

Dieta y su Implicación en la Carcinogénesis Humana

Flores-Balcázar, C.¹,
Rosales-Pérez, S.²,
Caro-Sánchez, CHS.³,
Gallardo-Alvarado, L.⁴,
Gordillo-Bastidas, Daniela.⁵

Resumen

El cáncer es una enfermedad multigénica causada por la perturbación de múltiples vías de señalización y alteración de productos génicos que han sido ligados a la inflamación. Es evidente también que el estilo de vida, el tabaquismo, alcoholismo, hábitos dietéticos, contaminación ambiental, radiación e infecciones pueden causar inflamación crónica y llevar a la tumorigénesis. Los nutraceuticos que son compuestos derivados de frutas, vegetales, especias y cereales han generado un área amplia de investigación para el desarrollo de blancos moleculares que ayuden a la reparación de vías metabólicas alteradas en las células tumorales.

Palabras Clave: Nutriente, Carcinógeno, Carcinogénesis, Cáncer

- 1 Departamento de Hemato-Oncología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
- 2 Servicio de Oncología Radioterápica del Centro Médico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.
- 3 Servicio de Patología Oncológica del Instituto Nacional de Cancerología
- 4 Servicio de Genética Médica del Instituto Nacional de Cancerología
- 5 Director de Carrera en Nutrición y Bienestar Integral. Tecnológico de Monterrey, Campus Guadalajara.

Correspondencia: Flores-Balcázar, C.

✉ chrisaydee@hotmail.com

Introducción

Aunque todavía no es posible proveer un porcentaje exacto del riesgo de cáncer asociado a componentes dietéticos, se ha estimado que hasta un 35% de las muertes por esta enfermedad pudiera estar relacionado a la dieta (1). Los regímenes dietéticos compuestos por frutas, vegetales y especias proporcionan un beneficio sustancial a la salud en términos de prevención de cáncer y tratamiento del mismo suprimiendo procesos inflamatorios que llevan a la transformación, hiperproliferación y la iniciación de carcinogénesis. Sin embargo se desconoce cuál de todos estos componentes es el responsable directo de los efectos anticancerígenos y el mecanismo por el cual se suprime este proceso.

Iniciadores de Carcinogénesis en Humanos encontrados en Alimentos

Aflatoxinas

Son producidas por hongos, específicamente *Aspergillus* sp, que son ubicuos en el suelo de todas las regiones excepto las regiones del Ártico y Antártida. Los niveles de contaminación de los granos, semillas, nueces y vegetales dependen de la temperatura, humedad y condiciones de almacenamiento y son

mayores en climas calientes y húmedos que en zonas frías y secas (2). La aflatoxina B1 (AFB1) es carcinógeno para el hígado de varias especies, su mecanismo de acción involucra la activación del citocromo P450 (CYP) 3A4 del hígado humano a AFB1 exo 8,9-epóxido, que se une covalentemente a la posición N7 de la guanina. El aducto resultante 8,9-dihidro-8-7(N7-guanil)-9-hidroxi AFB1 puede estabilizarse por la apertura del anillo de imidazol para producir formamidopirimidina (2), con una mutación característica en el codón 249 de p53 (AGGAAGT) detectada en tumores hepáticos humanos. La exposición de los hepatocitos humanos a la AFB1 in vitro produce la misma mutación de p53 que ocasiona la inhibición de la apoptosis y sinergismo del crecimiento celular (3).

Aminas Aromáticas Heterocíclicas (AAHs)

La 2-amino-3-metilimidazol [4,5-f]quinolina (IQ) y 2-amino-1-metil-6-fenilimidazol [4,5-b] piridina (PhIP) representan los compuestos IQ y no IQ que se forman por calentamiento de las mezclas conteniendo creatina, aminoácidos, azúcares y proteínas respectivamente (4). Éste tipo de aminas, especialmente el PhIP son encontradas en carne y pescado asados o carnes cocinadas por tiempos prolongados. Aunque el hígado es el blanco preferencial para formación de tumores, el PhIP induce cánceres de mama, colon y próstata en ratas.

