

# Znaczenie metabolizmu glukozy w diagnostyce oraz terapii nowotworów układów krwiotwórczego i chłonnego

## The influence of glucose metabolism on diagnosis and treatment of myeloid and lymphoid malignancies

Agata Malenda<sup>1</sup>, Dominika Anna Nowis<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

<sup>2</sup>Zakład Immunologii, Centrum Biostruktury, Warszawski Uniwersytet Medyczny

### Streszczenie

*W ostatnich latach podkreśla się znaczenie zmienionego metabolizmu komórek nowotworowych w procesach związanych z ich proliferacją i wzrostem. Przeżycie komórek nowotworowych w znacznej mierze zależy od dostępności składników odżywczych, głównie glukozy. Przemiany glukozy w nowotworach odbywają się przede wszystkim na drodze glikolizy, do której dochodzi także w warunkach nieograniczonego dostępu do tlenu. W artykule przedstawiono aktualne spojrzenie na zależności, które występują między szlakami metabolicznymi a szlakami przekazywania sygnałów w komórkach nowotworowych, ze zwróceniem szczególnej uwagi na nowotwory układów krwiotwórczego i chłonnego. Przedyskutowano również potencjalne zastosowanie modulacji procesów metabolicznych w diagnostyce i terapii nowotworów hematologicznych.*

**Słowa kluczowe:** metabolizm glukozy, onkogeny, diagnostyka, terapia

*Hematologia 2013; 4, 3: 227–238*

### Abstract

*A growing number of studies is currently carried out to determine the alterations in cellular metabolism of tumor cells and their influence on proliferation of cells and tumor growth. The survival of tumor cells depends on the availability of nutrients, mainly glucose. Glucose in a tumor is metabolized primarily in the process of glycolysis, which takes place even under unlimited oxygen availability. In this review, we present the current view of interactions between metabolic and signaling pathways in cancer cells, with hematological malignancies as a major focus. We also discuss potential applications of metabolism-modulating agents in the diagnosis and therapy of tumors.*

**Key words:** glucose metabolism, oncogenes, diagnosis, therapy

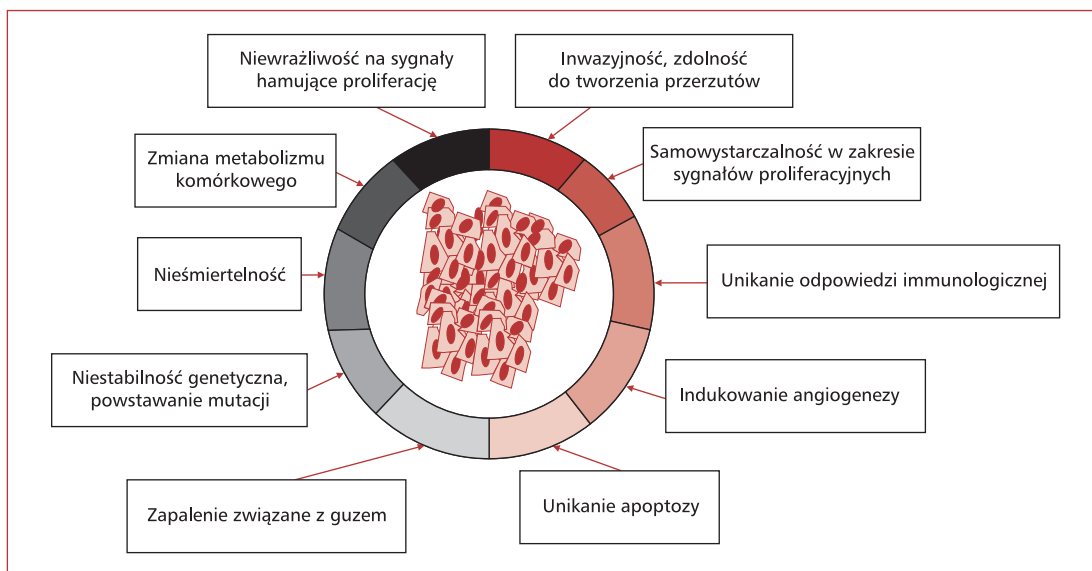
*Hematologia 2013; 4, 3: 227–238*

### Metabolizm glukozy w komórkach nowotworowych

Komórki nowotworowe, w odróżnieniu od prawidłowych, cechują się między innymi nieza-

leżnością od zewnątrzkomórkowych sygnałów pobudzających proliferację, nieograniczonym potencjałem replikacyjnym, niewrażliwością na czynniki hamujące proliferację oraz pobudzające apoptozę, a także zdolnością do angiogenezy, naciekania

**Adres do korespondencji:** Agata Malenda, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel.: 22 349 63 34, e-mail: malenda.agata@gmail.com



**Rycina 1.** Cechy komórek nowotworowych według Hanahana oraz Weinberga (źródła [1, 2])

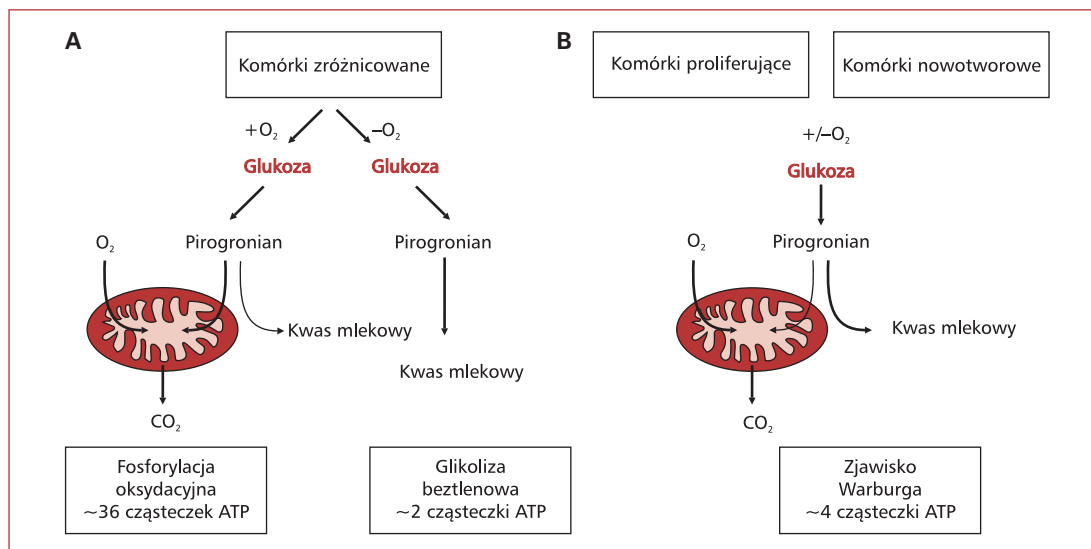
**Figure 1.** Characteristics of the tumor cells by Hanahan and Weinberg (sources [1, 2])

okolicznych tkanek oraz tworzenia przerzutów [1]. W ostatnich latach zwrócono również uwagę na ich inne właściwości: niestabilność genetyczną, unikanie odpowiedzi immunologicznej, promowanie odpowiedzi zapalnej oraz zmiany w metabolizmie komórek [2] (ryc. 1). Zmiany metaboliczne, do których dochodzi podczas onkogenezy, po raz pierwszy opisał niemiecki naukowiec Otto Warburg [3, 4]. Zaobserwował on, że w komórkach nowotworowych, nawet przy nieograniczonym dostępie do tlenu, dochodzi do zwiększonego wychwytu glukozy oraz jej przemian prowadzących do wytworzenia kwasu mlekowego. Zjawisko to nazwano glikolizą tlenową, a także — od nazwiska odkrywcy — zjawiskiem Warburga. Badacz ten przypuszczał, że podczas kancerogenezy dochodzi do uszkodzenia mitochondriów oraz upośledzenia zachodzącej w nich fosforylacji oksydacyjnej [5]. Liczne dane eksperymentalne wskazują, że w przebiegu większości nowotworów mitochondria działają jednak prawidłowo, zaś przyczyn odmiennego metabolizmu glukozy należy szukać gdzie indziej.

W warunkach wystarczającego dostępu do tlenu większość zróżnicowanych komórek metabolizuje glukozę do dwutlenku węgla oraz wody, wykorzystując szlak fosforylacji oksydacyjnej. Pozwala to uzyskać 36 moli adenosynotrifosforanu (ATP, *adenosine triphosphate*) z jednego mola glukozy. W warunkach beztlenowych komórki zróżnicowane wytwarzają kwas mlekowy z jednego

mola glukozy oraz jedynie 2 mole ATP w procesie glikolizy beztlenowej. Komórki nowotworowe, w odróżnieniu od prawidłowych, wytwarzają duże ilości kwasu mlekowego, niezależnie od dostępu do tlenu. Opisywany proces glikolizy tlenowej pozwala na uzyskanie 4 moli ATP z jednego mola glukozy [6] (ryc. 2). W kontekście powyższych rozważań warto więc zadać pytanie, dlaczego komórki proliferujące „wybierają” mniej efektywny sposób metabolizmu glukozy związany z uzyskaniem w tym procesie mniejszej ilości energii.

