

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**METABOLÔMICA COMO FONTE DE BIOMARCADORES PARA O DIAGNÓSTICO E  
PROGNÓSTICO DO CÂNCER DE PULMÃO**

**Tainá Novack de Moraes**

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas da Universidade de  
São Paulo.

Orientador(a):

Prof.(a). Dr(a) Ana Paula de Melo Loureiro

São Paulo

2021

## SUMÁRIO

RESUMO .....	3
1. INTRODUÇÃO .....	4
1.1 Câncer de Pulmão .....	4
1.2 Metabolômica e Biomarcadores .....	5
2. OBJETIVO .....	6
3. MATERIAL E MÉTODOS .....	7
3.1. Estratégias de pesquisa .....	7
3.2. Critérios de inclusão e exclusão .....	7
3.3. Análise das vias metabólicas .....	8
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	9
5. CONCLUSÃO .....	19
6. BIBLIOGRAFIA .....	20
7. APÊNCIDE .....	28

## LISTA DE ABREVIATURAS

KEGG	Enciclopédia de Genes e Genoma de Quioto
OMS	Organização Mundial da Saúde
SCLC	Câncer de Pulmão de Pequenas Células
NSCLC	Câncer de Pulmão Não-Pequenas Células
SCC	Câncer De Pulmão De Células Escamosas
AC	Adenocarcinoma de Pulmão
TCA	Ciclo do Ácido Tricarboxílico
BALF	Lavagem Bronco alveolar
EBC	Condensado da Respiração Exalada
MeSH	Títulos de Assuntos Médicos
INCA	Instituto Nacional de Câncer
GC-MS	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
HRMAS MRS	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de alta resolução com rotação segundo o ângulo mágico
RRLC	Cromatografia líquida de resolução rápida
$\alpha$ -KG	$\alpha$ -Cetoglutarato
OAA	Oxalacetato
ATP	Adenosina Trifosfato
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio

## RESUMO

Morais, T.N. **Metabolômica como fonte de biomarcadores para o diagnóstico e prognóstico do câncer de pulmão.** 2021. no. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

**Palavras-chave:** Câncer, pulmão, metabolômica, biomarcadores.

**INTRODUÇÃO:** O câncer é a segunda maior causa de mortalidade no mundo. O tipo mais comum, principalmente em homens, é o câncer de pulmão, com cerca de 6,2% de incidência e 13,1% de mortalidade na população brasileira. Os diagnósticos geralmente se dão em fases mais avançadas da doença, devido à ausência de sinais e sintomas específicos em estágios mais precoces, o que resulta em prognósticos ruins e dificulta o tratamento. Devido à alteração do genoma e do metabolismo das células malignas, a identificação de alterações em determinadas vias metabólicas por meio de análises em tecidos ou fluidos biológicos, pode ser de grande valia na detecção precoce do câncer de pulmão. **OBJETIVO:** Identificar os metabólitos mais apontados como potenciais biomarcadores em estudos de metabolômica de câncer de pulmão, situando-os nas vias metabólicas alteradas. Interpretar o papel dessas alterações na fisiopatologia da doença. **MATERIAL E MÉTODOS:** A revisão narrativa foi realizada a partir de artigos científicos obtidos de bases de dados eletrônicas (Web of Knowledge e Pubmed). A identificação das vias metabólicas às quais correspondem os metabólitos encontrados foi feita utilizando-se ferramentas disponíveis, como MetaboAnalyst (<https://www.metaboanalyst.ca/>) e Enciclopédia de Genes e Genoma de Quioto (KEGG). **RESULTADOS:** As vias metabólicas de maior impacto no desenvolvimento inicial do câncer de pulmão foram o metabolismo da Alanina, Aspartato e Glutamato; metabolismo da D-Glutamina e D-Glutamato; e o metabolismo da Taurina e Hipotaurina. **CONCLUSÃO:** As alterações encontradas neste trabalho, juntamente ao observado em outras revisões, indicam principalmente a correlação do metabolismo da Alanina, Aspartato e Glutamato com as alterações fenotípicas ocorridas em estágios iniciais do câncer de pulmão. Apesar disso, mais estudos devem ser realizados para a definição de um painel de metabólitos com utilidade clínica.

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Câncer de Pulmão

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), foi responsável por quase 10 milhões de mortes em 2020. Os tipos de maior incidência são câncer de mama (2,26 milhões) e câncer de pulmão (2,21 milhões). Além disso, o câncer de pulmão tem a maior taxa de mortalidade dentre todos os tipos de câncer, chegando a 1,80 milhão de mortes em 2020 (OMS, 2021). Esse fato se deve, principalmente, à falta de métodos eficazes de detecção em estágios iniciais da doença, quando os sintomas ainda são bastante inespecíficos, e ao mecanismo fisiopatológico pouco esclarecido (NORELDEEN; LIU; XU, 2020).

Os dois subtipos principais são o câncer de pulmão de pequenas células (SCLC), que abrange cerca de 15% dos casos, e o câncer de pulmão de não pequenas células (NSCLC), responsável por cerca de 85% dos casos (LEE *et al.*, 2020). Este último engloba o Carcinoma de células escamosas (SCC) e o Adenocarcinoma (AC) (NORELDEEN; LIU; XU, 2020).

A alteração do metabolismo celular e crescimento acelerado são características das células cancerosas (FAN *et al.*, 2009). Para esta intensa proliferação, existe uma demanda muito maior de glicose e precursores biossintéticos. O efeito Warburg, observado pela primeira vez em 1923, relata que a fermentação da glicose é a via preferencialmente utilizada para produção de energia nas células cancerosas, mesmo na presença de oxigênio, e é amplamente visto em diversos tipos de cânceres (FAHRMANN; VYKOUKAL; OSTRIN, 2020). Porém, a via glicolítica por si só é insuficiente para fornecer os precursores necessários para o crescimento e proliferação celular. Estes precursores são utilizados para a síntese de proteínas, ácidos nucleicos e lipídeos, e uma fonte importante destas moléculas é o ciclo de Krebs, ou ciclo do ácido tricarboxílico (TCA) (FAN *et al.*, 2009). Dentre estes precursores estão os aminoácidos, que são peças fundamentais para o metabolismo do câncer, visto que participam de processos

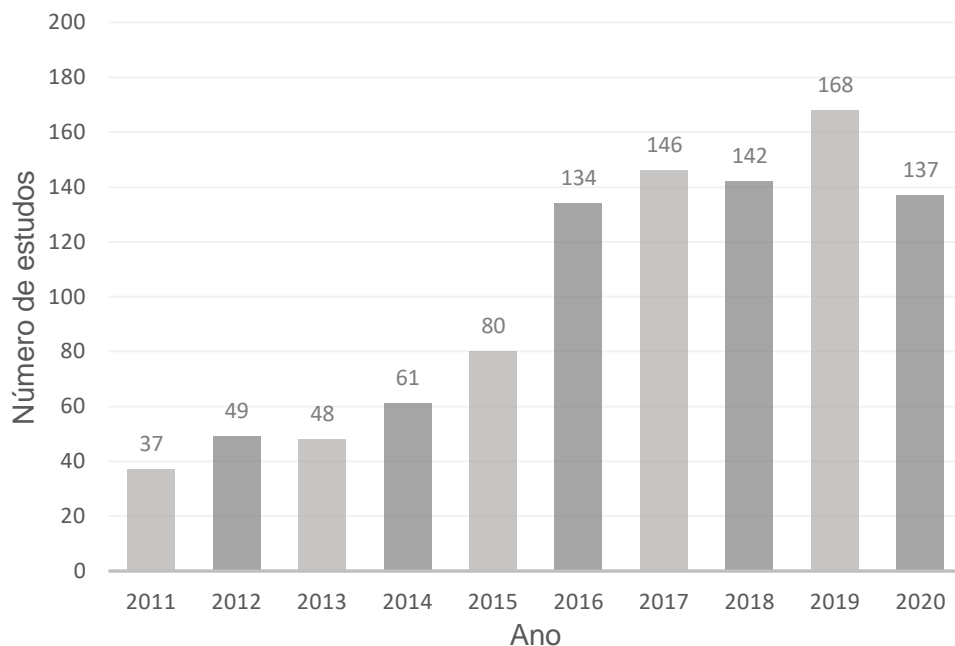
bioenergéticos, equilíbrio redox, síntese proteica e síntese de nucleotídeos. Células cancerosas apresentam maior absorção de aminoácidos, por transporte do meio extracelular, ou ainda, no caso dos aminoácidos não-essenciais, podem ser obtidos por meio de reações intracelulares (LIEU *et al.*, 2020).

As células cancerosas produzem diversas assinaturas bioquímicas, visto que têm a capacidade de reprogramar seu metabolismo, e essas alterações podem ser estudadas em diversas matrizes biológicas, como sangue, urina e saliva (ZHANG, Lun *et al.*, 2020).

## **1.2 Metabolômica e Biomarcadores**

A metabolômica consiste no estudo dos metabólitos do organismo, incluindo aminoácidos, lipídios, ácidos graxos e carboidratos. Desta forma, torna possível a correlação de alterações em vias metabólicas com as alterações fenotípicas associadas ao desenvolvimento do câncer (LEE *et al.*, 2020; SEIJO *et al.*, 2019). A descoberta de biomarcadores não invasivos, que auxiliem clinicamente no diagnóstico do câncer de pulmão é alvo de muitos estudos (LENG *et al.*, 2021). Biomarcadores sanguíneos fornecem uma visão geral do organismo, porém matrizes biológicas que estejam mais próximas ao microambiente tumoral também podem ser de grande valia, como o escarro, lavagem bronco alveolar (BALF) ou condensado da respiração exalada (EBC) (SEIJO *et al.*, 2019).

