

# Die Karzinogene des Tabakrauchs

Wolfram Parzefall, Manfred Neuberger und Rolf Schulte-Hermann

Tabakrauch ist ein Gemisch von Tabakinhaltsstoffen und Verbrennungsprodukten, die der Raucher mit dem Hauptstromrauch (HSR) direkt inhaliert. Die darin enthaltenen Karzinogene werden durch das Filter kaum zurückgehalten. Von der glimmenden Zigarette steigt in den Rauchpausen der sogenannte Nebenstromrauch (NSR) auf. Er enthält einige der toxischen Substanzen in bis zu 50-fach höherer Konzentration als der HSR. Der NSR wird allerdings mit der Raumluft wieder stark verdünnt. Insgesamt sind im HSR und NSR mehr als 60 Substanzen identifiziert worden, die bei Mensch und Tier karzinogen wirken (s. Tab. 1 und 2) [1]. Auch regelmäßiges Passivrauchen gilt heute als karzinogen.

**Präformierte Karzinogene** sind im Tabak bereits vor dem Abbrand enthalten (Tab. 1). Sie entstehen beim Fermentieren des Tabaks durch Nitrosierung von Nikotin und anderen Alkaloiden (Abb 1). Diese Karzinogene werden beim Schnupfen oder Kauen über die Schleimhäute resorbiert, systemisch verteilt und in der Leber oder anderen Zielorganen der Karzinogenese (Tab. 1) zu mutagenen Metaboliten aktiviert. Tierexperimente und epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Oraltabak Tumoren der Mundhöhle und des Pankreas erzeugt. Oraltabakprodukte sind in der EU, mit Ausnahme von Schweden, seit 1992 verboten.

**Im Tabakrauch** ist die Anzahl der karzinogenen Substanzen erheblich vergrößert (Tab. 2), während die Menge an tabakspezifischen Nitrosaminen abnimmt. Tabakrauch schädigt **viele Organe**, er wirkt lokal und systemisch krebserregend in Nase- und Nasennebenhöhlen, Mundhöhle, Rachenraum, Kehlkopf und in den Bronchien sowie in weiteren Organen wie Speiseröhre, Magen, Pankreas, Leber, Harnblase, Nierenbecken und Muttermund; am blutbildenden System führt er zu myeloischer Leukämie. Die relativen Krebsrisiken liegen 2- bis 20-fach höher als bei Nichtrauchern. Die toxikologische Forschung hat die Ursache der Organotropie für viele Karzinogene aufgeklärt (s. Tab 2). Meist ist eine besondere Toxikokinetik oder ein organspezifischer Stoffwechselweg verantwortlich. Organtypische Tumoren treten oft auch auf Grund **synergistischer Verstärkung** (u.U. >20-faches RR) der Tabakrauch-Effekte durch andere Karzinogene auf, wie Alkohol in größeren Mengen (Mundhöhle, Oesophagus, Larynx), Papillomviren (Zervix) und Asbest (Bronchien). Aufgrund genetischer Polymorphismen der aktivierenden/abbauenden Enzyme und variabler DNA Reparatur ist das Krebsrisiko individuell unterschiedlich groß. Dies und konkurrierende Todesursachen machen auch verständlich, dass „nur“ bis zu 20% der starken Raucher Bronchialkrebs bekommen.

**Tabelle 1: Karzinogene im unverbrannten Tabak:<sup>1</sup>**

Chemikalienklasse	identifizierte Einzelsubstanzen	typische Substanzen	Konzentration (ng/g Tabak) <sup>2</sup>	Zielorgane der Karzinogenese
Nitrosamine	6	NNN NNK	8.730 1.890	Lunge, Nase, Mundhöhle, Speiseröhre, Leber, Pankreas, Zervix,
Aldehyde	2	Formaldehyd Acetaldehyd	1.600 - 7.400 1.400 – 7.400	Nase, Nasennebenhöhlen
PAK	1	Benz(a)pyren	0,4 - 90	Lunge, Kehlkopf, Mundhöhle, Zervix
anorganische Verbindungen	7	Cadmium; Arsen, Nickel, Polonium 210	1.300 – 1.600	Lunge

