

RÁK: GENETIKAI VAGY ANYAGSCSERE-BETEGSÉG

A mitokondrium szerepe a gyógyításban

„Betegségek betegsége” – így nevezi Siddhartha Mukherjee a rákot a világ egyik legolvasottabb könyvének címében. Az éhínségek, járványok, természeti katasztrófák és háborúk mellett eonnyi idők óta a rák folyamatosan a fajunk megbetegedésének és halálának egyik fő oka maradt. A világstatisztikák szerint az emberek közel fele élete során legalább egyszer találkozik jó- vagy rosszindulatú daganattal, és a betegek legalább fele meg is hal ezen betegség következtében. De a ráknak az emberiségre gyakorolt óriási hatását leginkább az az egyszerű tény mutatja, hogy mindannyian fel tudunk mutatni legalább egy hozzátartozót, aki ebben a szörnyű betegségben szenved vagy szenvedett.

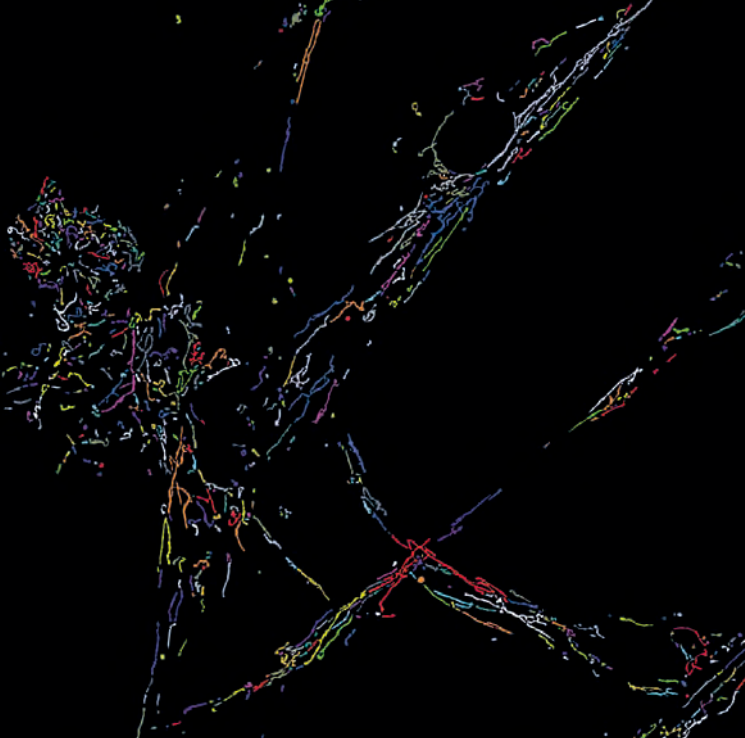
A ráknak számtalan oka lehet, melyek részletes bemutatása túlmutat a jelen cikk keretein. Az elmúlt 90 év során a szakirodalomban számos, a betegség eredetére vonatkozó közlemény jelent meg, és lényegében a mai napig nem tisztázott, hogy a rák genetikai vagy anyagcsere-betegség. Bár a rákot sokszor úgy definiálják, mint a testben lévő abnormális sejtek ellenőrizetlen szaporodását, ami azt jelenti, hogy a sejtosztódási mechanizmusok szabályozása során lépnek fel hibák, egy régi hipotézis szerint a rák elsődleges oka az, hogy a test normál sejtjeiben a sejtlegzést a cukor erjedése váltja fel. Ez az úgynevezett „Warburg-hipotézis a rákról”, melyet Otto Warburg zsidó származású német fiziológus és orvos után neveztek el. Munkájának fontosságát jelzi, hogy még a náci rezsim alatt is megengedték, hogy a rákkal kapcsolatos kutatását zavartalanul végezhesse.

Warburg megfigyelte, hogy a rákos szövet szeletei körülbelül 70-szer nagyobb mértékben savasítják el a környező táptalajt, mint a normál szövetek, ha ez a táptalaj glükózt tartalmazott; továbbá ez a savasodás nem függött az oxigén jelenlététől. Mivel ez a savasodás a glikolízis – mint egyfajta „fermentációs”, erjedési folyamat – során termelődő tejsavképződéssel függ össze, míg az oxigén a mitokondriumok által „mitokondriális légzés” révén történő energiahasznosításhoz szükséges,

ezért indokolt lehet a feltételezés, hogy a rákban a hiba a glikolízis és a mitokondriális légzés kapcsolatában keresendő. Ezek a kísérletek jelezték a rák anyagcsere-elméletének kezdetét, melyet az elismert tudósok közötti keserű harcok által beárnyékolt jövő követte egészen a közelmúltig (1).

