

Die klinisch-therapeutische Relevanz der Redox-, pH- und Glukoseabbau-Verschiebungen im Tumorgewebe

John Ionescu

Die Redox- und pH-Verschiebungen bezeichnen Elektronen- bzw. Protonen-Transferreaktionen in biologischen oder chemischen Systemen. Die entsprechenden Abweichungen von der Norm in biologischen Systemen sind seit Jahrzehnten unter den Begriffen Oxidose/Redose bzw. Azidose/Alkalose bekannt. In dieser Hinsicht weisen proliferierende Krebszellen eine permanente Redose mit einer erhöhten Akkumulation von reduziertem Glutathion, NADH, NADPH, Cystein, Glukose bzw. Übergangsmetallen auf. In Einklang mit der anwesenden Redose zeigen die Tumorzellen eine konstante intrazelluläre Alkalinisierung (pHi 7.12–7.65) gegenüber Normalzellen (pHi 6.99–7.20), verbunden mit einer HIF1-Aktivierung und einer starken aeroben Glykolyse, die schon in den 1930er-Jahren als Warburg-Effekt beschrieben wurde. Die dauerhafte intrazelluläre Alkalinisierung ist weitgehend auf eine Aktivierung des Na^+/H^+ Antiporter Systems NHE1, der V-ATPase Protonen-Pumpen und des MCT Laktat-Transporters, die für eine ununterbrochene Ausleitung der Protonen (H^+) und des Laktats in dem extrazellulären Raum sorgen, zurückzuführen. Die Zn-abhängigen Carboanhydrasen (CA2, CA9, CA12) tragen ebenfalls zu einem deutlich säuerlichen Milieu im Tumorgewebe (pHe 6.2–6.9) im Vergleich zu normalem Gewebe (pHe 7.3–7.4) bei, eine Tatsache, die sowohl das Tumorwachstum als auch die Metastasierung eindeutig fördert und die Tätigkeit immunkompetenter Zellen blockiert.

Angesichts der hohen genetischen Variabilität der Krebszellen gewinnen die o.g. molekularbiologischen Merkmale eine besondere Bedeutung in der Diagnose und Behandlung therapieresistenter neoplastischer Erkrankungen. Hierzu gehören neue Therapieansätze mit einer signifikanten antiproliferativen und pro-apoptotischen Wirkung wie (1) die Ausschaltung der intrazellulären Redose mit Hilfe prooxidativer Ansätze, (2) der Einsatz basischer Lösungen zur Pufferung der extrazellulären Azidose, (3) die Anwendung hochdosierter Vitamin C i.v. und Polyphenole mit Bildung höher ROS Konzentrationen *in situ*, (4) der Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren, Hemmer des Na^+/H^+ Antiporter Systems und der Carboanhydrasen, (5) die Auswahl einer entsprechenden Ernährungsform mit niedrigen glykämischen Index und ketogenen bzw. pro-oxidativen Eigenschaften, (6) die Hemmung der aeroben Glykolyse mit Hilfe spezifischer Enzyminhibitoren.

Schlüsselwörter: Tumorstoffwechsel, Oxidose/Redose, Azidose/Alkalose, aerobe Glykolyse, Na^+/H^+ Antiporter System, Carboanhydrasen, Hyperthermie, Vitamin C, Na-Bikarbonat, Polyphenole, ketogene Diät, glykämischer Index, Glykolyse-Inhibitoren, integrative Krebstherapie.

Abstract

The clinical and therapeutic relevance of redox, pH and glucose metabolism shifts in tumor tissue

Redox and pH reactions involve electron and proton transfers in biological and chemical systems. In biological systems, deviations from normal values are defined as oxidosis/redosis and acidosis/alkalosis, respectively. Cancer cells are depicting a constant redosis state with an increased accumulation of reduced glutathione, NADH, NADPH, cysteine, glucose and transition metals, respectively. Consistent with their redosis state, proliferating cancer cells show a permanent intracellular alkalinization (pHi 7.12-7.65) when compared to normal cells (pHi 6.99-7.20) related to an obvious HIF1 and aerobic glycolysis activation, known since 1930 as "Warburg effect". The constant intracellular alkalinization of proliferating cancer cells is closely related to a highly increased activity of the Na⁺/H⁺ Antiporter system, of the V-ATP-ase proton pumps and of the MCT lactate transporters, all of them leading to a continuous excretion of protons (H⁺) and lactate in the extracellular milieu. Zn-dependent carbonic anhydrases (CA2, CA9, CA12) are also contributing to the acidification of the extracellular tumor environment (pHe 6.2-6.9), when compared to normal tissue (pHe 7.3-7.4). This milieu is promoting both the tumor growth and metastatic spreading and the inhibition of the immune competent cells.

The above-mentioned molecular-biological markers gain an important role in the diagnosis and treatment of therapy-resistant neoplastic disorders. New therapy approaches with significant antiproliferative and pro-apoptotic effects include: (1) the elimination of the intracellular redosis state by means of pro-oxidative approaches, (2) the use of basic solutions for buffering of the extracellular acidic state, (3) the usage of high-dose Vitamin C and polyphenolic compounds leading in situ to high ROS generation, (4) pharmacologic inhibition of proton pumps, Na⁺/H⁺ antiporter systems and carbonic anhydrases, (5) the choice of appropriate diet forms with low glycemic index and high ketogenic and pro-oxidative properties and (6) the inhibition of key enzymes of aerobic glycolysis.

Key words: tumor metabolism, oxidosis/redosis, acidosis/alkalosis, aerobic glycolysis, Na⁺/H⁺ antiporter systems, carbonic anhydrases, hyperthermia, vitamin C, Na-bicarbonate, polyphenols, ketogenic diet, glycemic index, glycolysis inhibitors, integrative cancer treatment.

von Therapien, die die relevanten Stoffwechsel-Merkmale der Krebszellen berücksichtigen. Zu den letzteren gehören signifikante Veränderungen der pH-Werte und der Redox-Potentiale innerhalb und außerhalb der malignen Zellen, deren Energieversorgung durch die aerobe Glykolyse anstelle der oxydativen Phosphorylierung (OXPHOS), die hohe Expression der Nicotinamidadenindinucleotidphosphat (NADPH): Quinon-Oxidoreduktasen, der Ausfall bestimmter antioxidativer Enzymsystemen, die hohe Akkumulation von Übergangsmetallen u.a.

