

**Via das pentoses fosfato e síntese de fosfolípidios como futuro tratamento do câncer:
uma revisão sistemática**

**Pentose phosphate pathway and phospholipid synthesis as future cancer treatment: a
systematic review**

**Vía de las pentosas fosfato y síntesis de fosfolípidos como tratamiento futuro del cáncer:
una revisión sistemática**

Recebido: 07/12/2020 | Revisado: 14/12/2020 | Aceito: 17/12/2020 | Publicado: 21/12/2020

Mônica de Cássia Silvério Mariano

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1020-0199>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: monicasilmariano@gmail.com

Milena Barros Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6010-2485>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: milenabarro366@gmail.com

Ciderleia Castro de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7737-3935>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: ciderleiacastro@yahoo.com.br

Hélder Luiz Ribeiro da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7107-3384>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: helder.silva@unifenas.br

Maria das Graças de Souza Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8726-6327>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: mariah_roots@hotmail.com

Cláudia Umbelina Baptista Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7085-2274>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: claudia.andrade@unifenas.br

Wilson Roberto Mesquita Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5564-4757>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: wilson.oliveira@unifenas.br

Evelise Aline Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7838-687X>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: evelise.anatomia@gmail.com

Samuel José Fernandes de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9725-1284>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: samuelfvet@hotmail.com

José Antônio Dias Garcia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4024-3045>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: jadiasgarcia@gmail.com

Resumo

Entender o equilíbrio celular e interferência no destino proliferativo torna a via das pentoses fosfato um alvo essencial nos processos metabólicos. O objetivo deste trabalho foi revisar nos periódicos científicos indícios e fundamentações para bloquear a via das pentoses fosfato como prática alternativa no tratamento de neoplasia. Essa revisão foi desenvolvida a partir de uma revisão exploratória de artigos selecionados nas plataformas de base de dados da Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), e Scientific Electronic Libray Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval Sistem Online (MedLine) e Google Acadêmico, cujos documentos são cruciais para levantar propostas que o tema tem por objetivo. Os estudos revisados neste artigo, demonstraram resultados positivos e de grande importância para a atividade da via das pentoses fosfato. Ao se pensar em reprogramação metabólica, obtemos uma ligação significativa relacionada ao câncer, e os mecanismos que as células utilizam para suportar ambientes com intensas necessidades energéticas e o envolvimento da atividade da via PPP, ainda precisam ser melhor compreendido, tendo em vista que, pode ser regulada positivamente no câncer e se tornar um alvo atrativo em busca de prognósticos de tumores e definir novos tratamentos oncológicos.

Palavras-chave: Bloqueio; Glicose-6-fosfato; Metabolismo; Neoplasia; Terapias oncológicas.

Abstract

Understanding cell balance and interference with proliferative fate makes the pentose phosphate pathway an essential target in metabolic processes. The objective of this work was to review the scientific journals for indications and reasons to block the pentose phosphate pathway as an alternative practice in the treatment of neoplasia. This review was developed from an exploratory review of articles selected in the database platforms of Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (Lilacs), and Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine) and Google Scholar, whose documents are crucial to raise proposals that the theme aims at. The studies reviewed in this article, demonstrated positive results and of great importance for the activity of the pentose phosphate pathway. When thinking about metabolic reprogramming, we obtain a significant link related to cancer, and the mechanisms that cells use to support environments with intense energy needs and the involvement of PPP pathway activity, still need to be better understood, considering that, be positively regulated in cancer and become an attractive target in search of tumor prognosis and define new cancer treatments.

Keywords: Block; Glucose-6-phosphate; Metabolism; Neoplasia; Oncogenic therapies.

