

## تأثير وربرك *Warburge effect* في مرض السرطان

### Warburge effect in cancer

أ.م.د. حازمة موسى العباسي

قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة (ابن الهيثم) / جامعة بغداد

2019

يعتبر السرطان مشكله عالميه كونه السبب الرئيس الثاني في الوفاة بعد الامراض القلبيه الوعائيه .

وقد لوحظ في الاونة الاخيرة ارتفاع متزايد في نسب الاصابات السرطانية في العالم بشكل عام وفي العراق على وجه الخصوص وقد بدأت وتيرة الارتفاع بالتزايد بعد عام 2003 وحتى يومنا هذا وقد اصبح يشكل خطرا لكل افراد المجتمع العراقي كما كشف مجلس السرطان العراقي في احصائيته الاخيرة عن نسب الاصابة في كل محافظات العراق باستثناء اقليم كردستان أذ بلغت النسبه 20278 وذلك لعام 2015.

كثير منا يعلم ان السرطان يحصل بفعل طفرات تنشأ في المادة الوراثية DNA للخلايا الجسمية ،ومن هذه الطفرات ،طفرة الانتقال Translocation ، وطفرة الحذف Deletion ، والتضخم الجيني Gene amplification .

تمتاز الخلايا السرطانية بخصائص اساسيه يمكن ايجازها بلاتي:

- 1- الاكتفاء الذاتي في اطلاق اشارات الانقسام الخلوي
- 2- عدم الاستجابة لاشارات التثبيط
- 3- القدرة اللامتناهية على التضاعف
- 4- تجنب الموت الخلوي
- 5- القدرة على انشاء اوعية دموية
- 6- قدره على الانبثاث والانتشار الى النسيج المجاورة

وبالرغم من ان بيئة المضيف توفر مايلزم من المغذيات والاكسجين الا ان بعض الخلايا السرطانية قد تلجأ الى تحويل ايضها بألية إعادة برمجة الايض Reprogramming وenergy metabolism وتعد هذه الالية من أبرز خصائص الخلايا السرطانية تضاف الى الخصائص أعلاه، إذ تقوم الخلية السرطانية بتحويل الايض من الفسفرة التأكسدية عالية الكفائه والتي تتم في الماييتوكونديريا (بيوت الطاقه) الى التحلل السكري الاقل كفائة وهذا هو مايسمى تأثير وربرك *Warburge effect* والذي هو موضوع ذلك المقال .

في مسلك التحلل السكري يتم انتاج (2) جزيئة طاقة ATP (آدينوسين ثلاثي الفوسفات ) اما في ايض الفسفرة التأكسدية فيتم انتاج (36) جزيئة طاقة ATP وقد يسأل أحدنا لماذا تقوم الخلايا السرطانية باتباع ذلك النوع من الايض اللاكفوء وتحصل على 2جزيئة فقط من مركب الطاقة وتتترك الايض الكفوء الفسفرة التاكسديه oxidative phosphorylation(oxphos) هل هذا غباء تتصف به الخلية السرطانية ؟ التي لطالما وصفت بتصرفاتها الذكية التي حيرت العلماء في البحث عن طرق محاربة تلك الخلية وكيفية التخلص منها أم كيف نفسر ذلك ؟ وقبل الخوض في غمار ذلك يجب الاشارة الى العالم الذي اكتشف ذلك التأثير الذي سمي بأسمه وحصل على جائزة نوبل تقديرا له على ذلك الاكتشاف والعالم هو Otto Warburge وقد كان ذلك في عام 1931.

وعودا على بدأ لنحاول معرفة السبب الذي يدفع الخلية السرطانية لتحويل ايضها وتحويله من الفسفرة التأكسدية الى التحلل السكري ولا يمكننا أن نعد ذلك غباء خصوصا عندما نعلم أن خلية ورمية واحدة من بين مجموعة خلايا قد تقوم بذلك السلوك الذي يسمى Warburge effect الذي يعد أحد الخصائص المميزة لبعض السرطانات ، ولكن يبقى السؤال لماذا ؟

يبدو التصرف غبيا ولكنه على أية حال يحدث مما يجعلنا نبدو نحن الأغبياء أمام هذا التصرف لعدم فهمنا لذلك السلوك لذلك علينا التبصر وفهم هذه الخاصية بدلا من التغاضي عنها واعتبار ذلك خارج قوانين الطبيعة ، ولكي نفهم ذلك سناخذ المثال الاتي:

ال palmitate المكون الرئيسي للغشاء الخلوي أذ يتطلب بناء ذلك المركب 7 جزيئات من ATP بالإضافة الى 16 ذرة كاربون يمكن الحصول عليها من 8 جزيئات من مركب ال ACTYL-CO-A

بالنسبة لالية الفسفرة التاكسدية oxphos فهي توفر الكثير من جزيئات ال ATP ولكن ليس الكثير من ال ACTYL-CO-A (المصدر الرئيسي للكاربون ) لانه يتم حرق الكلوكوز بالكامل لانتاج 36 جزيئة ATP وبهذه الطريقة يستنفذ الخزين بالكامل ولن يبقى منه شئ لتحصل الخلية التي يراد لها الانقسام ماتحتاجه من مصدر الكاربون لكي تضاعف مادتها النووية ومادة الغشاء الخلوي والعضيات الخلوية وبروتينات السدى ليتم الانقسام وانتاج خلايا جديدة لذلك فان توليد طاقة نقيه لخلية سرطانية فلتت من كتلتها الورمية الرئيسية وهاجرت الى موقع اخر في الجسم وتحتاج الى مصدر للطاقة ومصدر للكاربون فاصبح لزاما عليها تحويل ايضها من مسلك الفسفرة التاكسدية الى مسلك التحلل السكري وهذا التحويل هو ما اطلقنا عليه ب ( Warburge effect ) لان ذلك النمط من الايض يوفر كلا من الطاقة والركيزة المطلوبتان في عملية الانقسام الخلوي السريع .

