

[Home](#) > [Salute e Medicina](#) > [Medicina](#) >

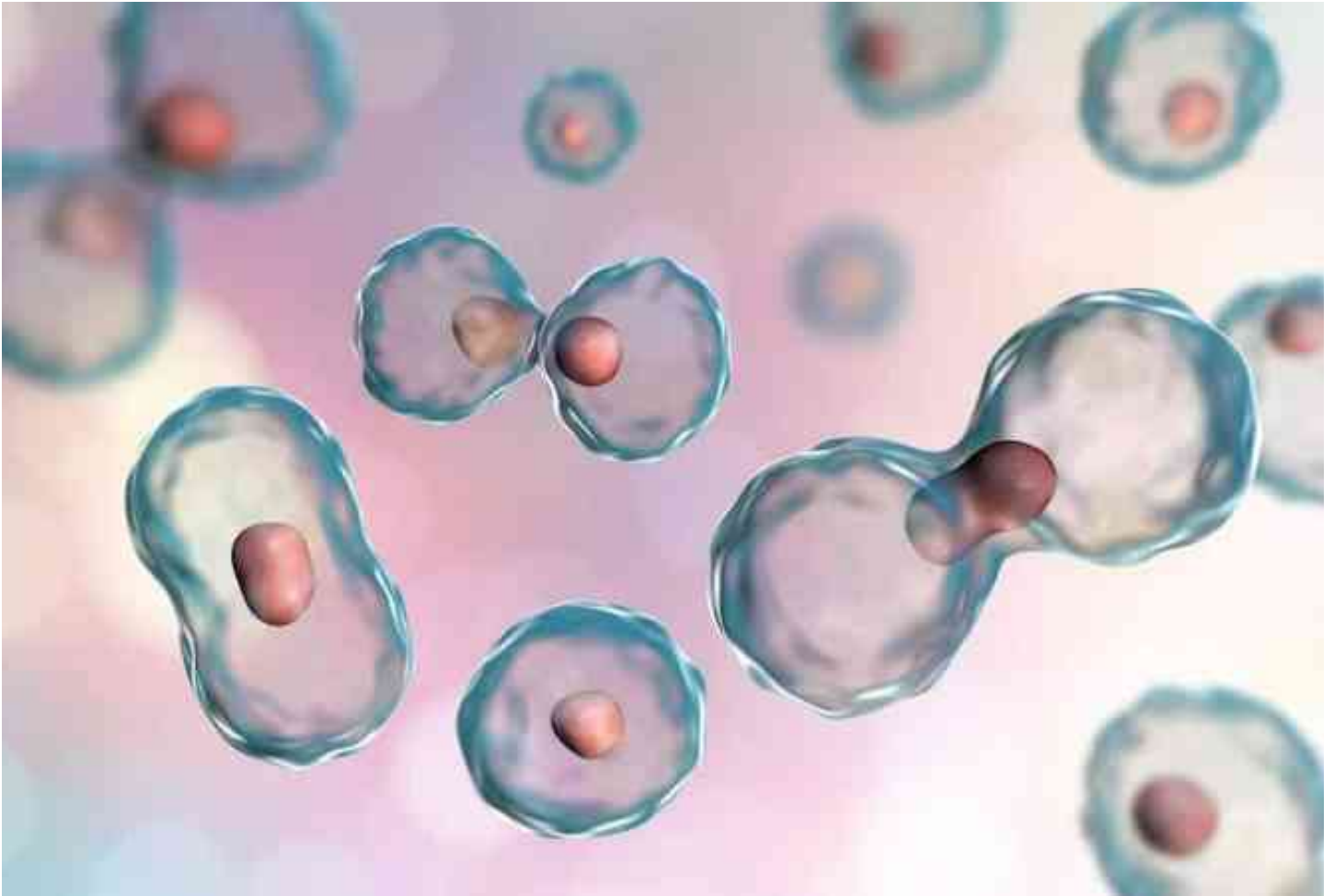
MEDICINA

Effetto Warburg: il paradosso metabolico del tumore

Di **Erika Salvatori**

Giu 30, 2019

🗨️ 2



Indice dei contenuti

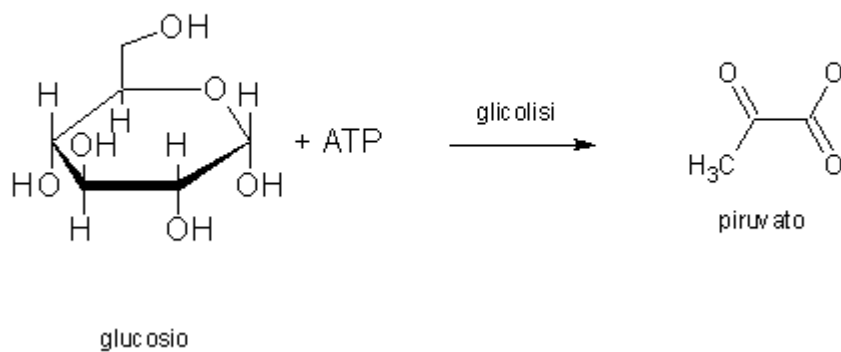


Risale ai primi del Novecento la scoperta della cosiddetta “**glicolisi aerobica**” per la quale Otto Warburg, medico e fisiologo tedesco, vinse il premio Nobel per la Medicina nel 1931. Costui dimostrò un aspetto fondamentale del **metabolismo** delle cellule tumorali che prende il nome di “**effetto Warburg**”: è la loro tendenza a ricorrere alla **glicolisi** per la produzione di energia in misura maggiore rispetto alle cellule sane. Ma c'è un problema: la glicolisi, che le cellule tumorali sembrano gradire particolarmente, consente un'ossidazione solo parziale

delle molecole di glucosio ed è quindi scarsamente efficiente da un punto di vista energetico. Un apparente paradosso sulla cui spiegazione esistono numerose ipotesi ma nessuna certezza.

La glicolisi è inefficiente

Facciamo un passo indietro e parliamo del metabolismo cellulare. È l'insieme delle reazioni chimiche che avvengono all'interno della cellula: si classificano in “**cataboliche**”, che degradano molecole in sostanze più semplici liberando energia, e “**anaboliche**”, che viceversa impiegano l'energia per