

# Metabolismo de la próstata y la progresión al Cáncer de Próstata

## Metabolism of the prostate and progression to Prostate Cancer

### Autores:

Colmener Luis, MD, PhD\*, Troconis J. Eduardo MD\*\*, Cornejo Francisco MD\*\*\*, Noboa J. Adriana P. MD\*\*\*\*, Ramos Oswaldo MD\*\*\*\*\*, Lupera Hernán MD\*\*\*\*\*.

\* Médico Nuclear. Asesor Oncoimagen. Quito - Ecuador.

\*\* Patólogo, Universidad Central de Venezuela. Caracas - Venezuela.

\*\*\* Médico Urologo, Hospital Metropolitano. Quito - Ecuador.

\*\*\*\* Médico Radiólogo, Especialista en PET/CT Oncoimagen. Quito - Ecuador.

\*\*\*\*\* Médico Radiólogo, Instituto Sagrada Familia. Maracaibo - Venezuela.

\*\*\*\*\* Médico Oncólogo - Hematólogo Hospital Metropolitano. Quito - Ecuador.

**Palabras clave:** Cáncer de próstata, metabolismo, ácidos grasos.

**Key words:** Prostate cancer, metabolism, fatty acids.

**Comité de ética:** Este trabajo fue aceptado, revisado por el Comité de Ética de Oncoimagen.

**Correo para correspondencia del autor principal:**

Dr. Luis Felipe Colmener  
luiscolmener@hotmail.com

**Fecha de recepción:**  
07 de abril de 2018

**Fecha de aceptación:**  
04 de junio de 2018

**Resumen:** El cáncer de próstata se caracteriza por una baja tasa de absorción de glucólisis y glucosa. En las células prostáticas, los ácidos grasos predominan sobre la glucosa en la obtención de energía.

Los mecanismos genéticos y moleculares responsables y asociados específicamente con el desarrollo y la progresión de las células de próstata malignas son en gran parte no identificados. Junto con esto, se ignora el papel del metabolismo celular alterado como un factor esencial en la malignidad de la próstata; aunque las transformaciones del metabolismo están implicadas en prácticamente todas las células malignas. Las combinaciones genéticas / moleculares / metabólicas son necesarias para identificar eventos críticos en el proceso de malignidad de la próstata.

Dichos estudios están comenzando a revelar una comprensión esencial del desarrollo y la progresión del cáncer de próstata. Conclusión: las células de la próstata se caracterizan por una absorción dominante de ácido graso sobre la glucosa, lo que sugiere que el desarrollo futuro de nuevos enfoques diagnósticos y terapéuticos en el cáncer de próstata debería centrarse en el sustrato de ácido graso.

**Abstract:** Prostate cancer is characterized by a low absorption rate of glycolysis and glucose. In prostate cells, fatty acids predominate over glucose in obtaining energy.

The genetic and molecular mechanisms responsible and specifically associated with the development and progression of malignant prostate cells are largely unidentified. Along with this, the role of altered cellular metabolism as an essential factor in the malignancy of the prostate is ignored; although the transformations of metabolism are involved in practically all malignant cells. Genetic / molecular / metabolic combinations are necessary to identify critical events in the process of malignancy of the prostate.

These studies are beginning to reveal an essential understanding of the development and progression of prostate cancer. Conclusion: prostate cells are characterized by a dominant absorption of fatty acid on glucose, which suggests that the future development of new diagnostic and therapeutic approaches in prostate cancer should focus on the fatty acid substrate.

## Introducción

El cáncer de próstata (CP) sigue siendo un importante problema de salud pública. Es el cáncer más prevalente en los seres humanos y en el Ecuador es la primera causa de muerte por cáncer en hombres<sup>1,2</sup>. Cada año, cerca de 1 500 hombres en Ecuador son diagnosticados con CP y más del 50 % se presentan en estadios avanzados.

A pesar de la utilización actual del PSA y del tacto rectal, múltiples estudios informan sólo una ligera reducción de la mortalidad del (CP)<sup>3</sup> o ninguna reducción<sup>4</sup> relacionadas con esa práctica. Por otra parte, todavía no conocemos todos los factores que influyen en el inicio del CP.

