

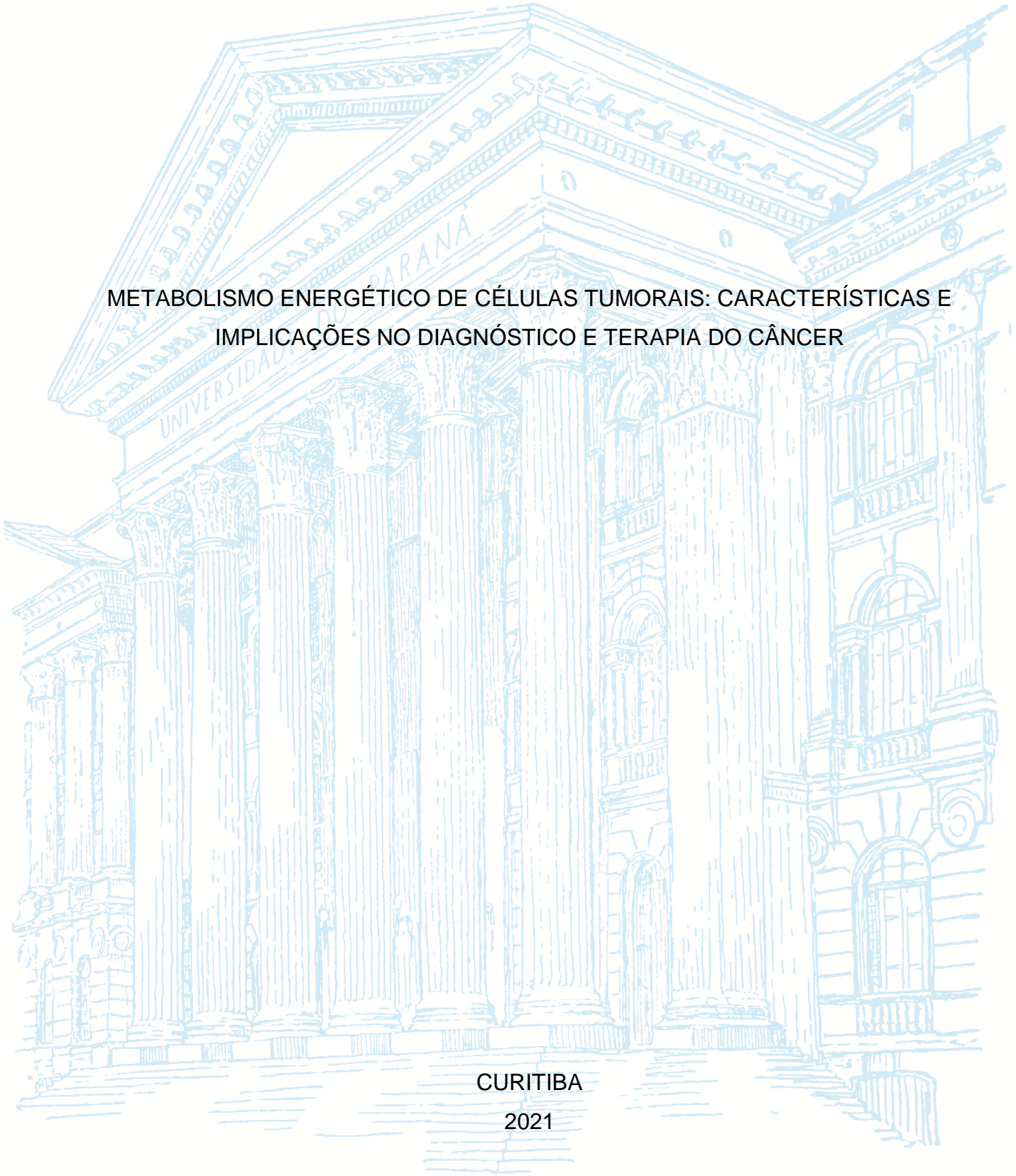
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LETÍCIA DALLA VECHIA HENSCHEL

METABOLISMO ENERGÉTICO DE CÉLULAS TUMORAIS: CARACTERÍSTICAS E
IMPLICAÇÕES NO DIAGNÓSTICO E TERAPIA DO CÂNCER

CURITIBA

2021



LETÍCIA DALLA VECHIA HENSCHERL

METABOLISMO ENERGÉTICO DE CÉLULAS TUMORAIS: CARACTERÍSTICAS E
IMPLICAÇÕES NO DIAGNÓSTICO E TERAPIA DO CÂNCER

Trabalho de Conclusão de Curso II apresentado ao curso de graduação em Biomedicina, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Claudio Fernandes

CURITIBA

2021

TERMO DE APROVAÇÃO

LETÍCIA DALLA VECHIA HENSCHEL

METABOLISMO ENERGÉTICO DE CÉLULAS TUMORAIS: CARACTERÍSTICAS E IMPLICAÇÕES NO DIAGNÓSTICO E TERAPIA DO CÂNCER

Trabalho de Conclusão de Curso II apresentado ao curso de Graduação em Biomedicina, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Prof. Dr. Luiz Claudio Fernandes

Orientador – Departamento de Fisiologia, UFPR

Profa. Dra. Fabíola Iagher

Departamento de Fisiologia, UFPR

Prof. Dr. Ricardo Fernandez Perez

Departamento de Fisiologia, UFPR

Curitiba, 12 de agosto de 2021.

Aos que vieram antes de mim, por me possibilitarem estar aqui e agora. Ao tio Maninho, ao dindo Vilmar e a tantos outros, que lutaram bravamente contra o câncer e pela vida nesse plano terreno.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a meus pais Sigmar e Ana por terem me trazido ao mundo, por serem os melhores pais que eu poderia ter e por me propiciarem tudo isso.

A meus avôs Antenor e Curt, avós Herculina e Amanda e demais antepassados, que permitiram que a vida chegasse até mim.

A todos os meus familiares, em especial, àqueles pelos quais cultivo grande carinho.

Aos primos que fizeram parte de tudo isso um pouco mais de perto: Lucas, Gui, Jaque, Fran e Laura.

À dinda Chris, pela conversa maravilhosa, pelos lanchinhos e cafés enquanto eu estudava e escrevia o projeto deste TCC e por todo o amor e conexão que temos.

Ao dindo Vilmar, por ser exemplo de força, valores, determinação e inspiração para esse TCC.

Ao tio Maninho (*in memoriam*), pela garra de lutar contra o câncer e também por me inspirar na execução desse trabalho.

Aos dindos Mário e Sulaike, por estarem presentes, mesmo à distância.

Ao meu namorado, Thiago Nery, por estar sempre presente, pelo amor, cuidado, paciência, compreensão e bom humor.

À Daiana, por ter me escolhido e me acolhido como voluntária e auxiliar de pesquisa e por ter me introduzido ao Laboratório de Metabolismo Celular.

À Gabriele, amiga de alma, por ter me falado da existência dessa vaga antes mesmo de ela ser anunciada e por ser uma pessoa incrível e inspiradora.

À Nathalie, mais que amiga, que me acompanhou literalmente a cada dia de evolução deste trabalho e me ajuda a ser uma pessoa melhor todos os dias.

À Nicole, a melhor *roommate* que eu poderia ter, por ter estado ao meu lado em momentos difíceis de crescimento.

A todos os meus amigos e amigas, de todos os tempos, por estarem ao meu lado em momentos tristes, felizes e de grande crescimento.

Ao meu orientador de anos já, professor Luiz Claudio, pela disponibilidade, atenção, paciência e excelentíssima orientação.

À professora Fabíola e ao professor Ricardo, por terem aceitado o convite para participação da banca de defesa deste trabalho.

Ao Curso de Biomedicina, aos colegas e aos professores, por me acolherem com zelo e carinho.

À Ciência, por ser tão magnífica e encantadora.

A Deus, pela vida, pela justiça e pela oportunidade de evoluir a cada dia.

*“O câncer, acima de todas as outras doenças, tem inúmeras causas secundárias. Mas mesmo para o câncer, há apenas uma causa principal...: **o metabolismo.**” (Otto Warburg)*

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – PRINCIPAIS MARCAS REGISTRADAS DO METABOLISMO ENERGÉTICO DE CÉLULAS TUMORAIS	16
FIGURA 2 – FLUXOGRAMA DA METODOLOGIA PARA SELEÇÃO DOS ARTIGOS CIENTÍFICOS DE REVISÃO.....	19
FIGURA 3 – VARIAÇÕES METABÓLICAS AO LONGO DA EVOLUÇÃO E MIGRAÇÃO TUMORAL.....	24
FIGURA 4 – COMPOSIÇÃO DO MICROAMBIENTE TUMORAL E HETEROGENEIDADE METABÓLICA A PARTIR DA INTERAÇÃO ENTRE CÉLULAS TUMORAIS E CÉLULAS ESTROMAIS, FIBROBLASTOS E LINFÓCITOS.....	26
FIGURA 5 – COMENSALISMO E SIMBIOSE METABÓLICA PELA TROCA DE LACTATO NO MICROAMBIENTE TUMORAL.....	31
FIGURA 6 – REGULAÇÃO DA PRODUÇÃO E CONSUMO DE LACTATO	32
FIGURA 7 – HISTÓRICO E INTERPRETAÇÃO DOS ESTUDOS DE WARBURG...	37
FIGURA 8 – ENZIMAS DISFUNCIONAIS NO CICLO DO ÁCIDO CÍTRICO NO CÂNCER.....	40
FIGURA 9 – METABOLISMO DE ÁCIDOS GRAXOS MEDIANTE DIFERENTES CONDIÇÕES NUTRICIONAIS E QUANTIDADES DE OXIGÊNIO	43
FIGURA 10 – REPROGRAMAÇÃO E REGULAÇÃO DO METABOLISMO DE GLICOSE E LIPÍDEOS EM CÉLULAS TUMORAIS.....	45
FIGURA 11 – RELAÇÃO ENTRE O METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS E O METABOLISMO DE GLICOSE EM CÉLULAS CANCEROSAS	47
FIGURA 12 – O PAPEL DOS AMINOÁCIDOS NAS VIAS METABÓLICAS EM TUMORES	51
FIGURA 13 – METABOLISMO CONVERGENTE E DIVERGENTE EM CÉLULAS TUMORAIS	58
FIGURA 14 – ESQUEMA DAS VIAS METABÓLICAS QUE JÁ SÃO ALVEJADAS NA CLÍNICA ONCOLÓGICA OU EM ENSAIOS CLÍNICOS	60
FIGURA 15 – ESTRATÉGIAS PARA ATINGIR A PLASTICIDADE METABÓLICA DE CÉLULAS TUMORAIS.....	63
FIGURA 16 – METABOLISMO ENERGÉTICO DE CÉLULAS TUMORAIS E SUAS IMPLICAÇÕES PARA PROGRESSÃO DO CÂNCER	67

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

2DG	- 2-deoxi-D-glicose
2-HG	- Ácido 2-hidroxi-glutárico
3-PG	- 3-fosfoglicerato
5-FU	- 5-fluouracil
6PGDH	- 6-fosfogliconato desidrogenase
ACC	- Acetil-Coa carboxilase
AG	- Ácido graxo
Akt	- Proteína quinase B
AMPK	- Proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina
ATP	- Adenosina trifosfato
BCAA	- Aminoácidos de cadeia ramificada
CAC	- Ciclo do ácido cítrico
CAF	- Fibroblasto associado ao câncer
CoA	- Coenzima A
CPT-1	- Carnitina palmitoil-transferase 1
CTE	- Cadeia transportadora de elétrons
cTX	- Drogas quimioterápicas
DHFR	- Dihidrofolato redutase
DNA	- Ácido desoxirribonucleico
EMT	- Transição epitélio-mesênquima
FADH ₂	- Flavina adenina dinucleotídeo
FBPase	- Frutose-1,6-bisfosfatase
FDG-PET	- Tomografia por emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose
FH	- Fumarato hidratase
G6Pase	- Glicose-6-fosfatase
G6PD	- Glicose-6-fosfato desidrogenase
GAPDH	- Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase
GDP	- Guanosina difosfato
Gln	- Glutamina
GLUT	- Transportadores de glicose
GPR81	- Receptor 81 acoplado à proteína G
GSH	- Glutathiona reduzida

GTP	- Guanosina trifosfato
HDACs	- Histonas deacetilases
HIF	- Fator induzível por hipóxia
HK	- Hexoquinase
HMGR	- Hidroxi-metil-glutaril-coa-redutase
IDH	- Isocitrato desidrogenase
LDH	- Lactato desidrogenase
LDHA	- Lactato desidrogenase isoforma A
MAPK	- Proteínas quinases ativadas por mitógenos
MCT	- Transportador de monocarboxilato
MPC1	- Carreador de piruvato mitocondrial-1
MRS	- Espectroscopia por ressonância magnética
mTORC	- <i>Mammalian target of rapamycin complex</i>
NADH	- Nicotinamida adenina dinucleotídeo
NADPH	- Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
NF-κB	- Fator nuclear kappa B
OXPHOS	- Fosforilação oxidativa
PDH	- Piruvato desidrogenase
PDK1	- Piruvato desidrogenase quinase 1
PEPCK	- Fosfoenolpiruvato carboxiquinase
PFK	- Fosfofrutoquinase
PFKFB3	- Frutose-2,6-bisfosfatase 3
PGC-1α	- Coativador-1 alfa do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama
PGI	- Fosfoglucoisomerase
pH	- Potencial hidrogeniônico
PHI	- Fosfohexose isomerase
PI3K	- Fosfoinositídeo 3-quinase
PKM1/M2	- Piruvato quinase M1/M2
PPP	- Via das pentoses fosfato
RMN	- Ressonância magnética nuclear
RNA	- Ácido ribonucleico
RNR	- Ribonucleotídeo redutase
ROS	- Espécies reativas de oxigênio

SD	- Succinato desidrogenase
SREBP	- <i>sterol-regulatory- element-binding protein</i>
STAT3	- Transdutores de sinal e ativadores de transcrição 3
TIGAR	- Regulador de apoptose e glicólise induzível por TP53
TME	- Microambiente tumoral
TS	- Timidilato sintase
UC	- Ciclo da ureia
UMP	- Uridina monofosfato
VEGF	- Fator de crescimento endotelial vascular
VEGFR	- Receptor do fator de crescimento endotelial vascular

LISTA DE SÍMBOLOS

α – alfa

β – beta

H^+ – próton

CO_2 – dióxido de carbono

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	OBJETIVOS	17
1.1.1	Objetivo geral	17
1.1.2	Objetivos específicos.....	17
2	METODOLOGIA	18
3	CÂNCER E METABOLISMO	20
3.1	DISFUNÇÃO METABÓLICA: CAUSA PRIMÁRIA DO CÂNCER? O CÂNCER COMO DOENÇA METABÓLICA	20
3.2	HETEROGENEIDADE, PLASTICIDADE, ADAPTAÇÃO E REPROGRAMAÇÃO METABÓLICA EM TUMORES.....	21
3.3	A CONTRIBUIÇÃO DO MICROAMBIENTE TUMORAL PARA A HETEROGENEIDADE METABÓLICA.....	24
4	CARACTERIZAÇÃO DAS VIAS METABÓLICAS EM TUMORES	27
4.1	METABOLISMO DE CARBOIDRATOS.....	27
4.1.1	Glicólise e efeito Warburg.....	27
4.1.2	Efeito Warburg reverso, MCTs e lactato.....	29
4.1.3	Gliconeogênese.....	33
4.1.4	Metabolismo de frutose e glicogênio	34
4.1.5	Via das pentoses-fosfato	35
4.2	DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL, CICLO DO ÁCIDO CÍTRICO, FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA	36
4.2.1	Disfunção mitocondrial: mito ou realidade?	36
4.2.2	Ciclo do ácido cítrico e fosforilação oxidativa	38
4.3	METABOLISMO DE LIPÍDEOS E CORPOS CETÔNICOS.....	41
4.3.1	Metabolismo de ácidos graxos	41
4.3.2	Metabolismo de colesterol.....	42
4.3.3	O papel dos corpos cetônicos	44
4.4	METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS	47
4.4.1	Glutamina	48
4.4.2	Aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAS).....	49
4.4.3	Ciclo da ureia e outros aminoácidos.....	49
5	PAPÉIS ATÍPICOS (NÃO-CANÔNICOS) DE ENZIMAS METABÓLICAS ..	52

6	BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DE CÂNCER ASSOCIADOS COM O METABOLISMO ENERGÉTICO DE TUMORES ...	53
6.1	BIOMARCADORES PARA DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO.....	54
7	ONCOTERAPIAS DISPONÍVEIS E INVESTIGADAS BASEADAS NO METABOLISMO ENERGÉTICO TUMORAL	56
7.1	PANORAMA ATUAL SOBRE OS DESAFIOS NO DESENVOLVIMENTO DE TERAPIAS BASEADAS NO METABOLISMO TUMORAL.....	56
7.2	COMPREENDENDO AS TERAPIAS ALVEJANDO O METABOLISMO: FENÓTIPOS CONVERGENTES E DIVERGENTES	57
7.3	PERSPECTIVAS PARA SE ATINGIR O METABOLISMO DE CÉLULAS TUMORAIS.....	58
7.4	PRINCIPAIS ALVOS TERAPÊUTICOS RELACIONADOS COM ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM TUMORES: DA PESQUISA PARA A CLÍNICA	59
7.4.1	Intermediários metabólicos.....	60
7.4.2	Dietas e modulação do metabolismo tumoral.....	61
7.4.3	Alvos do metabolismo de carboidratos e mitocondriais.....	61
7.4.4	Alvos do metabolismo de lipídeos	63
7.4.5	Alvos do metabolismo de aminoácidos.....	64
7.4.6	Novas descobertas de terapias direcionadas ao metabolismo de tumores ..	65
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
	REFERÊNCIAS	71

1 INTRODUÇÃO

O câncer é considerado o principal problema de saúde pública do mundo (BRAY et al., 2018 apud INCA, 2020b) e é caracterizado por ser um conjunto de mais de 100 doenças com crescimento descontrolado e rápido de células aberrantes, pouco diferenciadas e agressivas, com capacidade de migrarem e invadirem tecidos saudáveis (caracterizando metástase) (INCA, 2020c). Sua habilidade de se proliferar e formar metástases irá determinar sua agressividade e prejuízos para o paciente (INCA, 2020c).

Devido a essa agressividade, o câncer levou a óbito cerca de 9,6 milhões de pessoas no ano de 2018, com mais de 18 milhões de novos casos no mundo (BRAY et al., 2018 apud INCA, 2020b). As neoplasias não distinguem homens e mulheres, afetam os dois sexos de maneira semelhante. Em 2018, mais de 200 mil pessoas foram a óbito no Brasil, em razão dos efeitos induzidos por tumores malignos (INCA, 2020a), o que mostra a relevância desse tema e do diagnóstico precoce, bem como a importância de se desenvolver terapias novas e alternativas.

Nesse sentido, o metabolismo energético de células tumorais se apresenta como um universo a ser explorado, tanto como ferramenta de diagnóstico quanto para desenvolvimento de novas drogas. Isso se deve ao fato de que muitas são as alterações no metabolismo de tumores quando comparados a células normais. Essa constatação se iniciou com os trabalhos com tumores de Otto Heinrich Warburg, fisiologista e bioquímico alemão, em 1925. Warburg (1931) verificou que as células cancerígenas mantêm a glicólise – via de catálise da glicose em piruvato, com saldo de 2 adenosinas trifosfato (ATPs) – ativada, 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 pesquisa era o pontapé necessário para que outras fossem desenvolvidas na área de metabolismo tumoral. Assim, observou-se no último século que o efeito Warburg é somente uma dentre uma série de alterações metabólicas presentes em tumores (DANHIER et al., 2017).

Apesar de demonstrarem muitas alterações em comum, os cânceres variam intensamente quanto às características genéticas e histopatológicas, à progressão, à agressividade, à resposta a terapias, ao prognóstico, etc (SAITO et al., 2015, p. 5). Da mesma maneira, o metabolismo energético de células tumorais também se

encontra diversificado, dependendo do grau de diferenciação, agressividade, evolução e local em que estas estão inseridas. Para suprir as demandas de rápida proliferação celular, as células cancerígenas 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 dividir (DANHIER et al., 2017). Nesse sentido, mudanças metabólicas reversíveis são a base molecular para tamanha plasticidade dos tumores (SHUVALOV et al., 2021).

