Immunsystem und Tumorbiologie

Eine wissenschaftliche Recherche (Alfons Meyer)

Zusammenfassung

Unser Immunsystem ist gekennzeichnet durch ein sehr komplexes Geschehen, vergleichbar einem „Konzert“ von Zytokinen (Botenstoffe), welche für ein perfektes Funktionieren des Abwehrsystems unverzichtbar erscheinen.
Umweltgifte und Schadstoffe können das Immunsystem aus dem Gleichgewicht bringen. Aufrechterhalten wird unser Immunsystem durch ausgewogene vitaminreiche, biologisch hochwertige Ernährung und auch durch positives Denken.
Sämtliche Körperzellen werden von Makrophagen als patrouillierende „Gewebspolizisten“ überwacht. Es ist ein angeborener Mechanismus, der uns zunächst vor Krankheiten schützt. Das adaptive Immunsystem arbeitet bezüglich der Antigenerkennung von Krankheits-erregern hochspezifisch.
Krebszellen jedoch bilden auch Botenstoffe, wie IL-1O, TGF-ß und PGE-2 um die Abwehrzellen auf zellulärer Ebene zu schwächen. Mit myeloiden Suppressorzellen (MDSC) versucht der Tumor unsere Abwehrzellen bereits im Knochenmark vor ihrer Differenzierung zu stören.
Maligne Zellen mit aktiviertem Onkogen Akt sind zwingend abhängig von Glukose als Energiequelle und sterben bei Glukoseentzug ab (Warburg-Effekt).

Immunologische Grundkenntnisse

Immunzellen und lymphatische Gewebe sind im gesamten Körper verteilt. Neben seiner Komplexität besitzt das Immunsystem eine beeindruckende Dynamik hinsichtlich Zellteilung und Zelltod, Umbau der Organe durch Ein- und Auswanderung von Zellen. Veränderungen durch Differenzierung ist hier die Regel, nicht die Ausnahme. Daher ist unser Immunsystem auch an erster Stelle gegen frisch mutierte Erreger gewappnet, im Unterschied zur Impfung. Das Immunorgan gliedert sich in zwei Hauptfunktionsgruppen:

Das **angeborene, unspezifische** und das **adaptive, spezifische** Immunsystem.

Zu den Zellen des **angeborenen, zellulären Immunsystems** gehören u. a. die **Makrophagen** resp. **Monozyten**. Da sich die Makrophagen in allen Geweben befinden, gehören sie meistens zu den ersten, die eingedrungene Infektionserreger erkennen und phagozytieren. Gleichzeitig werden von ihnen die Zellen des Organismus gewarnt und durch Sekretion von Zytokinen, den Botenstoffen des Immunsystems, u.a. die Kaskade der spezifischen Abwehr in Gang gesetzt, nachdem die zelluläre Immunantwort durch die Makrophagen bereits aktiv geworden ist.

Makrophagen bilden die erste Stufe des körpereigenen Immunsystems

Dendritischen Zellen (dendritic cells, DCs) zählen zu den Makrophagen und wandern als unreife Zellen aus dem Blut in die Gewebe ein und bilden dort zahlreiche zarte Verästelungen aus. Als Langerhans-Zellen flechten sie in der Haut mit ihren Fortsätzen ein

dichtes Netz. Erfolgt eine Aktivierung durch Infektionserreger, pinozytieren sie eingedrungene Erregeranteile und wandern mit dem Lymphstrom in die umgebenen Lymphknoten, um sie dort den nächst höherrangigen Immunzellen, den T-Lymphozyten zu präsentieren.

Eine andere Form stellen die follikulären dendritischen Zellen (follicular dendritic cells, FDCs) dar. Sie bilden ein Netzwerk in den B-Zell-Follikeln der sekundären lymphatischen Organe. Sie sind darauf spezialisiert, bereits kontaktierte antigene Substanzen, die sie mit dem Lymphstrom erreichen, aufzunehmen und den B-Lymphozyten zu präsentieren, die dann über Plasmazellen ausreichend IgG-Moleküle bereitstellen, wie beispielsweise nach durchgemachter Masernerkrankung.

Die **Natürlichen Killer-**(**NK-**) **Zellen** gehören zu den T-Lymphozyten und sind darauf spezialisiert, infizierte Zellen, Tumorzellen und durch Antikörper „markierte“ Zellen zu vernichten. Gleichzeitig überwachen und induzieren sie die DC`s. Sie sind Regulatoren der angeborenen Immunabwehr. Da sie auch nicht (vollständig) markierte (Tumor)-Zellen erkennen können, sin sie besonders wichtig bei der Tumorbekämpfung.

Zu den Zellen des angeborenen Immunsystems gehören auch die polymorphkernigen Granulozyten. Diese **neutrophilen, basophilen** und **eosinophilen Granulozyten** sind selten im Gewebe anzutreffen, sie befinden sich im peripheren Blut. Bei Infektionen werden sie vermehrt im Knochenmark gebildet, um dann in größerer Anzahl aus dem Blut zum Entzündungsherd im Gewebe auszuwandern und dort ihre antigenvernichtenden Aufgaben zu erfüllen. Sie produzieren ebenso wie die Makrophagen mittels NADPH-Oxidasen (Penthose-Phosphat-Weg) reichlich Radikale, um Fremdstoffe (Antigene) zu vernichten. Nach erfolgreichem Kampf gegen die Erreger normalisiert sich die Anzahl der Immunzellen durch Apoptose wieder (Reduktion der Leucos nach einem Infekt auf den Normwert!).

