



Kann ich durch Verzicht auf Kohlenhydrate dem Rückfall vorbeugen? Die neue Anti-Krebs Ernährung

Dr. Johannes F. Coy

Die Bedeutung von Therapie- resistenzen in der Onkologie

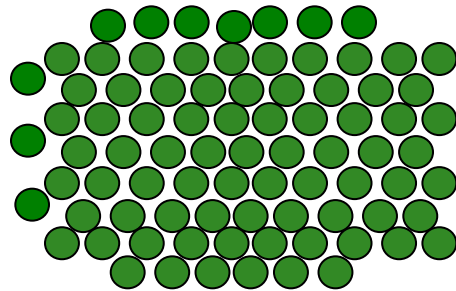
Ausbleibende Erfolge der Chemo- oder Strahlentherapie werden nicht durch Therapien verursacht, die nicht wirken!

Das große Problem sind **resistente
Tumorzellen!**

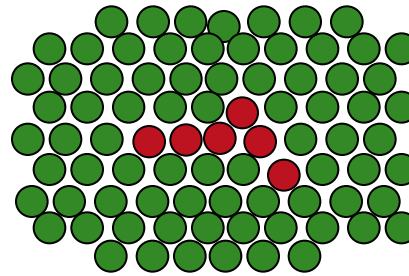
- Diese sind bereits **vor der Therapie** vorhanden
- oder sie entstehen **unter der Therapie**

Resistenzbildungen

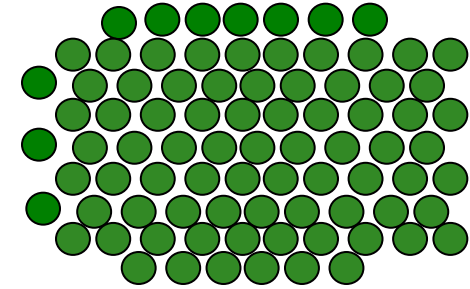
keine Resistenz



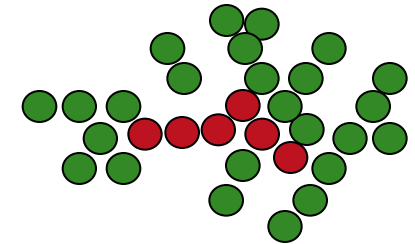
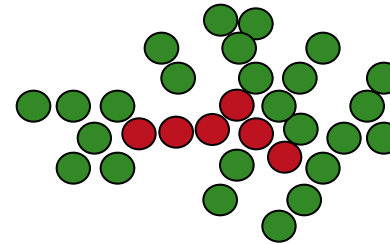
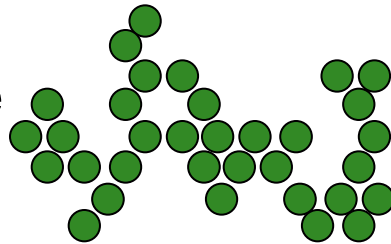
Wenige resistente Krebszellen



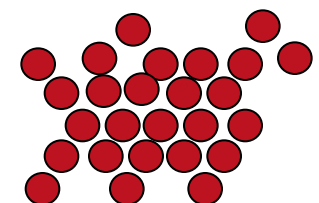
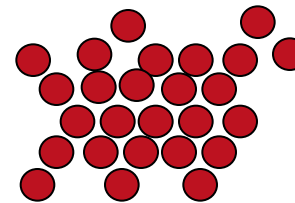
keine Resistenz



1. Chemotherapie

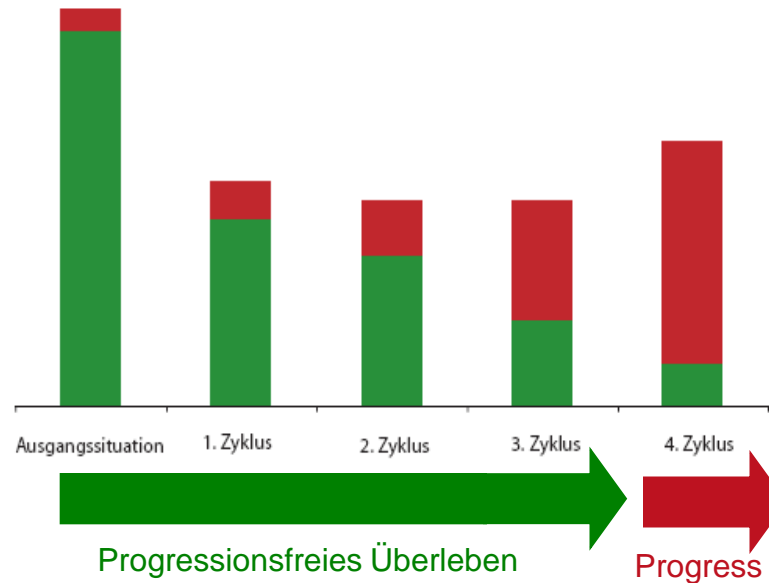


2. Chemotherapie



Besonders therapieresistent sind Stammzellen!


Progressionsfreies Überleben \neq verlängerte Lebenszeit



Das bedeutet nicht, dass die Patienten durch die Einnahme des Medikaments auch nur einen Tag länger leben!

Etliche Präparate bremsen zwar das Tumorwachstum und führen zu beeindruckenden Effekten - am Ende sterben die Patienten genauso schnell wie ohne die neue Pille.

Fazit: die Therapien zeigen Wirkung – vorliegende **Resistenzen verhindern** einen wirklichen **Therapieerfolg!**



TKTL1 als wichtigster
Schutzmechanismus
in gesunden Zellen und
Resistenzmechanismus in Krebszellen
identifiziert

TKTL1 als zellulärer Schutzmechanismus in **gesunden** Zellen

Reizung mit Chemikalien

TKTL1-Gen ist ausgeschaltet



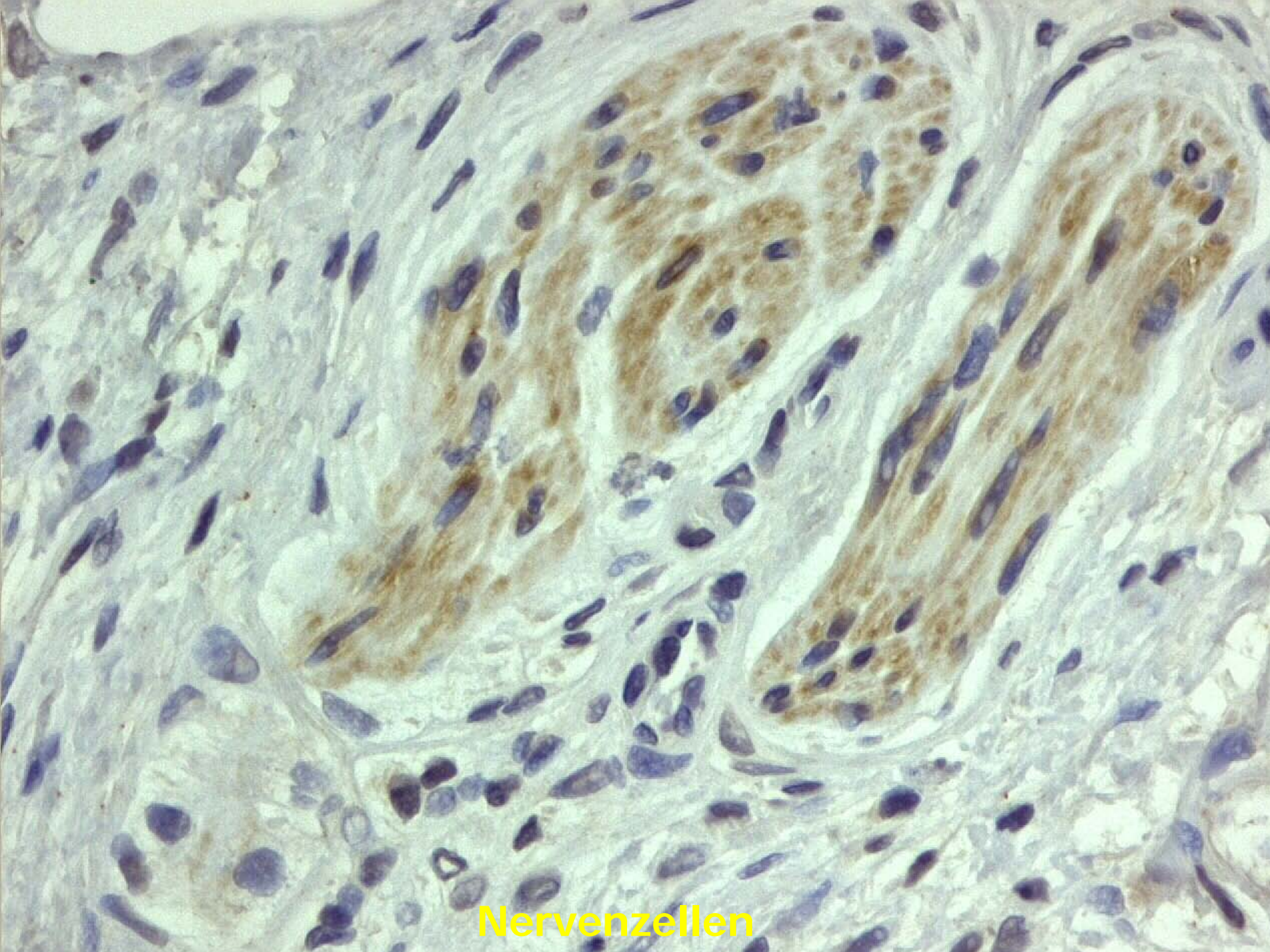
Entzündung der
Darm-Schleimhaut

TKTL1-Gen ist eingeschaltet



keine Entzündung der
Darm-Schleimhaut

**Knockout-Mausmodell:
Lack of transketolase-like (TKTL) 1 aggravates murine experimental colitis
Bentz et al, submitted**



Nervenzellen

Schutzmechanismus durch Umschaltung auf TKTL1-Stoffwechsel

- Reduzierung der **Radikal**bildung in den Zellen
- Freischaltung von Stoffwechselprodukten zur Neutralisierung von **Radikalen**
- Unterdrückung der **Apoptose**

Fazit: Damit kann eine Zelle sehr effektiv auf Stresssituationen reagieren

Glucose metabolism inhibits apoptosis in neurons and cancer cells by redox inactivation of cytochrome c.
Vaughn and Deshmukh, Nature Cell Biology 2008

Transketolase-like protein 1 (TKTL1) is required for rapid cell growth and full viability of human tumor cells.
Xu et al., International Journal of Cancer 2009



Zellen, die diese Schutzfunktion nutzen:

1. Zellen in der Zellteilung, um die in der Teilungsphase ungeschützte DNA keinen Radikalen auszusetzen
 - Stamm- und Keimzellen
2. Nervenzellen, die durch Unterdrückung der Apoptose die lange Lebensdauer sicherstellen
3. Endothelzellen, Nervensystem und Netzhaut zum schnellen Abbau von Glukose zur Verminderung von Zuckerschäden, speziell die Netzhaut auch zur Neutralisierung von Radikalen.