Nos últimos anos tem crescido o uso da metabolômica em pesquisas de câncer de pulmão, como ilustrado na Figura 1. Os estudos atuais são focados, principalmente, na busca de biomarcadores para detecção em estágio inicial, diferenciação entre os subtipos e exploração da fisiopatologia da doença, de forma a melhorar e identificar possíveis alvos terapêuticos (NORELDEEN; LIU; XU, 2020).



**Figura 1:** Número de estudos publicados sobre aplicação da metabolômica em estudos de câncer de pulmão nos últimos 10 anos.

Existem diversos métodos de diagnóstico para o câncer de pulmão atualmente, dentre eles exames histopatológicos, físicos e bioquímicos. Muitos destes métodos têm custo elevado, são invasivos e inadequados para o amplo rastreamento da população (TANG *et al.*, 2019). Neste cenário, a metabolômica surge com o potencial de um diagnóstico precoce, aliado a métodos menos invasivos, o que levaria a um melhor prognóstico, maior probabilidade de resposta e tratamento individualizado (OMS, 2021).

## 2. OBJETIVO

Realizar uma revisão narrativa da literatura a respeito do uso da metabolômica como uma fonte de biomarcadores no diagnóstico e prognóstico do câncer de pulmão, identificando os biomarcadores mais citados na literatura e correlacionando-os com as vias fisiopatológicas da doença.

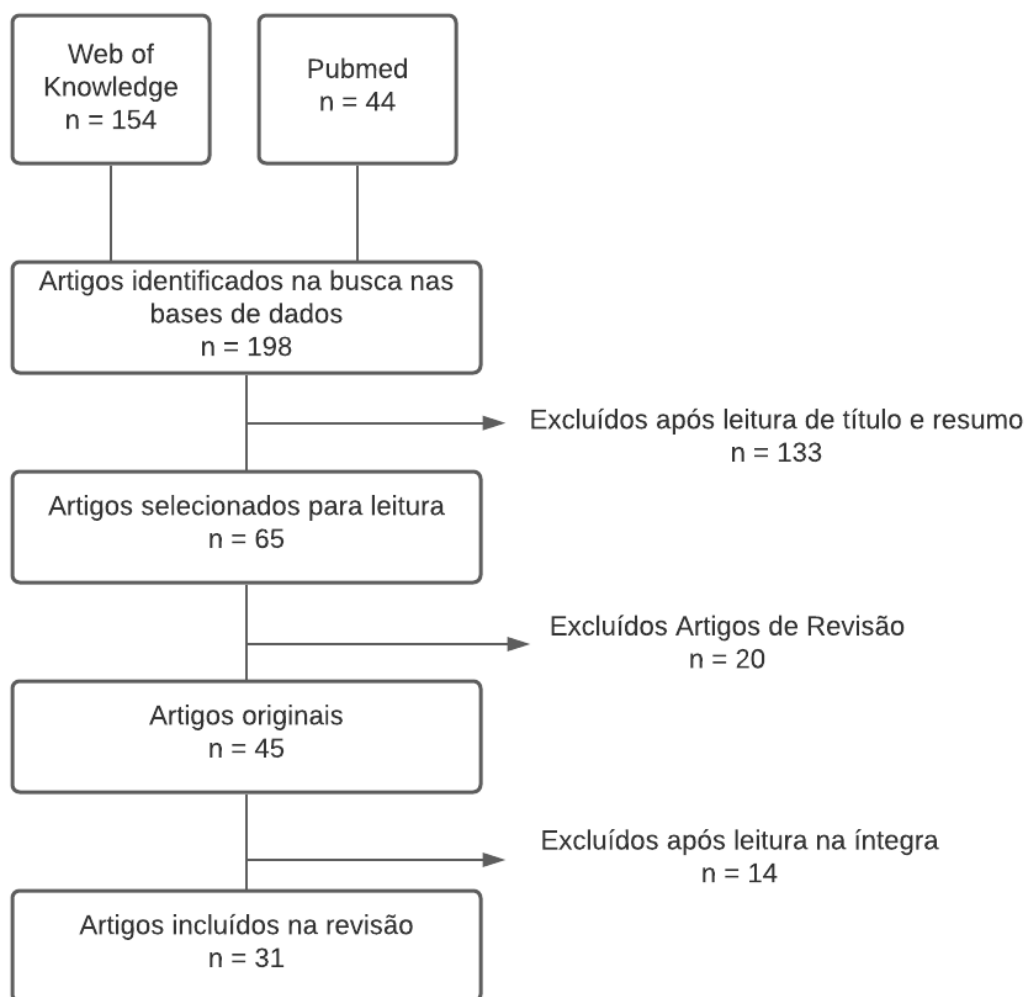
### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1. Estratégias de pesquisa**

Este estudo é uma revisão bibliográfica da literatura. Como fonte de pesquisa foram utilizados artigos científicos retirados das bases de dados Web of Knowledge e Pubmed. A pesquisa foi realizada entre os meses de agosto e setembro do ano de 2020, e foi focada nos trabalhos publicados nos últimos 10 anos (2010 - 2020). Uma busca avançada foi realizada com as palavras-chave *metabolomics*, *lung cancer* e *biomarkers*, além dos seus sinônimos, encontrados na base de dados Pubmed, em “MeSH Database”. De forma complementar, para a verificação de dados epidemiológicos, foi utilizado o portal do Instituto Nacional de Câncer (INCA).

#### **3.2. Critérios de inclusão e exclusão**

Como esquematizado na Figura 2, inicialmente foi realizada a pesquisa nas bases de dados Web of Knowledge e Pubmed. Para a pesquisa inicial foram considerados estudos que tratassem de metabolômica e biomarcadores no câncer de pulmão. Após a leitura do título e resumo, foram excluídos os estudos que tratassem sobre outros tipos de câncer, ou ainda que não tratassem da metabolômica e biomarcadores. Após a leitura do título e resumo, foram excluídos os artigos de revisão, sendo utilizados apenas os artigos originais. Com a leitura dos textos na íntegra, adotou-se como critério de exclusão trabalhos que não tratassem do câncer de pulmão em estágios iniciais e diagnóstico. Portanto, foram excluídos aqueles que tratavam sobre biomarcadores no câncer de pulmão em estágios avançados, estudos que avaliavam mutações, estudos que visavam validar metodologias e estudos focados em avaliar resposta ao tratamento.



**Figura 2:** Etapas de Seleção dos estudos

### 3.3. Análise das vias metabólicas

A partir da análise dos artigos originais incluídos no trabalho, foi criada uma tabela indicando quais metabólitos se mostravam aumentados ( $\uparrow$ ) ou diminuídos ( $\downarrow$ ) em pacientes com câncer de pulmão. Foram selecionados os metabólitos que apareceram em 3 estudos ou mais. Com este quadro de metabólitos foi realizada a análise na ferramenta Metaboanalyst 5.0 (<https://www.metaboanalyst.ca/>) e Enciclopédia de Genes e Genoma de Quioto (KEGG), para a interpretação das vias metabólicas.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O câncer de pulmão, apesar de não ser o tipo de câncer mais comum entre homens e mulheres, é o que possui maior mortalidade entre os homens (13,8%) e o segundo com maior mortalidade entre as mulheres (11,4%) no Brasil, ficando atrás somente do câncer de mama (INCA, 2019). Isso se deve principalmente ao diagnóstico tardio, escassez de testes para diagnóstico em estágios iniciais, além do comportamento metastático desse tipo de tumor (ZHANG, Xiaoli *et al.*, 2016). Dessa forma, o desenvolvimento de novos meios de diagnóstico para estágios iniciais do câncer de pulmão, que sejam mais eficazes, menos invasivos e com menor custo, se faz necessário. A metabolômica, por meio da sua capacidade de demonstrar perturbações no organismo pela mensuração de metabólitos em diversas matrizes biológicas, surge como uma forma de auxiliar neste diagnóstico inicial (CALLEJÓN-LEBLIC *et al.*, 2019).

Um conjunto de 45 artigos originais foram obtidos a partir da busca inicial com as palavras-chave (*metabolomics, lung cancer e biomarkers*) nas bases de dados *Web of Knowledge* e *Pubmed*. Destes estudos, 14 foram excluídos por não se enquadrarem no objetivo do estudo, e 33 foram analisados. A partir dessa análise, foram anotados os metabólitos que apareceram em 3 estudos ou mais (Apêndice 1), resultando em um total de 30 metabólitos, identificados na Tabela 1. A lista de metabólitos foi submetida à análise na ferramenta *MetaboAnalyst 5.0* e *KEGG* para a visualização e interpretação das principais vias metabólicas alteradas.