Dessa forma, a composição de um metabolismo plástico e aberrante já foi atribuída como uma das principais marcas registradas do câncer (HANAHAN; WEINBERG, 2011). Esta reprogramação metabólica conta com aumento de vias de anabolismo (síntese de moléculas complexas) e com glicólise aeróbica para a promoção de carcinogênese, proliferação tumoral, formação de metástase e resistência a fármacos (PARK; PYUN; PARK, 2020), tornando-se, além de uma marca registrada, uma estratégia fundamental para a sobrevivência e o “sucesso” do tumor.

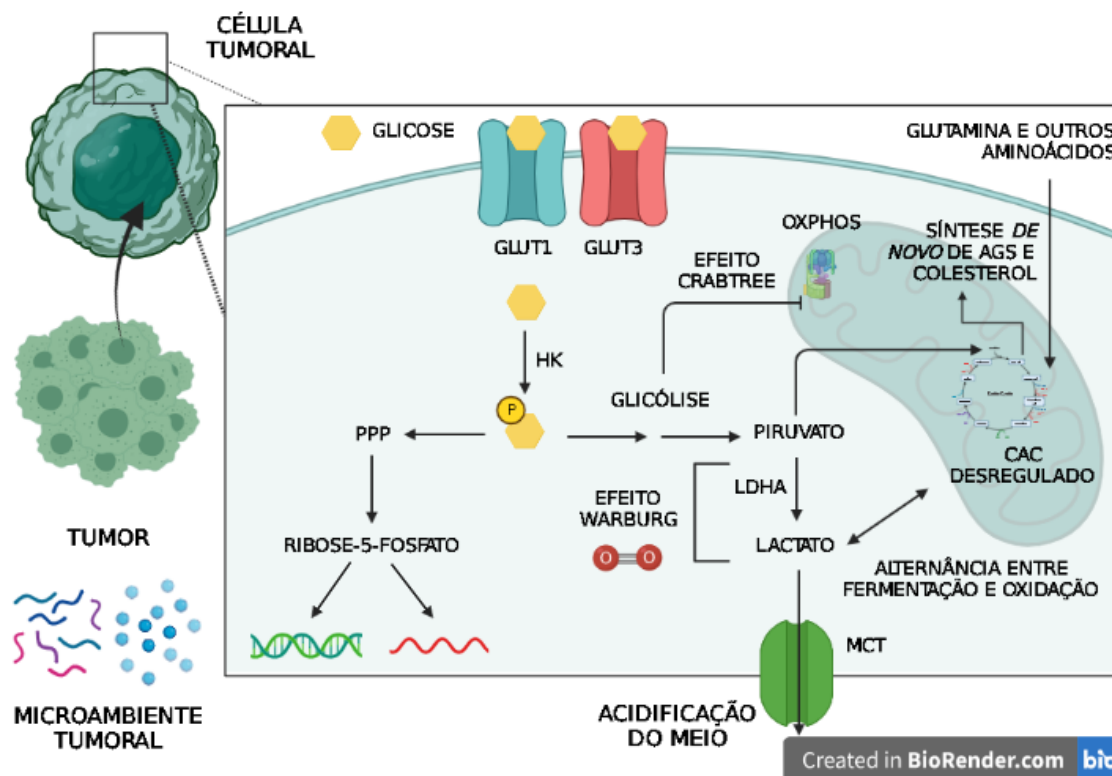
A reprogramação metabólica em tumores apresenta algumas assinaturas comuns/padrões entre diferentes tipos de cânceres (ver figura 1, com o compilado de algumas das marcas registradas do metabolismo tumoral). Por esta razão, o metabolismo energético pode ser um “tendão de Aquiles” dessa doença, com grande potencial para aprimoramento de diagnóstico e terapias. Logo, é essencial que a heterogeneidade metabólica seja compreendida, pois ela pode ser ferramenta auxiliar para prever resultados clínicos dos pacientes e pode interferir na susceptibilidade do tumor frente às terapias (KIM; DEBERARDINIS, 2019).

Diante disso, é imprescindível que se conheça com profundidade o metabolismo de carboidratos, lipídeos e aminoácidos em tumores, visto que servem de substrato para síntese de estruturas celulares e também para produção de energia para replicação das células aberrantes, podendo ter papel essencial na progressão tumoral. Com isso, surge a possibilidade de se encontrar novos biomarcadores para diagnóstico precoce de câncer, bem como novos alvos terapêuticos para tratamento dos pacientes.

Contudo, perante tamanho volume de artigos publicados na área de oncologia anualmente, surge a demanda por um trabalho que compile e descreva informações recentes acerca do metabolismo energético de células tumorais, bem como o estado

da arte na busca por biomarcadores e alvos terapêuticos atrelados às modificações no metabolismo de tumores. Assim, o presente estudo discute os papéis primários e regulatórios de diferentes vias metabólicas na progressão tumoral e suas implicações para potencial aprimoramento diagnóstico e/ou terapêutico.

FIGURA 1 – PRINCIPAIS MARCAS REGISTRADAS DO METABOLISMO ENERGÉTICO DE CÉLULAS TUMORAIS



FONTE: A autora (2021).

LEGENDA: A figura representa uma célula cancerosa contida em microambiente tumoral, destacando as principais marcas registradas no metabolismo energético de tumores. Os transportadores de glicose GLUT1 e GLUT3 encontram-se hiperexpressos, captando glicose do meio extracelular. A glicose, por sua vez, é fosforilada pela hexoquinase (HK), formando glicose-6-fosfato, molécula que pode seguir pela glicólise ou para a via das pentoses fosfato (PPP). Nesse caso, é modificada formando posteriormente ribose-5-fosfato, açúcar que é utilizado na síntese de nucleotídeos ácido desoxirribonucleico (DNA) e ácido ribonucleico (RNA). A glicose-6-fosfato também pode seguir a via glicolítica, a qual se encontra hiperativada (efeito Warburg), formando lactato na presença de oxigênio ao seu término, preferencialmente, pela lactato desidrogenase A (LDHA). O transporte de lactato (junto de H^+) pelo transportador de monocarboxilato (MCT) acidifica o meio extracelular, favorecendo a formação do microambiente tumoral. Dependendo da célula tumoral, o metabolismo se alterna entre fermentativo e oxidativo, induzindo fosforilação oxidativa (OXPHOS) na mitocôndria. O efeito Crabtree se refere à capacidade da glicólise induzir inibição da OXPHOS em algumas células tumorais. O piruvato formado pela via glicolítica pode formar citrato para ser desviado na síntese de novo de ácidos graxos (AGs) e colesterol, essenciais para formação de membranas celulares e proliferação celular. O ciclo do ácido cítrico (CAC) pode ser abastecido por diversos aminoácidos, merecendo destaque a glutamina, aumentando a produção de energia na célula cancerosa e o aporte de esqueletos carbônicos para outras biossínteses. O CAC, por sua vez, encontra-se desregulado.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

- Descrever o metabolismo energético de células tumorais e suas implicações para o diagnóstico e tratamento do câncer.

1.1.2 Objetivos específicos

- Caracterizar as vias metabólicas presentes nas células tumorais;
- Avaliar o potencial destas vias e metabólitos como biomarcadores;
- Avaliar as terapias disponíveis e em andamento relacionadas ao metabolismo energético dos tumores para aprimoramento da oncoterapia.

2 METODOLOGIA

Para produção do presente trabalho, foi realizada pesquisa bibliográfica, de caráter descritivo e exploratório, resultando na construção de revisão sistemática de artigos científicos de revisão acerca do 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 optada em virtude do grande volume de artigos publicados sobre o tema em voga. 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.

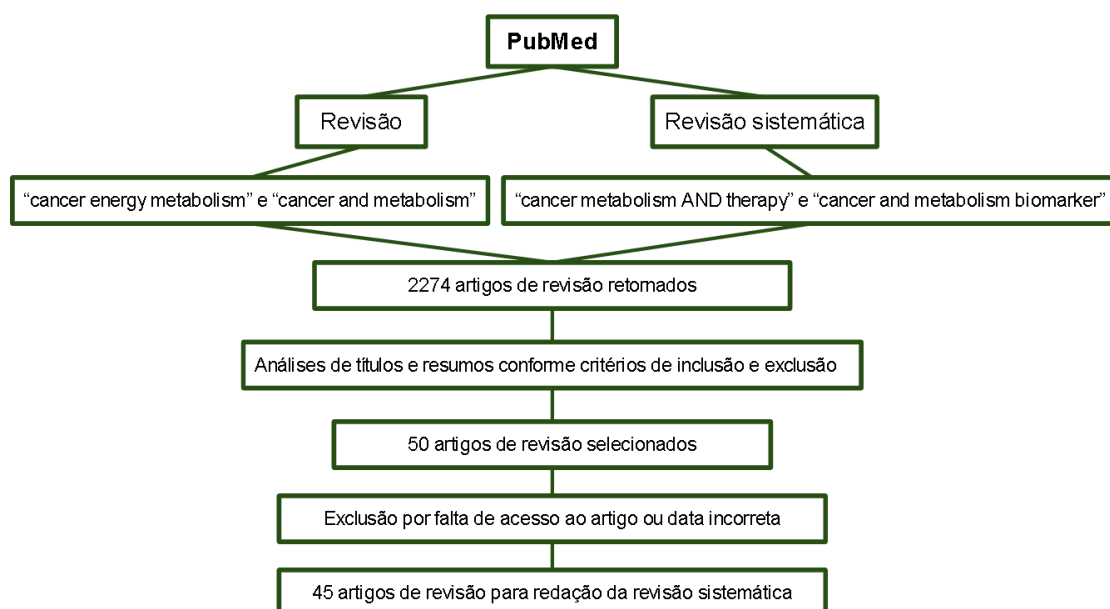
A plataforma PubMed retornou 2274 artigos de revisão dentro dos critérios supracitados. As seguintes abordagens presentes nos títulos dos artigos foram definidas como critérios de exclusão: cânceres específicos, temas diretamente relacionados a genes e ácidos ribonucleicos (RNAs) não codificantes, microbiota, regulação gênica, estresse oxidativo, imunidade, hipóxia, dietas, resistência a drogas, aminoácidos e enzimas específicos e microambiente tumoral. Dessa maneira, foram inclusos os 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 se utilizou de 45 artigos para escrita dos capítulos seguintes. A figura 2 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, permitindo uma interpretação mais ágil dos trabalhos, bem como uma escrita dinamizada e articulada. A redação da presente revisão sistemática se pautou nos objetivos do projeto, elencando-se em capítulos, primeiramente, considerações gerais sobre metabolismo e câncer e, posteriormente, características do metabolismo energético de células tumorais, biomarcadores e oncoterapias relacionadas. Finalmente, foram feitas considerações conclusivas sobre o estado da arte do tema em questão.

FIGURA 2 – FLUXOGRAMA DA METODOLOGIA PARA SELEÇÃO DOS ARTIGOS CIENTÍFICOS DE REVISÃO



FONTE: A autora (2021).

LEGENDA: A busca pelos artigos foi realizada na plataforma PubMed, utilizando o filtro de Revisão para as palavras-chave “cancer energy metabolism” e “cancer and metabolism” e o filtro de Revisão sistemática para “cancer metabolism AND therapy” e “cancer and metabolism biomarker”. 2274 artigos de revisão foram retornados pela plataforma, dos quais 50 foram selecionados a partir da análise dos títulos e resumos conforme os critérios de inclusão e exclusão abordados no texto. Os artigos aos quais não foi possível o acesso na íntegra e aqueles que estavam com a data incoerente com o período estabelecido de busca foram excluídos, restando 45 artigos de revisão para a redação da presente revisão sistemática.

3 CÂNCER E METABOLISMO

3.1 DISFUNÇÃO METABÓLICA: CAUSA PRIMÁRIA DO CÂNCER? O CÂNCER COMO DOENÇA METABÓLICA

Existe um consenso razoavelmente estabelecido acerca da origem dos tumores: mutações cumulativas em oncogenes e genes supressores de tumor que afetam o estado proliferativo da célula, criando um fenótipo aberrante, com evasão de apoptose, danos persistentes no DNA, replicação ilimitada, etc. Contudo, evidências parecem indicar que essas anomalias genéticas poderiam ser derivadas de uma função mitocondrial comprometida, o que foi demonstrado por alguns experimentos com transferência de mitocôndrias tumorais em células saudáveis, com constituição de fenótipos tumorigênicos (POLJSK et al., 2019).

Nesse contexto, a Teoria do Comprometimento Metabólico/Teoria Mitocondrial do Câncer surge como forma de quebrar os padrões aparentemente consensuais da literatura acerca da iniciação de tumores. De acordo com essas teorias, o câncer é uma doença metabólica, sendo relacionado a distúrbios na produção energética, pela disfunção metabólica e debilidade no funcionamento das mitocôndrias (POLJSK et al., 2019). Assim, as alterações metabólicas seriam vistas como causa primária da iniciação tumoral, e não como efeito de mutações cumulativas. Conforme a hipótese de Warburg, células normais com danos irreversíveis e persistentes na capacidade respiratória e com habilidades em intensificar a via glicolítica seriam aptas para formar células tumorais (POLJSK et al., 2019).

Dessa maneira, vê-se o papel crucial da dieta na iniciação e progressão de diferentes tipos de cânceres, visto que esta influencia diretamente nas concentrações e tipos de metabólitos circulantes, por ser fonte primária de nutrientes para funcionamento do organismo. A dieta colabora para o crescimento tumoral de diferentes maneiras, como através da produção aumentada de espécies reativas de oxigênio (ROS), alterações no metabolismo das células, redução de mecanismos antioxidantes, promoção de inflamação e modificação da função e infiltração de células do sistema imunológico para ataque às células tumorais. Os estresses celular e oxidativo em células gerados continuamente por dietas ocidentais ricas em

lipídeos e carboidratos podem provocar danos no DNA, favorecendo a tumorigênese (ALTEA-MANZANO et al., 2020).

Pode se afirmar, ainda, que a relação entre genética e metabolismo é uma via de mão dupla no câncer. O metabolismo desregulado colabora para vias de sinalização celular se tornarem defeituosas, o que favorece a proliferação intensa de células tumorais pelo abastecimento com “*building blocks*”, potencial redox e energia. Por outro lado, algumas vias de transdução de sinal oncogênicas, como fosfoinosítideo 3-quinase (PI3K)/proteína quinase B (AKT), Myc e proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) interferem na expressão de genes relacionados ao metabolismo, promovendo a atividade de enzimas (PARK; PYUN; PARK, 2020).

Além desta relação, as células cancerosas também podem usar intermediários do metabolismo reprogramado para interferir na epigenética e induzir alterações nas modificações pós-transcricionais da cromatina (HE et al., 2019). O metabolismo transformado é capaz de produzir substratos para enzimas epigenéticas, modulando o estado epigenômico das células tumorais. (WILLIAMS; FINGLETON, 2019). Por conseguinte, a proliferação celular desenfreada é favorecida pelo aumento da produção de energia e macromoléculas devido a essas alterações (HE et al., 2019).

As modificações metabólicas de maneira acumulada, em conjunto, propiciam a síntese de moléculas diversas de maneira exacerbada. Isso, por conseguinte, irá contribuir para a composição de um ambiente inflamatório (NEAGU et al., 2019), o qual favorecerá o desenvolvimento do tumor por diversos mecanismos.

3.2 HETEROGENEIDADE, PLASTICIDADE, ADAPTAÇÃO E REPROGRAMAÇÃO METABÓLICA EM TUMORES

Da mesma forma que os tumores apresentam um mosaico genético, também demonstram uma grande heterogeneidade metabólica. Isso se deve a mutações genéticas, ao microambiente tumoral (PARK; PYUN; PARK, 2020) e também à localidade e etapa de progressão do tumor. Essa heterogeneidade é tão efetiva em cânceres que até mesmo dentro do mesmo tumor são formadas variações metabólicas, conforme gradiente nutricional e de oxigênio definido pelo aporte

sanguíneo, composição do microambiente e presença de células do sistema imunológico (KREUZALER et al., 2019).

O pontapé inicial para os estudos acerca da reprogramação metabólica em tumores se deu na década de 1920, com os experimentos do cientista alemão Otto Warburg. Ele verificou que as células tumorais, mesmo na presença de oxigênio, realizavam intensa glicólise (ver tópico 4.1.1). Warburg atribuiu esse efeito a um dano na respiração mitocondrial. No entanto, estudos mais recentes contradizem o que Warburg postulou, afirmando que a fosforilação oxidativa (OXPHOS) se encontra intacta nas mitocôndrias de células tumorais. Apesar desse paradoxo, fato é que os tumores apresentam glicólise exacerbada, não somente pela produção de energia, mas também para suprimento de demandas de “*building blocks*” e para sobrevivência em ambientes hipóxicos (PARK; PYUN; PARK, 2020).

Um ponto relevante a se destacar é que a reprogramação metabólica em tumores não é apenas uma mera mudança fenotípica, mas tem consequências importantes para a proliferação do câncer, através de modificações em vias de transdução de sinal e processos celulares (PARK; PYUN; PARK, 2020). Para suprirem suas necessidades energéticas e estruturais, os tumores apresentam fenótipos metabólicos altamente adaptáveis e plásticos, dos quais se aproveitam para sobreviverem ao estresse ambiental, como privação prolongada de nutrientes e hipóxia, induzidas por baixa vascularização do tumor.

Para otimizar o aproveitamento dos nutrientes, as células cancerosas potencializam a atividade de enzimas do metabolismo energético e promovem maior captura de metabólitos do meio externo (PARK; PYUN; PARK, 2020), como glicose, lactato, ácidos graxos, etc. Dessa maneira, nesses casos, devido à abundância nutricional, a glicólise e a anaplerose (reações químicas que formam intermediários de vias metabólicas) podem ser reprimidas pela inibição da via da *mammalian target of rapamycin complex 1* (mTORC1) (KREUZALER et al., 2019).

Além da mTORC, outros reguladores metabólicos colaboram para a composição de uma plasticidade metabólica, como o fator induzível por hipóxia-1 (HIF-1), coativador-1alfa do receptor ativado por proliferadores de peroxissomo gama (PGC-1 α) e AMPK. Detectando o estado energético da célula tumoral e a disponibilidade de nutrientes no meio e reagindo com diferentes proteínas, estes reguladores conseguem modular a adaptabilidade do metabolismo celular, favorecendo a progressão tumoral (MCGUIRK; AUDET-DELAGE; ST-PIERRE,

2020). O HIF-1, em especial, é capaz de modular a expressão gênica de proteínas e enzimas-chave do metabolismo, como as relacionadas com o transporte de glicose, com a glicólise, via das pentoses fosfato (PPP) e algumas etapas que antecedem o CAC (MOLDOGAZIEVA; MOKHOSOEV; TARENTIEV, 2020).

Ademais, a *up*-regulação de enzimas de inúmeras vias compõe a reprogramação metabólica, como observado na biossíntese de lipídeos, glutaminólise, glicólise e PPP. Em contrapartida, proteínas envolvidas com a OXPHOS costumam estar *down*-reguladas nas mitocôndrias (TORRESANO et al., 2020). O PGC-1 α (um fator co-transcricional), por exemplo, é capaz de induzir a expressão de inúmeras proteínas relacionadas com o desenvolvimento do tumor, como para o metabolismo de lipídeos e glutamina e para a OXPHOS (alguns tumores podem permanecer com a OXPHOS altamente ativa – ver capítulo 5), e estimular a biogênese mitocondrial (MCGUIRK; AUDET-DELAGE; ST-PIERRE, 2020).