Die zwei Seiten der TKTL1

Vermeidung
und
Neutralisierung
von **Radikalen**

Schneller Glukoseabbau
in gesunden Zellen

⇒ Schutz vor Glukose-
assoziierten Zell-
schäden (AGEs)
in

Endothelzellen
Nerven
Retina



Ineffizienter Glukoseabbau
in Krebszellen

⇒ Energieproduktion
auch ohne Sauerstoff

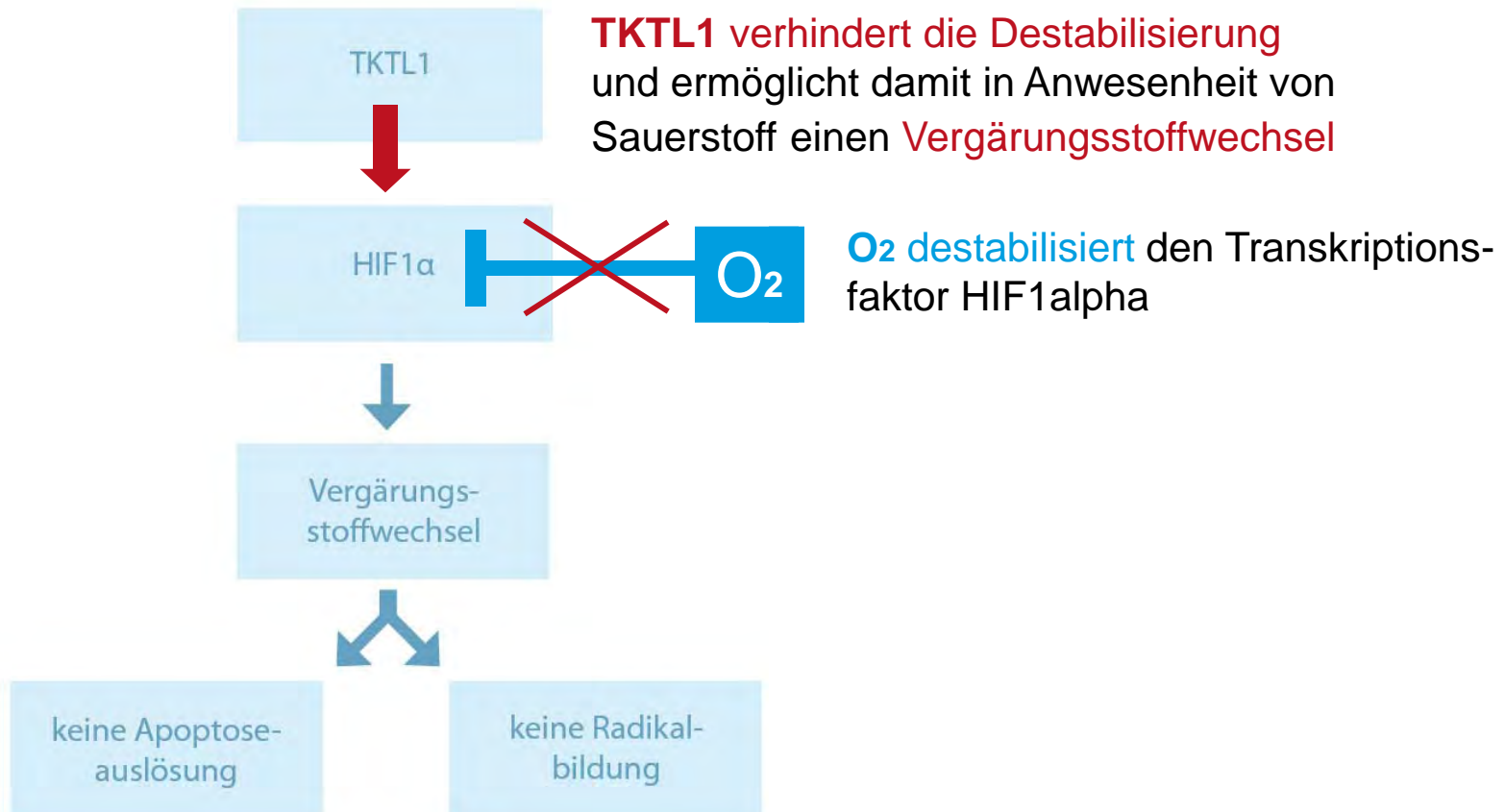
⇒ Degradation der
umgebenden Matrix

⇒ Invasion und
Metastasierung

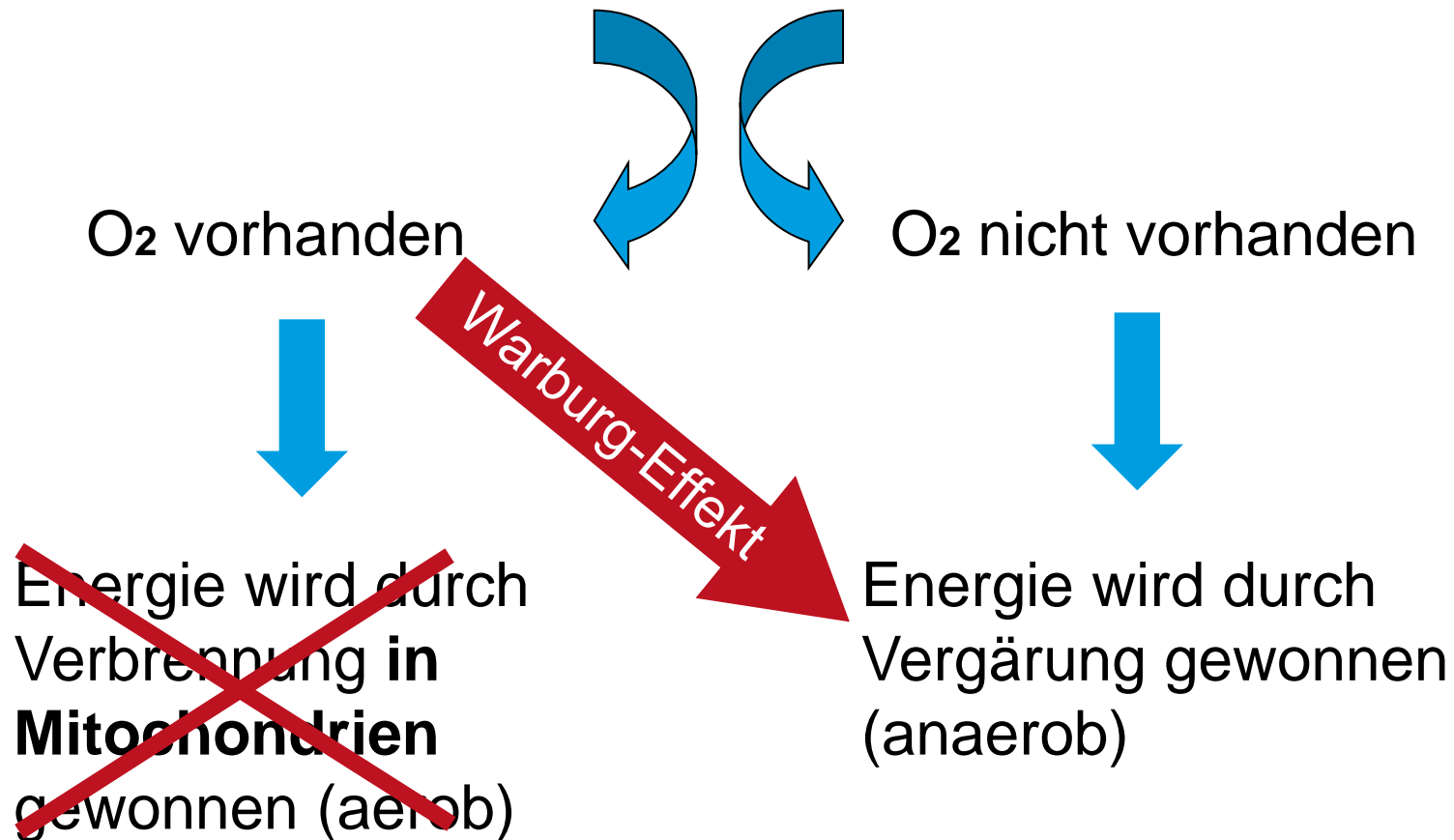
⇒ Resistenz gegenüber
Strahlen- und
Chemotherapie

⇒ Blockade der
Immunantwort

Wie reguliert TKTL1 den Zellstoffwechsel?

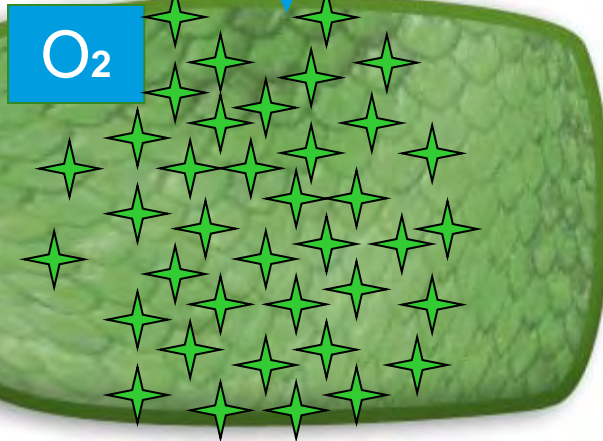


Der 3. Weg der Energieproduktion



Energiegewinn der Krebszellen

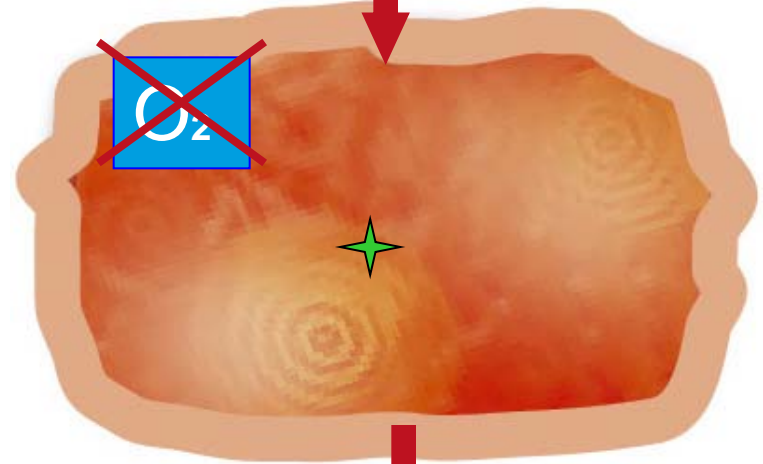
Glukose



✦ 38 ATP
(= Energie)

