

HISTORISCH PERSPECTIEF

Het Warburg-effect en zijn rol in tumormetabolisme

MOGELIJKHEDEN VOOR NIEUWE KANKERTHERAPIE

Remco van Horssen, Pedro Freire Jorge, Gooitzen M. van Dam en Maarten W. Nijsten

Tumorweefsel heeft een afwijkend metabolisme vergeleken met gezond weefsel. De Duitse arts en biochemicus Otto Warburg ontdekte 90 jaar geleden dat tumorcellen, ongeacht de aanwezigheid van zuurstof, veel meer glucose in lactaat omzetten in vergelijking met gezond weefsel. Dit fenomeen wordt het Warburg-effect genoemd. Dit effect is de consistentste eigenschap van de meeste vormen van kanker en kan goed begrepen worden vanuit de zogenaamde somatische evolutie van kanker. Het Warburg-effect verklaart de grote waarde van de PET-scan en biedt diverse aanknopingspunten voor nieuwe behandelstrategieën voor patiënten met kanker.

Bijna een eeuw geleden ontdekte de Duitse onderzoeker Otto Warburg dat het celmetabolisme van cruciaal belang is bij de groei van tumoren. De meeste tumoren vertonen een verhoogde opname van glucose en produceren melkzuur (lactaat), zelfs in aanwezigheid van zuurstof. Dit bijzondere gedrag wordt het Warburg-effect genoemd. Recent wetenschappelijk onderzoek heeft duidelijk gemaakt dat dit effect een van de kerneigenschappen van kanker is. Het Warburg-effect – en dus de verhoogde glucoseopname door tumorcellen – ligt aan de basis van de FDG-PET-scan, die steeds vaker wordt gebruikt voor de diagnostiek van kanker. In dit artikel geven we een kort overzicht van deze herontdekte eigenschap van tumoren en de nieuwe therapeutische mogelijkheden.

ONTDEKKING VAN HET WARBURG-EFFECT

In 1924 verscheen een publicatie van de Duitse arts en biochemicus Otto Warburg, waarin hij aantoonde dat kankerweefsel lactaat produceert, zelfs wanneer zuurstof aanwezig is.¹ De hoeveelheid glucose die tumorcellen opnamen was veel hoger dan in gezond weefsel. Deze observatie was lang omstrede, omdat volgens het Pasteur-effect een verhoogde glucoseopname en lactaatvorming alleen plaatsvinden bij een tekort aan zuurstof.

De mitochondriën zijn de energiecentrales van de cel, waarin zuurstof gebruikt wordt om efficiënt energie op te wekken. Toen deze mitochondriën ontdekt werden, concludeerde Warburg dat kanker een ziekte is die wordt veroorzaakt door een defect in de mitochondriën.² Warburgs observatie dat tumoren veel glucose opnemen en lactaat produceren bleek juist, maar zijn interpretatie hiervan was dat niet. Later onderzoek toonde namelijk dat de mitochondriën van tumoren volledig functioneel zijn en zelfs een integraal onderdeel vormen van het aangepaste celmetabolisme.³

Gedurende de tweede helft van de 20e eeuw, waarin de moleculaire biologie een revolutie doormaakte, werd het metabole werk van Otto Warburg als minder relevant beschouwd. Een belangrijk keerpunt was de introductie van de FDG-PET-scan. Deze zuiver metabole scan kan direct de verhoogde glucoseopname door tumorweefsel als gevolg van het Warburg-effect afbeelden. Vermoedelijk heeft de sterke opkomst van de FDG-PET-scan een

Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, afd. Klinische Chemie en Hematologie, Tilburg.

Dr. R. van Horssen, medisch bioloog en laboratoriumspecialist klinische chemie in opleiding.

