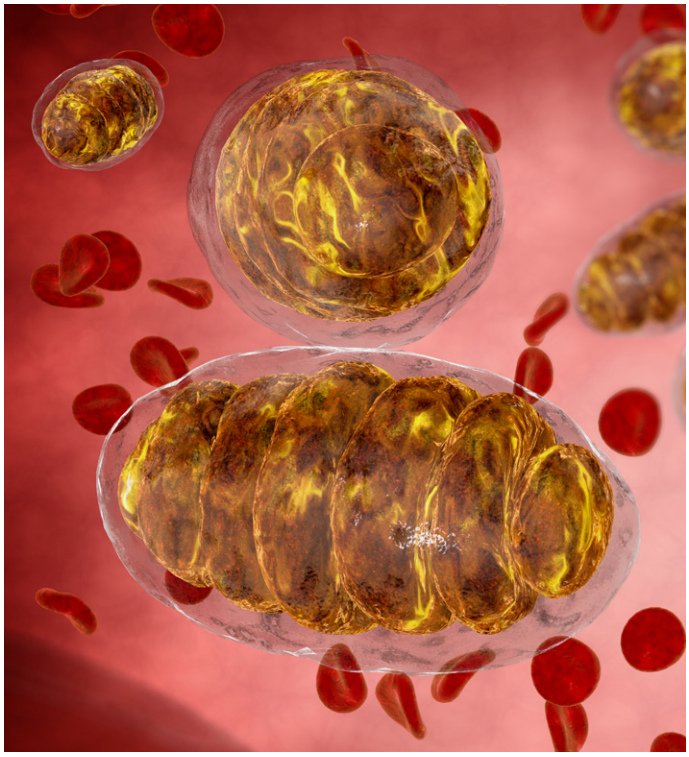
Mitochondriální funkce u onkologických onemocnění: obnovení mitochondriálních funkcí jako nástroj léčby maligních nádorů

Dr. Michael Karlfeldt, Ph.D.
Karlfeld Center, Boise, Idaho, USA

Už dlouho se diskutuje o významu mitochondrií pro vznik a progresi onkologických onemocnění a obecně je přijímáno, že mitochondrie mají pro maligní buňky velký význam z hlediska replikace a tvorby energie. Identifikace důležitých rolí, které mitochondrie hrají v rozvoji a progresi onkologických onemocnění, může pomoci identifikovat postupy, díky kterým by obnova mitochondriálních funkcí mohla být využita pro terapeutické benefity. Mnoho výzkumných pracovníků má ve svém bádání sklony k redukcionistickému přístupu: hledají teorii, která by redukovala komplexní biologické fenomény na jednotlivé součásti, abychom pochopili jednoduchou příčinu a na tu pak zaměřili léčbu. Po vykonání těchto redukcí se však může objevit potřeba unifikace těchto teorií s cílem vytvořit mnohem celostnější (holistický) přístup k léčbě maligních onemocnění. Mitochondrie mohou být vstupní branou tohoto alternativního přístupu.

Tento článek přináší přehled historie výzkumu vztahů mezi mitochondriemi a onkologickými onemocněními, i různých slibných a netoxických přístupů pro změny mitochondriálních funkcí v maligních buňkách, jakou jsou např. nízkosacharidové diety a konzumace extraktu z fermentovaných pšeničných klíčků.



