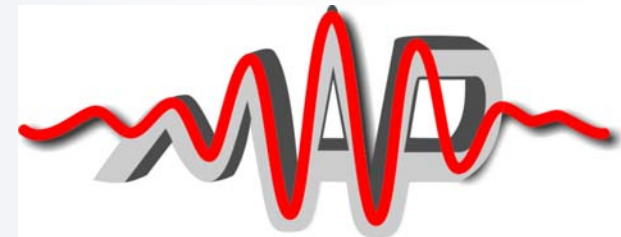
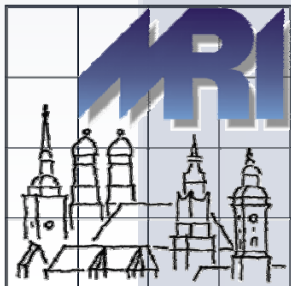


Kohlenhydratreduktion beim Tumorpatienten? Kontra!

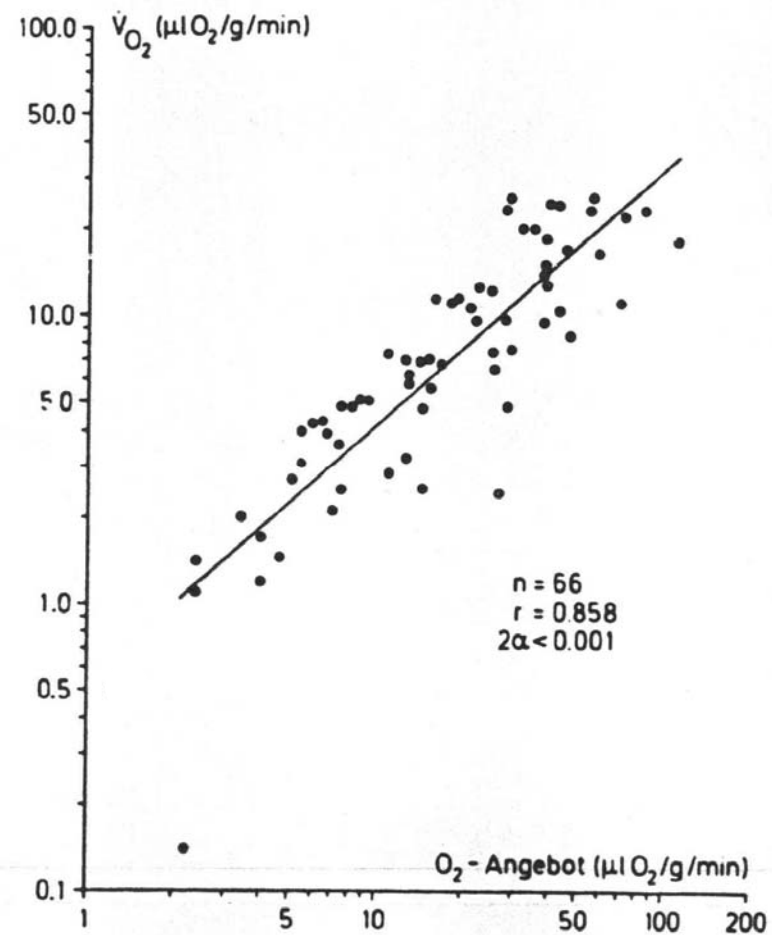
Univ.-Prof. Dr. med. P. Vaupel, M.A.

**Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie,
Klinikum rechts der Isar
TU München**

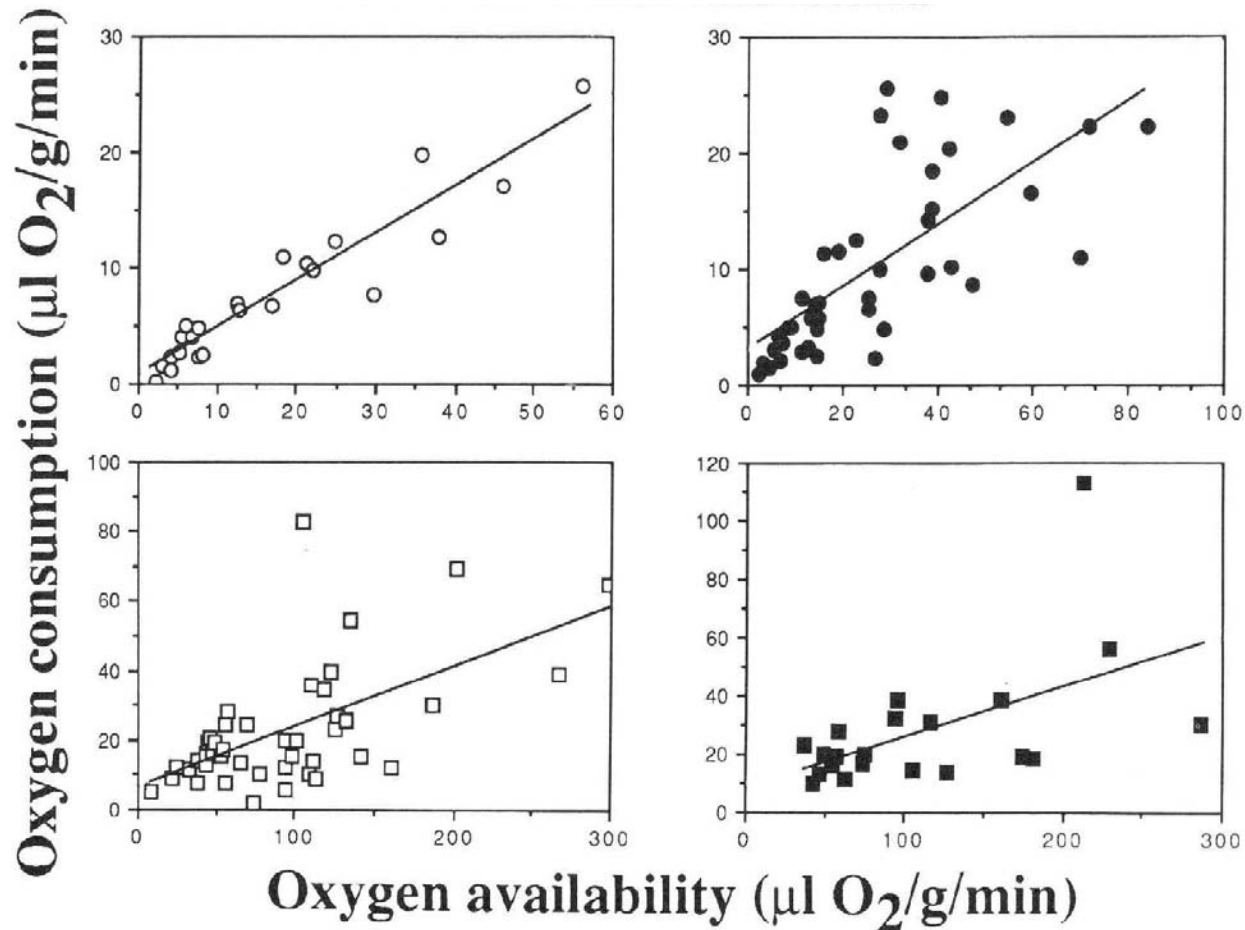
9. Dreiländertagung (DGEM, AKE, GESKES), Leipzig 2010