$CO_2 +$

Glukose



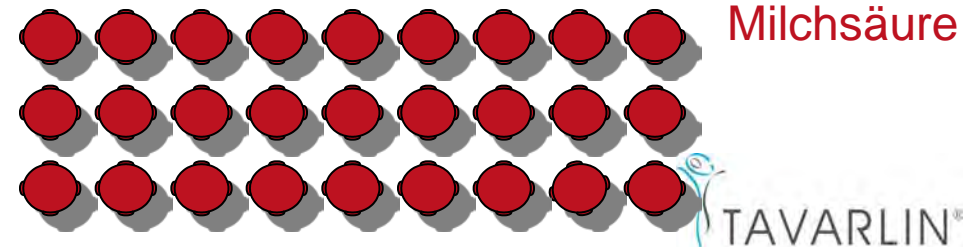
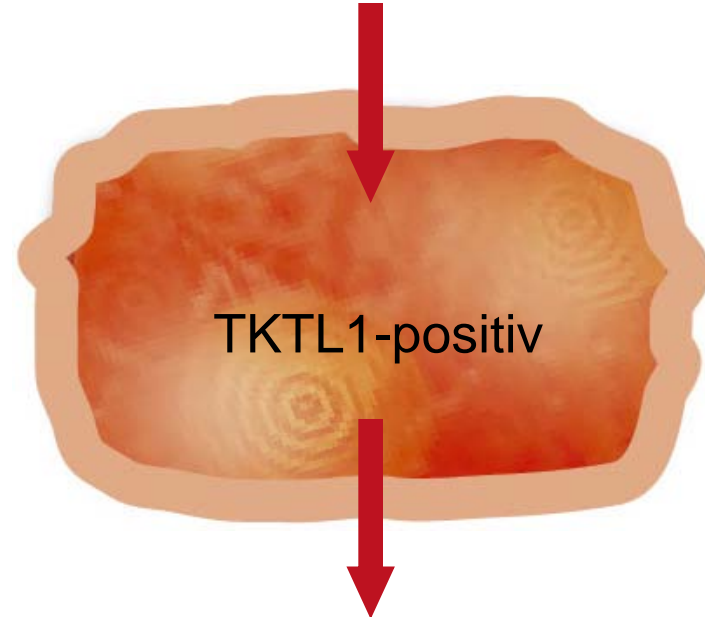
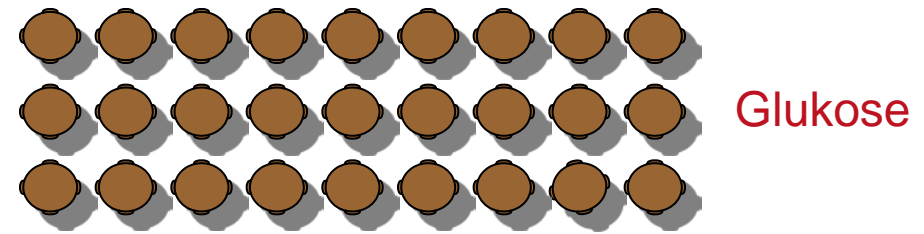
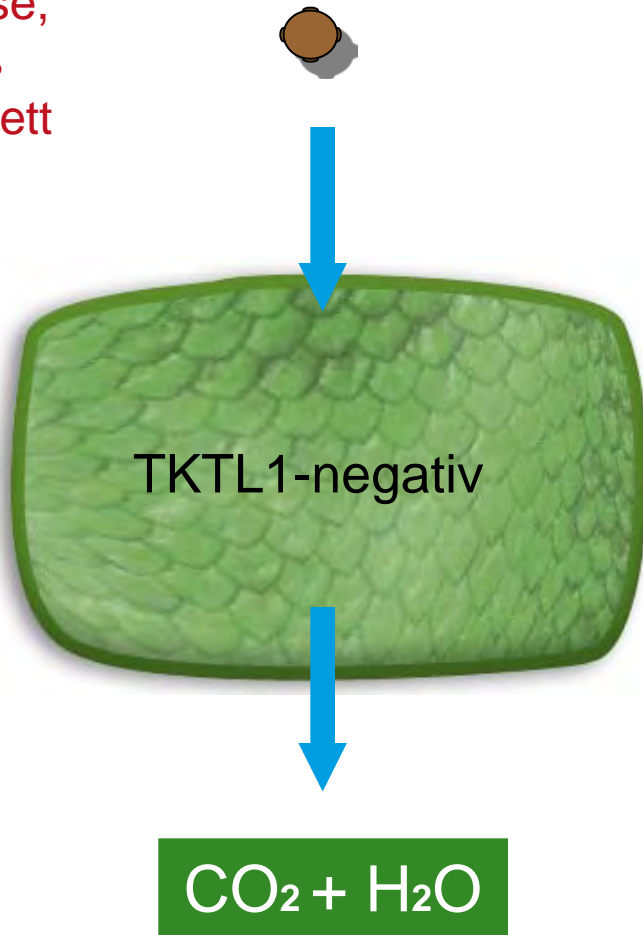
2 ATP

Milchsäure



Kompensation der niedrigen Energieausbeute durch verstärkte Glukoseaufnahme

Glukose,
Eiweiß
oder Fett



Visualisierung des Glukose-Metabolismus

durch ^{18}F -FDG-PET

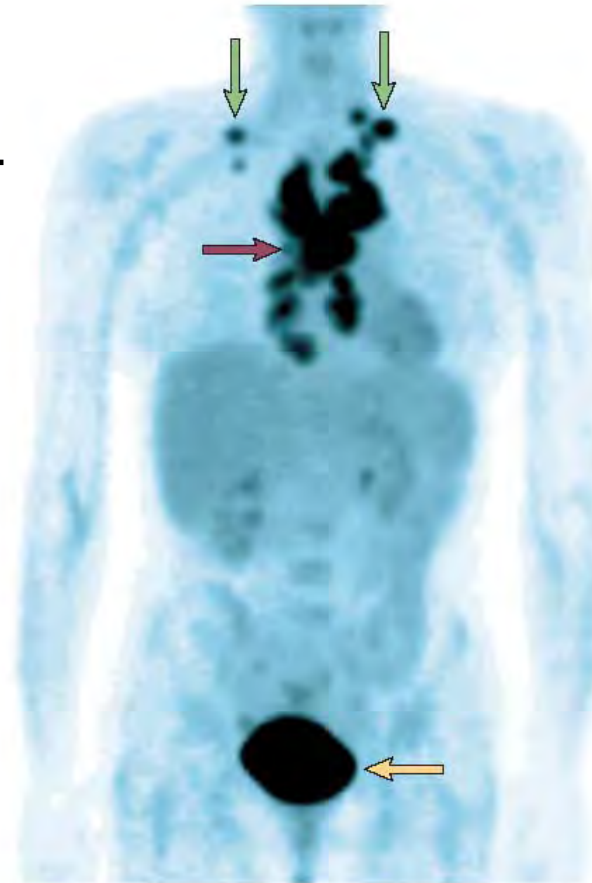


Figure 2 | Positron-emission tomography imaging with ^{18}F fluorodeoxyglucose of a patient with lymphoma. The mediastinal nodes (purple arrow) and supraclavicular nodes (green arrows) show high uptake of ^{18}F fluorodeoxyglucose (FdG), showing that tumours in these nodes have high levels of FdG uptake. The bladder (yellow arrow) also has high activity, because of excretion of the radionuclide.

Quelle: Gatenby and Gillies,
Nature Reviews Cancer 2004

TKTL1 in Krebszellen ist verantwortlich für:

