

# Promotoren, chemische Schrittmacher der Krebsentwicklung

Gerhard Zbinden, ETH und Universität Zürich

Promotoren sind chemische Substanzen, die zwar keinen Krebs erzeugen, die jedoch in der Lage sind, das Wachstum krebsig umgewandelter («initiiertes») Zellen zu fördern. Die mannigfachen biologischen Eigenschaften dieser Stoffe wurden vor allem am Modell der Mäusehaut untersucht. Zum Schluss wird auf die mögliche Bedeutung der Promotoren bei der menschlichen Kanzerogenese eingegangen.

## Promotors, Chemical Pace-Makers of Carcinogenesis

Promotors are substances which do not cause cancer but have the ability to stimulate growth of cancerous ("initiated") cells. The various biological properties of these agents were mostly investigated with the help of the mouse-skin model. The possible relevance of the promoters for human carcinogenesis is discussed.

## 1 Einleitung

### 1.1 Besonderheiten der chemischen Karzinogenese

Bei der Betrachtung der chemischen Ursachen des Krebses sieht sich nicht nur der Laie, sondern auch der medizinisch Gebildete einigen begrifflichen Schwierigkeiten gegenüber. Dass chemische Stoffe Krankheiten verursachen können, ist seit Menschengedenken bekannt, und dass dabei die Dosis die entscheidende Rolle spielt, hat uns schon Paracelsus gelehrt. Aufgrund dieses Erkenntnis betrachten wir die Abhängigkeit der Wirkung von der Dosis als ein wesentliches Charakteristikum einer pharmakologisch oder toxikologisch aktiven Substanz, und wir sehen uns darin nicht nur durch experimentelle Beobachtungen, sondern auch durch die tägliche Erfahrung mit Giften aller Art bestätigt. Bei den chemischen Ursachen des Krebses ist die Dosis-Wirkungs-Beziehung jedoch viel weniger augenfällig. Mit steigender Dosis finden wir keine allmähliche Zunahme der Wirkung, wie wir es etwa mit dem Alkohol erleben. Krebserzeugende Stoffe, Karzinogene, führen nicht zwangsweise und unmittelbar zu einer Krebserkrankung, sondern lediglich zu einem erhöhten Risiko. Die Grösse der Dosis kann höchstens die statistisch berechnete Wahrscheinlichkeit, irgendwann in der Zukunft an Krebs zu erkranken, beeinflussen.

Eine weitere Besonderheit der chemischen Karzinogenese ist die Tatsache, dass der Vorgang glücklicherweise sehr ineffizient verläuft. Obwohl wir täglich krebserzeugende Stoffe einatmen, erkrankt nur ein kleiner Teil der Bevölkerung an Lungenkrebs, und es braucht jahrelange und intensive Begasung der Luftwege mit inhaliertem Zigarettenrauch, bis das Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, beträchtlich erhöht ist. Es ist nicht abwegig anzunehmen, dass

bei einem ineffizienten biologischen Vorgang fördernde Faktoren eine grössere Rolle spielen werden als bei einem Prozess, der schon an sich optimal abläuft. Aus diesem Grunde scheint der Vorgang der chemischen Karzinogenese dazu prädestiniert, durch innere und äussere Einflüsse aktiviert zu werden. Die Erforschung der Faktoren, welche den Wirkungsgrad chemischer Karzinogene verbessern oder den Prozess der Krebsentstehung beschleunigen, ist deshalb von grosser praktischer Bedeutung.