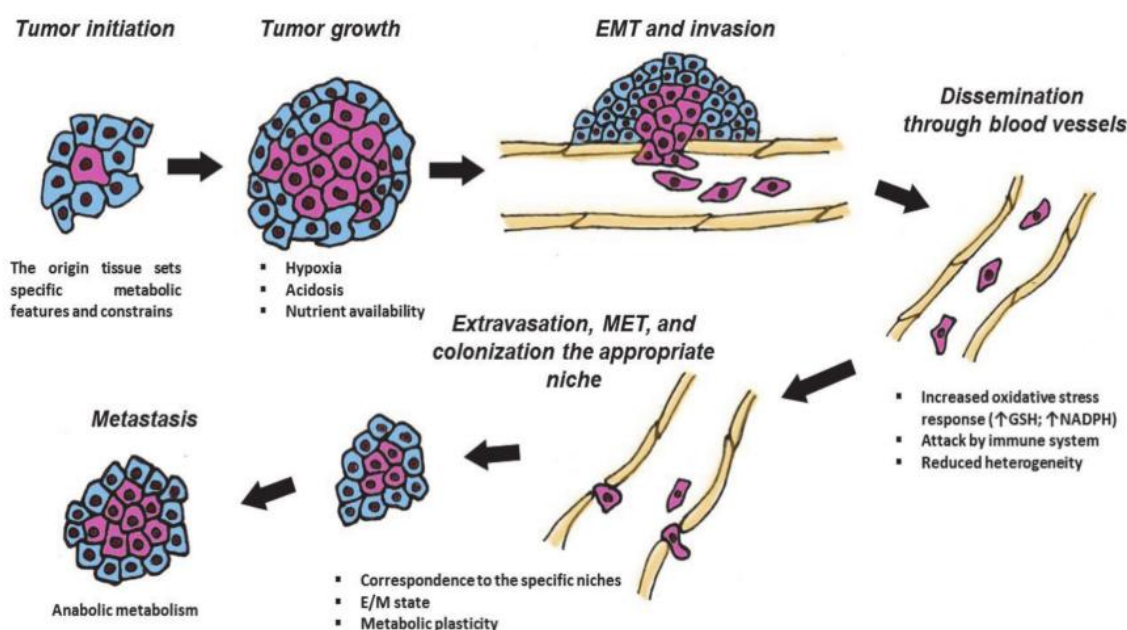
Outro aspecto relevante a ser abordado em relação à adaptabilidade metabólica é esta propriedade dentro do contexto metastático. Metástases são caracterizadas pela propagação e invasão de células cancerosas em outros tecidos além do seu local primário. As células passam então pela transição epitélio-mesênquima (EMT), adquirindo fenótipos (ver detalhes na figura 3) que viabilizem o acesso a vasos linfáticos e sanguíneos, iniciando a colonização em outros locais (KREUZALER et al., 2019).

Com esse processo, já foram associadas glicólise aeróbica, lipólise e consumo aumentado de glutamina (WILLIAMS; FINGLETON, 2019). Assim, ao transitarem por diferentes ambientes com distintas condições e disponibilidades de oxigênio e nutrientes, estas células tumorais precisarão se utilizar das propriedades de flexibilidade e adaptabilidade metabólica para conseguirem sobreviver e colonizarem outros tecidos (KREUZALER et al., 2019). Desse modo, torna-se inquestionável o papel destas características metabólicas para o “sucesso” do câncer em um organismo. Logo, mais do que a intensificação da atividade de vias específicas, o metabolismo de células tumorais consiste de uma plasticidade generalizada da regulação de suas vias (SHUVALOV et al., 2021).

Outra questão importante para ser descrita quanto à heterogeneidade metabólica é que os mesmos *drivers* oncogênicos podem gerar diferentes fenótipos metabólicos em órgãos distintos. Uma possibilidade para explicar este fenômeno

seria – parcialmente – a influência de fatores epigenéticos tecido-específicos, fazendo com que as células tumorais mantivessem fenótipo metabólico semelhante ao seu tecido primário (KIM; DEBERARDINIS, 2019).

FIGURA 3 – VARIAÇÕES METABÓLICAS AO LONGO DA EVOLUÇÃO E MIGRAÇÃO TUMORAL



FONTE: SHUVALOV et al. (2021).

LEGENDA: Na iniciação tumoral, a célula neoplásica se mantém sob influência das configurações metabólicas específicas do tecido primário. Com o passar do crescimento tumoral, o suprimento de oxigênio e a disponibilidade de nutrientes começa a diminuir, gerando hipóxia, privação nutricional e acidose devido à produção e liberação de lactato pelo aumento da atividade da glicólise. Posteriormente, ocorre a transição epitélio-mesênquima e a invasão de células tumorais na corrente sanguínea. Ao entrar nos vasos, estas ficam expostas a grandes quantidades de oxigênio – o que ativa mecanismos de resposta ao estresse oxidativo, como glutatona reduzida (GSH) e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) –, são atacadas por leucócitos circulantes e reduzem sua heterogeneidade. Para sobreviverem, mantêm estado metabólico híbrido, com via glicolítica e OXPHOS ativadas, o que facilita também a metástase ao extravasarem em nicho apropriado. Aí, sofrem transição mesênquima-epitélio e iniciam a colonização com retomada da plasticidade metabólica. No estabelecimento das metástases, mantém-se um fenótipo anabólico.

3.3 A CONTRIBUIÇÃO DO MICROAMBIENTE TUMORAL PARA A HETEROGENEIDADE METABÓLICA

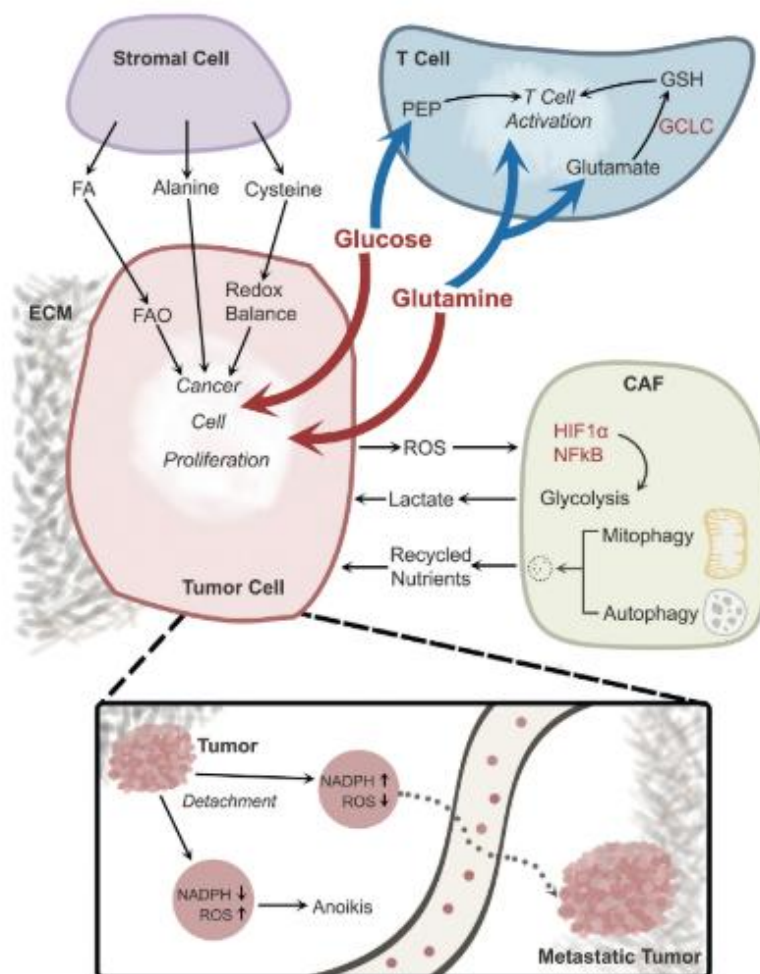
Não é o foco do presente estudo, mas não há como falar sobre heterogeneidade metabólica de tumores sem abordar as relações deste com o meio em que está inserido. Dessa forma, notam-se interações de grande importância entre células tumorais e células estromais, fibroblastos associados ao câncer (CAF)

e células T, as quais estimulam a proliferação do tumor e os mecanismos de metástase (KIM; DEBERARDINIS, 2019).

O microambiente tumoral (TME) varia de acordo com o aporte sanguíneo local, a quantidade de nutrientes presentes e também com os tipos de células presentes; é formado por diversas moléculas de sinalização, vasos sanguíneos, CAFs, células do sistema imunológico e matriz extracelular. Com um TME rico e diversificado, as células tumorais conseguem se utilizar dos nutrientes disponíveis localmente liberados pelas células residentes não-malignas, como células estromais e do sistema imunológico e CAFs (KIM; DEBERARDINIS, 2019).

A liberação de ROS pelas células cancerosas (ver detalhes na figura 4) induz a ativação de HIF-1 e fator nuclear kappa B (NF- κ B) nos CAFs, o que estimula a glicólise aeróbica nos fibroblastos, com consequente síntese de lactato. Este é devolvido para o meio e abastece o metabolismo energético do tumor (ver mais detalhes na seção 4.1.2). Processos induzidos de autofagia e de mitofagia nos CAFs propiciam nutrientes reciclados a partir da degradação lisossomal de componentes da célula e das mitocôndrias, respectivamente, para alimentar o tumor (KIM; DEBERARDINIS, 2019).

FIGURA 4 - COMPOSIÇÃO DO MICROAMBIENTE TUMORAL E HETEROGENEIDADE METABÓLICA A PARTIR DA INTERAÇÃO ENTRE CÉLULAS TUMORAIS E CÉLULAS ESTROMAIS, FIBROBLASTOS E LINFÓCITOS



FONTE: KIM; DEBERARDINIS (2019).

LEGENDA: Células estromais fornecem ácidos graxos e aminoácidos, como alanina e cisteína para proliferação do tumor. Este por sua vez oxida os ácidos graxos para formação de energia e utiliza a cisteína para formar glutatona e contribuir para o balanço redox da célula. A glicose e a glutamina são metabólitos usados tanto pelas células tumorais quanto pelas células T, as quais competem entre si por esses nutrientes. A avidez e alto consumo desses compostos pelo tumor são capazes de reprimir a ativação de linfócitos T pelo esgotamento da glicólise e da síntese de glutatona. A produção de ROS pelas células cancerosas induz ativação de HIF-1 α e NF- κ B, as quais estimulam a via glicolítica para produção e liberação de lactato para o TME. O lactato, junto aos nutrientes reciclados da autofagia e da mitofagia, abastece o metabolismo energético dos tumores e favorece a evolução tumoral por diferentes mecanismos. O desligamento das células tumorais da matriz extracelular (ECM) inibe a produção de NADPH, favorecendo a morte induzida pelas ROS – a anoikis. Para sobreviver a esse destacamento e progredirem para a circulação sanguínea, as células cancerosas estimulam a via das pentoses fosfato, aumentando a formação de NADPH, reduzindo o estresse oxidativo e promovendo a constituição de metástases distantes.

4 CARACTERIZAÇÃO DAS VIAS METABÓLICAS EM TUMORES

4.1 METABOLISMO DE CARBOIDRATOS

4.1.1 Glicólise e efeito Warburg

A glicólise é uma via metabólica que, genericamente, utiliza uma glicose para formar dois piruvatos, produzindo, nesse processo, 4 ATPs e 2 nicotinamida adenina dinucleotídeos (NADHs), e gastando 2 ATPs. A glicólise, além de gerar energia (na forma de ATP) e potencial redutor (na forma de NADH), contribui com inúmeros intermediários carbônicos para outras vias (PARK; PYUN; PARK, 2020). A glicólise sabidamente produz saldo energético baixo, o que gera um grande questionamento acerca da razão de células tumorais possuírem a via glicolítica intensamente ativa.

A resposta para esta pergunta se dá justamente pelo papel da molécula de glicose em fornecer cadeias carbônicas para diferentes vias do metabolismo, como a própria glicólise, a via de síntese de hexosaminas, a PPP e via de biossíntese de serina (PARK; PYUN; PARK, 2020). Vias de anabolismo, por sua vez, irão abastecer outras partes do metabolismo e processos celulares, com compostos intermediários, precursores, coenzimas e *building blocks* (aminoácidos, NADPH, nucleotídeos, piruvato, lactato, etc).

A glicólise alimenta o CAC com a síntese de piruvato, em condições de normóxia. Em hipóxia, por outro lado, a glicólise anaeróbica é intensificada, aumentando a produção de lactato, devido, sobretudo, à ativação de fatores de transcrição, os quais propiciam a expressão de enzimas da via glicolítica (KREUZALER et al., 2019). No entanto, não é somente sob condições de baixa concentração de oxigênio que a via glicolítica é ativada em células cancerígenas. Na década de 20, Warburg verificou que os tumores captavam grandes quantidades de glicose do meio, em comparação com células normais, mesmo na presença de oxigênio (CASSIM et al., 2020).

A glicose intensamente captada seguia o rumo da via glicolítica, formando grandes quantidades de lactato, o que foi chamado de “glicólise aeróbica” e, posteriormente, de “efeito Warburg” (CASSIM et al., 2020). O efeito Warburg nada mais é, portanto, que um fenótipo agressivo, com estratégias de biossíntese “egoístas” que suportam a evolução tumoral (VAUPEL; SCHMIDBERGER; MAYER,

2019). O *switch* metabólico, através do uso de vias de sinalização intracelulares (NEAGU et al., 2019), para ocorrência da glicólise aeróbica acontece em cerca de 70 a 80% dos cânceres que acometem seres humanos (VAUPEL; MULTHOFF, 2021), o que mostra a relevância em estudar e compreender este fenômeno.

Warburg assumiu, na época, que as mitocôndrias presentes nos tumores eram, de certa forma, danificadas e disfuncionais e, por isso, as células cancerosas não faziam fosforilação oxidativa. Mais tarde, descobriu-se que nem todos os tumores tinham essa característica (CASSIM et al., 2020; SHUVALOV et al., 2021) (ver mais no subitem 5.1).

A captação exacerbada de glicose é mediada, principalmente, pelos transportadores GLUT1 e GLUT3, os quais se encontram superexpressos em múltiplos cânceres. O GLUT1 apresenta grande afinidade pela glicose e está presente em tecidos normais (GHANAVAT et al., 2020), o que dificulta sua inibição para desenvolvimento de terapias. O GLUT3 possui, além de grande afinidade pela glicose, alta capacidade de transporte, pois é o tipo especialmente expresso em neurônios (bem como em tumores cerebrais) (GHANAVAT et al., 2020).

O GLUT1 e GLUT3 sozinhos não são capazes de suprirem as necessidades de glicose de células tumorais; logo, sugere-se que outros GLUTs também estejam envolvidos na captação de glicose em tumores. Poucas evidências existem acerca do papel do GLUT7 e GLUT9, mas o GLUT12 parece ser sensível à insulina e ter uma função essencial no metabolismo tumoral (GHANAVAT et al., 2020), mas ainda estudos mais aprofundados são necessários.

Ademais, observa-se que as enzimas da via glicolítica também se encontram com sua atividade alterada em tumores. O HIF-1, por exemplo, aumenta a expressão de enzimas desta via (GHANAVAT et al., 2020). Modificações químicas, como fosforilação e acetilação, também possuem papel imprescindível na modulação do metabolismo de glicose de células tumorais (TANG et al., 2020).

A hexoquinase (HK) é a primeira enzima atuante na glicólise, fosforilando a glicose a glucose-6-fosfato. A HK-2 é um tipo de HK ligada à membrana externa da mitocôndria e permite o aumento da glicólise em células tumorais, acessando diretamente a fonte de ATPs mitocondrial. Esta enzima já foi encontrada superexpressa em inúmeros tumores e é associada a iniciação, manutenção e metástase tumoral, possibilitando quimioresistência e tendo bom valor prognóstico (GHANAVAT et al., 2020).

Outra enzima, a fosfoglucoisomerase (PGI), capaz de interconverter glicose-6-fosfato e 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). Estas, por sua vez, realizam catálise nos passos finais da glicólise, desfosforilando o fosfoenolpiruvato a piruvato, etapa essencial para a produção de ATP (GHANAVAT et al., 2020).

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 um prognóstico desfavorável. De forma semelhante, outras enzimas ligadas à via glicolítica possuem sua expressão ou atividades alteradas em tumores, como a aldolase, fosfofrutoquinase, fosfoglicerato mutase, etc (GHANAVAT et al., 2020). Isto indica que existe ainda muito a ser explorado quanto ao potencial biomarcador e terapêutico de cada uma dessas proteínas no câncer.

4.1.2 Efeito Warburg reverso, MCTs e lactato

O efeito Warburg reverso se refere às interações entre células cancerosas e os fibroblastos a elas associados (também referido como acoplamento metabólico). Os CAFs têm seu metabolismo reprogramado por estímulos das células tumorais, propiciando aumento da glicólise aeróbica, da expressão do transportador de monocarboxilato-4 (MCT-4) e, conseqüentemente, da liberação de lactato no ambiente extracelular. O tumor, por sua vez, aproveita-se disso e capta o lactato do meio através do transportador de monocarboxilato-1 (MCT-1), o qual se encontra com expressão *up*-regulada (WILLIAMS; FINGLETON, 2019; KIM; DEBERARDINIS, 2019).

Além de sua função conhecida no metabolismo de células tumorais glicolíticas, o lactato recentemente foi descoberto como uma fonte importante para alimentar o metabolismo oxidativo de células cancerosas e também como um agente de sinalização (PAYEN et al., 2019). Tang et al. (2020) apontam que a tumorigênese pode não depender exclusivamente de altas taxas metabólicas da via glicolítica aeróbica, mostrando o lactato como fonte principal de carbonos para o CAC, até mesmo em áreas bem perfundidas.

Também já foi relatado que a produção de lactato aumentada pode favorecer a quimioatração de células cancerosas (KREUZALER et al., 2019). Ademais, a captação de lactato vem sendo mostrada como auxiliar à sobrevivência, crescimento e migração do tumor (WILLIAMS; FINGLETON, 2019) e, também, como supressor da função de células T e células *natural killers* (KIM; DEBERARDINIS, 2019).

A família dos 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, MCT2 e MCT4 são caracteristicamente *up*-regulados, principalmente em condições de hipóxia, em que o fator HIF-1 é ativado e induz a expressão gênica desses transportadores (PAYEN et al., 2019).

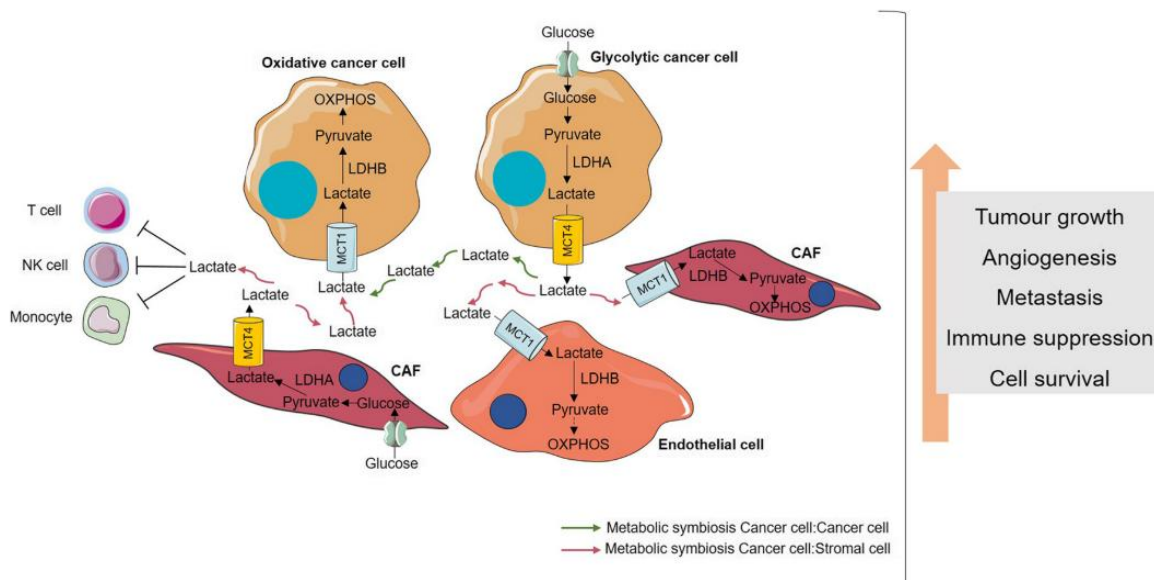
Há também uma simbiose metabólica mediada pelos MCTs, entre as próprias células tumorais, de maneira semelhante ao efeito Warburg reverso. Células oxidativas expressam MCT-1, captando lactato produzido e liberado por MCT-4 nas células glicolíticas. Assim, o metabolismo oxidativo é alimentado pela conversão de lactato em piruvato, o qual é direcionado para o CAC (ver mais na figura 5). Isso faz com que a glicose fique mais disponível para as células cancerosas que dependem exclusivamente de glicose para produzir energia, formando assim um comensalismo intratumoral (PAYEN et al., 2019).

O lactato, ainda por cima, é capaz de promover a angiogênese no microambiente tumoral, em seu papel de molécula sinalizadora. Através da interação entre células tumorais e endoteliais, o lactato estimula a produção de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e seu receptor, o VEGFR2 nas células do endotélio capilar, por meio da estabilização do fator HIF-1 α (PEREIRA-NUNES et al., 2020). Dessa maneira, o lactato facilita também a perfusão de nutrientes no microambiente tumoral, aumentando o sucesso de crescimento e proliferação das células cancerosas.

