

CAPÍTULO III

La mitocondria: un nuevo paradigma en oncología

■ María Sánchez Aragón y José M. Cuezva

Departamento de Biología Molecular, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Consejo Superior de Investigaciones Científicas-Universidad Autónoma de Madrid (CSIC-UAM), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras CIBERER-ISCIII, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre, Universidad Autónoma de Madrid, 28049 Madrid, España. edicion@ranf.com

RESUMEN

La revitalización del metabolismo energético en la biología del cáncer ha experimentado un fuerte impulso en los últimos años habiéndose establecido una estrecha relación de éste con los genes clásicos del cáncer. Sin embargo, el papel que desempeña la actividad bioenergética de la mitocondria en la progresión de la enfermedad es tema actual de debate. La reprogramación metabólica de las células cancerígenas es una característica fenotípica necesaria para la proliferación y supervivencia celular. Estudios recientes han demostrado a nivel transcriptómico, proteómico y funcional que la progresión del cáncer requiere, inevitablemente, la selección de las células cancerígenas que presentan una elevada actividad glucolítica debido a la represión bioenergética de sus mitocondrias. La huella bioenergética estimada por la razón entre las proteínas β -F1-ATPasa y GAPDH es un índice proteómico que informa de la actividad metabólica de los tumores y células cancerígenas y permite estimar la agresividad tumoral. Además, la huella bioenergética proporciona una diana común a neoplasias muy diversas para el desarrollo de nuevas terapias antitumorales ya que informa de la resistencia de las células cancerígenas a la quimioterapia. En este artículo de revisión destacamos los diferentes mecanismos que pueden alterar la actividad bioenergética de la mitocondria en cáncer, especialmente aquellos que afectan a la H⁺-ATP sintasa y que promueven el fenotipo Warburg de las células cancerígenas.

INTRODUCCIÓN

Las mitocondrias son orgánulos celulares muy dinámicos que desempeñan un papel fundamental en la fisiología de la célula eucariota. Se encargan, entre otras funciones, de producir la mayor parte de la energía metabólica mediante la oxidación de sustratos en un proceso acoplado a la fosforilación oxidativa, y están implicadas en la transducción de señales mediadas por calcio (1) y especies reactivas de oxígeno (2). Además, en los últimos años se ha descrito el papel fundamental que desempeña la mitocondria como sensor y ejecutor del programa de muerte celular (3, 4). En este contexto, resulta lógico que la existencia de alteraciones genéticas y/o epigenéticas que interfieren con la función de la mitocondria estén vinculadas a la manifestación de diferentes patologías humanas (5).

El término cáncer comprende un conjunto heterogéneo de enfermedades que resultan de la aparición de células aberrantes que proliferan de manera descontrolada y se propagan por el organismo gracias a su capacidad para invadir otros tejidos y penetrar en los vasos sanguíneos y linfáticos (metástasis). La identificación de mutaciones en genes implicados en el proceso de oncogénesis ha sido un pilar fundamental en el estudio del cáncer (6). De esta manera, se han descrito mutaciones que producen oncogenes con una ganancia de función y genes supresores de tumor con una pérdida de función en células cancerígenas humanas y modelos animales. Las proteínas codificadas por estos genes normalmente regulan la proliferación, la diferenciación, la muerte celular (7) y la reparación del ADN (8). Sin embargo, algunas propiedades adquiridas por las células cancerígenas no pueden explicarse sólo por la aparición de estas mutaciones sino que el microambiente tumoral (9) y otros factores epigenéticos (10) también juegan un papel determinante en la progresión del cáncer.

La tumorigénesis, es un proceso de transformación secuencial de células normales en derivados cada vez más malignos. Una de las características que define esta transformación de la célula tumoral es la adquisición de un metabolismo esencialmente glucolítico (5, 11, 12). Recientemente, esta característica que ha sido definida como la reprogramación metabólica, se ha incorporado a las otras alteraciones que definen el fenotipo de una célula tumoral (13). Varios autores han descrito que alteraciones del metabolismo están asociadas con la pérdida de función mitocondrial en células cancerígenas (14-17). Pero sin duda, los trabajos pioneros en este campo de investigación fueron llevados a cabo por el científico alemán Otto Warburg a comienzos del siglo pasado. En su trabajo describió que en condiciones de aerobiosis las células tumorales tenían exacerbado el consumo de glucosa

por vía glucolítica posiblemente como consecuencia de un daño irreversible en la función de sus mitocondrias (18, 19). Su hipótesis es una extensión del principio de regulación metabólica conocido como efecto Pasteur que, en terminología actual, se refiere a que el flujo glucolítico de una célula está controlado por la producción de energía en forma de ATP mediante la fosforilación oxidativa. De este modo, si existe un daño funcional en la mitocondria que pueda comprometer la provisión de energía la respuesta de la célula es la inducción de la vía glucolítica. Su hipótesis fue muy debatida (20-22) y finalmente abandonada hasta que el desarrollo de la clínica oncológica durante la última década del siglo pasado ha favorecido el renacimiento de los postulados de Warburg (23-25).

En este capítulo destacaremos el papel decisivo que juega la integración del metabolismo energético y la actividad bioenergética de la mitocondria en la definición del fenotipo Warburg de los tumores. Además, resumiremos las rutas genéticas y epigenéticas que pueden mediar en la reprogramación metabólica del cáncer. Otros aspectos relativos a la implicación de la mitocondria en la biología del cáncer han sido revisados recientemente (5, 12, 26, 27).

EL METABOLISMO ENERGÉTICO DE LAS CÉLULAS PROLIFERATIVAS

Glucolisis y fosforilación oxidativa son las dos rutas metabólicas que suministran la energía requerida para la proliferación celular (5, 28). La glucosa es el sustrato energético preferencial de las células. Su metabolismo por la vía glucolítica tiene un rendimiento energético ~ 20 veces menor que la fosforilación oxidativa. Por tanto, la proliferación sólo es factible cuando no existen restricciones de aportación de glucosa en el entorno celular (5, 29). Es decir, la glucolisis es fundamentalmente, una vía metabólica que proporciona los precursores necesarios para la biosíntesis de macromoléculas. La actividad de las vías responsables de la provisión de energía metabólica se encuentra finamente regulada durante el ciclo celular (30) y, mientras que la síntesis de componentes celulares en G1 (la fase oxidativa del ciclo celular) requiere la actividad funcional de la mitocondria (31), la progresión a través de las fases de síntesis (S) y G2/M (las fases reductivas del ciclo celular) (30) está vinculada a la represión de la función mitocondrial y estimulación del metabolismo glucolítico (5, 32). De hecho, en linfocitos y timocitos el pico de síntesis de ADN celular es coincidente con la estimulación de la actividad glucolítica y la disminución de la respiración

mitocondrial y de producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (revisado en (5)). Esta situación metabólica durante la fase S del ciclo celular garantiza a la célula una menor producción de ROS en un escenario en el que el ADN resulta altamente vulnerable al daño oxidativo (5). En este sentido, myc es un regulador clave de las vías metabólicas que regulan la progresión del ciclo celular (33), y la ciclina D1, cuya actividad reprime la función bioenergética de la mitocondria (32), participa en el control de la transición metabólica desde la fase oxidativa a la fase reductiva del ciclo. En cualquier caso, una conclusión que se infiere del fenotipo metabólico de las células en proliferación, ya sean cancerosas o no, es que la expresión de marcadores del metabolismo energético debe diferir de aquella de las células no proliferativas.

