

Hemmung des Zuckerstoffwechsels in Krebszellen als Ansatzpunkt neuer Krebstherapien durch Forschungsgruppe der Johns Hopkins Universität bestätigt

Schon lange vermutete epigenetische Veränderungen in der Methylierung von Promotoren konnten nun als Ursache der Aktivierung von Proto-Onkogenen in Krebszellen nachgewiesen werden. Die Forschungsgruppe von Joseph Pelicano identifizierte durch gezielte Demethylierung das Gen Transketolase-like 1 (TKTL1) als ein in Krebszellen stark aktiviertes Gen. Transketolasen kontrollieren den nichtoxidativen Zuckerstoffwechsel in Krebszellen. Die Schlüsselrolle des TKTL1-Gens für Krebszellen wurde sowohl durch Aktivierung als auch durch Hemmung des TKTL1-Gens bestätigt. Die Expression von TKTL1 in Krebszellen, die nur wenig oder kein TKTL1 exprimierten, führte zu einem signifikant verstärktem Wachstum. Die Hemmung von TKTL1 in Krebszellen mit hoher TKTL1-Aktivität führte zu einer dramatischen Abnahme der Größe und Anzahl der gebildeten Tumor-Kolonien. Damit konnte gezeigt werden, dass das TKTL1-Gen ein geeigneter Angriffspunkt zur Therapie von Krebs darstellt.

Eine internationale Forschergruppe um Natalie Serkova konnte des Weiteren zeigen, dass auch die Aktivierung des Zuckerstoffwechsels bei Leukämien eine entscheidende Rolle spielt. Die Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor *Imatinib* (Handelsname *Glivec*) stellt eines der wichtigsten Fortschritte in der Krebstherapie der letzten Jahre dar, da ein Großteil der Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie (CML) durch eine Behandlung mit *Imatinib* auch 5 Jahre nach Ausbruch der Erkrankung noch am Leben ist. Probleme treten aber insbesondere dann auf, wenn Krebszellen eine Resistenz gegen dieses Medikament entwickeln. Gegen *Imatinib* resistente Krebszellen zeichneten sich durch eine hohe Zuckeraufnahme (Glukose) und eine verstärkte Milchsäureproduktion aus. Die Umschaltung der Energieproduktion von der Verbrennung von Zucker zu einer Vergärung zu Milchsäure (Warburg-Effekt) eignet sich damit für eine frühzeitige Detektion einer *Imatinib*-Resistenz. Die Hemmung dieser Zuckervergärung stellt darüber hinaus auch einen Angriffspunkt zur Durchbrechung der Resistenz gegen eine Therapie mit *Imatinib* dar.

Inhibition of sugar metabolism in cancer cells as target for cancer therapy confirmed by researchers from Johns Hopkins University

Long time assumed epigenetic alterations in the methylation of promoters have now been proven to be the cause for the activation of proto-oncogenes in cancer cells. The research group of Joseph Pelicano has now identified the Transketolase-like 1 (TKTL1) gene, by direct demethylation, as a strongly activated gene in cancer cells. Transketolases control the non-oxidative sugar metabolism in cancer cells. The key role of the TKTL1 gene for cancer cells has been confirmed by activating as well as inhibiting the TKTL1 gene. Expression of TKTL1 in cancer cells with a low or absent expression of TKTL1 led to a significant enhanced growth, whereas inhibition of TKTL1 in cancer cells with high TKTL1 activity led to a dramatic decrease in size and number of tumor-colonies. The data demonstrate that the TKTL1 gene represents a suitable target for the therapy of cancer.

An international research group around Natalie Serkova furthermore showed that activation of sugar metabolism in leukemia plays an important role. Therapy with

tyrosinekinase inhibitor *Imatinib* (tradenname *Glivec*) is one of the most important breakthroughs in the treatment of cancer during the last years, since most of chronic myelogenous leukemia patients (CML) getting *Imatinib* are still alive even 5 years after onset of the disease. Problems arise especially due to the development of resistance against the treatment with this drug. Those cancer cells that have developed resistance against *Imatinib* show an increase in sugar (glucose) uptake and an enhanced lactic acid production. The shift in energy production from an oxidation to a fermentation of sugar to lactic acid (Warburg effect) can be used for the early detection of *Imatinib* resistance. Furthermore the inhibition of sugar fermentation could be a useful therapy to counteract *Imatinib* resistance.

Integrative Discovery of Epigenetically Derepressed Cancer Testis Antigens in NSCLC
PLoS ONE, Dec 2009 4(12): e8189

Coordinated activation of candidate proto-oncogenes and cancer testes antigens via promoter demethylation in head and neck cancer and lung cancer
PLoS One, Jan 2009; 4(3): e4961

Abnormalities in Glucose Uptake and Metabolism in Imatinib-Resistant Human BCR-ABL-Positive Cells
Clin. Cancer Res., May 2009; 15: 3442-3450