

FACULDADE NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ
NÚCLEO DE PESQUISA E EXTENSÃO ACADÊMICA - NUPEA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

TEREZINHA DE ALBUQUERQUE MELO NETA

MARCADORES TUMORAIS ASSOCIADOS À GLICOSE.

Mossoró

2020

Terezinha de Albuquerque Melo Neta

MARCADORES TUMORAIS ASSOCIADOS À GLICOSE.

Trabalho de Conclusão de Curso submetido a Faculdade de Enfermagem e Medicina Nova Esperança, como parte das exigências para a obtenção do título de Graduação em Biomedicina.

Orientador: Prof. Me. Vinicius Campelo Soeiro.

MOSSORÓ

2020

TEREZINHA DE ALBUQUERQUE MELO NETA

MARCADORES TUMORAIS ASSOCIADOS À GLICOSE.

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à Faculdade de Enfermagem e Medicina Nova Esperança, como parte das exigências para a obtenção do título de Graduação em Biomedicina.

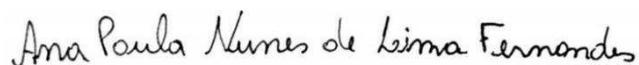
Aprovado em 02/12/2020.

BANCA EXAMINADORA



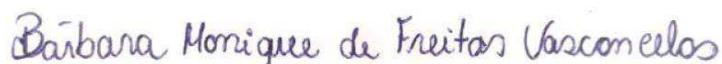
Prof. Me. Vinicius Campelo Soeiro (Orientador)

Faculdade de Enfermagem Nova Esperança (FACENE/RN) – Campus Mossoró
Departamento de Bioquímica da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)



Profa. Dra. Ana Paula Nunes de Lima Fernandes (Avaliador)

Faculdade de Enfermagem Nova Esperança (FACENE/RN) – Campus Mossoró
Núcleo de Estudos e Pesquisa em Enfermagem Clínica (NEPEC)



Profa. Ma. Bárbara Monique de Freitas Vasconcelos (Avaliador)

Faculdade de Enfermagem Nova Esperança (FACENE/RN) – Campus Mossoró

Faculdade Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

M528m Melo Neta, Terezinha de Albuquerque.
Marcadores tumorais associados à glicose / Terezinha
de Albuquerque Melo Neta. – Mossoró, 2020.
58 f.

Orientador: Prof. Dr. Vinicius Dutra Campelo.
Monografia (Graduação em Biomedicina) – Faculdade
Nova Esperança de Mossoró.

1. Câncer. 2. Metabolismo energético. 3. Oncogenes. 4.
Efeito de Warburg. I. Campelo, Vinicius Dutra. II. Título.

CDU 616-006.6:547.455.623

“Só quem suporta o processo vive o propósito.”

Wladimir Moreira Dias

AGRADECIMENTOS

Finalizo a graduação do curso de biomedicina orgulhosa por estar vivendo a experiência das realizações almejadas à minha vida. Encerra-se um ciclo da minha existência como menina, como aluna e como colega, para me tornar uma mulher, uma profissional, uma protagonista, mais madura e rica de aprendizados, fruto de um processo construído ao longo de alguns anos. Prossigo em construção e evolução, feliz por minhas escolhas e apta aos desafios que a profissão me proporcionará. Vivo os planos ressignificados e traçados por Deus, ao qual mais devoto meus agradecimentos, por tudo feito e tudo dado.

Minha gratidão se estende a todos que estiveram em meu caminho neste percurso, professores, preceptores, coordenadores, amigos e familiares. De forma significativa todos contribuíram para minha evolução pessoal e profissional a qual colherei muitos frutos. Tenho em mim toda a gratidão do mundo de forma particular e especial a vida da minha vida, minha amada mãe, que mesmo longe estará sempre perto, no meu amor e na minha lembrança, que mesmo em sua ausência, me ensina a viver, a batalhar e a seguir todos os dias. Como também, agradeço as pessoas mais importantes da minha existência, meu pai e meu irmão. São minhas maiores fontes de inspiração e alicerce, me orgulho do que eles me tornaram. Gratidão, a eles que mais acreditam em mim, que não medem esforços para ver minhas realizações e felicidade e em qualquer circunstância me dão apoio, amor e educação.

Agradeço com satisfação ao meu orientador Prof. Dr. Vinicius Dutra Campelo, pela assistência e paciência dada ao longo do processo de construção deste trabalho. Fora fundamental tal apoio e ensino para esta construção. Assim como as professoras Dra. Ana Paula Nunes e Ma. Bárbara Monique de Freitas por todas as considerações feitas e que também compuseram a minha banca de TCC Anseio por dias melhores para a nossa classe profissional, que a sociedade comum e científica dei-nos o devido reconhecimento. Mesmo assim, me sinto realizada e confiante que escolhi a profissão certa para exercer com máxima responsabilidade e ética. Que minha monografia sirva de inspiração e base para futuros trabalhos na área.

RESUMO

O câncer é fundamentalmente uma doença genética, mas existem padrões externos que interferem. Suas ocorrências se dão por diversos fatores, sejam químicos, físicos ou biológicos. Basicamente a carcinogênese, ou seja, como se forma o câncer, e os efeitos carcinogênicos determinam a ocorrência das neoplasias e determinam as adaptações ambientais que levam células normais a tornarem-se malignas. Desde as contribuições de Otto Warburg para a oncologia, sabe-se que o metabolismo da glicose em células cancerosas é mais rápido quando comparado às células normais. A via metabólica do câncer, graças às reprogramações do metabolismo da glicose para essas células malignas, age conforme as adaptações ao microambiente em que se insere, seja na presença de oxigênio ou em estado de hipóxia e na ativação de oncogêneses. Buscou-se, fazer uma revisão integrativa da literatura com o propósito de sintetizar sobre a complexidade da bioquímica do câncer e os promissores métodos moleculares intervencionistas. O desenvolvimento desta pesquisa científica foi guiado por vários objetivos e princípios, por meio de uma abordagem qualitativa e quantitativa, onde realizou-se através de artigos científicos dos campos da bioquímica e oncologia, na língua portuguesa e inglesa e de tempo indeterminado, por meio de acesso à internet e guiado por descritores de busca. Com isso, foram encontrados 94 artigos sobre o tema do mês de março até dezembro de 2020, dos quais foram selecionados 74 para a construção da discussão. Com base nesses artigos foi possível elucidar que os principais marcadores moleculares do câncer associado ao metabolismo da glicose são as proteínas transportadoras de glicose (GLUT), a Hexoquinase II (HKII) e a Lactato Desidrogenase (LDH), que são utilizados para testes sensíveis e específicos para o diagnóstico precoce, estadiamento, acompanhamento e predição do câncer. Com base no texto, foi possível inferir que ainda existem muitas lacunas que fazem do tema um assunto que vislumbram futuras perspectivas de intervenção no câncer. Só assim, surgirá avançadas estratégias terapêuticas mais efetivas e menos tóxicas sistemicamente e na presença de alvos promotores anticâncer que promova o interesse desses marcadores na prática clínica, tornando uma revisão acadêmico-científica sobre o tema algo de grande importância.

Palavras-chave: Câncer, Metabolismo Energético, Oncogenes, Efeito de Warburg.

ABSTRACT

Cancer is fundamentally a genetic disease, but there are external standards that interfere. Its occurrences are due to several factors, whether chemical, physical or biological. Basically, carcinogenesis, that is, how cancer is formed, and the carcinogenic effects determine the neoplasms occurrence and determine the environmental adaptations leading normal cells to malignant. Since Otto Warburg's contributions to oncology, it has been known glucose metabolism in cancer cells is faster when compared to normal cells. The metabolic cancer pathway, thanks to glucose metabolism reprogramming for these malignant cells, acts according to adaptations to the inserted microenvironment, whether in oxygen presence or hypoxia state and oncogenes activation. An integrative literature review was sought purposing synthesize cancer biochemistry complexity and the promising molecular interventionist methods. This scientific research developing was guided by several objectives and principles, through a qualitative and quantitative approach, where it was carried out through scientific articles from biochemistry and oncology fields, in Portuguese and English and indefinite period, through internet access and guided by search descriptors. Thus, 94 articles were found on the scope from 2020 March to December, which 74 were selected for discussion development. Based on these articles, it was possible elucidate the main molecular cancer associated-markers with glucose metabolism are glucose transport proteins (GLUT), Hexokinase II (HKII) and Lactate Dehydrogenase (LDH), which are used for sensitive and specific early diagnosis, staging, monitoring and cancer prediction. Based on text, it was possible infer there are still many gaps making the theme an envision future perspectives subject for cancer intervention. Only in this way, more effective and less toxic advanced therapeutic strategies will appear systemically in the presence of anti-cancer promoting targets promoting interest of these markers in clinical practice, making an academic-scientific review-subject something of great importance.

Keywords: Cancer, Energetic Metabolism, Oncogenes, Warburg Effect.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OXPHOS	Fosforilação oxidativa
ATP	Trifosfato de adenosina
HIF	Fator induzível pela hipóxia
P53	TP53 ou proteína de tumor
GLUT	Transportador de glicose
LDH	Lactato desidrogenase
PFKFB	Fosfofrutoquinase 2
GAPDH	Gliceraldeído-3-fosfatede-hidrogenase
AKG	Alfa-cetoglutarato
HKII	Hexoquinase II
PFKFB3B	Fosfofructoquinase 1
H-RAS	Proteína H-Ras
C-MYC	Genes reguladores que codificam fatores de transcrição
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
AKT	Proteína quinase B
NAD	Dinucleótido de nicotinamida e adenina
EGFR-TKI	Inibidores tirosina quinase
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
K-Ras	Homólogo do oncogene viral do sarcoma do rato Kirsten
RAF	Proto-oncogene serina/treonina-proteína quinase
ROS	Espécies reativas de oxigênio

O2	Oxigênio
ATP	Trifosfato de Adenosina
IARC	Agencia Internacional de Pesquisa em Câncer
INCA	Instituto Nacional de Câncer
OMS	Organização Mundial de Saúde
FNIH	Fundação para o Institutos Nacionais de Saúde
BTA	Antígeno tumoral da bexiga
CEA	Antígeno carcinoembrionário
DNA	Ácido desoxirribonucleico
CA 125	Antígeno do câncer 125
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
M-TOR	Alvo da rapamicina em mamíferos
PKM	Piruvato quinase
G6P	Glicose-6-fosfato
OAA	Oxalacetato
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
CHC	Carcinoma hepatocelular
2DG	2-deoxi-D-glicose
3BP	3-bromopiruvato
IGF	Fator de crescimento semelhante a insulina
PKC	Proteína quinase-C
MiRNA	MicroRNAs
FX11	2,3-dihidroxi-6-metil-7-(fenilmetil)-4-propilnaftaleno-1-carboxílico

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Registro de produções acadêmicas sobre marcadores tumorais de glicose.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1 PROBLEMATIZAÇÃO.....	15
1.2 JUSTIFICATIVA.....	16
1.3 HIPÓTESES.....	16
1.4 OBJETIVOS.....	16
1.4.1 Objetivo geral.....	16
1.4.2 Objetivos específicos.....	17
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 EFEITO DE WARBURG: PARTICULARIDADE EMINENTE DO METABOLISMO DA GLICOSE EM CÉLULAS TUMORAIS.....	20
2.2 MICROAMBIENTE TUMORAL.....	21
2.3 ESTADO DE HIPÓXIA METÁBOLICA.....	23
2.4 ALVOS TERAPÊUTICOS E MARCADORES ONCOLÓGICOS.....	25
2.4.1 Proteínas transportadoras de glicose (GLUT).....	25
2.4.2 Hexoquinase II (HKII).....	27
2.4.3 Proteína K-RAS.....	28
2.4.4 Lactato Desidrogenase (LDH).....	28
3. CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS.....	31
3.1 TIPO DA PESQUISA.....	31
3.2 LOCAL DA PESQUISA.....	32
3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	32
3.4 PROCEDIMENTO PARA COLETA DE DADOS.....	32
3.5 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	33
3.6 ANÁLISE DOS DADOS.....	33
3.7 ASPECTOS ÉTICOS.....	33
3.7.1 Riscos e Benefícios da pesquisa.....	33
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	35
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	49
REFERÊNCIAS.....	51

1. INTRODUÇÃO

O câncer, também chamado de neoplasia maligna, caracteriza-se como uma síndrome, ou seja, um conjunto de diferentes doenças, com epidemiologia, causas, sintomas, tratamentos, etiologias e curas variadas. A nível molecular, possui uma via robusta, é caracterizado como uma falha no sistema, resultado de mutações e instabilidades genômicas que se acumulam e culmina nessa doença (GRIMM *et al.*, 2014).

Essa patologia é derivada da carcinogênese, processo de formação do câncer e os carcinógenos são os agentes que se ligam ao ácido desoxirribonucleico (DNA) das células e induzem essas ocasionalidades (BARTKOVA *et al.*, 2006). Esse processo é composto por três estágios, iniciação, onde o DNA sofre ações dos agentes carcinogênicos, sejam eles físicos, químicos ou biológicos, estágio de promoção, em que os proto-oncogenes são ativados e convertem-se em oncogenes, transformando as células normais em cancerígenas e o estágio de progressão, onde as células cancerosas multiplicam-se descontroladamente e irreversivelmente, originando os tumores. Todas essas etapas são determinantes para a expressão e existência das neoplasias malignas (BARTKOVA *et al.*, 2006).

