

Departamento de Educación Física, CIEMETS, Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

^aNutricionista.

^bMSc Salud Pública.

^cPhD en Metabolismo Energético.

Fuente de apoyo financiero: ninguna.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 31 de mayo de 2017, aceptado el 11 de abril de 2018.

Correspondencia a:
Erik Díaz Bustos,
erick.diaz@ufrontera.cl

Combatiendo el metabolismo de las células cancerosas mediante la activación de SIRT3 y el ejercicio físico

JUAN CARLOS BÓRQUEZ^a, NICOLÁS MONTES^a, ERIK DÍAZ^{a,b,c}

Combating tumor cells through SIRT3 activation and exercise

One of the main features of cancer is the high rate of cell proliferation and growth. To do this, cancer cells need to redirect their metabolism mainly towards anaerobic glycolysis and an increased mitochondrial glutamine energy metabolism. Sirtuins are cellular proteins with regulatory functions on metabolic pathways, genomic stability, apoptosis, longevity, inflammation, energy metabolism and oxidative stress. Sirtuins have emerged recently as a potential therapeutic option to treat several chronic diseases including cancer. This review summarizes the tumor suppressor function of Sirtuin 3 (SIRT3), highlighting its repressor effect on glycolytic metabolism, promoting mitochondrial metabolism and oxidative stress reduction. SIRT3 activation by exercise is particularly described since it may represent a potent tool for several types of cancer treatment. (Rev Med Chile 2018; 146: 762-769)

Key words: Exercise; Neoplasms; Sirtuins.

El cáncer en Chile ha llegado a convertirse en la principal causa de muerte, alcanzando a las enfermedades cardiovasculares. El ejercicio físico es capaz de recuperar los procesos inflamatorios, el compromiso del sistema inmune y el deterioro metabólico, que son la causa común de la obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y, por cierto, también del cáncer. Nuestro laboratorio ha demostrado que el ejercicio es una estrategia eficiente para el tratamiento de la obesidad, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial y por ello creemos que puede convertirse en herramienta fundamental en la corrección de los mecanismos asociados a esas enfermedades mediante el efecto sobre sirtuinas¹⁻³.

Las sirtuinas son una familia de proteínas celulares encargadas de regular el metabolismo celular y la expresión génica, abordándose en esta revisión la acción de sirtuina 3 (SIRT3), su activación por medio del ejercicio físico y su valor terapéutico potencial en distintos tipos de cáncer.

Cáncer: metabolismo de la célula cancerosa

Una de las principales características del cáncer es la alta tasa de proliferación y crecimiento celular⁴. Para lograr esto, las células cancerosas necesitan reprogramar su metabolismo hacia uno donde predomina la glicólisis y una disminución en la función mitocondrial. Este fenómeno, observado inicialmente por Otto Warburg⁵, describe que las células cancerosas utilizan la glucólisis para generar lactato (a lo que Warburg se refería como fermentación), aun en condiciones de normoxia celular. Un aspecto muy relevante es que estas células no solo utilizan esta vía para la producción de energía y sustratos, sino que también para la biosíntesis de macromoléculas, mediante la producción de intermediarios glicolíticos que actúan como precursores de nucleótidos, aminoácidos y lípidos por medio de las vías de la pentosa fosfato (PPP)⁶, serina⁷ y triacilglicerol, respectivamente. Así, el metabolismo alterado

de la glucosa favorece la conversión de esta en biomasa y sostiene la naturaleza altamente proliferativa del cáncer⁵.

Por otro lado, a pesar del predominio de la vía glicolítica y de un alto consumo de glucosa, las células cancerosas también exhiben un aumento del consumo de glutamina. En condiciones normales, este aminoácido no esencial es el más abundante en el plasma, su producción es realizada fundamentalmente por el músculo esquelético y es utilizada por el intestino, riñón y células del sistema inmune. En el cáncer, lo anterior se modifica hacia una mayor producción en el tejido muscular, hepático y renal y una menor utilización del intestino y el sistema inmune, provocando un aumento drástico en el consumo de glutamina por las células cancerosas⁸. Esto es modulado por Myc-c, una oncoproteína frecuentemente desregulada en los cánceres humanos^{17,18} y se produce porque el metabolismo de este aminoácido permite a las células cancerosas apoyar su crecimiento y proliferación mediante la producción de energía, biosíntesis de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, además de contribuir a la homeostasis redox y la señalización celular^{6,8,9}.

