

## Papel de la reprogramación metabólica en la carcinogénesis

### Role of Metabolic Reprogramming in Carcinogenesis

**Alain Alonso Remedios<sup>1</sup>, Maité Pérez Cutiño<sup>2</sup>, Zoraida Vidal Pérez<sup>3</sup>, Aniuska Vidal Pérez<sup>4</sup>**

1. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Instructor. ICBP Victoria de Girón. Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. La Habana. Cuba.
2. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Asistente. ICBP Victoria de Girón. Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. La Habana. Cuba.
3. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Instructora. Hospital Provincial Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.
4. Licenciada en Inglés. Asistente. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.

---

#### RESUMEN

El papel de los oncogenes y genes supresores de tumor en el control del ciclo celular es conocido, pero, su efecto directo en el metabolismo de la célula tumoral resulta un tema novedoso en la Oncología actual. El concepto de reprogramación metabólica es retomado como un concepto interesante. Por ello, se realizó la presente búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed usando los descriptores: *genes, suppressor and metabolism; oncogenes and metabolism; neoplasms and metabolism*. Las mutaciones en oncogenes que codifican para PI3K, AKT, mTORC y Myc inducen un aumento de la expresión de isoenzimas de la vía glucolítica y reprimen la fosforilación oxidativa, lo que garantiza un metabolismo anabólico, además, se relacionan con el aumento del consumo de glucosa y liberación de lactato. En células transformadas se demuestra la importancia del metabolismo anabólico para la progresión del tumor, esta es una alternativa para su tratamiento.

**Palabras clave:** reprogramación metabólica, cáncer, oncogenes, genes supresores tumorales.

---

## ABSTRACT

The role of the genes that suppress tumors and oncogenes in cellular cycle control is known but its effect in tumoral metabolism is a novel topic in the modern oncology. Nowadays the concept of metabolic reprogramming in tumors has been reexamined as an important process related to carcinogenesis. A literature review was done in PubMed database by using descriptors such as *genes, suppressor and metabolism; oncogenes and metabolism; neoplasms and metabolism*. Oncogenes mutations of code for PI3K, AKT, mTORC and Myc induce an increase of the expression of isoenzymes of the glycolytic path, while they inhibit oxidative phosphorylation. This makes possible anabolic metabolism. They are also related to an increase in glucose consumption rates and the release of lactase to the tumoral microenvironment. The importance of anabolic metabolism in cancer progression has been proved in tumor cells, which is another option in the treatment of the disease.

**Keywords:** metabolic reprogramming, cancer, oncogenes, tumor suppressor genes.

---

## INTRODUCCIÓN

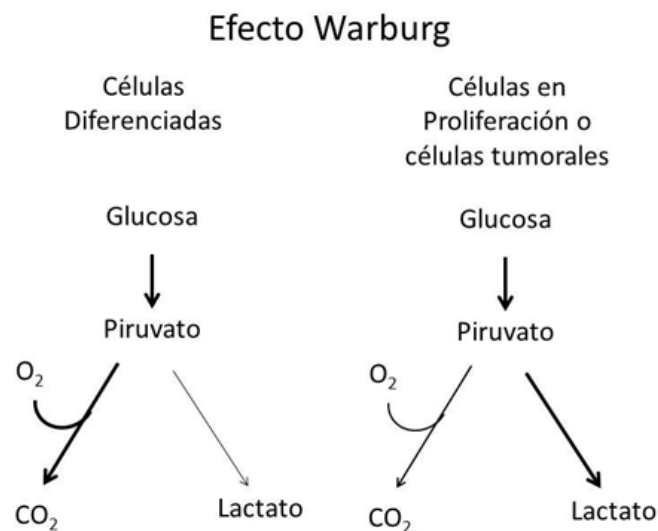
La capacidad para obtener, almacenar y usar la energía es una de las características más evidentes de los seres vivos<sup>1</sup>. En los animales la fuente de energía principal son las moléculas orgánicas ingeridas en los alimentos. Al conjunto de reacciones químicas que ocurren en el interior de la célula para el procesamiento y aprovechamiento de los nutrientes como fuente de energía se le denomina metabolismo intermediario<sup>2</sup>.