Resumen

Comprender el equilibrio celular y la interferencia con el destino proliferativo hace que la vía de las pentosas fosfato sea un objetivo esencial en los procesos metabólicos. El objetivo de este trabajo fue revisar las revistas científicas en busca de indicaciones y motivos para bloquear la vía de las pentosas fosfato como práctica alternativa en el tratamiento de las neoplasias. Esta revisión se desarrolló a partir de una revisión exploratoria de artículos seleccionados en las plataformas de bases de datos de Literatura Latinoamericana y Caribeña en Ciencias de la Salud (Lilacs) y Scientific Electronic Library Online (SciELO), Sistema de Análisis y Recuperación de Literatura Médica Online (MedLine) y Google Scholar, cuyos documentos son cruciales para plantear propuestas a las que apunta la temática. Los estudios revisados en este artículo, demostraron resultados positivos y de gran importancia para la actividad de la vía de las pentosas fosfato. Al pensar en la reprogramación metabólica, obtenemos un vínculo significativo relacionado con el cáncer, y los mecanismos que utilizan las células para respaldar entornos con necesidades energéticas intensas y la participación de

la actividad de la vía PPP, aún deben entenderse mejor, considerando que, regularse positivamente en el cáncer y convertirse en un objetivo atractivo en la búsqueda del pronóstico tumoral y definir nuevos tratamientos contra el cáncer.

Palabras clave: Bloque; Glucosa-6-fosfato; Metabolismo; Neoplasia; Terapias oncogénicas.

1. Introdução

O câncer é uma patologia de desordem fisiológica de vários tipos e causas, impulsionada pela mudança genética devido a fatores ambientais e gênicos, sendo umas das principais doenças que acomete a população mundial. No ano de 2018, 9,6 milhões de mortes foram registradas em todo o mundo (OMS, 2020) e no Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), no mesmo ano o registro foi de cerca de 224.000 óbitos para todas as neoplasias (INCA, 2020). Diante da grande expressão na taxa de mortalidade, diversos estudos vêm sendo desenvolvidos no interesse de obter terapias benéficas dessa doença.

Existem diferentes tipos de células no organismo humano, sendo estas: lábeis que são aquelas que se multiplicam durante a vida toda, estáveis que normalmente não se dividem, mas têm a capacidade de se proliferar quando estimuladas, e permanentes, cujos núcleos perderam a habilidade de reiniciar o processo reprodutivo. A divisão celular é uma chave importante no desenvolvimento de tumores, é na Fase S onde ocorre a multiplicação do material genético, e é nessa fase que a via das pentoses-fosfato necessita estar ativada para que forneça a sua atividade e também a desoxirribose para a formação do DNA (Antonio, 2013; Marchioro, 2020).

As etapas metabólicas da via das pentoses fosfato (PPP) vêm ganhando interesse na terapia antitumoral devido à vários papéis atribuídos na participação do ciclo celular, motilidade, diferenciação e angiogênese. As células cancerígenas têm adquirido mecanismos para desregular o processo oxidativo e não oxidativo das PPP, e essa desregulação afeta o crescimento e sobrevivência do câncer (Stincone et al., 2015).

Segundo Jiang et al., (2014), o metabolismo energético é reprogramado em muitos cânceres humanos, e essas alterações conferem muitas vantagens às células cancerígenas, incluindo a biossíntese, geração de adenosina trifosfato proliferativa (ATP), desintoxicação e apoio à proliferação rápida. Além disso, estudos mostram que a PPP é regulada oncológicamente e/ou metabolicamente por vários fatores, incluindo supressores de tumores, oncoproteínas e metabólitos intracelulares.

A compreensão na PPP demonstra ser uma estratégia terapêutica inovadora, direcionada na reprogramação do mecanismo e do equilíbrio entre glicólise e fluxo desta via no câncer. Assim, este estudo tem o objetivo de revisar nos periódicos científicos e descrever os indícios e fundamentações no bloqueio da via das pentoses fosfato como terapia do câncer.

2. Metodologia

2.1 Estratégia de busca

A busca aos estudos desta revisão qualitativa pretendeu responder à seguinte questão norteadora: “Qual o futuro do câncer se bloquearmos a via das pentoses fosfato e a síntese de fosfolípidios nas células cancerígenas?” Os artigos para compor essa revisão foram selecionados nas bases de dados da Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), da Scientific Electronic Libray Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval Sistem Online (MedLine) e Google Acadêmico, disponibilizadas diretamente em seus sites.