Az univerzális energia-pénznem előállítása

Mielőtt tovább bonyolítanám a dolgokat, szükségesnek érzem, hogy a mitokondriumok és az élet energetikájának megértése szempontjából feltétlenül szükséges információkat összefoglaljam. A vörösvérsejtek kivételével az emberi test minden egyéb sejtje – akár normális, akár rákos – tartalmaz mitokondriumokat, olyan szálszerű struktúrákat (**1. ábra**), amelyek képesek energiát termelni a sejt számára, melyet az később bármely célra felhasználhat: mint például az izomösszehúzódás, szekréció, sejtosztódás vagy ionegyensúly fenntartása. A sejtek univerzális „energia-pénzneme” az adenozin-trifoszfát (ATP), melyet az általunk elfogyasztott élelmiszerekben tárolt kémiai energiának köszönhetően képes a mitokondrium előállítani. Annak érdekében, hogy az élelmiszerek tárolt energiáját rendezett módon ATP-vé alakítsák, és ne csak másfajta energiává átalakíthatatlan hővé égessék,



1. ábra. Emberi fibroblasztok (kötőszöveti sejtek) mitokondriumi mesterségesen színeztve egy matematikai algoritmus alapján

a mitokondriumok olyan érzékeny folyamatot alakítottak ki, amelyet *oxidatív foszforilációnak* neveznek, és amelynek utolsó lépéséhez az oxigén jelenléte elengedhetetlen. Ezen folyamat során, bizonyos megelőző mechanizmusok segítségével a már korábban kisebb anyagcseretermékekre bontott élelmiszerek ATP-vé alakulnak át. Mindent egybevetve, a levegő, melyet belélegzünk, és az általunk elfogyasztott táplálék a mitokondriumban találkozik, ami megadja nekünk a létünkhöz szükséges energiát.

Mindazonáltal a mitokondriális oxidatív foszforiláció nem az egyetlen eszköz az ATP élelmiszerekből történő előállításához; léteznek más mechanizmusok az ATP előállítására, amelyek közül – mint azt később még látni fogjuk – kettő fontos a rákban, noha ezek hatékonysága elmarad az előzőétől: (i) a *glikolízis* és (ii) a *mitokondriális szubsztrátszintű foszforiláció*. A glikolízist néha *Embden-Meyerhof-Parnas (EMP)* útnak nevezik. Ez egy olyan biokémiai út, melynek során a glükóz (szőlőcukor), valamint más metabolitok (fruktóz, galaktóz, glicerin és mások) tejsavvá alakulnak, miközben 2 db ATP-molekula képződik. Ez az útvonal sokkal ősbibb, mint az oxidatív foszforiláció: az ősi organizmusok számára kizárólag a glikolízis volt az energiatermelés elérhető eszköze akkor, amikor nem volt elegendő oxigén a fiatal Föld légkörében.

A glikolízis a mitokondriumokon kívül, a citoplazmában zajlik, és sokkal kevésbé hatékony, mint az oxidatív foszforiláció, de oxigénhiányos állapotban is működik. Tény, hogy az erőteljesen összehúzódó izmok – akár egy sprint alatt –, vagy a vörösvérsejtek a 4 hónapos életük

során *anaerobiózi*szt végeznek, vagyis glikolízissel előállított ATP-t használnak. A glikolízis hátránya a tejsav képződése, amely az anyagcsere szempontjából zsáktutca, vagyis csak úgy hasznosítható, ha a hozzá vezető folyamatot megfordítjuk, ami oxigént fog igényelni. Az anaerob testgyakorlatokról köztudott, hogy általuk jelentős mennyiségű tejsav keletkezik, amelyet hiper-ventilációval tudunk “eltüntetni”. Gyorsabb és mélyebb légzéssel a vér több oxigént szállít a szövetekhez; ezt a jelenséget gyakran tapasztalhatjuk egy sprint végén és után. A glikolízisnek ez az anaerobiózisban gyakran előforduló gyors folyamata hasonló a mikroorganizmusok által végzett fermentációhoz, ami a cukornak oxigén hiányában történő szerves savakká, gázokká vagy alkohollá történő átalakítását jelenti, attól függően, hogy ezek a mikroorganizmusok baktériumok vagy élesztők.