Las vías de obtención de energía de las células humanas se realizan fundamentalmente por la respiración aerobia donde una molécula de glucosa se degrada totalmente a dióxido de carbono y agua por un conjunto de reacciones acopladas, sucesivas y bien reguladas. Los eventos principales de este proceso de degradación incluyen la glucólisis hasta obtener el piruvato, luego el ciclo de Krebs, la cadena transportadora de electrones y por último, la síntesis de ATP mediante la fosforilación oxidativa. En ausencia de oxígeno la única fuente de energía es degradar la glucosa hasta piruvato y este metabolito recorre una ruta alternativa con la formación de ácido

láctico, a esta ruta anaeróbica se le denomina fermentación láctica<sup>1, 2</sup>. Este ácido láctico se libera al microambiente tumoral.

Las células en proliferación tienen tendencia a degradar la mayor parte de la glucosa en lactato a través de la fermentación, fenómeno observado por primera vez en cultivos de levadura.

Otto Warburg encuentra que las células neoplásicas degradaban la mayor parte de la glucosa a través de la fermentación, aún estando en medios ricos en oxígeno; este efecto se conoce como efecto Warburg ([fig. 1](#))<sup>3-5</sup>. En aquel momento se plantea, como respuesta a este hecho, que en las células neoplásicas existía un daño mitocondrial, es esta alteración la base de la transformación tumoral<sup>6</sup>. Sin embargo, la mayor parte de las mitocondrias de una célula tumoral no son defectuosas y conservan su habilidad para llevar a cabo la fosforilación oxidativa. En lugar de ello, en las células proliferantes, el metabolismo mitocondrial es reprogramado para responsabilizarse de las necesidades de síntesis de macromoléculas, Warburg y sus colaboradores nunca consideraron esta posibilidad<sup>7</sup>.



**Fig. 1.** Efecto Warburg

Durante la última década las investigaciones permiten una mejor comprensión del efecto Warburg en células tumorales. Sin embargo, se tiende a plantear que estas modificaciones metabólicas son mera consecuencia del estado de proliferación y la hipoxia a la que están sometidos los tumores sólidos, el efecto del metabolismo alterado en la transformación tumoral pierde importancia<sup>8</sup>. En la actualidad hay evidencias para un concepto alternativo, que plantea que las funciones primarias de oncogenes activados y los supresores de tumor desactivados deben reprogramar el metabolismo celular. La prueba de ello son evidencias recogidas de la capacidad de los productos de oncogenes y genes supresores de regular el metabolismo<sup>9</sup>.

Fundamentado en estos aspectos se plantea que la reprogramación metabólica es un requisito activo para la transformación tumoral y no una consecuencia de la degeneración maligna; basado en esta hipótesis se presenta este artículo con el propósito de actualizar los conocimientos sobre la reprogramación metabólica como característica distintiva del cáncer.

## DESARROLLO

Para el desarrollo de esta investigación se realizó una revisión bibliográfica usando el motor de PudMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), usando los descriptores *genes*, *suppressor* and *metabolism*; *oncogenes* and *metabolism*; *neoplasms* and *metabolism*. Los descriptores se gestionaron usando la Biblioteca Virtual de INFOMED en la base de términos DeCS. Se incluyeron preferentemente artículos de menos de cinco años de publicados, de acceso abierto. La fuente original se encontraba mayoritariamente en idioma inglés, por lo cual se realizó la traducción de los artículos para su posterior análisis y uso en la actual publicación.

El papel de los genes supresores de tumor y oncogenes en la aparición de tumores se ha demostrado, esto debido a su efecto regulador del ciclo celular; ejemplo, las mutaciones en los genes BCRA1 y BCRA2 se incrementa el riesgo de cáncer de mama entre el 60%-80% y para el cáncer de ovario del 10%-40% <sup>10, 11</sup>.