Existe diferentes tipos de cânceres, podendo ser carcinomas, sarcomas, leucemias, mielomas e câncer do sistema nervoso central, os principais e mais comuns são as neoplasias de pulmão, colorretal, mama, próstata, fígado e pele. Ainda assim, existe características comum ao câncer, tais como, proliferação contínua, evasão de supressores tumorais e resposta imune, imortalidade replicativa, invasão e metástase, indução a angiogênese, resistência a morte celular e desregulação energética celular (FADAKA *et al.*, 2017).

O câncer é um dos maiores problemas de saúde pública no mundo e ainda é considerado a segunda causa de morte entre as pessoas. Segundo relatórios da GLOBOCAN da Agencia Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), até o ano de 2018 registrou-se mais de 18 milhões de casos de câncer em todo o mundo e aproximadamente 10 milhões de óbitos decorrentes dessa doença. Já a nível nacional, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o Brasil deve registrar cerca de 625 mil casos por ano no triênio que compreende os anos de 2020 a 2022. As estimativas futuras, em

consonância com a Organização Mundial de Saúde (OMS), até o ano de 2030, estima-se que haja 27 milhões de casos de câncer no mundo e 17 milhões de mortes.

A importância global do câncer é inquestionável (GATENBY & GILLERS, 2004). A incidência e mortalidade, de acordo a OMS, tende a aumentar nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, como resultado do envelhecimento populacional, exposição a fatores de risco ou agentes carcinogênicos, desenvolvimento socioeconômico e ao estilo de vida. O IARC, relacionado a OMS, destaca uma lista de fatores que aumentam o risco dessa doença, dentre eles estão os influentes externos como a radiação ultravioleta, hormônios, tabagismo e alimentação e os fatores internos, como predisposição genética e a imunidade do organismo.

Nesse contexto, estratégias que visem a minimização dos casos de câncer no mundo são efetivas maneiras de intervir e controlar essa doença, tais como medidas de prevenção e detecção do câncer e principalmente intervenção e diagnóstico precoce. Este último, é importante para possibilitar terapias mais efetivas contra o câncer e suscetíveis a um melhor prognóstico e passíveis de gerar uma expectativa de vida maior para os pacientes (GRANJA *et al.*, 2015)

Então, avanços tecnológicos nas áreas da bioquímica e oncologia permitem que esse diagnóstico e rastreamento precoce possam acontecer através dos marcadores moleculares, que vão promover terapias direcionadas e mais bem sucedidas para a prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer.

A Fundação para o Institutos Nacionais de Saúde (FNIH) dos Estados Unidos, por meio do programa Biomarkers Consortium, define marcadores moleculares como uma característica que pode ser medida como indicador patológico ou uma resposta farmacológica à uma intervenção terapêutica. Os seja, são substância produzidas ou induzidas pelas células cancerosas e detectadas através de amostras biológicas em pacientes com neoplasias, aptos para serem usados no diagnóstico precoce e capazes de determinar as atividades metabólicas e evolução dos tumores.

Dentro da prática clínica existe uma diversidade de marcadores tumorais, tais como as proteínas transportadoras de glicose (GLUT) detectável em carcinoma hepatocelular, hexoquinase II (HK II) que está fortemente relacionada com a via glicolítica, o antígeno tumoral da bexiga (BTA) encontrados em câncer de bexiga, a

tireoglobulina em cânceres de tireoide, o antígeno do câncer 125 (CA 125) detectado em câncer de ovário, a proteína K-RAS que faz a transdução de sinal para as transformações neoplásicas, BRCA1 e BRCA2 que verifica a presença mutações germinativas e indica o risco de câncer de mama e o antígeno carcinoembrionário (CEA) expressado no câncer colorretal. Então, padrões encontrados através de teste bioquímicos de alto sensibilidades e especificada que estão relacionados com o metabolismo do câncer, como os marcadores supracitados, podem ser considerados marcadores tumorais.

Com isso, os marcadores moleculares para o câncer devem ser marcadores ideais e ainda ser produzidos por todos os tumores da mesma linhagem e seus níveis devem ser mensuráveis mesmo na presença de pequena quantidade de células. Os níveis séricos devem refletir com precisão a evolução clínica e a regressão da doença, sendo a sua normalização associada à cura. Deve ser sensível e específico, apresentar níveis proporcionais ao tamanho tumoral, ter utilidade no estabelecimento do prognóstico, antecipar a ocorrência de recorrências e permitir a seleção de tratamento (CANDIDO, 2005, p. 223).

1.1 PROBLEMATIZAÇÃO

Desde os primeiros estudos acerca da oncologia, o câncer é notável pela ampla complexidade que as alterações fisiopatológicas causam ao organismo. Diante da heterogeneidade do metabolismo da carcinogênese, é perceptível que a interação entre o tumor e o hospedeiro é um processo mútuo e que sofre diversas influencias, dentre elas, a glicose, que as confere energia vital as suas atuações. Em situação de cânceres ocorre a reprogramação no metabolismo da glicose, caracterizando o efeito de Warburg, da utilização dessas moléculas em tumores.

Diante da temática proposta, evidencia-se uma problemática acerca de como o metabolismo da glicose é alterado nas células tumorais e dos prejuízos à saúde sistêmica que essas células causam. Com isso, é preciso pensar em estratégias eficientes que possam contribuir para a compreensão e a terapia oncológica, oportunizando avanços para a biologia molecular que agregarão os parâmetros sociais. Então, como o metabolismo da glicose é alterado na presença de cânceres? Os marcadores moleculares são efetivas estratégias terapêuticas contra o câncer?

1.2 JUSTIFICATIVA

A realização do trabalho é suficientemente apropriada e de suma importância, por se tratar de uma questão de saúde que acomete milhares de pessoas em todo o mundo. Então, é importante pensar na cronicidade da doença e na efetividade de tratamentos com o intuito de gerar uma perspectiva de vida maior para os pacientes.

A pesquisa servirá para gerar relevância ao tema, ou seja, é importante pensar em efetivas soluções para aplacar a incidência e mortalidade. Diante da complexidade do câncer, espera-se compreender a sua bioquímica e a morfofisiologia das neoplasias malignas sob variadas condições metabólicas.

Então, esse estudo também pode ser considerado viável, uma vez que se cogita os marcadores moleculares como alvos terapêuticos, tendo sua relevância cunhada no fato de compreender melhor a dinâmica do câncer e na possibilidade de inibi-lo ou retardá-lo, pois esses alvos para a terapia são mais viáveis, porque, oferecem um diagnóstico mais rápido e apresentam ações mais diretas e efetivas, quando comparado as terapias convencionais isoladas, que para muitos casos, não são suficientemente eficazes e causam diversos efeitos colaterais. Logo, este trabalho, também, poderá contribuir de forma esclarecedora para a comunidade científica com as recentes questões sobre a temática.

1.3 HIPÓTESES

Hipótese 0: Os marcadores moleculares são efetivas estratégias terapêuticas anticâncer.

Hipótese 1: Os marcadores moleculares não são efetivas estratégias terapêuticas anticâncer.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo geral

O principal objetivo da presente revisão é sintetizar sobre os marcadores moleculares associados com o metabolismo da glicose como uma abordagem terapêutica para o câncer.

1.4.2 Objetivos específicos

- Identificar os aspectos norteadores que influenciam o câncer na presença da glicose.
- Verificar a capacidade efetora de proteínas ou outras substâncias como alvos para o tratamento do câncer.
- Confirmar a capacidade de inibição do oncogenes.

2. REVISÃO DE LITERATURA

A respiração celular é um conjunto de vias catabólicas, em que o organismo obtém energia a partir da oxidação de moléculas orgânicas armazenadas na forma química de Trifosfato de Adenosina (ATP), tendo como substratos principais a glicose, que tem o intuito de fornecer energia às células e a realização das funções vitais e o gás oxigênio, para efetuar as trocas gasosas do organismo com o meio ambiente.

A respiração pode ser dividida em aeróbica, que acontece na presença de oxigênio (O₂) e é realizada por quase todos os seres vivos e a respiração anaeróbica, que ocorre na ausência de O₂, é menos eficiente quando comparada a aeróbica e muito comumente realizada por meio de fermentação.

O metabolismo dos carboidratos tem início na degradação e digestão dos nutrientes, que são carreados pela corrente sanguínea para uma posterior metabolização. Esse processo digestivo estimula a sinalização hormonal do pâncreas e fígado através dos hormônios da insulina, glucagon e epinefrina que controlam as concentrações de açúcar no sangue. Portanto, a glicose é a molécula central na quebra e síntese de carboidratos (FADAKA *et al.*, 2017).

Todas as principais vias do metabolismo dos carboidratos estão conectadas às conversões de glicose, uma vez que a glicose é o principal açúcar no sangue e o principal combustível energético do corpo (FADAKA *et al.*, 2017). A oxidação completa da glicose acontece em quatro etapas bioquímicas, glicólise, oxidação do piruvato, ciclo de Krebs ou ciclo do ácido cítrico e a fosforilação oxidativa (OXPHOS).

A via metabólica da glicólise, é considerada a principal via catabólica dos carboidratos para todas as células do nosso corpo, é estimulada pela insulina, ocorre no citosol das células e ocorre na presença ou ausência de oxigênio. A via glicolítica converte e oxida glicose em piruvato e libera energia na forma de ATP. A principal função ou objetivo da glicólise é fornecer energia e intermediários para outras vias metabólicas. As principais fontes de glicose para a glicólise são os carboidratos da dieta e o glicogênio celular (FADAKA *et al.*, 2017).

A glicólise consiste uma cascata de 10 reações citosólicas que se dividem em duas etapas, a primeira é a fase de ativação ou investimento, onde o ATP é usado pela glicose

para a sua degradação e a segunda etapa, a de rendimento ou pagamento que libera energia para produzir e repor ATP (FADAKA *et al.*, 2017).

Na presença de oxigênio, na matriz mitocondrial, o piruvato, advindo da via glicolítica, é convertido em acetil-coenzima A, que por vez, entra na mitocôndria para o ciclo de Krebs. Também chamado de ciclo do ácido cítrico é um conjunto de reações que oxida completamente a glicose, guiado pelas enzimas descarboxilases e desidrogenases. Portanto, cada molécula de glicose que forma duas de piruvato e conseqüentemente duas de acetil-CoA, dá início ao ciclo de Krebs, resultando em 6 moléculas de NADH, 2 de FADH₂, 2 de ATP e 4 moléculas de CO₂ (ANNIBALDI & WIDMANN, 2010).

Por fim, a última etapa, a cadeia respiratória ou transportadora de elétrons e a fosforilação oxidativa, é caracterizada por um processo de múltiplos estágios, em que as moléculas de NADH e FADH₂, geradas no ciclo de Krebs, ricas em energia, entram na cadeia transportadora de elétrons e produzem grande quantidade de ATP. Vale pontuar, que as proteínas citocromos são essenciais para todo esse processo, pois são elas que geram hidrogênio através da membrana e fornecem energia para a síntese de ATP. Em resumo, o rendimento energético dessa via é de 38 moléculas de ATPs por molécula de glicose (ANNIBALDI & WIDMANN, 2010).

Vale ponderar, que existem outras vias metabólicas que se articulam com a via principal, como a Via das Pentoses Fosfato, Metabolismo do Glicogênio (glicogenólise, glicogênese) e Gliconeogênese (FADAKA *et al.*, 2017). Sendo assim, todo o processo da respiração celular em condições normais e saudáveis, atua de forma eficiente e bem coordenada, para garantir a ação de todas as vias metabólicas.

Sabendo que a glicose é o monossacarídeo usado pelo organismo como a principal fonte de energia e de intermediários metabólicos celulares e precursora de todos os processos da via metabólica e ainda permitindo aos órgãos suas funções vitais. As células cancerígenas não muito incomuns às células normais usam a glicose com fonte de energia, seu diferencial está apoiado no fato do consumo ser excepcionalmente maior por seu alto índice de multiplicação, sendo esse o principal fenótipo das células cancerígenas e a sensibilidade à insulina, hormônio responsável pelo transporte de glicose para as células.

O consumo de glicose por células cancerígenas leva a um ciclo vicioso de estímulos de crescimento e desenvolvimento do câncer, as células tumorais reprogramam seu metabolismo energético favorecendo esses estímulos e garantido uma adaptação celular.

O metabolismo modificado do câncer foi retratado pela primeira vez na década de 1920 pelo bioquímico alemão Otto Warburg, que observou que as células cancerígenas apresentavam altas taxas de glicólise, mesmo na presença de O₂, tendo, pois, como fonte de energia primária à fermentação (WARBURG, 1956).

Através dos estudos de Warburg, percebeu-se que a origem das células cancerosas está intrinsecamente relacionada com a respiração prejudica e a fermentação excessiva. Logo, está diretamente relacionado à ativação de oncogenes e genes supressores de tumores relacionadas a conversão de piruvato em lactato, propriedade comum a todas as células cancerosas em crescimento (WARBURG, 1956)

A carcinogênese é um processo complexo e de várias etapas que requer a eliminação de várias barreiras impostas às células, como respostas antiproliferativas, mecanismos de indução de morte celular programada e senescência. Isso ocorre por meio de modificações nos genes especiais denominadas proto-oncogênese ativados que se convertem em oncogênese, genes promotores de tumores, que transformam as células normais em células malignas e ainda, participam da via sinalização e proliferação celular (BARTKLOVA *et al.*, 2006).