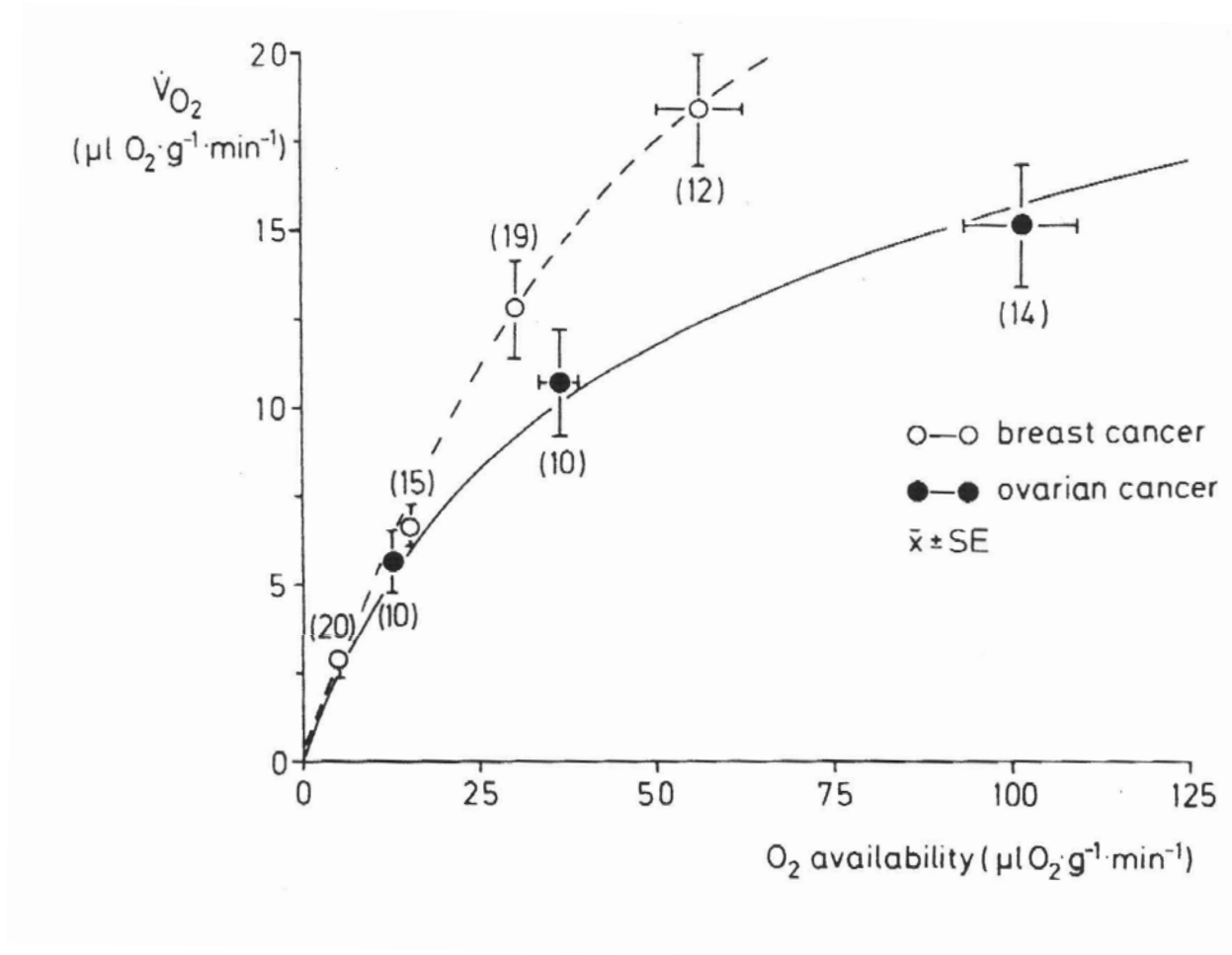
Oxygen consumption as a function of oxygen availability in human breast cancer

