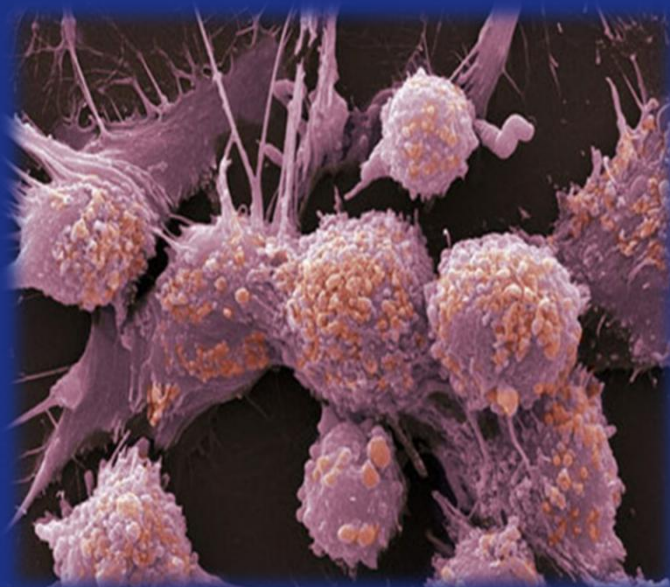




UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA

Catedra Biochimie și Biochimie clinică

METABOLISMUL GLUCOZEI ÎN CANCER



Autor: Grițcan Ala, an. VI, gr. M1123
Conducător științific: Doctor în
științe medicale, asistent universitar
Sardari Veronica



Actualitatea și importanța problemei abordate

- Conform datelor statistice în Republica Moldova, ca și în majoritatea țărilor europene incidența cancerului se află într-o creștere continuă, ocupând locul II după afecțiunile cardiovasculare și locul III după cauzele de invaliditate.
- Către anul 2020, se estimează că mortalitatea prin cancer o va depăși pe cea prin bolile cardio-vasculare, dublându-se pînă în anul 2030.

