

REVISIÓ

Importancia de la sirtuina 3 en el estrés oxidativo y el cáncer

Role of sirtuin 3 in oxidative stress and cancer

Margalida Torrens-Mas, Pilar Roca, Jorge Sastre-Serra

1. Grupo Multidisciplinar de Oncología Traslacional, Inst. Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut (IUNICS), Palma, Illes Balears, Spain.

2. Ciber Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CB06/03) Instituto Salud Carlos III, Madrid, Spain.

3. Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares (IdISBa), Hospital Universitario Son Espases, edificio S. E-07120 Palma, Illes Balears, Spain.

Correspondencia

Margalida Torrens-Mas

Grupo Multidisciplinar de Oncología Traslacional

Universitat de les Illes Balears

Carretera de Valldemossa km 7,5 - 07122 Palma, Illes Balears

Recibido: 15 – II – 2017

Aceptado: 20 – IV – 2017

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.32.02.47

Resumen

La sirtuina 3 (SIRT3) es la principal desacetilasa de la mitocondria cuya principal función es modular la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y limitar su daño en los componentes celulares. La SIRT3 tiene como dianas múltiples enzimas que participan en el metabolismo mitocondrial y en la detoxificación de ROS, como los complejos de la cadena respiratoria, la isocitrato deshidrogenasa o la manganeso superóxido dismutasa. Así pues, la activación de la SIRT3 es importante para mantener la homeostasis de estos orgánulos y recientemente ha ganado mucho interés por ser considerada una proteína de fidelidad o "guardián" del correcto funcionamiento mitocondrial. En algunos tipos de cáncer, la SIRT3 se ha relacionado con la promoción tumoral, manteniendo unos niveles de ROS compatibles con la viabilidad y la proliferación celular. En cambio, en otros estudios se la describe como una proteína supresora tumoral, ya que favorecería la muerte celular en condiciones de estrés. De esta manera, se habla de que la SIRT3 tiene un papel dual en el cáncer, por lo que la modulación de su actividad podría ser una nueva diana para el desarrollo de terapias más personalizadas contra el cáncer.

Palabras clave: SIRT3, Cáncer, ROS, enzimas antioxidantes, mitocondria

Abstract

Sirtuin 3 (SIRT3), the major deacetylase in mitochondria, plays a crucial role in modulating oxygen reactive species (ROS) and limiting the oxidative damage in cellular components. SIRT3 targets different enzymes which regulate mitochondrial metabolism and participate in ROS detoxification, such as the complexes of the respiratory chain, the isocitrate dehydrogenase or the manganese superoxide dismutase. Thus, SIRT3 activity is essential in maintaining mitochondria homeostasis and has recently received great attention, as it is considered a fidelity protein for mitochondrial function. In some types of cancer, SIRT3 functions as a tumoral promoter, since it keeps ROS levels under a certain threshold compatible with cell viability and proliferation. On the contrary, other studies describe SIRT3 as a tumoral suppressor, as SIRT3 could trigger cell death under stress conditions. Thus, SIRT3 could have a dual role in cancer. In this regard, modulation of SIRT3 activity could be a new target to develop more personalized therapies against cancer.

