

hepatomasys

Evaluating cancer's metabolome for diagnosis and therapy

by Stefan Kempa, Thorsten Cramer and Hergo Holzhütter

Cancer is a complex disease resulting from alterations at the genetic, epigenetic and metabolic level. Thus it is evident that it cannot be studied and understood mechanistically on a single layer – making the evaluation of cancer biology a prime example for systems biology. The in depth analyses of cancer *in vitro* led to important discoveries, however, the *in vivo* situation adds multiple more layers of complexity and represents a pivotal reason why current and novel therapies often fail in the clinic. The HepatomaSys consortium has taken on this challenge and tries to connect the present knowledge using state of the art technology, engineering and mathematical modeling in order to decode the metabolic program of hepatocellular carcinoma.

The group of Thorsten Cramer at the Hepatology and Gastroenterology Department of the Charité is focusing on the role of the microenvironment for solid tumor progression. Lack of oxygen (hypoxia) and infiltrating immune cells are of special interest to the research group. Collaborations with various clinicians enables the Cramer group to analyze tumor samples from patients with well-characterized clinical courses, ultimately establishing a translational research approach covering bench-to-beside as well as bedside-to-bench dynamics.

Hergo Holzhütter and his group have a longstanding experience and tradition in mathematical modeling of the human metabolism and have developed a large scale kinetic model of the hepatocellular metabolism in the frame of Hepatosys and virtual liver. The group has started to adapt this model to

the specific metabolic signature of HCC by including cancer-specific iso-enzymes. Adjusting the wild-type and cancer-specific variants of the kinetic model to experimentally determined protein profiles, metabolite concentrations and stable isotope-tracer distributions will allow to quantify the fluxes through central metabolic pathways of the energy-, lipid- and carbohydrate metabolism in both cell types and to reveal how the observed differences are brought about by changes in the activity and regulatory properties of the underlying enzymatic reactions.

The group of Stefan Kempa from the Berlin Institute of Medical Systems Biology (BIMSB, hosted at the MDC in Berlin-Buch) developed metabolomics and proteomics techniques allowing for quantitative and dynamic analyses of metabolism from tissue cultures and biopsies and is therefore filling the gap between clinical research and mathematical modeling.

The HepatomaSys projects aims at comparing *in vitro* and *in vivo* data to understand the impact of the microenvironment on metabolic reprogramming of cancer. The results will be used for mathematical analyses and predictions. Finally, we aim to decipher concepts of therapy resistance and to evaluate tumor metabolism for tumor stratification and as a target for therapy.

Metabolic reprogramming

The metabolic reprogramming is a hallmark of cancer (Hanahan *et al.*, 2011). The first description of tumorspecific metabolic alterations was noted almost a century ago, when Otto Heinrich Warburg made his landmark observation of enhanced aerobic glycolysis in cancer (termed the Warburg



Principal investigators of the HepatomaSys project:

(left to right) Stefan Kempa (BIMSB/MDC, Berlin-Buch), Hergo Holzhütter (Charité and Humboldt University, Berlin) and Thorsten Cramer (Charité, Berlin)
(Photo: Fabian Bindel).

effect) (Warburg *et al.*, 1927). It was not until the post-genome era, however, that Warburg's observation received widespread international attention. We know today, that the action of numerous transforming oncogenes and tumor suppressor genes is associated with marked alterations of cellular metabolism, most prominently glycolysis and mitochondrial activity (Levine *et al.*, 2010). On a molecular level, the Warburg effect is largely mediated by upregulation of glycolysis-related enzymes (e.g. hexokinase II (HK II), phosphofructokinase 2 (PFK-2) and pyruvate kinase M2 (PK-M2)) as well as glucose transporters (e.g. glucose transporter 1 (Glut-1)). Functional inactivation of glucose transporters and glycolytic enzymes, respectively, has shown anti-tumor activity in human and murine cancer cell lines from various organs. Enhanced glucose uptake and utilization is such a robust feature of cancer that it has been translated into clinical application in the form of FDG-PET ([¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron electron tomography) imaging. FDG-PET exploits the enhanced glucose uptake of tumor cells, has a > 90% sensitivity and specificity for the detection of metastases of most epithelial cancers and is now clinically established for tumor detection as well as monitoring responses to treatment (Mankoff *et al.*, 2007). Remarkably, the functional significance of tumor-specific metabolic reprogramming for therapy resistance, one of the main obstacles in clinical oncology, remains largely elusive.

