

Krebs, Katecholamine & Sport

Henning Wackerhage

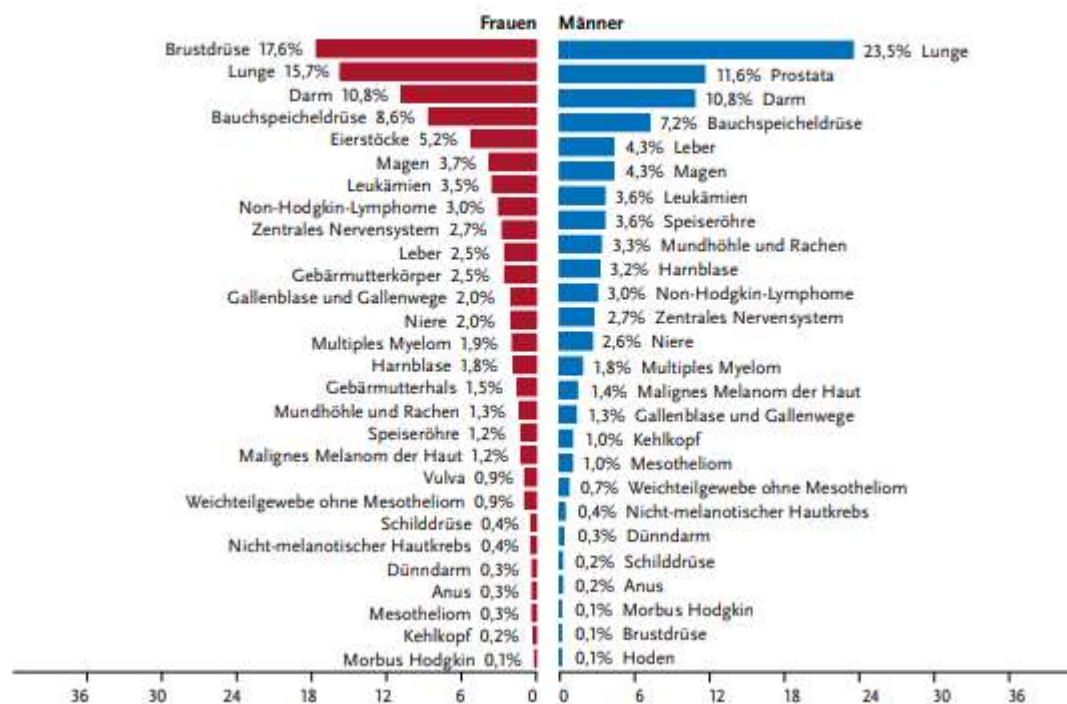
Podcast-Sript

Mein Name ist Henning Wackerhage. Ich bin Professor für Sportbiologie an der TU München und ich bin einer der Sportbiologen.

Mein Podcast Thema heute ist Sport und Krebs und was die Katecholamine damit zu tun haben.

Krebs ist eine der gefürchteten Krankheiten in Deutschland, da Krebs oft schwer zu therapieren ist und da es bei bestimmten Krebsarten wie z.B. dem Pankreaskrebs eine hohe Sterblichkeit gibt. Bei den Sterbefällen liegen bei den Frauen Brust- und Lungenkrebs mit je 17,5% vorne und bei den Männern Lungenkrebs mit 23,5% (RKI-Daten für 2015/2016). Dies zeigt z.B. wie wichtig die Vermeidung von Rauchen ist, denn Rauchen ist ja eng mit der Entstehung von Lungenkrebs assoziiert.

Abbildung 3.0.2
Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorkategorien an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2016

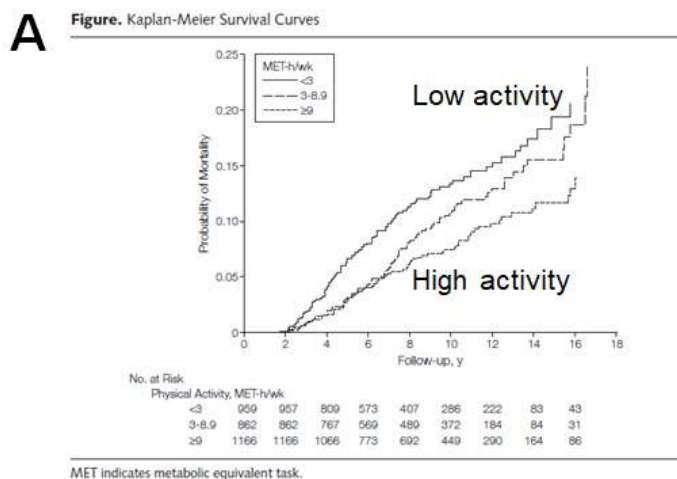


Warum kommt es eigentlich zu einem Krebs? Krebs ist eine genetische Krankheit, bei der DNA-Veränderung oder Mutationen in Krebsgenen das Verhalten von den betroffenen Krebszellen verändern. Man spricht hier von den „Hallmarks“ oder Krebs-Kennzeichen. Zu den Hallmarks von Krebszellen gehören unkontrollierte Zellteilung, ein verändert Stoffwechsel, Unsterblichkeit und Metastasen.

In der heutigen Podcast werde ich versuchen die Frage zu beantworten ob Sport das Verhalten von Krebszellen verändert. Ich werde nicht auf die Prävention von Krebs durch Sport und die vielen anderen positiven Effekte von Sport bei Krebspatienten besprechen.

1 Was ist der Effekt von Sport auf einen Krebs im Körper?

Beobachtende Studien von Holmes et al bei 2987 Brustkrebspatientinnen (Holmes et al., 2005), 573 Darmkrebspatienten (Meyerhardt et al., 2006) und bei 2.705 Männern mit Prostatakrebs (Kenfield et al., 2011) berichten über Assoziationen von körperlicher Aktivität und verbessertem Überleben.



Holmes et al JAMA (2005)

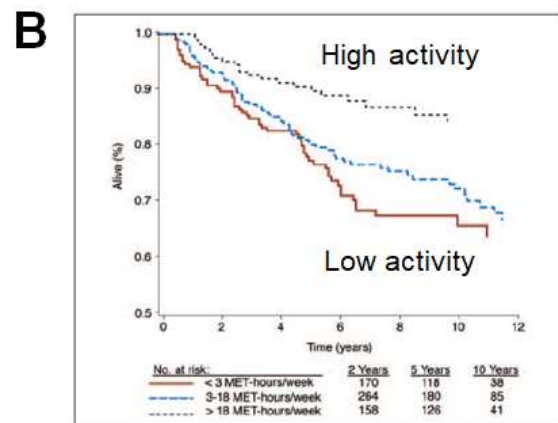


Fig 2. Kaplan and Meier curve of overall survival by level of postdiagnosis physical activity. MET, metabolic equivalent task.

Meyerhardt et al J Clin Oncol (2006)

Das Problem an diesen Studien ist, dass sie keine randomisierten Kontrollstudien sind. Daher weiß man nicht ob die Assoziation von körperlicher Aktivität und Sterblichkeit darauf zurückzuführen ist, dass nur die gesünderen Patienten und Patientinnen Sport machen konnten oder ob körperliche Aktivität das Verhalten von Krebszellen so beeinflusst, dass der Tumor weniger wächst oder dass sich weniger Metastasen bilden, was dann die Sterblichkeit reduziert.

Daneben gibt es auch Versuche in Mäusen mit Tumoren, wo generell gezeigt wird, dass z.B. Zugang zu einem Laufrad das Tumorstadium verhindert (Hojman et al., 2018). Zusammengefasst zeigen Studien an Tieren und Menschen, dass körperliche Aktivität wahrscheinlich verschiedene Tumorarten hemmen kann, was ein Grund dafür ist als Krebspatientin oder Krebspatient Sport zu machen.

2 Wie kann der Effekt von körperlicher Aktivität auf Sport erklärt werden?

Es gibt viele potentielle Mechanismen, über die eine körperliche Belastung einen Tumor im Körper beeinflussen kann. Sport kann z.B. das Körpergewicht und Hormone, die Risikofaktoren z.B. für Brustkrebs sind, verändern. Sport kann das Immunsystem stimulieren, es kann die Zellteilung kurzfristig hemmen oder Krebs-Hallmarks wie z.B. Zellteilung beeinflussen.

Aber wie beeinflusst eine körperliche Belastung einen Tumor, der oft weit entfernt von den kontrahierenden Muskeln liegt? Die Antwort ist dass dies über das Blut geschehen kann. Sportwissenschaftler und Sportwissenschaftler wissen, dass eine körperliche Belastung die Konzentration von Metaboliten wie Laktat und von Hormonen wie Adrenalin und Noradrenalin beeinflusst. Jedoch sind die Effekte von Sport viel dramatischer. So hat eine Methoden mit den neuesten Massenspektrometrie und DNA-Methoden gezeigt, dass eine Sporteinheit die Konzentrationen von 10,000 Molekülen, d.h. Metaboliten, Proteinen sowie RNA im Blut verändert (Contrepois et al., 2020). Außerdem verändern sich nach einer körperlichen Belastung auch die Zahlen von Zellen, wie z.B. Immunzellen.

Das so durch Belastung veränderte Blut durchströmt dann auch einen Tumor und der Tumor kann dann auf diejenigen Moleküle reagieren, für die der Tumor Rezeptoren hat.

3 Was sind Adrenalin und Noradrenalin und wie reagieren sie auf eine körperliche Belastung?

Potentielle Regulatoren der anti-Tumoreffekte von Sport sind die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin. Adrenalin und Noradrenalin sind Hormone, die von der Nebenniere oder vom autonomen Nervensystem hergestellt werden. Normale Blutkonzentrationen sind $\approx 0.2-0.5$ nmol/l für Adrenalin und $\approx 1-1.5$ nmol/L für Noradrenalin (Tank and Wong, 2015). Bei körperlicher Belastung, Stress und anderen Stimuli steigen die Konzentrationen dann 2-15-fach an (Bracken et al., 2009; Tank and Wong, 2015). Maximale Anstiege wurden nach 10 x 6 s Sprints gemessen.

Die normale Funktion von Katecholaminen ist es z.B. das Herz und den Stoffwechsel bei Belastung zu stimulieren. Mehrere Studien haben aber gezeigt, dass Katecholamine auch einen Effekt auf Krebszellen haben.

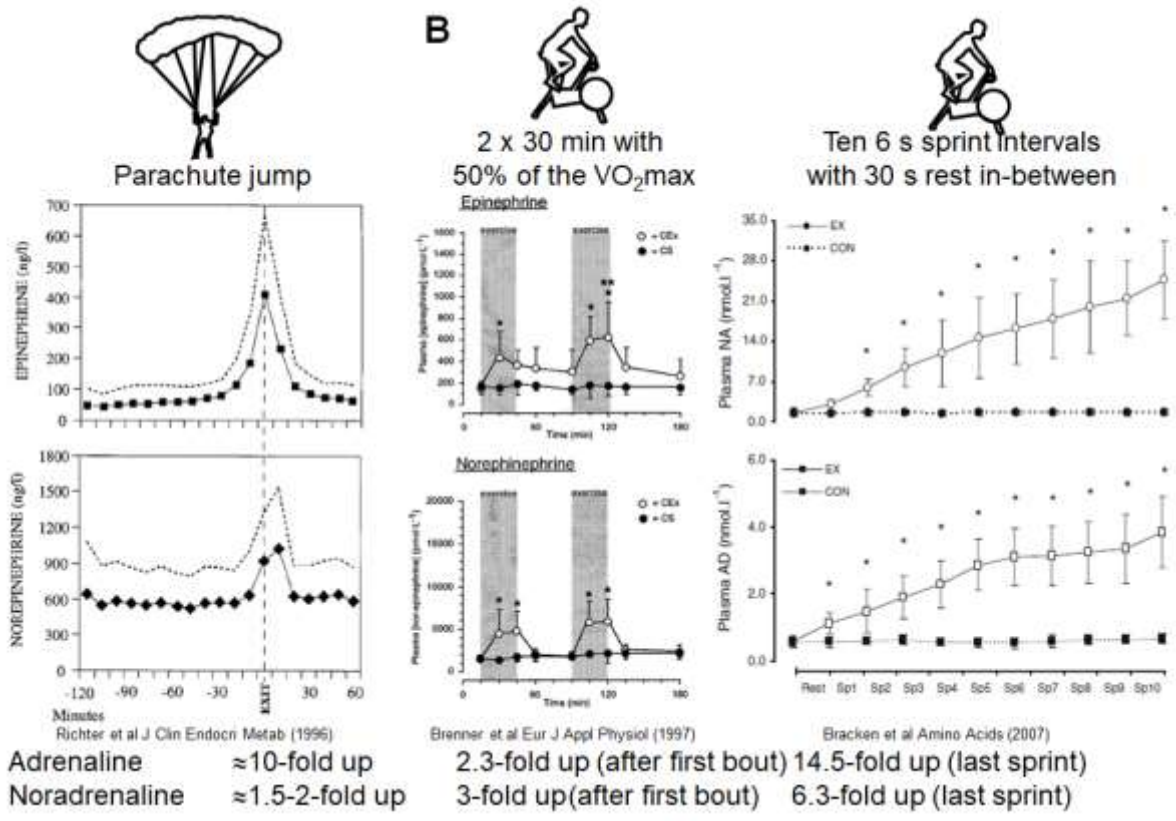


Abbildung 1. Adrenalin und Noradrenalin **A** bei einem Fallschirmsprung (Richter et al., 1996), **B** während und nach einer niedrigintensiven Belastung von 2 x 30 min (Brenner et al., 1997) und **C** nach zehn 6 s Sprints (Bracken et al., 2009).

4 Was ist der Effekt von Adrenalin und Noradrenalin auf Krebszellen?

Hier gibt es zwei Studien von den Kopenhagenern um die verstorbene Pernille Hojman, die dies untersuchen. Pernille Hojman war eine enorm talentierte Forscherin, die leider an der Krankheit, die Sie untersucht hat, selbst verstorben ist, was alle im Forschungsfeld schockiert hat.

In der **ersten Studie** fanden Hojman und Mitarbeiter, dass körperliche Aktivität bei Mäusen das Anwachsen von Krebszellen verhinderte. Sie haben dann die Tumore analysiert und fanden, dass die Mäuse von den belasteten Zellen mehr Immunzellen hatten (Pedersen et al., 2016).

Ich hatte daraufhin den Kopenhagenern gemailt, da Katecholamine auch die Hippo-Proteine hemmen können, die z.B. die Zellteilung von Tumoren regulieren. Dies geht auf eine Studie Kun-Lian Guan zurück, der gezeigt hatte, dass Katecholamine bestimmte Hippo-Proteine hemmt, die für das Krebswachstum wichtig sind, was wir in einem Review zu Sport und Hippo als möglichen Effekt erwähnt hatten (Gabriel et al., 2016).

Die Kopenhagener hatten daher untersucht ob körperliche Belastung und Katecholamine die Hippo-Proteine beeinflusst und fanden dass dies der Fall war (Dethlefsen et al., 2017). Damit waren jetzt zwei Mechanismen bekannt über die Katecholamine das Krebswachstum hemmen konnten.

2018 änderte sich aber die Situation und zwei Krebschirurgen von der LMU in München, Dr Bernhard Renz und Dr. Matthias Ilmer, publizierten dann eine Studie in Cancer Cell, die zeigte, dass Katecholamine das Wachstum von Pankreaskrebs fördern (Renz et al., 2018). Wir sahen dann auch mehrere Studien die zeigen, dass Stress über Katecholamine Krebs verschlechtern kann.

Hier stellte sich dann mehrere fundamentale Fragen: Hemmen Katecholamine Krebs und verbessern daher das Überleben von Krebspatienten? Oder haben Katecholamine genau den gegensätzlichen Effekt? Gibt es bestimmte Krebsartenz, wo Sport negative Effekte hat?

Um diese wichtigen Fragen zu beantworten haben wir daraufhin Dr Jesper Christensen von der Kopenhagen-Gruppe, Dr Bernhard Renz von der LMU und unsere Kooperationspartnerin Dr Irene Teichert-von-Lüttichau von der Kinderklinik in Schwabing nach Raitenhaslach eingeladen, wo wir dies in einem Workshop intensiv diskutiert haben. Wir haben dieses Rätsel daraufhin das Cancer Catecholamine Conundrum genannt (auf deutsch Katecholamin-Krebs-Rätsel) und arbeiten jetzt intensiv da dran dies zu erforschen.

5 Wie kann man das Katecholamin-Krebs-Rätsel erklären?

Wir haben lange überlegt warum Katecholamine mal das Krebswachstum hemmen und mal negative Effekte haben. Eine mögliche Erklärung ist, dass dies von den Adrenorezeptoren abhängt, an die sich die Katecholamine binden müssen, damit eine Krebszelle reagieren kann. Es gibt hier die $\alpha 1$, $\alpha 2$ und β -Rezeptoren. Interessanterweise wissen wir schon seit 70 Jahren, dass Katecholamine in Abhängigkeit von den Adrenorezeptoren gegensätzliche Effekte regulieren können (Ahlquist, 1948), wie z.B. die Öffnung oder Schließung von Blutgefäßen. Daher haben wir die Hypothese aufgestellt, dass der Effekt von Katecholaminen auf eine Krebszelle on den Adrenorezeptoren abhängt. Um diese Idee zu testen führen wir jetzt an der Kinderklinik in Schwabing Experimente durch.

6 Was bedeutet all dies für die Praxis? Soll ich als Krebspatientin oder als Krebspatient überhaupt noch Sport machen?

Adrenalin und Noradrenalin sind nur 2 von 10,000 Molekülen, die sich im Blut nach einer körperlichen Belastung ändern. Adrenalin und Noradrenalin können zwar das Verhalten von Krebszellen verändern, doch es gibt noch viele andere Metabolite, Proteine und Zellen, die das auch kennen. Wir wissen derzeit dass Sport die Fitness von Krebspatientinnen und Krebspatienten verbessert und darüber hinaus viele andere positive Effekte hat. Es gibt auch begrenzte Evidenz

dafür, dass Sport bei z.B. Brust, Darm und Prostatakrebs das Überleben verbessert und bei Tumormäusen, die sich bewegen, wachsen die Tumore oft weniger. Daher sollte man als Krebspatientin oder Krebspatient weiter Sport machen.

Es stimmt aber, dass es Evidenz dafür gibt, dass Katecholamine z.B. bestimmten Krebsarten bei Pankreaskrebs das Wachstum beschleunigt, doch es gibt es bei diesen Krebsarten noch keine Studien dazu, ob körperliche Belastung bestimmte Tumore bei Mäusen oder Menschen verschlechtert. Im Gegensatz die bekannten Studien zeigen, dass wenn es Effekte sind, dass diese positive sind. Daher empfehlen wir das Patientinnen und Patienten weiterhin an der Sporttherapie teilnehmen sollen, so lange es körperliche möglich ist und von den Onkologen empfohlen wird.

Literatur

Ahlfquist, R.P. (1948). A study of the adrenotropic receptors. American Journal of Physiology-Legacy Content 153, 586-600.

Bracken, R.M., Linnane, D.M., and Brooks, S. (2009). Plasma catecholamine and nephrene responses to brief intermittent maximal intensity exercise. Amino Acids 36, 209-217.

Brenner, I.K.M., Zamecnik, J., Shek, P.N., and Shephard, R.J. (1997). The Impact of heat exposure and repeated exercise on circulating stress hormones. European journal of applied physiology and occupational physiology 76, 445-454.

Contrepois, K., Wu, S., Moneghetti, K.J., Hornburg, D., Ahadi, S., Tsai, M.-S., Metwally, A.A., Wei, E., Lee-McMullen, B., Quijada, J.V., *et al.* (2020). Molecular Choreography of Acute Exercise. Cell 181, 1112-1130.e1116.

Dethlefsen, C., Hansen, L.S., Lillelund, C., Andersen, C., Gehl, J., Christensen, J.F., Pedersen, B.K., and Hojman, P. (2017). Exercise-Induced Catecholamines Activate the Hippo Tumor Suppressor Pathway to Reduce Risks of Breast Cancer Development. Cancer research 77, 4894-4904.

Gabriel, B.M., Hamilton, D.L., Tremblay, A.M., and Wackerhage, H. (2016). The Hippo signal transduction network for exercise physiologists. Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985) 120, 1105-1117.

Hojman, P., Gehl, J., Christensen, J.F., and Pedersen, B.K. (2018). Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. Cell metabolism 27, 10-21.

Holmes, M.D., Chen, W.Y., Feskanich, D., Kroenke, C.H., and Colditz, G.A. (2005). Physical Activity and Survival After Breast Cancer Diagnosis. JAMA : the journal of the American Medical Association 293, 2479-2486.

Kenfield, S.A., Stampfer, M.J., Giovannucci, E., and Chan, J.M. (2011). Physical Activity and Survival After Prostate Cancer Diagnosis in the Health Professionals Follow-Up Study. Journal of Clinical Oncology 29, 726-732.

Meyerhardt, J.A., Giovannucci, E.L., Holmes, M.D., Chan, A.T., Chan, J.A., Colditz, G.A., and Fuchs, C.S. (2006). Physical Activity and Survival After Colorectal Cancer Diagnosis. Journal of Clinical Oncology 24, 3527-3534.

Pedersen, L., Idorn, M., Olofsson, G.H., Lauenborg, B., Nookaew, I., Hansen, R.H., Johannesen, H.H., Becker, J.C., Pedersen, K.S., Dethlefsen, C., *et al.* (2016). Voluntary Running Suppresses

Tumor Growth through Epinephrine- and IL-6-Dependent NK Cell Mobilization and Redistribution. *Cell metabolism* 23, 554-562.

Renz, B.W., Takahashi, R., Tanaka, T., Macchini, M., Hayakawa, Y., Dantes, Z., Maurer, H.C., Chen, X., Jiang, Z., Westphalen, C.B., *et al.* (2018). beta2 Adrenergic-Neurotrophin Feedforward Loop Promotes Pancreatic Cancer. *Cancer cell* 33, 75-90.e77.

Richter, S.D., Schürmeyer, T.H., Schedlowski, M., Hädicke, A., Tewes, U., Schmidt, R.E., and Wagner, T.O. (1996). Time kinetics of the endocrine response to acute psychological stress. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 81, 1956-1960.

Tank, A.W., and Wong, D.L. (2015). Peripheral and Central Effects of Circulating Catecholamines. In *Compr Physiol*, pp. 1-15.