Invasivität und Metastasierung

Resistenzen gegen
Chemotherapien

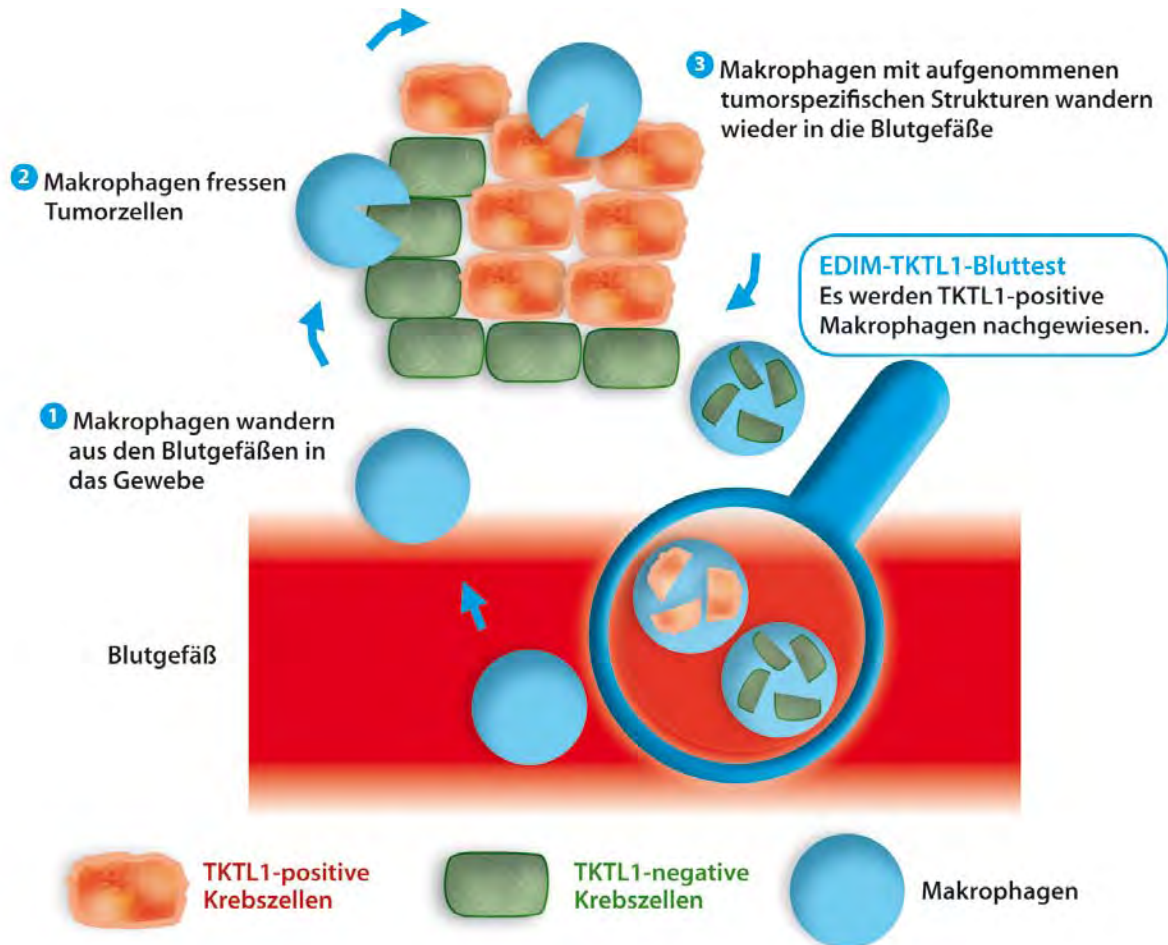
Resistenzen gegen
Strahlentherapien



Diagnostik von Resistenzen

EDIM-TKTL1-Bluttest

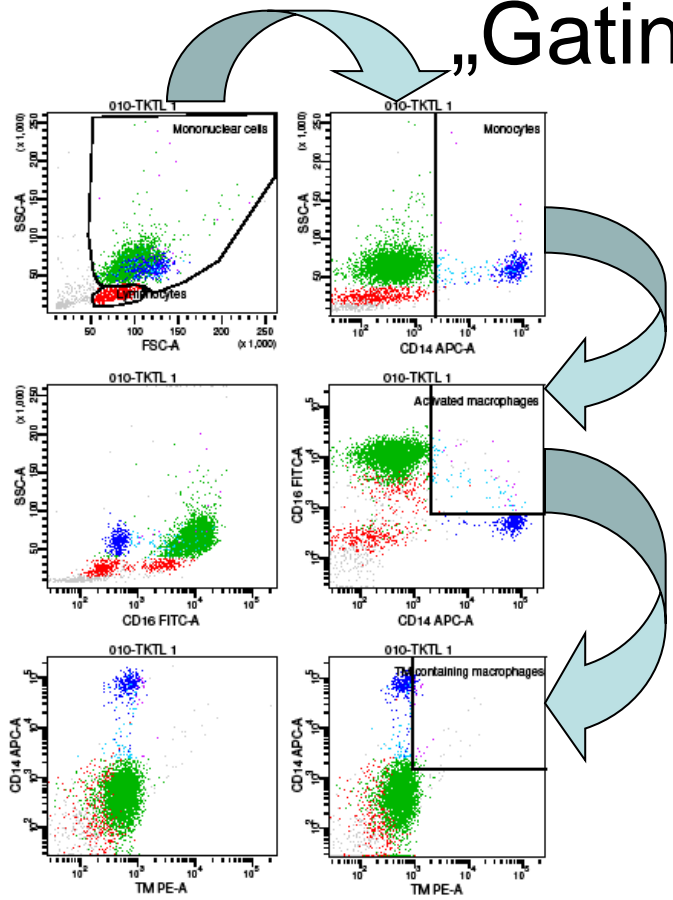
Nutzt das körpereigene Immunsystem



Blick in das Labor



„Gating“-Strategie

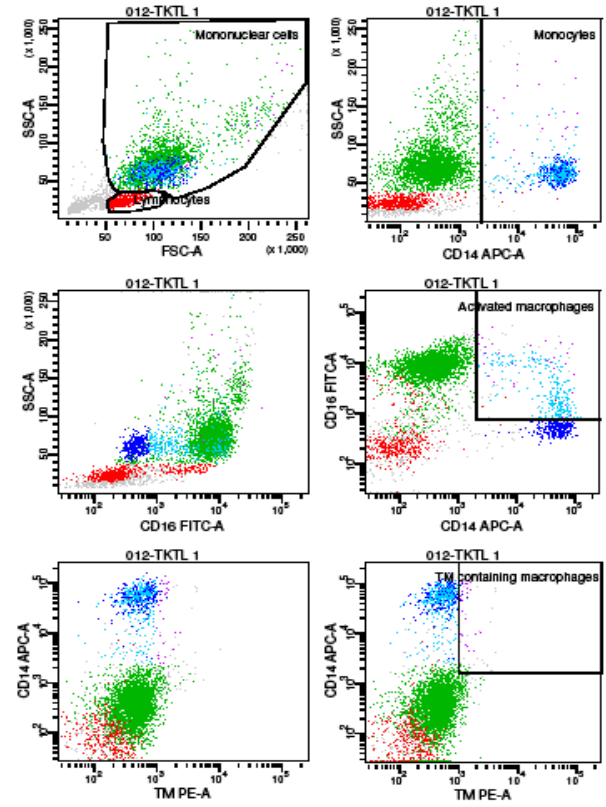


Experiment Name: Neuss Flow 02042008 FCS uit Neuss
 Specimen Name: 010
 Tube Name: TKTL 1
 Record Date: Apr 2, 2008 5:34:22 PM

Tube: TKTL 1

Population	#Events	%Parent	%Total
All Events	9,930		100.0
Lymphocytes	1,014	10.2	10.2
Mononuclear cells	7,903	79.6	79.6
Monocytes	849	10.7	8.5
Activated macrophages	171	20.1	1.7
TM containing macrophages	38	22.2	0.4

TKTL1 ++,



Experiment Name: Neuss Flow 02042008 FCS uit Neuss
 Specimen Name: 012
 Tube Name: TKTL 1
 Record Date: Apr 2, 2008 5:31:30 PM

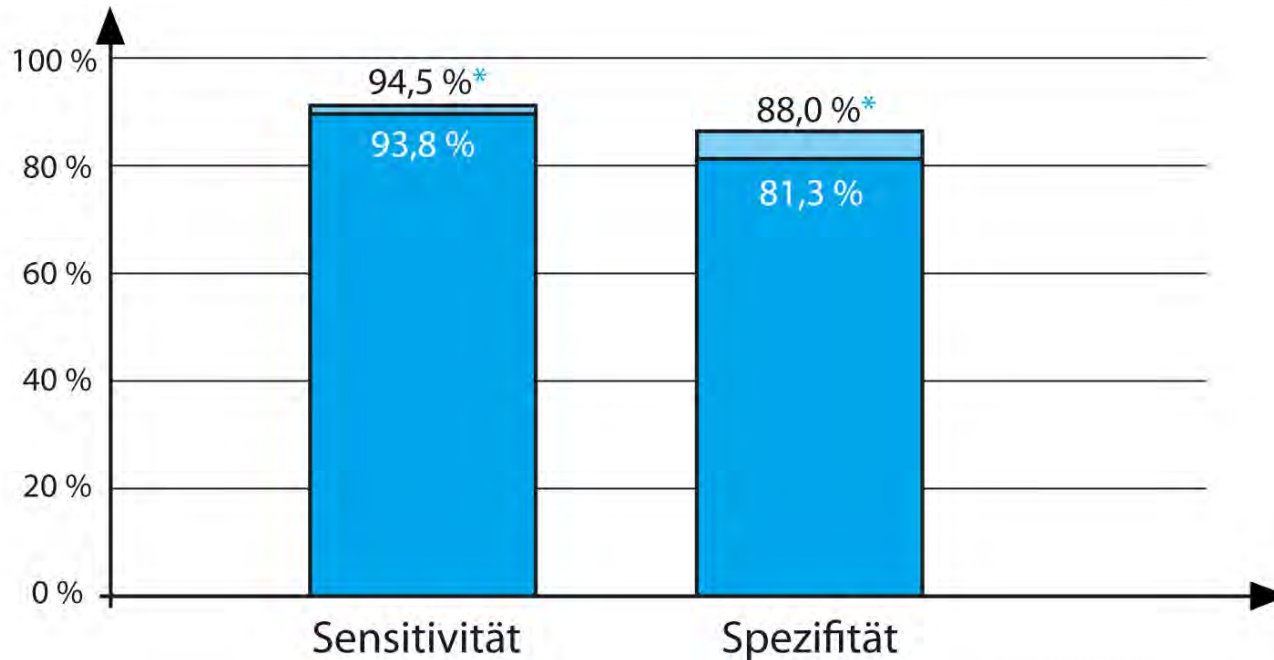
Tube: TKTL 1

Population	#Events	%Parent	%Total
All Events	10,697		100.0
Lymphocytes	1,306	12.2	12.2
Mononuclear cells	7,925	74.1	74.1
Monocytes	1,370	17.3	12.8
Activated macrophages	646	8.1	6.0
TM containing macrophages	47	7.3	0.4

aktivierte Makrophagen,

TKTL1
 TAVARLIN®

Ergebnisse Validierungsphase: EDIM-TKTL1-Bluttest in Korrelation mit FDG-PET



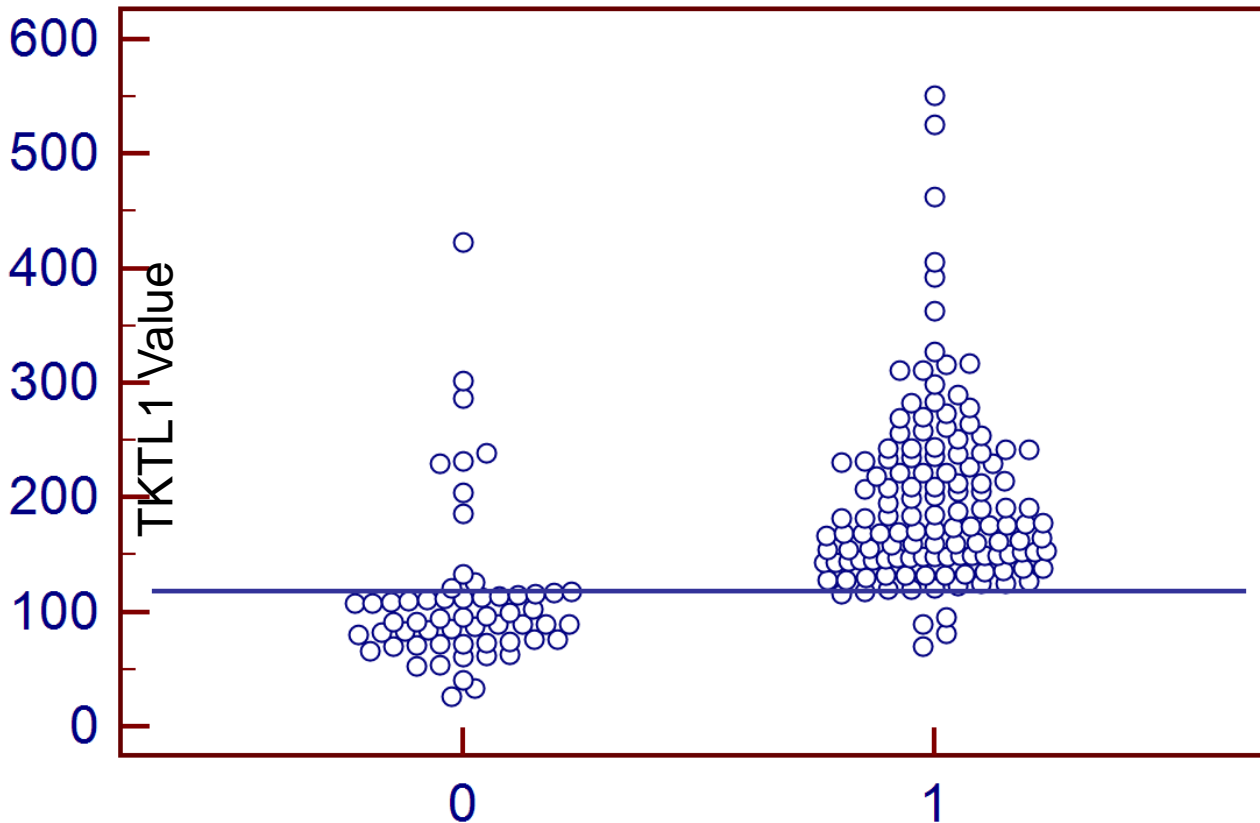
n = 240

Prof. Baum / PET-Spezialklinik Bad Berka

* Parallel zum FDG-PET wurde ein CT (Computer-Tomographie) durchgeführt. Die genauere Analyse der abweichenden Ergebnisse zwischen EDIM-TKTL1-Bluttest und FDG-PET unter Berücksichtigung der Ergebnisse des CT, zeigt in einigen Fällen eine höhere Sensitivität des EDIM-TKTL1-Bluttest im Vergleich zum FDG-PET.