Keywords: SIRT3, Cancer, ROS, antioxidant enzymes, mitochondria

Introducción

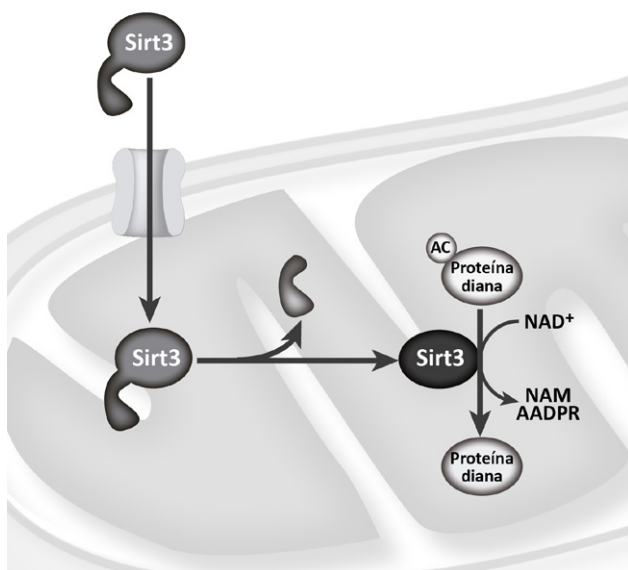
Las sirtuinas pertenecen a una familia de desacetilasas dependientes de NAD⁺ que regulan vías de señalización relacionadas con la longevidad, la proliferación y la diferenciación celular, el metabolismo, la respuesta al estrés o el cáncer^{1,2}. Existen 7 isoformas en mamíferos, distribuidas en distintos compartimentos de la célula, estando las sirtuinas^{3, 4 y 5} presentes en las mitocondrias^{3,4}. Recientemente, la sirtuina 3 (SIRT3) ha ganado mucho interés por ser la sirtuina mitocondrial con la actividad desacetilasa más robusta, teniendo entre sus dianas proteínas clave para el metabolismo y funcionamiento mitocondriales⁵.

La forma completa de la SIRT3 es una proteína de 44 kDa con una secuencia N-terminal que la marca para su localización mitocondrial. En condiciones de estrés, la SIRT3 se desplaza hacia la mitocondria y es activada por escisión, obteniendo la forma enzimáticamente activa de 28 kDa capaz de desacetilar diversas dianas^{6,8}, como puede observarse en la **figura 1**. Algunos autores muestran también una posible localización y actividad de la SIRT3 en el núcleo, regulando la expresión génica en respuesta al estrés^{6,9}.

La SIRT3 como proteína de fidelidad mitocondrial

Alrededor del 20% de las proteínas mitocondriales pueden ser reguladas por acetilación, por lo que esta modificación post-traducciona puede ser clave en la regulación y función de este orgánulo^{10,11}. Entre las funciones de las mitocondrias destaca la obtención de energía a partir de la fosforilación oxidativa a través de los comple-

Figura 1: Bajo condiciones de estrés, la SIRT3 es translocada a las mitocondrias y es escindida, dando lugar a la forma activa capaz de desacetilar numerosas proteínas dianas con el NAD⁺ como cofactor.



jos de la cadena respiratoria. Sin embargo, este proceso desencadena la producción de especies reactivas de oxígeno o ROS. Los ROS, cuando están presentes en niveles controlados, por debajo de cierto umbral, funcionan como segundos mensajeros y estimulan la proliferación celular. En cambio, niveles elevados de ROS pueden acabar dañando los componentes de la célula, entre ellos el ADN, contribuyendo así a la disfunción mitocondrial y al proceso de carcinogénesis¹²⁻¹⁵.