Mitochondrie

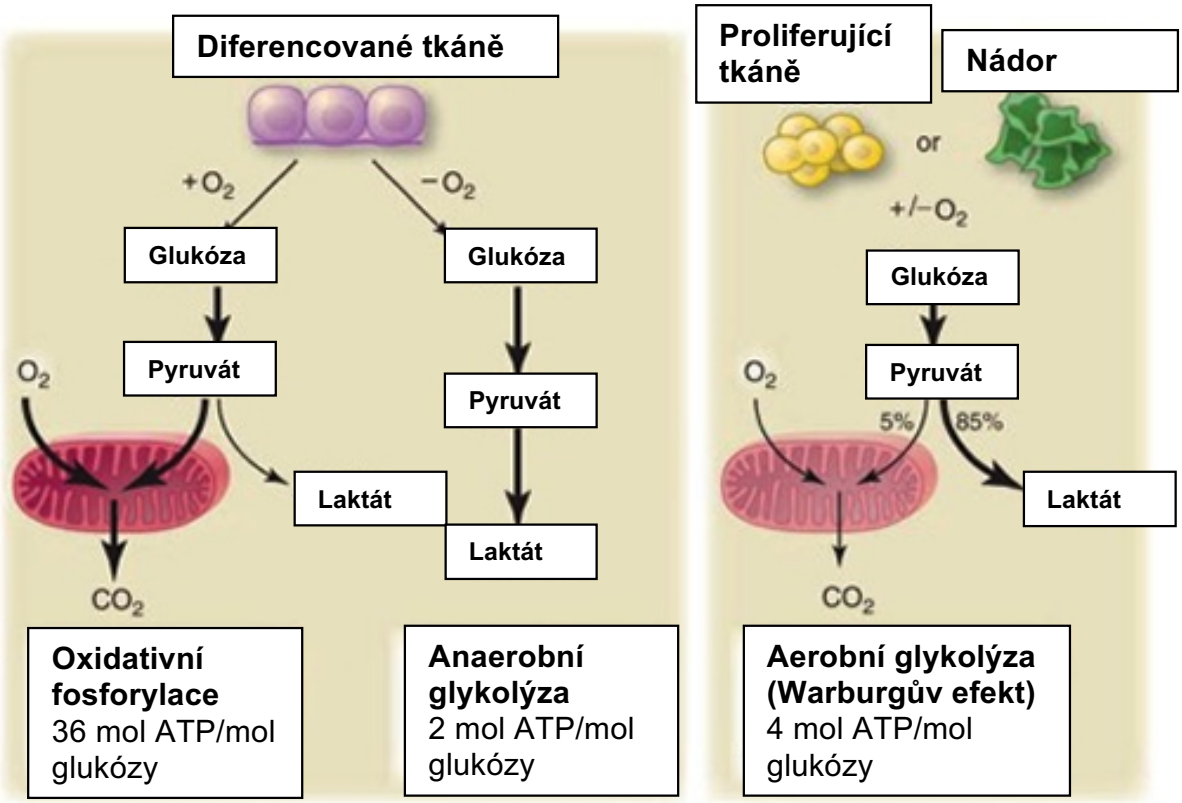
Mitochondrie, v kterých probíhá Krebsův cyklus (neboli cyklu trikarboxylových kyselin) - jsou cytoplazmatické organely zděděné po matce, které se prapůvodně vyvinuly ze symbiotických bakterií.[1] Obsahují pouze 37 genů a kvůli své roli v tvorbě chemické energie (adenosin trifosfátu - ATP) bývají označovány také jako „buněčné elektrárny". Odebíráním elektronů v procesu oxidace tuků, proteinů a cukrů, které přijímáme v potravě, vytváří pro buňku energeticky bohaté molekuly. Tyto biochemické procesy jsou označovány jako buněčné dýchání. V průběhu Krebsova cyklu jsou enzymatickými procesy substráty - kyslík a glukóza - přeměňovány nejdříve na pyruvát a následně na acetylkoenzym A, přičemž tento proces v konečném důsledku vede k tvorbě ATP, vody a oxidu uhličitého.

Výzkumní pracovníci z nadace United Mitochondrial Disease Foundation zjistili, že pro tvorbu 90 % všeho ATP v těle se využívají jen 3 procenta genetického materiálu mitochondrií.[2] Tato vysoká účinnost ale také vyčleňuje více než 95 procent genetického materiálu mitochondrií k dalším úlohám v regulacích metabolických drah. Mitochondrie jsou geneticky nezávislé na jádru buňky a komunikují s ním prostřednictvím nukleárního transportu a messengerových proteinů. Mitochondrie jsou zodpovědné za syntézu a sestavování nukleových kyselin a proteinů buněčného dýchání, komunikují s jádrem a ovlivňují buněčný růst, funkce a recyklaci molekulárních stavebních bloků prostřednictvím regulací apoptických drah.[3]

> Všechny poznatky ukazují na to, že Warburgův efekt – ať už je příčinou, nebo ne – je konstantní součástí iniciace a/nebo progrese maligního onemocnění.

Mitochondrie a Warburgův efekt

Normální buňky produkují energii v mitochondriích prostřednictvím oxidativní fosforylace. Když však nemají dostatek kyslíku, přechází tvorba energie na méně efektivní cestu anaerobní glykolýzy. V roce 1920 německý biochemik Otto Warburg pozoroval, že maligní buňky nevytváří energii stejně efektivní cestou jako normální buňky. Místo toho většinu energie vytváří neefektivně intenzivní glykolýzou a glutaminolýzou,[4] po které následuje metabolizace laktátu na kyselinu mléčnou. Glukóza a glutaminové metabolity jsou tak odkloněny od tvorby ATP k procesu podporujícímu buněčnou proliferaci. Tento proces byl samotným Warburgem označen jako „aerobní fermentace", což pak bylo následně upraveno na „aerobní glykolýzu" a je v současnosti běžně známo také jako tzv. Warburgův efekt. Protože



Obrázek 1. Toto schéma zobrazuje normální buněčné dýchání oxidativní fosforylací, anaerobní glykolýzu při nedostatku kyslíku a energetický cyklus nádorových buněk, kde dochází k aerobní glykolýze - tzv. „Warburgovu efektu". Podle: Vander Heider MG et al. Understanding the Warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation. Science. 2009. 324(5930):1029–1033.[6]

tvorba laktátu je považovaná za indikátor respirační nedostatečnosti v biologických systémech,[5] Warburg hodnotil aerobní tvorbu laktátu v maligních buňkách jako měřítko respirační nedostatečnosti. (Diferencované, zdravé buňky tvoří velká množství laktátu jen za anaerobních podmínek.) Jak uvidíme později, je toto pozorování do jisté míry kontroverzní, ani ne tak z hlediska samotného zapojení mitochondrií do vzniku onkologických onemocnění, ale spíš z hlediska toho, kdy jsou do tohoto procesu zapojeny a zda vůbec správně fungují.