EDIM-TKTL1-Test (Epitop Detection In Monocytes)

LungenCa and MammaCa



>118
Sens: 95,5
Spec: 81,0

0 = PET Negativ

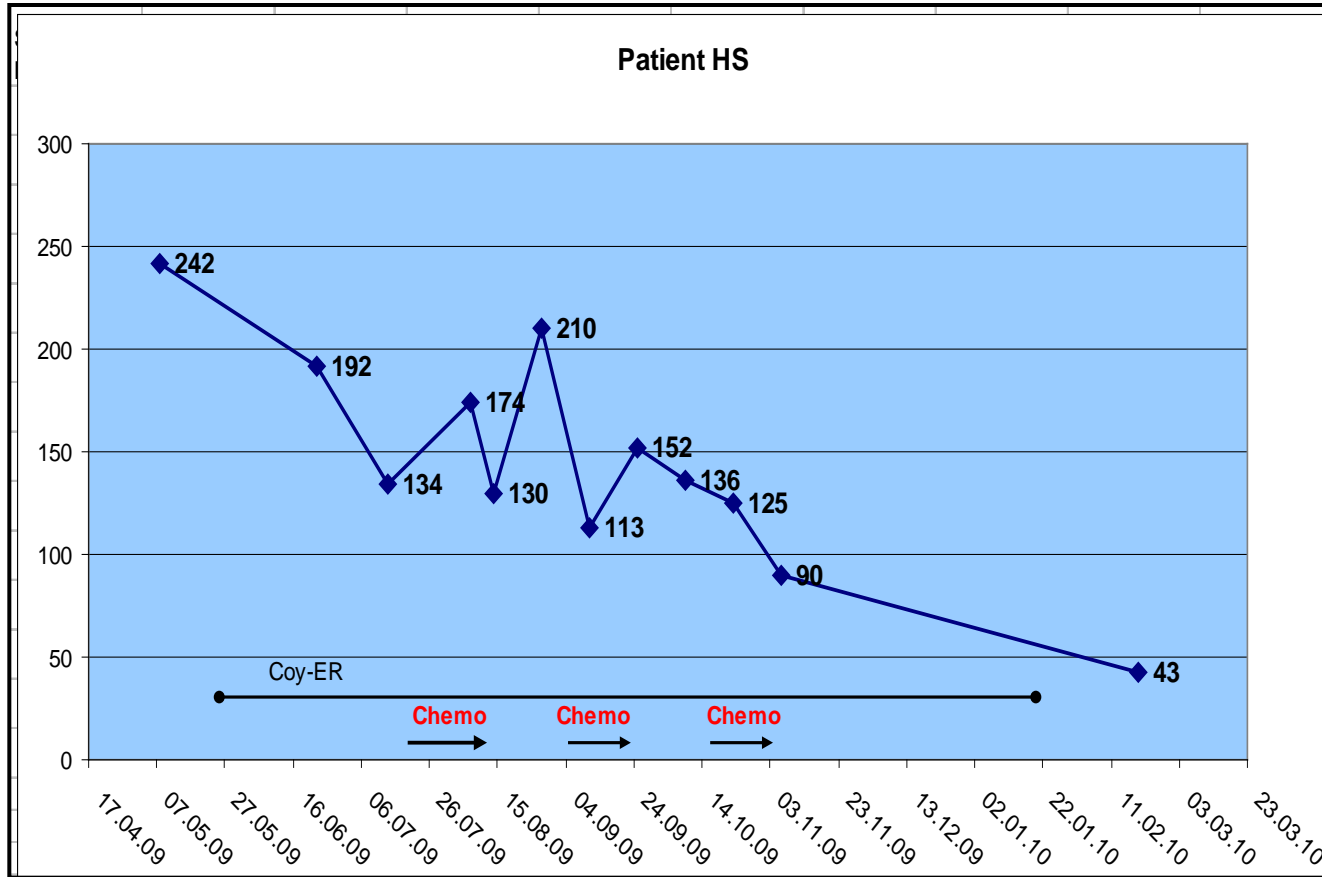
1 = PET Positiv



Kombination Ernährung nach dem Coy-Prinzip mit Chemotherapie:

Stark positiver Ausgangswert - zwischenzeitlicher Anstieg -

deutlich negativer Wert bei Abschluss !



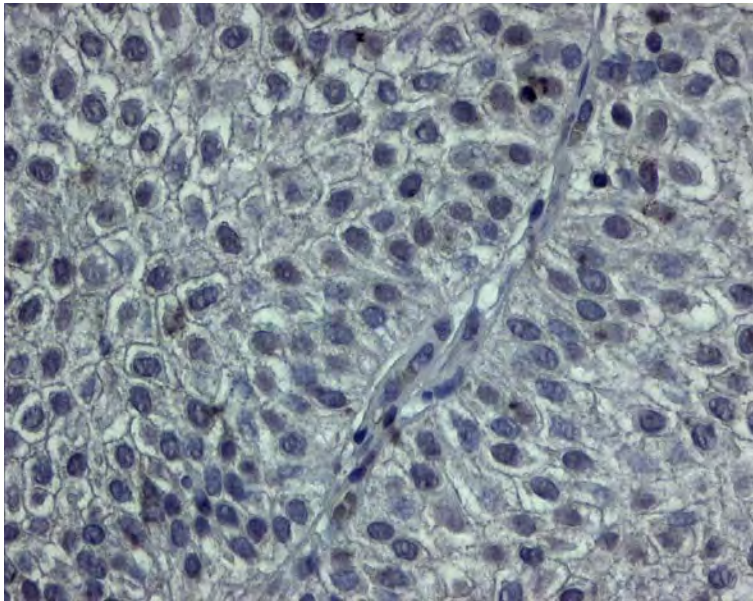
Vergärung



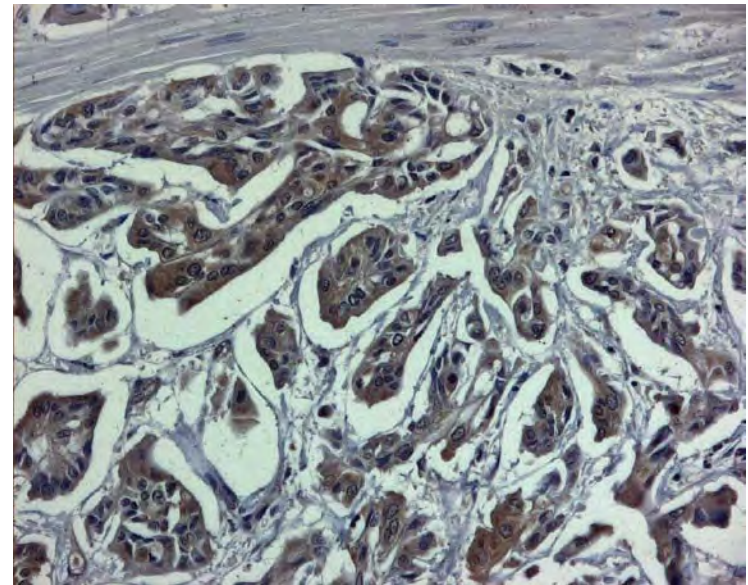
Auflösung umliegendes Gewebe und Bildung von Metastasen