Hoy en día se ha establecido la relación de la actividad celular, metabolismo celular y malignidad, las cuales podríamos generalizarlas de la siguiente forma: a). En todas las células, el metabolismo intermediario celu-

lar existente proporciona los requisitos bioenergéticos / sintéticos / catabólicos que son esenciales para la manifestación de las actividades actuales de las células (función, crecimiento, proliferación), b). Cuando la actividad de una célula cambia, su metabolismo también debe ajustarse de acuerdo con cualquier requisito bioenergético / sintético / catabólico recientemente establecido, c). Las células malignas exhiben una existencia parásita.

No tienen ninguna función especializada aparte de las actividades esenciales para su propagación generacional (crecimiento y proliferación), que ocurre a expensas de su anfitrión, d). Las células malignas se derivan de células normales que han experimentado una transformación genética a un fenotipo de células neoplásicas que está dotado de potencial maligno, e). La manifestación del potencial maligno de la célula neoplásica necesita alteraciones en su metabolismo (es decir, una transformación metabólica) para proporcionar los requisitos bioenergéticos / sintéticos de

de malignidad. f). En ausencia de la transformación metabólica, la célula neoplásica no avanzará hasta completar la malignidad. Por el contrario, la transformación metabólica, en ausencia de la transformación genética a una célula neoplásica maligna, no causará malignidad, g). Común a todas las células malignas es el requerimiento metabólico para la litogénesis / colesterogénesis de novo para la melanogénesis que es esencial para su existencia proliferativa<sup>5</sup>.

Actualmente el cáncer CP es un modelo de enferme-

dad de gran interés desde una perspectiva metabólica.

El tejido prostático exhibe una actividad metabólica única en condiciones basales. Las células prostáticas benignas acumulan zinc, y este exceso de zinc inhibe la oxidación y el metabolismo del citrato dentro del ciclo del ácido cítrico, lo que resulta en la producción de citrato. Esto nos lleva a la conclusión que el metabolismo de la glándula prostática y CP se comportan metabólicamente diferente a los demás órganos.

**Tabla 1. Niveles de citrato en próstata representativos**

(NMOLS/GRAM WWT)	CITRATO	ZINC
Normal zona periférica	12,000 – 14,000	3,000 – 4,500
Tejido maligno	200 – 2000	400 – 800
Otros tejidos	250 – 450	200 – 400
Fluidos prostáticos	40,000 – 150,000	400 – 8,000
Plasma Sanguíneo	100 – 200	10,000 – 15

*Fuente: Leslie C Costello\* and Renty B Franklin. The clinical relevance of the metabolism of prostate cancer; zinc and tumor suppression: connecting the dots. Molecular Cáncer 2006, 5:17*

## Objetivo

En esta revisión, proporcionamos una evaluación integrada actual y actualizada de las relaciones del metabolismo intermedio en la próstata normal y en el cáncer de próstata. Se presenta la evidencia experimental y clínica que conduce a la formulación de conceptos de metabolismo prostático normal y maligno.

## Metabolismo prostático normal

La glándula prostática humana es un órgano complejo compuesto por diferentes zonas que tienen diferentes orígenes embrionarios y diferentes actividades funcionales. El enfoque de esta presentación es la zona periférica, que comprende alrededor del 70% de la glándula, y es el principal componente funcional. Lo más importante, esta es la principal región de malignidad. La función principal de la próstata es la producción y secreción de líquido prostático<sup>6-10</sup>. El componente principal del fluido prostático es su extraordinariamente alta concentración de citrato. (Tabla 1)

Las células epiteliales prostáticas sanas exhiben un comportamiento altamente especializado con respecto a sus vías metabólicas. Por lo general, las

células se basan en la oxidación del citrato como un paso clave en el ciclo de Krebs para la progresión de la respiración aeróbica<sup>11</sup>. Sin embargo, las células prostáticas, especialmente las células epiteliales en la zona periférica de la próstata, están programadas para producir y no oxidar el citrato<sup>12</sup>.

El citrato se secreta posteriormente como un componente del semen. La especialización del epitelio de la zona periférica es de interés clínico ya que es dentro de esta zona donde comienza el CP<sup>13</sup>.