It was shown that inactivation of lactate dehydrogenase A (LDH-A) could enhance the *in vitro* antiproliferative efficacy of taxol in human mammary carcinoma cells and that of novel multikinase inhibitors in hepatocellular carcinoma cells. To the best of our knowledge, these are the only reports pointing towards a functional importance of metabolism for chemoresistance. Furthermore, the precise role of mitochondria for tumor formation remains elusive and under intense discussion until today (Wallace *et al.*, 2012).

Role of the microenvironment

Metabolic reprogramming in tumors can develop due to intrinsic or extrinsic mechanisms or a combination thereof. Activated oncogenes or inactivated tumor suppressor genes are examples for tumor intrinsic means to flip the metabolic switch. Experimental evidence from the past decade shows that oncogenes like *c-myc*, *akt*, *k-ras* and *b-raf* as well as various tyrosine kinase receptors (epidermal growth factor receptor, EGFR; insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R; etc.) very potently enhance the transcription of genes that mediate glycolysis and glutaminolysis⁴. On the other hand, the tumor microenvironment can serve as an extrinsic and very potent inducer of the metabolic switch. Malignant tumors are characterized by extremely hostile microenvironmental conditions such as hypoxia, nutrient starvation and acidosis. These

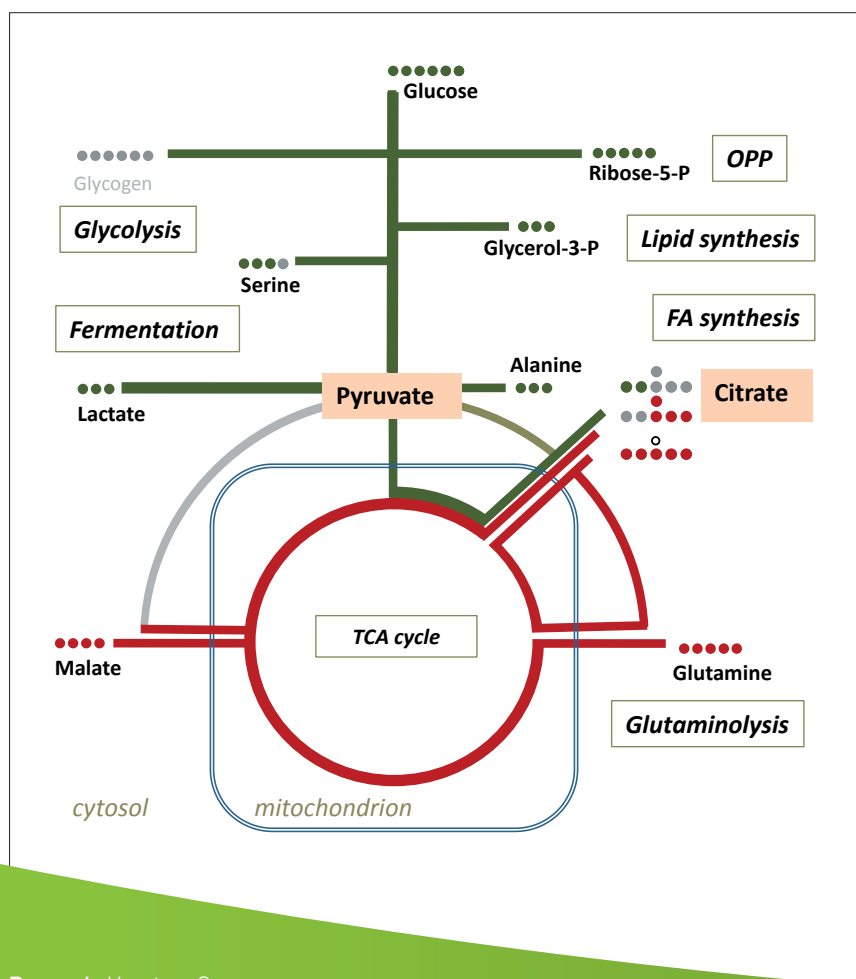
conditions exert an extensive selection pressure on the tumor and, ultimately, only well-adapted neoplastic cells will survive and enable tumor progression. In this scenario, the Warburg effect is believed to confer a substantial growth advantage by reducing oxygen dependency, enabling the neoplastic cells to thrive in hypoxic microenvironments.