A lactato desidrogenase-1 (LDH-1) é composta por quatro subunidades H4, codificadas pelo gene LDHB (RAWAT et al., 2019) e 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 mitocôndria. Provavelmente, a LDH-1 também fornece prótons para acidificação dos lisossomos, facilitando a autofagia nas células tumorais oxidativas. A autofagia, destaca-se, é imprescindível para reciclar proteínas

oxidadas e mitocôndrias danificadas pela própria produção de ROS na CTE (PAYEN et al., 2019), fornecendo biomassa para o crescimento tumoral.

FIGURA 5 – COMENSALISMO E SIMBIOSE METABÓLICA PELA TROCA DE LACTATO NO MICROAMBIENTE TUMORAL

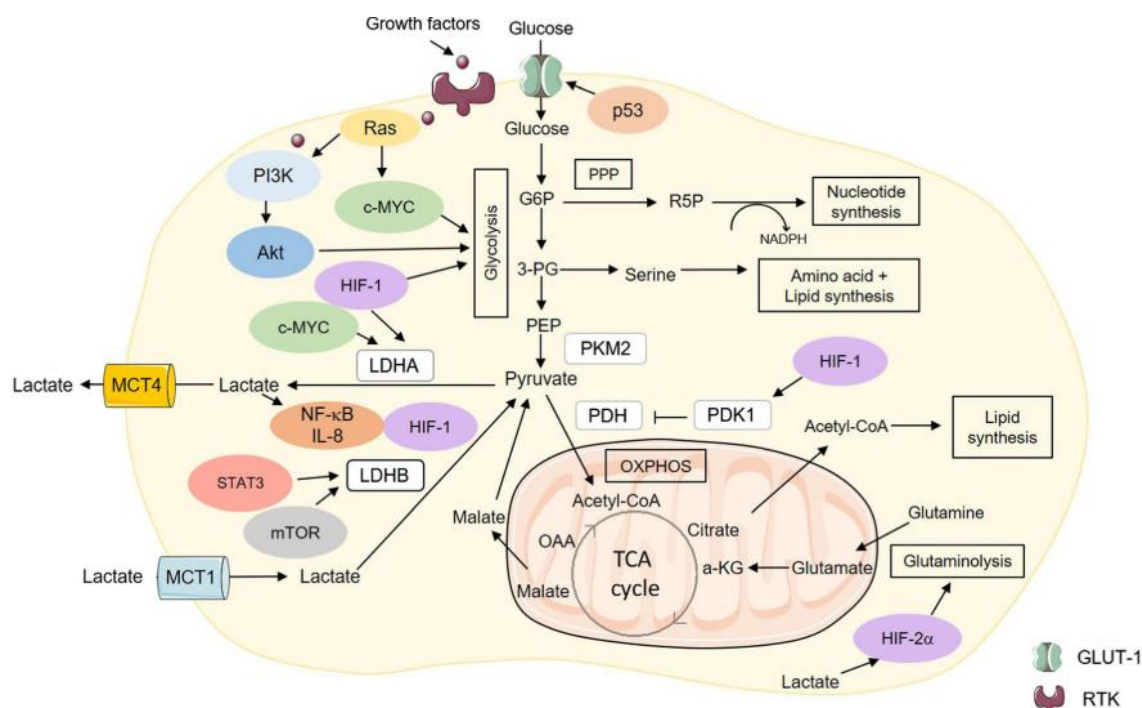


FONTE: MENDES; SERPA (2020).

LEGENDA: O lactato é uma molécula de extrema importância para a progressão tumoral. Em células tumorais glicolíticas, a glicose é destinada para a síntese de lactato, pela LDHA. O lactato formado é transportado pelas proteínas MCT4. Uma vez liberado no microambiente tumoral, o lactato pode ter vários papéis: (1) Promover imunossupressão por meio da inibição de células *natural killers*, células T e monócitos; (2) Mediar a angiogênese pela sua captação por células endoteliais para produção de energia; (3) Induzir reprogramação metabólica nos CAFs e servir de substrato para produção de energia nestas células associadas; e, principalmente, (4) Ser fonte de carbonos, pela sua conversão em piruvato, pela LDHB, para produção de energia em células cancerosas com fenótipo oxidativo. O comensalismo e simbiose metabólica gerados entre célula tumoral-célula tumoral e célula tumoral-CAF promove crescimento e sobrevivência das células cancerosas e facilita a formação de metástases.

Em processos relacionados a metástases em diferentes tipos de tumores, foi verificada também a presença de LDHA (ver outros papéis da LDH na figura 6) fosforilada, a qual é responsável pela conversão de piruvato a lactato na etapa final da via glicolítica. A expressão dessa enzima fosforilada na posição da tirosina 10 é proposta como um marcador prognóstico e até mesmo um futuro alvo terapêutico (NEAGU et al., 2019).

FIGURA 6 – REGULAÇÃO DA PRODUÇÃO E CONSUMO DE LACTATO



FONTE: MENDES; SERPA (2020).

LEGENDA: Os fatores de crescimento, uma vez ligados aos receptores tirosina quinase, induzem a ativação das vias PI3K/Akt e Ras, as quais ativam HIF-1 e c-MYC. HIF-1, c-MYC e a proteína p53 mutada (ou reprimida) promovem aumento da expressão de GLUT-1 e, consequentemente, aumento da taxa glicolítica. HIF-1 e c-MYC induzem também aumento da expressão de MCT4 e LDHA, a qual converte o excesso de piruvato formado pela glicólise em lactato. O MCT4, por sua vez, exporta o lactato para o TME. Como molécula sinalizadora, o lactato é responsável também por ativar HIF-1 α e a sinalização NF- κ B/interleucina-8. O lactato também pode ser captado do meio extracelular pelos MCT1 para ser convertido a piruvato pela LDHB e abastecer o CAC. A LDHB pode ser regulada tanto pela via da mTOR quanto diretamente pela STAT3 (transdutor de sinal e ativador de transcrição-3). Como já citado anteriormente, a G6P pode ser desviada para PPP para produção de nucleotídeos, enquanto que o 3-fosfoglicerato (3-PG) pode ser convertido em serina para fornecer substratos para biossíntese de outros aminoácidos, proteínas e lipídeos, contribuindo para a proliferação das células tumorais. O HIF-1 ativa a piruvato desidrogenase quinase-1 (PDK-1) que inativa a piruvato desidrogenase (PDH), impedindo a oxidação do piruvato a acetil-CoA e desviando-o para o fluxo de síntese de lactato. Por fim, o lactato também é capaz de induzir a estabilização do HIF-2 α , o que promove a glutaminólise em tumores.

O lactato, ainda, pode atuar como molécula sinalizadora (VAUPEL; SCHMIDBERGER; MAYER, 2019) e reguladora para a ativação de proteínas e expressão de genes, inibindo histonas deacetilases (HDACs), estimulando o metabolismo de aminoácidos e a imunotolerância ao tumor, e ativando seu receptor GPR81 (receptor 81 acoplado à proteína G) (gerando aumento na expressão de MCTs), facilitando assim a progressão do câncer (PAYEN et al., 2019).

O próton liberado no meio extracelular junto do lactato pelos MCTs contribui para a acidificação do microambiente tumoral. Isso favorece a consolidação de um

pH ótimo para o funcionamento das metaloproteinases de matriz (MOLDOGAZIEVA; MOKHOSOEV; TARENTIEV, 2020), o que favorece a degradação da mesma para as células tumorais invadirem outros tecidos (VAUPEL; SCHMIDBERGER; MAYER, 2019). Dessa forma, o transporte de lactato tem papel extremamente importante na etapa de invasão tumoral, o primeiro passo para se iniciar a metástase (PARK; PYUN; PARK, 2020). Por fim, o efeito Warburg e sua acidose consequente fazem com que o tumor fique mais heterogêneo na medida em que cresce (SHUVALOV et al., 2021). Assim, tanto o lactato quanto as proteínas envolvidas com sua catálise e transporte tornam-se interessantes como biomarcadores e/ou alvos terapêuticos.

4.1.3 Gliconeogênese

A gliconeogênese é uma via responsável por sintetizar glicose a partir de precursores não-carboidratos, ocorrendo principalmente no fígado e nos rins e também nos músculos e intestinos, com o objetivo de manter a concentração de glicose adequada no sangue, essencialmente durante o jejum, exercícios intensos ou dieta pobre em carboidratos (WANG; DONG, 2019; GRASMANN et al., 2019). Essa via anabólica tem papel importante no controle da glicólise aeróbica em tumores (WANG; DONG, 2019).

A maioria das etapas da gliconeogênese são apenas as reações reversas da via glicolítica, exceto três delas, catalisadas por enzimas-chave exclusivas da gliconeogênese, as quais controlam seu fluxo: 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 CO_2 (GRASMANN et al., 2019). Agindo com esse papel cataplerótico (desviando intermediários carbônicos do CAC), abastece as vias anabólicas biossintéticas dos tumores em carência nutricional (WANG; DONG, 2019). As hidrólises de frutose-1,6-bisfosfato e glicose-6-fosfato são catalisadas respectivamente pela FBPase e G6Pase (GRASMANN et al., 2019).

Essas três enzimas citadas, além de regularem o fluxo da gliconeogênese, possuem também papéis não-metabólicos, o que pode justificar suas expressões aberrantes em diferentes tipos de tumor, tendo influência na regulação de sobrevivência, sinalização, proliferação e EMT. A flexibilidade metabólica promovida

pelas enzimas-chave da gliconeogênese abastece biossinteticamente inúmeras vias e possibilita um desvio no fluxo de glicose para produção de antioxidantes em células tumorais, colaborando para sua progressão (WANG; DONG, 2019).

4.1.4 Metabolismo de frutose e glicogênio

A frutose é um carboidrato simples com composição química idêntica a da glicose. No entanto, apresenta diferentes papéis no câncer. Nos rins, a frutose é normalmente captada pelo transportador GLUT5 para sua conversão em glicose. O GLUT5 é superexpresso na superfície de vários tumores, o que sugere seu papel para abastecer células tumorais (NAKAGAWA et al., 2020). Dietas ricas em frutose já foram associadas com iniciação e progressão de tumores em diferentes sítios, devido ao re-estímulo para glicólise e consequente aumento da lipogênese *de novo* (ALTEA-MANZANO et al., 2020).

O metabolismo de frutose gera ácido úrico como subproduto, o qual é capaz de bloquear a enzima aconitase, que converte citrato em isocitrato no CAC, desacoplando a OXPHOS do metabolismo de frutose. O acúmulo de citrato gerado passa a manter outras vias metabólicas para produção de ATP, biossíntese de lipídeos, PPP, o que contribui para a evolução tumoral. O ácido úrico, ainda, é um potencial contribuinte para a ocorrência do efeito Warburg, com produção de ROS e disfunção mitocondrial. A frutose fosforilada (frutose-1-fosfato) é capaz também de ativar a hexoquinase-4, mostrando o papel da frutose em promover o uso da glicose na célula cancerosa (NAKAGAWA et al., 2020).

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, através do 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 apenas recentemente foram iniciados estudos com ele no contexto tumoral (DAUER; LENGYEL, 2019).

4.1.5 Via das pentoses-fosfato

A via das pentoses-fosfato metaboliza a glicose para a produção de ribose, a qual será utilizada na biossíntese de ácidos nucleicos e NADPH (TORRESANO et al., 2020). 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 tumor (PARK; PYUN; PARK, 2020). Isso se torna também um mecanismo de defesa para prevenir apoptose nas células cancerosas (ALFAROUK et al., 2020).

Quando células cancerígenas atingem a corrente sanguínea, passam a estar expostas a altas quantidades de oxigênio; isso propicia maior produção de ROS em suas mitocôndrias. Dessa forma, mais poder redutor é demandado para neutralização destes compostos. Nesse ponto, a PPP e o metabolismo de glutamina irão contribuir para maior formação de NADPH, aumentando a chance de sucesso desta etapa da metástase (PARK; PYUN; PARK, 2020).

Levando em conta a importância da PPP tanto para a duplicação de material genético para a divisão celular quanto para a manutenção do estado redox da célula tumoral, a ativação desta via já foi relacionada com inúmeros carcinomas e nos processos de invasão, metástase e angiogênese (TORRESANO et al., 2020). A promoção destes fenótipos agressivos está fortemente relacionada à ativação contínua da PPP pela fosforilação da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) (TANG et al., 2020).

Ademais, a PPP, através da indução do aumento da glicólise e consequente produção de ácido láctico, promove a sobrevivência das células tumorais. As enzimas da PPP, como as da via glicolítica, possuem atividade ótima em potencial hidrogeniônico (pH) alcalino, o que promove seu intenso funcionamento no citoplasma de células cancerígenas, cujo pH é básico (ao contrário do meio extracelular ácido rico em lactato e prótons) (ALFAROUK et al., 2020).

4.2 DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL, CICLO DO ÁCIDO CÍTRICO, FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

4.2.1 Disfunção mitocondrial: mito ou realidade?

A observação de que tumores apresentam disfunção mitocondrial se iniciou na década de 20, com os estudos de Otto Warburg. Warburg estudava tumores de vesícula seminal de ratos e resolveu verificar seu consumo de oxigênio em solução Ringer, esperando uma alta taxa. Surpreendentemente, o que Warburg observou foi uma taxa de respiração bem menor do que a observada em seções de tecido hepático e renal saudáveis. Supondo que havia faltado “matéria-prima” no meio para a respiração celular do tumor, adicionou glicose ao tampão. O consumo de oxigênio parou completamente nas células tumorais, havendo grande produção de lactato. Enquanto isso, Warburg obteve o resultado oposto nos tecidos saudáveis (WARBURG, 1925 apud SPENCER; STANTON, 2019).

Logicamente, 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 demandam energia e, também, células cancerosas apresentam tanta *up*-regulação da glicólise, que a quantidade de ATP gerada costuma ser suficiente para manter a sobrevivência do tumor (SPENCER; STANTON, 2019), informações que viabilizam até certo ponto a teoria de Warburg.

No entanto, com o passar das décadas, outros trabalhos apontaram que Warburg não estava completamente correto em sua afirmação (ver histórico na figura 7). Alguns tumores podem até mesmo possuir taxa de consumo de oxigênio aumentada. De fato, alguns têm respiração diminuída, mas não são todos. No entanto, cabe ressaltar que o metabolismo tumoral alterado conta certamente com anormalidades mitocondriais (SPENCER; STANTON, 2019) (ver tópico seguinte).

Shuvalov et al. (2021) comentam que a OXPHOS permanece inalterada a maioria das vezes em células malignas. Alguns estudos demonstram que os tumores estabelecem um estado metabólico híbrido, com o efeito Warburg acontecendo em cooperação com a OXPHOS. Conforme as variações ambientais, estas podem alternar entre glicólise e OXPHOS. Assim, em condições altamente

agressivas, como em acidose extrema e na vigência de radioterapia, isso torna o tumor mais resistente e com maior capacidade metabólica (SHUVALOV et al., 2021).

FIGURA 7 – HISTÓRICO E INTERPRETAÇÃO DOS ESTUDOS DE WARBURG

1923	Warburg's hypothesis: enhanced conversion of glucose to lactate even in the presence of abundant oxygen as a consequence of irreversible respiratory injury in tumours.
1956	Warburg's claim that 'irreversible respiratory injury is a universal cause for oncogenesis'.
Since 1950s Mid-1970s	Interpretation of the data is questionable. E. Racker coined the term 'Warburg effect'.
Mid-1990s	Increasing evidence that mitochondrial dysfunctions contribute to the Warburg effect.
Late-1990s	Re-interpretation of the Warburg effect: central feature of metabolic reprogramming and crucial component of the malignant phenotype, regulated by activated oncogenes, deactivated tumour suppressors, activated or deactivated signalling pathways.
At present	Partial revival of Warburg's initial theory: Warburg effect can also be caused by mitochondrial dysfunctions in <i>some</i> tumours.
Conclusion	There are some cases where Warburg was not completely wrong!

FONTE: VAUPEL; MULTHOFF (2021).

LEGENDA: Em 1923, Warburg identificou a ocorrência de glicólise aeróbica em células cancerosas, assumindo que elas possuíam disfunção da OXPHOS. Em 1956, Warburg afirmou que a causa universal da oncogênese seria o próprio dano respiratório permanente. Mas, desde os anos de 1950, essas inferências já eram questionadas. No meio da década de 70, E. Racker definiu a glicólise aeróbica como “Efeito Warburg”, em sua homenagem. Na metade da década de 90, algumas evidências começaram a demonstrar que as disfunções mitocondriais colaboravam para a ocorrência do efeito Warburg em células tumorais. No final dos anos 90, o efeito Warburg foi analisado de outra maneira: uma parte essencial do fenótipo de malignidade e a configuração central da reprogramação metabólica em tumores, regulada por ativação de oncogenes, inibição de genes supressores de tumores e modificação de vias de sinalização. Atualmente, a teoria de Warburg é considerada válida para alguns tipos de tumor (a glicólise aeróbica como consequência de disfunções mitocondriais). A conclusão é de que Warburg não estava completamente equivocado em seus estudos e afirmações no século passado.

Em vários tumores, glicólise e OXPHOS, atuando sinergicamente na produção de ATP, são essenciais para a etapa de colonização da metástase tumoral (PARK; PYUN; PARK, 2020). Logo, fica claro que nem todas as células tumorais apresentam danos mitocondriais e que várias delas apresentam OXPHOS funcional e contribuinte para produção energética em tumores.

Herbert Crabtree observou também grande heterogeneidade nos tumores. Verificou que estes apresentam tanto variações entre as taxas de glicólise aeróbica e fermentação quanto diferentes taxas na respiração mitocondrial (CASSIM et al., 2020). É possível que a grande produção de ATP pela glicólise exacerbada em

células tumorais possa ser responsável por reduzir a necessidade de OXPHOS e diminuir o consumo de oxigênio (efeito Crabtree).

Alguns estudos assumem que a função mitocondrial está parcialmente interrompida em células tumorais, apoiando a estimulação do metabolismo das mitocôndrias como estratégia para suspender a progressão tumoral (TORRESANO et al., 2020). Um mecanismo provável é que a retomada da OXPHOS ocasionaria uma maior produção de ROS e provocaria danos em macromoléculas, podendo induzir apoptose nas células cancerosas.

Ainda não se sabe exatamente quais as razões para alguns tipos de células tumorais apresentarem danos mitocondriais, mas ao menos para aquelas que captam frutose e a metabolizam, a hipótese do ácido úrico (NAKAGAWA et al., 2020) parece ser plausível (abordada anteriormente). Outra possibilidade é abordada na figura 8, no tópico seguinte.

A conclusão que se chega com essas constatações é de que existem quatro situações distintas que podem se apresentar em tumores: (1) glicólise e OXPHOS funcionais atuando sinergicamente na mesma célula; (2) alternância entre fenótipos fermentativos e oxidativos na mesma célula, mediada pelo efeito Crabtree; (3) presença de células glicolíticas e oxidativas no mesmo ambiente, formando uma simbiose metabólica; e (4) permanência de somente um dos fenótipos, como observado por Warburg.

Ainda em relação às mitocôndrias, foi observado que células cancerosas podem fazer transferência de mitocôndrias de umas para as outras, favorecendo a sobrevivência, proliferação, progressão tumoral, tumorigênese e quimioresistência. Desse modo, inibir a transferência mitocondrial poderia se apresentar também como uma boa alternativa para tentar prevenir a quimioresistência, sendo usada como tratamento adjuvante às terapias tradicionais (ZAMPIERI et al., 2021).

4.2.2 Ciclo do ácido cítrico e fosforilação oxidativa

O ciclo do ácido cítrico (CAC) é caracterizado por uma série de reações anfibólicas (catabólicas e anabólicas) (CASSIM et al., 2020) para síntese de produtos bioenergéticos para a célula (NADH, flavina adenina dinucleotídeo (FADH₂) e GTP) através da oxidação de acetil-coenzima A (acetil-CoA), antecedendo a OXPHOS, em que de fato os ATPs serão formados. O CAC possui papel central no

metabolismo da célula, visto que é a rota convergente final da oxidação de carboidratos, lipídeos e aminoácidos (LUO; MA; LU, 2020).

Anteriormente, o piruvato é convertido a acetil-CoA pelo complexo piruvato-desidrogenase. O acetil-CoA possui papel no controle do balanço anabólico e catabólico (no próprio CAC), na transdução de sinal e regula função proteica e expressão de genes por epigenética, através da acetilação (HE et al., 2019).