Weiterhin findet man nur im Gewebe (besonders in der Haut und in den Schleimhäuten) die **Mastzellen**. Sofern sie Infektionserreger erkennen oder spezielle Aktivierungsreize (z. B. IgE) erhalten, setzen sie in Sekundenschnelle spezifische Inhaltsstoffe frei (z.B. Histamin), die eine Gefäßerweiterung bewirken. Durch Zytokin-Sekretionen sind die Mastzellen auch in der Lage, weitere Zellen anzulocken und Entzüngungsreaktionen einzuleiten.

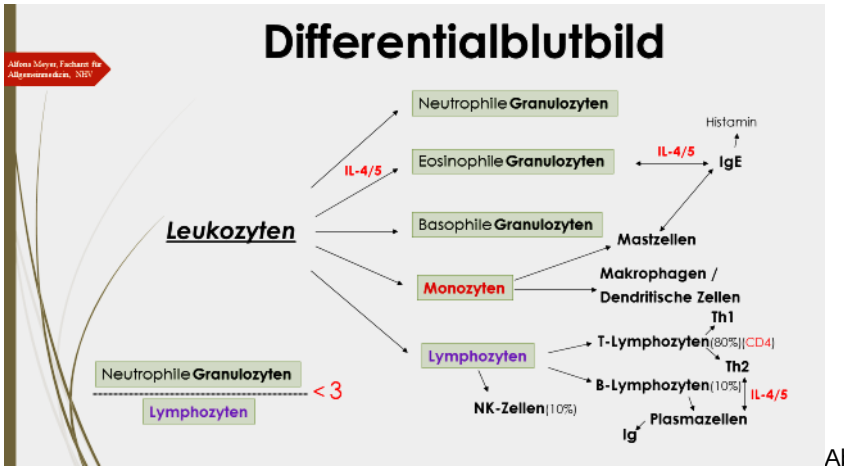


Abb. 1

Die Zellen des **adaptiven, spezifischen Immunsystems** bilden die Lymphozyten mit einem großen, fast runden Kern und einem schmalen Zytoplasmasaum. Es werden T-Lymphozyten und B-Lymphozyten differenziert. Die B-Lymphozyten reifen beim Menschen im Knochenmark (bone marrow) heran. Die Antigenrezeptoren heißen B-Zell-Rezeptoren. Es sind membranverankerte Immunglobuline oder Antikörper.

Wenn B-Lymphozyten nach bereits begonnener Infektion durch T-Lymphozyten aktiviert werden, differenzieren sie sich zu **Plasmazellen**, die darauf spezialisiert sind, große Mengen Immunglobuline zu synthetisieren und in löslicher Form zu sezernieren. Eine Plasmazelle kann bis zu 2000 Antikörpermolekülen pro Sekunde produzieren.

Die T-Lymphozyten werden aus dem Knochenmark ausgeschleust und im Thymus zu T-Helfer-Zellen (CD4-Th1) und zytotoxische T-Lymphozyten (CTLs) geprägt.
Nur 3% werden als ausgereifte T-Lymphozyten den Thymus verlassen können, um über Immunreaktionen entscheiden und auch Überreaktionen (Autoimmunprozesse) verhindern zu können.

Ausschließlich T-Helfer-Zellen entscheiden die primäre Immunantwort.

Sie stimulieren die im Gewebe patrouillierenden Makrophagen, aufgenommene und bereits präsentierte Mikroorganismen (Fremdstoffe) abzutöten und regen anschließend B-Lymphozyten zur Antikörperproduktion an. Ebenso werden CTLs dazu veranlasst, z.B. mit Viren infizierte Zellen abzutöten.

Regulatorische T-Helfer-Zellen (**T-reg**), früher Suppressorzellen genannt, wirken übermäßigen Immunreaktionen frühzeitig entgegen. Sie haben die lebenswichtige Funktion, den Organismus selbst vor Angriffen des Immunsystems (Autoimmunprozessen) und vor möglichen Überreizungen (auch iatrogen) zu schützen. T-reg-Kontrollen eignen sich daher gut zur Verlaufskontrolle bei Regulationsverfahren.

Die Zellen der unspezifischen, zellulären Abwehr (Makrophagen, NK-Zellen…) sind essentiell für die Funktion der T-Helfer-Zellen und somit für die gesamte Immunantwort.

Die Aktivierung **antigenpräsentierender Zellen** (**APC**), wie **Makrophagen, dendritische Zellen und antigenpräsentierende B-Zellen** sind ein erster notwendiger Schritt zur Auslösung einer adaptiven, spezifischen Immunantwort.

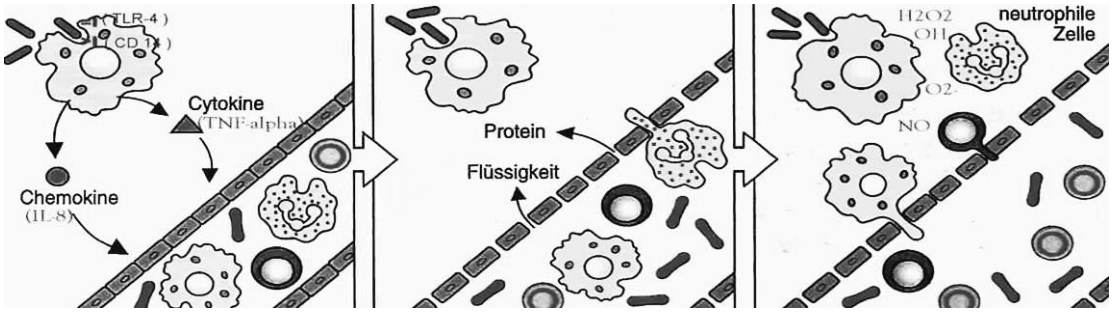
T -Lymphozyten sind insgesamt für die Kontrolle *intrazellulärer* Krankheitserreger und für die Aktivierung von B-Lymphozyten gegen die meisten Antigene erforderlich. Dabei erkennen T-Lymphozyten Fremdantigene an Peptidfragmenten, die an Proteine des **Haupthistokompatibilitäts-Komplexes** (**MHC**) des präsentierenden Makrophagen oder infizierter Zellen gebunden sind.

