ÍON DE MAGNÉSIO: UMA NOVA MUDANÇA NO TRATAMENTO DE TUMORES

Por Lei Huang^{1,2,†}, Renxi Lin^{2,3,†, Jiaxi} Chen², Yuanlin Qi^{2,*}e Ling-Lin^{2,4,*}

Biomedicina 2024, 12 (8), 1717; https://doi.org/10.3390/biomedicina12081717

Submissão recebida: 30 de abril de 2024/Revisado: 12 de julho de 2024/Aceito: 26 de julho de 2024/Publicado: 1 de agosto de 2024

(Este artigo pertence à Seção Biologia do Câncer e Oncologia)

Resumo

O íon magnésio é um cátion essencial no corpo humano e participa de inúmeras atividades fisiológicas. Uma deficiência em íons magnésio está intimamente associada ao desenvolvimento de tumores, e a suplementação com íons magnésio demonstrou inibir parcialmente o crescimento tumoral. No entanto, os mecanismos específicos pelos quais os íons magnésio suprimem a proliferação tumoral permanecem obscuros. Atualmente, estudos revelaram que as mitocôndrias podem servir como um elo intermediário crucial na regulação de tumores por íons magnésio. As mitocôndrias podem intervir na proliferação e invasão de células tumorais modulando o metabolismo energético e os níveis de estresse oxidativo. Lamentavelmente, não houve nenhuma revisão abrangente do papel do magnésio na terapia do câncer até o momento. Portanto, este artigo fornece um exame abrangente da relação entre íons magnésio e tumores, com o objetivo de oferecer insights para estratégias clínicas de tratamento de tumores envolvendo intervenção de íons magnésio.

Palavras-chave: Ion Magnésio ; Mitocôndria ; Função Mitocondrial ; Metabolismo Energético ; Terapia do Câncer

¹ Laboratório de Oncologia Ginecológica, Hospital de Saúde Materna e Infantil de Fujian, Faculdade de Medicina Clínica para Obstetrícia e Ginecologia e Pediatria, Universidade Médica de Fujian, Fuzhou 350001, China

² Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Médica de Fujian, Fuzhou 350122, China

³ Centro de Ensino Experimental de Medicina Básica, Universidade Médica de Fujian, Fuzhou 350122, China

⁴ Laboratório-chave de envelhecimento cerebral e doenças neurodegenerativas, Universidade Médica de Fujian, Fuzhou 350122, China

^{*}Autores aos quais a correspondência deve ser endereçada.

[†] Esses autores contribuíram igualmente para este trabalho.

1. INTRODUÇÃO

Os íons de magnésio (Mg ²⁺), o quarto elemento mais abundante no corpo humano e o segundo cátion mais prevalente em ambientes celulares depois dos íons de potássio, participam ativamente de processos fisiológicos vitais. Eles regulam reações enzimáticas envolvidas na síntese de substâncias, influenciando o crescimento celular, diferenciação, metabolismo energético, transmissão de excitabilidade em neurônios e excitabilidade cardíaca [1]. Isso é facilitado por proteínas transportadoras de íons de magnésio, com concentrações plasmáticas normais de magnésio variando entre 0,75 e 0,85 mmol/L [2]. Fatores como ingestão alimentar, excreção renal e armazenamento no músculo esquelético podem impactar a homeostase do magnésio [3]. Como um antagonista do íon cálcio, a deficiência de íon magnésio nos neurônios leva ao aumento da atividade do receptor de ácido N - metil - D - aspártico (NMDA), causando influxo excessivo de íons cálcio, produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e danos mitocondriais. Essa excitabilidade neuronal aumentada está implicada em várias doenças [4], incluindo as doenças de Parkinson e Alzheimer, enxaqueca, ansiedade e depressão [3].

Devido ao papel crítico do magnésio nas funções fisiológicas, alguns pesquisadores começaram a considerar a correlação entre magnésio e câncer. Curiosamente, além dos íons de magnésio, acredita-se que certos íons metálicos também estejam intimamente associados à terapia do câncer. Um estudo recente da China descobriu que o ferro promove o reparo de danos ao DNA, promovendo assim a resistência à platina no câncer de ovário; portanto, a depleção de ferro pode surgir como uma nova direção para o tratamento do câncer de ovário [5]. Da mesma forma, o cobre pode induzir estresse oxidativo, inibir o sistema ubiquitina-proteassoma e promover a morte de células tumorais por meio de mecanismos como a "cuproptose" [6]. Além disso, o cobre pode servir como um Nano carreador para administrar medicamentos terapêuticos, exercendo eficácia antitumoral. Portanto, é razoável especular que o magnésio também pode ter potencial significativo na terapia do câncer.

Em 1969, Bois et al. [7] induziram com sucesso linfoma tímico em ratos por meio de uma dieta deficiente em magnésio. Em 1989, Kurata et al. [8] confirmaram em camundongos que a suplementação de magnésio na dieta reduziu efetivamente a incidência de câncer de figado, enquanto uma dieta deficiente em magnésio poderia induzir a formação de tumores. Uma maior ingestão de magnésio na dieta (400 mg/dia) demonstrou reduzir a incidência de câncer colorretal em mulheres na pós-menopausa, e

níveis elevados de magnésio no sangue estão negativamente correlacionados com o risco de câncer colorretal em mulheres [9]. Além disso, uma pesquisa recente de Lötscher et al. [10], publicada na *Cell*, indicou que camundongos alimentados com uma dieta deficiente em magnésio exibiram eficácia significativamente reduzida da imunoterapia de células T do receptor de antígeno quimérico (CAR-T) contra tumores, e pacientes com linfoma de células B com níveis séricos mais baixos de magnésio tiveram um período de sobrevivência mais curto.

Como um cofator para enzimas de reparo de DNA, o magnésio desempenha um papel crucial na manutenção da estabilidade genômica e na regulação da proliferação, diferenciação e apoptose celular. A deficiência de magnésio pode comprometer a estabilidade do DNA, contribuindo para o início do tumor e mau prognóstico [11 , 12]. A equipe de Yan relatou que o glicinato de magnésio inibe a proliferação de células cancerígenas do figado ao bloquear a via de sinalização da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) in vitro [13]. Além disso, a suplementação de magnésio pode inibir a transcrição de genes relacionados à proliferação de células cancerígenas do figado ao desfosforilar p-Smad2/3 e bloquear a via de sinalização do fator de crescimento transformador β (TGF-β) [14].

Enquanto isso, os íons de magnésio desempenham um papel regulador crucial na função mitocondrial. De acordo com a pesquisa conduzida por Koning et al. [15], o sulfato de magnésio pode proteger a cadeia respiratória mitocondrial, reduzindo simultaneamente a geração de ROS e fatores inflamatórios. Além disso, o glicirrizinato de magnésio é eficaz na preservação do potencial e da ultraestrutura da membrana mitocondrial, ao mesmo tempo em que atenua os danos ao DNA mitocondrial (mtDNA) [16]. Dado o papel fundamental do estresse oxidativo mitocondrial e dos danos ao mtDNA na progressão do tumor [17], os íons de magnésio são promissores como um novo alvo para a terapia do câncer. Espera-se que investigações adicionais sobre seus mecanismos potenciais no tratamento anticâncer ofereçam novos caminhos terapêuticos e esperança para pacientes com câncer.

2. MÉTODOS

Para identificar estudos elegíveis para esta revisão, realizamos uma busca computadorizada nas bases de dados PubMed e Web of Science, abrangendo todas as publicações disponíveis até dezembro de 2023. Nossa busca empregou palavras-chave, incluindo "magnésio", "câncer", "mitocondrial" e seus sinônimos.

Além disso, examinamos as listas de referências de artigos e revisões pertinentes para identificar estudos não indexados nessas bases de dados. Avaliamos meticulosamente todos os resumos e artigos de texto completo, selecionando aqueles considerados relevantes para triagem e inclusão nesta revisão.

3. PROTEÍNAS DE TRANSPORTE DE ÍONS DE MAGNÉSIO E SUAS IMPLICAÇÕES NO DESENVOLVIMENTO DE TUMORES

O Mg²⁺ é predominantemente distribuído dentro de compartimentos celulares, e sua distribuição e regulação intracelular dependem fortemente de proteínas de transporte de íons de magnésio localizadas em membranas celulares e organelas. Atualmente, as principais proteínas de transporte de íons de magnésio incluem membros da família de proteínas do canal de melastatina do receptor potencial transitório (TRPM), a superfamília do transportador de soluto humano (SLC), proteínas do transportador de magnésio (MagT), proteínas da família da ciclina M (CNNM) e genes da família de splicing de RNA mitocondrial 2 (Mrs2).