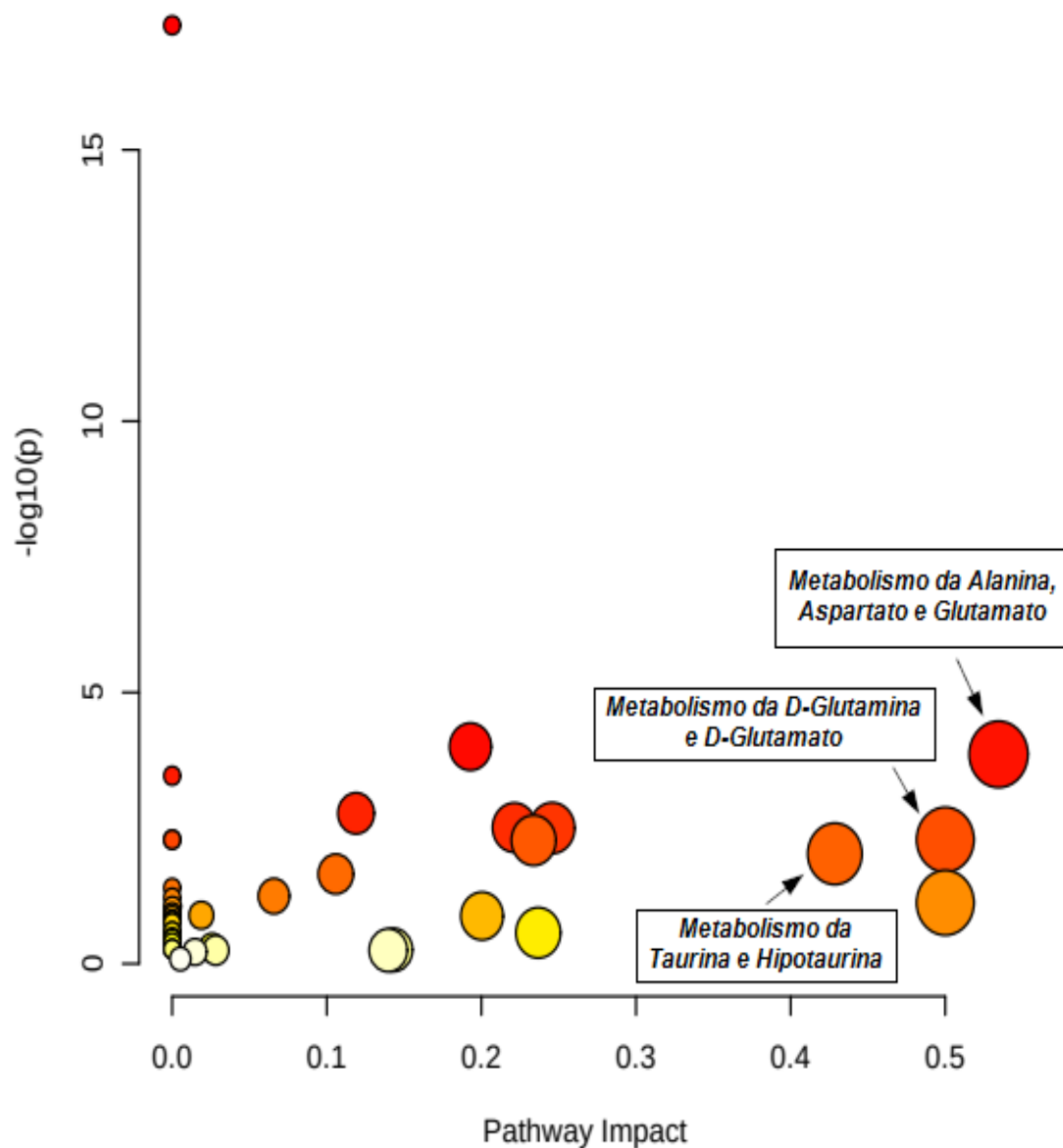
A análise no *MetaboAnalyst* integra a análise de enriquecimento da via e a análise da topologia da via. Cada círculo corresponde a uma via metabólica, e sua relevância é determinada pela sua posição no gráfico (Valor de P e Impacto), além do tamanho e cor do círculo. A coloração mais escura aliada a um maior tamanho do círculo confere maior credibilidade à via, pois determinam um maior grau de enriquecimento e maior fator de influência (TANG *et al.*, 2019). Desta forma, dentre as 40 vias que aparecem no resultado da análise (Figura 3), foram selecionadas as 3 vias de maior impacto: Metabolismo da

Alanina, Aspartato e Glutamato; Metabolismo da D-Glutamina e D-Glutamato; e Metabolismo da Taurina e Hipotaurina.

**Tabela 1:** Lista de metabólitos citados em pelo menos 3 estudos

Metabólitos mais citados	Nº de Estudos	Referências
Alanina	4	[1], [2], [3], [4]
Arginina	4	[1], [4], [10], [21]
Asparagina	3	[2], [3], [5],
Aspartato	3	[3], [5], [10]
Carnitina	6	[6], [10], [13], [16], [20], [21]
Colesterol	4	[1], [7], [10], [14]
Colina	3	[5], [9], [10]
Creatina	5	[1], [2], [9], [10], [19]
Cisteína	4	[3], [5], [6], [7]
Glicose	5	[3], [5], [6], [10], [15]
Glutamato	6	[2], [5], [7], [8], [9], [10]
Glutamina	6	[3], [5], [8], [9], [10], [11]
Glicerol	5	[3], [6], [7], [9], [10]
Glicina	8	[1], [3], [6], [7], [8], [10], [18], [21]
Histidina	5	[2], [5], [9], [12], [20]
Hipoxantina	3	[6], [13], [14]
Inosina	3	[6], [11], [13]
Isoleucina	4	[2], [5], [9], [18]
Lactato	3	[5], [6], [9]
Leucina	3	[5], [9], [20]
Metionina	3	[5], [20], [21]
Ácido palmítico	3	[3], [7], [10]
Prolina	6	[2], [3], [6], [10], [17], [18]
Ácido piroglutâmico	3	[2], [7], [20]
Serina	4	[3], [7], [10], [16]
Ácido esteárico	4	[2], [3], [7], [10]
Taurina	4	[1], [2], [11], [12]
Triptofano	3	[5], [12], [13]
Tirosina	4	[5], [14], [16], [20]

Valina	7	[1], [2], [3], [8], [10], [18], [21]
--------	---	--------------------------------------



**Figura 3:** Resumo da análise de enriquecimento com a ferramenta Metaboanalyst 5.0 com destaque das vias mais relevantes.

Os metabólitos que constituem as três vias selecionadas estão identificados na Tabela 2. As setas ↑ e ↓ indicam o aumento ou diminuição das concentrações em pacientes com câncer de pulmão em comparação com os controles.

**Tabela 2:** Metabólitos alterados no metabolismo da Alanina, Aspartato e Glutamato; metabolismo da D-Glutamina e D-Glutamato; e no metabolismo da Taurina e Hipotaurina. BALF - Lavagem Bronco alveolar; GC-MS - Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas; HRMAS MRS - Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de alta resolução com rotação segundo o ângulo mágico; RRLC - Cromatografia líquida de resolução rápida.

Metabólito	Tecido	Urina	Plasma / Soro				BALF	Suor
			GC-MS	HRMAS MRS	<sup>1</sup> H NMR	RRLC		
<i>Alanina</i>	↑ [1],[2]	↑ [3]	↓ [4]	-	-	-	↑ [3]	-
<i>Asparagina</i>	↓ [2]	-	↓ [3]	-	-	↑ [5]	-	-
<i>Aspartato</i>	-	↑ [3]	-	-	-	↑ [5]	↓ [3], [10]	-
<i>Cisteína</i>	↓ [6]	-	↑ [3] ↓ [7]	-	-	↑ [5]	-	-
<i>Glutamato</i>	↑ [2]	-	↓ [7]	↓ [8]	↑ [5], [9]	↑ [5]	↓ [10]	-
<i>Glutamina</i>	-	-	↓ [11] ↓ [3]	↑ [8]	↓ [9] ↑ [5]	↑ [5]	↓ [3], [10]	-
<i>Taurina</i>	↑ [1],[2]	-	↑ [11]	-	-	-	-	↓ [12]

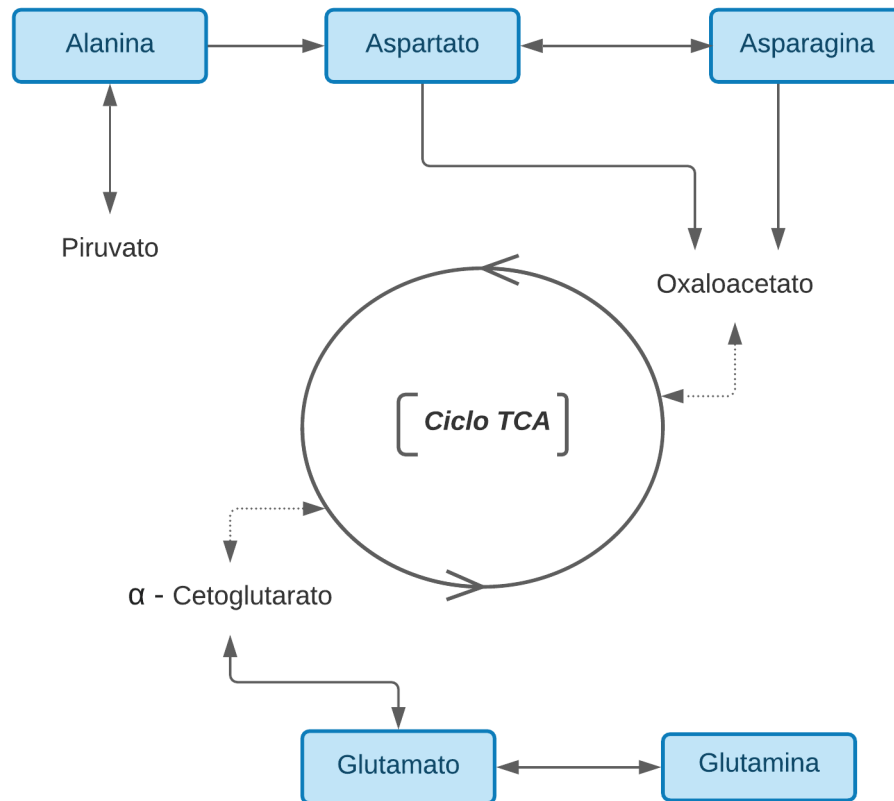
Apesar do ambiente desfavorável, devido à hipóxia e vascularização insuficiente, o tecido tumoral apresenta intensa proliferação celular, apresentando alta demanda energética (VANHOVE *et al.*, 2019). As células cancerosas são capazes de reprogramar

diversas vias do metabolismo de forma a garantir seu crescimento (LIEU *et al.*, 2020). A via metabólica que mostrou alterações mais significativas nos pacientes com câncer de pulmão foi o metabolismo da Alanina, Aspartato e Glutamato (Figura 4). Essa via envolve diversos metabólitos, dentre os mais relevantes para o câncer de pulmão estão: Alanina, Aspartato, Asparagina, Glutamato e Glutamina.