NNN = NitrosoNorNikotin, NNK = Nikotin-NitrosaminoKeton

PAK=Polzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe inkl. der heterozyklischen Vertreter

<sup>1</sup>Daten aus epidemiologischen und tierexperimentellen Studien [1]. <sup>2</sup>Mittelwerte

**Tabelle 2: Karzinogene im Tabakrauch<sup>1,2</sup>**

Chemikalienklasse	identifizierte Einzelsubstanzen	typische Substanzen	Konzentration(ng pro Zigarette) <sup>3</sup>	Zielorgane der Karzinogenese
Aldehyde	2	Formaldehyd Acetaldehyd	16.000 819.000	Nase, Nasennebenhöhlen
Phenole	2	Katechol	68.000	
flüchtige Kohlenwasserstoffe	3	Benzol 1,3-Butadien	59.000 52.000	Knochenmark; Lunge
andere organische Substanzen	8	Ethylenoxid Acrylnitril	7.000 10.000	Knochenmark; Lunge, ZNS
Nitroverbindungen	3	Nitromethan	500	Lunge, Leber
Nitrosamine	8	NNN NNK	179 123	Lunge, Nase, Leber, Mundhöhle, Speiseröhre, Pankreas, Zervix
PAK	14	Benz(a)pyren Dibenz(a,h)anthrazen	9 4	Lunge, Kehlkopf, Mundhöhle, Zervix
aromatische Amine	12	4-Aminobiphenyl 2-Naphthylamin	1.4 10	Harnblase
anorganische Verbindungen	9	Cadmium	132	Lunge
<b>Insgesamt</b>	<b>61</b>			

<sup>1</sup>nur jene, die von der IARC, WHO bewertet wurden [1]; 1 Zigarette ~ 1 Gramm Tabak;

<sup>2</sup>Abk. s. Tab. 1.; <sup>3</sup>Mittelwerte

Die **polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe** (PAK) mit ihrem Hauptvertreter Benz(a)pyren sind die bekannteste Gruppe von Karzinogenen. Die reaktiven Metabolite binden an DNA; u.a. wird das Tumorsuppressor Gen p53 geschädigt, wodurch ein Schadenskontrollmechanismus und eine Wachstumsbremse in den Zellen ausgeschaltet wird.

**Aromatische Amine** sind aus frühen Beobachtungen in der Farbenindustrie als potente Harnblasenkarzinogene bekannt. Das Vorkommen von 4-Aminobiphenyl und 2-Naphthylamin im Tabakrauch und deren an die DNA des Harnblasenepithels gebundenen Metabolite weisen einen direkten Weg von der Exposition zur Erkrankung. Alarmierend ist die systemische Verteilung des 4-Aminobiphenyl über das Nabelschnurblut, welche eine Schädigung des Fetus erwarten lässt.

**Benzol** hat bei exponierten Arbeitern akute myelogene Leukämie ausgelöst. Es ist auch im Tabakrauch in relativ hohen Konzentrationen enthalten und deshalb die wahrscheinlichste Ursache der Leukämien bei Rauchern. Auch diaplazentar überträgt die rauchende Mutter Schadstoffe auf das Kind, die als Leukämieursachen in Frage kommen. Tabakrauch führt zu einer hohen Belastung mit freien **Radikalen**. Diese erzeugen oxidative DNA Schäden, reduzieren die Ascorbinsäurespiegel und tragen wahrscheinlich wesentlich zur Krebserzeugung bei.

Die bisherige Vorstellung, dass PAK die wichtigsten Lungenkarzinogene seien, muss aufgrund der toxikologischen Erkenntnisse der letzten Jahre korrigiert werden. Heute gelten die vom Nikotin abgeleiteten **Nitrosamine** NorNitrosoNikotin (NNN) und Nikotin-NitrosaminoKeton (NNK) als die stärksten Karzinogene des Tabaks und Tabakrauches (**tabakspezifische Nitrosamine**). Sie werden möglicherweise auch endogen aus Nikotin gebildet (s.u.). Diese sehr gut untersuchte Substanzklasse enthält Vertreter mit hoher kanzerogener Potenz und hat in mindestens 40 Spezies Tumoren in unterschiedlichen Organen erzeugt (Tab. 1).