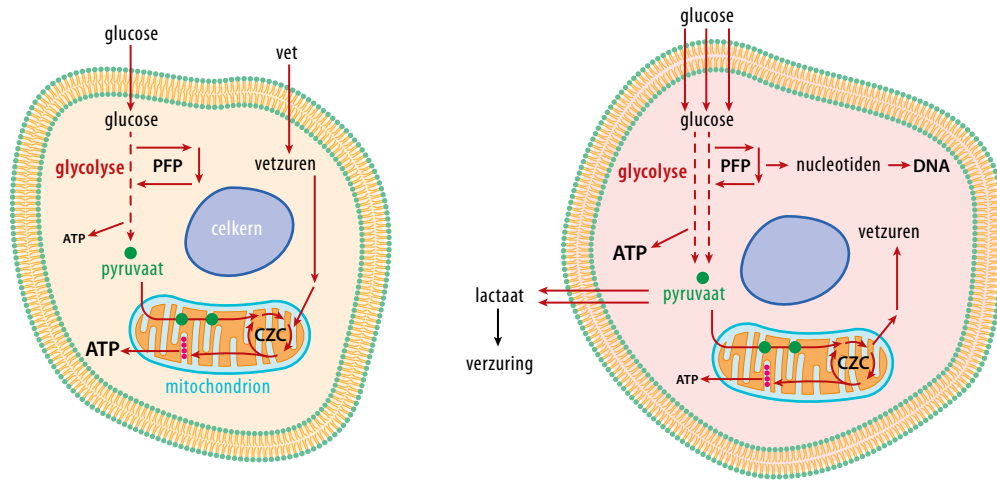
UMCG, Groningen.

Afd. Intensive Care: P. Freire Jorge, student geneeskunde;

dr. M.W. Nijsten, internist-intensivist.

Afd. Chirurgie: prof.dr. G.M. van Dam, oncologisch chirurg.

Contactpersoon: dr. R. van Horssen (r.horssen@elisabeth.nl).



FIGUUR 1 Verschillen tussen het metabolisme in een gezonde cel en tumorcel. In een gezonde cel (links) wordt glucose via de glycolyse omgezet in pyruvaat, dat in de mitochondriën via de citroenzuurcyclus (CZC) volledig wordt omgezet in ATP (ademhalingsketen). Naast glucose vormen vetzuren het substraat voor de ATP-synthese. In een tumorcel (rechts) is de glucoseopname sterk verhoogd, wordt het meeste ATP via glycolyse gevormd en wordt pyruvaat vooral omgezet in lactaat, wat leidt tot lokale verzuring. Intermediären uit de CZC worden nu substraten voor de vetzursynthese. De richting is dus omgedraaid, omdat er bouwstenen nodig zijn voor de snelle celdeling van tumorcellen. De bouwstenen voor het DNA worden geleverd door een verhoogde instroom in de pentose-fosfaatcyclus (PPF), die gekoppeld is aan de glycolyse.

doorslaggevende bijdrage geleverd aan de hernieuwde aandacht voor het Warburg-effect.⁴ Inmiddels zijn veranderingen van het celmetabolisme erkend als kerneigenschap van kanker en vormen ze een belangrijk onderwerp van onderzoek naar nieuwe aangrijpingspunten voor kankertherapie.⁵