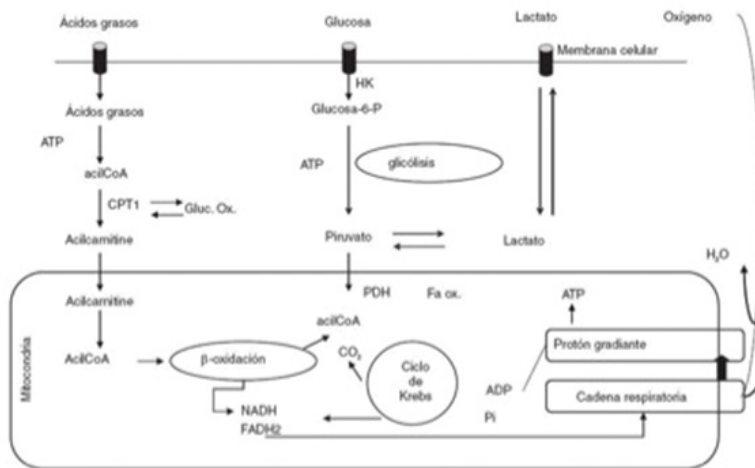
Este proceso único de producción de citrato se logra mediante otra característica de las células epiteliales de próstata, la capacidad de acumular grandes concentraciones de zinc.

Estas tienen un efecto inhibitorio sobre la m-aconitasa, la enzima que cataliza la oxidación del citrato dentro del ciclo de Krebs<sup>14</sup>. Esta acumulación de zinc en el epitelio prostático benigno se logra mediante una mayor cantidad de transportador de zinc (ZIP1) en este tejido<sup>15</sup>. Al acumular citrato, las células epiteliales prostáticas normales parecen detener el ciclo de Krebs y, por lo tanto, actúan de manera muy diferente a la mayoría de las células del cuerpo en la producción de ATP.

## Metabolismo prostático anormal (Cáncer de próstata)

Mientras que un gran número de células tumorales sólidas se adhieren al efecto de Warburg<sup>16</sup>, donde

las células malignas cambian su ruta dominante de producción de ATP de la fosforilación oxidativa a la glucólisis aeróbica<sup>17</sup>, las células prostáticas benignas evaden esta fosforilación ya que el CP tiene un fenotipo marcadamente diferente.



**Figura 1.** Vías de los principales sustratos generadores de energía.

**Fuente:** Luna Ortiz Pastor, Serrano Valdés Xenia, Rojas Pérez Eduardo, De Micheli Alfredo. Apoyo metabólico del corazón isquémico en cirugía cardíaca. Arch. Cardiol. Méx. [revista en la Internet]. 2006 Dic [citado 2018 Mayo 04]; 76( Suppl 4 ): 121-136. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1405-99402006000800011&Ing=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402006000800011&Ing=es).

Se ha demostrado que los cánceres de próstata tempranos dependen de los lípidos y otras moléculas energéticas para la producción de energía y no de la respiración aeróbica<sup>18,19</sup>. Por lo tanto, el efecto de Warburg no mantiene la coherencia en la patogénesis del CP ya que estas células no tienen el aumento de la captación de glucosa<sup>20</sup>. Clínicamente esto es relevante, ya que estos cánceres no aparecerán en los estudios de <sup>18</sup>F-FDG PET. Solo en la última etapa con numerosos eventos de mutación, el CP comenzará a exhibir el efecto Warburg y tendrá una alta absorción de glucosa. (Fig. 1)

A diferencia de la mayoría de las células cancerosas que recurren a la glucólisis aeróbica, las células de CP exhiben un mayor nivel de actividad del ciclo del ácido cítrico en comparación con las células benignas<sup>12</sup>.

Sin embargo, para que las células malignas proliferen también deben adaptar su metabolismo para la utilización de citrato para la biosíntesis de lípidos de novo. Halliday et al<sup>21</sup>. observaron que una disminución en los niveles de citrato se correlaciona con un aumento correspondiente de los niveles de ácidos grasos en las glándulas malignas de próstata, en contraste con ninguno de estos cambios en las glándulas vecinas de hiperplasia próstata benigna (HPB). Llegaron a la conclusión de que esto es indicativo de un aumento en la actividad de citrato liasa de

ATP en tumores malignos. Swinnen et al<sup>22</sup>. presentan una revisión informativa de la evidencia existente de que la expresión y los niveles de algunas enzimas lipogénicas / colesterogénicas importantes se regulan positivamente en las células de próstata malignas. Es evidente que el desarrollo y la progresión de la neoplasia de próstata implica un cambio metabólico a la biosíntesis de lípidos de novo.

Por otro lado, el tejido prostático maligno se caracteriza por una disminución dramática en el nivel de zinc en comparación con los niveles extremadamente altos de zinc en las glándulas normales e hiperplásicas. Zaichick et al<sup>23</sup>. Muestra que los niveles de zinc en el tejido canceroso disminuyen en un 85% en comparación con los valores tisulares normales. Lo que es más importante, no existe una muestra de cáncer que contenga los altos niveles de zinc que caracterizan los niveles normales o de HPB. Debido a que la disminución en el citrato se debe y está precedida por el agotamiento del zinc, la disminución de zinc en el tejido del CP se debe a una disminución en el líquido prostático luminal en lugar de una disminución en el zinc celular.

## GLUT en el metabolismo del cáncer de próstata

Uno de los aspectos más importantes del metabolismo tumoral es la alta tasa de absorción de glucosa por las células cancerosas.

Los transportadores de glucosa (GLUT) son responsables de la absorción de glucosa en las células por un mecanismo de difusión facilitada. Hay 14 miembros diferentes de receptores GLUT (GLUT1-12, GLUT14 y H / myo-inositol transporter)<sup>24</sup>.

La expresión de GLUT1 aumenta en las células cancerosas y es responsable del transporte basal de glucosa<sup>25</sup>. La expresión de GLUT4 en células cancerosas se ha estudiado menos, pero es bien sabido que su expresión está regulada por la ruta de IGF-1 en algunas células cancerosas, tales como MCF-7<sup>26,27</sup>.

En las células de CP se ha informado previamente que GLUT1 así como otros GLUT tales como GLUT3, GLUT5, GLUT11 y GLUT12 están sobreexpresados<sup>28-30</sup>, mientras que la expresión de GLUT4 no se ha descrito todavía. GLUT1 es inhibido de forma competitiva por genisteína en células de leucemia promielocítica humana y eritrocitos y en células de ovario de hámster chino (CHO) que sobreexpresan GLUT1<sup>31</sup>.

GLUT1 también es inhibido por la fletina en varios tipos de células y por la apigenina en las células pancreáticas humanas, a diferencia de la daidzeína<sup>32-34</sup>.

Por otro lado, GLUT4 es inhibido competitivamente por genisteína y fletina<sup>35</sup>. Existen estudios que demuestran que la apigenina modifica los niveles de proteína GLUT1 en células de cáncer de páncreas

humano<sup>36</sup> y la daidzeína aumenta el ARNm de GLUT4 y promueve la captación de glucosa a través de la translocación de GLUT4 en los adipocitos<sup>37,38</sup>.

## Discusión

El CP es uno de los tipos más comunes de cáncer en hombres de países occidentales, pero los mecanismos involucrados en los procesos de transformación no han sido claramente dilucidados. La alteración en el metabolismo celular en células cancerosas se reconoce como un sello distintivo de la transformación maligna, aunque está quedando claro que las características biológicas de la reprogramación metabólica no solo difieren en diferentes tipos de cáncer, sino también entre diferentes células en un tipo de cáncer.

La próstata tiene un metabolismo peculiar y único que cambia durante el inicio del tumor y la progresión desde la neoplasia intraepitelial de próstata (PIN) a la metástasis (Tabla 2). Esto está de acuerdo con la opinión actual sobre la heterogeneidad de la remodelación del metabolismo en las células cancerosas<sup>39</sup>.

Este escenario se complica aún más por la interacción entre las células de CP y otros tipos de células presentes en el microambiente, como las células inmunitarias, los fibroblastos o los adipocitos en la metástasis, participando activamente en el metabolismo tumoral.

**Tabla 2. Alteraciones del metabolismo de la próstata**

	Células normales	Células de cáncer	Células metastásicas
Ox Phos	Inactivo	Activo	Inactivo
Ciclo de Krebs	Inactivo	Activo	Inactivo
Glucosa	Consumido	Consumido	Consumido
Lactato			Consumido
Acumulativo			
Citrato	Secretado	Consumido	

Se resumen las principales alteraciones metabólicas del metabolismo de la glucosa en próstata.

**Fuente:** Elia, I., Schmieder, R., Christen, S., and Fendt, S. M. (2016). Organ-specific cancer metabolism and its potential for therapy. *Handb. Exp. Pharmacol.* 233, 321–353. doi: 10.1007/164\_2015\_10

Se ha demostrado claramente que, en las células de próstata, el ciclo de Krebs está esencialmente inhibido, por lo que estas células son energéticamente ineficientes.

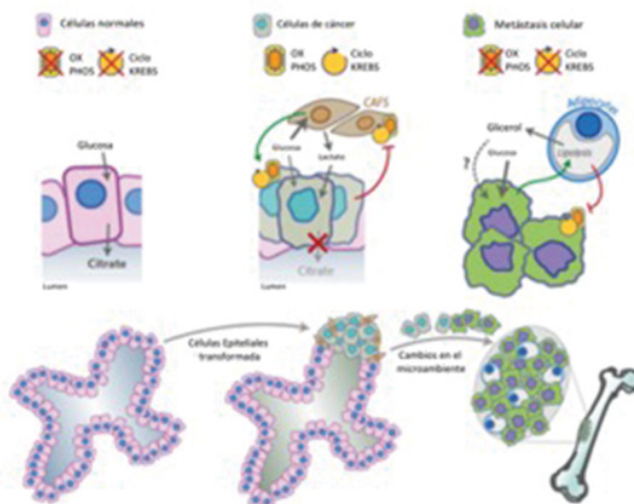
Por lo tanto, las células prostáticas muestran un nivel muy bajo de fosforilación oxidativa (OXPHOS), contrarrestado por un aumento de la tasa de glicólisis para sobrevivir y mantener la producción de citrato.

Como sustrato para el ciclo de Krebs, el citrato representa una fuente atractiva de energía para una célula de próstata transformada, que tiene una mayor demanda de energía.

Franklin y Costello propusieron<sup>40</sup> “la teoría bioenergética de la malignidad prostática”: la observación de niveles muy bajos de citrato en el cáncer de próstata llevó a la hipótesis de que las células malignas, para

reanudar un sistema eficiente de generación de energía, pueden oxidar el citrato en orden para producir ATP, completando así el ciclo de Krebs y transformando una célula de próstata saludable metabólicamente ineficiente en una célula maligna energéticamente eficiente (Figura 2).

Estos autores también concluyeron que esta alteración es un evento temprano en la progresión maligna, que incluso precede a la identificación histológica de las células malignas<sup>41-43</sup>.



**Figura 2.** Alteración metabólica en el microambiente tumoral durante la progresión del cáncer de próstata. Las células epiteliales de próstata normales tienen un perfil metabólico peculiar, el ciclo de Krebs y los OXPHOS se inhiben y el citrato se libera como componente del líquido seminal. Las células de cáncer de próstata corrompen los fibroblastos asociados al cáncer (CAFS) para activar el efecto Warburg y para secretar lactato que es utilizado por las células cancerosas para los procesos anabólicos y catabólicos, los CAFS, a su vez, inducen la activación de OXPHOS en las células cancerosas. Las células de cáncer de próstata preferentemente hacen metástasis en el hueso. Las células cancerosas estimulan la lipólisis en los adipocitos que secretan glicerol; los adipocitos, a su vez, estimulan el efecto Warburg en las células cancerosas. La absorción y el consumo de glicerol por las células cancerosas se ha descrito en otra parte, pero no se ha demostrado en este modelo. **Fuente:** Cutruzzolà F, Giardina G, Marani M, Macone A, Paiardini A, Rinaldo S and Paone A (2017) Glucose Metabolism in the Progression of Prostate Cancer. *Front. Physiol.* 8:97. doi: 10.3389/fphys.2017.00097

Alteración metabólica en el microambiente tumoral durante la progresión del cáncer de próstata. Las células epiteliales de próstata normales tienen un perfil metabólico peculiar, el ciclo de Krebs y los OXPHOS se inhiben y el citrato se libera como componente del líquido seminal.

Las células de CP corrompen los fibroblastos asociados al cáncer (CAFS) para activar el efecto Warburg y para secretar lactato que es utilizado por las células cancerosas para los procesos anabólicos y catabólicos, los CAFS, a su vez, inducen la activación de OXPHOS en las células cancerosas. Las células de CP preferentemente hacen metástasis en el hueso.

