

Neue, alte Erkenntnisse und Wege in der Krebstherapie

Die supportive Sauerstofftherapie als begleitende Maßnahme in der Tumorbehandlung mit dem Ziel gezielter Gefäßnormalisierung

Einleitung:

Mit einer Selbstverständlichkeit wird von der Medizin unterstellt, dass alle Gewebsbereiche ausreichend mit O₂ versorgt sind, es wird übersehen oder ignoriert, dass es mehrere Faktoren geben kann, die dieser Annahme entgegenstehen und wirken.

Ein PaO₂ von < 60mmHg mag vermeintlich ausreichend erscheinen, berücksichtigt aber nicht ausreichend, z.B. Punkt 1 welcher sich potenziert bei einem älteren Patienten Punkt 2,4.

1. O₂ Ausstrahlung/Diffusion in das Gewebe gem. Kroghschen Zylinder, daraus resultierend erniedrigter O₂ in entfernten Zellen, mit Suppression des Abbaus von HIF und stimulierenden VEGF zur Anregung der Angiogenese
2. Altersphysiologischer Abfall des O₂
3. Warburg-Effekt: Tumor ist anerob und hat ein saures Milieu, TKTL 1
4. Alters o. krankheitsbedingte Hypertonie o. Erkrankungen mit einhergehender verkürzter Kontaktzeit, oder verändertem Blutfluss zum Gasaustausch zur Zelle
5. Bewegungsarmut mit vermindertem Zellschutz
6. Flache Atmung mit vermindertem Gasaustausch, mögliche nächtliche Hypoxien, Hypoxie-Index-Messung
7. Minderbelüftete pulmonale Bereiche, Atelektasen einhergehend mit verringerter Durchblutung der selbigen und daraus resultierender Erhöhung der Durchblutung sowie Fließgeschwindigkeit (4) gem. Euler-Liljestrand-Effekt
8. Verringerter O₂-Gehalt durch Shunts
9. Zellbiologische Umschaltung, z.B. TKTL1, der hypoxischen Zelle durch Zellerinnerung auf archaische, anerobe mit Versorgung und möglicher(1) karzinogener Wirkung
10. PH-Verschiebungen ernährungsbedingt in den azidosischen Bereich mit verringerter O₂-Aufnahme
11. Elektrochemische Gradient Intrazelluläre Matrix pH 8, innerer Zellmembran-Raum pH 7, äußere Zellmembrane pH 7,4
12. Hämoglobin 4Fe O₂ Bindungsstellen mit T und R Stellung bei voller 100% Sättigung mit 15 % Faltungsverschiebung, entspricht einem Schalter und Erhaltung der Elastizität/Verformbarkeit der Erythrozyten
13. Chemotherapie verändert das Blutbild und die O₂-Versorgung der Zellen (1)

Es gibt mehrere Hinweise auf die positive Wirkung einer supportiven O₂-Gabe in der Fachliteratur und Empfehlungen. Dieses wird leider ignoriert, da scheinbar die Auffassung vorherrscht, dass dem Körper und damit der kleinsten Einheit der Zelle genügend Sauerstoff zu Verfügung steht.

Dieses könnte wiederum ein weitreichender Irrtum sein, wie aus der Historie bekannt.

Wachstums – unterschiedlich – verhalten. Konkret bedeute dies, erklärte Adams, man untersuche Blutgefäße nicht mehr als eine einzige Entität. Aus Beobachtungen, die man bei der Untersuchung bestimmter Blutgefäße gemacht hat, allgemeine Schlussfolgerungen zu ziehen, die auch für die in anderen Organen befindlichen Blutgefäße Gültigkeit haben sollen, ist wissenschaftlich nicht mehr korrekt.