3.1. Família TRPM

A família TRPM é amplamente expressa em numerosas células de mamíferos e está implicada em várias funções biológicas, incluindo reações redox, inflamação e secreção de insulina [18]. Esta família de proteínas de canal compreende numerosos membros com permeabilidades variáveis aos íons cálcio (Ca 2+) e íons magnésio (Mg 2+). TRPM7 e TRPM9 desempenham papéis cruciais na absorção intestinal de íons magnésio [19]. Além disso, a família TRPM participa da tumorigênese regulando o equilíbrio de íons cálcio [20], modulando os níveis de fosforilação oxidativa celular [21] e influenciando a geração de ROS [22] dentro das mitocôndrias.

No câncer de próstata, a expressão de TRPM8 e TRPM2 é significativamente maior em células tumorais do que em células normais, enquanto no câncer de pulmão, a regulação positiva de TRPM5 é predominante [23]. Além disso, a família TRPM desempenha um papel significativo em vários tipos de câncer, como câncer de mama, câncer de pâncreas e melanoma, e é um alvo potencial para terapias antitumorais

[<u>18</u>, <u>23</u>]. A família TRPM pode fornecer insights sobre seu potencial como um alvo terapêutico para combater a tumorigênese.

3.2. Família SLC

A família SLC compreende proteínas cruciais de transporte de membrana na membrana celular e consiste em 52 subfamílias com mais de 400 membros. Essas proteínas são amplamente distribuídas nas membranas celulares e em várias membranas de organelas e funcionam como proteínas transmembrana típicas [24]. A família de proteínas SLC41 facilita o transporte transmembrana de vários íons metálicos, glicose, lipídios, neurotransmissores e drogas [25], desempenhando assim um papel crucial no desenvolvimento de várias doenças, incluindo distúrbios metabólicos, doenças neurológicas e tumores [26].

A família SLC41 foi descoberta em 2003 e compreende SLC41A1, SLC41A2 e SLC41A3 [$\underline{26}$]. A família SLC41 é capaz de transporte transmembrana de Mg $^{2+}$ e, junto com outros transportadores de íons de magnésio, como TRPM7, participa da regulação da homeostase de Mg 2+ dentro do organismo [27]. Variações no gene SLC41A1 dentro do locus PARK16 em pacientes com doença de Parkinson têm um impacto significativo na patogênese da doença de Parkinson, bem como na homeostase de íons e na função dos neurônios dopaminérgicos [24,26]. Além disso, a superexpressão ou regulação negativa de SLC41A1 está intimamente associada à ocorrência de pré-eclâmpsia e doenças renais [24]. Um estudo de Njiaju et al. [28] relataram a associação entre SLC41A2 e sensibilidade a drogas quimioterápicas, na qual a redução de SLC41A2 aumentou significativamente a sensibilidade das células tumorais ao paclitaxel. Por outro lado, a alta expressão de SLC41A3 está intimamente correlacionada com mau prognóstico em pacientes com carcinoma hepatocelular, levando a um período de sobrevivência significativamente menor em pacientes com expressão elevada de SLC41A3 do que naqueles com expressão normal de SLC41A3 [29]. Em resumo, a família SLC41 participa do início de várias doenças por meio da regulação da homeostase do Mg 2+ e surgiu como um alvo potencial para terapia medicamentosa.

3.3. Família MagT

A família de proteínas MagT inclui principalmente MagT1, que é amplamente expressa em vários órgãos e tecidos humanos. Ela exibe alta similaridade com o candidato supressor de tumor humano 3 (TUSC3). Tanto MagT1 quanto TUSC3 funcionam no transporte de íons de magnésio e na glicosilação N-terminal da proteína.

MagT1 foi identificado como um gene alvo crucial para a doença da imunodeficiência ligada ao X com defeito de magnésio (XMEN) [30]. A ausência da proteína MagT1 leva à N- glicosilação prejudicada de glicoproteínas plaquetárias, resultando em disfunção plaquetária e formação acelerada de trombose arterial [31]. Simultaneamente, a proteína MagT1 regula a concentração intracelular de íons de magnésio, influenciando a polarização dos macrófagos e a função das células imunes [32].

MagT1 também desempenha um papel significativo na regulação do crescimento de células tumorais. Zheng et al. [33] relataram uma correlação próxima entre a expressão de MagT1 e o prognóstico ruim em pacientes com câncer colorretal, com pacientes expressando níveis mais baixos de MagT1 experimentando maior sobrevida. Na pesquisa sobre câncer de mama, Li et al. [34] descobriram que a regulação negativa da expressão da proteína MagT1 inibiu significativamente a progressão do câncer de mama ao suprimir Ki67. Além disso, MagT1 foi identificado como um gene essencial para a proliferação de células de câncer cervical [35], e a baixa expressão de MagT1 inibe o crescimento de células de câncer cervical e promove a apoptose celular [36].

3.4. Família CNNM

A família de proteínas CNNM é distribuída principalmente nos tecidos cerebrais, rins e intestinos. Como a ciclina M é uma proteína de transporte de Mg²⁺ conservada, a principal função dessa família de proteínas é transportar íons de magnésio para fora das células. Além disso, as proteínas da família CNNM promovem a absorção de Mg²⁺ nos intestinos e rins [37]. O mecanismo de transporte de magnésio pela família CNNM é complexo. De acordo com Bai et al. [38], as proteínas da família CNNM foram reguladas pela fosfatase do figado em regeneração (PRLS), que está intimamente associada à metástase tumoral. O CNNM se liga seletivamente à proteína TRPM7, facilitando assim a captação de Mg 2+. O papel intrincado da família CNNM no transporte de Mg²⁺ é crucial para manter o equilíbrio intracelular de Mg²⁺ [37]. A disfunção das proteínas da família CNNM frequentemente leva à hipomagnesemia hereditária, resultando em condições como hipertensão, hipertensão arterial pulmonar, epilepsia, doença de Parkinson e outros distúrbios [39]. Em tecidos de câncer de cólon, a expressão da proteína CNNM4 é significativamente diminuída em comparação com a dos tecidos normais. Criticamente, um nível mais baixo de CNNM4 implica um maior grau de malignidade do tumor [40].

3.5. Família MRS

A proteína Mrs2 é uma proteína transportadora de íons de magnésio localizada na membrana mitocondrial. Quando estimulada pelo lactato do produto final da glicólise, a Mrs2 transporta íons de magnésio armazenados no retículo endoplasmático para as mitocôndrias [41]. As mudanças espaço-temporais nos íons de magnésio dentro das células induzidas pela Mrs2 resultam em redução do consumo de oxigênio mitocondrial e aumento da produção de ROS [42]. Usando microscopia eletrônica, He et al. [43] descobriram que, além do Mg²⁺, a Mrs2 também serve como um canal não seletivo para íons de cálcio e pode permear íons de sódio e potássio. O conhecido efeito Warburg demonstra que a maioria das células tumorais existe em um microambiente caracterizado pelo acúmulo de lactato. Portanto, o transporte subcelular de íons de magnésio mediado pela Mrs2 provavelmente se tornará um "interruptor" crucial na regulação do crescimento das células tumorais [44].

Além disso, Mrs2 desempenha um papel significativo na regulação da função mitocondrial e do metabolismo celular. De acordo com a pesquisa mais recente de Madaris et al. [45], em camundongos induzidos com uma dieta ocidental clássica (uma dieta rica em açúcar, gordura e colesterol), a eliminação do canal mitocondrial Mrs2 inibiu efetivamente a obesidade induzida pela dieta ocidental, a síndrome metabólica e a incidência espontânea de tumores. Essa diferença pode ser devido à perda de Mrs2, levando à reprogramação do metabolismo energético sistêmico regulado pelo fator induzível por hipóxia-1α (HIF-1α) no fígado e no tecido adiposo, aumentando a atividade mitocondrial, reduzindo o acúmulo de gordura hepática e induzindo o escurecimento do tecido adiposo branco.

Devido à localização estrutural única de Mrs2 e seu papel crucial no transporte de íons de magnésio subcelular e funções metabólicas mitocondriais, Mrs2 tem um grande potencial para elucidar o mecanismo de ação dos íons de magnésio contra o câncer. Mrs2 pode servir como um novo alvo para terapia de tumor relacionada ao metabolismo energético (Figura 1).