Wydaje się, że w komórkach intensywnie proliferujących, które mają ciągły dostęp do substancji odżywczych, wytwarzanie mniejszej ilości ATP nie jest czynnikiem ograniczającym ich wzrost. W procesie glikolizy powstają natomiast produkty pośrednie, niezbędne do syntezy kwasów nukleinowych, białek oraz lipidów [7]. Hipotezę tę potwierdzono między innymi w badaniach metodą spektroskopii rezonansu magnetycznego (MRS, *magnetic resonance spectroscopy*) w komórkach glejaka. W komórkach inkubowanych w medium hodowlanym zawierającym glukozę znakowaną izotopem węgla  $^{13}\text{C}$  dochodziło do nasilenia glikolizy. Ponad 90% pobieranej przez nie glukozy oraz ponad 60% użytej glutaminy ulegało przemianom, odpowiednio, do kwasu mlekowego oraz alaniny [8]. Zaobserwowano także, że zahamowanie aktywności izoenzymu M2 kinazy pirogronianowej (PK-M2, *M2 isoform of pyruvate*



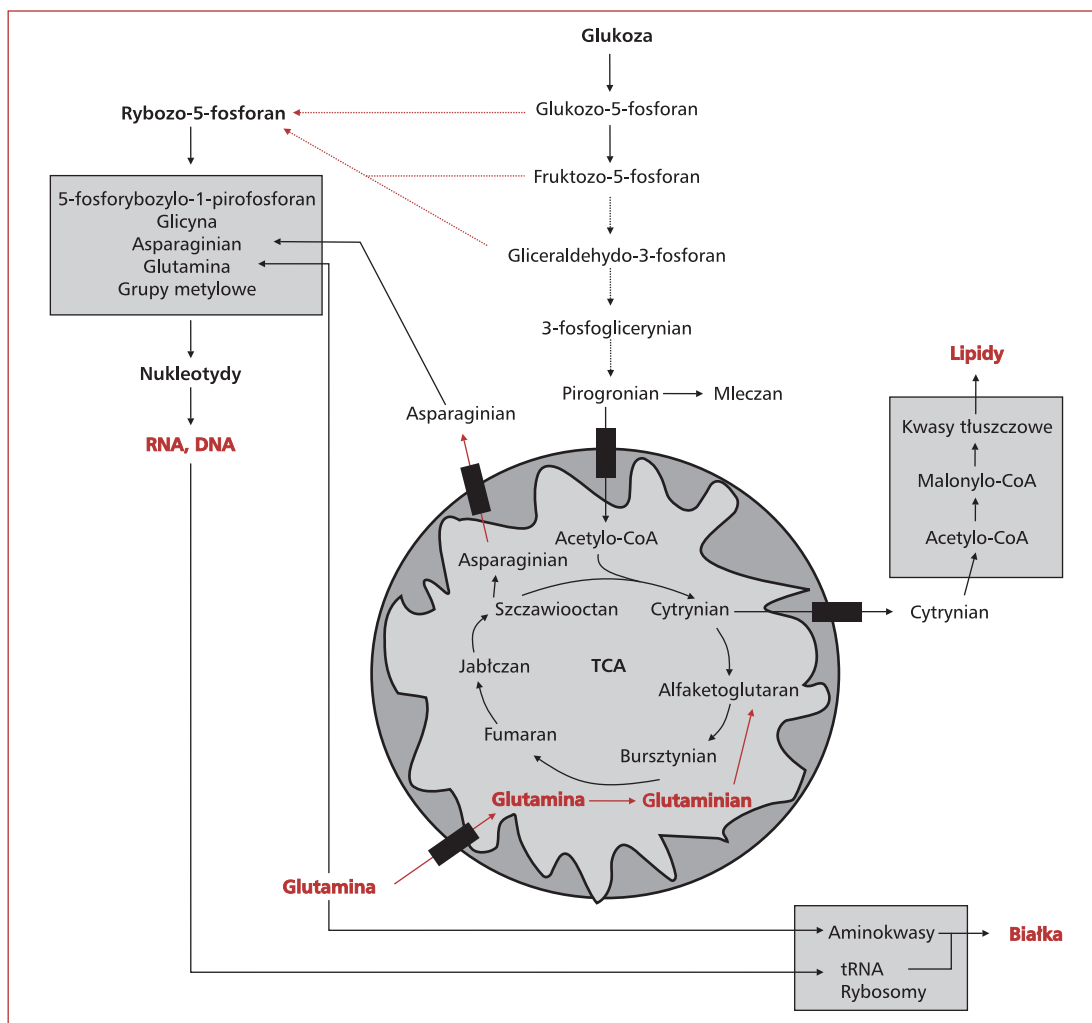
**Rycina 2.** Metabolizm glukozy w komórkach zróżnicowanych (A), proliferujących oraz nowotworowych (B) (na podstawie [6]). W warunkach wystarczającego dostępu do tlenu komórki zróżnicowane metabolizują glukozę do dwutlenku węgla w procesie fosforylacji oksydacyjnej. Pozwala to wyprodukować około 36 moli adenosynotrifosforanu (ATP) z jednego mola glukozy. Kiedy dostęp do tlenu jest ograniczony, prawidłowe komórki „przestawiają” swój metabolizm na szlak glikolizy beztlenowej, co pozwala na uzyskanie dużej ilości kwasu mlekowego, lecz tylko 2 moli ATP z jednego mola glukozy. Zjawisko Warburga, które dotyczy komórek silnie proliferujących oraz nowotworowych, charakteryzuje się „beztlenowym” metabolizmem glukozy nawet w warunkach wystarczającego dostępu do tlenu i pozwala uzyskać około 4 moli ATP z jednego mola glukozy

**Figure 2.** Glucose metabolism in differentiated cells (A), proliferating cells and tumor cells (B) (based on [6]). In the presence of oxygen, differentiated cells metabolize glucose primarily through the process of oxidative phosphorylation to carbon dioxide. This allows the production of about 36 moles of adenosine triphosphate (ATP) from one mole of glucose. When the oxygen supply is limited, they change their metabolism to anaerobic glycolysis pathway, which allows obtaining large amounts of lactate, but only 2 moles of ATP from one mole of glucose. Warburg effect applies to strongly proliferating and tumor cells. It is characterized by “anaerobic” metabolism of glucose even under sufficient access to oxygen. It allows obtaining about 4 moles of ATP from one mole of glucose

*kinase*) powoduje nasiloną proliferację komórek nowotworowych, prawdopodobnie wskutek zwiększenia wytwarzania pośrednich produktów glikolizy [9]. Istnieją również interesujące doniesienia na temat wykorzystania kwasu mlekowego jako cząsteczki przekazującej sygnał do komórek śródbłonna. Poprzez aktywację szlaku syntezy chemokiny CXCL-8 (IL-8) miałby on powodować nasilenie procesów migracji oraz angiogenezy nowotworowej [10, 11]. Zjawisko Warburga jest tylko jednym z elementów transformacji metabolicznej, której są poddawane komórki nowotworowe [12]. Od lat 50. XX wieku duże znaczenie przywiązuje się również do metabolizmu glutaminy [13]. Szacuje się, że jej wykorzystanie przez komórki 10-krotnie przewyższa potrzeby związane z syntezą niezbędnych aminokwasów [14]. „Glutaminoliza” jest jedną z charakterystycznych cech metabolizmu komórek nowotworowych [15]. Glutamina stano-

wi istotny element biosyntezy ATP, uczestniczy w ochronie przeciwko reaktywnym formom tlenu (ROS, *reactive oxygen species*), a także wspomaga szlaki przemiana glukozy w wytwarzaniu substancji niezbędnych do przeżycia komórek.

