

# Insulin und insulinartige Wachstumsfaktoren (IGF) in der Onkogenese des Mammakarzinoms: Von translationaler Forschung zur Prävention



Prof. Dr. Ulrich R. Kleeberg, Hämatologisch-onkologische Praxis Altona, Hamburg

Schon seit den 1970er Jahren wird über Zusammenhänge zwischen dem Insulinstoffwechsel und Krebs spekuliert. Aber erst in jüngster Zeit ist man entscheidend weitergekommen.

Inzwischen ist belegt, dass die Steuerung des Insulinstoffwechsels bei Brustkrebs wie bei einer Reihe anderer Malignome (Prostata-, Colon-, Nieren-, Schilddrüsenkarzinome etc) gestört ist. Im Zentrum stehen Insulin und seine Verwandten, die insulinartigen Wachstumsfaktoren IGF I und II, deren Bindungsproteine sowie ihre Rezeptoren an der Zelloberfläche.

Epidemiologische Studien zeigen, dass Hyperinsulinismus und Insulinresistenzen, wie sie für Diabetes Typ II und Übergewicht typisch sind, aber auch physiologische Insulinpiegel sowie überexprimierte Insulin-Rezeptoren (IR) und deren Isoformen für das Krebswachstum eine bedeutende Rolle spielen. Insulin wurde als das fehlende Bindeglied zwischen Adipositas, Ernährungsweise, Bewegung und dem Mammakarzinom erkannt. Erhöhte Nüchterninsulinpiegel korrelieren signifikant mit einer 2-3-fach höheren Mortalität.

Inzwischen sind (mindestens) 4 IR bekannt: Der IR für Insulin, dessen fö-

tales Isomer (IR-A), das beim Erwachsenen dominierende Isomer IR-B und die Rezeptoren für IGF I (IGF-RI) und IGF II (IGF-RII). Dem IR-A kommt dabei eine kritische Rolle zu. Er ist beim Mammakarzinom hochreguliert, bildet zusätzlich noch Heterodimere, sog. Hybride mit IGF RI. Dies ist ebenfalls beim Mammakarzinom überexprimiert und bindet alle Liganden, neben Insulin auch IGF I und II. Deren Produkte, die Insulin-Rezeptor-Substrate (IRS) aktivieren, Kaskaden gleich, die Signaltransduktion und Transkription (STAT) mit dem Ergebnis vermehrter Proliferation, Metastasierung und einer Hemmung der Apoptose. Außerdem kommt es noch zu Kreuzreaktionen („cross talk“) zwischen den insulin- und den östrogen-abhängigen intrazellulären Aktivierungs- und Hemmwegen, derart, dass sich endokrine, parakrine und autokrine Signale gegenseitig ersetzen können. Wird z. B. der wachstumsstimulierende Effekt des Östrogens blockiert, übernehmen die Insuline die Signaltransduktion. Einer der

Gründe für die Entwicklung einer endokrinen Resistenz, z. B. von Tamoxifen oder Aromataseinhibitoren, ist die progrediente Hochregulation der Signalkaskade des Insulins.

Eine solche, bei Krebs im Vergleich zur gesunden Zelle enorm verbreiterte „Einflugschneise“, verbunden mit einer Zunahme hormoneller Signale, den Insulinen und den Geschlechtshormonen, gilt inzwischen als entscheidende Fehlregulation malignen Wachstums.

Der Insulinstoffwechsel kann aber durch unsere Lebensführung und bald auch pharmakologisch nachhaltig beeinflusst werden. Regelmäßige sportliche Betätigung verbunden mit einer Gewichtsabnahme, bei adipösen Patienten durch eine fettreduzierte und an rasch metabolisierten Zuckern arme Kost, mindert den Insulinpiegel und verbessert den Verlauf der Krebserkrankung entscheidend. Die Beobachtung, dass der günstige Effekt einer solchen Lebensführung, der durchaus dem einer adjuvanten endokrinen oder zytostati-

schen Therapie vergleichbar sein kann, insbesondere bei Östrogenrezeptor-negativen Brustkrebspatientinnen beobachtet wurde, unterstützt die kritische Bedeutung des Insulins.