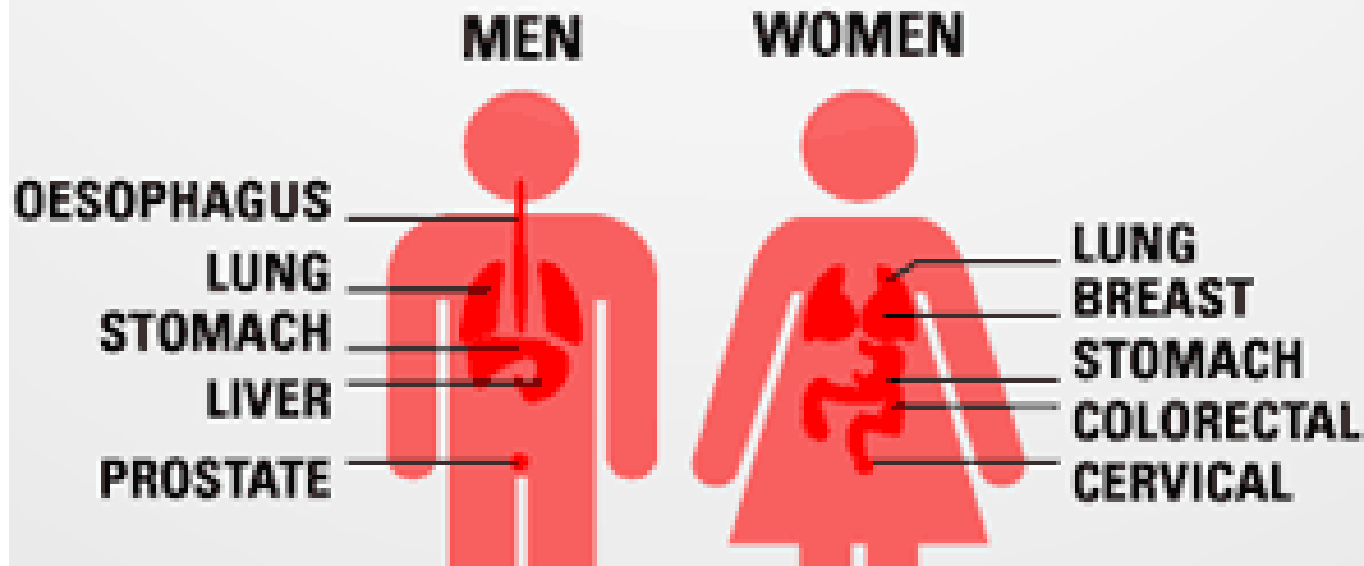


Actualitatea și importanța problemei abordate

CANCER

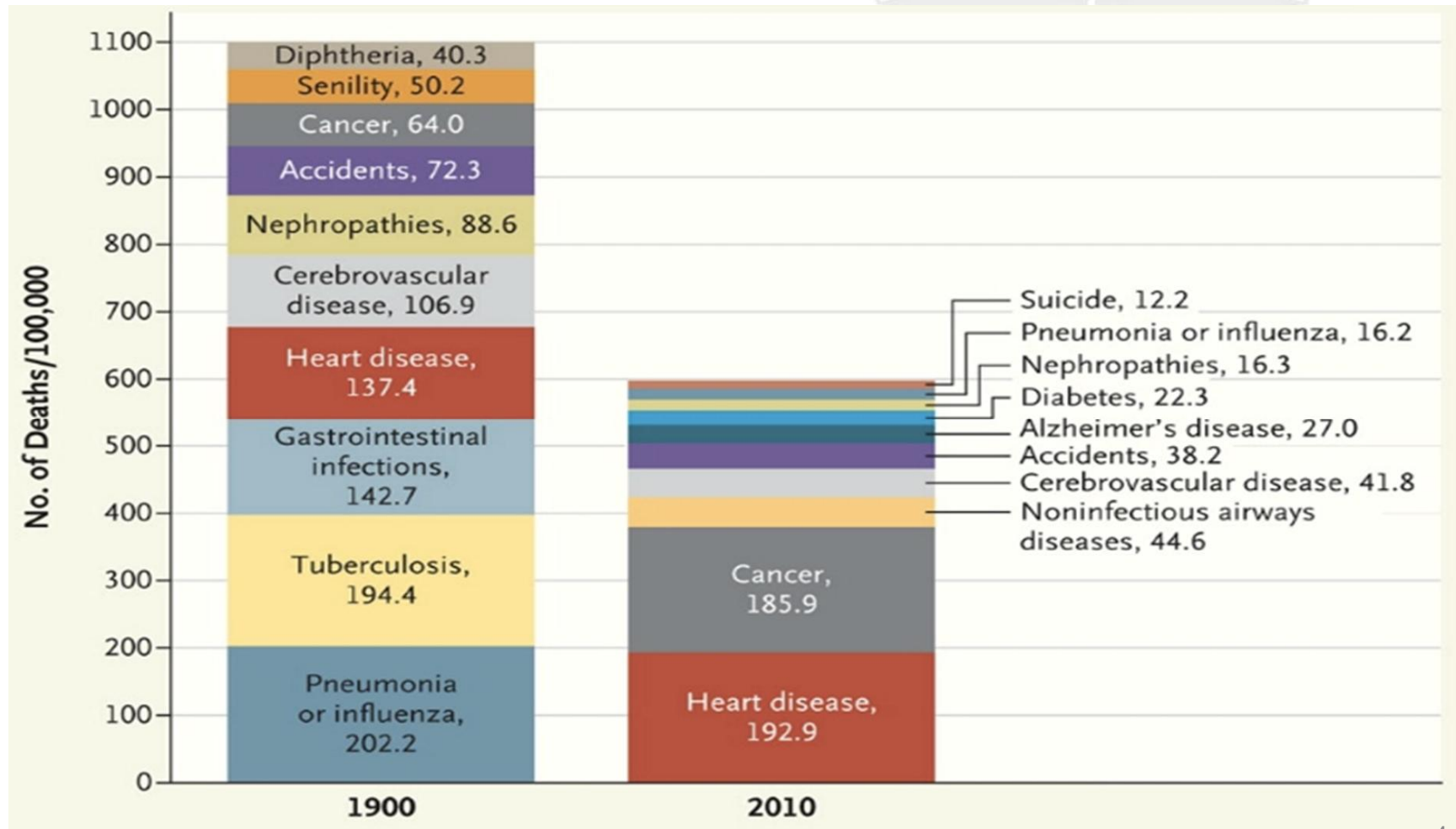
Global Killer

The disease accounts for **7.4 million deaths worldwide**.
It's the leading cause of death worldwide, causing around 13% of all deaths worldwide.





Statistica cancerului





Scopul lucrării

- determinarea particularităților metabolismului glucozei în celulele canceroase, elucidarea corelației dintre mecanismele modificării principalelor reacții metabolice din celulele canceroase și posibilitatea folosirii acestora ca principii de bază pentru elaborarea și utilizarea noilor preparate în tratamentul antitumoral.



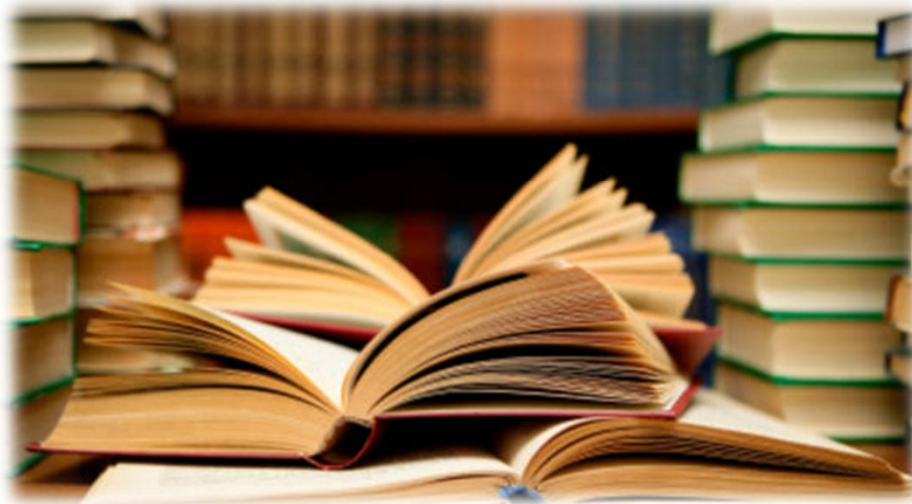
Obiectivele lucrării

1. Elucidarea aspectelor generale ale cancerului și ale metabolismului glucozei în celulele sănătoase.
2. Cercetarea mecanismelor de transformare canceroasă a celulelor.
3. Studiarea corelației dintre modificările apărute în diferite etape ale metabolismului glucozei și rolul lor în cancerogeneză.
4. Estimarea influenței remediilor anticancerigene asupra mecanismelor de transformare tumorală la nivelul etapelor metabolismului glucozei.



Materialul și metodele de cercetare

Pentru realizarea scopului propus am efectuat analiza reviuului literaturii între anii 1989–2016. Am utilizat resursele informaționale ale Bibliotecii Științifice Medicale ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, precum și publicațiile din revistele de specialitate aflate în baza de date ale bibliotecilor electronice PubMed, Medline, MedScape și Hinari, obținute



prin căutare în motorul Google, la introducerea următoarelor cuvinte cheie: metabolism, efect Warburg, cancer, glicoliza, tratament.



Metabolismul glucozei în cancer

- Una dintre caracteristicile metabolice fundamentale ale țesuturilor canceroase este consumul ridicat de glucoză, fiind de 10-15 ori mai mare decât în celulele normale.
- Reprogramarea metabolică a celulelor canceroase caracterizată prin comutarea de la fosforilarea oxidativă la glicoliza aerobă cu formare de lactat în vederea aprovizionării cu energie este principala caracteristică pe care au dobândit-o celulele în procesul de transformare malignă.