Estudos reportam concentrações elevadas de Alanina no tecido tumoral (CIBOROWSKI *et al.*, 2017; PAES DE ARAÚJO *et al.*, 2019), urina e BALF (CALLEJÓN-LEBLIC *et al.*, 2019) de pacientes com câncer de pulmão. A Alanina é o segundo aminoácido mais abundante na circulação, após a Glutamina, e está envolvida em diversas vias metabólicas, sendo altamente acessível às células tumorais (CAIOLA *et al.*, 2020). As altas concentrações de Alanina observadas nos pacientes com câncer de pulmão podem resultar da metabolização do Aspartato, que é convertido à Alanina e Piruvato. Ou ainda pode estar relacionado ao efeito Warburg, onde ocorre produção de uma grande quantidade de Piruvato, devido à alta taxa de Glicólise aeróbica. Desta forma, com o aumento da concentração de Piruvato, grande parte pode ser convertida em Alanina, causando o aumento observado (TANG *et al.*, 2019). Interessantemente, o estudo de Mo e colaboradores (2020) relata que a via da Alanina, Aspartato e Glutamato se mostra alterada em pacientes com câncer de pulmão, mas não no tumor benigno. Apesar disso, existe uma diminuição da concentração de Alanina no plasma sanguíneo no estudo de Klupczynska e colaboradores (2016).

O Aspartato é um aminoácido não essencial e está envolvido em diversas rotas metabólicas, dentre elas a produção de Asparagina, que é utilizada na síntese proteica (ZHANG, Xiaoli *et al.*, 2016) e a produção de Oxalacetato, metabólito do ciclo TCA (CALLEJÓN-LEBLIC *et al.*, 2019). A Asparagina, apesar de ter apresentado aumento no soro sanguíneo no estudo de Zhang e colaboradores (2016), mostra redução no tecido (CIBOROWSKI *et al.*, 2017) e também no soro sanguíneo de pacientes com câncer de pulmão (CALLEJÓN-LEBLIC *et al.*, 2019). Estas alterações indicam perturbação do metabolismo energético e síntese de proteínas. Apesar deste relativo aumento no sangue (ZHANG, Xiaoli *et al.*, 2016) e urina (CALLEJÓN-LEBLIC *et al.*, 2019), o estudo de

Callejón-Lebic e colaboradores (2016) observa redução das concentrações de Aspartato em amostras de BALF.

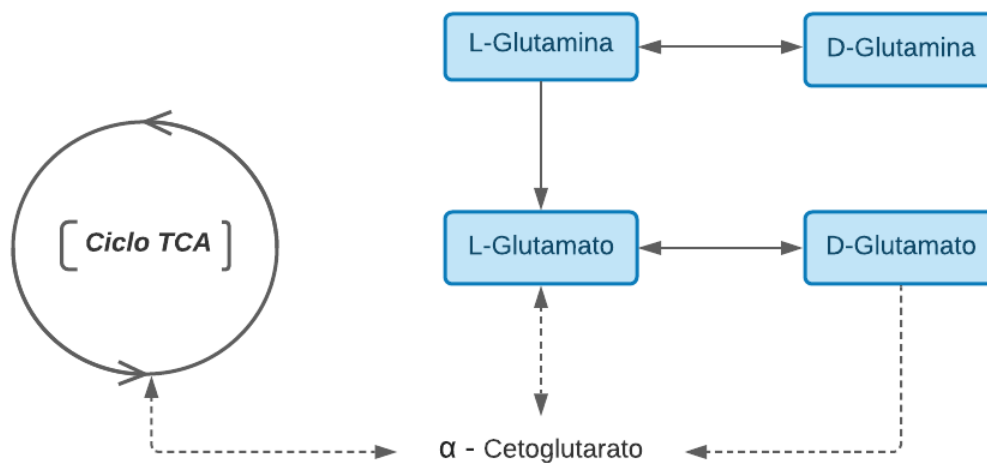


**Figura 4:** Metabolismo da Alanina, Aspartato e Glutamato.

Outra via que se mostrou bastante alterada foi o metabolismo da D-Glutamina e D-Glutamato (Figura 5). A Glutamina é o aminoácido mais abundante no plasma e no tecido muscular (CRUZAT; PETRY; TIRAPEGUI, 2009), está envolvida em diferentes funções como a síntese de ácidos nucleicos, nucleotídeos e proteínas, sendo uma fonte de carbono e nitrogênio que alimenta o ciclo TCA, essencial para o aporte energético e crescimento do câncer (KODAMA *et al.*, 2020). O metabolismo da D-Glutamina e D-Glutamato, ou Glutaminólise, gera precursores do ciclo do TCA como o  $\alpha$ -cetoglutarato ( $\alpha$ -KG) e, subsequentemente, oxalacetato (OAA). Em condições de baixa disponibilidade de Glicose, a Glutamina desempenha papel essencial na sustentação da produção de ATP (LIEU *et al.*, 2020), portanto uma característica comum às células tumorais é a

dependência de Glutamina (CLUNTUN *et al.*, 2017). Este aminoácido se mostra reduzido em diversos estudos no sangue (CALLEJÓN-LEBLIC *et al.*, 2019; KUMAR *et al.*, 2017; PUCHADES-CARRASCO *et al.*, 2016) e BALF (CALLEJÓN-LEBLIC *et al.*, 2016, 2019), o que pode ser indicativo da sua alta demanda no crescimento tumoral. Apesar disso, alguns estudos realizados em soro sanguíneo de pacientes com câncer de pulmão revelam concentrações elevadas de Glutamina (BERKER *et al.*, 2019; ZHANG, Xiaoli *et al.*, 2016).

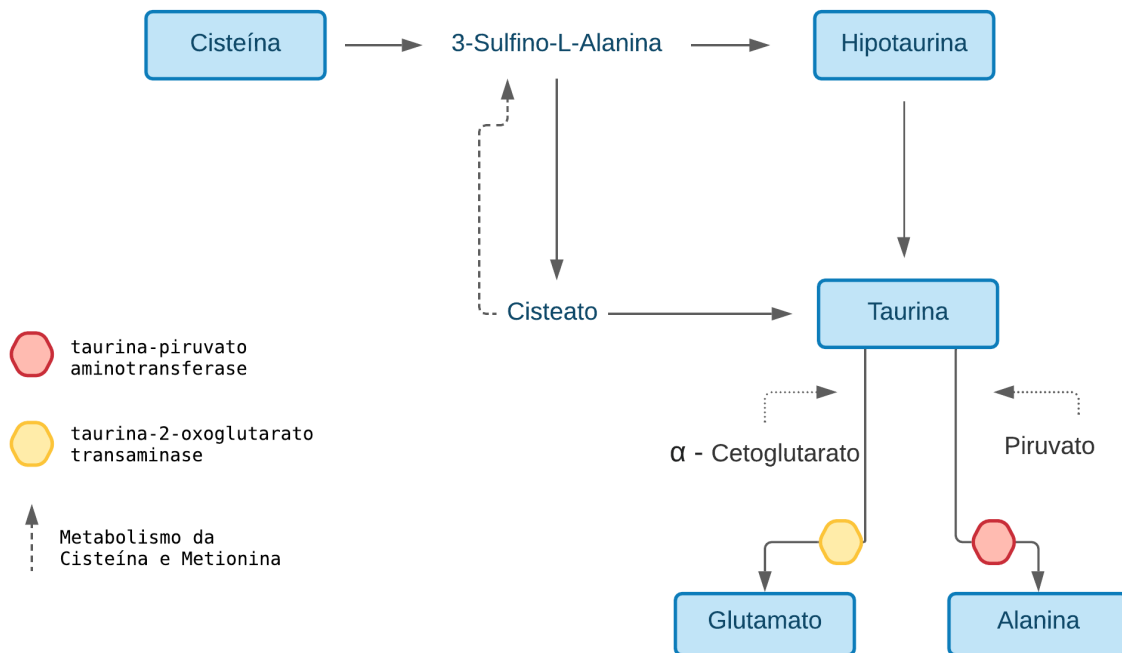
Seguindo as etapas da Glutaminólise, a enzima Glutaminase catalisa a hidrólise da Glutamina em Glutamato e íon amônio (CRUZAT; PETRY; TIRAPEGUI, 2009). Essa via é bastante relevante, visto que alguns medicamentos para tratamento de câncer, como câncer de pâncreas, de mama e de pulmão, têm como alvo a inibição da enzima Glutaminase (FAHRMANN; VYKOUKAL; OSTRIN, 2020). O Glutamato apesar de ter se mostrado elevado em estudos no soro sanguíneo (PUCHADES-CARRASCO *et al.*, 2016; ZHANG, Xiaoli *et al.*, 2016), se mostra reduzido em amostras de BALF (CALLEJÓN-LEBLIC *et al.*, 2016) e no estudo de Berker e colaboradores (2019) no soro sanguíneo. A geração do Glutamato, a partir da Glutamina, contribui para a geração de ATP, biossíntese de lipídios e macromoléculas, equilíbrio redox e o Glutamato serve de substrato para a síntese de outros aminoácidos, como Aspartato e Alanina (CAIOLA *et al.*, 2020). Além das vias já citadas, a Glutamina e Glutamato, juntamente à Arginina, participam do ciclo da ureia e, conseqüentemente, do metabolismo do nitrogênio (CALLEJÓN-LEBLIC *et al.*, 2016).