Vale ressaltar, que a proteína do tumor (P53) é considerada o genes mais comumente mutado na carcinogênese, visto que ela é inativada, ou seja, os genes supressores de tumores não atuam mais nas células, pois ela não consegue mais parar o ciclo celular para corrigir os danos ocasionados pela presença do câncer, logo, essa proteína perde função.

2.1 EFEITO DE WARBURG: PARTICULARIDADE EMINENTE DO METABOLISMO DA GLICOSE EM CÉLULAS TUMORAIS

Na década de 1920, descobriu-se que as células cancerígenas consomem mais glicose pela ineficiente via de geração de ATP, a glicólise aeróbica, que não envia piruvato para o ciclo de Krebs, isto é a via de fosforilação oxidativa, mas que converte piruvato em lactato: o chamado efeito Warburg (VANDER *et al.*, 2009). O efeito de Warburg pode ser considerado como uma das principais particularidades do metabolismo celular do câncer.

Esse fenômeno é reconhecido como glicólise aeróbica ou efeito Warburg e foi retratado em diversas células cancerígenas, resultando no comprometimento do

metabolismo da glicose (GATENBY; GILLIES, 2004). Um defeito respiratório que por consequência produz câncer, onde as células optam pela fermentação porque a OXPHOS é uma via instável dependente de fatores externos e essas células precisam de constantes fontes de energia para não comprometer a respiração celular das neoplasias.

Desse dano à respiração, pode-se dizer que desde o início deve ser irreversível, uma vez que a respiração das células cancerígenas nunca volta ao normal. Segundo, o dano à respiração não deve ser tão grande a ponto de as células morrerem, pois então não poderiam resultar células cancerosas (WARBURG, 1956, p. 309). Diante disso, Warburg hipotetizou que as células malignas adotassem o fenótipo glicolítico como resultado de danos nas mitocôndrias ao nível da fosforilação oxidativa (WARBURG, 1956). Muito embora esse fenótipo metabólico possa variar de acordo com o tipo de câncer, o vício no metabolismo glicolítico configura-se com característica comum das células malignas.

Durante estudos realizados *in vitro e in vivo* por Warburg verificou-se um acentuado aumento da captação de glicose e da produção de ácido láctico nas células tumorais quando comparadas às células normais, na presença de oxigênio (WARBURG *et al.*, 1927). Constatou-se que o lactato produzido é derivado de danos mitocondriais que pode elevar o grau de malignidade dos tumores (WARBURG, 1956). Durante o desenvolvimento das neoplasias, em ambientes hipóxicos, como o núcleo do tumor, as taxas de produção de ácido láctico pela glicólise aeróbica são maiores que a fosforilação oxidativa (OXPHO) como fonte principal de energia (HAY, 2016).

Ainda que as células cancerígenas atuem sob ineficientes condições metabólicas. A natureza bioenergeticamente inferior da glicólise implica que as células cancerígenas devem adotar um modo de aumento da importação de glicose para atender às suas demandas de energia (FADAKA *et al.*, 2017, p. 47). Sendo assim, a rápida geração de ATP é justificada pelo fato de a glicólise aeróbica ser um processo mais curto, logo produz ATP mais rápido e constante do que percorrer toda a cascata de fosforilação.

2.2 MICROAMBIENTE TUMORAL

A glicólise aeróbica é uma adaptação ao microambiente tumoral. Ou seja, algumas modificações do metabolismo das células malignas surgem como consequência desse microambiente. Embora exista diferentes tipos de cânceres, eles apresentam

características comuns devido a maturação desse microambiente (RODRIGUES *et al.*, 2019).

O câncer é uma doença de organização complexa, regido por mecanismo evolucionários que relacionam clones celulares com capacidade adaptativa a ambientes inóspitos e hostis. Logo, o desenvolvimento do câncer está altamente associado ao estado fisiológico desse microambiente tumoral (RODRIGUES *et al.*, p. 840, 2019). Compreender o microambiente tumoral e os processos ecológicos que garantem a sua manutenção é importante e necessário para fornecer novas perspectivas para o controle da doença, pois esse microambiente afeta eficácia e o prognósticos das terapias anticâncer.

Sabendo que as mutações somáticas e alterações genéticas – mutagênicas, carcinogênicas e epigenéticas – e os perfis genômicos das células tumorais são a base do câncer (HANAHAN; COUSSENS, 2012). Torna-se necessário que as células cancerígenas realizem diversas mutações para se adaptar ao ambiente tumoral e apropriar vantagens que promovam uma a subsistência e multiplicação das células naquele ambiente.

Uma das muitas vantagens nicho tumoral é ocasionar às células inflamatórias presentes no tecido tumoral a operar em vias contraditórias, ou seja, fazer os linfócitos e as interleucinas operarem a favor do tumor, serem pró-tumorais, bem como mediar a proliferação celular, angiogênese e metabolismo para favorecer o crescimento e desenvolvimento dos tumores.

A inflamação na etiologia do câncer está associada epidemiologicamente a mecanismos biológicos, de estímulos constantes, que levam as transformações malignas, como a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que quebram a dupla fita de DNA e causam mutações, modificando e desorganizando a matriz extracelular, aumentando sua densidade e rigidez (WILLUMSEN *et al.*, 2018) estresse oxidativo, acidose que pode levar à invasão e metástase através da ativação de metaloproteinasas promovendo a degradação da matriz extracelular e das membranas basais (STERN *et al.*, 2002), ativação de oncogenes e inativação de supressores de tumores, bem como a produção de citocinas e conseqüentemente ativação do fator induzível por hipóxia (HIF) que irá induzir alterações epigenéticas nas células reprogramando o metabolismo energético (SORMENDI; WIELOCKX, 2018), inibir o sistema de reparo de DNA e ainda

a inativação da P53, pelas interleucinas e outras moléculas que as inibem por ligação direta no sítio ativo.

Vale ressaltar, que o microambiente tumoral funciona não só de forma pró-tumoral, como também pró-angiogênica. Ou seja, viabiliza a vasculatura, através do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), para o tumor, para o aporte nutricional, troca de gases, entrada e saída do sistema imune, e disseminação metastática.

2.3 ESTADO DE HIPÓXIA METABÓLICA

Hipóxia é o estado metabólico de baixo teor ou ausência de oxigênio nos tecidos, esse estado interfere diretamente na respiração celular, podendo comprometer a OXPHOS e causar danos sistêmicos e morfofisiológicos. Esse estado metabólico estimula uma série de respostas celulares com a finalidade de neutralizar certo déficit de oxigênio. Estudos apontam que a síntese de glicogênio promove a sobrevivência das células cancerígenas em situação de hipóxia pelo fator induzível pela hipóxia (HIF-1) (PELLETIER *et al.*, 2012).

A hipóxia tumoral determina o comprometimento do metabolismo celular, levando as células tumorais a fornecer por uma via não oxidativa de glicose para lactato. No entanto, acredita-se que a essa substituição glicolítica seja adquirida muito cedo na carcinogênese, antes dos tumores apresentarem-se em estado de hipóxia (VANDER *et al.*, 2009). Nesse sentido, o metabolismo de glicogênio em situação de hipóxia garante a procedência de um câncer mesmo nesse cenário, ou seja, como ele irá reagir a estímulos adaptativos no microambiente inserido, como os marcadores de alvo terapêutico serão responsivos aos tratamentos e até mesmo a resistência à morte celular programada.

À maneira em que o tumor se desenvolve pode resultar em hipóxia. Além disso, essa diminuição de necessidades de oxigênio pode estar sendo ativada pelo genes e fator de transcrição Myc, que não é regulado nas células cancerígenas, pode ocasionar implicações a nível mitocondrial, bem como, a inativação da P53 e também podendo causar o efeito Warburg, interferindo na atividade do citocromo c oxidase, uma proteína envolvida na OXPHO (MATOBA *et al.*, 2006).

O fator de transcrição fator 1 induzível por hipóxia (HIF-1) é um complexo de proteínas diméricas encontrado em células sob baixos teores de O₂ é considerado o regulador responsável pela ativação transcricional de genes que medeiam a adaptação e a subsistência das células no organismo (WANG *et al.*, 1995). Diversas vias de sinalização e regulação da expressão de genes, importantes às especificidades fisiológicas, são capazes de induzir a reprogramação metabólica e com ela os genes alvos ativados por HIF-1, que diminuem a dependência de oxigênio das células e faz com que fatores de transcrição solucionem o estresse hipóxico, que ativam diversas vias de sobrevivência para realizar seus processos biológicos cruciais.

Além do mais, o fator de transcrição pleiotrópica, HIF-1, regula genes comprometidos nos processos metabólicos induzido por hipóxia, regulação do pH do tumor, sua sobrevivência e disseminação e angiogênese, essas ilimitadas ações corroboram a necessidade da regressão tumoral e controle do PH (POUYSSÉGUR *et al.*, 2006). Sabendo que os níveis de HIF-1 têm forte correlação com a metástase tumoral, angiogênese, mau prognóstico do paciente e terapia de resistência a tumores, ainda assim, avanços na biologia do câncer veem essas moléculas como importante alvo terapêutico de drogas contra o câncer.

Nesse contexto, é perceptível que a acidose confere algumas vantagens as células tumorais, como a expressão de VEGF para a angiogênese e a metástase, como também, modular o sistema imune inibindo a resposta das células T citotóxicas. Diante disso, é preciso pensar nas diversas consequências do efeito de Warburg para o metabolismo celular modificado, dentre elas a acidificação do tumor, motivada pelo consumo de glicose e, conseqüentemente, à produção de lactato (DEBERARDINIS *et al.*, 2008). A glicólise aeróbica induz a acidificação do ambiente tumoral, favorecendo o desenvolvimento de um fenótipo mais agressivo e invasivo. Alterar o pH ao redor dos tumores pode representar uma maneira de dificultar o desenvolvimento do tumor e impedir a metástase espontânea (ANNIBALDI; WIDMANN, 2010, p. 466).

Todavia, para evitar acidez intracelular deletéria, as células tumorais precisam exportar lactato para o meio extracelular, levando a um microambiente ácido vantajoso (GRANJA *et al.*, 2015, p.235). Nesse cenário, O regulador da autofagia, alvo da rapamicina em mamíferos (M-TOR), vai ser expressado e induzir autofagia em resposta a acidose e permitir a sobrevivência das células tumorais em ambientes inóspitos de

acidose e hipóxia. Logo, atesta-se que a alteração do microambiente tumoral pela variação do gradiente de pH entre o ambiente extracelular e o citoplasma celular está por trás da resistência a muitos fármacos citotóxicos (GRANJA *et al.*, 2015, p. 235).

2.4 ALVOS TERAPÊUTICOS E MARCADORES ONCOLÓGICOS

Muitas enzimas metabólicas foram relacionadas ao início e desenvolvimento de tumores, elas são modificadas ou usadas como alvos terapêuticos, quando em estado de hipóxia, tais como, fosfofrutoquinase 2 (PFKFB), gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase (GAPDH), piruvato quinase (PKM), glicose-6-fosfato (G6P), Oxalacetato (OAA), alfa-cetoglutarato (AKG), os transportadores de glicose GLUT1 (1/3/4), hexoquinase II (HKII), lactato desidrogenase (LDH) e a proteína K-Ras (PORPORATO *et al.*, 2011).

2.4.1 As proteínas transportadoras de glicose (GLUT)

As proteínas transportadoras de glicose (GLUT), têm por finalidade captar e transportar, por difusão facilitada, a glicose e as hexoses através das membranas biológicas. A família GLUT divide-se em três subclasses: classe I, os transportadores de glicose conhecidos GLUT 1-4, classe II, os transportadores de frutose conhecidos GLUT 5, 7, 9 e 11, e classe III, GLUT 6, 8, 10, 12 e 13 (JOOST; THORES, 2001).

Os GLUTs distribuem-se por todas as células do corpo, apresentam comportamento cinético e especificidade de substrato amplamente variados, (MANOLESCU *et al.*, 2007) são importantes não apenas para manutenção das funções normais do corpo humano, mas também metabolismo tumoral (BERLTH *et al.*, 2015).

Sabendo que a primeira etapa do metabolismo da glicose é a entrada de glicose nas células mediada pela ação dos GLUTs. Os tumores devem acelerar a captação de glicose, aumentar sua taxa de glicólise (PEREIRA *et al.*, 2013) e conseqüentemente aumentar a expressão dessas proteínas, podendo, inclusive, atuarem como oncogenes para o câncer.

Neste sentido, estudos indicam que a superexpressão de GLUT-1 na membrana plasmática está presente em abundância numa ampla variedade de tumores sólidos, conferindo-lhes, na maioria das vezes, um mau prognóstico (AMANN; HELLERBRAND, 2009). Deste modo, na célula neoplásica, este transportador possui

um papel que vai para além do efeito Warburg, o que sugere que existe um mecanismo pró-carcinogênico por trás dos seus elevados níveis de expressão (AMANN; HELLERBRAND, 2009).