Wissenschaftler am Max-Planck-Institut in Münster erforschen derzeit die Entwicklung des Blutgefäßsystems im Knochen, das sinusoidale Endothel. Sie versuchen herauszufinden, wie die Endothelzellen im Knochen die Bildung von Knochenmark und damit auch die Hämatopoiese beeinflussen. Interessanterweise gibt es hier ein sehr enges Zusammenspiel der verschiedenen Zelltypen – von den Endothelzellen über die Osteoblasten bis hin zu den hämatopoietischen Stammzellen – und es zeigt sich, dass Blutgefäße

Fazit

Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor ist ein hierarchisch hochstehender Induktor der Angiogenese. Deshalb ist nach Ansicht von Prof. Hellmut Augustin, Heidelberg, VEGF heute in der Klinik das wichtigste „Target“, also die wichtigste angiogene Zielstruktur – und wird dies wohl auch in einigen Jahren noch sein. Es geht deshalb nicht so sehr darum, andere Strukturen zu finden, die sich besser eignen als VEGF, sondern eher darum, die angiogene Kaskade zu modulieren, um größere Teile des Gefäßsystems des Tumors einer Anti-VEGF-Therapie zugänglich zu machen. Ein solches Vorgehen dürfte das Wirkungsspektrum der Anti-VEGF-Therapie erheblich erweitern und verbessern.

nicht nur der Versorgung dienen, sondern zum Funktionieren eines ganzen Gewebeverbandes beitragen. Diese Erkenntnisse sind laut Adams eine Voraussetzung dafür, um künftig auch die Rolle von Tumor-

zellen im Knochenmark genauer untersuchen zu können.

Die Rolle der weißen Blutkörperchen im Knochenmark ist ein weiteres Thema, dem sich das Max-Planck-Institut in Münster derzeit widmet. Wie wirken diese Zellen auf den Tumor und auf Tumorblutgefäße? Und wie lässt sich mithilfe dieser Zellen die Tumorangiogenese und das Tumorstadium verhindern? Wenn es gelänge, die genannten Leukozyten bzw. Monozyten spezifisch zu steuern, dürfte auch hieraus eine sehr interessante, neue Therapieoption entstehen.

Quellen: Der Artikel basiert auf Interviews mit Prof. Dr. phil. nat. Ralf H. Adams, Abteilung für Gewebemorphogenese, Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin, Münster, und Prof. Dr. med. vet. Hellmut Augustin, Abteilung für vaskuläre Onkologie und Metastasierung, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, anlässlich des „6th International Kloster Seeon Meeting Angiogenesis“ vom 18.–21. September 2010 in Kloster Seeon/Deutschland

Gezielte Gefäßnormalisierung – ein neuer Therapieansatz?

Tumorblutgefäße sind infolge der exzessiven Ausschüttung angiogener Faktoren in Struktur und Funktion abnormal, das heißt chaotisch, verschlungen und undicht. Dies hat eine gestörte Perfusion und das Auftreten einer Hypoxie zur Folge. Zudem erleichtern die undichten Gefäße das Einwandern von Karzinomzellen und damit die intravasale Metastasierung.

Der VEGF-Antikörper Bevacizumab bewirkt jedoch eine „Gefäßnormalisierung“. Die Folge ist ein besserer Blutfluss und ein geringerer interstitieller Druck, was es Chemotherapeutika ermöglicht, besser an den Tumor herangeführt zu werden.

Das ursprüngliche Konzept der Anti-Angiogenese besteht aber darin, den Tumor „auszuhungern“, indem man seine Blutgefäße maximal zerstört. Aktuelle Forschungsergebnisse machen jetzt deutlich, dass dies möglicherweise gar nicht das Ziel sein darf – denn der maximale Sauerstoffmangel kann zu einer erhöhten Invasivität und zu einer Metastasierungsneigung führen. Therapeutisch vorteilhafter zu sein scheint daher die „richtige“ Mischung aus Gefäßnormalisierung und Gefäßrückbildung.

Zwei neue Therapieansätze: Anti-PIGF-Therapie und PHD2-Blockade

Erreicht werden könnte eine solche Mischung möglicherweise mithilfe von PIGF, dem „placental growth factor“. Denn eine Anti-PIGF-Therapie bewirkt in erster Linie eine Normalisierung der Tumorgefäße [1]. Ein Anti-PIGF-Medikament befindet sich derzeit in der frühen Phase der klinischen Prüfung.

Eine weitere neue Strategie ist die PHD2-Blockade. Prolyl-Hydroxylasen, kurz PHDs, sind endogene Sauerstoffsensoren. Nehmen

sie einen Sauerstoffmangel im Gewebe wahr, führt dies zu einer verstärkten Expression von HIF, dem „hypoxia inducible factor“. HIF wiederum stimuliert den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor VEGF und damit die Angiogenese. Ziel dieser Signalkaskade ist es, den wahrgenommenen Sauerstoffmangel zu beseitigen. Ist die Sauerstoffversorgung wieder normal, erkennen dies die PHDs. Daraufhin wird HIF abgebaut, und VEGF wird – im gesunden Organismus – nicht mehr stimuliert.