La activación metabólica de las AAHs procede por la hidroxilación del grupo amino catalizada por la vía CYP1A2, esterificación de los derivados Nhidroxi por enzimas de fase II y disociación de los ésteres a iones nitrenio reactivos al DNA. Estos iones afectan primariamente el átomo C8 de la guanina por medio de modificación covalente del DNA evidenciado por el aducto formado con un derivado electrófilo de PhIP. Los tumores inducidos por las AAHs en roedores contienen mutaciones en los genes asociados al cáncer incluyendo H-ras, K-ras, p53, APC y B-cateninas.

Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (HAPs)

Son el producto de la combustión incompleta de la materia orgánica. Las mayores fuentes de exposición humana a los HAPs consisten en depósitos de partículas contenedoras de HAP de aire contaminado en agua y plantas y carne de pescado o res. Entre los HAPs, el B[a]P se sospecha como carcinógeno humano ya que este aducto es promutagénico y se acumula en los tejidos de animales, fumadores y humanos ocupacionalmente expuestos (5).

N-Nitrosaminas

Exhiben selectividad tumoral dependiendo de la estructura de la nitrosamina y de las especies empleadas. La N-nitrosodimetilamina (NDMA) y N-nitrosopirrolidina (NPYR) son especialmente prevalentes en carnes marinadas, quesos, embutidos y cervezas. Las N-nitrosaminas pueden formarse también en el ambiente ácido del estómago a partir del nitrito de sodio utilizado como aditivo para la comida, aumentando el riesgo de cáncer gástrico y esofágico en humanos. Las N-nitrosaminas se activan metabólicamente por α -hidroxilación catalizada por citocromo P450 a intermediarios inestables que se descomponen espontáneamente a especies alquilantes electrofílicas al DNA. Aunque el mayor aducto del DNA formado a partir del NDMA es la N7-metil-2-desoxiguanosina, O6-metil-2 desoxiguanosina (O6-Me-dG) producido inicialmente en menores cantidades es un aducto mutagénico que causa mutaciones de transición GCAAT. Este aducto es importante para la iniciación de hepatocarcinoma (6).

Promotores de Carcinogénesis en Humanos Encontrados en la Dieta

Hidrocarburos Aromáticos Halogenados (HAHs)

En este grupo se incluye a los bifenilos policlorinados, dibenzo-p-dioxinas y dibenzofuranos y son reconocidos como carcinógenos no genotóxicos que actúan como promotores tumorales. Aunque los promotores tumorales no tienen actividad carcinogénica por sí mismos, pueden potenciar los efectos de los carcinógenos genotóxicos por diferentes mecanismos que alteran la expresión génica. Un compuesto prototipo de esta clase, 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-pdioxina (TCDD), se designa como "carcinógeno del grupo I" (carcinógeno con suficiente evidencia de carcinogenicidad en humanos) basado en su carcinogenicidad multisitio en modelos animales y evidencia epidemiológica de trabajadores ocupacionalmente expuestos (7).

Alteraciones Metabólicas Conocidas de las Células Tumorales

Cambio de Respiración Mitocondrial por Glucólisis

El cambio preferencial de fosforilación oxidativa a glucólisis aeróbica representa el proceso metabólico más discutido e investigado de las células tumorales y fue descrito por Otto Warburg en los años 20's. En algunas circunstancias los tejidos tumorales utilizan la respiración mitocondrial para producir ATP (8), y en otras ocasiones las células tumorales se ven forzadas a reactivar la producción de energía mitocondrial (9). Estas observaciones claramente muestran que las mitocondrias generalmente son funcionales en las células tumorales y apoyan la hipótesis de la propensión de las células tumorales a exacerbar la vía glucolítica, disminuyendo la fosforilación oxidativa. Teóricamente, las alteraciones metabólicas proveen múltiples beneficios a las células tumorales que necesitan satisfacer una continua demanda de precursores macromoleculares para mantener su alta tasa de proliferación. La reducción de la respiración mitocondrial previene una degradación completa de la glucosa a dióxido de carbono (CO₂) y agua y ocasiona la acumulación de precursores utilizados por las vías de síntesis que producen aminoácidos, nucleótidos y lípidos, por consecuencia esta alteración metabólica inevitablemente proporciona sustratos para estas vías anabólicas. Segundo, las células tumorales experimentan una reducción moderada a severa de la tensión de oxígeno, y el hecho de explotar preferentemente la glucólisis para producir energía en esta situación es un ejemplo de adaptación.

