

## Argumente die aus unserer Sicht gegen die verschiedenen Theorien zur Krebsentstehung sprechen.

### Mutationstheorie

#### Pro:

- a. In vielen Tumorzellen lassen sich Mutationen nachweisen.
- b. Die Existenz angeborener Krebsleiden weist auf eine ursächliche Beteiligung von Genmutationen an der Krebsentstehung hin.

#### Contra:

- a. Auch in gesundem Gewebe lassen sich viele Gen-Mutationen, auch in tumorrelevanten Genen (z.B. Driver Genes), nachweisen<sup>1</sup>.
- b. Abhängig von der Tumorentität, finden sich in 0-26% der Tumore keine Mutationen in tumorrelevanten Genen<sup>23</sup>.
- c. Die Profile und die Anzahl mutierter Gene in einem Tumor sind häufig identisch zum umgebenden dysplastischen Gewebe des Patienten<sup>456</sup>.
- d. Werden maligne Melanomzellnuclei in eine Eizelle transplantiert, tragen sie während der Embryogenese zur Entwicklung einer gesunden Maus bei<sup>7</sup>. Bereits 1975 wurden maligne Teratokarzinomzellen in einen gesunden Blastozysten transferiert. Die daraus generierte Chimäre entwickelte sich normal und zeigte keine höhere Krebsrate<sup>8</sup>.
- e. Die Evolution der Spezies basiert nicht auf einer zunehmenden Zahl „vorteilhafter“ Mutationen, sondern die Mutationen stellen vielmehr eine Adaption auf wiederkehrende Veränderungen der Umwelt dar<sup>9</sup>. Berücksichtigt man diese Tatsache bei Mutationen in Krebszellen, so könnten sie auch Folge und nicht Ursache der Erkrankung sein.

### Alternative Theorien

#### Warburg Effekt

Otto Warburg postulierte bereits in der ersten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts, dass Krebszellen durch eine Störung der Energieerzeugung aus normalen Zellen entstehen. Er vermutete, dass durch die Umstellung von der oxidativen Phosphorylierung auf die Glykolyse zwei wesentliche Veränderungen auftreten. Erstens ist die Ausbeute an ATP pro Glukosemolekül vermindert und zweitens, ist die Energieerzeugung durch die Glykolyse eher diffuse, während die der oxydativen Phosphorylierung punktuell erfolgt. Dadurch kommt es zu lokalen Veränderungen der ATP-Konzentration in der Zelle. Einige Zellmechanismen werden dadurch derart gestört, dass es in der Folge, zu einer zunehmenden Unordnung in der Zelle und zur malignen Transformation kommt<sup>1011</sup>. Nach Warburg betreiben Tumorzellen immer eine gesteigerte Glykolyse. Diese

1 High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. Science, Vol 348, No. 6237, p. 880-886, 2015.

2 Cancer etiology: Variation in cancer risk among tissues is poorly explained by the number of gene mutation. Genes Chromos Cancer. p. 281-293, 2018.

3 Analyses of non-coding somatic drivers in 2658 cancer whole genomes Nature. Vol. 578, 102-114, 2020

4 Aging and the rise of somatic cancer-associated mutations in normal tissue. PLoS Genet 14(1): e1007108, 2018

5 Somatic mutant clones colonize the human esophagus with age. Science 362, 911-917, 2018

6 Genetic alterations in esophageal tissues from squamous dysplasia to cancer. Gastroenterology, 153:166-177, 2017

7 Reprogramming of a melanoma genome by nuclear transplantation. Genes and Development, 18: 1875-1885, 2004

8 Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells. PNAS, Vol. 72, No. 9, p. 3585-589, 1975

9 Connecting cancer to its causes requires incorporation of effects on tissue microenvironments. Cancer Research, 77(22): 6065-6068, 2017

„Fermentation“ von Glucose in Gegenwart physiologischer Sauerstoffkonzentrationen, wird als Warburg Effekt oder „aerobe Glykolyse“ bezeichnet.