Fehlen 50% der Sauerstoffsensoren nimmt (im Tiermodell) die Metastasierungsneigung eines Tumors signifikant ab. Ursache dieses Phänomens ist eine Gefäßnormalisierung. Die verminderte Aktivität der Sauerstoffsensoren veranlasst die Gefäßendothelzellen, ihre Form und ihren Phänotyp trotz hypoxischer Bedingungen zu verändern, um „normal“ zu werden und dadurch die Sauerstoffversorgung zu verbessern. Die therapeutische Hemmung von PHD2 könnte somit eine gezielte „Normalisierung“ des Tumorgefäßsystems bewirken.

Literatur

- 1 Van De Veire S, Stalmans I, Heindryckx F et al. Further pharmacological and genetic evidence for the efficacy of PIGF inhibition in cancer and eye disease. *Cell* 2010; 141: 178–190
- 2 Mazzone M, Dettori D, Leite de Oliveira R et al. Heterozygous deficiency of PHD2 restores tumor oxygenation and inhibits metastasis via endothelial normalization. *Cell* 2009; 136: 839–851

Quelle: Vortrag von Peter Carmeliet, Department of Molecular and Cellular Medicine, Vesalius Research Centrum, Leuven/Belgien: „Understanding the process of angiogenesis and cancer“ im Rahmen des EORTC-Kongresses „Angiogenesis: A Key Target in Oncology“, Budapest (Ungarn), vom 10.–11. September 2010



Atemnot der Zellen lässt Tumore sprießen

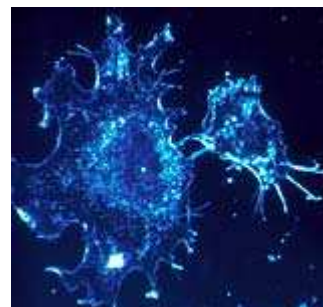
Grazer Wissenschaftler belegen Warburg-Effekt

Österreichischen Wissenschaftlern sind wichtige neue Erkenntnisse in der Krebsforschung gelungen. Anhand von Bäckerhefe haben sie in der Fachzeitschrift „PLoS ONE“ nachgewiesen, dass verminderte Atmungsaktivität in Zellen eine Voraussetzung für die Entstehung von Tumoren sein kann und diese auch rasant wachsen lässt.

„Hefezellen sind mit jenen des Menschen gut vergleichbar, vor allem in Punkto Zellwachstum“, erklärt Professor Dr. Frank Madeo vom Institut für Biowissenschaften an der Universität Graz, der zusammen mit Dr. Christoph Ruckenstuhl die neue Studie geleitet hat. „Krebs ist nichts anderes als ein wild wachsender Zellhaufen, der ungewöhnlich viel Energie verbraucht.“

Reduzierte Zellatmung vermindert Apoptose

Ruckenstuhl und Madeo konnten nun zeigen, dass die Reduzierung der Zellatmung den programmierten, natürlichen Zelltod, die so genannte Apoptose, vermindert und Zellen unkontrolliert überleben lässt. „Diese erhöhte Resistenz könnte entscheidend zur Tumorbildung und Bösartigkeit (Metastasierung) beitragen“, bestätigt Madeo.



Krebszellen
© National Cancer Institute

Gleichzeitig ist den Grazer Forschern mit diesem Modell der Beweis eines Überlebensvorteils von Zellen durch den so genannten Warburg-Effekt gelungen. Der Biochemiker Otto Warburg - Nobelpreis für Medizin 1931 - beschrieb bereits in den 1920er-Jahren, dass ein maßgeblicher Anteil der Energie in Krebszellen durch einfachen Zuckerabbau (Glykolyse) generiert wird, bei gleichzeitiger Verminderung der Atmung. Erhöhte Atmungsaktivität hingegen hemmt das Wachstum von Tumoren.

Bald neue Therapiemöglichkeiten?