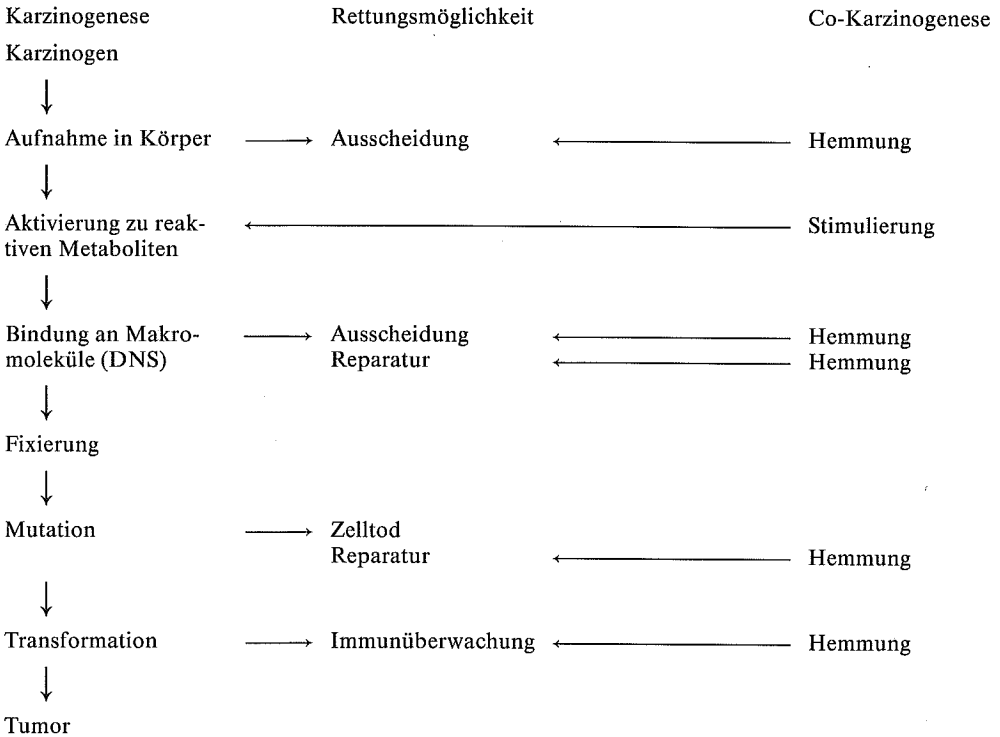
## 1.2 Co-Karzinogenese, Tumor und Promotion

Von den echten Karzinogenen weiss man, dass sie zu Schädigungen der Erbmasse (DNS) und gleichzeitig auch zu genetischen Veränderungen führen. Weil man diese Wirkungen als ersten Schritt bei der Krebsentstehung betrachtet, bezeichnet man sie oft als «genotoxische Initiation». Aus der experimentellen Tumorforschung sind jedoch auch Stoffe, welche bei Tieren, die gleichzeitig mit Karzinogenen behandelt werden, das Tumorrisiko erhöhen, gut bekannt. Für sich allein führen diese Adjuvantien in der Regel nicht zum Krebs, oder nur ausnahmsweise, z.B. wenn sie in exzessiven Dosen über längere Zeit gegeben werden. Solche Stoffe werden als Co-Karzinogene bezeichnet. Mit dem besseren Verständnis der Vorgänge, die sich bei der chemischen Karzinogenese abspielen, hat man auch über ihre Wirkungsweise plausible Vorstellungen gewonnen. In Tabelle 1 sind die wichtigsten Stadien, die bei der Umwandlung einer gesunden Zelle zu einem bösartigen Tumor durchlaufen werden, dargestellt. Ein Co-Karzinogen wirkt z.B. auf das chemische Karzinogen, indem es seine Aktivierung zu einem reaktiven Metaboliten fördert oder die enzymatischen Inaktivierungsvorgänge hemmt. Das Co-Karzinogen kann aber auch auf das Zielgewebe wirken und es durch Förderung der Reifung oder der Zellteilung anfälliger machen oder durch Hemmung der Reparaturvorgänge die Rückbildung der initialen Schädigung beeinträchtigen. Schliesslich können Co-Karzinogene den Organismus als Ganzes treffen und beispielsweise durch Hemmung der immunologischen Abwehr die Zerstörung neugebildeter Krebszellen verhindern.

Die Tumorpromotion stellt einen biologischen Sonderfall dar, dessen Abgrenzung vom Begriff der Co-Karzinogenese immer schwieriger wird. Nach der klassischen Definition versteht man unter einem Promotor eine Substanz, welche nach dem initialen Kontakt mit einem echten Karzinogen kontinuierlich verabreicht die Entwicklung eines bösartigen Tumors fördert. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit dem Karzinogen verliert der Promotor seine tumorfördernden Eigenschaften.