A mitokondriális szubsztrátszintű foszforiláció ugyanakkor a mitokondriumokon belül fordul elő, és a rákos sejtek által különösen kedvelt anyagcsere-építőkövekkel

2. ábra. Egy beteg PET scan-je: pozitron emissziós tomográfias felvétele, amelyen fluorid-izotóppal jelölt szőlőcukor injekcióját követően a fokozott anyagcseréjű szervek, mint amilyenek a daganat áttétei is, láthatók.

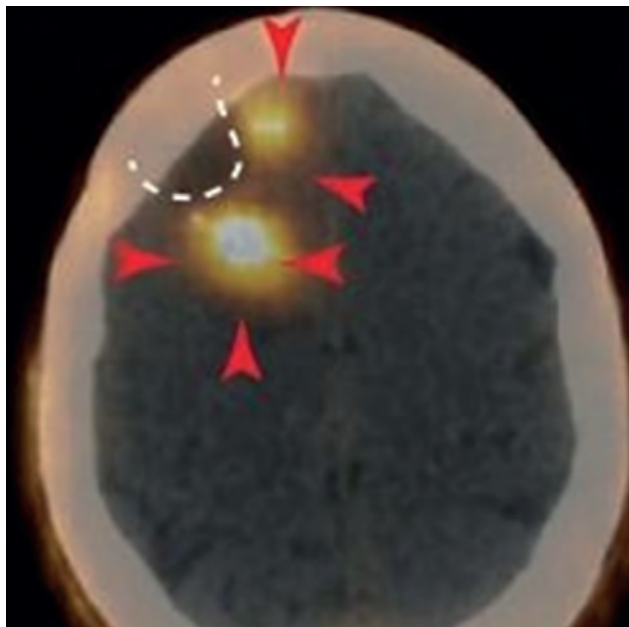


kezdődik, mint a glutamin és más, a glutaminlebomlás folyamataihoz – együttesen a „glutaminolízishez” – kötődő metabolitok. Csakúgy, mint a glikolízis, a mitokondriális szubsztrátszintű foszforiláció is ATP-t eredményez, de nem igényel oxigént, és hatékonysága sokkal alacsonyabb, mint az oxidatív foszforilációé. Ennek az útnak a hátránya a borostyánkősav képződése, amely – bár nem minősül zsákutcának az anyagcsere szempontjából – bizonyos bonyolult folyamatokon keresztül erőteljesen terheli a mitokondriális bioenergetikát. A borostyánkősav anyagcseréjének egyik fontos korlátja, hogy bizonyos körülmények között „reaktív oxigénszarmazékokat” eredményez. Ezek a molekulák megkülönböztetés nélkül reagálnak sok más biomolekulával (fehérjékkel, lipidekkel stb.) és károsítják őket. A sejtek (és a mitokondriumok) sok, úgynevezett „antioxidáns mechanizmust” fejlesztettek ki az ilyen nagymértékben reaktív molekulákkal szemben, de ezek bioenergetikai „költségei” igen magasak.

Mivel a legtöbb rák nagy mennyiségű tejsavat és borostyánkősavat termel a nagyarányú glikolízis (2. ábra) és glutaminolízis (3. ábra) alatt, azt feltételezhetjük, hogy ez lehet a rák számára a „fizetendő ár”; azonban hangsúlyoznom kell: a valóság gyakran minden képzeletet felülmúl. A nagy mennyiségű tejsav és borostyánkősav *támogatja* a tumor növekedését: amikor egy daganat növekszik a szervezetben, általában olyan gyorsan növekszik, hogy nincs elegendő idő és erőforrás arra, hogy újonnan képződő erek behálózják a szövetet. Emiatt a rákos sejtek gyakran úgynevezett *tumor mikrokörnyezetben* fejlődnek. Ez a környezet egy „front”-ot képez a tumor külső részében, amely a közeli normális sejteket arra kényszeríti (vagy trükkösen meggyőzi), hogy táplálékát adja át a rákos sejteknek, és ezt a mechanizmust a magas savkoncentráció elősegíti. A borostyánkősav viszont specifikus „hipoxiás reakciót” vált ki a daganatos sejtekben, amely azokat fermentálásra készíti – azaz fokozza a glikolízist –, így még több tejsav keletkezik. Kialakul az „ördögi kör”, amelyben a rákos sejtek a tejsavképződés következtében elsavasítják a környezetüket, ezáltal a közeli sejtek feláldozzák tápanyagukat – és gyakran saját magukat is –, hogy kielégítsék a rák étvágyát, tovább növelve ezáltal a borostyánkősav mennyiségét, ami növeli a tumor képességét a glikolízisre, melynek eredményeképpen még több tejsav keletkezik, és így tovább.