Dr. Thomas Seyfried, profesor biologie, specialista na maligní choroby a současný Warburgův následovník, vystihuje hlavní body Warburgovy hypotézy velmi dobře, když tvrdí že: (i) nedostatečná respirace spouští tumorigenezi a následně i onkologické onemocnění, (ii) energie získávaná glykolýzou postupně nahrazuje nedostatečnou tvorbu energie v dýchacím řetězci, (iii) nádorové buňky pokračují ve využívání laktátu i v přítomnosti kyslíku, (iv) respirační nedostatečnost se stává ireverzibilní.[5]

Mitochondrie a onkologická onemocnění

Vzhledem ke komplexnosti onkologických onemocnění by lékařské bádání mělo zvážit své setrvávání na redukcionistickém principu. Hledání jednoho univerzálního typu léčby u maligních chorob by mohlo být přílišným zjednodušováním, protože by to mohlo svádět k tvrzení, že se jedná jen o jedno onemocnění, nebo že má jen jednu příčinu. Onkologická onemocnění se přitom mohou výrazně lišit, ať už jde o místo primárního výskytu, histopatologii buněk, solidní nebo difuzní konzistenci, zapojené geny, anatomické stadium (staging), a pravděpodobně také místem v etiopatogenetickém procesu, kde/kdy se v onemocnění začínají zapojovat funkce mitochondrií.[7-14] Navzdory nekonzistentnímu pochopení biochemických procesů patogeneze je vznik onkologických chorob vysvětlován zejména teorií somatických mutací (SMT), která tvrdí, že začátek maligního bujení je výsledkem jaderných mutací onkogenů a genů potlačujících růst nádorů.[9,15] Této teorii vděčíme za probíhající vývoj protinádorových léčiv, které blokují specifické genetické mutace, s určitou vyhlídkou, že jednoho dne by jeden typ léčby mohl být uplatnitelný u všech typů nádorů se stejnou mutací.[10]

Mitochondriální teorie se zdá být jedinou teorií vysvětlující začátek bujení pro všechny typy maligních nádorů, které až do nedávna byly obecně vysvětlovány v kontrastu s teorií somatických mutací (SMT). Důkazy pro a proti alternativním teoriím počátku nádorového bujení začali sbírat i genetici Hanselmann a Welter, autoři velmi často citované publikace Origin of Cancer: An Information, Energy, and Matter Disease.[7] Kromě 1) teorie SMT to jsou 2) teorie mikroprostředí, 3) mitochondriální teorie a 4) teorie aneuploidie, přičemž každá z nich má podle Hanselmanna a Weltera „podpůrné" i „odporující" důkazy. Warburgův efekt je pozorovatelný u všech nádorů, zatímco výzkumy ukazují, že mikroprostředí může způsobit malignitu, že většina ná-

dorových buněk vykazuje mutace, nebo že většina nádorů vykazuje aneuploidii.[7] Tento článek se však nebude zabývat redukcionalistickými teoriemi a porovnávat je mezi sebou, protože cílem by nemělo být vybrat jednu správnou, ale správně je sjednotit.[5]

> Bylo prokázáno, že maligní buňky vykazují genetické a epigenetické mutace, které aktivují nepravidelné programy důležité pro vývoj organizmu, odezvu na stres, hojení ran nebo nutriční status. Maligní buňky optimalizují své okolí přeprogramováním okolních buněk pomocí retrográdní signalizace.

Všechny poznatky ukazují na to, že Warburgův efekt - ať už je příčinou, nebo ne – je konstantní součástí iniciace a/nebo progrese maligního onemocnění. Některé výzkumné práce stojí proti redukcionalistickému modelu, přitom se avšak zastávají názoru, že maligní bujení začíná somatickou mutací, která progreduje do změny mikroprostředí a pak ke změnám funkcí mitochondrií.[9] Bylo prokázáno, že tumory působí selektivně proti genům s nejvyšší spotřebou volné energie. Alternativní holistický model navrhuje, že základní mechanizmy deregulovaného buněčného metabolizmu souvisí (avšak nemusí být přímo způsobeny) s dysfunkcí mitochondrií, a že dysfunkce mitochondrií může různými mechanizmy vyvolat progresi nádorových buněk do invazivního fenotypu nebo do fenotypu rezistentního na apoptózu.[12] Seyfriedův holistický model je v souladu s teorií somatických mutací, které považuje za událost následující po disrupci mitochondrií. Tento výzkum mu umožnil odvodit, že respirační nedostatečnost je původcem maligního zvrhnutí, a že ostatní teorie, včetně teorie somatických mutací, navazují přímo nebo nepřímo na respirační nedostatečnost.[12] V dalších pracích pak Seyfried tvrdí, že hlavní slabinou hledání onkologické léčby je zmatek v teoriích počátku maligního zvrhnutí. Věří, že bez sjednocujícího vysvětlení vzniku maligního zvrhnutí nebude možné vytvořit úspěšný plán účinné léčby a prevence.[5] S ohledem na výše uvedené charakteristiky teorií počátku maligního zvrhnutí (z redukcionalistického náhledu) se zdá, že nejvhodnější bude následovat mitochondriální teorii.

