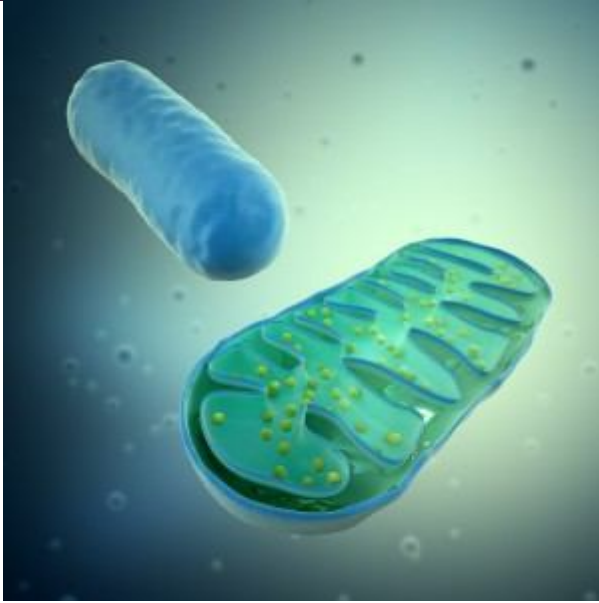


Vad orsakar cancer? Del II



Mitokondriernas fascinerande miniatyrvärld, deras viktiga roll i våra friska celler och hur mitokondrier som blir skadade kan leda till cancer.

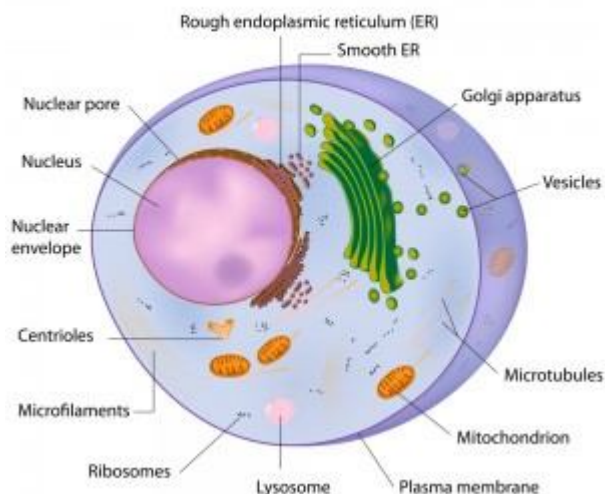
Del 2 av 4 i en artikelserie om Dr Thomas Seyfrieds oerhört viktiga bok, *Cancer som en metabolisk sjukdom*. [För att läsa artikeln # 1, klicka [HÄR](#) .]

O, Mäktiga Mitokondrier!

Mitokondrierna förvandlar maten vi äter till energi. Mitokondrier är vackert komplexa strukturer, som finns i nästan alla våra celler. Inuti mitokondrierna finns komplicerat vikta membran, översållade med speciella enzymer, fetter och proteiner som används för att driva eleganta kemiska reaktioner. Dessa kemiska reaktioner är det som ”förvandlar hamburgare till hästkrafter”. Du kan se på bilden nedan att mitokondrierna (de fyra ovala orangefärgade varelserna) flyter runt i det yttre området av cellen (som kallas cytoplasman). Cellens kromosomer (DNA) lever inuti kärnan.

[Mitokondrierna har sitt egen DNA, men det är en annan historia].

Structure of a Typical Animal Cell



Mitokondrier är sofistikerade elproducenter, som bryter öppna kemiska bindningar i matmolekyler för att komma åt energin inuti dem. Kemiska bindningar består av positiva laddningar som kallas protoner och negativa laddningar som kallas elektroner, vilka håller ihop varandra väldigt hårt. Mitokondrierna bänder isär elektronerna från protonerna, och leder sedan elektronerna genom en "elektrontransportkedja" och skapar elektrisk energi. Den energin används för att skapa ATP-molekyler, vilka var och en innehåller en mycket energirik fosfatbindning. ATP (adenosintrifosfat) är som ett kemiskt batteri i miniatyr; våra celler kan bryta isär ATP fosfatbindningar, när de behöver energi för att göra något. Syre väntar vid slutet av ATP:s monteringslinje för att fånga upp de övertaliga elektronerna, binder dem till sig och bildar vatten som en oskadlig biprodukt. Eftersom denna process kräver syre och resulterar i en energirik fosfat-bindning, benämns den "oxidativ fosforylering" – också kallad "andning".

