Iranian Journal of Biological Sciences.2022; 17(2):29-36

Original Article

Iranian Journal of Biological Sciences

https://zisti.iauvaramin.ac.ir

Examining GLUT1 mRNA level in tissue samples of non-small cell lung cancer

Saedvand F[1], Ebrahimi M[,2],Zare Karizi S[1]*

1. M.Sc. Graduated, Department of Genetics, Faculty of Biological sciences, Varamin-Pishva branch, Islamic Azad University, Pishva, Iran
2. Assistant Professor, Department of Biochemistry and Biophysics, Faculty of Biological sciences, Varamin-Pishva branch, Islamic Azad University, Pishva, Iran
3. Associate Professor, Department of Genetics, Faculty of Biological sciences, Varamin-Pishva branch, Islamic Azad University, Pishva, Iran

Faculty of Biological sciences, Varamin-Pishva branch, Islamic Azad University, Pishva, Iran

Article Info

Article History:
received 10.25.2022
revised 1.11.2023
accepted 1.18.2023
online 1.26.2023

KeyWords:
Lung cancer
GLUT1
Lung non-small cells
mRNA level
Real time PCR

***Corresponding author:**
E-mail address

saedvand1390@yahoo.com
mehd_ebrahimi@yahoo.com
shohrezare@yahoo.com

Abstract

Introduction: Lung cancer is a type of malignant lung tumor, which is the most important cause of death caused by cancer in humans. GLUT1 is an important transporter of glucose to cells, and it's over expression is involved in increasing the metabolism of cancer cells.

Aim: Investigating changes in GLUT1 gene expression in non-small cell cancer tissue samples.

Materials and Methods: Number of 30 tissue samples of non-small cell lung cancer and 30 tissue samples adjacent to the tumor were obtained from patients referred to Masih Deneshvari Hospital after obtaining consent. After sampling, RNA isolation and cDNA production, GLUT1 and GAPDH mRNA level was measured by Real-Time PCR technique. Statistical analysis of gene expression data was done with t test.

Results: In 21 samples (70%), GLUT1 mRNA level in non-small cell lung cancer tissue was increased compared to healthy tissue. In addition, the level of mRNA in tumor tissue increased by 3.4 times compared to normal tissue ($P = 0.013$).

Conclusion: The increase in GLUT1 mRNA level in non-small cell lung carcinoma cells can be a sign of changing the metabolic program of these cells to aerobic glycolysis, which results in tumor expansion and malignancy.

Cite this article:Saedvand F, Ebrahimi M*,Zare Karizi S. Examining GLUT1 mRNA level in tissue samples of non-small cell lung cancer. Iranian Journal of Biologiacal Sciences. 2022; 17(2): 29-36

10.30495/ZISTI.2023.1971573.1140 **DOR**20.1001.1.17354226.1401.17.2.6.8Publisher: Islamic Azad University of Varamin – Pishva branch Print ISSN: 1735-4226 Online ISSN: 1727-459X

This is an open access article under the: https://creativecommons.org/license/by-nc/4.0/

مقاله تحقیقی
دانش زیستی ایران
https://zisti.iauvaramin.ac.ir

بررسی سطح mRNA ژن GLUT۱ در نمونه های بافتی سرطان سلول غیر کوچک ریه

فاطمه صاعدوند[۱]، مهدی ابراهیمی[۲*]، شهره زارع کاریزی[۳]

۱. کارشناس ارشد، گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، واحد ورامین-پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، پیشوا، ایران
۲. استادیار، گروه بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشکده علوم زیستی، واحد ورامین-پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، پیشوا، ایران
۳. دانشیار، گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، واحد ورامین-پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، پیشوا، ایران

محل انجام تحقیق: دانشکده علوم زیستی، واحد ورامین-پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، پیشوا، ایران

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله
ارسال ۱۴۰۱/۸/٤
بازنگری۱۴۰۱/۱۰/۲۱
پذیرش ۱۴۰۱/۱۰/۲۸
نمایه ۱۴۰۱/۱۱/٦

کلمات کلیدی
سرطان ریه
GLUT۱
سلول های غیرکوچک ریه
سطح mRNA
Real time PCR

*** نویسنده مسؤل**

saedvand1390@yahoo.com
mehd_ebrahimi@yahoo.com
shohrezare@yahoo.com

چکیده

مقدمه: سرطان ریه نوعی تومور ریوی بدخیم است که مهمترین عامل مرگ و میر ناشی از ابتلا به سرطان در انسان محسوب می شود. GLUT۱ حامل مهم گلوکز به سلول‌ها است که بیان بیش از حد طبیعی آن در افزایش سوخت و ساز سلول های سرطانی نقش دارد.