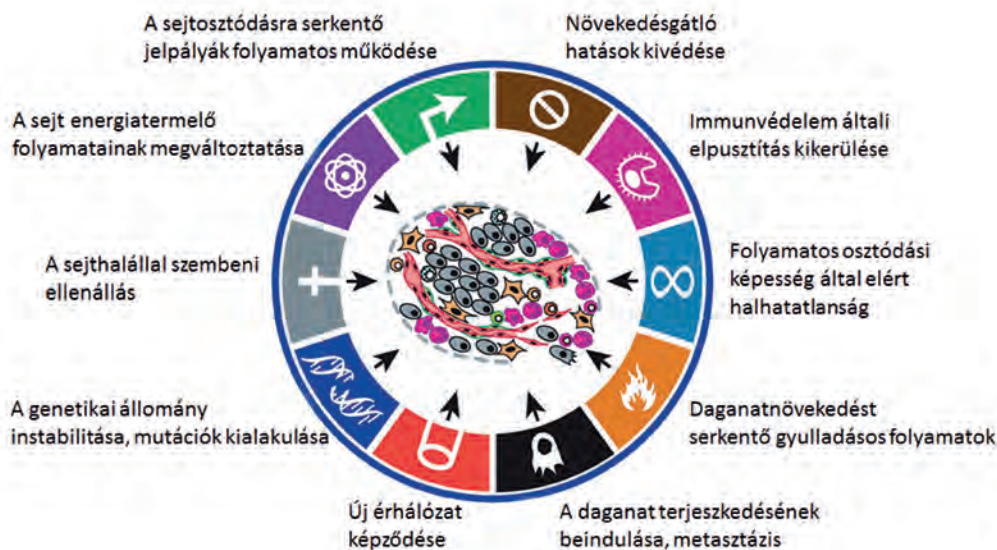
A fenti forgatókönyv csak egyike annak a számos trükknek, amelyeket a rákos sejtek a növekedés és az invázió érdekében alkalmaznak. Ezekre gyakran utal a szakirodalom úgy, mint az *anyagcsere átstrukturálása*, mely az egyik a rák tíz „különleges ismertetőjegyei”

közül (2) (4. ábra). Ha valaki végigmegy a rákos sejtek által alkalmazott trükkök listáján, akkor rájön, hogy a rák nem valamely szerencsétlen téves események együttes előfordulása, hanem egy jól szervezett, összehangolt, talán leleményes elváltozás, amelynek kedvez a rákos sejtek ellenőrizetlen osztódása és migrációja, függetlenül annak végső eredménytől, azaz a gazdaszervezet, a beteg személy halálától. Ezek közül a mitokondriumokhoz közvetlenül a tumorok egyre inkább felismert azon tulajdonsága kapcsolódik, hogy heterogének, azaz sok különböző ráksejtípus létezik (5. ábra). A kutatások jelenlegi célja az egyes sejtípusok osztályozása és megértése, de leegyszerűsítve kétféle sejtet különböztethetünk meg: olyanokat, amelyek képesek valamilyen szintű oxidatív foszforilációra, és olyanokat, amelyek erre nem képesek, hanem leginkább fer-



3. ábra. Egy beteg pozitron emissziós tomográfiás felvétele, amelyen fluorid-izotóppal jelölt glutamin injekcióját követően az agydaganat látható.

mentációra és glutaminolízisre támaszkodnak. (Csak egy emlékeztető az olvasó számára: sokkal nagyobb mennyiségű energia nyerhető a tápanyagok oxidatív foszforilációjával, mint a glikolízissel és a glutaminolízissel együttvéve). Ami meglepő – a valóság ismét felülmúlja a képzeletet –, hogy azok a daganatos sejtek, amelyek valamiféle oxidatív foszforilációt mutatnak, sokkal kevésbé „rákosak”, azaz az osztódásuk és migrációjuk sokkal kisebb mértékű volt, mint a glikolízisre és / vagy glutaminolízisre egyedül építő társaiké. Ez egy rejtély, mert a sejtosztódás és a sejtivándorlás energetikailag