Ob damit auch der Kampf gegen Krebs erleichtert wird und sich damit neue Therapie-Möglichkeiten auftun, sind für Madeo - noch - Spekulationen. Der Molekularbiologe verweist jedoch auf Auffälligkeiten: „Interessanterweise ist Ausdauersport eine der besten vorbeugenden Maßnahmen gegen Krebs. Dabei wird sowohl die Sauerstoffversorgung des Körpers erhöht, als auch Zucker verbraucht - beides, klassisch nach der Warburg-Hypothese, Gift für die Krebszelle.“

(DLO,idw - Universität Graz,03.03.2009)



Sauerstoffmangel in der Zelle – was nun?

Schutzmechanismen von Tumorzellen und deren Folgen für die Krebstherapie

Sauerstoff (O₂) – lebenswichtig!



Sauerstoffgehalt der Luft: 21 %

Atemluft mit einem O₂-Gehalt unter 7 % ruft Bewusstlosigkeit hervor;
bei weniger als 3 % kommt es zum Tod durch Erstickten.

Kann man HIF ausschalten?

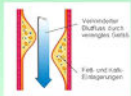
Eine Möglichkeit, um HIF auszuschalten, ist die „Transfektion“ von siRNA.

Bei dieser Methode wird Fremd-RNA in die Zelle eingeschleust, die die Bildung von HIF bei Hypoxie unterbindet.

Weiterhin kann eine Behandlung mit natürlichen oder chemisch erzeugten Substanzen eine Anhäufung von HIF inhibieren.

Sauerstoffmangel - kann sich die Zelle schützen?

Ursachen von Sauerstoffmangel (= *Hypoxie*) im Gewebe:



Gefäßverengungen Krankheiten z.B. der Lunge Aufenthalt in Höhenluft Anämie (Blutarmut)

Auch in Tumorgeweben kommt es - durch deren schnelles Wachstum - in einzelnen Regionen zu einem Sauerstoffmangel.

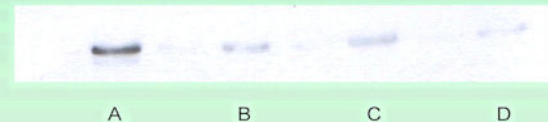
Die Zellen können sich jedoch daran anpassen, indem sie spezielle schützende Proteine einschalten.

Methoden

Zellen mit tumorähnlichem Wachstum werden in speziellen Zellkultur-Flaschen herangezogen, mit Substanzen vorbehandelt, unter Sauerstoffmangel gesetzt und anschließend bestrahlt.



Mithilfe der Methode des „Western Blots“ kann HIF sichtbar gemacht werden. Die Intensität der Bande spiegelt dabei die Menge an HIF in der Zelle wider.



Nach Behandlung von Zellen vom Typ MX-1 mit Topotecan, einem Chemotherapeutikum, weisen diese weniger HIF auf und zeigen eine erhöhte Empfindlichkeit auf Bestrahlung. A= unbehandelte Kontrolle; B-D= steigende Konzentrationen an Topotecan



Hek293

Hela

U2OS

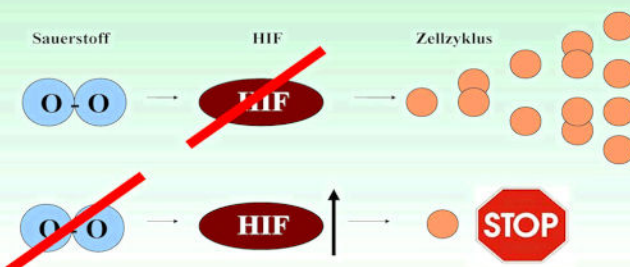
HIF-Western Blot von verschiedenen Zelllinien nach einer Transfektion. Transfizierte Zellen (linke Bande) zeigen eine geringe HIF-Menge in Hypoxie als untransfizierte Kontroll-Zellen (rechte Bande).

Ein Schutzfaktor namens „HIF“

Eines der Schutzproteine ist „HIF“, der Hypoxie induzierbare Faktor.

HIF unterliegt bei normaler Sauerstoffversorgung einem ständigen Auf- und Abbau in der Zelle. Bei Sauerstoffunterversorgung werden der Abbau von HIF und die Zellteilung gehemmt. Diese „Ruhephase“ nutzt die Zelle, um über Induktion weiterer Gene systemische Vorgänge wie z.B. die Bildung neuer Blutgefäße anzuregen, um eine bessere Sauerstoffversorgung für das erneute Wachstum zu gewährleisten.