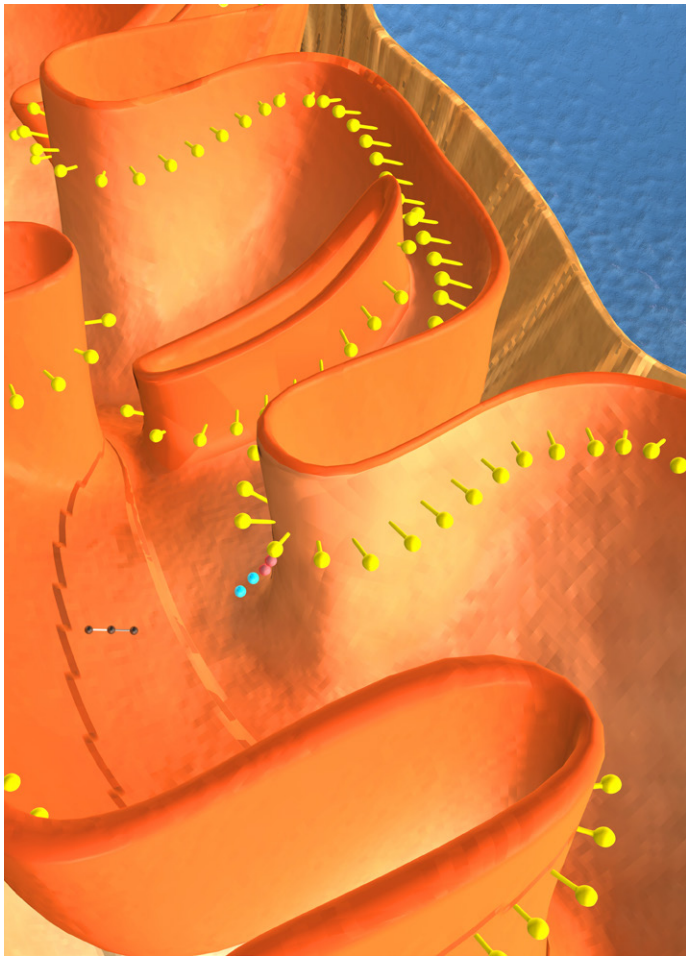
Mechanizmus michondriálních poruch otvírá terapeutické možnosti

Mitochondrie kontrolují mnoho životně důležitých buněčných parametrů. Patří sem regulace tvorby energie, modulace oxidačně-redukční rovnováhy, tvorba reaktivních forem kyslíku, příspěvek k cytosolovým biosyntetickým prekursorům (jako např. acetylkoenzym A a pyrimidiny) a iniciace apoptózy prostřednictvím aktivace mitochondriálních membránových póru a cytochromu C. Změny těchto parametrů mohou přesouvat buňku ze spící fáze diferenciace do proliferativního stadia.[1] V další části bude uvedena kategorizace mitochondriálních poruch, avšak je třeba mít na paměti, že jednotlivé kategorie se mohou překrývat a měly by být považovány pouze za určitý bod v rozsáhlejším procesu iniciace maligního onemocnění. Existuje řada podrobných vědeckých prací a stanovisek k úloze dysfunkce mitochondrií u rakoviny,[1,10,11,16,17] ze kterých dále uvádíme souhrn.

Genetické mutace

Bylo prokázáno, že maligní buňky vykazují genetické a epigenetické mutace, které aktivují nepravidelné programy důležité pro vývoj organizmu, odezvu na stres, hojení ran nebo nutriční status.[2] Maligní buňky optimalizují své okolní prostředí přeprogramováním okolních buněk pomocí retrográdní signalizace tak, aby pro ně byly užitečné.[1] Některé výzkumné práce prokazují, že funkční mitochondrie jsou pro maligní buňky esenciálním prvkem.[1,8,9] Pokud jsou v mitochondriálním genomu přítomné mutace (což je častý případ právě u maligních buněk), dochází spíše ke změnám mitochondriální bioenergetiky (např. změny spotřeby kyslíku nebo rychlosti extracelulárního okyselování) a stavu biosyntézy (tj. buněčné proliferace), než že by byl energetických metabolizmus mitochondrií inaktivován (tj. glykolýza, glutaminolýza, ATP).

Mitochondrie regulují přepis hypoxií indukovatelného faktoru 1 (HIF-1), který vede ke glykolýze za hypoxických podmínek a umožňuje tak nádorům přežívat. HIF-1 je v současnosti intenzivně studován také kvůli svým angiogenním vlastnostem, které zlepšují vyživování nádorů. Inhibice HIF-1 by tak mohla zabránit šíření maligních buněk.[1,4]



Enzymatické defekty

Maligní buňky mají pozměněný metabolizmus, který jim pomáhá efektivně zabudovávat živiny do biomasy, a umožňuje tak abnormální proliferaci. Kromě toho přežívání nádorových buněk mimo původní normální tkáně vyžaduje přizpůsobení metabolizmu různým mikroprostředím. Warburg uvažoval, že léčba maligních onemocnění by neměla být zacílena na mutované geny, ale na specifické enzymy, které maligní buňky využívají z důvodu svého růstu, přežívání a proliferace mnohem více než normální buňky. Tyto enzymy jsou charakteristické prakticky pro všechny druhy onkologických chorob.[18] Existuje několik závažných defektů metabolických enzymů, které využívají některé současné typy léčby zasahující právě tyto enzymy.[13] Dlouhodobý úspěch tohoto přístupu však může záviset na pochopení, proč jsou tyto specifické metabolické dráhy důležité pro maligní buňky, a kteří pacienti na tuto léčbu mohou reagovat.[19]

> Podkladem maligního zvrhnutí je genetická porucha, ale i tak jeho hlavní znaky mohou být kontrolovány mitochondriálními funkcemi. Protože mitochondrie samotné mají jen několik částí, a přitom hrají tak důležitou roli v tvorbě nádorů, vědci věří, že představují velmi slibný cíl léčebných postupů.