La sobreexpresión o estabilización del Factor Inducible de Hipoxia (HIF) en respuesta a condiciones de baja tensión de oxígeno promueve el metabolismo glucolítico al inducir la transcripción de transportadores de glucosa y numerosas enzimas glucolíticas clave (10). Los transportadores de glucosa o enzimas clave como la Hexoquinasa II (HKII), gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), lactato deshidrogenasa (DHL) y la isoforma M2 de la piruvato cinasa (PKM2) también se encuentran suprarreguladas en las células tumorales (11,12).

La hiperproducción de lactato juega un papel importante en dos aspectos: Por un lado activa la vía glucolítica asegurando la regeneración de nicotinamida adenosina difosfato (NAD⁺) y como parte del mecanismo regulatorio de retroalimentación, y por otro lado se secreta fuera de las células donde promueve la angiogénesis y diseminación de las células tumorales desde su sitio primario. Existe un control mutuo entre la producción de lactato y la síntesis de factores proangiogénicos. Además, las condiciones ácidas desestabilizan el comportamiento del sistema inmune que contribuye a la invasión tumoral. La secreción de lactato además impide la función de las células inmunes específicas (incluyendo linfocitos T citotóxicos) y producción de citosinas (12). Más aún, promueve la motilidad celular al controlar el nivel de expresión de los constituyentes de la matriz (13,14).

Más recientemente, se describieron otros mecanismos poco convencionales relacionados con el piruvato, producto final de la glucólisis que se convierte de forma masiva a lactato en las células

tumorales en vez de transportarse a la mitocondria para iniciar el metabolismo mitocondrial. El transportador de membrana plasmática SLC5A8 se ha visto infraregulado en diferentes líneas celulares de cáncer (15,16). Su silenciamiento ocurre en etapas muy tempranas de la carcinogénesis y la restauración de su expresión dispara la muerte celular (17).

Metabolismo de la Glutamina

Además de la glucosa, las células tumorales frecuentemente se auxilian del metabolismo de la glutamina. Este aminoácido es captado por transportadores específicos y dirigido a las mitocondrias donde es convertido en glutamato por una glutaminasa mitocondrial. Posteriormente el glutamato proporciona sustrato al Ciclo del Ácido Tricarboxílico (ATC), para su conversión a α -cetoglutarato en una reacción catalizada por la glutamato deshidrogenasa (GDH). Los sustratos excedentes del ciclo del ACT se encuentran disponibles en el citosol donde se vuelven precursores de varias vías anabólicas que llevan a la biosíntesis de lípidos, otros aminoácidos y nucleótidos.

Además de este papel en vías anabólicas, el metabolismo de la glutamina puede también promover la acumulación de lactato (vía formación de lactato) exacerbando la glucólisis y la generación de Nicotinamida Adenina Dinucleotido fosfatoxidasa (NAPDH) o glutaminólisis, funcionando como buffer potencial del estrés oxidativo en el interior de las células. Algunos tipos específicos de cáncer como el glioblastoma desarrollan un metabolismo elevado de la glutamina, que va más allá de la demanda real de nitrógeno, sugiriendo que el consumo de glutamina en las células tumorales puede representar una fuente rápida de carbono para reponer varias vías biosintéticas (18). Este uso preferencial de glutamina puede ser promovido por otros factores en quienes el nivel de expresión está alterado en las células tumorales, por ejemplo el factor relacionado al NFE2 (NRF2) (19). Todas estas observaciones pueden implicar que las células tumorales pueden volverse adictas al metabolismo de la glutamina para mantener su alta tasa de proliferación.

