

Kinga Ciesielska¹,
Joanna Śledziona²,
Paweł Bogdański²,
Beata Brajer-Luftmann³,
Marta Stelmach-Mardas²,
Marcin Mardas¹

¹Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra i Zakład Leczenia Otyłości,
Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki
Klinicznej, Uniwersytet Medyczny

im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii
i Onkologii Pulmonologicznej Uniwersytet
Medyczny im. im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Metabolizm komórki nowotworowej

Cancer cell metabolism

STRESZCZENIE

Stała proliferacja oraz szybki i niekontrolowany metabolizm promują wzrost i rozwój komórek nowotworowych. Komórki nowotworowe charakteryzują się zdolnością adaptacyjną metabolizmu w zależności od dostępu tlenu. Metabolizm zróżnicowanej, normalnej komórki w warunkach tlenowych obejmuje glikolizę, cykl kwasu cytrynianowego i łańcuch transportu elektronów w celu wytworzenia energii ATP. W warunkach ograniczonej dostępności tlenu następuje beztlenowa glikoliza, w wyniku której wytwarzane jest znacznie mniej energii, a produktem końcowym jest mleczan. W przypadku komórek nowotworowych cząsteczki pirogronianu powstające w wyniku glikolizy tlenowej są przekształcane w mniejszą liczbę cząsteczek ATP. Przypuszcza się, że ograniczona ilość powstałej energii kompensuje gromadzenie biomasy oraz redukuje ryzyko apoptozy dzięki zmniejszonemu uwalnianiu RFT przez mitochondria. Sama produkcja mleczanu indukuje wzrost guzów. Taki model metabolizmu nosi nazwę „efekt Warburga”. Z jednej strony sugeruje się, że jest konsekwencją niekontrolowanego metabolizmu nowotworów, z drugiej — ich przyczyną. Istnieje jednak silny związek pomiędzy czynnikami genetycznymi, modulacją epigenetyczną, nadzorem immunologicznym nowotworu i efektem Warburga.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2021, vol. 12, no 2, 82–88)

Słowa kluczowe: metabolizm, komórka nowotworowa, mitochondria, glikoliza tlenowa

ABSTRACT

Constant proliferation and fast, uncontrolled metabolism cooperate together to indicate growth and increase cancer cells. The adaptive ability of the organism in relations to the availability of oxygen is the main hallmark of cancer. Metabolism of normal cells involves glycolysis, the Krebs cycle and electron transport chain. These processes are related to ATP production. Anaerobic glycolysis occurs in conditions of reduced availability of oxygen. In hypoxic conditions cells yield significantly less energy with lactate as a final product. The metabolism exhibited by tumor cells involves an increased rate of aerobic glycolysis, known as the Warburg effect. In aerobic glycolysis, pyruvate molecules yielded from glycolysis are converted into fewer molecules of ATP even in the presence of oxygen. There are assumptions that a small amount of produced energy is related to biomass compensation, minimized production of reactive oxygen species and the production of lactate to further fuel growth of tumors. This is constantly unknown if the Warburg effect is the cause of uncontrolled metabolism or implication.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2021, vol. 12, no 2, 82–88)