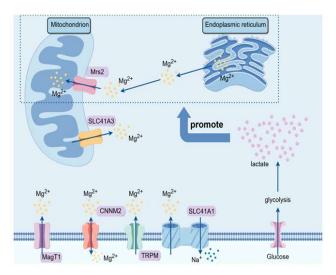


Figura 1. Transportadores de íons de magnésio regulam os níveis intracelulares de íons de magnésio. Na membrana celular, MagT1 e TRPM7 mediam principalmente o transporte de íons de magnésio para dentro da célula, enquanto CNNM2 é um transportador bidirecional de íons de magnésio. SLC41A1 funciona como um trocador de sódio/magnésio. Enquanto isso, na membrana mitocondrial, há dois transportadores de íons de magnésio. Mrs2 é o principal responsável por transportar íons de magnésio do retículo endoplasmático para dentro da mitocôndria em resposta à estimulação de lactato, enquanto SLC41A3 é responsável por transportar íons de magnésio para fora da mitocôndria. Abreviações: TRPM, família de proteínas do canal de melastatina do receptor potencial transitório; SLC, superfamília de transportadores de soluto humano; MagT, proteínas transportadoras de magnésio; CNNM, proteínas da família da ciclina M; Mrs2, genes da família de splicing 2 do RNA mitocondrial. Por Figdraw 2.0.

4. O IMPACTO DOS ÍONS DE MAGNÉSIO NO DESENVOLVIMENTO DO TUMOR

4.1. Câncer de mama

O câncer de mama é um tumor ginecológico significativo. Curiosamente, a alta ingestão de magnésio melhora o prognóstico do câncer de mama. Um estudo envolvendo 1170 pacientes com câncer de mama do estado de Nova York descobriu que a ingestão dietética de magnésio está negativamente correlacionada com a mortalidade geral [46]. Essa correlação pode ser devido aos efeitos protetores dos íons de magnésio no sistema cardiovascular, bem como seus papéis na manutenção da estabilidade genômica [47], regulando a diferenciação celular, proliferação e apoptose, bem como prevenindo a angiogênese [48].

O efeito inibitório do magnésio no câncer de mama também foi confirmado em experimentos básicos. Um estudo de Yang et al. [49] descobriu que o aumento da concentração intracelular de Mg²⁺ em células de câncer de mama, induzido por metil jasmonato, levou a uma diminuição na expressão do transportador de íons de magnésio TRPM7, um aumento nos níveis de ROS e a promoção da apoptose em células de câncer de mama. Em modelos animais, a eliminação do transportador de íons de magnésio MagT1 diminuiu significativamente o Ki67, inibindo assim

significativamente a progressão do câncer de mama [34]. Além disso, um estudo clínico controlado descobriu que os níveis plasmáticos de magnésio em pacientes do sexo feminino com câncer de mama eram significativamente menores do que aqueles na população normal [50]. Portanto, temos motivos para acreditar que os íons de magnésio desempenham um papel importante na ocorrência e desenvolvimento do câncer de mama, e que a suplementação dietética apropriada de magnésio pode inibir efetivamente a progressão do câncer de mama.

4.2. Câncer Colorretal

Na pesquisa sobre câncer colorretal, muitos pesquisadores descobriram que a ingestão de magnésio influencia muito o risco e o prognóstico da doença. De acordo com Gorczyca et al. [51], a suplementação diária de 400 mg de magnésio pode reduzir a incidência de câncer colorretal em mulheres na pós-menopausa. Além disso, Polter et al. [52] identificaram por meio de um estudo prospectivo que os níveis séricos de magnésio estavam negativamente correlacionados com o risco de câncer de cólon entre participantes do sexo feminino. Além disso, uma maior ingestão de magnésio melhora efetivamente a neuropatia periférica induzida por quimioterapia em pacientes com câncer colorretal [53]. Além disso, Wesselink et al. [54] descobriram por meio de um grande estudo de coorte prospectivo multicêntrico que a ingestão de magnésio reduz a mortalidade geral em pacientes com câncer colorretal. Esse efeito pode ser atribuído ao papel crucial do magnésio na regulação do metabolismo da síntese de 25-hidroxivitamina D [55]. Altos níveis de magnésio e 25-hidroxivitamina D inibem a inflamação e aumentam as taxas de sobrevivência dos pacientes [56,57].

Na pesquisa básica, Li et al. [58] propuseram que a suplementação de magnésio pode induzir apoptose em células de câncer colorretal ativando a via da caspase-3. Esta descoberta foi apoiada por experimentos com animais, onde a injeção contínua de magnésio por três semanas inibiu o crescimento tumoral subcutâneo em camundongos nus, e a coloração de hematoxilina-eosina (HE) confirmou características apoptóticas significativas nos tumores de camundongos suplementados com magnésio [58]. Esses resultados fornecem uma base teórica para o uso clínico de medicamentos relacionados ao magnésio no tratamento do câncer colorretal, demonstrando o valor clínico potencial das terapias com íons de magnésio.

4.3. Outros tipos de câncer

Além do câncer de mama e do câncer colorretal, os íons de magnésio também demonstraram estar associados a muitos outros tipos de câncer comuns. Um estudo de coorte prospectivo da equipe Shrubsole dos Estados Unidos descobriu que uma maior ingestão alimentar de magnésio está associada a um menor risco de câncer de fígado [59]. Além disso, um aumento na concentração de magnésio em tecidos de câncer de pulmão pode aumentar a imunidade antitumoral das células T [10]. Em experimentos com células, o magnésio pode inibir efetivamente o câncer de ovário e as células de osteossarcoma [60,61]. No entanto, essas descobertas básicas de pesquisa ainda requerem mais ensaios clínicos para confirmar sua eficácia terapêutica.

5. MECANISMOS DA TERAPIA DE ÍONS DE MAGNÉSIO NO TRATAMENTO DE TUMORES

5.1. O Impacto dos Íons de Magnésio na Função Mitocondrial

A distribuição intracelular de íons de magnésio é regulada principalmente por várias famílias de transportadores de íons de magnésio. Mrs2 e membro A3 da família de transportadores de soluto 41 (SLC41A3) são os principais transportadores de magnésio na membrana mitocondrial. Em 2016, Mastrototaro et al. [62] observaram pela primeira vez que a superexpressão de SLC41A3 em células renais embrionárias humanas 293 (HEK293) levou a um aumento de 60% no efluxo de íons de magnésio mitocondrial em comparação com o de células normais. SLC41A3 funciona como um trocador Na + /Mg 2+, e o efluxo de íons de magnésio depende não apenas da concentração de íons de sódio, mas também da temperatura. A uma temperatura de 16 °C, o fluxo de íons quase desaparece [62]. Além disso, a superexpressão de SLC41A3 pode esgotar os íons de magnésio mitocondrial, prejudicando assim a respiração celular e reduzindo a produção de ATP mitocondrial [63]. O retículo endoplasmático e as mitocôndrias são importantes locais de armazenamento para íons de magnésio dentro das células, e outro transportador de íons de magnésio mitocondrial, Mrs2, atua como um mensageiro facilitando a transferência de íons de magnésio entre essas duas organelas. Sob estimulação de lactato, Mrs2 pode transportar íons de magnésio do retículo endoplasmático para as mitocôndrias, estimulando ainda mais a produção de ROS mitocondrial [41].

O sistema de regulação de íons de magnésio mitocondrial composto por SLC41A3 e Mrs2 permite que as células ajustem flexivelmente os níveis de íons de magnésio dentro das mitocôndrias sob diferentes condições fisiológicas e ambientais para atender

às necessidades metabólicas da célula. As funções e mecanismos regulatórios de Mrs2 e SLC41A3 fornecem salvaguardas essenciais para manter o equilíbrio energético celular e o metabolismo normal, ressaltando seus papéis insubstituíveis na sobrevivência celular e manutenção funcional.

5.1.1. O Impacto dos Íons de Magnésio no Metabolismo Energético Mitocondrial

Em 2016, Ha et al. descobriram [<u>64</u>] que a água do mar rica em magnésio aumenta efetivamente a atividade das enzimas mitocondriais e a expressão do mtDNA em adipócitos, sugerindo um papel regulador e antiobesidade potencial dos íons de magnésio. Como um cofator crucial para muitas enzimas-chave nas vias do metabolismo da glicose, os íons de magnésio desempenham um papel regulador significativo no metabolismo energético das mitocôndrias. Os íons de magnésio livres podem estimular indiretamente a desfosforilação da piruvato desidrogenase (PDH) pela piruvato desidrogenase fosfatase, regulando assim a atividade do componente piruvato descarboxilase dentro do complexo piruvato desidrogenase (PDHC). Isso, por sua vez, afeta a síntese de ATP ao aumentar a atividade da enzima limitadora da taxa no ciclo do ácido tricarboxílico, o complexo α-cetoglutarato desidrogenase (OGDC), regulando, em última análise, o metabolismo energético celular [65].