INTEGRACIÓN DEL METABOLISMO GLUCOLÍTICO Y LA RESPIRACIÓN MITOCONDRIAL

El metabolismo energético celular está finamente regulado por la disponibilidad de ATP, NADH y algunos intermediarios metabólicos (Figura 1). La glucosa circulante es captada por las células mediante sistemas de transporte específicos y, una vez en el citoplasma, es oxidada en la glucólisis dando lugar a dos moléculas de piruvato y equivalentes energéticos en forma de ATP y NADH (Figura 1). En la mayoría de las células en aerobiosis, el piruvato entra en la mitocondria y se oxida a CO_2 gracias a la actuación secuencial de la piruvato deshidrogenasa (PDH) y las enzimas del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (TCA) (Fig. 1). Sin embargo, en determinadas situaciones fisiológicas, como es la hipoxia, o cuando existen alteraciones que conllevan una disfunción bioenergética de la mitocondria, el piruvato es reducido a lactato en el citosol para regenerar NAD^+ (Figura 1). Los electrones generados durante la oxidación de los sustratos metabólicos se transfieren a la cadena respiratoria (Figura 1) y propician la formación del gradiente electroquímico de protones a ambos lados de la membrana interna mitocondrial. La utilización de este gradiente de H^+ por la H^+ -ATP sintasa en la fosforilación oxidativa (Figura 1) produce la mayor parte del ATP celular. En células no proliferativas (quiescentes) la demanda de glucosa es menor que en las células proliferativas porque su necesidad de esqueletos carbonados para procesos biosintéticos es más baja y porque la glucosa es oxidada de forma terminal por la actividad mitocondrial, produciendo gran cantidad de ATP y NADH (5). Por el contrario, las células proliferativas consumen gran cantidad de glucosa que oxidan

parcialmente a lactato, debido a su continua necesidad de abastecerse de intermediarios

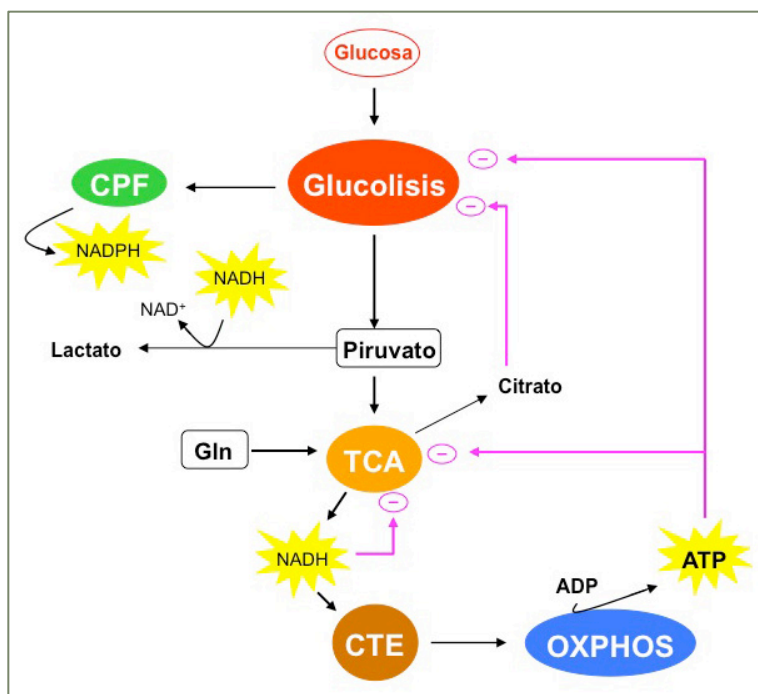


Figura 1.- Esquema del metabolismo energético y su regulación

La glucosa se oxida secuencialmente en el citoplasma por acción de las enzimas de la glucólisis para generar piruvato. El piruvato puede entrar en la mitocondria y ser oxidado en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (TCA) o bien ser reducido a lactato en el citoplasma. La cadena de transporte de electrones (CTE) y la fosforilación oxidativa (OXPHOS) dirigen la síntesis de ATP por la H^+ -ATP sintasa. El poder reductor usado para procesos biosintéticos (NADPH) se obtiene a partir de los esqueletos carbonados de la glucosa oxidados en el ciclo de las pentosas fosfato (CPF). Se indica la entrada de glutamina en el TCA. Las flechas rosas señalizan la regulación negativa ejercida por el ATP, el citrato y el NADH sobre enzimas clave del metabolismo energético.

metabólicos, de NADPH para procesos biosintéticos, y como no, debido a las oscilaciones metabólicas que supone la propia progresión a través del ciclo celular (5, 30). Como se ha mencionado anteriormente, en aquellas situaciones fisiológicas en las que las células tienen que adaptarse a vivir en un ambiente hipóxico, o cuando existen alteraciones que conllevan una disfunción bioenergética de la mitocondria, el flujo glucolítico celular y la consiguiente producción de lactato deben incrementarse para poder mantener la homeostasis celular. La activación/represión de la glucólisis se regula a corto plazo mediante el control alostérico de

las enzimas fosfofructoquinasa (PFK) y piruvato quinasa C (PKC) como resultado de los cambios en la disponibilidad de ATP celular (Figura 1). Sin embargo, en determinadas circunstancias la activación alostérica de las enzimas glucolíticas no es suficiente para abastecer los requerimientos de la proliferación celular y se necesita de la expresión génica (28). El hepatocito durante el desarrollo del hígado fetal (11, 34) y las células cancerígenas en los tumores (16, 35) aportan dos ejemplos del cambio que se produce en la relevancia de las vías de obtención de energía durante el proceso de proliferación celular.

EL FENOTIPO BIOENERGÉTICO DE LOS CARCINOMAS

Como se ha discutido en el epígrafe anterior, el metabolismo energético de cualquier célula proliferativa, ya sea cancerígena o no, debe fundamentarse en una activa glucolisis. Afirmar hoy en día que las células tumorales consumen más glucosa que las no-tumorales no es ninguna novedad (revisado en (5)). De hecho, las células tumorales expresan las isoformas embrionarias de enzimas de la glucolisis, que es una vía metabólica muy activa durante el desarrollo embrionario (11). En la actualidad, los resultados de la actividad investigadora de distintos grupos han permitido reunir evidencias bioquímicas, moleculares y funcionales fehacientes que avalan que el cambio metabólico que se produce en la célula tumoral se debe al aumento de la actividad glucolítica, a una alteración de la función mitocondrial y/o es el resultado de la sinergia entre ambos procesos (5, 16, 26, 28, 29, 36-39). Algunos autores han sugerido que la hipoxia del tumor actúa como regulador del metabolismo energético y puede redirigir a las células cancerígenas a explotar la glucolisis como fuente de provisión de ATP cuando hay limitación de oxígeno (40), mientras que otros sugieren que es el resultado de mutaciones en oncogenes, genes supresores de tumor y enzimas de la vía glucolítica y/o del metabolismo oxidativo mitocondrial (myc, Akt, p53, HIF1- α ...) (37, 41-45). Por otro lado, también se ha propuesto que la existencia de mutaciones en el mtADN (46-49) y en genes mitocondriales codificados en el núcleo que intervienen en la función bioenergética de la mitocondria (50-52) están implicados en el desarrollo del fenotipo Warburg de los tumores.