Key words: metabolism, cancer cell, mitochondria, aerobic glycolysis

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Marcin Mardas

Katedra Onkologii

UM im. K. Marcinkowskiego

ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań

e-mail: marcin.mardas@ump.edu.pl

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2081–2450

e-ISSN 2081–531X

WSTĘP

Metabolizm komórek nowotworowych kontrolowany jest przez wiele genów (m.in.: *GAPDH*, *PKM*) indukujących proces proliferacji oraz zwiększonego zapotrzebowania na glukozę [1]. Procesy te zachodzą w komórkach w sposób ciągły, niezależnie od dostępności tlenu oraz innych produktów. W wyniku wieloetapowych przemian komórki nowotworowe proliferują nawet w stanach hipoksji, a sam proces został opisany w literaturze przedmiotu jako „efekt Warburga” [1, 2]. Adaptacja komórek do tego typu metabolizmu jest możliwa dzięki zwiększonej ekspresji szeregu enzymów glikolitycznych powodujących nasilenie glikolizy (*HK*, *PFK1*, *PKM2*, *LDHA*) [3]. Pełniejsze poznanie procesów metabolicznych zachodzących w komórkach nowotworowych stanowi kluczowy aspekt w prowadzeniu dalszych badań w zakresie diagnostyki i samych markerów nowotworowych. W wymiarze praktycznym jest kluczowe dla efektywnego leczenia pacjentów w kontekście rozwoju terapii celowanych oraz leczenia żywieniowego.

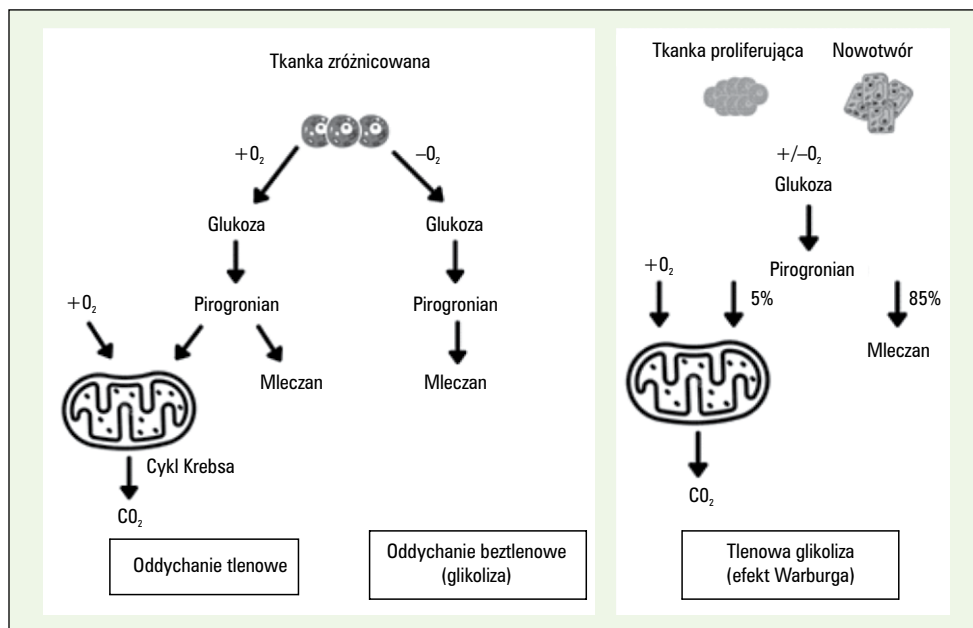
PROCES ODDYCHANIA KOMÓRKOWEGO

Oddychanie komórkowe to proces kataboliczny polegający na rozkładzie złożonych związków organicznych na związki proste. Głównym celem tego procesu jest wytworzenie energii w postaci adenosynotryfosforanu (*ATP*, *adenosine triphosphate*), który warunkuje podtrzymywanie podstawowych procesów życiowych komórki [4]. W zależności od warunków środowiskowych i typu komórki jego mechanizm oraz produkty końcowe mogą być różne. W przeciwieństwie do prawidłowo różnicujących się komórek, których mechanizm oddychania opiera się głównie na mitochondrialnej fosforylacji oksydacyjnej, komórki nowotworowe większość energii wytwarzają w procesie glikolizy tlenowej [5]. Glukoza jest podstawowym substratem niezbędnym