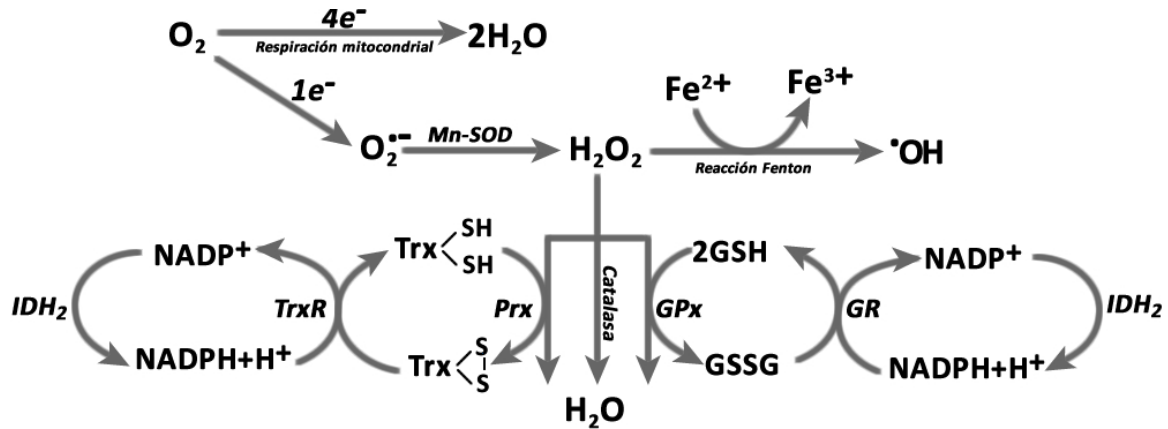
Por todo esto, es importante que haya proteínas de fidelidad, encargadas del mantenimiento y del adecuado funcionamiento de las mitocondrias¹⁶⁻¹⁸. En la mitocondria, la SIRT3 ha mostrado ser clave para la desacetilación y activación del sistema de defensa contra el estrés oxidativo, incluyendo enzimas antioxidantes y enzimas clave para el correcto funcionamiento mitocondrial y la síntesis de ATP¹⁹⁻²¹. La pérdida de función de la SIRT3 se ha relacionado directamente con un fenotipo permisivo para la carcinogénesis, por presentar un elevado estrés oxidativo y una marcada disfunción mitocondrial^{17,22,23}. Además, estudios en tumores muestran una relación entre la expresión de SIRT3 y la evolución de diversos tipos de cáncer²⁴⁻²⁹. El principal papel de la SIRT3, al ser una proteína activada por estrés oxidativo, es regular la producción de ROS para evitar dañar los componentes celulares³⁰. Así pues, la SIRT3 es esencial en el mantenimiento de la función e integridad mitocondriales y se la ha propuesto como el guardián de la mitocondria, de manera similar a la consideración que recibe p53 como el guardián del genoma³¹.

La SIRT3 regula el metabolismo celular, la proliferación y la apoptosis

Como se ha mencionado, la SIRT3 es clave para mantener la integridad y función mitocondriales en condiciones de estrés, jugando un papel importante para la proliferación celular, la apoptosis y el metabolismo energético^{2,32}. Diversos estudios con ratones deficientes para SIRT3 muestran que estos no presentan anomalías importantes en condiciones normales, pero cuando son sometidos a estrés empiezan a desarrollar diversas enfermedades, entre ellas diversos tipos de cáncer, y se ha propuesto que la causa subyacente sería un incremento en la producción de ROS^{17,33,34}.

La SIRT3 es capaz tanto de limitar la producción de ROS como de reducir el daño oxidativo producido por elevados niveles de estos. La SIRT3 es considerada clave en la detoxificación de ROS gracias a la desacetilación y activación de dos de sus dianas más estudiadas: la manganeso superóxido dismutasa (MnSOD) y la isocitrato deshidrogenasa (IDH), importantes en la respuesta frente a un elevado estrés oxidativo³⁵⁻³⁸, como puede observarse en la **figura 2**. La MnSOD es una de las principales enzimas antioxidantes de la célula, convirtiendo el ión

Figura 2: Diversos sistemas antioxidantes contribuyen a la detoxificación de ROS en la célula.



superóxido en peróxido de hidrógeno, que es posteriormente convertido en agua por la catalasa, evitando así el daño oxidativo^{23,36,39}. Por otra parte, la desacetilación de la IDH promueve su actividad enzimática, que resulta en la obtención de NADPH, esencial para la regeneración del glutatión, sistema antioxidante importante para la célula^{22,40,41}. Además, estudios recientes muestran que la SIRT3 también puede afectar a la expresión de estas enzimas antioxidantes, presumiblemente a través de la desacetilación y activación del factor transcripcional FoxO3a, que regula la expresión de la MnSOD, la catalasa y otras proteínas clave para la homeostasis mitocondrial^{37,41-44}.

Por otra parte, la SIRT3 tiene un papel en la regulación del metabolismo energético, contribuyendo así también a limitar la producción de ROS y manteniendo el correcto funcionamiento de las mitocondrias. El metabolismo puede jugar un papel clave en el desarrollo y la progresión del cáncer, puesto que las células cancerosas sufren una reprogramación metabólica para mantener su tasa de crecimiento y proliferación, conocida como efecto Warburg^{45,46}. Así, las células tumorales presentan una activación preferente de la glucólisis, y no la fosforilación oxidativa, como ruta para la obtención de ATP⁴⁷⁻⁴⁹.

