

Tumorrisiko und Freie

Radikale

Nohr D, Biesalski HK

Blickpunkt der Mann 2004; 2 (3)

21-22

Homepage:

www.kup.at/dermann

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Tumorrisiko und Freie Radikale

D. Nohr, H. K. Biesalski

Freie Radikale vor allem des Sauerstoffs treten natürlicherweise im menschlichen Organismus auf, hauptsächlich bei Entzündungsvorgängen. Neben ihren positiven Effekten (z. B. Abwehr von Mikroorganismen) können sie jedoch auch krebsassoziierte Gene verändern oder Proteine modifizieren. Beides wird derzeit als wesentliche Voraussetzung für eine Tumorentstehung angesehen, ebenso wie Polymorphismen, die über eine veränderte Enzymaktivität Einfluß nehmen. Eine Mischkost reich an antioxidativen Mikronährstoffen (Carotinoide, Vitamine C, E, Selen, Zink etc.) gilt derzeit als beste Maßnahme zum Schutz vor Krebs, wohingegen die Radikale selbst gezielt therapeutisch zur Tumorerstörung eingesetzt werden.

Free radicals, mainly of oxygen, are naturally occurring species in the human organisms, especially under inflammatory conditions. Beside their positive effects (e.g. against microorganisms) they can induce mutations in cancer-associated genes or modify proteins, both events are regarded as prerequisites for tumor development also as polymorphisms, which can have influence via changed enzyme activities. Nowadays, a mixture of food rich in antioxidative micronutrients (carotenoids, vitamins C, E, selenium, zinc, etc.) seems to be the best cancer prevention, while the radicals themselves are therapeutically used as tumor-destructing agents. **Blickpunkt DER MANN 2004; 2 (3): 21–22.**

Freie Radikale sind Atome oder Moleküle, die ein oder mehrere freie (unpaare) Elektronen besitzen. Im menschlichen Organismus spielen im wesentlichen Radikale des Sauerstoffs eine Rolle, da sie sowohl unter physiologischen Bedingungen (aerober Stoffwechsel) als auch bei jedweder Art von Entzündungsvorgängen natürlicherweise auftreten. Unter letztgenannten Bedingungen werden sie von Abwehrzellen (Leukozyten, Makrophagen) freigesetzt, um beispielsweise zur eigenen Abwehr eingedrungene Mikroorganismen zu zerstören. Als Nebeneffekt können allerdings Schädigungen des ansonsten gesunden Nachbargewebes auftreten. Um dies zu verhindern, verfügt der Organismus über einige Einrichtungen, wie z. B. Radikalfänger (scavengers) oder Enzyme bzw. Enzymketten und eine Vielzahl sogenannter Antioxidantien. Ein Ungleichgewicht zwischen beiden Systemen zugunsten der Sauerstoffradikale, die auch als reaktive Sauerstoffspezies (ROS) zusammengefaßt werden, und den Schutzmechanismen resultiert für die Zellen in „oxidativem Stress“.

Einige wesentliche Sauerstoffradikale sind: Superoxidion (O_2^\ominus), Perhydroxylradikal (HOO^\ominus), Wasserstoffperoxid (H_2O_2), Hydroxylradikal (HO^\ominus), Aloxylradikal (RO^\ominus), Peroxylradikal (ROO^\ominus), Hydroperoxid ($ROOH$), Peroxynitrit ($ONOO^\ominus$), Singulett-Sauerstoff (1O_2), Salpetrigsäureanhydrid (N_2O_3).

Zu den Radikalfängern zählen verschiedene Amine, Heterozyklen und polyhydroxylierte Aliphate [1]; die wichtigsten Enzyme sind Superoxiddismutasen (SOD), Katalase und Glutathionperoxidase, zu den Antioxidantien zählen diverse Phenole (Viamine E und Q,

Flavonoide, Lignane, Tannine), Heterozyklen (hauptsächlich in Form von Pharmaka, wie Barbiturate, Carbazole, Levamisol und Naloxon) und Vitamin C, Glutathion, Betakarotin und Retinsäureverbindungen (Vitamin A-Derivate).