Tabelle 1: Chemische Karzinogenese und Angriffsorte der Co-Karzinogene

Table 1: Chemical carcinogenesis and sites of action of co-carcinogens



## 2 Experimenteller Nachweis der Tumorpromotion

### 2.1 Promotorwirkung auf die Haut

Am besten lässt sich die eigenartige Wirkungsweise der Promotoren am Modell der Mäusehaut erklären. Die ersten Beobachtungen dazu wurden am Anfang der vierziger Jahre durch Rous, Berenblum und Motram gemacht. Obwohl das klassische Experiment seither unzählige Male wiederholt wurde, hat es nichts von seiner Faszination und Mystik eingebüsst. Bei regelmässiger Bepinselung der Mäusehaut mit Teerbestandteilen (polyzyklische Kohlenwasserstoffe) kann man, und das erstaunt niemanden, die langsame Entwicklung einer warzenähnlichen Geschwulst verfolgen. Dass chronischer Reiz mit Teer Hautkrebs erzeugt, hat der englische Arzt Pott bereits 1775 am Hodensack von Schornsteinfegern festgestellt. Dass aber eine einzige Behandlung mit einem solchen Stoff ebenfalls Hauttumoren erzeugt, sofern die Haut anschliessend regelmässig mit einem Promotor bepinselt wird, ist nicht so leicht verständ-

lich, vor allem wenn man bedenkt, dass die Promotorbehandlung allein wirkungslos ist. Erfolgt der Kontakt mit dem Karzinogen, dem sogenannten «Initiator», erst nach der Promotorbehandlung, entsteht kein Tumor. Dagegen entwickelt sich ein Hautkrebs, selbst wenn mit der Promotorbehandlung erst nach langer Zeit, z.B. ein Jahr nach dem Kontakt, mit dem Initiator begonnen wird. Diese einmalige Begegnung mit dem Karzinogen hat somit in den Hautzellen eine Veränderung erzeugt, welche dann bei späterem Kontakt mit dem Promotor zum Vorschein kommt. Dieser Promotor-Reiz muss jedoch sehr häufig erfolgen, denn bei wiederholten Unterbrechungen, d.h. Pinselung nur etwa einmal pro Monat, wird das Tumorwachstum nicht angeregt.

Es ist verständlich, dass dieses Krebsmodell die alten Vorstellungen des Paracelsus, dass die Dosis allein die schädliche Wirkung einer chemischen Substanz bestimme, völlig durcheinander brachte. Sonderbar war auch, dass es nur an der Maus und nicht bei anderen Laboratoriumstieren zu funktionieren schien. Inzwischen konnte man das Experiment jedoch auch an der Ratte und am Hamster erfolgreich wiederholen. Allerdings sind die Tumoren hier von anderer Struktur, bei der Ratte sind es Epidermis- (wie bei der Maus) und dermale Tumoren, beim Hamster sind es Melanome, d.h. Tumoren der Pigmentzellen.

Zu den Initiatoren wäre noch zu sagen, dass nicht nur Teerbestandteile, sondern auch andere chemische Karzinogene, z.B. Alkylantien, ja sogar ultravioletes Licht, Hautveränderungen erzeugen, die durch Promotoren zu Hautkrebs verstärkt werden. Welche Substanzen sind jedoch als Promotoren wirksam? Die ursprünglichen Versuche wurden mit Krotonöl durchgeführt, einem Extrakt aus den Samen des tropischen Baums *Croton tiglium*. Das Öl wurde früher als drastisches Abführmittel und in reizenden Hautpflastern verwendet. Aus diesem Öl und aus vielen Euphorbiaceen und Thymelaeaceen wurden zahlreiche Diterpenester extrahiert, welche im Mäusehautmodell Promotoreigenschaften besitzen. Von den sogenannten Phorbolestern ist das TPA (12-o-Tetradecanoylphorbol-13-Azetat) besonders aktiv. Es wirkt bereits in winzigen Dosen (maximale Wirkung mit 3 bis 4 nMol pro Applikation).