Las células cancerosas estimulan lypolysis en los adipocitos que secretan glicerol; los adipocitos, a su vez, estimulan el efecto Warburg en las células cancerosas. La absorción y el consumo de glicerol por las células cancerosas se ha descrito en otra parte, pero no se ha demostrado en este modelo.

La acumulación de zinc también puede conducir a un

fenotipo apoptótico mitocondrial dentro de las células prostáticas. Por lo tanto, las células malignas disminuyen preferencialmente la cantidad de zinc almacenado para evitar la muerte celular<sup>44</sup>.

Esta reducción de zinc en células malignas puede deberse a diferentes alteraciones en un transportador de zinc ZIP1<sup>45</sup>. La alteración de estos transportadores no permite que la concentración de zinc alcance niveles suficientes para inhibir la m-aconitasa. Por lo tanto, se ha argumentado que el fenotipo alterado de zinc y citrato en el cáncer de próstata tiene una doble función. El retorno a la oxidación del citrato no solo aumenta la energía disponible para el crecimiento celular, sino que también al evitar una mayor concentración de zinc, estas células evitan la regulación apoptótica<sup>46</sup>.

Se están realizando investigaciones adicionales para comprender mejor cómo el zinc en la dieta puede influir en la malignidad de la próstata, así como también cómo la ruta metabólica del zinc / citrato puede ser dirigida terapéuticamente.

La incapacidad de las células malignas para acumular zinc no es, en sí misma, evidencia de un efecto supresor tumoral del zinc. Debe haber efectos y consecuencias asociados de zinc que son inhibidores de las células malignas.

## Conclusiones

La importancia de conocer los cambios y la relación metabólica de los diferentes elementos como el Ci-

trato, Glucosa, Zinc y Ácidos grasos permitirán precisar en qué fase de malignidad estarán las células cancerosas que permita decisiones diagnósticas y terapéuticas.

Las células de próstata se caracterizan por una absorción dominante de ácido graso sobre la glucosa, lo que sugiere que el desarrollo futuro de nuevos enfoques diagnósticos y terapéuticos en el CP debería centrarse en el sustrato de ácido graso.