Redoxní reakce a glykolýza

Reakce zahrnující elektronové transfery jsou známé jako oxidačně-redukční (redoxní reakce) a jejich hlavní metabolickou dráhou je oxidativní fosforylace. Redoxní reakce jsou výsledkem dvou menších reakcí: jedna molekula ztrácí jeden nebo více elektronů, přičemž zároveň získává atom kyslíku (stává se oxidovanou); druhá molekula získá elektrony a ztrácí atom kyslíku (stává se redukovanou). Maligní buňky mají silnou tendenci přeprogramovat své metabolické kapacity inhibicí oxidativní fosforylace směrem ke zvýšené glykolýze. Existuje tak terapeutická možnost inhibice glykolýzy a posunu buněčného metabolizmu zpět k oxidativní fosforylaci,[20] oxidující místo toho NADH na ATP.

Reaktivní formy kyslíku a antioxidanty

Zvýšené množství reaktivních forem kyslíku v maligních buňkách je spojeno s mnoha odchylkami různých buněčných funkcí, jako např. buněčné proliferace, migrace, diferenciace a apoptózy.[21] Zvýšená tvorba reaktivních forem kyslíku v maligních buňkách s mitochondriální dysfunkcí je činí mnohem náchylnějšími k oxidativnímu stresu, než jsou normální buňky s nižší tvorbou reaktivních forem kyslíku. Vysoká mitochondriální tvorba reaktivních forem kyslíku v hypoxických buňkách je společným znakem maligních i ischemických onemocnění.[21]

Pro redukci peroxidu vodíku glutathionem a glutathion-peroxidázami v mitochondriích je zapotřebí NADPH. Když je mitochondriální tvorba reaktivních forem kyslíku příliš vysoká, začíná být pro buňky toxická a může vyvolat apoptózu nebo nekrózu, ale také přispět k vývinu nových abnormálních tkání. Tumor supresorový protein p53 může zastavit růst buňky a iniciovat apoptózu. Inaktivace p53 by měla potlačit oxidativní fosforylaci v prospěch glykolýzy, zvýšit tvorbu reaktivních forem kyslíku a inhibovat apoptózu. V jiných kontextech však může p53 vyvolat též buněčnou degradaci. Nadměrné zkrácení chromozomových telomer aktivuje p53, co dále vyústí v mitochondriální dysfunkci, zvýšení množství reaktivních forem kyslíku a degradaci buňky.[1]