O levantamento bibliográfico foi realizado durante o segundo semestre de 2020 e foram selecionados trabalhos publicados entre os anos 2010 a 2020. Para realizar a busca por pesquisas, foi utilizado as seguintes combinações de operadores booleanos: via das pentoses fosfato AND câncer, glicose-6-fosfato AND metabolismo, terapias oncogênicas AND células.

2.2 Seleção dos trabalhos

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos disponibilizados na íntegra, com acesso gratuito, publicados em periódicos nacionais e internacionais, nas línguas portuguesa e inglesa. Primeiramente, foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos trabalhos, selecionando os mais relevantes e excluindo os duplicados disponíveis em mais de uma base de dados. Em seguida, foi realizada a leitura dos resumos dos trabalhos previamente selecionados e apenas os artigos com relevância para fundamentar a pesquisa.

2.3 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram: artigos nas línguas portuguesa e inglesa, descritores de interesse: via das pentoses fosfato, câncer e bloqueio; artigos publicados entre 2010 a 2020; uso de metodologia de abordagem qualitativa.

Os critérios de exclusão foram: estudos pelos quais apresentavam pouca relevância na proposta para a pesquisa, bem como, não atendiam a pergunta norteadora, publicados fora do tempo determinado para busca (2010-2020), artigos publicados sob forma de resenha, anais de congressos e artigos incipientes.

3. Resultados

Primeiramente, foram identificados 4.372 artigos nas quatro bases de dados consultadas. Após o levantamento das publicações os títulos e resumos foram lidos e categorizados segundo os critérios de inclusão e exclusão preestabelecidos, sendo em seguida triados quanto à relevância e propriedade no que tange ao objetivo deste estudo, perfazendo uma amostragem final de 7 artigos, conforme Quadro 1.

Os artigos selecionados foram lidos e analisados na íntegra. Para a apuração dos dados, elaborou-se um instrumento com as seguintes variáveis: título do artigo, autores, ano de publicação, objetivo do estudo, amostragem, principais resultados e o tipo de estudo.

Quadro 1 – Apresentação dos artigos na pesquisa.

Ano	Título	Autoria	Objetivo do estudo	Amostra	Principais resultados	Tipo do estudo
2020	Aldolase B suppresses âncere celular carcinogenesis by inhibiting G6PD and pentose phosphate pathways	Li et al.	Aldob suprime HCC ao se ligar e inibir a enzima G6PD	Experimento randomizado	Aldob potencializa a inibição de G6PD e revela um novo modo de reprogramação metabólica no CHC	Ensaio clínico
2020	Cystine transporter regulation of pentose phosphate pathway dependency and	Liu et al.	Dependência da via da pentose fosfato e do estresse de dissulfeto expõe uma vulnerabilidade	Cultura de células de bovinos	A aldolase B hepática (Aldob) suprime o HCC ao se ligar e inibir diretamente a enzima limitadora da taxa na via da	Revisão integrativa

	disulfide stress exposes a targetable metabolic vulnerability in câncer		metabólica alvo no câncer		PPP, G6PD	
2020	Therapeutic targeting of the pentose phosphate pathway in colorectal cancer	Ghanem et al.	Direcionamento terapêutico da via da pentose fosfato no câncer colorretal	Cultura de células	O estudo mostrou que 6-AN interrompeu o crescimento celular e que direcionamento do PPP pode oferecer novas oportunidades terapêuticas no câncer colorretal	Revisão integrativa
2019	Glucose-6-phosphate dehydrogenase blockade potentiates tyrosine kinase inhibitor effect on breast cancer cells through autophagy perturbation	Mele et al.	Inibição de G6PD induz a autofagia em células de câncer de mama	Análise in silico	O bloqueio de G6PD causou autofagia por estresse; os inibidores da G6PD, como a polidatina, podem ser usados para aumentar o efeito do lapatinibe no câncer de mama	Revisão integrativa
2018	A new inhibitor of glucose-6-phosphate dehydrogenase blocks pentose phosphate pathway and suppresses malignant proliferation and metastasis in vivo	Mele et al.	Efeitos da polidatina como inibidor das células cancerosas e a progressão do ciclo celular	Experimento in vitro e in vivo	A polidatina reduz o crescimento do tumor e inibe fortemente as metástases em câncer sem toxicidade	Ensaio pré-clínico
2015	Metabolomic profile of glycolysis and the pentose phosphate pathway identifies the central role of glucose-6-phosphate	Lucarelli et al.	Identificar o papel central de G6PD no carcinoma de células renais de células claras	Células claras renais	O estudo analisa o perfil metabólico da glicólise e da PPP no carcinoma de células claras renais (ccRCC) e avaliamos o papel dessas vias na sustentação da	Revisão integrativa

	dehydrogenase in clear cell-renal cell carcinoma				proliferação celular	
2014	Regulation of the pentose phosphate pathway by an androgen receptor–mTOR-mediated mechanism and its role in prostate âncer cell growth	Tsouko et al.	Inibição de G6PD reduz os níveis de NADPH e controla o estado de desintoxicação celular	Experimento randomizado	O bloqueio do fluxo da PPP para um subconjunto de cânceres de próstata pode servir como um alvo alternativo	Revisão integrativa

Fonte: Autores.

Estudo de Li et al. (2020) foi mencionado que a aldolase B hepática (Aldob), uma isoenzima da enzima frutose que desempenha seu papel na glicose quanto na gliconeogênese, e há uma inibição do hepatocarcinoma (HCC) quando ligada a enzima reguladora de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). Além disso, o estudo demonstrou que há um aumento da atividade dessa enzima e da via das pentoses fosfato (PPP), ao mesmo tempo que há uma inibição farmacológica ou o silenciamento de genes de G6PD suspendendo a carcinogênese hepatocelular (CHC).

Mele et al. (2019), descobriram uma relação da G6PD na progressão do câncer e sua interferência ao resistir a medicamentos. A inibição dessa enzima, induziu o estresse do retículo endoplasmático, que é responsável pela instabilidade perante a autofagia, ou seja, ao bloquear a G6PD causa um aumento na formação de autofagossomos, levando ao processo de autodestruição celular. O último pode ser induzido por agentes baseados em alvo, como o Lapatinib, um inibidor anti-HER2 tirosina quinase (TKI) amplamente utilizado no tratamento do câncer de mama, que ao inibir a G6PD, pode potencializar o efeito farmacológico frente a células tumorais.

Mele et al. (2018), demonstraram que após tratamentos com polidatina houve redução na probabilidade da viabilidade celular de uma forma dependente da dose e do tempo, para isso foi realizado um ensaio nas concentrações de 10, 20 e 30 μM e observou-se apoptose e necrose das células tratadas. A polidatina afeta o ciclo celular da via das pentoses fosfato e incita o bloqueio na fase S inibindo a proliferação celular. Os resultados do estudo mostraram que a polidatina sintetiza a viabilidade, aumenta a apoptose e impede a progressão do ciclo celular de células de câncer.

Liu et al. (2020), mencionaram em seu estudo, que quando uma célula começa a sofrer o processo de replicação, sua necessidade em adquirir glicose aumenta respectivamente, isso acontece para conseguir suportar as demandas anabólicas e regular o estresse oxidativo ao qual será exposta. A combinação da enzima G6PD com inibidores da transcetolase (6-aminonicotinamida e oxitiamina) exerceu um efeito sinérgico na inibição do crescimento celular em células de câncer de tireoide, por bloqueio duplo da PPP.

Estudo de Tsouko et al. (2014), apresentaram que G6PD serviria como um indicador clínico para o câncer de próstata. Para esse pressuposto, houve o bloqueio da atividade de G6PD usando um inibidor competitivo, 6-aminonicotinamida (6AN). Posteriormente, foi tratado o receptor de andrógeno positivo (AR+) em humanos, juntamente com traços de células do câncer sensíveis a hormônios e observou-se que houve uma diminuição no crescimento celular. Em contrapartida, o aumento celular permeado por androgênio foi totalmente bloqueado, confirmando a inibição molecular de G6PD e a proliferação de células de câncer de próstata na presença ou ausência de andrógenos.

Ghanem et al. (2020), adverte que o 5-fluorouracil (5-FU), um fármaco com finalidades inibitórias de crescimento de células cancerígenas, tem sido o tratamento de escolha no câncer colorretal, mas possui resistência aos medicamentos e alta toxicidade nos pacientes. Pressupõe-se que, ao direcionar a PPP, pode oferecer novas oportunidades terapêuticas no câncer colorretal e melhorar a resposta ao 5-FU em doses reduzidas e seguras, podendo através de investigações e análises o efeito antitumoral do bloqueador da enzima G6PD, sozinho ou em combinação com 5-FU em células do câncer.

Lucarelli et al. (2015), mostraram o aumento da captação e utilização de glicose em amostras de tumores de células claras renais (ccRCC) e o surgimento de um papel proeminente relacionado com a PPP por alterar os metabólitos ligados à RCC. O bloqueio da enzima G6PD, propiciou uma diminuição na sobrevivência de células cancerosas, diminuindo também o nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) e aumentando a produção de ROS, sendo exposto que a via mostra um papel crucial em relação a homeostase de ccRCC.

4. Discussão

Verifica-se pelos achados da literatura referentes à via das pentoses fosfato, que a maioria dos trabalhos buscaram avaliar os mecanismos que se relacionam com a PPP e sua interferência. Tais achados mostram que os inibidores dos transportadores de glicose matam seletivamente as células tumorais e suprime o crescimento do câncer (Liu et al., 2020), isso

pode ser decorrente a PPP fornecer os substratos precisos, nesse caso a glicose, para que essas células possam suportar suas necessidades em condições hipóxicas, como por exemplo, no núcleo de uma massa tumoral de rápido crescimento e no interior dessa massa as células ficam menos expostas a oxigenação, irrigação sanguínea e ao recrutamento dos nutrientes fundamentais para sua sobrevivência.

Warburg, no ano de 1931, diz que “todas as doenças são ácidas, e onde existe oxigênio e alcalinidade não pode existir doença”, ou seja, células normais necessitam desses mecanismos para manter-se vivas e na ausência de um desses componentes haverá alterações celulares podendo retardar o processo de proliferação e crescimento, não sendo capazes de suprir as exigentes necessidades energéticas celulares.

Riganti et al. (2012) mencionam que no ano de 1926, ao ser utilizado um medicamento antimalárico, “Primaquina”, ocorreu a deficiência da primeira enzima presente na PPP, G6PD que até então era pouco conhecida. Com tais levantamentos, podemos dizer que a medicação ao interagir com a enzima, obteve alteração relacionada ao fluxo da via. As células que se desenvolvem de maneira desordenada possuem uma alta necessidade de fosfato de pentose, uma demanda significativa em células tumorais, em que a PPP fornece 85% das pentoses incorporadas em seu DNA. Frente a isso, a condição que afeta fortemente as atividades desenvolvidas pela via é a taxa de proliferação celular, pois quanto maior a proliferação, maior a necessidade de fosfato e NADPH seguida pelo aumento do fluxo de glicose na PPP.

Riganti et al. (2012), afirmam que G6PD tem uma participação relevante na síntese de nucleotídeos, o que a torna favorável na sobrevivência e multiplicação celular. Perceber a reação dessa enzima traz a procura por novos inibidores farmacológicos que modulam sua atividade, entre eles, destacamos os produtos naturais, o ácido rosmarínico e os galatos de catequina recentemente descobertos podendo ser uma possível geração de novos bloqueadores da PPP. Dado o envolvimento desta via em tantos aspectos metabólicos, medir a atividade e expressão de enzimas individuais, pode potencialmente fornecer informações úteis no estadiamento e prognóstico do tumor.