Metabolismo de los Lípidos

Existe cada vez mayor evidencia de la alteración en la homeostasis de los lípidos al favorecerse el fenotipo de la célula tumoral. El patrón de alteraciones descritas sugiere que los lípidos tienen un papel preponderante en la carcinogénesis y que varias enzimas y factores de transcripción que controlan la lipogénesis y la homeostasis lipídica se sobre expresan en el cáncer, estas alteraciones fueron inicialmente identificadas en neoplasias dependientes de hormonas como los cánceres de mama y próstata (20,21), confirmando la relevancia de las vías dependientes de hormonas esteroideas en el metabolismo alterado de los lípidos. Estos ambientes celulares han permitido identificar vías moduladoras adicionales incluyendo la vía de la Fosfatidilinositol 3 kinasa dependiente de la Proteína Cinasa activada por mitógenos (MAPK) (22), H-ras y la proteína cinasa activada por AMP (AMPK) (23,24).

En adición, un factor de transcripción relacionado con los lípidos, la proteína de unión reguladora de esterol (SREBP) cuyos genes blanco promueven la agresividad tumoral se encuentran suprarreguladas en el cáncer. Así mismo, la síntesis de novo

de ácidos grasos se mantiene y varias enzimas lipogénicas se encuentran típicamente suprarreguladas. El aumento consecuente en la lipidogénesis confiere la ventaja de exacerbar actividades anabólicas adicionales que permiten el crecimiento celular. Las enzimas ATP-citrato liasa (ACL), acetil-CoA carboxilasa (ACC) y la ácido graso sintasa (FAS) frecuentemente se sobre expresan en las células tumorales (25).

Además de lo anterior, las células tumorales muestran una síntesis preferencial de los fosfolípidos (pej. ácido lisofosfatídico) en lugar de triglicéridos (26). Ésta diversidad biosintética de precursores lipídicos lleva a la acumulación de mensajeros lipídicos que regulan un número de eventos de señalización que promueven el crecimiento de la célula tumoral, supervivencia y migración a otros tejidos. La acumulación de prostaglandinas (pej. prostaglandina E) fortalece el papel procarcinogénico que juegan los eventos de señalización proinflamatorios durante la carcinogénesis (27,28).

Sistemas Enzimáticos Involucrados en el Metabolismo de los Carcinógenos

Los organismos están expuestos a un gran número de xenobióticos (compuestos que son extraños para el organismo pero pueden ser metabolizados) que penetran a través de la piel y la respiración. Adicionalmente, existen sustancias específicas liberadas al organismo a través del tracto gastrointestinal. Estos incluyen drogas, constituyentes naturales de la comida y contaminantes químicos de la comida y agua potable. Los organismos depuran estas sustancias que son usualmente lipofílicas por medio de sistemas de biotransformación enzimática que defienden al cuerpo de la acción tóxica de los xenobióticos.

La excreción de los xenobióticos es el medio más simple de detoxificación, sin embargo este proceso aplica en caso de compuestos relativamente polares y electrofílicos capaces de atravesar al riñón. Sin embargo, los xenobióticos lipofílicos deben someterse a algún tipo de biotransformación para convertirse en una sustancia relativamente hidrofílica. Los sistemas de enzimas de biotransformación comprenden enzimas de fase I y fase II. En la fase I, un xenobiótico se somete a transformación involucrando la oxidación, reducción o hidrólisis. A menudo un grupo hidroxilo se introduce a la molécula lipofílica dando como resultado a una molécula más polar y un producto más reactivo en comparación con el producto padre.

En la fase II, un xenobiótico o su metabolito de fase I se somete a conjugación con una molécula endógena facilitadora. Ésta fase II puede dividirse en conjugación de electrófilos y catalizada por ejemplo por las glutatión-S-transferasas, y conjugaciones de nucleófilos catalizada entre otras por glucoronil transferasas. Es cada vez más obvio que el transporte de xenobióticos y sus metabolitos fuera de la célula puede también ser un determinante crucial de su efecto final en un organismo viviente. Estos procesos de transporte se refieren algunas veces como fase III y se consideran una línea suplementaria de la protección del organismo en contra de la acción tóxica de los xenobióticos (29). El metabolismo es un paso crucial en la carcinogénesis química porque la mayoría de los carcinógenos requieren de una activación

metabólica para poder ejercer sus efectos biológicos, además de que también juega un papel importante en la detoxificación de los metabolitos reactivos.

