

METABOLISMO ENERGÉTICO DE CÉLULAS TUMORAIS E SUAS IMPLICAÇÕES NO DIAGNÓSTICO E TERAPIA DO CÂNCER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

ENERGETIC METABOLISM OF TUMOR CELLS AND ITS IMPLICATIONS ON CANCER DIAGNOSIS AND THERAPY: A LITERATURE REVIEW

Letícia Dalla Vechia Henschel¹
Luiz Claudio Fernandes²

RESUMO

Câncer é o principal problema de saúde pública do mundo. O metabolismo energético de células tumorais encontra-se alterado e seu entendimento pode ser utilizado para aprimoramento de diagnósticos e terapias. *Objetivo:* Descrever os papéis primários e regulatórios de diferentes vias metabólicas na progressão tumoral e suas implicações. *Metodologia:* Revisão narrativa, incluindo artigos de revisão publicados em inglês entre janeiro de 2019 e abril de 2021, na base de dados *PubMed*, utilizando os descritores: “*cancer energy metabolism*” e “*cancer and metabolism*” (filtro aplicado: Revisão), “*cancer metabolism AND therapy*” e “*cancer and metabolism biomarker*” (filtro aplicado: Revisão sistemática). Foram selecionados 45 artigos, conforme os critérios de inclusão e exclusão. *Resultados:* O câncer é uma doença metabólica, com disfunções mitocondriais. As células tumorais possuem metabolismo flexível, com expressão alterada de enzimas de diferentes vias metabólicas. Substratos, como glicose, glutamina e ácidos graxos são importantes para fornecimento de esqueletos carbônicos para biossíntese de macromoléculas, proliferação celular e formação de energia. Por essa razão, proteínas e produtos das vias metabólicas podem ser importantes biomarcadores do câncer, bem como possíveis alvos terapêuticos. *Considerações finais:* As células tumorais apresentam assinaturas metabólicas que podem ser usadas para identificação de novos biomarcadores e de alvos terapêuticos mais seletivos.

Palavras-chave: câncer; metabolismo; biomarcadores; terapia.

¹Bacharela em Biomedicina. Mestranda, Departamento de Fisiologia, Universidade Federal do Paraná. Curitiba. Paraná. Brasil. E-mail: leticiadh@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7059-236X>

²Doutor em Ciências (Fisiologia Humana). Professor titular, Departamento de Fisiologia, Universidade Federal do Paraná. Curitiba. Paraná. Brasil. E-mail: lcfer@ufpr.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9919-0681>

ABSTRACT

Cancer is the main global public health issue. Energetic metabolism of tumor cells is altered and its understanding can be used for diagnostic and therapeutic improvement. *Aim:* To describe primary and regulatory roles of metabolic pathways in tumor progression and its implications. *Methodology:* Systematic review, including review articles published in English between January 2019 and April 2021, on *PubMed* database, using the following descriptors: “cancer energy metabolism” and “cancer and metabolism” (applied filter: Review), “cancer metabolism AND therapy” and “cancer and metabolism biomarker” (applied filter: Systematic review). 45 articles were selected, according to inclusion and exclusion criteria. *Results:* Cancer is a metabolic disease, with mitochondrial disfunctions. Tumor cells have flexible metabolism, with altered expression of enzymes from different metabolic pathways. Substrates, like glucose, glutamine, fatty acids, are important to providing carbon skeletons for biosynthesis of macromolecules, cell proliferation and energy. Therefore, proteins and products from metabolic pathways could be important as biomarkers of cancer, as well therapeutic targets. *Final considerations:* Tumor cells have metabolic signatures that can be used to identify new biomarkers and also for selective therapeutic targets.

Key words: cancer; metabolism; biomarkers; therapy.

Artigo recebido em: 28/04/2023

Artigo aprovado em: 11/09/2023

Artigo publicado em: 13/11/2023

INTRODUÇÃO

Câncer é considerado o principal problema de saúde pública do mundo¹, caracterizado por um conjunto de mais de 100 doenças com crescimento descontrolado e rápido de células aberrantes, com capacidade de migrarem e invadirem tecidos saudáveis². Em 2018, o câncer foi responsável por mais de 200 mil óbitos no Brasil³, o que enfatiza a relevância desse tema e do diagnóstico precoce, bem como a importância de se desenvolver novas terapias.

Nesse sentido, o metabolismo energético de células tumorais se apresenta como um universo a ser explorado, tanto como ferramenta de diagnóstico quanto para o desenvolvimento de novas terapias. Isso se deve ao fato de que há muitas alterações no metabolismo de células tumorais quando comparadas às células saudáveis. Essa constatação se iniciou com Warburg⁴, que verificou que as células tumorais mantêm a glicólise ativa, com síntese de lactato, mesmo na presença de oxigênio. A isso, atribuiu-se o nome de “glicólise aeróbica” e, mais tarde, de “efeito Warburg”, em homenagem a seu descobridor. Esta observação foi o pontapé inicial necessário para que fossem desenvolvidas pesquisas na área de metabolismo tumoral.

Para suprirem as demandas de rápida proliferação celular, as células tumorais estimulam vias de biossíntese e bioenergética, as quais fornecem *building blocks* –

blocos de construção para macromoléculas e estruturas celulares, como aminoácidos, nucleotídeos e lipídeos – e energia para que as células consigam se dividir⁵. A composição de um metabolismo plástico e aberrante já foi atribuída como uma das principais marcas registradas do câncer⁶. Isso enfatiza a importância de se conhecer com profundidade o metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas em tumores.

A reprogramação metabólica apresenta algumas assinaturas comuns entre diferentes tipos de cânceres, em que o metabolismo energético pode ser um “tendão de Aquiles” dessa doença, com grande potencial para aprimoramento de diagnóstico e terapias. Devido ao grande volume de artigos publicados na área de oncologia anualmente, surge a demanda de um trabalho que compile e descreva as informações recentes sobre o metabolismo energético de células tumorais, bem como o estado da arte na busca de novos biomarcadores e alvos terapêuticos atrelados às modificações no metabolismo de tumores.

O presente estudo teve como objetivo descrever os papéis primários e regulatórios de diferentes vias metabólicas na progressão tumoral e suas implicações para potencial aprimoramento diagnóstico e terapêutico.

METODOLOGIA

Para produção do presente trabalho, foi realizada pesquisa bibliográfica, de caráter descritivo e exploratório, resultando na construção de revisão narrativa de artigos científicos de revisão sobre o tema “metabolismo energético de células tumorais e suas implicações na busca de biomarcadores e alvos terapêuticos”.

Os artigos científicos de revisão foram buscados na plataforma *PubMed*, na segunda semana de abril de 2021, em língua inglesa, entre os anos de 2019 e 2021 (até metade do mês de abril), incluindo os mesmos. A escolha por este período foi definida em virtude do grande volume de artigos publicados sobre esse tema. Os descritores utilizados foram: “*cancer energy metabolism*” (filtro aplicado: Revisão), “*cancer metabolism AND therapy*” (filtro aplicado: Revisão sistemática), “*cancer and metabolism*” (filtro aplicado: Revisão) e “*cancer and metabolism biomarker*” (filtro aplicado: Revisão sistemática). A seleção dos filtros “Revisão” ou “Revisão sistemática” também se deu para estreitar o número de artigos retornados e viabilizar a execução do trabalho.