Metabolismul glucozei în cancer

- Celulele cu grad de proliferare mai înalt au un nivel de NADH mai redus, fapt ce confirmă următoarea ipoteză: procesele anabolice sunt predominante în cancer.
- Faptul că LDHA (catalizează reacția reversibilă de la piruvat la lactat) reflectă agresivitatea tumorală demonstrează importanța metabolismului glicolitic aerob (efectul Warburg) în supraviețuirea celulelor tumorale.
- Lactat dehidrogenaza de tipul A este indispensabilă desfășurării glicolizei în condițiile anaerobe sau în condițiile unui efect Warburg, deoarece conversia piruvatului în lactat permite regenerarea cantității de NAD^+ necesare pentru reacția de transformare a gliceraldehid-3-fosfatului în 1,3 bisfosfoglicerat.



Metabolismul glucozei în cancer

- Sinteza precursorilor de acizi dezoxiribonucleici și regenerarea echivalentelor reductoare sunt cele două funcții esențiale pe care le asigură ciclul pentozofosfat în celulele care proliferază rapid.
- Expresia atât a transcetolazei de tipul I, cât și a G-6-PDH este semnificativ crescută în cancer și a fost corelată cu intensitatea invaziei tumorale, gradul de malignitate și un prognostic nefavorabil.



Esența efectului Warburg

- În anii '20 ai secolului trecut, Otto Warburg a fost primul care a observat că celulele canceroase au o rată crescută a glicolizei, chiar și în prezența de O_2 . Acest fenomen numit glicoliza aerobă sau fenomenul Warburg, a fost observat în mod repetat în celulele canceroase.
- Cu toate că efectul Warburg nu este universal pentru toate tipurile de tumori, consumul înalt de glucoză este un fenomen frecvent întâlnit în aceste celule.