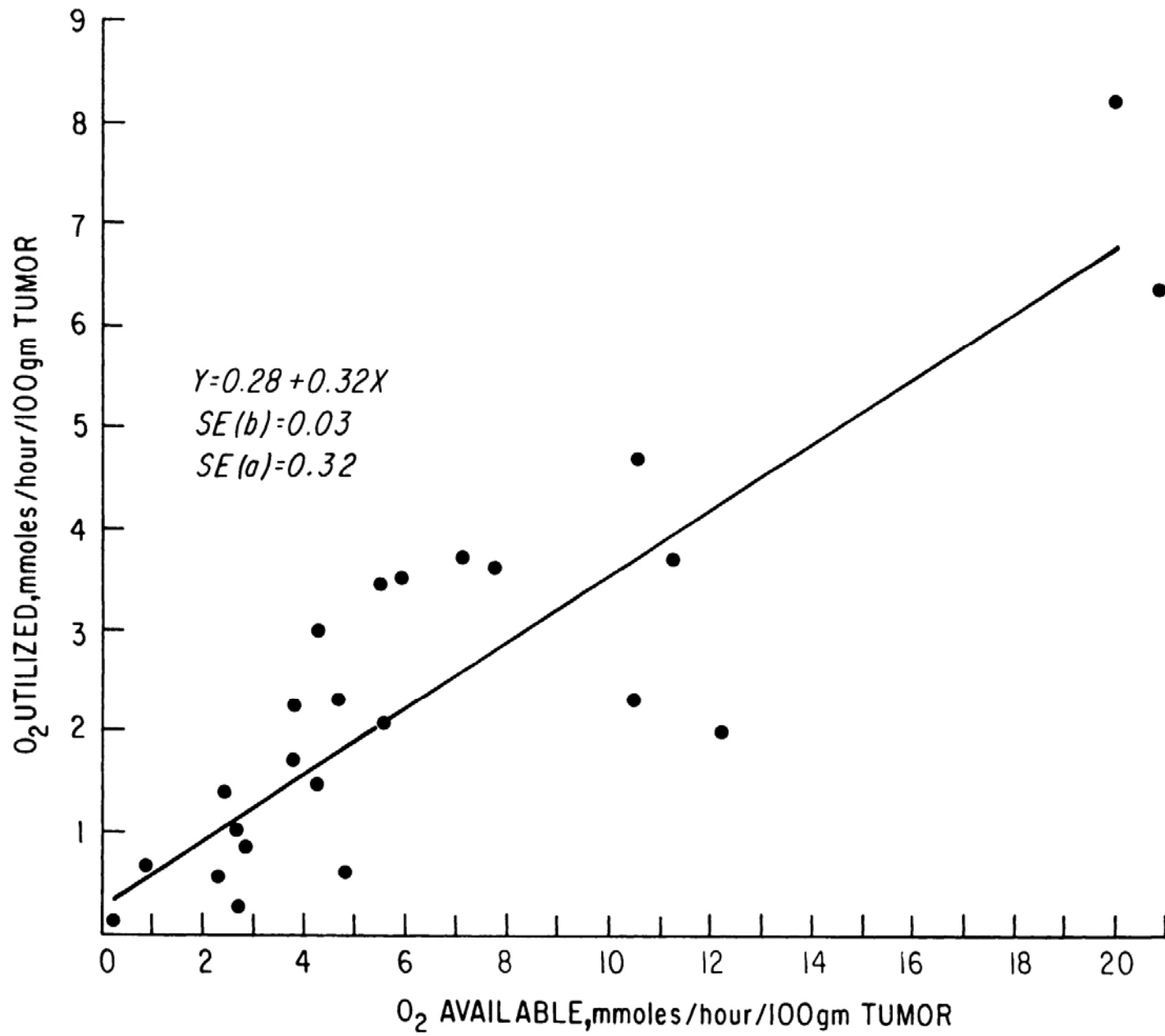


Oxygen consumption as a function of oxygen availability in various human cancers



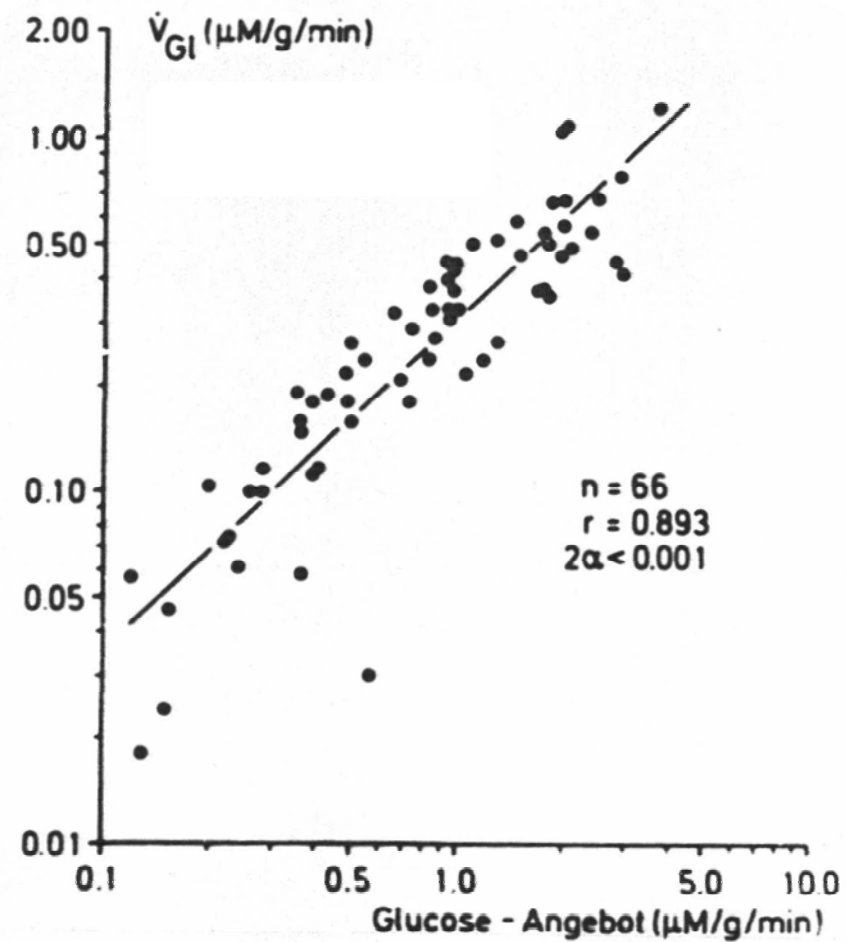
Oxygen consumption as a function of oxygen availability in breast and ovarian cancers



