

Die klinisch-therapeutische Relevanz der Redox-, pH- und Glukoseabbau-Verschiebungen im Tumorgewebe

John Ionescu

Zusammenfassung

Die Redox- und pH-Verschiebungen bezeichnen Elektronen- bzw. Protonen-Transferreaktionen in biologischen oder chemischen Systemen. Die entsprechenden Abweichungen von der Norm in biologischen Systemen sind seit Jahrzenten unter den Begriffen Oxidose/Redose bzw. Azidose/Alkalose bekannt. In dieser Hinsicht weisen proliferierende Krebszellen eine permanente Redose mit einer erhöhten Akkumulation von reduziertem Glutathion, NADH, NADPH, Cystein, Glukose bzw. Übergangsmetallen auf. In Einklang mit der anwesenden Redose zeigen die Tumorzellen eine konstante intrazelluläre Alkalinisierung (pHi 7.12–7.65) gegenüber Normalzellen (pHi 6.99–7.20), verbunden mit einer HIF1-Aktivierung und einer starken aeroben Glykolyse, die schon in den 1930er-Jahren als Warburg-Effekt beschrieben wurde. Die dauerhafte intrazelluläre Alkalinisierung ist weitgehend auf eine Aktivierung des Na⁺/H⁺ Antiporter Systems NHE1, der V-ATPase Protonen-Pumpen und des MCT Laktat-Transporters, die für eine ununterbrochene Ausleitung der Protonen (H⁺) und des Laktats in dem extrazellulären Raum sorgen, zurückzuführen. Die Zn-abhängigen Carboanhydrasen (CA 2, CA 9, CA 12) tragen ebenfalls zu einem deutlich säuerlichen Milieu im Tumorgewebe (pHe 6.2–6.9) im Vergleich zu normalem Gewebe (pHe 7.3–7.4) bei, eine Tatsache, die sowohl das Tumorwachstum als auch die Metastasierung eindeutig fördert und die Tätigkeit immunkompetenter Zellen blockiert.

Angesichts der hohen genetischen Variabilität der Krebszellen gewinnen die o.g. molekularbiologischen Merkmale eine besondere Bedeutung in der Diagnose und Behandlung therapieresistenter neoplastischer Erkrankungen. Hierzu gehören neue Therapieansätze mit einer signifikanten antiproliferativen und pro-apoptotischen Wirkung wie (1) die Ausschaltung der intrazellulären Redose mit Hilfe prooxidativer Ansätze, (2) der Einsatz basischer Lösungen zur Pufferung der extrazellulären Azidose, (3) die Anwendung hochdosierter Vitamin C i.v. und Polyphenole mit Bildung höher ROS Konzentrationen *in situ*, (4) der Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren, Hemmer des Na⁺/H⁺ Antiporter Systems und der Carboanhydrasen, (5) die Auswahl einer entsprechenden Ernährungsform mit niedrigen glykämischen Index und ketogenen bzw. pro-oxidativen Eigenschaften, (6) die Hemmung der aeroben Glykolyse mit Hilfe spezifischer Enzyminhibitoren.

Schlüsselwörter: Tumorstoffwechsel, Oxidose/Redose, Azidose/Alkalose, aerobe Glykolyse, Na⁺/H⁺ Antiporter System, Carboanhydrasen, Hyperthermie, Vitamin C, Na-Bikarbonat, Polyphenole, ketogene Diät, glykämischer Index, Glykolyse-Inhibitoren, integrative Krebstherapie.

Abstract

The clinical and therapeutic relevance of redox, pH and glucose metabolism shifts in tumor tissue

Redox and pH reactions involve electron and proton transfers in biological and chemical systems. In biological systems, deviations from normal values are defined as oxidosis/redosis and acidosis/alkalosis, respectively. Cancer cells are depicting a constant redosis state with an increased accumulation of reduced glutathione, NADH, NADPH, cysteine, glucose and transition metals, respectively. Consistent with their redosis state, proliferating cancer cells show a permanent intracellular alkalinization (pHi 7.12-7.65) when compared to normal cells (pHi 6.99-7.20) related to an obvious HIF1 and aerobic glycolysis activation, known since 1930 as "Warburg effect". The constant intracellular alkalinization of proliferating cancer cells is closely related to a highly increased activity of the Na⁺/H⁺ Antiporter system, of the V-ATP-ase proton pumps and of the MCT lactate transporters, all of them leading to a continuous excretion of protons (H⁺) and lactate in the extracellular milieu. Zn-dependent carbonic anhydrases (CA2, CA9, CA12) are also contributing to the acidification of the extracellular tumor environment (pHe 6.2-6.9), when compared to normal tissue (pHe 7.3-7.4). This milieu is promoting both the tumor growth and metastatic spreading and the inhibition of the immune competent cells.

The above-mentioned molecular-biological markers gain an important role in the diagnosis and treatment of therapyresistant neoplastic disorders. New therapy approaches with significant antiproliferative and pro-apoptotic effects include: (1) the elimination of the intracellular redosis state by means of pro-oxidative approaches, (2) the use of basic solutions for buffering of the extracellular acidic state, (3) the usage of high-dose Vitamin C and polyphenolic compounds leading in situ to high ROS generation, (4) pharmacologic inhibition of proton pumps, Na⁺/H⁺ antiporter systems and carbonic anhydrases, (5) the choice of appropriate diet forms with low glycemic index and high ketogenic and pro-oxidative properties and (6) the inhibition of key enzymes of aerobic glycolysis.

Key words: *tumor metabolism, oxidosis/redosis, acidosis/alkalosis, aerobic glycolysis, Na⁺/H⁺ antiporter systems, carbonic anhydrases, hyperthermia, vitamin C, Na-bicarbonate, polyphenols, ketogenic diet, glycemic index, glycolysis inhibitors, integrative cancer treatment.*

umwelt medizin gesellschaft 2015: 28(2): 86-92

Kontakt:

Univ.-Doz. Dr. John Ionescu
Spezialklinik Neukirchen
Krankenhausstr. 9
93453 Neukirchen
Tel: 09947/280
Fax: 09947/28-109

E-Mail: John.Ionescu@gmx.com
Webseite: www.spezialklinik-neukirchen.de