**Pro:**

Für die Theorie spricht, dass die allermeisten, wenn nicht alle Tumorzellen einen veränderten Energiemetabolismus aufweisen.

**Contra:**

- a. Es ist nicht bewiesen, ob der von Warburg beschriebene Mechanismus der Entstehung aller Tumore zugrunde liegt<sup>12</sup>. Tatsächlich wird er in den Lehrbüchern als Folge der im Tumorgewebe bestehenden Hypoxie bzw. Oligämie betrachtet.
- b. Warum haben Patienten mit einer angeborenen Störung der Mitochondrienfunktion kein höheres Krebsrisiko<sup>13</sup>? Warburg's Hypothese postuliert, dass ein gestörter Energiehaushalt die Entstehung von Tumoren verursacht. Somit sollten Patienten mit Mitochondriopathien ein erhöhtes Tumorrisiko haben. Dies ist jedoch nicht der Fall.
- c. Stellt die aerobe Glycolyse nicht vielmehr eine generelle physiologische Reaktion des Metabolismus in proliferierenden Zellen dar, als einen tumorspezifischen Mechanismus? Hinweise auf diese differenzierte Betrachtung des Warburg Effektes liefert die Publikation von Vander Heiden<sup>14</sup>.
- d. Nicht alle Tumorzellen zeigen eine Störung der Mitochondrien bzw. der oxydativen Phosphorylierung.<sup>15</sup>

**Gestörtes Mikromilieu**

Eine weitere Theorie zur Krebsinitiation und Tumorprogression ist die Entstehung von Tumoren auf der Basis eines gestörten Zellmilieus bzw. einer gestörten Zellumgebung<sup>16,17</sup>. Hierbei geht man davon aus, dass durch die Veränderung der Zellumgebung, zum Beispiel durch Inflammation, Hypoxie, Oligämie, Toxine usw., die Zellen sich im Sinne einer Adaptation zunehmend verändern, so dass letztlich eine Tumorzelle entsteht.

10 <https://www.mediathèque.lindau-nobel.org/videos/31518/experiments-on-the-chemistry-of-photosynthesis-german-presentation-1954>

11 On the origin of cancer cells. Science, Vol 123, 3191, 1956

12 The biology of cancer. Second edition, Garland Science, New York and London, 2014

13 Mitochondrial disease heterogeneity: a prognostic challenge. Acta Myol. 33, 86–93. 2014

14 Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. Science Vol. 324, p. 1029 – 1033, 2009

15 Mitochondria and cancer. Nat. Rev. cancer 2012

16 A microenvironmental model of carcinogenesis. Nature Vol 8, 56-61, 2008

17 <https://youtu.be/hBBOMTIXILO>

**Pro:**

- a. Viele nicht erblich-bedingten Tumore entstehen auf der Basis von chronischen Entzündungen, welche zum Beispiel durch Hypoxie, Oligämie, Intoxikation, Strahlung oder mechanische-Reize hervorgerufen werden<sup>1819</sup>. Diese Veränderungen sind immer mit einer Änderung des Milieus assoziiert. Somit könnte das Milieu alleine verantwortlich für die Krebsentstehung sein.
- b. Das Milieu bzw. externe Einflüsse können den Phänotyp von Tumorzellen massiv beeinflussen<sup>20</sup> und – besonders eindrucksvoll- revertieren. So konnte die Studie von Ricca et al. zeigen, dass als Sphäroide wachsende Brustkrebszellen durch Druckimpulse ihr Wachstumsverhalten änderten, hin zu einem tubulären Phänotyp („acinar-like structures“), und darüber hinaus eine verminderte Zellproliferation aufwiesen<sup>21</sup>.
- c. Krebszellen in soliden Tumoren sind durch eine sehr hohe Heterogenität gekennzeichnet. Wenn das Milieu nun maßgeblich an der Initiation von Tumorzellen beteiligt ist, könnte die Theorie die massive Heterogenität im Tumor erklären.
- d. Durch die Kultivierung von Mamma-Karzinomzellen in einer angepassten Extrazellulären Matrix, nehmen sie ein „normales“ Wachstumsverhalten an<sup>22</sup>

**Contra:**

- a. Die Theorie kann nicht erklären, wie erbliche Krebs syndrome, wie z.B. Brust-, Ovarialkarzinome, Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis (HNPCC) oder Retinoblastome entstehen<sup>2324</sup>.
- b. Kaiparettu et al. konnten zeigen, dass bereits der alleinige Transfer normaler Mitochondrien in eine hochmaligne Brustkrebszelle, zum Verlust der Tumormalignität führte und außerdem tumorspezifische Pathomechanismen abgeschwächt wurden<sup>2526</sup>.
- c. Ist die Mutation eine Folge des „ungünstigen“ Milieus, oder ist das veränderte Milieu alleine Ursache der Tumorinitiation? Diese Frage ist bislang unbeantwortet.

**TOFT Theorie**

Die *“Tissue Organization Field Theory”* (TOFT-Theorie)<sup>2728</sup> geht davon aus, dass Krebszellen durch einen Verlust der Interaktion der Zellen mit ihrem umliegenden Gewebe entstehen. Diese Interaktion erfolgt durch den interzellulären „chemischen Austausch“, mechanische Kräfte und bioelektrische Wechselwirkungen. Da diese Prozesse eine wichtige Rolle in der Embryogenese spielen, wird die TOFT-Theorie auch als fehlgeschlagene (Gewebs-) Entwicklung („development gone awry“) bezeichnet. Die Theorie geht davon aus, dass die Karzinogenese durch eine gestörte

18 The biology of cancer. Second edition, Garland Science, New York and London, 2014

19 Boveri: Concerning the origin of malignant tumours. Translated by Henry Harris, CSHL Press 2008

20 Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. Nat. Med. 17. 3585-3589. 2011

21 Transient external force induces phenotypic reversion of malignant epithelial structures via nitric oxide signaling. 7: e26161, eLife. 2018

22 Laminin signals initiate the reciprocal loop that informs breast specific gene expression and homeostasis by activating NO, p53 and mircoRNAs. eLife 2018

23 Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 144, 646–674. 2011

24 Cancer etiology. Variations in cancer risk among tissue can be explained by number of stem cell divisions. Science 347, 78–81.

25 Cancer as a mitochondrial metabolic disease. Front. Cell Dev. Biol. 3, 1–12. 2015

26 Crosstalk from non-cancerous mitochondria can inhibit tumor properties of metastatic cells by suppressing oncogenic pathways. PLoS ONE 8:e61747.

27 The somatic mutation theory of cancer: growing problems with the paradigm? Bioassays, 26(10), 1097-1107, 2004

28 The society of Cells: Cancer and control of cell proliferation. New York Springer Verlag, 1999

Gewebsorganisation und eine hohe Zellproliferation gekennzeichnet ist. Aus der TOFT-Theorie ergeben sich drei Folgerungen<sup>29</sup>:

1. Mutationen sind für die Krebsentstehung nicht notwendig.
2. Tumore entstehen auch ohne, dass Gewebe/Zellen mit Karzinogenen in Kontakt kamen.
3. Genetische Instabilität ist ein Nebenprodukt der Karzinogenese.

**Pro:**

In mehreren Experimenten konnte gezeigt werden, dass nach der Implantation von Tumorzellen in ein normales gesundes Stromagewebe, diese sich wie normale Zellen verhielten<sup>3031</sup>. Umgekehrt zeigen normale Zellen, die in ein Tumorstromagewebe transplantiert wurden, das Verhalten von Krebszellen<sup>3233</sup>.

**Contra:**

Wenn der Transfer funktionell normaler Mitochondrien zum Malignitätsverlust einer Tumorzelle führt<sup>34</sup>, kann die TOFT-Theorie dieses Phänomen nicht erklären, da sie den Verlust von Zell/Zell- und Zell/Extrazelluläre Matrix- Kontakte als Ursache betrachtet.

### Theorie der Aneuploidie

Die Theorie besagt, dass der erste Schritt in der Krebsentstehung durch numerische und/oder strukturelle Veränderungen der Chromosomen gekennzeichnet ist. Je nach Art der Veränderung zeigen sie einen massiven Verlust bzw. Zugewinn von DNA/Genen, was zu einem Ungleichgewicht führt. Daraus kann letztlich eine Krebszelle entstehen.

**Pro:** Viele solide Tumore sind aneuploid. Zudem sind Krebsvorstufen (Dysplasien) oder entzündliches Gewebe durch chromosomale Veränderungen und Instabilität gekennzeichnet<sup>35363738</sup>.

**Contra:**

- a. Aneuploidie und chromosomale Aberrationen sind irreversible Veränderungen, die bei dieser Theorie ursächlich sind für die Initiation und Progression von Tumoren. Wie erklärt die Theorie dann aber den Verlust der Malignität in Tumorzellen, wenn in diese gesunden Mitochondrien injiziert wurden?<sup>37</sup>
- b. Die meisten erblich-veranlagten Krebserkrankungen (z.B. BRCA, RB) sind auf bestimmte bzw. einzelne Organe/Gewebe- oder Zelltypen begrenzt. Wären Aneuploidien und Chromosomale Instabilität (CIN) in diesen Fällen ursächlich für die Krebsentstehung,

29 A Cancer theory kerfuffle can lead to new Lines of Research. J Natl. Cancer Inst. 107(2), dju 405, 2015

30 Reprogramming human cancer cells in the mouse mammary gland. Cancer Research, 70 (15), 6336-6343, 2010

31 Totipotency and normal differentiation of single teratocarcinoma cells cloned by injection into blastocytes. PNAS 73(2), 549-553, 1976

32 Development of tumours in the rat ovary after transplantation into the spleen. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 55(3), 176-179, 1944

33 The stroma as a crucial target in rat mammary gland carcinogenesis. J Cell Sci, 117, 1495-1502, 2004

34 Crosstalk from non-cancerous mitochondria can inhibit tumor properties of metastatic cells by suppressing oncogenic pathways. PLoS ONE 8:e61747.

35 Origin of Cancer: An Information, Energy, and Matter Disease. Front. Cell Dev. Biol., November 2016

36 Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 144, 646-674, 2011

37 Does aneuploidy destabilize karyotypes automatically? Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 111:E974

38 Correlation between dysplasia and ploidy status in oral leukoplakia. Head Neck Pathol. 6, 322-327, 2012

müssten sie organ-, gewebs- oder zellspezifisch nachweisbar sein. Experimentelle Nachweise liegen hierzu jedoch nicht vor.

- c. Nicht jeder Tumor zeigt chromosomale Veränderungen<sup>3940</sup>.
- d. Im Gehirn lassen sich konstitutionell Aneuploidien nachweisen<sup>41</sup>. Die Aneuploidie Hypothese zugrundeliegend, ließe sich somit schlussfolgern, dass diese Patienten ein erhöhtes Risiko hätten an einem Hirntumor zu erkranken. Dies ist jedoch nicht der Fall.
- e. Patienten mit einer konstitutionellen Trisomie 21 zeigen eine erhöhte Inzidenz an Leukämien, jedoch haben sie eine 50% niedrigeres Risiko an soliden Tumoren zu erkranken<sup>4243</sup>.

---

39 Genetic instability in human cancer. *Nature* 396, 643–649. 1998

40 The biology of cancer. Second edition, Garland Science, New York and London, 2014

41 Constitutional aneuploidy in the normal human brain. *J. Neurosci.* 25, 2176–2180. 2005

42 Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 355, 165–169, 2000

43 Down's syndrome suppression of tumour growth and the role of the calcineurin inhibitor DSCR1. *Nature* 20 May 2009