Ganze Kongresse werden abgehalten, an denen über die Wirkungsweise der Tumorpromotoren geredet und oft auch gestritten wird. Die Forschung auf diesem Gebiet ist deshalb besonders erfolgreich, weil die Chemiker aus der Fülle des Laboratoriums der Natur so viele pflanzliche Inhaltsstoffe isolieren konnten, dass nun eine grosse Zahl von Promotoren mit unterschiedlicher Wirkungsstärke zur Verfügung stehen. Die verschiedenen Wirkungen und Nebenwirkungen können nun an vielen biologischen Modellsystemen untersucht werden. Durch diese Studien haben wir zwar das Rätsel der Promotorwirkung noch nicht lösen können, es konnten jedoch viele Arbeitshypothesen entwickelt und zugleich auch viele neue Erkenntnisse über das Wesen der Krebskrankheit gewonnen werden. So hat die Erforschung der Wirkungsweise der Promotoren vom Typ der Phorbolester zu grossen Fortschritten in der Zell- und Molekularbiologie geführt.

In Tabelle 2 sind die wichtigsten biologischen Eigenschaften der Promotoren zusammengestellt. Für alle bestehen interessante experimentelle Grundlagen, auf die hier jedoch nicht im Detail eingegangen werden kann. Als Beispiele sollen drei der postulierten Wirkungsmechanismen kurz erläutert werden.

Tabelle 2: Biologische Eigenschaften der Promotoren

Table 2: Biological properties of promoters

1. Hemmung der Differenzierung
2. Reversible Derepression inkl. Steigerung der Polyaminsynthese
3. Wirkungen auf Zelloberfläche
4. Induktion von Proteasen
5. Interaktion mit Wachstumsfaktoren
6. Hemmung von Immunreaktionen
7. Hemmung von Zell-Zell-Kontakten und der metabolischen Kooperation
8. Störung des Chalonsystems
9. Aberrante mitotische Segregation
10. Andere

### 2.11 Hemmung der Differenzierung.

Beim Studium der Wirkung von PTA nach wiederholter Pinselung auf der Mäusehaut wurde festgestellt, dass die Zellen der Epidermis die Gestalt der Basalzellen, d.h. der am wenigsten differenzierten Zellpopulation, annehmen und dass sie ein nur in adulten Zellen vorkommendes Enzym, die Histidase, verloren. Ganz allgemein gilt, dass undifferenzierte Zellen eine grössere Wachstumsbereitschaft zeigen als voll ausgereifte Zellen, und es wurde deshalb postuliert, dass die durch Dedifferenzierung ermöglichte Proliferationsfähigkeit den Schlüssel zur Promotorwirkung darstelle. Die Eigenschaft, die Zelldifferenzierung zu hemmen, konnte an zahlreichen Zellarten *in vitro* nachgewiesen werden, so beispielsweise an Mausneuroblastomazellen, die ihre Fähigkeit, Neurite zu bilden, verloren. Hühnchenchondroblasten konnten kein Knorpelgewebe mehr bilden, und Mäusefibroblasten konnten sich nicht mehr in Fettzellen umwandeln. In all diesen Systemen ging die hemmende Wirkung auf die Differenzierung mit der Promotorwirkung an der Mäusehaut parallel, ein wichtiger Hinweis, dass die beiden biologischen Eigenschaften etwas miteinander zu tun haben.

### 2.12 Reversible Derepression.

Die genaue Analyse der Wirkung von TPA an der Mäusehaut hat ergeben, dass es bereits zwei Stunden nach der Pinselung zu stürmischen biochemischen Veränderungen kommt: Die Ribonukleinsäuresynthese und die Histonphosphorylierung werden in Gang gesetzt, wenig später setzen Eiweissynthese, Desoxyribonukleinsäuresynthese und Phospholipidsynthese ein, und es

kommt zu Zellvermehrung. Es ist, als ob eine Schleuse geöffnet würde oder als ob Hemmechanismen, welche die Zellen in einem ordentlichen Zustand zurückhalten, plötzlich verschwunden seien. Unterdrückte Gene scheinen plötzlich aktiviert zu werden, ein Vorgang, der sich besonders bei der Polyaminsynthese eindrücklich erkennen lässt.

Polyamine sind Zellinhaltsstoffe, über deren tatsächliche Funktion man noch recht wenig weiss. Sie spielen sicher bei den Wachstumsvorgängen eine wichtige Rolle, ist doch beispielsweise die Ornithindekarboxylase, ein Schlüsselenzym, bei der Synthese der Polyamine, in rasch wachsenden Geweben, vor allem in bösartigem Tumoren, stark erhöht. An der Mäusehaut ist dieses Enzym schon vier bis fünf Stunden nach Kontakt mit winzigen Mengen TPA um das 200- bis 400fache erhöht. Auch bei dieser Wirkung geht, wenn man eine grosse Zahl von Promotoren testet, die biochemische Stimulierung des Enzyms mit der Tumor-promovierenden Wirkung parallel. Aus diesen Beobachtungen kann man die Hypothese ableiten, dass die Promotoren durch Unterdrückung zellinterner Kontrollfunktionen normale Zellen zeitweise – der ganze Spuk ist in zwei bis drei Tagen vorbei – in einen tumorähnlichen Zustand versetzen und ihnen damit auch ermöglichen, sich während kurzer Zeit von allen Hemmungen befreit wie eine Tumorzelle zu benehmen. Damit die Zelle sich wirklich zum Tumor entwickeln kann, muss dieser Zustand der Derepression durch regelmässige Pinselung mit dem Promotor aufrechterhalten werden. Lässt man jedoch die chemischen Umstellungen nach jeder Pinselung abklingen, kommt es, wie wir bereits gesehen haben, nicht zur Tumorpromotion. Man kann die Hypothese noch weiter spinnen und sich eine Zelle vorstellen, die durch einen Kontakt mit einem genotoxischen Initiator die Fähigkeit verloren hat, z.B. ihren Ornithindekarboxylasegehalt zu regulieren. Bei einer solchen Zelle bliebe der Polyamingehalt erhöht, was ihr einen Wachstumsvorteil brächte und sie auf den Weg zur Tumorentwicklung schicken würde. Auch dazu gibt es experimentelle Hinweise, welche zeigen, dass der durch TPA induzierte Anstieg der Ornithindekarboxylase in Kulturen bösartig umgewandelter Zellen viel stärker ist als bei entsprechenden gutartigen Zellen. Die Hypothese ist fast zu schön, um wahr zu sein, und kritische Untersucher haben denn auch mit widersprüchlichen Experimenten Zweifel gesät. Die erstaunliche Fähigkeit, normale Zellen zeitweise in einen tumorähnlichen Zustand zu überführen, bleibt jedoch als eine wichtige und höchst interessante Wirkung der Tumorpromotoren in der Diskussion.

### 2.13 Hemmung der Zell-Zell-Kontakte und der metabolischen Kooperation.

Von den postulierten Wirkungsweisen der Promotoren soll diese Möglichkeit noch kurz erwähnt werden, nicht etwa weil sie des Rätsels Lösung bringt, sondern weil sie uns interessante Informationen über die gegenseitige Beeinflussung der Körperzellen gebracht hat. Es steht jetzt fest, dass Zellen gegenseitig wichtige Bestandteile austauschen und dass sie fähig sind, einzelnen Zellen, die durch den Verlust eines Gen-Produktes, z.B. eines Enzyms, in Schwierig-

keiten gekommen sind, zu Hilfe kommen. Man kann sich vorstellen, dass durch eine derartige metabolische Kooperation Zellen, die als Tumormeine aus der Reihe tanzen möchten, unter Kontrolle gehalten werden. Würde ein chemischer Stoff den Zell-Zell-Kontakt beeinträchtigen, dann wäre auch die metabolische Kooperation behindert und die mutierte Zelle wäre in der Lage, ihren besonderen Phänotyp zu exprimieren, d.h. ihre bösartigen Fähigkeiten manifest werden zu lassen.