Dieser Mechanismus führt jedoch auch zu einer Strahlenresistenz von Tumorzellen, d.h. die Zellen sprechen kaum noch auf eine Therapie mit Bestrahlung an.



Institut für Physiologie und Klinik für Strahlentherapie

eMail: stroef@physio.uni-luebeck.de

<http://www.physio.uni-luebeck.de>

Gemeinschaftspraxis für Pathologie Frankfurt am Main

PD Dr. S. Falk Prof. Dr. C. Ihling Dr. C. Heinrichs Dr. K. Technau-Ihling
Prof. Dr. H.P. Lange PD Dr. H. Motherby



- ▶ Home
- ▶ Praxisprofil
- ▶ Leitende Ärzte
- ▶ Leistungsspektrum
- ▶ Patienteninfo /
Zweitmeinungsservice
- ▶ Einsenderinformationen
- ▶ Akkreditierung
- ▶ Kontakt | Impressum
- ▶ Qualitätsberichte
- ▶ Feedback
- ▶ Englisch | Deutsch

Information für Ärzte

▶ Zurück

Der Warburg Effekt

Bereits 1924 konnte Otto Warburg zeigen, daß Tumorzellen einen gestörten Zuckerstoffwechsel haben. Sie nehmen 20-30x mehr Glucose auf als gesunde Zellen. Die Krebszellen verstoffwechseln die Glucose jedoch auch unter aeroben Bedingungen anaerob und es entstehen große Mengen an Laktat. Diese Besonderheit des Stoffwechsels von Tumorzellen spielt heute schon eine große Rolle in der klinischen Diagnostik maligner Tumore und ist Grundlage der Positronen-Emissionstomographie (PET). Bis heute konnte jedoch der sog. „Warburg-Effekt“ in seiner biologischen Bedeutung nicht zufriedenstellend eingeordnet werden.

Biochemische Grundlagen

Man nahm bisher an, daß die Laktatproduktion in den Tumorzellen wie in den gesunden Zellen über den Embden-Meyerhof-Weg verläuft. Durch die Entdeckung des Enzyms Transketolase-like 1 (TKTL1) wurde jedoch deutlich, daß es speziell in Zellen aggressiver Tumoren einen zweiten Abbauweg der Glucose zu Milchsäure gibt. Tumore vergären Glucose zu Milchsäure, während gesunde Zellen Glucose in den Mitochondrien vollständig verbrennen. Die TKTL1 entzieht dem Embden-Meyerhof-Weg verschiedene Zwischenprodukte und führt sie dem für die Tumorzelle viel wichtigeren Pentosphosphatzyklus (PPP) zu. Dieser Stoffwechselweg dient u.a. der Bereitstellung von Reduktionsäquivalenten in Form von NADPH und Ribose-5-Phosphat und ist damit für die stark gesteigerte RNA und DNA Synthese der rasch proliferierenden Tumorzellen essentiell. Der nicht-oxidative Teil des PPP wird durch die TKTL1 reguliert.

TKTL1 in malignen Tumoren

Nach aktuellen Untersuchungen ist die TKTL1 in einer ganzen Reihe bisher getesteter maligner Tumore wie zum Beispiel Melanomen, Glioblastomen, Mammakarzinomen, Dickdarmkarzinomen, Harnblasentumoren überexprimiert. Dies deutet darauf hin, dass der TKTL1 eine Schlüsselrolle im Glucosestoffwechsel dieser Tumoren zukommt und dass die TKTL1 Überexpression kein Tumortyp-spezifisches Phänomen darstellt, sondern ein wichtiges Charakteristikum aggressiver Tumorzellen ist. Dem entsprechend wurde in 3 retrospektiven Studien bei Patienten mit einem Kolonkarzinom, bei Patienten mit einem Harnblasenkarzinom und bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom gezeigt, dass die Anzahl der durch Immunhistochemie nachweisbaren TKTL1-positiven Tumorzellen eng mit der Überlebensdauer der Patienten korreliert: das heißt je höher die Anzahl der TKTL1 positiven Tumorzellen war desto kürzer war die Überlebenszeit der Patienten.

Therapeutische Konsequenzen

TKTL1-positive Tumorzellen sind abhängig von einer ausreichenden Glucoseversorgung. Sie können Fette und teilweise auch Proteine (andere Energiequellen des Zellstoffwechsels) schlecht oder nicht mehr verwerten und stoppen oder reduzieren drastisch das Wachstum, sobald die Glucosezufuhr unterbrochen wird.