Energifrågor

I den första artikeln i denna serie finns det en lista över skillnader mellan normala celler och cancerceller. Men jag utelämnade en viktig skillnad, eftersom det skulle ha varit förvirrande att nämna den för tidigt.

Den viktigaste grundläggande skillnaden mellan normala celler och cancerceller är hur de skapar energi. Normala celler använder en sofistikerad process av andning för att effektivt förvandla någon form av näringsämnen (fett, kolhydrater eller protein) till stora mängder energi. Denna process kräver syre och bryter ner maten helt till ofarlig koldioxid och

vatten. Cancerceller använder i stället en primitiv och ineffektiv process som kallas "fermentering" (jäsning) för att förvandla antingen glukos (huvudsakligen från kolhydrater) eller aminosyran glutamin (från protein) till små mängder energi. *[Observera att fett inte kan jäsas. Detta kommer att vara viktigt senare.]* Den här processen kräver inte syre, och bryter endast delvis ner matmolekyler till mjölksyra och ammoniak - som är giftiga avfallsprodukter.

Normala celler kan ibland tillgripa jäsning, om de tillfälligt upplever en syrebrist (ett intressant exempel är djupdykande djur). Men ingen vettig cell skulle någonsin välja att använda jäsning, om det finns tillräckligt med syre. Varför skulle den det? Processen ger inte alls lika mycket energi, och den skapar giftiga biprodukter. Kort sagt är jäsning primitiv, slösaktig, och smutsig. Du får mycket mer valuta för dina pengar med vanlig "andning". Andningen är modern, smart och ren.

Cancerceller är bisarra genom att de använder jäsning *även när det finns gott om syre*. Detta kallas "*Warburg Effekten*", som anses vara cancercellernas "metaboliska signatur". Om du ser en cell som förvandlar glukos till mjölksyra, trots att det finns syre, så har du hittat en cancercell. Varför skulle cancerceller göra detta, när det finns syre? Är de dumma? Nej, de är inte dumma. De är *desperata*. De kan inte lita på sitt tjusiga andningssystem för energiproduktion, *eftersom deras mitokondrier är skadade*. Andningen kan inte fungera väl, om inte alla de fina inre strukturerna inuti mitokondrierna är snyggt intakta. Även jäsningen sker inne i mitokondrierna, men den stora skillnaden är att jäsningen är mycket enkel och inte kräver det komplexa inre maskineriet i mitokondrierna.

Vad kan skada våra mitokondrier?

- Strålning
- Cancerframkallande kemikalier
- Virus
- Kronisk inflammation

Ett sätt på vilket dessa företeelser kan orsaka problem för mitokondrierna, är genom att generera *reaktiva syreradikaler* (ROS), vilka skadar andningen. Du kan tänka på ROS som instabila molekyler som "flipprar" i ett flipperspel, som anställer stor förödelse för molekyler runt dem, vilket orsakar slumpmässig skada, oavsett var de slår till.

Det råkar vara så, att några av de gener som har starkast koppling till cancer ("onkogener") är de som kodar för mitokondriella proteiner. Mutationer i dessa gener påträffas ibland i cancerceller:

- BRCA-1 (bröstcancer-genen)
- APC (tjocktarmscancer-genen)

- RB (retinoblastom-genen)
- XP (xeroderma pigmentosum-genen)

Det är också intressant att notera, att en del av de virus som har starkast koppling till cancer är kända för att skada andningen:

- Kaposis sarkomvirus
- Humant papillomvirus (livmoderhalscancer)
- HIV
- Cytomegalovirus

Cancerösa mitokondrier

På vilket sätt är cancercellernas mitokondrier skadade? Jämfört med friska celler har cancerceller:

- Färre mitokondrier per cell
- Deformerade mitokondrier med onaturligt släta inre ytor
- Minskad aktivitet av kritiska andningsenzymer såsom *cytokrom oxidas* och *ATPas*.
- Mindre mängder (deformerade) *cardiolipin* - (ett nödvändigt mitokondriellt fett)
- Mindre DNA i sina mitokondrier
- Läckande, okoordinerade elektrontransportkedjor, som förorsakar att dyrbar energi slösas bort i form av värme i stället för förvandlas till ATP. [Denna onormala situation kallas "frikoppling". Det har visat sig att mer snabbväxande tumörer faktiskt är varmare på grund av denna effekt.]