do procesu oddychania. Proces oddychania zachodzący z udziałem tlenu jest nazywany oddychaniem tlenowym lub fosforylacją oksydacyjną (*OXPHOS*, *oxidative phosphorylation*). Oddychanie tlenowe składa się z czterech kolejnych etapów: glikolizy, utleniania pirogronianu, cyklu kwasu cytrynowego (tzw. cykl Krebsa), fosforylacji oksydacyjnej. Powstałe w wyniku glikolizy cząsteczki pirogronianu są przenoszone do mitochondriów, gdzie przekształcają się w grupy acetylowe i wiążą się z koenzymem A, tworząc acetylo-CoA. Następnie acetylo-CoA dołącza do cyklu Krebsa w matrix mitochondrialnej. W wyniku tego procesu powstaje jedna cząsteczka *ATP*, trzy cząsteczki zredukowanej formy utleniona dinukleotydu (*NADH*) i jeden zredukowany dinukleotyd flawinoadeninowy (*FADH2*). Energia jest skumulowana w postaci stężenia protonów między przestrzenią międzymbłonową a matrix, gdzie ostatecznie zostaje przekształcona na drodze chemiosmozy do *ATP* [1, 4, 6].

Oddychanie beztlenowe to reakcja kataboliczna przebiegająca bez udziału tlenu. Elementem wspólnym dla obu typów oddychania jest glikoliza będąca cyklem reakcji biochemicznych zachodzących przy udziale enzymu kinazy pirogronianowej (*PK*): z jednej cząsteczki glukozy powstają dwie cząsteczki kwasu pirogronowego [6]. Fermentacja to rodzaj oddychania beztlenowego zachodzący w obrębie cytoplazmy komórki i składający się z dwóch etapów: glikolizy i redukcji. W czasie fermentacji reakcje łańcucha oddechowego nie zachodzą, a powstałe po glikolizie zredukowane cząsteczki *NADH* nie mogą ulec re-oksydacji do formy wyjściowej *NAD⁺*. Aby jednak proces glikolizy przebiegał bez zakłóceń niezbędne jest oddanie elektronów z *NADH* na alternatywny akceptor, którym w przypadku fermentacji jest pirogronian lub jego pochodne. Dzięki temu pula dostępnych cząsteczek *NAD⁺* wzrasta i moż-

► W przeciwieństwie do prawidłowo różnicujących się komórek, których mechanizm oddychania opiera się głównie na mitochondrialnej fosforylacji oksydacyjnej, komórki nowotworowe większość energii wytwarzają w procesie glikolizy tlenowej ◀◀



Rycina 1. Schemat oddychania tlenowego, beztlenowego i glikolizy tlenowej

►► Wykazano, że oddychanie beztlenowe występuje zarówno w komórkach macierzystych tkanek prawidłowych (embrionalne, hematopoetyczne, mezenchymalne, nerwowe), jak i komórkach nowotworowych ◀◀

liwie jest utlenianie kolejnych cząsteczek glukozy [1, 4]. W zależności od produktu końcowego, który ostatecznie powstaje w wyniku redukcji pirogronianu wyróżnia się kilka rodzajów fermentacji (fermentacja alkoholowa — produkt końcowy: etanol oraz mlekowa — produkt końcowy: kwas mlekowy) [6]. Wykazano, że oddychanie beztlenowe występuje zarówno w komórkach macierzystych tkanek prawidłowych (embrionalne, hematopoetyczne, mezenchymalne, nerwowe), jak i komórkach nowotworowych. Zwiększone działanie metabolizmu pozamitochondrialnego komórek nowotworowych ma prawdopodobnie na celu szybsze pozyskiwanie energii oraz składników odżywczych niezbędnych do wzrostu i niekontrolowanej proliferacji [1, 7]. Metabolizm komórek nowotworowych jest obiektem zainteresowań naukowców w związku z wyborem przez komórki nowotworowe o wysokim zapotrzebowaniu procesu dającego mniejszą ilość ATP [8]. Warto przypomnieć, że w warunkach tlenowych z rozpadu jednej cząsteczki glu-