NNK wird zu seinem Alkohol NNAL reduziert. NNAL und dessen Glukuronid werden im Urin ausgeschieden und als Karzinogen-Marker bei Rauchern und Passivrauchern herangezogen. Die Summe von NNAL plus NNAL-Glukuronid betrug bei Rauchern im Schnitt 2000 pmol/Liter Urin; bei Passivrauchern wurden gegenüber Kontrollen erhöhte Werte gefunden, die 1 bis 5% der Belastung von aktiven Rauchern erreichten. Aus diesen Verhältnissen wird deutlich, dass Passivrauchen eine erhöhte Belastung mit tabakspezifischen Karzinogenen mit sich bringt [1].

Die bisher behandelten potenten Karzinogene setzen in den Zellen **irreversible genetische Schäden**. Obwohl die Dosis der genotoxischen Karzinogene aus jeder Zigarette sehr gering ist (5-200 ng), summieren sich ihre Wirkungen im Erbmaterial der Zellen, so dass die **kumulative**

**Lebenszeit-Dosis** eine erhebliche Größenordnung erreicht und damit das Krebsrisiko steigert. Dagegen kommen Aldehyde, Catechol u.a. Phenole in hohen Konzentrationen im Tabakrauch vor (fast 1 mg je Zigarette). Sie haben meist cytotoxische Wirkungen und dürften wesentlich an der chronischen Bronchitis des Rauchers beteiligt sein; sie fördern (promovieren) die Karzinogenese.

**Beendigung des Rauchens** reduziert das Bronchialkrebsrisiko deutlich: Nach >15 Jahren liegt es fast wieder auf dem Niveau des Nichtraucherers. Dieser Rückgang des Risikos wird dem Verschwinden der tumorpromovierenden Wirkungskomponente zugeschrieben; Tumorpromotion ist generell reversibel.

**Nikotin:** Bis vor kurzem wurde meist davon ausgegangen, dass Nikotin nicht kanzerogen sei. Diese Ansicht muss auf Grund wissenschaftlicher Arbeiten auch aus den letzten Jahren modifiziert werden. Erstens leiten sich vom Nikotin die tabakspezifischen Nitrosamine NNN und NNK ab, die wegen ihrer Genotoxizität den Mehrstufenprozess der Karzinogenese **initiieren**. Zweitens ist die Möglichkeit anzunehmen, dass aus Nikotin auch endogen NNK entstehen kann [2]. Drittens wurde gezeigt, dass Nikotin selbst sowie NNK zelluläre Signalwege stimulieren, die zur Krebsentwicklung beitragen könnten und Tumorwachstum promovieren [3,4,11]. Diese wichtigen Befunde sollen etwas ausführlicher dargestellt werden:

Im Menschen wurde ein neuer Metabolismusweg des Nikotins nachgewiesen, bei dem durch Cytochrom P-450 (CYP 2A6) ein Aminoketon gebildet wird (Abb. 1). Die Autoren [2] weisen ausdrücklich darauf hin, dass dieses **im endogenen Stoffwechsel leicht zu NNK** nitrosiert werden kann. Nitrosierende Stickstoffoxide sind im Tabakrauch reichlich enthalten und entstehen auch bei Infektionen und chronischen Entzündungen. Endogene Nitrosaminbildung aus bestimmten Aminen ist bei Rauchern bereits bewiesen worden [5-8]. DNA-Addukte von NNK, NNN und anderen Nitrosaminen wurden in Lungengewebe von Rauchern in höheren Konzentrationen gefunden als in Nichtrauchern [9,10,15]. Die Autoren [2] schreiben:

„These considerations lead to the realistic possibility that NNK could be formed endogenously in people who use tobacco products, resulting in exposure to this carcinogen above and beyond the amounts already present in these products. It is also possible that NNK could be formed endogenously during nicotine replacement therapy, particularly under conditions of long-term therapy.“

(2) Weitere Studien haben gezeigt, dass Nikotin und NNK in nanomolaren Konzentrationen in Minutenschnelle über nikotinerge Acetylcholin-Rezeptoren zur Phosphorylierung und damit **Aktivierung des wichtigen zellulären Signalfaktors Akt** (= Proteinkinase B) führen [11]. Akt kontrolliert Schlüsselprozesse in den Zellen: Glukose-Metabolismus, Zellzyklus und Zelltod (Apoptose) und ist an der Tumorigenese in lymphatischem Gewebe, Brust, Ovar, Prostata und

Gehirn beteiligt [16]. Die Stimulation von Akt durch Nikotin und NNK wurde in vitro mit normalen menschlichen Bronchialepithelzellen (Ausgangszellen für Plattenepithelzell-Karzinome) und mit bronchiolären Epithelzellen (Vorläufer von Adenokarzinomen) nachgewiesen. Nikotin und NNK bewirkten bei diesen Zellen erhöhte Überlebensfähigkeit (Apoptose-Resistenz) und Proliferation; der Phänotyp war partiell transformiert (verminderte Kontakt-Hemmung, verminderte Abhängigkeit von Wachstumsfaktoren und extrazellulärer Matrix). Bei Rauchern war die Akt-Phosphorylierung/ Aktivierung in allen Gewebeproben von Bronchialtumoren erhöht und im Bronchialgewebe von Rauchern fand sich eine höhere Proliferationsrate als bei Ex-Rauchern [12]. Ähnlich berichten andere Autoren, dass Nikotin das Wachstum von Krebszellen stimuliert, Apoptose unterdrückt und die Phosphorylierung des Signalproteins ERK erhöht [4,12,13].

Insgesamt handelt es sich bei den beschriebenen Wirkungen des Nikotins um Eigenschaften, die **für tumorpromovierende Substanzen charakteristisch** sind. Dies hat wichtige Auswirkungen: Infolge der Apoptoseresistenz werden Zellen mit geschädigter DNA nicht mehr mit der normalen Apoptoserate eliminiert, sondern bleiben im Gewebe erhalten; sie persistieren und können zu Mutationen in wachstumskontrollierenden Genen und zur Tumorentstehung führen. Durch eine anti-apoptotische und promovierende Wirkung können wichtige Schutzmechanismen im Gewebe gehemmt und eventuell bereits vorhandene Frühformen von Krebs an der Rückbildung gehindert werden.

Durch die vorliegenden Befunde stellt sich die Rolle von Nikotin in der Ätiologie des Bronchialkarzinoms noch dramatischer dar als bisher angenommen (Abb 1). Nikotin ist einerseits als Suchtmittel eine treibende Kraft für die chronische Inhalation der Gefahrstoffe des Tabakrauches, andererseits besteht die Möglichkeit, dass sich aus Nikotin endogen das initiiierende Karzinogen NNK bildet und schließlich könnte Nikotin durch seinen Einfluss auf Zellwachstum und Apoptose zur Promotion der Tabak-Karzinogenese beitragen. Daraus folgt nach Meinung der Autoren, dass eine sorgfältige Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses insbesondere einer langfristigen Ersatztherapie mit Nikotin erforderlich ist.

([Nr] = Literatur bei den Autoren: wolfram.parzefall@meduniwien.ac.at)

**Der Artikel ist erschienen in krebs:hilfe! 2/05**

**Abb. 1: Wirkungen von Nikotin beim Tabakrauchen**

Durch Gewohnheitsbildung fördert Nikotin die chronische Aufnahme des karzinogenen Tabakrauches. Bei der Fermentation wird das erbgutschädigende NNK gebildet, was nach neueren Erkenntnissen möglicherweise auch im Organismus geschieht (gestrichelte Linie). Außerdem besitzt Nikotin tumorpromovierende Eigenschaften (s. Text).