Existen otros oncogenes que se relacionan con la aparición de tumores, tal es el caso de gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), es el primer receptor transmembranal de tirosina quinasa que se vincula directamente con el cáncer en seres humanos<sup>12</sup>. A pesar de estudiarse el efecto de estos genes en el ciclo celular, no existían claras evidencias de su papel en el metabolismo de la célula tumoral. Los cambios metabólicos se veían como una simple respuesta a las necesidades energéticas de las células en proliferación, desestimando el papel de los oncogenes y proto-oncogenes en la reprogramación metabólica. En la actualidad existen evidencias que sustentan el concepto de que la reprogramación metabólica en el cáncer es debida primariamente a mutaciones de supresores de tumores y proto-oncogenes <sup>13</sup>.

El metabolismo proliferativo es altamente dependiente del reprogramado de la mitocondria para servir como organelo biosintético en lugar de cumplir con su papel degradativo, y es imprescindible para la carcinogénesis <sup>7, 14, 15</sup>. Los cambios metabólicos que se aprecian en las células en proliferación no ocurren simplemente como una respuesta pasiva a las variaciones en los niveles de ATP o daños en la mitocondria.

Una idea relacionada con el papel de los proto-oncogenes y genes supresores de tumor en el metabolismo, es la posibilidad de que estos surgieron en la evolución como componentes de los mecanismos de regulación metabólica. Consistente con esta hipótesis, la activación del p53 como gen supresor de tumor, es crítica para la supervivencia de la célula y el balance entre glucólisis y respiración aeróbica. En tumores, la pérdida de p53 puede incrementar la síntesis anabólica a partir de intermediarios de la vía glucolítica, siendo crítico en el reprogramado metabólico de células cancerosas<sup>16</sup>. El tratamiento con la droga antidiabética metformina, un supresor de complejo 1 de la cadena de transporte del electrón en la mitocondria, es especialmente tóxico para células tumorales con déficit de p53<sup>7</sup>.

Las mutaciones en proto-oncogenes pueden ser criterios para la selección de poblaciones con tumores sujetos a estrés metabólico. Los clones de células con expresión de HIF1- $\alpha$  mostraron aumento de la actividad del transportador de glucosa, y aumento de la glucólisis y la actividad de la enzima lactato deshidrogenasa<sup>17</sup>. El aumento de la glucólisis es mediado por Ras y no por defectos en la mitocondria<sup>18</sup>.

El papel del Ras en la tumorigénesis y en la reprogramación del metabolismo mitocondrial es comprobada in vivo<sup>19</sup>. La expresión de isoformas de enzimas que garantizan el metabolismo anabólico en células tumorales, pueden ser consecuencia de oncogenes y genes supresores.

Los oncogenes ligados al Ras inducen la expresión de isoformas de enzimas que sustentan las alteraciones metabólicas en las células tumorales. Tal es el caso de la isoforma M2 de la piruvato kinasa (PKM2) la cual tiene menor actividad que la isoformas M1 expresada en las células diferenciadas. Esta enzima cataliza la conversión del fosfoenolpirúvico en piruvato. La isoforma M2 provoca una acumulación de los metabolitos corriente arriba en la ruta metabólica, que pueden ser derivados a otros procesos biosintéticos<sup>20</sup>. A pesar de que estas modificaciones no son exclusivas de células tumorales garantizan suplir sus necesidades anabólicas.

Otro ejemplo es la sobreexpresión de la fosfofructoquinasa/2,6 bifosfatasa B3 (PFKFB3); esta isoforma es la de mayor actividad quinasa de las 6 variantes existentes, por lo que existe una acumulación de fructosa 2,6 bifosfato en la célula. Este efecto unido al descrito en el párrafo anterior provoca una acumulación de metabolitos intermediarios en la vía glucolítica en especial del 3 fosfoglicerato, el cual se convierte en fosfohidroxiacetona que es transformado en glicerol 3 fosfato que tributa a la lipogénesis. También se suministran metabolitos para la síntesis de purinas, ribosa, serina y glicina<sup>21</sup>.

En algunos tipos de tumores; como los hepatomas, se encuentra la existencia de copia de los

genes que codifican para las enzimas de la vía glucolítica, tal es el caso de la enzima hexoquinasa II que cataliza la reacción de fosforilación de la glucosa en el carbono 6, lo que favorece un consumo de glucosa aumentado en este tipo de tumor<sup>22</sup>. Por otra parte, en las células del cáncer prostático existe un incremento del número de copias de la enzima ácido graso sintasa<sup>23</sup>. Más recientemente se ha comprobado una elevación en la expresión de los genes de la enzima fosfoglicerato deshidrogenasa en tumores de mama y en melanomas, aumentando así las vías de síntesis de serina y glicina<sup>24</sup>.