Die Stoffwechselsituation dieser aggressiven Tumorzellen kann man therapeutisch nutzen, indem man die Glucosezufuhr einschränkt. Dies ist möglich mit Hilfe einer speziellen „ketogenen“ Diät (www.tavarlin.de | [Fachgesellschaft für Ernährungstherapie und Prävention e.V.](http://www.fachgesellschaft-fuer-ernaehrungstherapie-und-praevention.de) - FET e.V.).

Es handelt sich dabei um eine glucose- und kohlenhydratarme, sowie öl- bzw. fett- und proteinreiche Ernährung mit deren Hilfe den Tumorzellen der Brennstoff Zucker (Glucose) entzogen wird.

Basis dieses therapeutischen Ansatzes ist die neben der Verwendung von hochwertigen pflanzlichen Ölen und Ölextrakten mit nachgewiesener tumorhemmender Wirkung die Vermeidung von Insulinspritzen nach Nahrungsaufnahme, da gezeigt werden konnte, dass der enorme Glucosebedarf aggressiver Tumorzellen nur durch eine verstärkte insulinunabhängige Glucoseaufnahme gedeckt werden kann. - Man hungert die Tumorzellen sozusagen aus. -

Diagnostisches Vorgehen

Mit Hilfe immunhistochemischer Untersuchungen können wir an Gewebeschnitten maligner Tumore die Anzahl TKTL1-positiver Tumorzellen bestimmen und somit den Glucosestoffwechsels eines bestimmten Tumors charakterisieren. Hierzu übersenden Sie uns in Formalin-fixiertes und in Paraffin eingebettetes Tumorgewebe, einen Pathologiebefund mit der Tumordiagnose und dem Datum der Tumorentnahme sowie einen unterschriebenen [Untersuchungsauftrag](#). Näheres zum praktischen Vorgehen erfahren Sie im [„Leitfaden für die Untersuchung von Tumorgewebe auf TKTL1-Expression“](#).

Für weitere Fragen zur TKTL1, zum persönlichen TKTL1-Befund und zur TKTL1-Ernährungstherapie steht Ihnen Frau Dr. Beate Wegener (Tel.: 09001-666801 oder beratung@tavarlin.de zur Verfügung.

Literatur

Warburg O, Posener K, Negelein E: [Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle](#). Biochem Z 1924; 152:309-344

Krockenberger M, Honig A, Rieger L, Coy J, Sütterlin M, Kapp M, Horn E, Dietl J, Kammerer U: [Transketolase-like 1\(TKTL1\) expression correlates with subtypes of ovarian cancer and the presence of distant metastases.](#)

Langbein S, Zerilli M, zur Hausen A, Staiger W, Rensch-Boschert K, Lukan N, Popa J, Ternullo MP, Steidler A, Weiss C, Grobholz R, Willeke F, Alken P, Stassi G, Schubert P, Coy JF: [Expression of transketolase TKTL I predicts colon and urothelial cancer patient survival: Warburg effect reinterpreted.](#) Br J Cancer 2006; 94:578-585

Coy JF, Dressler D, Wilde J, Schubert P: [Mutations in the Transketolase-like Gene TKTL1: Clinical implications for neurodegenerative diseases, diabetes and cancer.](#) Clin Lab 2005; 51:257-273

Gemeinschaftspraxis für Pathologie

Ginnheimer Landstraße 86 60487 Frankfurt am Main (Postfach 200254, 60606 Frankfurt) Telefon: 069 951447-0

Advertisement

Join us for the conference on:
**Bioactive Lipids:
Biochemistry and Diseases**
Kyoto, Japan • June 6-11, 2010


KEYSTONE SYMPOSIA
on Molecular and Cellular Biology
Accelerating Life Science Discovery


JOURNAL OF LIPID RESEARCH
[HOME](#) [HELP](#) [FEEDBACK](#) [SUBSCRIPTIONS](#) [ARCHIVE](#) [SEARCH](#) [TABLE OF CONTENTS](#)

QUICK SEARCH: [advanced]