Przemiany glukozy oraz glutaminy w komórkach nowotworowych są ze sobą ściśle powiązane [16, 17]. Glukoza, wskutek działania enzymów, takich jak: heksokinaza (HK, *hexokinase*), PK-M2, izoenzym A dehydrogenazy mleczanowej (LDH-A, *lactate dehydrogenase A*), zostaje przekształcona do pirogronianu, z którego przy udziale kinazy dehydrogenazy pirogronianowej (PDK, *pyruvate dehydrogenase kinase*) powstaje acetylokoenzym A będący bezpośrednim substratem dla cyklu kwasów tricarboxylowych (TCA, *tricarboxylic acid cycle*). Pod wpływem działania glutaminazy (GLS, *glutaminase*) z glutaminy powstaje glutaminian, który dalej ulega przekształceniu do alfa-ketoglut-



**Rycina 3.** Metabolizm glukozy i glutaminy w komórkach nowotworowych (na podstawie [12]); TCA — cykl kwasów trikarboksylowych; CoA — koenzym A; tRNA — transportujący kwas rybonukleinowy

**Figure 3.** Metabolism of glucose and glutamine in cancer cells (based on [12]); TCA — tricarboxylic acid cycle; CoA — coenzyme A; tRNA — transfer ribonucleic acid

ranu. Zarówno glukoza, jak i glutamina dostarczają węgiel niezbędny do syntezy trzech głównych makrocząstek — kwasów nukleinowych, lipidów oraz białek. Kwasy nukleinowe powstają w cyklu pentozofosforanowym z rybozy-5-fosforanu, który pochodzi z tlenowych i beztlenowych przemian produktów glikolizy [18]. Do produkcji lipidów jest wykorzystywany acetylokoenzym A pochodzący z cytrynianu będącego metabolitem pośrednim TCA [6]. W syntezie białek, wykorzystującej aminokwasy pochodzące z przemian glukozy i glutaminianu, uczestniczą tRNA oraz rybosomy (ryc. 3).

Metabolizm glukozy i glutaminy odgrywa również znaczącą rolę w utrzymywaniu homeostazy *redox*. Przemianom obu związków towarzyszy wytwarzanie zredukowanego fosforanu dwunukleotydu

nikotynamidoadeninowego (NADPH, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*), przy czym glutamina dodatkowo uczestniczy w biosyntezie glutationu (GSH, *glutathione*). Większość komórkowego GSH jest zlokalizowana w cytoplazmie, jednak niewielki, ale znaczący odsetek (ok. 10%) znajduje się w mitochondriach. Mitochondrialny GSH ma ogromne znaczenie w ochronie organelli komórkowych przed działaniem ROS generowanych w przebiegu fosforylacji oksydacyjnej [19]. Choć w komórkach nowotworowych obserwuje się zwiększone wytwarzanie ROS [20], to muszą one utrzymywać homeostazę *redox* w celu zachowania optymalnej żywotności oraz zdolności proliferacyjnych. Chemioterapia z wykorzystaniem związków, takich jak 5-fluorouracyl czy doksorubicyna, prowadzi do nadprodukcji ROS

w komórkach nowotworowych, co w konsekwencji prowadzi do ich śmierci [21]. W badaniach przeprowadzonych z wykorzystaniem linii komórkowej chłoniaka wywodzącego się z limfocytów B zaobserwowano, że zmniejszenie mitochondrialnych zasobów GSH w wyniku zastosowania sulfoksyminy butioniny prowadzi do nadprodukcji ROS oraz natychmiastowej aktywacji szlaków prowadzących do apoptozy [22]. Zmniejszenie ilości ROS w komórkach prowadzi do oporności na apoptozę w dwóch mechanizmach. Po pierwsze, zwiększa zdolność komórek do przeżycia poprzez utrzymanie przemiany materii na drodze utleniania kwasów tłuszczowych w sytuacji, gdy szlak glikolizy jest niedostępny [23, 24]. Po drugie, zaobserwowano, że w neuronach oraz komórkach nowotworowych utleniony przez ROS cytochrom c wydajniej aktywuje kaspazę-9 niż cytochrom c niepoddany działaniu ROS [25]. Zatem ograniczenie fosforylacji oksydacyjnej na rzecz glikolizy pozwala zmniejszyć wytwarzanie ROS w komórce nowotworowej i tym samym zwiększyć ich oporność na indukcję apoptozy.

Szukając przyczyn zjawiska Warburga w komórkach nowotworowych, stwierdzono, że w ponad 70% guzów nowotworowych dochodzi do zwiększonej ekspresji genów pośrednio lub bezpośrednio związanych z glikolizą. Indukcji ulegają między innymi geny, których produkty uczestniczą w szlaku przekazywania sygnałów PI3K/AKT (*phosphatidylinositol 3-kinase/v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1*). W komórkach nowotworowych obserwuje się także występowanie mutacji w genach supresorowych *VHL* (*Von Hippel-Lindau*), *TP53* (*tumor protein 53*), *PTEN* (*phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten*) biorących również udział w regulacji metabolizmu komórki. Zmiany te przyczyniają się do nasilenia „glikolizy tlenowej”, zarówno w sposób zależny, jak i niezależny od hipoksji [17]. Najczęściej do aktywacji onkogenów oraz inaktywacji genów supresorowych dochodzi niezależnie od czynnika transkrypcyjnego HIF1 $\alpha$  (*hypoxia inducible factor 1 $\alpha$* ) [26]. Jednak, co warto podkreślić, dla wielu szlaków przekazywania sygnału w komórkach nowotworowych to właśnie HIF1 $\alpha$  stanowi wspólny punkt uchwytu. Aktywacja tych szlaków powoduje niezależny od hipoksji wzrost ekspresji HIF1 $\alpha$ , co dalej prowadzi do nasilenia glikolizy [27]. Ze względu na zmiany zachodzące w szlakach przekazywania sygnałów związanych z metabolizmem komórek nowotworowych brak tlenu w mikrośrodkowisku guza nie prowadzi do zahamowania zjawiska Warburga. Ponieważ zarówno w zjawisku „klasycznej”, jak i „metabolicznej” transformacji nowotworowej uczestniczą te same

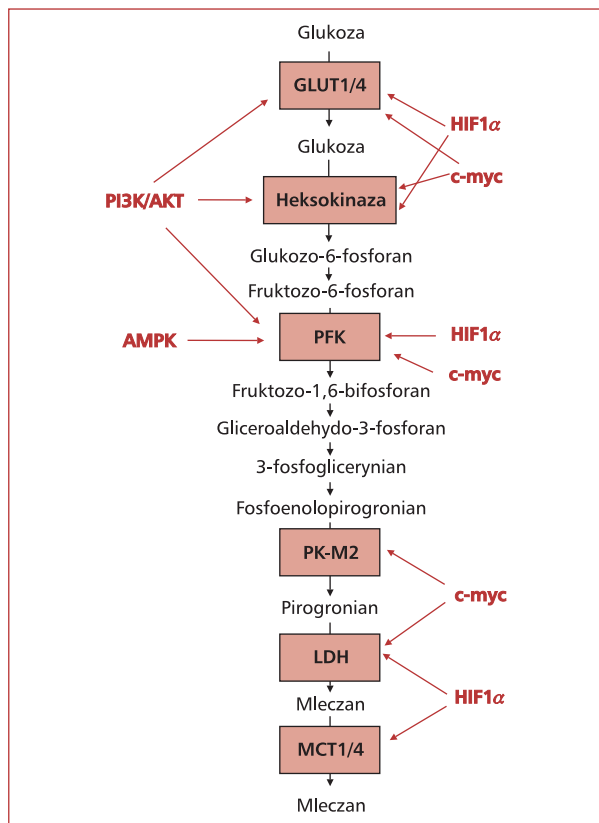
szlaki przekazywania sygnałów, wydaje się, że są one ze sobą ściśle powiązane [2].

Ścieżka sygnałowa zależna od PI3K jest związana zarówno z regulacją wzrostu komórek, jak i metabolizmu glukozy. Jej aktywacja prowadzi do uzależnienia komórki od stałego, wysokiego stężenia glukozy w jej wnętrzu [24]. Poprzez kinazę białkową AKT szlak zależny od PI3K wpływa na ekspresję genów dla transporterów glukozy, nasila fosforylację glukozy przez HK oraz zwiększa aktywność fosfofruktokinazy (PFK, *6-phosphofructose-1-kinase*) [28]. Kinaza białkowa AKT uczestniczy także w aktywacji ścieżek sygnałowych związanych z białkami mTOR (*mammalian target of rapamycin*) oraz HIF [28]. Co więcej, AKT stymuluje procesy syntezy kwasów tłuszczowych poprzez aktywację czynnika transkrypcyjnego SREBP (*sterol regulatory element binding protein*) [29].

Czynnik transkrypcyjny HIF1 $\alpha$  jest jednym z najważniejszych, które odpowiadają za zmiany ekspresji genów indukowaną hipoksją [27]. Wpływa on między innymi na ekspresję PFK2B3 (*isoenzyme B3 of 6-phospho-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphate*), PDK, LDH, transportera dla mleczanów (MCT4, *monocarboxylic acid transporter 4*) oraz transportera glukozy GLUT1 [30]. Zwiększenie ilości HIF1 $\alpha$  w komórce prowadzi do nasilenia glikolizy. Niewiele wiadomo na temat wpływu HIF1 $\alpha$  na metabolizm glutaminy. Wydaje się, że hipoksja może stymulować transport glutaminy do wnętrza komórek [31] oraz nasilać jej endogenną syntezę [32].