kozy wytwarzane jest 36 cząsteczek ATP. W metabolizmie beztlenowym powstają tylko dwie cząsteczki ATP, co powoduje, że proces ten jest mało wydajny [8, 9] (ryc. 1). Produkcja mleczanu z glukozy zachodzi do 100 razy szybciej niż całkowite utlenianie glukozy, które ma miejsce w mitochondriach [10]. Proces ten może mieć znaczącą przewagę, biorąc pod uwagę fakt, że komórka nowotworowa wykazuje zwiększony metabolizm glikolityczny w porównaniu z prawidłowo różnicującymi się komórkami. Uważa się więc, że zwiększone zużycie glukozy jest wykorzystywane raczej jako źródło dla procesów anabolicznych i biomasy, które są potrzebne do wzrostu szybko proliferujących komórek. Węgiel wykorzystuje się do tworzenia się *de novo* nukleotydów, lipidów i białek i może być przekierowany na kilka szlaków metabolicznych, które powstają w wyniku glikolizy. Istotną rolę odgrywa również powstały podczas glikolizy mleczan stanowiący unikalny substrat, dający możliwość włączenia się do szlaków metabolicznych [11, 12].

EFEKT WARBURGA A METABOLIZM KOMÓRKI NOWOTWOROWEJ

Komórki nowotworowe charakteryzuje zbiór cech, dzięki którym możliwe jest powstawanie guza nowotworowego oraz tworzenie przerzutów do innych części ciała, między innymi: nieograniczony potencjał replikacyjny, zdolność do ciągłej angiogenezy, możliwość inwazji sąsiednich tkanek i tworzenia przerzutów, niezależnienie od zewnętrznych sygnałów wzrostu, brak wrażliwości na inhibitory wzrostu, indukowanie stanów zapalnych, zdolność do metabolicznego przeprogramowania w stanach hipoksji [1, 11].

Jednym z modeli metabolizmu komórek nowotworowych jest efekt Warburga. Wyniki badań wykazały, że przeprogramowanie metaboliczne komórek nowotworowych spowodowało przesunięcie metabolizmu w kierunku wytwarzania dużych ilości mleczanu nawet w warunkach dostępu do tlenu [13]. Już we wstępnych badaniach we wczesnych latach dwudziestych XX wieku sugerowano, że komórki nowotworowe charakteryzuje fenotyp glikolizy tlenowej. Otto Warburg zauważył, że tkanki nowotworowe do syntezy ATP używają systemu opartego na przekształceniu glukozy do mleczanu, nie wykorzystując do tego procesu mitochondrialnej fosforylacji oksydacyjnej [14]. Opierając się na obserwacjach Warburga przez długi czas sądzono, że ten typ oddychania wynika z dysfunkcji mitochondriów spowodowanej nowotworem. Obecnie wiadomo, że mitochondria komórek nowotworowych działają w sposób prawidłowy, a efekt Warburga jest wynikiem złożonego mechanizmu przeprogramowania metabolizmu komórki [15]. Wybór glikolizy tlenowej w komórkach nowotworowych jest prawdopodobnie skutkiem zmian epigenetycznych w protoonkogenach i genach supresorowych nowotworów w wieloetapowym procesie kancerogenezy [13]. Dowiedziono również, że taką formę od-

dychania mogą wykazywać szybko proliferujące komórki prawidłowe [1]. Można, więc wnioskować, że metabolizm komórek nowotworowych wzoruje się na podstawie fenotypu komórek szybko proliferujących, a więc glikoliza tlenowa jest korzystna dla procesu proliferacji.

Inna hipoteza dotycząca procesu oddychania komórek nowotworowych sugeruje współpracę pomiędzy aktywowanymi fibroblastami podścieliska a komórkami nowotworowymi. W tym przypadku zakłada się, że komórki nowotworowe uszkodzają zrąb komórek zdrowych, przekształcając go we własną fabrykę do produkcji bogatych energetycznie metabolitów. Komórki nowotworowe wywołują efekt Warburga (glikolizę tlenową) w sąsiednich fibroblastach zrębu zdrowych komórek. Te ulegają przemianom i zaczynają przeprowadzać proces oddychania, wytwarzając pirogronian i mleczan na drodze glikolizy tlenowej. Następnie komórki nowotworowe pobierają gotowe, bogate energetycznie metabolity i wykorzystują je we własnych mitochondriach na drodze cyklu kwasu cytrynianowego i fosforylacji oksydacyjnej. W wyniku przemian uzyskują duże ilości ATP, co skutkuje większą zdolnością do proliferacji. Sam proces nosi nazwę „odwrotnego efektu Warburga” [16, 17].