Kyselina mléčná a mikroprostředí

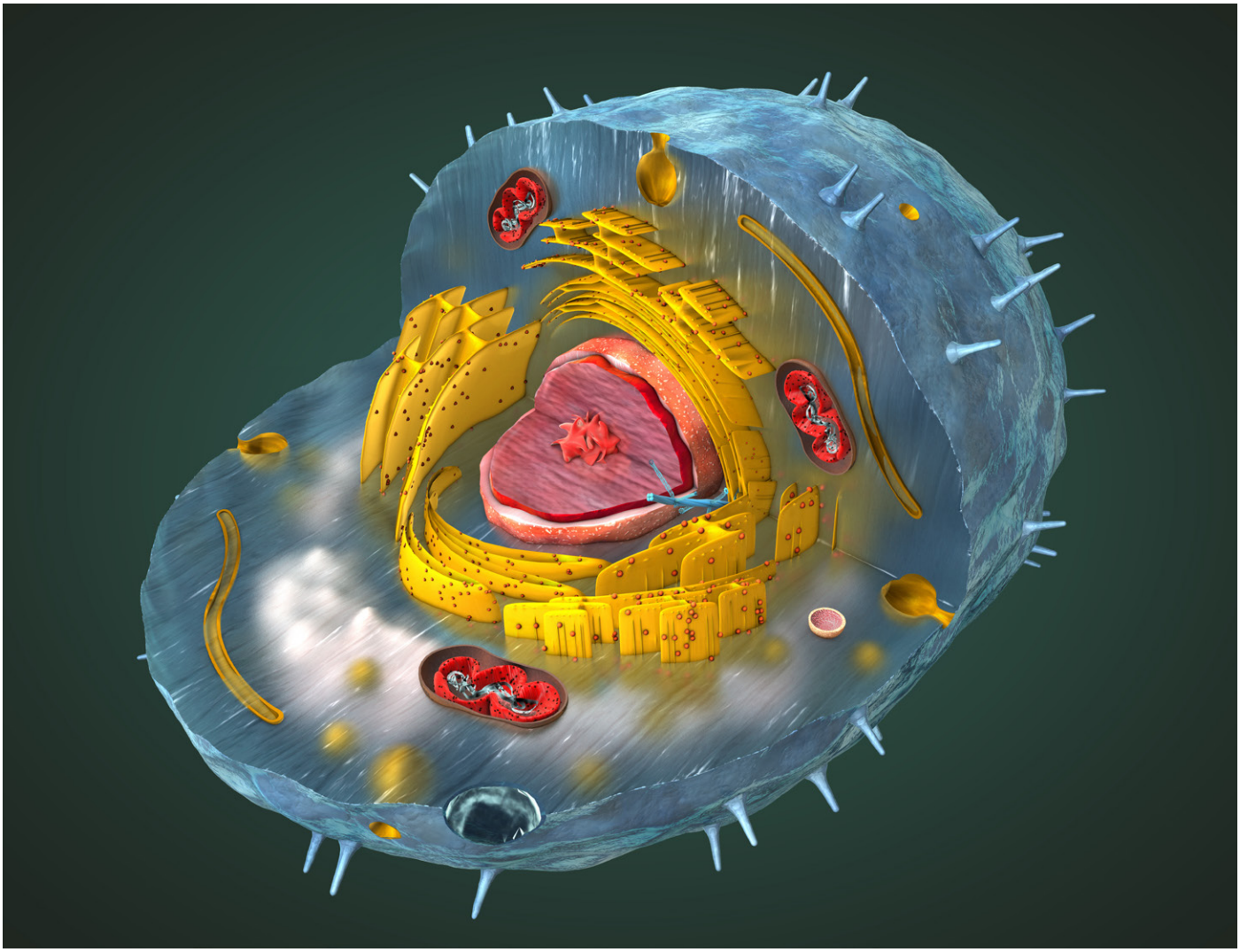
Už dlouho se diskutuje, zda maligní buňky volí cestu fermentační glykolýzy z důvodu rychlé proliferace, nebo zda se musí vydat touto cestou místo buněčného dýchání kvůli poškození mitochondrií. Některé práce ukazují, že Warburgův efekt je charakteristický pro všechny typy malignit,[7,9,12] a že bez ohledu na dostupnost kyslíku, maligní buňky přeměňují většinu glukózy na kyselinu mléčnou. Studie ukázaly, že kyselina mléčná není jenom vedlejším metabolickým produktem, ale hraje důležitou roli v predikci proliferace rakovinových buněk, tvorbě metastáz i přežívání pacientů. Acidóza vyvolaná tvorbou kyseliny mléčné zpomaluje funkce normálních imunitních buněk, včetně ztráty funkce T-lymfocytů, čímž potlačuje protinádorovou imunitní odpověď a podporuje přežívání maligních buněk.[4]

Cytochrom C a apoptóza

Stejně jako jsou mitochondrie„potomci dávných bakterií", jsou velmi konzervativní také molekuly cytochromu C, které jsou identické jak v buňkách člověka, tak kvasinek nebo rostlin. V normálních buňkách a za přítomnosti kyslíku cytochrom C slouží jako přenašeč elektronů z glukózy na místo tvorby ATP. Cytochrom C hraje také obrácenou roli, protože může buňkách signalizovat zahájení procesu apoptózy (naprogramované smrti buňky). V nepříznivých podmínkách cytochrom C zahajuje jednu nebo vícero kaskád proteinových signalizací, které šíří signál buňkou a v konečném důsledku vedou k sebedestrukci. Zatímco apoptóza je součástí normálního růstu a vývoje, porucha její funkce vede k zhroucení systému normální obnovy, co v případě nadměrného využívání apoptózy vede k degenerativním onemocněním a v případě jejího blokování k růstu maligních nádorů.[22]

Rozšíření možností nutriční léčby

Podkladem maligního zvrhnutí je genetická porucha, ale i tak jeho hlavní znaky mohou být kontrolovány mitochondriálními funkcemi.[5] Protože mitochondrie samotné mají jen několik částí, a přitom hrají tak důležitou roli v tvorbě nádorů, vědci věří, že představují velmi slibný cíl léčebných postupů. Jsou vyvíjena nová léčiva, která by měla inhibovat mitochondriální dýchání maligních buněk a vyvolat strukturální poškození mitochondrií.[13] Výživa může přispět k úspěšné holistické léčbě rakoviny 1) poskytnutím cílených intermediátorů Krebsova cyklu, 2) ovlivněním celkových biochemických procesů v těle a zlepšením kvality života, 3) poskytnutím více než jednoho mechanizmu účinku nebo 4) působením jako adjuvans pro jiné léčebné postupy. Když se zaměříme na potřeby mitochondrií a dokážeme regulovat tvorbu energie získávané oxidací tuků, sacharidů a bílkovin z potravy, živiny mohou obnovit terapeutickou energii potřebnou



pro potlačení nádorové proliferace. U řady typů onkologickýh onemocnění se poškození normálních buněk zdá ireverzibilní, může však existovat nutriční náhled léčbu pokročilých nádorů, která by dokázala obnovit mitochondriální funkce maligních buněk.