La similitud que existe entre el metabolismo de la célula tumoral y los tejidos embrionarios afecta a la expresión de algunas proteínas del metabolismo energético celular así como a los mecanismos que operan en el control de la biogénesis de la mitocondria (11). Estas observaciones han posibilitado el desarrollo de una aproximación proteómica sencilla,

denominada la *huella bioenergética* (14), que ha permitido contrastar la hipótesis de Warburg en el ámbito de la oncología (18, 19). En efecto, se ha demostrado que en muestras tumorales y normales derivadas del mismo paciente existe una correlación inversa entre la expresión de la proteína mitocondrial β -F1-ATPasa, que es la subunidad catalítica de la H⁺-ATP sintasa y cuello de botella de la fosforilación oxidativa, y la enzima glucolítica GAPDH (14). La disminución de la *huella bioenergética* (razón β -F1-ATPasa/GAPDH) en la mayoría de los tumores humanos sugiere un déficit en la capacidad mitocondrial global de la célula tumoral (14, 53, 54) (Figura 2). Recientemente, la cuantificación de la *huella bioenergética* ha permitido demostrar la similitud del metabolismo energético en diferentes tipos de neoplasias, apoyando que el cáncer suprime las diferencias específicas de tejido en el metabolismo energético (55).

La aplicación de la tomografía de emisión de positrones (PET) en los Servicios de Medicina Nuclear/Radiología como técnica de imagen para el diagnóstico y seguimiento de pacientes oncológicos (24, 25) ha contribuido a consolidar los postulados de Warburg en cáncer. Con esta técnica se mide la mayor captación de glucosa por las células tumorales respecto del tejido no-tumoral adyacente utilizando el análogo radioactivo no-metabolizable de la glucosa (18FDG, 18F-2-desoxiglucosa). Hemos demostrado que la huella bioenergética correlaciona de forma inversa con la tasa de glucólisis aerobia en células derivadas de carcinoma colorrectal y con la tasa de captura de glucosa determinada por FDG-PET en carcinomas humanos de pulmón (23). En definitiva, estos hallazgos apoyan que la actividad mitocondrial en la célula actúa como supresor tumoral (5, 16).

El estudio de la huella bioenergética en series grandes de pacientes es una contribución fundamental para impulsar su traslación a la clínica. En este sentido, se ha puesto de manifiesto que la huella bioenergética es un marcador pronóstico en pacientes con cáncer de mama (15, 56), colon (14, 57) y pulmón (23, 53). Del mismo modo, una elevada captación de FDG en el tumor permite discriminar grupos de pacientes con cáncer de pulmón que poseen un peor pronóstico (23). Además, la expresión de β -F1-ATPasa en cáncer de mama y pulmón es un marcador independiente de la supervivencia de los pacientes (54, 56). En este contexto, la huella bioenergética también ha resultado ser un marcador de la respuesta a quimioterapia en distintas células tumorales en cultivo (58-61), en tumores humanos en modelos murinos (16, 61) y en pacientes con carcinoma de colon (57), de acuerdo con el papel tan relevante que la H⁺-ATP sintasa juega en muerte celular (58, 62). Por tanto, la alteración de la huella bioenergética en cáncer apoya fuertemente que la disfunción bioenergética de la mitocondria es un requisito indispensable para la progresión del cáncer (16).

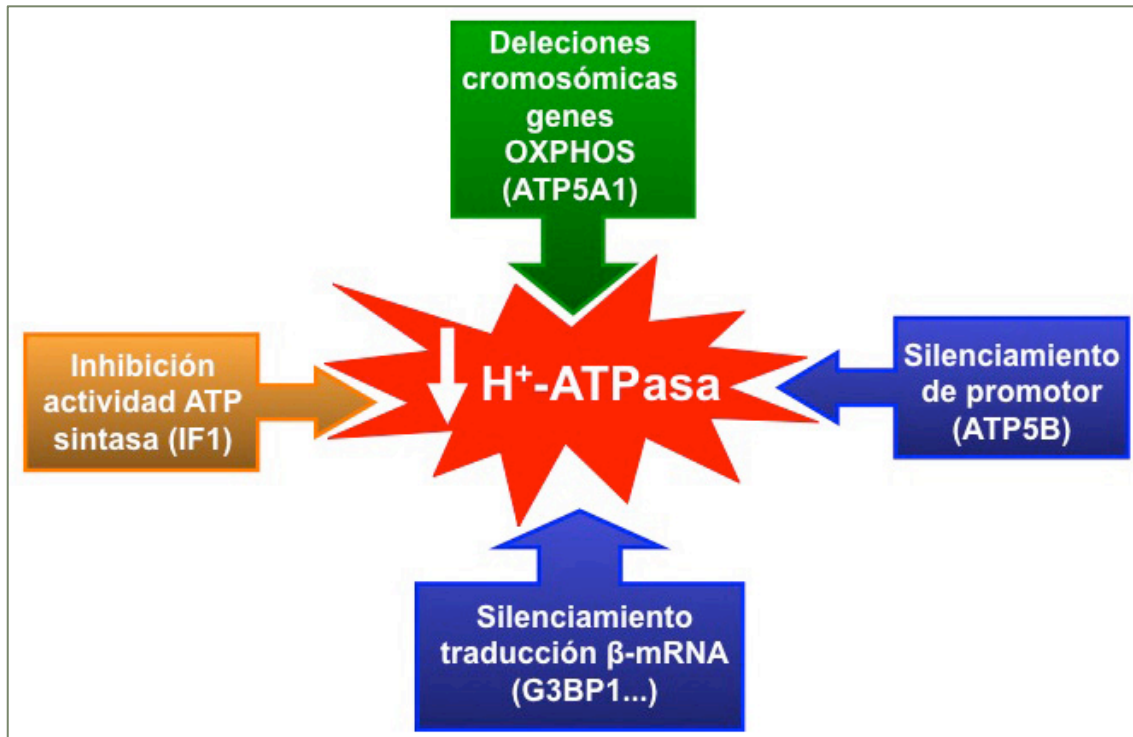


Figura 2 Mecanismos que regulan la H^+ -ATP sintasa mitocondrial en carcinomas y leucemias

Diferentes mecanismos promueven la represión de la H^+ -ATPasa en cáncer. Así, se han descrito alteraciones genéticas por deleciones cromosómicas en genes OXPHOS en la actividad de α -F1-ATPasa (ATP5A1) en carcinoma colorrectal, la disminución de β -F1-ATPasa por hipermetilación de promotor de su gen (ATP5B) en leucemia mieloide, y la inhibición de la traducción del mRNA de β -F1-ATPasa en carcinomas de mama, colon y pulmón mediada por proteínas de unión a su mRNA como G3BP1. Además, existe un mecanismo adicional que implica la sobreexpresión de IF1 en cáncer que media la inhibición de la actividad de la H^+ -ATP sintasa.