5.1.2. O Impacto dos Íons de Magnésio no Estresse Oxidativo

Em ambientes hipertônicos e hipotônicos, os íons de magnésio e os íons de potássio desempenham um papel protetor na permeabilidade da membrana externa mitocondrial, salvaguardando efetivamente a atividade mitocondrial [<u>66</u>]. Por outro lado, a deficiência de magnésio inibe a proteína transportadora de magnésio na membrana mitocondrial (Mrs2) [<u>67</u>]. Como resultado, o conteúdo de íons de magnésio dentro das mitocôndrias diminui, levando à redução da atividade da cadeia de transporte de elétrons, aumento de ROS mitocondriais, inibição de enzimas antioxidantes importantes e subsequente início do estresse oxidativo [<u>19</u>]. Simultaneamente, a deficiência de íons de magnésio, que antagoniza os íons de cálcio, aumenta a sobrecarga de cálcio intracelular, ativando inúmeras cinases e proteínas dependentes de cálcio, como a óxido nítrico sintase e proteínas de ligação ao cálcio dependentes de cálcio, aumentando ainda mais a produção de ROS [<u>68</u>]. Além disso, a sobrecarga de ROS induzida pela deficiência de magnésio ativa fatores de transcrição como o fator nuclear kappa-B (NF-κB), que induz a peroxidação lipídica e estimula a secreção de citocinas

pró-inflamatórias, incluindo interleucina (IL)-1, IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF)-α, desencadeando respostas inflamatórias e exacerbando a produção de ROS [<u>69</u>].

A suplementação com sulfato de magnésio demonstrou proteger eficazmente os neurônios recém-nascidos, preservando a respiração mitocondrial e reduzindo a produção de ROS e a inflamação [15].

5.1.3. Relações entre a função mitocondrial e o câncer

O conhecido efeito Warburg sugere que as células tumorais utilizam preferencialmente a glicólise para o metabolismo da glicose, indicando uma associação potencial entre a disfunção mitocondrial e a patogênese do câncer. Devido à energia limitada fornecida pela glicólise, as células tumorais requerem maior atividade mitocondrial para atender às suas demandas energéticas [70]. Hasumi [71] e Lang [72] confirmaram um aumento substancial na quantidade mitocondrial no feocromocitoma maligno, acompanhado por um aumento significativo na frequência respiratória em comparação com a das células normais. Cannino et al. [73] observaram um aumento no número e no volume de mitocôndrias em células tumorais, com diferenças estruturais notáveis em relação às mitocôndrias normais, incluindo inchaço, encolhimento e alterações na membrana externa. Essas anormalidades impactam ainda mais a função respiratória mitocondrial e estimulam o acúmulo de lactato.

Portanto, as mitocôndrias surgiram como novos alvos para a terapia do câncer. O magnésio pode inibir o fornecimento de energia às células cancerígenas, promover a apoptose e impedir a proliferação e invasão tumoral [74] suprimindo a atividade da cadeia respiratória mitocondrial [75], induzindo a produção excessiva de ROS [76], danificando o DNA mitocondrial [77] e interferindo nas vias metabólicas das células tumorais [78]. Além disso, a suplementação de magnésio pode proteger a integridade da membrana mitocondrial das células normais e estabilizar o DNA mitocondrial, reduzindo a produção de ROS, prevenindo assim o estresse oxidativo e as respostas inflamatórias, além de contribuir, em última análise, para a prevenção de tumores (Figura 2).

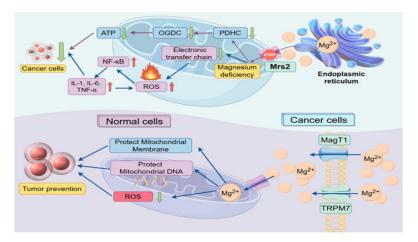


Figura 2. A aplicação potencial de íons de magnésio na terapia do câncer. Esta figura ilustra a aplicação potencial de íons de magnésio na terapia do câncer. Ao bloquear a proteína Mrs2 em células tumorais, o conteúdo de magnésio nas mitocôndrias diminuirá. Essa deficiência reduzirá ainda mais a atividade da cadeia de transporte de elétrons, aumentará a produção de ROS e ativará respostas inflamatórias. Para células tumorais, o estresse oxidativo excessivo e a inflamação induzirão a morte celular. Além disso, a deficiência de magnésio mitocondrial levará à redução da produção de ATP, causando privação de energia e subsequente morte celular em células tumorais. Por outro lado, a suplementação com magnésio adequado pode aumentar o conteúdo de íons de magnésio intracelular, aumentar os níveis de magnésio mitocondrial, reduzir a produção de ROS e proteger as membranas mitocondriais e o DNA mitocondrial. Isso ajuda a manter a estabilidade da função mitocondrial e a prevenir a tumorigênese. As setas verdes indicam uma diminuição no conteúdo da substância, enquanto as setas vermelhas indicam um aumento no conteúdo da substância. Abreviações: TRPM, família de proteínas do canal de melastatina do potencial receptor transitório; MagT, proteínas transportadoras de magnésio; Mrs2, genes da família de splicing de RNA mitocondrial 2; PDHC, complexo de piruvato desidrogenase; OGDC, complexo de oxoglutarato desidrogenase; ROS, espécies reativas de oxigênio; NF-κB, fator nuclear kappa-B; IL, interleucina; TNF-α, fator de necrose tumoral. Por Figdraw 2.0.

5.2. Íons de magnésio e inflamação

Os íons de magnésio participam das respostas imunes por meio de vários mecanismos. O magnésio mantém a função normal das proteínas da superfície celular nas células T CD8+ e regula as respostas imunes mediadas por células T, que são cruciais para a imunoterapia do câncer [10]. Além disso, o magnésio é um cofator essencial para a síntese de imunoglobulinas, C3 convertase e a adesão de células imunes [79]. A deficiência de magnésio pode aumentar a inflamação crônica; aumentar o estresse imunológico; e levar à ativação de TNF, IL-1 e IL-6, estimulando assim a proliferação tumoral [68]. Portanto, manter níveis adequados de magnésio é crucial para pacientes com câncer.

5.3. O magnésio regula a apoptose em células tumorais

De acordo com a pesquisa de Wei et al. [80], o magnésio pode ativar a via da proteína quinase ativada por adenosina 5'-monofosfato (AMP) (AMPK)/alvo mamífero da rapamicina (mTOR)/ULK1, participando assim da ativação da via da autofagia e induzindo apoptose em células de osteossarcoma. Além disso, como o magnésio pode se degradar em íons de magnésio, íons de hidróxido e gás hidrogênio, ele pode bloquear

parcialmente o ciclo celular, inibir a proliferação de células cancerígenas da vesícula biliar e induzir apoptose [81]. A pesquisa de Yuan et al. [82] também confirmou que o isoglicirrizinato de magnésio pode inibir a apoptose de células cancerígenas da bexiga HTB9 e BIU87 e suprimir a progressão do câncer de bexiga por meio da regulação positiva da expressão de miR-26b e da inativação da via de sinalização NADPH oxidase 4 (NOX4)/NF-κB/HIF-1α. Nas células do câncer de mama, um aumento no magnésio intracelular induz de forma semelhante a apoptose nas células MCF-7 [49]. Portanto, o magnésio pode exercer efeitos antitumorais induzindo a apoptose.

6. PERSPECTIVAS DOS ÍONS DE MAGNÉSIO NA TERAPIA DE TUMORES

6.1. Aplicações clínicas do magnésio na terapia do câncer

Atualmente, os íons de magnésio têm sido empregados como materiais de implante antitumorais para terapia intervencionista. Durante a degradação, o magnésio gera hidróxido de magnésio, gás hidrogênio e íons de magnésio. O hidróxido de magnésio alcaliniza o microambiente ácido do tumor, enquanto o gás hidrogênio e os íons de magnésio exibem efeitos antiinflamatórios e antioxidantes significativos [83].