Durch das angeborene **Komplementsystem** werden Krankheitserreger bereits humoral mittels Proteasen opsonisiert, um sie für die Zerstörung durch Phagozyten zu markieren und auf diese Art und Weise das Immunsystem zu unterstützen, bzw. zu „komplementieren“.

Monozyten sind stets im Blut vorhanden und werden bei Entzündung zu phagozytierenden Makrophagen umgewandelt, die ins Gewebe einwandern.

Die Reaktion von Makrophagen auf bakterielle **Lipopolysaccharide** (**LPS**) ist abhängig von der Bindung des **CD14** (LPS-Rezeptorkomplex) an den **Toll-like-Rezeptor 4** (**TLR-4**), was anschließend die Produktion von **entzündungsfördernden Zytokinen** und **Chemokinen**, sowie die Expression **costimulierender Moleküle** bewirkt.

Entzündungsreaktionen im Gewebe



Bakterien regen Makrophagen zur Freisetzung von Cytokinen und Chemokinen an.

Gefäßerweiterung(Histamin) und eine erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßwand verursachen Rötung, Erwärmung und Schwellung.

Entzündungszellen dringen in das Gewebe ein und setzen Entzündungsmediatoren frei, die Schmerzen verursachen.

Chemokine locken vitamin-C-abhängig weitere Abwehrzellen zum Infektionsherd**.** **Neutrophile Granulozyten** werden u. a. durch **Interleukin-8** (**IL-8**) chemotaktisch angelockt („Navigationssystem“ der angeborenen Immunabwehr) und durch den **Tumor-Nekrosefaktor-α** (**TNF -α**) aktiviert.

Sie durchqueren als erste die Blutgefäßwände und dringen ins Entzündungsgebiet ein. Hier erzeugen sie über **„respiratory burst“** Sauerstoffradikale und Stickstoffmonooxid (NO) als Waffe gegen Eindringlinge. Abgestorbene neutrophile Granulozyten mit phagozytierten Erregerresten bilden dementsprechend den Hauptbestandteil des Eiters.

Um ein Ausbreiten der Entzündung zu verhindern, wird von aktivierten Makrophagen TNF-α lokal freigesetzt, was zur Blutgerinnung (Mikrothromben) in umgebenen Blutgefäßen führt. Kommt es jedoch zur systemischen Freisetzung von TNF-α in die Blutbahn in Folge einer Sepsis, so entwickelt sich eine Verbrauchskoagulopathie mit Multiorganversagen.

Die von den Phagozyten freigesetzten Cytokine (**IL-1, IL-6**) aktivieren die Akute-Phasen-Proteine, wie C-reaktives Protein (**CRP**). In Folge kommt es auch zum Anstieg der Körpertemperatur.

Gleichzeitig wird neben der *angeborenen unspezifischen Immunreaktion* auch die *spezifische* eingeleitet, indem einige Makrophagen und vorwiegend dendritische Zellen im Entzündungsbereich Erreger und deren Antigene aufnehmen und IL 12 induziert zu den **regionalen Lymphknoten** transportieren, um sie dort den T-Lymphozyten präsentieren zu können.

Diese veranlassen daraufhin die Ausschüttung von weiteren Interleukinen zur adaptiven Immunantwort. **Natürliche Killerzellen** (**NK**-Zellen) werden ebenfalls durch freigesetztes **Interferon-γ** (IFN-γ) und Zytokine (**Interleukin -12**) aktiviert. Gleichzeitig verstärken IFN-γ und IL-12 die Expression von **MHC-I Molekülen** auf körpereigenen T-Zellen zum Schutz vor einem Angriff aktivierter NK-Zellen, sowie die Expression von viralen Peptidfragmenten im Komplex mit MHC-I auf infizierten Zellen, um **zytotoxische T-Lymphozyten** (**CD8-CTL**) anzuregen (s. Abb.2).

Vitamin C aktiviert in hoher Konzentration IFN-γ und blockiert TNF-α, sowie lL1 ß (HarteI, 2004).
IFN-γ und lL-12 erhöhen die NK-Zell-Aktivität bis zu 1OO-fach (Janeway, S.87).

Aktivierte CTL's töten selektiv Zielzellen, die virale oder andere intrazellulär cytoplasmatische Antigene (Chlamydien, Listerien, Borrelien) im Komplex mit **MHC-I** an ihrer Oberfläche exprimieren. Jedoch kennen einige Erreger spezifische Tricks, um sich vor dem Angriff des Immunsystems zu schützen.

NK-Zellen erkennen Fremdantigene auch *ohne* MHC-Markierung, was sie so bedeutend im Kampf gegen Karzinom-Zellen macht, denn NK-Zellen greifen insbesondere Zellen an, die eine verzögerte bis keine MHC-I-Expression an der Zelloberfläche präsentieren, was kennzeichnend für Tumorzellen ist.

Zum Abtöten krankmachender Bakterien werden von APC **inflammatorische CD4-Th1-Helferzellen** zur *zellulären* Immunantwort aktiviert, die auf **MHC-II** reagieren.