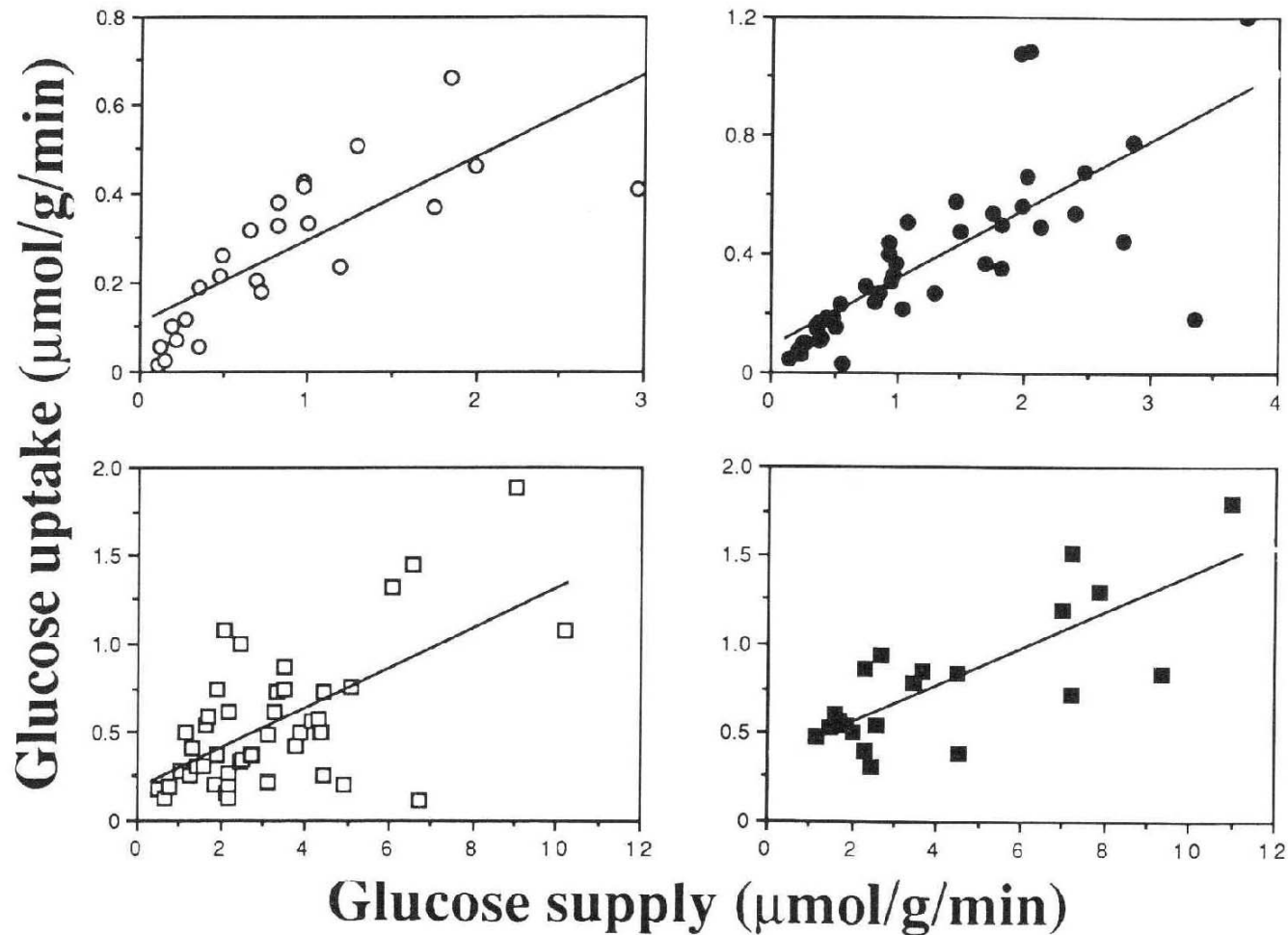


Gullino et al., 1967

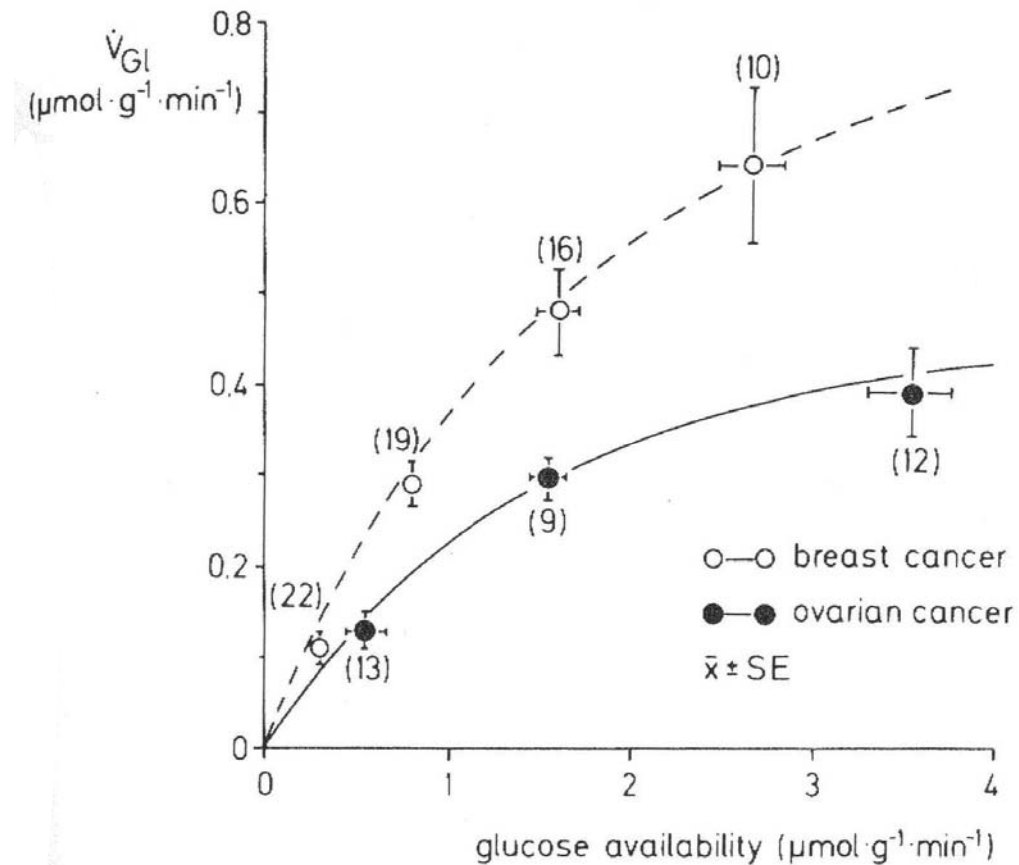
Glucose consumption as a function of glucose availability in human breast cancer



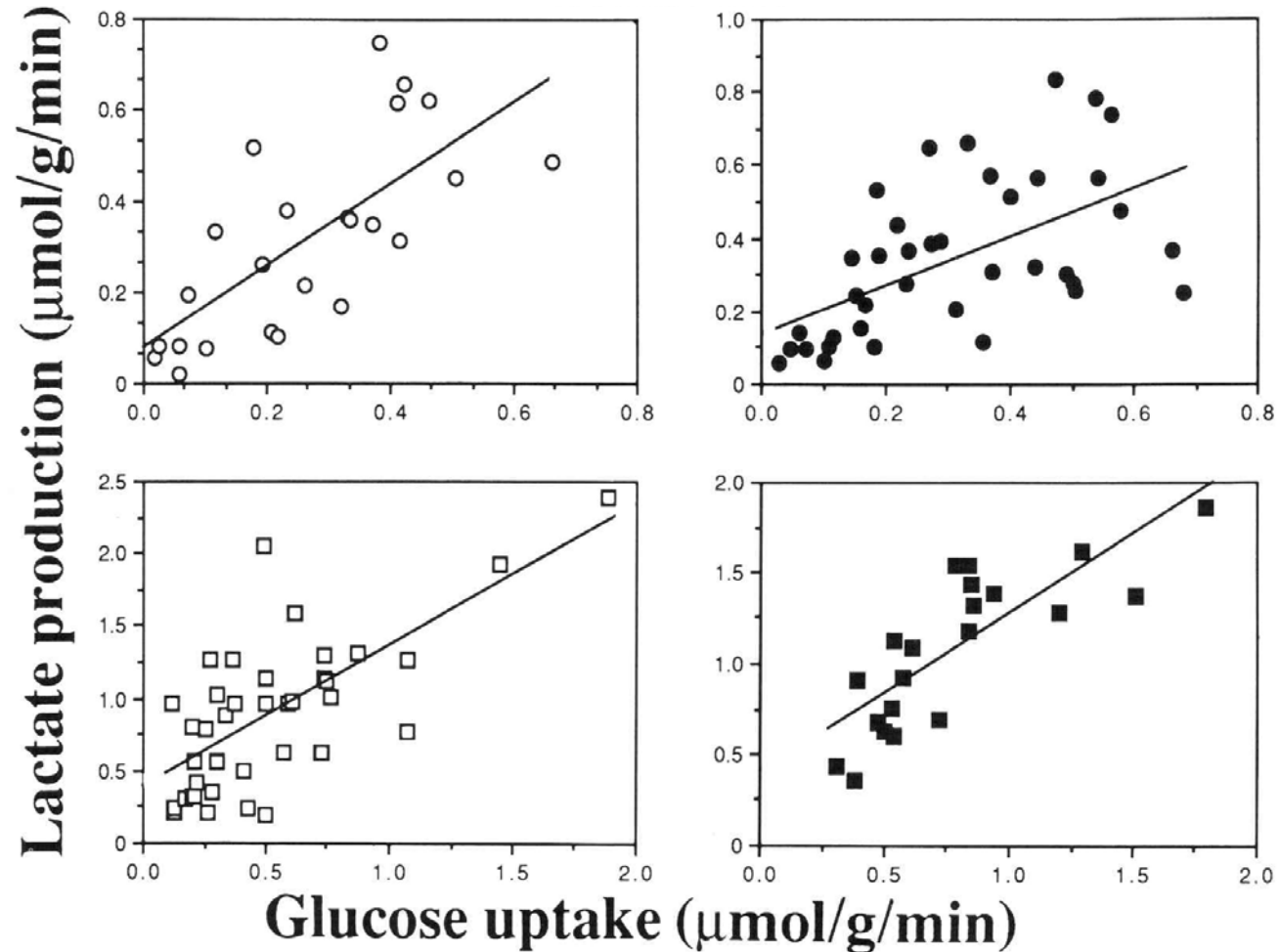
Glucose consumption as a function of glucose availability in various human cancers