هدف: بررسی تغییر در بیان ژن GLUT۱ در نمونه های بافتی سرطان سلول غیر کوچک است.

مواد و روش ها: تعداد ۳۰ نمونه بافت سرطان سلول‌های غیرکوچک ریه و ۳۰ نمونه بافت مجاور تومور از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان مسیح دانشوری پس از اخذ رضایت نامه، دریافت شد. پس از نمونه گیری و جداسازی RNA و ساخت cDNA، سطح mRNA ژن GLUT۱ و GAPDH با تکنیک Real time PCR سنجیده شد. آنالیز داده های بیان ژن با آزمون آماری t انجام شد.

نتایج: در ۲۱ نمونه (۷۰ درصد) سطح mRNA ژن GLUT۱ در بافت سرطان سلول‌های غیرکوچک ریه نسبت بافت سالم افزایش داشته است. علاوه براین سطح mRNA در بافت تومور نسبت به بافت طبیعی ٤/۳ برابر افزایش داشت (P = ۰/۰۱۳).

نتیجه گیری: افزایش سطح mRNA ژن GLUT۱ در سلول های کارسینومای ریه سلول غیرکوچک می تواند نشانه ای از تغییر برنامه متابولیکی این سلول ها به گلیکولیز هوازی باشد که نتیجه آن گسترش تومور و بدخیمی ناشی از آن می باشد.

شیوه آدرس‌دهی این مقاله : صاعدوند ف.، ابراهیمی م.*، زارع کاریزی ش. بررسی سطح mRNA ژن GLUT۱ در نمونه های بافتی سرطان سلول غیر کوچک ریه. مجله دانش زیستی ایران. ۱۴۰۱؛۱۷(۲): ۲۹-۳٦

DOR 20.1001.1.17354226.1401.17.2.6.8
10.30495/ZISTI.2023.1971573.1140

ناشر: دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین - پیشوا **شاپا چاپی:** ۱۷۳۵-٤۲۲٦ **شاپا الکترونیکی:** ۲۷۱۷-٤٥۹X **نویسندگان:** © حق مؤلف

مقدمه:

سرطان ریه که تحت عنوان کارسینومای ریه نیز شناخته می شود نوعی تومور ریوی بدخیم است که مشخصه آن رشد خارج از کنترل بافت های ریوی است. این رشد کنترل نشده تحت فرایند متاستاز به سایر اندام ها و بافت های مجاور ریه نیز سرایت می نماید. اغلب سرطان هایی که از ریه منشا می گیرند از سلول های اپیتلیالی منشا می گیرند و کارسینوما محسوب می شوند (۱). کارسینوماهای ریوی بر اساس اندازه سلول هایی که زیر میکروسکوپ مشاهده می شوند به دو گروه اصلی کارسینومای ریوی سلول-غیرکوچک و کارسینومای ریوی سلول-کوچک تقسیم می شوند (۲).