Die *extrazelluläre* humorale Immunantwort wird von **CD4-Th2-Helferzellen** ausgelöst, die B-Lymphozyten über Plasmazellen zur spezifischen Antikörperbildung anregen.

Reife **B-Zellen** tragen an ihrer Oberfläche **Immunglobulinmoleküle** (**lgM, lgD, lgA, lgG, lgE**) als Antigenrezeptoren und sezernieren nach ihrer Aktivierung nur spezifische, exakt zum Erreger passende Immunglobuline als lösliche Antikörper, die eine Bekämpfung von speziellen Krankheitserregern schon in dem extrazellulären humoralen Bereich des Körpers ermöglichen.

T-Lymphozyten sind somit sowohl für die humorale, als auch für die zelluläre Immunantwort von entscheidender Bedeutung (Janeway, 8.35).

Th1-Zellen regen über die Produktion von **INF-Ɣ, IL-12 und IL-2** die zelluläre und **Th2**-Zellen über **IL-10, Il-5, Il-4 und TGF-ß** die humorale, extrazelluläre Immunantwort an.

Die von Th1 und Th2 sezernierten Zytokine hemmen sich gegenseitig (Janeway, S.422).

Diese „gesunde Opposition" soll ein einseitiges Übergewicht verhindern, wie es sich krankhaft bei Autoimmunerkrankungen (Th1) und vielen Leukämien (Th2) widerspiegelt.

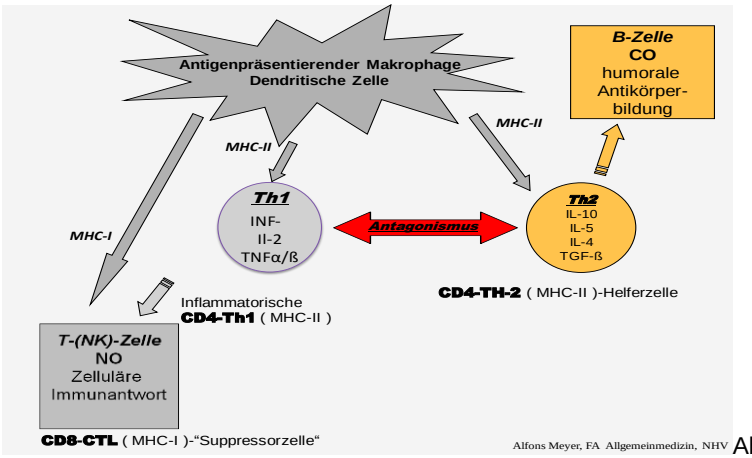


Abb. 2

Somit wäre eine Impfung während einer bereits begonnen Infektion mit verheerenden Folgen assoziiert und ist daher streng kontraindiziert!

Um frühzeitig ein Überschießen einer Immunreaktion zu verhindern, blockieren bereits **inhibitorische Transmembranproteine**, wie **CD22** bei B-Zellen und **CTLA-4** (CD152, cytotoxis T-lymphocyte associated protein-4) bei T-Zellen die Signalgebung schon während der Antigenpräsentation im Lymphknoten.

CTLA-4 ähnelt dem costimulierenden Molekül CD28 und bremst so die Signalgebung der APC bereits an der T-Zelle. Gleichzeitig aktiviert CTLA-4 in der APC die Expression von **Indolamin-2,3-dioxygenase** (**IDO**), was den Abbau der Aminosäure Tryptophan zum **Kynurenin** zur Folge hat. Kynurenin zerstört bereits aktivierte T-Lymphozyten. (s.Abb.3) Bei Überstimulation ist daher eine verminderte Zahl an Lymphozyten schon im Differential-Blutbild zu erkennen.

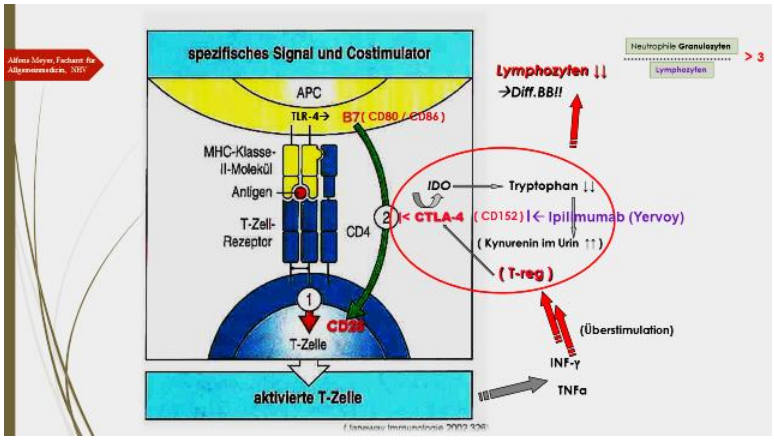
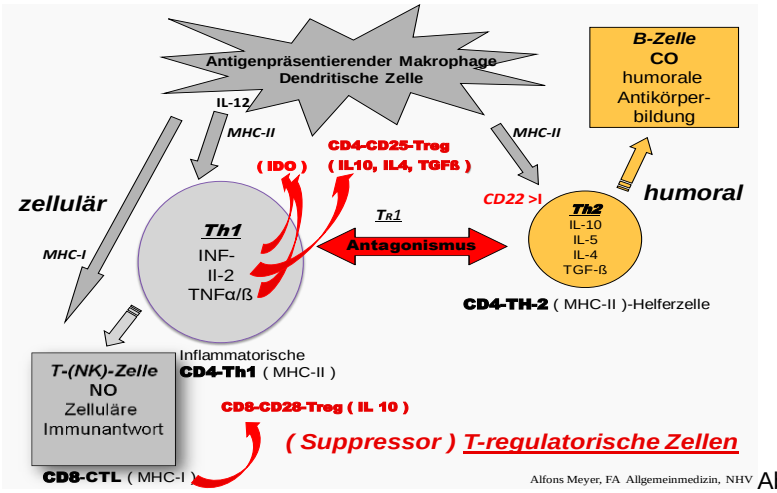