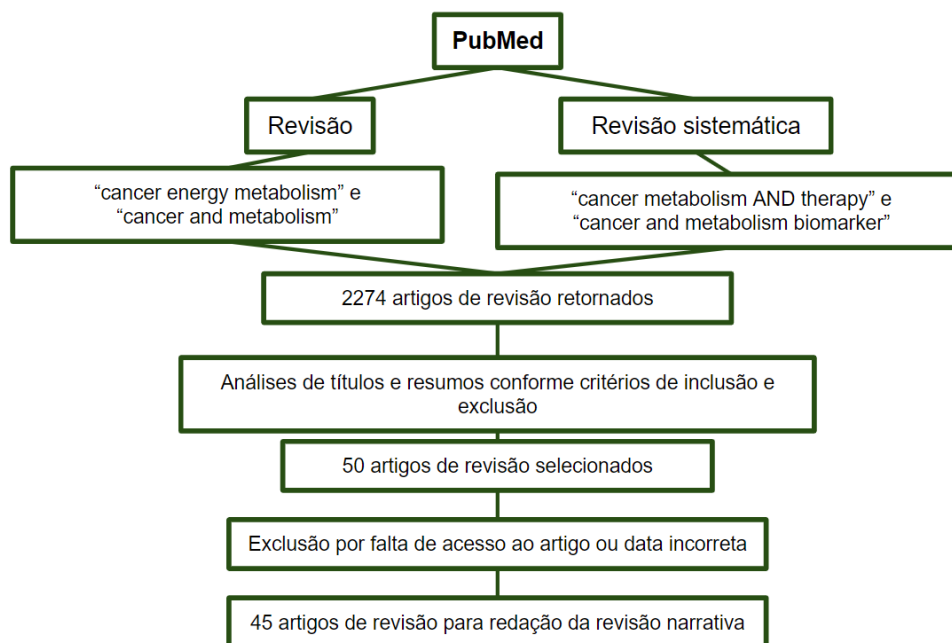
A plataforma *PubMed* retornou 2274 artigos de revisão dentro dos critérios supracitados. As seguintes abordagens presentes nos títulos dos artigos foram definidas como critérios de exclusão: cânceres específicos, temas diretamente relacionados a genes e ácidos ribonucleicos (RNAs) não codificantes, microbiota, regulação gênica, estresse oxidativo, imunidade, hipóxia, dietas, resistência a drogas, aminoácidos e enzimas específicos e microambiente tumoral. Dessa maneira, foram inclusos artigos científicos de revisão que focaram em análises panorâmicas do metabolismo energético de células tumorais, seus biomarcadores e terapias.

Com análise criteriosa dos títulos e resumos, no total, 50 artigos de revisão foram selecionados para leitura na íntegra. Dois deles foram excluídos pela data não

condizer com a dos critérios de inclusão para este trabalho. Outros três foram removidos por impossibilidade de acesso à leitura completa. Por fim, a presente revisão utilizou-se de 45 artigos para a escrita dos tópicos seguintes. A Figura 1 esquematiza a busca e seleção dos artigos de revisão que compuseram essa pesquisa.

A leitura exploratória e seletiva dos artigos de revisão serviu de suporte para composição de catálogo de fichamentos, com referência, objetivos de cada revisão, pontos principais relacionados com os objetivos do projeto e resumo. Para cada subtema da revisão, foram elencados os principais achados que corroboravam as hipóteses que até o momento são conhecidas e estão em comum acordo com os pesquisadores da área de oncologia. A redação da presente revisão narrativa se pautou nos objetivos do projeto, elencando-se em capítulos: considerações gerais sobre metabolismo e câncer, características do metabolismo energético de células tumorais, biomarcadores e oncoterapias relacionadas. Por fim, foram feitas considerações sobre o estado da arte do tema em questão.

Figura 1 – Fluxograma da metodologia para seleção dos artigos científicos de revisão.



RESULTADOS

Para melhor discutir os diferentes aspectos do metabolismo energético de células tumorais e suas implicações, a presente revisão foi dividida em tópicos, tratando-se inicialmente da disfunção metabólica como causa primária do câncer e, em seguida, das principais alterações metabólicas de células tumorais (no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas). Os demais tópicos descrevem a importância do ciclo do ácido cítrico, da fosforilação oxidativa e da disfunção

mitocondrial para progressão da doença, bem como os estudos acerca de biomarcadores e possíveis alvos terapêuticos relacionados à bioenergética tumoral.

DISFUNÇÃO METABÓLICA: CAUSA PRIMÁRIA DO CÂNCER?

Já está bem estabelecido que dietas ricas em lipídeos e carboidratos favorecem o estabelecimento de um estado de estresse oxidativo e metabólico, com indução de inflamação e alterações metabólicas, e até genéticas, favorecendo a tumorigênese⁷. Este fato fundamenta a “Teoria do Comprometimento Metabólico”, a qual sugere que o câncer é primariamente uma doença metabólica, originada por desbalanço na função mitocondrial que, por meio de vias de sinalização desreguladas⁸ e influências epigenéticas⁹⁻¹⁰, promoveria a formação de células tumorais.

PRINCIPAIS ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM CÉLULAS TUMORAIS

Dentre as características gerais encontradas no metabolismo energético de células tumorais, nota-se que estas apresentam heterogeneidade e flexibilidade metabólica significantes, frente a diversas condições. Um exemplo claro disso são as variações metabólicas encontradas em um mesmo tumor, conforme gradiente nutricional e de oxigênio definido pelo aporte sanguíneo, composição do microambiente e presença de células do sistema imunológico¹¹.

Para suprimento das demandas energéticas, as células tumorais podem usar quatro estratégias principais: (1) a glicólise e a fosforilação oxidativa (OXPHOS) podem atuar sinergicamente; (2) alternância entre metabolismo fermentativo e oxidativo (o que é comumente chamado de “efeito Crabtree”); (3) células de metabolismo glicolítico e oxidativo presentes no mesmo microambiente tumoral, fornecendo substratos umas às outras, compondo uma “simbiose metabólica”¹²⁻¹³ e (4) permanência de essencialmente um dos tipos de metabolismo (ou fermentativo ou oxidativo)¹².

Tendo em vista a tamanha plasticidade metabólica e energética das células tumorais, é válido destacar quais são as principais mudanças metabólicas descritas, na literatura, encontradas nos tumores. Os resultados da pesquisa bibliográfica, quanto ao metabolismo de macromoléculas, estão descritos brevemente a seguir.