سرطان ریه مهمترین عامل مرگ و میر ناشی از ابتلا به سرطان در انسان محسوب می شود. این سرطان ۱۲/۸ درصد از کل جمعیت مبتلا به سرطان و ۱۷/۸ درصد از مرگ و میر مبتلایان به سرطان را به خود اختصاص داده است. سرطان ریه یک بیماری بسیار کشنده محسوب می شود و میزان شیوع و مرگ و میر آن نیز بالا است. اغلب مبتلایان به سرطان ریه جان خود را در اثر این بیماری از دست می دهند و درصد افرادی که پس از ابتلا شانس زنده ماندن به مدت ۵ سال دارند کمتر از ۱۰ درصد است. شیوع مرتبط با سن در مناطق مختلف جغرافیایی متفاوت است. نرخ شیوع و مرگ در جوامع توسعه یافته مانند ایالات متحده و اروپا بالاترین میزان و در مناطق جنوب صحرای آفریقا کمترین مقدار است. شیوع و مرگ و میر در بین مردان به میزان قابل توجهی بیشتر از زنان است اما این اختلاف در جوامع توسعه یافته کمتر است. طبق تخمین سازمان بهداشت جهانی تا سال۲۰۲۵ مرگ و میر ناشی از سرطان ریه بخصوص در جهان سوم به دلیل همه گیر شدن استفاده از سیگار چندین برابر خواهدشد (۳). در حال حاضر آمار دقیقی از میزان شیوع سرطان ریه در ایران وجود ندارد اما بر اساس نتایج تحقیقات موجود نرخ استاندارد شده سنی سرطان ریه در سال ۲۰۱۴ در حدود ۱۱ و در سال ۲۰۳۰ بیش از ۳۰ تخمین زده شده است (۴). استفاده از تنباکو مخصوصا مصرف سیگار عامل بیش از ۹۰ درصد مرگ و میر ناشی از سرطان ریه در جهان محسوب می شود(۵).

امروزه نقش چهار ژن GLUT۱، G۶PD، PGI/AMF و TKTL۱ از مسیر گلیکولیز به عنوان انکوژن شناخته شده است. محصول ژن GLUT۱ در انتقال گلوکز از غشاء آبگریز سلول به داخل آن که مرحله محدودکننده سرعت در متابولیسم گلوکز محسوب می شود نقش دارد (۶).

خانواده GLUT از ۵ عضو ناقل گلوکز تشکیل شده است (۷).

GLUT۱ اغلب در سطح سلول‌ها یا درون غشاهای سلولی یافت می شود. ژن این پروتئین بر روی کروموزوم شماره ۱ واقع شده است (۸).

بیان ژن GLUT۱ در سرطان‌های پروستات، تیروئید، سرطان معده، سرطان سر و گردن افزایش یافته و در بیماری زایی سرطان نقش اصلی را ایفا نموده است (۹).

این پروتئین انتقال گلوکز را به سلولهای سرطانی تسریع می بخشد و متابولیسم انرژی درون سلول را کنترل می کند. بنابراین تومور ها تا زمانی که به اندازه کافی رشد کرده و دارای عروق خون رسان شوند به سرعت و با فعال کردن ژن هایی مانند GLUT۱ که گلیکولیز و انتقال گلوکز را کنترل می نمایند، به شرایط هایپوکسیک واکنش نشان می‌دهند(۱۰).

با توجه به اهمیت حامل GLUT۱ در متابولیسم و فرایند رشد و گسترش سلول های سرطانی، در این تحقیق میزان رونویسی از ژن GLUT۱ در سلول های غیرکوچک سرطان ریه با روش Real-Time PCR بررسی شد.

مواد و روش ها:

استخراج RNA از نمونه های بافتی با استفاده از ترایزول و به صورت دستی انجام شد. مقدار ۵۰ تا ۱۰۰ میلی گرم از بافت هموژنیزه شده و ترایزول به آن افزوده شد. به سوسپانسیون همگن ایجاد شده ۲۰۰ میکرولیتر کلروفرم اضافه نموده و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ (۱۲۰۰۰ rpm) شد. فاز آبی حاوی RNA جمع آوری شده و هم حجم محلول حاوی RNA به هر میکروتیوپ ایزوپروپانول اضافه شد. مجددا سانتریفیوژ انجام شده و رسوب باقی مانده با ۲ میلی لیتر اتانول ۷۵ درصد سرد

شستشو شده و مجددا سانتریفیوژ شد. پس از حذف الکل و آبDEPCC اضافه شده و نمونه ها به فریزر ۷۰- سانتی گراد انتقال داده شدند. سنتز cDNA با استفاده از کیت تجاری(Huperscript first strand cDNA synthesis GeneAll) انجام شد.