**Figura 5:** Metabolismo da D-Glutamina e D-Glutamato.

Por fim, a terceira via com maior enriquecimento e impacto foi o metabolismo da Taurina e Hipotaurina (Figura 6). A Taurina é um dos aminoácidos não essenciais mais abundantes no organismo, é uma substância que possui ampla gama de funções fisiológicas, como atividade antioxidante, homeostase do cálcio e estabilização de lipídios de membrana. Além disso, demonstrou ações anti-inflamatória e antineoplásica em diversas pesquisas (DENG; LI; TANG, 2021; TU *et al.*, 2018) e é descrita em muitos estudos como uma molécula que previne a ocorrência de lesões (ZHANG, Xiali *et al.*, 2014). O controle de espécies reativas de oxigênio (ROS) é realizado de diversas formas, visto que em excesso podem causar lesões às células. Aminoácidos que possuem enxofre em sua composição, como Cisteína, Metionina e Taurina, são parte do complexo sistema de proteção antioxidante do organismo (EL AGOUZA *et al.*, 2011). Desta forma, o mecanismo antitumoral da Taurina se deve principalmente à sua ação antioxidante, protegendo as células contra lesões e induzindo apoptose em células tumorais (TU *et al.*, 2018; ZHANG, Xiali *et al.*, 2014). A Taurina se mostrou aumentada em diversos estudos (CIBOROWSKI *et al.*, 2017; KUMAR *et al.*, 2017; PAES DE ARAÚJO *et al.*, 2019), indicando que os pacientes com câncer de pulmão em estágios iniciais estão sob um estado de alto estresse redox (MU *et al.*, 2019). Contrariamente, o estudo de Delgado-Povedano e colaboradores (2016) realizado em amostras de suor indicou concentrações reduzidas de Taurina.

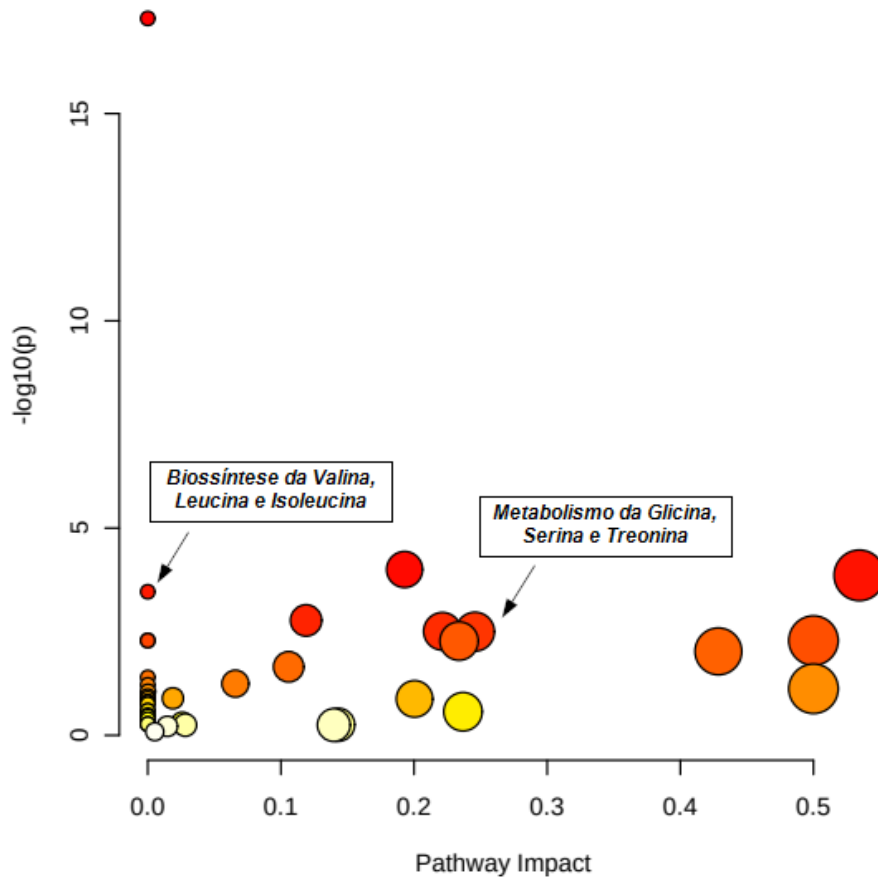
Outro indício de alterações na homeostase redox das células tumorais é a redução de precursores-chave para síntese da Glutathiona, como Glicina, Cisteína e Ácido Glutâmico. A Glutathiona é um importante antioxidante celular que auxilia na detoxificação e resposta imune do organismo. Ela é responsável por combater as altas concentrações de ROS produzidas pelas células tumorais, que poderiam levar à morte celular (LIEU *et al.*, 2020). A Cisteína é o elemento mais importante e, portanto, fator limitante na síntese da Glutathiona, devido ao seu grupo Tiol (R-SH) que apresenta propriedades redox (LIEU *et al.*, 2020). Mostrou-se reduzida em estudos com tecido tumoral (MORENO *et al.*, 2018) e também no soro sanguíneo (MU *et al.*, 2019) de pacientes com câncer de pulmão, o que pode indicar sua alta demanda nas células tumorais. Apesar disso, outros estudos em soro sanguíneo (CALLEJÓN-LEBLIC *et al.*, 2019; ZHANG, Xiaoli *et al.*, 2016) mostraram concentrações elevadas deste aminoácido.



**Figura 6:** Metabolismo da Taurina e Hipotaurina.

O estudo de revisão de Tang e colaboradores (2019) também apresentou o metabolismo da Alanina, Aspartato e Glutamato como uma das principais vias

metabólicas alteradas em pacientes com câncer de pulmão, o que reforça a necessidade de mais estudos buscando alterações em metabólitos desta via. Porém, divergindo da abordagem do estudo anterior, que utilizou metabólitos identificados como biomarcadores para câncer de pulmão reportados em mais de 1 estudo, o presente estudo selecionou os metabólitos que apareceram em 3 ou mais estudos nos últimos 10 anos, o que pode ter contribuído para a divergência nos metabólitos incluídos no Metaboanalyst e, portanto, nas vias selecionadas. Outras vias identificadas no trabalho de Tang e colaboradores (2019) foram o metabolismo da Glicina, Serina e Treonina; e a biossíntese da Valina, Leucina e Isoleucina, que também aparecem neste estudo, porém com menor relevância (Figura 7).



**Figura 7:** Resumo da análise de enriquecimento com destaque ao metabolismo da Glicina, Serina e Treonina; e Biossíntese da Valina, Leucina e Isoleucina.

As diferentes variações observadas para um mesmo metabólito podem ter diversas origens, sejam elas relacionadas ao paciente ou ao desenho do estudo. Os estudos analisados envolveram diferentes matrizes biológicas e subtipos do câncer de pulmão, tiveram coletas, estocagens e técnicas instrumentais distintas, além das variações na etnia, sexo e idade dos pacientes, o que pode acarretar nas divergências observadas (TANG *et al.*, 2019). Além disso, muitos estudos tiveram um tamanho amostral reduzido (CIBOROWSKI *et al.*, 2017; PAES DE ARAÚJO *et al.*, 2019) ou utilizaram diferentes controles como doença pulmonar benigna (PUCHADES-CARRASCO *et al.*, 2016) ou indivíduos com risco de desenvolvimento de câncer de pulmão (DELGADO-POVEDANO *et al.*, 2016), em vez de controles saudáveis. Outro ponto a ser observado é que muitos estudos não fizeram comparações dos achados em fluidos corpóreos com o tecido tumoral, deixando as variações metabólicas e interpretações sem uma possível correlação com a região tumoral.

## 5. CONCLUSÃO

Apesar da alta taxa de mortalidade do câncer de pulmão, o desenvolvimento de métodos para diagnóstico em estágios iniciais da doença, que sejam eficazes, pouco invasivos e adequados para amplo rastreamento na população pode ser de grande valia para a redução deste número e aumento da sobrevivência dos pacientes. As alterações observadas neste estudo, em conjunto com o estudo de Tang e colaboradores (2019), indicam uma forte correlação da via do metabolismo da Alanina, Aspartato e Glutamato com as alterações ocorridas em estágios iniciais do câncer de pulmão.

A metabolômica é uma ferramenta promissora e os estudos no câncer de pulmão visam, de forma geral, identificar um painel de metabólitos que seja de utilidade clínica e elucidação da fisiopatologia da doença. Dessa forma, é de suma importância a realização de mais estudos, com desenhos e técnicas instrumentais mais homogêneas, populações diversificadas, tamanho amostral adequado e correlação com o tecido tumoral, na busca por novos biomarcadores.

## 6. BIBLIOGRAFIA<sup>1</sup>

BERKER, Yannick; VANDERGRIFT, Lindsey A.; WAGNER, Isabel; SU, Li; KURTH, Johannes; SCHULER, Andreas; DINGES, Sarah S.; HABEL, Piet; NOWAK, Johannes; MARK, Eugene; ARYEE, Martin J.; CHRISTIANI, David C.; CHENG, Leo L. Magnetic Resonance Spectroscopy-based Metabolomic Biomarkers for Typing, Staging, and Survival Estimation of Early-Stage Human Lung Cancer. **Scientific Reports**, vol. 9, no. 1, p. 10319, 16 Dec. 2019. DOI 10.1038/s41598-019-46643-5. Available at: <http://www.nature.com/articles/s41598-019-46643-5>.

CAIOLA, Elisa; COLOMBO, Marika; SESTITO, Giovanna; LUPI, Monica; MARABESE, Mirko; PASTORELLI, Roberta; BROGGINI, Massimo; BRUNELLI, Laura. Glutaminase Inhibition on NSCLC Depends on Extracellular Alanine Exploitation. **Cells**, vol. 9, no. 8, p. 1766, 23 Jul. 2020. DOI 10.3390/cells9081766. Available at: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/8/1766>.

CALLEJÓN-LEBLIC, Belén; GARCÍA-BARRERA, Tamara; GRÁVALOS-GUZMÁN, Jesús; PEREIRA-VEGA, Antonio; GÓMEZ-ARIZA, José Luis. Metabolic profiling of potential lung cancer biomarkers using bronchoalveolar lavage fluid and the integrated direct infusion/ gas chromatography mass spectrometry platform. **Journal of Proteomics**, vol. 145, p. 197–206, Aug. 2016. DOI 10.1016/j.jprot.2016.05.030. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jprot.2016.05.030>.

CALLEJÓN-LEBLIC, Belén; GARCÍA-BARRERA, Tamara; PEREIRA-VEGA, Antonio; GÓMEZ-ARIZA, José Luis. Metabolomic study of serum, urine and bronchoalveolar lavage fluid based on gas chromatography mass spectrometry to delve into the pathology of lung cancer. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, vol. 163, p. 122–129, Jan. 2019. DOI 10.1016/j.jpba.2018.09.055. Available at:

---

<sup>1</sup> De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023)

<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.09.055>.

CHEN, Yingrong; MA, Zhihong; ZHONG, Jing; LI, Liqin; MIN, Lishan; XU, Limin; LI, Hongwei; ZHANG, Jianbin; WU, Wei; DAI, Licheng. Simultaneous quantification of serum monounsaturated and polyunsaturated phosphatidylcholines as potential biomarkers for diagnosing non-small cell lung cancer. **Scientific Reports**, vol. 8, no. 1, p. 7137, 8 Dec. 2018. DOI 10.1038/s41598-018-25552-z. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-25552-z>.

CIBOROWSKI, Michal; KISLUK, Joanna; PIETROWSKA, Karolina; SAMCZUK, Paulina; PARFIENIUK, Ewa; KOWALCZYK, Tomasz; KOZLOWSKI, Mirosław; KRETOWSKI, Adam; NIKLINSKI, Jacek. Development of LC-QTOF-MS method for human lung tissue fingerprinting. A preliminary application to nonsmall cell lung cancer. **ELECTROPHORESIS**, vol. 38, no. 18, p. 2304–2312, Sep. 2017. DOI 10.1002/elps.201700022. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/elps.201700022>.

CLUNTUN, Ahmad A.; LUKEY, Michael J.; CERIONE, Richard A.; LOCASALE, Jason W. Glutamine Metabolism in Cancer: Understanding the Heterogeneity. **Trends in Cancer**, vol. 3, no. 3, p. 169–180, Mar. 2017. DOI 10.1016/j.trecan.2017.01.005. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405803317300225>.

CRUZAT, Vinicius Fernandes; PETRY, Éder Ricardo; TIRAPEGUI, Julio. Glutamina: aspectos bioquímicos, metabólicos, moleculares e suplementação. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, vol. 15, no. 5, p. 392–397, Oct. 2009. DOI 10.1590/S1517-86922009000600015. Available at: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1517-86922009000600015&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-86922009000600015&lng=pt&tlng=pt).

DELGADO-POVEDANO, María del Mar; CALDERÓN-SANTIAGO, Mónica; PRIEGO-CAPOTE, Feliciano; JURADO-GÁMEZ, Bernabé; LUQUE DE CASTRO, María Dolores. Recent advances in human sweat metabolomics for lung cancer screening. **Metabolomics**, vol. 12, no. 11, p. 166, 20 Nov. 2016. DOI 10.1007/s11306-016-1116-4. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s11306-016-1116-4>.

DENG, Yongyan; LI, Hongjin; TANG, Yujiao. The Effect of Suppression Taurine on Relocation and Epithelial-Mesenchymal Transition in Mankind Lung Cancer Cells.

**Journal of Healthcare Engineering**, vol. 2021, p. 1–11, 14 Apr. 2021. DOI

10.1155/2021/6656080. Available at:

<https://www.hindawi.com/journals/jhe/2021/6656080/>.

EL AGOUZA, I. M.; EISSA, S. S.; EL HOUSEINI, M. M.; EL-NASHAR, Dalia E.; ABD EL HAMEED, O. M. Taurine: a novel tumor marker for enhanced detection of breast cancer among female patients. **Angiogenesis**, vol. 14, no. 3, p. 321–330, 8 Sep. 2011. DOI

10.1007/s10456-011-9215-3. Available at: [http://link.springer.com/10.1007/s10456-011-](http://link.springer.com/10.1007/s10456-011-9215-3)

9215-3.

FAHRMANN, Johannes F.; VYKOUKAL, Jody V.; OSTRIN, Edwin J. Amino Acid Oncometabolism and Immunomodulation of the Tumor Microenvironment in Lung Cancer. **Frontiers in Oncology**, vol. 10, no. March, p. 1–8, 24 Mar. 2020. DOI

10.3389/fonc.2020.00276. Available at:

<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2020.00276/full>.

FAN, Teresa W.M.; LANE, Andrew N.; HIGASHI, Richard M.; FARAG, Mohamed A.; GAO, Hong; BOUSAMRA, Michael; MILLER, Donald M. Altered regulation of metabolic pathways in human lung cancer discerned by <sup>13</sup>C stable isotope-resolved metabolomics (SIRM). **Molecular Cancer**, vol. 8, no. 1, p. 41, 2009. DOI 10.1186/1476-4598-8-41.

Available at: <http://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-4598-8-41>.

JIA, Zhunan; ZHANG, Hui; ONG, Choon Nam; PATRA, Abhijeet; LU, Yonghai; LIM, Chwee Teck; VENKATESAN, Thirumalai. Detection of Lung Cancer: Concomitant Volatile Organic Compounds and Metabolomic Profiling of Six Cancer Cell Lines of Different Histological Origins. **ACS Omega**, vol. 3, no. 5, p. 5131–5140, 31 May 2018. DOI 10.1021/acsomega.7b02035. Available at:

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.7b02035>.

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.7b02035>.

KLUPCZYNSKA, Agnieszka; DEREZIŃSKI, Paweł; DYSZKIEWICZ, Wojciech;

PAWLAK, Krystian; KASPRZYK, Mariusz; KOKOT, Zenon J. Evaluation of serum amino acid profiles' utility in non-small cell lung cancer detection in Polish population. **Lung Cancer**, vol. 100, p. 71–76, Oct. 2016. DOI 10.1016/j.lungcan.2016.04.008. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169500216302781>.

KLUPCZYNSKA, Agnieszka; DEREZIŃSKI, Paweł; GARRETT, Timothy J.; RUBIO, Vanessa Y.; DYSZKIEWICZ, Wojciech; KASPRZYK, Mariusz; KOKOT, Zenon J. Study of early stage non-small-cell lung cancer using Orbitrap-based global serum metabolomics. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, vol. 143, no. 4, p. 649–659, 6 Apr. 2017. DOI 10.1007/s00432-017-2347-0. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s00432-017-2347-0>.

KODAMA, Manabu; OSHIKAWA, Kiyotaka; SHIMIZU, Hideyuki; YOSHIOKA, Susumu; TAKAHASHI, Masatomo; IZUMI, Yoshihiro; BAMBIA, Takeshi; TATEISHI, Chisa; TOMONAGA, Takeshi; MATSUMOTO, Masaki; NAKAYAMA, Keiichi I. A shift in glutamine nitrogen metabolism contributes to the malignant progression of cancer. **Nature Communications**, vol. 11, no. 1, p. 1320, 17 Dec. 2020. DOI 10.1038/s41467-020-15136-9. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-15136-9>.

KUMAR, Nishith; SHAHJAMAN, Md.; MOLLAH, Md. Nurul Haque; ISLAM, S. M. Shahinul; HOQUE, Md. Aminul. Serum and Plasma Metabolomic Biomarkers for Lung Cancer. **Bioinformation**, vol. 13, no. 06, p. 202–208, 30 Jun. 2017. DOI 10.6026/97320630013202. Available at: <http://www.bioinformation.net/013/97320630013202.htm>.

LEE, Kian Boon; ANG, Lina; YAU, Wai-Ping; SEOW, Wei Jie. Association between Metabolites and the Risk of Lung Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Observational Studies. **Metabolites**, vol. 10, no. 9, p. 362, 5 Sep. 2020. DOI 10.3390/metabo10090362. Available at: <https://www.mdpi.com/2218-1989/10/9/362>.

LENG, Qixin; HOLDEN, Van K.; DEEPAK, Janaki; TODD, Nevins W.; JIANG, Feng. Microbiota Biomarkers for Lung Cancer. **Diagnostics**, vol. 11, no. 3, p. 407, 27 Feb. 2021. DOI 10.3390/diagnostics11030407. Available at: <https://www.mdpi.com/2075->

4418/11/3/407.

LIEU, Elizabeth L.; NGUYEN, Tu; RHYNE, Shawn; KIM, Jiyeon. Amino acids in cancer. **Experimental & Molecular Medicine**, vol. 52, no. 1, p. 15–30, 24 Jan. 2020. DOI 10.1038/s12276-020-0375-3. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/s12276-020-0375-3>.

LIU, Yuting; WU, Jingjing; ZHANG, Kai; YANG, Qifan; YANG, Jinsong; CAO, Rubo; GU, Feifei; LIANG, Jinyan; LIU, Yangyang; HU, Yue; HONG, Xiaohua; ZENG, Yulan; ZHENG, Zhuyan; LIU, Li. Application of metabolomics by UHPLC-MS/MS in diagnostics and biomarker discovery of non-small cell lung cancer. **Translational Cancer Research**, vol. 8, no. 6, p. 2371–2379, Oct. 2019. DOI 10.21037/tcr.2019.09.62. Available at: <http://tcr.amegroups.com/article/view/32502/22908>.