Die Redox- und pH-Verschiebungen bezeichnen Elektronen- bzw. Protonen-Transferreaktionen in biologischen oder chemischen Systemen. Sie sind eng miteinander verbunden nach der Regel: je niedriger der pH, desto höher das Redoxpotential (Eh) und je höher der pH, desto niedriger das Redoxpotential. Die entsprechenden Abweichungen von der Norm in biologischen Systemen sind seit Jahrzehnten unter den Begriffen Oxidose/Redose bzw. Azidose/Alkalose bekannt. Im Hintergrund der Redoxverschiebungen stehen respiratorische oder Stoffwechselflässe, wobei die körperliche Bewegung, die Ernährung und die Umweltfaktoren die entscheidenden Rollen spielen.

Die Messung der Redox-Potentiale in verschiedenen biologischen Proben kann potentiometrisch mit Hilfe entsprechender Elektroden in einer standardisierten Redox-Zelle (37°C, Argon-Atmosphäre) erfolgen (IONESCU et al. 2000, IONESCU 2007a). Das Messergebnis im Blut, Plasma oder Gewebe (Eh in mV) spiegelt die Summe aller Redoxpaare in der Probe wieder, wobei in der Regel das Verhältnis zwischen den reduzierten und oxidierten Glutathion (GSH / GSSG) und den Sauerstoffpartialdruck (pO₂) maßgebend für den zellulären Redoxstatus sind.

Adaptive Redose der Tumorzellen

In der Tat korrelieren die Eh-Verschiebungen des GSH/GSSG Paares mit dem biologischen Status **normaler Zellen**: -220 mV (Redose/Proliferation), -200 mV (Differenzierung), -170 mV (Oxidose/Apoptose) (SCHAFER et al. 2001), während **proliferierende Krebszellen** eine **permanente Redose** mit einer erhöhten Akkumulation von reduziertem Glutathion, NADH, NADPH, Cystein, bzw. Glukose via GLUT Transporter, nachweisen (DEBERARDINIS et al. 2007, KROEMER et al. 2008, LUSINI et al. 2001, POUYSSÉGUR et al. 2006, YEH et al. 2006).

Als Ursachen dafür werden hypoxische Zustände sowie eine signifikante Anhäufung von elektrophilen organischen Noxen (ARONSON et al. 2000, GÜTTES et al. 1998) und Übergangsmetallen (IONESCU et al. 2006a, STRUMYLAITE et al. 2011) im entarteten Gewebe nach Ausfall der entsprechenden Detox- und antioxidativen Schutzsysteme (GST, SOD, Katalase) (PERERA et al. 2002, RUNDLE et al. 2000, SANCHEZ et al. 2006) verantwortlich gemacht.

Hohe Konzentrationen von Übergangsmetallen wie Eisen, Nickel, Chrom, Kupfer, Cadmium und Blei sind eng verbunden mit einer erhöhten Produktion freier Radikale, Lipidperoxidation, DNA-Spaltung und Mutationen sowie Tumorwachstum in zellulären Systemen (BEYERSMANN 2002, HARTWIG 2000, OKADA 1996).

Einführung

Eine aktuelle Prognose betreffend die weltweite Prävalenz der Krebserkrankungen sieht eine 70%-ige Erhöhung der Fallzahlen für die nächsten zwei Dekaden (WHO 2015). Diese Entwicklung ist einerseits an den Umwelt-, Ernährungs- und Lifestyle-Faktoren gekoppelt und andererseits an die spärliche Anwendung

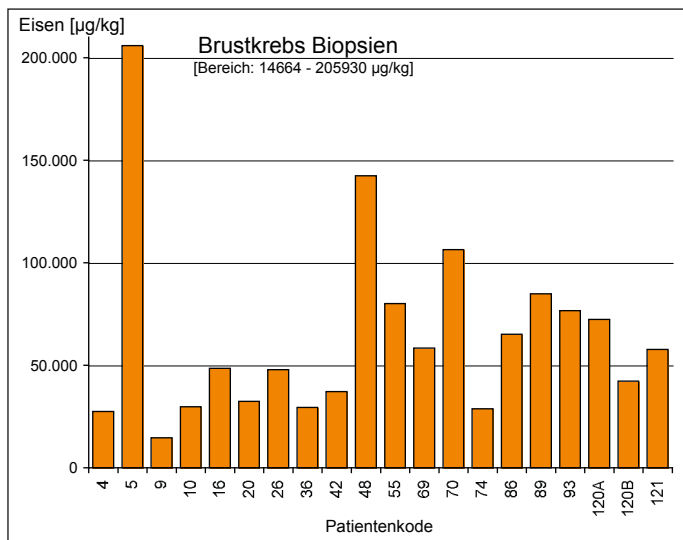


Abb. 1: Der Eisengehalt der 20 Brustkrebsbiopsien ist bis zu 10 Mal höher als in den 8 Kontrollbiopsien (Daten aus IONESCU 2007b).

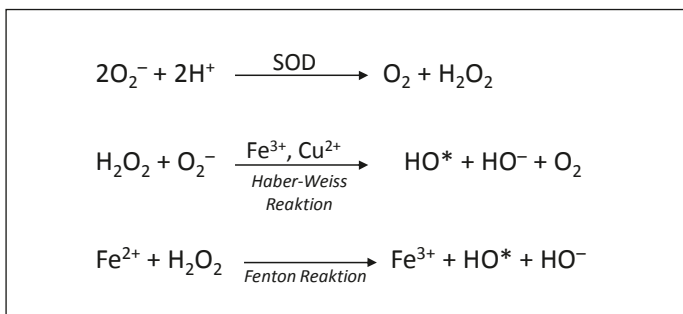


Abb. 2: Bildung von Hydroxylradikalen im Rahmen der H₂O₂- und eisenabhängigen Fenton- und Haber-Weiss-Reaktionen.