Estos cambios metabólicos descritos anteriormente aumentan la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) desencadenando un mayor estrés oxidativo en la propia célula cancerosa¹⁰, lo cual favorece la iniciación y progresión del cáncer mediante la activación de vías de señalización que regulan la proliferación, diferenciación, supervivencia y alteración del metabolismo celular, incluyendo la inducción del factor inducido por hipoxia (HIF-1 α), principal factor de transcripción que controla la expresión de genes glicolíticos^{15,16}. Además, los ROS tienen otras funciones independientes de HIF-1 α , donde encontramos; a) activación de vías de crecimiento celular como MAPK/Erk (proteína quinasa regulada por señal extracelular/proteína quinasa activada por mitógenos) y PI3K/Akt (fosfatidilinositol-3-quinasa/proteína quinasa); b) promover la progresión tumoral mediante el daño en proteínas, lípidos y ADN, lo cual obstaculiza los procesos celulares y causa mutaciones¹¹; c) la angiogénesis tumoral en estadios iniciales y d) promoción de la invasión y metástasis de las células cancerosas^{5,12}. Si bien la producción de ROS es beneficiosa para las células cancerosas, su exceso, al igual que en las células normales, desencadena la muerte celular. Por esto

mismo es que encontramos tratamientos anticancerígenos basados en terapias pro y antioxidantes: métodos convencionales de tratamiento del cáncer como la quimioterapia, radioterapia y terapia fotodinámica se basan en métodos prooxidantes¹³; métodos antioxidantes serían aquellos que por medio de la disminución del estrés oxidativo buscan desestabilizar los niveles de HIF-1 α y todos los mecanismos asociados a los ROS y de esta manera mejorar el pronóstico asociado al crecimiento tumoral¹⁴.

Se han identificado varias vías de señalización y factores de transcripción denominados oncogenes, cuyo fin es promover la reprogramación metabólica de las células cancerosas. A la inversa, existen los supresores tumorales, cuyo fin es inhibir el metabolismo de estas células. Los oncogenes activarán HIF-1 α , contribuyendo al efecto Warburg, por medio del incremento de genes glicolíticos claves implicados en la glicólisis anaeróbica de las células cancerosas, la angiogénesis, transición epitelio-mesenquimal y la metástasis^{15,16}. Por otro lado, la proteína denominada Myc es un factor de transcripción frecuentemente desregulado en los cánceres humanos¹⁷, contribuyendo a la reprogramación metabólica mediante la regulación de genes implicados en el metabolismo de la glutamina y la biogénesis ribosomal¹⁸.

En cuanto a los supresores tumorales, el papel de p53 ha sido ampliamente estudiado y se reconoce que esta proteína posee funciones anticancerosas, tales como la inhibición de la glicólisis anaeróbica y la gluconeogénesis, aumento oxidación de ácidos grasos y menor biosíntesis de los mismos, promoción de la apoptosis celular y aumento de la fosforilación oxidativa¹⁹. Además, la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) posee un rol supresor tumoral al frenar la glicólisis anaeróbica y promover la función mitocondrial mediante su efecto regulador sobre PGC-1 α (siglas en inglés; *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator*) y sirtuina 3 (SIRT3), desencadenando la expresión de enzimas oxidativas y la biogénesis mitocondrial²⁰. Además, AMPK suprime la iniciación y progresión del cáncer a través de la inhibición de la síntesis de macromoléculas, al impedir la actividad de la vía de señalización mTORC1 (Complejo 1 del sustrato de la rapamicina en mamíferos)^{21,22}. La pérdida en la actividad de estos supresores tumorales o la sobreexpresión de oncogenes se han relacionado