Intratumoral hypoxia activates the hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), a transcription factor that mediates cellular adaptation to hypoxia. HIF-1 is considered to be a central pro-tumorigenic factor, because it is expressed by the majority of human cancers and their metastases, activates a transcriptional program closely related to malignant progression and functional inactivation of HIF-1 results in reduced tumor growth and enhanced therapy efficacy in various animal tumor models. HIF-1 stabilization results in elevated glucose transport and enhanced glycolysis, thereby conferring a metabolic growth advantage to tumor cells that closely resembles the Warburg effect. In fact, HIF-1 target genes control glucose transport, glycolysis, mitochondrial activity, intracellular pH regulation and lactate extrusion, making HIF-1 a pivotal molecular mediator of metabolic reprogramming in cancer.

Hepatocellular carcinoma (HCC)

Hepatocellular carcinoma (HCC) represents the fifth most common cancer and the third most common cause of cancer-related deaths in the world. While the majority of cases still affect regions like Africa, South America and Southeast Asia, the incidence of HCC in Europe and the United States is constantly rising, turning HCC into a pivotal threat to general health also in Germany. HCC is characterized by robust therapy resistance and very poor prognosis. Chronic liver diseases such as liver cirrhosis, chronic viral hepatitis and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) represent important risk factors for HCC development. Early detection of HCC in patients at risk relies primarily on ultrasound and the HCC serum marker α -fetoprotein (AFP), resulting in insufficient surveillance. Ultimately, the majority of HCC cases get diagnosed at advanced stages without the possibility of curative intervention. In summary, the development of innovative and more effective options for surveillance and therapy of affected patients is urgently needed. Detailed molecular characterization of HCC pathogenesis and therapy resistance represents an essential prerequisite to achieve this goal. Interestingly, the precise role and clinical exploitability of metabolic re-

Figure 1: Scheme of the central metabolism of a cancer cell



The Scheme shows the central carbon metabolism and indicated stable isotope incorporation into metabolic intermediates derived from stable isotope resolved metabolomics experiments (SIRM). The data represent a proliferating cancer cell with high activity of the glycolytic and glutaminolytic pathway. (Graphics: Stefan Kempa)

programming for HCC pathogenesis and therapy resistance is largely elusive. The HepatomaSys project will characterize the functional importance of metabolic alterations for human HCC with an integrated systems biology approach using state-of-the-art metabolomics, proteomics and targeted sequencing methodology.

Medical systems biology

Medical systems biology marks a new field in biology combining systems biology approaches as mathematical modeling with high throughput genome-wide methods as genomics, proteomics and metabolomics; ideally, these approaches are applied on clinical specimens and compared to patient data.

The combination of mathematical modeling and quantitative proteomics will allow the understanding of how the expression of alternative isoforms and splice variants of metabolic enzymes reprogram HCC metabolism *in vitro* and *in vivo*. Although tumor-specific metabolic alterations in liver tumors were first described almost a century ago (Lo *et al.*, 1968), no clinical application based on metabolic reprogramming has been established thus far. One reason for this obvious lack of clinical translation is given by the robust heterogeneity of liver diseases and the enormous complexity of metabolic pathways in hepatocytes. It is therefore reasonable to assume that a comprehensive and “translatable” understanding of the role of metabolic reprogramming for the many aspects of HCC pathobiology can only be achieved by a systems biology approach integrating all levels of molecular biology.