Um aumento na concentração de magnésio no sangue pode inibir o estresse oxidativo mitocondrial, restringindo a proliferação e invasão de células tumorais [84]. Além disso, os íons de magnésio podem modular a função das células T, promovendo a ativação de respostas imunes e inibindo o crescimento do tumor [10]. Lamentavelmente, a aplicação clínica do magnésio na terapia do câncer permanece bastante limitada, apesar de alguns ensaios clínicos terem confirmado seus efeitos inibitórios na progressão do tumor. Como um "interruptor" fundamental na regulação do crescimento do tumor, os íons de magnésio estão prestes a se tornar um novo alvo para a terapia do câncer e têm potencial para aplicações clínicas generalizadas no futuro.

6.1. Aplicações clínicas do magnésio na terapia do câncer

Além de inibir diretamente o crescimento do tumor, o magnésio pode ser usado no tratamento de pacientes com câncer para alívio da dor, efeitos antiespasmódicos e prevenção de trombose. De acordo com o estudo de Na et al. [85], a injeção intravenosa intraoperatória de sulfato de magnésio pode reduzir efetivamente o estado hipercoagulável em pacientes submetidos à cirurgia laparoscópica de câncer colorretal. Além disso, Wu et al. [86] descobriram que a administração oral de magnésio- L-treonato pode aumentar o efeito analgésico dos opioides, reduzir a dosagem necessária de medicamentos opioides e aliviar a constipação induzida por opioides, melhorando

assim a qualidade de vida de pacientes com câncer avançado. Para pacientes submetidos à mastectomia, a administração de 250 mL de sulfato de magnésio a 50 mg/kg antes da indução da anestesia pode reduzir as necessidades de analgésicos pós-operatórios e aliviar a dor pós-operatória até certo ponto [87]. Além disso, como os íons de magnésio aliviam os espasmos do músculo liso, a administração pós-operatória de sulfato de magnésio pode ajudar a aliviar o desconforto da bexiga relacionado ao cateter em pacientes cirúrgicos [88,89].

7. CONCLUSÕES

Em geral, a disfunção das mitocôndrias está intimamente associada à ocorrência e progressão de tumores. Dado o papel fundamental das mitocôndrias como o "motor" no metabolismo energético celular, a regulação direcionada da função mitocondrial está prestes a emergir como uma nova direção na terapia do câncer. Os íons de magnésio podem desempenhar um papel na prevenção e tratamento de tumores influenciando a produção de ROS, os níveis de estresse oxidativo, a estabilidade do mtDNA e a atividade das principais enzimas metabólicas mitocondriais. A terapia com íons de magnésio é promissora como uma nova modalidade terapêutica para tumores metabólicos, oferecendo vantagens como baixa toxicidade e propriedades anti-inflamatórias, exibindo, portanto, um potencial significativo de aplicação clínica (Figura 3).

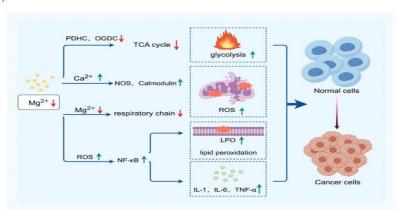


Figura 3. A relação entre íons de magnésio baixo e cânceres. A deficiência de magnésio afetará o ciclo do ácido tricarboxílico (TCA), promovendo o acúmulo de lactato. Também leva a íons de cálcio elevados, o que aumenta o estresse oxidativo. A produção de ROS regulará ainda mais o NF-κB, estimulando a produção de fatores inflamatórios e a peroxidação lipídica. Esses efeitos podem potencialmente levar à tumorigênese. As setas verdes indicam um aumento no conteúdo da substância, enquanto as setas vermelhas indicam uma diminuição no conteúdo da substância.

Contribuições do autor

Conceitualização, LH, YQ e LL; redação — revisão e edição, LH, RL e JC; supervisão, YQ e LL Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

* Financiamento

Este estudo foi financiado por bolsas da Fundação de Ciências Naturais de Fujian, China (bolsa n.º 2018J0838, Ling Lin); da Fundação de Ciências Naturais de Fujian, China (bolsa n.º 2022J011036, Leyi Huang); e do Fundo de Startups para pesquisa científica, Universidade Médica de Fujian (bolsa n.º 2021QH1172, Leyi Huang).

❖ Declaração do Conselho de Revisão Institucional

Este manuscrito é um artigo de revisão e não envolve um protocolo de pesquisa que exija aprovação do conselho de revisão institucional ou comitê de ética relevante.

* Declaração de Consentimento Informado

Não aplicável.

Declaração de disponibilidade de dados

Não aplicável.

* Agradecimentos

Expressamos nossa gratidão à Home for Researchers por fornecer a plataforma para a criação de figuras. Também agradecemos a Yuxuan Huang, Weibin Lin, Yihan Shen, Shaoqing Zheng, Zeyu Wu, Yiyang Wang e Sihao Chen da Fujian Medical University por sua assistência na coleta de literatura e criação de figuras. Acima de tudo, os autores são gratos a todos os pacientes e pesquisadores que contribuem para o progresso da medicina.

***** Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

> ABREVIAÇÕES

ROS	Espécies reativas de oxigênio
TRPM	Família de proteínas do canal de melastatina com potencial receptor transiente
SLC	Superfamília de transportadores de soluto humano
MagT	Proteínas transportadoras de magnésio
CNNM	Proteínas da família da ciclina M
Sra. 2	Splicing de RNA mitocondrial 2 genes da família
PDHC	Complexo de piruvato desidrogenase
OGDC	Complexo oxoglutarato desidrogenase
NOS	Óxido nítrico sintase
LPO	Hidroperóxido lipídico
NF-κB	Fator nuclear kappa-B
IL	Interleucina
TNF	Fator de necrose tumoral
ELE	Coloração hematoxilina-eosina

REFERÊNCIAS

- DE BAAIJ, JH; Hoenderop, JG; Bindels, RJ Magnésio no homem: Implicações para a saúde e a doença. *Physiol. Rev.* 2015, 95, 1–46. [Google Scholar]
 [CrossRef] [PubMed]
- 2. AL ALAWI, AM; Al Badi, A.; Al Huraizi, A.; Falhammar, H. Magnésio: A pesquisa e os desenvolvimentos recentes. *Adv. Food Nutr. Res.* **2021**, *96*, 193–218. [Google Scholar] [PubMed]
- FIORENTINI, D.; Prata, C. Magnésio: Bioquímica, Nutrição, Detecção e Impacto Social de Doenças Ligadas à sua Deficiência. Nutrients 2021, 13, 1136. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 4. HUANG, L. Estudo sobre a relação entre as alterações dos neurônios dopaminérgicos da retina e ratos parkinsonianos induzidos por ionsina de magnésio 6-OHDA; Universidade Médica de Fujian: Fuzhou, China, 2021.
 [Google Scholar] [CrossRef]
- 5. ZHANG, Q.; Chen, C.; Zou, X.; Wu, W.; Di, Y.; Li, N.; Fu, A. O ferro promove a malignidade do câncer de ovário e avança a resistência à platina ao aumentar o reparo do DNA via eixo FTH1/FTL/POLQ/RAD51. Cell Death Dis. 2024, 15, 329. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 6. LIN, Q.; Fan, H.; Zou, Y.; Chen, S. Progresso da pesquisa de cobre e seus compostos na terapia antitumoral. *Chin. J. Oncol. Prev. Treat.* **2023**, *15*, 328–334. [Google Scholar]
- BOIS, P.; Sandborn, E.; Messier, P. Um estudo de linfossarcoma tímico em desenvolvimento em ratos com deficiência de magnésio. Cancer Res. 1969, 29, 763–775. [Google Scholar] [PubMed]
- AUWERCX, J.; Rybarczyk, P.; Kischel, P.; Dhennin-Duthille, I.; Chatelain, D.; Sevestre, H.; Van Seuningen, I.; Ouadid-Ahidouch, H.; Jonckheere, N.; Gautier, M. Transportadores de Mg em cânceres digestivos. *Nutrientes* 2021, 13, 210.
 [Google Acadêmico] [CrossRef]
- FOLSOM, AR; Hong, CP Ingestão de magnésio e risco reduzido de câncer de cólon em um estudo prospectivo de mulheres. Am. J. Epidemiol. 2006, 163, 232–235. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