W wielu nowotworach dochodzi do zwiększonej ekspresji genów kodujących czynnik transkrypcyjny c-Myc [33]. Uważa się, że jest on najważniejszym czynnikiem odpowiedzialnym za regulację metabolizmu glutaminy w komórkach nowotworowych. Opisany jest między innymi jego wpływ na zwiększenie ekspresji genów dla transportera glutaminowego SLC5A1 oraz GLS [34, 35]. Komórki, w których dochodzi do zwiększonej ekspresji c-Myc, lecz które nie mają dostępu do glutaminy, ulegają apoptozie [36]. Ponadto c-Myc wpływa na metabolizm glukozy, między innymi indukując ekspresję genów dla PK-M2 [37], GLUT1 [38], HK [39] oraz LDH [40] (ryc. 4).

Produkty genów supresorowych (genów supresji nowotworów) są także zaangażowane w regulację wykorzystania substancji odżywczych przez komórki. Produkt genu *TP53* wpływa na zahamowanie glikolizy w kilku mechanizmach: promuje procesy związane z fosforylacją oksydacyjną poprzez aktywację oksydazy cytochromu c, zmniejsza ekspresję białek z rodziny GLUT, pobudza wytwarzanie białka TIGAR (*TP53-induced*



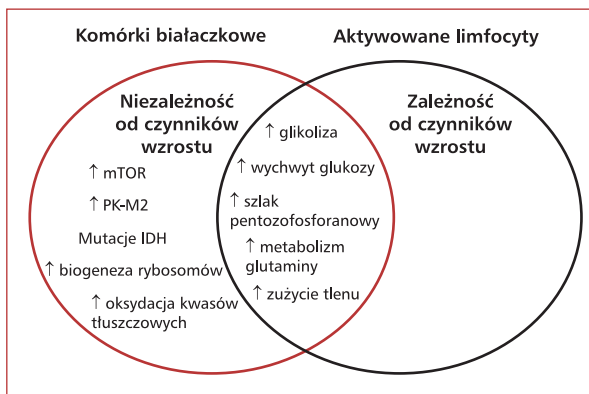
**Rycina 4.** Regulacja glikolizy przez szlaki przekazywania sygnałów; GLUT1/4 — transporter glukozy 1/4; PFK — fosfofruktokinaza; PK-M2 — izoenzym M2 kinazy pirogronianowej; LDH — dehydrogenaza mleczanowa; AST — aminotransferaza asparaginianowa; MCT1/4 — transporter kwasów monokarboksylowych 1/4; HIF1 $\alpha$  — hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ ; PI3K/AKT — phosphatidyl inosytol 3-kinase/v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1; AMPK — kinaza białkowa aktywowana AMP

**Figure 4.** Regulation of glycolysis by signal transduction pathways; GLUT1 — solute carrier family 2 [facilitated glucose transporter], member 1/4; PFK — 6-phospho-fructose-1-kinase; PK-M2 — M2 isoform of pyruvate kinase; LDH — lactate dehydrogenase; AST — aspartate aminotransferase; MCT1/4 — monocarboxylic acid transporter 1/4; HIF1 $\alpha$  — hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ ; PI3K/AKT — phosphatidyl inosytol 3-kinase/v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1; AMPK — AMP activated protein kinase

*glycolysis and apoptosis regulator*), które hamuje aktywność PFK [41–43].

### Metabolizm glukozy w nowotworach układów krwiotwórczego i chłonnego

Większość dostępnych informacji na temat metabolizmu glukozy w komórkach nowotworowych



**Rycina 5.** Podobieństwa i różnice w metabolizmie komórek białaczkowych oraz aktywowanych limfocytów (na podstawie [46]); mTOR — mammalian target of rapamycin; PK-M2 — izoenzym M2 kinazy pirogronianowej; IDH — dehydrogenaza izocytrynianowa izoenzymu 1/2

**Figure 5.** Similarities and differences in the metabolism of leukemic cells and activated lymphocytes (based on [46]); mTOR — mammalian target of rapamycin; PK-M2 — M2 isoform of pyruvate kinase; IDH — isocitrate dehydrogenase isoenzyme

pochodzi z publikacji dotyczących nowotworów narządów litych. Wciąż pojawiają się jednak nowe informacje na temat regulacji genów zaangażowanych w glikolizę w nowotworach układów krwiotwórczego i chłonnego [44]. Zmiany w szlakach sygnałowych oraz morfologii zachodzące w komórkach białaczkowych mogą przypominać aktywację prawidłowych limfocytów (ryc. 5). Jednak, w odróżnieniu od komórek prawidłowych, komórki nowotworów mieloidalnych charakteryzują się przede wszystkim niezależnością od czynników wzrostu, co wynika między innymi ze zwiększonej ekspresji kinaz mTOR, PK-M2 oraz mutacji w genach kodujących dehydrogenazę izocytrynianową izoenzymu (IDH, *isocitrate dehydrogenase isoenzyme*) [45]. W komórkach białaczkowych obserwuje się również nasilenie procesów biogenezy rybosomów oraz oksydacji kwasów tłuszczowych [46].

Komórki białaczkowe, mimo łatwego dostępu do tlenu zawartego we krwi, metabolizują glukozę głównie w procesie glikolizy [47]. W badaniach dotyczących molekularnych mechanizmów rozwoju przewlekłej białaczki szpikowej wykazano, że wraz z ekspresją produktu genu *BCR-ABL1* (*breakpoint cluster region-Abelson murine leukemia 1*) w prawidłowych komórkach krwiotwórczych dochodzi do nasilenia metabolizmu glukozy oraz wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia ROS. Zjawisko to

jest prawdopodobnie związane z aktywacją szlaku przekazywania sygnałów PI3K/AKT/mTOR [48]. Zaobserwowano również, że w komórkach ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) dochodzi do zwiększonej ekspresji genów dla białek transportujących glukozę, takich jak GLUT1 czy GLUT4 [49].

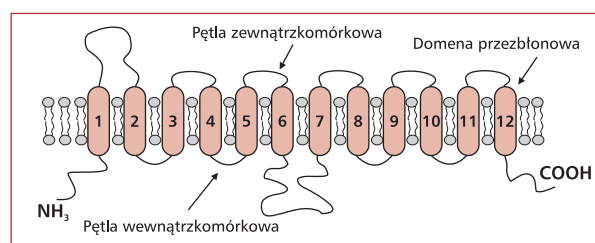
W nowotworach układu chłonnego zjawisko Warburga nie zawsze występuje. Warto wspomnieć na przykład o chłoniakach rozlanych z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B cell lymphomas*), które są najczęściej rozpoznawanym nowotworem układu chłonnego u dorosłych. Stanowią one heterogenną grupę, w której można wyróżnić DLBCL z nadekspresją receptorów B-komórkowych (BCR, *B-cell receptor*), podgrupę *OxPhos*-DLBCL, w których dochodzi do nadekspresji genów zaangażowanych w fosforylację oksydacyjną, oraz tak zwaną *host response*-DLBCL, które charakteryzują się masywnymi naciekami komórek zapalnych [50]. Wykazano, że w odróżnieniu od BCR-DLBCL w komórkach *OxPhos*-DLBCL dochodzi do nasilonej fosforylacji oksydacyjnej oraz przemian TCA, a także zwiększenia lipogenezy. Metabolizm BCR-DLBCL natomiast zależy przede wszystkim od glikolizy [51].

Występowanie zjawiska Warburga w komórkach nowotworów układu chłonnego jest podstawą ich diagnostyki metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) z wykorzystaniem fluorodeoksyglukozy (FDG, *fluorodeoxyglucose*). Fluorodeoksyglukoza powstaje poprzez podstawienie izotopem fluoru  $^{18}\text{F}$  reszty hydroksylowej związanej z drugim atomem węgla w cząsteczce glukozy. Tak zbudowany analog glukozy początkowo ulega w organizmie przemianom podobnym do jej niemodyfikowanej cząsteczki. Jednak, w wyniku pierwszej reakcji cyklu Krebsa, dochodzi do fosforylacji FDG i jej gromadzenia się w komórce, zaś glukoza ulega przemianie do dwutlenku węgla i wody [52]. Ponieważ metabolizm glukozy jest wzmożony w ponad 80% guzów nowotworowych, to w badaniu PET można zaobserwować miejsca zwiększonego gromadzenia się znacznika w lokalizacjach, które odpowiadają ogniskom nowotworowym.