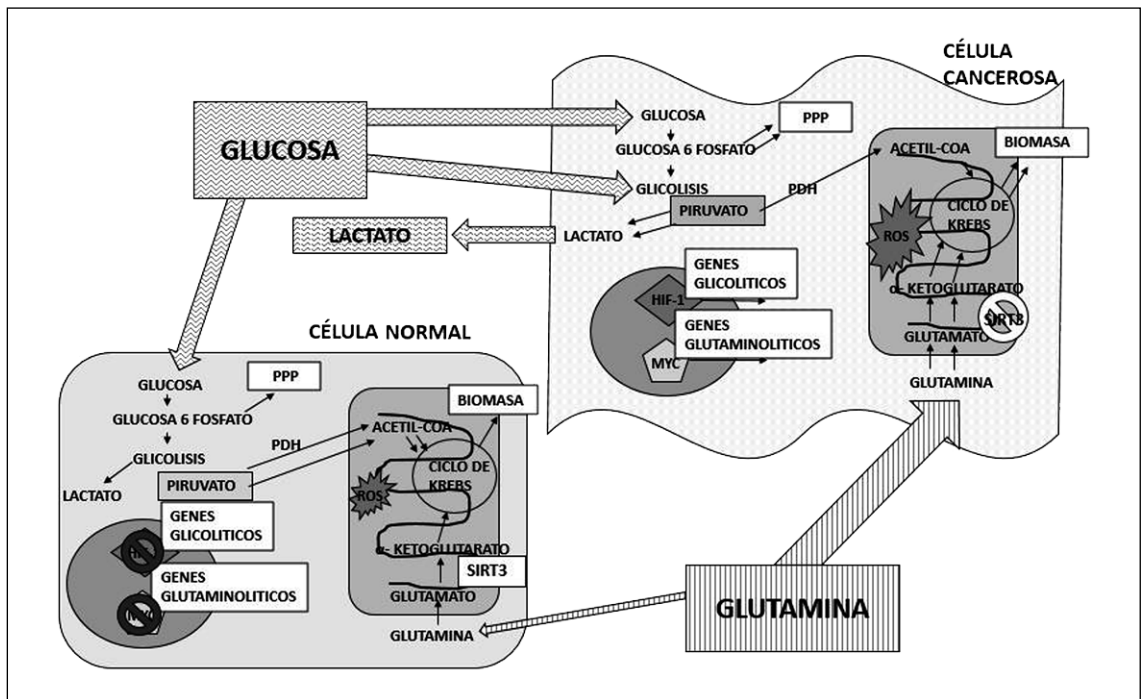


Figura 1. Metabolismo celular: Célula normal vs célula cancerosa. El metabolismo de una célula normal se caracteriza por la conversión de glucosa en piruvato mediante la glucólisis, y de piruvato a acetil CoA, por medio de la piruvato deshidrogenasa (PDH). Acetil CoA ingresa al ciclo de Krebs para su oxidación y posterior generación de ATP, existiendo de esta manera un predominio de la función mitocondrial oxidativa, equilibrio oxidativo y represión de la expresión de oncogenes. Esto se modifica drásticamente en la célula cancerosa donde existe un metabolismo con predominio de la vía glicolítica desencadenando una mayor acumulación de intermediarios glucolíticos (representado con una doble flecha) que se desvían hacia la vía pentosa fosfato (PPP) y producción de lactato. Por otro lado, existe mayor consumo de glutamina, en una función mitocondrial alterada que permite un aumento en la biosíntesis de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, también conocido como "biomasa". Esta reprogramación metabólica es mediada por la desregulación de oncogenes como HIF-1 α y Myc y la disminución de SIRT3, en un marco de estado celular de estrés oxidativo, debido a la mayor producción de ROS. Todos estos cambios sustentan la alta tasa proliferativa y de crecimiento celular, característico de las células cancerosas.

al cambio metabólico exhibido por las células cancerosas (Figura 1).

Sirtuinas: aspectos generales

Las sirtuinas son proteínas celulares que modulan la expresión de genes y la funcionalidad de las proteínas, esto último mediante modificaciones postraduccionales que desencadenan cambios en la estructura y funcionalidad de las mismas. Molecularmente, las sirtuinas poseen actividad desacetilasa o ADP-ribosilasa sobre proteínas histonas y no histonas utilizando la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺) como un cofactor esencial.

Originalmente se aludía a las sirtuinas solamente como desacetilasas, sin embargo, hoy en día son clasificadas más apropiadamente como deacetilasas, ya que no sólo poseen la capacidad de remover un grupo acetil, sino también otros grupos acilos, incluyendo propionil, butiril, malonil, succinil, miristoil y palmitoil²³.

Existen siete sirtuinas en mamíferos (SIRT1-SIRT7), las cuales difieren en sus funciones celulares, actividad catalítica y localizaciones a nivel subcelular: predominantemente nuclear (SIRT1, SIRT6, SIRT7); citoplasma (SIRT2) y mitocondrial (SIRT3, SIRT4, SIRT5)²⁴. Las sirtuinas aumentan su actividad en situaciones de estrés metabólico como el ayuno prolongado, restricción calórica y

el ejercicio físico, siendo parcialmente conocidos los mecanismos de activación a través de estas vías.

Dadas sus funciones reguladoras de vías metabólicas, estabilidad genómica, apoptosis, inflamación, metabolismo energético, control de las vías de longevidad y respuesta al estrés oxidativo, las sirtuinas se han asociado como diana terapéutica para distintos tipos de patologías, incluidos el cáncer, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas^{25,26}.

Sirtuina 3 en distintos tipos de cáncer

Sirtuina 3 (SIRT3) es el mayor regulador de la función mitocondrial, permite modular la actividad de enzimas mitocondriales, regular la homeostasis redox y coordinar cambios globales en el metabolismo celular con el fin de promover la oxidación de nutrientes, la producción de energía y la desintoxicación celular^{27,28}. Su función como supresor de tumor ha sido reconocida en distintos tipos de células cancerosas, tal como el cáncer de mamas, donde SIRT3 se encuentra disminuida²⁹, cáncer hepatocelular, donde la menor expresión de SIRT3 se asocia a un peor pronóstico³⁰, linfomas de las células B, donde la baja expresión de SIRT3 se asocia con un peor pronóstico global en el linfoma de células del manto y la leucemia linfocítica crónica¹¹, cáncer de próstata, donde la sobreexpresión de SIRT3 detiene el crecimiento tumoral³¹ y cáncer gástrico, donde a mayores niveles de SIRT3 determinan mayores tasas de supervivencia a los 5 años postintervención³².