METABOLISMO DE CARBOIDRATOS

Glicólise

Como já citado, a via glicolítica é umas das vias sabidamente *up*-reguladas na maioria das células tumorais, pois, além de fornecer energia (ATP) e potencial redutor (NADH), é capaz de doar intermediários carbônicos para outras vias metabólicas,

abastecendo a biossíntese de hexosaminas e serina e a via das pentoses-fosfato (PPP)⁸. Ademais, em condições de hipóxia, enfrentadas por células tumorais distantes de capilares sanguíneos, a produção de lactato torna-se aumentada por meio da glicólise anaeróbica, permitindo que a síntese de ATP continue a ocorrer, mesmo na ausência de oxigênio suficiente, pela maior expressão de enzimas da via glicolítica¹¹. O *switch* metabólico oxidativo para maior glicólise aeróbica acontece em cerca de 70 a 80% dos cânceres que acometem seres humanos¹⁴, o que evidencia a relevância dessa via metabólica, visto que essa também é uma estratégia para minimizar o estresse oxidativo nas células tumorais.

Assim, pode ocorrer aumento da expressão de proteínas envolvidas com a captação e metabolização de glicose. A captação exacerbada de glicose é mediada, principalmente, pelos transportadores GLUT1 e GLUT3, os quais se encontram superexpressos em múltiplos cânceres¹⁵. A hexoquinase (HK) é a primeira enzima atuante na glicólise, fosforilando a glicose a glicose-6-fosfato. Esta enzima já foi encontrada superexpressa em inúmeros tumores e é associada à iniciação, manutenção e metástase tumoral, possibilitando quimiorresistência e tendo bom valor prognóstico¹⁵. Outra enzima, a fosfoglicoisomerase (PGI), capaz de interconverter glicose-6-fosfato a frutose-6-fosfato na glicólise e gliconeogênese, já foi também correlacionada com câncer e metástase, bem como as isozimas piruvato quinases M1 e M2 (PKM1 e PKM2). A gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH), importante para a regulação da glicólise, aparentemente está envolvida com tumorigênese, apoptose, angiogênese e progressão tumoral. Seu papel ainda é um pouco controverso em diferentes cânceres, mas, de maneira geral, aparenta ser indicativa de prognóstico desfavorável¹⁵.

Ainda a respeito do metabolismo de glicose, destaca-se o papel do lactato, produto da fermentação do piruvato, na progressão tumoral. O lactato pode favorecer a quimioatração de células tumorais¹¹ e suprimir a função de células T e células NK (*Natural Killers*)¹³. O lactato, ainda, é capaz de promover a angiogênese no microambiente tumoral, em seu papel de molécula sinalizadora¹⁶. Dessa maneira, o lactato facilita também a perfusão de nutrientes no microambiente tumoral, aumentando o sucesso de crescimento e proliferação das células tumorais.

A família dos transportadores de monocarboxilatos (MCTs) (essencialmente MCT1, MCT2 e MCT4) é responsável por transportar, passivamente, o lactato junto com um próton, podendo este transporte ser bidirecional a depender do gradiente de concentração. Durante a progressão tumoral, MCT1^{10,13}, MCT2 e MCT4 são caracteristicamente *up*-regulados, principalmente em condições de hipóxia, em que o *Hypoxia inducible factor-1* (HIF-1) é ativado e induz a expressão gênica desses transportadores¹⁷. Células oxidativas expressam MCT-1, captando lactato produzido e liberado pelo MCT-4 nas células glicolíticas. Assim, o metabolismo oxidativo é alimentado pela conversão de lactato em piruvato, o qual é direcionado para o ciclo do ácido cítrico (CAC).

Além disso, a enzima lactato desidrogenase-1 (LDH-1) é encarregada de oxidar o lactato, formando piruvato e NADH, que por sua vez abastece a cadeia transportadora de elétrons (CTE) pela lançadeira malato-aspartato, a qual transfere “poder” redutor para o interior da mitocôndria¹⁷. Em processos relacionados às

metástases em diferentes tipos de tumores, foi verificada também a presença de Lactato Desidrogenase A fosforilada (LDHA). A expressão dessa enzima fosforilada na posição 10, em que está à tirosina, é proposta como um marcador prognóstico e até mesmo um futuro alvo terapêutico¹⁸.

Gliconeogênese

A gliconeogênese é via de síntese *de novo* de glicose que ocorre principalmente no fígado, intestino e córtex renal, com o objetivo primordial de manutenção da normoglicemia¹⁹⁻²⁰. Essa via anabólica tem papel importante no controle da glicólise aeróbica em tumores¹⁹, pois a maioria das reações desta via são reações reversas da via glicolítica, com exceção das catalisadas pelas três enzimas-chave: fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK), frutose-1,6-bisfosfatase (FBPase) e glicose-6-fosfatase (G6Pase). A PEPCK liga o CAC com a glicólise/gliconeogênese, sendo responsável por catalisar o oxalacetato e guanossina trifosfato (GTP) em fosfoenolpiruvato, guanossina difosfato (GDP) e CO₂²⁰. Agindo com esse papel cataplerótico (desviando intermediários carbônicos do CAC), abastece as vias anabólicas biossintéticas dos tumores em carência nutricional¹⁹. A flexibilidade metabólica promovida pelas enzimas-chave da gliconeogênese abastece biossinteticamente inúmeras vias e possibilita desvio no fluxo de glicose para produção de antioxidantes em células tumorais, colaborando para sua progressão¹⁹.

Metabolismo de Frutose e Glicogênio

Frutose, carboidrato simples semelhante à glicose, apresenta diferentes papéis no câncer. No fígado, a frutose é, normalmente, captada pelo transportador GLUT5 para sua conversão em glicose e, principalmente, glicogênio. O GLUT5 é superexpresso na superfície de vários tumores, o que sugere seu papel para abastecer células tumorais²¹. Dietas ricas em frutose já foram associadas com iniciação e progressão de tumores em diferentes sítios, devido ao re-estímulo para glicólise e conseqüente aumento da lipogênese *de novo*⁷.

O glicogênio, por outro lado, é um polímero de glicose, o qual serve de reserva energética quando fontes imediatas de glicose são demandadas. A diminuição na concentração de oxigênio em tumores é capaz de promover síntese de glicogênio e facilitar a sobrevivência das células quando expostas a grande estresse metabólico. Além disso, sua mobilização colabora para a proliferação e metástases tumorais, no microambiente tumoral (TME). A glicose-6-fosfato gerada pela glicogenólise (quebra de glicogênio) abastece tanto a glicólise quanto a PPP, sustentando a sobrevivência e a agressividade tumoral. Entretanto, muito ainda precisa ser investigado sobre o metabolismo de glicogênio, pois há poucos estudos com ele no contexto tumoral²².

Via das Pentoses-fosfato

A via das pentoses-fosfato (PPP) metaboliza a glicose para a produção de ribose, a qual será utilizada na biossíntese de ácidos nucleicos e NADPH²³. O NADPH

é uma coenzima de grande importância para a progressão do tumor, tendo em vista que este fornece “poder” redutor para que haja reciclagem de compostos antioxidantes dentro das células, amenizando os danos produzidos pelas ROS criadas pelo próprio tumor⁸. Isso se torna também um mecanismo de defesa para prevenir apoptose nas células cancerosas²⁴. A ativação desta via já foi relacionada com inúmeros carcinomas e nos processos de invasão, metástase e angiogênese²³. A promoção destes fenótipos agressivos está fortemente relacionada à ativação contínua da PPP pela fosforilação da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)²⁵.

