

Glutamin in der Krebstherapie

Zusammenfassung

Im Gegensatz zur Glycolyse findet die Glutaminolyse nur unter aeroben Bedingungen in den Mitochondrien statt. Da Krebszellen ausschließlich Glukose zur Energiegewinnung nutzen und ihre Mitochondrien abgeschaltet, bzw. defekt sind, ist eine Glutaminolyse kaum möglich. Glutamin kommt in allen Geweben in hohen Konzentrationen vor und ist die häufigste Aminosäure des Organismus. Leben ist somit ohne Glutamin nicht möglich.

Schlüsselworte

Mitochondrien

Glykolyse

Glutamin

Evolutionsbiologisch entwickelte sich vor etwa 1,5 Mrd. Jahren mittels Endosymbiose zwischen aeroben, bakterienähnlichen Mitochondrien und der prokaryotischen, anaeroben Ur-Zelle die heutige eukaryotische Körperzelle.

Dank der Mitochondrien war es nun möglich, Glukose mit Hilfe von Sauerstoff 19-fach effektiver zur Energiegewinnung nutzen zu können. Dabei haben die Mitochondrien ihre Eigenständigkeit nicht verloren, was sich noch heute in ihrer eigenen DNA niederschlägt. Sauerstoff ist seit diesem Zeitpunkt zentrales Molekül der Energiegewinnung geworden.

Da Sauerstoff jedoch als relativ träges Biradikal reagiert, wird das Leben andererseits durch innere Oxidationsprozesse begrenzt.

Dadurch ist der Zelluntergang, das heißt unser Leben auf Zeit, vorprogrammiert, denn der intrinsische Weg der Apoptose wird durch die Mitochondrien eingeleitet. Dabei wird Cytochrom c im Komplex 4 der Atmungskette oxidiert, was die Kaskade der Apoptose einleitet.

Bei Abschaltung oder Zerstörung dieser Kraftwerke, bleibt der Zelle somit nur noch die Glykolyse zur Energiegewinnung. Sauerstoffmangel, Schadstoffbelastung, oxidativ- und nitrosativer Stress tragen hierzu wesentlich bei.

Sind die Mitochondrien einer Zelle durch diese Umweltbedingungen weitgehend zerstört, bleibt der Zelle, um sich der Apoptose entziehen zu können, nur noch die Möglichkeit, die Retardierung ins Archaische mit der Option, Zucker zukünftig nur noch vergären zu können (Elstrom et al. 2004). Dieser Zustand kennzeichnet vorwiegend den der Krebszelle.

Die Warburg-Hypothese, die diese Zusammenhänge bereits vor über 80 Jahren postulierte, wurde im Januar 2006 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht und anerkannt (siehe Veröffentlichung und Anerkennung der Warburg-Hypothese von vor 80 Jahren :“ Vergärung statt Verbrennung“ im Deutschen Ärzteblatt am 10.01.2006).

Da die Mitochondrien somit überwiegend in Krebszellen fehlen oder abgeschaltet wurden, sind sie nicht mehr in der Lage in Apoptose gehen zu können, was Karzinomzellen auszeichnet. Sie werden damit unsterblich.

Um zu überleben, benötigen Karzinomzellen nicht mehr Sauerstoff, sondern ausschließlich Glukose, was durch die vermehrte Durchblutung im Tumorgebiet gewährleistet ist. Zur

Detektion von Tumorzellen erscheint somit das PET-CT (Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie) hervorragend geeignet.

Bei den Transaminasereaktionen im Leberstoffwechsel wird der zentralen Aminosäure Glutamat die Aminogruppe entzogen und auf eine α -Ketosäure, dem Oxalacetat (GOT) oder dem Pyruvat (GPT) Vitamin B6-abhängig übertragen. Dabei entstehen die nichtessentiellen Aminosäuren Aspartat und Alanin.