Sirtuina 3: metabolismo, manejo de radicales libres y funciones supresoras de tumor

Siendo que el metabolismo en el cáncer privilegia la vía glicolítica y coexiste una alteración en la función mitocondrial^{5,12}, la SIRT3 los contrarresta promoviendo el metabolismo mitocondrial, estimulando la función del ciclo de Krebs (TCA) y de la cadena transportadora de electrones (ETC), además de reducir el estrés oxidativo. Se ha demostrado que las células con nula producción de SIRT3 tienen un perfil metabólico similar al de una célula cancerosa y una aumentada expresión de HIF1 α ²⁸.

SIRT3 promueve el metabolismo mitocondrial y limita la preferencia glicolítica por medio de dos

mecanismos: reduciendo la función de HIF-1 α , a través de la disminución de ROS y aumentando la actividad de enzimas involucradas en el metabolismo mitocondrial como la isocitrato deshidrogenasa 2 (IDH2) y la succinato deshidrogenasa (SDH), mediante su actividad desacetilasa. IDH2 se encarga de oxidar el isocitrato a α -ketoglutarato en el TCA y SDH cumple funciones tanto en el TCA como en la ETC (SDH conocida como complejo II). De esta manera se asegura la coordinación entre la oxidación de sustrato en el TCA y la entrega de este a la ETC. Por otro lado, SIRT3 incrementa la expresión de PGC-1 α , encargado de activar la biogénesis mitocondrial, lo cual permite sustentar morfológicamente el aumento en la función mitocondrial²³.

Tal como se mencionó previamente, una de las funciones de SIRT3 es controlar los niveles de ROS. Esto lo realiza por distintas vías: activación de superóxido dismutasa 2 (SOD2), vía IDH2 e interactuando con el factor de transcripción FoxO3a (siglas en inglés; *Forkhead box O3*), lo que eleva la expresión de las vías de defensa de ROS tanto en la mitocondria como en el núcleo²³. Interesantemente, en el cáncer prostático, la sobreexpresión de SIRT3 suprime el crecimiento tumoral por medio de disminución de los niveles de ROS, desencadenando la desestabilización y destrucción de la oncoproteína Myc-c, cuya actividad es esencial para la iniciación y progresión del cáncer, ya que promueve el uso excesivo de glutamina por parte de las células cancerosas³³.

Entre las funciones supresoras de tumor, además de lo antes dicho, SIRT3 posee una función proapoptótica en el cáncer: al estimular SIRT3 puede resultar en la activación de la fase mitocondrial del programa apoptótico, con un incremento de Bax, una disminución de Bcl-2 (siglas en inglés de *B-cell lymphoma 2*), liberación del citocromo-c y activación de caspasa-3, lo cual lleva a la muerte celular. Además, la sobreexpresión de SIRT3 aumenta la actividad de la proteína p53 en líneas celulares del carcinoma hepatocelular mediante la disminución de la expresión de la proteína Mdm2 (siglas en inglés de *murine double minute 2*) para disminuir la degradación del supresor tumoral p53¹⁹, estimulando de su función proapoptótica³⁴. Dentro de las funciones asociadas a la estabilidad genómica mitocondrial, podemos destacar a la enzima OGG 1 (8-oxoguanina-DNA glicosilasa 1), ubicada tanto a nivel nuclear como mitocondrial.

