

Warburgův efekt

Pojmem *Warburgův efekt* označujeme specifický metabolismus nádorových buněk, které mají oproti zdravým buňkám méně funkční mitochondrie a významně sníženou oxidativní fosforylaci. Syntéza ATP je zde kompenzována glykolyticky za současné tvorby laktátu. Pro Warburgův efekt se ujal i synonymní výraz *aerobní glykolýza*^{[1][2]}.

První polovina 20. století

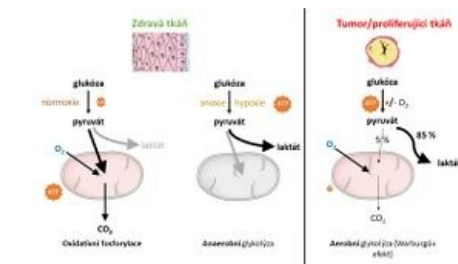
V roce 1924 popsal tento nádorový fenotyp v poněkud zjednodušeném pojetí německý vědec Otto H. Warburg^[4]. Něco podobného pozoroval Herbert G. Crabtree u kvasinek. Ten dokonce potvrdil, že u nich při nadbytku glukózy nebo fruktózy dojde k přechodné inhibici respirace. Později se rozhodl ověřit Warburgovo tvrzení nejen na nádorových buňkách, ale i na různých tkáních. Crabtree uzavřel práci tvrzením, že aerobní glykolýza není doménou pouze maligních buněk, ale je vlastní jakékoliv zvýšené patologické proliferaci^[5]. Další experimenty pak Crabtreeho přivedly k hypotéze, že oxidativní fosforylace je pro progresi konkrétních tumorů klíčová a že není možné zjednodušeně označit metabolismus nádorové tkáně za převážně glykolytický^[6].

Warburgova jedinečnost spočívá v tom, že jako první pochopil význam oxidačních a redukčních metabolických drah v živých organismech a dokázal je zasadit do správného kontextu. Za svoji práci dostal v roce 1931 Nobelovu cenu [1] (<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1931/warburg/biographical/>).

Hypotézu o nefunkčních, resp. méně funkčních mitochondriích potvrdil až v roce 1951 Feodor Lynen. V padesátých letech už bylo možné míru oxidativní fosforylace a glykolýzy kvantifikovat, což přimělo Otto Warburga, tehdy ředitele *Max Planck Institutu*, k napsání nové shrnující práce^[7]. V ní publikuje nadčasovou hypotézu: "Samotná *energie* bude středobodem našeho uvažování." Warburg už tenkrát viděl slabinu nádorových buněk v tom, že využijí všechno (nejen glykolýzu, ale např. i oxidativní fosforylaci), aby pokryly enormní potřebu ATP.

Konec 20. a začátek 21. století

V druhé polovině 20. století se řada vědeckých skupin upnula k možnosti využít Warburgův efekt jako cíl protinádorové terapie. Úkolem bylo selektivně inhibovat glykolýzu, a tak vyvolat buněčnou smrt. Ukázalo se, že takhle jednoduché to není, byť se povedlo v mitochondriích nádorových buněk identifikovat řadu patologických změn^[8]. K modernímu vnímání nádorového metabolismu přispěl až v roce 2004 Rodrigue Rossignol (<https://www.researchgate.net/profile/Rodrigue-Rossignol>), který ukázal, že dostupnost energetických substrátů může měnit nejen oxidační kapacitu nádorových buněk, ale i morfologii jejich mitochondrií^[9]. Další studie prokázaly, že nádorové buňky fungují na principu tzv. metabolického remodelingu. Řada buněk solidního tumoru proliferuje velice rychle. Současně se ale maligní tkáň nestíhá dostatečně rychle vaskularizovat. V podobných případech pak dochází k přechodnému nedostatku substrátů oxidativní fosforylace nebo glykolýzy. Nezřídka dochází i k snížení koncentrace kyslíku, což celou věc ještě více komplikuje (viz Reduktivní karboxylace)^[10].



Upraveno dle *Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation*^[3]. V obrázku byly použity šablony Servier Medical Art (<https://smart.servier.com/>).

1. SINGH, Keshav a Leslie COSTELLO. *Mitochondria and Cancer*. - vydání. Springer Science & Business Media, 2009. 289 s. ISBN 9780387848358.
2. WEINHOUSE, Sidney. On Respiratory Impairment in Cancer Cells. *Science*. 1956, roč. 3215, vol. 124, s. 267-269, ISSN 0036-8075. DOI: 10.1126/science.124.3215.267 (<http://dx.doi.org/10.1126%2Fscience.124.3215.267>).
3. WANDER HEIDEN, MG et al.. Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. *Science*. 2009, roč. 324, vol. 5930, s. 1029 - 1033, ISSN 0036-8075. DOI: 10.1126/science.1160809 (<http://dx.doi.org/10.1126%2Fscience.1160809>).
4. WARBURG, Otto et al.. Metabolism of carcinoma cells. *Biochem Z*. 1924, roč. 152, vol. -, s. 309 - 344, DOI: - (<http://dx.doi.org/->).
5. CRABTREE, HG. The carbohydrate metabolism of certain pathological overgrowths. *Biochem J*. 1928, roč. 22, vol. 5, s. 1289-98, ISSN 0264-6021. DOI: 10.1042/bj0221289 (<http://dx.doi.org/10.1042%2Fbj0221289>).
6. CRABTREE, HG. Observations on the carbohydrate metabolism of tumours. *Biochem J*. 1929, roč. 23, vol. 3, s. 536-545, ISSN 0264-6021. DOI: 10.1042/bj0230536 (<http://dx.doi.org/10.1042%2Fbj0230536>).
7. WARBURG, Otto. On the Origin of Cancer Cells. *Science*. 1956, roč. 123, vol. 3191, s. 309-314, ISSN 0036-8075. DOI: 10.1126/science.123.3191.309 (<http://dx.doi.org/10.1126%2Fscience.123.3191.309>).
8. DIAZ-RUIZ, R.. Tumor cell energy metabolism and its common features with yeast metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 2009, roč. 1796, vol. 2, s. 252-265, ISSN 0304-4165. DOI: 10.1016/j.bbcan.2009.07.003 (<http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bbcan.2009.07.003>).
9. ROSSIGNOL, Rodrigue et al.. Energy Substrate Modulates Mitochondrial Structure and Oxidative Capacity in Cancer Cells. *Cancer Research*. 2004, roč. 64, vol. 3, s. 985 - 993, ISSN 00085472. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-1101 (<http://dx.doi.org/10.1158%2F0008-5472.CAN-03-1101>).
10. SMOLKOVÁ, Katarína et al.. The Role of Mitochondrial NADPH-Dependent Isocitrate Dehydrogenase in Cancer Cells. *International Journal of Cell Biology*. 2012, roč. 2012, vol. xxx, s. 0 - 12, ISSN 1687-8884. DOI: 10.1155/2012/273947 (<http://dx.doi.org/10.1155%2F2012%2F273947>).