Ziele von Sauerstoffradikalen bei den oben angeführten Entzündungsvorgängen sind DNA, Proteine, RNA und Lipide. Mutationen in krebsassoziierten Genen wie auch posttranslationale Modifikationen von Proteinen beispielsweise durch Phosphorylierungen oder Nitrosylierung, entweder durch die Freien Radikale selbst oder durch Folgeprodukte der Lipidperoxidation (Malondialdehyd (MDA) oder 4-Hydroxynonenal (4HNE)), werden derzeit als wesentliche Voraussetzungen bei der Tumorentstehung angesehen. Darüber hinaus können Freie Radikale durch Einflüsse auf die Signaltransduktionskaskade in Zellwachstum und Tumorförderung eingreifen, wobei beispielsweise die Protoonkogene (cFOS, cJUN, cMYC) induziert werden. Erste Untersuchungen zeigten, daß H_2O_2 in Anwesenheit eines Peroxidationsaktivators zu einer Fragmentierung von Chromosomen führt, ebenso konnten für das Hydroxylradikal (HO^\ominus) und für Peroxynitrit ($ONOO^\ominus$) gezeigt werden, daß sie zu direktem oxidativem Schaden bzw. einer Nitrierung der DNA-Basen führen können. Wie oben bereits erwähnt, ist nicht nur die DNA selbst betroffen, sondern auch DNA-Reparaturenzyme, die in der Signaltransduktionskaskade eine Rolle spielen, Apoptose-Modulatoren (Apoptose = programmierter, also gewollter Zelltod) und p53, ein ursprünglich als Onkogen beschriebenes Protein, das heute jedoch eindeutig als tumorhemmend angesehen wird (Abb. 1, Tab. 1).

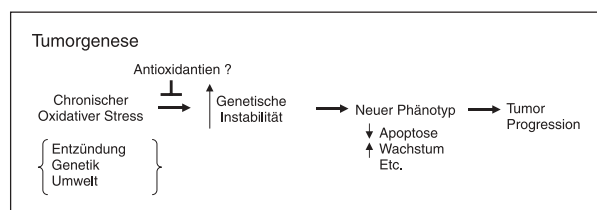


Abbildung 1: Kurzes Schema zum Einfluß von ROS auf die Tumorentstehung (mod. nach Tome und Briehl, siehe <http://www.medicine.uiowa.edu/FRRB/VirtualSchool/Virtual.html> [2]).

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Hanns Biesalski, Institut 1040, Universität Hohenheim, D-70593 Stuttgart; E-Mail: damke@uni-hohenheim.de

Tabelle 1: Beispiele von Krankheiten mit oxidativem Stress und hohem Krebsrisiko (Literatur siehe bei Perwez Hussain et al. 2003, [3])

Krankheit	Betroffenes Organ
Hämochromatose	Leber
Morbus Crohn	Colon
Colitis ulcerosa	Colon
Hepatitis B, C	Leber
Papillomavirusinfektion	Cervix
Helicobacter pylori	Magen
Bakterielle Infektion durch Blasenkatheter	Blase
Prostatitis	Prostata
Schistosomainfektion	Blase, Colon
Barrett-Syndrom	Ösophagus
Pankreatitis	Pankreas

Polymorphismen als besonderes Risiko

Unter einem Polymorphismus (Vielgestaltigkeit), in bezug auf Ernährung, versteht man eine individuell unterschiedliche Ausprägung einer Enzymwirkung. Diese kann zur Folge haben, daß von einem Nährstoff sehr viel mehr benötigt wird, damit er seine Wirkung ausüben kann.