Author: Keyword(s):
Go
Year: Vol: Page:
Originally published In Press as [doi:10.1194/jlr.M800319-JLR200](https://doi.org/10.1194/jlr.M800319-JLR200) on August 13, 2008

Journal of Lipid Research, Vol. 49, 2545-2556, December 2008

Copyright © 2008 by [American Society for Biochemistry and Molecular Biology](#)

Cardiolipin and electron transport chain abnormalities in mouse brain tumor mitochondria: lipidomic evidence supporting the Warburg theory of cancer^{*}

Michael A. Kiebish^{*}, Xianlin Han[†], Hua Cheng[†], Jeffrey H. Chuang^{*}
and Thomas N. Seyfried^{1,*}
^{*} Department of Biology, Boston College, Chestnut Hill, MA[†] Department of Internal Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO

^{*} This work was supported by the National Institutes of Health, Grant NS-055195, the National Cancer Institute, Grant CA-102135, and the National Institute on Aging, Grant AG-23168.

Published, JLR Papers in Press, August 13, 2008.

¹ To whom correspondence should be addressed. e-mail: Thomas.Seyfried@bc.edu

Otto Warburg first proposed that cancer originated from irreversible injury to mitochondrial respiration, but the structural basis for this injury has remained elusive. Cardiolipin (CL) is a complex phospholipid found almost exclusively in the inner mitochondrial membrane and is intimately involved in maintaining mitochondrial functionality and membrane integrity. Abnormalities in CL can impair mitochondrial function and bioenergetics. We used shotgun lipidomics to analyze CL content and composition in highly purified brain mitochondria from the C57BL/6J (B6) and VM/Dk (VM) inbred strains and from subcutaneously grown brain tumors derived from these strains to include an astrocytoma and ependymoblastoma (B6 tumors), a stem cell tumor, and two microgliomas (VM tumors). Major abnormalities in CL content or composition were found in all tumors. The compositional abnormalities involved an abundance of immature molecular species and deficiencies of mature molecular species, suggesting major defects in CL synthesis and remodeling. The tumor CL abnormalities were also associated with significant reductions in both individual and linked electron transport chain activities. A mathematical model was developed to facilitate data interpretation. The implications of our findings to the Warburg cancer theory are discussed.

Supplementary key words metabolism • tumorigenesis • carcinogenesis • bioenergetics

This Article

- ▶ [Full Text](#)
- ▶ [Full Text \(PDF\)](#)
- ▶ **All Versions of this Article:**
[M800319-JLR200v1](#)
49/12/2545 *most recent*
- ▶ [Alert me when this article is cited](#)
- ▶ [Alert me if a correction is posted](#)
- ▶ [Citation Map](#)

Services

- ▶ [Email this article to a friend](#)
- ▶ [Similar articles in this journal](#)
- ▶ [Similar articles in PubMed](#)
- ▶ [Alert me to new issues of the journal](#)
- ▶ [Download to citation manager](#)
- ▶ [Request Permissions](#)

Citing Articles

- ▶ [Citing Articles via Google Scholar](#)

Google Scholar

- ▶ [Articles by Kiebish, M. A.](#)
- ▶ [Articles by Seyfried, T. N.](#)
- ▶ [Search for Related Content](#)

PubMed

- ▶ [PubMed Citation](#)
- ▶ [Articles by Kiebish, M. A.](#)
- ▶ [Articles by Seyfried, T. N.](#)

Social Bookmarking



[What's this?](#)

Advertisement

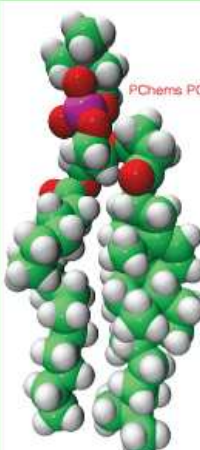
ASBMB
Journals



Read Free
F1000 Articles

Advertisement


EXTREME
MAKEOVER
CHOLESTEROL



PCheers PC

This new class
of phospholipids
provides a new tool
for biophysical
studies on
membranes

CLICK HERE FOR INFO



Avanti[®]
POLAR LIPIDS, INC.