ROLA CZYNNIKA TRANSKRYPCYJNEGO HIF-1 W HIPOKSJI

Mało rozbudowana sieć naczyń krwionośnych w szybko proliferujących komórkach doprowadza niekiedy do słabej dostępności tlenu i przyczynia się do zmian w metabolizmie. Mikrośrodowisko guza litego charakteryzuje się zdeorganizowanym mikrokrążeniem, podwyższonym ciśnieniem śródmiąższowym oraz obecnością niedotlenienia i brakiem stref tlenowych [18]. Niskie stężenie tlenu w komórkach, powoduje aktywację czynnika transkrypcyjnego indukowanego hipoksją HIF-1. Stan hipok-

►► Obecnie wiadomo, że mitochondria komórek nowotworowych działają w sposób prawidłowy, a efekt Warburga jest wynikiem złożonego mechanizmu przeprogramowania metabolizmu komórki ◀◀

▶▶ Niskie stężenie tlenu w komórkach, powoduje aktywację czynnika transkrypcyjnego indukowanego hipoksją HIF-1. Stan hipoksji charakterystyczny dla komórek nowotworowych ma duży wpływ na metabolizm glukozy ◀◀

▶▶ Niekontrolowany metabolizm komórek nowotworowych charakteryzujący się zwiększonym zapotrzebowaniem na glukozę, przekłada się na zwiększoną ekspresję błonowych transporterów glukozy określanych jako GLUT ◀◀

▶▶ Nadmiar RFT może skutkować zwiększonym tempem proliferacji, powstawaniem mutacji DNA i niestabilnością genomu ◀◀

sji charakterystyczny dla komórek nowotworowych ma duży wpływ na metabolizm glukozy [11, 13, 18].

Warunki hipoksji przyczyniają się do aktywacji kinazy dehydrogenazy pirogronianowej (PDK1, *pyruvate dehydrogenase kinase 1*) przez czynnik indukowany hipoksją (HIF-1, *hypoxia-inducible factor 1*), co z kolei hamuje dehydrogenazę pirogronianu i powstawanie acetylo-CoA z pirogronianu [19]. Zahamowanie tego procesu indukuje zwiększoną produkcję mleczanu, a jednocześnie nasila ekspresję genów białek adaptujących metabolizm komórki do zmniejszonej dostępności tlenu [20].

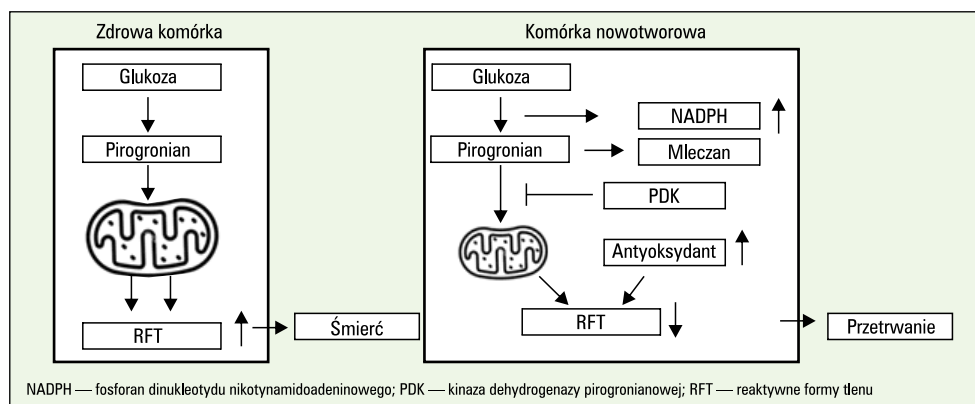
Niekontrolowany metabolizm komórek nowotworowych charakteryzujący się zwiększonym zapotrzebowaniem na glukozę, przekłada się na zwiększoną ekspresję błonowych transporterów glukozy określanych jako GLUT (*glucose transporter*) [21]. Odnotowano pozytywny związek pomiędzy ekspresją HIF-1 a formami transporterów glukozy GLUT-1 i GLUT-3 w przypadku nowotworów. Ponieważ transportery te wskazują wysokie powinowactwo do glukozy i przenoszą ją z dużą wydajnością, stanowią jednocześnie kluczowy czynnik limitujący metabolizm glukozy w komórkach guza. Normowanie poziomu GLUT-1 i 3 stanowi potencjalny cel chemioterapii [22, 23].