Maligna cancerceller har visat sig ha väsentligt lägre andningsfrekvens jämfört med normala celler. I en studie av hos människan metastaserad ändtarmscancer, hade cancercellerna en andningsfrekvens 70 % lägre än de omgivande normala cellerna.

Hur växlar skadade mitokondrier från andning till jäsning?

Mitokondrierna har utvecklat en process som kallas *tillbakariktat svar*, som hjälper dem att hantera tillfällig stress eller skador. Det kallas tillbakariktat svar, eftersom DNA inuti kärnan under normala omständigheter uppfattar signalerna och skickar order ut till mitokondrierna i cytoplasman. Men om en mitokondrie är skadad, och andningen är i fara, så skickar mitokondrien ett SOS-meddelande till kärnan, som säger "vi har inte tillräckligt med energi, så vi måste börja med jäsning!" Den talar i huvudsak om för kärnan, att denna skall aktivera jäsningsgener i stället för andningsgener. Du kan tänka på jäsning som en otymplig "backup-generator". Det tillbakariktade svaret utlöser följande händelser:

En mängd olika gener aktiveras - gener som styr de proteiner som krävs för att köra jäsning istället för andning. [För ”gen-fantaster”: Exempelen inkluderar Myc, Ras, HIF-1alpha, Akt, och m-Tor.] Samma gener råkar också vara kända i cancerforskningens värld som "onkogener" (gener som är associerade med ökad cancerrisk). *Den troliga orsaken till att gener som behövs för att köra jäsning också är samma gener som är associerade med cancer, är att jäsning (och/eller brist på andning) ökar risken för cancer.*

Medan dessa jäsnings-/onkogener har växlat upp, har deras andnings-motsvarigheter växlat ner. Och vilka kan de vara?

De är gener som p53, APE-1 och SMC4. Dessa gener styr DNA-reparationsproteiner och är associerade med andning. Samma gener råkar också vara kända i cancervärlden som "tumörnedtrykningsgener" (gener som förhindrar cancer). Minskning av aktiviteten hos DNA-reparationsproteiner är inte något du vill ha på lång sikt.

Det tillbakariktade svaret var avsett för tillfällig användning i nödsituationer, inte långvarig användning. Men cancerceller befinner sig i det här läget för alltid, eftersom de inte har något annat val.

Mitokondriella felfunktioner

Att vara i full farts jäsningsläge, medan andningen endast haltar efter, har följande effekter:

- Reaktiva syreradikaler (ROS) genereras, vilket orsakar slumpmässig skada.
- Komplexen Järn-svavel är skadade. Dessa behövs i elektrontransportkedjan.
- P-glykoprotein är aktiverat, och pumpar toxiska läkemedel ut ur cellerna. Detta kan göra tumörceller resistenta mot de flesta kemoterapier.
- Förmågan hos mitokondrierna att initiera programmerat cellsjälv-mord (apoptos) avtar eller försvinner. När något allvarligt går fel i en cell, är det mitokondriens uppgift att se till att cellen tackar för sig graciöst, av hänsyn till organismen. Detta är anledningen till att cancerceller med alla typer av konstiga mutationer överlever; jäsning tillåter konstiga celler att leva vidare.
- Kalcium läcker ut från mitokondrierna och in i cytoplasman. Korrekt flöde av kalcium är kritiskt för normal celldelning, eftersom den *mitotiska spolen*, som är den struktur som hjälper kromosomer separera korrekt, är kalciumberoende. Felaktiga spolar ökar risken för skeva celldelningar - där en dottercell får för många kromosomer och en annan dottercell inte får tillräckligt många.