Oxalacetat, sowie α -Ketoglutarat entstammen dabei jeweils dem Citratzyclus aus den Mitochondrien. (s. Abb. 1)

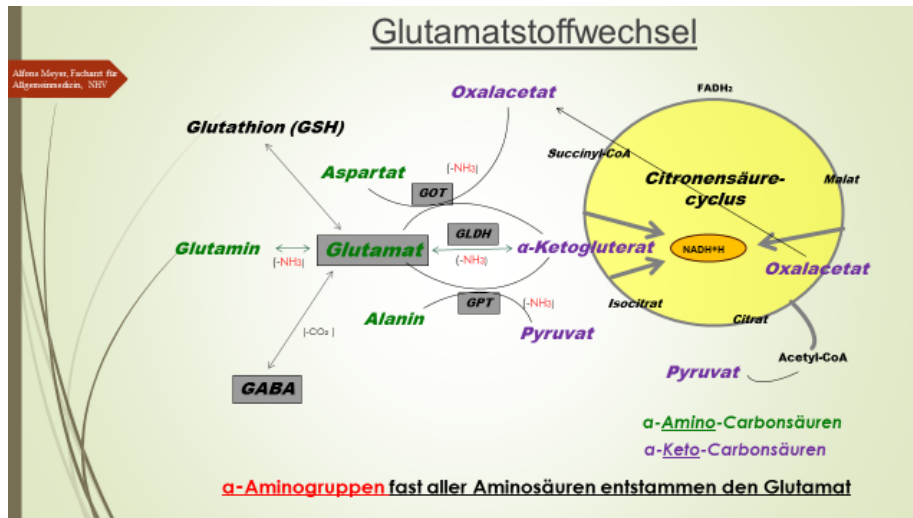
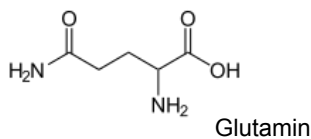


Abb.1

Die GOT-Reaktion verläuft in den Mitochondrien, die GPT-Reaktion vorwiegend im Plasma der (Leber)Zelle.

Wird die Aminogruppe mit Hilfe der Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)-Reaktion auf α -Ketoglutarat übertragen, so entsteht die nicht-essentielle Aminosäure Glutamat. Diese Reaktion ist leberspezifisch und streng mitochondrial.

Wird eine weitere Aminogruppe auf Glutamat übertragen, entsteht das Amid der Aminosäure Glutamat, das Glutamin.



Glutamin kommt in allen Geweben in hohen Konzentrationen vor und ist die häufigste Aminosäure des Organismus. Sie ist daher nicht weg zu denken, insbesondere, da Glutamin und seine Stoffwechselprodukte, wie z.B. Aspartat wichtige Ausgangsstoffe für die Nukleinsäure-Synthese sind. Einerseits dient dies auch der Tumorphiliferation, andererseits aber auch der der Immunzellproliferation schlechthin.

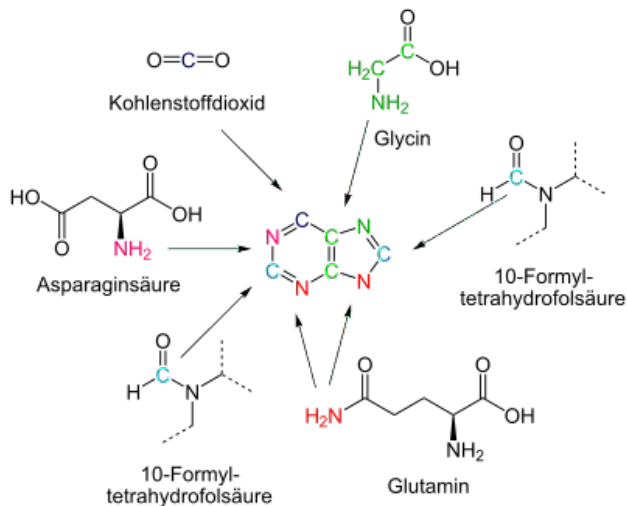


Abb.2

Um die Proliferation eines Tumors hemmen zu wollen, müsste man also nicht nur auf die Zufuhr von Glutamin, sondern auch, wie in Abb. 2 dargestellt, auf CO₂, Glycin, Folsäure und Aspartat verzichten. Dies wäre mit dem Leben nicht vereinbar und daher völlig undiskutabel.