Una de las evidencias de mayor peso en el papel de las alteraciones metabólicas en la tumorigénesis es la caracterización de mutaciones en enzimas metabólicas. Las mutaciones de la enzima citosólica NADP isocítrico deshidrogenasa 1 fue de las primeras caracterizadas en leucemias agudas<sup>13,25</sup>. Estas mutaciones afectan un residuo de arginina del centro activo y producen una incapacidad de la enzima de convertir el isocitrato en  $\alpha$ -cetoglutarato. Esta alteración no solo inhibe la producción de  $\alpha$ -cetoglutarato, sino que cataliza la conversión de este en 2 hidroxiglutarato, un metabolito que es raro en células mamíferas normales, pero que se encuentra aumentado en células tumorales<sup>26, 27</sup>.

A pesar que, el papel del 2 hidroxiglutarato no está del todo esclarecido, existen evidencias que apuntan a su papel en la transformación tumoral, cultivos de células madres en murinos en el cual se indujo la expresión de la isocítrico deshidrogenasa 1 mutante mostrando un aumento de los marcadores de células madres y un mayor grado de indiferenciación. Las evidencias indican que este metabolito interfiere con la actividad de la piruvato deshidrogenasa 1 y modula los niveles de HIF-1 $\alpha$ , con lo que contribuye a la transformación tumoral. El efecto de este oncometabolito no solo se limita a promover la indiferenciación celular, si no que participa en mecanismos de disregulación epigenética, e inhibe la síntesis de colágeno<sup>28</sup>.

La activación de rutas de señales vinculadas a oncogenes contribuye al reprogramado metabólico. La activación de las vías de transducción de señales del PI3K/AKT es quizás la alteración más común en cánceres humanos espontáneos<sup>29</sup>. Cuando se activa PI3K/AKT se eleva la tasa de utilización de la glucosa y se activa la vía glucolítica<sup>30, 31</sup>. Este efecto está justificado por el aumento en la expresión del transportador de glucosa, la activación además de la glucólisis a través de la sobreexpresión de la hexoquinasa, con lo que aumenta la capacidad de convertir la glucosa en glucosa 6 fosfatos y de esta manera queda atrapada en el interior celular. Adicionalmente la señalización de AKT induce la expresión de fosfofructoquinasa II en lugar de la fosfofructoquinasa I, lo cual induce un aumento de la vía glucolítica<sup>32</sup>.

Sin embargo, la vía de PI3K/AKT también promueve el flujo de los carbonos de glucosa a vías

biosintéticas en la mitocondria, ejemplo, la síntesis de ácidos grasos, colesterol, entre otros <sup>33</sup>. Además, el citrato formado en la matriz mitocondrial por la condensación del oxalacetato con el acetil CoA proveniente del piruvato, es exportado al citosol, donde puede ser convertido de regreso a acetil-CoA por la ATP-Citrato liasa. AKT facilita esta desviación del citrato mitocondrial a la producción de acetil-CoA por fosforilación, activando la enzima ATP-Citrato liasa.