REPRESIÓN DE LA BIOGÉNESIS Y FUNCIÓN MITOCONDRIAL EN CÁNCER

Las células cancerígenas reprimen la biogénesis y función mitocondrial para adquirir un fenotipo altamente glucolítico con escasa o nula dependencia de la actividad de la fosforilación oxidativa (35) (Figura 2). Esta adaptación metabólica en el hígado fetal de rata (11, 63), durante la progresión del ciclo celular (64), así como en carcinomas de rata (35) y humano (65) puede ser explicada, al menos parcialmente, por la regulación de la traducción del ARN mensajero (mARN) que codifica la proteína β -F1-ATPasa (β -mARN) (Figura 2). El control de la traducción de β -mARN está regulado por su extremo 3' no traducible (3'UTR) así como por proteínas que se unen al mismo (β -mARNBPs) (35, 63, 65, 66). Entre estas proteínas de unión a β -mARN, recientemente se ha identificado un regulador central del control post-transcripcional de la expresión génica como es la proteína HuR (56). A pesar de que HuR no desempeña ninguna función relevante en la regulación de la expresión de β -F1-ATPasa (56), si proporciona un marcador independiente para el pronóstico de pacientes con cáncer de mama, y, en combinación con los marcadores de la *huella bioenergética* del tumor, permite discriminar aquellas pacientes con cáncer de mama que poseen un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad (56). Más recientemente, hemos identificado a la proteína G3BP1 como una proteína represora de la traducción específica de β -mARN (67) (Figura 2) cuya relevancia en cáncer está pendiente de ser estudiada. Al contrario de lo que ocurre en cáncer de mama, colon y pulmón, donde la disminución de la expresión de β -F1-ATPasa se ejerce a nivel de la traducción (65), en leucemia mieloide se ha descrito que la hipermetilación del promotor del gen es la causa responsable del silenciamiento del gen (68) (Figura 2). Otro mecanismo descrito, que afecta a la actividad de la fosforilación oxidativa en carcinoma colorrectal, es la pérdida de genes OXPHOS (69) (Figura 2). Posiblemente, alteraciones en el recambio de proteínas mitocondriales también pueden constituir una posible vía que contribuya a la adquisición del fenotipo bioenergético típico de los tumores.

Puesto que la contribución de la mitocondria a la biología del cáncer es tema actual de debate, recientemente hemos generado y caracterizado tres fenotipos celulares que presentan diferentes niveles de expresión de la proteína β -F1-ATPasa (16). Este modelo, nos ha permitido estudiar la implicación de la actividad bioenergética de la mitocondria en la progresión del cáncer colorrectal (16). Las tres líneas celulares presentan grandes diferencias estructurales, moleculares y funcionales en sus mitocondrias y en su capacidad

para generar tumores *in vivo*. Hemos confirmado, que la tasa de utilización aeróbica de la glucosa es función de la actividad de la fosforilación oxidativa mitocondrial, poniendo de manifiesto la importancia fisiológica del Efecto Pasteur en la biología del cáncer, tal y como enfatizó Otto Warburg a principios del siglo pasado (16). El fenotipo celular agresivo, que es altamente glucolítico, presenta alteraciones en la expresión de diversos genes implicados en el metabolismo energético, regulación del ciclo celular, apoptosis, adhesión celular, y angiogénesis (16). El análisis a nivel molecular y ultraestructural de los tumores derivados de las tres líneas celulares implantadas *in vivo* ha permitido contrastar que la progresión del cáncer de colon pasa, inevitablemente, por la selección de aquellas células que tienen reprimida la función bioenergética de sus mitocondrias. Dicho de otro modo, la actividad mitocondrial es incompatible con la progresión del cáncer (5, 16, 70). En este mismo estudio, demostramos que el fenotipo glucolítico de la célula tumoral es una característica adquirida debido al microambiente celular ya que es reversible y no viene impuesta por una modificación genética (16). En este contexto, el tratamiento de las células con dicloroacetato restaura parcialmente la diferenciación funcional de la mitocondria y disminuye la proliferación celular y el tamaño del tumor (16, 71). Por otro lado, el tratamiento de células altamente glucolíticas con inhibidores de la glucólisis como el iodoacetato o el 3-bromopiruvato promueve la muerte necrótica de las células tumorales y la regresión del tumor (61), convirtiendo al metabolismo energético de la célula tumoral en el talón de Aquiles del cáncer. En esencia, estos resultados confirman el papel de la mitocondria como supresor tumoral (5, 70).

REGULACIÓN ADICIONAL DE LA EXPRESIÓN/ACTIVIDAD DE LA MITOCONDRIA EN CÁNCER.

Recientemente, hemos demostrado que IF1, el inhibidor fisiológico de la H^+ -ATPasa mitocondrial, (72-74) aporta un mecanismo adicional por el cual las células tumorales son capaces de regular su metabolismo energético (75) (Figura 2). En este sentido, hemos manifestado que IF1 está sobreexpresado en cáncer de mama, colon y pulmón (75). La estructura y función de IF1 como inhibidor de la actividad hidrolasa de la H^+ -ATP sintasa ha sido estudiada en detalle cuando la respiración mitocondrial está alterada (72, 73, 76). En esta situación particular, la disminución del pH de la matriz mitocondrial promueve la activación de IF1 que es capaz de unirse a β -F1-ATPasa para evitar la hidrólisis de ATP y el malgasto de energía celular (72, 73, 77). Dado que la unión de IF1 a β -F1-ATPasa es

dependiente del estado energético de la mitocondria (72, 73) y las células cancerígenas tienen un potencial de membrana elevado (78), no cabría pensar que IF1 pudiera ejercer un efecto inhibitorio sobre la actividad de síntesis de ATP de la H^+ -ATP sintasa en cáncer. Sin embargo, la sobreexpresión en células cancerígenas de IF1 y su forma mutante independiente de pH, H49K, (75) promueve una disminución de la actividad de la H^+ -ATP sintasa, un aumento de la glucólisis aerobia así como un aumento en el potencial de membrana mitocondrial (75), todo ello, emulando los efectos de la oligomicina, un conocido inhibidor de la H^+ -ATP sintasa (75). Por el contrario, el silenciamiento de IF1 en células que expresan altos niveles endógenos de la proteína promueve una disminución en la glucólisis aerobia y un aumento de la actividad de la H^+ -ATP sintasa (75). Por tanto, en aquellas situaciones en las que la expresión de IF1 es elevada, como en algunos tumores y células cancerígenas (75), la proteína puede inhibir la actividad sintasa y/o la hidrolasa dependiendo tanto del estado energético de la mitocondria como de otros mecanismos post-transcripcionales que coordinen su unión a la misma. De acuerdo con esta idea, se ha demostrado recientemente que la delección de IEX-1, un gen que participa en la degradación de IF1, inhibe la actividad *in vivo* de la ATP sintasa (79). En conclusión, la regulación de la expresión de IF1 proporciona a la célula tumoral un mecanismo adicional de regulación de su metabolismo energético (75) (Figura 2).