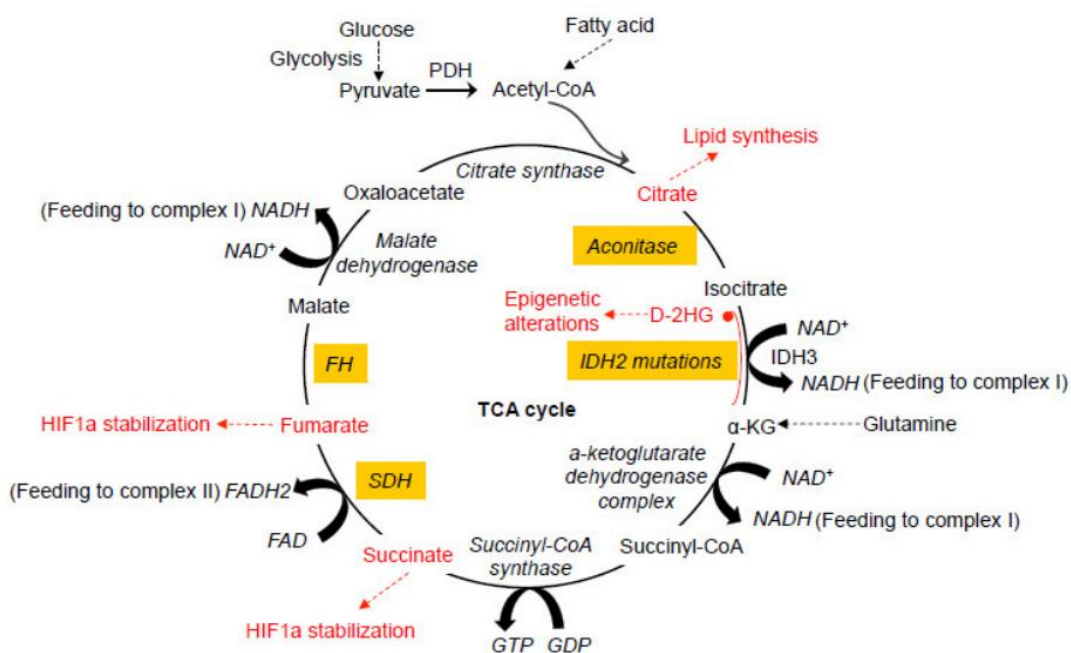
Algumas mutações em enzimas do CAC já foram observadas em células tumorais, como na fumarato hidratase (FH) e isocitrato desidrogenase (IDH). Outros tipos de câncer apresentam também mutações na succinato desidrogenase (SD), que é uma enzima comum tanto do CAC quanto da CTE (SPENCER; STANTON, 2019; CASSIM et al., 2020). 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 (ver detalhes na figura 8) das células cancerosas (CASSIM et al., 2020).

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 apoptose. Esse é um dos motivos, aliás, que embasa o porquê das células tumorais não apresentarem disfunção mitocondrial severa: isso provocaria a morte (LEBELO; JOUBERT; VISAGIE, 2019) das mesmas e inibiria a formação do tumor. Em contrapartida, uma produção “adequada” de ROS propiciaria um balanço redox razoável que induziria sinalização pró-sobrevivência (LEBELO; JOUBERT; VISAGIE, 2019), crescimento e invasão tumoral, por meio de uma disfunção mitocondrial intermediária (LUO; MA; LU, 2020).

O estresse oxidativo pelo aumento de ROS, cabe ressaltar, é capaz de inibir o crescimento celular. Assim, não compensa que tumores em proliferação mantenham 100% do CAC e da OXPHOS funcionando. Por isso, costumam reduzir sua taxa de respiração em aproximadamente 95% (GHASHGHAIEINIA et al., 2019). Estes autores atribuem isso como um “mecanismo de escape elegante” e afirmam que “não deve ser confundido com disfunção mitocondrial” (GHASHGHAIEINIA et al., 2019, p. 1330).

Por essa razão, o efeito Warburg não pode ser visto “apenas” como a via glicolítica exacerbada, mas sim como uma forma de minimizar o estresse oxidativo; não somente pela diminuição da OXPHOS, mas também pela atividade antioxidante do NADPH produzido na PPP. Assim, o efeito Warburg, sobretudo, promove mecanismos de metástase (LU, 2019). Dessa maneira, o desenho de novas terapias depende de uma compreensão mais aprofundada de todas essas estratégias adotadas para a sobrevivência e evolução tumoral (LUO; MA; LU, 2020).

FIGURA 8 – ENZIMAS DISFUNCIONAIS NO CICLO DO ÁCIDO CÍTRICO NO CÂNCER



FONTE: LUO; MA; LU (2020).

LEGENDA: A disfunção de enzimas do CAC e a perturbação metabólica induzida pelo estresse oxidativo contribuem para a progressão de inúmeros tipos de câncer. Mutações na enzima IDH2 podem favorecer a formação de D-2HG, o qual pode induzir alterações epigenéticas e, além disso, inibir a succinato desidrogenase (SD). Isso resulta no acúmulo de succinil-CoA e danos na respiração mitocondrial. A SD também pode estar mutada, causando retenção de succinato, o que inibe a piruvato desidrogenase e leva a estabilização de HIF-1 α , sendo este último efeito observado também com mutações da FH. A disfunção da CTE na mitocôndria promove estresse oxidativo, causando modificações no centro de ferro-enxofre da aconitase, o que faz com que o citrato seja exportado para o citoplasma para biossíntese de colesterol e de ácidos graxos.

4.3 METABOLISMO DE LIPÍDEOS E CORPOS CETÔNICOS

4.3.1 Metabolismo de ácidos graxos

Os ácidos graxos (AGs) possuem papel essencial na composição estrutural da célula e na sinalização celular, como segundos mensageiros (PARK; PYUN; PARK, 2020). São moléculas compostas de grupamento ácido carboxílico e caudas carbônicas, com diferentes graus de saturação e de tamanho, contribuindo para a variabilidade de lipídeos encontrada no organismo – desde fosfatidilserina até triacilgliceróis (KOUNDOUROS; POULOGIANNIS, 2019). Estes lipídeos, por sua vez, terão inúmeros papéis para intermediar processos bioquímicos, tanto em células saudáveis quanto em células cancerosas (KOUNDOUROS; POULOGIANNIS, 2019).

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 tumor (MUNIR et al., 2019).

Condições hipóxicas ou de privação de nutrientes (estresse metabólico) são capazes de modular o balanço entre captação ou síntese *de novo* de lipídeos (MUNIR et al., 2019). Muitas vezes, as células cancerosas aumentem 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 tumores (PARK; PYUN; PARK, 2020). Assim o regulador-chave HIF-1 α exerce papel essencial – bem como sobre outras vias metabólicas – sobre o controle da biossíntese de lipídeos (MUNIR et al., 2019).

Apesar disso, na literatura atual, ainda se apresentam divergências acerca dos efeitos da hipóxia sobre a biossíntese de AGs em células cancerosas (MUNIR et al., 2019). Algumas linhagens tumorais já demonstraram ter a acetil-CoA carboxilase (ACC) constitutivamente ativada, a qual converte acetil-CoA em malonil-CoA, aumentando a biossíntese de ácidos graxos. Esta enzima é alvo da AMPK, uma grande reguladora da homeostase energética celular (PARK; PYUN; PARK, 2020).

Ademais, a lipogênese *de novo* utiliza substratos, como a glicose, a glutamina e o acetato – captados em grandes quantidades em células cancerígenas – para sintetizar o citrato e dar início à biossíntese (KOUNDOUROS; POULOGIANNIS, 2019).

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, respectivamente (KOUNDOUROS; POULOGIANNIS, 2019).

A oxidação de AGs, apesar de gerar grande quantidade de ATP, também acaba formando ROS, o que pode induzir a morte das células tumorais. Dessa forma, enzimas antioxidantes, como a catalase e a superóxido dismutase costumam estar mais expressas no tumor (MUNIR et al., 2019). Estes mesmos autores sintetizam o metabolismo de AGs em condições de normóxia e hipóxia, com ou sem privação nutricional, e sua relação com outras vias metabólicas (ver figura 9).

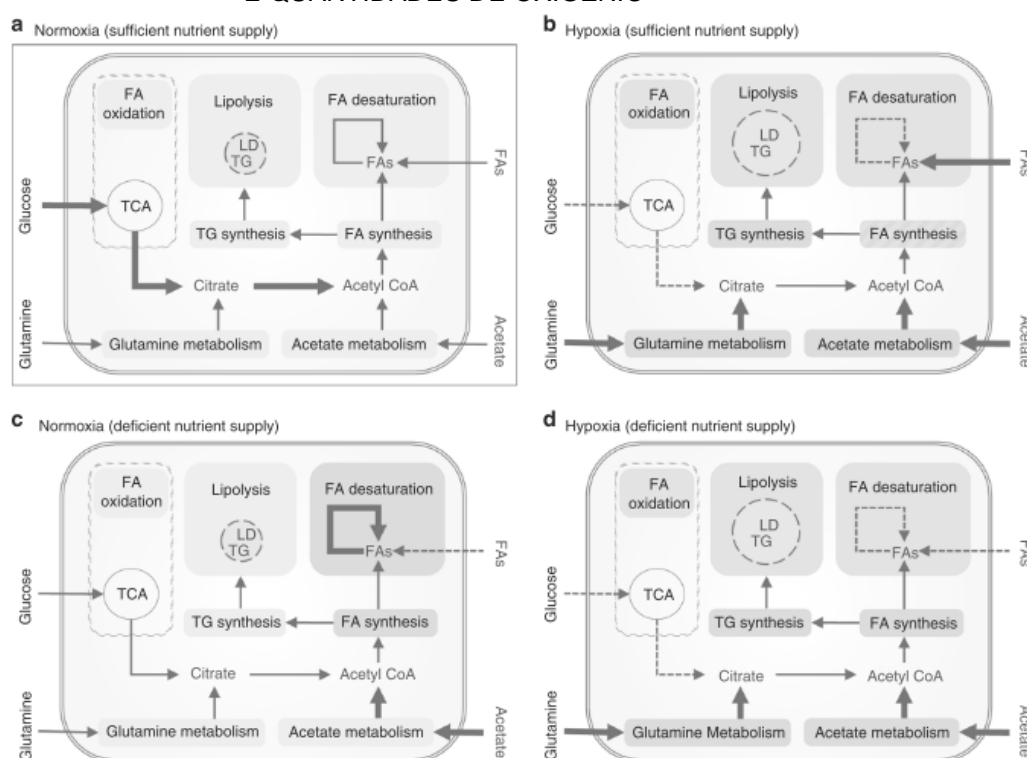
Além dos papéis fundamentais dos AGs para auxiliar na estruturação das células e na homeostase energética, estes colaboram também de outras formas para a progressão do câncer: (1) fluidez das membranas – fosfolípídeos saturados promovem rigidez da membrana celular e, devido sua estabilidade, são protetivos contra danos por peroxidação por ROS (como a induzida pela quimioterapia); (2) composição de moléculas sinalizadoras pró-tumorigênicas – nas vias de sinalização intracelular, os AGs e seus derivados possuem papel como segundos mensageiros, como os fosfoinosítídeos PI(3,4,5)P3, os quais ativam a via oncogênica da AKT e promovem hiperativação de mTORC1 e mTORC2; e (3) moléculas lipídicas bioativas derivadas do ácido araquidônico (eicosanoides, prostaglandinas e leucotrienos) atuam como remodeladoras do TME, induzindo inflamação e tumorigênese (KOUNDOUROS; POULOGIANNIS, 2019).

4.3.2 Metabolismo de colesterol

O colesterol é um lipídeo presente nas membranas celulares de animais, contendo um núcleo esteroide e cadeia carbônica (apolares) e um grupamento hidroxila (polar), formando uma molécula anfipática componente das balsas lipídicas. Em condições normais, as células são capazes tanto de captar colesterol do meio

extracelular quanto de realizar biossíntese *de novo* de colesterol a partir de moléculas de acetil-CoA, pela via do mevalonato, com inúmeras etapas enzimáticas (RISCAL; SKULI; SIMON, 2019). No entanto, pelo consumo de oxigênio, a biossíntese de colesterol em tumores pode ser prejudicada pela hipóxia, por mecanismos mediados pelo HIF-1 α (RISCAL; SKULI; SIMON, 2019).

FIGURA 9 – METABOLISMO DE ÁCIDOS GRAXOS MEDIANTE DIFERENTES CONDIÇÕES NUTRICIONAIS E QUANTIDADES DE OXIGÊNIO



FONTE: MUNIR et al. (2019).

LEGENDA: (a) Células tumorais em normóxia e com aporte nutricional suficiente podem captar AGs do meio externo e abastecem a síntese *de novo* de AGs com o acetil-CoA derivado da via glicolítica, dando suporte à proliferação celular exacerbada. (b) Em hipóxia e ainda com disponibilidade nutricional, as células cancerosas impedem o uso do piruvato para o CAC e aumentam a captação de AGs extracelulares. Para prover carbonos para biossíntese de AGs, as células tumorais costumam usar glutamina ou acetato. Sem oxigênio, o processo de desaturação de AGs fica prejudicado, o que é compensado pelo aumento da captação de AGs insaturados. Gotículas de lipídeos são formadas pela incorporação dos AGs a triacilgliceróis no interior da célula. (c) Em normóxia, mas com pouca quantidade de nutrientes disponíveis, as células cancerígenas passam a depender dos AGs endógenos e do processo de desaturação dos mesmos. (d) Quando as células tumorais encontram-se em hipóxia e depleção nutricional, não há como estas captarem AGs do meio extracelular, o que as obriga a sintetizá-los *de novo*, dependendo totalmente de substratos alternativos, como acetato e glutamina. Todos os estados foram pensados em comparação com o estado (a). Quanto mais espessa a seta, maior o fluxo da via metabólica na condição determinada pelo tóxico. As linhas tracejadas indicam vias metabólicas inativas pela falta de cofatores ou substratos.

A homeostase de colesterol é controlada pelo fator-chave SREBP-2 (do inglês, *sterol-regulatory-element-binding protein 2*), o qual está envolvido no controle

do metabolismo de outros lipídeos também (RISCAL; SKULI; SIMON, 2019) (ver figura 10). 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) (RISCAL; SKULI; SIMON, 2019). Há uma expressão constitutiva elevada em tumores, aumentada em até dez vezes (COLEMAN; PARLO, 2021).

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 colesterol (COLEMAN; PARLO, 2021). 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 tumor (COLEMAN; PARLO, 2021).

Apesar do metabolismo de colesterol estar associado de várias maneiras à progressão tumoral, o colesterol incorporado às membranas as tornam mais rígidas e menos maleáveis para mudança de sua forma, o que é importante para o processo de EMT. No entanto, controversamente, maior presença de colesterol na membrana acaba por inibir a metástase (KOUNDOUROS; POULOGIANNIS, 2019).

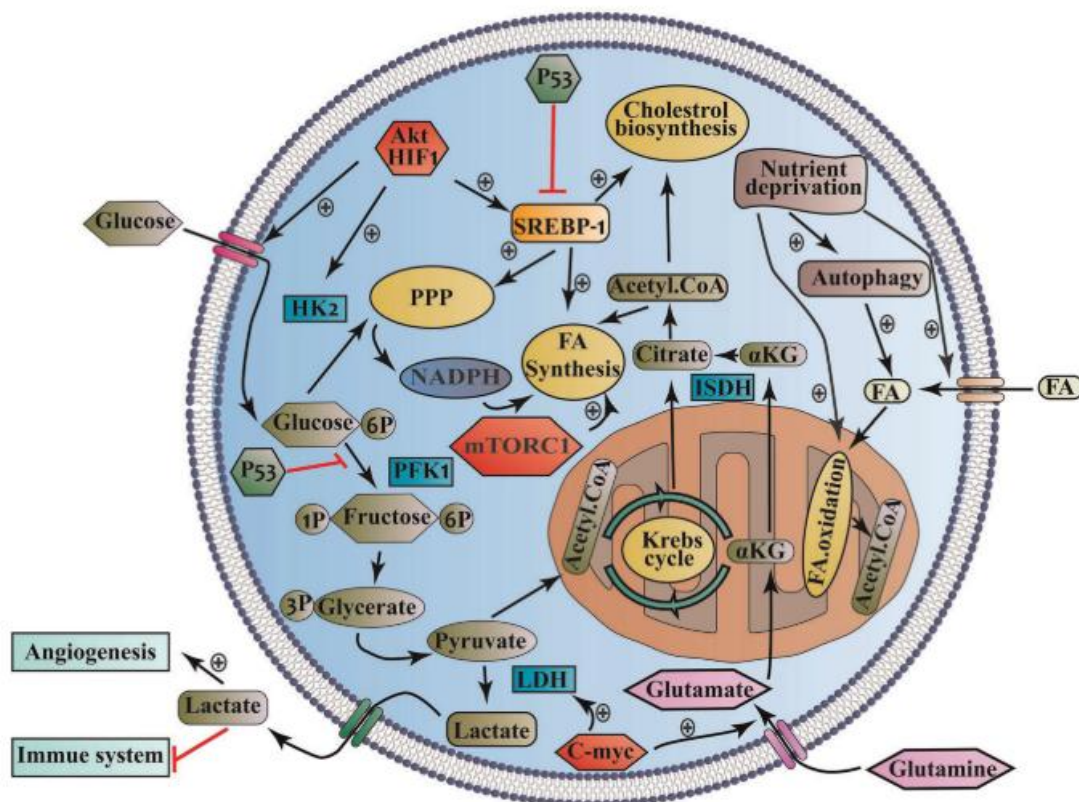
4.3.3 O papel dos corpos cetônicos

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, os três corpos cetônicos. 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 seus respectivos metabolismos 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, o que é chamado de 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 antitumoral (TRAN et al., 2020).

FIGURA 10 – REPROGRAMAÇÃO E REGULAÇÃO DO METABOLISMO DE GLICOSE E LIPÍDEOS EM CÉLULAS TUMORAIS



FONTE: VAGHARI-TABARI et al. (2020).

LEGENDA: Em células tumorais, a biossíntese de AGs encontra-se aumentada, sendo que o fator de transcrição SREBP-1 contribui de maneira importante para esse processo. A via da Akt e a HIF-1 possuem efeito estimulatório sobre o SREBP-1, enquanto que P53 atenua sua função. Para promover energia em estado de depleção nutricional, as células tumorais aumentam a captação e a oxidação de AGs. A via de sinalização PI3K/Akt aumenta a atividade da HK e da PFK1, enquanto que a proteína P53 funcional diminui a glicólise e reduz a função da PFK1. Outros pontos acerca do metabolismo de glicose e lactato já foram anteriormente demonstrados (ver figura 6).

Em células cancerosas, comumente existe deficiência das enzimas responsáveis pelo metabolismo dos corpos cetônicos (TRAN et al., 2020). Ademais, os MCTs (ver tópico 4.1.2) 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 um papel importante: os adipócitos associados liberam β -hidroxibutirato no meio, sendo transportado por MCT-2 nas células tumorais. O β -hidroxibutirato abastece o metabolismo destas e, além disso, inibe a HDAC, promovendo a expressão de genes pró-tumorais como o

da citocina inflamatória interleucina-1 β e o fator de crescimento lipocalina 2 (PAYEN et al., 2019).