Los estudios existentes sobre las enzimas que catabolizan las transformaciones metabólicas de los xenobióticos fueron iniciados por Omura y Sato cuando se descubrió la enzima pigmentada en los microsomas hepáticos llamada citocromo P450. Desde entonces, el citocromo P450 fue reconocido como oxidasa terminal en la cadena de transporte de electrones de los microsomas.

El grupo de las proteínas P450 representa las enzimas de las transformaciones de los xenobióticos fase I asociados con la activación de los xenobióticos. La fase II del metabolismo involucra la detoxificación de los xenobióticos o sus metabolitos reactivos por conjugación de sustratos endógenos. Los mediadores típicos de la detoxificación de los carcinógenos de fase II son las enzimas glucoroniltransferasa (GUT), glutatión-S-transferasa (GST), epóxido hidrolasas (EH), sulfotransferasas (SULT) y N-acetiltransferasas (NAT) (29).

Conclusión

La dieta y los factores nutricionales constituyen una de las

múltiples causas de la carcinogénesis, estos procesos se han descrito en múltiples fases (iniciación, promoción, progresión, invasión y metástasis) y están influenciados por varios factores. Para su conocimiento, los mutágenos de los alimentos se han dividido de acuerdo a su mecanismo de acción en genotóxicos y no genotóxicos. La vía genotóxica trabaja a nivel del DNA causando daño del mismo. La vía no genotóxica actúa mediante promotores como la inflamación, inmunosupresión, producción de radicales libres, entre otros. Recientemente se ha dado interés a las alteraciones específicas en el metabolismo de las células tumorales siendo ésta área muy prometedora para la creación de nuevas estrategias antitumorales. En este capítulo se ha resaltado, que muchas de estas modificaciones toman lugar en etapas muy tempranas de la carcinogénesis e incluso en etapas preneoplásicas. Sin embargo el tratamiento específico de estas alteraciones puede ser un arma poderosa con propósitos de quimioprevención. La identificación de vías clave en el metabolismo tumoral en términos de expresión o actividad de las moléculas involucradas es una fuente vasta de investigación para blancos moleculares. A pesar de todas estas consideraciones el número efectivo de agentes bajo investigación todavía es bajo y todavía están en estudios preclínicos.