4. ábra. A daganat tíz különleges ismertetőjegye

költséges folyamatok, ám azokat olyan sejtek végzik, amelyek az ATP-t kevésbé hatékony módon, fermentációval és glutaminolízissel, oxigén nélkül zajló folyamatokban állítják elő! Ezt a felismerést nemrégiben olyan ráksejtmodell szolgáltatta, amelyben az oxidatív foszforiláció mértékét folyamatosan csökkentették, és kimutatták, hogy minél kisebb mértékű az oxidatív foszforiláció (mitokondriális légzés), a tumorsejtek annál agresszívebbé válnak, és fordítva (3).

Újból új a Nap alatt

Talán az egyik legklasszikusabb példája a „tudomány újbóli felfedezésének”, a mitokondriális légzés és a tumoragresszivitás inverz összefüggése, melyet Warburg 60 évvel ezelőtt észlelt; Warburg rámutatott arra, hogy a normál sejtnél rákos állapotba való átalakulásának hajtóereje az erjedés növekedése a légzés rovására. Természetesen sokan egyetértenek abban, hogy az erjedés növekedése összefügg a rákkal, de nem tartják oksági természetűnek; így viszont hogyan magyarázhatók Goldblatt és Cameron adatai, akik több mint 60 évvel ezelőtt azt mutatták ki, hogy a patkányszívből származó, 2 évig intermittáló (megszakított) anaerobiózissal tartott fibroblasztsejtek rosszindulatúvá transzformálódtak (4). Warburg határozottan jelezte, hogy a rákos megbetegedések egyik legfontosabb tényezője a mitokondriális légzés lassú csökkenése és az erjedés lassú emelkedése; mert ha mindez hirtelen lenne, akkor a mitokondriális légzés gyors elvesztése egyszerűen megölné a sejtet; bármely sejt vagy szervezet, mely az

oxigén hirtelen hiányával néz szembe, meghal. Sajnos napjainkban, amikor mindannyian szempillantásnyi idő alatt elérhető eredményeket várunk el, senki sem végez olyan kísérleteket, amelyek ugyanazokat a sejteket évekig vizsgálják.

Másrészt az elmúlt fél évszázadban a sejt- és molekuláris biológiára vonatkozó ismeretekre épülő újabb kísérletek megerősítették, hogy a mitokondriumok okozati szerepet játszhatnak a tumorigenezisben. Ennek felismerésében nagy szerepet játszott az ún. „mitokondriális transzplantáció”, ami egy olyan módszer, amelynek során az egyik sejtől származó mitokondriumokat átültetik egy másik sejtbe. Azt tapasztalták, hogy a rákos sejtek agresszivitása elnyomható, ha a normál sejtek mitokondriumait átültetik beléjük. Ugyanígy, ha a rákos sejtek mitokondriumait normális sejtekbe transzplantálták, az utóbbi normál sejtek úgy kezdtek viselkedni, mint a rákos sejtek (5) (6. ábra). Ugyanígy meglepő, hogy a sejtmagok – azon szervecskék, amelyek épp azon DNS-eket tartalmaznak, melyek a rákbetegséggel leginkább azonosított mutációval érintettek lehetnek – átültetése a rákos sejtekből normál sejtekbe nem alakítja át az utóbbi sejteket olyan módon, hogy dagantos sejtekként viselkedjenek. Ezek a kísérletek jelentősen kétségessé tették a genetikai anyag hibáinak a rákos megbetegedések kialakulásában betöltött szerepét, és inkább azt a gondolatot támasztották alá, hogy a mitokondriális változások tehetők felelőssé a hibás működésért. Ezek után a váratlan eredményeket hozó felfedezések után a szakirodalomban további elképesztő adatok

láttak napvilágot: köztudott, hogy a mitokondriumoknak saját DNS-ük van, melyet mitokondriális DNS-nek hívnak (mtDNS), amely ugyan csak néhány fehérje előállítását kódolja, de ezek nélkülözhetetlenek; egyes ráksejtekről ugyanakkor, melyeknek a saját mitokondriális DNS-ük hiányzik vagy sérült, kimutatták, hogy „ellopják” a környező gazdasejtek mtDNS-ét (6). Ez megdöbbentő, nem csak abból a szempontból, hogy a rákos sejtek valóban „megkapják, amit akarnak”, hanem arra is rámutat, hogy a rákos sejtek arra is ügyelnek, hogy ne vegyenek át a közeli normál sejtekből teljes mitokondriumokat, mivel ez csökkentené a tumorképző hatékonyságukat!

