

METABOLISMO ENERGÉTICO Y CÁNCER

Arturo Valle Mendiola*
Isabel Soto Cruz*

RESUMEN

Una de las características más importantes de muchos tipos de cáncer es que presentan un metabolismo alterado, tienden a captar más eficientemente la glucosa y aumenta la glucólisis y esta última está desacoplada del ciclo de Krebs y de la fosforilación oxidativa en mitocondria. La regulación del metabolismo energético es compleja, existen proteínas reguladoras como HIF (una proteína prometastásica), la cual disminuye el metabolismo oxidativo, mientras que p53 (supresor tumoral) promueve la fosforilación oxidativa. Estos datos nos indican que una de las posibles funciones primarias de los oncogenes activados y de los supresores de tumores inactivados es la reprogramación del metabolismo celular.

Palabras Clave: Glucólisis, metabolismo, HIF, p53.

Energetic metabolism and cancer

ABSTRACT

One of the most important characteristics of many types of cancer is the presence of an abnormal metabolism such as enhanced glucose uptake and glycolysis and decreased oxidative metabolism. The regulation of energy metabolism is complex, some regulatory proteins, like HIF (pro-metastatic protein), decrease oxidative metabolism, whereas other proteins, like p53 (tumor suppressor), promote oxidative phosphorylation. These data indicate that one of the possible primary roles of activated oncogenes and inactivated tumor suppressors is the reprogramming of cell metabolism.

Key Words: Glycolysis, metabolism, HIF, p53.

ARTÍCULO RECIBIDO EL 07 DE OCTUBRE DEL 2014 Y ACEPTADO EL 18 DE NOVIEMBRE DEL 2014.

Las células tumorales reprograman su metabolismo energético para cubrir sus altas demandas biogénicas, para mantener un crecimiento rápido y descontrolado. Por ejemplo, las células diferenciadas normales emplean la fosforilación oxidativa para generar la energía y la biomasa necesarias para los procesos celulares; sin embargo, a diferencia de los tejidos normales, la mayoría de las células cancerosas presentan cambios fundamentales en el metabolismo de nutrientes y dependen de la glucólisis aeróbica. Este cambio se conoce como efecto Warburg¹⁻³. El aumento de la glucólisis aerobia confiere a la célula maligna una ventaja proliferativa al generar fuentes energéticas suficientes, tal como ATP y los intermediarios de carbono para la biosíntesis. En los organismos multicelulares, la toma de nutrientes y el metabolismo están estrechamente

regulados por sistemas de control que previenen la proliferación anormal¹.

El aumento de la glucólisis aerobia le confiere a la célula maligna una ventaja proliferativa al generar fuentes energéticas suficientes, tal como ATP y los intermediarios de carbono para la biosíntesis. En los organismos multicelulares, la toma de nutrientes y el metabolismo están estrechamente regulados por sistemas de control que previenen la proliferación anormal¹. Sin embargo, las células tumorales pueden sobrepasar las restricciones metabólicas al adquirir mutaciones en genes fundamentales como los supresores tumorales y los oncogenes. Estas mutaciones genéticas se pueden acumular en las células a lo largo de la vida de un individuo y alteran funcionalmente las vías de señalización que regulan la programación metabólica. Los cambios aberrantes en esas vías de señalización incrementan la toma de nutrientes y el metabolismo necesario para producir el aporte energético indispensable para la sobrevivencia y proliferación celular^{4,5}. Se ha reportado que el metabolismo

*Laboratorio de Oncología Molecular, Unidad de Investigación en Diferenciación Celular y Cáncer, UMIEZ Campus II, FES Zaragoza, UNAM. E-mail: arturo.valle@unam.mx

energético, especialmente el metabolismo de la glucosa, está conectado con el control del crecimiento mediante la activación y silenciamiento de ciertos genes tumorales, que llevan a la proliferación celular descontrolada, al arresto del ciclo celular y al envejecimiento de la célula^{6,7}.