METABOLISMO DE LIPÍDEOS E CORPOS CETÔNICOS

Metabolismo de Ácidos Graxos

É comum que as células tumorais de diferentes tipos de câncer configurem seu metabolismo para aumentar a biossíntese *de novo* de AGs, sendo que sua enzima-limitante, a ácido graxo sintase (AGS), já foi associada, inúmeras vezes, com progressão tumoral. A biossíntese de AGs é necessária tanto para compor reservas energéticas, quanto para produção de matéria-prima para estruturação de membranas celulares e até mesmo para modificação de proteínas, dando base para proliferação e evolução do tumor²⁶.

Condições hipóxicas ou de privação de nutrientes são capazes de modular o balanço entre captação ou síntese *de novo* de lipídeos²⁶. Muitas vezes, as células cancerosas aumentam a captação de lipídeos do meio externo, visto que a biossíntese *de novo* de AGs acaba sendo um processo que consome oxigênio, molécula que normalmente não se encontra abundantemente disponível para os tumores⁸. Assim, o regulador-chave HIF-1 α exerce papel essencial – bem como sobre outras vias metabólicas – sobre o controle da biossíntese de lipídeos²⁶.

A captura excessiva de AGs é capaz de desviá-los para sua via de oxidação (com conseqüente quebra), promovendo grande fornecimento de energia para os tumores. Além disso, a β -oxidação também forma NADPH e fornece acetil-CoA para abastecer a célula tumoral com potencial redutor e o seu CAC com esqueletos carbônicos, respectivamente²⁷.

Metabolismo de Colesterol

O metabolismo de lipídeos e colesterol é controlado pelo fator-chave SREBP-2 (do inglês, *sterol-regulatory-element-binding protein-2*)²⁸. No câncer, várias enzimas da via de biossíntese do colesterol encontram-se desreguladas, incluindo a enzima da etapa limitante desta via, a hidroximetilglutaril-CoA-redutase (HMGR)²⁸. Há uma expressão constitutiva elevada em tumores, aumentada em até dez vezes²⁹. A necessidade de grande demanda de colesterol em tumores requer grande aporte de citrato oriundo do CAC para o citoplasma, doando esqueletos carbônicos para a formação de acetil-CoA para prosseguimento das etapas subsequentes da formação do colesterol²⁹. Além disso, as membranas mitocondriais e plasmáticas das

células tumorais possuem muito mais colesterol do que células saudáveis, o que aparenta estar correlacionado com a heterogeneidade do TME e com a taxa de proliferação do tumor²⁹. No entanto, controversamente, maior presença de colesterol na membrana acaba por inibir a metástase²⁷.

Metabolismo de Corpos Cetônicos

Os corpos cetônicos são produtos do excesso de lipólise, principalmente em situações de jejum, em que o acetil-CoA será convertido a β -hidroxibutirato, acetoacetato ou acetona. Em células saudáveis, o excesso de acetil-CoA oriundo da quebra de corpos cetônicos e AGs é capaz de inibir a glicólise, para balancear a produção de ATP. O mesmo é observado em células tumorais, quando o organismo é submetido à dieta cetogênica. Nesse caso, o aumento de AGs e corpos cetônicos circulantes e de suas respectivas vias metabólicas induz maior produção de acetil-CoA nas mitocôndrias, o qual será intensamente convertido a citrato. O excesso de citrato retorna para o citosol e é capaz de inibir a fosfofrutoquinase (PFK) e a HK da glicólise, suprimindo o funcionamento desta via, conhecido como ciclo de Randle. Para tumores com disfunção mitocondrial que dependem da glicólise para produção de energia e compostos antioxidantes, a abundância de AGs e corpos cetônicos pode apresentar efeito antitumoral³⁰. Em células cancerosas, comumente existe deficiência das enzimas responsáveis pelo metabolismo dos corpos cetônicos³⁰. Ademais, os MCTs não transportam somente lactato, mas também piruvato, ácidos graxos de cadeia curta e os corpos cetônicos acetoacetato e β -hidroxibutirato. Em câncer de mama, por exemplo, isso tem papel importante: os adipócitos associados liberam β -hidroxibutirato no meio, sendo transportado por MCT-2 nas células tumorais¹⁷.

METABOLISMO DE PROTEÍNAS

Para suprirem suas necessidades, as células tumorais usam diferentes fontes de aminoácidos, podendo captar do ambiente em que estão inseridas, tanto aminoácidos essenciais quanto aqueles não-essenciais, produzir aminoácidos não-essenciais e até mesmo consumir aqueles derivados de proteínas degradadas da autofagia induzida pelo câncer³¹. Os aminoácidos, além de possuírem papel estrutural na construção de proteínas, são fontes de esqueletos carbônicos para abastecer o CAC e precursores de outras moléculas, e também possuem papel na sinalização celular. A interação entre o metabolismo de aminoácidos e o de glicose se mostra importante para a evolução tumoral²⁵. O metabolismo de aminoácidos costuma variar entre tumores, mas, de maneira geral, ocorre maior demanda por blocos biossintéticos, para sustentar a proliferação celular.

A glutamina (Gln) é uma molécula com potencial para colaborar na progressão de certos tipos de tumores, pois fornece carbonos para síntese de aminoácidos não-essenciais e também de ácidos graxos. Gln é a principal doadora de nitrogênio para a biossíntese de nucleotídeos, tornando-se peça chave na replicação de ácidos nucleicos e proliferação de células tumorais. Por esta razão, a atividade de um dos transportadores de Gln na membrana celular, ASCT2 (acrônimo para Alanina, Serina,

Cisteína Transportador 2), é promovida por inúmeros sinais oncogênicos e sua expressão é *up*-regulada por diferentes proteínas oncogênicas⁸. Além disso, a Gln pode abastecer o CAC com intermediários, mediante condições de normóxia¹¹.

A enzima que hidrolisa a glutamina, formando glutamato – a glutaminase – possui isoformas que podem ou não apresentar papéis na evolução tumoral¹⁰. O produto da catálise pela glutaminase – o glutamato – é uma molécula de sinalização pró-metastática. Quando secretado, atua como sinalizador autócrino, ativando seus receptores ionotrópicos e metabotrópicos, induzindo as vias de sinalização das proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK) e AKT/PKB, promovendo invasão e proliferação e diminuindo a adesão célula-célula. Assim, o glutamato tem função importante na progressão tumoral, bem como sua precursora, a glutamina.