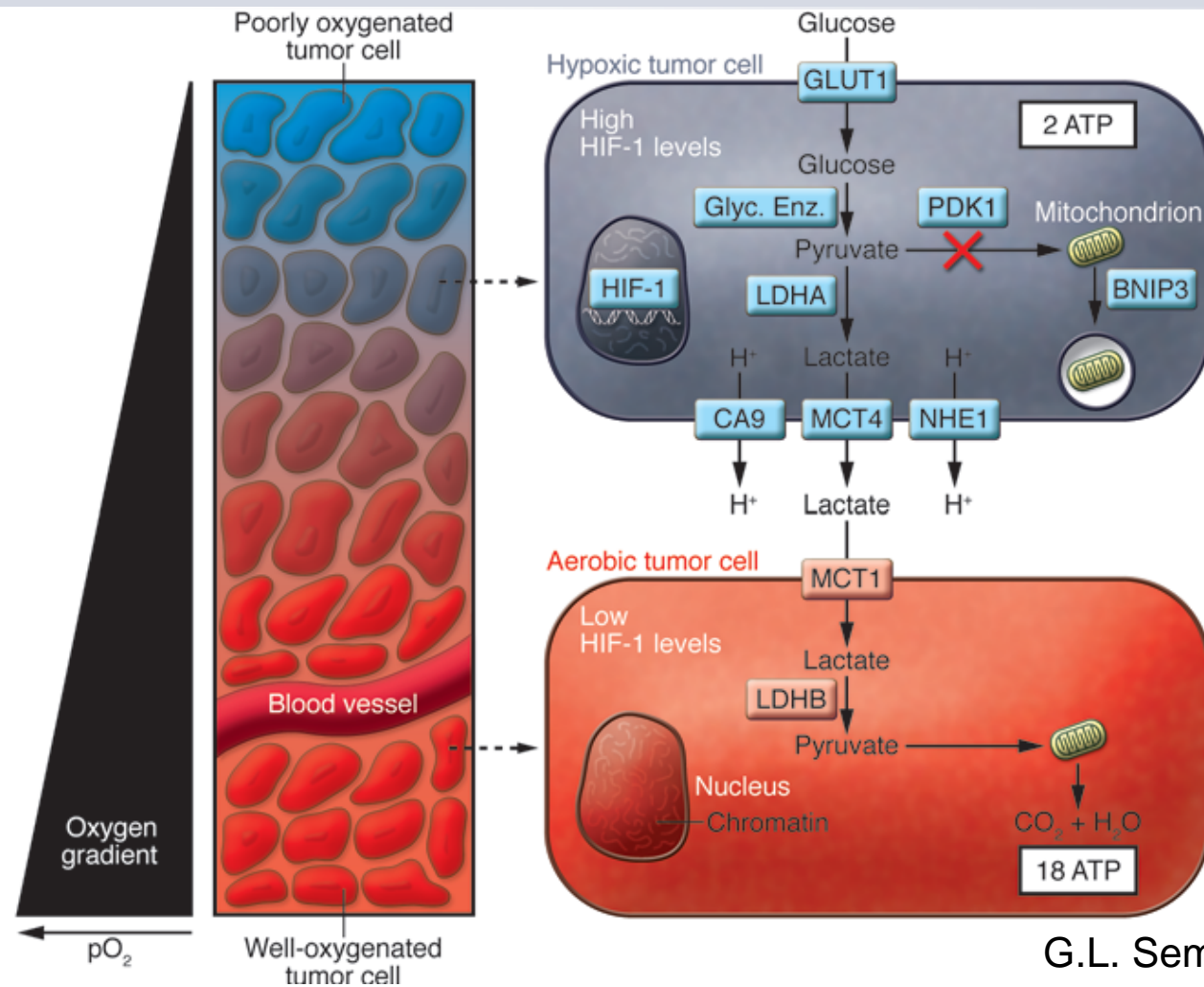
Glucose consumption as a function of glucose availability in breast and ovarian cancers



Lactate release as a function of glucose uptake in various human cancers

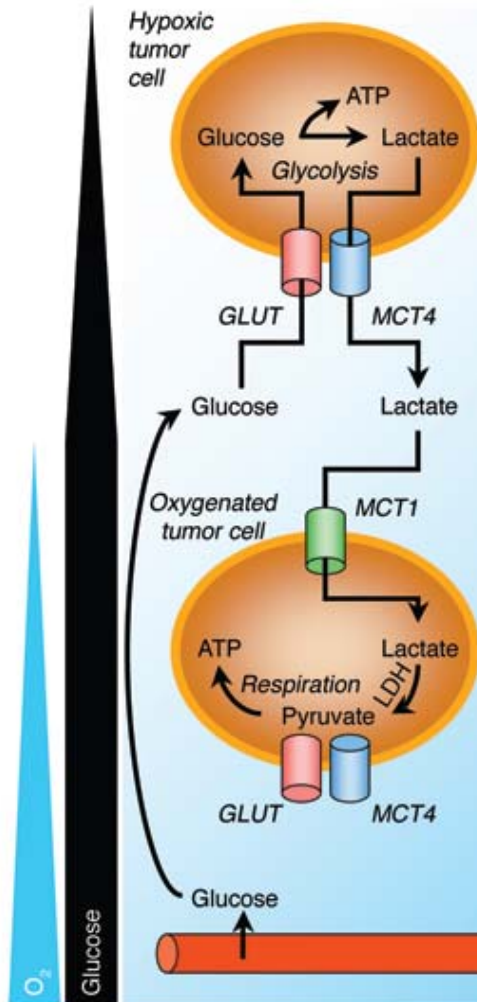


Hypoxic cancer cells release lactate, normoxic cancer cells consume lactate (intratumoral lactate shuttling)