Referencias

- 1 Sugimura, T. Nutrition and dietary carcinogens. *Carcinogenesis* 2000; 21: 387-395.
- 2 Smela, ME., Currier, SS., Bailey, EA., Essigmann, JM. The chemistry and biology of aflatoxin B(1): from mutational spectrometry to carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2001; 22: 535-545.
- 3 Hsu, IC., Metcalf, RA., Sun, T., Welsh, JA., Wang, NJ., et al. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 1991; 350: 427-428.
- 4 Schut, HA., Snyderwine, E.G., DNA adducts of heterocyclic amine food mutagens: implications for mutagenesis and carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1999; 20: 353-368.
- 5 Rojas, M., Cascorbi, I., Alexandrov, K., Kriek, E., Auburtin, G., et al. Modulation of benzo[a]pyrene diol-epoxide-DNA adduct levels in human white blood cells by CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 polymorphism. *Carcinogenesis* 2000; 21: 35-41.
- 6 Swenberg, JA., Hoel, DG., Magee, P. N. Mechanistic and statistical insight into the large carcinogenesis bioassays on N-nitrosodiethylamine and N-nitrosodimethylamine. *Cancer Res* 1991; 51: 6409-6414.
- 7 Poland, A., Knutson, J. C. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons: examination of the mechanism of toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1982; 22: 517-554.
- 8 Mazurek, S. Pyruvate kinase type M2: a key regulator of the metabolic budget system in tumor cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; 43: 969-980.
- 9 Fantin, VR., St-Pierre, J., Leder, P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. *Cancer Cell* 2006; 9: 425-434.
- 10 Semenza, GL. Regulation of metabolism by hypoxia-inducible factor 1. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2011; 76: 347-353.
- 11 Christofk, HR., Vander Heiden, M. G., Harris, M. H., Ramanathan, A., Gerszten, R. E., et al. (2008) The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth. *Nature* 452: 230-233.
- 12 Diaz-Ruiz, R., Rigoulet, M., Devin, A. The Warburg and Crabtree effects: On the origin of cancer cell energy metabolism and of yeast glucose repression. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1807: 568-576.
- 13 Fischer, K., Hoffmann, P., Voelkl, S., Meidenbauer, N., Ammer, J., et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood* 2007; 109: 3812-3819.
- 14 Swietach, P., Vaughan-Jones, RD., Harris, A. L. Regulation of tumor pH and the role of carbonic anhydrase 9. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26: 299-310.
- 15 Baumann, F., Leukel, P., Doerfelt, A., Beier, CP., Dettmer, K., et al. Lactate promotes glioma migration by TGF-beta2-dependent regulation of matrix metalloproteinase-2. *Neuro Oncol* 2009; 11: 368-380.
- 16 Park, J.Y., Zheng, W., Kim, D., Cheng, J. Q., Kumar, N., et al. (2007) Candidate tumor suppressor gene SLC5A8 is frequently down-regulated by promoter hypermethylation in prostate tumor. *Cancer Detect Prev* 31: 359-365.
- 17 Helm, J., Coppola, D., Ganapathy, V., Lloyd, M., Centeno, BA., et al. SLC5A8 nuclear translocation and loss of expression are associated with poor outcome in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2012; 41: 904-909.
- 18 Thangaraju, M., Gopal, E., Martin, PM., Ananth, S., Smith, SB., et al. SLC5A8 triggers tumor cell apoptosis through pyruvate-dependent inhibition of histone deacetylases. *Cancer Res* 2006; 66: 11560-11564.
- 19 De Berardinis, R. J., Mancuso, A., Daikhin, E. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007; 104: 19345-19350.
- 20 Mitsuishi, Y., Taguchi, K., Kawatani, Y., Shibata, T., Nukiwa, T., et al. Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming. *Cancer Cell* 2012; 22: 66-79.
- 21 Chabos, D., Chambon, M., Ailhaud, G., Rochefort, H. Fatty acid synthetase and its mRNA are induced by progestins in breast cancer cells. *J Biol Chem* 1987; 262: 9923-9926.
- 22 Swinnen, JV., Esquenet, M., Goossens, K., Heyns, W., Verhoeven, G. Androgens stimulate fatty acid synthase in the human prostate cancer cell line LNCaP. *Cancer Res* 1997; 57: 1086-1090.
- 23 Li N1., Bu X., Tian X., Wu P., Yang L., et al. Fatty acid synthase regulates proliferation and migration of colorectal cancer cells via HER2-PI3K/Akt signaling pathway. *Nutr Cancer* 2012; 64: 864-870.
- 24 Luo, Z., Zang, M., Guo, W. AMPK as a metabolic tumor suppressor: control of metabolism and cell growth. *Future Oncol* 2010; 6: 457-470.
- 25 Shao, W., Espenshade PJ. Expanding roles for SREBP in metabolism. *Cell Metab* 2012; 16: 414-419.
- 26 Deberardinis, RJ., Sayed, N., Ditsworth, D., Thompson, C. B. Brick by brick: metabolism and tumor cell growth. *Curr Opin Genet Dev* 2008; 18: 54-61.
- 27 Kuhajda, FP. Fatty acid synthase and cancer: new application of an old pathway. *Cancer Res* 2006; 66: 5977-5980.
- 28 Mills, GB., Moolenaar, W. H. The emerging role of lysophosphatidic acid in cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 582-591.
- 29 Cerella, C., Radogna, F., Dicato, M., Diederich, M. Natural compounds as regulators of the cancer cell metabolism. *Int J Cell Biol* 2013; 2013: 639401.