- 10. LÖTSCHER, J.; Martí I Líndez, A.; Kirchhammer, N.; Cribioli, E.; Giordano Attianese, G.; Trefny, M.; Lenz, M.; Rothschild, S.; Strati, P.; Künzli, M.; et al. Detecção de magnésio via LFA-1 regula a função efetora das células T CD8. Cell 2022, 185, 585–602.e529. [Google Scholar] [CrossRef]
- 11. CASTIGLIONI, S.; Maier, J. Magnésio e câncer: uma ligação perigosa. *Magnes. Res.* 2011, 24, S92–S100. [Google Scholar] [CrossRef]
- 12. BLASZCZYK, U.; Duda-Chodak, A. Magnésio: Seu papel na nutrição e na carcinogênese. *Rocz. Panstw. Zakl. Olá.* 2013, 64, 165–171. [Google Acadêmico] [PubMed]
- 13. LIU, Y.; Li, X.; Zou, Q.; Liu, L.; Zhu, X.; Jia, Q.; Wang, L.; Yan, R. Efeito inibitório do cantaridato de magnésio na proliferação de células de hepatoma humano SMMC-7721 ao bloquear a via de sinalização MAPK. Xi Bao Yu Fen. Zi Mian Yi Xue Za Zhi=Chin. J. Célula. Mol. Immunol. 2017, 33, 347-351. [Google Scholar]
- 14. LIU, Y.; Xu, Y.; Ma, H.; Wang, B.; Xu, L.; Zhang, H.; Song, X.; Gao, L.; Liang, X.; Ma, C. A proteína X do vírus da hepatite B amplifica a promoção de TGF-β na motilidade do CHC por meio da regulação negativa de PPM1a. Oncotarget 2016, 7, 33125–33135. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 15. KONING, G.; Leverin, A.; Nair, S.; Schwendimann, L.; Ek, J.; Carlsson, Y.; Gressens, P.; Thornton, C.; Wang, X.; Mallard, C.; et al. Magnésio induz précondicionamento do cérebro neonatal por meio de proteção mitocondrial profunda. J. Cereb. Fluxo sanguíneo. Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Fluxo sanguíneo. Metab. 2019, 39, 1038–1055. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 16. WANG, X.; Zhu, H.; Hu, J.; Li, H.; Guo, S.; Chen, B.; Liu, C.; Wang, G.; Zhou, F. Isoglicirrizinato de magnésio reduz a quantidade de ligação do alvo de cisplatina ao DNA mitocondrial e lesão renal por meio de SIRT3. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 13093. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 17. REUTER, S.; Aggarwal, B. Estresse oxidativo, inflamação e câncer: como eles estão relacionados? *Radic. Biol. Med.* **2010**, *49*, 1603–1616. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- CIAGLIA, T.; Vestuto, V.; Bertamino, A.; González-Muñiz, R.; Gómez-Monterrey, I. Sobre a modulação dos canais TRPM: Perspectivas atuais e

- implicações terapêuticas anticâncer. *Front. Oncol.* **2023**, *12*, 1065935. [**Google** Scholar] [CrossRef]
- 19. ARANCIBIA-HERNÁNDEZ, Y.; Hernández-Cruz, E.; Pedraza-Chaverri, J. **Deficiência de magnésio (Mg), pandemia não infecciosa pouco reconhecida:** origem e consequência de doenças crônicas inflamatórias e associadas ao estresse oxidativo. *Célula. Fisiol. Bioquímica. Int. J. Exp. Célula. Fisiol. Bioquímica. Farmacêutica.* **2023**, *57*, 1–23. [**Google Scholar**] [**CrossRef**]
- 20. GAO, Y.; Liao, P. Canal TRPM4 e câncer. Cancer Lett. 2019, 454, 66–69.

 [Google Scholar] [CrossRef]
- 21. CHEN, Y.; Liu, L.; Xia, L.; Wu, N.; Wang, Y.; Li, H.; Chen, X.; Zhang, X.; Liu, Z.; Zhu, M.; et al. O silenciamento do TRPM7 modula a reprogramação metabólica da glicose para inibir o crescimento do câncer de ovário, aumentando a ativação da AMPK para promover a degradação do HIF-1α. J. Exp. Clin. Cancer Res. CR 2022, 41, 44. [Google Scholar] [CrossRef]
- 22. MILLER, B. TRPM2 em Câncer. Cálcio Celular 2019, 80, 8–17. [Google Acadêmico] [CrossRef] [PubMed]
- 23. HANTUTE-GHESQUIER, A.; Haustrate, A.; Prevarskaya, N.; Lehen'kyi, Vy Canais da família TRPM no câncer. Produtos farmacêuticos 2018, 11, 58.
 [Google Scholar] [CrossRef]
- 24. SCHWEIGEL-RÖNTGEN, M.; Kolisek, M. Transportadores SLC41 Identificação molecular e papel funcional. Curr. Top. Membr. 2014, 73, 383—410. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 25. NGUYEN, YTK; Ha, HTT; Nguyen, TH; Nguyen, LN **O** papel dos transportadores SLC para a saúde e doença do cérebro. *Cell Mol. Life Sci.* 2021, 79, 20. [Google Scholar] [CrossRef]
- 26. NEMOTO, T.; Tagashira, H.; Kita, T.; Kita, S.; Iwamoto, T. Características funcionais e potencial terapêutico dos transportadores SLC41. *J. Pharmacol. Sci.* 2023, 151, 88–92. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- SAHNI, J.; Scharenberg, A. A família SLC41 de transportadores de magnésio semelhantes a MgtE. Mol. Asp. Med. 2013, 34, 620–628. [Google Scholar] [CrossRef]
- NJIAJU, U.; Gamazon, E.; Gorsic, L.; Delaney, S.; Wheeler, H.; Im, H.; Dolan,
 M. Estudos de genoma completo identificam transportadores de soluto na

- suscetibilidade celular ao paclitaxel. Pharmacogenetics Genom. 2012, 22, 498–507. [Google Scholar] [CrossRef]
- LI, Q.; Fan, X. Alta expressão de SLC41A3 correlaciona-se com mau prognóstico em carcinoma hepatocelular. OncoTargets Ther. 2021, 14, 2975— 2988. [Google Scholar] [CrossRef]
- 30. DING, H.; Li, Y.; Fang, M.; Chen, J.; Liu, L.; Lu, Z.; Hou, J.; Luo, M. Ativação epigenética do gene TUSC3 como uma terapia potencial para a doença XMEN. J. Allergy Clin. Immunol. 2023, 151, 1622–1633. [Google Scholar] [CrossRef]
- 31. GOTRU, S.; Mammadova-Bach, E.; Sogkas, G.; Schuhmann, M.; Schmitt, K.; Kraft, P.; Herterich, S.; Mamtimin, M.; Pinarci, A.; Beck, S.; et al. Deficiência de MAGT1 desregula a homeostase dos cátions plaquetários e acelera a trombose arterial e o acidente vascular cerebral isquêmico em camundongos. Arterioscler. Trombo. Vasc. Biol. 2023, 43, 1494–1509. [Google Scholar] [CrossRef]
- 32. OH, M.; Lee, J. Polarização de macrófagos derivados de THP-1 por magnésio e inibição de MAGT1 na cicatrização de feridas. *Arch. Plast. Surg.* 2023, 50, 432–442. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 33. ZHENG, K.; Yang, Q.; Xie, L.; Qiu, Z.; Huang, Y.; Lin, Y.; Tu, L.; Cui, C. A superexpressão de MAGT1 está associada à agressividade e ao mau prognóstico do câncer colorretal. *Oncol. Lett.* 2019, 18, 3857–3862. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 34. LI, L.; Zhang, X.; Li, Y.; Xiao, B.; Pei, S.; Jiang, H.; Zhang, X. O fator de transcrição KLF16 ativa o MAGT1 para regular a tumorigênese e a progressão do câncer de mama. *Int. J. Mol. Med.* 2022, 50, 115. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 35. ZHANG, J.; Yang, X.; Ni, H. O longo RNA não codificador FLVCR1-AS1 funciona como um ceRNA para agravar o crescimento de células do câncer cervical pelo eixo miR-381-3p/MAGT1. Arch. Gynecol. Obstet. 2022, 306, 2093–2103. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 36. BI, C.; Zhang, X.; Chen, Y.; Dong, Y.; Shi, Y.; Lei, Y.; Lv, D.; Cao, X.; Li, W.; Shi, H. MAGT1 é necessário para a proliferação de células HeLa por meio da regulação da expressão de p21, progresso da fase S e eixo ERK/p38

- MAPK MYC. Ciclo celular (Georget. Tex.) 2021, 20, 2233–2247. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 37. FUNATO, Y.; Miki, H. Função molecular e importância biológica dos transportadores Mg2+ da família CNNM. J. Biochem. 2019, 165, 219–225.