BIOCHEMISCHE PROCESSEN

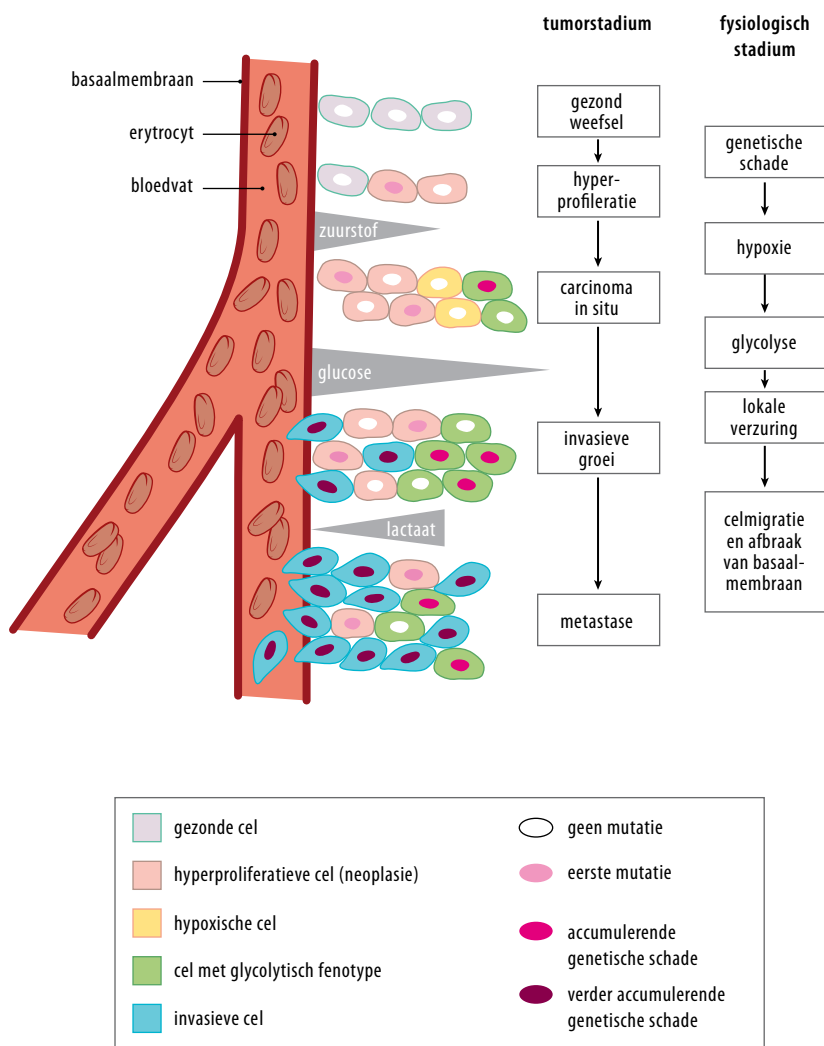
Dat verschillende tumoren toch een vergelijkbaar metabool fenotype vertonen, zoals verhoogde glucoseopname op de FDG-PET-scan, is een bijna universele uiting van het gedrag van kanker. In tumoren is er een verband tussen de genetische oorzaken (mutaties), de veranderingen in de micro-omgeving, zoals de zuurgraad, en de metabole gevolgen, dat wil zeggen: de aangepaste energiehuishouding.⁶ Het tumorweefsel neemt zo veel mogelijk voedingsstoffen op ten koste van de gastheer. Op cellulair niveau vertaalt deze verhoogde opname zich in het opwekken van energie in de vorm van ATP en het produceren van de bouwstenen voor de deling en proliferatie van de tumorcellen.⁷

In figuur 1 worden de belangrijkste verschillen in het metabolisme tussen een gezonde cel en een tumorcel kort samengevat. In gezonde cellen vindt het genereren van ATP uit glucose plaats in 2 biochemisch achter elkaar geschakelde processen: glycolyse in het cytoplasma en oxidatieve fosforylering in de mitochondriën. Door glycolyse wordt glucose in pyruvaat omgezet, dat vervolgens

door de oxidatieve fosforylering volledig geoxideerd wordt. Glycolyse genereert 2 ATP per glucosemolecuul, wat aanzienlijk minder is dan de 36 ATP die oxidatieve fosforylering oplevert.⁷ Maar in tegenstelling tot oxidatieve fosforylering kan glycolyse meer en sneller worden opgeschaald, bijvoorbeeld bij een kortdurende, acute inspanning.

Als cellen ATP nodig hebben voor een acute energiebehoefte, wordt dit ATP hoofdzakelijk geproduceerd door glycolyse. Gedurende een periode van acuut verhoogd ATP-verbruik zal er ook een tijdelijke ophoping van lactaat plaatsvinden, dat gevormd wordt uit pyruvaat. De mitochondriën kunnen de hoeveelheid pyruvaat niet verwerken en het lactaat zal zich ophopen of worden afgevoerd naar andere weefsels. Ditzelfde gebeurt ook wanneer er geen zuurstof beschikbaar is voor de cellen. Het grote verschil tussen gezonde weefsels die lactaat produceren en tumoren die het Warburg-effect vertonen is dat tumoren continu lactaat produceren, ongeacht de aan- of afwezigheid van zuurstof.