Esența efectului Warburg

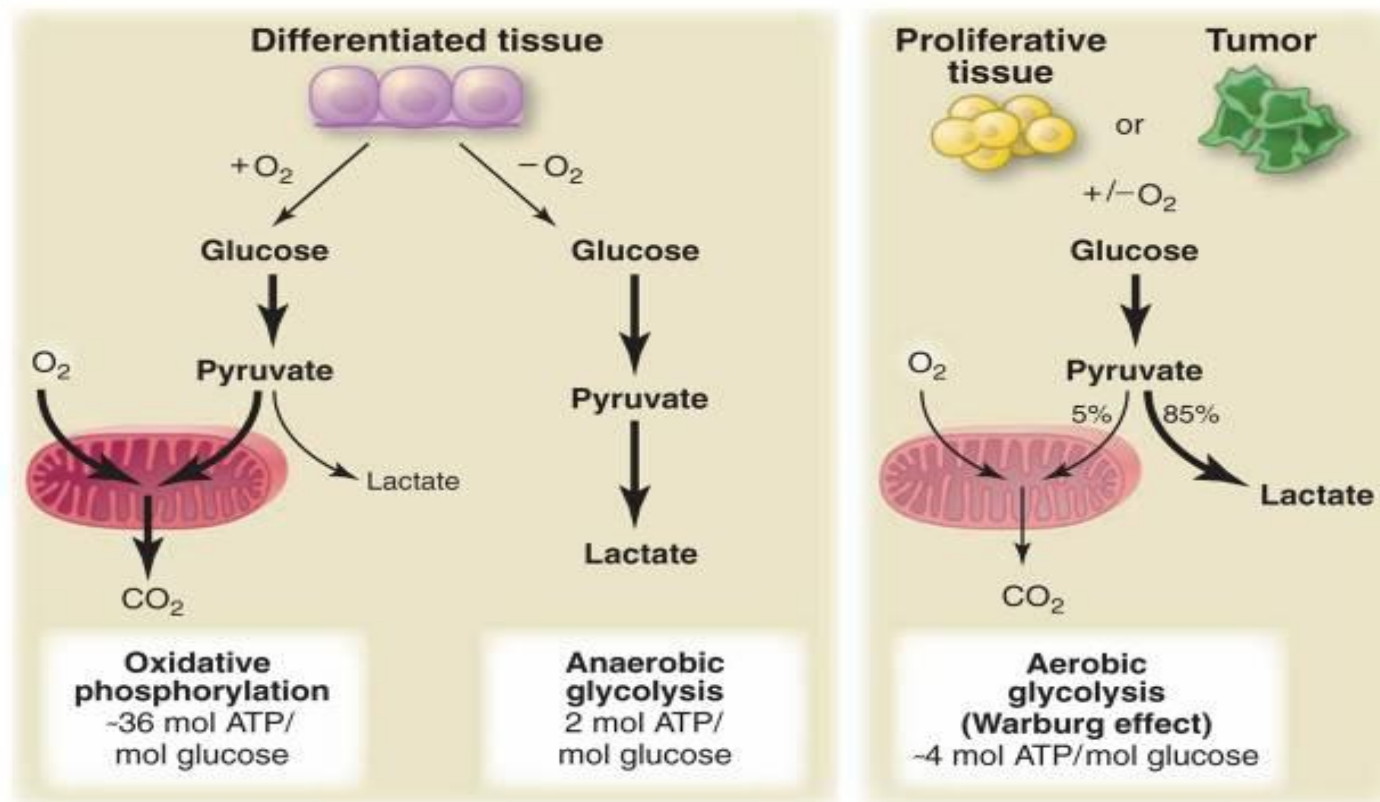


Figura 1. Calea preferată de utilizare a glucozei în cancer și țesuturi care proliferază este transformarea piruvatului spre lactat, fenomen denumit glicoliza aerobă sau efectul Warburg