Aminokwasem odgrywającym znaczącą rolę w procesie oddychania jest glutamina, pełniąca rolę substratu i donoru atomów azotu w komórkach proliferujących [24]. W skład cyklu kwasu cytrynianowego wchodzi poprzez przekształcenie do glutaminianu, a następnie do α -ketoglutaranu (α -KG), który poprzez pośredniczenie w cyklu kwasu cytrynianowego przyczynia się do powstawania tak zwanego hybrydowego cyklu kwasów trikarboksylowych (TCA, *tricarboxylic acid*), w którym część cząsteczek pochodzi z glukozy, a część z przekształcenia glutaminy [1, 2, 9]. W stanach hipoksji glu-

tamina może zostać wykorzystana do syntezy białek, nukleotydów i lipidów za pomocą redukcyjnej karboksylacji. W warunkach niedoboru glukozy cykl TCA może zostać przeprogramowany tak, aby był napędzany przez glutaminę. Glutamina dostarcza komórkowe ATP wyodrębnione w biosyntezie. Taka forma uzupełniania ATP w cyklu TCA to proces anaplerozy [10, 24].

MECHANIZMY PRZECIWUTLENIAJĄCE W KOMÓRKACH NOWOTWOROWYCH

Wytwarzanie reaktywnych form tlenu (RFT) to nieodłączny element tlenowego metabolizmu komórek. Ich obecność w niewielkim stężeniu jest potrzebna do prawidłowego przebiegu procesów metabolicznych w komórkach [25]. Brak równowagi między wytwarzaniem RFT a kontrolowaniem ich przez system antyoksydacyjny prowadzi do powstania stresu oksydacyjnego. W wyniku podwyższonego stężenia RFT w organizmie może dochodzić do uszkodzenia DNA, białek i lipidów. Wykazano, że RFT mają znaczący udział w metabolizmie komórek nowotworowych, a ich podwyższone stężenie wpływa na uruchomienie właściwości adaptacyjnych. Nadmiar RFT może skutkować zwiększonym tempem proliferacji, powstawaniem mutacji DNA i niestabilnością genomu. Szybka adaptacja komórek nowotworowych do nowych warunków środowiskowych może się przyczyniać do oporności na pewne grupy leków stosowanych w terapii nowotworów [26]. Jednym z mechanizmów, przez który dochodzi w komórkach nowotworowych do produkowania zwiększonej ilości RFT jest zaburzony mechanizm mitochondrialnego łańcucha oddechowego [5, 8, 26]. Zachwianie niskiego poziomu RFT i równowagi redoks powoduje destrukcję makrocząsteczek i nieuchronną śmierć komórki. Dlatego RFT i izoforma kinazy pirogronianowej (PKM2) tworzą pętle ujemnego sprzężenia zwrotnego, aby utrzymać RFT w tolerowanym



Rycina 2. Mechanizm antyoksydacyjny komórek nowotworowych

i funkcjonalnym zakresie. Komórki nowotworowe wykształciły wewnątrzkomórkowy kompleksowy system antyoksydacyjny, pozwalający na dostarczanie równoważników redukujących RFT lub ich usuwanie w razie potrzeby (ryc. 2) [26, 27].