Fast monatlich werden neue Studienergebnisse publiziert, die die Bedeutung der genannten Lebensführung unterstreichen.

Nachsorge bekommt damit einen neuen Aspekt, nämlich den Insulinstoffwechsel als therapeutisches Ziel. Statt nach Mikrometastasen zu forschen, gilt es, die Patientinnen beständig und nachhaltig zu motivieren. Im Verein mit einer somatischen und psychologischen Rehabilitation müssen wir den Wunsch, „selber etwas für die Genesung zu tun“, in die richtigen Bahnen lenken. Statt alternative und komplementäre Medizin zu schlucken, gilt es Bewusstsein für regelmäßige Bewegung und gesunde Kost zu schaffen.

Nicht zuletzt schont eine solche Lebensführung auch Kosten, aufgebracht von unserer Solidargemeinschaft. „Jetzt Aktiv“, ein Projekt der Hamburger und der Bremer Krebsgesellschaften, versucht hierzu den richtigen Anstoß zu geben.

## PROGRAMM

**Grundlagenforschung für den Kliniker - Basic Science Meets Clinic**  
Samstag, 1. November 2008  
11.00-12.30, Raum: C 2.1

*Insulin und insulinartige Wachstumsfaktoren (IGF) in der Onkogenese des Mammakarzinoms: Von translationaler Forschung zur Prävention*  
U. R. Kleeberg

## Key Note Lectures (Donnerstag, 30. Oktober 2008, 11.15-12.45, Raum: C 2.1)



### Der Porsche-Ansatz für schlanke Prozesse im Krankenhaus

C. Clauser (Bietigheim-Bissingen)

Cornelius Clauser ist seit 2002 bei der Porsche Consulting GmbH. Als Partner verantwortet er dort unter anderem die Aktivitäten im Gesundheitswesen.

Nach Wirtschaftsinformatik-Studium und MBA in Mannheim, Los Angeles und Manila war er fünf Jahre bei McKinsey & Company als Berater in der Automobilindustrie tätig.



### Breast Cancer in Europe: Quo Vadis?

A. Costa (Mailand)

Dr. Alberto Costa schloss sein Studium 1976 ab. 1977 spezialisierte er sich auf das Fachgebiet klinische Onkologie und war seit 1979 als Onkologe an der Universität Genua tätig. 1980 wurde er zunächst als Assistenzarzt und später als Oberarzt an das „National Cancer Institute“ in Mailand berufen. Von 1992 bis Dezember 1993 war er stellvertretender wissenschaftlicher Direktor dieses Instituts. Von Januar 1994 bis Ende März 2000 war er Director of Scientific Communication and International Affairs am Europäischen Institut für Onkologie in Mailand. Derzeit ist er Direktor der European School of Oncology und Chefredakteur der Zeitschriften *The Breast* und *Cancerworld*.



### Die Rolle der Bisphosphonate in der Onkologie

M. Gnant (Wien)

Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant, gebürtiger Wiener, schloss 1994 seine Facharztausbildung ab, um danach für zwei Jahre am National Cancer Institute in Bethesda, USA, zu arbeiten. Im Jahr 2000 erfolgten seine Habilitation und bald darauf die Ernennung zum außerordentlichen Universitätsprofessor. 2004 erfolgte auch seine Berufung als Professor für Chirurgisch-experimentelle Onkologie an der Medizinischen Universität Wien. 2005 erhielt er den Forschungspreis der Österreichischen Gesellschaft für Senologie.

## Wissenschaftspreis der Deutschen Gesellschaft für Senologie

Die Deutsche Gesellschaft für Senologie hat zum dritten Mal einen Preis für herausragende Arbeiten ausgeschrieben, die ein Gebiet des interdisziplinären Spektrums, das die Gesellschaft vertritt, behandeln.

Die Preise werden auf der 28. Jahrestagung im Rahmen der Eröffnungsveranstaltung am Donnerstag, 30.10.2008, 10.00-11.00 Uhr, überreicht. Die beiden Preisträger präsentieren ihre Arbeiten in Kurzvorträgen am Freitag, den 31.10.2008, in der Sitzung „Best of the Best“ (14.30-16.00 Uhr, Raum: C7).