Os aminoácidos de cadeia ramificada (isoleucina, leucina e a valina; BCAAs) são aminoácidos essenciais, os quais, portanto, não são sintetizados pelo organismo humano, sendo necessária sua ingestão na dieta. Somente isoleucina e valina podem ser utilizadas como precursoras de carbonos para síntese de glicose nas células. Além disso, os BCAAs podem ter papel importante para células tumorais de outras quatro maneiras: (1) a oxidação de BCAAs abastece o CAC com esqueletos carbônicos e a quebra de BCAAs pode fornecer carbonos para síntese de outras moléculas em geral; (2) BCAAs podem ser doadores de nitrogênio para síntese *de novo* de nucleotídeos e outros aminoácidos; (3) cofatores derivados de metabólitos que interferem em mudanças epigenéticas celulares podem ser alterados pelos BCAAs; e (4) BCAAs interferem com a síntese proteica (como aminoácidos proteinogênicos ou como sinalizadores)³¹. Os BCAAs podem ser observados normalmente na corrente sanguínea, sendo que seus metabólitos advindos do músculo esquelético podem ser usados pelo fígado para cetogênese, gliconeogênese e síntese de AGs. Alguns cânceres (em seu papel de doença metabólica sistêmica) podem promover alterações nas concentrações plasmáticas de BCAAs. Tumores pancreáticos e hepáticos (neste, associado com hiperativação de mTORC) já foram correlacionados com aumento da concentração circulante de BCAAs. Assim, em conjunto com outros testes, esse parâmetro poderia ser aplicado como biomarcador para diagnóstico precoce destes tipos de câncer³¹.

Outro ponto relevante é o papel dos aminoácidos para manutenção do balanço redox dos tumores. Para combater as ROS que podem induzir a célula tumoral à morte celular, as células tumorais contam com os aminoácidos cisteína, glutamato e glicina para a formação da glutathiona, tripeptídeo capaz de doar elétrons para moléculas instáveis, neutralizando-as³².

CICLO DO ÁCIDO CÍTRICO E FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA: O CENTRO DE TUDO

O ciclo do ácido cítrico (CAC) é caracterizado por uma série de reações anfibólicas (catabólicas e anabólicas)³³ para síntese de produtos bioenergéticos para a célula (NADH, flavina adenina dinucleotídeo (FADH₂) e GTP) pela oxidação de acetil-coenzima A (acetil-CoA). O CAC possui papel central no metabolismo da célula,

visto que é a rota convergente final da oxidação de carboidratos, lipídeos e aminoácidos³⁴. Algumas mutações em enzimas do CAC já foram observadas em células tumorais, como na fumarato hidratase (FH) e isocitrato desidrogenase (IDH). Outros tipos de câncer apresentam também mutações na succinato desidrogenase (SD), que é uma enzima comum tanto do CAC quanto da CTE^{33,35}. Enquanto a FH e SD normalmente apresentam perda de função com essas mutações, a IDH ganha função, produzindo ácido 2-hidroxi-glutárico (2-HG). O acúmulo de fumarato, succinato e 2-HG, os chamados “oncometabólitos” – moléculas sinalizadoras derivadas de mitocôndria – colabora para a transformação maligna das células cancerosas³³.

Além disso, alterações na CTE também são observadas. O problema disso, é que não afeta somente o transporte de elétrons em si, mas modifica o consumo de oxigênio, produção de ATP, o metabolismo, o estado redox, interferindo até mesmo nos mecanismos de apoptose³⁶. O estresse oxidativo pelo aumento de ROS é capaz de inibir o crescimento celular. Por isso, as células tumorais costumam reduzir sua taxa de respiração em aproximadamente 95%³⁷.

DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL: MITO OU REALIDADE?

A observação de que tumores apresentam disfunção mitocondrial se iniciou na década de 20, com os estudos de Otto Warburg³³. Warburg postulou que os tumores possuíam glicólise exacerbada e dano severo mitocondrial, o que justificaria uma OXPHOS diminuída. Ademais, células em crescimento, normalmente, demandam muito mais biomassa do que energia. Em adição, células tumorais apresentam alta capacidade glicolítica, fazendo com que a quantidade de ATP gerada seja suficiente para manter a sobrevivência do tumor³³, observações que dão suporte à teoria de Warburg. No entanto, com o passar das décadas, outros trabalhos apontaram que a teoria de Warburg não estava completamente correta. Alguns tumores podem até mesmo possuir taxa de consumo de oxigênio aumentada, mas outros têm respiração diminuída. No entanto, cabe ressaltar que o metabolismo tumoral alterado conta certamente com anormalidades mitocondriais³³. Em vários tumores, glicólise e OXPHOS, atuando sinergicamente na produção de ATP, são essenciais para a etapa de colonização da metástase tumoral⁸.

BIOMARCADORES METABÓLICOS: DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DE CÂNCER

Foi constatado que a frutose-bisfosfatase, a gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase, a enolase e lactato desidrogenase – enzimas da via glicolítica – estão superexpressas em vários carcinomas e são associadas a mau prognóstico do paciente²³. O aumento da expressão das proteínas GLUT1, HK, frutose-2,6-bisfosfatase 3 (PFKFB3), PKM2, G6PDH, 6-fosfogliconato desidrogenase (6-PGDH) – enzima que colabora para a geração de NADPH – e transcetolase está associado com prognóstico desfavorável ao paciente, bem como o decréscimo na expressão da frutose-1,6-bisfosfatase²³. Estes autores também abordaram a mesma questão no âmbito do metabolismo mitocondrial, observando que o aumento do carreador de

piruvato mitocondrial-1 (MPC1) propiciava prognóstico favorável e que o aumento na expressão de piruvato desidrogenase quinase 1 (PDK1), IDH2, glutaminase e glutamato desidrogenase estava compatível com prognóstico ruim, bem como observado com a diminuição na expressão da subunidade E1 da piruvato desidrogenase, hidróxi-acil-CoA desidrogenase e aconitase-2.

Analisando-se enzimas da lipogênese, verificou-se que o aumento da expressão de acetil-CoA carboxilase, ATP-citrato liase, ácido graxo sintase e IDH1 está relacionado com prognóstico desfavorável, corroborando a importância da biossíntese de lipídeos na evolução do tumor²³.

Devido a seu papel em tumores, a enzima LDH parece ser bom biomarcador prognóstico¹⁵. A concentração sérica de LDH pode servir de marcador preditivo para sobrevida global e resposta a terapias em cânceres metastáticos, sendo que seu aumento está correlacionado com mau prognóstico e resistência a quimio e radioterapias^{15,38}. Apesar de boas perspectivas apontadas para o uso da LDH como biomarcador, esta apresenta baixa especificidade e sensibilidade para diagnóstico de câncer. No entanto, isso não impede de que a quantificação sérica desta enzima seja usada para monitorar o curso e evolução desta doença³⁸.

Além disso, transportadores relacionados com o metabolismo energético em tumores também podem apresentar potencial uso como biomarcadores. Uma metanálise com avaliação de 20 estudos demonstrou que houve associação significativa entre metástase distante e nos linfonodos e a expressão de MCT4, bem como período de sobrevivência global diminuído. Pacientes com alta expressão de MCT1 e MCT4 tiveram sobrevivência, livre de doença, menores do que àqueles que tinham expressão diminuída. Estes resultados, conjuntamente com as explicações prévias sobre os MCTs, corroboram o uso destes transportadores, principalmente o MCT4, como biomarcador prognóstico e também como importante alvo de terapias³⁹.