Von besonderer Bedeutung scheinen genetische **Polymorphismen des Folsäurestoffwechsels** zu sein: Zwei Polymorphismen, 677 (C>T, bis zu 15% sind homozygot für diese Variante) und 1298 (A<C, bis zu 33%), im Gen für die Methylen-Tetrahydrofolat- (THF-) Reduktase finden sich häufig. Das Enzym katalysiert die Reduktion des Methylen-THF (Kofaktor für die Methylierung des dUMP zum DTMP) zum Methyl-THF (Kofaktor der Methylierung des Homocysteins zum Methionin). Jede homozygote Variante weist eine reduzierte Enzymaktivität auf, was zu einer Kumulierung des Methylen-THF auf Kosten des Methyl-THF führt. Träger dieser Polymorphismen haben ein **reduziertes Risiko für Chromosomenbrüche und Krebs** (wegen verringerter Uracil-Fehlinkorporierung in die DNA, die Doppelstrangbrüche bei der Reparatur – Uracil-Exzision – begünstigt). Homozygote Träger mit guter bis sehr guter Folsäureversorgung haben nicht nur ein deutlich geringeres Risiko für kolorektalen Krebs, sondern auch für akute lymphatische Leukämie. Um diese Polymorphismen im Sinne der Prävention wirksam werden zu lassen, muß allerdings viel Folsäure zugeführt werden. Stoffwechselrelevante genetische Polymorphismen können dazu führen, daß die Betroffenen einen **höheren Bedarf** an einzelnen Vitaminen haben, um damit Schäden vorzubeugen, oder aber, wie im obigen Beispiel dargestellt, um gegen Krankheiten besser geschützt zu sein, was bei normaler Enzymfunktion nicht möglich wäre. Da Einzelnukleotid-Polymorphismen etwa alle 1000 Basen vorliegen können, kann man von einer Vielzahl vergleichbarer Polymorphismen mit Krankheitsrelevanz auch für andere Vitamine oder Spurenelemente ausgehen. Die Wahrscheinlichkeit solcher „Risiken“ unterstreicht um so mehr die Bedeutung einer ausreichenden Versorgung mit Mikronährstoffen.

Ein genetischer Polymorphismus der Manganabhängigen Superoxiddismutase (MnSOD) steigert das Risiko für Brustkrebs besonders bei Frauen mit niedriger Zufuhr antioxidativer Mikronährstoffe. Die SOD stellt eines der wesentlichen Enzyme zum Inaktivieren

schädlicher Superoxidanionen, wie sie bis zu 5% bei der mitochondrialen Atmung entstehen können, dar. Werden diese reaktiven Sauerstoffverbindungen durch antioxidative Enzyme oder auch nutritive Antioxidantien nicht ausreichend entgiftet, können daraus mutagene DNA-Schäden resultieren.

Es gibt eine Vielzahl weiterer Polymorphismen, die nicht direkt Bezug zum antioxidativen System haben, jedoch auch bei der Entgiftung freier Radikale beteiligt sind. Diese stellen ein wichtiges Forschungsfeld dar, da die Kenntnis solcher individueller Variabilitäten durchaus gezielte Maßnahmen zur Senkung des Krebsrisikos ermöglicht. Solange dies nicht bekannt ist, ist eine Ernährung, im Sinne einer ausgewogenen Mischkost, die reich an antioxidativen Mikronährstoffen ist (Carotinoide, Vitamine E, C, Spurenelemente, wie Selen, Zink, Mangan u. a.), die beste Maßnahme zum Schutz vor Krebs. So gibt es Hinweise, daß Lycopin, der rote Farbstoff der Tomate, unter den Carotinoiden, die einen Einfluß auf das Prostata-Ca haben, eine Sonderstellung einnimmt, da es am besten untersucht ist und auch weit besser als andere Carotinoide einem Lebensmittel zugeordnet werden kann. Im wesentlichen werden die in epidemiologischen Studien gut dokumentierten präventiven Wirkungen des Lycopin beim Prostata-Ca auf seine antioxidativen Eigenschaften bezogen.

Ausblick

In neuerer Zeit macht man sich therapeutisch die Wirkung von Sauerstoffradikalen zur Bekämpfung einiger Krebsarten zunutze. Bei der hierbei angewendeten photodynamischen Therapie (PDT) wird eine lichtempfindliche Substanz injiziert, die sich vornehmlich in Krebszellen anreichert. Werden diese Zellen gezielt mit einem Laser belichtet, kommt es zu einer Aktivierung der Substanz, einer folgenden Interaktion mit Sauerstoff unter Bildung von hoch aggressivem Singulett-Sauerstoff und letztendlich zu einer Zerstörung der Krebszellen.

Literatur:

1. Elstner EF. Der Sauerstoff. BI Wissenschaftsverlag, Mannheim, Wien, Zürich, 1990.
2. Tome ME, Briehl MM. <http://www.medicine.uiowa.edu/FRRB/VirtualSchool/Virtual.html>
3. Pervez Hussain S, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. Nature Reviews Cancer 2003; 3: 276–85.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)