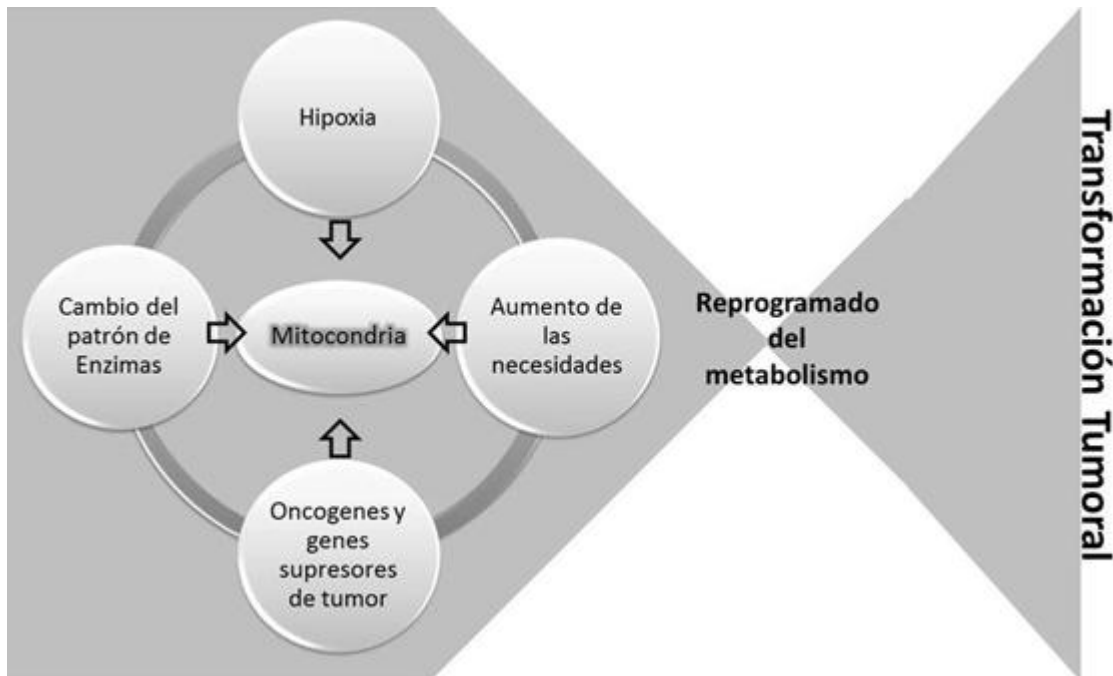
Los ARN pequeños (miRNA), así como, los fármacos que inhiben la ATP Citrato liasa demuestran ser eficientes para detener el ciclo celular en células con consumo de glucosa aumentado; también estos fármacos inhiben la tumorigénesis inducida por AKT in vivo <sup>34</sup>. La acción de la ATP citrato liasa evita la acumulación citosólica de citrato, el cual es el inhibidor alostérico de la glucólisis. En conjunto, estas observaciones demuestran que la reprogramación del metabolismo del citrato mitocondrial es un aspecto importante de la actividad PI3K/AKT <sup>21</sup>.

Además, mTORC1 es un regulador del crecimiento celular bien caracterizado, también tiene un gran variedad de efectos en el metabolismo de la mitocondria. El oxalacetato puede ser transaminado para producir aspartato, que logra hacer las funciones de un precursor para asparagina, y  $\alpha$ -cetoglutarato alcanza ser transaminado para producir glutamato, el cual a su vez logra ser convertido en prolina, glutamina y arginina.

La mayoría de los cánceres dependen de esta síntesis endógena de estos metabolitos en lugar de suministros exógenos. Esto es consistente con que la mayoría de tumores y leucemias son resistentes a los efectos de la depleción de la asparagina sérica a través del uso intravenoso de L-Asparaginasa. La proteína mTORC1 también tiene efectos directos en promover la biosíntesis mitocondrial, en parte por un complejo transcripcional que promueve la función de PGC-1 $\alpha$ . Finalmente, las consecuencias en la célula de la activación de mTORC1 es la estimulación de la lipogénesis, proceso crítico para la proliferación celular. Se plantea que la lipogénesis, en células mamíferas depende de la producción de citrato mitocondrial<sup>21</sup>.

Como PI3K, AKT, y mTORC1, el factor de transcripción Myc tiene acciones en el metabolismo importantes, que van más allá de incrementar la glucólisis porque Myc promueve el anabolismo mitocondrial. El oncogén Myc también promueve la utilización mitocondrial de glutamina aumentando la expresión de glutaminasa, la cual convierte la glutamina en glutamato <sup>35</sup>. Las células que expresan este oncogén Myc son adictas a la glutamina y experimentan apoptosis cuando este sustrato es eliminado de los medios de cultivo <sup>36</sup>. El papel de la glutamina en estos tumores, aparte de ser un donante de nitrógeno necesario para sostener la proliferación, es el principal alimentador de carbonos para el ciclo de Krebs. Esto demuestra la importancia de la glutamina en la supervivencia de las células malignas con mutaciones en Myc <sup>37</sup>.