The research project in brief:

The HepatomaSys projects aims at comparing *in vitro* and *in vivo* data to understand the impact of the microenvironment on metabolic reprogramming of cancer. The close interaction of the groups of Thorsten Cramer (Charité), Hergo Holzhütter (Charité, HU-Berlin) und Stefan Kempa (BIMSB/MDC) it is possible to combine clinical expertise, high throughput methods and mathematical modeling to address this complex question using a medical systems biology approach.

References:

- Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144, 646-674 (2011).
- Levine, A. J. & Puzio-Kuter, A. M. The control of the metabolic switch in cancers by oncogenes and tumor suppressor genes. *Science* 330, 1340-1344 (2010).
- Lo, C. H., Farina, F., Morris, H. P. & Weinhouse, S. Glycolytic regulation in rat liver and hepatomas. *Adv. Enzyme Regul.* 6, 453-464 (1968).
- Mankoff, D. A. *et al.* Tumor-specific positron emission tomography imaging in patients: [18F] fluorodeoxyglucose and beyond. *Clin. Cancer Res.* 13, 3460-3469 (2007).
- Wallace, D. C. Mitochondria and cancer. *Nat Rev Cancer.* 10, 685-98 (2012)
- Warburg, O., Wind, F. & Negelein, E. THE METABOLISM OF TUMORS IN THE BODY. *J. Gen. Physiol* 8, 519-530 (1927).

Contact:



Dr. Stefan Kempa

Integrative Proteomics and Metabolomics
BIMSB/MDC
Berlin-Buch
stefan.kempa@mdc-berlin.de

www.mdc-berlin.de/20902775/en/research/core_facilities/cf_massspectrometry_bimsb

hepatomasys

Evaluierung des Metabolismus für die Diagnose und Therapie des Leberkrebses

von Stefan Kempa, Thorsten Cramer und Hergo Holzhütter

Krebs ist eine komplexe Erkrankung, resultierend aus Veränderungen auf genetischer, epigenetischer und metabolischer Ebene. Es ist daher nicht ausreichend, Krankheitsmechanismen ausschließlich auf der zellulären Ebene (*in vitro*) zu untersuchen sondern ist notwendig, verschiedene Ebenen der Erkrankung in einem systembiologischen Ansatz zu betrachten. Tiefgehende Analysen von Krebszellen *in vitro* haben viele wichtige Erkenntnisse hervorgebracht. Dennoch erhöht sich der Schwierigkeitsgrad bei der Betrachtung *in vivo*, denn hier verflechten sich die zelluläre und systemische Ebene und verkomplizieren ein umfassendes Verständnis dieser Erkrankung.

Das HepatomaSys-Konsortium widmet sich dieser Aufgabe und verknüpft das bekannte Wissen sowie „state of the art“-Methoden der Bioanalytik und mathematischen Modellierung, um den krebspezifischen Stoffwechsel des Leberkrebses (Hepatocelluläres Carcinom – HCC) zu entschlüsseln.

Die Arbeitsgruppe um Thorsten Cramer (Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, Campus Virchow-Klinikum der Charité) untersucht die Rolle der Mikroumwelt (Mikromillieu) bei der Progression von soliden Tumoren. Die funktionelle Bedeutung von Sauerstoffmangel (=Hypoxie) und der Infiltration von Tumoren durch Immunzellen sind für diese Arbeitsgruppe von besonderem Interesse. Die enge Zusammenarbeit mit klinisch tätigen Kollegen und die gut etablierten Gewebekbankstrukturen der Charité ermöglichen der Gruppe von Thorsten Cramer, Tumorproben von gut charakterisierten Patientenkohorten zu untersuchen sowie eine Translation der gewonnenen Erkenntnissen von „bench-to-beside“ sowie von „bedside-to-bench“ zu erreichen.