Metabolikus harc

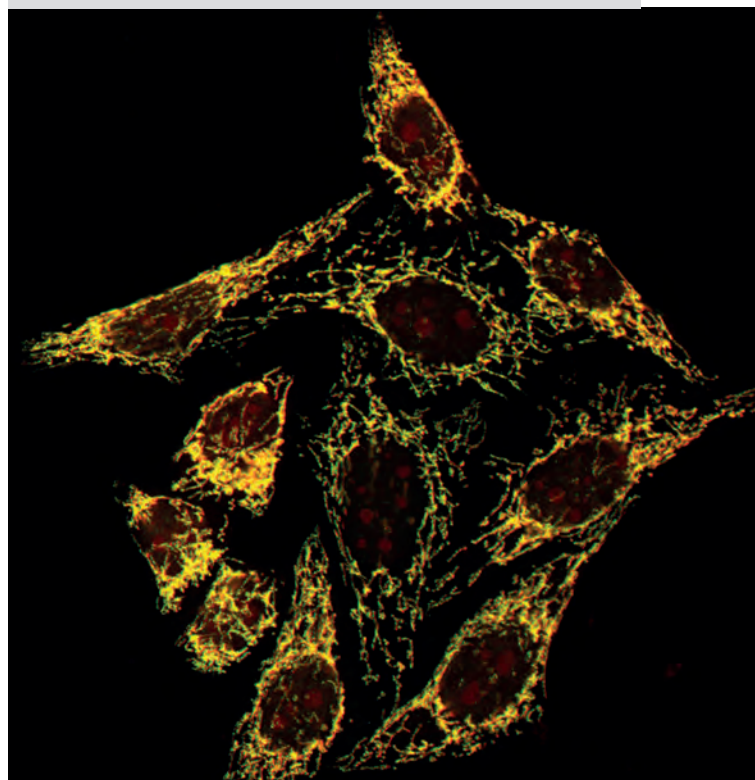
Én személy szerint azon az állásponton vagyok, hogy annak eldöntése, hogy a rák genetikai vagy anyagcsere-betegség, noha fontos, de nem kritikus pont ahhoz, hogy rákos megbetegedésektől mentes világban élhessünk. Ha ismerjük a tumorok anyagcsere-igényét, és azt, hogy azok miben különböznek a normális szövetektől, ez alapján új kemoterápiás célpontokat azonosíthatunk. Így a legfontosabb kérdés, *hogyan lehet a rákkal szemben metabolikus szempontból harcolni?* Egyszerűen fogalmazva: hogyan lehet megtalálni azt, hogy miből nyer a rák energiát, és leállítani ezt az utat? Ezt a megközelítést már bizonyos klinikai esetekben alkalmazzák is, arra alapozva, hogy a tumor anyagcsereje erősen függ a glükóztól és a glutamintól. A szervezet — pontosabban a vér — glükózsztíve fontos, hogy bizonyos határértékek között maradjon; azonban ehhez nincs szükség cukrok és általában a szénhidrátok (például kenyér, tészta, burgonya) fogyasztására, amelyek végső soron glükózzá bomlanak le. Az emberi testnek számos olyan anyagcsere-útvonala van, amelyek a vér glükózkoncentrációját elég magas szinten tartják, még nagyon elhúzódó (néhány hét időtartamú) éhezés esetén is. Ezért a kezelőorvos számára az egyik lehetőség, hogy a rákbetaegeket a glükózzra közvetlenül lebomló élelmiszerek bevitelének korlátozásával kezelje. Ez az úgynevezett „ketogén étrend” alapja, amelyet az epilepszia kezelésére évtizedek óta alkalmaznak. A ketogén diéta neve abból ered, hogy a cukormentes, de zsírokban gazdag táplálék kedvez a szervezetben lévő alternatív üzemanyag, a „ketontestek” képződésének. A mechanizmust nem teljesen értjük, de tény, hogy a szénhidrátok bevitelének korlátozása csökkenti az epilepsziás betegek rohamainak számát. Természetesen lehetetlen a vércukorszintet

