Virol.* **2004**, *78*, 7852–7860.
- [11] „Negative thymocyte selection to HERV-K18 superantigens in humans“: F. Meylan, M. De Smedt, G. Leclercq, J. Plum, O. Leupin, S. Marguerat, B. Conrad, *Blood* **2005**, *105*, 4377–4382.
- [12] „Cutting edge: Epstein-Barr virus transactivates the HERV-K18 superantigen by docking to the human complement receptor 2 (CD21) on primary B cells“: F. C. Hsiao, M. Lin, A. Tai, G. Chen, B. T. Huber, *J. Immunol.* **2006**, *177*, 2056–2060.
- [13] H. zur Hausen, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [14] „Human endogenous retrovirus K triggers an antigen-specific immune response in breast cancer patients“: F. Wang-Johanning, L. Radvanyi, K. Rycaj, J. B. Plummer, P. Yan, K. J. Sastry, C. J. Piyathilake, K. K. Hunt, G. L. Johanning, *Cancer Res.* **2008**, *68*, 5869–5877.
- [15] „Human endogenous retrovirus K (HML-2) elements in the plasma of people with lymphoma and breast cancer“: R. Contreras-Galindo, M. H. Kaplan, P. Leissner, T. Verjat, I. Ferlenghi, F. Bagnoli, F. Giusti, M. H. Dosik, D. F. Hayes, S. D. Gitlin, D. M. Markovitz, *J. Virol.* **2008**, *82*, 9329–9336.
- [16] „Smallpox vaccination site complications“: K. H. Waibel, D. S. Walsh, *Int. J. Dermatol.* **2006**, *45*, 684–688.

- [17] „Vaccinia virus, herpes simplex virus, and carcinogens induce DNA amplification in a human cell line and support replication of a helpervirus dependent parvovirus“: J. R. Schlehofer, M. Ehrbar, H. zur Hausen, *Virology* **1986**, *152*, 110–117.
- [18] „Amplification of bovine papillomavirus DNA by *N*-methyl-*N*-nitro-*N*-nitrosoguanidine, ultraviolet irradiation, or infection with herpes simplex virus“: J. Schmitt, J. R. Schlehofer, K. Mergener, L. Gissmann, H. zur Hausen, *Virology* **1989**, *172*, 73–81.
- [19] „Brain tumors in owl monkeys inoculated with a human polyomavirus (JC virus)“: W. T. London, S. A. Houff, D. L. Madden, D. A. Fuccillo, M. Gravel, W. C. Wallen, A. E. Palmer, J. L. Sever, B. L. Padgett, D. L. Walker, G. M. ZuRhein, T. Ohashi, *Science* **1978**, *201*, 1246–1249.
- [20] „Proliferation-inducing viruses in non-permissive systems as possible causes of human cancers“: H. zur Hausen, *Lancet* **2001**, *357*, 381–384.
- [21] „Childhood leukemias and other hematopoietic malignancies: Interdependence between an infectious event and chromosomal modifications“: H. zur Hausen, *Int. J. Cancer* **2009**, DOI: 10.1002/ijc.24365.
- [22] „Pre-natal origins of childhood leukemia“: M. Greaves, *Rev. Clin. Exp. Hematol.* **2003**, *7*, 233–245.
- [23] „Childhood leukemia and population mixing“: L. J. Kinlen, *Pediatrics* **2004**, *114*, 330–331.
- [24] „The causation of childhood leukemia: a paradox of progress?“: M. Greaves, *Discovery Med.* **2006**, *6*, 24–28.
- [25] „Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia“: L. J. Kinlen, *Br. J. Cancer* **1995**, *71*, 1–5.
- [26] „Virus target cell conditioning model to explain some epidemiologic characteristics of childhood leukemias and lymphomas“: H. zur Hausen, E. M. de Villiers, *Int. J. Cancer* **2005**, *115*, 1–5.
- [27] „Enhanced transformation of human fibroblasts by origin-defective simian virus 40“: M. B. Small, Y. Gluzman, H. L. Ozer, *Nature* **1982**, *296*, 671–672.
- [28] „Site-directed mutagenesis of the polyomavirus genome: replication-defective large T mutants with increased immortalization potential“: C. Roberge, M. Bastin, *Virology* **1988**, *162*, 144–150.
- [29] „BCL2 translocation frequency rises with age in humans“: Y. Liu, A. M. Hernandez, D. Shibata, D. A. Cortopassi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 8910–8914.
- [30] „Occurrence of bcl-2 oncogene translocation with increased frequency in the peripheral blood of heavy smokers“: D. A. Bell, Y. Liu, G. A. Cortopassi, *J. Natl. Cancer Inst.* **1995**, *87*, 223–224.