Abb. 3

Gleichzeitig verhindern T-reg`s durch unmittelbare Gegenregulationen Überreaktionen von Abwehrfunktionen. Sie sezernieren beispielsweise bei Überstimulation von IL-2, als CD4-CD25-Treg markiert, *IL-I0, IL-4* und *TGF-ß* und bei Überexpression von CD8-CTL, als CD8-CD28-Treg, *IL-10* im Sinne einer Suppression. (s.Abb.4)

Tr-1-Zellen verhindern schon bei der Anregung von Th1- bzw. Th2- Zellen jeweils eine unkontrollierte Überexpression.



Alfons Meyer, FA Allgemeinmedizin, NHV Abb. 4

Ähnliche immunologische Verhältnisse finden sich in der **Schwangerschaft.** Auch hier produziert der Synzytiotrophoblast **IL-4** und **IL-1O** zur Unterdrückung der Th1-Reaktionen zum Schutz des Feten über die neun Monate der Schwangerschaft hinweg.

Außerdem exprimiert die Placenta, um einem Angriff mütterlicher CTL's und NK-Zellen zu entgehen, NK-Zell-hemmende Rezeptorproteine (**KIR**) p58 und p70 im Übermaß.

Zum weiteren Schutz vor mütterlichen T-Zell-Angriffen finden wir auch hier erhöhte Spiegel des Enzyms **Indolamin-2,3-dioxygenase** (**IDO**) in der Plazenta, die, wie schon erwähnt, die Aminosäure **Tryptophan** abbaut, was eine Proliferation der T -Zellen verhindern soll. (Janeway 570 ff).

Tryptophan ist außerdem Ausgangssubstanz für die Serotonin-Synthese im ZNS (neuro-immunologische Reaktion). In diesem Zusammenhang wird eine immunsuppressiv-induzierte Depression verständlich (Schwangerschaftsdepression).

Killerhemmende Rezeptorproteine (KIR) schützen darüber hinaus allgemein körpereigene Zellen vor dem Angriff der NK-Zellen.

Th3-Zellen des Darmes sezernieren analog den Th2-Zellen **IL-4, IL-10** und **TGF-ß** zur regulatorischen Hemmung der Th1-Zellen, um eine Antigen-Toleranz gegenüber Darmbakterien zu erreichen. Infolge wird **sekretorisches IgA** (Th2) als Schleimhaut assoziierter Antikörper gebildet. Daher reagiert das Immunsystem der Schleimhaut ohne Entzündungsreiz auf Fremdantigene tolerant.
Dendritische Zellen exprimieren in **Peyerschen Plaques** IL-10 und IL-4, während sie in peripheren Lymphknoten INF-gamma und IL-12 synthetisieren. Im Falle eines ernsthaften Darminfektes sezernieren Th1-Zellen in Peyerschen Plaques jedoch auch vorübergehend IL2 und Interferon ϒ.

Um die Homöostase der Lymphozytenpopulation aufrecht erhalten zu können, werden nach einer durchgemachten Infektion die nicht mehr benötigten aktivierten Effektor-T-Zellen durch Wechselwirkung mit dem Fas-Liganten zur Apoptose veranlasst. (Rückgang der Leukozyten nach durchgemachtem Infekt!)

Das immunologische Gedächtnis wird von B-, T- und NK-Gedächtniszellen gewährleistet.

Der programmierte Zelltod kann durch das **Onkogen Bcl-2** blockiert werden. Dabei verhindert Bcl-2 das bei der Apoptose induzierte Anschwellen und somit das Austreten von Cytochrom c aus den Mitochondrien. Tritt oxidiertes Cytochrom c aus den Mitochondrien einer Zelle aus, so induziert es in aller Regel die Apoptose.

Karzinomzellen werden daher unsterblich, weil sie kaum noch Mitochondrien (5%) besitzen und zudem ihre Hämoxigenase zum Abbau des Cytochrom c überexprimieren.

Auch **Krebszellen** bilden IL-1O, TGF-ß, PGE-2 und MDSC um die Th1-Zellen auf zellulärer Ebene zu schwächen (**Immune-escape-Mechanismen**).

Zu den **myeloiden Suppressorzellen** (MDSC), die von Krebszellen generiert werden, zählen unreife Immunzellen (Makrophagen, Granulozyten, dendritische Zellen…), die die angeborene Immunantwort insuffizient werden lassen und durch eine hohe Arginaseaktivität die Proliferation von Tumorzellen unterstützen.

Angeregt durch **TH17** werden bis zu 50% der Makrophagen über Sezernierung von PGE-2 zur Förderung der Neoangiogenese veranlasst, unterstützt durch tumoreigne Hyaluron-säureproduktion. Diese tumorhörigen Makrophagen werden daher als **T**umor-**A**ssoziierte **M**akrophagen (**TAM**) bezeichnet. Sie sezernieren unter dem Einfluss von IL4 und 5 u.a. CCL22 und aktivieren T-reg-Zellen, um so das Immunsystem und insbesondere die NK-Aktivität zu unterdrücken. Mit ihrer Hilfe können Tumorzellen auch den Tumorverband verlassen und in die Peripherie streuen.
Unter dem Einfluss von TGF-ß, sezerniert durch T-reg-Zellen und den Tumor selbst, kommt es zur Inhibition von Th1-Immunzellen. (Abb.5).