## Bibliografía

- Collin SM, Martin RM, Metcalfe C, Gunnell D, Albertsen PC, Neal D: Prostate cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004: an ecological study. *Lancet Oncol* 9: 445-452, 2008.
- OMS, Organización Mundial de la Salud. (internet 2014) disponible en [http://www.who.int/cancer/country-profiles/ecu\\_es.pdf?ua=1](http://www.who.int/cancer/country-profiles/ecu_es.pdf?ua=1)
- Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009 26;360(13):1320-8.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009 26;360(13):1310-9.
- Leslie C Costello\* and Renty B Franklin The clinical relevance of the metabolism of prostate cancer; zinc and tumor suppression: connecting the dots. *Molecular Cancer* 2006, 5:17
- Costello LC, Franklin RB. "Why Do Tumor Cells Glycolyze?": From Glycolysis Through Citrate To Lipogenesis. *Mol Cell Biochem*. 2005;280:1-8. doi: 10.1007/s11010-005-8841-8. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- Franklin RB, Milon B, Feng P, Costello LC. Zinc and zinc transporter in normal prostate function and the pathogenesis of prostate cancer. *Frontiers in Bioscience*. 2005;10:2230-2239.
- Costello LC, Feng P, Franklin RB. Mitochondrial Function, Zinc, and Intermediary Metabolism. Relationships in Normal Prostate and Prostate Cancer. *Mitochondrion*. 2005;5:143-153. doi: 10.1016/j.mito.2005.02.001.
- Costello LC, Franklin RB, Feng P, Tan M, Bagasra O. Zinc and Prostate Cancer: A critical scientific, medical and public interest issue. *Cancer Causes Control*. 2005;16:901-915. doi: 10.1007/s10552-005-2367-y.
- Costello LC, Franklin RB. The intermediary metabolism of the prostate: A key to understanding the pathogenesis and progression of prostate malignancy. *Oncology*. 2001;59:269-282. doi: 10.1159/000012183.
- Dakubo GD, Parr RL, Costello LC, Franklin RB, Thayer RE. Altered metabolism and mitochondrial genome in prostate cancer. *J Clin Pathol* (2006) 59:10-6. doi:10.1136/jcp.2005.027664
- Dakubo GD, Parr RL, Costello LC, Franklin RB, Thayer RE. Altered metabolism and mitochondrial genome in prostate cancer. *J Clin Pathol* (2006) 59:10-6. doi:10.1136/jcp.2005.027664
- Costello LC, Feng P, Milon B, Tan M, Franklin RB. Role of zinc in the pathogenesis and treatment of prostate cancer: critical issues to resolve. *Prostate Cancer Prostatic Dis* (2004) 7:111-7. doi:10.1038/sj.pcan.4500712
- Costello LC, Franklin RB. A comprehensive review of the role of zinc in normal prostate function and metabolism; and its implications in prostate cancer. *Arch Biochem Biophys* (2016) 611:100-12. doi:10.1016/j.abb.2016.04.014
- Costello LC, Franklin RB, Feng P. Mitochondrial function, zinc, and intermediary metabolism relationships in normal prostate and prostate cancer. *Mitochondrion* (2005) 5:143-53. doi:10.1016/j.mito.2005.02.001
- Costello LC, Franklin RB, Zou J, Feng P, Bok R, Swanson MG, et al. Human prostate cancer ZIP1/zinc/citrate genetic/metabolic relationship in the TRAMP prostate cancer animal model. *Cancer Biol Ther* (2011) 12:1078-84. doi:10.4161/cbt.12.12.18367
- Warburn O, Dickens F. The metabolism of tumors. *Am J Med Sci* (1931) 182:123. doi:10.1097/0000441-193107000-00022
- Asgari Y, Zabihinpour Z, Salehzadeh-Yazdi A, Schreiber F, Masoudi-Nejad A. Alterations in cancer cell metabolism: the Warburg effect and metabolic adaptation. *Genomics* (2015) 105:275-81. doi:10.1016/j.ygeno.2015.03.001
- Sadeghi RN, Karami-Tehrani F, Salami S. Targeting prostate cancer cell metabolism: impact of hexokinase and CPT-1 enzymes. *Tumour Biol* (2015) 36:2893-905. doi:10.1007/s13277-014-2919-4
- Twum-Ampofo J, Fu D-X, Passaniti A, Hussain A, Siddiqui MM. Metabolic targets for potential prostate cancer therapeutics. *Curr Opin Oncol* (2016) 28:241-7. doi:10.1097/CCO.0000000000000276
- Dueregger A, Schöpf B, Eder T, Höfer J, Gnaiger E, Aufinger A, et al. Differential utilization of dietary fatty acids in benign and malignant cells of the prostate. *PLoS One* (2015) 10:e0135704 doi:10.1371/journal.pone.0135704
- Halliday KR, Fenoglio-Preiser C, Sillerud LO. Differentiation of human tumors from nonmalignant tissue by natural-abundance <sup>13</sup>C NMR spectroscopy. *Magn Reson Med*. 1988;7:384-411.
- Swinnen JV, Heemers H, Heyns W, Verhoeven G. Androgen regulation of lipogenesis. *Adv Exp Med Biol*. 2002;506:379-387.
- Zaichick VYe, Sviridova TV, Zaichick SV. Zinc in the human prostate gland: normal, hyperplastic and cancerous. *Int Urol Nephrol*. 1997;29:565-74.
- Szablewski L. Expression of glucose transporters in cancers. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1835(2):164-169.
- Macheda ML, Rogers S, Best JD. Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *J Cell Physiol*. 2005;202(3):654-662.
- Armoni M, Quon MJ, Maor G, et al. PAX3/forkhead homolog in rhabdomyosarcoma oncoprotein activates glucose transporter 4 gene expression in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(11):5312-5324.
- Harmon AW, Patel YM. Naringenin inhibits glucose uptake in MCF-7 breast cancer cells: a mechanism for impaired cellular proliferation. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;85(2):103-110.
- Vaz CV, Alves MG, Marques R, et al. Androgen-responsive and nonresponsive prostate cancer cells present a distinct glycolytic metabolism profile. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012;44(11):2077-2084.
- Reinicke K, Sotomayor P, Cisterna P, Delgado C, Nualart F, Godoy A. Cellular distribution of Glut-1 and Glut-5 in benign and malignant human prostate tissue. *J Cell Biochem*. 2012;113(2):553-562.
- Chandler JD, Williams ED, Slavin JL, Best JD, Rogers S. Expression and localization of GLUT1 and GLUT12 in prostate carcinoma. *Cancer*. 2003;97(8):2035-2042.
- Vera JC, Reyes AM, Cárcamo JG, et al. Genistein is a natural inhibitor of hexose and dehydroascorbic acid transport through the glucose transporter, GLUT1. *The J biological chemistry*. 1996; 271(15):8719 - 8724.
- Lefevre PG, Marshall JK. The attachment of phloretin and analogues to human erythrocytes in connection with inhibition of sugar transport. *The J biological chemistry*. 1959;234:3022-3026.