Hergo Holzhütter hat mit seiner Gruppe langjährige Erfahrungen in der mathematischen Modellierung des menschlichen Stoffwechsels. Seine Gruppe hat beispielsweise ein umfassendes kinetisches Modell des Leberzellstoffwechsels im Rahmen der Netzwerke „Hepatosys“ und „Virtual Liver“ erstellt. Die Gruppe hat begonnen, dieses Modell zu modifizieren, inklusive der Veränderungen der krebspezifischen Enzymvarianten. Ziel ist es, die krebspezifischen Veränderungen zu modellieren und die Ergebnisse mit den Metabolit- und Proteinmustern aus dem HCC zu vergleichen. Diese Analysen werden es ermöglichen, die Veränderungen im Energie-, Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel dynamisch zu charakterisieren und die Rolle spezifischer Enzymvarianten als mögliche therapeutische Ziele zu identifizieren.

Die Gruppe um Stefan Kempa vom Berlin Institut für Medizinische Systembiologie (BIMSB) des MDC in Berlin-Buch entwickelt Methoden für die Metabolit- und Proteinanalytik, welche eine dynamische und quantitative Charakterisierung des Stoffwechsels ermöglichen. Diese Methoden ermöglichen eine metabolische Analyse von Zellkulturen aber auch von Geweben und Blutproben und bilden dadurch ein Bindeglied zwischen Klinik und molekularer Medizin.

Das HepatomaSys-Projekt hat es sich zur Aufgabe gemacht, molekulare Daten aus Zellkulturen und *in vivo* generierte Resultate zu vergleichen, um den Einfluss des Mikromilieus auf die metabolische Programmierung des Tumors zu verstehen. Diese Resultate werden für mathematische Analysen und Vorhersagen eingesetzt. Nicht zuletzt sollen die gewonnenen Erkenntnisse dazu verwendet werden, die molekularen Mechanismen der Therapieresistenz besser zu verstehen und die mögliche Rolle des Tumormetabolismus bei der Therapie zu evaluieren.



Leitende Wissenschaftler des HepatomaSys-Projekts:

Stefan Kempa (BIMSB/MDC, Berlin-Buch), Hergo Holzhütter (Charité und Humboldt Universität Berlin) und Thorsten Cramer (Charité, Berlin) (v.l.n.r.)
(Foto: Fabian Bindel)

Metabolische Reprogrammierung

Die metabolische Reprogrammierung des Stoffwechsels ist eine zentrale Eigenschaft von Tumoren (Hanahan *et al.*, 2011). Erste Beschreibungen zu metabolischen Veränderungen des Tumorstoffwechsels liegen schon ein Jahrhundert zurück. Otto Heinrich Warburg entdeckte die verstärkte aerobe Glykolyse von Krebszellen, ein Effekt, den man heute als „Warburg Effekt“ bezeichnet (Warburg *et al.*, 1927). In den letzten Jahren haben Warburg's Erkenntnisse neues Interesse geweckt. Heute ist bekannt, dass die Aktivität einer Reihe von Onkogenen und Tumorsuppressoren eng mit Veränderungen des zellulären Stoffwechsels verknüpft sind. Hierbei sind Veränderungen des mitochondrialen Stoffwechsels und der Glykolyse hervorzuheben (Levine *et al.*, 2010). Auf der molekularen Ebene ist der „Warburg Effekt“ mit der verstärkten Expression von Glykolyse-Enzymen (Hexokinase II (HK II), Phosphofruktokinase 2 (PFK2) und Pyruvatkinase M2 (PKM2) sowie von Glukosetransportern (Glut 1-6)) verknüpft. Die funktionelle Inhibition von Glykolyse-Enzymen und Glukosetransportern haben einen tumorhemmenden Effekt in verschiedenen Krebszelllinien bei Mäusen und Menschen gezeigt. In der Tat ist die verstärkte Aufnahme von Glukose durch Krebszellen eine derart robuste Eigenschaft, dass sie zum Nachweis von Tumoren *in vivo* verwendet wird. Bei der FDG-PET ([¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron electron tomography)-Methode wird diese Eigenschaft durch die Verabreichung von markierter Deoxy-Glukose zu Nutzen gemacht, um Tumoren im menschlichen Körper zu detektieren und den Erfolg einer Therapie zu verfolgen (Mankoff