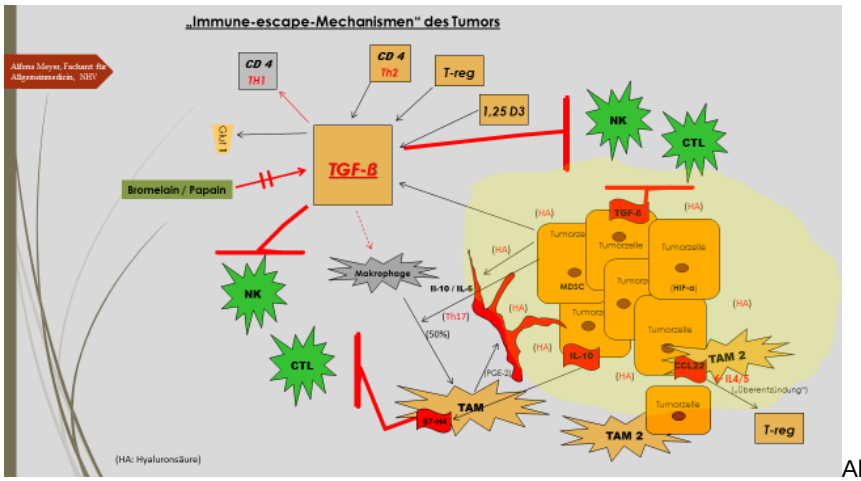


Abb.5

Unter diesen Voraussetzungen kann der Tumor nun wachsen. Da er nur auf Glukose als Energielieferant angewiesen ist, ist somit seine Versorgung mit Glukose sichergestellt. Bei übermäßiger Glukoseversorgung kann er sogar proliferieren.

Dabei bedient er sich einem bedeutenden Nebenweg der Glykolyse und Zuckerverwertung, dem **Penthosephosphatweg,** welcher durch **Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase** (G-6-PDH) eingeleitet wird. Er sorgt neben der Gewinnung von Penthosen, wie **Ribosen** zur Nukleinsäuresynthese und damit zur Zellregeneration und Zellproliferation, neben Glutamin, Glycin, Aspartat, Tetrahydrofolsäure, Cobolamin und Bikarbonat, auch für die Bereitstellung von Reduktantien in Form von **NADPH** z.B. zur Reduktion und damit Wiederherstellung von

Glutathion (GSH), dem wichtigsten körpereigenen Schutz vor Radikalen. Somit übernimmt GSH die Funktion des Zellschutzes.(s.Abb.6)

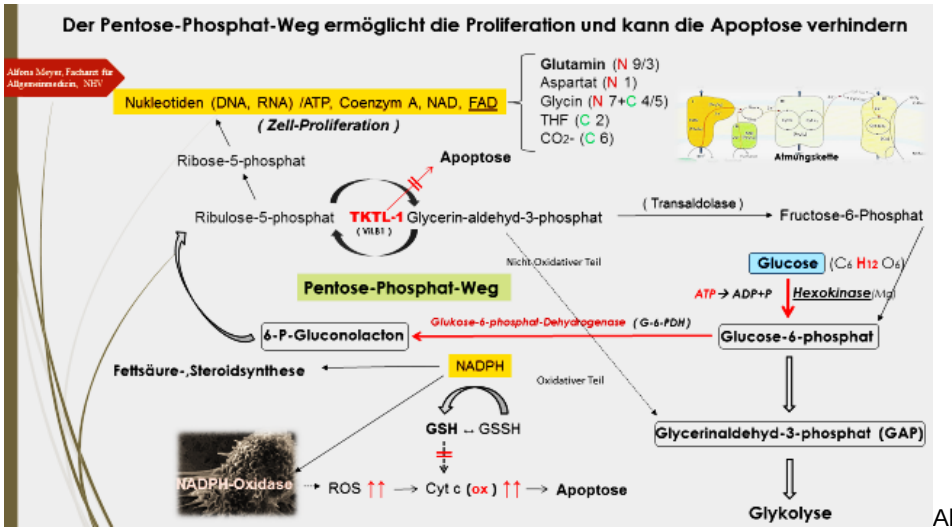


Abb.6

Vitamin C wird durch Glutathion recycelt und verbraucht dem entsprechend Glutathion. Dieses muss bei der intravenösen Gabe von Hochdosen Vitamin C beachtet werden. Patienten mit einem angeborenen Mangel an Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase sollten daher keine Vitamin C-Hochdosis-Infusionen erhalten (Kontraindikation).

Die Tumorzelle sorgt **bei ausreichendem Glukosevorrat** für die Tumor-Proliferation über den Penthosephophat-Weg, sowie die Hemmung der Apotose mittels TKTL1 Generierung.

Herrscht im Gewebe Sauerstoffmangel, also ein pathologisches Ungleichgewicht gegenüber dem Wasserstoff, so wandelt ein regulatorisches Enzym, die Bisphosphoglyceromutase im Erythrozyten 1,3-BPG durch Verlagerung der Phosphatgruppe in 2,3-Bisphosphoglycerat (2,3-BPG) um (Rapoport-Luebering-Zyklus).

2,3-BPG bindet anschließend ans Hämoglobin, worauf das Hämoglobinmolekül den Sauerstoff leichter ans Gewebe abgeben kann. Erst wenn sowohl Sauerstoff als auch Wasserstoff in ausreichender Anzahl in den Mitochondrien zur Verfügung steht, kann die Glykolyse bedenkenlos fortgesetzt werden. Ein Mangel an Sauerstoff würde die Atmungskette zum schädlichen Erliegen bringen.
Erhöhtes 2,3-BPG wirkt sich im Sinne einer Drosselung der Glykolyse auch entsprechend hemmend auf das Schrittmacherenzym, die PKF-1, sowie die Hexokinase aus.