costruire nuove molecole. La glicolisi rientra nelle reazioni cataboliche poiché scinde una molecola di glucosio (a 6 atomi di carbonio) in due molecole di uno zucchero più semplice, il piruvato (a 3 atomi di carbonio).



La glicolisi trasforma una molecola di glucosio in due di piruvato

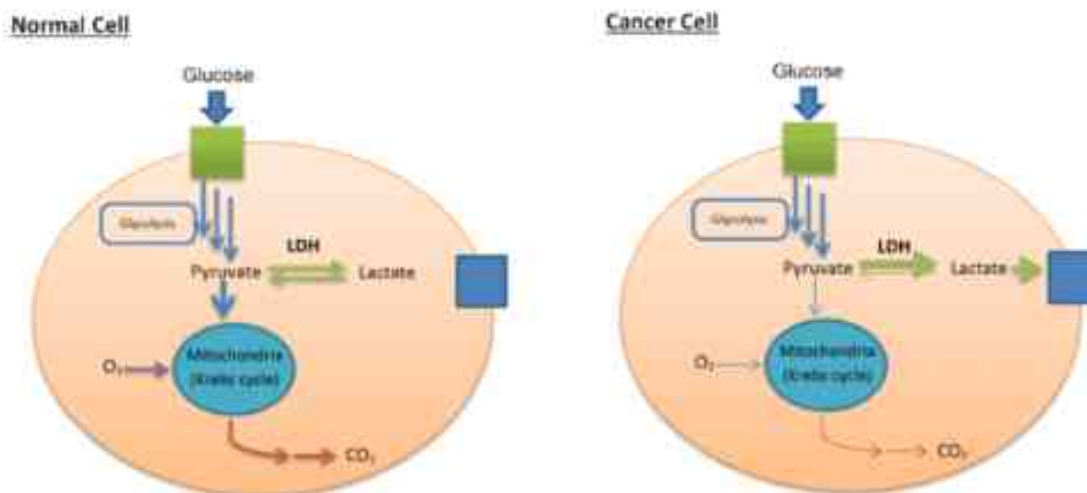
L'energia nella cellula si misura come quantità di molecole di ATP prodotte: nel caso della glicolisi la resa netta è di due ATP. Sono tante o poche?

Con uno sguardo più dettagliato al **metabolismo cellulare** possiamo rispondere senza ombra di dubbio che due molecole di ATP sono molto poche. Per aumentare la resa, il piruvato prodotto dalla glicolisi entra nella via del **ciclo di Krebs** e della **fosforilazione ossidativa**, che insieme costituiscono la cosiddetta **respirazione cellulare**. Una sequenza di reazioni che consente l'ossidazione completa ad anidride carbonica producendo ben trenta molecole di ATP.

Ma anche le cellule per “respirare” hanno bisogno di ossigeno: in condizioni di anaerobiosi, la glicolisi rimane l’unico modo per procurare energia rapidamente. Il piruvato viene ridotto ad acido lattico, un processo noto come **fermentazione lattica**, con una bassa resa energetica. Lo sappiamo tutti: è quello che avviene dopo un’intensa attività muscolare durante la quale il muscolo rimane a corto di ossigeno.