Para além dos oncogenes referenciados, é também, notório que alguns genes e proteínas induzem a transcrição do gene GLUT-1. É o caso do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), da proteína quinase B (AKT) e do Proto-oncogene serina/treonina-proteína quinase (RAF). A função que o GLUT-1 tem na oncogênese é considerada complexa, pois sua expressão é muito ampla, abrange múltiplos genes e vias de sinalização que induzem a expressão dessas proteínas transportadoras (EVANS *et al.*, 2008).

Para tal fato, faz-se necessário a inibição dos GLUT's, a fim da regulação homeostática do meio intra e extracelular. A cloretina é um fenol natural e demonstrou inibir o crescimento e desencadeamento das células do câncer ao induz a apoptose através da ativação das proteínas caspases em modelos *in vitro* e *in vivo* de alguns tipos de tumores, resultando na inibição do transporte transmembranar da glicose (PARK *et al.*, 2007).

HIF-1 e GLUT-1 são considerados marcadores importantes de hipóxia no microambiente tumoral. Quando em situação de hipóxia os níveis de ATP estão reduzidos, o HIF ativa genes codificastes, os GLUT1 E GLUT3, gerando elevadas expressões de captação da glicose estando diretamente relacionado com o grau de malignidade e invasão celular em vários tipos de tumores.

Nesse contexto, a superexpressão do GLUT-1 induz a tumorigênese e, conseqüentemente, quimiorresistência e radiorresistência (AMANN; HELLERBRAND, 2009). Deste modo, é possível que se tenha como estratégias terapêuticas a combinação de inibidores de GLUT e fármacos utilizados em quimioterapia convencional capaz de reverter à resistência que estes tumores apresentam aos medicamentos citotóxicos utilizados em quimioterapia (AMANN; HELLERBRAND, 2009).

2.4.2 Hexoquinase II (HK II)

Outro alvo transcricional para fins terapêuticos é a hexoquinase mitocondrial do tipo II (HK II). A alta taxa glicolítica de tumores sólidos hipóxicos, deve-se em partes ao aumento da expressão da HK II nas células cancerígenas (FADAKA *et al.*, 2017, p. 49), podendo ocasionar, inclusive, modificação no metabolismo da glicose e desempenhar um papel central e crucial no alto fenótipo glicolítico.

A hexoquinase é uma enzima que age na fosforilação de hexoquinases, catalisando o primeiro passo na via glicolítica, convertendo glicose em glicose-6-fosfato com conversão de um ATP em ADP (FADAKA *et al.*, 2017). Biologicamente, existem quatro isoenzimas principais das hexoquinases, referidas como tipos I, II, III e IV (ART 4 HKII). A nível molecular é de salientar, ainda, que a HK II tem características expressivas no contexto da morte celular programada das células malignas.

Pode-se prever que uma proteína que interaja com o canal ânion-dependente de voltagem (VDAC), como o HK II, tenha o potencial de impedir a interação de proteínas pró-apoptóticas com mitocôndrias e conseqüentemente interfere na apoptose. Portanto, em tumores hipóxicos, a superexpressão inicial de HK II como uma adaptação primária à hipóxia pode secundariamente conferir resistência à apoptose (FADAKA *et al.*, 2017, p. 47).

Sabendo que a hipóxia induz a expressão de HK II e tendo em vista que um dos muitos impasses no tratamento do câncer durante as quimioterapias são as toxicidades e efeitos colaterais ocasionados pela mesma, tendo como necessidade os tempos determinados para a recuperação durante as sessões. Ocasionalmente, isso confere resistência apoptótica e agrava-se em condições de pouca ou nenhuma concentração de oxigênio e na expressão de oncogenes.

As evidências atuais indicam, que a resposta à hipóxia nas células cancerígenas, além de modular a maneira como metabolizam a glicose, as torna mais resistentes aos estímulos da morte (FADAKA *et al.*, 2017, p. 49). Sob condições de hipóxia, o grau de malignidade dos tumores eleva-se, com a tendência de serem mais invasivos e com maior potencial metastático (YOUNG *et al.*, 1988).

2.4.3 Proteína K-Ras

Outro potencial marcador, é a proteína GTPase ou K-Ras (homólogo do oncogene viral do sarcoma do rato Kirsten), o gene mais comumente mutado em cânceres e o principal proeminente estimulante da tumorigênese (JINESH *et al.*, 2018) ela pode alterar o metabolismo da glicose e vários mecanismos reguladores genéticos, de modo a proporcionar às células tumorais uma vantagem seletiva.

De fato, recentemente foi demonstrado que a expressão do transportador de glicose, GLUT1, é aumentada em células com K-Ras mutado. A regulação positiva deste receptor de glicose foi associada a um aumento da captação de glicose, glicólise aumentada e aumento da produção de lactato, enquanto as funções mitocondriais e a fosforilação oxidativa não foram afetadas (ANNIBALDI; WIDMANN, 2010, p. 469).

A família de oncogenes Ras, é composta por 3 isoformas em humanos, H-Ras, K-Ras e N-Ras, elas possuem propriedades de transformação e crescimento clonogênico (PYLAYEYA-GUPTA *et al.*; 2011). K-Ras mutante, mais especificamente, é precursora na transdução de sinal para a multiplicação cancerígena. Essas mutações, além de estarem relacionadas com a iniciação do câncer, podem promover sua progressão, metástase e resistência terapêutica (JIN *et al.*, 2019).

Vale ressaltar, que o EGFR, ROS, o ciclo do ácido cítrico, o fator de crescimento semelhante a insulina (IGF), VEGF e a proteína quinase-C (PKC) são consideradas as principais vias de sinalização do K-Ras, que ocasionam as transformações celulares e instabilidades genômicas em muitos tipos de neoplasias (JINESH *et al.*, 2018).

As células mutadas de K-Ras encontradas em meios com baixos teores de glicose, apresentam maiores subsistência. Em consonância, a contenção de glicose contribui para o desenvolvimento dessa via. (YUN, 2009). Com isso, agentes inibidores do metabolismo glicolítico, pode vir a eliminar essas células, como também, é fundamental o reconhecimento dos K-Ras mutados para delinear a suscetibilidade do tumor.

2.4.4 Lactato desidrogenase (LDH)

A lactato desidrogenase (LDH) é uma enzima vastamente presente no metabolismo da glicose de muitos tecidos humanos. LDH é considerada uma enzima tetramérica que

engloba duas subunidades principais, codificadas por genes, LDHA e LDHB, resultam em cinco isoenzimas (A4, A3B1, A2B2, A1B3 e B4) catalizadoras da conversão reversível de piruvato em lactato (LE et al., 2010).

Em situação de câncer, onde há diversas modificações e adaptações gênicas, o lactato é gerado a partir da LDH e encontra-se relacionada com a tumorigênese, bem como a sua ativação pode ocorrer devido o HIF (LE *et al.*, 2010). Já nos tecidos normais a atividade dessa enzima, dependendo da função e nível, expressa diferentes padrões, por exemplo, infarto, hemólise, lesão tecidual, hipoxia e necrose (MIAO et al., 2013). A LDHB é evidenciada no tecido normal e é responsável pela conversão de lactato em piruvato, principalmente no músculo cardíaco, ao passo que LDHA, é predominante no músculo esquelético, com também pode ser motivada pelo HIF-1 e encontrada em tecidos glicolíticos (FIRT *et al.*, 1995).

Com isso, o LDHA realiza uma função indispensável na regulação da glicólise catalisando a etapa final da glicólise aeróbica, para regenerar NAD⁺ do NADH e acelerar a glicólise, facilitando a eficiência dessa via metabólica nas células tumorais, reduzindo sua capacidade de depender de oxigênio (MIAO *et al.*, 2013).

Faz-se necessário pontuar, também, que características intracelulares da enzima LDH podem ser consideradas indicadores do estado metabólico celular, direção aeróbica ou anaeróbica da glicólise, configurando-se como status de ativação e transformação maligna, em que uma possível inibição dessa enzima ocasionaria interferências no desenvolvimento do câncer (GRANJA *et al.*, 2015).

O uso de inibidores de LDH já são realidades na prática terapêutica. Ocasionalmente, a redução da LDH motiva a entrada de piruvato nas mitocôndrias para a via da OXPHOS e não mais para a glicólise aeróbica, aumentando o consumo de oxigênio, causando estresse bioenergético e oxidativo e provocando apoptose. (LE *et al.*, 2010).

Então, os marcadores tumorais, são substâncias que estão presentes no organismo quando há manifestações e alterações podem estar, intrinsecamente, associadas com a carcinogênese. Os marcadores associados com o câncer, podendo ser usados para triagem, diagnóstico, estadiamento, definição do prognóstico, orientação e monitorização de tratamento e recidiva.

Os avanços da biologia molecular possibilitam o uso de marcadores moleculares e proteínas, como opção de terapia, para inibir a atividades dos oncogenes, bloquear as vias metabólicas, regular o consumo de glicose e a glicólise e impedir o desenvolvimento e proliferação dos tumores.

Essas estratégias objetivam aplacar o câncer e propor maior sobrevida aos pacientes. Apoiado no princípio de que fatores e propriedades, como oncogenes alteram o metabolismo do câncer e faz com que ele fique mais resistente a mecanismos de apoptose, criem propriedades mais invasivas e o desdobramento de novos vasos sanguíneos. Como também, eventuais aumentos da taxa glicolítica contribui para a resistência a medicamentos em vários tipos de câncer (SADAVA; KANE, 2013) e um microambiente hipóxico (GRANJA *et al.*, 2015).

3. CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

3.1 TIPO DA PESQUISA

A presente pesquisa trata-se de revisão integrativa, que tem o intuito de identificar áreas de estudos, analisar métodos e assuntos para determinadas questões e sintetizar dados da literatura empírica e teórica, podendo esses dados serem revisados e combinados e ainda ser expressivos na prática. Logo, a revisão integrativa para a referida pesquisa terá como finalidade reunir aspectos e fatos, por meio de pesquisa bibliográfica, conhecimentos diversos sobre a mesma temática.

A abordagem integrativa obedece a seis criteriosas etapas para a sua elaboração (MENDES *et al.*, 2008). A primeira etapa: identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa. Inicialmente foi definido uma problematização, onde definiu-se a elaboração de uma pergunta que norteou à pesquisa, e uma hipótese a partir disso. Segunda etapa: estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/ amostragem ou busca na literatura. Busca ou amostragem na literatura que agregou a revisão, podendo serem inclusos ou excluídos do trabalho posteriormente, tendo a internet como ferramenta para selecionar os estudos.

A terceira etapa: definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/ categorização dos estudos. Deu-se sequência à elaboração da pesquisa através da coleta de dados contidos no estudo selecionados. Fazendo-se importante validar a confiabilidade das revisões. Quarta etapa: avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa. Análise crítica e minuciosa dos estudos inclusos, observando a metodologia e similaridades entre os dados encontrados. Quinta etapa: interpretação dos resultados. Nesta etapa ocorreu a discussão dos resultados e possivelmente uma resolução para a problemática da questão do estudo às futuras pesquisas. Sexta etapa: apresentação da revisão/síntese do conhecimento. Por último, foi apresentado a elaboração da síntese e das evidências contidas na literatura e produção dos resultados.

Além disso, o projeto foi feito por meio dos métodos, qualitativos, sendo de suma importância à relevância dos conteúdos contidos nas referências bibliográficas e quantitativos, que apresentará a totalidade das pesquisas encontradas, de acordo o objetivo do presente trabalho, combinados para obter dados mais aprofundados e coesos.

3.2 LOCAL DA PESQUISA

O local da referida pesquisa fora associado com a estratégia de localização das fontes dos dados contidos nela, ou seja, o banco de dados eletrônico em que se extraiu todas as referências, o PubMed e o SciELO.

3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população utilizada foram todos os artigos relacionados a reprogramação do metabolismo da glicose pelas células cancerígenas e a amostra foram todos os artigos científicos direcionados ao uso dos marcadores moleculares associados com esse metabolismo como um método terapêutico anticâncer.

3.4 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada inicialmente com o levantamento dos artigos científicos na literatura de acordo o tema do trabalho, usando os descritores de busca nas bases de dados. Para uma busca de informação mais detalhada, os artigos científicos passaram por um processo de cruzamento de dados, utilizados os descritores gerais, Câncer, Metabolismo Energético, Oncogenes, Efeito de Warburg e os descritores específicos glicose, LDH, HKII, K-Ras e GLUT, auxiliados pelos operadores booleanos AND e OR, para a sintetização das informações, a fim de se obter referências para fundamentar a revisão. Posterior a uma supérflua leitura dos artigos os que atenderam aos objetivos do trabalho foram lidos na íntegra.

Para garantir a qualidade do trabalho durante a determinação dos artigos selecionais, foi necessário traçar rigorosos critérios. Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram: artigos em português e inglês, publicações com tempo indeterminado, artigos publicados nas referidas bases de dados, artigos na íntegra que falam sobre a temática, artigos que atendam aos objetivos do trabalho, publicações que apresentam originalidade, coerência e objetividade. Como critérios de exclusão foram: artigos que fugissem do tema da pesquisa e artigos que não atendessem a problematização desta monografia.

Além disso, para especificar ainda mais, deu-se preferências a artigos científicos nas áreas da bioquímica e da oncologia e o delineamento temporal de publicação dos artigos indefinido ou indeterminado.