Voor gezonde weefsels ligt het metabole accent op het omzetten van glucose en vetten in ATP of bouwstenen op een wijze die zo efficiënt mogelijk is vanuit het perspectief van het hele organisme. Voor een tumor ligt het accent op een zo efficiënt mogelijke groei vanuit het perspectief van de tumor, dus op ATP én bouwstenen.⁸ Bouwstenen voor de celgroei zijn bijvoorbeeld nucleotiden (voor het DNA) en vetzuren (voor de celmembranen).



FIGUUR 2 Het Warburg-effect en de somatische evolutie van kanker. De ontwikkeling van een gezonde cel tot een invasieve, metastaserende tumor is weergegeven, van boven naar beneden. Naast de accumulerende genetische schade (weergegeven met verschillende kleuren van de celkern) is er een aantal factoren dat vanuit de micro-omgeving selectieve druk uitoefent op de zich ontwikkelende tumor. Hierdoor zullen alleen die cellen overleven die zich kunnen aanpassen aan deze selectiedruk. Van de hyperproliferatieve cellen zullen alleen die cellen overleven die kunnen omgaan met hypoxie en die mede daardoor een metabole 'switch' naar het Warburg-fenotype kunnen ondergaan (groen). Door dit aangepaste metabolisme en daardoor een toegenomen lactaatproductie treedt verzuring op, wat bijdraagt aan de afbraak van de matrix en de basaal-membraan van het omliggende weefsel en ten slotte aan het ontstaan van metastasen op afstand. Cellen met een glycolytisch fenotype, die zich zowel invasief als niet-invasief kunnen gedragen, zijn PET-positief. (Deze illustratie is gebaseerd op het model van Gatenby en Gillies.¹³⁾)

Vanwege de verhoogde behoefte aan bouwstenen neemt het glucoseverbruik door glycolyse fors toe.

Daarnaast is er een verhoogd verbruik via andere metabole paden, zoals de citroenzuurcyclus en vetzuren-synthese. Behalve de sterk verhoogde opname van glucose door tumorcellen, zoals afgebeeld door de FDG-PET-scan, worden ook voedingsstoffen als aminozuren verhoogd opgenomen. Met name een verhoogde glutamine-

opname is ook gerelateerd aan invasief gedrag van de tumor. De glutaminolyse is verhoogd in tumorcellen, omdat de omzetting van glutamine kan worden gebruikt om de citroenzuurcyclus te voeden. Verder wordt het omzetten van glutamine direct gereguleerd door mutaties in oncogenen.⁹

Analoog met acute spierarbeid zal door de toegenomen lactaatproductie de tumor zelf en zijn omgeving verzu-

TABEL Selectie van recente klinische studies die aangrijpen op het tumormetabolisme*

doelwit	therapie	status	opmerking
glycolyse			
glucoseopname	PFK-158	fase I	studie recent gestart voor solide tumoren
MCT-1	AZD3965	fase I	studie bij solide tumoren en lymfomen
mitochondrion			
PDK	DCA	fase II	studies bij verschillende typen tumoren
IDH	AG-120, AG-221	fase I	studies recent gestart voor leukemie en glioom
complex-1	metformine	fase I, II	studies bij verschillende typen tumoren
GLS	CB-839	fase I	studies recent gestart voor solide tumoren, hematologische tumoren en leukemie
vetzuurmetabolisme			
FASN	TVB-2640	fase I	studie bij solide tumoren
overig			
NAMPT	AP0866	fase II	studies recent afgerond voor leukemie, lymfomen en melanomen
arginine	ADI-PEG 20	fase II	studies bij verschillende typen tumoren

MCT-1 = monocarboxylaattransporter-1; PDK = pyruvaatdehydrogenasekinase; IDH = isocitraatdehydrogenase; GLS = glutaminase; FASN = vetzuursynthase; NAMPT = nicotinamidefosforibosyltransferase; PFK = fosfofructokinase; DCA = dichloorazijnzuur.