Erst wenn die Hypoxie im Gewebe beseitigt ist und dem zu Folge genügend Sauerstoff vorhanden ist, läuft die Glykolyse erst weiter. Hierzu bedarf es ist der Phospho-glycerokinase**,** welches unter ATP-Bildung aus 1,3-BPG 3-Phosphoglycerat bildet.

Steht der Tumorzelle jedoch genügend Glukose zur Verfügung, so schaltet sie von der tetrameren Form der Pyruvatkinase, dem letzten Schritt der Glykolyse, in die dimere Form **M2PK** um. In Folge ist zunächst dieser irreversible Schritt der Glykolyse gedrosselt, sodass es zu einem Rückstau innerhalb der Glykolysereaktionen kommt und somit erst die Voraussetzung zur Tumorproliferation gegeben ist. Dementsprechend ist das Isoenzym M2PK beim proliferierenden Krebs erhöht.

Der Rückstau der Glykolysmetaboliten führt u.a. zur Erhöhung der Phosphoglyceromutase-Aktivität in proliferierenden Tumorzellen. Somit schaltet die Tumorzelle durch Hochregulation des 3-Phosphoglycerats den Rapoport-Luebering-Zyklus ab, wodurch die Glykolyse sauerstoffunabhängig wird. Bei übermäßigem Sauerstoffangebot (Sauerstofftherapie) gehen diese Zellen durch oxidativen Stress schließlich zugrunde.

Bei chronischem Sauerstoffmangel oder bereits eingetretener Mitochondropathie ist die Tumorzelle absolut auf die aerobe Glykolyse als Energielieferant angewiesen (**Warburg-Effekt**).
Infolge übersäuert das Gewebe. Die Leber überführt unter Hochdruck das anfallende Laktat mittels Gluconeogenese in Blut-Glucose. Schreitet dieser Zustand ununterbrochen fort, ist es denkbar, dass der ständig neu gebildete Zucker eventuell die Insulinwirkung in Richtung Insulinresistenz zu treiben vermag.

Eine Aktivierung des **Onkoproteins Akt** führt zu einem hochgradig glykolytischen Phänotyp von Krebszellen (Elstrom et al. 2004), das heißt, dass die Akt-Aktivierung direkt an der erhöhten Glykolyserate in Tumorzellen unter aeroben Bedingungen, also dem sogenannten Warburg-Effekt beteiligt ist (Elstrom et al. 2004).

Durch die erhöhte Glukoseaufnahme stimuliert pAkt die aerobe Glykolyse in Krebszellen (Elstrom et al. 2004). Glukose-6-Phosphat wird entweder via Fruktose-6-Phosphat zu Phosphoenolpyruvat metabolisiert oder in den Pentosephosphatzyklus eingeschleust.

Die Expression der **Transketolase-Like-1** (**TKTL-1**), eines Isoenzym der Transketolase im **Pentose-Phosphat-Weg**, ist in vielen Tumoren u.a.zwecks Apoptoseschutz hochreguliert. Man nimmt an, dass TKTL-1 Zellschutz vor oxidativem Zellstress vermitteln kann. Es konnte gezeigt werden, dass TKTL-1 ein indirektes p53-Zielgen ist, welches über **TIGAR** (TP53-induzierbare Glykolyse u. Apoptose Regler) reguliert werden kann. (Diss. “Zelltodresistenz maligner Gliomzellen-Die Bedeutung p53-abhängiger Prozesse“ 2010 Uni Frankfurt) (Abb.7)

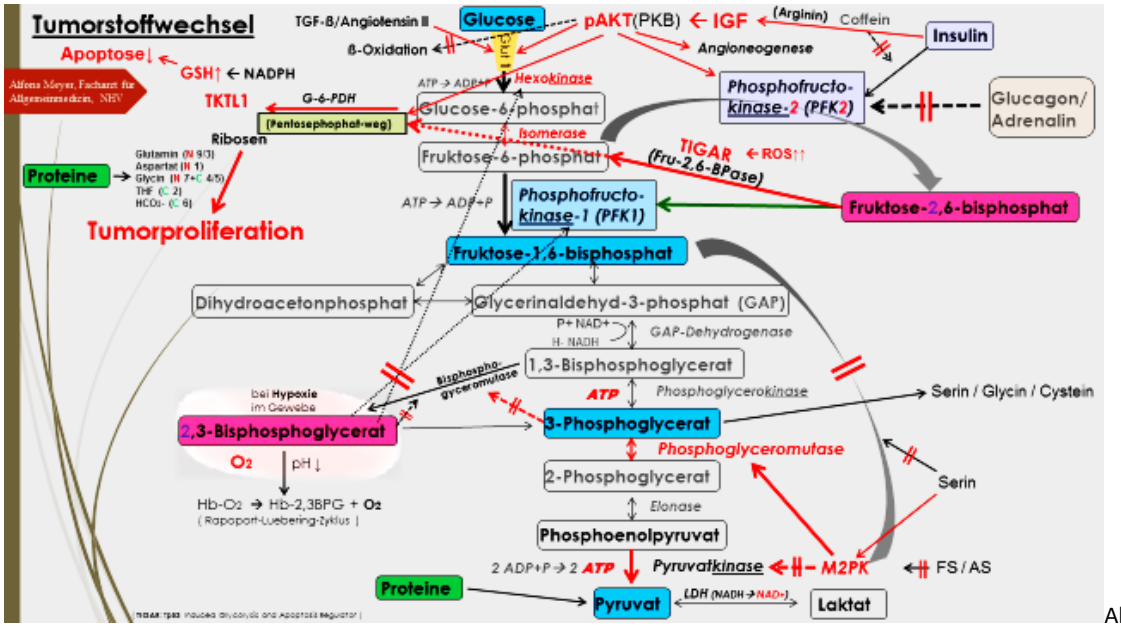


Abb.7

Akt-Kinasen stellen zentrale Knotenpunkte in verschiedenen Signalkaskaden dar, die unterschiedlichste zelluläre Vorgänge regulieren.