- [31] „Quantification of t(14;18) in the lymphocytes of healthy adult humans as a possible biomarker for environmental exposures to carcinogens“: J. C. Fuscoe, R. W. Setzer, D. D. Collared, M. M. Moore, *Carcinogenesis* **1996**, *17*, 1013–1020.
- [32] „Long-term clonal persistence and evolution of t(14;18)-bearing B cells in healthy individuals“: S. Roulland, P. Lebailly, Y. Lecluse, N. Heutte, B. Nadel, P. Gauduchon, *Leukemia* **2006**, *20*, 158–162.
- [33] „Viral-associated trichodysplasia in a patient with lymphoma: a case report and review“: S. S. Osswald, K. B. Kulick, M. M. Tomaszewski, L. C. Sperling, *J. Cutaneous Pathol.* **2007**, *34*, 721–725.
- [34] „Dietary meat, endogenous nitrosation and colorectal cancer“: G. G. Kuhnle, S. A. Bingham, *Biochem. Soc. Trans.* **2007**, *35*, 1355–1357.
- [35] „Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence“: R. L. Santarelli, F. Pierre, D. E. Corpet, *Nutr. Cancer* **2008**, *60*, 131–144.
- [36] „A prospective study of red and processed meat intake in relation to cancer risk“: A. J. Cross, M. F. Leitzmann, M. H. Gail, A. R. Hollenbeck, A. Schatzkin, R. Sinha, *PLoS Med.* **2007**, *4*, e325.
- [37] „Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Meat and fish consumption and cancer in Canada“: J. Hu, C. La Vecchia, M. DesMeules, E. Negri, L. Mery, *Nutr. Cancer* **2008**, *60*, 313–324.
- [38] „Intakes of red meat, processed meat, and meat mutagens increase lung cancer risk“: T. K. Lam, A. J. Cross, D. Consonni, G. Randi, V. Bagnardi, P. A. Bertazzi, N. E. Caporaso, R. Sinha, A. F. Subar, M. T. Landi, *Cancer Res.* **2009**, *69*, 932–939.
- [39] „Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study“: E. F. Taylor, V. J. Burley, D. C. Greenwood, J. E. Cade, *Br. J. Cancer* **2007**, *96*, 1139–1146.
- [40] „Meat consumption, N-acetyl transferase 1 and 2 polymorphism and risk of breast cancer in Danish postmenopausal women“: R. Egeberg, A. Olsen, H. Autrup, J. Christensen, C. Stripp, I. Tetens, K. Overvad, A. Tjønneland, *Eur. J. Cancer Prev.* **2008**, *17*, 39–47.
- [41] „Red meat consumption during adolescence among premenopausal women and risk of breast cancer“: E. Linos, W. C. Willett, E. Cho, G. Colditz, L. A. Frazier, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2008**, *17*, 2146–2151.
- [42] „Meat consumption, heterocyclic amines, NAT2, and the risk of breast cancer“: L. I. Mignone, E. Giovannucci, P. A. Newcomb, L. Titus-Ernstoff, A. Trentham-Dietz, J. M. Hampton, E. J. Orav, W. C. Willett, K. M. Egan, *Nutr. Cancer* **2009**, *61*, 36–46.
- [43] „Carcinogenicity in mice and rats of heterocyclic amines in cooked foods“: H. Ohgaki, H. Hasegawa, T. Kato, M. Suenaga, M. Ubukata, S. Sato, S. Takayama, T. Sugimura, *Environ. Health Perspect.* **1986**, *67*, 129–134.
- [44] „Red meat and colorectal cancer risk: the effect of dietary iron and haem on endogenous N-nitrosation“: A. J. Cross, J. R. Pollock, S. A. Bingham, *IARC Sci. Publ.* **2002**, *156*, 205–206.
- [45] „Presence of nitrosable mutagen precursors in cooked meat and fish“: M. Yano, K. Wakabayashi, T. Tahira, N. Arakawa, M. Nagao, T. Sugimura, *Mutat. Res.* **1988**, *202*, 119–223.
- [46] „Analysis of 200 food items for benzo[a]pyrene and estimation of its intake in an epidemiologic study“: N. Kazerouni, R. Sinha, C. H. Hsu, A. Greenberg, N. Rothman, *Food Chem. Toxicol.* **2001**, *39*, 423–436.
- [47] „Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in meat products and estimated PAH intake by children and the general population in Estonia“: M. Reinik, T. Tamme, M. Roasto, K. Juhkam, T. Tenno, A. Kiis, *Food Addit. Contam.* **2007**, *24*, 429–437.
- [48] „Inactivation of 12 viruses by heating steps applied during manufacture of a hepatitis B vaccine“: P. N. Lelie, H. W. Reesink, C. J. Lucas, *J. Med. Virol.* **1987**, *23*, 297–301.
- [49] „Testing thermal resistance of viruses“: A. Sauerbrei, P. Wutzler, *Arch. Virol.* **2009**, *154*, 115–119.