TERAPIAS FOCANDO O METABOLISMO TUMORAL

As oncoterapias tradicionais são altamente citotóxicas e possuem pouca seletividade. Dessa maneira, uma grande vantagem de se atingir o metabolismo energético é o fato de ele diferir entre células saudáveis e tumorais. Tendo como alvo o metabolismo energético tumoral, pode-se inibir a atividade das enzimas ou alterar o sentido de reações reversíveis, reduzindo, assim, a síntese de metabólitos que favorecem a evolução tumoral⁹. Com a finalidade de se atingir a via glicolítica, bem como outras vias, de maneira mais específica e seletiva, uma técnica em voga é o “*drug delivery*”. A entrega de drogas inibidoras de vias metabólicas por meio de nanocarreadores pode ser opção interessante para afetar especificamente o metabolismo de células tumorais²⁵.

Um dos maiores desafios da atualidade ao se objetivar atacar o metabolismo de tumores é a variabilidade do estado metabólico em diferentes pacientes, visto que os fenótipos tumorais mudam de acordo com seu microambiente. Tendo isso em vista, *softwares* que predizem os fármacos mais adequados e personalizados para os pacientes, levando em conta seu estado metabólico parecem ser promissores para o

desenvolvimento de uma medicina de precisão⁸, buscando as terapias mais coerentes com as condições de cada paciente.

Encontrar um índice terapêutico razoável para fármacos pode ser bem desafiador. O uso da rapamicina possibilita a inibição da mTORC1, ocasionando *down*-regulação de LDHA e, junto a 2-deoxi-D-glicose (2DG), afeta de forma potente a glicólise em tumores²⁵. Entretanto, a administração de 2DG gera efeitos tóxicos no organismo, semelhante ao que ocorre na hipoglicemia¹⁰, além de apresentar baixa biodisponibilidade na clínica²⁵.

A quantidade de inibidores de enzimas, transportadores e vias metabólicas e fármacos em desenvolvimento relacionados ao metabolismo para tratamento de câncer certamente inviabiliza que todos sejam abordados no presente trabalho. Assim, busca-se compilar aqui os que parecem ser mais promissores para aprimoramento terapêutico.

A inibição da glicólise, por exemplo, seria capaz de atingir inúmeros tipos de tumor. No entanto, deve-se atentar para as consequências disso para o organismo. A inibição da glicólise anaeróbica, por exemplo, pode prejudicar células do sistema imunológico⁹. Vale ressaltar que os nanocarreadores com inibidores da via glicolítica direcionados para células tumorais podem ser promissores pela sua seletividade. Ademais, a inibição de MCTs parece ser excelente estratégia para atingir tanto o influxo de lactato em células tumorais oxidativas, quanto o efluxo de lactato de células tumorais glicolíticas¹⁷. Inibidores de MCT1 já se encontram em fase avançada de desenvolvimento e testagem, enquanto estudos com MCT4 ainda estão em fase inicial¹⁷.

Tratamento com inibição simultânea de vias metabólicas parece ser outra abordagem efetiva para o benefício terapêutico dos pacientes oncológicos⁴⁰. Um exemplo disso é submeter o tumor à hipóxia, por meio de terapias antiangiogênicas, impelindo as células tumorais a usarem a via glicolítica e, concomitantemente, administrar drogas anti-glicolíticas, suprimindo o crescimento tumoral pela produção insuficiente de energia⁴⁰.

Ainda, estudos pré-clínicos e ensaios clínicos vêm sendo desenvolvidos, tendo como alvos terapêuticos enzimas relacionadas ao metabolismo de lipídeos, como: ácido graxo sintase, ATP-citrato liase, acetil-CoA sintetase 2, estearoil-CoA desaturase e até a modulação do metabolismo do paciente como um todo, com suplementação de AGs poli-insaturados ômega-3²⁷. Em relação ao metabolismo de colesterol, as estatinas – drogas para tratamento de hipercolesterolemia, devido a sua capacidade de inibir a HMGR – já foram relatadas como supressoras da divisão celular, o que também traz luz sobre novas alternativas com reposicionamento de fármacos²⁸.

O metabolismo de glutamina vem sendo exaustivamente estudado como possível alvo terapêutico⁴¹. No entanto, inibir a glutaminase ou privar as células de glutamina não parecem ser abordagens muito eficazes. Dessa forma, interferir na captação ou no metabolismo de outros aminoácidos conjuntamente poderia ser uma estratégia antitumoral eficaz. Uma metanálise que avaliou a relação entre

sobrevivência global e terapias-alvo para o metabolismo de tumores com 16 estudos chegou ao resultado de que alvejar as vulnerabilidades do metabolismo de aminoácidos estava associado a prognóstico favorável para o paciente⁴².

Algumas drogas que atingem o metabolismo tumoral estão sendo testadas nas fases pré-clínica e clínica⁴³, as quais merecem destaque nesta revisão. A lonidamida é capaz de inibir a glicólise aeróbica, atuando sobre a enzima HK. Outros inibidores da glicólise estão em fase de ensaios pré-clínicos. O composto AZD3965 suprime o transporte de lactato pela proteína MCT-1. O etomoxir inibe a carnitina palmitoil-transferase 1, a qual transporta os AGs para o interior da mitocôndria, impedindo sua β -oxidação (o que abasteceria a célula tumoral pela produção de acetil-CoA para o CAC). O TVB-2640 inibe a enzima ácido graxo sintase, bloqueando a biossíntese de AGs. IDH1 e IDH2 podem ser suprimidas por ivosedinib e edasidenib, respectivamente. A molécula CB-839 inibe a enzima glutaminase, impedindo a formação de glutamato e, em seguida, α -cetoglutarato. O ciclo do folato – provedor de grupos doadores para síntese de nucleotídeos e outros compostos – pode ser inibido pelo metotrexato e pemetrexede, os quais atuam na dihidrofolato redutase. A metformina, usada tradicionalmente para tratar diabetes, é capaz de inibir a OXPHOS, bem como a lonidamina. Fluouracil (5-FU), raltitrexed, e pemetrexed inibem a timidilato sintase, enquanto o gemcitabine inibe a ribonucleotídeo redutase.

DISCUSSÃO

A partir dos achados apresentados nesta revisão, nota-se a complexidade e a flexibilidade do metabolismo energético de células tumorais, em que alterações presentes no metabolismo de carboidratos, lipídeos e aminoácidos foram descritas, em diferentes vias metabólicas. Em adição, foi demonstrado que diversas moléculas podem abastecer os tumores, como a glicose, a glutamina e ácidos graxos, os quais, além de fornecerem energia, provêm esqueletos carbônicos para a constituição de outros compostos e macromoléculas. Além disso, as mitocôndrias também se mostraram como organelas-chave para desregulação metabólica de células tumorais.

Assim sendo, é indubitável que o metabolismo determina o “sucesso” do câncer por modular sua sobrevivência, crescimento e capacidade metastática⁴⁰. Por outro lado, as vulnerabilidades e padrões encontrados na atividade metabólica das células tumorais se apresentam como uma oportunidade para explorar novas terapias^{25,40} e, também, biomarcadores, podendo colaborar para o desenvolvimento da medicina personalizada e diagnóstico precoce de câncer. Contudo, um desafio ainda a ser superado é a heterogeneidade funcional e fenotípica de células tumorais do mesmo tumor²³.