### **Oddziaływanie na metabolizm glukozy w diagnostyce i leczeniu nowotworów hematologicznych**

Nasilony metabolizm glukozy w komórkach nowotworowych zależy między innymi od zwiększonej ekspresji białek transportujących glukozę

z rodziny GLUT, enzymów, takich jak fosfoglukomutaza czy HK, od stopnia proliferacji komórek, ich gęstości oraz obecności naczyń krwionośnych w guzie [53, 54]. Niedawno zaobserwowano, że leki z grupy statyn mogą hamować wychwyt glukozy przez komórki nowotworowe, w tym wychwyt FDG przez komórki nowotworowe w badaniu PET [55]. Statyny, będące odwracalnymi inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu A [56], są jednymi z najczęściej stosowanych leków na świecie. Powszechnie wykorzystuje się je w terapii hipercholesterolemii oraz chorób układu sercowo-naczyniowego [57, 58]. Poza działaniem hipolipemizującym opisuje się także ich działanie pleiotropowe [59]. Wynika ono ze zmniejszenia w komórce nie tylko ilości cholesterolu, ale również zawartości pośrednich produktów szlaku syntezy cholesterolu, między innymi pirofosforanu farnesyly, pirofosforanu geranylogeranylu czy dolicholu [60]. Zaobserwowano, że zmniejszenie stężenia cholesterolu w błonie komórkowej wskutek stosowania statyn może mieć istotne implikacje kliniczne. Powoduje ono zmiany funkcji białek wielokrotnie przechodzących przez błonę komórkową, na przykład receptora dla oksytocyny [61], receptorów nikotynowych dla acetylocholino [62] czy glikoproteiny P [63]. Do innych białek wielokrotnie przekraczających błonę komórkową należą białka transportujące glukozę z rodziny GLUT [64]. Są one zbudowane z dwunastu domen połączonych ze sobą pętlami (ryc. 6). Stwierdzono, że zmiana ich konformacji pod wpływem zmniejszenia ilości cholesterolu w błonie komórkowej może hamować wychwyt glukozy oraz jej analogów przez komórki chłoniaka [55]. W badaniach przeprowadzonych na ustalonych liniach komórek nowotworowych chłoniaka Burkitta (BL, *Burkitt lymphoma*) oraz chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*) zaobserwowano, że statyny powodują zmniejszenie wychwyty analogów glukozy 6-NBDG (6-(N-(7-



**Rycina 6.** Schemat budowy białek transportujących glukozę z rodziny GLUT

**Figure 6.** Schematic structure of GLUT family glucose transporter proteins

-nitrobenz-2-oksa-1,3-diazol-4-yl)amino)-6-deoksyglukozy) oraz 2-DOG (2-deoksyglukozy), zaś ich działanie można odwrócić, dostarczając komórkom metabolitów pośrednich szlaku syntezy cholesterolu. W pilotażowym badaniu klinicznym, w którym techniką PET oceniano wychwyty FDG u chorych na nowotwory układu chłonnego przed rozpoczęciem terapii atorwastatyną oraz po jej inicjacji, u pacjenta z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*) zaobserwowano znamienne zmniejszenie wychwyty FDG we wszystkich ocenianych obszarach już po przyjęciu 3 dawek statyny [55]. Wyniki opisywanych badań sugerują, że stosowanie statyn przez osoby z chorobą nowotworową może prowadzić do fałszywie negatywnych wyników uzyskiwanych metodą PET. Wyciągnięcie w pełni wiążących wniosków wymaga jednak przeprowadzenia badań klinicznych służących ocenie tego zjawiska u większej liczby pacjentów.

### Oddziaływanie na metabolizm glukozy w leczeniu nowotworów

Wraz z odkryciem istotnej roli wielu ścieżek sygnałowych związanych z metabolizmem glukozy lub glutaminy w progresji nowotworów rozpoczęto poszukiwanie nowych przeciwnowotworowych strategii terapeutycznych wykorzystujących te zjawiska [30, 65]. Obecnie jest prowadzonych wiele badań przedklinicznych z zastosowaniem drobnocząsteczkowych inhibitorów głównych szlaków metabolicznych, jednak żaden z nich nie został dotychczas zaaprobowany do wykorzystania w praktyce [18]. W tabeli 1 przedstawiono najbardziej obiecujące związki o potencjalnym zastosowaniu w terapii chorób nowotworowych, mechanizmy ich działania oraz przesłanki do ich zastosowania. Warto dodać, że w ostatnich latach pojawiły się również doniesienia na temat ochronnego działania niskiego stężenia glukozy na prawidłowe komórki oraz toksycznego działania na komórki nowotworowe [66].

Lonidamina, czyli kwas 1-(2,4-dichlorobenzyl)-1-H-imidazolo-3-karboksylowy — inhibitor HK — jest testowana w badaniach klinicznych w terapii wybranych nowotworów narządów litych. W badaniu klinicznym II fazy zaobserwowano zahamowanie wzrostu glejaka wielopostaciowego (GBM, *glioblastoma multiforme*) u 50% pacjentów leczonych lonidaminą i diazepamem [67]. W badaniu klinicznym III fazy przeprowadzonym w grupie dotychczas nieleczonych pacjentek z rakiem piersi wykazano zwiększenie całkowitej liczby odpowiedzi na terapię o około 10% w grupie leczonej epirubicyną oraz lonidaminą w porównaniu z grupą

kontrolną leczoną tylko epirubicyną. Istotność statystyczna wyników uzyskanych w opisywanym badaniu była jednak graniczna [68]. Zaobserwowano również wspomagające działanie lonidaminy w przełamaniu oporności na steroidy w terapii ALL [69].

Najbardziej zaawansowane badania związków wpływających na metabolizm komórek nowotworowych obejmują stosowanie 2-deoksyglukozy. Do etapu fosforylacji przez HK 2-deoksyglukoza ulega w komórce przemianom identycznym do przemian niemodyfikowanej cząsteczki glukozy. Dopiero w reakcji katalizowanej przez HK zostaje ona ufosforylowana do nieulegającego hydrolizie fosforanu 2-deoksyglukozy [70]. Zaobserwowano, że 2-DOG uczestniczy w zahamowaniu fosforylacji glukozy zależnej od HK, co prowadzi między innymi do zahamowania glikolizy, N-glikozytacji białek oraz aktywuje szlak adaptacyjnej odpowiedzi na stres siateczki śródplazmatycznej zwanej UPR (*unfolded protein response*) [30]. Opisywane mechanizmy działania 2-DOG zaobserwowano w eksperymentach przeprowadzonych w komórkach ALL [71]. Należy dodać, że działanie 2-DOG może zostać odwrócone przez wysokie stężenie glukozy w komórce. W badaniach z wykorzystaniem ustalonej linii komórek nowotworowych ludzkiej białaczki promielocytowej NB4 zaobserwowano, że 2-DOG w kombinacji z dehydroepiandrosteronem skutecznie hamuje wzrost komórek białaczkowych [72]. Wykorzystanie 2-DOG w terapii nowotworów jest jednak ograniczone. Zaobserwowano, że oprócz działania przeciwnowotworowego wpływa ona toksycznie na ośrodkowy układ nerwowy, którego prawidłowe funkcjonowanie zależy od stałego dostępu do glukozy [73].

Kolejną interesującą propozycją leczenia nowotworów przez wpływ na metabolizm stransformowanych komórek jest wykorzystanie metforminy. Metformina to powszechnie stosowany lek przeciwcukrzycowy, którego działanie opiera się na zmniejszeniu wytwarzania glukozy w wątrobie w wyniku hamowania glukoneogenezy oraz glikogenolizy, zwiększaniu wrażliwości komórek na insulinę, a także hamowaniu wchłaniania glukozy i innych heksoz z przewodu pokarmowego. Analiza częstości zachorowań na choroby nowotworowe wśród osób z cukrzycą wykazała, że ryzyko rozwoju nowotworów u pacjentów stosujących metforminę jest niższe niż u pacjentów przyjmujących inne leki przeciwcukrzycowe [74]. Dokładny mechanizm działania metforminy nie został jeszcze poznany, jednak uważa się, że moduluje ona aktywność AMPK (*adenosine monophosphate-activated pro-*



**Tabela 1.** Zestawienie potencjalnych związków wpływających na metabolizm komórek nowotworowych oraz ich celów molekularnych i mechanizmu działania (na podstawie [30])**Table 1.** Summary of potential compounds that affect the metabolism of cancer cells, their molecular targets and mechanism of action (based on [30])

Przykładowe związki	Cel molekularny	Mechanizm działania	Cytowanie
Floretyna, WZB 117, rytonawir	GLUT1, GLUT4	Zahamowanie wychwytu glukozy	[84–87]
2-DOG, 3-bromopirogronian, Ionidamina	HK	Zmniejszenie metabolizmu glukozy	[70, 88–90]
3PO	PFKFB3	Zmniejszenie ekspresji PFK1 oraz zmniejszenie nasilenia glikolizy	[91]
Cap-232/TLN-232, aktywatory PK-M2	PK-M2	Zmniejszenie syntezy pirogronianu, ograniczenie syntezy metabolitów pośrednich glikolizy	[92–94]
Dichlorooctan, CPI-613	PDK	Aktywacja PDH oraz procesów fosforylacji oksydacyjnej	[95, 96]
FX11, oksaminian, kwas aminooksyctowy	LDH, AST	Zahamowanie produkcji mleczanów	[97–99]
AZD-3965	MCT1	Zahamowanie wydzielania mleczanów	[100]
DHEA, oksytiamina	G6PDH, transketolaza	Zahamowanie cyklu pentozowego	[101]
6-diazo-5-okso-L-norleucyna, związek 968, BPTES	GLS	Zahamowanie konwersji glutaminy do glutaminianu	[102, 103]
–	Produkty zmutowanych genów <i>IDH1/2</i>	Zablokowanie miejsca katalitycznego IDH	[104]
Metformina	AMPK	Zahamowanie syntezy lipidów oraz białek, hamowanie wchłaniania glukozy i innych heksoz	[75, 76, 105]
FK866	NAMPT	Zahamowanie produkcji NAD <sup>+</sup> , zmniejszenie procesów glikolizy	[106, 107]