Ketogenní dieta

V roce 1921 doktor R. M. Wilder na klinice Mayo navrhl dietu, u které většina energetické hodnoty spočívala v tucích, aby tak napodobil biochemické účinky hladovění.[23] V současnosti populární ketogenní dieta nahrazuje příjem energie ze sacharidů energií z tuků, jakožto hlavním zdrojem energie. Toto dostává tělo do ketózy a znesnadňuje tak zásobení rakovinových buněk glukózou. Některé výzkumné týmy navrhují uplatňovat širší a celkový pohled na organizmus, ve kterém roste nádor. Podle těchto názorů nádorová progrese může být kontrolována individualizovaným nutričním protokolem, kde dojde k posunu celého Krebsova cyklu z fermentovatelných metabolitů (hlavně glukóza a glutamin) k respiračním metabolitům (hlavně ketonům). Pilotní studie ukázala, že to je bezpečné i pro pacienty s pokročilým onkologickým onemocněním.[14]

Předpokládá se, že ketogenní dieta podporuje první linii protinádorové léčby dvěma různými mechanizmy, které zvyšují oxidativní stres uvnitř nádorové buňky. První mechanizmus předpokládá, že lipidový metabolizmus nutí buňky k tvorbě energie mitochondriálním metabolizmem místo anaerobní glykolýzy, protože pro tento proces není dostatek glukózy. Snížení dostupnosti glukózy omezuje glykolýzu a reguluje tvorbu pyruvátu, který může vytvářet NADPH. Protože dysfunkční mitochondrie mají vyšší tvorbu reaktivních forem kyslíku, nádorové buňky budou při omezení metabolizmu glukózy vystaveny vyšší míře oxidativního stresu než normální buňky. Metabolizace proteinů nevede ke stejnému zvýšení oxidativního stresu v nádorových buňkách jako metabolizace tuků, protože při tvorbě energie z proteinů a aminokyselin může docházet k novotvorbě glukózy (glukoneogeneze) potřebné pro tvorbu NADPH.[23]

V roce 2017 byl publikován systematický přehled o ketogenní dietě na zvířecích modelech. Všech 13 článků zahrnutých do této přehledové práce naznačovalo, že ketogenní dieta má inhibiční účinek na růst nádorů, devět z nich dokládalo, že ketogenní dieta může prodloužit dobu přežití.[24] Je zde zahrnuto 11 klinických studií, které hodnotí ketogenní dietu jako adjuvantní protinádorovou léčbu. Pacienti na univerzitě ve Würzburgu, kteří po selhání tradiční protinádorové léčby byli schopni pokračovat v 3měsíční ketogenní dietě, vykazovali celkové zlepšení se stabilním fyzickým zdravím, zmenšením nádoru nebo zpomalením jeho růstu.[23] Při dodržování ketogenní diety se doporučuje konzumovat

brukvovitou zeleninu, protože má nízký obsah sacharidů, ale i z jednoho dalšího důvodu: obsahuje příznivě působící látku nazývanou fenetyl--izotiokyanát (PEITC), u které byla prokázána silná protinádorová aktivita, daná blokováním glutathionového antioxidačního systému, což vede k význačné akumulaci reaktivních forem kyslíku v nádorových buňkách. Oxidativní poškození následně vede k zániku maligní buňky.[23] Ketogenní dieta by mohla být rychle zavedena za účelem využití vrozených rozdílů oxidativního metabolizmu v nádorových a normálních buňkách a mohla by zlepšit terapeutické výsledky selektivním zesílením oxidativního stresu v nádorových buňkách.[23] Studie ketogenních diet u dospělých vykazují jen malý výskyt méně závažných nežádoucích účinků, zahrnujících 1) zvýšení hladin LDL cholesterolu, třes a nevolnost, 2) ledvinové kameny. I když existuje potenciální riziko ketoacidózy, nebyla zatím ve studiích u pacientů pozorována.[23]

Závěr

Mitochondrie byly dlouho podceňovaným hráčem při počátku i progresi maligních onemocnění, ale všeobecně se už akceptuje, že mitochondrie hrají důležitou roli u těchto chorob prostřednictvím syntézy makromolekul a produkce energie. Jak bylo uvedeno v tomto článku, poznání a identifikace důležitých rolí, které mitochondrie hrají v rozvoji a progresi onkologických onemocnění, může pomoci identifikovat holistické postupy, díky kterým by obnova mitochondriálních funkcí mohla přinést terapeutické benefity.