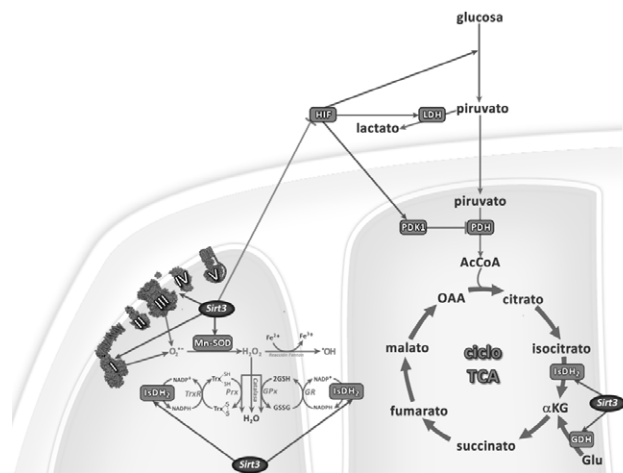
En condiciones de estrés, la proteína *Peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator 1- α* (PGC-1 α) puede estimular, junto al *estrogen receptor-related alpha* (ERR α), la expresión y traducción de SIRT3. A su vez, la SIRT3 puede regular indirectamente la expresión de PGC-1 α a través de la activación de la fosforilación de CREB. Así, se establece un feedback positivo entre ambas proteínas que contribuye a la regulación conjunta de la biogénesis y función mitocondriales, activando la expresión de enzimas mitocondriales antioxidantes y metabólicas⁵⁰⁻⁵².

La SIRT3 modula el metabolismo energético desacetilando y activando directamente numerosas enzimas reguladoras del metabolismo mitocondrial, incluyendo el ciclo de Krebs, la cadena respiratoria y la oxidación de ácidos

grasos^{5,53}, conduciendo a una mayor fosforilación oxidativa y producción de ATP⁵⁴. Otra diana prometedor de la SIRT3 es la glutamato deshidrogenasa (GDH), enzima que participa en el metabolismo de los aminoácidos, y que también se encuentra regulado en las células tumorales y contribuye a su supervivencia y proliferación⁵⁵. Finalmente, la activación de la SIRT3 desestabiliza e inactiva el factor nuclear inducible por hipoxia 1 (HIF-1 α). Este factor activa la expresión de genes relacionados con la glucólisis, promoviendo directamente el efecto Warburg, y genes inductores de la angiogénesis, contribuyendo así a la evolución del tumor^{1,33,34}. Por lo tanto, la pérdida de la SIRT3 se relaciona con un elevado daño oxidativo y producción de ROS, que contribuyen a la reprogramación metabólica que conduce a la carcinogénesis.

Así pues, existe una clara relación de la SIRT3 con la regulación del metabolismo energético, la síntesis de ATP y la detoxificación mitocondrial de ROS, procesos esenciales para el correcto funcionamiento mitocondrial. Las principales dianas de la SIRT3 se esquematizan en la figura 3.

Figura 3: La SIRT3 desacetila diversas enzimas antioxidantes y enzimas propias del metabolismo mitocondrial.



Además de su función como reguladora del metabolismo, la SIRT3 se ha relacionado con una función oncogénica en algunos tipos de cáncer, ya que puede mantener la producción de ROS a unos niveles compatibles para la viabilidad y proliferación celular^{17,31,56}. Asimismo, es capaz de regular la homeostasis mitocondrial y mantener la integridad de la membrana mitocondrial, incrementando la resistencia celular al estrés oxidativo^{21,57,58}. En concreto, en células de cáncer cervical se ha observado la interacción de SIRT3 con la proteína Ku70, encargada de la reparación del ADN, evitando la entrada en apoptosis de las células bajo condiciones de estrés⁵⁹. Por otra parte, La proteína p53 ha sido descrita recientemente como diana de SIRT3. En el cáncer de vejiga se ha relacionado la desacetilación de p53 con una mayor proliferación celular, rescatando a las células cancerosas del arresto celular promovido por p53⁶⁰. Así pues, estos resultados sugieren que la SIRT3 puede tener un papel importante en el desarrollo y la progresión de algunos tipos de cáncer, funcionando como un promotor tumoral^{24,28,29,47}.