Um die Zusammenhänge mit malignen Wachstumsprozessen beim Menschen zu erschließen, wurde in einer früheren Studie die Akkumulation von Schwermetallen in 8 gesunden und 20 Brustkrebsbiopsien von onkologischen Patienten untersucht. Die Konzentration der Übergangsmetalle in den Brustgewebeproben wurde mit Hilfe einer standardisierten AAS-Technik gemessen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde bei den Tumorproben eine hoch signifikante Akkumulation von Eisen (p < 0.0001) (Abb. 1), Nickel (p < 0.00005), Chrom (p < 0.00005), Zink (p < 0.001), Cadmium (p < 0.005), Quecksilber (p < 0.005) und Blei (p < 0.05) festgestellt. Kupfer und Silber zeigten keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe, während Zinn, Gold und Palladium in keiner Probe nachgewiesen werden konnten (IONESCU et al. 2006a, 2006b).

Die resultierende hohe ROS-Produktion via Haber-Weiss- und Fenton-Reaktionen (IONESCU et al. 2006a) (Abb. 2) kann neben anderen endogenen ROS-Quellen für die beträchtliche genetische Variabilität/Heterogenität der Tumorzellen, auch innerhalb des gleichen Tumors, verantwortlich sein (DEXTER et al. 1986, FUKUNARI et al. 2003, VALKO et al. 2004). Angesichts einer deutlich höheren Expression der Transferrinrezeptoren auf den

Tumorzellen (KEER et al. 1990, WEINSTEIN et al. 1982) und Zinktransportern (KAGARA et al. 2007) erscheinen die geläufigen klinischen Verordnungen von Eisen- und Zinkpräparaten bei Krebspatienten eher kontraproduktiv, da in erster Linie die malignen Zellen damit versorgt werden.

Die erhöhte Glutathionsynthese der malignen Zellen wird als adaptive Antwort und Resistenzmechanismus gegen verschiedene pro-oxidative Angriffe (Chemotherapie, Bestrahlung, endogene ROS Produktion) angesehen und mit deren Proliferationsneigung in Verbindung gebracht (BACKOS et al. 2012, GODWIN et al. 1992, RUSSO et al. 1986, VALKO et al. 2004).

Intrazelluläre Alkalinisierung der Tumorzellen

pH-Messungen in **gesundem Gewebe** unter normalen pO₂ Werten assoziieren eine **temporäre Growth Factor- induzierte Proliferation** mit einer **intrazellulären Alkalinisierung** und einer erhöhten aerobe Glykolyse (BAUER et al. 2004, BRAND et al. 1997, WANG et al. 1976). In Einklang mit der anwesenden Redox weisen **proliferierende Krebszellen** eine **permanente intrazelluläre Alkalinisierung** (pHi 7.12-7.65) gegenüber Normalzellen (pHi 6.99-7.20) auf (CARDONE et al. 2005, GILLIES et al. 2002, RESHKIN et al. 2000) verbunden mit einer starken **aeroben Glykolyse**, die schon in den 1930er-Jahren als Warburg-Effekt beschrieben wurde (GATENBY et al. 2004, PEDERSEN 2007, WARBURG 1956).

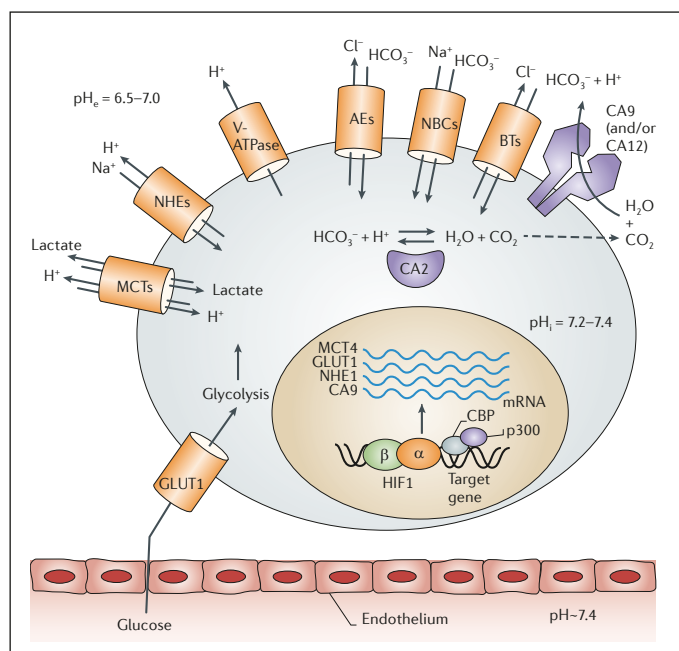


Abb. 3: Wichtige Regulationsysteme der pH- und Redoxprozesse in den Tumorzellen. MCT: Monocarboxylat Transporter, welcher Laktat und andere Monocarbonsäuren aus den Zellen herausdiffundieren lässt; NHE: Na⁺/H⁺ Austauscher; V-ATPase: Vakuoläre ATPase; AEs: Anionenaustauscher; NBCs: Na⁺/HCO₃⁻ Cotransporter; CA: Carboanhydrasen; GLUT1: Glukosetransporter, überexprimiert in die meisten bösartige Tumoren. Der intrazelluläre pH Wert (pHi) ist leicht basisch (pHi 7,2-7,4), während der extrazelluläre pH (pHe) leicht säuerlich ist (pH 6,5-7,0). Der Hypoxie-induzierte Faktor (HIF1) ist in Krebszellen überexprimiert und führt zur Überexpression vieler anderer Gene. CBP: CREB Protein; p300: Hystonazyetyltransferase p300 (Nachdruck aus NERI et al. 2011, mit Genehmigung der Macmillan Publishers Ltd: Nature Reviews. Drug Discovery).

Die dauerhafte intrazelluläre Alkalinisierung proliferierender Krebszellen ist weitgehend auf eine Aktivierung des Na⁺/H⁺ Antiporter Systems NHE1 (FANG et al. 2008, SONVEAUX et al. 2008), der V-ATPase Protonen-Pumpen (FAIS 2010, PÉREZ-SAYÁNS et al. 2009, SPUGNINI et al. 2010) und des MCT Laktat-Transporters, die für eine ununterbrochene Ausleitung der Protonen (H⁺) und des Laktats in dem extrazellulären Raum sorgen, zurückzuführen (NERI et al. 2011) (Abb. 3).