GLUT1 (*solute carrier family 2 [facilitated glucose transporter], member 1*) — transporter glukozy 1; GLUT4 (*solute carrier family 2 [facilitated glucose transporter], member 4*) — transporter glukozy 4; 2-DOG (*2-deoxyglucose*) — 2 deoksyglukoza; HK (*hexokinase*) — heksokinaza; PFKFB3 — *isoenzyme B3 of 6-phospho-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase*; PFK1 (*6-phosphofructose-1-kinase*) — fosfofruktokinaza 1; PK-M2 (*M2 isoform of pyruvate kinase*) — izoenzym M2 kinazy pirogronianowej; PDK (*pyruvate dehydrogenase kinase*) — kinaza dehydrogenazy pirogronianowej; PDH (*pyruvate dehydrogenase*) — dehydrogenaza pirogronianowa; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa; AST (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; MCT1 (*monocarboxylic acid transporter 1*) — transporter kwasów monokarboksylowych 1; DHEA (*dehydroepiandrosterone*) — dehydroepiandrosteron; G6PDH (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*) — dehydrogenaza glukozo-6-fosforanowa; BPTES — *bis-2-(5-phenylacetamido-1,2,4-thiadiazol-2-yl)ethyl sulfide*; GLS (*glutaminase*) — glutaminaza; IDH1/2 (*isocitrate dehydrogenase isoenzyme 1/2*) — dehydrogenaza izocytryniowana izoenzymu 1/2; AMPK (*AMP activated protein kinase*) — kinaza białkowa aktywowana AMP; NAMPT (*nicotinamide phosphoribosyltransferase*) — fosforybozylotransferaza nikotynamidu; NAD<sup>+</sup> (*nicotinamide adenine dinucleotide*) — dinukleotyd nikotynamido-adeninowy

*tein kinase*) [75, 76]. Aktywacja AMPK powoduje zahamowanie syntezy białek i lipidów, nasilenie procesów glikolizy oraz potencjalnie nasila proces fosforylacji oksydacyjnej. Zaobserwowano, że metformina powoduje zahamowanie wzrostu białczkowych limfocytów B oraz T, prawdopodobnie wskutek zahamowania ścieżki sygnałowej związanej z mTOR, a także w sposób niezależny od AKT. Co więcej, metformina nasila przeciwnowotworowe działanie doksorubicyny oraz temsirolimusu poprzez indukcję autofagii [77]. Oprócz wpływu na ścieżkę związaną z mTOR metformina może

powodować zaburzenia przekazywania sygnału poprzez szlaki związane z kinazami MAP, takimi jak białka ERK1/2 (*extracellular-signal regulated kinases*) oraz MEK (*mitogen-activated protein kinase/ERK kinase*) [78].

W badaniach przedklinicznych wykorzystuje się również związki, których punktem uchwytu są szlaki przekazywania sygnałów związane z PI3K/AKT, HIF1 $\alpha$  oraz c-Myc. Powodują one deregulację glikolizy poprzez pośredni wpływ na uczestniczące w niej enzymy, takie jak: heksokinaza, PFK, PK-M2 czy LDH. Zaobserwowano,

że związek o kryptonimie NVP-BEZ235, który jest inhibitorem PI3K oraz mTOR, wykazuje synergistyczne działanie przeciwnowotworowe z powszechnie stosowanymi chemioterapeutykami, takimi jak cyklofosfamid, cytarabina oraz deksametazon w terapii ALL T-komórkowej [79]. Inhibitory szlaku PI3K/AKT znajdują również zastosowanie w leczeniu *BCR-ABL1*-ujemnych nowotworów mieloproliferacyjnych [80] oraz w przewlekłej białaczce limfocytowej [81]. W badaniach przeprowadzonych z wykorzystaniem ustalonej linii komórek nowotworowych ludzkiej białaczki promielocytowej NB4 oraz nieśmiertelnej linii limfocytów T ludzkiej ALL zaobserwowano, że echinomycyna będąca inhibitorem HIF1 $\alpha$  prowadzi do zahamowania wzrostu oraz aktywuje apoptozę w komórkach nowotworowych. Zjawisko to jest prawdopodobnie związane z zahamowaniem aktywności czynnika transkrypcyjnego NOTCH1 [82]. Toczą się również ciekawe badania nad zastosowaniem diklofenaku w terapii chorób nowotworowych. Okazuje się, że poza klasycznym działaniem inhibitora cyklooksygenazy hamuje on ekspresję c-Myc oraz moduluje metabolizm glukozy. Właściwości te mogą zostać wykorzystane w przyszłości w terapii czerniaka czy białaczek [83].

### Wnioski i perspektywy

W ostatnich latach nastąpił znaczny postęp w poznaniu biologii komórek nowotworowych. Za jeden z kluczowych procesów odgrywających rolę w nowotworzeniu uznano zmieniony, w porównaniu z komórkami prawidłowymi, metabolizm glukozy. Zjawisko zwiększonego wychwytu glukozy przez stansformowane komórki jest już wykorzystywane klinicznie w diagnostyce nowotworów metodą PET. Natomiast modulowanie metabolizmu glukozy w komórkach nowotworowych stanowi jeden z bardziej obiecujących nowych celów terapii. Dzięki bezpośredniemu działaniu cytotoksycznemu lub cytostatycznemu, a także uwrażliwianiu komórek nowotworowych na powszechnie stosowane chemioterapeutyki, związki wpływające na metabolizm komórkowy mogą w przyszłości zwiększyć skuteczność stosowanych obecnie metod terapii nowotworów.

### Źródła finansowania

Badania wychwytu glukozy przez komórki prawidłowe i nowotworowe zostały sfinansowane przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego — projekty własne N N402 365438 (DN), N N405

302836 (DN) oraz przez Warszawski Uniwersytet Medyczny — 1M19/NM1/2010 (AM), 1M19/NM6/2011. Ponadto badania prowadzone przez DN są częściowo finansowane ze środków Komisji Europejskiej w ramach 7. Programu Ramowego (FP7-REGPOT-2012-CT2012-316254-BASTION).

### Piśmiennictwo

1. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57–70.
2. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646–674.
3. Warburg O. On respiratory impairment in cancer cells. *Science* 1956; 124: 269–270.
4. Warburg O. Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Naturwissenschaften* 1924; 12: 1131–1137.
5. Koppenol W.H., Bounds P.L., Dang C.V. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat. Rev. Cancer* 2011; 11: 325–337.
6. Vander Heiden M.G., Cantley L.C., Thompson C.B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009; 324: 1029–1033.
7. Lunt S.Y., Vander Heiden M.G. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation. *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* 2011; 27: 441–464.
8. DeBerardinis R.J., Mancuso A., Daikhin E. i wsp. 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.
9. Anastasiou D., Yu Y., Israelsen W.J. i wsp. Pyruvate kinase M2 activators promote tetramer formation and suppress tumorigenesis. *Nat. Chem. Biol.* 2012; 8: 839–847.
10. Choi S.Y., Collins C.C., Gout P.W., Wang Y. Cancer-generated lactic acid: a regulatory, immunosuppressive metabolite? *J. Pathol.* 2013; 230: 350–355.
11. Végran F., Boidot R., Michiels C., Sonveaux P., Feron O. Lactate influx through the endothelial cell monocarboxylate transporter MCT1 supports an NF-kappaB/IL-8 pathway that drives tumor angiogenesis. *Cancer Res.* 2011; 71: 2550–2560.
12. DeBerardinis R.J., Sayed N., Ditsworth D., Thompson C.B. Brick by brick: metabolism and tumor cell growth. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2008; 18: 54–61.
13. DeBerardinis R.J., Cheng T. Q's next: the diverse functions of glutamine in metabolism, cell biology and cancer. *Oncogene* 2010; 29: 313–324.
14. Eagle H., Oyama V.I., Levy M., Horton C.L., Fleischman R. The growth response of mammalian cells in tissue culture to L-glutamine and L-glutamic acid. *J. Biol. Chem.* 1956; 218: 607–616.
15. Mazurek S., Boschek C.B., Hugo F., Eigenbrodt E. Pyruvate kinase type M2 and its role in tumor growth and spreading. *Semin. Cancer Biol.* 2005; 15: 300–308.
16. Mashima T., Seimiya H., Tsuruo T. De novo fatty-acid synthesis and related pathways as molecular targets for cancer therapy. *Br. J. Cancer* 2009; 100: 1369–1372.
17. Dang C.V., Hamaker M., Sun P., Le A., Gao P. Therapeutic targeting of cancer cell metabolism. *J. Mol. Med. (Berl.)* 2011; 89: 205–212.
18. Tennant D.A., Duran R.V., Gottlieb E. Targeting metabolic transformation for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer* 2010; 10: 267–277.
19. Fernandez-Checa J.C., Kaplowitz N., Garcia-Ruiz C. i wsp. GSH transport in mitochondria: defense against TNF-induced oxidative stress and alcohol-induced defect. *Am. J. Physiol.* 1997; 273: G7–17.