En cambio, otros estudios sugieren el papel contrario para la SIRT3, y la describen como supresora tumoral. Se ha descrito en diversos tipos de cáncer que la SIRT3 induce la parada del ciclo celular y activa la apoptosis, regulando proteínas como Bcl-2, p53 o HIF-1 α ^{33,60-63}. Por esta función como supresor tumoral, se ha demostrado

que ratones deficientes en SIRT3 desarrollan tumores más pronto que los ratones controles, y en modelos de xenógrafos los tumores sin SIRT3 crecen más rápido^{17,33}.

La SIRT3 como posible diana contra el cáncer

Como se ha comentado previamente, la SIRT3 puede inhibir la muerte celular en respuesta al estrés oxidativo, mientras que en otros estudios se le atribuye una función proapoptótica. Así pues, la SIRT3 tiene un papel dual en el cáncer, pudiendo funcionar como supresor tumoral o como promotor tumoral, dependiendo del contexto celular. Esto posiciona a la SIRT3 como una posible diana para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas contra el cáncer. Por ejemplo, se ha observado que los tumores de mama resistente al tamoxifeno, terapia comúnmente usada para el cáncer de mama por bloquear el receptor de estrógenos, muestran una sobreexpresión importante de SIRT3²⁸. Estudios recientes muestran cómo el silenciamiento de la SIRT3 puede contribuir a reducir la proliferación celular y aumentar la eficacia de la quimioterapia en distintos tipos de cáncer^{4,42,56}. Por lo tanto, la modulación de la actividad de la SIRT3 en algunos tumores podría ser una diana terapéutica, en especial para combatir la resistencia adquirida a las terapias antitumorales.

Bibliografía

- Haigis MC, Deng CX, Finley WS, Kim HS, Gius D. SIRT3 is a mitochondrial tumor suppressor: a scientific tale that connects aberrant cellular ROS, the Warburg effect, and carcinogenesis. *Cancer Res.* 2012;72;:2468-72.
- Sack MN, Finkel T. Mitochondrial metabolism, sirtuins, and aging. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2012; 4, a013102.
- Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochem. J.* 2007;404:1-13.
- Alhazzazi TY, Kamarajan P, Verdin E, Kapila YL. SIRT3 and cancer: tumor promoter or suppressor? *Biochim. Biophys. Acta.* 2011; 1816:80-8.
- Verdin E, Hirschey MD, Finley LWS, Haigis MC. Sirtuin regulation of mitochondria: Energy production, apoptosis, and signaling. *Trends Biochem. Sci.* 2010; 35: 669-75.
- Scher MB, Vaquero A, Reinberg D. SirT3 is a nuclear NAD⁺-dependent histone deacetylase that translocates to the mitochondria upon cellular stress. *Genes Dev.* 2007; 21: 920-8.
- Schwer B, North BJ, Frye RA, Ott M, Verdin E. The human silent information regulator (Sir)2 homologue hSIRT3 is a mitochondrial nicotinamide adenine dinucleotide-dependent deacetylase. *J. Cell Biol.* 2002; 158: 647-57.
- Cooper H, Huang JY, Verdin E, Spelbrink JN. A new splice variant of the mouse SIRT3 gene encodes the mitochondrial precursor protein. *PLoS One.* 2009; 4: e4986.
- Iwahara T, Bonasio R, Narendra V, Reinberg D. SIRT3 Functions in the Nucleus in the Control of Stress-Related Gene Expression. *Mol. Cell. Biol.* 2012; 32: 5022-34.
- Choudhary C, Kumar C, Gnäd F, Nielsen ML, Rehman M, Walther TC, et al. Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions. *Science.* 2009; 325: 834-40.
- Kim SC, Sprung R, Chen Y, Xu Y, Ball H, Pei J, et al. Substrate and functional diversity of lysine acetylation revealed by a proteomics survey. *Mol. Cell.* 2006; 23: 607-18.
- Laurent A, Nicco C, Chéreau C, Goulvestre C, Alexandre J, Alves A, et al. Controlling tumor growth by modulating endogenous production of reactive oxygen species. *Cancer Res.* 2005; 65: 948-56.
- Kongara S, Karantz V. The interplay between autophagy and ROS in tumorigenesis. *Front. Oncol.* 2012; 2:171.
- Waris G, Ahsan H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. *J. Carcinog.* 2006; 5:14.

15. Sainz RM, Lombo F, Mayo JC. Radical decisions in cancer: redox control of cell growth and death. *Cancers (Basel)*. 2012; 4:442-74.
16. Pelicano H, Carney D, Huang P. ROS stress in cancer cells and therapeutic implications. *Drug Resist. Updat.* 2004; 7: 97-110.
17. Kim HS, Patel K, Muldoon-Jacobs K, Bisht KS, Aykin-Burns N, Pennington JD, et al. SIRT3 Is a Mitochondria-Localized Tumor Suppressor Required for Maintenance of Mitochondrial Integrity and Metabolism during Stress. *Cancer Cell*. 2010; 17: 41-52.
18. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol. Cell. Biochem.* 2004; 266: 37-56.
19. Hallows WC, Albaugh BN, Denu JM. Where in the cell is SIRT3?-functional localization of an NAD⁺-dependent protein deacetylase. *Biochem. J.* 2008; 411: e11-3.
20. Buler M, Aatsinki SM, Izzì V, Hakkola J. Metformin reduces hepatic expression of SIRT3, the mitochondrial deacetylase controlling energy metabolism. *PLoS One*. 2012; 7: e49863 (2012).
21. Wang Q, Li L, Li CY, Pei Z, Zhou M, Li N. SIRT3 protects cells from hypoxia via PGC-1 α - and MnSOD-dependent pathways. *Neuroscienc*. 2015; 286: 109-21.
22. Weir HJM, Lane JD, Balthasar N. SIRT3: A Central Regulator of Mitochondrial Adaptation in Health and Disease. *Genes Cancer*. 2013; 4: 118-24.
23. Zou X, Santa-Maria CA, O'Brien J, Gius D, Zhu Y. Manganese Superoxide Dismutase Acetylation and Dysregulation, Due to Loss of SIRT3 Activity, Promote a Luminal B-Like Breast Carcinogenic-Permissive Phenotype. *Antioxid. Redox Signal.* 2016; 25: 326-36.
24. Desouki MM, Doubinskaia I, Gius D, Abdulkadir SA. Decreased mitochondrial SIRT3 expression is a potential molecular biomarker associated with poor outcome in breast cancer. *Hum. Pathol.* 2014; 45: 1071-7.
25. Ashraf N, Zino S, Macintyre A, Kingsmore D, Payne AP, George WD, et al. Altered sirtuin expression is associated with node-positive breast cancer. *Br. J. Cancer*. 2006; 95:1056-61.
26. He S, He C, Yuan H, Xiong S, Xiao Z, Chen L. The SIRT 3 expression profile is associated with pathological and clinical outcomes in human breast cancer patients. *Cell. Physiol. Biochem.* 2014; 34: 2061-9.
27. Chen Y, Fu LL, Wen X, Wang XY, Liu J, Cheng Y, et al. Sirtuin-3 (SIRT3), a therapeutic target with oncogenic and tumor-suppressive function in cancer. *Cell Death Dis.* 2014; 5: e1047.
28. Zhang L, Ren X, Cheng Y, Huber-Keener K, Liu X, Zhang Y, et al. Identification of Sirtuin 3, a mitochondrial protein deacetylase, as a new contributor to tamoxifen resistance in breast cancer cells. *Biochem. Pharmacol.* 2013; 86: 726-33.
29. Liu C, Huang Z, Jiang H, Shi F. The Sirtuin 3 Expression Profile Is Associated with Pathological and Clinical Outcomes in Colon Cancer Patients. *Biomed Res. Int.* 2014;87126.
30. Hirschey MD, Shimazu T, Huang JY, Schwer B, Verdin E. SIRT3 Regulates Mitochondrial Protein Acetylation and Intermediary Metabolism. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2011; 76:267-77.
31. Park SH, Ozden O, Jiang H, Cha Yi, Pennington JD, Aykin-Burns N, et al. Sirt3, mitochondrial ROS, ageing, and carcinogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2011;12:6226-39.