Extrazelluläre Azidose im Tumorgewebe

Eine Hypoxie- bzw HIF1-bedingte Hyperexpression der membrangebundenen und zinkabhängigen Carboanhydrasen CA2, CA9 und CA12 wurde bereits in vielen Tumoren nachgewiesen (HILVO et al. 2008, SUPURAN 2008, 2010, ŠVASTOVÁ et al. 2004) und zusammen mit Anion-Exchangers wie Cl⁻/HCO₃⁻ (AE1) in der Krankheitsprogression involviert (MORGAN et al. 2007, SOWAH et al. 2011). Dementsprechend findet man ein deutlich säuerliches extrazelluläres Milieu in Tumorgewebe (pHe 6.2–6.9) im Vergleich mit normalem Gewebe (pHe 7.3–7.4), eine Tatsache, die das Tumorstadium und die Metastasierung eindeutig fördert (HARGUINDEY et al. 2005, RESHKIN et al. 2000) und die Tätigkeit immunkompetenter Zellen blockiert (FISCHER et al. 2007, HUSAIN et al. 2013).

Aktivierung der aeroben Glykolyse (Warburg Effekt)

Die erfolgte intrazelluläre pH-Steigerung kann bei normalen pO₂ Konzentrationen die aerobe Glykolyse aktivieren (CARDONE et al. 2005, HARGUINDEY et al. 2005, NERI et al. 2011). Die Aktivierung der aeroben Glykolyse via Hexokinase (HK), Phosphofruktokinase (PFK), Pyruvatdehydrogenase-Kinase (PDK1) und des Pentose-5-Phosphats-Weges via G6PDH und Transketolase-TKL1 (LANGBEIN et al. 2006) führt einerseits zu einer direkten Hemmung der OXPHOS in den Mitochondrien und andererseits, via erhöhter Pyruvatwerte, zu einer Steigerung des **Hypoxie-induzierten Faktors (HIF1)** (LU et al. 2002, 2005). Der letztere spielt eine Schlüsselrolle bei der genetischen Transkription des Glukose-transporters (GLUT 1) und der Glykolyse-Enzyme als auch bei der Hemmung der PDH mit Senkung der Pyruvatkonversion in acetyl-CoA mit nachfolgender Hemmung des Krebs-Zyklus und der OXPHOS (FANTIN et al. 2006, PAPANDREOU et al. 2006). HIF1 aktiviert außerdem die Carboanhydrase CA9 in Tumorzellen und unterhält somit die extrazelluläre Übersäuerung (SUPURAN 2008, 2010, ŠVASTOVÁ et al. 2004).

Stoffwechelorientierte Therapieansätze bei Krebspatienten

Angesichts der bereits erwähnten genetischen Variabilität der Krebszellen innerhalb eines Tumors und der damit verbundenen Therapieresistenz gewinnen die o.g. molekularbiologischen Grundmerkmale eine besondere Bedeutung für neue Behandlungsansätze. *In vitro* und *in vivo* Studien der letzten Jahren sowie unsere eigene Therapieerfahrungen zeigen eine

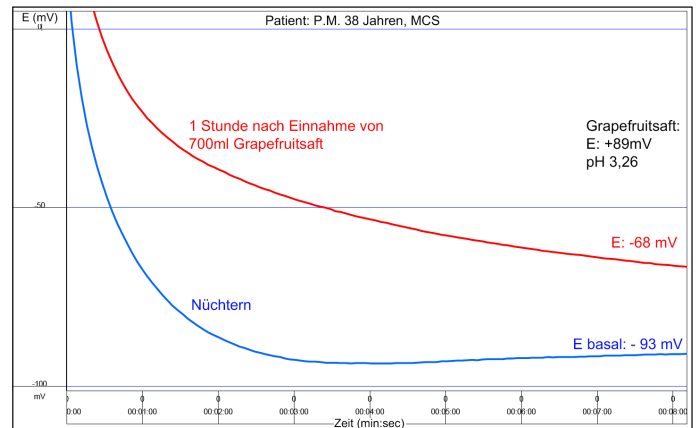


Abb. 4: Pro-oxidative Redoxverschiebung im venösen Blut, nach Einnahme von 700ml Grapefruitsaft.

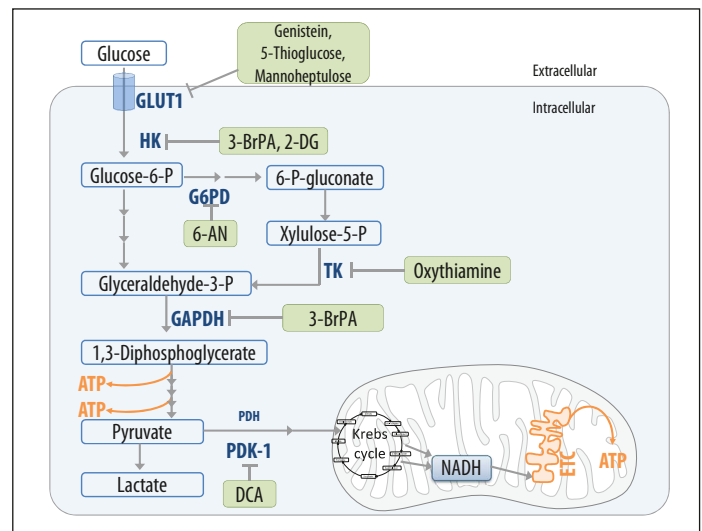


Abb. 5: Inhibitoren der Glykolyse, des Pentose-5-Phosphat-Weges und des GLUT1 in der biologischen Krebstherapie.

signifikante antiproliferative und pro-apoptotische Wirkung in Tumoren durch:

- Ausschaltung der intrazellulären Redoxse mit Hilfe pro-oxidativer Ansätze wie Hyperthermie (IONESCU 2001), kurzes Fasten (3-5 Tage) (BIANCHI et al. 2015, LEE et al. 2011) bzw. ketogene Diät (ABDELWAHAB et al. 2012, REINWALD 2014, ZHOU et al. 2007) und regelmäßige körperliche Bewegung (SIEGMUND-SCHULTZE 2009).
- Einsatz basischer Lösungen wie Ringer-Laktat oder NaHCO₃ zur Pufferung der extrazellulären Azidose mit antiproliferativer und metastasehemmender Wirkung (FAIS et al. 2014, RAGHUNAND et al. 1999, ROBEY et al. 2009).
- Hochdosiertes Vitamin C i.v. das in Anwesenheit erhöhter Metallkonzentrationen in den Tumorzellen via Superoxid- und H₂O₂-Bildung stark pro-oxidativ wirkt (IONESCU et al. 2006a, 2010, IONESCU 2007b, SCHILLING 2014). Die Autooxidation pharmakologisch wirksamer Vit. C Konzentrationen *in situ* kann somit die Nekrose der Tumorgewebe induzieren.