Nei tumori la glicolisi è “aerobica”

I tumori sono composti da cellule che proliferano rapidamente e senza controllo. Hanno bisogno di molta energia, eppure sono inspiegabilmente “affezionati” a un processo inefficiente come la glicolisi accoppiata alla fermentazione. Al contrario delle cellule normali, la usano anche in presenza di ossigeno!



Cellula sana a confronto con una cellula tumorale: la seconda fa un uso molto più massiccio della glicolisi e fermentazione lattica

Frutto di un’eccessiva semplificazione è l’idea che le cellule tumorali producano energia SOLO tramite la glicolisi. Questo non è vero: anche il tumore più aggressivo non supera il **50%** di produzione energetica tramite la glicolisi; il resto passa comunque attraverso la respirazione cellulare. Ciononostante, l’attività glicolitica è fino a 200 volte superiore che nelle cellule normali, anche in abbondanza di ossigeno. Questo è veramente strano: perché accontentarsi di due ATP, quando se ne potrebbero produrre trenta?

Le ipotesi

La primissima ipotesi, proposta dallo stesso Warburg, era che i **mitocondri** delle cellule tumorali (gli organelli responsabili della respirazione cellulare) fossero difettosi. Addirittura, Warburg aveva creduto di identificare quella che chiamò “**causa primaria del cancro**”, una teoria screditata da studi successivi. Le disfunzioni mitocondriali sono poco frequenti nelle cellule tumorali, e comunque non tutti i tumori fanno un ricorso così massiccio alla glicolisi.

Oggi è appurato che l'effetto Warburg paradossalmente aiuta le cellule tumorali a crescere, ma le ragioni non sono ancora del tutto chiare. Un'ipotesi è che la glicolisi, benché meno redditizia da un punto di vista energetico, sia un processo molto più **rapido** rispetto alla completa ossidazione del glucosio: le cellule tumorali potrebbero prediligere la velocità alla resa, una strategia che le renderebbe più competitive in caso di risorse limitate o condivise. Un'altra possibile spiegazione è che la glicolisi sia una fonte di precursori per la **biosintesi** dei “mattoni” che compongono la cellula, come acidi nucleici, lipidi, proteine: per sostenere la loro proliferazione, le cellule tumorali non hanno bisogno solo di energia, ma anche di materia prima.

Infine, l'effetto Warburg proteggerebbe il tumore e ne aumenterebbe l'**aggressività** e la **resistenza**. La fermentazione del piruvato produce acido lattico, che acidifica il micro-ambiente circostante, creando condizioni sfavorevoli ad esempio all'ingresso di cellule immunitarie. Allo stesso tempo, gli permette di sopravvivere anche in scarsità di ossigeno, una condizione frequente nelle regioni più interne dei tumori solidi o a seguito di terapie.

Tutte queste ipotesi hanno del fondamento, ma anche delle criticità. Probabilmente non ce n'è una “corretta”, ma tutte contribuiscono all'effetto Warburg, che si conferma un fenomeno dalla genesi complessa e probabilmente multifattoriale.

L'effetto Warburg in clinica

Solo negli ultimi anni si è riscoperta la fondamentale importanza dell'effetto Warburg per la medicina e l'oncologia. Il metabolismo è uno dei tratti caratteristici delle cellule tumorali e come tale può essere utilizzato per la

diagnosi e riconoscimento di una massa maligna o per la sua localizzazione. Moderne tecniche di **imaging** usano dei traccianti analoghi del glucosio per identificare l'esatta posizione del tumore.

Ma l'interesse verso l'effetto Warburg ha anche contribuito alla nascita di **bufale**, come quella che si può curare il cancro con il bicarbonato. Warburg aveva ipotizzato che la causa primaria del cancro fosse di origine metabolica, legata alla mancanza di ossigeno. Da qui la falsa credenza che l'acidificazione del microambiente circostante, come conseguenza dell'attività glicolitica, fosse alla base della genesi del tumore.

Oggi, invece, sappiamo che quella è piuttosto una conseguenza, e che la causa del cancro vada ricercata in una serie di fattori genetici e ambientali. Sappiamo anche che nessuna dieta tanto meno l'assunzione di bicarbonato siano in grado di modificare il pH intorno alla massa tumorale.

Leggi anche: [Nutrizione Oncologica](#)

Questo non significa che l'effetto Warburg non abbia una **rilevanza clinica**. La conoscenza dei processi di approvvigionamento energetico della cellula cancerosa potrebbe anche aiutarci a progettare delle terapie ad hoc, dirette ad esempio contro i geni che controllano il metabolismo.

Referenze

- Libert, M.V. et al. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? Trends Biochem Sci. 2016 Mar; 41(3): 211–218.
- Heiden, M.G. et al. Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. Science. 2009 May 22; 324(5930): 1029–1033.
- Mantovani, A. [Effetto Warburg contro il cancro. Il Sole 24 Ore.](#)