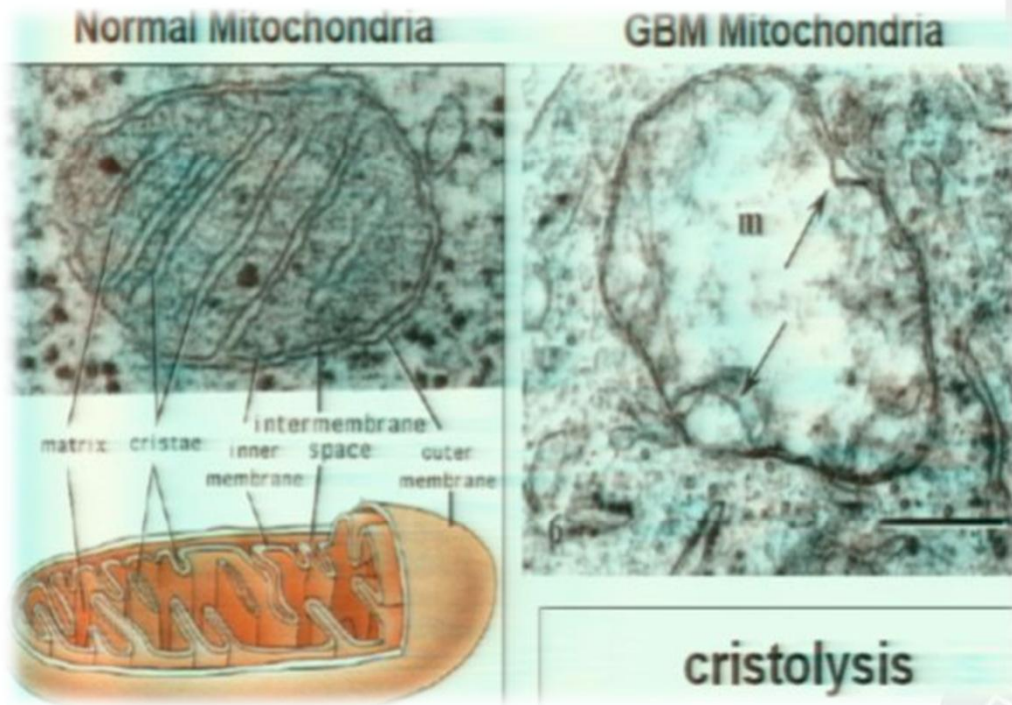
Esența efectului Warburg

- Warburg a presupus că rata înaltă a glicolizei în celulele canceroase este rezultatul modificărilor ireversibile în procesul de FO.
- Totuși, studiile recente susțin că inhibarea glicolizei în celulele canceroase poate îmbunătăți FO, ceea ce demonstrează că efectul Warburg nu este cauzat de modificări ireversibile în FO.



Esența efectului Warburg

- Otto Warburg a încercat să explice fenomenul glicolizei aerobe prin apariția disfuncțiilor mitocondriale. În



rezultat are loc reducerea numărului de mitocondrii, cristoliză, dereglarea proceselor de fosforilare oxidativă.

Figura 2. Mitocondriile intacte (stânga) și alterate (cristoliza).



Esența efectului Warburg

- Astfel, luând în considerație că celulele canceroase aflate în creștere au nevoie de o cantitate mare de ATP, glicoliza este procesul cel mai potrivit pentru a le asigura rapid cu combustibil de creștere. Nu este sintetizat ATP, nu se inhibă PFK, este activată glicoliza, care compensează carența de ATP .



Esența efectului Warburg

- Un alt factor important care duce la inițierea efectului Warburg este modificarea metabolismului O_2 . În procesul de FO, generarea ATP-ului este cuplat cu o reacție în care O_2 este redus la H_2O . Dar în anumite condiții O_2 poate fi redus la H_2O prin anionul superoxid (O_2^-) și peroxid de hidrogen (H_2O_2), iar acești radicali activează glicoliza.
- Creșterea nivelului celular de H_2O_2 activează HIF-1, Akt și oncogenele ras, src, myc, care sunt implicați în sinteza de transportatori ai glucozei și enzime glicolitice (hexokinaza; piruvat kinaza; kinaza piruvat dehidrogenazei).