- Natürliche Polyphenole, die in Anwesenheit erhöhter Metallkonzentrationen bzw. aktivierter NADPH: Quinon-Oxidoreduktasen maligner Zellen, via ROS und Semiquinonradikale stark prooxidativ und proapoptotisch wirken (BABICH et al. 2011, IONESCU 2007b, 2014).
- Einsatz von Protonen-Pumpen-Inhibitoren aus der Omeprazolfamilie (FAIS 2010, LOW et al. 2009) bzw. von V-ATPase-Inhibitoren wie die Macrolidantibiotika Bafilomycin A und Concanamycin A (OHTA et al. 1998, PÉREZ-SAYÁNS et al. 2009).
- Hemmung des Na⁺/H⁺ Antiporter Systems (NHE1) zwecks intrazellulärer pH-Senkung und Apoptose-Induktion via 5-HMA u. a. Amilorid-Derivate (HARLEY et al. 2010, LAGARDE et al. 1988, MASEREEL et al. 2003, RICH et al. 2000).
- Carboanhydrase-Hemmung via Acetazolamide (AHLKOG et al. 2009), Sulphonamide (SUPURAN 2008, 2010), Cumarine, Thiocumarine oder Hydroxy-Cinnamic-Säuren (MARESCA et al. 2009, 2010).
- Auswahl einer entsprechenden Ernährungsform mit niedrigem glykämischen Index und ketogenen bzw. prooxidativen Eigenschaften, die das Tumorstadium nicht fördert:
 - Arm an Zucker, Mehlprodukten, Zink, Eisen, Nickel, Chrom, Folsäure, Alkohol, Glutamin, Fettperoxiden, Pestiziden, Nitriten, Zusatzstoffen, etc. Da die Glukose die Hauptenergiequelle der Tumorzellen darstellt, soll auf eine Verordnung von Glukose-Infusionen bei Tumorkranken verzichtet werden.
 - Reich an Omega-3 Fettsäuren, Vitamin D3, Carotenoiden, komplexen CHOs, hochdosierten Enzympräparaten, Pflanzeneiweißen, MAP-Aminosäurekomplex (LUCA-MORETTI 2014, REINWALD 2014), Sphingolipiden, Phytosterolen, Isoflavonoiden, Polyphenolen (AWAD et al. 2005), L(+)-Milchsäure sowie pro-oxidativen Gemüse- und Fruchtsäften (IONESCU 2014, Abb. 4) etc.
- Hemmung der aeroben Glykolyse mit Hilfe spezifischer Inhibitoren der Hexokinase (Londiamine, 2-Deoxyglukose, 3-Brom-Pyruvat), der G6PDH (6-Aminonicotinamid), der Transketolase TKTL1 (Oxythiamin), der PDK-1 (Dichlorazetat), der Glyceraldehydphosphat-Dehydrogenase (Clorohydrin, Ornidazole, Arsenat) und der Laktatdehydrogenase-A (Anti-RNS) bzw. der Glukosetransporter (GLUT1-3) via Genistein, 5-Thioglukose und Mannoheptulose (Abb. 5) (CHEN et al. 2009, IONESCU 2014, MICHELAKIS et al. 2010, RAIS et al. 1999, SCHILLING 2014).

Schlussbetrachtung

Proliferierende Tumorzellen weisen eine hohe genetische Variabilität innerhalb des gleichen Tumors und eine damit verbundenen Therapieresistenz gegenüber klassischen Mitteln. Da die Redox-, pH- und Glykolyse-Verschiebungen als gemeinsamen Stoffwechsellmarkern aller Krebszellen anzusehen sind, eignen sich diese als neue Therapieziele in der moderne Onkologie. Die hier erwähnten neuen Behandlungsansätze, einzeln oder in Kombination mit klassischen onkologischen Therapien, können zu einer erheblichen Erhöhung der Lebenserwartung und -qualität führen. Eine detaillierte Beschreibung der o.g. Strategien wird in einer anderen Arbeit veröffentlicht.

Danksagung:

Der Verfasser bedankt sich bei Dr. Alexandru Constantinescu für seine exzellente kritische Beurteilung des Manuskriptes.

Kontakt:

Univ.-Doz. Dr. John Ionescu
Spezialklinik Neukirchen
Krankenhausstr. 9
93453 Neukirchen
Tel: 09947/280
Fax: 09947/28-109
E-Mail: John.Ionescu@gmx.com
Webseite: www.spezialklinik-neukirchen.de

Nachweise:

- ABDELWAHAB, M.G., FENTON, K.E., PREUL, M.C., et al. (2012): The ketogenic diet is an effective adjuvant to radiation therapy for the treatment of malignant glioma. PLoS ONE 7 (5).
- AHLKOG, J.K.J., DUMELIN, C.E., TRÜSSEL, S., et al. (2009): In vivo targeting of tumor-associated carbonic anhydrases using acetazolamide derivatives. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 19(16): 4851-4856.
- ARONSON, K.J., MILLER, A.B., WOOLCOTT, C.G., et al. (2000): Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 9(1): 55-63.
- AWAD, A.B. & BRADFORD, P.G. (2005): Nutrition and cancer prevention. CRC Press.
- BABICH, H., SCHUCK, A.G., WEISBURG, J.H. & ZUCKERBRAUN, H.L. (2011): Research strategies in the study of the pro-oxidant nature of polyphenol nutraceuticals. Journal of Toxicology, 2011.
- BACKOS, D.S., FRANKLIN, C.C. & REIGAN, P. (2012): The role of glutathione in brain tumor drug resistance. Biochemical Pharmacology, 83 (8): 1005-1012.
- BAUER, D.E., HARRIS, M.H., PLAS, D.R., LUM, J.J., HAMMERMAN, P.S. et al. (2004): Cytokine stimulation of aerobic glycolysis in hematopoietic cells exceeds proliferative demand. The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 18 (11): 1303-1305.
- BEYERSMANN, D. (2002): Effects of carcinogenic metals on gene expression. Toxicology Letters, 127 (1-3): 63-68.
- BIANCHI, G., MARTELLA, R., RAVERA, S., MARINI, C., CAPITANIO, S. et al. (2015): Fasting induces anti-Warburg effect that increases respiration but reduces ATP-synthesis to promote apoptosis in colon cancer models. Oncotarget, Advanced online publication.
- BRAND, K.A. & HERMFISSE, U. (1997): Aerobic glycolysis by proliferating cells: a protective strategy against reactive oxygen species. The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 11 (5): 388-395.
- CARDONE, R.A., CASAVOLA, V. & RESHKIN, S.J. (2005): The role of disturbed pH dynamics and the Na⁺/H⁺ exchanger in metastasis. Nature Reviews. Cancer, 5 (10): 786-795.
- CHEN, Z., ZHANG, H., LU, W. & HUANG, P. (2009): Role of mitochondria-associated hexokinase II in cancer cell death induced by 3-bromopyruvate. Biochimica et Biophysica Acta – Bioenergetics, 1787(5): 553-560.
- DEBERARDINIS, R.J., MANCUSO, A., DAIKHIN, E., NISSIM, I., YUDKOFF, M. et al. (2007): Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 104 (49): 19345-19350.