Auch diese Hypothese wird durch experimentelle Beobachtungen gestützt. Man kann z.B. in einem Kulturgefäß eine Million Zellen, die gegen das Reagens 6-Thioguanin empfindlich sind, und 100 Zellen, die dank einer Mutation resistent geworden sind, während einiger Zeit mit dem Zellgift 6-Thioguanin inkubieren. Dabei werden nicht nur die empfindlichen, sondern auch die resistenten Zellen getötet, weil die empfindlichen Zellen durch metabolische Kooperation den resistenten das Enzym übergaben, welches den Einbau von 6-Thioguanin in die Kernsubstanz ermöglicht, was dann auch zum Zelltod führt. Gibt man nun zu den zwei Zellpopulationen 6-Thioguanin und einen Promotor, z.B. TPA, dann wird der Zell-Zell-Kontakt gehemmt, und die resistenten Zellen erhalten das unerwünschte Enzym nicht mehr transfundiert. Und so bleiben sie am Leben. Mit diesem eleganten Experiment hat man nicht nur einen Hinweis für eine mögliche Wirkungsweise der Promotoren erhalten, sondern besitzt einen Kurzzeittest, um Substanzen mit Promotoreigenschaften, oder sagen wir besser, mit einer speziellen Promotoreigenschaft, rasch und billig zu erkennen. Mit mehreren derartigen Verbindungen war dies bereits möglich.

## 2.2 Promotorwirkung in anderen Organen

Obwohl das Tumorpromotionsmodell an der Mäusehaut für die Zellbiologen eine wahre Fundgrube darstellte, erhielt es erst eine überragende Dimension, als sich zeigte, dass es auch für andere Organsysteme gültig war. Die meisten dieser Untersuchungen wurden an der Leber von Ratten und anderen kleinen Laboratoriumstieren durchgeführt. Einmalige Verabreichung eines Leberkarzinogens, z.B. 2-Azetylamino-fluoren, in einer Dosis, die keine Lebertumoren erzeugen würde, gefolgt von kontinuierlicher Promotorbehandlung, führte auch hier zu frühzeitiger Entwicklung von zuerst gutartigen, später auch bösartigen Tumoren. Im Gegensatz zum Mäusehautmodell, wo ungewöhnliche Pflanzenreizstoffe die Promotorwirkung entfalteten, waren es bei den Leberversuchen sehr wohl bekannte Verbindungen, wie etwa das weitverbreitete Medikament Phenobarbital, die berüchtigten Umweltgifte der Gruppe der polychlorierten Biphenyle (PCB), Pestizide wie das DDT und sogar körpereigene Wirkstoffe wie die Sexualhormone. Diese Stoffe führen bei chronischer Verabreichung in relativ grossen Dosen zu Lebervergrößerung. Hatten die Tiere jedoch vorgängig einen Kontakt mit einem Initiator-Karzinogen, dann zeigen sich im Lebergewebe schon in kurzer Zeit zahlreiche Inseln von deut-

lich veränderten Zellen, welche nicht nur eine erhöhte Wachstumsintensität, sondern auch charakteristische Enzymveränderungen aufweisen. Das Enzym Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (6-GPD) verschwindet, dagegen tritt neu die  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase auf, ein Enzym, das normalerweise nur in den fötalen Leberzellen vorhanden ist und dessen Expression nach der Geburt unterdrückt wird. Ganz ähnlich wie bei der Mäusehaut führen Promotoren also auch an der Leber zu Hemmung der Differenzierung und zu Derepression von Genen. Wird die Promotorbehandlung während einiger Monate weitergeführt, dann entwickeln sich aus einem Teil der Inseln zuerst gutartige, später auch bösartige Tumoren.