پرایمرهای مورد نیاز برای تکنیک quantitative real-time PCR با استفاده از نرم افزار Primer۳ طراحی شده و با نرم افزار IDT(Oligo analyzer) بررسی شدند (جدول ۱). ترکیبات مورد نیاز (Master Mix Green High ROX RealQ Plus ۲x™)، مخلوط پرایمر، آب مقطر استریل و نمونه cDNA با غلظت ۱۰ng/µl) با حجم نهایی ۱۵ µl در میکروتیوپ های اختصاصی مخلوط شد. مراحل واکنش شامل واسرشتگی اولیه (۱۵ ثانیه، ۹۵ درجه سانتی گراد)، ۴۰ دور تکثیر شامل واسرشتگی (۲۰ ثانیه، ۹۵ درجه سانتی گراد)، اتصال و گسترش (۲۰ ثانیه، ۵۴ درجه سانتی گراد) و نگهداری (۳۰ ثانیه، ۷۲ درجه سانتی گراد) و گسترش نهایی (۵ ثانیه، ۷۲ درجه سانتی گراد) با استفاده از دستگاه Step one plus (آلمان) انجام شد.

داده های بدست آمده از روش real-time PCR با استفاده از استفاده از نرم افزار REST مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. تغییرات سطح mRNA ژن های مورد نظر نسبت به ژن مرجع (dCt) در بافت سرطانی و بافت سالم با استفاده از آزمون آماری t در نرم افزار GraphPad prism بررسی شد. P <0.05 به عنوان سطح معنی دار بودن اختلافات بدست آمده در نظر گرفته شد.

جدول ۲ - توالی پرایمرهای طراحی شده برای real-time PCR

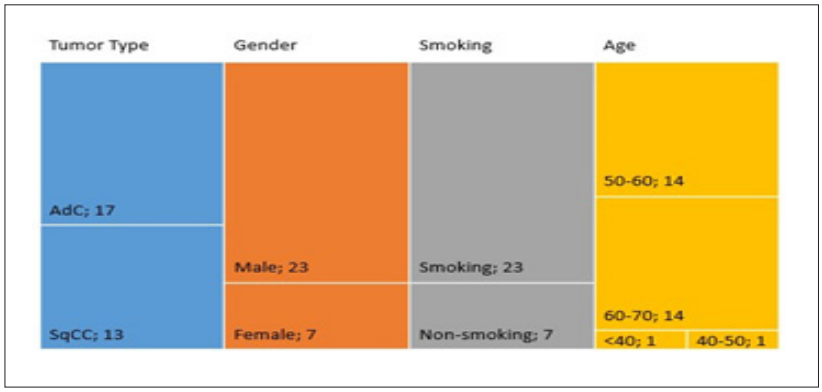
Gene		(5'→3') Sequence	PCR product(bp)
GLUT1	F	GGTATGTGGAGCAACTGTGTGG	۱۶۹
	R	GGTGTCTTGTCTCTTTGGCTGG	
GAPDH	F	CATCAAGAAGGTGGTGAAGCAG	۱۲۰
	R	GCGTCAAAGGTGGAGGAGTG	

نتایج:

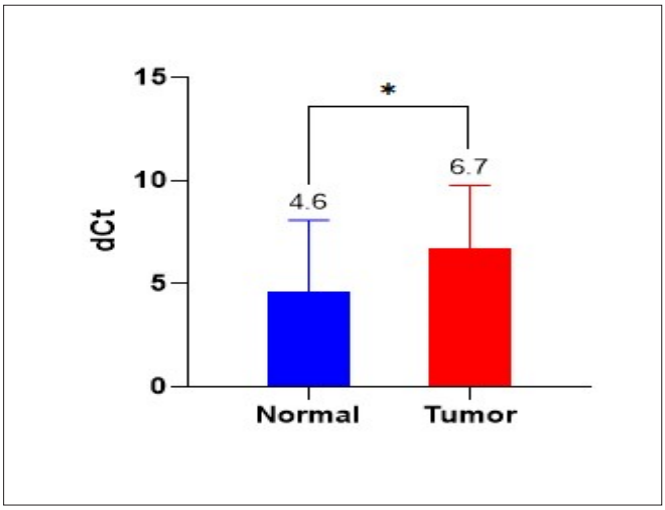
بررسی ۳۰ نمونه دریافتی از بیماران از نظر نوع زیرگروه بافت سرطانی نشان می دهد که تعداد ۱۷ نمونه از نوع آدنوکارسینوما (۵۷٪) و تعداد ۱۳ نمونه (۴۳٪) از نوع سلول های سنگفرشی شناسایی شده اند. از نظر جنسیت تعداد ۲۳ نمونه (۷۳ درصد) مرد و تعداد ۷ نمونه (۲۷ درصد) زن می باشند. در جمعیت مورد مطالعه طبق خود اظهاری افراد میزان ۲۳ مورد (۷۳ درصد) سیگاری و تعداد ۷ مورد (۲۷ درصد) غیرسیگاری می باشند. توزیع سنی بیماران در محدوده های زیر ۴۰، ۴۰-۵۰، ۵۰-۶۰ و ۶۰-۷۰ سال به ترتیب (۳ درصد)۱، (۳ درصد)۱، (۴۷ درصد)۱۴ و (۴۷ درصد)۱۴ نفر می باشد (شکل ۱).