ان تاثير وربيغ تستخدمه الخلايا الجنينية اثناء النمو الجنيني لنفس السبب اعلاه ( الانقسام السريع ) الذي يتطلب الطاقة والركيزة كما تتبعه الخلايا في النسيج المتعرض للجرح في الية اصلاح الجروح كما ان العضلات ايضا تستخدم ذلك النمط من الايض اثناء الركض وينشأ من خلال ذلك المسلك حامض اللبنيك ( lactic acid ) الذي يسبب الم العضلات .

هناك سبب اخر يدفع الخلية السرطانية لتسلك ذلك المسلك وهو بسبب تواجد الورم في بيئات قليلة الاوكسجين فقد يحصل تلف في المايتوكوندريا (بيت الطاقة) الذي يتم فيه بناء مركب الطاقه ATP ، او ان جينات السرطان تعمل على غلق بيت الطاقة نظرا لكونها تساهم في الية الموت المبرمج Apoptosis الذي يخضع الخلية لهذه الالية عندما تتعرض الى مؤثرات خارجية او نقصا في الاوكسجين او عند تعرضها الى أجهاد نتيجة تعرض المريض للعلاج الكيماوي او الفيزياوي physical or chemical therapy فالخلية السرطانية خلية خالدة تستطيع البقاء والعيش في بيئة خالية من الاوكسجين والمغذيات وتستطيع الانقسام والتوالد بالرغم من تراكم المئات من الاخطاء الوراثية في جينومها وعند الانقسام قد يتكون خيطين مغزليين او ثلاثة لنتج اربع او ست خلايا في الانقسام الواحد بدلا من خليتين وهذه الطريقة من الانقسامات السريعة نجدها في السرطانات الشديدة الخبث ومنها سرطان بركت للخلايا اللمفاويه burkit lymphoma كما تجدر الاشارة الى ان الخلايا الطبيعية تحتاج للكلوكوز الا انها تستهلك كميات قليلة منه اما الخلايا السرطانية فهي متعطشه للكلوكوز وتشرب الكلوكوز كما يشرب الجمل الماء بعد رحلة صحراوية مضية .

يستفاد من خاصية شرب السكر سريريا وذلك في تشخيص تواجد الاورام الثانوية المنتشرة في الجسم المصاب بتقنية انبعاث البوزيترون المقطعي (PET scanning positrone emission tomography scanning) حيث يتم حقن المريض بمادة سكر معلمة بنظير مشع هو fluorin-18 والسكر هو (FDG) fluorodeoxyglucose الاورام التي تعطي نتيجة موجبة لذلك الفحص تكون من نوع الاورام سريعة الانتشار شديدة الخبث لسرعة نموها الفائقة 0

وهذا هو ما يفسر تحول السرطان من النوع غير المنتشر الى النوع الخبيث سريع الانتشار بعد جرع الكيماوي او حتى العلاج الفيزيائي فالخلايا في تلك الظروف ستخضع الى قانون دارون Darwinian perspective في البقاء للاقوى والاصح لان الخلايا الضعيفة ستموت وستبقى فقط الخلايا التي لها قدرة مواجهة الضغوط من نقص غذاء واوكسجين وستبقى فقط الخلايا المقاومة للعلاج وهذه الخلايا استطاعت المقاومة والبقاء بفعل قدرتها على استخدام تأثير و ربرغ Warburge effect اي الخلايا التي تستخدم الية التحلل السكري في الحصول على الطاقة .

بينت الدراسات الى ان الجينات الورمية بنوعها المشجعة للورم والمثبطة للورم (والتي تتوسط الية الانقسام الخلوي من هذه الجينات جين P53 و AKT اللذان يتوسطان الية نقل اشارة الانقسام الخلوي في مسلك RAS) تحفز الخلية على استهلاك الكلوكوز وذلك من خلال تصنيع بروتينات نقل السكر عبر الغشاء الخلوي واعتماد مبدأ و ربرغ في الانقسام لضمان تكاثرها وبقائها ،وقد بدأ في الاونه الاخيره التركيز على هذا المبدأ كهدف علاجي واعتماده كستراتيجية علاجية جديدة للسرطان فضلا عن العلاج المناعي

Refrences :-

**1-KUMAR,ABBAS,ASTER; (2013) Robbins BASIC PATHOLOGY,ninth edition:192**

**2-Feron O ;(2009) Pyruvate into lactate and back , from the Warburg effect to symbiotic energy fuel exchange in cancer cells, Radiation Oncol 92:329-333.**

**3-Vander ,H,MG; Cantley LC ;Thompson (2009) Understanding the Warburg effect : the metabolic requirements of cell proliferation ; Science 324 :1029-33.**

**4- Liberti MV;Locasale JW;(2016) The Warburg effect :How does it benefit cancer cell ;Trend in Biochemical Sciences (Review) ;41(3):211-218.**

**5-Harami-Papp H, Pongor LS, Munkacsy G ,Nagy AM ,Ambrus A , Hauser P , Szabo A , Treeter L , Gyrfy B (2016) Tp53 mutation hits energy metabolism and increases glycolysis in breast cancer ; Oncotarget ,7(41):67183-67195.**