32. Alhazzazi TY, Kamarajan P, Verdin E, Kapila YL. Sirtuin-3 (SIRT3) and the Hallmarks of Cancer. *Genes Cancer*. 2013; 4: 164-71.
33. Finley LW, Carracedo A, Lee J, Souza A, Egia A, Zhang J, et al. SIRT3 Opposes Reprogramming of Cancer Cell Metabolism through HIF1 α Destabilization. *Cancer Cell*. 2011; 19: 416-28.
34. Bell, EL, Emerling BM, Ricoult SJH, Guarente L. Sirt3 suppresses hypoxia inducible factor 1 α and tumor growth by inhibiting mitochondrial ROS production. *Oncogene*. 2011; 30: 2986-96.
35. Schlicker C, Gertz M, Papatheodorou P, Kachholz B, Becker CF, Steegborn C. Substrates and regulation mechanisms for the human mitochondrial sirtuins Sirt3 and Sirt5. *J. Mol. Biol.* 2008; 382: 790-801.
36. Tao R, Coleman MC, Pennington JD, Ozden O, Park SH, Jiang H, et al. Sirt3-mediated deacetylation of evolutionarily conserved lysine 122 regulates MnSOD activity in response to stress. *Mol. Cell.* 2010; 40: 893-904.
37. Bause AS, Haigis MC. SIRT3 regulation of mitochondrial oxidative stress. *Exp. Gerontol.* 2013; 48: 634-9.
38. Zhu Y, Yan Y, Principe DR, Zou X, Vassilopoulos A, Gius D SIRT3 and SIRT4 are mitochondrial tumor suppressor proteins that connect mitochondrial metabolism and carcinogenesis. *Cancer*. 2014; 2:15.
39. Ozden O, Park SH, Kim HS, Jiang H, Coleman MC, Spitz DR, et al. Acetylation of MnSOD directs enzymatic activity responding to cellular nutrient status or oxidative stress. *Aging (Albany, NY)*. 2011;3: 102-7.
40. Someya S, Yu W, Hallows WC, Xu J, Vann JM, Leeuwenburgh C, et al. Sirt3 Mediates Reduction of Oxidative Damage and Prevention of Age-Related Hearing Loss under Caloric Restriction. *Cell*. 2010; 143: 802-12.
41. Sundaresan NR, Gupta M, Kim G, Rajamohan SB, Isbatan A, Gupta MP. Sirt3 blocks the cardiac hypertrophic response by augmenting Foxo3a-dependent antioxidant defense mechanisms in mice. *J. Clin. Invest.* 2009; 119: 2758-71.
42. Torrens-Mas M, Pons DG, Sastre-Serra J, Oliver J, Roca P. SIRT3 Silencing Sensitizes Breast Cancer Cells to Cytotoxic Treatments through an Increment in ROS Production. *J. Cell. Biochem.* 2016; 10: 1-10.
43. Tseng AHH, Shieh SS, Wang DL. SIRT3 deacetylates FOXO3 to protect mitochondria against oxidative damage. *Free Radic. Biol. Med.* 2013; 63:222-34.
44. Rangarajan P, Karthikeyan A, Lu J, Ling EA, Dheen ST. Sirtuin 3 regulates Foxo3a-mediated antioxidant pathway in microglia. *Neuroscience*. 2015; 311:398-414.
45. Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate. *Cancer Cell*. 2012; 21:297-308.
46. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956; 123:309-14.
47. Cui Y, Qin L, Wu J, Qu X, Hou C, Sun W, et al. SIRT3 Enhances Glycolysis and Proliferation in SIRT3-Expressing Gastric Cancer Cells. *PLoS One*. 2015; 10: e0129834.
48. Ferreira LMR. Cancer metabolism: The Warburg effect today. *Exp. Mol. Pathol.* 2010; 89: 372-80.
49. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011; 144: 646-74.
50. Kong X, Wang R, Xue Y, Liu X, Zhang H, Chen Y Sirtuin 3, a new target of PGC-1 α , plays an important role in the suppression of ROS and mitochondrial biogenesis. *PLoS One*. 2010; 5(7):e11707.