Para rastrear os diferentes metabólitos correlacionados com diagnósticos e prognósticos de câncer, vários métodos analíticos estão sendo empregados na pesquisa básica e clínica, como espectrometria de massas, cromatografia líquida e gasosa e ressonância magnética nuclear (RMN). Têm sido utilizados isótopos estáveis marcados para rastrear diferentes vias metabólicas, como: PPP, glicólise, CAC e síntese *de novo* de lipídeos, bem como a análise de perfil metabolômico para identificação de biomarcadores associados ao metabolismo tumoral⁴⁴.

Além disso, técnicas de análise de fluxo metabólico e de marcações com radioisótopos permitem observar as taxas de síntese e consumo de metabólitos nas vias tumorais. Um grande exemplo com relevância clínica é a FDG-PET (tomografia por emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose), a qual usa um análogo da glicose radiomarcada, para observar captação de glicose e glicólise nos diferentes tecidos do organismo, via imageamento. Assim, o PET-scan permite desde a verificação de presença de tumores e seu estadiamento, até o acompanhamento das respostas terapêuticas do paciente⁴⁴. A literatura já aborda também o imageamento por PET-scan usando lactato¹⁷ e glutamina⁴⁴ radiomarcados, o que parece ser promissor, visto que estas moléculas acabam sendo utilizadas como combustíveis alternativos para o metabolismo energético de tumores⁴⁴.

A metabolômica - identificação e quantificação de um conjunto de metabólitos de um determinado biofluido - permite determinar aspectos do metabolismo tumoral, facilitando a busca e caracterização de biomarcadores circulantes, bem como seu diagnóstico precoce²⁵. Dessa maneira, técnicas de metabolômica representam o próximo grande passo para identificar os padrões e assinaturas metabólicas das células tumorais entre diferentes tumores⁷.

A medicina de precisão vem ganhando destaque ultimamente, pois permite que tratamentos sejam direcionados de acordo com as particularidades de cada paciente e, nesse caso, de cada tumor. Ferramentas de bioinformática analisam grandes *datasets*¹³ e podem facilitar a previsão de fenótipos metabólicos e mecanismos de resistência. Isso poderá favorecer o entendimento da complexidade dos cânceres em seres humanos¹³.

Cabe destacar, ainda, que múltiplos compostos podem ser administrados conjuntamente para atingir vias distintas do metabolismo tumoral, causando estresse metabólico massivo e, conseqüentemente, morte das células tumorais. Como as vias metabólicas são compartilhadas com células saudáveis, a seletividade pode ser razoavelmente alcançada com os avanços em tecnologias de nanocarreadores¹⁸.

Algumas constatações verificadas ao se realizar esta revisão foram: (1) apesar da literatura sobre o tema ser abundante, esta aparenta ser repetitiva e poucos são os trabalhos com grandes contribuições e *insights* que trazem perspectivas inovadoras em relação à temática; (2) boa parte dos artigos foca mais no cenário terapêutico do que diagnóstico, sendo que a este deve se atribuir igual ou até maior importância. Pois, o que demanda a necessidade de terapias altamente agressivas para pacientes oncológicos é justamente o diagnóstico tardio, em que o tumor já se encontra em estado metastático. Logo, almeja-se que este cenário sofra modificações dentro da ciência nos próximos anos.

Como o próprio Otto Warburg afirmou: “O câncer, acima de todas as outras doenças, tem inúmeras causas secundárias. Mas mesmo para o câncer, há apenas uma causa principal [...] o metabolismo”. Esta frase não somente relaciona o câncer com o metabolismo, mas atribui a ele a causalidade, indicando que, sim, o câncer, acima de tudo, é uma doença essencialmente metabólica. E isso mostra, portanto, que o metabolismo pode não só prover biomarcadores e novos alvos terapêuticos, mas também pode se mostrar como um caminho para a prevenção do câncer. Dessa

forma, sugere-se que hábitos alimentares, de atividade física e de sono, grandes reguladores do metabolismo, sejam mais investigados para observar suas relações com o surgimento e evolução de cânceres.

CONCLUSÃO

Em conclusão, esta pesquisa pretendeu contribuir com aspectos relevantes sobre o metabolismo energético de tumores, bem como sua perspectiva de impacto no diagnóstico precoce e preciso de câncer e na evolução de terapias direcionadas para alvejar, de maneira personalizada e seletiva, as células tumorais.

É evidente também que esta revisão apresenta limitações diversas, dentre elas: (1) o fato das palavras-chave serem de amplo espectro sobre o metabolismo tumoral, não foi possível aprofundar com riqueza de detalhes cada uma das vias, bem como os biomarcadores e terapias envolvidas em cada uma delas; (2) a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão definidos acabou por retirar muitos artigos relevantes para a realização desta revisão, o que possivelmente limitou a dissertação de alguns aspectos. No entanto, é perceptível que a limitação de ser um trabalho com um tema abrangente também pode ser visto como um benefício, visto que isso permitiu que se estabelecesse um panorama científico sobre o tema.

Em resumo, esta revisão bibliográfica dá suporte para a fundamentação de novas pesquisas sobre o metabolismo energético de células tumorais e que, finalmente, isso impacte positivamente a vida de pacientes oncológicos, promovendo diagnóstico precoce, melhoria do prognóstico e terapias personalizadas e menos agressivas para estes indivíduos.

REFERÊNCIAS

- 1 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Estimativa 2020: Introdução [Internet]. Brasil; 2020 [cited 2021 Feb 3]. Available from: <https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao#:~:text=A%20mais%20recente%20estimativa%20mundial,c%C3%A2nceres%20de%20pele%20n%C3%A3o%20melanoma>
- 2 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. O que é o câncer? [Internet]. Brasil; 2020 [cited 2021 Jan 11]. Available from: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>
- 3 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Estatísticas de câncer [Internet]. Brasil; 2020 [cited 2021 Jan 11]. Available from: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
- 4 Warburg OH. The Metabolism of Tumours: Investigations from the Kaiser Wilhelm Institute for Biology, Berlin-Dahlem. Journ. A. M. A. 1931.

- 5 Danhier P, Banski P, Payen VL, Grasso D, Ippolito L, Sonveaux P, Porporato PE. Cancer metabolism in space and time: Beyond the Warburg effect. *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics*. 2017;1858:556–572.
- 6 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* [Internet]. 2011 [cited 2021 Jan 20];144:646–674. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- 7 Altea-Manzano P, Cuadros AM, Broadfield LA, Fendt S. Nutrient metabolism and cancer in the in vivo context: a metabolic game of give and take. *EMBO reports*. 2020;21.
- 8 Park JH, Pyun WY, Park HW. Cancer Metabolism: Phenotype, Signaling and Therapeutic Targets. *Cells*. 2020;9.
- 9 He Y, Gao M, Tang H, Cao Y, Liu S, Tao Y. Metabolic intermediates in tumorigenesis and progression. *International Journal of Biological Sciences*. 2019;15:1187– 1199.
- 10 Williams D, Fingleton B. Non-canonical roles for metabolic enzymes and intermediates in malignant progression and metastasis. *Clinical and Experimental Metastasis* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jan 25];36:211–224. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10585-019-09967-0>
- 11 Kreuzaler P, Panina Y, Segal J, Yuneva M. Adapt and conquer: Metabolic flexibility in cancer growth, invasion and evasion. *Molecular Metabolism* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 25];33:83-101. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.08.021>
- 12 McGuirk S, Audet-Delage Y, St-Pierre J. Metabolic Fitness and Plasticity in Cancer Progression. *Trends in Cancer*. 2020;6:49–61.
- 13 Kim J, Deberardinis RJ. Mechanisms and Implications of Metabolic Heterogeneity in Cancer. *Cell Metabolism* [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 15];30:434–446. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.08.013>
- 14 Vaupel P, Multhoff G. Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding. *J Physiol*. 2021;599:1745–1757.
- 15 Ghanavat M, Shahrouzian M, Zayeri ZD, Banihashemi S, Kazemi SM, Saki N. Digging deeper through Glucose metabolism and its regulators in cancer and metastasis. *Life Sciences* [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 11];264 Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2020.126156>
- 16 Pereira-Nunes A, Afonso J, Granja S, Baltazar F. Lactate and Lactate Transporters as Key Players in the Maintenance of the Warburg Effect. *Advances in experimental Medicine and Biology*. 2020;1219:51-74.