Aufgrund dieser Beobachtungen hat nun auch am Modell der Rattenleber die Jagd nach Promotoreigenschaften begonnen. Dies ist verständlich, wenn man sich die Bedeutung des Leberkrebses beim Menschen vergegenwärtigt. Für den Toxikologen sind diese Befunde auch deshalb von grösster Bedeutung, weil Lebertumoren bei kleinen Nagetieren nach chronischer Behandlung mit zahlreichen Stoffen vorkommen und weil man jetzt die Möglichkeit hat, Tumorerzeugung durch echte, genotoxische Hepatokarzinogene, z.B. Diäthylnitrosamin, von den Wirkungen von Substanzen mit Promotoreigenschaften abzugrenzen. Für die Risikoermittlung am Menschen ist dies von grosser Bedeutung, weil ein genotoxisches Karzinogen irreversibel und kumulativ wirkt, während der Promotoreffekt nach Absetzen der Behandlung verschwindet und, wie bereits erwähnt, nur dann in Erscheinung tritt, wenn der Stoff in kurzen Abständen und während längerer Zeit appliziert wird.

Von den neueren Promotormodellen an der Leber sei hier nur ein Experiment erwähnt, das in unserem Laboratorium entwickelt wurde. Es zeigte sich, dass nach kurzzeitiger Behandlung mit Hepatokarzinogenen der Ploidiegrad der Leberzellen verändert wird, und zwar steigt das Verhältnis der diploiden zu den tetraploiden Zellen zugunsten der ersteren an. Ausserdem erscheinen einige octoploide Leberzellen. Nach Absetzen des Hepatokarzinogens bilden sich diese Verschiebungen langsam zurück. Beginnt man jedoch mit einer Promotorbehandlung, z.B. mit Phenobarbital, dann kommt es zu einer kontinuierlichen Weiterentwicklung der Kernveränderungen. Dieses Experiment ist als praktischer Test auch deshalb geeignet, weil die benötigten winzigen Leberproben wiederholt durch Feinnadelpunktion entnommen werden können, so dass der Verlauf der Veränderung an wenigen Tieren verfolgt werden kann. Am Modell der Mäusehaut sind die obenerwähnten Leberpromotoren nicht wirksam. Wir ziehen daraus den wichtigen Schluss, der durch viele andere Beobachtungen gestützt wird, dass Promotoren oft eine Organspezifität besitzen. Andererseits kann der Hautpromotor PTA unter besonderen experimentellen Bedingungen auch in der Leber wirken, was darauf hinweist, dass es offenbar auch Promotoren mit «breitem Spektrum» gibt. Schliesslich sind am Lebermodell Stoffe nachgewiesen worden, die sowohl initiiierende wie promovierende Eigenschaften haben, Diäthylnitrosamin z.B. ist eine solche Verbindung. Diese sind natürlich als besonders gefährlich einzustufen.



Von den übrigen Organen, bei denen Promotoren eine grosse praktische Bedeutung haben, wurde vor allem die Harnblase untersucht. Auch hier gelingt es nach einmaligem Einbringen eines Karzinogens, z.B. N-Methyl-N-Nitrosoharnstoff, und nach folgender Dauerbehandlung mit einer Promotorsubstanz, die Tumorfrequenz dramatisch zu erhöhen. Als Promotoren für Blasen-tumoren haben verschiedene natürlich vorkommende Metaboliten der Aminosäure Tryptophan sowie das Saccharin besondere Beachtung erfahren.