جهت بررسی بیان ژن GLUT۱ در بیماران مبتلا به سرطان سلولهای غیر کوچک ریه از ۳۰ بیمار مبتلا، بافت توموری و بافت مجاور تومور (به عنوان نمونه نرمال) گرفته شد.

پس از استخراج RNA و سنتز cDNA سطح mRNA ژن های مورد بررسی با تکنیک Real-Time PCR اندازه گیری شد. با توجه به منحنی تکثیر مقادیر سیکل آستانه (Ct) برای هر نمونه تعیین شده و در مرحله بعد اختلاف بین سطح آستانه ژن GLUT۱ و GAPDH به عنوان dCt در نظر گرفته شد. مقادیر dCt نمونه های نرمال و بافت توموری با استفاده از آزمون آماری t ارزیابی شد. نتایج به دست آمده در شکل ۲ نشان داده شده است. با توجه به این شکل میزان dCt ژن GLUT۱ در بافت تومور به میزان ۲/۱ بیشتر از بافت نرمال است (P = ۰/۰۱۳). به عبارت دیگر میزان بیان ژن GluT۱ در بافت توموری سلول های غیرکوچک ریه ۴/۳ برابر بیشتر می باشد.



شکل ۱ - اطلاعات نمونه‌های بالینی مورد استفاده در مطالعه حاضر



شکل ۲ -مقدار dCt در دو بافت طبیعی و تومور سلول‌های غیرکوچک ریه در نمونه های بررسی شده. نماد * نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین دو گروه می باشد (P = ۰/۰۱۳)

بحث:

سرطان ریه یکی از کشنده ترین سرطان ها در مردان و زنان است. میزان مرگ و میر آن بیشتر از مجموع سه سرطان شایع (کولون، سینه و پانکراس) است. بیش از نیمی از بیماران مبتلا به سرطان ریه در عرض یک سال پس از تشخیص می میرند و بقای ۵ ساله حدود ۱۷/۸ درصد است (۱۱). مهمترین حامل گلوکز به سلول ها GLUT۱ محسوب می شود که با افزایش سوخت و ساز سلولی در رشد تومور نقش دارد. افزایش GLUT۱ و در نتیجه جذب گلوکز به سلول های سرطانی که با سرعت درحال رشد می باشند این امکان را می دهد که حتی تحت شرایط هیپوکسی قادر باشند انرژی مورد نیاز خود را از طریق گلیکولیز تامین نمایند (۱۲).

در این تحقیق میزان mRNA ژن GLUT۱ در ۳۰ نمونه بافت سرطانی سلول های غیرکوچک ریه با روش Real-Time PCR اندازه گیری شده و با سلول های طبیعی مقایسه شد. نتایج این تحقیق نشان داد سطح mRNA این ژن در سلول های سرطانی به میزان ۴/۳ برابر نسبت به سلول های طبیعی افزایش می یابد.

در همین راستا نتایج تحقیقی که توسط Young و همکاران بر ۲۶۹ نفر از بیماران سرطان ریه سلولهای غیرکوچک بررسی شد نشان داد که بیان ژن GLUT۱ در بین بیماران و حتی در بیماران دارای اسکواموس سل کارسینوما و آدنوکارسینوما افزایش معنی داری دارد (۱۳). نتایج تحقیقات نشان می دهد افزایش بیان ایزوفرم های GLUT۱ و ۳ موجب کاهش بقای مبتلایان به سرطان می شود (۱۴). در تحقیق دیگری که توسط Younes و همکاران انجام شد بیش بیانی GLUT۱ و یا GLUT۳ در بیماران با تومورهای تمایز یافته و با تمایز متوسط کارسینومای ریه سلول غیرکوچک گزارش شد (۱۵). افزایش بیان GLUT۱ با افزایش انتقال گلوکز به درون سلول های سرطانی در جهت برنامه ریزی مجدد مسیرهای متابولیک عمل می کنند (۱۶).