* Zie voor de bijbehorende trialregistratienummers www.clinicaltrials.gov.

ren. Deze lokale acidose, die kenmerkend is voor tumoren, speelt een belangrijke rol bij invasieve tumorgroei.¹⁰ Binnen een tumor kan een symbiose optreden tussen kankercellen die lactaat produceren en kankercellen die lactaat gebruiken. Omdat lactaat kan worden gebruikt als brandstof, ontstaan er zelden verhoogde lactaatconcentraties in het bloed.¹¹

SOMATISCHE EVOLUTIE

Naast de moleculair-genetische basis, is er een sterke evolutionaire verklaring voor het ontstaan van het Warburg-effect. De zogenaamde somatische evolutie kan worden gezien als de aanpassing van de tumor onder continue selectiedruk. Deze druk wordt bepaald door lokale omgevingsfactoren, zoals de beschikbaarheid van zuurstof of glucose binnen een populatie van diverse klonen of subklonen van cellen. Naast het ontstaan en het accumuleren van genetische schade, resulteert dit letterlijk in de 'survival of the fittest'. De tumorcellen die overleven zijn diegene die zich metabool het best hebben aangepast aan hun omgeving.¹²

Hierbij is het van belang dat er relatief meer glucose dan zuurstof wordt aangevoerd door het arteriële bloed, waardoor zuurstofarme cellen vooral op glycolyse aangevoerd zijn. Op deze manier ontstaat een evolutionaire selectie van cellen met een kwaadaardig fenotype, zoals invasieve groei en metastasering (figuur 2). Het genotype van de uiteindelijke tumor is dus vaak divers, maar het metabole fenotype is dit niet. Blijkbaar leiden verschil-

lende genetische wegen naar dezelfde metabole presentatie, die noodzakelijk is voor een optimale overleving. Een belangrijk deel van de tumoren, en vooral metastasen, is al ten tijde van de klinische detectie zichtbaar op de FDG-PET-scan. Deze tumoren vertonen dus het Warburg-effect.

TOEKOMSTIGE ROL

De morbiditeit en mortaliteit door de meeste vormen van kanker nemen nog steeds toe, mede door ongezonde leefpatronen en toenemende veroudering.¹³ Dit gebeurt ondanks diverse veelbelovende therapeutische ontwikkelingen, zoals antilichamen ('Mabs') en tyrosinekinaseremmers ('Nibs') die specifiek aangrijpen op verschillende kerneigenschappen van kanker.

Modulatie van het tumormetabolisme kan een additionele pijler vormen in de behandeling van patiënten met kanker. Zowel de oncogenen die metabole veranderingen veroorzaken als de regulatoren van de tumormicroomgeving, de metabole enzymen zelf en de bijbehorende cofactoren zijn dan ook interessante doelwitten voor de ontwikkeling van nieuwe therapieën.⁸ Er zijn diverse klinische trials begonnen die gericht zijn op metabole aangrijpingspunten in verschillende kankersoorten. In de tabel staat een aantal recente klinische onderzoeken en hun status.

Op basis van de verhoogde glucoseconsumptie door tumoren is het een logische vervolgvraag of er een relatie bestaat tussen voeding en kanker. Een al lang bestaande

hypothese is dat een overmatige inname van koolhydraten – en dus glucose – de tumorgroei zou bevorderen. Hier is echter geen bewijs voor. In tumoren is de stofwisseling sterk afhankelijk van koolhydraten, zowel in een zuurstofrijke als -arme omgeving. Vetzuren daarentegen kunnen alleen verbrand worden in gebieden waar zuurstof aanwezig is. Op basis van dit principe is het zogenaamde ketogene dieet getest. Dit dieet bevat weinig koolhydraten, voldoende eiwit en vooral veel vet en kan daarom in theorie een remmend effect op de tumorgroei geven.¹⁴ Bij muizen is aangetoond dat een levenslang dieet van weinig suikers en veel eiwit niet alleen de groei van tumoren remt, maar ook het ontstaan van kanker voorkomt.¹⁵ Maar tot op heden ontbreekt klinisch bewijs voor een gunstig effect van een ketogeen dieet bij patiënten met kanker. Hetzelfde geldt voor allerlei voedingsgerelateerde therapieën die op internet te vinden zijn.