Literatura

1. *Wallace DC. Mitochondria and cancer. Nat Rev Cancer. 2012 Oct; 12(10): 685-698.*
2. *United Mitochondrial Disease Foundation. What is mitochondrial disease, http://www.umdf.org/what-is- mitochondrial-disease/. Accessed 5/8/2018.*
3. *Tait SW, Green DR. Mitochondrial regulation of cell death. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2013 Sep 1;5(9).*
4. *Ziello J, Jovin IS, Huanga Y. Hypoxia-Inducible Factor (HIF)- 1 Regulatory Pathway and its Potential for Therapeutic Intervention in Malignancy and Ischemia. Yale J Biol Med. 2007 Jun; 80(2): 51-60.*
5. *Seyfried TN, et al. Cancer as a metabolic disease: implications for novel therapeutics. Carcinogenesis. 2014 Mar; 35(3): 515-527.*
6. *Vander Heider MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation. Science. 2009. 324(5930):1029—1033.*
7. *Hanselmann RG, Welter C. Origin of cancer: An I information, energy, and matter disease. Front Cell Develop Biol. 2016; 4:121.*
8. *Potter M, Newport E, Morten KJ. The Warburg effect: 80 i years on. Biochem Soc Trans. 2016 Oct 15; 44(5): 1499- 1505.*
9. *Muller A. Cancer is an adaptation that selects in animals i against energy dissipation. Medical Hypotheses. 2017; 104:104-115.*
10. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Drug targeting I genetic mutation works across all tumor types. June 3, 2017. https://www.mskcc.org/blog/ascol7-drug-targeting-genetic-mutation-works-across-all--tumor- | types. Accessed 5/8/18.*
11. *Hsu CC, Tseng LM, Lee HC. Role of mitochondrial , dysfunction in cancer progression. Exp Biol Med (Maywood). 2016 Jun; 241(12): 1281-1295.*
12. *Seyfried TN. Cancer as a mitochondrial metabolic disease. Front Cell Dev Biol. 2015; 3: 43.*
13. *Greer YE, et al. ONC201 kills breast cancer cells in vitro | by targeting mitochondria. Oncotarget. 2018; 9:18454- 18479.*
14. *Schmidt M, et al. Effects of a ketogenic diet on the quality I of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial, i Nutr Metab (Lond). 2011; 8: 54.*
15. *Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next i generation. Cell. 2011;144, 646-674.*
16. *Zong WX, Rabinowitz JD, White E. Mitochondria and Cancer. Molecular Cel. 2016;61:667-673.*
17. *Marie SKN, Oba-Shinjo M. Metabolism and Brain Cancer. Clinics (Brazil) 2011;66(SI):33-43.*
18. *Nigh G. Cancer as Adaptation: Rethinking the Cause and Treatment of Malignancy. Townsend Letter. Aug/Sept 2016:37-40.*
19. *Vander Heiden MG. Exploiting tumor metabolism: challenges for clinical translation. The Journal of Clinical Investigation. 2013; 123 (9): 3648-51.*
20. *Kalyanaraman B, et al. A review of the basics of mitochondrial bioenergetics, metabolism, and related signaling pathways in cancer cells: Therapeutic targeting of tumor mitochondria with lipophilic cationic compounds. Redox Biol. 2018; 14: 316-327.*
21. *Wen S, Zhu D, Huang P. Targeting cancer cell mitochondria j as a therapeutic approach. Future Med Chem. 2013 Jan; | 5(1): 53-67.*
22. *Goodsell DS. The Molecular Perspective: Cytochrome c I and Apoptosis. The Oncologist. 2004;9(2):226-227.*
23. *Allen BG, et al. Ketogenic diets as an adjuvant cancer I therapy: History and potential mechanism. Redox Biol. 2014; 2: 963-970.*
24. *Khodadadi S, et al. Tumor Cells Growth and Survival Time with the Ketogenic Diet in Animal Models: A Systematic Review. IntJ Prev Med. 2017; 8: 35.*
25. *Nigh G. Cancer as Adaptation: Rethinking the Cause and Treatment of Malignancy. Townsend Letter. Aug/Sept 2016:37-40.*
26. *Marcsek Z, et al. The Efficacy of Tamoxifen in Estrogen ! Receptor-Positive Breast Cancer Cells Is Enhanced by a Medical Nutriment. Cancer Biother Radiopharm. 2004;19(6) :746-753.*
27. *Wang CW, et al. Preclinical Evaluation on the Tumor Suppression Efficiency and Combination Drug Effects of Fermented Wheat Germ Extract in Human Ovarian Carcinoma Cells. Evid Based Complement Alternat Med. 2015: 570-785.*
28. *Otto C, et al. Antiproliferative and antimetabolic effects behind the anticancer property of fermented wheat germ extract. BMC Complement Altern Med. 2016;1:16-160.*
29. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Wheat Germ Extract, https:// www.mskcc.org/cancer-care/integrative- medicine/herbs/wheat-germ--extract. Accessed 5/6/18.*
30. *Jakab F, Shoenfeld Y, Balogh A, et al. A medical nutriment has supportive value in the treatment of colorectal cancer. BrJ Cancer. 2003;89:465-469.*
31. *Barabas J, Nemeth Z. The opinion of Hungarian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (Magyar Arc-, Allcsont- es Szajsebeszeti Tarsasag) on the justification of supportive treatment of patients with tumorous diseases of the oral cavity. Hung MedJ. 2006;147(35):1709-1711.*
32. *Demidov LV, Manziuk LV, Kharkevitch GY, Pirogova NA, Artamonova EV. Adjuvant fermented wheat germ extract (Avemar) nutraceutical improves survival of high-risk skin melanoma patients: a randomized, pilot, phase II clinical study with a 7-year follow-up. Cancer Biother Radiopharm. 2008;23(4):477-482.*
33. *Gustavo A, et al. A purified, fermented, extract of Triticum aestivum has lymphomacidal activity mediated via natural killer cell activation. PLOS ONE. January 5, 2018.*

Překlad článku: Karlfeldt M. The link between cancer and mitochondria: restoring mitochondrial function to fight cancer. Townsend Letter 421-422, 2018.

Přeložil PharmDr. Vladimír Végh