3.5 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Fora utilizado como instrumento para a catalogação dos dados contidos nesta pesquisa um computador com acesso direto à internet, mais especificamente, a coleta de dados foi realizada por meio de uma busca nas fontes de pesquisas, a base de dados especializada PubMed e a base de dados da América latina SciELO.

3.6 ANÁLISE DOS DADOS

O método de análise de dados escolhido foi o qualitativo e quantitativo. Após uma meticulosa triagem dos trabalhos elegidos, por meio de uma análise crítica e categórica das referências, decorreu-se a síntese e integração dos conhecimentos baseada nas fontes referenciadas.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

Em consonância com as leis de que determinam e asseguram os direitos humanos, a referida revisão, trata de assuntos das áreas humanas e biológicas, em consonância com o código de Ética da Profissão de Biomédico diante da resolução N° 198/2011 do Conselho Federal de Biomedicina (CFBM), regulador das atividades éticas e legais dos biomédicos, bem como seus direitos, deveres, normas e penalidades aos profissionais e ainda, respeitando a lei N° 9.610/1998 que regula os direitos autorais referentes às referências bibliográficas citadas, como também a todo conteúdo do presente trabalho.

3.7.1 Riscos e Benefícios da pesquisa

A pesquisa em questão apresenta mínimos riscos, seja físico, psicológico ou social, por ser de cunho bibliográfico e não expor os envolvidos a nenhuma eventualidade prática, laboriosa ou de campo, de curto ou longo prazo. Já os benefícios que o trabalho

propiciar vão desde as contribuições referenciais temáticas para a comunidade acadêmica até possíveis elaborações de estratégias e avanços terapêuticos para as áreas oncológica e biomédica, sendo, pois, revertidos para a sociedade comum e científica e ainda para o sujeito da pesquisa, os benefícios e satisfações dos resultados dela.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o intuito de alcançar os objetivos traçados, uma ampla busca por artigos científicos com quaisquer relações com o tema foi conduzida entre março e novembro de 2020, resultou em uma quantidade considerável de trabalhos, fato que exigiu o uso de critérios de seleção para filtrar apenas os trabalhos que compreendessem o escopo da presente monografia.

Em vista disso, obteve-se, inicialmente, um total de 94 artigos por meio de indexadores gerais, Câncer, Metabolismo Energético, Oncogenes, Efeito de Warburg, contendo a descrição dos marcadores tumorais associados com o metabolismo da glicose como também as consequências dos efeitos de Warburg, que em seguida permitiu filtrar 74 artigos sendo 72 do PubMed e 2 do SciELO. Mais especificamente, os dados dos artigos que relataram os tipos de marcadores moleculares, o tipo de pesquisa e o ano de publicação, estão dispostos na tabela 1.

Tabela 1. Registro de produções acadêmicas sobre marcadores tumorais de glicose.

MARCADOR	TÍTULO DO ARTIGO	TIPO DE ARTIGO	ANO DO ARTIGOS
GLUT	GLUT1 as a therapeutic target in hepatocellular carcinoma.	Revisão	2009
	GLUT1 expression is increased in hepatocellular carcinoma and promotes tumorigenesis.	Pesquisa	2009
	Variable 18F-fluorodeoxyglucose uptake in gastric cancer is associated with different levels of GLUT-1 expression.	Pesquisa	2010
	Inhibiting GLUT-1 expression and PI3K/Akt signaling using apigenin improves the radiosensitivity of laryngeal carcinoma in vivo.	Pesquisa	2015
	Serum lactate dehydrogenase is prognostic for survival in patients with bone	Pesquisa	2012

	metastases from breast cancer: a retrospective analysis in bisphosphonate treated patients.		
	Both GLUT-1 and GLUT-14 are independent prognostic factors in gastric adenocarcinoma.	Pesquisa	2015
	Glut-1 as a therapeutic target: Increased chemoresistance and HIF-1 independent link with cell turnover is revealed through COMPARE analysis and metabolomic studies.	Pesquisa	2008
	Association of cancer metabolism-related proteins with oral carcinogenesis - indications for chemoprevention and metabolic sensitizing of oral squamous cell carcinoma?	Pesquisa	2014
	Upregulation of Claudin-4, CAIX and GLUT-1 in distant breast cancer metastases.	Pesquisa	2014
	The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators: nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members (review).	Revisão	2001
	Expression and clinical significance of glucose transporter-1 in pancreatic cancer.	Pesquisa	2016
	The inhibitory effects of flavonoids and antiestrogens on the Glut1 glucose transporter in human erythrocytes.	Pesquisa	2003
	Facilitated hexose transporters: new	Revisão	2007

	perspectives on form and function.		
	Glucose transporter proteins in brain.	Revisão	1994
	Overexpression of GLUT1 correlates with Kras mutations in lung carcinomas	Pesquisa	2012
	Expression of GLUT-1 in epithelial ovarian carcinoma: correlation with tumor cell proliferation, angiogenesis, survival and ability to predict optimal cytoreduction.	Pesquisa	2011
	Apigenin suppresses GLUT-1 and p-AKT expression to enhance the chemosensitivity to cisplatin of laryngeal carcinoma Hep-2 cells: an in vitro study	Pesquisa	2014
	Roles of GLUT-1 and HK-II expression in the biological behavior of head and neck cancer.	Pesquisa	2019
	Analysis of the roles of glucose transporter 1 and hexokinase 2 in the metabolism of glucose by extrahepatic bile duct cancer cells.	Pesquisa	2015
	Effect of antisense oligodeoxynucleotides glucose transporter-1 on enhancement of radiosensitivity of laryngeal carcinoma.	Pesquisa	2013
	GLUT1 and Bcl-xL in relation to erythropoietin in human colorectal adenocarcinomas.	Pesquisa	2010
HKII	Glycolysis and growth rate in normal and in hexokinase transfected NIH-3T3 cells.	Pesquisa	1994
	Association of cancer metabolism-related proteins with oral	Revisão	2014

	carcinogenesis - indications for chemoprevention and metabolic sensitizing of oral squamous cell carcinoma?		
	Inhibition of NADPH Oxidase-4 Potentiates 2-Deoxy-D-Glucose-Induced Suppression of Glycolysis, Migration, and Invasion in Glioblastoma Cells: Role of the Akt/HIF1 α /HK-2 Signaling Axis	Pesquisa	2015
	Expression of hexokinase 2 in epithelial ovarian tumors and its clinical significance in serous ovarian cancer.	Pesquisa	2014
	Targeting VDAC-bound hexokinase II: a promising approach for concomitant anti-cancer therapy.	Revisão	2013
	Glucose catabolism in the rabbit VX2 tumor model for liver cancer: characterization and targeting hexokinase	Pesquisa	2001
	Structure based discovery of novel hexokinase 2 inhibitors	Pesquisa	2020
	Aberrant glycolytic metabolism of cancer cells: a remarkable coordination of genetic, transcriptional, post-translational, and mutational events that lead to a critical role for type II hexokinase	Pesquisa	1997
	Hexokinase-2 bound to mitochondria: cancer's stygian link to the "Warburg Effect" and a pivotal target for effective therapy.	Pesquisa	2009
	Mitochondrial bound type II Hexokinase: A	Pesquisa	2002

	key player in the growth and survival of many cancers and an ideal prospect for therapeutic intervention.		
	Roles of GLUT-1 and HK-II expression in the biological behavior of head and neck cancer.	Pesquisa	2019
	Analysis of the roles of glucose transporter 1 and hexokinase 2 in the metabolism of glucose by extrahepatic bile duct cancer cells	Pesquisa	2015
	Hexokinase-II Inhibition Synergistically Augments the Anti-tumor Efficacy of Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma	Pesquisa	2019
	Co-targeting hexokinase 2-mediated Warburg effect and ULK1-dependent autophagy suppresses tumor growth of PTEN- and TP53-deficiency-driven castration-resistant prostate cancer	Pesquisa	2016
K-RAS	Approaches to inhibiting oncogenic K-Ras	Revisão	2019
	Oncogenic K-Ras turns death receptors into metastasis-promoting receptors in human and mouse colorectal cancer cells	Pesquisa	2010
	Restoration of mutant K-Ras repressed miR-199b inhibits K-Ras mutant non-small cell lung cancer progression	Pesquisa	2019
	Molecular genetics and cellular events of K-Ras-driven tumorigenesis	Revisão	2018
	K-Ras protein as a drug target	Pesquisa	2016

	RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web	Revisão	2011
	Overexpression of GLUT1 correlates with Kras mutations in lung carcinomas	Pesquisa	2012
	Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in the in tumor cells	Pesquisa	2009
LDH	Significance of lactate dehydrogenase measurements in diagnosis of malignancies	Pesquisa	2004
	Hypoxic regulation of lactate dehydrogenase A. Interaction between hypoxia-inducible factor 1 and cAMP response elements	Pesquisa	1995
	Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance	Pesquisa	2006
	Association of cancer metabolism-related proteins with oral carcinogenesis - indications for chemoprevention and metabolic sensitizing of oral squamous cell carcinoma?	Pesquisa	2014
	Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression	Pesquisa	2010
	Lactate dehydrogenase A in cancer: a promising target for diagnosis and therapy	Revisão	2013
	Lactate stimulates fibroblast expression of hyaluronan and CD44:	Pesquisa	2002

	the Warburg effect revisited.		
--	-------------------------------	--	--

Fonte: Autoria própria, 2020.

Os primeiros estudos foram pré-selecionados com base no título e resumo. Depois de uma minuciosa triagem foram elegidos para a leitura 74 artigos, como descrito na secção metodologia deste trabalho. De acordo com os dados contidos no gráfico dos artigos sobre marcadores, foram encontrados e lidos 21 artigos sobre GLUT, 14 artigos sobre HK II, 8 artigos sobre K-Ras e 7 sobre LDH. Por meio de cruzamento e síntese das informações e resultados encontrados em cada artigo iniciou-se o processo de análise de conteúdo desses artigos, que ocorreu por meio de uma leitura aprofundada e crítica, a fim de computar todas as informações relevantes sobre o tema central, bem como passível de compreender a temática e categorizar os conteúdos para embasar a construção desta pesquisa.

A análise dos artigos filtrados aponta um esforço em à sociedade acadêmica de abordar essa temática, mas ainda assim uma escassez de estudos sobre o assunto, desde as técnicas de análise e detecção da glicose em processos tumorais, bem como rotas metabólicas, mecanismo de ação, eventos de sinalização e proliferação tumoral em si associadas a esses monossacarídeos. Ainda com base nos resultados, surpreende que aja uma lacuna sobre um tema de tamanha relevância, visto que o câncer ainda apresenta grande prevalência de casos sobre todo o globo.

Com esse rigoroso levantamento, pode-se destacar uma sequência de fatos de suma importância. Que vão desde a fundamental diferenciação do metabolismo celular das células normais e das células cancerosas, a utilização da glicose como fonte de energia celular pelas células cancerígenas e o fato dessas células alterarem seu metabolismo energético para satisfazer mais rapidamente os requisitos bioenergéticos e biossintéticos, por meio de uma característica única do câncer, a glicólise aeróbica ou efeito de Warburg, conferindo as células um fenótipo glicolítico alterado. Até mesmo as alterações genicas e oncogênicas que ocorrem meio a microambiente pró-tumoral, ácido vantajoso devido ao lactato advindo da via glicolítica, hipóxico devido a crítica ação do fator de transcrição HIF à tumorigênese, a potencialização das células resistirem a apoptose, metastização, evasão do sistema imune, reparo de danos celulares para a sobrevivência e disseminação tumoral.

De fato, um dos aspectos mais críticos da biologia do câncer é não só os mecanismos que competem as trocas bioenergéticas, tal como as adaptações celulares, como também a participação de uma variedade de enzimas e proteínas chaves que estão superexpressadas na via glicolítica alterada e desempenham um papel causal direto e positivo à carcinogênese, como os GLUT's, a HKII, LDH, PKM, PFKFB e PFKF3B.

Sabendo que a primeira etapa do metabolismo da glicose é a entrada de glicose nas células mediada pela ação dos GLUTs, e ainda, que em situação de cânceres a demanda energética é maior. O metabolismo acelerado da glicose, é justificado pelo fato das células cancerígenas esta intrinsecamente associada ao aumento da expressão dessas proteínas, inclusive, conferindo-lhes um mal prognóstico numa ampla gama de tumores sólidos.

Então, tanto o aumento da captação de glicose, como o aumento da glicólise aeróbica, são fatores essenciais que determinam como GLUT, afeta o desenvolvimento e progressão do câncer, como por exemplo para o carcinoma hepatocelular (CHC) (AMANN; HELLERBRAND, 2009). É importante salientar, que a expressão dessas proteínas transportadoras está associada à expressão e conversão de oncogenes específicos, tais como H-RAS e C-MYC, que esclarecem os mecanismos moleculares que competem nas transformações neoplásicas e aumentam a expressão dos GLUT's.

Segundo LU *et al* (2016), a expressão de GLUT-1 tem relação com a expressividade do antígeno Ki-67, marcador da proliferação celular, que está associado à diferenciação tumoral, invasão, metástase e prognóstico. Ademais, GLUT1 é encontrado em quase todos os tecidos com diferentes níveis de expressão em diferentes tipos de células. O nível de expressão geralmente se correlaciona com a taxa de metabolismo da glicose celular (AMANN; HELLERBRAND, 2009). Essa proteína encontra-se expressada nas hemácias, nas barreiras sanguíneas e teciduais (MAHER *et al.*, 1994).