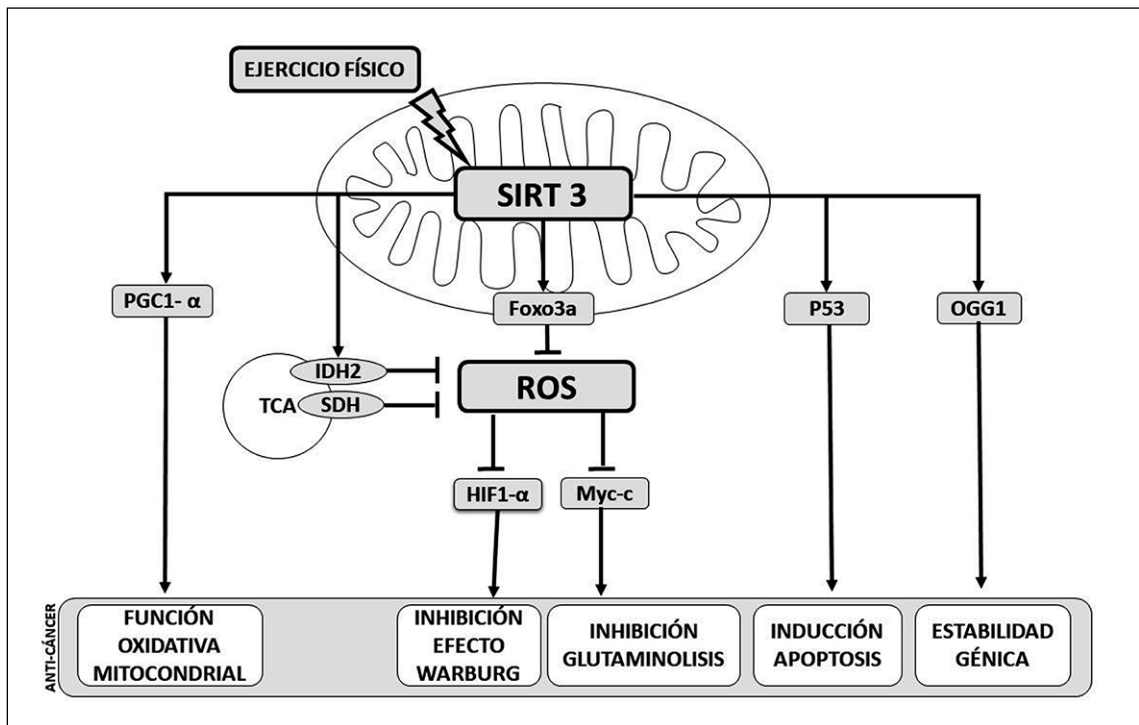


Figura 2. Funciones supresoras tumorales de SIRT3. La activación de SIRT3 mediada por el ejercicio físico, suprime el metabolismo de las células cancerosas a través del aumento de la función oxidativa mitocondrial; incrementando la expresión de PGC-1 α y la actividad enzimática de la isocitrato deshidrogenasa 2 (IDH2) y succinato deshidrogenasa (SDH). Esto último también provoca un aumento de los sistemas de defensa endógenos, que sumado a interacción de SIRT3 con Foxo3a, permiten controlar los niveles de ROS celular, desencadenando la desestabilización y destrucción de los oncoproteínas Myc-c y HIF-1 α . Con ello se logra la inhibición de la glutaminólisis y del efecto Warburg, también SIRT3 puede inducir la apoptosis mediante el incremento de la actividad de la proteína p53 y de mantener la estabilidad genómica mediante su acción sobre la enzima OGG1 a nivel mitocondrial eliminando bases mutadas por efecto de ROS, buscando así evitar la muerte celular.

Se ha comprobado *in vitro* que al ser deacetilada por SIRT3 se encarga tanto de la mantención génica como de reparación de ADN mitocondrial dañado por acción de ROS, por medio del mecanismo de base-escisión-reparación (BER), en donde se escinde 8-oxoG (7,8-dihidro-8-oxoguanine), que corresponde a la forma oxidativa de una guanina y una base mutagénica generada como resultado de la exposición a ROS, acción que limita la apoptosis de células sometidas a estrés oxidativo³⁵ (Figura 2).

SIRT3: mecanismos de activación

La activación de SIRT3 se ve mediada por condiciones que alteren el balance nutricional y el estado energético celular. Así como el ayuno, el

ejercicio físico y la restricción calórica incrementan la expresión de SIRT3 en el hígado y músculo esquelético; en cambio, una dieta alta en grasas la reduce^{27,28,36}. En este contexto, SIRT3 podría mediar algunos de los efectos benéficos observados en pacientes con cáncer sometidos a ciclos de ayuno previo al tratamiento farmacológico, como son la reducción de la fatiga, debilidad y efectos secundarios gastrointestinales, además de una mayor eficacia terapéutica⁴⁸.

Enfocándonos en la activación mediada por el estrés producido por el ejercicio físico, Lanza y cols. obtuvieron como resultado de su estudio que la expresión de SIRT3 en individuos que realizaban ejercicio físico de resistencia de manera constante (1 h de ciclismo, 6 veces por semana durante 4 años) fue significativamente mayor

en comparación con los niveles de individuos sedentarios, independiente de la edad de estos³⁷. En concordancia, Vargas-Ortiz y cols. determinaron que el ejercicio físico aeróbico (trote en cinta rodante, 3 veces por semana en un programa de 12 semanas, al 70-80% de la frecuencia cardiaca máxima) incrementó la expresión de SIRT3 y PGC-1 α en el músculo esquelético de adolescentes sedentarios con sobrepeso, sin realizar cambios en la ingesta calórica. Esto último, con el fin de aislar el efecto de ejercicio físico, ya que como se mencionó anteriormente la restricción calórica también regula la expresión de SIRT3³⁸. En discrepancia con lo planteado, Brandauer y cols. no encontraron incrementos en la expresión de SIRT3 en el músculo esquelético de individuos jóvenes humanos luego de una modalidad de ejercicio físico de sobrecarga (15 sesiones por 3 semanas)³⁹, mismos resultados obtuvieron Edgett y cols. en una sola sesión de ejercicio físico agudo (1 h de bicicleta estática a 55% del consumo de oxígeno máximo-VO₂máx) en individuos sanos⁴⁰. Lo anterior puede explicarse al considerar que los últimos 2 estudios diferían en duración (3 semanas vs 1 sola sesión, respectivamente) e intensidad del ejercicio físico, además de la toma de biopsia musculares en tiempos postejercicio acotados (3 y 15 h, respectivamente) vs 48 h después del ejercicio utilizados por Vargas-Ortiz y cols.