METABOLISMO ENERGÉTICO NORMAL EN LA CÉLULA

La glucólisis puede definirse como el proceso metabólico que transforma 1 mol (180.1529 g) de glucosa (aunque también pueden utilizarse otras hexosas) en dos moles de lactato (90.08 g) más dos moles de ATP (trifosfato de adenosina). Estos valores representan la eficiencia máxima de la reacción, pero bajo condiciones fisiológicas, la relación se encuentra entre 1.3-1.9⁸.

La fosforilación oxidativa es un proceso metabólico en el cual pueden oxidarse varios sustratos a través del ciclo de Krebs. Durante este proceso se produce NADH y FADH₂, los cuales entran a la cadena respiratoria para generar un gradiente electroquímico de H⁺ a través de la membrana interna de la mitocondria (gradiente quimiosmótico), el cual conduce a la síntesis de ATP por parte de la ATP sintetasa. La oxidación del piruvato en el ciclo de Krebs produce 4 NADH, 1 FADH₂, 1 GTP, y 3 CO₂⁹.

La oxidación de la glutamina (Gln, esta reacción es catalizada por la glutamato deshidrogenasa, GDH) genera 2NADH, 1 FADH₂, 2 NH₄⁺, 1 CO₂, 1 GTP y 1 malato (cuando se oxida el glutamato) o 1 NADH, 1 FADH₂, 1 NH₄⁺, 1 CO₂, 1 GTP y 1 aspartato (cuando el glutamato es transaminado, la reacción es catalizada por la aspartato transaminasa, AT). Las reacciones catalizadas por la GDH y la AT producen 2-OG (oxoglutarato); ambas son funcionales en mitocondrias de células normales y de cáncer. La oxidación del malato puede continuar, ya sea en mitocondria o en el citosol, generando piruvato, CO₂ y un NADH extra. En el citosol, el piruvato sirve para la generación de lactato (glutaminólisis) y glucosa (gluconeogénesis). En la matriz mitocondrial, el piruvato es transformado en acetil-Coenzima A (CoA) para la posterior formación de citrato⁹.

EFFECTO WARBURG

La glucosa es introducida a la célula por los transportadores de glucosa y es metabolizada a piruvato en el citosol, proceso conocido como glucólisis; este proceso produce una pequeña cantidad de ATP (2 moléculas). En células normales (quiescentes), el piruvato derivado de la glucólisis es importado a la matriz mitocondrial, donde es convertido en acetil-CoA por acción del complejo enzimático piruvato deshidrogenasa (PDH). La molécula de acetil-CoA entra al ciclo de los ácidos tricarboxílicos (TCA) (ciclo de Krebs) en el que se genera poder reductor (NADH y FADH₂), que es oxidado vía la fosforilación oxidativa. Este proceso es altamente eficiente para la generación de ATP, la oxidación completa de una molécula de glucosa produce 36 moléculas de ATP (38 si se incluyen los 2 ATPs producidos por la glucólisis).

La mayoría de las células de cáncer muestran alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Comparadas con las células normales, las células cancerosas muestran un incremento en la captación de glucosa y en la glucólisis. Este incremento en el consumo de glucosa genera una mayor cantidad de metabolitos glucolíticos y aumenta la cantidad de ATP generado por la glucólisis. Una gran parte del carbono proveniente de la glucosa, en la forma de varios intermediarios glucolíticos se introducen en múltiples vías biosintéticas. La mayoría del piruvato generado durante la glucólisis es convertido en lactato en el citoplasma por acción de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) y es secretado en vez de ser oxidado en la mitocondria¹⁰.

Este cambio en el metabolismo fue observado por primera vez por Otto Warburg en 1924, y lo nombró glucólisis aerobia o efecto Warburg³. La hipótesis de Warburg fue que este metabolismo alterado era específico de células de cáncer, y que era originado por defectos mitocondriales que inhiben la capacidad de oxidar de manera efectiva la glucosa a CO₂. Una extensión de esta hipótesis fue que las mitocondrias disfuncionales provocan cáncer¹¹.