G.L. Semenza, 2008

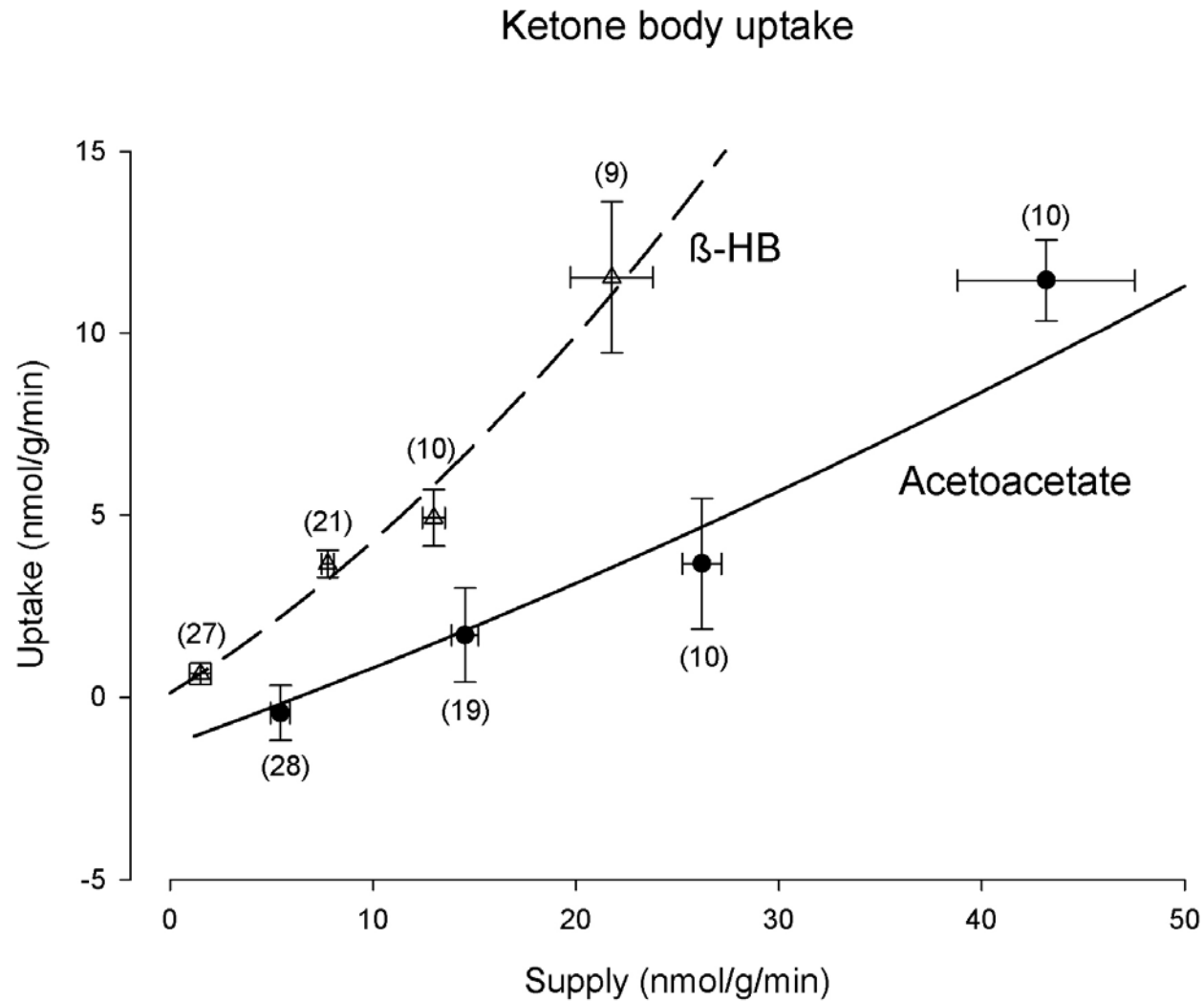
Lactate-based metabolic symbiosis in tumors

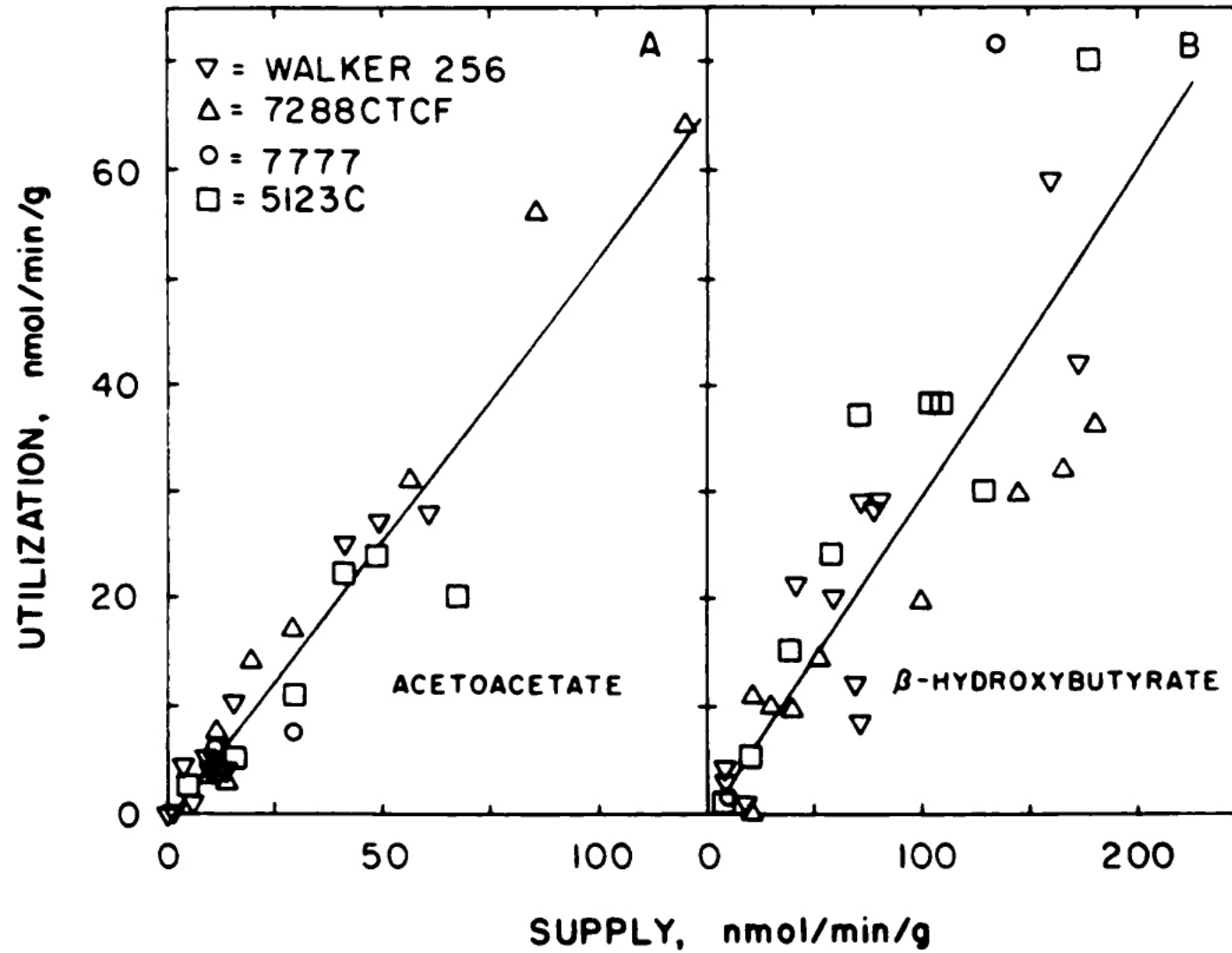


- Import of lactate by normoxic cells
- Lactate is the preferred substrate in normoxic cells
- Export of lactate by hypoxic cells
- Glucose is the preferred substrate in hypoxic cells

P. Sonveaux et al.
J. Clin. Invest. 2008

Uptake of ketone bodies as a function of availability in human breast cancer





Sauer & Dauchy, 1983

Ketone Body Utilization

- All tumors took up β -hydroxybutyrate and acetoacetate..... (Richtsmeier et al., Cancer Res. 47:5230-5233, 1987)