 [Google Scholar] [CrossRef]
- 38. BAI, Z.; Feng, J.; Franken, GAC; Al'Saadi, N.; Cai, N.; Yu, AS; Lou, L.; Komiya, Y.; Hoenderop, JGJ; de Baaij, JHF; et al. As proteínas CNNM se ligam seletivamente ao canal TRPM7 para estimular a entrada de cátions divalentes nas células. *PLoS Biol.* 2021, 19, e3001496. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 39. HIRATA, Y.; Funato, Y.; Takano, Y.; Miki, H. Interações dependentes de Mg²⁺ de ATP com os domínios da cistationina-β-sintase (CBS) de um transportador de magnésio. J. Biol. Chem. 2014, 289, 14731–14739. [Google Scholar] [CrossRef]
- 40. FUNATO, Y.; Yamazaki, D.; Mizukami, S.; Du, L.; Kikuchi, K.; Miki, H. O efluxo de Mg²⁺ dependente de CNNM4 da proteína de membrana suprime a progressão do tumor. *J. Clin. Investig.* 2014, 124, 5398–5410. [Google Scholar] [CrossRef]
- 41. DAW, C.; Ramachandran, K.; Enslow, B.; Maity, S.; Bursic, B.; Novello, M.; Rubannelsonkumar, C.; Mashal, A.; Ravichandran, J.; Bakewell, T.; et al. Lactato provoca dinâmica de Mg ER-mitocondrial para integrar o metabolismo celular. *Cell* 2020, 183, 474–489.e417. [Google Scholar] [CrossRef]
- 42. LI, M.; Li, Y.; Lu, Y.; Li, J.; Lu, X.; Ren, Y.; Wen, T.; Wang, Y.; Chang, S.; Zhang, X.; et al. Base molecular da permeação de Mg através do canal mitocondrial humano Mrs2. Nat. Commun. 2023, 14, 4713. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 43. ELE, Z.; Chen, Q.; Ele, W.; Cao, J.; Yao, S.; Huang, Q.; Zheng, Y. Subtipos de carcinoma hepatocelular baseados em vias metabólicas revelam potenciais alvos terapêuticos. Front. Oncol. 2023, 13, 1086604. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 44. LIBERTI, M.; Locasale, J. O efeito Warburg: como ele beneficia as células cancerígenas? *Trends Biochem. Sci.* 2016, 41, 211–218. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

- 45. MADARIS, T.; Venkatesan, M.; Maity, S.; Stein, M.; Vishnu, N.; Venkateswaran, M.; Davis, J.; Ramachandran, K.; Uthayabalan, S.; Allen, C.; et al. Limitar a captação de Mg mitocondrial dependente de Mrs2 induz programação metabólica em estresse alimentar prolongado. *Cell Rep.* 2023, 42, 112155. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 46. TAO, MH; Dai, Q.; Millen, AE; Nie, J.; Edge, SB; Trevisan, M.; Shields, PG; Freudenheim, JL Associações de ingestão de magnésio e cálcio e sobrevivência entre mulheres com câncer de mama: resultados do estudo Western New York Exposures and Breast Cancer (WEB). Am. J. Cancer Res. 2016, 6, 105–113. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 47. HARTWIG, A. Papel do magnésio na estabilidade genômica. *Mutat. Res.* 2001, 475, 113–121. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 48. WOLF, FI; Maier, JA; Nasulewicz, A.; Feillet-Coudray, C.; Simonacci, M.; Mazur, A.; Cittadini, A. Magnésio e neoplasia: da carcinogênese ao crescimento e progressão tumoral ou tratamento. Arch. Biochem. Biophys. 2007, 458, 24–32. [Google Scholar] [CrossRef]
- 49. YANG, DK; Lee, SJ; Kim, SJ Aumento induzido por metil jasmonato no magnésio intracelular promove apoptose em células de câncer de mama. *Anticâncer. Res.* 2024, 44, 1087–1095. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 50. BEZERRA, DLC; Mendes, PMV; Melo, SRS; Dos Santos, LR; Santos, RO; Vieira, SC; Henriques, GS; Freitas, B.; Marreiro, DDN Hipomagnesemia e sua relação com marcadores de estresse oxidativo em mulheres com câncer de mama. Biol. Trace Elem. Res. 2021, 199, 4466-4474. [Google Scholar] [CrossRef]
- 51. GORCZYCA, AM; Ele, K.; Xun, P.; Margolis, KL; Wallace, JP; Lane, D.; Thomson, C.; Ho, GY; Shikany, JM; Luo, J. Associação entre ingestão de magnésio e risco de câncer colorretal entre mulheres na pósmenopausa. Cancer Causes Control 2015, 26, 1761–1769. [Google Scholar] [CrossRef]
- 52. POLTER, EJ; Onyeaghala, G.; Lutsey, PL; Folsom, AR; Joshu, CE; Platz, EA; Prizment, AE Associação prospectiva de magnésio sérico e dietético com incidência de câncer colorretal. Cancer Epidemiol. Biomark. Anterior. 2019, 28, 1292–1299. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

- 53. WESSELINK, E.; Winkels, RM; van Baar, H.; Geijsen, A.; van Zutphen, M.; van Halteren, Hong Kong; Hansson, BME; Radema, SA; de Wilt, JHW; Campman, E.; e outros. Ingestão dietética de magnésio ou cálcio e neuropatia periférica induzida por quimioterapia em pacientes com câncer colorretal. Nutrientes 2018, 10, 398. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 54. WESSELINK, E.; Kok, DE; Bours, MJL; de Wilt, JHW; van Baar, H.; van Zutphen, M.; Geijsen, A.; Keulen, ETP; Hansson, BME; van den Ouweland, J.; e outros. Vitamina D, magnésio, cálcio e sua interação em relação à recorrência do câncer colorretal e mortalidade por todas as causas. Sou. J. Clin. Nutr. 2020, 111, 1007–1017. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 55. UWITONZE, AM; Razzaque, MS Papel do magnésio na ativação e função da vitamina D. J. Am. Osteopath. Assoc. 2018, 118, 181–189. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- KRISHNAN, AV; Feldman, D. Mecanismos das ações anticâncer e antiinflamatórias da vitamina D. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2011, 51, 311– 336. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 57. NIELSEN, FH **Deficiência de magnésio e aumento da inflamação:** Perspectivas atuais. *J. Inflamm. Res.* **2018**, *11*, 25–34. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 58. LI, H.; Feng, X.; Li, H.; Ma, S.; Song, W.; Yang, B.; Jiang, T.; Yang, C. O suplemento de elemento magnésio para inibir células tumorais colorretais. *Biol. Trace Elem. Res.* 2023, 201, 2895–2903. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 59. SHAH, SC; Zhu, X.; Dai, Q.; Peek, RM; Shrubsole, MJ A ingestão de magnésio está associada a um risco reduzido de câncer de fígado incidente, com base em uma análise da coorte prospectiva do Estudo de Dieta e Saúde da NIH-American Association of Retired Persons (NIH-AARP). Sou. J. Clin. Nutrição. 2021, 113, 630–638. [Google Scholar] [CrossRef]
- 60. Implantes de magnésio biodegradáveis: um andaime potencial para pacientes com tumor ósseo. Sci. China Mater. 2020, 64, 1007–1020. [Google Scholar] [CrossRef]