Aunque los cánceres humanos presentan diversos rangos de perfiles metabólicos, el fenotipo metabólico de Warburg está ampliamente asociado a cáncer. De hecho, el aumento en la captación de glucosa por parte de las células cancerosas es la base de la tomografía por emisión de positrones (PET) usando 18-fluorodesoxiglucosa (FDG), la cual se acumula preferencialmente en células tumorales como resultado de su rápida captación de glucosa. Las lesiones primarias y metastásicas pueden ser identificadas con una especificidad cercana al 90%¹².

Las concentraciones de lactato producidas por los tumores se correlacionan con una disminución de la supervivencia y metástasis incrementada en cáncer cervical y cáncer de cabeza y cuello^{13,14}.

En algunos tipos de cáncer, el piruvato procedente de la glucólisis entra a un ciclo de TCA truncado que termina en citrato, el cual es exportado de la matriz mitocondrial al citosol. El citrato es procesado por la enzima ATP citrato liasa (ACL) para producir acetil-CoA, que puede ser usado para la síntesis de ácidos grasos. La disrupción de la ACL disminuye el crecimiento tumoral¹⁵.

Este ciclo TCA truncado resulta en un flujo de metabolitos fuera del ciclo (cataplerosis), el cual es necesario para balancear el influjo de metabolitos (anaplerosis). En muchos tipos de cáncer, la glutamina es utilizada en el ciclo de TCA. Aunque la glucosa es el precursor del 90% del lactato secretado en células de cáncer, la conversión de la glutamina provee aproximadamente el 40% de los intermediarios del ciclo de TCA y el 30% del ATP generado¹⁶.

VERTIENTES

La función mitocondrial en la mayoría de las células cancerosas permanece intacta, Warbug observó que el radio absoluto de la respiración mitocondrial en células de cáncer permanece comparable al de las células normales¹¹.

La rápida proliferación celular requiere una producción acelerada de bloques básicos para el crecimiento celular, y actualmente se sabe que estas alteraciones en el metabolismo celular proveen el “combustible” para el crecimiento celular maximizando la producción de sustratos para la biosíntesis¹. El rompimiento glucolítico de la glucosa produce varios metabolitos intermediarios que pueden actuar como precursores en diversas vías anabólicas, incluyendo la vía de las pentosas fosfato (PPP), vías de síntesis de la serina y del triacilglicerol para la síntesis de novo de nucleótidos, aminoácidos y lípidos¹⁷.

PAPEL DE DIVERSAS PROTEÍNAS EN LA DESREGULACIÓN DEL METABOLISMO ENERGÉTICO EN CÉLULAS TRANSFORMADAS

La mayoría de los protooncogenes y los genes supresores de tumores codifican componentes que participan en muchas vías de transducción de señales, y su papel en la carcinogénesis

tradicionalmente se ha atribuido a su capacidad de regular el ciclo celular y por sostener señales proliferativas que ayudan a las células a evadir la supresión del crecimiento y la muerte celular¹⁸. Pero existe evidencia de la existencia de un concepto alterno, el cual se ha construido en los últimos años, relacionado a que la función primaria de los oncogenes activados y de los supresores de tumores inactivados es la reprogramación del metabolismo celular. La evidencia también ha provocado que se desarrolle la propuesta de que los protooncogenes y los genes supresores de tumores evolucionaron para regular el metabolismo¹⁹ (tabla 1).

En tejido normal, aproximadamente 10% de la energía de la célula se genera por glucólisis, mientras que la respiración aeróbica que tiene lugar en la mitocondria contribuye con 90%. Sin embargo, en tejidos tumorales, aproximadamente el 50% de la energía celular, se genera por glucólisis, y la energía restante es generada en la mitocondria²⁰. Este cambio se mantiene aun cuando el oxígeno presente es suficiente para mantener la función mitocondrial (glucólisis anaerobia)²¹.