En cuanto a los mecanismos moleculares involucrados en la activación de SIRT3, estos son parcialmente conocidos. Condiciones de estrés metabólico, como el ejercicio físico, generan aumento de hormonas circulantes (glucagón y adrenalina) y niveles de NAD celular⁴¹, cofactor enzimático esencial para la función de SIRT3. Intracelularmente, estas respuestas están mediadas a través de varias vías celulares, sin embargo, la vía de la proteína quinasa activada por AMP juegan un rol mayor, incluyendo la inducción de PGC-1 α ²⁰. Este último es un regulador clave en la expresión de SIRT3 y la biogénesis mitocondrial^{27,34}, es así como Brandauer y cols. concluyeron que es necesario la presencia de AMPK y PGC-1 α para el aumento de la expresión de SIRT3 en ratones³⁹. Interesantemente, se ha descrito un rol supresor tumoral de AMPK al inhibir la actividad de la vía de señalización mTORC1 (Complejo 1 del sustrato de la rapamicina en mamíferos), la cual modula los procesos anabólicos en las células cancerosas^{21,22}.

Es importante considerar que la activación

mediante el ejercicio físico de PGC-1 α y AMPK son intensidad dependientes⁴², lo cual implica que un ejercicio de alta intensidad desencadenaría una mayor estimulación de la función de SIRT3 en comparación con un entrenamiento convencional. Gibala y cols. postulan que una pequeña dosis de un ejercicio de alta intensidad de tipo intermitente (HIIT), equivalente a solo 2 min de ciclismo, es suficiente para aumentar la expresión de PGC-1 α y el incremento en la actividad de las vías de señalización asociadas a esta⁴³, induciendo adaptaciones fisiológicas de manera similar o superior a las generadas por un entrenamiento en base a ejercicios de resistencia tradicionales⁴⁴.

Comentarios finales

La complejidad del metabolismo del cáncer obliga a abordar su tratamiento desde una perspectiva multifocal siendo muchas las vías metabólicas involucradas. Por ello, y reconociendo las múltiples funciones de las sirtuinas, particularmente de SIRT3 y su activación por medio del ejercicio físico, las convierte en una herramienta terapéutica potencial para combatir el cáncer, más aún si se considera que el ejercicio físico modula los procesos de angiogénesis y perfusión tisular, microambiente tumoral, respuesta inmune, niveles hormonales circulantes (IGF-1, hormonas sexuales, epinefrina), comunicación entre órganos, autofagia, aclaramiento de lactato y mantención de masa muscular esquelética^{49,50}. Recientemente se han descritos mecanismos directos por los cuales el ejercicio combate el cáncer, en el cual la estimulación de la actividad inmunológica por el ejercicio físico logra movilizar e infiltrar células *Natural Killer* (NK), reduciendo el crecimiento de tumores mamarios en ratones⁴⁵. Otra acción reportada ha sido la secreción de miquinas con actividades supresoras del crecimiento tumoral como oncostotín M (OSM) que se ha demostrado que es capaz de inducir la apoptosis en células cancerosas de mama⁴⁶. Por último, la secreción de proteína ácida rica en cisteína (SPARC), que suprime la iniciación y progresión de la tumorigénesis colorrectal en seres humanos⁴⁷.

Un aspecto importante parece ser la modalidad de ejercicio físico, siendo relevante la intensidad del mismo para generar un aumento en la actividad de SIRT3 de manera más eficiente, dado

que sus vías de activación son dependientes de la intensidad del ejercicio.

Por último, comprendemos que en el paciente con cáncer debemos considerar el estado físico y principalmente psicológico deteriorado como una situación prevalente, que puede condicionar el éxito o el fracaso de un posible tratamiento, lo cual hace que el abordaje terapéutico requiera un enfoque multiprofesional que cubra todos los posibles requerimientos que necesite el paciente en estas áreas.