- DEXTER, D.L. & LEITH, J.T. (1986): Tumor heterogeneity and drug resistance. *Journal of Clinical Oncology*, 4 (2): 244–257.
- FAIS, S. (2010): Proton pump inhibitor-induced tumour cell death by inhibition of a detoxification mechanism: Symposium. *Journal of Internal Medicine*, 267 (5): 515–525.
- FAIS, S., VENTURI, G. & GATENBY, B. (2014): Microenvironmental acidosis in carcinogenesis and metastases: new strategies in prevention and therapy. *Cancer Metastasis Rev*, 33 (4): 1095–1108.
- FANG, J.S., GILLIES, R.D. & GATENBY, R.A. (2008): Adaptation to hypoxia and acidosis in carcinogenesis and tumor progression. *Seminars in Cancer Biology*, 18 (5): 330–337.
- FANTIN, V.R., ST-PIERRE, J. & LEDER, P. (2006): Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. *Cancer Cell*, 9 (6): 425–434.
- FUKUNARI, H., IWAMA, T., SUGIHARA, K. & MIYAKI, M. (2003): Intratumoral heterogeneity of genetic changes in primary colorectal carcinomas with metastasis. *Surgery today*, 33 (6): 408–413.
- GATENBY, R.A. & GILLIES, R.J. (2004): Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nature Reviews. Cancer*, 4 (11): 891–899.
- GILLIES, R.J., RAGHUNAND, N., KARCZMAR, G.S. & BHUJWALLA, Z.M. (2002): MRI of the tumor microenvironment. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 16 (4): 430–450.
- GODWIN, A.K., MEISTER, A., O'DWYER, P.J., HUANG, C.S., HAMILTON, T.C. et al. (1992): High resistance to cisplatin in human ovarian cancer cell lines is associated with marked increase of glutathione synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89 (7): 3070–3074.
- GÜTTES, S., FAILING, K., NEUMANN, K., KLEINSTEIN, J., GEORGII, S. et al. (1998): Chlororganic pesticides and polychlorinated biphenyls in breast tissue of women with benign and malignant breast disease. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 35 (1): 140–147.
- HARGUINDEY, S., ORIVE, G., PEDRAZ, J.L., PARADISO, A. & RESHKIN, S.J. (2005): The role of pH dynamics and the Na⁺/H⁺ antiporter in the etiopathogenesis and treatment of cancer. Two faces of the same coin - One single nature. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*, 1756 (1): 1–24.
- HARLEY, W., FLOYD, C., DUNN, T., ZHANG, X.D., CHEN, T.Y. et al. (2010): Dual inhibition of sodium-mediated proton and calcium efflux triggers non-apoptotic cell death in malignant gliomas. *Brain Research*, 1363: 159–169.
- HARTWIG, A. (2000): Recent advances in metal carcinogenicity. *Pure Applied Chemistry*, 72 (6): 1007–1014.
- HILVO, M., BARANAUSKIENE, L., SALZANO, A.M., SCALONI, A., MATULIS, D. et al. (2008): Biochemical characterization of CA IX, one of the most active carbonic anhydrase isozymes. *Journal of Biological Chemistry*, 283 (41): 27799–27809.
- IONESCU, J.G., WEBER, D. & BRADFORD, R. (2000): Applications of redox and free radical assessment in the clinical practice. *International Journal of Gerontology*, 3: 47–56.
- IONESCU, J.G. (2001): Free radical monitoring of integrative therapies by enhanced chemiluminescence assays in venous blood and plasma. *Journal of the Capital University of Integrative Medicine*, 1: 73–93.
- IONESCU, J.G., NOVOTNY, J., STEJSKAL, V., LAETSCH, A., BLAUROCK-BUSCH, E. et al. (2006a): Increased levels of transition metals in breast cancer tissue. *Neuro Endocrinology Letters*, 27 Suppl 1: 36–39.
- IONESCU, J.G., NOVOTNY, J., STEJSKAL, V., LAETSCH, A., BLAUROCK-BUSCH, E. et al. (2006b): Hohe Akkumulation von Uebergangsmetallen im Brustkrebs. *Umwelt-Medizin-Gesellschaft*, 4: 269–273.
- IONESCU, J.G. (2007a): Klinische Relevanz der Redox- und Chemolumineszenzbestimmungen bei Allergien, Haut- und Umwelterkrankungen. in: W. Markt (Hrsg.): Säuren - Basen - Schlacken: Pro und Contra - eine Wissenschaftliche Diskussion: S. 73–81. Springer.
- IONESCU, J.G. (2007b): Heavy Metal Accumulation in Malignant Tumours as Basis for a New Integrative Therapy Model. in: R. Klatz & R. Goldman (Hrsg.): *Anti-Aging Therapeutics Band IX*: S. 189–201.
- IONESCU, J. & POLJSKAK, B. (2010): Metal Ions Mediated Pro-Oxidative Reactions with Vitamin C: Possible Implications for Treatment of Different Malignancies. *Int. Journal of Cancer Prevention*, 3 (3): 149–174.
- IONESCU, J.G. (2014): Metabolic hallmarks of cancer cells as targets for specific therapies. *World Congress on Biological Cancer Treatment, Frankfurt/Main, November 22/23, 2014*.
- KAGARA, N., TANAKA, N., NOGUCHI, S. & HIRANO, T. (2007): Zinc and its transporter ZIP10 are involved in invasive behavior of breast cancer cells. *Cancer Science*, 98 (5): 692–697.
- KEER, H.N., KOZLOWSKI, J.M., TSAI, Y.C., LEE, C., MCEWAN, R.N. et al. (1990): Elevated transferrin receptor content in human prostate cancer cell lines assessed in vitro and in vivo. *The Journal of urology*, 143 (2): 381–385.
- KROEMER, G. & POUYSSÉGUR, J. (2008): Tumor Cell Metabolism: Cancer's Achilles' Heel. *Cancer Cell*, 13 (6): 472–482.
- LAGARDE, A.E., FRANCHI, A.J., PARIS, S. & POUYSSÉGUR, J.M. (1988): Effect of mutations affecting Na⁺:H⁺ antiport activity on tumorigenic potential of hamster lung fibroblasts. *Journal of cellular biochemistry*, 36 (3): 249–260.
- LANGBEIN, S., ZERILLI, M., ZUR HAUSEN, A., STAIGER, W., RENSCH-BOSCHERT, K. et al. (2006): Expression of transketolase TKTL1 predicts colon and urethelial cancer patient survival: Warburg effect reinterpreted. *British journal of cancer*, 94(4): 578–585.
- LEE, C. & LONGO, V.D. (2011): Fasting vs dietary restriction in cellular protection and cancer treatment: from model organisms to patients. *Oncogene*, 30 (30): 3305–3316.
- LOW, P.S. & KULARATNE, S.A. (2009): Folate-targeted therapeutic and imaging agents for cancer. *Current Opinion in Chemical Biology*, 13 (3): 256–262.
- LU, H., DALGARD, C.L., MOHYELDIN, A., MCFATE, T., TAIT, A.S. et al. (2005): Reversible inactivation of HIF-1 prolyl hydroxylases allows cell metabolism to control basal HIF-1. *Journal of Biological Chemistry*, 280 (51): 41928–41939.
- LU, H., FORBES, R.A. & VERMA, A. (2002): Hypoxia-inducible factor 1 activation by aerobic glycolysis implicates the Warburg effect in carcinogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 277 (26): 23111–23115.
- LUCA-MORETTI, M. (2014): The properties of Master Amino Acid Pattern (MAP) and its special advances in cancer therapy. *World Congress on Biological Cancer Treatment, Frankfurt/Main, November 22/23, 2014*.
- LUSINI, L., TRIPODI, S.A., ROSSI, R., GIANNERINI, F., GIUSTARINI, D. et al. (2001): Altered glutathione anti-oxidant metabolism during tumor progression in human renal-cell carcinoma. *International Journal of Cancer*, 91 (1): 55–59.
- MARESCA, A., TEMPERINI, C., POCHE, L., MASEREEL, B., SCOZZAFAVA, A. et al. (2010): Deciphering the mechanism of carbonic anhydrase inhibition with coumarins and thiocoumarins. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53 (1): 335–344.
- MARESCA, A., TEMPERINI, C., VU, H., PHAM, N.B., POULSEN, S.A. et al. (2009): Non-zinc mediated inhibition of carbonic anhydrases: Coumarins are a new class of suicide inhibitors. *Journal of the American Chemical Society*, 131 (8): 3057–3062.
- MASEREEL, B., POCHE, L. & LAECKMANN, D. (2003): An overview of inhibitors of Na⁺/H⁺ exchanger. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38 (6): 547–554.
- MICHELAKIS, E.D., SUTENDRA, G., DROMPARIS, P., WEBSTER, L., HAROMY, A. et al. (2010): Metabolic modulation of glioblastoma with dichloroacetate. *Science translational medicine*, 2(31): 31ra34.
- MORGAN, P.E., PASTOREKOVÁ, S., STUART-TILLEY, A.K., ALPER, S.L. & CASEY, J.R. (2007): Interactions of transmembrane carbonic anhydrase, CAIX, with bicarbonate transporters. *American journal of physiology. Cell physiology*, 293 (2): C738–C748.
- NERI, D. & SUPURAN, C.T. (2011): Interfering with pH regulation in tumours as a therapeutic strategy. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 10 (10): 767–777.
- OHTA, T., ARAKAWA, H., FUTAGAMI, F., FUSHIDA, S., KITAGAWA, H. et al. (1998): Bafilomycin A1 induces apoptosis in the human pancreatic cancer cell line Capan-1. *The Journal of pathology*, 185 (3): 324–330.
- OKADA, S. (1996): Iron-induced tissue damage and cancer: the role of reactive oxygen species-free radicals. *Pathology international*, 46 (5): 311–332.