Esența efectului Warburg

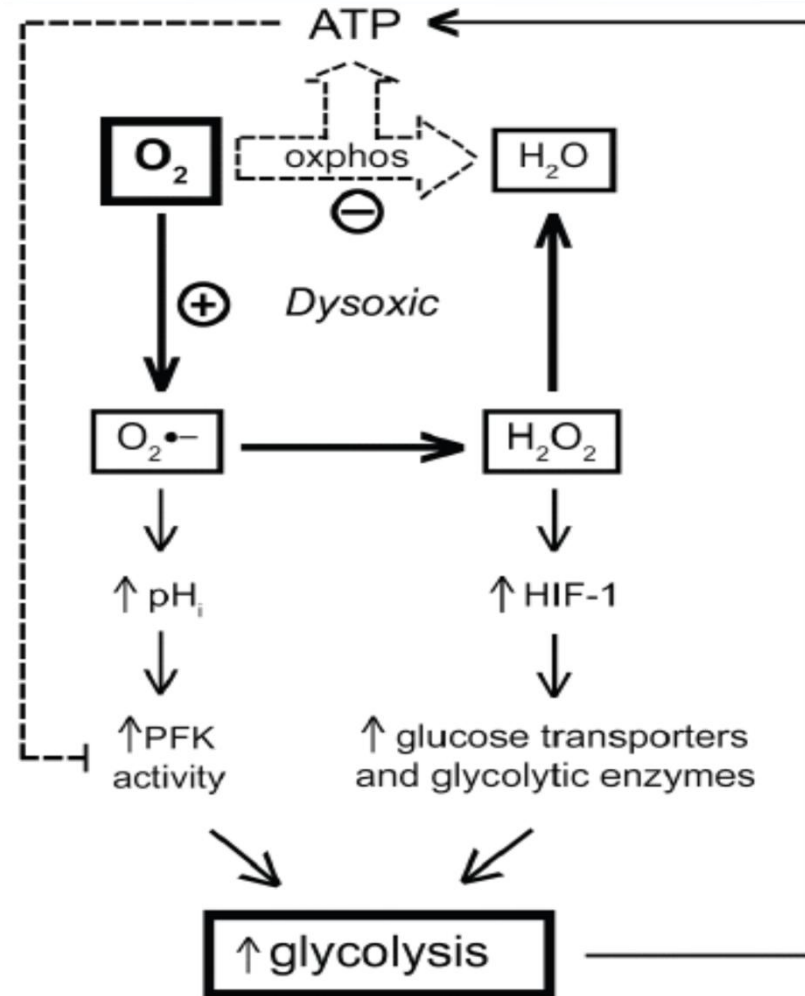


Figura 3. Deviarea metabolismului O_2 și activarea glicolizei



Esența efectului Warburg

- Glicoliza, ca parte importantă a metabolismului cancerului, este evidențiată, în primul rând, prin absorbția ridicată de 2-dezoxi-D-glucoză la examenul PET-scan. Un al doilea argument, care susține ipoteza unei glicolize crescute, este amplificarea concentrației de lactat.
- E evident că atât în celulele normale, cât și în cele tumorale, cele din urmă fiind caracterizate printr-o proliferare neregulată, diferite mecanisme sunt evocate pentru depășirea crizei energetice, cum sunt autofagia și angiogeneza.



Relația dintre metabolismul glucozei și al glutaminei în celulele tumorale

- Mai multe studii au evocat posibilitatea utilizării glutaminei în loc de glucoză de către celulele canceroase. Glutamina nu este doar o sursă de carbon și de azot din procesul anabolic, dar și o cale de generare a energiei contribuind la supraviețuirea celulelor tumorale în mod analogic cu cel al glicolizei, o moleculă de Gln generând 24 molecule de ATP.
- În schema care urmează este reprezentată calea glutaminolizei, unde glutamina este metabolizată până la intermediarul ciclului Krebs – α -cetoglutarat și transformată la final în lactat.



