

TKTL1 – Schlüsselenzym in der Onkologie

Neben genetischer Disposition und Umwelteinflüssen wird vermehrt auch die Rolle des Lebensstils, der Bewegung und der Ernährung für das Entstehen von Krebserkrankungen diskutiert. Unbestritten ist der Zusammenhang zwischen einer erhöhten Kohlenhydrataufnahme und daraus resultierenden Hyperinsulinismus, Hyperglykämie eines hohen BMI und dem schlechteren Outcome von Krebspatienten [1, 2, 3]. Die von P. Goodwin publizierten prospektiven Studien zeigen eine Korrelation zwischen erhöhten Insulinspiegeln und einer schlechteren Prognose bei Mammakarzinomen [4, 5]. Bislang waren die molekularen Ursachen und möglichen therapeutischen Optionen aber nicht belegt.

Bereits 1924 hat der Nobelpreisträger Otto Warburg nachgewiesen, dass der Zuckerverstoffwechsel von Karzinomen durch eine Vergärung von Glukose zu Milchsäure auch in Anwesenheit von Sauerstoff (aerobe Glykolyse/Warburg-Effekt) charakterisiert ist [6]. Er vermutete als Ursache dieser aeroben Vergärung eine mitochondriale Störung und sah darin auch die eigentliche Krebsursache. Bis zu seinem Tod wurde seine Theorie zur Krebsentstehung von den meisten Krebsforschern negiert. Über viele Jahrzehnte wurde der Warburg-Effekt nicht von der Krebsforschung beachtet und fristete ein Dasein in der Komplementärmedizin. Dies änderte sich, als Dr. Johannes Coy 2006 das Transketolase-like 1 (TKTL1)-Gen als biochemische Basis des Warburg-Effektes (aerobe Glykolyse) identifizierte und den Warburg-Effekt re-interpretierte [7]. Coy entdeckte TKTL1 bereits 1995 im Rahmen eines Genomanalyseprojektes, das von Nobelpreisträger Harald zur Hausen initiiert wurde [8]. TKTL1 ist eine Genkopie des normalen Transketolase-Gens (TKT), das im Laufe der Evolution einschneidende Mutationen erfahren hat, wodurch eine Stoffwechselreaktion möglich wurde, bei der aus Glukose Milchsäure und Acetyl-CoA gebildet werden kann. Im Gegensatz zu Warburg sieht Coy das TKTL1-Gen

und die von ihm gesteuerten biochemischen Reaktionen als Basis eines Stoffwechsels, der sowohl in Karzinomen als auch in gesunden Zellen eine Schutzfunktion ausübt, indem die Radikalbildung und Apoptose unterdrückt wird. Die schützende Rolle des TKTL1-Gens wurde nun durch Studien unter Beweis gestellt. So führt ein Fehlen des TKTL1-Stoffwechsels zu erhöhter Radikalproduktion und DNA-Schäden und als Folge zu einer schnellen Alterung des Menschen [9]. TKTL1 spielte ferner eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung von kognitiven Fähigkeiten des Homo sapiens; es gehört zu den fünf wichtigsten Genen des Menschen [10].

Wird in Tumorzellen das TKTL1-Gen aktiviert, kommt es zu einer vermindernden Radikalproduktion und einer Unterdrückung der Apoptose. Dies wiederum verhindert die Wirksamkeit von Strahlen- und Chemotherapien sowie von zielgerichteten Therapien. Da Milchsäure als Endprodukt des TKTL1-Stoffwechsels zu einer säurebasierten Matrixdegradation führt und ein invasives Wachstum mit Fernmetastasen ermöglicht, stellt die Aktivierung des TKTL1-Gens in Tumorzellen eine massive Zunahme der Malignität dar. Dazu kommt, dass die gebildete Milchsäure den Angriff des Immunsystems blockiert (Säurearrest der Killerzellen), sodass auch körpereigene Abwehrmechanismen ausgehebelt werden und der Tumor weiter wächst.

Eine aktuelle Studie der Universität Tübingen konnte bei 42% der Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen eine Aktivierung des TKTL1 nachweisen; Patienten mit TKTL1-positiven Tumoren hatten die schlechteste Prognose. Das bedeutet aber auch, dass mehr als die Hälfte der untersuchten Tumoren keine TKTL1-Aktivierung aufwiesen. Dies unterstreicht, dass die TKTL1-Aktivierung ein relativ spätes Ereignis in der Tumorigenese ist. Im Gegensatz hierzu fand sich bei 90% der Mundhöhlenkarzinome eine Blockade des DNaseX-Gens (nachweis-

NATUM

Arbeitsgemeinschaft für Naturheilkunde, Komplementärmedizin, Akupunktur und Umweltmedizin in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.

www.natum.de
Informationen und Kongressankündigungen

Geschäftsstelle

Katrin Harling
Bosdorfer Str. 20
27367 Hellwege

Tel.: (0 42 64) 8 37 45 42
Fax: (0 42 64) 8 37 79 46

E-Mail: info@natum.de

bar durch das Apo10-Epitop), wodurch die Spaltung der Kern-DNA vermieden wird und sich die Tumorzelle der Eliminierung durch diese Endonuklease entzieht [11]. Durch den Nachweis der Blockade des DNaseX-Enzyms (Apo10-Epitop) und des Nachweises der Aktivierung des TKTL1-Gens lassen sich Tumore nun aufgrund dieser beiden fundamentalen biophysikalischen Mechanismen in drei generelle Subklassen einordnen.