Los datos actuales confirman que la acción de oncogenes y genes supresores de tumor, asociado a la hipoxia y el cambio de patrón enzimático favorecen el proceso de reprogramación metabólica<sup>7</sup> (fig. 2). La reprogramación metabólica es un proceso activo e indispensable para la transformación tumoral y no una simple adaptación del metabolismo a las tasas de replicación que experimentan las células tumorales. Es por ello que actualmente, el metabolismo de la célula tumoral se ha convertido en una alternativa terapéutica prometedora para el cáncer.



**Fig. 2.** Factores que intervienen en la reprogramación metabólica, como factor importante en la transformación tumoral

## CONCLUSIONES

Los cambios metabólicos en las células tumorales son indispensables para la transformación tumoral y no constituyen un simple efecto del aumento de las necesidades metabólicas de la célula para mantener sus niveles de proliferación, unido al efecto de la hipoxia a la que están sometidas las células tumorales. Una gran parte de estos cambios surgen por efecto directo de los oncogenes y genes supresores de tumor, los cuales cambian el patrón de enzimas de la célula dotándola de un nuevo programa metabólico, donde el efecto de algunos metabolitos es indispensables para la transformación tumoral.

A pesar que, Warburg estaba equivocado en cuanto a que el cáncer se originaba por una lesión de



la mitocondria que le imposibilitaba realizar la fosforilación oxidativa, si acertó al predecir, en la primera mitad del siglo pasado, la importancia de los cambios metabólicos para la transformación tumoral. En la actualidad crece el interés de los investigadores sobre estos cambios metabólicos para su posible uso como alternativa terapéutica del cáncer.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Becker WM, Kleinsmiht LJ, Hardin J. El mundo de la célula. 6<sup>ta</sup> ed. Madrid: Addison Wesley; 2007
2. Karp G. Biología celular y molecular. 5<sup>ta</sup> ed .México: Mc Graw Hill; 2009
3. Lu J, Tan M, Cai Q. The Warburg effect in tumor progression: Mitochondrial oxidative metabolism as an anti-metastasis mechanism. *Cancer Lett.* 2015[citado 1 feb 2016]; 356(2 Part A):156-164. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383514002079>
4. Jiménez BN, Vega RJ, Barguil Meza I. Acidosis láctica tipo b1 secundaria a linfoma de burkitt. *Rev. Clín Esc Med UCR-HSJD.* 2012[citado 1 feb 2016]; 2(5):1-4. Disponible en: <http://www.revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/view/6512/6210>
5. Santandreu Jaume FM. Cáncer de colon: nuevos hallazgos moleculares y posible importancia clínica. *Medici Balear.* 2013[citado 2 jun 2014]; 28 (1): 35-40 Disponible en: <http://ibdigital.uib.es/greenstone/collect/medicinaBalear/archives/Medicina/ Balear /2013v28n/1p035.dir/Medicina Balear 2013v28n1p035.pdf>
6. Koppenol WH, Bounds PL, Dang CV. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat Rev Cancer.* 2011 [citado 2 jun 2014]; 11(5):325-337. Disponible en: <http://www.nature.com/nrc/journal/v11/n5/full/nrc3038.html>
7. Ward PS, Thompson CB. Metabolic Reprograming: A cancer Hallmark even Waburg did not anticipate. *Cancer Cell.* 2012[citado 2 jun 2014]; 21(3):297-308. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1535610812000785>
8. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmark of cacer: Net generations. *Cell.* 2011[citado 1 feb 2016]; 144(5):646-674. Disponible en: <http://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674%2811%290>
9. Lurlaro R, León-Annicchiarico CL, Muñoz-Pinedo C. Regulation of cancer metabolism by

oncogenes and tumor suppressors. *Methods Enzymol.* 2014[citado 2 jun 2014]; 542:59-80. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124166189000030>

10. Álvarez Estrabao OA, Cruz Mariño T, Concepción Osorio M, Cardet Escalona M, Díaz Armas MT. Asesoramiento genético sobre el cáncer de mama. *CCM.* 2012 [citado 1 ene 2016]; 16(2). Disponible en: [www.revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/506/70](http://www.revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/506/70)

