

### Efekt Warburga w raku piersi – rola kadmu jako aktywatora czynnika HIF-1 alfa

W latach 20-tych ubiegłego wieku niemiecki biochemik Otto Warburg wykazał wraz ze współpracownikami, iż w warunkach tlenowych komórki nowotworowe metabolizują glukozę do mleczanu (inaczej mówiąc „fermentują”). Fermentacja jest procesem zachodzącym typowo w warunkach beztlenowych, kiedy niedobór tlenu nie pozwala komórkom na pozyskiwanie energii w wyniku fosforylacji oksydacyjnej (zachodzącej w mitochondriach). Jednakże w komórkach nowotworowych proces ten zachodzi niezależnie od stężenia tlenu. Przyczyny tak specyficznego przekierowania metabolicznego, zwanego **efektem Warburga** (lub glikolizą tlenową), nie są znane. Uważa się, iż komórki nowotworowe preferują metabolizm glukozy do mleczanu (poprzedzony procesem intensywnej glikolizy), gdyż to pozwala im nie tylko na uzyskanie energii, ale również niezbędnych substratów potrzebnych do wzrostu i podziałów. Dodatkowo, efekt Warburga chroni komórki przed toksycznym działaniem reaktywnych form tlenu, które generowane są przez mitochondria w wyniku fosforylacji oksydacyjnej. Można zatem powiedzieć, iż Efekt Warburga jest dla komórek nowotworowych mechanizmem adaptacyjnym. Efekt Warburga jest również niezwykle ważny dla przetrwania komórek nowotworowych w warunkach niedotlenienia (hipoksji), zjawiska, które często towarzyszy komórkom nowotworowym w guzach litych. Hipoksja znacznie ogranicza działanie leków, stąd efekt Warburga przyczynia się do rozwoju lekooporności.

Pomimo, iż efekt Warburga znany jest już od ponad 90 lat, zainteresowanie naukowców tym zjawiskiem wzrosło dopiero w ostatnich 10 latach. Obecnie prowadzone są liczne badania nad nową generacją leków przeciwnowotworowych, nacelowanych na efekt Warburga. Kluczowym czynnikiem regulującym efekt Warburga jest **HIF-1 $\alpha$**  (**czynnik indukowany hipoksją 1 alfa**). Co istotne, wykazano, iż zarówno efekt Warburga jak i aktywacja HIF-1 $\alpha$  są związane ze zjawiskiem oporności na **tamoksyfen**. Terapeutyk ten stosuje się w leczeniu hormonozależnego raka piersi, jednak terapia często wiąże się z rozwojem oporności. W proponowanym projekcie skupimy się na mechanizmie rozwoju oporności na tamoksyfen, badając rolę kancerogenego pierwiastka w tym procesie – **kadmu**. Przesłanką do badań są ostatnie doniesienia wskazujące na zdolność kadmu do aktywacji HIF-1 $\alpha$  w komórkach raka piersi, co pozwala przypuszczać, iż kadm poprzez HIF-1 $\alpha$  wpływa również na efekt Warburga. Badania dotyczące wpływu kancerogenów na metabolizm energetyczny w kontekście efektu Warburga nie był do tej pory przedmiotem badań. Co istotne, kadm jest szeroko rozpowszechniony w środowisku życia człowieka. Pomimo, iż występuje on w niewielkich stężeniach, długotrwałe narażenie prowadzi do kumulowania się tego metalu w tkankach, ponieważ jest on słabo wydalany. Efekty długotrwałego środowiskowego narażenia na kadm są słabo poznane, stąd istnieje potrzeba prowadzenia badań w tym obszarze, szczególnie pod kątem raka piersi, dla którego kadm uważa się za jeden z czynników ryzyka.

**Hipoteza badawcza** zakłada, iż:

- 1) długotrwałe środowiskowe narażenie na kadm, prowadzące do kumulacji tego pierwiastka w tkance gruczołu piersiowego, wpływa na efekt Warburga w komórkach raka piersi poprzez aktywację HIF-1 $\alpha$
- 2) zjawisko kumulacji Cd w komórkach raka piersi prowadzi poprzez efekt Warburga do obniżenia terapeutycznej odpowiedzi na tamoksyfen.

Hipotezy te zweryfikujemy poprzez zbadanie tkanek nowotworowych pobranych od 150 kobiet z rakiem piersi, a także poprzez badanie na komórkach, wyprowadzonych z ludzkiego raka piersi (linia MCF-7).