PODSUMOWANIE

Mimo że glikoliza odgrywa kluczową rolę w metabolizmie komórek nowotworowych, cykl kwasu cytrynianowego jest nadal aktywny. Jego cel to wytworzenie substratów anabolicznych i onkometabolitów, które podtrzymują proliferację nowotworu. Ponieważ pirogronian wytwarzany w procesie glikolizy jest w większości ukierunkowany na proces fermentacji mlekowej, zamiast przekształcania się w acetylo-CoA i przemianie w mitochondriach, to właśnie glutaminoliza dostarcza półprodukty potrzebne do cyklu kwasu cytrynianowego. Połączenie tych dwóch szlaków metabolicznych ma fundamentalne znaczenie dla przetrwania i proliferacji nowotworów, co w związku z tym stanowi potencjalny cel terapii przeciwnowotworowej.

PIŚMIENNICTWO:

- Gasińska A, Janecka A, Adamczyk A, et al. Jak oddychają komórki nowotworowe? *Journal of Oncology*. 2013; 63(2): 124S–131S.
- Graboń W, Otto-Ślusarczyk D, Barańczyk-Kuźma A. Wpływ tlenu na efekt Warburga: czy w komórkach nowotworowych mleczan powstaje tylko z glukozy? *Postepy Hig Med Dosw*. 2018; 72: 481S–490S.
- Sarnowska E, Leszczyński M, Macech-Klicka E, et al. Zaburzenia metabolizmu i funkcji enzymów metabolicznych a proces nowotworzenia. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2016; 66(2): 151–159, doi: [10.5603/njo.2016.0024](https://doi.org/10.5603/njo.2016.0024).
- Pasternak K. *Biochemia*. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2013: 109S–113S.
- Xie H, Simon MC. Oxygen availability and metabolic reprogramming in cancer. *J Biol Chem*. 2017; 292(41): 16825–16832, doi: [10.1074/jbc.R117.799973](https://doi.org/10.1074/jbc.R117.799973), indexed in Pubmed: [28842498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28842498/).
- Bańkowski E. *Biochemia: podręcznik dla studentów uczelni medycznych*. Edra Urban & Partner, Wrocław 2020: 91S–117S.
- Kato Y, Maeda T, Suzuki A, et al. Cancer metabolism: New insights into classic characteristics. *Jpn Dent Sci Rev*. 2018; 54(1): 8–21, doi: [10.1016/j.jdsr.2017.08.003](https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2017.08.003), indexed in Pubmed: [29628997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29628997/).
- Grasso D, Zampieri L, Capelôa T, et al. Mitochondria in cancer. *Cell Stress*. 2020; 4(6): 114–146, doi: [10.15698/cst2020.06.221](https://doi.org/10.15698/cst2020.06.221).
- Samanta D, Semenza GL. Metabolic adaptation of cancer and immune cells mediated by hypoxia-inducible factors. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2018; 1870(1): 15–22, doi: [10.1016/j.bbcan.2018.07.002](https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2018.07.002), indexed in Pubmed: [30006019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30006019/).
- Cassim S, Vučetić M, Ždralević M, et al. Warburg and Beyond: The Power of Mitochondrial Metabolism to Collaborate or Replace Fermentative Glycolysis in Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(5), doi: [10.3390/cancers12051119](https://doi.org/10.3390/cancers12051119), indexed in Pubmed: [32365833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32365833/).
- Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. *J Gen Physiol*. 1927; 8(6): 519–530, doi: [10.1085/jgp.8.6.519](https://doi.org/10.1085/jgp.8.6.519), indexed in Pubmed: [19872213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19872213/).
- Lunt SY, Vander Heiden MG. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2011; 27: 441–464, doi: [10.1146/annurev-cellbio-092910-154237](https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-092910-154237), indexed in Pubmed: [21985671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21985671/).
- Tran Q, Lee H, Park J, et al. Targeting Cancer Metabolism - Revisiting the Warburg Effects. *Toxicol Res*. 2016; 32(3): 177–193, doi: [10.5487/TR.2016.32.3.177](https://doi.org/10.5487/TR.2016.32.3.177), indexed in Pubmed: [27437085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27437085/).
- Shestov AA, Liu X, Ser Z, et al. Quantitative determinants of aerobic glycolysis identify flux through the