Pacientes com altos níveis de enzimas glicolíticas aumentaram a sobrevivência do câncer e ressaltou que bloquear o fluxo por esta via pode representar um novo alvo terapêutico. Estudos de Mele et al. (2018), relatam que, o uso da polidatina para inibir a G6PD ocasionava um estresse do retículo endoplasmático (RE), interrupção do ciclo celular e conseqüentemente a apoptose. Isso porque, esse medicamento utiliza de uma via cujo trajeto ocasiona a apoptose, aumenta a atividade antioxidante, adquirindo resistência contra estresses oxidativos, protegendo o DNA e modulando mecanismos para promover a saúde celular. Outra questão,

foi o direcionamento da G6PD resultante de citotoxicidade do câncer, redução de metástases e restauração na sensibilidade à droga, e por isso a escolha por bloqueadores dessa enzima atrai boa parte de pesquisadores e estudiosos.

Li et al. (2020), demonstraram em seu estudo que a aldolase B hepática (Aldob) suprime o carcinogênese hepatocelular (HCC) ao se interagir e interromper diretamente essa enzima (G6PD), pretendendo investigar e caracterizar o efeito antitumoral frente a esse processo, Ghanem et al., (2020) também mostrou a reação farmacológica de um inibidor de G6PD, 6-aminonicotinamida (6-AN), sozinho ou em combinação com 5-fluorouracil (5-FU) em células de câncer colorretal, e apontou que 6-AN interrompeu o crescimento celular. Explorar esses efeitos de inibição propuseram uma regulação do ciclo celular e senescência.

Em suma, a PPP é uma via metabólica paralela à glicólise. A maior parte do fosfato de pentose no corpo, que é necessário nas células de multiplicação rápida, é derivado da via. Em células cancerosas, essa via gera pentose fosfato, bem como NADPH, que é importante na síntese de lipídios e sobrevivência celular em condições extremas. Desse modo, a PPP desempenha um imprescindível papel se tratando da proliferação celular, visto que proporciona a essas células as fontes essenciais para sua sobrevivência, e privar uma célula disso pode se tornar um alvo terapêutico atraente.

5. Considerações Finais

Os estudos revisados neste artigo, demonstraram resultados positivos e de grande importância para a atividade da via das pentoses fosfato. Ao se pensar em reprogramação metabólica, obtemos uma ligação significativa relacionada ao câncer, e os mecanismos que as células utilizam para suportar ambientes com intensas necessidades energéticas e o envolvimento da atividade da via PPP, ainda precisam ser melhor compreendido, tendo em vista que, pode ser regulada positivamente no câncer e se tornar um alvo atrativo em busca de prognósticos de tumores e definir novos tratamentos oncológicos.

Esses achados, ressaltam a importância na compreensão relacionada a via da PPP na progressão de tumores e os componentes que interferem nesse processo, servindo como fontes para futuras pesquisas com expectativa de contribuir na fundamentação dessa via, bem como, contribuir para inovação de novas terapias oncogênicas, considerando que é uma doença de grande impacto para os cofres públicos e órgão governamentais, instituições de saúde e para a população mundial.

Referências

Antonio C. C. L. (2013). Produção de material didático alternativo para o ensino de divisão celular (Relatório final). Universidade do Vale do Paraíba, Campos do Jordão, SP.

Cha, Y. J., Jung, W. H., & Koo, J. S. (2017). Differential site-based expression of pentose phosphate pathway-related proteins among breast cancer metastases. *Disease Markers*, 2017, 1-10. Recovered from <https://doi.org/10.1155/2017/7062517>

Ghanem, A. N. (2020). *Therapeutic opportunities in targeting the pentose phosphate pathway in colorectal câncer* (Tese). American University of Beirut, Beirut, Lebanon.