GENES DEL CÁNCER Y REGULACIÓN DEL METABOLISMO ENERGÉTICO DE LOS TUMORES

La revitalización del metabolismo energético, y por extensión del “interés mitocondrial” en la biología del cáncer, ha experimentado un fuerte impulso en los últimos años debido al interés clínico y biotecnológico que puede suponer el metabolismo de la célula tumoral como estrategia para combatir la enfermedad. La mayoría de los estudios orientados a entender las bases moleculares del fenotipo altamente glucolítico del cáncer discuten la existencia de diferentes mecanismos que implican a la vía glucolítica, a la fosforilación oxidativa o a ambas rutas metabólicas (5, 26). El oncogén c-myc, que se encuentra sobreexpresado en la mayoría de las células cancerígenas, está implicado en la transactivación de un gran número de enzimas de la vía glucolítica, entre ellas la enzima lactato deshidrogenasa A (LDHA) y el transportador de glucosa GLUT1 (38, 80). En un estudio más reciente, se ha demostrado que, consistente con su implicación en proliferación, este oncogén controla la expresión transcripcional de genes esenciales para la biogénesis

mitocondrial (81), así como de la coordinación de eventos metabólicos y reguladores que son necesarios para la entrada y progresión a través del ciclo (33). c-myc regula la glutaminólisis (82), una ruta metabólica de gran importancia para la proliferación celular, a través de la represión del miARN 23a y miARN 23b (45). Este oncogén también es responsable del aumento de expresión de las proteínas de unión a ARN hnRNPI (PTB), hnRNPA1 y hnRNPA2 en tumores humanos (44). Estas proteínas aseguran la inclusión del exón 10 en el procesamiento del gen de la piruvato quinasa dando lugar a la isoforma PKM2 (44) que promueve la glucólisis aerobia y tumorigénesis (41).

En un determinado estadio del progreso tumoral las células cancerígenas son capaces de sobrevivir en ambientes hipóxicos. La respuesta celular a hipoxia se encuentra regulada por HIF1 α (*Hypoxia-inducible Factor 1 α*) que en condiciones limitantes de oxígeno se estabiliza e induce la expresión del transportador de glucosa GLUT1, diversas enzimas glucolíticas, así como factores que promueven angiogénesis, señales de crecimiento y supervivencia (83-85). Recientemente, se ha descrito que c-myc y HIF1 α actúan de forma sinérgica para promover la expresión de las enzimas piruvato deshidrogenasa quinasa 1 (PDK1) y hexokinasa II (HK-II), favoreciendo por un lado la inactivación del complejo piruvato deshidrogenasa (PDH) y por otro el metabolismo glucolítico de las células tumorales (86). Se ha demostrado que HIF1 α altera la actividad de la citocromo c oxidasa (COX) cambiando la composición molecular del complejo IV de la cadena respiratoria. Parece ser que la expresión preferencial de COX4-2 en hipoxia (en lugar de COX4-1) contribuye a una transferencia más eficiente de electrones al oxígeno limitando así la producción de especies reactivas de oxígeno en esta situación (87). Además, se ha demostrado que mutaciones de ganancia de función en HIF1 α en carcinomas renales, favorece indirectamente la represión de la biogénesis mitocondrial (88).

El oncogén Akt regula la proliferación, la supervivencia celular y promueve el aumento glucolítico de forma dosis-dependiente resultando fundamental para la supervivencia celular en ausencia de factores de crecimiento (89, 90). La sobreexpresión de Akt en melanomas radiales no invasivos promueve la expresión de enzimas de la vía glucolítica, estimula la glucólisis y favorece la transformación hacia un fenotipo de crecimiento vertical invasivo (36). En estudios más recientes, se ha demostrado que defectos en la respiración mitocondrial causados por manipulación genética, química o estrés hipóxico producen la inactivación de PTEN a través de un mecanismo redox que activa a Akt y confiere resistencia a los fármacos y ventajas de supervivencia en condiciones de hipoxia (91).

Otro gen que colabora en esta compleja transformación metabólica es el supresor tumoral p53. Esta proteína participa activamente en multitud de procesos en el contexto celular (92, 93). p53 es capaz de inducir la expresión de un inhibidor de la enzima fructosa bis-fosfatasa-2 denominado TIGAR, y de disminuir la expresión del transportador de glucosa GLUT1 (94). De este modo, mutaciones de pérdida de función de p53 resultan en la disminución de TIGAR y el aumento de la actividad transportadora de glucosa a través de GLUT1 lo que, en último término, supone un aumento en el flujo glucolítico celular (94, 95). Otros autores, han demostrado que la proteína p53 es capaz de modular la actividad respiratoria de la mitocondria a través de la activación del factor de ensamblaje de la citocromo c oxidasa, SCO2 (37). En este sentido, la pérdida de función tanto de p53 como de SCO2 desencadena la disfunción respiratoria de la mitocondria y favorece el metabolismo glucolítico celular (37). Recientemente, se ha demostrado que el supresor tumoral E3 ubiquitin ligasa APC/C-Cdh 1 disminuye la glucólisis mediante la activación de PFKFB3 y mutaciones en APC pueden estar relacionadas con el fenotipo Warburg del cáncer (96).

Además de la condición metabólica impuesta por la proliferación celular y la presión ejercida por el ambiente hipóxico en el cual se nutre y desarrolla el tumor, hay que tener presente que el fenotipo metabólico de la mayoría de los carcinomas humanos pasa por la disminución relativa de la H^+ -ATP sintasa así como por la sobreexpresión de su inhibidor fisiológico IF1 (Figura 2). En definitiva, proponemos que la caracterización de los mecanismos que promueven la represión de la actividad bioenergética de la mitocondria en cáncer, ya sea por hipermetilación del promotor (68), por control traduccional de β -mARN (65) o bien por la sobreexpresión de su inhibidor fisiológico IF1, allanará el sendero hacia un futuro próximo en el cual el cáncer será una patología susceptible de curación.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido realizado gracias a la financiación recibida del Ministerio de Educación y Ciencia (BFU2010-18903), el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Madrid y la Comunidad de Madrid (S-GEN-0269), España. El CBMSO recibe financiación institucional de la Fundación Ramón Areces.

ABREVIATURAS

¹⁸F	2-(¹⁸F)-2-desoxi-fluoro-D-glucosa.
GAPDH	Gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa.
HIF-1	Factor inducible por hipoxia 1.
NAD⁺/NADH	Nicotidamida-adenina dinucleótido oxidado/reducido.
PDH	Piruvato deshidrogenasa.
PET	Tomografía de emisión de positrones.
mARN	ARN mensajero.
β -mARN	ARN mensajero de la subunidad β -F1-ATPasa.
ARNBP	Proteína de unión a ARN.
UTR	Región no traducida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Satrustegui J, Pardo B y Del Arco A. (2007) Mitochondrial transporters as novel targets for intracellular calcium signaling. *Physiol Rev.* 87, 29-67.
2. Brunelle J K, Bell E L, Quesada N M, Vercauteren K, Tiranti V, Zeviani M, Scarpulla R C y Chandel N S. (2005) Oxygen sensing requires mitochondrial ROS but not oxidative phosphorylation. *Cell Metab.* 1, 409-414.
3. Jaattela M. (2004) Multiple cell death pathways as regulators of tumour initiation and progression. *Oncogene.* 23, 2746-2756.
4. Ravagnan L, Roumier T y Kroemer G. (2002) Mitochondria, the killer organelles and their weapons. *J Cell Physiol.* 192, 131-137.
5. Cuezva J M, Ortega A D, Willers I, Sanchez-Cenizo L, Aldea M y Sanchez-Arago M. (2009) The tumor suppressor function of mitochondria: translation into the clinics. *Biochim Biophys Acta.* 1792, 1145-1158.
6. Loeb L A. (2001) A mutator phenotype in cancer. *Cancer Res.* 61, 3230-3239.
7. Vogelstein B y Kinzler K W. (2004) Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med.* 10, 789-799.
8. Parsons R, Li G M, Longley M J, Fang W H, Papadopoulos N, Jen J, de la Chapelle A, Kinzler K W, Vogelstein B y Modrich P. (1993) Hypermutability and mismatch repair deficiency in RER+ tumor cells. *Cell.* 75, 1227-1236.