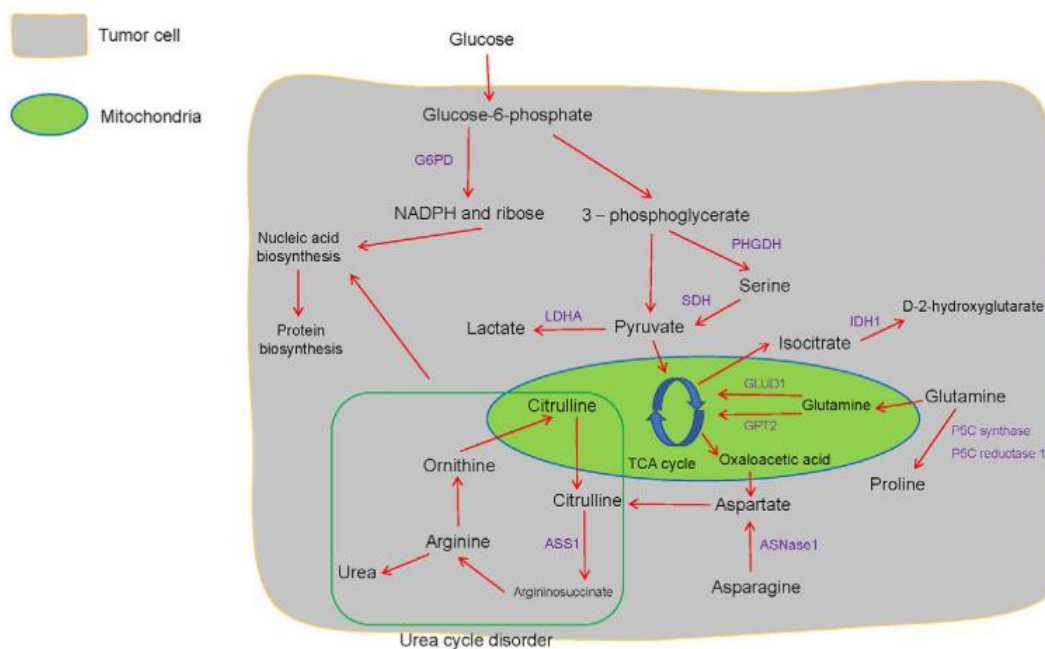
Controversamente, o aumento de β -hidroxibutirato oriundo de dietas cetogênicas foi relatado possuir efeito antitumoral, pelo mesmo mecanismo de inibição de HDAC, que poderia regular a expressão gênica de maneira epigenética, diminuindo a agressividade do tumor (TRAN et al., 2020). Dessa maneira, vê-se que ainda existem contradições e efeitos diversos associados à regulação epigenética induzida pelo β -hidroxibutirato.

4.4 METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS

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 tumoral (TANG et al., 2020) (figura 11).

O metabolismo de aminoácidos costuma variar entre tumores, mas, de maneira geral, ocorre uma demanda maior por blocos biossintéticos, sustentando a proliferação celular. 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 câncer (SIVANAND; HEIDEN, 2020). Alguns deles merecem destaque pelo papel já conhecido na progressão tumoral e serão abordados nos subitens a seguir.

FIGURA 11 – RELAÇÃO ENTRE O METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS E O METABOLISMO DE GLICOSE EM CÉLULAS CANCEROSAS



FONTE: TANG et al. (2020).

LEGENDA: O efeito Warburg fornece precursores para o CAC e colabora para o metabolismo de glutamina e serina. O ciclo da ureia encontra-se desregulado, e a arginina é catabolizada para produzir ureia e ornitina. A ornitina, por sua vez, abastece a formação de citrulina nas mitocôndrias, a qual é usada para produzir arginina de volta no ciclo, juntamente com o aspartato que sai da

mitocôndria pela lançadeira malato-aspartato, formando, também, fumarato. A PPP e o ciclo da ureia desregulados trazem alteração na quantidade de ácidos nucleicos na célula tumoral.

4.4.1 Glutamina

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. A Gln também 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, é promovida por inúmeros sinais oncogênicos e sua expressão é *up*-regulada por diferentes proteínas oncogênicas (PARK; PYUN; PARK, 2020). Além disso, a glutamina pode abastecer o CAC com intermediários, mediante condições de normóxia (KREUZALER et al., 2019).

A maior captação e uso da glutamina pelo tumor fazem com que a sua disponibilidade fique diminuída no microambiente. Isso afeta o papel dos linfócitos do meio, pois estes usam essa fonte de carbonos para importantes funções. A enzima que hidrolisa a glutamina, formando glutamato – a glutaminase – possui isoformas que podem ou não apresentar papéis na evolução tumoral. A isoforma hepática da glutaminase (glutaminase 2), por meio da indução da maturação do miR-34a e da ligação à proteína Rac1 (e não pela sua função catalítica), é capaz de inibir a EMT e metástases, respectivamente. Em contrapartida, o aumento na expressão de glutaminase já foi relacionado com mau prognóstico no câncer de mama triplo-negativo e com diminuição do infiltrado linfocitário no tumor (o que pode ser explicado pelo papel da glutamina para estes leucócitos) (WILLIAMS; FINGLETON, 2019).

O produto da catálise da 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, promovendo invasão e proliferação e diminuindo a adesão célula-célula. Assim, o glutamato apresenta função importante na progressão tumoral, bem como a sua precursora glutamina.

4.4.2 Aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs)

Os aminoácidos de cadeia ramificada, mais conhecidos como BCAAs (do inglês, *branched-chain amino acids*), já foram relacionados com certos tipos de fenótipos tumorais, afetando tanto particularidades inerentes às células cancerosas quanto o metabolismo sistêmico em determinados tipos de tumores. Dessa maneira, vê-se o metabolismo de BCAAs como uma oportunidade para marcar a progressão do câncer (SIVANAND; HEIDEN, 2020).

Fazem parte dos BCAAs a isoleucina, a leucina e a valina, 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) (SIVANAND; HEIDEN, 2020).

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 câncer (SIVANAND; HEIDEN, 2020).

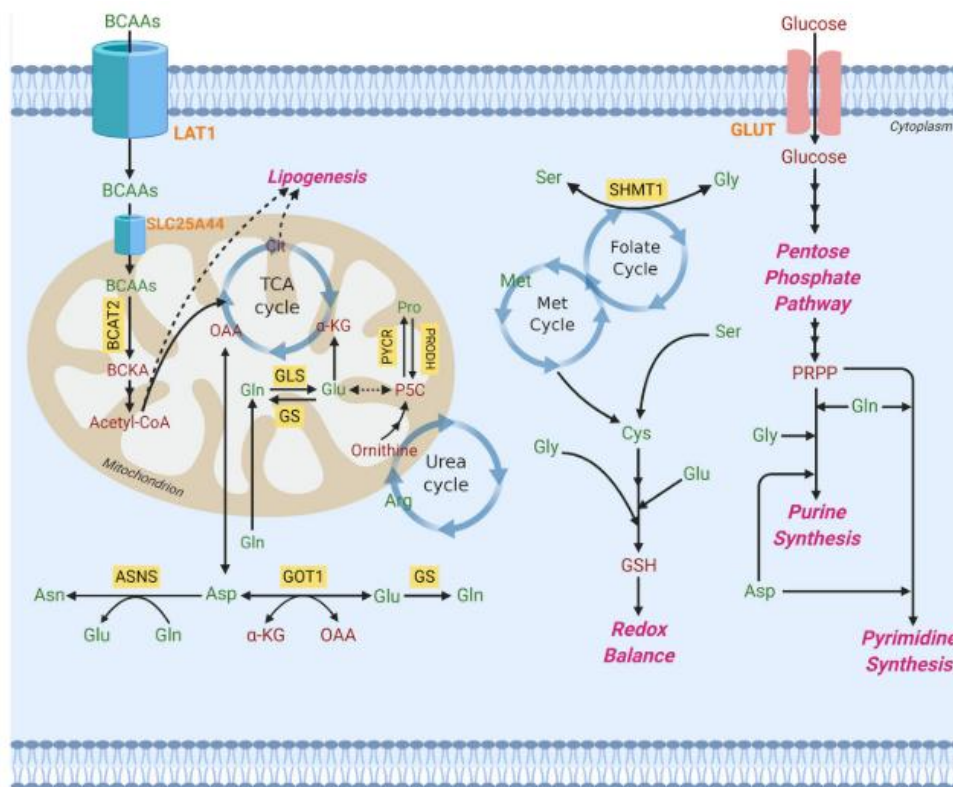
4.4.3 Ciclo da ureia e outros aminoácidos

Como já abordado (figura 11), a desregulação do UC se apresenta comumente como uma configuração do metabolismo de inúmeros cânceres, o que

altera a conversão de nitrogênio e interfere na ativação de diferentes enzimas, como a carbamoil-fosfato sintetase 2, a aspartato transcarbamilase e dihidroorotase (enzimas atuantes na síntese de uridina monofosfato (UMP) – precursora de todas as bases pirimídicas). Isso prejudica a síntese posterior de pirimidinas, estabelecendo transversões. Transversões são modificações químicas que podem acontecer em purinas ou pirimidinas, transformando um tipo de base nitrogenada em outro (exemplo: uma citosina torna-se uma adenina). Isso se torna uma marca registrada, afetando posteriormente a estruturação correta de ácidos nucleicos e da síntese de proteínas (TANG et al., 2020).

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 glutatona, um tripeptídeo capaz de doar elétrons para moléculas instáveis, neutralizando-as. Uma vez oxidada, a glutatona é reduzida de volta por meio da glutatona redutase, com a doação de elétrons do NADPH (LIEU et al., 2020), oriundo da via das pentoses-fosfato, outra via de extrema relevância para controle do balanço redox nas células tumorais. Mais detalhes sobre o papel de diferentes aminoácidos na progressão tumoral encontram-se na figura 12, a seguir.

FIGURA 12 – O PAPEL DOS AMINOÁCIDOS NAS VIAS METABÓLICAS EM TUMORES



FONTE: LIEU et al. (2020).

LEGENDA: As vias abordadas nesta figura funcionam em estado normal em células saudáveis. No entanto, em células tumorais, estas estão comumente hiper-reguladas/hiperativas para suprir a demanda de energia e de *building blocks* para a proliferação celular (nucleotídeos, lipídeos e, obviamente, proteínas) e neutralizar ROS para promover escape da morte celular. Os BCAAs são transportados e catabolizados, formando, entre outras moléculas, acetil-CoA, o qual pode abastecer o CAC ou ser desviado para a lipogênese para as membranas celulares. A glutamina e o aspartato podem fornecer intermediários carbônicos para a síntese tanto de purinas quanto de pirimidinas. A glicina, por sua vez, doa carbono para a produção de purinas e compõe a glutathione, tripeptídeo antioxidante, junto da cisteína e do glutamato. A arginina participa do ciclo da ureia. Os ciclos acoplados da metionina e do folato fornecem cisteína e serina. A interconversão de aspartato e glutamato é capaz de sintetizar alfa-cetoglutarato ou oxalacetato, intermediários do CAC. O aspartato participa da lançadeira malato-aspartato, importante para importar potencial redutor para a mitocôndria (para mais detalhes, consultar revisão original de Lieu et al. (2020))

5 PAPÉIS ATÍPICOS (NÃO-CANÔNICOS) DE ENZIMAS METABÓLICAS

Já foi bem descrita a função de enzimas metabólicas no contexto da progressão tumoral nos tópicos antecedentes. Entretanto, não se pode deixar de citar que estas proteínas com papel catalítico também apresentam atribuições secundárias (papéis não-canônicos/atípicos) que as tornam contribuintes para a mudança no cenário genético e de sinalização (WILLIAMS; FINGLETON, 2019).

A GAPDH, por exemplo, é capaz de formar um complexo com fator de transcrição e promover a expressão de gene que estimula a EMT, colaborando para a formação de metástase. Já a PKM2 é uma isoforma da enzima piruvato quinase da glicólise e possui várias funções pró-tumorigênicas. A PKM2 pode se translocar para o núcleo e formar complexos, reprimindo a transcrição de inúmeras vias e influenciando em aspectos epigenéticos (WILLIAMS; FINGLETON, 2019).

Algumas enzimas metabólicas também podem ser secretadas das células tumorais para exercerem papéis como moléculas de sinalização. Um bom exemplo disso é a fosfohexose isomerase (PHI) que converte glucose-5-fosfato em frutose-6-fosfato no início da via glicolítica. Quando secretada, liga-se ao receptor gp78, tendo função autócrina – induzindo sinalização pró-tumorigênica da MAPK, EMT e secreção de fatores angiogênicos – e parácrina – atuando sobre as células endoteliais, estimulando aumento na expressão de receptores de VEGF e sensibilizando-as para a sinalização pró-angiogênica. Dessa maneira, a expressão aumentada dessa enzima já foi associada com diferentes tipos de câncer e fenótipos metastáticos (WILLIAMS; FINGLETON, 2019).

Diante disso, tendo em vista as funções típicas e atípicas de enzimas metabólicas conjuntamente, pode se inferir que estas se mostram como candidatas importantes como alvos terapêuticos de drogas para o tratamento de câncer.

6 BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DE CÂNCER ASSOCIADOS COM O METABOLISMO ENERGÉTICO DE TUMORES

A reprogramação do metabolismo promovida pelo câncer pode oferecer potenciais biomarcadores, tanto sozinhos quanto em combinação, 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 cancerosas do mesmo tumor (TORRESANO et al., 2020).

Para possibilitar e facilitar a busca por biomarcadores e o rastreamento de diferentes metabólitos correlacionados com diagnósticos e prognósticos de câncer nos organismos, diversas técnicas e métodos analíticos vêm ganhando espaço na pesquisa e na clínica com o passar dos anos, como o uso de espectrometria de massas, cromatografia líquida e gasosa e ressonância magnética nuclear (RMN). Estudos já vêm abordando a marcação de isótopos estáveis com base em RMN para quantificar diferentes vias metabólicas, como: PPP, glicólise, CAC e síntese *de novo* de lipídeos e o uso de perfil metabolômico baseado em isótopos estáveis para identificar biomarcadores associados ao metabolismo tumoral (MANIAM; MANIAM, 2020).

Além disso, técnicas de análise de fluxo metabólico e de marcações com radioisótopos também estão em voga, pois 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 de glicose radiomarcado, para observar captação de glicose e glicólise nos diferentes tecidos do organismo, através do imageamento. Assim, o PET-scan permite desde a verificação de presença de tumores e seu estadiamento, até o acompanhamento das respostas terapêuticas do paciente (MANIAM; MANIAM, 2020).

A literatura já aborda também o imageamento por PET-scan usando lactato (PAYEN et al., 2019) e glutamina (MANIAM; MANIAM, 2020) radiomarcados, o que parece ser promissor, visto que estas moléculas acabam sendo utilizadas como combustíveis alternativos para o metabolismo energético de tumores. Dessa forma, torna-se possível rastrear tumores cuja fonte energética principal não seja a glicose, o que, portanto, poderia ampliar o espectro de diagnósticos na clínica. Assim, o imageamento molecular se apresenta como uma ótima alternativa para diagnóstico,

pois, além de viabilizar a caracterização da heterogeneidade tumoral, é uma estratégia não-invasiva e sensível, que traz informações importantes para a conduta médica adequada para cada paciente (MANIAM; MANIAM, 2020).

Os métodos analíticos citados anteriormente também podem ser aplicados para a metabolômica, que se refere à identificação e quantificação de um conjunto de metabólitos de um determinado biofluido. Isso traz vantagens sobre outras técnicas, pois permite acessar informações metabólicas de maneira abundante acerca do câncer, facilitando a busca e caracterização de biomarcadores circulantes, bem como o diagnóstico precoce dessa doença (TANG et al., 2020). Dessa maneira, técnicas de metabolômica representam o próximo grande passo para identificar os padrões, vícios e assinaturas metabólicas das células tumorais entre diferentes tumores (ALTEA-MANZANO et al., 2020).

6.1 BIOMARCADORES PARA DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO

Torresano et al. (2020) sintetizam a reprogramação metabólica em humanos com uma revisão de estudos de coorte de diferentes carcinomas, investigando as alterações nos níveis dos estados estacionários de algumas proteínas e enzimas do metabolismo energético, correlacionando sua expressão com o prognóstico dos pacientes. Foi constatado que a frutose-bisfosfatase (aldolase), a gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase, a enolase e lactato desidrogenase – enzimas da via glicolítica – estão superexpressas em variados carcinomas e são associadas a um mau prognóstico do paciente.

Ademais, 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 mostraram-se com a expressão aumentada e associada com prognóstico desfavorável ao paciente. Apenas o aumento da proteína TIGAR (regulador de apoptose e glicólise induzível por TP53) foi associado com um bom prognóstico, enquanto que o decréscimo na expressão da frutose-1,6-bisfosfatase demonstrou ser desfavorável ao prognóstico do paciente (TORRESANO et al., 2020). Estes autores também abordaram a mesma questão no âmbito do metabolismo mitocondrial, observando que o aumento do carreador de piruvato mitocondrial-1 (MPC1) propiciava um 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, hidroxil-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 é relacionado com prognose desfavorável, corroborando a importância da biossíntese de lipídeos na evolução do tumor (TORRESANO et al., 2020). Quanto aos resultados de biomarcadores do sistema da OXPHOS, os resultados compilados foram um tanto controversos.

Devido a seu papel na reação bidirecional entre piruvato e lactato em tumores, como abordado no tópico 4.1.2, a enzima LDH aparenta ser um bom biomarcador prognóstico (GHANAVAT et al., 2020). A concentração sérica de LDH pode servir de marcador preditivo para prever sobrevida global e resposta a terapias em cânceres metastáticos, sendo que seu aumento está correlacionado com mau prognóstico e resistência a quimio e radioterapias (FORKASIEWICZ et al., 2020; GHANAVAT et al., 2020). De maneira semelhante, um painel de genes de enzimas do metabolismo de glicose pode ser útil para investigar a perspectiva de ocorrência de metástases em tumores (GHANAVAT et al., 2020).

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 doença (FORKASIEWICZ et al., 2020).

Além disso, transportadores relacionados com o metabolismo energético de tumores também podem apresentar potencial uso como biomarcadores. Uma metanálise demonstrou, com avaliação de 20 estudos, que houve uma associação significativa entre metástase distante e nos linfonodos e a expressão de MCT4, bem como um período de sobrevivência global diminuído. Pacientes com alta expressão de MCT1 e MCT4 mostraram sobrevivência livre de doença menor que aqueles 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 terapias (JAVAEED; GHOURI, 2019).

7 ONCOTERAPIAS DISPONÍVEIS E INVESTIGADAS BASEADAS NO METABOLISMO ENERGÉTICO TUMORAL

7.1 PANORAMA ATUAL SOBRE OS DESAFIOS NO DESENVOLVIMENTO DE TERAPIAS BASEADAS NO METABOLISMO TUMORAL

As oncoterapias tradicionais são altamente citotóxicas e possuem pouca seletividade, causando inúmeros danos para células normais. Dessa maneira, uma grande vantagem de se alvejar o metabolismo energético é o fato de ele diferir bastante entre células normais e tumorais (HE et al., 2019). No entanto, apesar desta distinção, sabe-se que as vias metabólicas são compartilhadas; então, torna-se de certa forma complexo desenvolver drogas que tenham alta seletividade para as células cancerosas, um dos pontos mais desafiadores na atualidade para a terapia de câncer com alvos do metabolismo.

Para atingir o metabolismo energético tumoral, pode-se inibir a taxa de atividade das enzimas ou até mesmo alterar o sentido de reações reversíveis, reduzindo, assim, a síntese de metabólitos que favorecem a evolução tumoral (HE et al., 2019). Ademais, a comparação do perfil de expressão de proteínas entre carcinomas e tecidos normais pode propiciar o desenvolvimento de medicina personalizada, traduzindo o metabolismo energético em terapias eficazes na clínica (TORRESANO et al., 2020).

Uma perspectiva muito interessante apontada por Poljsak et al. (2019) é a de que existe a possibilidade de estarmos olhando para terapia de câncer de maneira equivocada. Foca-se muito em destruir o “*hardware*” – matar as células tumorais – com quimio e radioterapias, em vez de buscar reprogramar o “*software*” – reconstituir a função mitocondrial e o metabolismo de uma célula saudável, por meio de terapias que modulem adequadamente o metabolismo energético. No entanto, certamente ainda existe grande desafio para determinar padrões “alvejáveis” em células cancerosas, ainda mais pela heterogeneidade que essa doença apresenta.

Nesse sentido, vale ressaltar que um dos objetivos no desenvolvimento de terapias modernas que tenham como alvo o metabolismo energético, além da busca pela maior seletividade para as células tumorais, precisa ser o foco em se superar a plasticidade metabólica dos tumores (PARK; PYUN; PARK, 2020), a qual acaba sendo muitas vezes fonte de resistência aos tratamentos.

