

# Hintergrund-Information zur TKTL1- Ernährungstherapie nach Dr. Coy

Für Therapeuten



## Die Historie:

### **Nobelpreisträger Otto Warburg 1924:**

Krebszellen vergären Glukose zu Milchsäure auch in Gegenwart von Sauerstoff:  
„Warburg-Effekt“:

Seine Hypothese: Krebs ist die Konsequenz des

- Abschaltens der Zuckerverbrennung
- Anschaltens der Zuckervergärung

[*Warburg et al., Biochem Z 152: 309-344, 1924*]

### **Bestätigung der Warburg-Hypothese durch die Entdeckungen von Dr. Johannes Coy:**

Abbau von Glucose zu Milchsäure (Laktat) erfolgt über das Schlüsselenzym Transketolase like enzyme TKTL1.

Erstbeschreibung des TKTL1-Genes und Stoffwechselwegs am  
Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ) 2005:

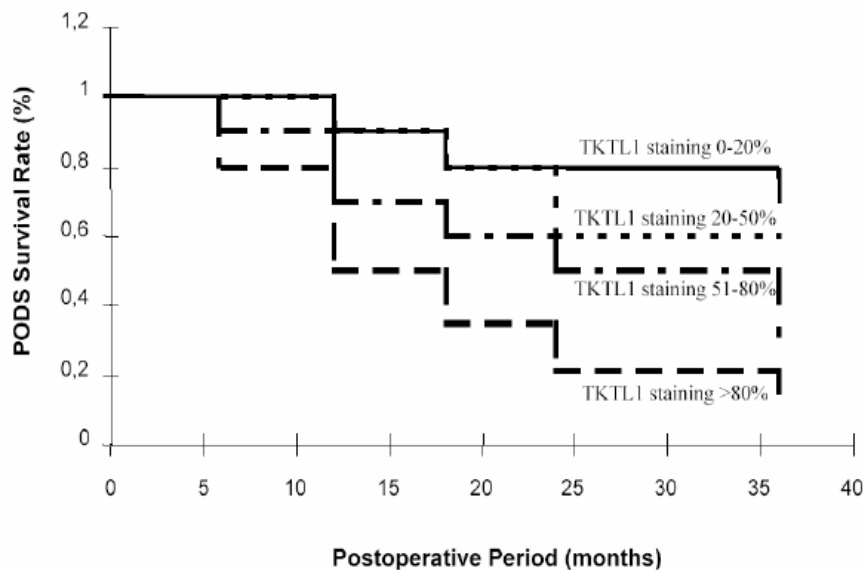
[*Coy et al., Genomics 1996, 32, 309-316*]

Klärung der Enzym-Funktion und des Stoffwechselwegs bei r-biopharm, Darmstadt  
[*Coy et al., Clin. Lab. 2005 ;51:257-273*]

Der TKTL1-Stoffwechsel in Kürze:

- Glukose wird trotz Gegenwart von Sauerstoff nicht in den Mitochondrien „veratmet“, sondern zu Milchsäure vergoren.
- Geringe Energieausbeute hat den Verbrauch von viel Glukose und die Bildung von viel Milchsäure zur Konsequenz
- Die  $\beta$ -Oxidation ist abgeschaltet, d.h. andere Energiequellen wie Fette sind nicht nutzbar

## Die klinische Relevanz: Liegt der TKTL1-Stoffwechsel vor, ist damit eine ungünstige Prognose verbunden



Die wurde für verschiedene Krebsarten nachgewiesen:

Lungenkrebs: *G. Kayser et al., in press 2007*

Ovarial Krebs: *M. Krockenberger et al., Int.J.Gynecol Cancer 2007, 17, 101-106*

Gastrointestinal: *Staiger et al., Oncol. Rep. 2006 Oct. 16 (4) : 657-61*

Darm, Urothelial : *Langbein et al., British Journal of Cancer 2006, 94 (4), 578-585*

## Fakten, die für den TKTL1-Stoffwechsel sprechen:

### DAS SUBSTRAT GLUKOSE:

Krebszellen haben eine erhöhte Aufnahme von Glukose – dies wird diagnostisch beim PET-Verfahren genutzt