Da Glutamin nicht essentiell ist, nutzt eine glutaninarme Kost ohnehin wenig. So bewirkte ein medikamentöser Glutamin-Entzug bei Tumorpatienten allerdings kaum eine Hemmung des Tumorwachstums (Hidalgo M et al. 1998). Im Gegensatz dazu beeinflusste eine Glutamin-haltige Diät das Wohlbefinden von Krebspatienten positiv (Klimberg VS und McClellan JL, 1996). Diese Beobachtung wird u.a. auf die unterstützende Funktion des Glutamins auf die Entwicklung von Immunzellen zurückgeführt, die eine inhibierende Wirkung auf das Tumorwachstum ausüben (Newsholme EA, 1996).

Glutamin trägt neben der Ammoniakentsorgung auch als stickstoffreiche Aminosäure zur Regeneration der Zellen, insbesondere der Immunzellen, bei.

Besonders im Darm trägt Glutamin zur Regeneration des Darmepithels bei, wie z.B. bei Morbus Chron und Colitis ulcerosa, aber auch bei der Chemo- und Bestrahlungstherapie.

Glutamin wird im Rahmen der Darmsymbiose auch von Escherichia coli-Keimen der Darmflora selbst gebildet. Glutamin wirkt daher hauptsächlich anabol!

Im Gegensatz zur Glycolyse findet die Glutaminolyse nur unter aeroben Bedingungen statt (<http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2005/2395/pdf/IpaktchiRamin-2005-08-22.pdf>).

Da Krebszellen ausschließlich Glukose zur Energiegewinnung nutzen können, weil ihre Mitochondrien abgeschaltet, bzw. defekt sind, ist eine Glutaminolyse kaum möglich.

Somit besitzen Krebszellen über 20 mal mehr Zuckerrezeptoren (Glut-1) als normale Zellen und sterben bei Glukoseentzug. (Elstrom et al. 2004, Majewski et al. 2004a)

Bei der Kombination von L-Glutamin mit 5-Fluoracil (5-FU) Chemotherapie kam es in diesem Zusammenhang zu keiner, weder positiven noch negativen Wirkung. Bei der Behandlung der Darmschleimhautentzündungen bei 5-FU-Patienten verbesserte sich jedoch nach Glutamingabe die Ernährungssituation infolge der verbesserten Darmsituation. Bei Nervenschäden als Folge von Paclitaxel oder der Oxaliplatin-5-FU Kombination kam es zur erheblichen Reduktion der Symptome.

In keinem der Fälle hatte die Gabe von Vitalstoffen negative Auswirkungen auf die Chemotherapie oder die Überlebenschancen der Patienten. (Quelle: T-Online, " Die Gabe von Vitalstoffpräparaten schmälert nicht die Wirkung der Chemotherapie ! ")

Im Focus Onkologie > Ausgabe 7-8/2017: Glutamin-Bedarf von Tumorzellen, Therapeutischer Holzweg? Autor: Martin Roos, war unlängst zu lesen:

„ Die nicht essentielle Aminosäure Glutamin wird in vielen Studien als *Conditio sine qua non* für das Wachstum von Tumoren postuliert. Forscher aus Würzburg und Berlin monieren nun, dass entsprechende Studien vorwiegend in genetisch manipulierten Zellkulturen vorgenommen wurden. Mehr noch: Martin Eilers und Stefan Kempa stellen mit ihren Arbeitsgruppen die Hypothese infrage, wonach ein Glutamin-Entzug Tumorzellen abzutöten vermag. ...“



Alfons Meyer
Facharzt für Allgemeinmedizin, Notfallmedizin,
Naturheilverfahren und Akupunktur,
Dozent für Naturheilverfahren (ZÄN) und Akupunktur
Lehrbeauftragter der St. Elisabeth-Universität München
u. Fresenius-Universität Idstein
Kaiser-Friedrich-Ring 77
65185 Wiesbaden