Referencias

- Olea A, Mancilla R, Martínez S, Díaz E. Entrenamiento interválico de alta intensidad contribuye a la normalización de la hipertensión arterial. *Rev Med Chile* 2017; 145: 1154-9.
- Molina C, Cifuentes G, Martínez C, Mancilla R, Díaz E. Disminución de la grasa corporal mediante ejercicio intermitente de alta intensidad y consejería nutricional en sujetos con sobrepeso u obesidad. *Rev Med Chile* 2016; 144: 1254-9.
- Mancilla R, Torres P, Alvarez C, Schifferli I, Sapunar J, Díaz E. Ejercicio físico interválico de alta intensidad mejora el control glicémico y la capacidad física aeróbica en pacientes con intolerancia a la glucosa. *Rev Med Chile* 2014; 142: 34-8.
- Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009; 324: 1029-33.
- Warburg O. On the Origin of Cancer Cells. *Science* 1956; 123: 309-14.
- Coller H. Is Cancer a Metabolic Disease? *Am J Pathol* 2014; 184 (1): 4-17.
- Amelio I, Cutruzzolá F, Antonov A, Agostini M, Melino G. Serine and glycine metabolism in cancer. *Trends Biochem Sci* 2014; 39 (4): 191-8.
- Hensley C, Wasti A, DeBerardinis R. Glutamine and cancer: cell biology, physiology, and clinical opportunities. *J Clin Invest* 2013; 123 (9): 3678-84.
- DeBerardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E, Nissim I, Yudkoff M, Wehrli S, et al. Beyond aerobic glycolysis: Transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proc Natl Acad Sci* 2007; 104 (49):19345-50.
- Trachootham D, Alexandre J, Huang P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach?. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8 (7): 579-91.
- Yu W, Denu RA, Krautkramer KA, Grindle KM, Yang DT, Asimakopoulos F, et al. Loss of SIRT3 provides growth advantage for B cell malignancies. *J Biol Chem* 2016; 291 (7): 3268-79.
- Chen X, Quian Y, Wu S. The Warburg effect: Evolving interpretations of an established concept. *Free Radic Biol Med* 2015; 79: 253-63.
- Wang J, Yi J. Cancer cell killing via ROS: to increase or decrease, that is the question. *Cancer Biol Ther* 2008; 7 (12): 1875-84.
- Tafani M, Sansone L, Limana F, Arcangeli T, De Santis E, Polese M, et al. The Interplay of Reactive Oxygen Species, Hypoxia, Inflammation, and Sirtuins in Cancer Initiation and Progression. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016 (1): 1-18.
- Semenza G. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012; 148 (3): 399-408.
- Masoud G, Li W. HIF-1 α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy. *Yao Hsueh Hsueh Pao* 2015; 5 (5): 378-89.
- Dang C. Myc on the path to cancer. *Cell* 2012; 149 (1): 22-35.
- Hsieh A, Walton Z, Altman B, Stine Z, Dang C. Myc and metabolism on the path to cancer. *Semin Cell Dev Biol* 2015; 43: 11-21.
- Gonfloni S, Iannizzotto V, Maiani E, Belusci G, Ciccione S, Diedrich M. P53 and SIRT1: Routes of metabolism and genome stability. *Biochem Pharmacol* 2014; 92 (1): 149-56.
- Faubert B, Boily G, Izreig S, Griss T, Samborska B, Dong Z, et al. AMPK is a negative regulator of the Warburg effect and suppresses tumor growth in vivo. *Cell Metab* 2013; 17 (1): 113-24.
- Pineda C, Ramanathan S, Fon Tacer K, Weon J, Potts M, Ou Y, et al. Degradation of AMPK by a cancer-specific ubiquitin ligase. *Cell* 2015; 160 (4): 715-28.
- Hardie D, Alessi D. LKB1 and AMPK and the cancer-metabolism link-ten years after. *BMC Biol* 2013; 11: 36.
- German NJ, Haigis MC. Sirtuins and the metabolic hurdles in cancer. *Curr Biol* 2015; 25 (13): 569-83.
- Hall J, Dominiy J, Lee Y, Puigserver P. The sirtuin family's role in aging and age-associated pathologies. *J Clin Invest* 2013; 123 (3): 973-9.
- Suwa M, Sakuma K. The potential role of sirtuins regarding the effects of exercise on aging-related diseases. *Curr Aging Sci* 2013; 6 (2): 178-88.
- Parihar P, Solanki I, Mansuri ML, Parihar MS. Mitochondrial sirtuins: emerging roles in metabolic regulations, energy homeostasis and diseases. *Exp Gerontol* 2015; 61: 130-41.
- Lombard DB, Alt FW, Cheng HL, Bunkenborg J, Streeper RS, Mostoslavsky R, et al. Mammalian Sir2 homolog