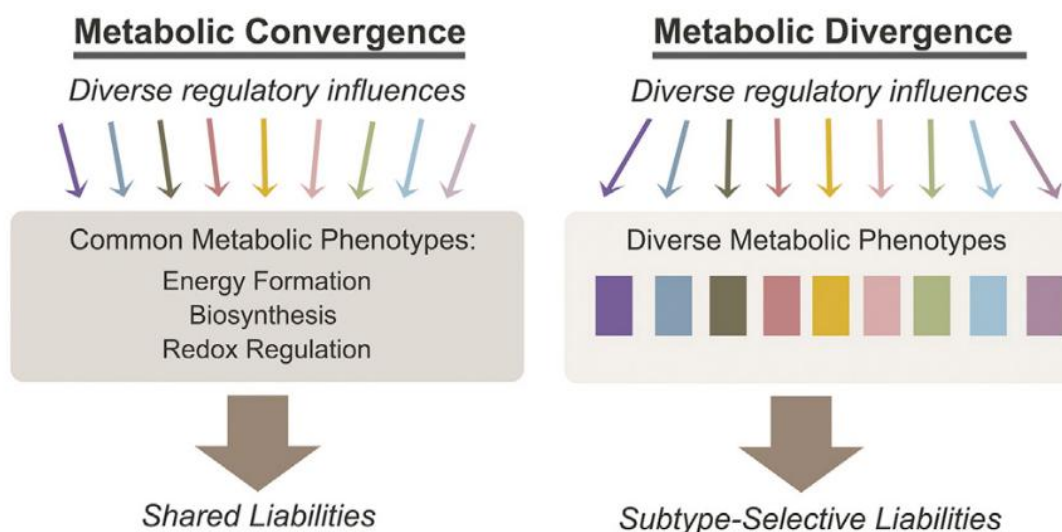
He et al. (2019) apontam uma questão notável em relação ao câncer: apesar de parecer dominante e onipotente, como este depende de enormes quantidades de energia e de um microambiente tumoral altamente específico e favorável ao seu crescimento, se extinguirmos o aporte energético e desarranjarmos o microambiente, tem-se grande chance de uma terapia bem sucedida; o câncer não sobrevive.

Dentre as diferentes abordagens para oncoterapia envolvendo o metabolismo, a mais relevante aparenta ser a que suprime inúmeras vias metabólicas de maneira concomitante. Além disso, a intervenção dietética parece promissora como terapia adjuvante aos tratamentos tradicionais de câncer. Um dos maiores desafios da atualidade ao se pensar em atingir 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 as drogas mais adequadas e personalizadas para os pacientes, tendo em vista seu estado metabólico parecem ser promissores para o desenvolvimento de uma medicina de precisão (PARK; PYUN; PARK, 2020), buscando as terapias mais coerentes com as condições de cada paciente.

7.2 COMPREENDENDO AS TERAPIAS ALVEJANDO O METABOLISMO: FENÓTIPOS CONVERGENTES E DIVERGENTES

Existem dois tipos de terapias que têm como alvo o metabolismo: as que atingem fenótipos convergentes e as que atingem fenótipos divergentes, cada uma com suas respectivas implicações. A convergência metabólica diz respeito àquelas vias compartilhadas com células normais, mas que ao mesmo tempo possibilitam atingir diferentes subtipos e subpopulações de tumor. Já as propriedades divergentes se referem justamente à heterogeneidade tumoral, com fenótipos metabólicos mais específicos e distintos do metabolismo de células normais (ver figura 13). A primeira permite que o espectro de alcance das drogas seja maior, no entanto, isso pode acarretar numa diminuição do índice terapêutico. A segunda tem como vantagem a redução de toxicidade para células não-malignas, contudo, permite alvejar somente certos subconjuntos de tumores (KIM; DEBERARDINIS, 2019).

FIGURA 13 - METABOLISMO CONVERGENTE E DIVERGENTE EM CÉLULAS TUMORAIS.



FONTE: Adaptado de KIM; DEBERARDINIS (2019).

LEGENDA: Diversas influências regulatórias têm efeito cumulativo sobre o metabolismo, desembocando em fenótipos metabólicos comuns a vários tipos de células, malignas ou não. Dentre estas vias, encontram-se principalmente aquelas que objetivam a produção de energia, biossíntese de macromoléculas e regulação redox (à esquerda). Em contrapartida, a divergência metabólica surge de vias regulatórias que agem de maneira mais independente, gerando fenótipos metabólicos específicos e distintos em células malignas e auxiliando na constituição de uma heterogeneidade metabólica (à direita). Ambos os tipos de metabolismo apresentam susceptibilidades a terapias, podendo ser compartilhadas com células não-malignas ou ser seletivas para alguns subconjuntos de tumores.

7.3 PERSPECTIVAS PARA SE ATINGIR O METABOLISMO DE CÉLULAS TUMORAIS

Encontrar um índice terapêutico razoável para drogas que alvejam o metabolismo energético é algo bem desafiador, tendo em vista que muitas das vias desreguladas no tumor permanecem em uso por células saudáveis. 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 tumores (TANG et al., 2020). Entretanto, a administração de 2DG gera efeitos tóxicos no organismo, semelhante ao que ocorre na hipoglicemia (WILLIAMS; FINGLETON, 2019), além de apresentar baixa biodisponibilidade na clínica (TANG et al., 2020).

Uma maneira de se atingir a via glicolítica, bem como outras vias, de maneira mais específica e seletiva é o "*drug delivery*". A entrega de drogas inibidoras de vias metabólicas por meio de nanocarreadores vem surgindo como uma opção interessante para afetar especificamente o metabolismo de células tumorais (TANG

et al., 2020). Esse tipo de terapia pode promover maior segurança para o paciente pelo melhor direcionamento dos inibidores metabólicos e pode ser recomendada como adjuvante aos tratamentos tradicionais. Um ponto importante em se induzir a diminuição da taxa metabólica de tumores é tentar amenizar a exaustão e agressividade metabólicas promovidas pelos fenótipos cancerosos (TANG et al., 2020).

Em alternativa a isso, tem-se a opção de atingir enzimas com papéis não-canônicos que afetem o crescimento tumoral (ex: PHI), diminuindo a toxicidade para células normais (WILLIAMS; FINGLETON, 2019). Essa estratégia parece ser bem promissora, no entanto, mais estudos são necessários para compreender essas funções atípicas de enzimas metabólicas e testar os efeitos de suas inibições e ativações.

Além disso, devido à redução da eficácia de fármacos quimioterápicos em ambientes ácidos – como é o caso encontrado próximo a tumores – drogas que busquem alterar as características físico-químicas do microambiente tumoral também podem ser de grande interesse clínico. Isso pode se concretizar por meio de fármacos que antagonizem vias e transportadores que promovam a criação de um TME propício para o crescimento de células cancerosas (LEBELO; JOUBERT; VISAGIE, 2019).

7.4 PRINCIPAIS ALVOS TERAPÊUTICOS RELACIONADOS COM ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM TUMORES: DA PESQUISA PARA A CLÍNICA

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. No entanto, busca-se compilar, além dos que já foram citados ao longo desta revisão, os que mais parecem promissores para aprimoramento terapêutico, objetivando finalmente um aumento de sobrevida e da qualidade de vida dos pacientes oncológicos (ver figura 14 com algumas drogas desenvolvidas para alvejar o metabolismo presentes em pesquisas clínicas e na clínica médica).

7.4.2 Dietas e modulação do metabolismo tumoral

Existem algumas sugestões de que dietas mediterrâneas, cetogênicas (alta quantidade de lipídeos, baixa de carboidratos, induzindo o aumento de corpos cetônicos) e restrição calórica poderiam ter efeitos preventivos no desenvolvimento e na evolução de cânceres. Alguns estudos já mostraram que intervenções dietéticas promovendo cetogênese aumentam a eficácia de tratamentos quimioterápicos, o que torna a dieta cetogênica uma provável terapia adjuvante. Ensaio pré-clínicos e clínicos vêm sendo realizados para avaliar este e outros tipos de intervenção dietética, incluindo dietas com restrição calórica, jejum intermitente, entre outros (ALTEA-MANZANO et al., 2020). Assim, modular a maneira de nutrição dos pacientes parece ser uma ótima possibilidade, principalmente para se diminuir a chance de recorrência.

7.4.3 Alvos do metabolismo de carboidratos e mitocondriais

Certamente, diante da caracterização apresentada pelo presente trabalho, é inevitável verificar que a inibição da glicólise seria capaz de alvejar inúmeros tipos de tumor. No entanto, deve-se atentar para as consequências disso para o organismo como um todo. A inibição da glicólise anaeróbica, por exemplo, pode prejudicar células normais do sistema imunológico (HE et al., 2019). A 2DG, como citada anteriormente, pode causar toxicidade fisiológica pelos efeitos contínuos de hipoglicemia. Vale ressaltar que os nanocarreadores com inibidores da via glicolítica direcionados para células cancerosas podem ser promissores pela sua seletividade.

Ademais, a inibição de MCTs parece ser uma excelente estratégia para atingir tanto o influxo de lactato em células cancerosas oxidativas, quanto o efluxo de lactato de células tumorais glicolíticas (PAYEN et al., 2019). Contudo, por serem expressos em outros tecidos, necessitaria uma atenção especial para criar uma terapia mais direcionada aos MCTs de tumores. Inibidores de MCT1 já se encontram em fase avançada de desenvolvimento e testagem, enquanto estudos com MCT4 ainda estão em fase inicial (PAYEN et al., 2019).

O desenho de novas terapias alvejando outras vias do metabolismo de carboidratos, como a gliconeogênese também vem surgindo como uma possibilidade. Mas, para que isso se torne viável, é necessário que mais estudos

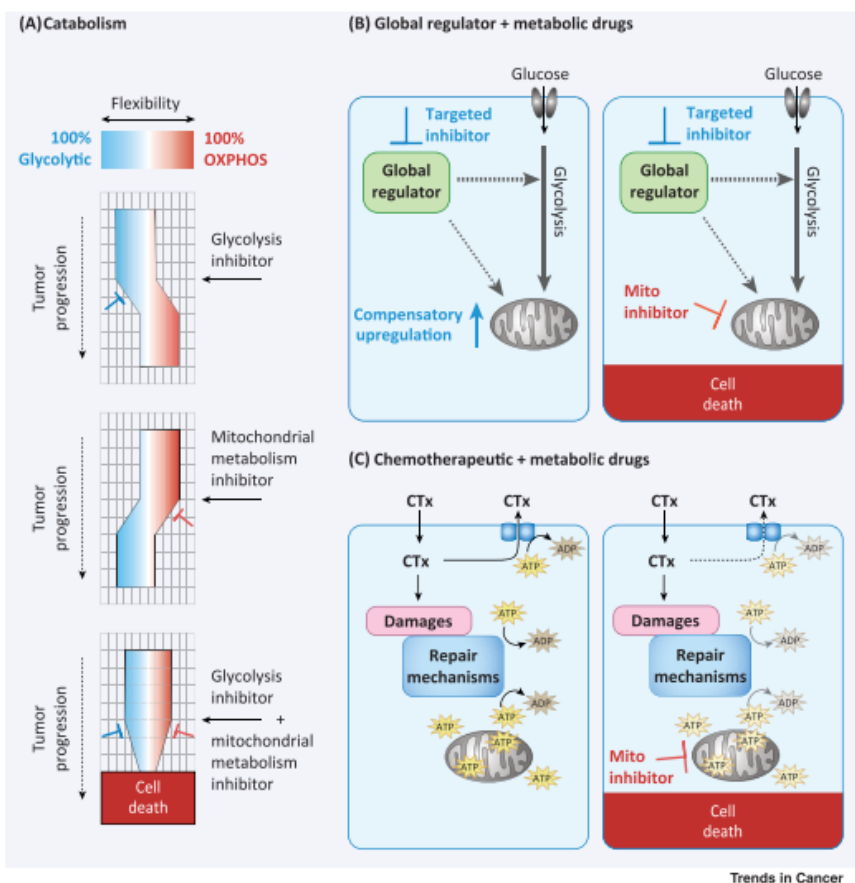
sejam realizados para compreender as múltiplas funções e mecanismos regulatórios das enzimas-chave desta via (WANG; DONG, 2019).

A flexibilidade metabólica por reprogramação do uso das vias pode promover resistência a terapias antiglicolíticas, o que é um grande desafio a se superar ainda. Nesse contexto, a letalidade sintética por tratamentos com inibição do metabolismo combinados pode ser efetiva para o benefício terapêutico dos pacientes oncológicos (LU, 2019). Isso pode ser eficaz, por exemplo, submetendo o tumor à hipóxia e obrigando-o a não utilizar a OXPHOS para produzir energia. Terapias antiangiogênicas são capazes de impedir a irrigação do TME, impelindo as células tumorais a usarem a via glicolítica. Administrando-se drogas antiglicolíticas concomitantemente, é possível suprimir o crescimento tumoral pela produção de energia insuficiente (LU, 2019). É válido ressaltar que, para que as células cancerosas sofram apoptose, é imprescindível que as vias metabólicas sejam fortemente e massivamente inibidas (NEAGU et al., 2019), promovendo maior sucesso à terapia.

Outra opção semelhante é que esse *switch* metabólico cause estresse oxidativo grande, induzindo apoptose ou, ao menos, o suficiente para sensibilizar as células cancerosas para outras terapias. Nesse caso, a aplicação de inibidores da glicólise (pró-OXPHOS) conjuntamente com quimio/radioterapias (ver detalhes na figura 15) estimularia uma grande produção de ROS na célula cancerígena, o que ultrapassaria a funcionalidade de seus mecanismos antioxidantes e provocaria morte celular (LU, 2019). A inibição da glicólise, por conseguinte, pode também diminuir o aporte de glicose-6-fosfato para a PPP, o que também contribui para diminuir a produção de NADPH e, portanto, a reciclagem de glutathiona, reduzindo consequentemente mais ainda o poder antioxidante das células cancerosas.

Tendo em vista que a via intrínseca da apoptose está fortemente associada às mitocôndrias, o metabolismo mitocondrial é visto atualmente como um núcleo central para o desenvolvimento de fármacos antitumorais inovadores. Como abordado nesta revisão, inúmeras são as moléculas e as vias metabólicas que são intimamente ligadas à mitocôndria, logo, várias são as alternativas para se alvejar nesta organela, algumas já sendo testadas em ensaios clínicos, individualmente ou em combinação com outros agentes (NEAGU et al., 2019).

FIGURA 15 – ESTRATÉGIAS PARA ATINGIR A PLASTICIDADE METABÓLICA DE CÉLULAS TUMORAIS



FONTE: MCGUIRK; AUDET-DELAGE; ST-PIERRE (2020).

LEGENDA: (A) Inibir somente a glicólise ou somente o metabolismo mitocondrial pode favorecer o desvio de uma via bioenergética para outra, promovendo progressão do tumor e até mesmo resistência a tratamentos. No entanto, quando inibidores de glicólise e OXPHOS são administrados conjuntamente, a flexibilidade metabólica é limitada, favorecendo a morte celular. Isso já foi demonstrado em variados modelos de células tumorais. (B) Inibir reguladores metabólicos permite explorar diferentes vulnerabilidades da célula cancerígena e, sua inibição concomitantemente com a de vias bioenergéticas, possibilita atingir mecanismos compensatórios criados pelas células cancerosas, induzindo a morte celular. (C) Quando uma célula tumoral é exposta a drogas quimioterápicas (CTx), algumas modificações ocorrem em seu metabolismo, como o aumento da produção de ATP, que permite a expulsão dessas drogas por transportadores dependentes de ATP e também possibilita o reparo de danos causados direta ou indiretamente (ROS formados) pelos fármacos. Logo, inibir o metabolismo mitocondrial poderia ser importante para sensibilizar as células tumorais aos quimioterápicos, pela diminuição da síntese de ATP, reduzindo, por consequência, a resistência aos efeitos dos mesmos.

7.4.4 Alvos do metabolismo de lipídeos

Resumidamente, em termos do metabolismo de AGs, a inibição de enzimas ou vias únicas não parece ser o suficiente para tratamento do câncer. Por isso, torna-se imprescindível que se investigue drogas levando em conta a complexidade do metabolismo de AGs, suas vias compensatórias e suas relações com o TME e com a dieta do paciente. Dessa forma, estudos pré-clínicos e ensaios clínicos vêm

sendo desenvolvidos, tendo como alvos terapêuticos enzimas, como: ácido graxo sintase, ATP-citrato liase, acetil-CoA sintetase 2, estearoil-CoA desaturase e até o metabolismo do paciente como um todo, com suplementação de AGs ômega-3 (KOUNDOUROS; POULOGIANNIS, 2019). 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 fármacos para tratamento adjuvante do câncer (RISCAL; SKULI; SIMON, 2019).

7.4.5 Alvos do metabolismo de aminoácidos

Os mesmos desafios encontrados nos outros tipos de terapias anti-metabólicas também são encontrados aqui; apesar do vício de alguns tumores pela glutamina, um rico e complexo TME aliado com mecanismos adaptativos para lidar com a falta deste aminoácido dificultam terapias direcionadas para o metabolismo de glutamina. Mesmo assim, devido a sua grande importância no câncer, esta molécula vem sendo exaustivamente estudada (JIANG; SRIVASTAVA; ZHANG, 2019).

A inibição de glutaminase, por exemplo, faz com que outras enzimas capazes de converter glutamina e glutamato sejam utilizadas, como as envolvidas na síntese de NAD, nucleotídeos, glicosamina e asparagina. Além disso, a privação de glutamina pode fazer com que os tumores usem de outros aminoácidos para aliviar as consequências desse estresse metabólico, o que também não seria uma abordagem tão interessante. Dessa forma, interferir na captação ou no metabolismo de outros aminoácidos conjuntamente poderia ser uma estratégia complementar e mais sustentável para de fato atingir o metabolismo de glutamina e surtir efeitos antitumorais.

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 prognóstico favorável para o paciente. Por outro lado, alvejar a glicólise e a síntese de ácido nucleicos não apresentou significado clínico relevante (JAVAEED; GHOURI, 2020). Obviamente, analisar somente um resultado isolado não representa a verdade acerca das terapias-alvo para metabolismo, apenas apresenta evidências

para serem futuramente investigadas e indica que esse tema vem chamando a atenção da comunidade acadêmica.