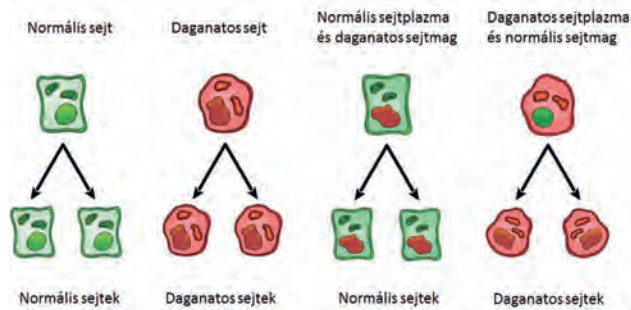
nullára csökkenteni, de azáltal, hogy (lassan és több héten vagy hónapon keresztül) ötödére vagy még kevesebbre csökkentjük ezen metabolit szintjét a szervezetben, a daganat képessége a fermentációra és így a környezete elsavasítására lényegesen csökken.

A glutamin hozzáférhetőségének korlátozása a tumor számára sokkal nagyobb kihívást jelent: ez a szervezetben a legelterjedtebb aminosav, és szinte lehetetlen csökkenteni a vérben lévő szintjét. Ehelyett ugyanakkor kifejleszhetőek olyan gyógyszerek, amelyek gátolják a glutamin szállítására szolgáló mechanizmusokat a sejt és / vagy a mitokondriális membránon, vagy megakadályozzák annak lebomlását. Ezek a megközelítések az orvosi szakirodalomban csak nemrég jelentek meg, és az eredmények rendkívül ígéretesek (7). Legjobb tudomásom szerint még nem vizsgálták a ketogén étrend és a glutaminbevitel vagy anyagcsere gátlásának együttes lehetőségét.

Szeretném azonban figyelmeztetni az olvasót: a glükózt tartalmazó szénhidrátok és glutamint tartalmazó fehérjék (hús, tojás, tej és tejtermékek stb.) fogyasztása önmagában *nem* okoz rákot; bár valóban egészséges kerülni a szénhidrátok fogyasztását egy másik szempontból, nevezetesen az elhízás és az érelmeszesedés elkerülése érdekében - mivel ezek kialakulásáért a cukrok, nem pedig a zsírok felelősek (8). A szénhidrátokban vagy fehérjékben gazdag élelmiszerek tehát nem hordoznak karcinogén kockázatot. Ugyanakkor azt is

5. ábra. Méhnyakrák (HeLa) sejtek egymáshoz simulva az üveg tárgylemezen. A mitokondriumok sárgára festve láthatók. Noha a sejtek nagyon hasonlóan néznek ki, metabolikus / anyagcsere szempontból mégis nagyon különbözőek.





6. ábra. A sejt sorsát, hogy rákossá válik-e vagy sem, a mitokondriumok döntik el.

szükséges megemlíteni, hogy a pácolt, füstölt hústermékek, a feldolgozott húsok (kolbász, szalonna, sonka stb.) egyéb olyan anyagokat is tartalmaznak, amelyeknek tumorkeltő hatásuk van (9).

Végezetül fontos hangsúlyozni, hogy számos esetben nem szükséges a tumor összes rákos sejtjének felszámolása; egyre inkább elismert, hogy a daganatban előforduló sokféle tumoros sejt típus közül néhányat nem lehet megölni még rendkívül kemény kezeléssel sem, beleértve a teljes tápanyaghiányt is. Azonban ezek az „alvó” sejtek nem szaporodnak és nyugvó állapotban maradnak. Ha képesek vagyunk a nem alvó sejteket megsemmisíteni és az alvó sejteket állandó nyugvó pozícióban tartani, azzal elérhetjük azt az állapotot, amelyben a rák kezelhető, azaz az ember képes lehet egy nyugvó rákkal is normális életet élni.