Het direct medicamenteus verlagen van glucoseconcentraties als metabole adjuvante behandeling bij patiënten met kanker kan een interessante mogelijkheid zijn.¹⁶ De effectiviteit en veiligheid van een dergelijke metabole interventie moeten echter eerst in dierexperimenten onderzocht worden. Een recente ontdekking in het voorkomen van kanker is een mogelijk beschermende rol van metformine, het meest gebruikte medicijn voor patiënten met diabetes mellitus type 2. Dit geneesmiddel, dat in Europa al 50 jaar op de markt is, verlaagt de glucoseproductie in de lever door directe remming van mitochondriën. Cellen die sterk afhankelijk zijn van het Warburg-

effect zouden extra gevoelig zijn voor mitochondriële remming door metformine. Metformine wordt momenteel in diverse trials geëvalueerd als mogelijke adjuvante behandeling van patiënten met verschillende typen kanker.¹⁷

CONCLUSIE

Het Warburg-effect duidt op de overmatige opname van glucose en de productie van lactaat door tumoren, onafhankelijk van de beschikbaarheid van zuurstof. Dit metabole fenotype ontstaat als eindpunt van meerdere veranderingen tijdens de somatische evolutie van kanker. De hernieuwde ontdekking van het Warburg-effect is vooral te danken aan het grote diagnostische succes van de FDG-PET-scan. Aangezien het Warburg-effect een van de consistentste eigenschappen van tumoren is, biedt deze eigenschap mogelijk belangrijke aanknopingspunten voor nieuwe behandelstrategieën voor patiënten met kanker.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 16 december 2015

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2016;160:A9489

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A9489**

LITERATUUR

- Warburg O, Posener K, Negelein E. Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Biochem Ztschr.* 1924;152:309-44.
- Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science.* 1956;123:309-14.
- Borst P. Preparation and properties of mitochondria from Ehrlich ascites tumor cells. *J Biophys Biochem Cytol.* 1960;7:381-3.
- Gambhir SS. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:683-93.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144:646-74.
- Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer.* 2011;11:85-95.
- DeBerardinis RJ, Sayed N, Ditsworth D, Thompson CB. Brick by brick: metabolism and tumor cell growth. *Curr Opin Genet Dev.* 2008;18:54-61.
- Vander Heiden MG. Targeting cancer metabolism: a therapeutic window opens. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10:671-84.
- Dang CV. Rethinking the Warburg effect with Myc micromanaging glutamine metabolism. *Cancer Res.* 2010;70:859-62.
- Martínez-Zaguilán R, SefTOR EA, SefTOR RE, Chu YW, Gillies RJ, Hendrix MJ. Acidic pH enhances the invasive behavior of human melanoma cells. *Clin Exp Metastasis.* 1996;14:176-86.
- Sonveaux P, Végran F, Schroeder T, et al. Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. *J Clin Invest.* 2008;118:3930-42.
- Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nat Rev Cancer.* 2004;4:891-9.
- Nederlandse Kankerregistratie. Integraal Kankercentrum Nederland. www.cijfersoverkanker.nl, geraadpleegd op 6 juli 2015.
- Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M, Strauss I, Kämmerer U. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutr Metab (Lond).* 2011;8:54.
- Ho VW, Leung K, Hsu A, et al. A low carbohydrate, high protein diet slows tumor growth and prevents cancer initiation. *Cancer Res.* 2011;71:4484-93.
- Nijsten MW, van Dam GM. Hypothesis: using the Warburg effect against cancer by reducing glucose and providing lactate. *Med Hypotheses.* 2009;73:48-51.
- Koritzinsky M. Metformin: a novel biological modifier of tumor response to radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93:454-64.