MO, Liang; WEI, Bing; LIANG, Renji; YANG, Zhi; XIE, Shouzhi; WU, Shengrong; YOU, Yong. Exploring potential biomarkers for lung adenocarcinoma using LC-MS/MS metabolomics. **Journal of International Medical Research**, vol. 48, no. 4, p. 030006051989721, 22 Apr. 2020. DOI 10.1177/0300060519897215. Available at: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300060519897215>.

MORENO, Paula; JIMÉNEZ-JIMÉNEZ, Carla; GARRIDO-RODRÍGUEZ, Martín; CALDERÓN-SANTIAGO, Mónica; MOLINA, Susana; LARA-CHICA, Maribel; PRIEGO-CAPOTE, Feliciano; SALVATIERRA, Ángel; MUÑOZ, Eduardo; CALZADO, Marco A. Metabolomic profiling of human lung tumor tissues – nucleotide metabolism as a candidate for therapeutic interventions and biomarkers. **Molecular Oncology**, vol. 12, no. 10, p. 1778–1796, 13 Oct. 2018. DOI 10.1002/1878-0261.12369. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1878-0261.12369>.

MU, Ying; ZHOU, Yang; WANG, Yanfeng; LI, Wei; ZHOU, Lina; LU, Xin; GAO, Peng; GAO, Mingyang; ZHAO, Yanhui; WANG, Qi; WANG, Yanfu; XU, Guowang. Serum Metabolomics Study of Nonsmoking Female Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Using Gas Chromatography–Mass Spectrometry. **Journal of Proteome Research**, vol. 18, no. 5, p. 2175–2184, 3 May 2019. DOI 10.1021/acs.jproteome.9b00069. Available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jproteome.9b00069>.

NI, Junjun; XU, Li; LI, Wei; ZHENG, Chunmei; WU, Lijun. Targeted metabolomics for serum amino acids and acylcarnitines in patients with lung cancer. **Experimental and Therapeutic Medicine**, , p. 188–198, 30 Apr. 2019. DOI 10.3892/etm.2019.7533. Available at: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2019.7533>.

NORELDEEN, Hamada A. A.; LIU, Xinyu; XU, Guowang. Metabolomics of lung cancer: Analytical platforms and their applications. **Journal of Separation Science**, vol. 43, no. 1, p. 120–133, 10 Jan. 2020. DOI 10.1002/jssc.201900736. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jssc.201900736>.

PAES DE ARAÚJO, Rachel; BERTONI, Natália; SENEDA, Ana; FELIX, Tainara; CARVALHO, Márcio; LEWIS, Keir; HASIMOTO, Érica; BECKMANN, Manfred; DRIGO, Sandra; REIS, Patricia; MUR, Luis. Defining Metabolic Rewiring in Lung Squamous Cell Carcinoma. **Metabolites**, vol. 9, no. 3, p. 47, 7 Mar. 2019. DOI 10.3390/metabo9030047. Available at: <https://www.mdpi.com/2218-1989/9/3/47>.

PAMUNGKAS, Aryo D.; PARK, Changyoung; LEE, Sungyong; JEE, Sun Ha; PARK, Youngja H. High resolution metabolomics to discriminate compounds in serum of male lung cancer patients in South Korea. **Respiratory Research**, vol. 17, no. 1, p. 100, 9 Dec. 2016. DOI 10.1186/s12931-016-0419-3. Available at: <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-016-0419-3>.

PUCHADES-CARRASCO, Leonor; JANTUS-LEWINTRE, Eloisa; PÉREZ-RAMBLA, Clara; GARCÍA-GARCÍA, Francisco; LUCAS, Rut; CALABUIG, Silvia; BLASCO, Ana; DOPAZO, Joaquín; CAMPS, Carlos; PINEDA-LUCENA, Antonio. Serum metabolomic profiling facilitates the non-invasive identification of metabolic biomarkers associated with the onset and progression of non-small cell lung cancer. **Oncotarget**, vol. 7, no. 11, p. 12904–12916, 15 Mar. 2016. DOI 10.18632/oncotarget.7354. Available at: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.7354>.

ROŚ-MAZURCZYK, Małgorzata; WOJAKOWSKA, Anna; MARCZAK, Łukasz; POLAŃSKI, Krzysztof; PIETROWSKA, Monika; POLANSKA, Joanna; DZIADZIUSZKO, Rafał; JASSEM, Jacek; RZYMAN, Witold; WIDLAK, Piotr. Panel of serum metabolites

discriminates cancer patients and healthy participants of lung cancer screening - a pilot study. **Acta Biochimica Polonica**, vol. 64, no. 3, p. 513–518, 12 Aug. 2017. DOI 10.18388/abp.2017\_1517. Available at: <https://ojs.ptbioch.edu.pl/index.php/abp/article/view/1517/>.

RUIYING, Chen; ZEYUN, Li; YONGLIANG, Yuan; ZIJIA, Zhu; JI, Zhang; XIN, Tian; XIAOJIAN, Zhang. A comprehensive analysis of metabolomics and transcriptomics in non-small cell lung cancer. **PLOS ONE**, vol. 15, no. 5, p. e0232272, 6 May 2020. DOI 10.1371/journal.pone.0232272. Available at: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0232272>.

SEIJO, Luis M.; PELED, Nir; AJONA, Daniel; BOERI, Mattia; FIELD, John K.; SOZZI, Gabriella; PIO, Ruben; ZULUETA, Javier J.; SPIRA, Avrum; MASSION, Pierre P.; MAZZONE, Peter J.; MONTUENGA, Luis M. Biomarkers in Lung Cancer Screening: Achievements, Promises, and Challenges. **Journal of Thoracic Oncology**, vol. 14, no. 3, p. 343–357, Mar. 2019. DOI 10.1016/j.jtho.2018.11.023. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.11.023>.

TANG, Yuqing; LI, Zhou; LAZAR, Lissy; FANG, Zhiling; TANG, Chunlan; ZHAO, Jinshun. Metabolomics workflow for lung cancer: Discovery of biomarkers. **Clinica Chimica Acta**, vol. 495, no. May, p. 436–445, Aug. 2019. DOI 10.1016/j.cca.2019.05.012. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898119318637>.

TU, Shuo; ZHANG, Xia-Li; WAN, Hui-Fang; XIA, Yan-Qin; LIU, Zhuo-Qi; YANG, Xiao-Hong; WAN, Fu-Sheng. Effect of taurine on cell proliferation and apoptosis human lung cancer A549 cells. **Oncology Letters**, vol. 15, no. 4, p. 5473–5480, 13 Feb. 2018. DOI 10.3892/ol.2018.8036. Available at: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2018.8036>.

VANHOVE, Karolien; DERVEAUX, Elien; GRAULUS, Geert-Jan; MESOTTEN, Liesbet; THOMEER, Michiel; NOBEN, Jean-Paul; GUEDENS, Wanda; ADRIAENSENS, Peter. Glutamine Addiction and Therapeutic Strategies in Lung Cancer. **International Journal**

**of Molecular Sciences**, vol. 20, no. 2, p. 252, 10 Jan. 2019. DOI 10.3390/ijms20020252. Available at: <http://www.mdpi.com/1422-0067/20/2/252>.

XU, Hong-dan; LUO, Wen; LIN, Yuanlong; ZHANG, Jiawen; ZHANG, Lijuan; ZHANG, Wei; HUANG, Shu-ming. Discovery of potential therapeutic targets for non-small cell lung cancer using high-throughput metabolomics analysis based on liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. **RSC Advances**, vol. 9, no. 19, p. 10905–10913, 2019. DOI 10.1039/C9RA00987F. Available at: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C9RA00987F>.

ZHANG, Lun; ZHENG, Jiamin; AHMED, Rashid; HUANG, Guoyu; REID, Jennifer; MANDAL, Rupasri; MAKSYMUIK, Andrew; SITAR, Daniel S; TAPPIA, Paramjit S; RAMJIAWAN, Bram; JOUBERT, Philippe; RUSSO, Alessandro; ROLFO, Christian D; WISHART, David S. A High-Performing Plasma Metabolite Panel for Early-Stage Lung Cancer Detection. **Cancers**, vol. 12, no. 3, p. 622, 7 Mar. 2020. DOI 10.3390/cancers12030622. Available at: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/3/622>.

ZHANG, Xiali; TU, Shuo; WANG, Yibing; XU, Baohua; WAN, Fusheng. Mechanism of taurine-induced apoptosis in human colon cancer cells. **Acta Biochimica et Biophysica Sinica**, vol. 46, no. 4, p. 261–272, 1 Apr. 2014. DOI 10.1093/abbs/gmu004. Available at: <https://academic.oup.com/abbs/article-lookup/doi/10.1093/abbs/gmu004>.

ZHANG, Xiaoli; ZHU, Xinyue; WANG, Caihong; ZHANG, Haixia; CAI, Zhiming. Non-targeted and targeted metabolomics approaches to diagnosing lung cancer and predicting patient prognosis. **Oncotarget**, vol. 7, no. 39, p. 63437–63448, 27 Sep. 2016. DOI 10.18632/oncotarget.11521. Available at: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.11521>.