Összességében az a kérdés, hogy a rák genetikai vagy anyagcsere-betegség, nem pusztán akadémikus; sajnos lehetséges, hogy a válaszára irányuló erőfeszítések – és az összes rákos daganatban megfigyelt genetikai változások előítéletes megközelítése – felelősek lehetnek a közel 400 millió rákos beteg haláláért, amely Warburg 1956-ban tett kijelentése óta bekövetkezett (10). Warburg ugyanis az epilógusában azt írta, hogy a „mutáció” és a „rákkeltő” kifejezések csak üres szavak, amíg azok anyagcsere szempontból történő meghatározása nem történik meg. Továbbá megjegyezte, hogy a különféle rákkeltő anyagok folyamatos felfedezésére fordított kritikus mennyiségű idő és erőforrások attól vették el a lehetőséget, hogy a tápanyag fermentációjának oki szerepét vizsgálták volna meg a mitokondriális légzéssel szemben. Álláspontja szerint ez a reménytelen keresés csak akadályozza, hogy megtegyük a szükséges megelőző intézkedéseket, és ezáltal felelőssé tehető a rákos megbetegedésekért. Vajon Warburg előre figyelmeztett minket?

CHRISTOS CHINOPOULOS

IRODALOM

- 1 Manchester, K. (1997) The quest by three giants of science for an understanding of cancer. *Endeavour*, **21**, 72-76.
- 2 Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, **144**, 646-674.
- 3 Chinopoulos, C. (2018) OXPHOS Defects Due to mtDNA Mutations: Glutamine to the Rescue! *Cell Metab*, **27**, 1165-1167.
- 4 Goldblatt, H. and Cameron, G. (1953) Induced malignancy in cells from rat myocardium subjected to intermittent anaerobiosis during long propagation in vitro. *J Exp Med*, **97**, 525-552.
- 5 Seyfried, T.N., Flores, R.E., Poff, A.M. and D'Agostino, D.P. (2014) Cancer as a metabolic disease: implications for novel therapeutics. *Carcinogenesis*, **35**, 515-527.
- 6 Tan, A.S., Baty, J.W., Dong, L.F., Bezawork-Geleta, A., Endaya, B., Goodwin, J., Bajzikova, M., Kovarova, J., Peterka, M., Yan, B. *et al.* (2015) Mitochondrial genome acquisition restores respiratory function and tumorigenic potential of cancer cells without mitochondrial DNA. *Cell Metab*, **21**, 81-94.
- 7 Schulte, M.L., Fu, A., Zhao, P., Li, J., Geng, L., Smith, S.T., Kondo, J., Coffey, R.J., Johnson, M.O., Rathmell, J.C. *et al.* (2018) Pharmacological blockade of ASCT2-dependent glutamine transport leads to antitumor efficacy in preclinical models. *Nat Med*, **24**, 194-202.
- 8 Ravichandran, M., Grandl, G. and Ristow, M. (2017) Dietary Carbohydrates Impair Healthspan and Promote Mortality. *Cell Metab*, **26**, 585-587.
- 9 Ekmekcioglu, C., Wallner, P., Kundi, M., Weisz, U., Haas, W. and Hutter, H.P. (2018) Red meat, diseases, and healthy alternatives: A critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, **58**, 247-261.
- 10 Warburg, O. (1956) On the origin of cancer cells. *Science*, **123**, 309-314.

E SZÁMUNK SZERZŐI

ACSÁDY LÁSZLÓ, MTA Doktora, kutatócsoport-vezető, MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Budapest; BARTA ZOLTÁN, MTA doktora, egyetemi tanár Debreceni Egyetem Evolúciós Állattani és Humánbiológiai Tanszék MTA-DE Viselkedésökológiai Kutatócsoport, Debrecen; CHRISTOS CHINOPOULOS, PhD, egyetemi docens, Semmelweis Egyetem, Orvosi Biokémiai Intézet, Budapest; KISZELY MÁRTA, geológus, MTA CSFK Geodéziai és Geofizikai intézet, Budapest; MÁTYÁS FERENC, kutatócsoport-vezető, MTA Természettudományi Kutatóközpont, Budapest; NAGY JENŐ, doktorjelölt, DE Juhász-Nagy Pál Doktori Iskola, Biodiverzitás doktori program; Debrecen; NEMES LÁSZLÓ, MTA Doktora, nyugalmazott tudományos tanácsadó, MTA Természettudományi Kutató, Budapest; ERIC ROBERT SCERRI, A kémia és a biokémia egyetemi tanára, University College of Los Angeles, USA; VIZI E. SZILVESZTER, akadémikus, a Természet Világa szerkesztőbizottságának elnöke, Budapest.