11. Ortigoza Garcell RI, Miguel Soca PE, Machín Batista D. Variantes genéticas en el cáncer de mama. *CCM.* 2012[citado 1 feb 2016]; 16(4). Disponible en: <http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/737/230>

12. Ávila Mora MC, Sansarí Baro JT, Pavón Gómez V. Genes en el cáncer de cuello uterino. *CCM.* 2012 [citado 1 feb 2016]; 17(1). Disponible en: <http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/969/263>

13. Ledford H. Metabolic quirks yield tumour hope. *Nature.* 2014[citado 2 jun 2014]; 508(7495):158–159. Disponible en: <http://www.nature.com/news/metabolic-quirks-yield-tumour-hope-1.15005>

14. Liem Minh P, Sai-Ching Jim Y, and Mong-Hong L. Cancer metabolic reprogramming: importance, main features, and potentials for precise targeted anti-cancer therapies. *Cancer Biol Med.* 2014 [2 citado jun 2014]; 11(1):1-19. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3969803/>

15. Hu ZY, Xiao L, Bode AM, Dong Z, Cao Y. Glycolytic genes in cancer cells are more than glucose metabolic regulators. *J Mol Med.* 2014 [citado 2 jun 2014]; 92(8):837-845. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00109-014-1174-x>

16. Matoba S, Kang JG, Patino WD, Wragg A, Boehm M, Gavrilova O, et al. p53 Regulates Mitochondrial Respiration. *Science.* 2006[citado 2 jun 2014]; 312(5780):1650-1653. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16728594>

17. Denko NC. Hypoxia, HIF1 and glucose metabolism in the solid tumor. *Nat Rev Cancer.* 2008 [citado 2 jun 2014]; 8(9):705-713. Disponible en: <http://www.nature.com/nrc/journal/v8/n9/full/nrc2468.html>

18. Gaglio D, Metallo CM, Gameiro PA, Hiller K, Danna LS, Balestrieri C, *et al.* Oncogenic K-Ras decouples glucose and glutamine metabolism to support cancer cell growth. *Mol Syst Biol.* 2011 [citado 2 jun 2014]; 7(1):1-15. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/msb.2011.56/full>
19. Chin L, Tam A, Pomerantz J, Wong M, Holash J, Bardeesy N, *et al.* Essential role for oncogenic Ras in tumour maintenance. *Nature.* 1999 [citado 2 jun 2014]; 400(6743):468–472. Disponible en: <http://www.nature.com/nature/journal/v400/n6743/abs/400468a0.html>
20. Iqbal MA, Siddiqui FA, Chaman N, Gupta V, Kumar B, Gopinath P, *et al.* Missense mutations in pyruvate kinase M2 promote cancer metabolism, oxidative endurance, anchorage independence, and tumor growth in a dominant negative manner. *J Biol Chem.* 2014 [citado 2 jun 2014]; 289(12):8098-8105. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/289/12/8098.full.pdf>
21. Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor Cell Metabolism: Cancer's Achilles ` heel. *Cancer Cell.* 2008 [citado 1 feb 2016]; 13(16):472-482. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1535610808001608>
22. Mathupala SP, Ko YH, Pedersen PL. Hexokinase II: Cancer's double-edged sword acting as both facilitator and gatekeeper of malignancy when bound to mitochondria. *Oncogene.* 2006 [citado 2 jun 2014]; 25(34):4777–4786. Disponible en: <http://www.nature.com/onc/journal/v25/n34/full/1209603a.html>
23. Swinnen JV, Roskams T, Joniau S, Van Poppel H, Oyen R, Baert L, *et al.* Overexpression of fatty acid synthase is an early and common event in the development of prostate cancer. *Int J Cancer.* 2002 [citado 2 jun 2014]; 98(1):19-22. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.10127/full>
24. Vander Heiden MG, Lunt SY, Dayton TL, Fiske BP, Israelsen WJ, Mattaini KR, *et al.* Metabolic Pathway Alterations that Support Cell Proliferation. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2011 [citado 2 jun 2014]; 76:325-334. Disponible en: <http://symposium.cshlp.org/content/76/325.full>
25. Kato Kaneko M, Liu X, Oki H, Ogasawara S, Nakamura T, Saidoh N, *et al.* Isocitrate dehydrogenase mutation is frequently observed in giant cell tumor of bone. 2014. *Cancer Sci.* 2014 [citado 2 jun 2014]; 105(6):744-748. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cas.12413/abstract>