et al., 2007). Bemerkenswerterweise ist die Rolle des tumorspezifischen Stoffwechsels im Hinblick auf das Therapieversagen bisher wenig verstanden. Es konnte gezeigt werden, dass durch eine Inhibition der Laktatdehydrogenase A (LDHA) eine erhöhte Sensibilität gegenüber dem Zytostatikum Taxol und einem Multikinaseinhibitor erreicht werden konnte. Das sind bisher aber die einzigen Studien einer kombinierten metabolischen Therapie. Auch ist bisher die Rolle der Mitochondrien bei der Entstehung von Tumoren wenig verstanden (Wallace *et al.*, 2012).

Der Einfluss des Mikromilieus

Eine metabolische Reprogrammierung in Tumoren kann durch intrinsische aber auch durch extrinsische Faktoren sowie durch eine Kombination von Beiden vermittelt werden. Die Aktivierung von Onkogenen sowie eine Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen sind Beispiele für intrinsische Faktoren. Ergebnisse der letzten Jahre zeigen, dass Onkogene wie zum Beispiel c-MYC, AKT, K-RAS oder B-RAF genauso wie verschiedene Tyrosinkinasen (z. B. epidermal growth factor receptor, EGFR; insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R) die Transkription von Genen der Glykolyse und Glutaminolyse beeinflussen. Auf der anderen Seite kann auch das Mikromilieu als externer Faktor metabolische Veränderungen steuern. Bösartige Tumoren sind durch ein extremes Mikromilieu charakterisiert, zum Beispiel Hypoxie, Nährstoffmangel und Gewebeansäuerung. Diese Bedingungen erzeugen einen Selektionsdruck innerhalb des Tumors, und nur gut adaptierte

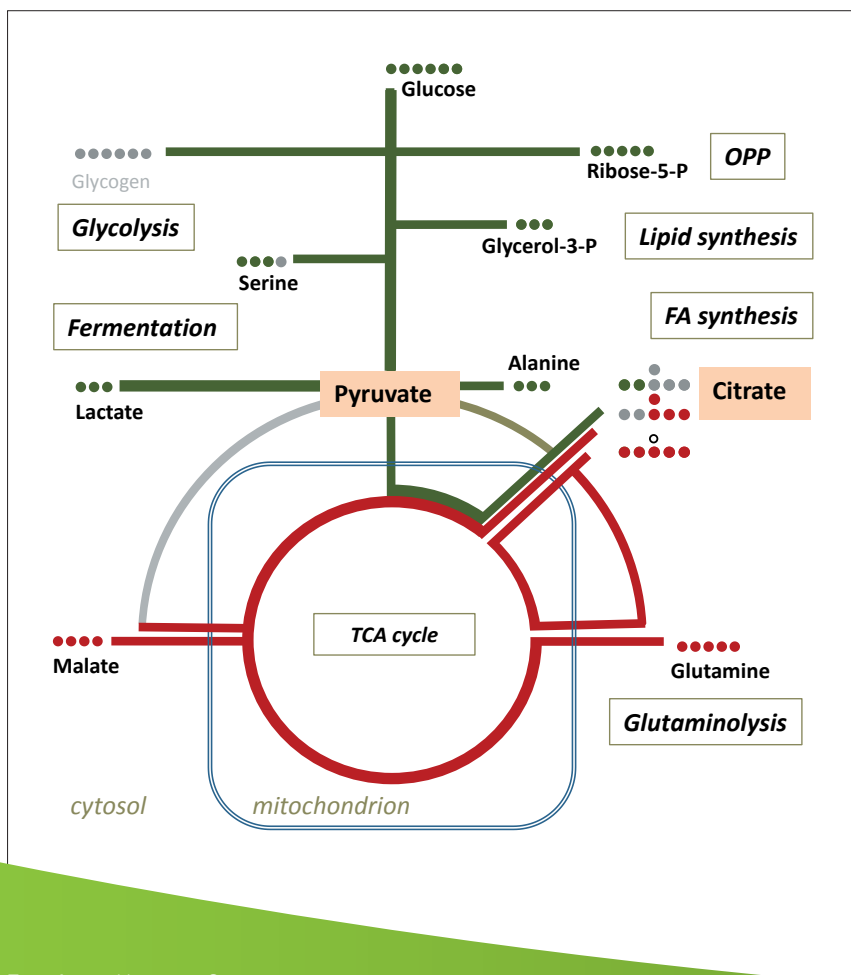
Krebszellen können überleben und proliferieren. Unter diesen Umständen wird angenommen, dass der Warburg-Effekt – also die aerobe Glykolyse – einen Vorteil gegenüber dem normalen Stoffwechsel darstellt, weil der Sauerstoffverbrauch reduziert wird und so das Wachstum unter Sauerstoffmangelbedingungen ermöglicht wird.