*[Gatenby and Gillies, Nature Reviews Cancer 2004]*

Hohe Glukoseaufnahme von Krebszellen – schlechte Prognose

*Di Chiro G, et al., Radiology 164: 521 - 526.*

*Downey RJ, et al., J Clin Oncol 22: 3255 – 3260*

## **DER STOFFWECHSELWEG VIA TKTL1: - Die enzymatische Ebene**

Das TKTL1-Enzym ist immunhistochemisch nachweisbar  
[Coy et al., *Clin. Lab.* 2005 ;51:257-273]

Die Hemmung der Glykolyse in Tumorzellen als Ansatz bei Multiresistenzen in Verbindung mit Mitochondrien-Defekten und Hypoxie  
Rui-hua Xu et al., 2005, *Cancer Res.* 65, 613-621

Akt aktiviert Glukosestoffwechsel und hemmt die beta-Oxidation (Fettverbrennung)  
Elstrom RL, et al., *Cancer Res* 64: 3892 – 3899

Hemmung der Transketolase – Bildung von weniger Laktat  
Braun L, et al., *Free Radic Biol Med* 23: 804 - 808

Hemmung der Transketolase – Inhibition der Tumorproliferation  
Boros LG, et al., *Cancer Res* 57: 4242 – 4248  
Rais B, et al., *FEBS Lett* 456: 113 - 118

Hemmung der TKTL1 durch Analoga von Thiamin/Vitamin B1 (Coenzym der Transketolasen) bewirkt geringe Proliferation  
Rais et al. 1999, *FEBS Lett* 456: 113-118

Gabe von Thiamin stimuliert die Zellproliferation  
Comin-Anduix B, et al., *Eur J Biochem* 268: 4177 - 4182

## **DER STOFFWECHSELWEG VIA TKTL1: - Die Ebene der Proteinbiosynthese**

Hemmung der TKTL1-Krebszellen durch RNAi:

Die TKTL1-Gen-Aktivität wird gehemmt, es wird weniger TKTL1-Enzym gebildet, der Glukoseverbrauch und die Milchsäurebildung sind erniedrigt, die Zellproliferation ist vermindert:

[Li-Hua Hu et al., *Anti-Cancer Drugs* 2007, 18 :427-433]

[Song Zhang et al., *Cancer Letters* 2007]

[Prof. Löchet, Tagung Universität Würzburg 10.02.2007]

## **DAS PRODUKT MILCHSÄURE:**

Die Laktat-Konzentration im Tumorgewebe korreliert mit der Aggressivität des Tumors und der Prognose

*[Walenta & Mueller-Klieser 2004, Seminars in Radiation Oncology, Vol 14,3, 267-274]*

Laktatproduktion in Tumoren korreliert mit Metastasenbildung

*Walenta S, et al., Curr Med Chem 11: 2195 - 2204*

Milchsäure fördert die Kohortenbildung einzelner Krebszellen als Voraussetzung für die Metastasierung

*[Walenta Universität Würzburg, Symposium 02-2007]*

Milchsäure stimuliert die Gefäßneubildung zur Versorgung der neuen Tumormasse [...]

Milchsäure hemmt die T-Lymphozyten / Killerzellen bis zu 95%

*[Kreutz et al. 2007, Blood first edition Paper]*

Milchsäure verursacht durch Ansäuerung eine geringe Sensibilität gegenüber der Strahlentherapie

[...]

Laktat löst Matrixdegradation aus

*Stern R, et al., Exp Cell Res 276: 24 - 31*

Säurebildung der Tumorzellen löst Zelltod der gesunden Nachbarzellen aus

*Park HJ, et al., Cell Death Differ 7: 729 - 738*

*Williams AC, et al., Oncogene 18: 3199 - 3204*

Zusammenfassung:

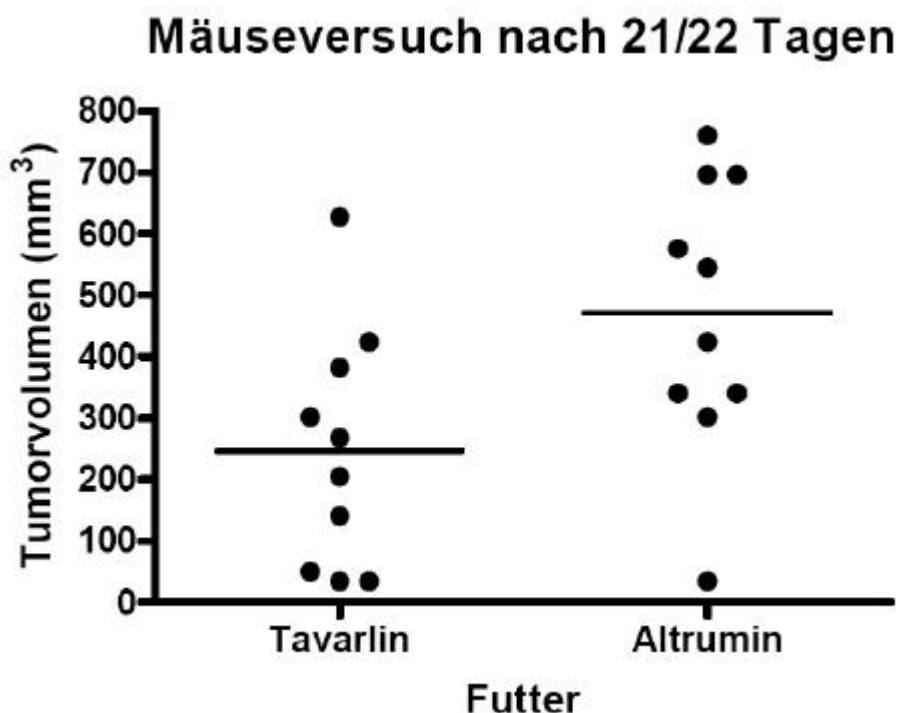
Neben der Gewebeerstörung und Förderung der Metastasierung verhindert die von den Krebszellen ausgeschiedene Milchsäure die lokale natürliche Immunreaktion!

**Aus diesen Fakten wurden folgende therapeutischen Ansätze abgeleitet, die auf der Ebene Substrat – Stoffwechselweg – Endprodukt angreifen und sich durch eine Ernährungstherapie umsetzen lassen:**

- 1) Substratlimitierung durch minimale Kohlenhydrat-Zufuhr (Stärke, Zucker), Vermeidung von Blutzuckerspitzen und somit eine geringe Insulin-Ausschüttung
- 2) Hemmung des TKTL1-Stoffwechsel durch spezielle pflanzliche Öle
- 3) Entsäuerung durch Laktat-Drink und damit Reaktivierung der lokalen Immunantwort, Endprodukt-Hemmung

**Tierversuche mit menschlichen Krebszellen zeigten folgende Ergebnisse:**

- a) Eine rein ketogene Ernährung allein bewirkte keine Hemmung von Hirntumoren im Mausversuch  
*[W. Zhou et al., Nutrition & Metabolism 2007, 4:5]*
- b) Die TAVARLIN-Öle und Nahrungsmittel hemmen menschliche TKTL1-positive Krebszellen im Mausmodell  
*[Dr. Otto, Universität Würzburg, Symposium 02-2007]*



## Was spricht noch für diesen Ansatz?

Gewebe, die sich nicht von Glukose ernähren, weisen sehr selten Krebs auf (das Herz!)

Tierarten, die keine TKTL1 aufweisen, haben keine Metastasen (Fische, Wale, Frösche)

Eskimos ernährten sich ursprünglich fett- und proteinreich – Metastasen wurden selten gefunden

Krebs als häufige Todesursache kommt beim Menschen und bei von ihm gefütterten Tieren (Hund, Katze, Labormaus, Laborratte) vor (Kohlenhydrat-lastige Ernährung)

Viele Krebspatienten versterben an Kachexie, obwohl sie hochkalorische Diäten erhalten

Die früheren erfahrungsbasierten Ansätze von Dr. Budwig, Dr. Fryda, Dr. Lutz

Omega-3-Fettsäuren haben verschiedene günstige Einwirkungen im Rahmen der Tumorthherapie:

*[Pardini 2006, Chem Biol Interact 162; 89-105]*

*[Stehr & Heller 2006, Clinica Chimica Acta]*

*[Hardman 2004, J. Nutr. 134: 3427S – 3430S]*

*[Gogos et al. 1998]*

Die Tumorkachexie ist bei 23 % der Patienten die eigentliche Todesursache

*[Jordan et al. 1997, Ern. Umschau 44: 250-254]*

Abschaltung der Mitochondrien verhindert bei aggressiven Tumorzellen nicht die Energieproduktion

*Ramanathan A, et al., Proc Natl Acad Sci U S A 102: 5992 – 5997*

Abschaltung der Mitochondrien geht mit der Bildung von Chemoresistenz einher

*Xu RH, et al., Cancer Res 65: 613 - 621*