### 3 Bedeutung der Tumorpromotion beim Menschen

Die Frage, ob Tumorpromotion beim Menschen eine Rolle spielt, wird heute besonders intensiv diskutiert. Wenn man sich vergegenwärtigt, dass wir während des ganzen Lebens durch Kontaminantien in Luft, Wasser, Nahrung und am Arbeitsplatz genotoxischen Stoffen ausgesetzt sind, ohne dass 100% der Bevölkerung an Krebs erkranken, dann müsste man eigentlich den Schluss ziehen, dass auch beim Menschen die chemische Karzinogenese ineffizient verläuft und auf zusätzliche Faktoren wie etwa die Promotoren angewiesen ist. Tatsächlich gibt es dafür epidemiologische Hinweise. Das beste Beispiel ist der durch Zigarettenrauch erzeugte Lungenkrebs. Die polyzyklischen Kohlenwasserstoffe, die durch direkte genotoxische Schädigungen des Lungengewebes den Krebs initiieren, sind gut bekannt, und der molekulare Mechanismus der DNS-Schädigung ist weitgehend aufgeklärt. Zigarettenrauch muss aber auch Promotoren enthalten, denn nur so ist die epidemiologische Tatsache zu erklären, dass das Krebsrisiko bei Ex-Rauchern kontinuierlich abfällt und sich nach ca. 13 Jahren demjenigen von Nichtrauchern angleicht. Zum gleichen Schluss führt uns die Beobachtung, dass der durch Asbest ausgelöste Lungenkrebs durch das Zigarettenrauchen sehr deutlich gefördert wird. Auch an der Leber kann eine Promotorwirkung vermutet werden. So können sich unter kontinuierlicher Einnahme von weiblichen Sexualhormonen, z.B. als Ovulationshemmer, auch beim Menschen gutartige Tumoren entwickeln, die nach Absetzen der Behandlung wieder verschwinden, sich bei fortgesetzter Therapie jedoch auch zu Karzinomen entwickeln können. Es wurde bereits erwähnt, dass diese Hormone im Rattenmodell als Leberpromotoren wirken, und man muss eine gleichartige Wirkung auch beim Menschen annehmen. Hier wäre allerdings der erste Kontakt mit dem genotoxischen Initiator nicht auf einen experimentellen Eingriff, sondern auf einen zufälligen frühen Kontakt mit einem Hepatokarzinogen z.B. in der Nahrung zurückzuführen.

Ein weiteres Zielorgan, wo weibliche Sexualhormone als Promotoren wirken könnten, ist die Gebärmutter-schleimhaut. Man weiss, dass das Krebsrisiko bei älteren Frauen, die Östrogene kontinuierlich einnehmen, beträchtlich erhöht ist. Wird die Dosis erniedrigt und wird die Behandlung mit monatlichen Unterbrüchen durchgeführt, sinkt das Krebsrisiko prompt auf dasjenige von unbehandelten Kontrollpersonen ab.

Aus diesem letzten Beispiel ergibt sich die grosse praktische Bedeutung des Promotorkonzepts für die Vorbeugung gegen die Krebskrankheit beim Menschen. Es ist kaum möglich, selbst mit einem gigantischen Aufwand, die echten, krebserregenden Stoffe vollständig aus unserer Umwelt zu verbannen. Wir sind ihnen ein Leben lang ausgesetzt und wir wissen, dass unsere Zellen bereits nach einem einzigen Kontakt zu potentiellen Tumorzellen umgewandelt werden können. Wir wissen aber auch, dass es nur sehr selten auch zu einer Tumorentwicklung kommt, sofern die potentiellen Krebszellen nicht durch zusätzliche Faktoren, z.B. chemische Promotoren, zum Wachstum angeregt werden. Da die Wirkung der Promotoren reversibel ist, da viele dieser Stoffe nur wirken, wenn sie in relativ hohen Dosen verabreicht werden, und da sie ihre Wirkung verlieren, wenn sie in grösseren Abständen gegeben werden, erscheint eine Krebsprophylaxe in der zweiten Phase der Krebsentwicklung viel leichter machbar als in der Phase der Initiatorwirkung. Promotoren müssen nicht dauernd aus der Umwelt entfernt werden, sondern man hat bereits eine Erfolgchance, wenn dies zeitweise möglich ist. Mit einer Reduktion der Exposition auf das technisch Machbare hat man bereits eine Möglichkeit, die Promotorwirkung wesentlich abzuschwächen, und man braucht nicht die radikale Massnahme der Nulltoleranz. Die Vorbedingung zu solchen erfolgversprechenden volkshygienischen Massnahmen ist allerdings, dass wir die Substanzen mit Promotoreigenschaften in unserer Umwelt kennen. Wie gezeigt wurde, sind brauchbare Testmethoden für Haut- und Leberpromotoren, vielleicht auch für Blasenpromotoren, verfügbar. Es gilt jetzt, experimentelle Systeme zu entwickeln, welche Substanzen mit Promotorwirkung an anderen Zielorganen wie etwa der Lunge erkennen können.