O GLUT-1, pode ser encontrado em vários tipos de cânceres, são enzimas importantes que regulam o metabolismo da glicose na tumorigênese (YOON *et al.*, 2015). A medida em que os tumores se tornam malignos os níveis desse marcador se concentram na membrana para aumentar a demanda energética. A alta expressão dessa proteína foi retratada em carcinoma colorretal (WINCEWICZ *et al.*, 2010), carcinoma de pulmão (SASAKI *et al.*, 2012), carcinoma de mama (JIWA *et al.*, 2014), carcinoma gástrico (ALAKUS *et al.*, 2010) e carcinoma ovariano (SEMAAN *et al.*, 2011).

O microambiente tumoral em condições de hipóxia, expressa e regula anormalmente o GLUT-1, que se encontra relacionado intrinsecamente com o HIF-1. Ambos controlam vários outros genes envolvidos na utilização da glicose. De acordo com AMANN & HELLERBRAND (2009), este e outros mecanismos acarretam na propagação, angiogênese e metástase dos carcinomas, enquanto que a diferenciação e a apoptose são suprimidas.

Segundo WANG et al (2016) estudos evidenciam que a inibição da expressão e funcionalidade de GLUT-1 pode melhorar a eficiência dos tratamentos antitumorais. Pois, inibi-la resulta em redução da captação de glicose e conseqüentemente secreção de lactato (AMANN *et al.*, 2009). Tornando-o um importante alvo terapêutico.

Vale ressaltar, que a superexpressão de GLUT-1 fora relacionada com quimio e radorresistência por trás das terapias convencionais (AMANN; HELLERBRAND, 2009). Entretanto, sua inibição pode aumentar a quimio radiosensibilidade (YANG *et al.*, 2019). Particularmente, no HCC, inibi-la pode evitar ou apagar a disseminação metastática de células cancerosas hipóxicas (AMANN; HELLERBRAND, 2009).

Os potenciais alvos terapêuticos para inibir GLUT-1 são, Sorafenibe, o inibidor do receptor da tirosina quinase, para o tratamento do CHC. Os alvos deste inibidor são múltiplas quinases, receptores da proteína RAF, do VEGFR e do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) envolvidas na proliferação de células tumorais e na angiogênese (LLOVET, BRUIX, 2008). Como também, a apigenina, uma flavona natural encontrada em frutas, vegetais, feijão e chá, inibiu significativamente a expressão de GLUT-1 e da via AKT (XU *et al.*, 2014), aumentando a radiosensibilidade, como para o carcinoma da laringe (BAO et al., 2015).

MARTIN et al (2003) complementa a ideia dos inibidores de GLUT-1, mostrando que essa proteína é detentora de três cassetes de ligação de ATP, importantes para a conformação e afinidade do transportador e é um viável alvo farmacológico, pois as flavonas, como genisteína e quercetina, inibem a tirosina quinase de ligação de ATP e são capazes de inibir GLUT-1 por este mecanismo.

Sendo assim, essa estratégia terapêutica tem o intuito de direcionar seletivamente esse marcador, muitas vezes combinados com drogas citotóxicas para o local do tumor. Vale ressaltar, é de suma importância que esse marcador não cruze a barreira hematoencefálica,

pois, esse ainda é um grande impasse terapêutico a ser superado pelos pacientes com câncer (AMANN; HELLERBRAND, 2009), e conseqüentemente, eventuais riscos de neurotoxicidade.

Além da expressão dos GLUT's, a atividade da hexoquinase II, também se encontra evidentemente aumenta em tumores de rápido crescimento. As proteínas transportadoras e essa enzima possuem uma intrínseca relação, pois a captação de glicose via GLUT-1 é mantida, preferencialmente, pela HK II (GRIMM *et al.*, 2014). Além do mais, a hipóxia, que altera bioquimicamente a expressão de vários genes alvo relacionados na adaptação ao microambiente tumoral, regula e ativa não só o GLUT-1 como também a HK II. (YANG *et al.*, 2019).

A HK II é considerada a reguladora chave do metabolismo da glicose. Além de ser uma importante precursora energética para as vias biosintéticas, fundamentais para o crescimento e disseminação das neoplasias, é também fonte essencial e primaria para a glicólise e conseqüentemente geração de lactato (MATHUPALA *et al.*, 1997). FANCIULLI *et al* (1994) reforça dizendo que o aumento da atividade da HK II é consequência do metabolismo alterado das células malignas e um fator para o aumento da atividade mitótica.

Em um ambiente tumoral a HK II liga-se aos canais transmembranares, VDAC, na membrana mitocondrial externa, formando o complexo HK-VDAC (YAN *et al.*, 2013). Esse complexo eleva a capacidade do ATP ligar-se as mitocôndrias para a geração de energia, contribui para a imortalidade das células malignas (MATHUPALA *et al.*, 2009) e o potencial metastático (PEDERSON *et al.*, 2002).

A expressão da hexoquinase II é diferente quando comparada a outras enzimas e proteínas, pois nos tecidos normais ela pouco se expressa. Em contrapartida, encontra-se superexpressada na maioria dos cânceres humanos, compreendendo cerca de 70% das células cancerosas (ALTEMBERG; GREULICH, 2004) incluindo o câncer de ovário, nasofaríngeo, câncer de cólon, carcinoma renal e hepatocelular (JIN *et al.*, 2014).

Esse marcador tem sido considerado um promissor alvo terapêutico anticâncer. Segundo TENNANT *et al* (2010), a inibição da HKII pode ocasionar a contenção do fornecimento de energia, ou seja, diminuir a produção de ATP às células malignas, com também, diminuir a síntese de nucleotídeo e ácidos graxos, inibindo o crescimento celular e causando a mortes dessas células malignas.

Os inibidores de HK II mais comuns são o 3-bromopiruvato (3BP) (PEDERSON *et al.*, 2002), sorafenibe (YOO *et al.*, 2019), 2-desoxi-D-glicose (2dg) (GUPTA *et al.*, 2015) e a inibição do complexo HK-VDAC direcionado (KRASNOV *et al.*, 2013). O agente 3BP, mostrou-se capaz de inibir a glicólise e a fosforilação oxidativa mitocondrial (KO *et al.*, 2001) e ainda ocasionar a apoptose celular (PEDERSON *et al.*, 2002). Porém, efeitos adversos foram relatados ao seu uso devido os efeitos fora do alvo, ou seja, estão atingindo não só os tumores como também o tecido normal.

De acordo com YOO *et al* (2019) o sorafenibe, não muito obstante ao 3BP, inibe a glicólise e proliferação celular em condições de normóxia, já em condições de hipóxia a proliferação acontece independente da presença desse inibidor. No entanto, YOO *et al* (2019) mesmo complementa que o tratamento do sorafenibe combinado com o 3BP tem efeito antitumoral mais expressivo e inibe fortemente o crescimento de tumores ao induzir um aumento nos níveis de apoptose, pois ativa sinais mitocondriais apoptóticos, como as caspases 3 e 9.

Considerando as múltiplas funções da HK II e que sua expressão anormal promove o desenvolvimento, a metástase e o mau prognóstico dos tumores malignos, essa enzima são vistas como um importante alvo para intervenções terapêuticas. Embora, ainda haja muitas dificuldades no desenvolvimento de potentes, seletivos e minimamente tóxicos inibidores desse marcador, devido a elevada polaridade do sitio ativo da enzima e a dificuldade de inibição das diferentes isoenzimas (LIU *et al.*, 2020).

É preciso ressaltar, também, a infortuna participação das proteínas K-Ras no processo da tumorigênese, pois elas são grandes responsáveis pelas ocorrências dos cânceres humanos, pois coordenação a sobrevivência das células malignas e a evasão imunológica JINESH *et al* (2018), pontua que essas proteínas se tornam ativadas por críticas mutações celulares e acúmulo de instabilidade genômica, que geram células com alterações cromossômicas. Esse processo, guiado por K-Ras, é conduzido por uma cascata de eventos que desregula os microRNAs (miRNA), superexpressando-os ou inibindo-os, e por consequência regulando a expressão e a ativação esse oncogenes (JINESH *et al.*, 2018).

K-Ras é membro da família de proteínas que possuem os domínios de ligação, GDP/GTP. Por sua vez, esses funcionam como interruptores moleculares binários, na membrana plasmática, que oscilam entre o estado ativo e inativo. Ambos sofrem

mudanças conformacionais entre suas ligações e quando estão no seu estado GTP ativa várias vias de crescimento, diferenciação e sinalização, dentre elas a principal efetora, RAF. Inclusive, a restauração da hidrólise de GTP pode resolver as causas iniciais da ativação oncogênica (MCCORMICK, 2016).

Quando o K-Ras é expressado, pode exercer diversas finalidades, como induzir ROS à carcinogênese (JINESH *et al.*, 2018). Entretanto, esse dano não pode ser exacerbado ao ponto de danificar o DNA das células e causar a ativação da P53, promovendo a apoptose e comprometendo toda a tumorigênese (WU; BRATTON, 2013). Além do mais, HOOGWATER *et al* (2010) corrobora que K-Ras é capaz de burlar o programa apoptótico e conduzir as células malignas à metastização.

As mutações em K-Ras são prevalentes nos cânceres de pâncreas, intestino grosso e delgado, pulmonar, ovário, próstata, colorretal e pâncreas (PYLAYEYA-GUPTA *et al.*; 2011). Para tal fato, abordagens que inibam seletivamente essas proteínas em diversos tipos neoplasias são alternativas para a terapia antitumoral.

JINESH *et al* (2018) relata que a inibição de K-Ras é viável por meio dos miRNA, baseada nos supressores de tumores Let-7a, mir-143, mir-145, mir-200. Com também, inibidores mitocondriais que reduzem e o crescimento dos tumores e inibidores alostéricos que inibe as funções de K-Ras ao desapropriá-la da membrana plasmática (GORFE; CHO, 2019).

O grande desafio é compreender as propriedades bioquímicas de K-Ras e a heterogeneidade dos tumores, que muitas vezes dificulta os tratamentos convencionais, e de forma segura e eficaz intervir clinicamente. Aliás, esse esforço clínico para inibir a onco-proteínas Ras contribui para a determinação de tratamentos com terapia-alvo para a oncologia.

Diante de diversas alterações genéticas em um ambiente hipóxico e pró-tumoral, as células malignas absorvem de forma exacerbada a glicose para a produção de lactato pela lactato desidrogenase. Esta enzima, assim como as outras as proteínas e enzimas já citadas, está envolvida na iniciação, progressão e manutenção dos tumores, potencial invasivo e metastático, principalmente em ambientes hipóxicos (FANTIN *et al.*, 2006).

A LDHA é um gene alvo determinado pela expressão dos fatores do Myc e HIF, tanto na transcrição como na tradução (BROWN *et al*, 2012). O seu envolvimento com o efeito

de Warburg determina o fenótipo glicolítico maligno. Inclusive, os altos níveis de LDHA foram correlacionados a muitos tipos de cânceres, tais como câncer de próstata, linfoma e carcinoma de células renais (AUGOFF; GRABOWSKI, 2004).

O mecanismo intracelular do metabolismo alterado da LDH causado por danos mitocondriais e irregularidades na apoptose celular, bioquimicamente, pode elevar o nível desse marcador na presença de tumores malignos. Segundo GRANJA *et al* (2015), os significados clínicos dessas alterações estão associados à multiplicação e desenvolvimento dos tumores, desencadeando eventualidades na terapia do câncer.

A supressão de LDHA é uma potencial estratégia de direcionamento terapêutico e intervencionista no metabolismo energético do câncer. Essa enzima é um promissor e considerável alvo devido seu papel seletivo no câncer, em que sua redução ou inibição afeta o potencial tumorigênico das células cancerosas, ou seja, reduz suas transformações celulares, atenua o crescimento e formação dos tumores e ainda ativa as vias apoptóticas (MIAO *et al.*, 2013). Do mesmo modo, sua inibição aumenta o consumo de oxigênio e ativa a OXPHOS.

O inibidor 2,3-dihidroxi-6-metil-7-(fenilmetil)-4-propilnaftaleno-1-carboxílico (FX11), mostrou-se eficiente ao reduzir os níveis de ATP e induzir estresse oxidativo nas células malignas, aumento do consumo de oxigênio e produção de ROS, causando morte celular (LE *et al.*, 2010)

LE *et al* (2010) corrobora, ainda mais, pontuando que FX11 inibi a glicólise e as células dependentes dela, altera o metabolismo celular energético e inibe a tumorigênese. Além do mais, as células tumorais hipóxicas são as que mais sofrem inibição por essa droga, pois elas são mais dependentes de glicólise, quando comparada as células tumorais não hipóxicas. Sendo assim, FX11 é considerado um tratamento viável às células tumorais que empregam LDHA.

