

## **Adipositas assoziierte Tumorerkrankungen**

**Gisela Jacobasch, Wandlitz**

Ernährung und Lebensstil üben einen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz und Mortalitätsrate von Tumorerkrankungen aus. Seit langer Zeit ist bekannt, dass energieärmere Kost nicht nur die Lebenserwartung verlängert sondern auch die Karzinogenese hemmt. Als Folge der globalen Zunahme von Übergewicht und Fettsucht stieg dagegen die Häufigkeit von Tumorerkrankungen an, insbesondere in der Mamma (73%), im Dickdarm (70%), in der Prostata (58%) und im Pankreas (50%). Deutschland liegt bei diesen Tumorerkrankungen über dem Durchschnitt der EU-Länder und nimmt bei kolorektalen Karzinomen sogar einen Spitzenplatz ein.

Allen Tumoren liegt eine Störung in der Kontrolle von Proliferation, Differenzierung und Apoptose zugrunde. Sie wird oft durch zeitlich versetzte Mutationen verursacht, durch die die rezessiv wirkenden Tumorsuppressorgene inaktiviert und die dominant wirkenden Onkogene hoch reguliert werden. Dadurch bilden sich Tumorkaskaden aus. Bei der kolorektalen Karzinogenese lässt sich dieser Mehrschrittprozess sogar anhand charakteristischer histologischer Veränderungen verfolgen.

Die Thematik wirft 2 Fragen auf: 1. Warum nimmt das Tumorrisiko bei Übergewichtigen zu und 2. welche Konsequenzen ergeben sich daraus für das Wachstum von Tumoren? Obwohl beide Fragen komplexer Natur sind, lassen sich einige Erkenntnisse verallgemeinern.

Zu Punkt. 1: Übergewicht induziert einen chronischen Entzündungsstatus, für den die Sezernierung einer Vielzahl von Peptidhormonen, Bindungsproteinen und proinflammatorischen Zytokinen insbesondere aus dem viszeralen Fettgewebe verantwortlich ist. Daraus resultiert eine oxidative Belastung der Zellen, die Schäden an Proteinen und DNA induzieren, die sich mit zunehmendem Alter beschleunigen. Die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies wird bei Übergewichtigen in nahezu allen Organen auch durch erhöhte Glukose- und Fruktosekonzentrationen, wie sie beim Metabolischen Syndrom typisch sind, gefördert. Dadurch werden nicht nur Bedingungen für die Initiierung von Mutationen geschaffen sondern zugleich auch antioxidative Systeme wie die der Glutathionperoxidasen inaktiviert.

Eine kritische Rolle für die Inzidenz der Prostatakarzinome spielt außerdem die Hypercholesterinämie. Der abnorme Cholesterinstoffwechsel beeinflusst Signaltransduktionselemente an der Zellmembran, was sowohl die Initiierung von Prostata Tumoren als auch ihr Wachstum fördert.

Zu Punkt 2: Störungen in der Energiehomeostase, wie sie für das Metabolischen Syndrom typisch sind, steigern ebenfalls die Karzinogenese. Das führt zu einer verminderten oxidativen Phosphorylierung in Tumorzellen. Das daraus resultierende ATP-Defizit wird partiell durch Erhöhung der aeroben Glykolyserate ausgeglichen. Das in der Glykolyse entstehende Pyruvat wird entweder zu Laktat reduziert, wodurch der pH-Wert sinkt oder zu Zitrat umgewandelt, das anschließend durch die ATP-Zitrat-Lyase gespalten wird, um Acetyl-CoA als Substrat für die Fettsäuresynthese zu generieren. Dadurch können zugleich auch die benötigten Reduktionsäquivalente aus der Glykolyse bereitgestellt werden. Die neu synthetisierten gesättigten Fettsäuren werden vermehrt in die Zellmembranen eingebaut, wodurch die Lipidzusammensetzung der Membranen verändert wird, was Konsequenzen für die Signaltransduktion, den intrazellulären Stoffwechsel und die Zellmigration hat. Eine Schlüsselrolle im Tumorstoffwechsel nimmt die Überexpression des Multienzymkomplexes der Fettsäuresynthese (FAS) ein, deren Rückhemmungskontrolle durch Fettsäuren zugleich aufgehoben ist. Zur Fettsucht in Beziehung stehende Wachstumsfaktoren wie Leptin, der Insulin ähnliche Wachstumsfaktor IGF-1, Steroidhormone u. a. verstärken den FAS- Effekt auf die zelluläre Signalübertragung. FAS steigert als metabolisches Onkogen in Karzinomzellen über Rezeptortyrosinkinasen (Her-2/neu Onkogen), den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), Estrogenrezeptoren und P53 die Tumorprogression.

Die für die Karzinogenese typische Aktivierung der Proliferation resultiert aus Veränderungen im Ablauf des Zellzyklus. Übergewicht fördert diesen Prozess 1. durch Hyperinsulinämie und IGF-1, dessen Konzentration unter der Wirkung von Insulin erhöht wird. Beide zählen zu den Progressionsfaktoren der G1-Phase des Zellzyklus. Ihr Effekt wird 2. ergänzt durch Kompetenzfaktoren wie z. B. EGF, PDGF und FGF. In den meisten Karzinomzelllinien sind sowohl IGF-1 als auch die IGF-1-Rezeptoren hoch reguliert, wodurch das Tumorwachstum gesteigert wird. Zusatz

eines entsprechenden Bindungsproteins für IGF-1 unterdrückt erwartungsgemäß die Karzinogenese. Hyperinsulinämie trägt dagegen zu einer Verminderung der Konzentration der IG-F-Bindungsproteine bei. Diese Bedingungen aktivieren die Proliferation, ebenso die Expression von Mediatoren für die Angiogenese, wodurch die Invasion von Tumorzellen gefördert wird. Die Apoptose wird dabei zugleich gehemmt.

Im Vortrag werden weitere neuere Befunde zu Spezifika der Karzinogenese in Geweben und Organen, deren Häufigkeit bei Übergewicht zunimmt, vorgestellt.