Resistenz gegen Chemo- und Strahlentherapie

Blasenkrebs



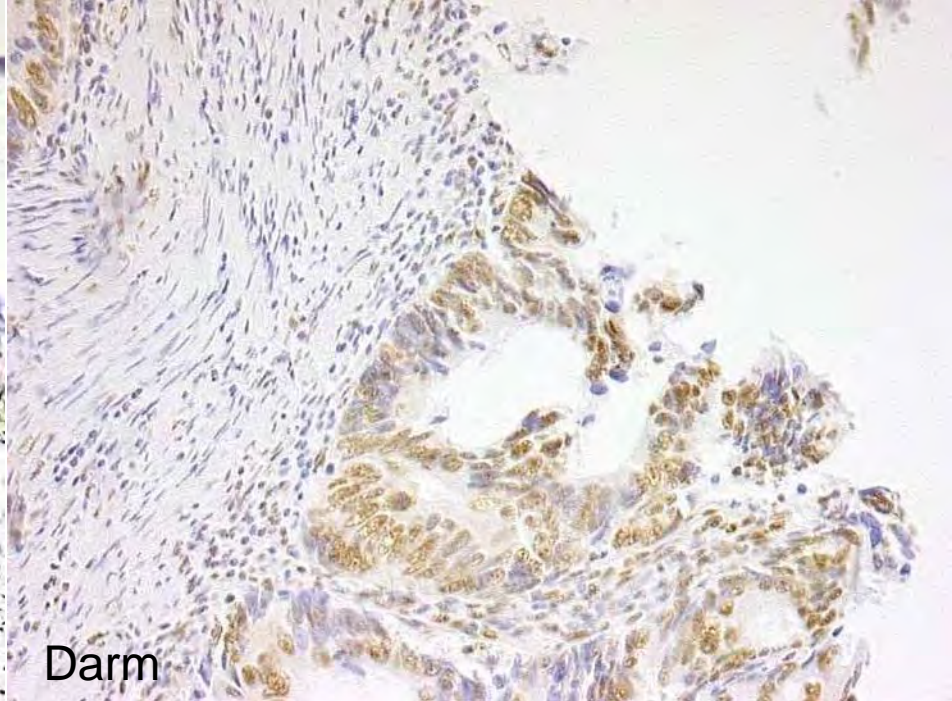
nicht-invasiv



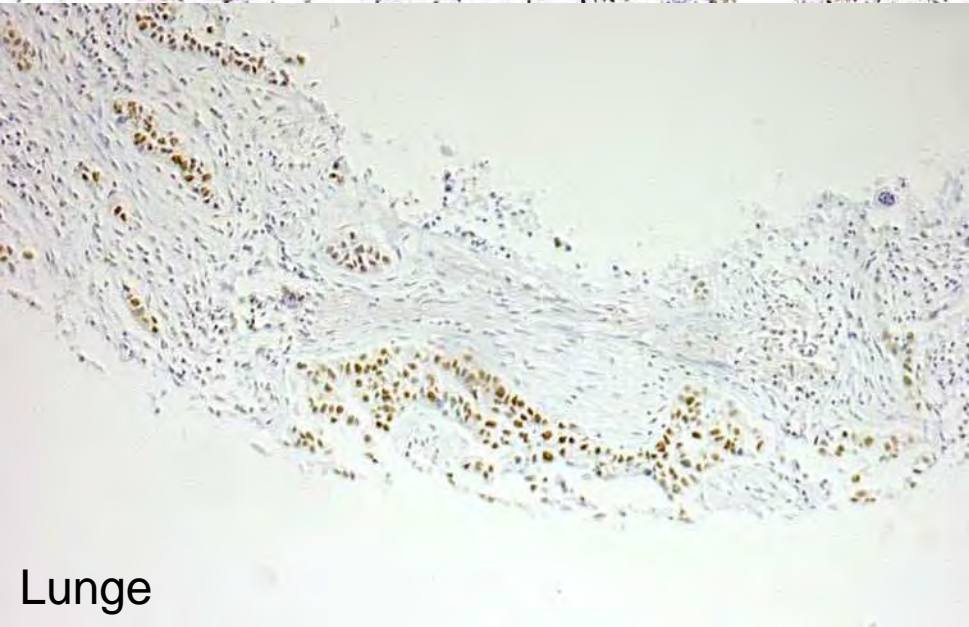
invasiv



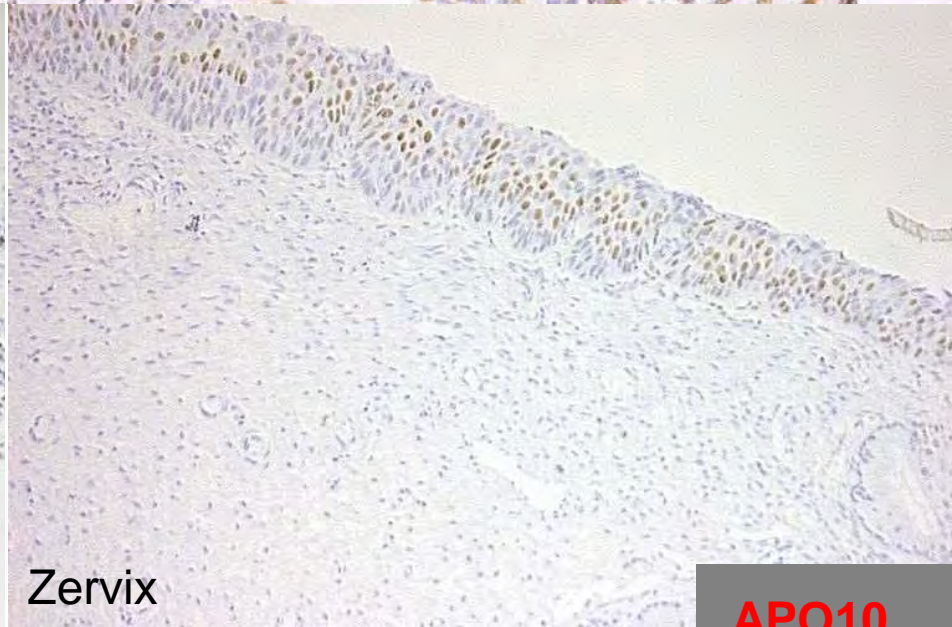
Blase



Darm



Lunge



Zervix


APO10

EDIM-APO10-Test

> frühzeitiger Nachweis von Tumorzellen

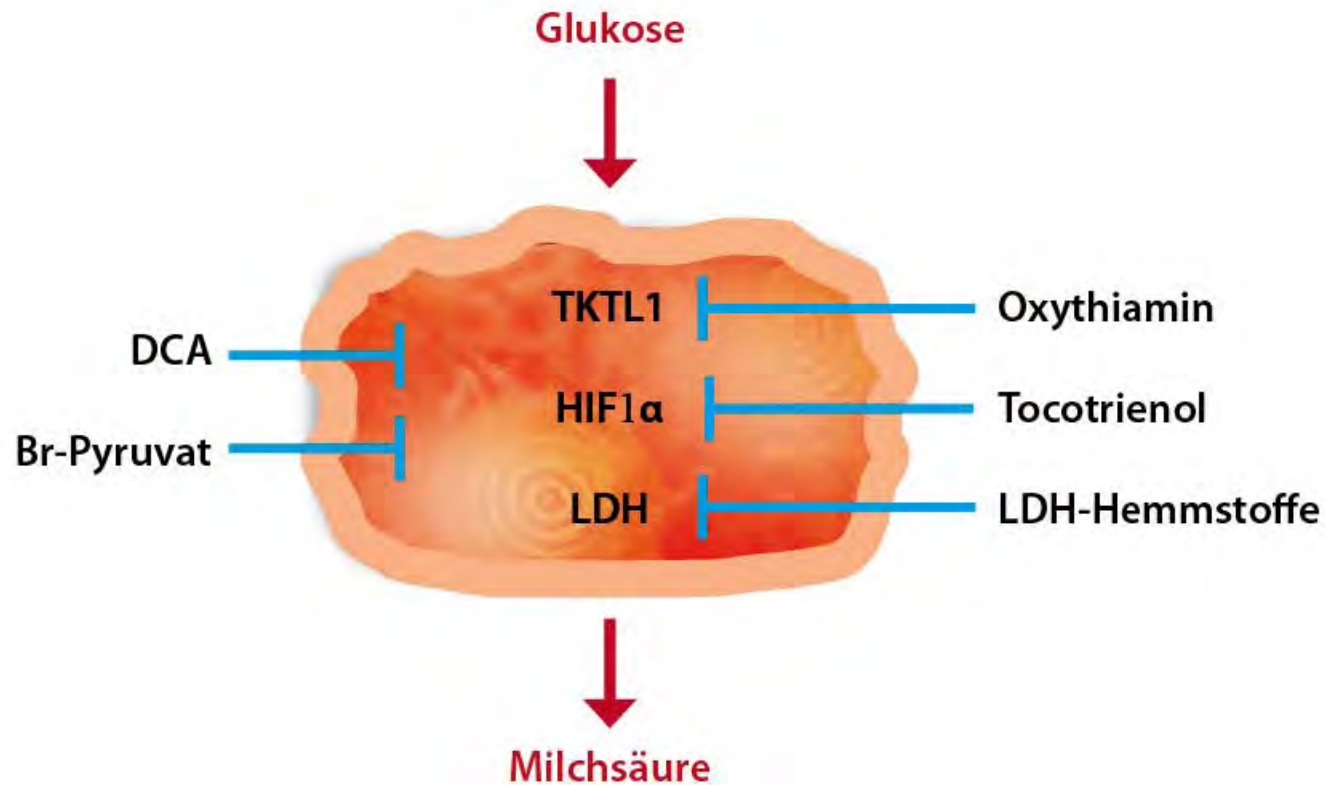
EDIM-TKTL1-Test

**> Nachweis von Resistenzen und
invasivem Wachstum**



Resistenzen therapeutisch überwinden

Ansatzpunkte zur Hemmung der Vergärung



RESEARCH

Open Access

Warburg effect in chemosensitivity: Targeting lactate dehydrogenase-A re-sensitizes Taxol-resistant cancer cells to Taxol

Ming Zhou^{1,3†}, Yuhua Zhao^{1†}, Yan Ding^{1†}, Hao Liu¹, Zixing Liu¹, Oystein Fodstad^{1,4}, Adam I Riker^{1,6}, Sushama Kamarajugadda⁵, Jianrong Lu⁵, Laurie B Owen¹, Susan P Ledoux², Ming Tan^{1,2*}

Abstract

Background: Taxol is one of the most effective chemotherapeutic agents for the treatment of patients with breast cancer. Despite impressive clinical responses initially, the majority of patients eventually develop resistance to Taxol. Lactate dehydrogenase-A (LDH-A) is one of the predominant isoforms of LDH expressed in breast tissue, which

Februar 2010

ORIGINAL ARTICLE

Imatinib resistance associated with BCR-ABL upregulation is dependent on HIF-1 α -induced metabolic reprogramming

F Zhao¹, A Mancuso¹, TV Bui¹, X Tong¹, JJ Gruber¹, CR Swider², PV Sanchez², JJ Lum³, N Sayed¹, JV Melo⁴, AE Perl², M Carroll², SW Tuttle⁵ and CB Thompson¹

¹Department of Cancer Biology, Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA, USA; ²Hematology-Oncology Division, Department of Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA, USA; ³Trev and Joyce Deeley Research Centre, BC Cancer Agency, Victoria, British Columbia, Canada; ⁴Division of Haematology, SA Pathology and Centre for Cancer Biology, Adelaide, South Australia, Australia and ⁵Department of Radiation Oncology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA, USA