51. Giralte A, Hondares E, Villena JA, Ribas F, Díaz-Delfín J, Giralte M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha controls transcription of the Sirt3 gene, an essential component of the thermogenic brown adipocyte phenotype. *J. Biol. Chem.* 2011; 286: 16958-66.
52. Shi T, Wang F, Stieren E, Tong Q. SIRT3, a Mitochondrial Sirtuin Deacetylase, Regulates Mitochondrial Function and Thermogenesis in Brown Adipocytes. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 13560-7.
53. Huang JY, Hirschey MD, Shimazu T, Ho L, Verdin E. Mitochondrial sirtuins. *Biochim. Biophys. Acta - Proteins Proteomics.* 2010; 1804: 1645-51.
54. Ahn BH, Kim HS, Song S, Lee IH, Liu J, Vassilopoulos A, et al. A role for the mitochondrial deacetylase Sirt3 in regulating energy homeostasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008; 105: 14447-52.
55. Choi J, Koh E, Lee YS, Lee HW, Kang HG, Yoon YE, et al. Mitochondrial Sirt3 supports cell proliferation by regulating glutamine-dependent oxidation in renal cell carcinoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016; 474: 547-53.
56. Papa L, Germain D. Sirt3 Regulates the Mitochondrial Unfolded Protein Response. *Mol Cell Biol.* 2014; 34(4): 699-710.
57. Cheng Y, Ren X, Gowda AS, Shan Y, Zhang L, Yuan YS, et al. Interaction of Sirt3 with OGG1 contributes to repair of mitochondrial DNA and protects from apoptotic cell death under oxidative stress. *Cell Death Dis.* 2013; 4: e731.
58. Wei L, Zhou Y, Dai Q, Qiao C, Zhao L, Hui H, et al. Oroxylin A induces dissociation of hexokinase II from the mitochondria and inhibits glycolysis by SIRT3-mediated deacetylation of cyclophilin D in breast carcinoma. *Cell Death Dis.* 2013; 4:e601.
59. Sundaresan NR, Samant SA, Pillai VB, Rajamohan SB, Gupta MP. SIRT3 is a stress-responsive deacetylase in cardiomyocytes that protects cells from stress-mediated cell death by deacetylation of Ku70. *Mol. Cell. Biol.* 2008; 28: 6384-401.
60. Li S, Banck M, Mujtaba S, Zhou MM, Sugrue MM, Walsh MJ. p53-Induced growth arrest is regulated by the Mitochondrial Sirt3 deacetylase. *PLoS One.* 2010; 5:1-12.
61. Allison SJ, Milner J. SIRT3 is pro-apoptotic and participates in distinct basal apoptotic pathways. *Cell Cycle.* 2007; 6: 2669-77.
62. Marfe G, Tafani M, Indelicato M, Sinibaldi-Salimei P, Reali V, Pucci B, et al. Kaempferol induces apoptosis in two different cell lines via Akt inactivation, Bax and SIRT3 activation, and mitochondrial dysfunction. *J. Cell. Biochem.* 2009; 106: 643-50.
63. Liu Y, Liu YL, Cheng W, Yin XM, Jiang B. The expression of SIRT3 in primary hepatocellular carcinoma and the mechanism of its tumor suppressing effects. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017; 21: 978-98.