- SIRT3 regulates global mitochondrial lysine acetylation. *Mol Cell Biol* 2007; 27 (24): 8807-14.
28. Bong-Hyun Ahn, Hyun-Seok Kim, Shiwei Song, In Hye Lee, Jie Liu, et al. A role for the mitochondrial deacetylase Sirt3 in regulating energy homeostasis. *PNAS* 2008; 105 (38): 14447-52.
 29. Desouki M, Doubinskaia I, Gius D, Abdulkadir S. Decreased mitochondrial SIRT3 expression is potential molecular biomarker associated with poor outcome in breast cancer. *Hum Pathol* 2014; 45 (5): 1071-7.
 30. Wang JX, Yi Y, Li YW, Cai XY, He HW, Ni XC, et al. Down-regulation of SIRT3 is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma after resection. *BMC Cancer* 2014; 14: 297.
 31. Casimiro M, Pestell R. Cyclin D1 induces chromosomal instability. *Oncotarget* 2012; 3 (3): 224-5.
 32. Wang L, Wang WY, Cao LP. SIRT3 inhibits cell proliferation in human gastric cancer through down-regulation of Notch-1. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8 (4): 5263-71.
 33. Quan Y, Wang N, Chen Q, Xu J, Cheng W, Di M, et al. SIRT3 inhibits prostate cancer by destabilizing oncoprotein c-MYC through regulation of the PI3K/Akt pathway. *Oncotarget* 2015; 6 (28): 26494-507.
 34. Chen Y, Fu LL, Wen X, Wang XY, Liu J, Cheng Y. Sirtuin-3 (SIRT3), a therapeutic target with oncogenic and tumor-suppressive function in cancer. *Cell Death Dis* 2014; 5 (2): 1047.
 35. Cheng Y, Ren X, Gowda ASP, Shan Y, Zhang L, Yuan Y-S, et al. Interaction of SIRT3 with OGG1 contributes to repair of mitochondrial DNA and protects from apoptotic cell death under oxidative stress. *Cell Death Dis* 2013; 4: 731.
 36. Palacios OM, Carmona JJ, Michan S, Chen KY, Manabe Y, Ward JL, et al. Diet and exercise signals regulate SIRT3 and activate AMPK and PGC-1alpha in skeletal muscle. *Aging (Albany NY)* 2009; 1 (9): 771-83.
 37. Lanza IR, Short DK, Short KR, Raghavakaimal S, Basu R, Joyner MJ, et al. Endurance exercise as a countermeasure for aging. *Diabetes* 2008; 57 (11): 2933-42.
 38. Vargas-Ortiz K, Pérez-Vásquez V, Díaz-Cisneros FJ, Figueroa A, Jiménez-Flores LM, Rodríguez-De La Rosa G, et al. Aerobic training increases expression levels of SIRT3 and PGC-1 α in skeletal muscle of overweight adolescents without change in caloric intake. *Pediatr Exerc Sci* 2015; 27 (2): 177-84.
 39. Brandauer J, Andersen M, Kellezi H, Risis S, Frøsig C, Vienberg S, et al. AMP-activated protein kinase controls exercise training- and AICAR-induced increases in SIRT3 and MnSOD. *Front Physiol* 2015; 6: 85.
 40. Edgett BA, Hughes MC, Matusiak JB, Perry CG, Simpson CA, Gurd BJ. SIRT3 gene expression but not SIRT3 subcellular localization is altered in response to fasting and exercise in human skeletal muscle. *Exp Physiol* 2016; 101 (8): 1101-13.
 41. Pucci B, Villanova L, Sansone L, Pellegrini L, Tafani M, Carpi A, et al. Sirtuins: the molecular basis of beneficial effects of physical activity. *Intern Emerg Med* 2013; 8 (1): 23-5.
 42. Hawley JA, Gibala MJ. What's new since Hippocrates? Preventing type 2 diabetes by physical exercise and diet. *Diabetologia* 2012; 55 (3): 535-9.
 43. Gibala MJ. Molecular responses to high-intensity interval exercise. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009; 34 (3): 428-32.
 44. Gibala MJ, Little JP, MacDonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol* 2012; 590 (5): 1077-84.
 45. Pedersen L, Idorn M, Olofsson G, Lauenborg B, Noo-kaew I, Hansen R, et al. Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and IL-6-dependent NK cell mobilization and redistribution. *Cell* 2016; 23 (3): 554-62.
 46. Hojman P, Dethlefsen C, Brandt C, Hansen J, Pedersen L, Pedersen BK. Exercise-induced muscle-derived cytokines inhibit mammary cancer cell growth. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 301 (3): 504-10.
 47. Aoi W, Naito Y, Takagi T, Tanimura Y, Takanami Y, Kawai Y, et al. A novel myokine, secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), suppresses colon tumorigenesis via regular exercise. *Gut* 2013; 62(6): 882-9.
 48. Safdie FM, Dorff T, Quinn D, Fontana L, Wei M, Lee C, et al. Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Aging* 2009; 1 (12): 988-1007.
 49. Koelwyn GJ, Quail DF, Zhang X, White RM, Jones LW. Exercise-dependent regulation of the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer* 2017; 17 (10): 620-32.
 50. Hojman P, Gehl J, Christensen JF, Pedersen BK. Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. *Cell Metab* 2017; S1550-4131 (17): 30567-3.