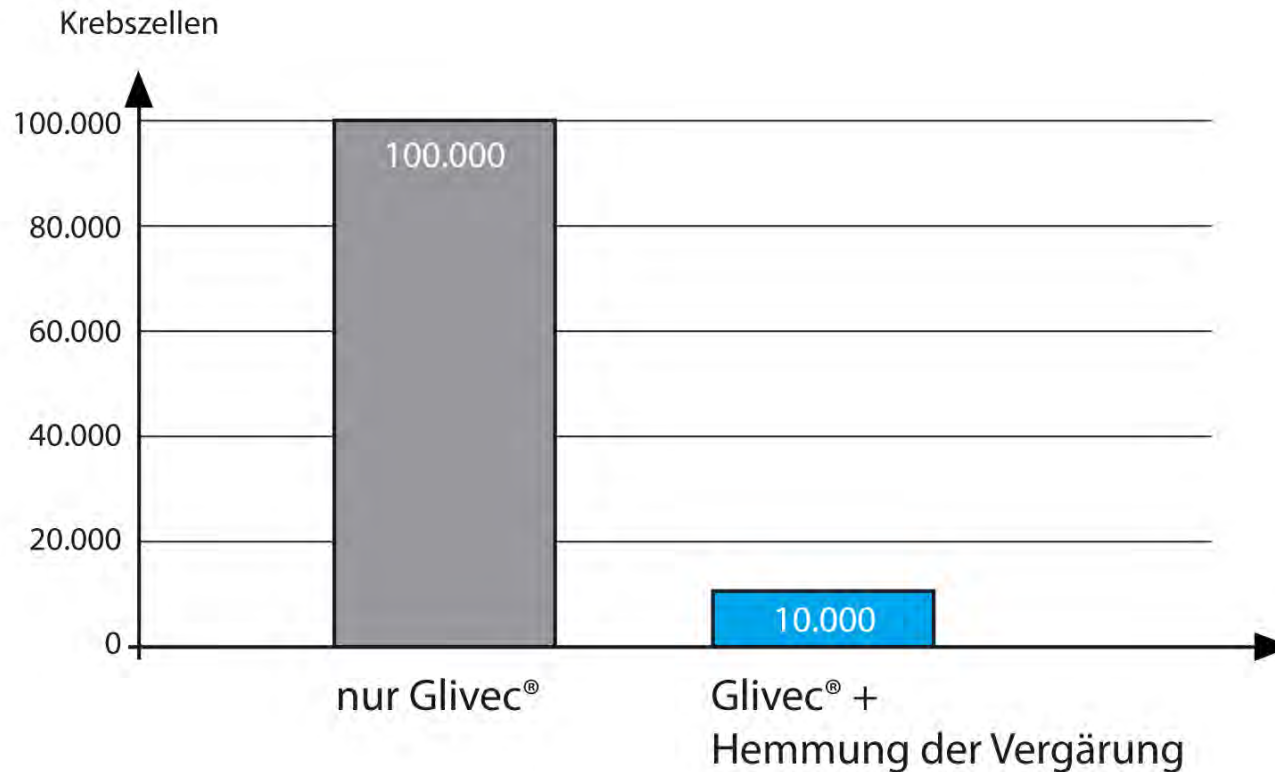
As chronic myeloid leukemia (CML) progresses from the chronic phase to blast crisis, the levels of BCR-ABL increase. In addition, blast-transformed leukemic cells display enhanced resistance to imatinib in the absence of BCR-ABL-resistance mutations. In this study, we show that when BCR-ABL-transformed cell lines were selected for imatinib resistance *in vitro*, the cells that grew out

Introduction

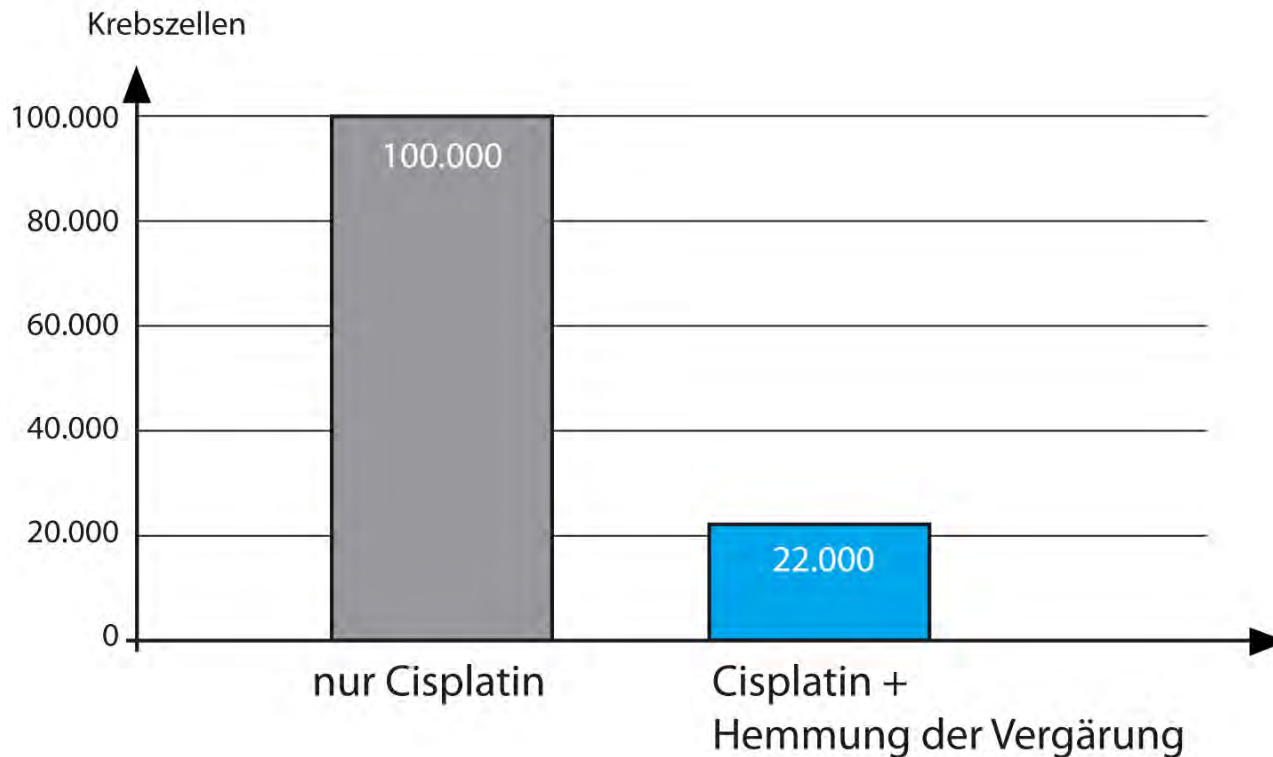
Imatinib (Gleevec, STI-571) is a small molecule that targets the BCR-ABL tyrosine kinase and is effective in the treatment of BCR-ABL-positive chronic myeloid leukemia (CML). Although imatinib has been remarkably successful in reducing the tumor burden and

März 2010

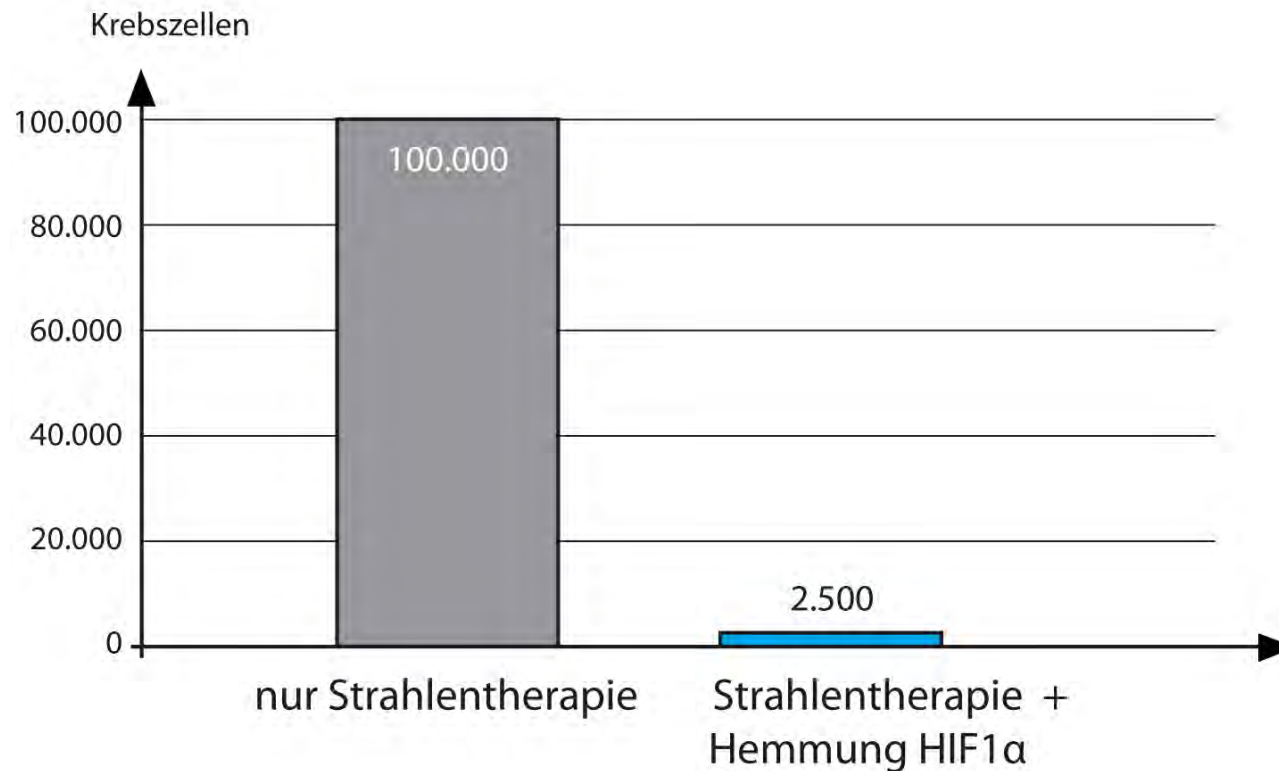
Überwindung der Resistenz gegenüber zielgerichteten Therapien bei Chronisch Myeloischer Leukämie (CML) durch Hemmung der Vergärung/Transketoase (mittels Oxythiamin)



Überwindung der Resistenz gegenüber **Chemotherapien** durch Hemmung des Vergärungsstoffwechsels



Überwindung der Resistenz gegenüber **Strahlentherapien** durch Hemmung des Vergärungsstoffwechsels





Die Therapie nach Dr. Coy

Zucker und Krebs

Diabetes and Prädiabetes sind mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert.

Die Todesrate durch Krebs nimmt linear mit der Glukosekonzentration zu.

Diabetologia. 2010 Sep;53(9):1867-1876. Epub 2010 May 21.

Diabetes, prediabetes and cancer mortality.

Zhou XH, Qiao Q, Zethelius B, Pyörälä K, Söderberg S, Pajak A, Stehouwer CD, Heine RJ, Jousilahti P, Ruotolo G, Nilsson PM, Calori G, Tuomilehto J; for the DECODE Study Group.

Department of Public Health, University of Helsinki, PL41, Mannerheimintie 172, Helsinki, Finland.

Vitamin E-Form Gamma-Tocotrienol macht Krebszellen empfindlich für Chemotherapie

Pharmacology. 2010;85(4):248-58. Epub 2010 Apr 7.

In vivo evidence of gamma-tocotrienol as a chemosensitizer in the treatment of hormone-refractory prostate cancer.

Yap WN, Zaiden N, Luk SY, Lee DT, Ling MT, Wong YC, Yap YL.

Davos Life Science, Cancer Research Laboratory, Singapore, Singapore.

Vitamin E-Form Gamma-Tocotrienol schützt vor Strahlenschäden

Radiat Res. 2010 Jun;173(6):738-47.

Gamma-tocotrienol protects hematopoietic stem and progenitor cells in mice after total-body irradiation.

Kulkarni S, Ghosh SP, Satyamitra M, Mog S, Hieber K, Romanyukha L, Gambles K, Toles R, Kao TC, Hauer-Jensen M, Kumar KS.

a Armed Forces Radiobiology Research Institute, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland 20889, USA.