Relația dintre metabolismul glucozei și al glutaminei în celulele tumorale

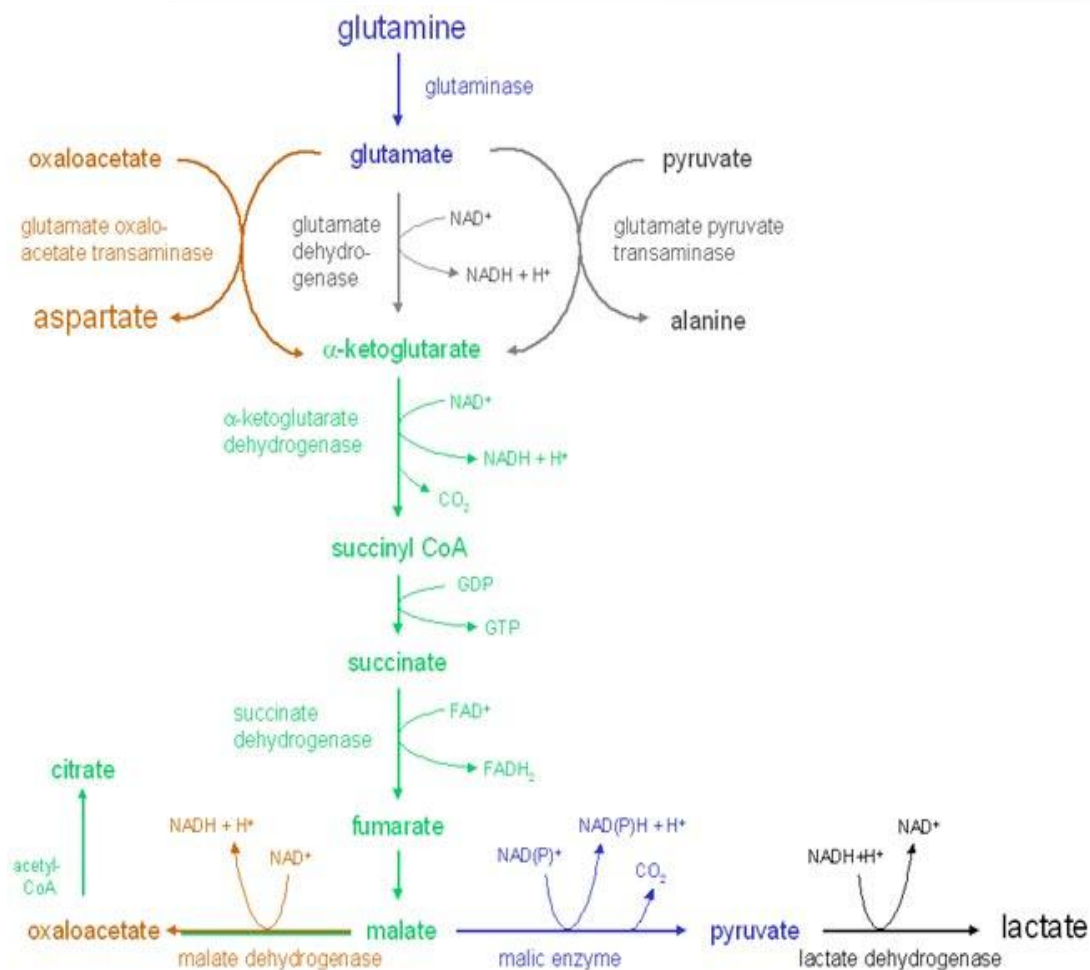


Figura. 4. Glutaminoliza: cale de producere a energiei. În culorile albastre este reprezentată calea glutaminolizei, determinând glutamina să intre în ciclul Krebs prin α -cetoglutarat, în culorile oranj este reprezentată sistema navetă malat-aspartat.



Tratamentul anticancer și metabolismul glucozei



- Actualmente sunt utilizate două strategii terapeutice, îndreptate asupra efectului Warburg în celulele canceroase.
- 1. Inhibarea directă a glicolizei prin influența asupra activității enzimelor glicolitice (hexokinaza-2, lactatdehidrogenaza, kinaza complexului enzimatic piruvatdehidrogenazic, fosfofruktokinazei-1);
- 2. Inhibarea indirectă a glicolizei prin influența asupra căilor de semnalizare celulare, care reglează glicoliza.



Tratamentul anticancer și metabolismul glucozei

- Așa cum glicoliza depinde de transportul transmembrantar al glucozei în celulă, inhibarea GLUT este una din metodele alternative pentru inhibarea glicolizei în celule.
- Activitatea piruvatdehidrogenzei este controlată prin fosforilare de către kinaza piruvatdehidrogenazei, care are patru izoforme. Fiind fosforilat complexul PDH este inactivat, ceea ce duce la transformarea piruvatului în lactat. Actualmente inhibarea PDHK provoacă un interes deosebit în calitate de țintă farmacologică în terapia tumorilor.



Concluzii generale:

1. Reprogramarea metabolică a celulelor canceroase este o particularitate care deține un rol patogenetic important în dezvoltarea neoplaziilor pe parcursul tuturor stadiilor cancerogenezei.
2. Sursa energetică principală a celulelor canceroase este glucoza, iar metabolismul celulelor tumorale este reprezentat de glicoliza aerobă (efectul Warburg).



Concluzii generale:

3. Dependența celulelor canceroase de glucoză, posibilitatea utilizării glutaminei în procesele energetice și inhibarea metabolismului oxidativ cu activarea ulterioară a glicolizei aerobe sunt particularități a metabolismului tumoral care pot servi drept principii de bază în elaborarea de noi preparate antitumorale.
4. Rezultatele studierii particularităților metabolismului celulelor tumorale sunt utile atât pentru diagnosticul precoce și ameliorat a tumorilor, cât și pentru dezvoltarea de noi strategii terapeutice cu acțiune înalt selectivă asupra celulelor canceroase.



Vă mulțumesc pentru atenție!