Hierzu zählen Zellwachstum, -proliferation, -überleben, der Glukosemetabolismus, die Genomstabilität und die Neovaskularisierung (Bellacosa et al. 2004).

Einige Stoffwechselzwischenprodukte regulieren die Konformation der M2-PK. Beispielsweise führt eine hohe Fruktose-1,6-Bisphosphatkonzentrationen zur Umwandlung des Dimers ins Tetramer und umgekehrt.

L-Serin führt zur allosterischen Affinitätserhöhung der M2-PK und erniedrigt die Fruktose-1,6-Bisphosphat-konzentration.

Andere Aminosäuren haben gegenteiligen Effekt. Auch gesättigte und einfach ungesättigte Fettsäuren hemmen die M2-PK (Mazurek et al. 2005).

Der Dimer Tumor-M2-PK in malignen Zellen führt, wie bereits erwähnt, zur Anhäufung von Glykolysemetaboliten in proliferierenden Zellen, die dann der Nukleinsäure-, Aminosäure- und Phospholipidherstellung zur Verfügung stehen. (Eigenbrodt et al. 1992, Mazurek et al. 1997, Mazurek und Eigenbrodt 2003).

Die Konzentration der Nukleinsäuretriphosphate hängt mit der jeweils vorhandenen M2-Pyruvatkinase zusammen.

Maligne Zellen mit konstitutiv aktiviertem Akt sind zwingend abhängig von Glukose als Energiequelle und sterben bei Glukoseentzug.

Dies geschieht auch, weil Akt die ß-Oxidation der Fettsäuren verhindert, die in normalen Zellen bei Abwesenheit von Glukose Energie liefert (Elstrom et al. 2004, Majewski et al. 2004a).

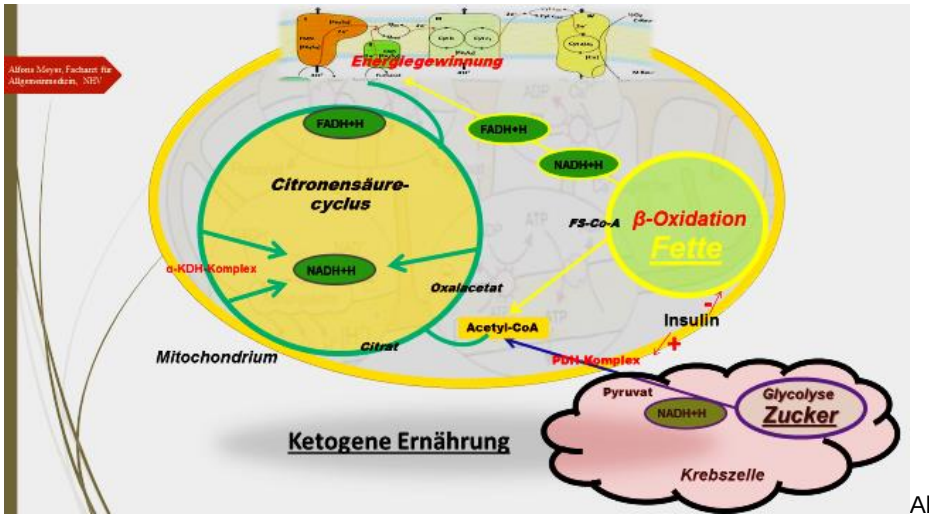


Abb.8

Außerdem besitzen Krebszellen kaum noch intakte Mitochondrien, in denen die ß-Oxidation möglich wäre. Daher können maligne Zellen im Gegensatz zu gesunden Zellen keine

Energie aus Fettsäuren gewinnen. (Abb.8) Somit stellt die ketogene Kost eine klare Option zur Ernährung bei Krebs dar.

Alfons Meyer
Facharzt für Allgemeinmedizin, Notfallmedizin
Naturheilverfahren und Akupunktur
Dozent für die Weiterbildung NHV (ZAEN)
65185 Wiesbaden
Kaiser-Friedrich-Ring 77

L i t e r a t u r h i n w e i s e

1. Janeway, Travers, Walport, Shlomchik, Immunologie, Spektrum-Verlag, 2002
2. Georg A. Holländer, Immunologie, Urban &Fischer-Verlag 2006
3. Biesalski, Ernährungsmedizin, Thieme-Verlag,1999
4. Claudius Christopher Rauscher, Immunologische Behandlungsmethoden, Haug-Verlag,1996
5. Schütt, Bröker, Grundwissen Immunologie, Spektrum Verlag, 2006
6. Kremer, Heinrich, Die stille Revolution der Krebs- und AIDS-Medizin,Ehlers Verlag,2004
7. Berg, Tymoczko, Stryer, Biochemie, Spektrum Verlag, 2003
8. Vorlesungsskript Immunologie und Infektiologie Uniklinik Düsseldorf 2007
9. Alfons Meyer, „Grundlagen der Immunologie“, CO`med-Magazin, 10/2008
10. Alfons Meyer, „Regulationsmechanismen der Glykolyse “, CO`med-Magazin, 1/2015