20. Toyokuni S., Okamoto K., Yodoi J., Hiai H. Persistent oxidative stress in cancer. *FEBS Lett.* 1995; 358: 1–3.
21. Hwang P.M., Bunz F., Yu J. i wsp. Ferredoxin reductase affects p53-dependent, 5-fluorouracil-induced apoptosis in colorectal cancer cells. *Nat. Med.* 2001; 7: 1111–1117.
22. Armstrong J.S., Steinauer K.K., Hornung B. i wsp. Role of glutathione depletion and reactive oxygen species generation in apoptotic signaling in a human B lymphoma cell line. *Cell Death Differ.* 2002; 9: 252–263.
23. Schafer Z.T., Grassian A.R., Song L. i wsp. Antioxidant and oncogene rescue of metabolic defects caused by loss of matrix attachment. *Nature* 2009; 461: 109–113.
24. Buzzai M., Bauer D.E., Jones R.G. i wsp. The glucose dependence of Akt-transformed cells can be reversed by pharmacologic activation of fatty acid beta-oxidation. *Oncogene* 2005; 24: 4165–4173.
25. Vaughn A.E., Deshmukh M. Glucose metabolism inhibits apoptosis in neurons and cancer cells by redox inactivation of cytochrome C. *Nat. Cell Biol.* 2008; 10: 1477–1483.
26. Levine A.J., Puzio-Kuter A.M. The control of the metabolic switch in cancers by oncogenes and tumor suppressor genes. *Science* 2010; 330: 1340–1344.
27. Semenza G.L. HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2010; 20: 51–56.
28. DeBerardinis R.J., Lum J.J., Hatzivassiliou G., Thompson C.B. The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. *Cell Metab.* 2008; 7: 11–20.
29. Porstmann T., Griffiths B., Chung Y.L. i wsp. PKB/Akt induces transcription of enzymes involved in cholesterol and fatty acid biosynthesis via activation of SREBP. *Oncogene* 2005; 24: 6465–6481.
30. Jones N.P., Schulze A. Targeting cancer metabolism — aiming at a tumour's sweet-spot. *Drug Discov. Today* 2012; 17: 232–241.
31. Soh H., Wasa M., Fukuzawa M. Hypoxia upregulates amino acid transport in a human neuroblastoma cell line. *J. Pediatr. Surg.* 2007; 42: 608–612.
32. Kobayashi S., Millhorn D.E. Hypoxia regulates glutamate metabolism and membrane transport in rat PC12 cells. *J. Neurochem.* 2001; 76: 1935–1948.
33. Dang C.V., Le A., Gao P. MYC-induced cancer cell energy metabolism and therapeutic opportunities. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 6479–6483.
34. Gao P., Tchernyshyov I., Chang T.C. i wsp. c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism. *Nature* 2009; 458: 762–765.
35. Dang C.V. Rethinking the Warburg effect with Myc micromanaging glutamine metabolism. *Cancer Res.* 2010; 70: 859–862.
36. Wise D.R., DeBerardinis R.J., Mancuso A. i wsp. Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008; 105: 18782–18787.
37. Sun Q., Chen X., Ma J. i wsp. Mammalian target of rapamycin up-regulation of pyruvate kinase isoenzyme type M2 is critical for aerobic glycolysis and tumor growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011; 108: 4129–4134.
38. Osthus R.C., Shim H., Kim S. i wsp. Deregulation of glucose transporter 1 and glycolytic gene expression by c-Myc. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 21797–21800.
39. Kim J.W., Gao P., Liu Y.C., Semenza G.L., Dang C.V. Hypoxia-inducible factor 1 and dysregulated c-Myc cooperatively induce vascular endothelial growth factor and metabolic switches hexokinase 2 and pyruvate dehydrogenase kinase 1. *Mol. Cell Biol.* 2007; 27: 7381–7393.
40. Lewis B.C., Prescott J.E., Campbell S.E. i wsp. Tumor induction by the c-Myc target genes rcl and lactate dehydrogenase A. *Cancer Res.* 2000; 60: 6178–6183.
41. Bensaad K., Tsuruta A., Selak M.A. i wsp. TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis. *Cell* 2006; 126: 107–120.
42. Zawacka-Pankau J., Grinkevich V.V., Hunten S. i wsp. Inhibition of glycolytic enzymes mediated by pharmacologically activated p53: targeting Warburg effect to fight cancer. *J. Biol. Chem.* 2011; 286: 41600–41615.
43. Vousden K.H., Ryan K.M. p53 and metabolism. *Nat. Rev. Cancer* 2009; 9: 691–700.
44. Altenberg B., Greulich K.O. Genes of glycolysis are ubiquitously overexpressed in 24 cancer classes. *Genomics* 2004; 84: 1014–1020.
45. Rakheja D., Konoplev S., Medeiros L.J., Chen W. IDH mutations in acute myeloid leukemia. *Hum. Pathol.* 2012; 43: 1541–1551.
46. Altman B.J., Dang C.V. Normal and cancer cell metabolism: lymphocytes and lymphoma. *FEBS J.* 2012; 279: 2598–2609.
47. Gottschalk S., Anderson N., Hainz C., Eckhardt S.G., Serkova N.J. Imatinib (STI571)-mediated changes in glucose metabolism in human leukemia BCR-ABL-positive cells. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 6661–6668.
48. Kim J.H., Chu S.C., Gramlich J.L. i wsp. Activation of the PI3K/mTOR pathway by BCR-ABL contributes to increased production of reactive oxygen species. *Blood* 2005; 105: 1717–1723.
49. Boag J.M., Beesley A.H., Firth M.J. i wsp. Altered glucose metabolism in childhood pre-B acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* 2006; 20: 1731–1737.
50. Monti S., Savage K.J., Kutok J.L. i wsp. Molecular profiling of diffuse large B-cell lymphoma identifies robust subtypes including one characterized by host inflammatory response. *Blood* 2005; 105: 1851–1861.
51. Caro P., Kishan A.U., Norberg E. i wsp. Metabolic signatures uncover distinct targets in molecular subsets of diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Cell* 2012; 22: 547–560.
52. Kayani I., Groves A.M. 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT in cancer imaging. *Clin. Med.* 2006; 6: 240–244.
53. Bos R., van Der Hoeven J.J., van Der Wall E. i wsp. Biologic correlates of (18)fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 379–387.
54. Macheda M.L., Rogers S., Best J.D. Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *J. Cell Physiol.* 2005; 202: 654–662.
55. Malenda A., Skrobanska A., Issat T. i wsp. Statins impair glucose uptake in tumor cells. *Neoplasia* 2012; 14: 311–323.
56. Goldstein J.L., Brown M.S. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990; 343: 425–430.
57. Lamon-Fava S. Statins and lipid metabolism: an update. *Curr. Opin. Lipidol.* 2013; 24: 221–226.
58. Taylor F., Huffman M.D., Macedo A.F. i wsp. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 1: CD004816.
59. Zhou Q., Liao J.K. Pleiotropic effects of statins. Basic research and clinical perspectives. *Circ. J.* 2010; 74: 818–826.
60. Bonetti P.O., Lerman L.O., Napoli C., Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering—are they clinically relevant? *Eur. Heart J.* 2003; 24: 225–248.
61. Gimpl G., Wiegand V., Burger K., Fahrenholz F. Cholesterol and steroid hormones: modulators of oxytocin receptor function. *Prog. Brain Res.* 2002; 139: 43–55.
62. Burger K., Gimpl G., Fahrenholz F. Regulation of receptor function by cholesterol. *Cell Mol. Life Sci.* 2000; 57: 1577–1592.
63. Dimitroulakos J., Yeager H. HMG-CoA reductase mediates the biological effects of retinoic acid on human neuroblastoma cells: lovastatin specifically targets P-glycoprotein-expressing cells. *Nat. Med.* 1996; 2: 326–333.
64. Joost H.G., 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.* 2001; 18: 247–256.
65. Hamanaka R.B., Chandel N.S. Targeting glucose metabolism for cancer therapy. *J. Exp. Med.* 2012; 209: 211–215.