Des Weiteren aktiviert die Hypoxie den Hypoxie-induzierbaren Faktor 1 (hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1)), einen Transkriptionsfaktor, der die Adaptation der Zellen an Sauerstoffmangel vermittelt. Daten unabhängiger, internationaler Arbeitsgruppen lassen vermuten, dass HIF-1 ein zentraler pro-tumorigener Faktor ist. HIF-1 ist in den meisten soliden Tumoren und deren Metastasen aktiviert und vermittelt ein transkriptionelles Programm, ähnlich dem der malignen Progression. Die Stabilisierung von HIF-1 resultiert in einem erhöhten Glukosetransport und einer erhöhten Glykolyse. Gene des Glukosetransports, der Glykolyse, der mitochondrialen Aktivität, der zellulären pH-Regulation und des Laktattransports werden von HIF-1 reguliert. Die Inaktivierung von HIF-1 resultiert in vermindertem Tumorwachstum und einer erhöhten Therapieeffizienz in verschiedenen Tumormodellen.

Das Hepatocelluläre Carcinom (HCC)

Das Hepatocelluläre Carcinom (HCC) ist die fünfhäufigste Krebserkrankung weltweit und die dritthäufigste durch Krebs verursachte Todesursache. Sehr häufig tritt die Erkrankung in Regionen wie Afrika, Süd-Amerika und Südostasien auf, die Krankheitszahlen steigen aber auch in Europa und Nordamerika stetig an. Somit ist eine erfolgreiche Behandlung des HCC auch in Deutschland von zentraler Bedeutung. Das HCC ist gekennzeichnet durch eine hohe Therapieresistenz und eine sehr schlechte Prognose. Chronische Lebererkrankungen wie die Leberzirrhose, chronisch-virale Leberentzündungen und die nicht-alkoholische Fettleberhepatitis stellen wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung des HCC dar. Eine Früherkennung bei Risikopatienten beruht in erster Linie auf Ultraschalluntersuchungen und dem Serummarker α -Fetoprotein, oft jedoch mit ungenügender Genauigkeit. Die meisten HCC Erkrankungen werden zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt diagnostiziert, so dass eine kurative Intervention nicht mehr möglich ist. Daher ist die Entwicklung von innovativen und effektiveren Ansätzen für Diagnose und Therapie dringend erforderlich. Eine detaillierte molekulare Analyse der Entstehung des HCC sowie der Therapieresistenz stellt einen wich-

Abbildung 1: Schema des zentralen Stoffwechsels einer Krebszelle



Das Schema zeigt den Einbau von stabilen Isotopen auf dem Weg der Glykolyse (grün) und Glutaminolyse (rot). Die Daten wurden mittels „stable isotope resolved metabolomics (SIRM)“ erzeugt und zeigen eine proliferierende Krebszelle mit einer hohen Glykolyse- aber auch Glutaminolyse-Aktivität.