 [CiteULike](#)
 [Complere](#)
 [Connotea](#)
 [Del.icio.us](#)
 [Digg](#)
 [Reddit](#)
 [Technorati](#)
[What's this?](#)
[HOME](#) [HELP](#) [FEEDBACK](#) [SUBSCRIPTIONS](#) [ARCHIVE](#) [SEARCH](#) [TABLE OF CONTENTS](#)

All ASBMB Journals

Journal of Biological Chemistry

Molecular and Cellular Proteomics

ASBMB Today

Copyright © 2008 by the American Society for Biochemistry and Molecular Biology.

INDUCTION OF OXIDATIVE METABOLISM BY MITOCHONDRIAL FRATAXIN INHIBITS CANCER GROWTH: Otto Warburg Revisited *

Tim J. Schulz,^{1,4,§} René Thierbach,^{2,§} Anja Voigt,^{1,2} Gunnar Drewes,^{1,2} Brun Mietzner^{1,4},
Pablo Steinberg,² Andreas F. H. Pfeiffer,^{1,3} Michael Ristow^{1,3,4,#}

From ¹ German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, Germany,

² Institute of Nutrition, Dept. of Nutritional Toxicology, University of Potsdam, Nuthetal,

³ Charité University Medicine, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany,

⁴ Institute of Nutrition, Dept. of Human Nutrition, University of Jena, Jena, Germany

§ These authors contributed equally to this work.

Running title: Inhibition of cancer growth by oxidative metabolism

Address correspondence to: Michael Ristow, University of Jena, Institute for Nutrition, Dept.
of Human Nutrition, 29 Dornburger St., Jena 07743, Germany, Tel: +49-3641-949630, Fax:
+49-3641-949632, Email: michael.ristow@mristow.org

More than 80 years ago Otto Warburg suggested that cancer might be caused by a decrease in mitochondrial energy metabolism paralleled by an increase in glycolytic flux. In later years, it was shown that cancer cells exhibit multiple alterations in mitochondrial content, structure, function, and activity. We have stably overexpressed the Friedreich's ataxia-associated protein frataxin in several colon cancer cell lines. These cells have increased oxidative metabolism, as shown by concurrent increases in aconitase activity, mitochondrial membrane potential, cellular respiration, and ATP content. Consistent with Warburg's hypothesis, frataxin-overexpressing cells also have decreased growth rates and population doubling times, show inhibited colony formation capacity in soft-agar assays, and exhibit a reduced capacity of tumor formation when injected into nude mice. Furthermore, overexpression of frataxin leads to an increased phosphorylation of the tumor suppressor p38 MAP kinase, as well as decreased phosphorylation of ERK. Taken together, these results support the view that an increase in oxidative metabolism induced by mitochondrial frataxin may inhibit cancer growth in mammals.

Friedreich's ataxia is an inherited neurodegenerative disorder (1) caused by reduced expression of mitochondrial frataxin protein (2) leading to premature death due to cardiac failure (1), diabetes mellitus and insulin resistance (3), as well as impaired ATP synthesis in humans (4,5). Concurrently it was shown that frataxin promotes oxidative metabolism and ATP

synthesis when overexpressed in fibroblasts (6) possibly by a direct interaction with the respiratory chain (7). While the primary function of frataxin is still a matter of debate (8), some evidence suggests that this protein directs the intramitochondrial synthesis of Fe/S clusters (9-12). Individuals suffering from Friedreich's ataxia have a reduced life expectancy of 38 years in average (1), and show increased oxidative stress (13-15). Overexpression of frataxin has been shown to reduce intracellular accumulation of reactive oxygen species (ROS) and to prevent menadione-induced malignant transformation of fibroblasts (16). Furthermore, disruption of the *frataxin* homologue in yeast has been shown to cause increased sensitivity against oxidants and promote oxidative damage to both nuclear (17) as well as mitochondrial DNA (18). In addition, fibroblasts from Friedreich's ataxia patients exhibit increased sensitivity against ionizing radiation and show an increased frequency of transforming events (19). Although malignant disease is not considered a typical feature of the disorder, Friedreich's ataxia patients exhibit various types of cancer atypical for their young age (reviewed in (3,16)). Lastly, targeted disruption of frataxin in murine hepatocytes causes decreased life span and liver tumor formation in mice (M. Ristow *et al.*, unpublished results).

In parallel to these latter findings in rodents we questioned whether frataxin might conversely suppress cancer growth when stably overexpressed in previously transformed cells. Here we show that cancer cells overexpressing frataxin have increased oxidative metabolism, decreased growth rates and population doubling times,