Tumore, die weder Apo10 noch TKTL1 aufweisen, haben die beste Prognose. Die Malignität nimmt zu und die Prognose verschlechtert sich, wenn Apo10 in Tumoren nachweisbar ist. Mit der Aktivierung des TKTL1-Gens kommt es dann zu einer massiven Zunahme der Malignität, was sich in Invasivität, Metastasierung, Resistenz gegenüber Chemo- und Strahlentherapien und der Suppression der Immunabwehr widerspiegelt. Der Wechsel von Apo10-positiven/TKTL1-negativen zu Apo10-positiven/TKTL1-positiven Tumoren ist durch eine Änderung des Stoffwechsels begleitet, der von einer Mitochondrien-abhängigen Energiefreisetzung (oxidative Phosphorylierung) zu einer zuckerabhängigen (aerobe Vergärung) übergeht.

Ketogene Ernährung in der Praxis

Um die Wirksamkeit von Radikal- und Apoptose-auslösenden Therapien zu verstärken und die Entstehung von Resistenzen zu verhindern, wird eine Restriktion der Kohlenhydrate vor Beginn der Therapien empfohlen. Dies kann zu deutlich verringerten Nebenwirkungen und einer gesteigerten Wirksamkeit führen (z.B. bei bestimmten Tumoren zu einer 75%igen Reduktion des Metastasierungsrisikos. [12, 13, 14]). Der TKTL1-Zuckerstoffwechsel kann durch eine ketogene Ernährung oder mittels vollbilanzierter ketogener, zucker-, milchweißstofffreier und hypoallergener Trinknahrung gehemmt werden.

Nachweis von TKTL1 und Apo10

Mittlerweile lässt sich der Biomarker TKTL1 aufgrund der Phagozytose von Tumorzellen durch Makrophagen mithilfe eines immunologisch-diagnostischen Verfahrens (EDIM-Technologie, Epitop-Detektion in Monozyten) früher als bisher mit einer Blutprobe erkennen [15]. Zusätzlich wird das Epitop Apo10 der

DNaseX mitbestimmt, sodass eine deutlich sensitivere und spezifischere Diagnostik von Tumorerkrankungen möglich ist, dies wurde erst im Dezember in einer multizentrischen, prospektiven Studie unter Beteiligung des Universitätsklinikums Tübingen und des Deutschen Krebsforschungszentrum gezeigt. Mit diesem Testverfahren wurden bis heute über 30.000 Patientenproben gemessen.

In der gynäkologisch-onkologischen Praxis von Dr. Andre-R. Rotmann, Rodgau, wird der EDIM-Apo10/TKTL1-Bluttest regelmäßig bei Patienten mit Mammakarzinomen und anderen gynäkologischen Tumoren angewandt. Seit 2009 existieren dort Daten von mehr als 150 Patientinnen [16, 17, 18]. In der Praxis wird nach der Diagnose ein „Basis-Wert“ genommen, weitere EDIM-Werte dann nach Abschluss der Therapien (Operation, Chemo und Strahlentherapien) und im Verlauf der regelmäßigen, leitlinienkonformen Nachsorge [19]. Bei persistierenden, hohen Werten oder ansteigenden Apo10- und TKTL1-Werten wird gezielt eine intensivere Nachsorge diagnostik (Skelett-, Leber-, Lunge-, in Hochrisikosituationen wie z.B. triple-negatives Mammakarzinom auch Kopf-Diagnostik) durchgeführt. Die Beobachtungen zeigen, dass frühzeitig eine mögliche Metastasierung erkannt werden kann. Erste Ergebnisse konnten auf nationalen und internationalen Kongressen bereits vorgestellt werden.

Fazit

Der Zuckerstoffwechsel spielt eine immer wichtigere Rolle in der Onkologie. Mit dem EDIM-Apo10/TKTL1-Bluttest steht ein neuer, sehr sensibler Test für die Erkennung und Überwachung von Tumorerkrankungen zur Verfügung. Damit lassen sich Resistenzen gegenüber Standardtherapien früher erkennen und diese gezielt überwinden. Gleichzeitig ermöglicht es, die Bildung von Rezidiven und Metastasen rechtzeitig zu erkennen und daraus therapeutische Maßnahmen abzuleiten.

Beitrag inkl. Literatur unter www.springermedizin.de/gyn-und-geburtshilfe

Dr. med. Andre-R. Rotmann
Dr. med. Steffen Wagner
Dr. rer. nat. Heiko Hofmann
Dr. rer. nat. Johannes F. Coy

6. Warnemünder Tage für Komplementärmedizin

Termin

25.–27. April 2014

Ort

Institut für Prävention und Gesundheitsförderung Mecklenburg-Vorpommern GmbH

Informationen/Anmeldung

Tel.: 03841 283435

ipg-mv@web.de

Ganzheitliche Gynäkologische Onkologie

Dreiteiliges Curriculum der NATUM

Termine

Modul B: 24. Mai 2014

Modul C: 20. September 2014

Ort

Universitätsfrauenklinik Essen

Informationen

www.natum.de/ggo

Heidelberger Fachtagung Neuraltherapie

Therapie mit Lokalanästhetika; Wissenschaft und Praxis

Termin

4. und 5. Juli 2014

Ort

Heidelberg

Information/Anmeldung

www.hunter-heidelberg.de

Intensivkurs Komplementärmedizin - Gynäkologische Onkologie

Termin

Samstag, 12. Juli 2014

Ort

Habichtswaldklinik Kassel

Information/Anmeldung

www.natum.de/Intensivkurs

Intensivkurs Komplementärmedizin - Gynäkologische Onkologie

Termin

Samstag, 30. August 2014

Ort

Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke

Information/Anmeldung

www.natum.de/Intensivkurs

Weitere Termine unter www.natum.de/fortbildung