Literatur

1. Elstrom RL, Bauer DE, Buzzai M, Karnauskas R, Harris MH, Plas DR, Zhuang H, Cinalli RM, Alavi A, Rudin CM, Thompson CB. „Akt Stimulates Aerobic Glycolysis in Cancer Cells.“ *Cancer Res*, 2004; 64:3892-9.
2. Vergärung statt Verbrennung“ im Deutschen Ärzteblatt am 10.01.2006
3. Hidalgo M, Rodriguez G, Kuhn JG, Brown T, Weiss G, MacGovren JP, Von Hoff DD, Rowinsky EK. A phase I and pharmacology study of the glutamine antagonist acivicin with the amino acid solution aminosyn in patients with advanced solid malignancies. *Clin Cancer Res*. 1998; 4 (11): 2763-2770
4. Klimberg VS , McClellan JL Glutamine, cancer, and its therapy . *Am J Surg*. 1996;172:418-424. Google Scholar, Crossref, Medline
5. Newsholme EA. The possible role of glutamine in some cells of the immune system and the possible consequences for the whole animal. *Experientia* 1996; 52 (5): 455-459
6. <http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2005/2395/pdf/IpaktchiRamin-2005-08-22.pdf>

7. Elstrom RL, Bauer DE, Buzzai M, Karnauskas R, Harris MH, Plas DR, Zhuang H, Cinalli RM, Alavi A, Rudin CM, Thompson CB. „Akt Stimulates Aerobic Glycolysis in Cancer Cells.“ *Cancer Res*, 2004; 64:3892-9.
8. Majewski N, Nogueira V, Bhaskar P, Coy PE, Skeen JE, Gottlob K, Chandel NS, Thompson CB, Robey RB, Hay N. „Hexokinase-mitochondria interaction mediated by Akt is required to inhibit apoptosis in the presence of Bax and Bak.“ *Mol Cell*, 2004; 16:819-30.
9. Weijl NI, Elsendoorn TJ, Lentkes EG, et al. Supplementation with antioxidant micronutrients and chemotherapy-induced toxicity in cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 2004;40(11): 1713-23.
10. Focus Onkologie > Ausgabe 7-8/2017: Glutamin-Bedarf von Tumorzellen, Therapeutischer Holzweg? Autor: Martin Roos
11. Diss.“Zelltodresistenz maligner Gliomzellen-Die Bedeutung p53-abhängiger Prozesse“ 2010 Uni Frankfurt
12. Glagau, K.Dr., Ohlenschläger, G.Dr./ Vitalstoffe-Bausteine der Gesundheit 1994
13. Löffler, Petrides, Biochemie und Pathobiochemie, Springer 1998
14. Reglin, Felicitas, Bausteine des Lebens, Ralf Reglin Verlag, 2003
15. Kyberg, Aminosäuren-ihre Bedeutung in der Ernährung und Therapie, Ralf Reglin Verlag, 2000
16. Meyer, A. Aminosäuren-grundlegende-Bausteine, Ernährung-und-Medizin, 25/2010
17. Hardy ML. Dietary Supplement Use in Cancer Care: Help or Harm. *Hematol Oncol Clin N Am* 22 (2008) 581-617.
18. Weijl NI, Elsendoorn TJ, Lentkes EG, et al. Supplementation with antioxidant micronutrients and chemotherapy-induced toxicity in cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 2004;40(11): 1713-23.
19. Conklin KA. Coenzyme q10 for prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Integr Cancer Ther* 2005;4(2): 110-30
20. Rubio IT, Cao Y, Hutchins LF, Westbrook KC, Klimberg VS. Effect of glutamine on methotrexate efficacy and toxicity. *Ann Surg* 1998;227(5): 772-8, discussion 778-80.
21. Pace A, Savarese A, Picardo M, et al. Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21(5): 927-31.
22. Manusirivithaya S, Sripramote M, Tangjitgamol S, et al. Antiemetic effect of ginger in gynecologic oncology patients receiving cisplatin. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(6): 1063-9.
23. Graziano F, Bissoni R, Catalano V, et al. Potential role of levocarnitine supplementation for the treatment of chemotherapy-induced fatigue in non-anaemic cancer patients. *Br J Cancer* 2002;86(12): 1854-7