- enzyme GAPDH as a limiting step. *Elife*. 2014; 3, doi: [10.7554/eLife.03342](https://doi.org/10.7554/eLife.03342), indexed in Pubmed: [25009227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25009227/).
15. Błaszczak-Świątkiewicz K, Olszewska P, Mikiciuk-Olasik E. Wpływ hipoksji na zmiany metabolizmu komórek nowotworowych. *Nowotwory J Oncol*. 2012; 62(4): 188S–195S.
 16. Gentric G, Mehta-Grigoriou F. Tumor Cells and Cancer-Associated Fibroblasts: An Updated Metabolic Perspective. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(3), doi: [10.3390/cancers13030399](https://doi.org/10.3390/cancers13030399), indexed in Pubmed: [33499022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33499022/).
 17. Liao D, Johnson RS. Hypoxia: a key regulator of angiogenesis in cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2007; 26(2): 281–290, doi: [10.1007/s10555-007-9066-y](https://doi.org/10.1007/s10555-007-9066-y), indexed in Pubmed: [17603752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17603752/).
 18. Lee M, Yoon JH. Metabolic interplay between glycolysis and mitochondrial oxidation: The reverse Warburg effect and its therapeutic implication. *World J Biol Chem*. 2015; 6(3): 148–161, doi: [10.4331/wjbc.v6.i3.148](https://doi.org/10.4331/wjbc.v6.i3.148), indexed in Pubmed: [26322173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26322173/).
 19. Mazurek S. Pyruvate kinase type M2: a key regulator of the metabolic budget system in tumor cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011; 43(7): 969–980, doi: [10.1016/j.biocel.2010.02.005](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2010.02.005), indexed in Pubmed: [20156581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20156581/).
 20. Christofk HR, Vander Heiden MG, Harris MH, et al. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth. *Nature*. 2008; 452(7184): 230–233, doi: [10.1038/nature06734](https://doi.org/10.1038/nature06734), indexed in Pubmed: [18337823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18337823/).
 21. Józwiak P. Rola transporterów GLUT1 i GLUT3 w pobieraniu glukozy kwasu dehydroaskorbinowego przez komórki nowotworowe. *Folia Medica Lodzienia*. 2012; 39(2): 245S–264S.
 22. Józwiak P, Lipińska A. [The role of glucose transporter 1 (GLUT1) in the diagnosis and therapy of tumors]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2012; 66: 165–174, doi: [10.5604/17322693.988242](https://doi.org/10.5604/17322693.988242), indexed in Pubmed: [22470192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22470192/).
 23. Chen X, Chen S, Yu D. Protein kinase function of pyruvate kinase M2 and cancer. *Cancer Cell Int*. 2020; 20(1): 523, doi: [10.1186/s12935-020-01612-1](https://doi.org/10.1186/s12935-020-01612-1), indexed in Pubmed: [33292198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33292198/).
 24. Yoo H, Antoniewicz MR, Stephanopoulos G, et al. Quantifying reductive carboxylation flux of glutamine to lipid in a brown adipocyte cell line. *J Biol Chem*. 2008; 283(30): 20621–20627, doi: [10.1074/jbc.M706494200](https://doi.org/10.1074/jbc.M706494200), indexed in Pubmed: [18364355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18364355/).
 25. Arfin S, Jha NK, Jha SK, et al. Oxidative Stress in Cancer Cell Metabolism. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(5), doi: [10.3390/antiox10050642](https://doi.org/10.3390/antiox10050642), indexed in Pubmed: [33922139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33922139/).
 26. Ścibor-Bentkowska D, Czeczot H. Komórki nowotworowe a stres oksydacyjny. *Postepy Hig Med Dosw*. 2009; 63: 58S–72S.
 27. Israelsen WJ, Vander Heiden MG. Pyruvate kinase: Function, regulation and role in cancer. *Semin Cell Dev Biol*. 2015; 43: 43–51, doi: [10.1016/j.semcdb.2015.08.004](https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.08.004), indexed in Pubmed: [26277545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26277545/).