7.4.6 Novas descobertas de terapias direcionadas ao metabolismo de tumores

Vaghari-Tabari et al. (2020) trazem uma tabela interessante com novas descobertas acerca de fármacos já usados na clínica (como forma de reposicionamento), compostos presentes em alimentos e drogas ainda em fase de pesquisa relacionadas ao metabolismo e tratamento de câncer. Destaca-se dentre estes: (1) a aspirina – tradicionalmente um anti-inflamatório e anticoagulante –, capaz de alvejar a sinalização da glicólise via AKT/mTOR, tendo efeito de diminuir a proliferação de células cancerosas e favorecendo a sensibilidade a drogas quimioterápicas; (2) a metformina – convencionalmente usada para tratamento de diabetes -, diminuindo a autofagia e o crescimento celular e reforçando a apoptose, alvejando a glutaminase, o metabolismo de colesterol e a sinalização PI3K/AKT/mTOR; (3) o resveratrol – fitonutriente presente em uvas e vinho tinto, com evidentes benefícios cardiovasculares – interfere com as vias de sinalização da SREBP1, PI3K/AKT, mTORC1, aumentando a quimiosensibilidade, promovendo apoptose e diminuindo o crescimento tumoral, etc. Assim, observa-se que inúmeros compostos podem atingir e modular o metabolismo energético de células cancerosas de variadas maneiras, criando-se esperança de se utilizar estas formas de terapia, de maneira combinada, para tratar o câncer.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

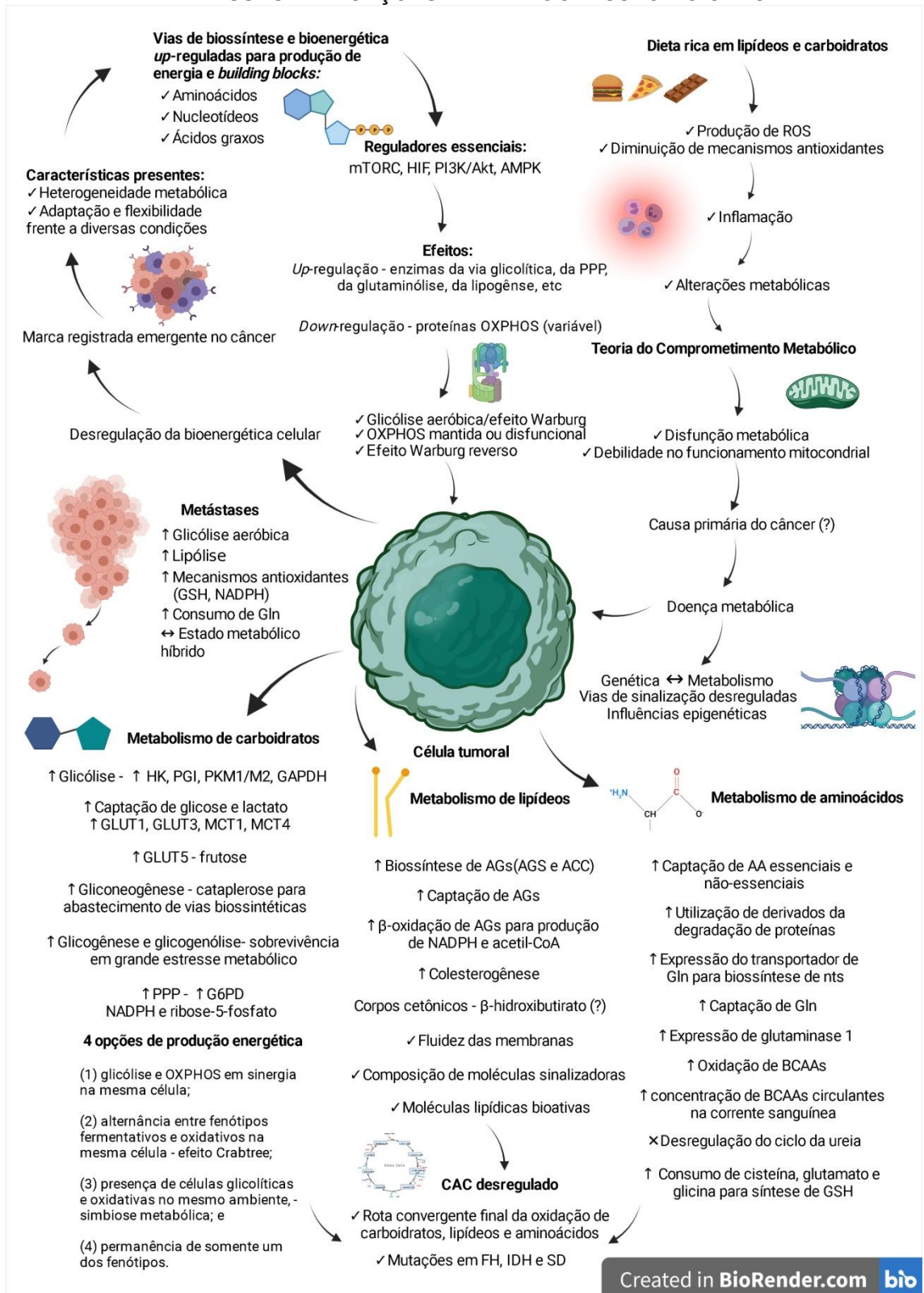
Diante da revisão apresentada, nota-se a ampla complexidade do metabolismo energético de células tumorais. Características, como a flexibilidade e a heterogeneidade intratumoral e entre diferentes tipos de cânceres (além de modulações epigenéticas), fazem com que os estudos nessa linha de pesquisa sejam muito ricos e diversos, o que pode se perceber pela abundância de artigos encontrados na literatura acerca desse tema. Entretanto, a riqueza das pesquisas também evidencia uma multiplicidade de resultados e, muitas vezes, contradições entre os mesmos. Nesse sentido, o presente trabalho buscou trazer diferentes conhecimentos a respeito do metabolismo energético de tumores e, dentro das limitações do mesmo, sintetizar o estado da arte deste tema.

Com a investigação realizada, alterações presentes no metabolismo de carboidratos, lipídeos e aminoácidos puderam ser verificadas em tumores (ver recapitulação das alterações na figura 15), em diferentes vias metabólicas, sendo que algumas se encontram inibidas e outras hiper-reguladas. Ademais, viu-se 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 metastática (LU, 2019). Por outro lado, as vulnerabilidades e padrões encontrados na atividade metabólica das células tumorais se apresentam como uma oportunidade para explorar novas terapias (LU; 2019; TANG et al., 2020) e também se buscar biomarcadores.

Pela complexidade do tema, ressalva-se que muito ainda se tem a investigar sobre a bioenergética de tumores, pois variadas lacunas e contradições persistem na literatura. Para cada tipo de câncer, será necessário um aprofundamento acerca de sua plasticidade metabólica ao longo da evolução tumoral, bem como uma compreensão a respeito de mecanismos regulatórios deste metabolismo alterado.

FIGURA 16 – METABOLISMO ENERGÉTICO DE CÉLULAS TUMORAIS E SUAS IMPLICAÇÕES PARA PROGRESSÃO DO CÂNCER



FONTE: A autora (2021).

LEGENDA: Dietas ricas em lipídeos e carboidratos podem propiciar um estado de estresse oxidativo e metabólico, induzindo condições inflamatórias e de desregulação do metabolismo energético. A longo prazo, a dieta mostra-se contribuinte para embasar a Teoria do Comprometimento Metabólico, a qual vê o câncer como doença originalmente metabólica, devido a disfunções mitocondriais e metabólicas. A genética e o metabolismo são inter-relacionados, afetando-

se mutuamente e contribuindo para a progressão tumoral. Vias de sinalização desreguladas acabam originando inúmeras alterações metabólicas. Ademais, a Epigenética também contribui para modular a expressão de genes e, conseqüentemente, o direcionamento que é dado para cada via metabólica.

Assim, a desregulação da bioenergética celular é vista como uma marca registrada emergente no câncer. As características principais, os reguladores essenciais e seus efeitos encontram-se descritos na figura. A célula tumoral, portanto, pode apresentar variadas alterações no metabolismo de carboidratos, lipídeos e aminoácidos, culminando na composição de um mosaico metabólico e na desregulação do ciclo do ácido cítrico (ver detalhes no esquema). Por fim, em condições metastáticas, a célula tumoral costuma hiper-regular determinadas vias (as quais se encontram em destaque no canto esquerdo da figura).

Ademais, possibilidades terapêuticas também devem ser pesquisadas em etapas do tumor em que a adaptabilidade metabólica encontra-se diminuída (MCGUIRK; AUDET-DELAGE; ST-PIERRE, 2020), aumentando a chance de sucesso das mesmas. Além disso, muitas enzimas, moléculas e vias apresentam papéis dúbios na progressão tumoral, o que faz urgentes mais estudos para caracterizá-los em cada tipo e subtipo de câncer.

Apesar de ótimas perspectivas para usar o metabolismo tumoral como fonte de biomarcadores e alvos terapêuticos, vale salientar que muitos obstáculos ainda precisam ser superados para que isso se torne uma realidade de grande impacto na clínica médica. Primeiramente, compreender como tantos fatores contribuem conjuntamente para a determinação do fenótipo metabólico de um tumor é uma tarefa desafiadora (KIM; DEBERARDINIS, 2019). Em segundo lugar, a heterogeneidade intratumoral pode dificultar alvejar variados tipos de células cancerosas simultaneamente. Outra coisa a se considerar é a variação de fenótipos metabólicos em diferentes indivíduos, que dificulta a administração do mesmo tipo de terapia, mesmo que seja para um tumor aparentemente “idêntico”. Finalmente, a flexibilidade metabólica de tumores pode auxiliar na resistência aos tratamentos (KREUZALER et al., 2020) que são direcionados ao metabolismo, visto que as células cancerosas podem alternar as vias que utilizam como fonte energética e de *building blocks*.

Nesse sentido, a literatura traz algumas possibilidades interessantes para tornar a utilização de biomarcadores metabólicos e terapias que alvejem o metabolismo viável na clínica. 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. Assim, ferramentas de bioinformática se mostram capazes de analisar grandes *datasets* (KIM; DEBERARDINIS, 2019) e podem facilitar a previsão de fenótipos metabólicos e

mecanismos de resistência, bem como compreender a metabolômica de cada tumor, de maneira interligada. Isso poderá favorecer o entendimento da complexidade dos cânceres em seres humanos (KIM; DEBERARDINIS, 2019).

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 cancerosas. Como as vias metabólicas são compartilhadas com células saudáveis, a seletividade pode ser razoavelmente alcançada com os avanços em tecnologias de nanocarreadores (NEAGU et al., 2019), os quais permitem fazer um “*drug delivery*” direcionada apenas para células tumorais que apresentem determinado receptor/marcador/proteína de membrana. Finalmente, vale destacar que os papéis não-canônicos de enzimas metabólicas podem até ser de igual importância que seus papéis metabólicos na modulação do câncer, e que isso também pode evidenciar novas perspectivas para o tratamento desta doença.

Algumas constatações verificadas ao se realizar esta revisão foram: (1) apesar da literatura sobre o tema em voga 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 urge 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.

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 enviesou e limitou a dissertação de alguns raciocínios.

Mesmo assim, fica claro que o presente trabalho atingiu seus objetivos quanto à descrição do metabolismo energético de células cancerosas e suas respectivas implicações na busca por biomarcadores e alvos terapêuticos para aprimoramento do diagnóstico e do tratamento oncológico na atualidade. Além disso, é perceptível que a limitação de ser um trabalho com um tema abrangente também pode ser visto como uma vantagem, visto que isso permitiu que se estabelecesse um panorama científico sobre o estado da arte das relações das inúmeras vias metabólicas apresentadas com o câncer.

Em conclusão, vê-se que esta pesquisa contribuiu, de forma ampla e singela, para extrair o que existe de mais relevante na ciência contemporânea 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. Assim, espera-se que este estudo sirva de fundamentação para o avanço de novas pesquisas sobre o metabolismo energético de células cancerosas 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

ALFAROUK, K. O.; AHMED, S. B. M.; ELLIOTT, R. L.; et al. The Pentose Phosphate Pathway Dynamics in Cancer and Its Dependency on Intracellular pH. **Metabolites**, v. 10, n. 7, p. 285, 2020. Disponível em: <www.mdpi.com/journal/metabolites>. Acesso em: 13/6/2021.

ALTEA-MANZANO, P.; CUADROS, A. M.; BROADFIELD, L. A.; FENDT, S. Nutrient metabolism and cancer in the in vivo context: a metabolic game of give and take . **EMBO reports**, v. 21, n. 10, 2020.

CASSIM, S.; VUČETI'VUČETI'Ć, M.; ŽDRALEVI'ČŽDRALEVI'Ć, M.; POUYSSEGUR, J. Warburg and Beyond: The Power of Mitochondrial Metabolism to Collaborate or Replace Fermentative Glycolysis in Cancer. **Cancers**, v. 12, n. 5, p. 1119, 2020. Disponível em: <www.mdpi.com/journal/cancers>.

COLEMAN, P. S.; PARLO, R. A. 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**, v. 9, 2021. Disponível em: <www.frontiersin.org>. .

DANHIER, P. et al. Cancer metabolism in space and time: Beyond the Warburg effect. **Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics**, v. 1858, n. 8, p. 556–572, 2017.

DAUER, P.; LENGYEL, E. New Roles for Glycogen in Tumor Progression. **Trends in Cancer**, v. 5, n. 7, p. 396–399, 2019.

FORKASIEWICZ, A.; DOROCIĄK, M.; STACH, K.; et al. The usefulness of lactate dehydrogenase measurements in current oncological practice. **Cellular & Molecular Biology Letters**, v. 25, n. 35, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s11658-020-00228-7>>. .

GHANAVAT, M.; SHAHROUZIAN, M.; ZAYERI, Z. D.; et al. Digging deeper through Glucose metabolism and its regulators in cancer and metastasis. **Life Sciences**, v. 264, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2020.126156>>.

GHASHGHAEGINIA, M.; KÖBERLE, M.; MROWIETZ, U.; BERNHARDT, I. Proliferating tumor cells mimic glucose metabolism of mature human erythrocytes. **Cell Cycle**, v. 18, n. 12, p. 1316–1334, 2019.

GRASMANN, G.; SMOLLE, E.; OLSCHESKI, H.; LEITHNER, K. Gluconeogenesis in cancer cells – Repurposing of a starvation-induced metabolic pathway? **Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer**, v. 1872, n. 1, p. 24–36, 2019. Elsevier. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.05.006>>. .

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: The next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011. Elsevier Inc. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>>.

HE, Y.; GAO, M.; TANG, H.; et al. Metabolic intermediates in tumorigenesis and progression. **International Journal of Biological Sciences**, v. 15, n. 6, p. 1187–1199, 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Estatísticas de câncer**. Brasil, 2020a. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 11 jan. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Estimativa 2020: Introdução**. Brasil, 2020b. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao#:~:text=A%20mais%20recente%20estimativa%20mundial,c%C3%A2nceres%20de%20pele%20n%C3%A3o%20melanoma>>. Acesso em: 03 fev. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **O que é o câncer?** Brasil, 2020c. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>. Acesso em: 11 jan. 2021.

JAVAEED, A.; GHOURI, S. K. MCT4 has a potential to be used as a prognostic biomarker - a systematic review and meta-analysis. **Oncology Reviews**, v. 13, n. 403, p. 88–96, 2019.

JAVAEED, A.; GHOURI, S. K. Clinically-targetable vulnerabilities in cancer metabolism: A systematic review and meta-analysis. **J Pak Med Assoc.**, p. 2226–2238, 2020.

JIANG, J.; SRIVASTAVA, S.; ZHANG, J. Starve Cancer Cells of Glutamine: Break the Spell or Make a Hungry Monster? **Cancers**, v. 11, n. 804, 2019. Disponível em: <www.mdpi.com/journal/cancers>.

KIM, J.; DEBERARDINIS, R. J. Mechanisms and Implications of Metabolic Heterogeneity in Cancer. **Cell Metabolism**, v. 30, n. 3, p. 434–446, 2019. Elsevier Inc. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.08.013>>.

KOUNDOUROS, N.; POULOGIANNIS, G. Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer. **British Journal of Cancer**, v. 122, p. 4–22, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41416-019-0650-z>>. .

KREUZALER, P.; PANINA, Y.; SEGAL, J.; YUNEVA, M. Adapt and conquer: Metabolic flexibility in cancer growth, invasion and evasion. **Molecular Metabolism**, v. 33, n. October, p. 83–101, 2020. Elsevier GmbH. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.08.021>>.

LEBELO, M. T.; JOUBERT, A. M.; VISAGIE, M. H. Warburg effect and its role in tumourigenesis. **Archives of Pharmacal Research**, v. 42, n. 10, p. 833–847, 2019.

LIEU, E. L.; NGUYEN, T.; RHYNE, S.; KIM, J. Amino acids in cancer. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 52, p. 15–30, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s12276-020-0375-3>>.

LU, J. The Warburg metabolism fuels tumor metastasis. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 38, n. 1–2, p. 157–164, 2019.

LUO, Y.; MA, J.; LU, W. The significance of mitochondrial dysfunction in cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 16, p. 1–24, 2020.

MANIAM, SUBASHANI; MANIAM, SANDRA. Cancer Cell Metabolites: Updates on Current Tracing Methods. **ChemBioChem**, v. 21, n. 24, p. 3476–3488, 2020.

MCGUIRK, S.; AUDET-DELAGE, Y.; ST-PIERRE, J. Metabolic Fitness and Plasticity in Cancer Progression. **Trends in Cancer**, v. 6, n. 1, p. 49–61, 2020.

MENDES, C.; SERPA, J. Revisiting lactate dynamics in cancer—a metabolic expertise or an alternative attempt to survive? **Journal of Molecular Medicine**, v. 98, n. 10, p. 1397–1414, 2020.

MOLDOGAZIEVA, N. T.; MOKHOSOEV, I. M.; TEREENTIEV, A. A. Metabolic Heterogeneity of Cancer Cells: An Interplay between HIF-1, GLUTs, and AMPK. **Cancers**, v. 12, n. 4, p. 862, 2020. Disponível em: <www.mdpi.com/journal/cancers>.

MUNIR, R.; LISEC, J.; SWINNEN, J. V.; ZAIDI, N. Lipid metabolism in cancer cells under metabolic stress. **British Journal of Cancer**, v. 120, p. 1090–1098, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41416-019-0451-4>>.

NAKAGAWA, T.; LANASPA, M. A.; MILLAN, I. S.; et al. Fructose contributes to the Warburg effect for cancer growth. **Cancer & Metabolism**, v. 8, n. 16, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s40170-020-00222-9>>.

NEAGU, M.; CONSTANTIN, C.; DANA POPESCU, I.; et al. Inflammation and Metabolism in Cancer Cell-Mitochondria Key Player. **Frontiers in Oncology**, v. 9, p. 348, 2019. Disponível em: <www.frontiersin.org>. .

PAYEN, V. L.; MINA, E.; VAN HÉE, V. F.; PORPORATO, P. E.; SONVEAUX, P. Monocarboxylate transporters in cancer. **Molecular Metabolism**, 2019. Disponível em: <<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S221287781930403X?token=4FFBB1C2871D6E6D008AE8A3CA43B28AC16D5794EB514F71974C05758867C87E85E687E59C39FC4CE9C8414D01952D81&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210520102846>>. .

PARK, J. H.; PYUN, W. Y.; PARK, H. H. Cancer Metabolism: Phenotype, Signaling and Therapeutic Targets. **Cells**, v. 9, n. 10, 2020.

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**, v. 1219, p. 51–74, 2020.

POLJSAK, B.; KOVAC, V.; DAHMANE, R.; LEVEC, T.; STARC, A. Cancer Etiology: A Metabolic Disease Originating from Life's Major Evolutionary Transition? **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, 2019.

RAWAT, D.; CHHONKER, S. K.; NAIK, R. A.; et al. Lactate as a signaling molecule: Journey from dead end product of glycolysis to tumor survival. **Frontiers in Bioscience (Landmark Ed)**, v. 24, p. 366–381, 2019.

RISCAL, R.; SKULI, N.; SIMON, M. C. Even Cancer Cells Watch Their Cholesterol! **Molecular Cell**, v. 76, n. 2, p. 220–231, 2019. Elsevier Inc. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.09.008>>.

SAITO, R. DE F. et al. **Fundamentos de Oncologia Molecular**. São Paulo: Atheneu, 2015.

SIVANAND, S.; VANDER HEIDEN, M. G. Emerging Roles for Branched-Chain Amino Acid Metabolism in Cancer. **Cancer Cell**, v. 37, n. 2, p. 147–156, 2020. Elsevier Inc. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.12.011>>. .

SHUVALOV, O.; DAKS, A.; FEDOROVA, O.; PETUKHOV, A.; BARLEV, N. Linking metabolic reprogramming, plasticity and tumor progression. **Cancers**, v. 13, n. 4, p. 1–25, 2021.

SPENCER, N. Y.; STANTON, R. C. The Warburg Effect, Lactate, and Nearly a Century of Trying to Cure Cancer. **Seminars in Nephrology**, v. 39, n. 4, p. 380–393, 2019.

TANG, Z.; XU, Z.; ZHU, X.; ZHANG, J. New insights into molecules and pathways of cancer metabolism and therapeutic implications. **Cancer Communications**, v. 41, n. 1, p. 16–36, 2020.

TORRESANO, L.; NUEVO-TAPIOLES, C.; SANTACATTERINA, F.; CUEZVA, J. M. Metabolic reprogramming and disease progression in cancer patients. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease**, v. 1866, n. 5, 2020. Elsevier. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165721>>.

TRAN, Q.; LEE, H.; KIM, C.; et al. Revisiting the Warburg Effect: Diet-Based Strategies for Cancer Prevention. **BioMed Research International**, v. 2020, 2020.

VAGHARI-TABARI, M.; FERNS, G. A.; QUJEQ, D.; et al. Signaling, metabolism, and cancer: An important relationship for therapeutic intervention. **Journal of Cellular Physiology**, v. 236, p. 5512–5532, 2020.

VAUPEL, P.; MULTHOFF, G. Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding. **J Physiol**, v. 599, n. 6, p. 1745–1757, 2021.

VAUPEL, P.; SCHMIDBERGER, H.; MAYER, A. The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression. **International Journal of Radiation Biology**, v. 95, n. 7, p. 912–919, 2019.

WANG, Z.; DONG, C. Gluconeogenesis in Cancer: Function and Regulation of PEPCK, FBPase, and G6Pase. **Trends in Cancer**, v. 5, n. 1, p. 30–45, 2019.

WARBURG, O. H. The Metabolism of Tumours: Investigations from the Kaiser Wilhelm Institute for Biology, Berlin-Dahlem. **Journ. A. M. A.**, 1931.

WILLIAMS, D.; FINGLETON, B. Non-canonical roles for metabolic enzymes and intermediates in malignant progression and metastasis. **Clinical and Experimental**

Metastasis, v. 36, n. 3, p. 211–224, 2019. Springer Netherlands. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10585-019-09967-0>>.

ZAMPIERI, L. X.; SILVA-ALMEIDA, C.; RONDEAU, J. D.; SONVEAUX, P. Mitochondrial Transfer in Cancer: A Comprehensive Review. **Int. J. Mol. Sci**, v. 22, n. 6, p. 3245, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijms22063245>>.