## 7. APÊNCIDE

### APÊNDICE 1 – Artigos Originais Com Metabólitos Que Apareceram Em 3 Estudos Ou Mais

Referência	Número
PAES DE ARAÚJO, Rachel; BERTONI, Natália; SENEDA, Ana; FELIX, Tainara; CARVALHO, Márcio; LEWIS, Keir; HASIMOTO, Érica; BECKMANN, Manfred; DRIGO, Sandra; REIS, Patricia; MUR, Luis. Defining Metabolic Rewiring in Lung Squamous Cell Carcinoma. <b>Metabolites</b> , vol. 9, no. 3, p. 47, 7 Mar. 2019.	[1]
CIBOROWSKI, Michal; KISLUK, Joanna; PIETROWSKA, Karolina; SAMCZUK, Paulina; PARFIENIUK, Ewa; KOWALCZYK, Tomasz; KOZLOWSKI, Mirosław; KRETOWSKI, Adam; NIKLINSKI, Jacek. Development of LC-QTOF-MS method for human lung tissue fingerprinting. A preliminary application to nonsmall cell lung cancer. <b>ELECTROPHORESIS</b> , vol. 38, no. 18, p. 2304–2312, Sep. 2017.	[2]
CALLEJÓN-LEBLIC, Belén; GARCÍA-BARRERA, Tamara; PEREIRA-VEGA, Antonio; GÓMEZ-ARIZA, José Luis. Metabolomic study of serum, urine and bronchoalveolar lavage fluid based on gas chromatography mass spectrometry to delve into the pathology of lung cancer. <b>Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis</b> , vol. 163, p. 122–129, Jan. 2019.	[3]
KLUPCZYNSKA, Agnieszka; DEREZIŃSKI, Paweł; DYSZKIEWICZ, Wojciech; PAWLAK, Krystian; KASPRZYK, Mariusz; KOKOT, Zenon J. Evaluation of serum amino acid profiles' utility in non-small cell lung cancer detection in Polish population. <b>Lung Cancer</b> , vol. 100, p. 71–76, Oct. 2016.	[4]
ZHANG, Xiaoli; ZHU, Xinyue; WANG, Caihong; ZHANG, Haixia; CAI, Zhiming. Non-targeted and targeted metabolomics approaches to diagnosing lung cancer and predicting patient prognosis. <b>Oncotarget</b> , vol. 7, no. 39, p. 63437–63448, 27 Sep. 2016.	[5]
MORENO, Paula; JIMÉNEZ-JIMÉNEZ, Carla; GARRIDO-RODRÍGUEZ, Martín; CALDERÓN-SANTIAGO, Mónica; MOLINA, Susana; LARA-CHICA, Maribel; PRIEGO-CAPOTE, Feliciano; SALVATIERRA, Ángel; MUÑOZ, Eduardo; CALZADO, Marco A. Metabolomic profiling of human lung tumor tissues – nucleotide metabolism as a candidate for therapeutic interventions and biomarkers. <b>Molecular Oncology</b> , vol. 12, no. 10, p. 1778–1796, 13 Oct. 2018.	[6]

MU, Ying; ZHOU, Yang; WANG, Yanfeng; LI, Wei; ZHOU, Lina; LU, Xin; GAO, Peng; GAO, Mingyang; ZHAO, Yanhui; WANG, Qi; WANG, Yanfu; XU, Guowang. Serum Metabolomics Study of Nonsmoking Female Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Using Gas Chromatography–Mass Spectrometry. <b>Journal of Proteome Research</b> , vol. 18, no. 5, p. 2175–2184, 3 May 2019.	[7]
BERKER, Yannick; VANDERGRIFT, Lindsey A.; WAGNER, Isabel; SU, Li; KURTH, Johannes; SCHULER, Andreas; DINGES, Sarah S.; HABEL, Piet; NOWAK, Johannes; MARK, Eugene; ARYEE, Martin J.; CHRISTIANI, David C.; CHENG, Leo L. Magnetic Resonance Spectroscopy-based Metabolomic Biomarkers for Typing, Staging, and Survival Estimation of Early-Stage Human Lung Cancer. <b>Scientific Reports</b> , vol. 9, no. 1, p. 10319, 16 Dec. 2019.	[8]
PUCHADES-CARRASCO, Leonor; JANTUS-LEWINTRE, Eloisa; PÉREZ-RAMBLA, Clara; GARCÍA-GARCÍA, Francisco; LUCAS, Rut; CALABUIG, Silvia; BLASCO, Ana; DOPAZO, Joaquín; CAMPS, Carlos; PINEDA-LUCENA, Antonio. Serum metabolomic profiling facilitates the non-invasive identification of metabolic biomarkers associated with the onset and progression of non-small cell lung cancer. <b>Oncotarget</b> , vol. 7, no. 11, p. 12904–12916, 15 Mar. 2016.	[9]
CALLEJÓN-LEBLIC, Belén; GARCÍA-BARRERA, Tamara; GRÁVALOS-GUZMÁN, Jesús; PEREIRA-VEGA, Antonio; GÓMEZ-ARIZA, José Luis. Metabolic profiling of potential lung cancer biomarkers using bronchoalveolar lavage fluid and the integrated direct infusion/ gas chromatography mass spectrometry platform. <b>Journal of Proteomics</b> , vol. 145, p. 197–206, Aug. 2016.	[10]
KUMAR, Nishith; SHAHJAMAN, Md.; MOLLAH, Md. Nurul Haque; ISLAM, S. M. Shahinul; HOQUE, Md. Aminul. Serum and Plasma Metabolomic Biomarkers for Lung Cancer. <b>Bioinformation</b> , vol. 13, no. 06, p. 202–208, 30 Jun. 2017.	[11]
DELGADO-POVEDANO, María del Mar; CALDERÓN-SANTIAGO, Mónica; PRIEGO-CAPOTE, Feliciano; JURADO-GÁMEZ, Bernabé; LUQUE DE CASTRO, María Dolores. Recent advances in human sweat metabolomics for lung cancer screening. <b>Metabolomics</b> , vol. 12, no. 11, p. 166, 20 Nov. 2016	[12]
RUIYING, Chen; ZEYUN, Li; YONGLIANG, Yuan; ZIJIA, Zhu; JI, Zhang; XIN, Tian; XIAOJIAN, Zhang. A comprehensive analysis of metabolomics and transcriptomics in non-small cell lung cancer. <b>PLOS ONE</b> , vol. 15, no. 5, p. e0232272, 6 May 2020.	[13]
LIU, Yuting; WU, Jingjing; ZHANG, Kai; YANG, Qifan; YANG, Jinsong; CAO, Rubo; GU, Feifei; LIANG, Jinyan; LIU, Yangyang; HU, Yue; HONG, Xiaohua; ZENG, Yulan; ZHENG, Zhuyan; LIU, Li. Application of metabolomics by UHPLC-MS/MS in diagnostics and biomarker discovery of non-small cell lung cancer. <b>Translational Cancer Research</b> , vol. 8, no. 6, p. 2371–2379, Oct. 2019.	[14]

JIA, Zhunan; ZHANG, Hui; ONG, Choon Nam; PATRA, Abhijeet; LU, Yonghai; LIM, Chwee Teck; VENKATESAN, Thirumalai. Detection of Lung Cancer: Concomitant Volatile Organic Compounds and Metabolomic Profiling of Six Cancer Cell Lines of Different Histological Origins. <b>ACS Omega</b> , vol. 3, no. 5, p. 5131–5140, 31 May 2018.	[15]
XU, Hong-dan; LUO, Wen; LIN, Yuanlong; ZHANG, Jiawen; ZHANG, Lijuan; ZHANG, Wei; HUANG, Shu-ming. Discovery of potential therapeutic targets for non-small cell lung cancer using high-throughput metabolomics analysis based on liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. <b>RSC Advances</b> , vol. 9, no. 19, p. 10905–10913, 2019.	[16]
PAMUNGKAS, Aryo D.; PARK, Changyoung; LEE, Sungyong; JEE, Sun Ha; PARK, Youngja H. High resolution metabolomics to discriminate compounds in serum of male lung cancer patients in South Korea. <b>Respiratory Research</b> , vol. 17, no. 1, p. 100, 9 Dec. 2016.	[17]
ROŚ-MAZURCZYK, Małgorzata; WOJAKOWSKA, Anna; MARCZAK, Łukasz; POLAŃSKI, Krzysztof; PIETROWSKA, Monika; POLANSKA, Joanna; DZIADZIUSZKO, Rafał; JASSEM, Jacek; RZYMAN, Witold; WIDLAK, Piotr. Panel of serum metabolites discriminates cancer patients and healthy participants of lung cancer screening - a pilot study. <b>Acta Biochimica Polonica</b> , vol. 64, no. 3, p. 513–518, 12 Aug. 2017.	[18]
CHEN, Yingrong; MA, Zhihong; ZHONG, Jing; LI, Liqin; MIN, Lishan; XU, Limin; LI, Hongwei; ZHANG, Jianbin; WU, Wei; DAI, Licheng. Simultaneous quantification of serum monounsaturated and polyunsaturated phosphatidylcholines as potential biomarkers for diagnosing non-small cell lung cancer. <b>Scientific Reports</b> , vol. 8, no. 1, p. 7137, 8 Dec. 2018.	[19]
KLUPCZYNSKA, Agnieszka; DEREZIŃSKI, Paweł; GARRETT, Timothy J.; RUBIO, Vanessa Y.; DYSZKIEWICZ, Wojciech; KASPRZYK, Mariusz; KOKOT, Zenon J. Study of early stage non-small-cell lung cancer using Orbitrap-based global serum metabolomics. <b>Journal of Cancer Research and Clinical Oncology</b> , vol. 143, no. 4, p. 649–659, 6 Apr. 2017.	[20]
NI, Junjun; XU, Li; LI, Wei; ZHENG, Chunmei; WU, Lijun. Targeted metabolomics for serum amino acids and acylcarnitines in patients with lung cancer. <b>Experimental and Therapeutic Medicine</b> , , p. 188–198, 30 Apr. 2019.	[21]

*Jainá novak de morais*

Data e assinatura do aluno(a)

*Ana Paula de Melo Loureiro*

Data e assinatura do orientador(a)