

## **Metformina – stary lek, nowe znaczenie. Lek przeciwcukrzycowy w terapii nowotworów.**

Obniżona podaż energii zarówno na poziomie komórkowym, jak i całego organizmu, czyli tak zwana restrykcja kaloryczna, może mieć duże znaczenie w kancerogenezie i progresji nowotworów. Badania epidemiologiczne potwierdzają, że obniżenie produkcji ATP w komórkach, a tym samym wzrost stężenia AMP, zmniejsza ryzyko wystąpienia poważnych chorób metabolicznych, takich jak cukrzyca typu II, czy choroby układu krążenia, ale także niektórych nowotworów.

Pomimo tego, że związek pomiędzy metabolizmem komórek, a procesami nowotworowymi został zauważony już ponad 100 lat temu, to intensywne badania nad mechanizmami łączącymi ścieki sygnalizacyjne kontrolujące metabolizm komórkowy oraz wzrost komórek prowadzone są dopiero od kilku lat. Molekularne podstawy powyższych obserwacji są jednak nadal niejasne i niewystarczające.

Procesy wzrostu i proliferacji komórek zachodzą tylko wtedy, kiedy istnieje dostateczna ilość niezbędnych substancji odżywczych. Tylko takie warunki gwarantują poprawność procesów podziału. Obniżenie ilości energii na poziomie organizmu wymusza w komórkach aktywację swoistych systemów adaptacyjnych. W odpowiedzi na głód komórkowy w komórkach aktywowane zostają ścieżki sygnalizacyjne, które przy udziale m.in. takich białek jak p53 czy mTOR, prowadzą do zahamowania cyklu komórkowego, obniżenia aktywności szlaków anabolicznych, wzrostu produkcji ATP, a w ostateczności do zwiększenia tempa autofagii oraz apoptozy. Taka reakcja komórek ma na celu przywrócenie fizjologicznego poziomu wewnątrzkomórkowego stężenia ATP.

Rolę swoistego czujnika energii utrzymującego równowagę energetyczną na poziomie pojedynczej komórki pełni kinaza AMPK. Kinaza ta jest jedną z najważniejszych cząsteczek regulujących procesy metaboliczne w komórce. Jej aktywacja zachodzi w obecności podwyższonego stężenia AMP w komórkach.

Znanych jest kilka związków, które mogą uczestniczyć w aktywacji kinazy AMPK. Jednym z nich jest pochodna biguanidu – metformina. Metformina jest powszechnie stosowanym związkiem stosowanym w leczeniu cukrzycy typu II. Wpływa ona na metabolizm komórek wątrobowych, prowadząc do zmniejszenia wątrobowej produkcji glukozy. Ostatnio przeprowadzone badania sugerują, że miejscem działania metforminy są mitochondria komórkowe. Przypuszcza się, że związek ten zaburza oksydację kompleksu I łańcucha oddechowego. Ograniczenie procesu oddychania komórkowego prowadzi do zahamowania syntezy ATP i zwiększenia stosunku AMP/ATP w komórkach.

Podstawowym celem mojej pracy jest lepsze poznanie kluczowych mechanizmów molekularnych działania metforminy prowadzącej do obniżenia wewnątrzkomórkowego poziomu ATP. Zrozumienie wyżej wspomnianych mechanizmów może prowadzić do poznania nowych celów molekularnych zarówno w terapii nowotworowej jak i cukrzycowej.