(Grafik: Stefan Kempa)

tigen Schritt zur Erreichung dieses Ziels dar. Weiterhin bleibt die präzise Rolle und klinische Bedeutung der metabolischen Reprogrammierung bei der Behandlung und Therapieresistenz unzureichend untersucht. Das HepatomaSys-Projekt widmet sich genau dieser Fragestellung: Im Rahmen des Projekts soll die funktionelle Bedeutung von metabolischen Veränderungen bei der HCC-Entstehung mittels eines integrierten systembiologischen Ansatzes unter Verwendung von „state of the art“ Metabolomics- und Proteomics-Analysen sowie mathematischer Modellierung untersucht werden.

Medizinische Systembiologie

Die medizinische Systembiologie stellt ein neues Feld in der Biologie dar. Hier werden systembiologische Methoden wie genomweite Hochdurchsatzmethoden (Genomics, Metabolomics und Proteomics) und mathematische Modellierung auf medizinische Fragestellungen angewendet und mit klinischen Daten abgestimmt.

Die Kombination von mathematischer Modellierung und quantitativen Proteom-Analysen soll es ermöglichen, die Rolle von alternativen Enzymisofomen und deren Splice-Varianten zu untersuchen, die *in vitro* aber auch *in vivo* zur Reprogrammierung des Stoffwechsel während der Entstehung des HCCs beitragen. Auch wenn tumorspezifische metabolische Veränderungen schon vor einhundert Jahren beschrieben worden sind (Lo *et al.*, 1968), wurden bisher keine klinischen Anwendungen etabliert, welche dieses Phänomen berücksichtigen. Möglicherweise liegt dies in der großen Heterogenität von Lebererkrankungen und der enormen Komplexität des Leberstoffwechsels begründet. Deswegen ist es offensichtlich, dass ein umfassendes Verständnis der Rolle der metabolischen Reprogrammierung während der Entstehung des HCCs nur durch einen systembiologischen Ansatz erreicht werden kann, der alle Ebenen biologischer Systeme in die Betrachtung einschließt.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Das HepatomaSys-Projekt hat es sich zur Aufgabe gemacht, molekulare Daten aus Zellkulturen und *in vivo* generierte Resultate zu vergleichen, um den Einfluss des Mikromilieus auf die metabolische Programmierung des Tumors zu verstehen. Durch die enge Zusammenarbeit der Arbeitsgruppen von Thorsten Cramer (Charité), Hergo Holzhütter (Charité, HU-Berlin) und Stefan Kempa (BIMSB/MDC) ist es möglich, die klinische Expertise, neue Hochdurchsatzmethoden und mathematische Modellierung zusammenzuführen und die Fragestellung mit einem medizinisch systembiologischen Ansatz zu untersuchen.

Referenzen:

- Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144, 646-674 (2011).
- Levine, A. J. & Puzio-Kuter, A. M. The control of the metabolic switch in cancers by oncogenes and tumor suppressor genes. *Science* 330, 1340-1344 (2010).
- Lo, C. H., Farina, F., Morris, H. P. & Weinhouse, S. Glycolytic regulation in rat liver and hepatomas. *Adv. Enzyme Regul.* 6, 453-464 (1968).
- Mankoff, D. A. *et al.* Tumor-specific positron emission tomography imaging in patients: [18F] fluorodeoxyglucose and beyond. *Clin. Cancer Res.* 13, 3460-3469 (2007).
- Wallace, D. C. Mitochondria and cancer. *Nat Rev Cancer.* 10, 685-98 (2012)
- Warburg, O., Wind, F. & Negelein, E. THE METABOLISM OF TUMORS IN THE BODY. *J. Gen. Physiol* 8, 519-530 (1927).

Kontakt:



Dr. Stefan Kempa

Integrative Proteomics and Metabolomics
BIMSB/MDC
Berlin-Buch
stefan.kempa@mdc-berlin.de

www.mdc-berlin.de/20902775/en/research/core_facilities/cf_massspectrometry_bimsb