Lipid Utilization

- preferential oxidation of fatty acids by cancer cell mitochondria..... (Samudio et al., Cancer Res. 69:2163-2166, 2009)
- tumors, which utilize glucose poorly, use fatty acids for metabolic fuel..... (Weinhouse, Cancer Res. 32:2007-2016, 1972)
- tumours convert fatty acids to CO₂..... (Zu and Guppy, Biochem. Biophys. Res. Commun. 313:459-465, 2004)

Amino acid uptake

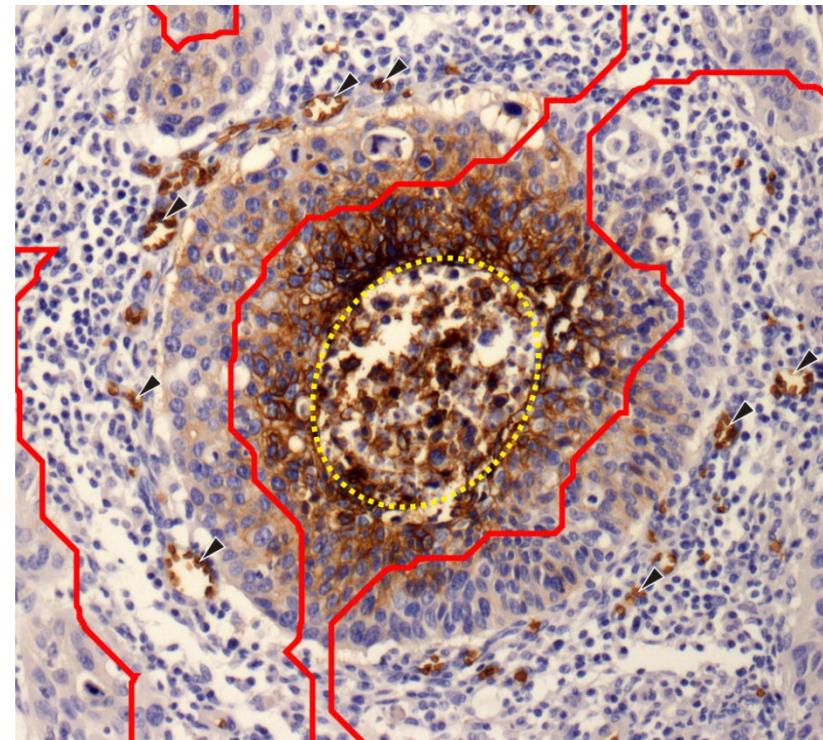
- in tumors, essential and branched-chain amino acid uptakes were found.....
(Hagmüller et al., Cancer Res. 55:1160-1167, 1995)

Critical evaluation of Coy et al's hypotheses

"We postulate a TKTL1-based biochemical pathway which explains: a) the tumour metabolism of anaerobic glucose degradation leading to lactate (Warburg effect/aerobic glycolysis) and the matrix degradation/invasiveness of tumors ..."

Der Mechanismus der anaeroben Glykolyse ist bereits bekannt und kann deshalb nicht erneut „entdeckt“ werden:

**$pO_2 \downarrow \rightarrow HIF-1\alpha \uparrow \rightarrow GLUT-1,$
Glykolyseenzyme $\uparrow,$ **Oxphos** \downarrow**



Außerdem:

**Anaerobe Glykolyse \neq Aerobe Glykolyse
(= Warburg Effekt)**

*"The basis of this proposed biochemical pathway is the **mutated transketolase TKTL1** ... We predict that the deletion of a former coding exon leads to a **(phospho)ketolase similar to the phosphoketolase present in lactobacillae**. In addition to the conventional two substrate reaction, the TKTL1 (phospho)ketolase could perform a one-substrate reaction using X5P as sole substrate"*

Wurde die Enzymaktivität von „TKTL-1“ überzeugend nachgewiesen?

1. Die von Coy et al. publizierten Daten zur Enzymaktivität von TKTL-1 wurden über einen Zeitraum von bis zu **30 Stunden** aufgezeichnet; etablierte Methoden zur Messung der Transketolaseaktivität sehen eine Aufzeichnung innerhalb von **ca. 10 Minuten** vor
2. Trotz langer Aufzeichnungsdauer erhielten Coy et al. extrem **geringe Messwerte** (unspezifischer Drift?)
3. Die von Coy et al. verwendete Methode wird nicht referenziert (Modifikation der Methode von Kochetov et al.? Vergleich mit Referenz-Daten von Kochetov?)
4. Die Aktivität von TKTL-1 wurde **nicht mit der Transketolase verglichen**
5. Der **Einfluss von Thiaminpyrophosphat (TPP)** wurde **nicht** systematisch **untersucht**
6. Das **Weglassen** einer für die Aktivitätsmessung wesentlichen Komponente (**GAPDH**) hatte lt. Coy et al. **keinen Einfluss** auf die Messwerte

Auch für die Transketolase ist eine Ein-Substrat-Reaktion beschrieben worden!

*"Using this enzyme an anaerobic glucose degradation would be possible, which would **generate more energy** than the lactate fermentation via the Embden-Meyerhof pathway."*

Ein neuer, TKTL-1 abhängiger Stoffwechselwegs in malignen Zellen?

1. Es gibt **keinerlei experimentelle Daten!**
2. Es wäre zu erwarten, dass ein Stoffwechselweg analog zum Phosphoketolaseweg **weniger Energie** produzieren würde als die Glykolyse (50%!)
3. Die Aktivität eines Phosphoketolasewegs **hätte relativ einfach untersucht werden können**, da hierbei z.B. Ethanol gebildet wird
4. Coy et al. treten mit dem Postulat eines neuen Stoffwechselwegs in **offenen Widerspruch zu den Arbeiten von Warburg**, dessen Hypothesen sie andererseits mit ihren Beobachtungen erklären wollen

*"Although the PPP represents a basic biochemical pathway, the proposed **reactions of the nonoxidative PPP** presented in textbooks **is still controversial** because the degree of ^{14}C isotope labelling and its distribution in carbon atoms of fructose-6-phosphate differed from that predicted by reaction sequences^{4,5,6,7}. **The authors themselves detected this disquieting difference** between theory and experimental results."*

Ein Stoffwechselweg gilt noch nicht als „umstritten“, wenn Einzelne („the authors themselves“) an Details Zweifel äußern, ohne selbst experimentelle Daten vorzulegen. Bei näherer Betrachtung stellt sich zudem heraus, dass die Kritik von Coy et al. an der Darstellung des Pentosephosphatzyklus **inhaltlich vor allem aus Quelle Nr. 6 (Williams et al., 1987)** übernommen worden ist. Die Übernahme der Argumentation von Williams et al. (1987) in Coy et al. (2005) erfolgte passagenweise wortwörtlich; es folgen 3 Beispiele dafür:

„Surprisingly, the notable difference between theory and experimental results received little adverse comment and generally uncritical approval from pentose pathway reviewers and textbook authors from that time.“

"However, by that time there was growing evidence that the oxidation of NADPH was not a significant source of reducing equivalents for respiration and the entire proposal was put to rest in 1951 when Lehninger demonstrated that NADH was the substrate for oxidative phosphorylation in respiring mitochondria⁶."