- 17 Payen VL, Mina E, Van-Hée VF, Porporato PE, Sonveaux P. Monocarboxylate transporters in cancer. *Molecular Metabolism* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jan 26];1219:51-74. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S221287781930403X?token=4FFBB1C2871D6E6D008AE8A3CA43B28AC16D5794EB514F71974C05758867C87E85E687E59C39FC4CE9C8414D01952D81&originRegion=eu-west1&originCreation=20210520102846>
- 18 Neagu M, Constantin C, Popescu JD, et al. Inflammation and Metabolism in Cancer Cell-Mitochondria Key Player. *Frontiers in Oncology* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jan 28];9 Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2019.00348/full>
- 19 Wang Z, Dong C. Gluconeogenesis in Cancer: Function and Regulation of PEPCK, FBPase, and G6Pase. *Trends in Cancer*. 2019;5:30–45.
- 20 Grasmann G, Smolle E, Olschewski H, Leithner K. Gluconeogenesis in cancer cells – Repurposing of a starvation-induced metabolic pathway?. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jan 21];1872:24-36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.05.006>
- 21 Nakagawa T, Lanaspá MA, Millan IS, et al. Fructose contributes to the Warburg effect for cancer growth. *Cancer & Metabolism* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 25];8:24-36. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40170-020-00222-9>
- 22 Dauer P, Lengyel E. New Roles for Glycogen in Tumor Progression. *Trends in Cancer*. 2019;5:396–399.
- 23 Torresano L, Nuevo-Tapióles C, Santacatterina F, Cuezva JM. Metabolic reprogramming and disease progression in cancer patients. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 11];1866:396–399. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165721>
- 24 Alfarouk KO, Ahmed SB, Elliott RL, Benoit A, Alqahtani SS, Ibrahim ME. The Pentose Phosphate Pathway Dynamics in Cancer and Its Dependency on Intracellular pH. *Metabolites* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 13];10 Available from: www.mdpi.com/journal/metabolites
- 25 Tang Z, Xu Z, Zhu X, Zhang J. New insights into molecules and pathways of cancer metabolism and therapeutic implications. *Cancer Communications*. 2020;41:16–36.
- 26 Munir R, Lisec J, Swinnen JV, Zaidi N. Lipid metabolism in cancer cells under metabolic stress. *British Journal of Cancer* [Internet]. 2019 [cited 2021 May 18];120:1090–1098. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0451-4>
- 27 Kondouros N, Pouligiannis G. Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer. *British Journal of Cancer* [Internet]. 2019 [cited 2021 May 12];122:4-22. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0650-z>

- 28 Riscal R, Skuli N, Simon MC. Even Cancer Cells Watch Their Cholesterol!. *Molecular Cell* [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 14];76:220–231. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.09.008>
- 29 Coleman PS, Parlo RA. Warburg's Ghost-Cancer's Self-Sustaining Phenotype: The Aberrant Carbon Flux in Cholesterol-Enriched Tumor Mitochondria via Deregulated Cholesterogenesis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 23];9 Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.626316/full>
- 30 Tran Q, Lee H, Kim C, et al. Revisiting the Warburg Effect: Diet-Based Strategies for Cancer Prevention. *BioMed Research International*. 2020.
- 31 Sivanand S, Heiden MG, et al. Emerging Roles for Branched-Chain Amino Acid Metabolism in Cancer. *Cancer Cell* [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 16];37:147–156. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.12.011>
- 32 Lieu EL, Nguyen T, Rhyne S, Kim J. Amino acids in cancer. *Experimental & Molecular Medicine* [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 21];52:15-30. Available from: <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0375-3>
- 33 Cassim S, Vučetić M, Ždravlević M, Pouyssegur J. Warburg and Beyond: The Power of Mitochondrial Metabolism to Collaborate or Replace Fermentative Glycolysis in Cancer. *Cancers* [Internet]. 2020 [cited 2021 May 5];12:380–393. Available from: www.mdpi.com/journal/cancers
- 34 Luo Y, Ma J, Lu W. The significance of mitochondrial dysfunction in cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21:1–24.
- 35 Spencer NY, Stanton RC. The Warburg Effect, Lactate, and Nearly a Century of Trying to Cure Cancer. *Seminars in Nephrology*. 2019;39:380–393.
- 36 Lebelo MT, Joubert AM, Visagie MH. Warburg effect and its role in tumourigenesis. *Archives of Pharmacal Research*. 2019;42.
- 37 Ghashghaieinia M, Köberle M, Mrowietz U, Bernhardt I. Proliferating tumor cells mimick glucose metabolism of mature human erythrocytes. *Cell Cycle*. 2019;18:1316–1334.
- 38 Forkasiewicz A, Dorociak M, Stach K, Szelachowski P, Tabola R, Augoff K. The usefulness of lactate dehydrogenase measurements in current oncological practice. *Cellular & Molecular Biology Letters* [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 22];25 Available from: <https://doi.org/10.1186/s11658-020-00228-7>
- 39 Javaeed A, Ghauri SK. MCT4 has a potential to be used as a prognostic biomarker - a systematic review and meta-analysis. *Oncology Reviews*. 2019;13:88–96.
- 40 Lu J. The Warburg metabolism fuels tumor metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2019;38:157–164.

- 41 Jiang J, Srivastava S, Zhang J. Starve Cancer Cells of Glutamine: Break the Spell or Make a Hungry Monster?. *Cancers* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jun 10];11 Available from: www.mdpi.com/journal/cancers
- 42 Javaeed A, Ghauri SK. Clinically-targetable vulnerabilities in cancer metabolism: A systematic review and meta-analysis. *J Pak Med Assoc.* 2020;:2226– 2238.
- 43 Shuvalov O, Daks A, Fedorova O, Petukhov A, Barlev N. Linking metabolic reprogramming, plasticity and tumor progression. *Cancers.* 2021;13:1–25.
- 44 Maniam S, Maniam S. Cancer Cell Metabolites: Updates on Current Tracing Methods. *ChemBioChem.* 2020;21:3476–3488.