Por vários anos, a terapia anticâncer foi baseada na maior capacidade de proliferação de células tumorais em comparação com as células normais. Portanto, a maioria dos agentes quimioterápicos atualmente utilizados no contexto clínico tem como alvo células em rápida divisão. Os principais grupos incluem: agentes alquilantes de DNA, agentes à base de platina, antibióticos antineoplásicos, antimetabólitos, agentes antibióticos e inibidores da topoisomerase, cujo principal objetivo é a replicação do DNA (GRANJA *et*

al., 2015, p.235). Para tal, existem os marcadores genômicos que indicam mutações genéticas tumorais, padrão de expressão gênica tumoral e alterações genéticas do DNA tumoral, afirmando que as modificações genéticas findaram no desenvolvimento dos carcinomas.

Nos últimos anos uma nova estratégia e teoria vem sendo estudada, a Warburg reversa. O efeito de Warburg não acontece única e exclusivamente nas células tumorais, como também em células estromais que acompanham as células cancerosas e os fibroblastos associados aos tumores. Logo, a glicólise aeróbica também atua nessas células e fazem com que as células cancerígenas parem de produzir lactato e comecem a consumi-lo. Sendo assim, esse método tenta inibir o metabolismo da glicose, através da glicose mimética 2-deoxiglicose-6-fosfato (2-DG) que vai para a via glicolítica e inibe os GLUTs e as primeiras enzimas envolvidas nessa cascata de reação.

Ainda nesse contexto, a 2-DG pode ser combinada com flúor 18 para serem usadas na tomografia por emissão de positrões (FDG-PET), que forma imagens detalhadas do corpo aptas a detecção da atividade metabólica das células cancerígenas na presença de glicose. Podendo ser útil na determinação e procedência cirúrgica, como também mostra indícios de alterações no metabolismo glicolítico que podem ocorrer durante o tratamento dos pacientes com terapias direcionadas aos oncogenes, e ainda regredir as áreas tumorais marcadas.

Enfatiza-se, então, que na realização dessa pesquisa pode-se constatar através da compreensão da dinâmica do câncer os marcadores tumorais como uma estratégia terapêutica. Sendo de suma importância que o seu desenvolvimento seja seletivos específicos e eficientes para a terapia do câncer, apto a ofertar um espectro de aplicações, mediar à malignidade do tumor e a resistência a tratamentos convencionais. Independentemente de os marcadores moleculares serem usados isoladamente ou em combinação com outras estratégias terapêuticas, é necessário o entendimento dos riscos, das gravidades e potenciais efeitos colaterais tóxicos.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embasada em todas as considerações e abordagens caracterizadas nesta revisão integrativa, é perceptível a importância acerca do tema, visto que o câncer sempre será um problema de saúde pública. Essa é uma ciência que está em constante avanço e embora haja muitos esforços nessa área de estudo, mais ainda são necessários.

Desde as contribuições de Otto Warburg para a oncologia e bioquímica através da descrição alterada do metabolismo celular, pode-se perceber que a ação dessas células em determinado microambiente é fundamental para a subsistência e disseminação do câncer. Os mecanismos subjacentes a essa reprogramação metabólica, incluem defeitos a nível mitocondrial, adaptação a hipóxia tumoral, expressão anormal de enzimas e proteínas metabólicas e sinalização oncogênica.

Vale destacar, que os marcadores tumorais são mediados por esse Efeito de Warburg, pois são frequentemente mutados nos tumores e induzem vias importantes na via glicolítica. Logo esses marcadores moleculares são efetivas estratégia terapêutica contra o câncer. Essa abordagem de intervenção vem ganhando visibilidade ao longo dos anos por predizer uma resposta da presença do câncer de forma seletiva e apurada, além de ser um método de tratamento menos tóxico.

Os inibidores moleculares continuam sendo um desafio significativo para o desenvolvimento de terapias anticâncer. Pois, ter o metabolismo energético do câncer como alvo é uma árdua tarefa, visto que há diversos fenótipos metabólicos de diferentes tipos de cânceres, várias enzimas e proteínas envolvidas nesse metabolismo energético que pode beneficiar ou dificultar a ocorre do câncer e formação dos tumores. Uma outra limitação para esse estudo seria assimilar todos os aspectos que influenciam de forma direta e indireta o microambiente tumoral, pois esse é de fato o principal determinante à tumorigênese. Logo, configuram-se como lacunas que merecem novos estudos.

Portanto, este trabalho configura-se com uma contribuição teórica, que fornece de forma sucinta, crítica e reflexiva o que fora suposto e comprovado ao longo de vários anos de pesquisa. Para a comunidade científica, os biomédicos poderão contribuir de formar teórica ou prática, levando conhecimento atualizado e factual, propondo formas de melhorar ou ampliar os campos destes estudos. Já para a sociedade os benéficos de tal pesquisa poderão ser comprovados na prática, ajudando diversas pessoas em situação de câncer a combater-lo ou revertê-lo.

Sendo assim, esta revisão servira como modelo para explorar os mecanismos dos oncogenes em vários tipos de câncer, melhorando a compreensão e desenvolvimento terapêutico no futuro, como também levar a novas abordagens, como terapias antitumorais que estimulem o sistema imunológico, ou novos alvos, mais específicos e menos tóxicos sistemicamente, facilitando seus usos. Para isso, é importante que muitos outros estudos continuem sendo desenvolvidos, sendo necessários para elucidar a eficiência e segurança dessas abordagens no diagnóstico e terapia do câncer.

REFERÊNCIAS

- Amann, T.; Hellerbrand, C. GLUT1 as a therapeutic target in hepatocellular carcinoma. **Expert opinion on therapeutic targets**, v. 13, n. 12, p. 1411-1427, dez. 2009. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14728220903307509> Acessado em: mai. 2020
- Altenberg, B.; Greulich, KO. Genes of glycolysis are ubiquitously overexpressed in 24 cancer classes. **Science Direct**. v. 84, n. 6, p. 1014-1020, dez. 2004. Disponível em: [Genes of glycolysis are ubiquitously overexpressed in 24 cancer classes - ScienceDirect](#) Acessado em: ago. 2020.
- Augoff, K.; Grabowski, K. Significance of lactate dehydrogenase measurements in diagnosis of malignancies. **Polski Merkurusz Lekarski**. v. 17, n. 102, p. 644-647, dec. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15771142/> Acessado em: out. 2020.
- Annibaldi, A.; Widmann, C. Glucose metabolism in cancer cells. **Current opinion on clinical nutrition and metabolic care**, v. 13, n. 4, p. 466-470, jul. 2010.
- Amann, T.; Maegdefrau, U.; et al. GLUT1 expression is increased in hepatocellular carcinoma and promotes tumorigenesis. **The American journal of pathology**. v. 174, n. 4, p. 1544-1552, apr. 2009. Disponível em: [https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440\(10\)61010-3/fulltext](https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440(10)61010-3/fulltext) Acessado em: set. 2020.
- Alakus, H.; Batur, M.; et al. Variable 18F-fluorodeoxyglucose uptake in gastric cancer is associated with different levels of GLUT-1 expression. **Nuclear medicine communications**. v. 31, n. 6, p. 532-538, jun. 2010. Disponível em: https://journals.lww.com/nuclearmedicinecomm/Abstract/2010/06000/Variable_18F_fluorodeoxyglucose_uptake_in_gastric.10.aspx Acessado em: out. 2020.
- Bartkova, J.; Rezaei, N.; et al. Oncogene-induced senescence is part of the tumorigenesis barrier imposed by DNA damage checkpoints. **Nature**, v. 444, n. 7119, p. 633-637, nov. 2006. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature05268> Acessado em: abr. 2020.
- Bao, YY.; Zhou, SH.; et al. Inhibiting GLUT-1 expression and PI3K/Akt signaling using apigenin improves the radiosensitivity of laryngeal carcinoma in vivo. **Oncology reports**. Vv. 34, n. 4, p. 1805-1814, oct. 2015. Accessed in: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2015.4158> Acessado em: out. 2020.
- Brown, JE.; Cook, RJ.; et al. Serum lactate dehydrogenase is prognostic for survival in patients with bone metastases from breast cancer: a retrospective analysis in bisphosphonate treated patients. **Clinical Cancer Research**. v. 18, n. 22, p. 6348-6355, nov. 2012. Disponível em: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/18/22/6348> Acessado em: out. 2020.
- Berlth, F.; Monig, S.; et al. Both GLUT-1 and GLUT-14 are independent prognostic factors in gastric adenocarcinoma. **Annals of surgical oncology**. v. 22, n. 3, p. 822-831, dec. 2015. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-015-4730-x> Acessado em: abr. 2020.

- Candido, FJ. Rastreamento e diagnóstico das neoplasias de ovário: papel dos marcadores tumorais. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 27, n. 4, p. 223, abr. 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbgo/v27n4/a10v27n4.pdf> Acessado em: abr. 2020.
- Deberardinis, RJ.; Sayed, N.; et al. Brick by brick: metabolism and tumor cells growth. **Current opinion on genetics and development**, v. 18, n. 1, p. 54-61, fev. 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959437X08000282?via%3DiHub> Acessado em: mar. 2020.
- Evans, A.; Bates, V.; et al. Glut-1 as a therapeutic target: Increased chemoresistance and HIF-1 independent link with cell turnover is revealed through COMPARE analysis and metabolomic studies. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 61, n. 3, p. 377–393, mar. 2008. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00280-007-0480-1> Acessado em: mai. 2020.
- Fadaka, A.; Ajiboye, B.; et al. Biology of glucose metabolism in cancer cells. **Journal of Oncology** v. 06, n. 2, p. 45-51, jul. 2017.
- Firth, JD.; Ebert, BL.; et al. Hypoxic regulation of lactate dehydrogenase A. Interaction between hypoxia-inducible factor 1 and cAMP response elements. **Journal of Biological Chemistry**, v. 270, n. 36, p. 21021-21027, set. 1995. Disponível em: <https://www.jbc.org/content/270/36/21021> Acessado em: abr. 2020.
- Fantin, VR.; St-Pierre, J.; et al. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. **Cancer Cell**. v. 9, n. 6, p. 425-434, jun. 2006. Disponível em: [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(06\)00145-0](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(06)00145-0) Acessado em: out. 2020.
- Fanciulli, M.; Paggi, MG.; et al. Glycolysis and growth rate in normal and in hexokinase transfected NIH-3T3 cells. **Oncology. Research**. v. 6, n. 9, p. 405-409, 1994 Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/contentone/cog/or/1994/00000006/00000009/art00004> Acessado em: out. 2020
- Granja, S.; Pinheiro, C.; et al. Glucose addiction in cancer therapy: advances and drawbacks. **Current drug metabolism**, v. 16, n. 3, p. 221-242, nov. 2015. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/131887/article> Acessado em: mar. 2020.
- Gatenby, RA.; Gillies, RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis? **Nature reviews Cancer**, v. 4, n. 11, p. 891-899, nov. 2004. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrc1478> Acessado em: abr. 2020.
- Grimm, M.; Cetindis, M.; et al. Association of cancer metabolism-related proteins with oral carcinogenesis - indications for chemoprevention and metabolic sensitizing of oral squamous cell carcinoma? **Journal Translational Medicine**. v. 12, n. 208, jul. 2014. Disponível em: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1479-5876-12-208> Acessado em: set. 2020.
- Gorfe, AA.; Cho, KJ. Approaches to inhibiting oncogenic K-Ras. **Small GTPases**. v. 5, n. 7, p. 1-10, aug. 2019. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21541248.2019.1655883?journalCode=ksgt20> Acessado em: nov. 2020.

Gupta, P.; Jagavelu, K.; et al. Inhibition of NADPH Oxidase-4 Potentiates 2-Deoxy-D-Glucose-Induced Suppression of Glycolysis, Migration, and Invasion in Glioblastoma Cells: Role of the Akt/HIF1 α /HK-2 Signaling Axis. **Antioxidants Redox Signaling**. v. 23, n. 8, p. 665-68, sep. 2015. Disponível em:

<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ars.2014.5973> Acessado em: set. 2020.

Hay, N. Reprogramming glucose metabolism in cancer: can it be exploited for cancer therapy? **Nature Reviews Cancer**, v. 16, n. 10, p. 635-649, out. 2016. Disponível em:

<https://www.nature.com/articles/nrc.2016.77> Acessado em: mar. 2020.

Hanahan, D.; Coussens, L.M. Accessories to the crime: Functions of cells recruited to the tumor microenvironment. **Cancer cell**. v. 21, n. 3, p. 309-322, mar. 2012.

Disponível em: [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(12\)00082-7](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(12)00082-7) .
Acessado em: nov. 2020.

Hoogwater, FJ.; Nijkamp, MW.; et al. Oncogenic K-Ras turns death receptors into metastasis-promoting receptors in human and mouse colorectal cancer cells.

Gastroenterology. v. 138, n. 7, p. 2357-2367, jun. 2010. Disponível em:

[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(10\)00309-4/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(10)00309-4/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F) Acessado em: nov. 2020.

Jin, Z.; Gu, J.; et al. Expression of hexokinase 2 in epithelial ovarian tumors and its clinical significance in serous ovarian cancer. **European Journal of Gynaecological Oncology**. v. 35, n.5, p. 519–524, 2014. (JIN et al., 2014)

Jin, H.; Jang, Y.; et al. Restoration of mutant K-Ras repressed miR-199b inhibits K-Ras mutant non-small cell lung cancer progression. **Journal of experimental & clinical cancer research**. v. 38, n. 1, p. 165, apr. 2019. Disponível em:

<https://jccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-019-1170-7> Acessado em: nov. 2020.