Proteína	Expresión en cáncer	Efecto en el metabolismo
Piruvato cinasa isoforma M2 (Isoforma embrionaria)	Expresión aumentada en tumores y líneas celulares de cáncer	Glucólisis aumentada
Transportadores de monocarboxilatos (MCTs)	Sobreexpresada en cáncer de ovario, próstata, gástrico y cervical	Glucólisis aumentada
Glutaminasa y glutamato oxalacetato transaminasas	Expresión aumentada en cáncer	Uso de glutamina como fuente de ATP y generación de intermediarios del TCA
Vía PI3K/Akt	Desregulada en cáncer	Glucólisis aumentada
HIF-1 α	Sobreexpresada en cáncer	Glucólisis aumentada
Myc	Desregulado en cáncer	Promueve uso de glutamina; glucólisis aumentada
p53	Mutado en cáncer (inactivado)	p53 activo inhibe glucólisis, promueve la fosforilación oxidativa. Pérdida de p53, glucólisis aumentada
Fosfofructo cinasa/ fructosa-2,6-bifosfatasa gene B3 (seis isoformas)	Expresión aumentada	Flujo glucolítico aumentado
Hexocinasa II	Expresión aumentada en hepatoma, cáncer de cérvix	Glucólisis aumentada
Fosfofructo cinasa 1	Hiperactivada en cáncer	Glucólisis aumentada
Cinasa de la piruvato deshidrogenasa (PDK, cuatro isoformas)	Aumentada en cáncer	Glucólisis aumentada
Snail (represor de E-caderina)	Aumenta la transición epitelial mesenquimal	Suprime el metabolismo oxidativo en mitocondria
Kisspeptina	Supresor de metástasis en cáncer de: tiroides, ovario, vejiga, gástrico, esofágico, pancreático, pulmón, pituitaria y melanoma	Promueve el metabolismo oxidativo inhibiendo la glucólisis

Tabla 1. Papel de algunas proteínas en el metabolismo en células de cáncer.

HIF

Hay que tomar en cuenta que el crecimiento de las células tumorales está típicamente limitado a una región de aproximadamente 10 células a partir de un vaso sanguíneo^{22,23}. Esto coloca a las células más alejadas de los vasos sanguíneos en un microambiente donde el oxígeno se encuentra disminuido, generando hipoxia. En estas condiciones se activan los factores inducidos por hipoxia (HIF); estos factores son esenciales para el mantenimiento de la homeostasis del oxígeno en la célula, así como la adaptación a niveles bajos de oxígeno^{23,24}.

Los factores de transcripción HIF forman heterodímeros compuestos por una subunidad dependiente de oxígeno, α , y una subunidad independiente del oxígeno, β . Existen tres isoformas de la subunidad α (HIF-1 α , HIF-2 α y HIF-3 α), y dos isoformas de la subunidad β , también conocida como el receptor nuclear translocador de aril-hidrocarbonos (HIF-1 β y HIF-2 β). La subunidad α es transportada al núcleo, y en condiciones normales la vida media de esta subunidad es menor a 5 minutos; sin embargo, α es capaz de formar dímeros con la subunidad β (esta no es sensible a oxígeno, por lo que su expresión es constante) cuando la concentración de oxígeno se encuentra por debajo de 6%^{25,26}. Este complejo se une a la secuencia 5'-RCGTG-3' del elemento de respuesta a hipoxia (HRE), que se encuentra dentro del potenciador (enhancer) de la región promotora de los genes blanco de HIF.

Altos niveles de expresión de HIF están asociados con una alta mortalidad en cáncer²⁷, además HIF puede inducir la transcripción de la cinasa que actúa sobre la enzima piruvato deshidrogenasa (PDK) 1 y 3^{10,28}. La PDK fosforila e inactiva a la piruvato deshidrogenasa (PDH), evitando que el piruvato entre en el ciclo de TCA y, por lo tanto, reduciendo el consumo mitocondrial de oxígeno y disminuyendo la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS). HIF también promueve la conversión de piruvato a lactato por acción de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH). Normalmente esta enzima es tetramérica y está compuesta por la subunidad H (LDH-H, expresada de manera ubicua por el gen *ldhb*) y/o por la subunidad M (LDH-M, gen *ldha*); este último gen es blanco directo de HIF y es altamente inducible por hipoxia, por lo que HIF promueve la formación de un complejo LDH formado exclusivamente por LDH-M, el cual es más eficiente en convertir el piruvato en lactato, lo cual ocasiona una disminución del flujo de piruvato dentro de la mitocondria¹⁰.