"The blockade of any oxidation of hexose carbon ... prevented the subsequent randomization of ^{14}C isotope in [the] hexose 6-phosphate, and permitted the investigation of the ^{14}C -labelling pattern in the hexose 6-phosphate products after only one passage of ribose 5-phosphate carbon through the reactions of the ..."

*"Using a novel monoclonal antibody **specifically detecting the TKTL1** protein on paraffin sections, and in ELISA and Western blot format, we were able to identify and isolate native TKTL1 protein(s). In contrast to known transketolase genes/proteins, the TKTL1 gene encodes different tissue-specific transcripts and a full length as well as smaller protein isoforms."*

1. Die **Spezifität** des Antikörpers wurde lt. Coy et al. nachgewiesen, aber diese **Daten wurden nie veröffentlicht**
2. Die **Existenz von multiplen Banden wird von Coy selbst berichtet**; diese werden als „smaller protein isoforms“ gedeutet, ohne dass irgendwelche experimentellen Daten diese (sehr unwahrscheinliche) Interpretation belegen würden. Am ehesten handelt es sich dabei um das Ergebnis von **Kreuzreaktionen** mit Epitopen anderer Proteine
3. In der Immunhistochemie zeigt sich eine unplausible nukleäre Komponente der Färbung

The important role of transketolase enzyme reactions for lactate production has already been determined^{47,48}
→ *auf eine der beiden References (Nr. 47) bezieht sich die folgende Textpassage in www.johannescoy.de*
*„Meine intensive Literaturrecherche zu Transketolasen ließ mich auch auf bereits veröffentlichte **Publikationen anderer Forscher stoßen, deren Bedeutung zum Erscheinungszeitpunkt nicht richtig erkannt worden war.** So etwa die Veröffentlichung einer **ungarischen Forschergruppe**, die sich mit dem Vitamin-C-Stoffwechsel befasste. Die Forscher zeigten in dieser auf den ersten Blick unbedeutenden Arbeit fast nebenbei, **dass Oxythiamin die Milchsäureproduktion in Krebszellen hemmte.** Da Oxythiamin auch ein Hemmstoff der Transketolase ist, bedeutete dies meiner Meinung nach, dass Transketolasen maßgeblich an der Bildung von Milchsäure in Krebszellen beteiligt sind. **Es musste also neben der bekannten Milchsäurevergärung auch eine Milchsäureproduktion mithilfe von Transketolasen geben.**“*

Was schreiben Braun et al.
(Free Radical Biology and
Medicine
Volume 23, Issue 5, 1997,
Pages 804-808) wirklich?

“Oxythiamine treatment did not alter lactate production from glucose (data not shown).” (Seite 806)

Zusammenfassung der kontroversen Diskussion

Der Mechanismus der **anaeroben Glykolyse** ist bekannt und wurde **nicht** durch Coy et al. aufgeklärt.

1. Anaerobe Glykolyse \neq Aerobe Glykolyse (= Warburg Effekt) \rightarrow die Daten von Coy et al. haben **nichts** mit dem **Warburg Effekt** zu tun!
2. Publierte Daten zur **Enzymaktivität** von TKTL-1 zeigen eine allenfalls minimale Aktivität, die mit einer nicht referenzierten Methode über eine unrealistisch lange Zeitspanne aufgezeichnet wurde.
3. Es gibt **keine Vergleiche** der „Enzymaktivität“ von TKTL-1 mit der Aktivität der Transketolase.
4. Es gibt **keinerlei Daten** zu einem hypothetischen TKTL-1 abhängigen Stoffwechselweg (z.B. analog zum Phosphoketolaseweg der Milchsäurebakterien) in malignen Zellen.
5. Die Reaktionsfolge des Pentosphosphatzyklus ist **nicht** umstritten.
6. Ein von Coy et al. generierter Antikörper gegen TKTL-1 ist wahrscheinlich **nicht vollständig spezifisch** für TKTL-1; Daten zur **Validierung** dieses Antikörpers wurden nicht publiziert.
7. Die **Hemmung der Transketolase** durch Oxythiamin beeinflusst nach Braun et al. **nicht** die Bildung von Laktat aus Glukose.

Aktuelle Pressemeldung der Deutschen Krebsgesellschaft vom 18.03.2010

Stellungnahme zur Ernährung von Tumorpatienten auf der Grundlage der "Anti TKTL-1 – Diät"

1.kein überzeugender wissenschaftlicher Beleg.....
2. Tumorzellen können sich prinzipiell mit allen Substraten ernähren.....
3. Tumoren verhalten sich hinsichtlich ihres Gärungsstoffwechsels deutlich unterschiedlich.....
4. Funktionen der TKTL-1 bei Tumoren sind nicht geklärt.....
5.TKTL-1 ist nicht Tumor-spezifisch.....
6.enzymatische Aktivität von TKTL-1 ist nicht eindeutig durch analytischen Nachweis der Reaktionsprodukte beschrieben
7.kein einwandfreier biochemischer Nachweis, dass TKTL-1 tatsächlich eine eigene Transketolase-Aktivität besitzt.....

Fazit des Opponenten (I)

- Kernfrage: Nutzt eine zusätzliche / erhöhte Substratzufuhr dem Wirtsorganismus oder fördert sie das Tumorwachstum?
- Eine Steigerung des Substratangebots (einschließlich O_2) führt zu einem vermehrten Verbrauch
- Eine Zunahme des Substratverbrauchs kann zu einer gesteigerten Zellproliferation in Primärtumoren, Rezidivtumoren und Metastasen führen
- Eine Erhöhung des Substratangebots an maligne Tumoren ohne gleichzeitige zytotoxische Therapie (Radio-, Chemotherapie) kann die Prognose verschlechtern und ist deshalb nicht angezeigt

Fazit des Opponenten (II)

- Eine einseitige, wie auch immer geartete Diät, ist deshalb fragwürdig oder sogar kontraproduktiv
- Es ist eine ausreichende und vor allem ausgewogene Ernährung des Krebspatienten sicher zu stellen bzw. nutritive Defizite oder eine Malassimilation auszugleichen, um u.a.
 - kurative oder palliative Therapieoptionen ohne Unterbrechung oder Abbruch umsetzen zu können
 - Tumorabwehrmechanismen des Körpers zu steigern und
 - die Lebensqualität des Patienten zu verbessern

Cave!

- Exogene Laktatzufuhr zur Proliferationshemmung von Krebszellen
(z.B., J. Grotius et al., IJRB 85, 989, 2009)
- Krebsmehrschritt-Therapie nach M. von Ardenne
(Hyperglykämie, Hyperoxie)
- Ketogene Diät
(Anti-Krebs-Ernährung nach Coy)
- Rolle der Transketolase- like 1(TKTL-1 = Transketolase mit Schlüsselstellung im Pentosephosphatzyklus)
"Our data argue against a major role of TKTL-1 for the metabolism of cancer cells" (A. Mayer et al., 2009)

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Kontaktadresse:

vaupel@uni-mainz.de

oder

peter.vaupel@lrz.tum.de