سلول‌های سرطانی برخلاف سلول های طبیعی با برنامه‌ریزی مجدد مسیرهای متابولیک کاملا بصورت غیرطبیعی رفتار می کنند. سلول‌های توموری بدلیل سرعت بالای تکثیر و همینطور طبیعت متحرک خود باید متابولیسم انرژی را با سرعت بالایی انجام دهند. به همین دلیل، تومورها دچار هیپوکسی بیشتری بوده و به منبع غیراکسیداتیو انرژی مانند گلیکولیز نیاز دارند (اثر واربرگ) (۱۷).

بنابراین، گلیکولیز در بسیاری از سلولهای سرطانی با سرعت بالایی انجام شده و مسیر اکسیداسیون NADH را پیش می برد که نتیجه آن تولید مقادیر بالای ROS است. به این ترتیب ژن های مسیرهای متابولیکی نقش مستقیمی در تومورزایی و پیشرفت تومور دارند (۱۸). افزایش گلیکولیز هوازي در سلول‌هاي سرطانی مستلزم افزایش برداشت گلوکز و تولید لاکتات در حضور اکسیژن است و لازمه بروز این فنوتیپ سرطانی بیش‌بیانی در ژن‌هاي گلیکولیز است که در اغلب سرطان مشاهده شده است (۱۹). این افزایش فعالیت در گلیکولیز می‌تواند نیاز شدید سلول های توموری در حال تکثیر سریع به انرژی و مولکول های ساختاری را تامین کند (۲۰). بنابراین سلول های سرطانی به گلوکز به عنوان منبع انرژی وابستگی بالایی داشته و تولید لاکتات به عنوان راهکاری برای سازگارشدن سلول‌های توموری به شرایط هیپوکسی محسوب می شود (۲۱). از عوامل موثر بر تغییر در بیان GLUT۱ تاثیر فاکتورهای رشد و همچنین انکوژن ها می باشد. گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) که در بسیاری از سرطان ها بیان بالایی دارد با تاثیر بر انتقال دهنده سدیم/گلوکز (SGLT۱) موجب حفظ غلظت درون سلولی گلوکز شده و در نتیجه از مرگ سلول در اثر اتوفاژی جلوگیری می کند. انکوژن هایی مانند Ras و Src از طریق فعال‌سازی GLUT۱ که ژن کلیدی در برداشت گلوکز توسط سلول ها محسوب می شود موجب پیشبرد گلیکولیز می شوند. بنابراین، برنامه ریزی مجدد مسیر گلیکولیز نقش حیاتی در ایجاد و پیشرفت تومور دارد (۲۲).

نتیجه گیری:

با توجه به نتایج به دست آمده می توان اظهار داشت افزایش بیان GLUT۱ بصورت یک مکانیسم حفاظتی در سلول های سرطانی عمل نموده و با تغییر در برنامه متابولیکی این سلول ها در رشد و گسترش بدخیمی تومور موثر می باشد.

تشکر و قدردانی:

به این وسیله از کارشناسان آزمایشگاه ژنتیک دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین-پیشوا تشکر و قدردانی می شود.

تعارض منافع:

هیچگونه تعارض منافعی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

References

1. Shrivastava J, Shrivastava A. Lung cancer: the global killer. J Lung Pulm Respir Res. 2018;5(2):49. **DOI: 10.15406/jlprr.2018.05.00161**

2. Hoffman PC, Mauer AM, Vokes EE. Lung cancer. The Lancet. 2000;355(9202):479-85. **DOI: 10.1016/S0140-6736(00)82038-3**

3. Bilello KS, Murin S, Matthay RA. Epidemiology, etiology, and prevention of lung cancer. Clinics in chest medicine. 2002;23(1):1-25. **DOI: 10.1016/s0272-5231(03)00057-1**

4. Saba V. Estimation of Age Standardized Ratio of Lung Cancer in Iran in 2014 and 2030. Paramedical Sciences and Military Health. 2015;10(1):17-23.

5. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. N Engl J Med. 2008;359(13):1367-80. **DOI: I:10.1056/NEJMra0802714**

6. Sakashita M, Aoyama N, Minami R, Maekawa S, Kuroda K, Shirasaka D, et al. Glut1 expression in T1 and T2 stage colorectal carcinomas: its relationship to clinicopathological features. European journal of cancer. 2001;37(2):204-9. **DOI: 10.1016/s0959-8049(00)00371-3**

7. Wood IS, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. British journal of nutrition. 2003;89(1):3-9. **DOI: 10.1079/BJN2002763**

8. Li W, Xu Z, Hong J, Xu Y. Expression patterns of three regulation enzymes in glycolysis in esophageal squamous cell carcinoma: association with survival. Medical oncology. 2014;31(9):1-8. **DOI: 10.1007/s12032-014-0118-1**

9. Sasaki H, Shitara M, Yokota K, Hikosaka Y, Moriyama S, Yano M, et al. Overexpression of GLUT1 correlates with Kras mutations in lung carcinomas. Molecular medicine reports. 2012;5(3):599-602. **DOI: 10.3892/mmr.2011.736**

10. Carvalho KC, Cunha IW, Rocha RM, Ayala FR, Cajaíba MM, Begnami MD, et al. GLUT1 expression in malignant tumors and its use as an immunodiagnostic marker. Clinics. 2011;66(6):965-72. **DOI: 10.1590/s1807-59322011000600008**

11. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. Translational Lung Cancer Research. 2016;5(3):288-300. **DOI: 10.21037/tlcr.2016.06.07**

12. Sasaki H, Shitara M, Yokota K, Hikosaka Y, Moriyama S, Yano M, et al. Overexpression of GLUT1 correlates with Kras mutations in lung carcinomas. Mol Med Rep. 2012;5(3):599-602. **DOI: 10.3892/mmr.2011.736**

13. Koh YW, Lee SJ, Park SY. Differential expression and prognostic significance of GLUT1 according to histologic type of non-small-cell lung cancer and its association with volume-dependent parameters. Lung Cancer. 2017;104:31-7. **DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.12.003**

14. Barron CC, Bilan PJ, Tsakiridis T, Tsiani E. Facilitative glucose transporters: Implications for cancer detection, prognosis and treatment. Metabolism. 2016;65(2):124-39. **DOI: 10.1016/j.metabol.2015.10.007**

15. Younes M, Brown RW, Stephenson M, Gondo M, Cagle PT. Overexpression of Glut1 and Glut3 in stage I nonsmall cell lung carcinoma is associated with poor survival. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 1997;80(6):1046-51. **DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19970915)80:6<1046::aid-cncr6>3.0.co;2-7**

16. Wieczorke R, Dlugai S, Krampe S, Boles E. Characterisation of mammalian GLUT glucose transporters in a heterologous yeast expression system. Cellular Physiology and Biochemistry. 2003;13(3):123-34. **DOI: https://doi.org/10.1159/000071863**

17. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. Science. 2009;324(5930):1029-33. **DOI: 10.1126/science.1160809**

18. Furuta E, Okuda H, Kobayashi A, Watabe K. Metabolic genes in cancer: their roles in tumor progression and clinical implications. Biochim Biophys Acta. 2010;1805(2):141-52. **DOI: 10.1016/j.bbcan.2010.01.005**

19. Ortega ÁD, Sánchez-Aragó M, Giner-Sánchez D, Sánchez-Cenizo L, Willers I, Cuezva JM. Glucose avidity of carcinomas. Cancer Letters. 2009;276(2):125-35. **DOI: 10.1016/j.canlet.2008.08.007**

20. Seyfried TN, Shelton LM. Cancer as a metabolic disease. Nutrition & Metabolism. 2010;7(1):7. **DOI: 10.1186/1743-7075-7-7**

21. Ramanathan A, Wang C, Schreiber SL. Perturbational profiling of a cell-line model of tumorigenesis by using metabolic measurements. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005;102(17):5992-7. **DOI: pnas.0502267102**

22. Furuta E, Okuda H, Kobayashi A, Watabe K. Metabolic genes in cancer: their roles in tumor progression and clinical implications. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer. 2010;1805(2):141-52. **DOI: 10.1016/j.bbcan.2010.01.005**