HIF coopera con otros reguladores transcripcionales. Un ejemplo importante es el regulador Myc, el cual es un factor de transcripción oncogénico involucrado en la regulación del metabolismo y la proliferación celular, y que se encuentra comúnmente desregulado en cáncer. Actuando solo o en conjunto con HIF, Myc activa a PDK1 y LDHA²⁹. Los receptores relacionados con estrógenos (ERRs), normalmente controlan la selección entre glucosa o ácidos grasos para generar energía, suprimiendo la oxidación de la glucosa vía el aumento de PDK4, la cual está asociada con progresión tumoral³⁰. Estudios previos

mostraron que los ERRs potencian la actividad de HIF y Myc, con lo que contribuyen al efecto Warbug³¹.

Recientemente se ha demostrado que HIF es capaz de atenuar la respiración mitocondrial y la generación de ROS a través de la cadena de transporte de electrones (Complejo I al IV). El sitio de reducción de la ubiquinona del Complejo I y el sitio de unión externo para quinona del Complejo III poseen la mayor capacidad de producción de ROS. HIF induce la expresión de NDUFA4L2 (por sus siglas en inglés, NADH Dehydrogenase (ubiquinona) 1 alpha subcomplex 4-Like 2), el cual inhibe la actividad de la cadena de transporte de electrones en el Complejo I, atenuando el consumo y la producción de ROS³².

p53 Y EFECTO WARBUG

p53 es uno de los genes que presenta mutaciones más frecuentemente en cánceres humanos. p53 suprime la tumorigénesis principalmente por sus actividades de arresto del ciclo celular y la inducción de apoptosis en respuesta a estrés. Esta molécula presenta otro tipo de actividades, las cuales están encaminadas a suprimir el crecimiento de células transformadas; por ejemplo, se ha demostrado que p53 puede controlar la glucólisis, la fosforilación oxidativa, la glutaminólisis, la oxidación de ácidos grasos y el balance redox³³. Las células deficientes en p53 presentan un radio alto de glucólisis, tienen una producción incrementada de lactato y la respiración mitocondrial se encuentra disminuida comparada con células normales³⁴, sugiriendo que p53 es capaz de suprimir el efecto Warbug.

Esta regulación puede deberse a que p53 está involucrada en el balance entre el uso de las vías glucolíticas y la cadena respiratoria; los niveles basales de p53 son capaces de promover el metabolismo oxidativo por medio de la activación transcripcional de SCO2 (SCO2, por sus siglas en inglés, cytochrome oxidase assembly protein). La molécula SCO2 es esencial para regular el ensamblaje del complejo de la citocromo oxidasa (COX) en la cadena de transporte de electrones³².

La inactivación del gen de SCO2 en células que tienen p53 normal las revierte al fenotipo de glucólisis aerobia que presentan las células deficientes en p53, además regula a la baja la expresión de PDK2, lo cual promueve la entrada del piruvato a la mitocondria para que se active el metabolismo oxidativo³⁵.

La proteína p53 no solo es capaz de activar el metabolismo oxidativo, sino que también es capaz de restringir el flujo glucolítico por medio de diversos mecanismos³³. Uno de ellos es la activación transcripcional de TIGAR (por sus siglas en inglés, TP53-inducible glycolysis and apoptosis regulator), esta proteína actúa como fructosa-2,6-bisfosfatasa, lo cual disminuye la cantidad de fructosa-2,6-bisfosfato, por lo que se reduce la actividad de la fosfofructo cinasa 1 (PFK1). Así, p53 puede reducir la glucólisis vía TIGAR³⁶. En consecuencia, p53 contrarresta el efecto Warbug, favoreciendo la fosforilación oxidativa y disminuyendo el fenotipo glucolítico. Estos efectos

sobre el metabolismo celular contribuyen, en parte, a la supresión del desarrollo y progresión tumoral inducida por p53.

