



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Untersuchungen zur Rolle des Transketolase-like-1-Enzyms in urologischen Tumoren

Autor: Juliana-Justina Popa
Institut / Klinik: Urologische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. P. Alken

Die Rolle des Zuckerstoffwechsels in der Krebsentstehung und in der Unterhaltung des Tumorwachstums wird seit vielen Jahren beforscht. Vor mehr als 80 Jahren wurde von Otto Warburg entdeckt, dass Tumoren Zucker auch unter aeroben Bedingungen zu Laktat fermentieren (Warburg Effekt, aerobe Glykolyse). Durch die ständige ATP-Bereitstellung aus der Glykolyse wird einigen malignen Zellen ausserdem die Energie zur Betreibung von Multi-Drug-Resistance-Proteinen und damit verbundener Resistenz gegenüber Chemotherapeutika geliefert.

Einen erheblichen Anteil an dieser aeroben Glykolyse hat der Pentosephosphatweg (PPP). Durch ihn wird Glucose nicht nur zu Laktat vergärt, sondern es entsteht im Abbauprozess auch Ribose für die DNA/RNA-Synthese. Schlüsselenzym des anaeroben Teils im Pentosezyklus ist die Transketolase. Inzwischen konnten drei Isoformen der Transketolase (TKT) identifiziert werden. Während die TKT-, sowie die TKTL-2-Isoform in Tumoren nicht vermehrt exprimiert wurden, zeigte sich für die TKTL-1 eine Expressionssteigerung in Malignomen sowohl auf RNA- als auch auf Proteinebene. Die multifunktionellen Eigenschaften der TKTL-1 lassen auf eine gesonderte Stellung dieser Isoform für die Tumorentstehung schließen.

In dieser Arbeit wurde das Expressionsverhalten der TKTL-1 in oberflächlichen und invasiven Tumoren der Niere und der ableitenden Harnwege mit immunhistochemischen Methoden untersucht. Hohe Proteinexpression korrelierte bei den Urothelkarzinomen mit Invasivität und schlechter Patientenprognose. Beim Urothelkarzinom war die Korrelation zwischen hohem TKTL-1-Score und schlechtem Patientenoutcome hoch signifikant ($p < 0,0001$). Bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen zeigte sich kein statistisch signifikantes Verhältnis ($p = 0,23$), jedoch eine deutliche Tendenz zu verminderter medianer Überlebensdauer bei höherem TKTL-1 Score. Die höhere Signifikanz bei den TCC im Vergleich zu den RCC lässt sich wahrscheinlich durch die größere Stichprobenmenge (138 vs. 55) und das längere Follow-up bei den Urothelkarzinomen erklären.

Es ist anzunehmen, dass eine erhöhte TKTL-1-Expression einen Selektionsvorteil für Tumoren darstellt, indem das Enzym eine gesteigerte, vom Sauerstoffgehalt unabhängige Glucoseutilisierung und damit eine gesteigerte DNA/RNA-Synthese katalysiert. Der dabei anfallende Laktatüberschuss wird für die Gewebedestruktion bei den aggressiv wachsenden Tumoren verantwortlich gemacht. Die Inhibition von TKT-Reaktionen führte bereits in mehreren Studien zu einem Wachstumsstopp der Tumoren bzw. einer verminderten Metastasierungsrate. Auf diesen Grundlagen beruhend könnte die TKTL-1 ein interessantes Target für zukünftige Anti-Transketolase-Tumorthérapien darstellen.

Eine Korrelation von Invasivität und hohem TKTL-1-Expressionsmuster konnte bisher auch für Colonkarzinome, Magenkarzinome, Larynxkarzinome, sowie bei Ovarialtumoren und bei Brustkrebs beschrieben werden. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass dieses Transketolase-Isoenzym nicht nur in einer Tumorentität erhöht exprimiert wird, sondern in mehreren verschiedenen kanzerogenen Geweben. Forschungen zur Etablierung eines Testsystems für die Klinik sind derzeit im Gange.

Die TKTL-1 wird auch in drei gesunden Gewebearten erhöht exprimiert: In Thymus, Retina und Hoden. Genau bei diesen drei Geweben fand Warburg eine gesteigerte aerobe Glykolyse. Warum diese Organe eine aerobe Glykolyse betreiben, bleibt bislang unbekannt. Sie scheint auch für diese Gewebe einen Selektionsvorteil darzustellen. In diesem Bereich bietet sich ebenfalls Raum für weitere Forschungen.

Solange keine gezielte Therapie besteht, kann auf diätetische Maßnahmen zur Reduzierung der TKTL-1-Aktivität zurückgegriffen werden. Es ist beispielsweise denkbar, dass neben einer Chemotherapie die Vitamin B₁ Zufuhr therapeutisch gesenkt wird, um TKTL-1 Reaktionen zu

inhibieren. Ebenfalls wäre eine verminderte Glucosezufuhr denkbar, mit der dem TKTL-1 Enzym das Substrat entzogen würde.

Bei einer Nahrungsumstellung darf jedoch nie komplett auf einen Ernährungsbestandteil verzichtet werden, da dies wiederum einen Krebs induzierenden Faktor darstellen könnte.

Die Arbeit postuliert anhand der vorliegenden Ergebnisse für das TKTL-1 Enzym eine Biomarkerfunktion zur Erkennung hochinvasiver Tumoren. Ausserdem werden therapeutische Optionen durch gezielte Inhibition der TKTL-1 beleuchtet.