9. Meads M B, Gatenby R A y Dalton W S. (2009) Environment-mediated drug resistance: a major contributor to minimal residual disease. *Nat Rev Cancer*. 9, 665-674.
10. Iacobuzio-Donahue C A. (2009) Epigenetic changes in cancer. *Annu Rev Pathol*. 4, 229-249.
11. Cuezva J M, Sanchez-Arago M, Sala S, Blanco-Rivero A y Ortega A D. (2007) A message emerging from development: the repression of mitochondrial beta-F1-ATPase expression in cancer. *J Bioenerg Biomembr*. 39, 259-265.
12. Kroemer G y Pouyssegur J. (2008) Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. *Cancer Cell*. 13, 472-482.
13. Hanahan D y Weinberg R A. (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 144, 646-674.
14. Cuezva J M, Krajewska M, de Heredia M L, Krajewski S, Santamaria G, Kim H, Zapata J M, Marusawa H, Chamorro M y Reed J C. (2002) The bioenergetic signature of cancer: a marker of tumor progression. *Cancer Res*. 62, 6674-6681.
15. Isidoro A, Casado E, Redondo A, Acebo P, Espinosa E, Alonso A M, Cejas P, Hardisson D, Fresno Vara J A, Belda-Iniesta C, Gonzalez-Baron M y Cuezva J M. (2005) Breast carcinomas fulfill the Warburg hypothesis and provide metabolic markers of cancer prognosis. *Carcinogenesis*. 26, 2095-2104.
16. Sanchez-Arago M, Chamorro M y Cuezva J M. (2010) Selection of cancer cells with repressed mitochondria triggers colon cancer progression. *Carcinogenesis*. 31, 567-576.
17. Simonnet H, Alazard N, Pfeiffer K, Gallou C, Beroud C, Demont J, Bouvier R, Schagger H y Godinot C. (2002) Low mitochondrial respiratory chain content correlates with tumor aggressiveness in renal cell carcinoma. *Carcinogenesis*. 23, 759-768.
18. Warburg O. (1956) On the origin of cancer cells. *Science*. 123, 309-314.
19. Warburg O. (1956) On respiratory impairment in cancer cells. *Science*. 124, 269-270.
20. Krebs H. (1981) Otto Warburg: cell physiologist, biochemist and eccentric. Clarendon, Oxford, UK.
21. Weinhouse S. (1956) On respiratory impairment in cancer cells. *Science*. 124, 267-269.
22. Weinhouse S. (1976) Regulation of glucokinase in liver. *Curr. Top. Cell Regul*. 11, 1-50.
23. Lopez-Rios F, Sanchez-Arago M, Garcia-Garcia E, Ortega A D, Berrendero J R, Pozo-Rodriguez F, Lopez-Encuentra A, Ballestin C y Cuezva J M. (2007) Loss of the mitochondrial bioenergetic capacity underlies the glucose avidity of carcinomas. *Cancer Res*. 67, 9013-9017.
24. Plathow C y Weber W A. (2008) Tumor cell metabolism imaging. *J Nucl Med*. 49 Suppl 2, 43S-63S.
25. Rigo P, Paulus P, Kaschten B J, Hustinx R, Bury T, Jerusalem G, Benoit T y Foidart-Willems J. (1996) Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *Eur J Nucl Med*. 23, 1641-1674.
26. Vander Heiden M G, Cantley L C y Thompson C B. (2009) Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*. 324, 1029-1033.

27. Willers I M y Cuezva J M. (2010) Post-transcriptional regulation of the mitochondrial H(+)-ATP synthase: A key regulator of the metabolic phenotype in cancer. *Biochim Biophys Acta*. (on line)
28. Formentini L, Martinez-Reyes I y Cuezva J M. (2010) The mitochondrial bioenergetic capacity of carcinomas. *IUBMB Life*. 62, 554-560.
29. Ortega A D, Sanchez-Arago M, Giner-Sanchez D, Sanchez-Cenizo L, Willers I y Cuezva J M. (2009) Glucose avidity of carcinomas. *Cancer Lett*. 276, 125-135.
30. Tu B P y McKnight S L. (2006) Metabolic cycles as an underlying basis of biological oscillations. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 7: 696-701.
31. Schieke S M, McCoy J P, Jr. y Finkel T. (2008) Coordination of mitochondrial bioenergetics with G1 phase cell cycle progression. *Cell Cycle*. 7, 1782-1287.
32. Wang C, Li Z, Lu Y, Du R, Katiyar S, Yang J, Fu M, Leader J E, Quong A, Novikoff P M y Pestell R G. (2006) Cyclin D1 repression of nuclear respiratory factor 1 integrates nuclear DNA synthesis and mitochondrial function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103, 11567-11572.
33. Morrish F, Neretti N, Sedivy J M y Hockenbery D M. (2008) The oncogene c-Myc coordinates regulation of metabolic networks to enable rapid cell cycle entry. *Cell Cycle*. 7, 1054-1066.
34. Valcarce C, Navarrete R M, Encabo P, Loeches E, Satrustegui J y Cuezva J M. (1988) Postnatal development of rat liver mitochondrial functions. The roles of protein synthesis and of adenine nucleotides. *J Biol Chem*. 263, 7767-7775.
35. de Heredia M L, Izquierdo J M y Cuezva J M. (2000) A conserved mechanism for controlling the translation of beta-F1-ATPase mRNA between the fetal liver and cancer cells. *J Biol Chem*. 275, 7430-7437.
36. Govindarajan B, Sligh J E, Vincent B J, Li M, Canter J A, Nickoloff B J, Rodenburg R J, Smeitink J A, Oberley L, Zhang Y, Slingerland J, Arnold R S, Lambeth J D, Cohen C, Hilenski L, Griendling K, Martinez-Diez M, Cuezva J M y Arbiser J L. (2007) Overexpression of Akt converts radial growth melanoma to vertical growth melanoma. *J Clin Invest*. 117, 719-729.
37. Matoba S, Kang J G, Patino W D, Wragg A, Boehm M, Gavrilova O, Hurley P J, Bunz F y Hwang P M. (2006) p53 regulates mitochondrial respiration. *Science*. 312, 1650-1653.
38. Osthus R C, Shim H, Kim S, Li Q, Reddy R, Mukherjee M, Xu Y, Wonsey D, Lee L A y Dang C V. (2000) Deregulation of glucose transporter 1 and glycolytic gene expression by c-Myc. *J Biol Chem*. 275, 21797-217800.
39. Semenza G L, Artemov D, Bedi A, Bhujwalla Z, Chiles K, Feldser D, Laughner E, Ravi R, Simons J, Taghavi P y Zhong H. (2001) 'The metabolism of tumours': 70 years later. *Novartis Found Symp*. 240, 251-260.
40. Fang J S, Gillies R D y Gatenby R A. (2008) Adaptation to hypoxia and acidosis in carcinogenesis and tumor progression. *Semin Cancer Biol*. 18, 330-337.