CONCLUSIONES

Los avances obtenidos durante la última década en la investigación del metabolismo del cáncer han mejorado nuestro entendimiento de cómo la glucólisis aerobia y otras alteraciones metabólicas, observadas en células de cáncer, sostienen los requerimientos anabólicos asociados con el crecimiento y la proliferación celular. Cada vez hay más evidencias de que el anabolismo está bajo un complejo control, el cual está regulado directamente por la señalización inducida por factores de crecimiento. A pesar de los avances obtenidos en los últimos años, no se ha podido cambiar la idea general de que las alteraciones en el metabolismo son un fenómeno indirecto en el cáncer, un mero efecto secundario que palidece en importancia ante la activación de señales primarias de proliferación y sobrevivencia.

Tal como se mencionó anteriormente, se ha establecido que la función primaria de los oncogenes activados y de los supresores de tumores inactivados lleva a la reprogramación del metabolismo celular. Las evidencias han llevado a proponer que los protooncogenes y los genes supresores de tumores evolucionaron para regular el metabolismo; como ejemplo tenemos a MYC, un oncogén que es capaz de potenciar el efecto Warburg y, por otro lado, p53, un gen supresor de tumores bloquea este mismo efecto; este comportamiento antagónico refuerza el concepto de la actividad reguladora del metabolismo por parte de estas moléculas y que su actividad no se limita a promover la proliferación celular. Todas esas evidencias apoyan el concepto de que el metabolismo alterado es el resultado de la reprogramación activa por oncogenes y supresores de tumores alterados, que codifican para componentes de las vías de transducción de señales, y que las adaptaciones metabólicas pueden ser seleccionadas clonógicamente durante la tumorigénesis. Por tanto, el metabolismo alterado debe considerarse como un aspecto central en el desarrollo y crecimiento de un tumor, al cual se debe dedicar mucha atención, ya que aún nos falta mucha investigación por realizar en esta área del cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 2009; 324:1029-1033.
2. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956; 123: 309–14.
3. Warburg O, Posener, K, Negelein, E. Über den Stoffwechsel der Tumoren. *Biochemische Zeitschrift*. 1924; 152: 319–44.
4. DeBerardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, Thompson CB. The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. *Cell Metab*, 2008; 7: 11-20.

5. Hsu PP, Sabatini DM. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell*, 2008; 134: 703-707
6. Cairns RA, Harris I, McCracken S, Mak TW. Cancer cell metabolism. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2011; 76: 299-311
7. Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. *Cancer Cell*, 2008; 13: 472–482.
8. Sun F, Dai C, Xie J, Hu X. Biochemical issues in estimation of cytosolic free NAD/NADH ratio. *PLoS ONE* 2012; 7:e34525.
9. Moreno-Sánchez R, Marín-Hernández A, Saavedra E, Pardo JP, Ralph SJ, Rodríguez-Enríquez S. Who controls the ATP supply in cancer cells? Biochemistry lessons to understand cancer energy metabolism. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014; 50: 10-23.
10. Lu J, Tan M, Cai Q. The Warburg effect in tumor progression: Mitochondrial oxidative metabolism as an anti-metastasis mechanism. *Cancer Letters*, 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2014.04.001>
11. Koppenol, W.H., Bounds, P.L., and Dang, C.V. (2011). Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat. Rev. Cancer* 11, 325–337.
12. Czernin J, Phelps ME. Positron emission tomography scanning: current and future applications. *Ann Rev Med*, 2002; 53: 89-112.
13. Brizel DM, Schroeder T, Scher RL, Walenta S, Clough RW, Dewhirst MW, Mueller-Klieser W. Elevated tumor lactate concentrations predict for an increased risk of metastases in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 51: 349-353.
14. Walenta S, Wetterling M, Lehrke M, Schwickert G, Sundfor K, Rofstad EK, Mueller-Klieser W. High lactate levels predict likelihood of metastases, tumor recurrence, and restricted patient survival in human cervical cancers. *Cancer Res*, 2000; 60: 916-921.
15. Hatzivassiliou G, Zhao F, Bauer DE, Andreadis C, Shaw AN, Dhanak D, Hingorami SR, Tuveson DA, Thompson CB. ATP citrate liase inhibition can suppress tumor cell growth. *Cancer Cell*, 2005; 8: 311-321.
16. DeBerardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E, Nissim I, Yudkoff M, Wehrli S, Thompson CB. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007; 104: 19345-19350.
17. Lunt SY, Vander Heiden MG. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2011; 27: 441-464.
18. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011; 144: 646-674.