26. Grassian AR, Parker SJ, Davidson SM, Divakaruni AS, Green CR, Zhang X, *et al.* IDH1 Mutations Alter Citric Acid Cycle Metabolism and Increase Dependence on Oxidative Mitochondrial Metabolism. *Cancer Res.*2014 [citado 2 jun 2014]; 74(12):3317-3331. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/74/12/3317.abstract>
27. Fathi AT, Sadrzadeh H, Comander AH, Higgins MJ, Bardia A, Perry A, *et al.* Isocitrate Dehydrogenase 1 (IDH1) Mutation in Breast Adenocarcinoma Is Associated With Elevated Levels of Serum and Urine 2-Hydroxyglutarate. *Oncologist.*2014[citado 2 jun 2014];19(6):602-607. Disponible en: <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/19/6/602.full.pdf+html>
28. Wang JH, Chen WL, Chen SJ. Prognostic significance of 2-hydroxyglutarate levels in acute myeloid leukemia in China. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013 [citado 2 jun 2014]; 110(42):17017-17022. Disponible en: <http://www.pnas.org/content/110/42/17017.short>
29. Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase–AKT pathway in human cáncer. *Nat. Rev. Cancer.* 2002 [citado 2 jun 2014]; 2(7):489-501. Disponible en: <http://www.nature.com/nrc/journal/v2/n7/abs/nrc839.html>
30. DeBerardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, Thompson CB. The Biology of Cancer: Metabolic Reprogramming Fuels Cell Growth and Proliferation. *Cell Metabolism.* 2008 [citado 2 jun 2014]; 7(1):11-20. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413107002951>
31. Elstrom RL, Bauer DE, Buzzai M, Karnauskas R, Harris MH, Plas DR, *et al.* Akt stimulates aerobic glycolysis in cancer cells. *Cancer Res.*2004 [citado 2 jun 2014]; 64(11):3892-3899. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/64/11/3892.short>
32. Plas DR, Thompson CB. Akt-dependent transformation: there is more to growth than just surviving. *Oncogene.* 2005 [citado 2 jun 2014]; 24(50):7435–7442. Disponible en: <http://www.nature.com/onc/journal/v24/n50/full/1209097a.html>
33. Wakil SJ. Fatty acid synthase, a proficient multifunctional enzyme. *Biochemistry.*1989 [citado 2 jun 2014]; 28(11):4523–4530. Disponible en: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bi00437a001>
34. Hatzivassiliou G, Zhao F, Bauer DE, Andreadis C, Shaw AN, Dhanak D, *et al.* ATP citrate lyase inhibition can suppress tumor cell growth. *Cancer Cell.* 2005 [citado 2 jun 2014]; 8(4):311-321. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1535610805003016>

35. Yang C, Sudderth J, Dang T, Bachoo R, McDonald JG, DeBerardinis RJ. Glioblastoma Cells Require Glutamate Dehydrogenase to Survive Impairments of Glucose Metabolism or Akt Signaling. *Cancer Res.* 2009 [citado 2 jun 2014]; 69(20):7986–7993. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/69/20/7986.short>
36. Gabay M, Li Y, Felsner DW. MYC Activation Is a Hallmark of Cancer Initiation and Maintenance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014 [citado 2 jun 2014]; 4(6). Disponible en: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/4/6/a014241.short>
37. Dang CV, Le A, Gao P. MYC-Induced Cancer Cell Energy Metabolism and Therapeutic Opportunities. *Clin Cancer Res.* 2009 [citado 2 jun 2014]; 15(21):6479-6483. Disponible en: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/15/21/6479.full>

Recibo: 19 de enero de 2015

Aprobado: 2 de diciembre de 2015

Dr. *Alaín Alonso Remedios*. ICBP Victoria de Girón. Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. La Habana. Cuba.

Correo electrónico: [resaar840823@ucm.cfg.sld.cu](mailto:resaar840823@ucm.cfg.sld.cu)