Jiwa, LS.; Diest, PJ.; et al. Upregulation of Claudin-4, CAIX and GLUT-1 in distant breast cancer metastases. **BMC cancer**. v. 14, n. 864, p. 1-6, nov. 2014. Disponível em:

<https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-864> Acessado em: out. 2020.

Jinesh, GG.; Sambandam, V.; et al. Molecular genetics and cellular events of K-Ras-driven tumorigenesis. **Oncogene**. v. 37, n. 7, p.839-846, feb. 2018. Disponível em:

<https://www.nature.com/articles/onc2017377> Acessado em: nov. 2020.

Joost, HG.; Thorens, B. The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators: nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members (review). **Mol Membr Biol**. v.18, n. 4, p. 247-256, oct. 2001. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09687680110090456> Acessado em: mar. 2020.

Krasnov, GS.; Dmitriev, AA.; et al. Targeting VDAC-bound hexokinase II: a promising approach for concomitant anti-cancer therapy. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**. v. 17, n. 10, p. 1221-1233, oct. 2013. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14728222.2013.833607> Acessado em: set. 2020.

Ko, YH.; Pedersen, PL.; et al. Glucose catabolism in the rabbit VX2 tumor model for liver cancer: characterization and targeting hexokinase. **Cancer Letters**. v. 173, n. 1, p. 83-91, nov. 2001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030438350100667X?via%3Dihub> Acessado em: ago. 2020.

Llovet, JM.; Bruix, J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. **Hepatology**. v. 48, n. 4, p. 1312-1327, oct. 2008. Disponível em: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.22506> Acessado em: set. 2020.

Liu, Y.; Li, M.; et al. Structure based discovery of novel hexokinase 2 inhibitors. **Bioorganic Chemistry**. v. 96, p. 1-9, mar. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045206819320784?via%3Dihub> Acessado em: ago. 2020.

Lu, K.; Yang, J.; et al. Expression and clinical significance of glucose transporter-1 in pancreatic cancer. **Oncology letters**. v. 12, n. 1, p. 243-249, jul. 2016. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2016.4586> Acesso em: out. 2020.

Le, A.; Cooper, CR.; et al. Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression. **Proceedings of the National Academy of Sciences of USA**, v. 107, n. 5, p. 2037-2042, fev. 2010. (LE et al., 2010) Disponível em: <https://www.pnas.org/content/107/5/2037> Acessado em: mar. 2020.

Matoba, S.; Kang, JG.; et al. P53 regulates mitochondrial respiration. **Science**, v. 312 n. 5780, p. 1650-1653, jun. 2006. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/312/5780/1650> Acessado em: mar. 2020.

Martin, HJ.; Kornmann, F.; et al. The inhibitory effects of flavonoids and antiestrogens on the Glut1 glucose transporter in human erythrocytes. **Chemico-biological interactions**. Vv. 146, n. 3, p. 225-235, dec. 2003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009279703000899?via%3Dihub> Acessado em: set. 2020.

Mathupala, SP.; A. Rempel.; et al. Aberrant glycolytic metabolism of cancer cells: a remarkable coordination of genetic, transcriptional, post-translational, and mutational events that lead to a critical role for type II hexokinase. **Journal of Bioenergetics and Biomembranes**. v. 29, n. 4, p. 339-343, aug. 1997. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1023%2FA%3A1022494613613> Acessado em: ago. 2020.

Mathupala, SP.; Pedersen, PL.; et al. Hexokinase-2 bound to mitochondria: cancer's stygian link to the "Warburg Effect" and a pivotal target for effective therapy. **Seminars Cancer Biology**. v. 19, n. 1, p. 17-24, feb. 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1044579X08001089?via%3Dihub> Acessado em: set. 2020.

- Manolescu, AR.; Witkowska, K.; et al. Facilitated hexose transporters: new perspectives on form and function. **Physiology (Bethesda)**. v. 22, n. 1, p. 234-240, aug. 2007. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physiol.00011.2007> Acessado em: mar. 2020.
- Maher, F.; Vannuci SJ.; et al. Glucose transporter proteins in brain. **FASEB journal**. v. 8, n. 13, p. 1003-1011, oct. 1994. Disponível em: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fasebj.8.13.7926364> Acessado em: set. 2020.
- McCormick, F. K-Ras protein as a drug target. **journal of molecular medicine**. v. 94, n. 93, p. 253-258, mar. 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00109-016-1382-7> Acessado em: nov. 2020.
- Mendes, KDS.; Galvão, CM.; et al. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, dez. 2008. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0104-07072008000400018&script=sci_abstract&tlng=pt Acessado em: abr. 2020.
- Miao, P.; Sheng, S.; et al. Lactate dehydrogenase A in cancer: a promising target for diagnosis and therapy. **IUBMB life**, v. 65, n. 11, p. 904-910, nov. 2013. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/107/5/2037> Acessado em: mar. 2020.
- Park, SY.; Kim, EJ.; et al. Induction of apoptosis in HT-29 colon cancer cells by phloretin. **Journal of medicinal foods**, v. 10, n. 4, p. 581-586, dez. 2007. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jmf.2007.116> Acessado em: mai. 2020.
- Pereira, KM.; Chaves, SN.; et al. Oxygen metabolism in oral cancer: HIF and GLUTs (Review). **Oncology letters**. v. 6, n. 2, p. 311-316, aug. 2013. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2013.1371> Acessado em: set. 2020.
- Pelletier, J.; Bellot, L.; et al. Glycogen synthesis is induced in hypoxia by the hypoxia-inducible factor and promotes cancer cells survival. **Frontiers in Oncology**, v. 2, n. 18, fev. 2012. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2012.00018/full> Acessado em: mar. 2020.
- Pederson, PL.; Mathupala, S.; et al. Mitochondrial bound type II Hexokinase: A key player in the growth and survival of many cancers and an ideal prospect for therapeutic intervention. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1555, n. 1, p. 14-20, set. 2002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005272802002487?via%3Dihub> Acessado em: abr. 2020.
- Pouyssegur, J.; Dayan, F.; et al. Hypoxia signalling in câncer and approaches to enforce tumour regression. **Nature**, v. 441, n. 7092, p. 437-443, maio. 2006. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature04871> Acessado em: mai. 2020.
- Porporato, PE.; Dhup, S.; et al. Anticancer targets in the glycolytic metabolism of tumors: a comprehensive review. **Frontiers in pharmacology**, v. 2, n. 49, ago. 2011.

Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2011.00049/full>
Acessado em: mai. 2020.

Pylayeva-Gupta, Y.; Grabocka, E.; et al. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. **Nature Reviews Cancer**. v. 11, n. 11, p. 761-774, oct. 2011. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrc3106> Acessado em: nov. 2020.

Rodrigues, C.; Mendes, R.; et al. Targeting Tumor Microenvironment for Cancer Therapy. **International journal of molecular sciences**. v. 20, n. 4, p. 840-871, feb. 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/4/840> . Acessado em: nov. 2020.

Sadava, D.; Kane, SE. Silibinin reverses drug resistance in human small cell lung carcinoma cells. **Cancer Letters**, v. 339, n. 1, p. 102-106, out. 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304383513005375?via%3Dihub> Acessado em: mar. 2020.

Stern, R.; Shuster, S.; et al. Lactate stimulates fibroblast expression of hyaluronan and CD44: the Warburg effect revisited. **Experimental Cell Research**. v. 276, n. 1, p. 24-31, may. 2002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014482702955084?via%3Dihub> Acessado em: out. 2020.

Sormendi, S.; Wielockx, B. Hypoxia pathway proteins as central mediators of metabolism in the tumor cells and their microenvironment. **Frontiers in Immunology**. v. 9, n. 40, p. 1-19, jan. 2018. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00040/full> Acessado em: nov. 2020.

Sasaki, H.; Shitara, M.; et al. Overexpression of GLUT1 correlates with Kras mutations in lung carcinomas. **Molecular medicine reports**. v. 5, n. 3, p. 599-602, mar. 2012. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2011.736>

Semaan, A.; Munkarah, AR.; et al. Expression of GLUT-1 in epithelial ovarian carcinoma: correlation with tumor cell proliferation, angiogenesis, survival and ability to predict optimal cytoreduction. **Gynecologic oncology**. v. 121, n. 1, p. 181-186, apr. 2011. Disponível em: [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(10\)00845-0/fulltext](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(10)00845-0/fulltext) Acessado em: out. 2020.

Tennant, DA.; Duran, RV.; et al. Targeting metabolic transformation for cancer therapy, **Nature Reviews Cancer**. v. 10, p. 267-277, mar. 2010. Disponível em: [Targeting metabolic transformation for cancer therapy | Nature Reviews Cancer](#) Acessado em: ago. 2020.

Vander, Heiden, MG.; Cantley, LC.; et al. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. **Science**, v. 324, n. 5930, p. 1029-1033, mai. 2009. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/324/5930/1029> Acessado em: abr. 2020.

Xu, YY.; Wu, TT.; et al. Apigenin suppresses GLUT-1 and p-AKT expression to enhance the chemosensitivity to cisplatin of laryngeal carcinoma Hep-2 cells: an in vitro study. **International journal of clinical and experimental pathology**. Vv. 7, n. 7, p. 3938-3947, jun. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4129005/> . Acesso em: out. 2020.

Yang, H.; Zhong, JT.; et al. Roles of GLUT-1 and HK-II expression in the biological behavior of head and neck cancer. **Oncotarget**. Vv. 10, n. 32, p. 3066-3083, apr. 2019 doi: 10.18632 / oncotarget.24684. Disponível em: <https://www.oncotarget.com/article/24684/text/> Acessado em: out. 2020.

Yoon, SO.; Jeon, TJ.; et al. Analysis of the roles of glucose transporter 1 and hexokinase 2 in the metabolism of glucose by extrahepatic bile duct cancer cells. **Clinical nuclear medicine**. Vv. 40, n. 3, p. 178-182, mar. 2015. Disponível em: https://journals.lww.com/nuclearmed/Abstract/2015/03000/Analysis_of_the_Roles_of_Glucose_Transporter_1_and.32.aspx Acessado em: out. 2020.

Yan, SX.; Luo, XM.; et al. Effect of antisense oligodeoxynucleotides glucose transporter-1 on enhancement of radiosensitivity of laryngeal carcinoma. **International Journal of Medicine Sciences**. v. 10, n. 10, p. 1375-1385, aug. 2013. Disponível em: <https://www.medsci.org/v10p1375.htm> Acessado em: set. 2020.

Yoo, JJ.; Yu, SJ.; et al. Hexokinase-II Inhibition Synergistically Augments the Anti-tumor Efficacy of Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma. **International journal of molecular sciences**. v. 20, n. 6, p. 1292, mar. 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/6/1292> Acessado em: set. 2020.

Young, SD.; Marshall, RS.; et al. Hypoxia induces DNA overreplication and enhances metastatic potential of murine tumor cells. **Proceedings of the National Academic of Science of the USA**, v. 85, n. 24, p. 9533-9537, dez. 1988. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/85/24/9533> Acessado em: abr. 2020.

Yun, J.; Rago, C.; et al: Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in the in tumor cells. **Science**, v. 325, n. 5947, p. 1555-1559, set. 2009. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/325/5947/1555> Acessado em: abr. 2020.

Warburg, O.; Wind, F.; et al. The metabolism of tumors in the body. **Journal of General Physiology**, v. 8, n. 6, p. 519-530, mar. 1927. Disponível em: <https://rupress.org/jgp/article/8/6/519/12408/THE-METABOLISM-OF-TUMORS-IN-THE-BODY> Acessado em: mar. 2020.

Warburg, O. On the origin of cancer cells. **Science**, v. 123, n. 3191, p. 309-314, fev. 1956. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/123/3191/309> Acessado em: abr. 2020.

Wang, L.; Wang, J.; et al. Co-targeting hexokinase 2-mediated Warburg effect and ULK1-dependent autophagy suppresses tumor growth of PTEN- and TP53-deficiency-driven castration-resistant prostate cancer. **EBioMedicine**. v. 7, n. 1, p. 50-61, may. 2016. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(16\)30109-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(16)30109-8/fulltext) Acessado em: ago. 2020.

Wang, GL.; Jiang, BH.; et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. **Proceedings of the National Academy of Sciences of USA**, v. 92, n. 12, p. 5510-5514, jun. 1995. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/92/12/5510> Acessado em: mai. 2020.

Willumsen, N.; Thomsen, L.B.; et al. Quantification of altered tissue turnover in a liquid biopsy: A proposed precision medicine tool to assess chronic inflammation and desmoplasia associated with a pro-cancerous niche and response to immuno-therapeutic anti-tumor modalities. **Cancer Immunology. Immunotherapy**. v. 67, n. 1, p. 1-12, jan. 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00262-017-2074-z> . Acessado em: nov. 2020.

Wincewicz, A.; Baltaziak, M.; et al. GLUT1 and Bcl-xL in relation to erythropoietin in human colorectal adenocarcinomas. **Hepato-gastroenterology**. v. 57, n. 101, p. 741-745, jul. 2010.

Wu, CC.; Bratton, SB. Regulation of the intrinsic apoptosis pathway by reactive oxygen species. **Antioxidants Redox Signaling**. v. 19, n. 6, p. 546-558, aug. 2013. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ars.2012.4905> Acessado em: nov. 2020.