- PAPANDREOU, I., CAIRNS, R.A., FONTANA, L., LIM, A.L. & DENKO, N.C. (2006): HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption. *Cell Metabolism*, 3 (3): 187–197.
- PEDERSEN, P.L. (2007): Warburg, me and Hexokinase 2: Multiple discoveries of key molecular events underlying one of cancers' most common phenotypes, the „Warburg Effect“, i.e., elevated glycolysis in the presence of oxygen. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 39 (3): 211–222.
- PERERA, F.P., MOONEY, L.A., STAMPFER, M., PHILLIPS, D.H., BELL, D.A. et al. (2002): Associations between carcinogen-DNA damage, glutathione S-transferase genotypes, and risk of lung cancer in the prospective Physicians' Health Cohort Study. *Carcinogenesis*, 23 (10): 1641–1646.
- PÉREZ-SAYÁNS, M., SOMOZA-MARTÍN, J.M., BARROS-ANGUEIRA, F., REY, J.M.G. & GARCÍA-GARCÍA, A. (2009): V-ATPase inhibitors and implication in cancer treatment. *Cancer Treatment Reviews*, 35 (8): 707–713.
- POUYSSÉGUR, J., DAYAN, F. & MAZURE, N.M. (2006): Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression. *Nature*, 441 (7092): 437–443.
- RAGHUNAND, N., HE, X., VAN SLUIS, R., MAHONEY, B., BAGGETT, B. et al. (1999): Enhancement of chemotherapy by manipulation of tumour pH. *British journal of cancer*, 80 (7): 1005–11.
- RAIS, B., COMIN, B., PUIGJANER, J., BRANDES, J.L., CREPPY, E. et al. (1999): Oxythiamine and dehydroepiandrosterone induce a G1 phase cycle arrest in Ehrlich's tumor cells through inhibition of the pentose cycle. *FEBS Letters*, 456(1): 113–118.
- REINWALD, H. (2014): Ketogenic diet with MAP in cancer: new chances in tumor cachexia. *World Congress on Biological Cancer Treatment, Frankfurt/Main, November 22/23, 2014.*
- RESHKIN, S.J., BELLIZZI, A., CALDEIRA, S., ALBARANI, V., MALANCHI, I. et al. (2000): Na⁺/H⁺ exchanger-dependent intracellular alkalinization is an early event in malignant transformation and plays an essential role in the development of subsequent transformation-associated phenotypes. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 14 (14): 2185–2197.
- RICH, I.N., WORTHINGTON-WHITE, D., GARDEN, O.A. & MUSK, P. (2000): Apoptosis of leukemic cells accompanies reduction in intracellular pH after targeted inhibition of the Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger. *Blood*, 95 (4): 1427–1434.
- ROBEY, I.F., BAGGETT, B.K., KIRKPATRICK, N.D., ROE, D.J., DOSESCU, J. et al. (2009): Bicarbonate increases tumor pH and inhibits spontaneous metastases. *Cancer research*, 69 (6): 2260–8.
- RUNDLE, A., TANG, D., ZHOU, J., CHO, S. & PERERA, F. (2000): The association between glutathione S-transferase M1 genotype and polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in breast tissue. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 9 (10): 1079–1085.
- RUSSO, A., CARMICHAEL, J., FRIEDMAN, N., DEGRAFF, W., TOCHNER, Z. et al. (1986): The roles of intracellular glutathione in antineoplastic chemotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 12 (8): 1347–1354.
- SANCHEZ, M., TORRES, J.V., TORMOS, C., IRADI, A., MUÑIZ, P. et al. (2006): Impairment of antioxidant enzymes, lipid peroxidation and 8-oxo-2'-deoxyguanosine in advanced epithelial ovarian carcinoma of a Spanish community. *Cancer Letters*, 233 (1): 28–35.
- SCHAFFER, F.Q. & BUETTNER, G.R. (2001): Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radical Biology and Medicine*, 30 (11): 1191–1212.
- SCHILLING, F. (2014): Metabolic tumor typing - a crucial analysis for therapy strategy. *World Congress on Biological Cancer Treatment, Frankfurt/Main, November 22/23, 2014.*
- SIEGMUND-SCHULTZE, N. (2009): Sport ist so wichtig wie ein Krebsmedikament. *Deutsches Ärzteblatt*, 106: 444–447.
- SONVEAUX, P., VÉGRAN, F., SCHROEDER, T., WERGIN, M.C., VERRAX, J. et al. (2008): Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. *Journal of Clinical Investigation*, 118 (12): 3930–3942.
- SOWAH, D. & CASEY, J.R. (2011): An intramolecular transport metabolon: fusion of carbonic anhydrase II to the COOH terminus of the Cl⁽⁻⁾/HCO₃⁽⁻⁾-exchanger, AE1. *American journal of physiology. Cell physiology*, 301 (2): C336–C346.
- SPUGNINI, E.P., CITRO, G. & FAIS, S. (2010): Proton pump inhibitors as anti vacuolar-ATPases drugs: a novel anticancer strategy. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*, 29: 44.
- STRUMYLAITE, L., BOGUSEVICIUS, A., ABDRACHMANOVAS, O., BARANAUSKIENE, D., KREGZDYTE, R. et al. (2011): Cadmium concentration in biological media of breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 125 (2): 511–517.
- SUPURAN, C.T. (2008): Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nature Reviews Drug Discovery*, 7 (2): 168–181.
- SUPURAN, C.T. (2010): Carbonic anhydrase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 20 (12): 3467–3474.
- ŠVASTOVÁ, E., HULÍKOVÁ, A., RAFAJOVÁ, M., ZAT'OVÍČOVÁ, M., GIBADULINOVÁ, A. et al. (2004): Hypoxia activates the capacity of tumor-associated carbonic anhydrase IX to acidify extracellular pH. *FEBS Letters*, 577 (3): 439–445.
- VALKO, M., IZAKOVIC, M., MAZUR, M., RHODES, C.J. & TELSER, J. (2004): Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 266 (1-2): 37–56.
- WANG, T., MARQUARDT, C. & FOKER, J. (1976): Aerobic glycolysis during lymphocyte proliferation. *Nature*, 261 (5562): 702–705.
- WARBURG, O. (1956): On the Origin of Cancer Cells. *Science*, 123: 309–14.
- WEINSTEIN, R.E., BOND, B.H. & SILBERBERG, B.K. (1982): Tissue ferritin concentration in carcinoma of the breast. *Cancer*, 50 (11): 2406–2409.
- WHO. (2015): Fact sheet No. 297: Cancer [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>, letzter Zugriff: 8.4.2015].
- YEH, C.-C., HOU, M.-F., WU, S.-H., TSAI, S.-M., LIN, S.-K. et al. (2006): A study of glutathione status in the blood and tissues of patients with breast cancer. *Cell biochemistry and function*, 24 (6): 555–559.
- ZHOU, W., MUKHERJEE, P., KIEBISH, M.A., MARKIS, W.T., MANTIS, J.G. et al. (2007): The calorically restricted ketogenic diet, an effective alternative therapy for malignant brain cancer. *Nutrition & metabolism*, 4: 5.