- 61. QIAO, S.; Wang, Y.; Zhang, X. Implantes de Mg iodegradáveis suprimem o crescimento de tumores ovarianos. ACS Biomater. Sci. Eng. 2020, 6, 1755–1763. [Google Scholar] [CrossRef]
- 62. MASTROTOTARO, L.; Kolisek, M.; Sponder, G. O transportador de soluto 41A3 codifica um sistema de efluxo de Mg (2+) mitocondrial. Sci. Rep. 2016, 6, 27999. [Google Scholar] [CrossRef]
- 63. PILCHOVA, I.; Klacanova, K.; Tatarkova, Z.; Kaplan, P.; Racay, P. O envolvimento do Mg na regulação das funções celulares e mitocondriais. Oxidative Med. Célula. Longev. 2017, 2017, 6797460. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 64. HA, B.; Moon, D.; Kim, H.; Shon, Y. Águas profundas enriquecidas com magnésio e cálcio promovem a biogênese mitocondrial pela via de sinais ativados por AMPK em pré-adipócitos 3T3-L1. Biomed. Pharmacother. =Biomed. Pharmacother. 2016, 83, 477-484. [Google Scholar] [CrossRef]
- 65. PANOV, A.; Scarpa, A. Modulação independente da atividade do complexo alfa-cetoglutarato desidrogenase por Ca²⁺ e Mg²⁺. Bioquímica 1996, 35, 427–432. [Google Scholar] [CrossRef]
- 66. GORGOGLIONE, V.; Laraspata, D.; La Piana, G.; Marzulli, D.; Lofrumento, N. Efeito protetor dos íons magnésio e potássio na permeabilidade da membrana mitocondrial externa. Arch. Biochem. Biophys. 2007, 461, 13–23.
 [Google Scholar] [CrossRef]
- 67. LIU, M.; Dudley, S. Magnésio, estresse oxidativo, inflamação e doença cardiovascular. *Antioxidantes* 2020, 9, 907. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 68. MAZUR, A.; Maier, J.; Rock, E.; Gueux, E.; Nowacki, W.; Rayssiguier, Y. Magnésio e a resposta inflamatória: potenciais implicações fisiopatológicas. Arch. Biochem. Biophys. 2007, 458, 48–56. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 69. XIE, C.; Li, X.; Zhu, J.; Wu, J.; Geng, S.; Zhong, C. O isoglicirrizinato de magnésio suprime a inflamação induzida por LPS e o estresse oxidativo por meio da inibição das vias NF-κB e MAPK em células RAW264.7. Bioorganic Med. Chem. 2019, 27, 516–524. [Google Scholar] [CrossRef]

- 70. WANG, Y.; Patti, G. O efeito Warburg: Uma assinatura de sobrecarga mitocondrial. *Trends Cell Biol.* 2023, 33, 1014–1020. [Google Scholar] [CrossRef]
- 71. HASUMI, H.; Baba, M.; Hasumi, Y.; Huang, Y.; Oh, H.; Hughes, R.; Klein, M.; Takikita, S.; Nagashima, K.; Schmidt, L.; et al. Regulação do metabolismo oxidativo mitocondrial pelo supressor tumoral FLCN. J. Natl. Cancer Inst. 2012, 104, 1750–1764. [Google Scholar] [CrossRef]
- 72. LANG, M.; Mutações de DNA mitocondrial distinguem oncocitomas renais multifocais bilaterais de tumores Birt-Hogg-Dubé familiares. Mod. Pathol. Off. J. Estados Unidos Can. Acad. Pathol. Inc. 2015, 28, 1458–1469. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 73. CANNINO, G.; Ciscato, F.; Masgras, I.; Sánchez-Martín, C.; Rasola, A. Plasticidade metabólica das mitocôndrias das células tumorais. Frente. Oncol. 2018, 8, 333. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 74. WINTER, J.; Yadav, T.; Rutter, J. Estressado até a morte: Respostas de estresse mitocondrial conectam respiração e apoptose no câncer. *Mol. Cell* 2022, 82, 3321–3332. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 75. JAIN, I.; Zazzeron, L.; Goli, R.; Alexa, K.; Schatzman-Bone, S.; Dhillon, H.; Goldberger, O.; Peng, J.; Shalem, O.; Sanjana, N.; et al. Hipóxia como terapia para doença mitocondrial. *Science* 2016, 352, 54–61. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 76. PERILLO, B.; Di Donato, M.; Pezone, A.; Di Zazzo, E.; Giovannelli, P.; Galasso, G.; Castoria, G.; Migliaccio, A. ROS na terapia do câncer: O lado brilhante da lua. Exp. Mol. Med. 2020, 52, 192–203. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 77. LI, C.; Zhang, Y.; Liu, J.; Kang, R.; Klionsky, D.; Tang, D. Estresse do DNA mitocondrial desencadeia morte ferroptótica dependente de autofagia. Autofagia 2021, 17, 948–960. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 78. LEE, J.; Yesilkanal, A.; Wynne, J.; Frankenberger, C.; Liu, J.; Yan, J.; Elbaz, M.; Rabe, D.; Rustandy, F.; Tiwari, P.; et al. **Terapia de combinação eficaz** para câncer de mama visando BACH1 e metabolismo mitocondrial. *Nature* 2019, 568, 254–258. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

- 79. CARUSO, A.; Vollmer, J.; Machacek, M.; Kortvely, E. Modelagem da ativação da via alternativa do complemento e seus efeitos na hemólise na saúde e na doença. PLoS Comput. Biol. 2020, 16, e1008139. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 80. WEI, X.; Tang, Z.; Wu, H.; Zuo, X.; Dong, H.; Tan, L.; Wang, W.; Liu, Y.; Wu, Z.; Shi, L.; et al. Andaimes de Ti6Al4V revestidos com magnésio biofuncionais promovem apoptose dependente de autofagia em osteossarcoma ativando a via de sinalização AMPK/mTOR/ULK1. Mater. Today Bio 2021, 12, 100147. [Google Scholar] [CrossRef]
- 81. PENG, H.; Fan, K.; Zan, R.; Gong, ZJ; Sun, W.; Sun, Y.; Wang, W.; Jiang, H.; Lou, J.; Ni, J.; et al. Implantes de magnésio degradáveis inibem o câncer de vesícula biliar. *Acta Biomater*. 2021, 128, 514–522. [Google Scholar] [CrossRef]
- 82. YUAN, Z.; Guo, G.; Sun, G.; Li, Q.; Wang, L.; Qiao, B. O isoglicirrizinato de magnésio suprime a progressão do câncer de bexiga modulando o eixo miR-26b/Nox4. *Bioengineered* 2022, 13, 7986–7999. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 83. ZAN, R.; Wang, H.; Cai, W.; Ni, J.; Luthringer-Feyerabend, B.; Wang, W.; Peng, H.; Ji, W.; Yan, J.; Xia, J.; et al. A liberação controlada de hidrogênio por implantação de magnésio induz a apoptose de células tumorais mediada por P53. Bioact. Mater. 2022, 9, 385–396. [Google Scholar] [CrossRef]
- 84. XU, B.; Song, Y.; Yang, K.; Li, Y.; Chen, B.; Liao, X.; Jia, Q. Magnésio metálico e seus produtos de corrosão: materiais promissores para terapia intervencionista de tumores. J. Magnes. Alloys 2023, 11, 763–775. [Google Scholar] [CrossRef]
- 85. NA, HS; Shin, HJ; Kang, SB; Hwang, JW; Do, SH Efeitos do sulfato de magnésio na coagulação após cirurgia laparoscópica de câncer colorretal, medidos por tromboelastometria rotacional (ROTEM(R)). Anesthesia 2014, 69, 1314–1321. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 86. WU, S.; Jin, T.; Ma, B.; Ji, Y.; Huang, X.; Wang, P.; Liu, X.; Krylov, BV; Liu, X.; Ma, K. Aplicação oral de magnésio-L-treonato aumenta a analgesia e reduz a dosagem de opioides necessária em pacientes com câncer avançado

- Um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Cancer Med. 2023, 12, 4343-4351. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 87. HATICE Akbudak, I.; Yilmaz, S.; Ilhan, S.; Yuksel Tanriverdi, S.; Erdem, E. O efeito do sulfato de magnésio preventivo na dor pós-operatória em pacientes submetidas à mastectomia: um ensaio clínico. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2023, 27, 7907–7913. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 88. PARK, JY; Hong, JH; Kim, DH; Yu, J.; Hwang, JH; Kim, YK Magnésio e desconforto da bexiga após ressecção transuretral de tumor de bexiga: um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Anesthesiology 2020, 133, 64–77. [Google Scholar] [CrossRef]
- 89. JIANG, W.; Zeng, X.; Zhou, X.; Liao, O.; Ju, F.; Zhao, Z.; Zhang, X. Efeito da infusão perioperatória de sulfato de magnésio no desconforto vesical pósoperatório relacionado ao cateter em pacientes do sexo masculino submetidos à ressecção radical laparoscópica de câncer gastrointestinal: um estudo prospectivo, randomizado e controlado. BMC Anesth. 2023, 23, 396. [Google Scholar] [CrossRef]

♣ Aviso Legal/Nota do Editor:

As declarações, opiniões e dados contidos em todas as publicações são exclusivamente dos autores e colaboradores individuais e não da MDPI e/ou do(s) editor(es). A MDPI e/ou o(s) editor(es) isentam-se de responsabilidade por quaisquer danos a pessoas ou propriedades resultantes de quaisquer ideias, métodos, instruções ou produtos mencionados no conteúdo. © 2024 pelos autores. Licenciado MDPI, Basel, Suíça. Este artigo é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos e condições da licença Creative Commons Attribution (CC BY) (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

***** Compartilhe e cite