19. Ward PS, Thompson CB. Metabolic Reprogramming: A cancer hallmark even Warburg did not anticipate. *Cancer Cell*, 2012; 21: 297-308
20. Dasu A, Toma-Dasu I, Karlsson M. Theoretical simulation of tumour oxygenation and results from acute and chronic hypoxia. *Phys Med Biol*, 2003; 48: 2829–2842.
21. Zeng W, Liu P, Pan W, Singh SR, Wei Y. Hypoxia and hypoxia inducible factors in tumor metabolism. *Cancer Lett* 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2014.01.032>.
22. Thomlinson RH, Gray LH. The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *Br J Can*, 1955; 9: 2829-2842.
23. Zeng W, et al. Hypoxia and hypoxia inducible factors in tumor metabolism. *Cancer Lett*, 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2014.01.032>.
24. Chung AS, Lee J, Ferrara N. Targeting the tumor vasculature: insights from physiological angiogenesis. *Nat Rev Can*, 2010; 10: 505-514.
25. Ivan M, Kondo K, Yang H, Kim W, Valiando J, Ohh M, Salic A, Asara JM, Lane WS, Kaelin WG. HIF α targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing. *Science*, 2001; 292: 464-468
26. Schofield CJ, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by HIF hydroxylases. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2004; 5: 343-354.
27. Semenza GL. Defining the role of hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics. *Oncogene*, 2010; 5: 625-634.
28. Kim J, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV. HIF-1 mediates expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab*, 2006; 3: 177-185.
29. Dang CV. MYC on the path to cancer. *Cell*, 2012; 149: 22-35.
30. Deblois G, Giguère V. Oestrogen-related receptors in breast cancer: control of cellular metabolism and beyond. *Nat Rev Can*, 2013; 13: 27-36.
31. Cai Q, Lin T, Kamarajugadda S, Lu J. Regulation of glycolysis and the Warburg effect by estrogen-related receptors. *Oncogene*, 2013; 32: 2079-2086.
32. Tello D, Balsa E, Acosta-Iborra B, Fuertes-Yebra E, Elorza A, Ordoñez A, Corral-Escariz M, Soro I, López-Bernardo E, Perales-Clemente E, Martínez-Ruiz A, Enríquez JA, Aragonés J, Cadenas S, Landázuri MO. Induction of the mitochondrial NDUFA4L2 protein by HIF-1 α decreases oxygen consumption by inhibiting Complex I activity. *Cell Metab*, 2011; 14: 768-779.
33. Berkers CR, Maddocks ODK, Cheung EC, Mor I, Vousden KH. Metabolic regulation by p53 family members. *Cell Metab*, 2013; 18: 617-633.
34. Matoba S, Kang JG, Patino WD, Wragg A, Boehm M, Gavrilova O, Hurley PJ, Bunz F, Hwang PM. p53 regulates mitochondrial respiration. *Science*, 2006; 312: 1650-1653.
35. Contractor T, Harris CR. p53 negatively regulates transcription of the pyruvate dehydrogenase kinase PDK2. *Can Res*, 2012; 72: 560-567.
36. Bensaad K, Tsuruta A, Selak MA, Vidal MNC, Nakano K, Bartrons R, Gottlieb E, Vousden KH. TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis. *Cell*, 2006; 126: 107-120.