66. Raffaghello L., Lee C., Safdie F.M. i wsp. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008; 105: 8215–8220.
67. Oudard S., Carpentier A., Banu E. i wsp. Phase II study of lisdamine and diazepam in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *J. Neurooncol.* 2003; 63: 81–86.
68. Berruti A., Bitossi R., Gorzegno G. i wsp. Time to progression in metastatic breast cancer patients treated with epirubicin is not improved by the addition of either cisplatin or lisdamine: final results of a phase III study with a factorial design. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4150–4159.
69. Hulleman E., Kazemier K.M., Holleman A. i wsp. Inhibition of glycolysis modulates prednisolone resistance in acute lymphoblastic leukemia cells. *Blood* 2009; 113: 2014–2021.
70. Pelicano H., Martin D.S., Xu R.H., Huang P. Glycolysis inhibition for anticancer treatment. *Oncogene* 2006; 25: 4633–4646.
71. DeSalvo J., Kuznetsov J.N., Du J. i wsp. Inhibition of Akt potentiates 2-DG-induced apoptosis via downregulation of UPR in acute lymphoblastic leukemia. *Mol. Cancer Res.* 2012; 10: 969–978.
72. Miwa H., Shikami M., Goto M. i wsp. Leukemia cells demonstrate a different metabolic perturbation provoked by 2-deoxyglucose. *Oncol. Rep.* 2013; 29: 2053–2057.
73. Landau B.R., Laszlo J., Stengle J., Burk D. Certain metabolic and pharmacologic effects in cancer patients given infusions of 2-deoxy-D-glucose. *J. Natl. Cancer Inst.* 1958; 21: 485–494.
74. Bo S., Ciccone G., Rosato R. i wsp. Cancer mortality reduction and metformin: a retrospective cohort study in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes. Metab.* 2012; 14: 23–29.
75. Hardie D.G. AMP-activated protein kinase: a cellular energy sensor with a key role in metabolic disorders and in cancer. *Biochem. Soc. Trans.* 2011; 39: 1–13.
76. Vakana E., Platanius L.C. AMPK in BCR-ABL expressing leukemias. Regulatory effects and therapeutic implications. *Oncotarget* 2011; 2: 1322–1328.
77. Shi W.Y., Xiao D., Wang L. i wsp. Therapeutic metformin/AMPK activation blocked lymphoma cell growth via inhibition of mTOR pathway and induction of autophagy. *Cell Death Dis.* 2012; 3: e275.
78. Huai L., Wang C., Zhang C. i wsp. Metformin induces differentiation in acute promyelocytic leukemia by activating the MEK/ERK signaling pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012; 422: 398–404.
79. Chiarini F., Grimaldi C., Ricci F. i wsp. Activity of the novel dual phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitor NVP-BEZ235 against T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res.* 2010; 70: 8097–8107.
80. Khan I., Huang Z., Wen Q. i wsp. AKT is a therapeutic target in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2013; 27: 1882–1890.
81. Friedman D.R., Lanasa M.C., Davis P.H. i wsp. Perifosine treatment in chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II clinical trial and in vitro studies. *Leuk. Lymphoma* 2013 Aug 31 [złożone do druku].
82. Yonekura S., Itoh M., Okuhashi Y. i wsp. Effects of the HIF1 Inhibitor, Echinomycin, on Growth and NOTCH Signalling in Leukaemia Cells. *Anticancer Res.* 2013; 33: 3099–3103.
83. Gottfried E., Lang S.A., Renner K. i wsp. New aspects of an old drug — diclofenac targets MYC and glucose metabolism in tumor cells. *PLoS One* 2013; 8: e66987.
84. Chan D.A., Sutphin P.D., Nguyen P. i wsp. Targeting GLUT1 and the Warburg effect in renal cell carcinoma by chemical synthetic lethality. *Sci. Trans. Med.* 2011; 3: 94ra70.
85. Liu Y., Cao Y., Zhang W. i wsp. A small-molecule inhibitor of glucose transporter 1 downregulates glycolysis, induces cell-cycle arrest, and inhibits cancer cell growth in vitro and in vivo. *Mol. Cancer Ther.* 2012; 11: 1672–1682.
86. McBrayer S.K., Cheng J.C., Singhal S., Krett N.L., Rosen S.T., Shanmugam M. Multiple myeloma exhibits novel dependence on GLUT4, GLUT8, and GLUT11: implications for glucose transporter-directed therapy. *Blood* 2012; 119: 4686–4697.
87. Caliceti C., Zamboni L., Prata C. i wsp. Effect of plasma membrane cholesterol depletion on glucose transport regulation in leukemia cells. *PLoS One* 2012; 7: e41246.
88. Shanmugam M., McBrayer S.K., Rosen S.T. Targeting the Warburg effect in hematological malignancies: from PET to therapy. *Curr. Opin. Oncol.* 2009; 21: 531–536.
89. Jae H.J., Chung J.W., Park H.S. i wsp. The antitumor effect and hepatotoxicity of a hexokinase II inhibitor 3-bromopyruvate: in vivo investigation of intraarterial administration in a rabbit VX2 hepatoma model. *Korean J. Radiol.* 2009; 10: 596–603.
90. Ganapathy-Kanniappan S., Vali M., Kunjithapatham R. i wsp. 3-bromopyruvate: a new targeted antiglycolytic agent and a promise for cancer therapy. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2010; 11: 510–517.
91. Clem B., Telang S., Clem A. i wsp. Small-molecule inhibition of 6-phosphofructo-2-kinase activity suppresses glycolytic flux and tumor growth. *Mol. Cancer Ther.* 2008; 7: 110–120.
92. Vander Heiden M.G., Christofk H.R., Schuman E. i wsp. Identification of small molecule inhibitors of pyruvate kinase M2. *Biochem. Pharmacol.* 2010; 79: 1118–1124.
93. Anastasiou D., Pouligiannis G., Asara J.M. i wsp. Inhibition of pyruvate kinase M2 by reactive oxygen species contributes to cellular antioxidant responses. *Science* 2011; 334: 1278–1283.
94. Goldberg M.S., Sharp P.A. Pyruvate kinase M2-specific siRNA induces apoptosis and tumor regression. *J. Exp. Med.* 2012; 209: 217–224.
95. Michelakis E.D., Sutendra G., Dromparis P. i wsp. Metabolic modulation of glioblastoma with dichloroacetate. *Sci. Trans. Med.* 2010; 2: 31ra34.
96. Fujiwara S., Kawano Y., Yuki H. i wsp. PDK1 inhibition is a novel therapeutic target in multiple myeloma. *Br. J. Cancer* 2013; 108: 170–178.
97. Thornburg J.M., Nelson K.K., Clem B.F. i wsp. Targeting aspartate aminotransferase in breast cancer. *Breast. Cancer Res.* 2008; 10: R84.
98. Shim H., Dolde C., Lewis B.C. i wsp. c-Myc transactivation of LDH-A: implications for tumor metabolism and growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94: 6658–6663.
99. Le A., Cooper C.R., Gouw A.M. i wsp. Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010; 107: 2037–2042.
100. Fang J., Quinones Q.J., Holman T.L. i wsp. The H<sup>+</sup>-linked monocarboxylate transporter (MCT1/SLC16A1): a potential therapeutic target for high-risk neuroblastoma. *Mol. Pharmacol.* 2006; 70: 2108–2115.
101. Thomas A.A., Le Huerou Y., De Meese J. i wsp. Synthesis, in vitro and in vivo activity of thiamine antagonist transketolase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008; 18: 2206–2210.
102. Wang J.B., Erickson J.W., Fuji R. i wsp. Targeting mitochondrial glutaminase activity inhibits oncogenic transformation. *Cancer Cell* 2010; 18: 207–219.
103. Seltzer M.J., Bennett B.D., Joshi A.D. i wsp. Inhibition of glutaminase preferentially slows growth of glioma cells with mutant IDH1. *Cancer Res.* 2010; 70: 8981–8987.
104. Reitman Z.J., Yan H. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cancer: alterations at a crossroads of cellular metabolism. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010; 102: 932–941.
105. Decensi A., Puntoni M., Goodwin P. i wsp. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev. Res. (Phila.)* 2010; 3: 1451–1461.
106. Tan B., Young D.A., Lu Z.H. i wsp. Pharmacological inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT), an enzyme essential for NAD<sup>+</sup> biosynthesis, in human cancer cells: metabolic basis and potential clinical implications. *J. Biol. Chem.* 2013; 288: 3500–3511.
107. Thakur B.K., Dittrich T., Chandra P. i wsp. Involvement of p53 in the cytotoxic activity of the NAMPT inhibitor FK866 in myeloid leukemic cells. *Int. J. Cancer* 2013; 132: 766–774.