41. Christofk H R, Vander Heiden M G, Harris M H, Ramanathan A, Gerszten R E, Wei R, Fleming M D, Schreiber S L y Cantley L C. (2008) The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth. *Nature*. 452, 230-233.
42. Christofk H R, Vander Heiden M G, Wu N, Asara J M y Cantley L C. (2008) Pyruvate kinase M2 is a phosphotyrosine-binding protein. *Nature*. 452, 181-186.
43. Dang C V. (2010) Rethinking the Warburg Effect with Myc Micromanaging Glutamine Metabolism. *Cancer Res*. 70, 859-862.
44. David C J, Chen M, Assanah M, Canoll P y Manley J L. (2010) HnRNP proteins controlled by c-Myc deregulate pyruvate kinase mRNA splicing in cancer. *Nature*. 463, 364-368.
45. Gao P, Tchernyshyov I, Chang T C, Lee Y S, Kita K, Ochi T, Zeller K I, De Marzo A M, Van Eyk J E, Mendell J T y Dang C V. (2009) c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism. *Nature*. 458, 762-765.
46. Carew J S y Huang P. (2002) Mitochondrial defects in cancer. *Mol Cancer*. 1, 9.
47. Fliss M S, Usadel H, Caballero O L, Wu L, Buta M R, Eleff S M, Jen J y Sidransky D. (2000) Facile detection of mitochondrial DNA mutations in tumors and bodily fluids. *Science*. 287, 2017-2019.
48. Polyak K, Li Y, Zhu H, Lengauer C, Willson J K, Markowitz S D, Trush M A, Kinzler K W y Vogelstein B. (1998) Somatic mutations of the mitochondrial genome in human colorectal tumours. *Nat. Genet*. 20, 291-293.
49. Tan D J, Bai R K y Wong L J. (2002) Comprehensive scanning of somatic mitochondrial DNA mutations in breast cancer. *Cancer Res*. 62, 972-976.
50. Baysal B E, Ferrell R E, Willett-Brozick J E, Lawrence E C, Myssiorek D, Bosch A, van der Mey A, Taschner P E, Rubinstein W S, Myers E N, Richard C W, 3rd, Cornelisse C J, Devilee P y Devlin B. (2000) Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science*. 287, 848-851.
51. Habano W, Sugai T, Nakamura S, Uesugi N, Higuchi T, Terashima M y Horiuchi S. (2003) Reduced expression and loss of heterozygosity of the SDHD gene in colorectal and gastric cancer. *Oncol Rep*. 10, 1375-1380.
52. Neumann H P, Pawlu C, Peczkowska M, Bausch B, McWhinney S R, Muresan M, Buchta M, Franke G, Klisch J, Bley T A, Hoegerle S, Boedeker C C, Opocher G, Schipper J, Januszewicz A y Eng C. (2004) Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA*. 292, 943-951.
53. Cuezva J M, Chen G, Alonso A M, Isidoro A, Misek D E, Hanash S M y Beer D G. (2004) The bioenergetic signature of lung adenocarcinomas is a molecular marker of cancer diagnosis and prognosis. *Carcinogenesis*. 25, 1157-1163.

54. Isidoro A, Martinez M, Fernandez P L, Ortega A D, Santamaria G, Chamorro M, Reed J C y Cuezva J M. (2004) Alteration of the bioenergetic phenotype of mitochondria is a hallmark of breast, gastric, lung and oesophageal cancer. *Biochem J.* 378, 17-20.
55. Acebo P, Giner D, Calvo P, Blanco-Rivero A, Ortega A D, Fernandez P L, Roncador G, Fernandez-Malave E, Chamorro M y Cuezva J M. (2009) Cancer abolishes the tissue type-specific differences in the phenotype of energetic metabolism. *Transl Oncol.* 2, 138-145.
56. Ortega A D, Sala S, Espinosa E, Gonzalez-Baron M y Cuezva J M. (2008) HuR and the bioenergetic signature of breast cancer: a low tumor expression of the RNA-binding protein predicts a higher risk of disease recurrence. *Carcinogenesis.* 29, 2053-2061.
57. Lin P C, Lin J K, Yang S H, Wang H S, Li A F y Chang S C. (2008) Expression of beta-F1-ATPase and mitochondrial transcription factor A and the change in mitochondrial DNA content in colorectal cancer: clinical data analysis and evidence from an in vitro study. *Int J Colorectal Dis.* 23, 1223-1232.
58. Santamaria G, Martinez-Diez M, Fabregat I y Cuezva J M. (2006) Efficient execution of cell death in non-glycolytic cells requires the generation of ROS controlled by the activity of mitochondrial H⁺-ATP synthase. *Carcinogenesis.* 27, 925-935.
59. Hernlund E, Hjerpe E, Avall-Lundqvist E y Shoshan M. (2009) Ovarian carcinoma cells with low levels of beta-F1-ATPase are sensitive to combined platinum and 2-deoxy-D-glucose treatment. *Mol Cancer Ther.* 8, 1916-1923.
60. Shin Y K, Yoo B C, Chang H J, Jeon E, Hong S H, Jung M S, Lim S J y Park J G. (2005) Down-regulation of mitochondrial F1F0-ATP synthase in human colon cancer cells with induced 5-fluorouracil resistance. *Cancer Res.* 65, 3162-3170.
61. Sanchez-Arago M, Cuezva JM. (2011) The bioenergetic signature of isogenic colon cancer cells predicts the cell death response to treatment with 3-bromopyruvate, iodoacetate or 5-fluorouracil. *J Transl Med.* 9(1), 19.
62. Matsuyama S, Xu Q, Velours J y Reed J C. (1998) The Mitochondrial F0F1-ATPase proton pump is required for function of the proapoptotic protein Bax in yeast and mammalian cells. *Mol Cell.* 1, 327-336.
63. Izquierdo J M y Cuezva J M. (1997) Control of the translational efficiency of beta-F1-ATPase mRNA depends on the regulation of a protein that binds the 3' untranslated region of the mRNA. *Mol Cell Biol.* 17, 5255-5268.
64. Martinez-Diez M, Santamaria G, Ortega A D y Cuezva J M. (2006) Biogenesis and Dynamics of Mitochondria during the Cell Cycle: Significance of 3'UTRs. *PLoS One.* 1, e107.
65. Willers I M, Isidoro A, Ortega A D, Fernandez P L y Cuezva J M. (2010) Selective inhibition of beta-F1-ATPase mRNA translation in human tumours. *Biochem J.* 426, 319-326.