Det vetenskapliga beviset för sambandet mellan mitokondriell skada och cancer

Kommer du ihåg från den första artikeln hur transplantation av (muterat) DNA från cancerceller till friska celler bara som mest förorsakar cancer hos 2 av 24 fall? Låt oss titta på resultatet av några mitokondrie-transplantationer för en jämförelse:

- Om man smälter samman tumör-cytoplasma (mitokondrier) med normala celler (med friskt DNA i sina kärnor) och sedan injicerar dessa hybridceller i djur produceras tumörer i 97% av djuren.
- Om man transplanterar normal cytoplasma (mitokondrier) till tumörceller (med muterat DNA i sina kärnor) minskar cancerutvecklingen.
- Om man sammansmälter normal cytoplasma (mitokondrier) med tumörkärnor (med muterat DNA inuti) minskar tumörbildningens hastighet och omfattning.
- Om du förbehandlar normal cytoplasma (mitokondrier) med strålning, förlorar den sin förmåga att rädda tumörceller från cancerutveckling (eftersom strålning skadar mitokondrierna).
- Om man överför friska mitokondrier till celler med skadade mitokondrier minskar cancerutvecklingen.

Vad dessa resultat kan ”kokas ner” till är detta: Statusen på DNA är inte det viktiga. Men skadade mitokondrier kan förvandla friska celler till cancerceller, och friska mitokondrier kan vända cancerutvecklingen i tumörceller. Detta säger oss att cancer inte är en genetisk sjukdom. *Cancer är en mitokondriell sjukdom.*

Hur förorsakar skadade mitokondrier cancer?

För miljarder år sedan, innan växterna tog greppet om vår planet, innehöll jordens atmosfär väldigt lite syre, så levande varelser använde jäsningen för att generera energi.

Organismerna var mycket enkla, utan avancerade kontroller för att hjälpa dem att bestämma när de skulle reproducera sig; de bara fortplantade sig så fort de på något sätt kunde. Mitokondrier dök upp för cirka 1,5 miljarder år sedan, ungefär en miljard år efter att syre blev tillgängligt, och hade förmodligen redan då förmågan att växla fram och tillbaka mellan jäsning och andning, beroende på hur mycket syre som fanns tillgängligt i omgivningen.

Många celler kommer helt enkelt att dö, om deras mitokondrier blir skadade, men om skadan inte är för plötslig eller alltför svår, kommer vissa celler att kunna anpassa sig och överleva genom att byta tillbaka till jäsning för att framställa energi. Mitokondriell skada låser upp en gammal verktygslåda av redan existerande anpassningar, som gör att cellerna kan överleva i syrefattiga miljöer.

Mitokondrier är lika bra på att producera energi som deras ankomst på den evolutionära scenen tros vara ansvarig för den ökade komplexiteten i levande varelser. Att skapa, bygga och stödja nya varelser med specialiserade organ och förmågor tar mycket energi. Om du inte ständigt tillför energi till en levande varelse för att den skall bibehålla sin form och funktion, så kommer den gradvis efter hand att ge vika för *entropi*, eller kaos. För celler innebär det tillbakagång - DNA blir instabilt; cellerna förlorar sina unika former, blir desorganiserade och börjar reproducera sig okontrollerat. Låter det bekant? Ordet är Cancer!

Summan av kardemumman om mitokondrier och cancer

Ett stort antal miljörisker kan skada mitokondrier - det är de typiska saker som vi tror skadar vårt DNA och förorsakar cancer. Men förhoppningsvis övertygade den första artikeln i denna serie om att skadat DNA inte är den främsta orsaken till cancer, trots allt. Det är våra mitokondrier vi behöver oroa oss över. Mitokondrierna tar hand om våra celler och vårt DNA. Studier visar att mitokondriell skada inträffar först, och sedan följer genetisk instabilitet.

Även om det finns gott om syre omkring, har skadade mitokondrier inget annat val än att ta till jäsning, vilket, om ni kommer ihåg, är en primitiv, slösaktig och smutsig process. Detta är inget sätt att sköta en prydlig, modern varelse. Celler kan inte hålla sig i form och under kontroll under dessa omständigheter. De kanske kan leva, men det kommer inte att vara snyggt. Celler med skadade mitokondrier löper, om de överlever, stor risk att bli cancerceller.

Så, vad innebär det?

Vad kan vi göra för att skydda våra mitokondrier och förebygga cancer? Och om vi redan har cancer, vad gör vi då? Kan mitokondriell skada vändas, eller åtminstone minskas?

Läs artikel nr 3!