Liu, X., Olszewski, K., Zhang, Y., Esther W. Lim, Jiejun Shi, Xiaoshan Zhang, Jie Zhang, Hyemin Lee, Pranavi Koppula, Guang Lei, Li Zhuang, M. James You, Bingliang Fang, Wei Li, Christian M. Metallo, Masha V. Poyurovsky & Boyi Gan. (2020). Regulation of the cystine transporter of pentose phosphate pathway and disulfide stress exposure exposes a target metabolic vulnerability in câncer. *Nat Cell Biol*, 22, 476-486. Recovered from <https://doi.org/10.1038/s41556-020-0496-x>

Li, Q., Qin, T., Bi, Z., Huangming Hong, H., Ding, L., Chen, J., Wu, W., Lin, X., Fu, W., Zheng, F., Yao, Y., Luo, M., Saw, P., Wulf, G., Xu, X., Song, E., Yao, h., & Hu, H. (2020). Rac1 activates non-oxidative pentose phosphate pathway to induce chemoresistance of breast cancer. *Nat Commun* 11(1456), 1-18. Recovered from <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15308-7>

Lucarelli, G., Galleggiante, V., Rutigliano, M., Sanguedolce, F., Cagiano, S., Bufo, P., Lastilla G., Maiorano, E., Ribatti, D., Giglio, A., Serino, G., Vavallo, A., Bettocchi, C., Selvaggi, F., Battaglia, M., & Ditunno, P. (2015). Metabolomic profile of glycolysis and the pentose phosphate pathway identifies the central role of glucose-6-phosphate dehydrogenase in clear cell-renal cell carcinoma. *Oncotarget*, 6(15), 13371-13386. Recovered from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4537021/>

Marchioro N. R., (2020). Colégio Integrado São Francisco. Recovered from <https://www.passeidireto.com/arquivo/82166665/celulas-labeis-estaveis-e-permanentes>

Mele, L., Paino F., Papaccio, F., Regad, T., Boocock, D., Stiuso, P., Lombardi, A., Liccardo, D., Aquino, G., Barbieri, A., Arra, C., Coveney, C., La Noce, M., Papaccio, G., Caraglia, M., Tirino, V., & Desiderio, V. (2018). A new inhibitor of glucose-6-phosphate dehydrogenase blocks pentose phosphate pathway and suppresses malignant proliferation and metastasis in vivo. *Cell Death Dis* 9, 572. Recovered from <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0635-5>

Mele, L., La Noce, M., Paino, F., Regad, F., Wagner, S., Liccardo, D., Papaccio, G., Lombardi, A., Caraglia, M., Tirino, V., Desiderio, V., & Papaccio, F. (2019). Glucose-6-phosphate dehydrogenase blockade potentiates tyrosine kinase inhibitor effect on breast cancer cells through autophagy perturbation. *J Exp Clin Cancer Res* 38(160), 1-13. Recovered from <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1164-5>

Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2014). *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. São Paulo, SP: Artmed.

Riganti, C., Gazzano, E., Polimeni, M., Aldieri, E., & Ghigo, D. (2012). The pentose phosphate pathway: Na antioxidant defense and a crossroad in tumor cell fate. *Free Radical Biology and Medicine*. 53(3), 421–436. Recovered from <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891584912002511#>

Tsouko, E., Khan, As., White, Ma., Han, JJ., Shi, Y., Merchant, Fa., Sharpe, Ma., & Xin, L., Frigo, De. (2014). Regulation of the pentose phosphate pathway by an androgen receptor–mTOR-mediated mechanism and its role in prostate cancer cell growth. *Oncogenesis* 3(103), 1-10. Recovered from <https://doi.org/10.1038/oncsis.2014.18>

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Mônica de Cássia Silvério Mariano – 10%

Milena Barros Silva – 10%

Ciderleia Castro de Lima – 10%

Hélder Luiz Ribeiro da Silva – 10%

Cláudia Umbelina Baptista Andrade – 10%

Wilson Roberto Mesquita Oliveira – 10%

Maria das Graças de Souza Carvalho – 10%

Evelise Aline Soares – 10%

Samuel José Fernandes de Lima – 10%

José Antônio Dias Garcia – 10%