33. Melstrom LG, Salabat MR, Ding XZ, et al. Apigenin inhibits the GLUT-1 glucose transporter and the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in human pancreatic cancer cells. *Pancreas*. 2008;37(4): 426 – 431
34. Vera JC, Reyes AM, Velásquez FV, et al. Direct inhibition of the hexose transporter GLUT1 by tyrosine kinase inhibitors. *Biochemistry*. 2001;40(3):777–790.
35. Bazuine M, van den Broek PJ, Maassen JA. Genistein directly inhibits GLUT4-mediated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;326(2):511–514.
36. Melstrom LG, Salabat MR, Ding XZ, et al. Apigenin down-regulates the hypoxia response genes: HIF-1, GLUT-1, and VEGF in human pancreatic cancer cells. *J Surg Res*. 2011;167(2):173–181.
37. Cho KW, Lee OH, Banz WJ, Moustaid-Moussa N, Shay NF, Kim YC. Daidzein and the daidzein metabolite, equol, enhance adipocyte differentiation and PPARgamma transcriptional activity. *J Nutr Biochem*. 2010;21(9):841–847.
38. Cheong SH, Furuhashi K, Ito K, et al. Daidzein promotes glucose uptake through glucose transporter 4 translocation to plasma membrane in L6 myocytes and improves glucose homeostasis in Type 2 diabetic model mice. *J Nutr Biochem*. 2014;25(2):136 –143.
39. Strickaert, A., Saiselet, M., Dom, G., De Deken, X., Dumont, J. E., Feron, O., et al. (2016). Cancer heterogeneity is not compatible with one unique cancer cell metabolic map. *Oncogene*. doi: 10.1038/onc.2016.411. [Epub ahead of print].
40. Costello, L. C., and Franklin, R. B. (2006). The clinical relevance of the metabolism of prostate cancer; zinc and tumor suppression: connecting the dots. *Mol. Cancer* 5:17. doi: 10.1186/1476-4598-5-17
41. Cooper, J. F., and Farid, I. D.-N. (1964). The role of citric acid in the physiology of the prostate. 3. Lactate/citrate ratios in benign and malignant prostatic homogenates as an index of prostatic malignancy. *J. Urol.* 92, 533–536.
42. Costello, L. C., Liu, Y., Franklin, R. B., and Kennedy, M. C. (1997). Zinc inhibition of mitochondrial aconitase and its importance in citrate metabolism of prostate epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 272, 28875–28881. doi: 10.1074/jbc.272.46. 28875
43. Costello, L. C., and Franklin, R. B. (2000). The intermediary metabolism of the prostate: a key to understanding the pathogenesis and progression of prostate malignancy. *Oncology* 59, 269–282. doi: 10.1159/000012183
44. Lao L, Franklin RB, Costello LC: A high affinity L-aspartate transporter in prostate epithelial cells which is regulated by testosterone. *Prostate* 1993, 22:53-63.
45. Warburg O, Wind F, Negelein E: Uber den Stoffwechsel von Tumoren im Korper. *Klin Woch* 1926, 5:829-832.
46. Costello LC, Lao L, Franklin RB: Citrate modulation of high affinity aspartate transport in prostate epithelial cells. *Cell Mol Biol* 1993, 39:515-524.

**Conflicto de intereses:** Declaramos no tener ningún conflicto de interés con este trabajo.

**Fuente de financiamiento:** Privada, asumida por los autores y por la Federación Ecuatoriana de Radiología e Imagen.