66. Izquierdo J M y Cuezva J M. (2000) Internal-ribosome-entry-site functional activity of the 3'-untranslated region of the mRNA for the beta subunit of mitochondrial H⁺-ATP synthase. *Biochem J.* 346, 849-855.
67. Ortega A D, Willers I M, Sala S y Cuezva J M. (2010) Human G3BP1 interacts with beta-F1-ATPase mRNA and inhibits its translation. *J Cell Sci.* 123, 2685-2696.
68. Li R J, Zhang G S, Chen Y H, Zhu J F, Lu Q J, Gong F J y Kuang W Y. (2010) Down-regulation of mitochondrial ATPase by hypermethylation mechanism in chronic myeloid leukemia is associated with multidrug resistance. *Ann Oncol.* 7, 1506-1514.
69. Sheffer M, Bacolod M D, Zuk O, Giardina S F, Pincas H, Barany F, Paty P B, Gerald W L, Notterman D A y Domany E. (2009) Association of survival and disease progression with chromosomal instability: a genomic exploration of colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106, 7131-7136.
70. Schulz T J, Thierbach R, Voigt A, Drewes G, Mietzner B, Steinberg P, Pfeiffer A F y Ristow M. (2006) Induction of oxidative metabolism by mitochondrial frataxin inhibits cancer growth: Otto Warburg revisited. *J Biol Chem.* 281, 977-981.
71. Bonnet S, Archer S L, Allalunis-Turner J, Haromy A, Beaulieu C, Thompson R, Lee C T, Lopaschuk G D, Puttagunta L, Bonnet S, Harry G, Hashimoto K, Porter C J, Andrade M A, Thebaud B y Michelakis E D. (2007) A mitochondria-K⁺ channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth. *Cancer Cell.* 11, 37-51.
72. Cabezon E, Butler P J, Runswick M J y Walker J E. (2000) Modulation of the oligomerization state of the bovine F1-ATPase inhibitor protein, IF1, by pH. *J Biol Chem.* 275, 25460-25464.
73. Gledhill J R, Montgomery M G, Leslie A G y Walker J E. (2007) How the regulatory protein, IF(1), inhibits F(1)-ATPase from bovine mitochondria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104, 15671-15676.
74. Pullman M E y Monroy G C. (1963) A Naturally Occurring Inhibitor of Mitochondrial Adenosine Triphosphatase. *J Biol Chem.* 238, 3762-3769.
75. Sanchez-Cenizo L, Formentini L, Aldea M, Ortega A D, Garcia-Huerta P, Sanchez-Arago M y Cuezva J M. (2010) Up-regulation of the ATPase inhibitory factor 1 (IF1) of the mitochondrial H⁺-ATP synthase in human tumors mediates the metabolic shift of cancer cells to a Warburg phenotype. *J Biol Chem.* 285, 25308-25313.
76. Rouslin W y Broge C W. (1993) Mechanisms of ATP conservation during ischemia in slow and fast heart rate hearts. *Am J Physiol.* 264, C209-C216.
77. Sah J F, Kumar C y Mohanty P. (1993) pH dependent conformational changes modulate functional activity of the mitochondrial ATPase inhibitor protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 194, 1521-1528.

78. Modica-Napolitano J S y Singh K. (2002) Mitochondria as targets for detection and treatment of cancer. *Expert Rev Mol Med.* 2002, 1-19.
79. Shen L, Zhi L, Hu W y Wu M X. (2009) IEX-1 targets mitochondrial F1Fo-ATPase inhibitor for degradation. *Cell Death Differ.* 16, 603-612.
80. Shim H, Dolde C, Lewis B C, Wu C S, Dang G, Jungmann R A, Dalla-Favera R y Dang C V. (1997) c-Myc transactivation of LDH-A: implications for tumor metabolism and growth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 94, 6658-6663.
81. Kim J, Lee J H y Iyer V R. (2008) Global identification of Myc target genes reveals its direct role in mitochondrial biogenesis and its E-box usage in vivo. *PLoS One.* 3, e1798.
82. Kovacevic Z y Morris H P. (1972) The role of glutamine in the oxidative metabolism of malignant cells. *Cancer Res.* 32, 326-333.
83. Ebert B L, Firth J D y Ratcliffe P J. (1995) Hypoxia and mitochondrial inhibitors regulate expression of glucose transporter-1 via distinct Cis-acting sequences. *J Biol Chem.* 270, 29083-29089.
84. Semenza G L. (2008) Hypoxia-inducible factor 1 and cancer pathogenesis. *IUBMB Life.* 60:591-597.
85. Semenza G L, Roth P H, Fang H M y Wang G L. (1994) Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem.* 269, 23757-23763.
86. Kim J W, Gao P, Liu Y C, Semenza G L y Dang C V. (2007) 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.* 27, 7381-7393.
87. Fukuda R, Zhang H, Kim J W, Shimoda L, Dang C V y Semenza G L. (2007) HIF-1 regulates cytochrome oxidase subunits to optimize efficiency of respiration in hypoxic cells. *Cell.* 129, 111-122.
88. Zhang H, Gao P, Fukuda R, Kumar G, Krishnamachary B, Zeller K I, Dang C V y Semenza G L. (2007) HIF-1 inhibits mitochondrial biogenesis and cellular respiration in VHL-deficient renal cell carcinoma by repression of C-MYC activity. *Cancer Cell.* 11, 407-420.
89. Cheng J Q, Altomare D A, Klein M A, Lee W C, Kruh G D, Lissy N A y Testa J R. (1997) Transforming activity and mitosis-related expression of the AKT2 oncogene: evidence suggesting a link between cell cycle regulation and oncogenesis. *Oncogene.* 14, 2793-2801.
90. Rathmell J C, Fox C J, Plas D R, Hammerman P S, Cinalli R M y Thompson C B. (2003) Akt-directed glucose metabolism can prevent Bax conformation change and promote growth factor-independent survival. *Mol Cell Biol.* 23, 7315-7328.
91. Pelicano H, Xu R H, Du M, Feng L, Sasaki R, Carew J S, Hu Y, Ramdas L, Hu L, Keating M J, Zhang W, Plunkett W y Huang P. (2006) Mitochondrial respiration defects in cancer cells cause activation of Akt survival pathway through a redox-mediated mechanism. *J Cell Biol.* 175, 913-923.

92. Mathupala S P, Heese C y Pedersen P L. (1997) Glucose catabolism in cancer cells. The type II hexokinase promoter contains functionally active response elements for the tumor suppressor p53. *J Biol Chem.* 272, 22776-22780.
93. Smith T A, Sharma R I, Thompson A M y Paulin F E. (2006) Tumor 18F-FDG incorporation is enhanced by attenuation of P53 function in breast cancer cells in vitro. *J Nucl Med.* 47, 1525-1530.
94. Bensaad K, Tsuruta A, Selak M A, Vidal M N, Nakano K, Bartrons R, Gottlieb E y Vousden K H. (2006) TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis. *Cell.* 126, 107-120.
95. Bensaad K y Vousden K H. (2007) p53: new roles in metabolism. *Trends Cell Biol.* 17, 286-291.
96. Almeida A, Bolanos J P y Moncada S. (2010) E3 ubiquitin ligase APC/C-Cdh1 accounts for the Warburg effect by linking glycolysis to cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107, 738-741.