Vitamin E-Form Gamma-Tocotrienol hemmt Krebsstammzellen und deren Bildung von Tumoren

Int J Cancer. 2010 Jul 8. [Epub ahead of print]

Gamma-tocotrienol as an effective agent in targeting prostate cancer stem cell-like population.

Luk SU, Yap WN, Chiu YT, Lee DT, Ma S, Lee TK, Vasireddy RS, Wong YC, Ching YP, Nelson C, Yap YL, Ling MT.

Department of Anatomy, the University of Hong Kong, Hong Kong, SAR, China.

Studien des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg zur Anti-Krebswirkung von Pflanzeninhaltsstoffen

Sekundärer Pflanzenstoff Quercetin hemmt Krebsstammzellen

Int J Oncol. 2010 Sep;37(3):551-61.

Dietary polyphenol quercetin targets pancreatic cancer stem cells.

Zhou W, Kallifatidis G, Baumann B, Rausch V, Mattern J, Gladkich J, Giese N, Moldenhauer G, Wirth T, Büchler MW, Salnikov AV, Herr I.

Molecular OncoSurgery, University Hospital Heidelberg and **German Cancer Research Center Heidelberg, Heidelberg, Germany.**

Sekundärer Pflanzenstoff Sulforaphan hemmt Tumor bildende Zellen

Gut. 2009 Jul;58(7):949-63. Epub 2008 Oct 1.

Sulforaphane targets pancreatic tumour-initiating cells by NF-kappaB-induced antiapoptotic signalling.

Kallifatidis G, Rausch V, Baumann B, Apel A, Beckermann BM, Groth A, Mattern J, Li Z, Kolb A, Moldenhauer G, Altevogt P, Wirth T, Werner J, Schemmer P, Büchler MW, Salnikov AV, Herr I.

Molecular OncoSurgery Group, University of Heidelberg and **German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany.**



BMC Cancer. 2010 Mar 8;10:84.

Enhanced antiproliferative and apoptotic response to combined treatment of gamma-tocotrienol with erlotinib or gefitinib in mammary tumor cells.

Bachawal SV, Wali VB, Sylvester PW.

CONCLUSION: Combination treatment of gamma-tocotrienol with specific ErbB receptor inhibitors is more effective in reducing mammary tumor cell growth and viability than high dose monotherapy, suggesting that **targeting multiple ErbB receptors with combination therapy may significantly improve the therapeutic response in breast cancer patients.**

Breast Cancer Res Treat. 2010 Feb 16. [Epub ahead of print]

Tocotrienols induce apoptosis in breast cancer cell lines via an endoplasmic reticulum stress-dependent increase in extrinsic death receptor signaling.

[Park SK](#), [Sanders BG](#), [Kline K](#).

Dietary delivery of gamma-tocotrienol (gamma-T3) suppressed tumor growth in a syngeneic implantation mouse mammary cancer model by inhibiting cell proliferation and inducing apoptosis.

Breast Cancer Res. 2010 Oct 8;12(5):R81. [Epub ahead of print]

Effectiveness of tocotrienol-rich fraction combined with tamoxifen in the management of women with early breast cancer: a pilot clinical trial.

[Nesaretnam K](#), [Selvaduray KR](#), [Abdul Razak G](#), [Veerasesan SD](#), [Gomez PA](#).

Risk of mortality due to breast cancer was 60% (HR: 0.40; 95% CI: 0.08 to 2.05) lower in the intervention group versus the controls following adjustment for age, ethnicity, stage and lymph node status but this was not statistically significant. Adjuvant TRF therapy was not associated with breast cancer recurrence (HR: 0.84; 95% CI: 0.43-1.65).

Tocotrienol > um 60% verringerte Todesrate durch Brustkrebs

Spielen natürliche Wirkstoffe eine Rolle bei der Krebstherapie?

Spielen natürliche Wirkstoffe eine Rolle bei der Krebstherapie?

**Ja,
momentan die einzige Möglichkeit,
die gefährlichsten chemo- und
strahlentherapieresistenten
Krebszellen zu bekämpfen**

vor Krebs

Die Anti-Krebs-Strategie, die Dr. Johannes Coy (45), Krebsforscher am Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ), entwickelte, basiert auf zwei Erkenntnissen:

- 1. Zucker macht Tumorzellen aggressiv und lässt sie wuchern.**
- 2. Gesunde Fettsäuren und Eiweiße bremsen Krebszellen aus und unterstützen die Heilung.**

Der Krebsforscher fand heraus: Ein Krebs-Gen namens TKTL-1 wirkt wie ein Brandbeschleuniger im Körper, sobald es durch Zuckerezufuhr „eingeschaltet“ wird. Aber – und das ist die Botschaft der Hoffnung – es kann durch Zuckersenkung auch wieder ausgeschaltet werden.

„Zucker ist das Benzin der Krebszelle, es aktiviert das TKTL-1-Gen – erst dadurch werden Tumorzellen bösartig und können Metastasen bilden“, sagt der Tumorbiologe. Denn mithilfe dieses Gens

gelingt es Krebszellen, Zucker zu Milchsäure umzubauen und sich darin zu verstecken – sie werden so für das Immunsystem unsichtbar. Und sie nutzen die Milchsäure, um Gewebe zu zerstören und Metastasen zu bilden.

Fest steht: Bei den meisten Patienten mit aggressiven Krebsarten findet sich in TKTL-1-Gewebe- oder Bluttests eine hohe Aktivität des Krebs-Gens. Bewiesen ist auch: Tumorzellen nehmen 20- bis 30-mal mehr Glukose (Traubenzucker) auf als gesunde Zellen. Und: „Krebs, der Metastasen bildet, gibt es nur beim Menschen und bei Tieren, die Getreide und Zucker füttern. Wildtiere erkranken daran nicht“, sagt der Forscher. Er rät allen, die betroffen sind, und allen, die vorbeugen wollen: mit Stärke und Zucker geizen, dafür viel hochwertiges Eiweiß, Öle, Ballaststoffe und sekundäre Pflanzenschutzstoffe essen.

Die genaue Lebensmittel-Tabelle finden Sie auf der nächsten Seite >>>



Gabriele Rady (63): Blasenkrebs besiegt – in nur sieben Wochen!

Es begann mit Schmerzen beim Wasserlassen – und wurde acht Monate später zum Albtraum. Blasenkrebs! Gabriele soll sofort operiert, die Blase entfernt werden

sie stellt fest: „Es tut mir gut.“

Außerdem lässt sich Gabriele Infusionen mit Mistelextrakten geben, unterzieht sich einer „lokalen Hyperthermie“ – einer durch Mikrowellen erzeugten Überhitzung der Blasenregion auf über 40 Grad.

Schicksalstag 21. August 2007: Im Frankfurter Sankt-Katharinen-Krankenhaus wartet Gabri-

Die Arzttochter verweigert die OP. „Ich wollte mir ein Leben

Fallbeispiel

Ingrid K., geb. 1946, **Mamma-Ca**

Erstdiagnose 1975, Rezidiv 1996

Therapie: Ablatio mammae, Bestrahlung, Chemotherapie.

2009: Metastasen in Leber, Wirbelsäule, Hals (LK 8 cm!).



Seit April 09 : Ernährung nach dem Coy-Prinzip

Frühjahr 2010: Lk- Metastase am Hals vollständig verschwunden,

Lebermetastase nicht mehr nachweisbar

Aktuell keine Anzeichen für eine Krebserkrankung

EDIM-APO10-Test und EDIM-TKTL1-Test negativ



Nature Reviews Cancer, April 2010

Zitat zur Bedeutung des Stoffwechsels für Chemo- und Strahlentherapieresistenz:

The basis of several mechanisms of tumour resistance to both radiotherapy and chemotherapy is in the aberrant metabolism of a tumour, and so the **reactivation of a more 'normal' metabolism** could revert tumours to being **sensitive to these agents**.

Die Reaktivierung eines normalen Stoffwechsels von Krebszellen führt dazu, dass Chemo- und Strahlentherapien wieder wirken können.

Therapieprinzip

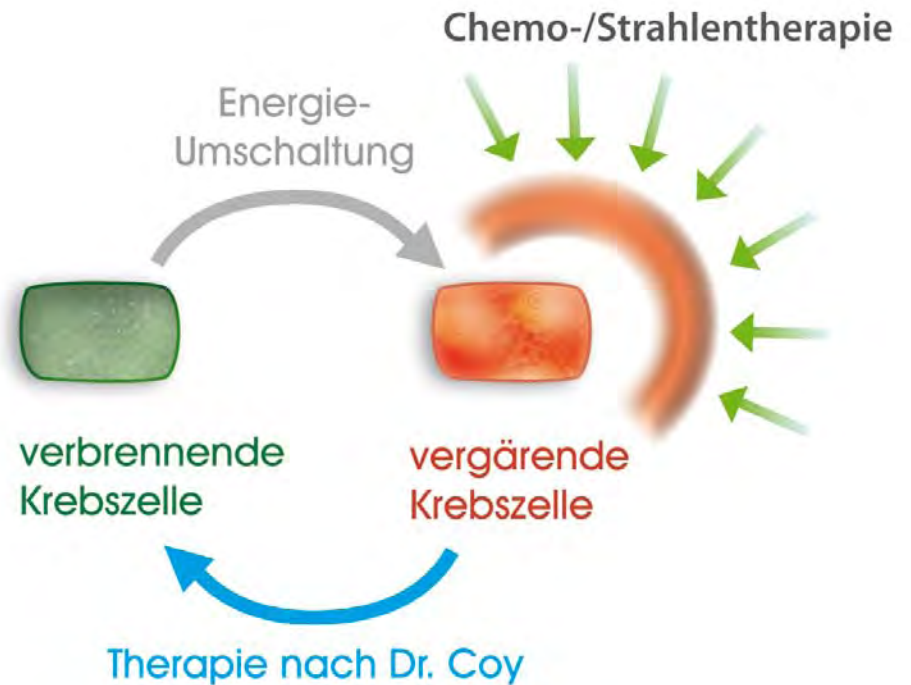
Gezielte Beeinflussung
der
Energiefreisetzung

Hemmung **Vergärung**

Aktivierung **Verbrennung**



Wirksamkeit Chemo-/
Strahlentherapie



Bestandteile der Therapie nach Dr. Coy

1. Tocotrienol (100 mg pro Tag)
2. Kohlenhydratreduktion
(auf maximal 1 g Kohlenhydrate pro kg Körpergewicht pro Tag)
3. Sekundäre Pflanzenstoffe insbes. Polyphenole
(in ausreichender Menge)
4. Omega 3 Fettsäuren (10 g pro Tag)
plus Mittelkettige Triglyceride (MCT) (10 g pro Tag)
5. Laktat (1,5 g pro Tag)

Umsetzung mit TAVARLIN-Lebensmitteln





TAVARLIN®

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit