

UN NUEVO PARADIGMA DEL CÁNCER Y LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS BASADO EN LAS DINÁMICAS DEL ION HIDRÓGENO

Salvador Harguindey

Especialista en Oncología Médica.

Cofundador de la International Society for Proton Dynamics of Cáncer (ISPDG)

RESUMEN

Este artículo se basa en los contenidos del nuevo libro médico “*El nuevo paradigma del cáncer y las enfermedades neurodegenerativas basado en las dinámicas del ion hidrógeno sobre la homeostasis y el metabolismo celular: de la etiopatogenia al tratamiento*”, de los autores Salvador Harguindey, Khalid. O. Alfarouk, Stephan J. Reshkin y Jesús Devesa. Dicho texto aborda el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas desde una perspectiva completamente diferente a la de la medicina, la oncología y la neurología y neuro-oncología actuales, aunque deriva de los conceptos clásicos de homeostasis de Walter Cannon y Hans Selye, así como en los extraordinarios descubrimientos de Otto Warburg en el campo de la bioquímica del cáncer, ahora hace más de un siglo. Basado en cientos de publicaciones de nuestro grupo y en miles de recientes artículos de alto impacto, conforma lo que se mayormente se conoce como en nuevo paradigma anticáncer.

1. INTRODUCCIÓN

“Ahora bien, de las enfermedades la forma es la misma pero su asiento varía. Así, mientras se piensa que las enfermedades son completamente diferentes unas de otras, debido a la diferencia de en dónde asientan, en realidad todas tienen una misma esencia y causa. Trataré de explicar cuál es esta causa en el discurso que sigue”
Hipócrates

Las principales aspiraciones expresadas en este libro de lo que hoy en día se conoce como “el nuevo paradigma anticáncer”, son: A) Avanzar hacia una comprensión unificada e integral del papel esencial de la dinámica de los iones de hidrógeno $[H^+]$ en prácticamente todas las áreas de la investigación actual de los tumores malignos; B) Sintetizar la información más reciente sobre las anomalías selectivas de la homeostasis celular de las células cancerosas, principalmente representada por las alteraciones de los pHs -o concentraciones de ion hidrógeno- intracelulares e extracelulares, en la etiología final de todos los tumores malignos; y C) Proponer nuevas dianas terapéuticas y tratamientos más específicos y selectivos y, por lo tanto, menos tóxicos que los actuales. para lograr la inducción de una apoptosis selectiva en tumores malignos y leucemias.

Es importante destacar que tanto la alcalinidad intracelular como la acidez extracelular no son simplemente las consecuencias de un metabolismo tumoral anormal, sino que son señales biológicas características (“hallmarks”) que, a su vez, tienen efectos significativos en los procesos clave que determinan la historia natural, la progresión, el proceso metastático y las nuevas estrategias terapéuticas en desarrollo.

La perspectiva integral aquí expuesta y desarrollada hace evidente que generalizar acerca del cáncer, lo que repetidamente se ha dicho que es algo imposible, ha dejado ya de ser cierto.

Así, los principales temas estudiados en este libro son:

1. *Desde el punto de vista etiológico*, analizar el papel de una alcalinización intracelular y los diferentes factores mediadores (“drivers”) como causa específica y necesaria de la transformación de las células normales en cancerosas.

2. *Desde el punto de vista etiopatogénico*, 1) analizar el papel de las diferentes transportadores y bombas de protones de las membranas celulares en la inducción de dicha alcalinización celular y de la secundaria acidificación extracelular/ intersticial/intratumoral inducida por ella (“reversión del gradiente de protones”); 2) Explicar el papel de esta acidificación microambiental en la migración de las células malignas, la invasión local, la activación del progresión del proceso metastásico la resistencia a múltiples fármacos (MDR) y; 3) Prestar atención a la fundamental importancia de dicha reversión del campo de protones en los gradientes de pH (alcalino en el interior/ácido en el exterior de las células cancerosas), así como en la imparable progresión tumoral y la diseminación metastásica hasta el final de la vida humana. Es importante destacar que tanto la alcalinidad intracelular como la acidez extracelular no son simplemente consecuencias de un metabolismo tumoral alterado, sino que son señales biológicas distintivas (“hallmarks”) del cáncer que, a su vez, tienen efectos significativos en los procesos clave que determinan la historia natural, la progresión, el proceso metastático y las nuevas estrategias terapéuticas en desarrollo.

3. *Desde el punto de vista terapéutico*, concretar el papel de los diferentes inhibidores del transporte y bombas de protones unidos a la membrana celular en la inhibición de la extrusión celular de H^+ , induciendo así una acidificación intracelular proapoptótica como tratamiento selectivo los tumores malignos.

4. *Finalmente, se describe la relación metabólica diametralmente opuesta entre la etiopatogenia del cáncer y la de las enfermedades neurodegenerativas*, así como las Finalmente, se describe la relación metabólica diametralmente opuesta entre la etiopatogenia del cáncer y la de las enfermedades neurodegenerativas, así como las aplicaciones terapéuticas de esta amplia perspectiva en el tratamiento de ambas patologías.

Todos estos esfuerzos representan también una nueva resurrección de las teorías y seminales descubrimientos de Otto Warburg. Al mismo tiempo, esto ha resucitado un creciente interés de la comunidad científica en los aspectos metabólicos del cáncer, al tiempo que ha dado un nuevo impulso al nuevo paradigma anticanceroso relacionado con el pH, tanto en la etiopatogenia como en el tratamiento de los tumores malignos.

Los temas abordados en sendos capítulos del libro son los siguientes: 1. La causa integral del cáncer en la era post-Warburg. 2. Un nuevo enfoque integral de la etiopatogenia y terapéutica del cáncer de mama basado en la dinámica de los iones de hidrógeno. 3. Protocolo basado en el nuevo paradigma para enfocar el tratamiento del cáncer de mama y otros tumores sólidos. 4. El nuevo paradigma anticáncer en la etiopatogenia y tratamiento de los gliomas malignos. Carcinogénesis medioambientales. 5. Dinámica de los iones de hidrógeno como enlace fundamental entre las Enfermedades Neurodegenerativas y el Cáncer: Su aplicación al Tratamiento de las Enfermedades Neurodegenerativas con énfasis en la Esclerosis Múltiple 6. Principales conclusiones y resumen final. ¿Curando el cáncer? El futuro del nuevo paradigma anticáncer centrado en la homeostasis y alostasis celulares de los tumores malignos.

2. LA CAUSA FINAL E INTEGRAL DEL CÁNCER EN LA ERA POST-WARBURG DEL SIGLO XXI Y SUS APLICACIONES TERAPÉUTICAS.

“Nunca podremos curar lo que no podamos comprender primero”.

Otto Warburg

Hoy en día se sabe que la situación metabólica y homeostática de las células cancerosas de todos los tumores malignos y leucemias es invariablemente la de un estado de alcalosis metabólica, a veces leve (pHi: 7.3-7.4), pero en otras ocasiones tan pronunciada que apenas es compatible con la vida celular ni humana (pHi: 7.7-7.8) (Tabla 1). Esto es todo lo contrario de lo que creyó Otto Warburg, que asumió que las células malignas se hallaban en acidosis por su exagerada producción de ácido láctico. Asimismo,

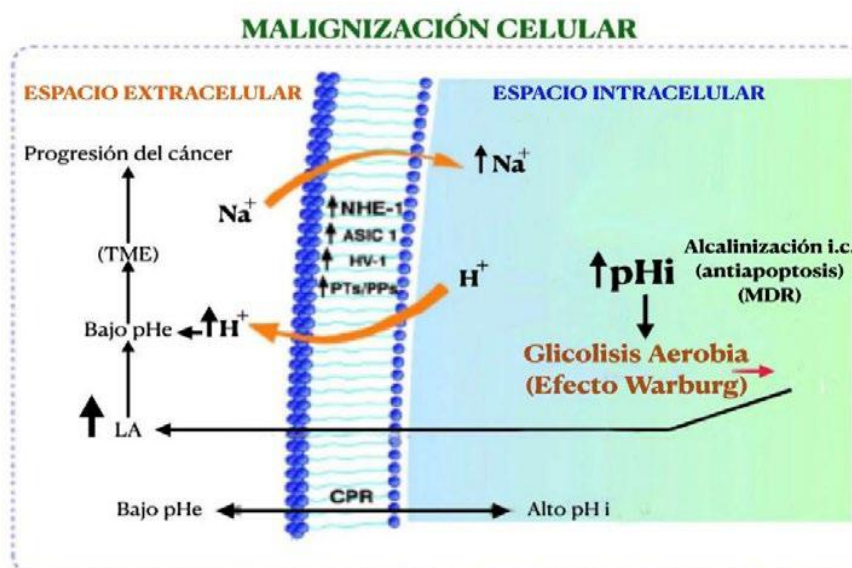
la alcalosis celular específica del cáncer es exactamente lo contrario de la significativa tendencia hacia una acidosis intracelular propia de las enfermedades neurodegenerativas.

Tabla 1. pHi y pHe en células normales, en las neuronas de las enfermedades neurodegenerativas (ENDs) y en las células cancerosas durante apoptosis y antiapoptosis.

CÉLULAS NORMALES	NEURONAS DE LAS ENDs	CÉLULAS CANCERÍGENAS
$pHi < pHe$	pHi y pHe disminuidos (acidificados)	$pHi > pHe$
pHi : 6.99–7.05	pHi : 6.2-6.8 (ácido) ($\downarrow pHi$ apoptosis patológica)	pHi : 7.2-7.8 (alcalino) ($\uparrow pHi$ antiapoptosis patológica) (CPR)
pHe : 7.35–7.45	pHe : 6.0-6.8 (ácido) ($\downarrow pHi$ apoptosis patológica) (SAFT)	pHe : 5.0-6.8 (ácido) ($\downarrow pHi$ apoptosis terapéutica)
pHi/pHe normales	pHi ácido/ pHe ácido	pHi alcalino/ pHe ácido

En la misma línea, la figura 1 muestra la alcalización celular como el factor sine qua non de la transformación maligna, además de ser el principal factor antiapoptótico, y factor fundamental en la resistencia múltiple a fármacos antineoplásicos (MDR, por “multiple drug resistance”). La acidificación intersticial secundaria de los tumores (TME), principalmente por extrusión de ácido láctico, origina la patognomónica reversión de protones del cáncer (CPR). La concatenación de estos patológicos cambios energéticos impulsa una cascada concertada de progresión y proceso metastásico irrefrenables.

Figura 1. Interacción pH-dependiente entre los transportadores iónicos de la célula en la malignización, la alcalinización intracelular, la acidificación extracelular tumoral (TME), la glicolisis aerobia y el efecto Warburg.



Abreviaturas: NHE1, isoforma 1 del antiportador Na^+ / H^+ ; ASIC1, canal iónico sensible al ácido tipo 1a; Hv1, isoforma 1 del canal de Na^+ y H^+ voltaje-dependiente; PT, transportadores de protones; PP, bombas de protones; CPR, reversión de protones del cáncer; MDR, resistencia a múltiples fármacos antineoplásicos; LA, ácido láctico.; TME: microambiente tumoral (por “tumor microenvironment”).

Asimismo, hay que resaltar que una infinidad de causas intermedias del cáncer de múltiples procedencias y naturalezas (“drivers”), son carcinógenos a través de una única vía final común: la alcalosis intracelular mediada por el NHE1 (ver Tabla 2). Igualmente, recientes publicaciones de tres laboratorios distintos han defendido que el efecto Warburg puede explicarse completamente por un

aumento selectivo del pH_i celular y los efectos de esta alcalinización sobre la activación de la glicolisis aerobia.

Tabla 2. Causas o impulsores intermediarios (“drivers”) que son cancerígenos a través del aumento del pH celular y/o la sobreexpresión del antiportador NHE1.

Virus: virus del papiloma humano, VPH o HPV.
Productos genéticos: Bcl-2.
Oncogenes y productos virales: HPV-E7 en el cáncer de cérvix, y oncogenes Ha-ras, v-mos y c-myc en diversos tumores.
Sobreexpresión de otros transportadores del H ⁺ (PT) y bombas de protones (PP).
Carcinógenos químicos: sales de arsénico en aguas subterráneas e hidrocarburos aromáticos policíclicos.
Hipoxia crónica e intermitente.
El envejecimiento y la edad. Lo que Warburg llamó “el tiempo causa cáncer”.
Diversos mitógenos: VEGF, EGF, isoformas de interleucina, TGF y del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).
Hormonas y citocinas (hormona del crecimiento, prolactina, glucocorticoides).
Sobrecarga de glucosa.
Mutaciones del gen p53.
Evasión inmunológica pH-dependiente por la acidificación del microambiente tumoral intersticial (TME).

3. IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS DEL NUEVO PARADIGMA MÉDICO. UNIFICACIONES BIOLÓGICAS. CERRANDO BRECHAS.

La perspectiva omniabarcante del paradigma anticáncer centrada en la homeostasis energética ácido-básica acoge bajo una misma conceptualización generalizadora una unificación capaz de acercar visiones científicas hasta ahora tenidas como muy alejadas unas de otras o sin conexión alguna entre ellas. Estos esfuerzos apuntan directamente a la reconciliación y unificación biológica de fenómenos aparentemente no relacionados. Después de integrar tanto los datos antiguos como los más recientes disponibles sobre el nuevo paradigma, hoy en día se puede afirmar que la causa final y principal del cáncer nunca fue la glicolisis aerobia de las células malignas, o el deterioro respiratorio de las células cancerosas, como Otto Warburg defendió toda su vida, sino que en la actualidad se deduce una vía etiológica común final y sine qua non que permite una comprensión más profunda del origen “básico” del cáncer. Por lo que la teoría de Warburg se contempla hoy en día como una consecuencia, y no como la causa, de cambios energéticos ácido-básicos relacionados con las dinámicas del H⁺ y sus efectos sobre la glicolisis.

Desde esta perspectiva se defiende que el principal factor metabólico detrás de la glicolisis aerobia de Warburg es una alcalinización intracelular selectiva de las células en todos los tumores, lo que, a su vez, se considera como la causa integral y final del cáncer. Este modelo energético abre nuevas e inéditas vías terapéuticas para mejorar el tratamiento de, al menos, el cáncer humano, y probablemente también, algunas enfermedades neurodegenerativas.

4. REFERENCIAS

1. Warburg, O. On the Origin of Cancer Cells. Science 1956, 123, 309–314. [CrossRef]
2. Warburg, O. The Prime Cause and Prevention of Disease. In Proceedings of the Lindau Nobel Laureates Meetings, Lindau, Germany, 30 June 1966; Carl Zeiss Stiftung: Stuttgart, Germany, 2023.
3. Burk, D.; Winzler, R.J. The Biochemistry of Malignant Tissue. Annu. Rev. Biochem. 1944, 13, 487–532. [CrossRef]
4. Rich, I.N.; Worthington-White, D.; Garden, O.A.; Musk, P. Apoptosis of leukemic cells accompanies

- reduction in intracellular pH after targeted inhibition of the Na^+/H^+ exchanger. *Blood* 2000, 95, 1427–1434. [CrossRef] [PubMed]
5. Alfarouk, K.O.; Verduzco, D.; Rauch, C.; Muddathir, A.K.; Bashir, A.H.H.; Elhassan, G.O.; Ibrahim, M.E.; Orozco, J.D.P.; Cardone, R.A.; Reshkin, S.J.; et al. Glycolysis, tumor metabolism, cancer growth and dissemination. A new pH-based etiopathogenic perspective and therapeutic approach to an old cancer question. *Oncoscience* 2014, 1, 777–802. [CrossRef] [PubMed]
 6. Weinhouse, S. On Respiratory Impairment in Cancer Cells. *Science* 1956, 124, 267–269. [CrossRef] [PubMed]
 7. DeBerardinis, R.J.; Chandel, N.S. We need to talk about the Warburg effect. *Nat. Metab.* 2020, 2, 127–129. [CrossRef] [PubMed]
 8. Gevers, W.; Dowdle, E. The Effect of pH on Glycolysis In Vitro. *Clin. Sci.* 1963, 25, 343–349.
 9. Ui, M. A role of phosphofructokinase in pH-dependent regulation of glycolysis. *Biochim. Biophys. Acta* 1966, 124, 310–322. [CrossRef]
 10. Lowenstein, J.M.; Chance, B. The Effect of Hydrogen Ions on the Control of Mitochondrial Respiration. *J. Biol. Chem.* 1968, 243, 3940–3946. [CrossRef]
 11. Halperin, M.L.; Connors, H.P.; Relman, A.S.; Karnovsky, M.L. Factors That Control the Effect of pH on Glycolysis in Leukocytes. *J. Biol. Chem.* 1969, 244, 384–390. [CrossRef]
 12. Wilhelm, G.; Schulz, J.; Hofmann, E. pH-dependence of aerobic glycolysis in Ehrlich ascites tumour cells. *FEBS Lett.* 1971, 17, 158–162. [CrossRef]
 13. Relman, A.S. Metabolic consequences of acid-base disorders. *Kidney Int.* 1972, 1, 347–359. [CrossRef] [PubMed]
 14. Burr, M.J. The relationship between pH and aerobic glycolysis in human and canine erythrocytes. *Comp. Biochem. Physiol. Part B. Comp. Biochem.* 1972, 41, 687–694. [CrossRef] [PubMed]
 15. Eagle, H. Some effects of environmental pH on cellular metabolism and function. In: *Control of Proliferation in Animal Cells Cold Spring Harbor Conference on Cell Proliferation*; Cold Spring Harbor Laboratory: New York, NY, USA, 1974; Volume 1, pp. 1–11.
 16. Rubin, H.; Fodge, D. Interrelationships of glycolysis, sugar transport and the initiation of DNA synthesis in chick embryo cells. In: *Control of Proliferation in Animal Cells*; Clarkson, B., Baserga, R., Eds.; Cold Spring Harbor Laboratory: New York, NY, USA, 1974; Volume 1, pp. 801–816.
 17. Kaminskas, E. The pH-dependence of sugar-transport and glycolysis in cultured Ehrlich ascites-tumour cells. *Biochem. J.* 1978, 174, 453–459. [CrossRef]
 18. L'Allemain, G.; Franchi, A.; Cragoe, E., Jr.; Pouyssegur, J. Blockade of the Na^+/H^+ antiporter abolishes growth factor-induced DNA synthesis in fibroblasts. Structure-activity relationships in the amiloride series. *J. Biol. Chem.* 1984, 259, 4313–4319. [CrossRef] [PubMed]
 19. Paris, S.; Pouyssegur, J. Growth factors activate the Na^+/H^+ antiporter in quiescent fibroblasts by increasing its affinity for intracellular H^+ . *J. Biol. Chem.* 1984, 259, 10989–10994. [CrossRef]
 20. Moolenaar, W.H.; Tertoolen, L.G.J.; de Laat, S.W. Phorbol ester and diacylglycerol mimic growth factors in raising cytoplasmic pH. *Nature* 1984, 312, 371–374. [CrossRef]
 21. Chambard, J.-C.; Pouyssegur, J. Intracellular pH controls growth factor-induced ribosomal protein S6 phosphorylation and protein synthesis in the G0-G1 transition of fibroblasts. *Exp. Cell Res.* 1986, 164, 282–294. [CrossRef]
 22. Hagag, N.; Lacal, J.C.; Graber, M.; Aaronson, S.; Viola, M.V. Microinjection of ras p21 induces a rapid rise in intracellular pH. *Mol. Cell. Biol.* 1987, 7, 1984–1988. [CrossRef]
 23. Doppler, W.; Jaggi, R.; Groner, B. Induction of v-mos and activated Ha-ras oncogene expression in quiescent NIH 3T3 cells causes intracellular alkalinisation and cell-cycle progression. *Gene* 1987, 54, 147–153. [CrossRef]
 24. Maly, K.; Uberall, F.; Lofrer, H.; Doppler, W.; Oberhuber, H.; Groner, B.; Grunicke, H.H. Ha-ras activates the Na^+/H^+ antiporter by a protein kinase C-independent mechanism. *J. Biol. Chem.* 1989, 264, 11839–11842. [CrossRef] [PubMed]
 25. Maly, K.; Hochleitner, B.; Überall, F.; Lofrer, H.; Oberhuber, H.; Doppler, W.; Grunicke, H. Mechanism and biological significance of the Ha-ras-induced activation of the Na^+/H^+ antiporter. *Adv. Enzym. Regul.* 1990, 30, 63–74. [CrossRef] [PubMed]
 26. Novikova, I.Y.; Muravyeva, O.V.; Cragoe, E.J.; Margolis, L.B. Study of fibroblast spreading pH dependence,

- involvement of the Na⁺H⁺-antiporter and PKC. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Mol. Cell Res.* 1993, 1178, 267–272. [CrossRef]
27. Chiche, J.; Fur, Y.L.; Vilmen, C.; Frassinetti, F.; Daniel, L.; Halestrap, A.P.; Cozzzone, P.J.; Pouyssegur, J.; Lutz, N.W. In vivo pH in metabolic-defective Ras-transformed fibroblast tumors: Key role of the monocarboxylate transporter, MCT4, for inducing an alkaline intracellular pH. *Int. J. Cancer* 2012, 130, 1511–1520. [CrossRef]
 28. Harguindey, S.; Stanciu, D.; Devesa, J.; Alfarouk, K.; Cardone, R.A.; Polo Orozco, J.D.; Devesa, P.; Rauch, C.; Orive, G.; Anitua, E.; et al. Cellular acidification as a new approach to cancer treatment and to the understanding and therapeutics of neurodegenerative diseases. *Semin. Cancer Biol.* 2017, 43, 157–179. [CrossRef]
 29. Harguindey, S.; Polo Orozco, J.; Alfarouk, K.O.; Devesa, J. Hydrogen Ion Dynamics of Cancer and a New Molecular, Biochemical and Metabolic Approach to the Etiopathogenesis and Treatment of Brain Malignancies. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 4278. [CrossRef]
 30. Koltai, T.; Harguindey, S.; Reshkin, S.J. An Innovative Approach to Understanding and Treating Cancer: Targeting pH. In: *From Etiopathogenesis to New Therapeutic Avenues*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2020; pp. 1–576.
 31. Anwar, S.; Shamsi, A.; Mohammad, T.; Islam, A.; Hassan, I. Targeting pyruvate dehydrogenase kinase signaling in the development of effective cancer therapy. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Rev. Cancer* 2021, 1876, 188568. [CrossRef]
 32. Harguindey, S.; Alfarouk, K.; Orozco, J.P.; Reshkin, S.J.; Devesa, J. Hydrogen Ion Dynamics as the Fundamental Link between Neurodegenerative Diseases and Cancer: Its Application to the Therapeutics of Neurodegenerative Diseases with Special Emphasis on Multiple Sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 2454. [CrossRef]
 33. Che, X.-F.; Zheng, C.-L.; Akiyama, S.-I.; Tomoda, A. 2-Aminophenoxazine-3-one and 2-amino-4,4'-dihydro-4,7-dimethyl-3Hphenoxazine-3-one cause cellular apoptosis by reducing higher intracellular pH in cancer cells. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2011, 87, 199–213. [CrossRef]
 34. Nagata, H.; Che, X.-F.; Miyazawa, K.; Tomoda, A.; Konishi, M.; Ubukata, H.; Tabuchi, T. Rapid decrease of intracellular pH associated with inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger precedes apoptotic events in the MNK45 and MNK74 gastric cancer cell lines treated with 2-aminophenoxazine-3-one. *Oncol. Rep.* 2011, 25, 341–346. [CrossRef]
 35. Quach, C.H.T.; Jung, K.-H.; Lee, J.H.; Park, J.W.; Moon, S.H.; Cho, Y.S.; Choe, Y.S.; Lee, K.-H. Mild Alkalization Acutely Triggers the Warburg Effect by Enhancing Hexokinase Activity via Voltage-Dependent Anion Channel Binding. *PLoS ONE* 2016, 11, e0159529. [CrossRef] [PubMed]
 36. Russell, S.; Xu, L.; Kam, Y.; Abrahams, D.; Ordway, B.; Lopez, A.S.; Bui, M.M.; Johnson, J.; Epstein, T.; Ruiz, E.; et al. Proton export upregulates aerobic glycolysis. *BMC Biol.* 2022, 20, 163. [CrossRef] [PubMed]
 37. Harguindey, S.S.; Kolbeck, R.C.; Bransome, E.D., Jr. Ureterosigmoidostomy and Cancer: New Observations. *Ann. Intern. Med.* 1975, 83, 833. [CrossRef]
 38. Harguindey, S. Cancer—A generalization. *Am. Lab.* 1976, pp.71–73.
 39. Harguindey, S.; Speir, W.; Kolbeck, R.; Bransome, E. Alkalotic disequilibrium in patients with solid tumors: Rediscovery of an old finding. *Eur. J. Cancer* 1977, 13, 793–800. [Cross-Ref] [PubMed]
 40. Harguindey, S.; Henderson, E.S.; Naeher, C. Effects of systemic acidification of mice with Sarcoma 180. *Cancer Res* 1979, 39, 4364–4371. [PubMed]
 41. Harguindey, S. Hydrogen ion dynamics and cancer: An appraisal. *Med. Pediatr. Oncol.* 1982, 10, 217–236. [CrossRef] [PubMed]
 42. Perona, R.; Portillo, F.; Giráldez, F.; Serrano, R. Transformation and pH homeostasis of fibroblasts expressing yeast H⁺-ATPase containing site-directed mutations. *Mol. Cell. Biol.* 1990, 10, 4110–4115. [CrossRef]
 43. Reshkin, S.J.; Bellizzi, A.; Caldeira, S.; Albarani, V.; Malanchi, I.; Poignee, M.; Alunni-Fabbroni, M.; Casavola, V.; Tommasino, M. Na⁺/H⁺ exchanger-dependent intracellular alkalization is an early event in malignant transformation and plays an essential role in the development of subsequent transformation-associated phenotypes. *FASEB J.* 2000, 14, 2185–2197. [CrossRef]
 44. Cardone, R.A.; Casavola, V.; Reshkin, S.J. The role of disturbed pH dynamics and the Na⁺/H⁺ exchanger in metastasis. *Nat. Rev. Cancer* 2005, 5, 786–795. [CrossRef]
 45. Harguindey, S.; Orive, G.; Luis Pedraz, J.; Paradiso, A.; Reshkin, S.J. The role of pH dynamics and the Na⁺/H⁺

- antiporter in the etiopathogenesis and treatment of cancer. Two faces of the same coin—One single nature. *Biochim. Biophys. Acta* 2005, 1756, 1–24. [CrossRef] [PubMed]
46. Huber, V.; De Milito, A.; Harguindey, S.; Reshkin, S.J.; Wahl, M.L.; Rauch, C.; Chiesi, A.; Pouyssegur, J.; Gatenby, R.A.; Rivoltini, L.; et al. Proton dynamics in cancer. *J. Transl. Med.* 2010, 8, 57. [CrossRef] [PubMed]
 47. Grillo-Hill, B.K.; Choi, C.; Jimenez-Vidal, M.; Barber, D.L. Increased H⁺ efflux is sufficient to induce dysplasia and necessary for viability with oncogene expression. *Elife* 2015, 4, e03270. [CrossRef]
 48. Amith, S.R.; Wilkinson, J.M.; Fliegel, L. Assessing Na⁺/H⁺ exchange and cell effector functionality in metastatic breast cancer. *Biochim. Open* 2016, 2, 16–23. [CrossRef] [PubMed]
 49. Harguindey, S.; Reshkin, S.J. “The new pH-centric anticancer paradigm in Oncology and Medicine”; SCB, 2017. *Semin. Cancer Biol.* 2017, 43, 1–4. [CrossRef] [PubMed]
 50. Barber, D.L.; Liu, Y. Intracellular pH Regulates Cancer and Stem Cell Behaviors: A Protein Dynamics Perspective. *Front. Oncol.* 2020, 10, 1401. [CrossRef]
 51. Harguindey, S.; Alfarouk, K.; Polo Orozco, J.; Fais, S.; Devesa, J. Towards an Integral Therapeutic Protocol for Breast Cancer Based upon the New H⁺-Centered Anticancer Paradigm of the Late Post-Warburg Era. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 7475. [CrossRef]
 52. Harguindey, S.; Alfarouk, K.; Polo Orozco, J.; Hardonnière, K.; Stanciu, D.; Fais, S.; Devesa, J. A New and Integral Approach to the Etiopathogenesis and Treatment of Breast Cancer Based upon Its Hydrogen Ion Dynamics. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 1110. [CrossRef]
 53. Alfarouk, K.O.; Ahmed, S.B.M.; Elliott, R.L.; Benoit, A.; Alqahtani, S.S.; Ibrahim, M.E.; Bashir, A.H.H.; AlHoufie, S.T.S.; Elhassan, G.O.; Wales, C.C.; et al. The Pentose Phosphate Pathway Dynamics in Cancer and Its Dependency on Intracellular pH. *Metabolites* 2020, 10, 285. [CrossRef]
 54. Hanahan, D.; Weinberg, R.A. The Hallmarks of Cancer. *Cell* 2000, 100, 57–70. [CrossRef]
 55. Hanahan, D.; Weinberg, R.A. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011, 144, 646–674. [CrossRef] [PubMed]
 56. Hanahan, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022, 12, 31–46. [CrossRef] [PubMed]
 57. Kroemer, G.; Pouyssegur, J. Tumor Cell Metabolism: Cancer’s Achilles’ Heel. *Cancer Cell* 2008, 13, 472–482. [CrossRef]
 58. Webb, B.A.; Chimenti, M.; Jacobson, M.P.; Barber, D.L. Dysregulated pH: A perfect storm for cancer progression. *Nat. Rev. Cancer* 2011, 11, 671–677. [CrossRef] [PubMed]
 59. Reshkin, S.J.; Cardone, R.A.; Harguindey, S. Na⁺-H⁺ exchanger, pH regulation and cancer. *Recent Pat. Anticancer Drug Discov.* 2013, 8, 85–99. [CrossRef] [PubMed]
 60. Reshkin, S.J.; Greco, M.R.; Cardone, R.A. Role of pH_i and proton transporters in onco- gene- driven neoplastic transformation. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2014, 369, 20130100. [CrossRef]
 61. Giampazolias, E.; Tait, S.W. Mitochondria and the hallmarks of cancer. *FEBS J.* 2015, 283, 803–814. [CrossRef]
 62. White, K.A.; Grillo-Hill, B.K.; Barber, D.L. Cancer cell behaviors mediated by dysregulated pH dynamics at a glance. *J. Cell Sci.* 2017, 130, 663–669. [CrossRef]
 63. Zheng, T.; Jäättelä, M.; Liu, B. pH gradient reversal fuels cancer progression. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2020, 125, 105796. [CrossRef]
 64. Harguindey, S.; Arranz, J.L.; Wahl, M.L.; Orive, G.; Reshkin, S.J. Proton transport inhibitors as potentially selective anticancer drugs. *Anticancer Res.* 2009, 29, 2127–2136.
 65. Parks, S.K.; Chiche, J.; Pouyssegur, J. Disrupting proton dynamics and energy metabolism for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer* 2013, 13, 611–623. [CrossRef]
 66. Huber, V.; Camisaschi, C.; Berzi, A.; Ferro, S.; Lugini, L.; Triulzi, T.; Tuccitto, A.; Tagliabue, E.; Castelli, C.; Rivoltini, L. Cancer acidity: An ultimate frontier of tumor immune escape and a novel target of immunomodulation. *Semin. Cancer Biol.* 2017, 43, 74–89. [CrossRef] [PubMed]
 67. Cappellesso, F.; Orban, M.-P.; Shirgaonkar, N.; Berardi, E.; Serneels, J.; Neveu, M.-A.; Di Molfetta, D.; Piccapane, F.; Caroppo, R.; Debellis, L.; et al. Targeting the bicarbonate transporter SLC4A4 overcomes immunosuppression and immunotherapy resistance in pancreatic cancer. *Nat. Cancer* 2022, 3, 1464–1483. [CrossRef] [PubMed]
 68. Hardonnière, K.; Huc, L.; Sergent, O.; Holme, J.A.; Lagadic-Gossman, D. Environmental carcinogenesis and

- pH homeostasis: Not only a matter of dysregulated metabolism. *Semin. Cancer Biol.* 2017, 43, 49–65. [CrossRef] [PubMed]
69. Aravena, C.; Beltrán, A.R.; Cornejo, M.; Torres, V.; Díaz, E.S.; Guzmán-Gutiérrez, E.; Pardo, F.; Leiva, A.; Sobrevia, L.; Ramírez, M.A. Potential Role of Sodium-Proton Exchangers in the Low Concentration Arsenic Trioxide-Increased Intracellular pH and Cell Proliferation. *PLoS ONE* 2012, 7, e51451. [CrossRef] [PubMed]
 70. Schwartz, L.; Buhler, L.; Icard, P.; Lincet, H.; Steyaert, J.-M. Metabolic treatment of cancer: Intermediate results of a prospective case series. *Anticancer Res.* 2014, 34, 973–980. [PubMed]
 71. Schwartz, L.; Seyfried, T.; Alfarouk, K.O.; Da Veiga Moreira, J.; Fais, S. Out of Warburg effect: An effective cancer treatment targeting the tumor specific metabolism and dysregulated pH. *Semin. Cancer Biol.* 2017, 43, 134–138. [CrossRef]
 72. Hu, Q.; Hu, J.; Chen, C.; Wang, Y.; Zhang, Y.; Wan, J.; Jing, O.; Yi, H.; Wang, S.; Huang, W.; et al. Propranolol suppresses bladder cancer by manipulating intracellular pH via NHE1. *Transl. Androl. Urol.* 2022, 11, 1083–1095. [CrossRef]
 73. Fernández-Gil, B.I.; Otamendi-López, A.; Bechtle, A.; Vázquez-Ramos, C.A.; Qosja, N.; Suárez-Meade, P.; Sarabia-Estrada, R.; Jentoft, M.E.; Guerrero-Cázares, H.; Escames, G.; et al. Melatonin Treatment Triggers Metabolic and Intracellular pH Imbalance in Glioblastoma. *Cells* 2022, 11, 3467. [CrossRef]
 74. Sánchez-Sánchez, A.M.; Antolín, I.; Puente, N.; Suárez, S.; Gómez-Lobo, M.; Rodríguez, C.; Martín, V. Melatonin Cytotoxicity Is Associated to Warburg Effect Inhibition in Ewing Sarcoma Cells. *PLoS ONE* 2015, 10, e0135420. [CrossRef]
 75. Uchiyama, A.; Silva, P.; Lopes, M.; Yen, C.; Ricardo, E.; Mutão, T.; Pimenta, J.; Machado, L.; Shimba, D.; Peixoto, R. Proton Pump Inhibitors and Oncologic Treatment Efficacy: A Practical Review of the Literature for Oncologists. *Curr. Oncol.* 2021, 28, 783–799. [CrossRef] [PubMed]
 76. Raudenska, M.; Balvan, J.; Fojtu, M.; Gumulec, J.; Masarik, M. Unexpected therapeutic effects of cisplatin. *Metallomics* 2019, 11, 1182–1199. [CrossRef] [PubMed]
 77. Keizer, H.G.; Joenje, H. Increased Cytosolic pH in Multidrug-Resistant Human Lung Tumor Cells: Effect of Verapamil. *J. Natl. Cancer Inst.* 1989, 81, 706–709. [CrossRef] [PubMed]
 78. Makovec, T. Cisplatin and beyond: Molecular mechanisms of action and drug resistance development in cancer chemotherapy. *Radiol. Oncol.* 2019, 53, 148–158. [CrossRef] [PubMed]
 79. Dasari, S.; Tchounwou, P.B. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur. J. Pharmacol.* 2014, 740, 364–378. [CrossRef] [PubMed]
 80. Hamaguchi, R.; Isowa, M.; Narui, R.; Morikawa, H.; Wada, H. Clinical review of alkalization therapy in cancer treatment. *Front. Oncol.* 2022, 12, 1003588. [CrossRef]
 81. Demidov, L.V.; Manziuk, L.V.; Kharkevitch, G.Y.; Pirogova, N.A.; Artamonova, E.V. Adjuvant fermented wheat germ extract (Avenar™) nutraceutical improves survival of high-risk skin melanoma patients: A randomized, pilot, phase ii clinical study with a 7-year follow-up. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2008, 23, 477–482. [CrossRef]
 82. Bencze, G.; Bencze, S.; Rivera, K.D.; Watson, J.D.; Hidvegi, M.; Orfi, L.; Tonks, N.K.; Pappin, D.J. Mitochondrial agent: Fermented extract suppresses the Warburg effect, restores oxidative mitochondrial activity, and inhibits in vivo tumor growth. *Sci. Rep.* 2020, 10, 14174. [CrossRef]
 83. Weitzen, R.; Epstein, N.; Oberman, B.; Shevets, R.; Hidvegi, M.; Berger, R. Fermented Wheat Germ Extract (FWGE) as a Treatment Additive for Castration-Resistant Prostate Cancer: A Pilot Clinical Trial. *Nutr. Cancer* 2021, 74, 1338–1346. [CrossRef]
 84. Boros, L.G.; Nichelatti, M.; Shoenfeld, Y. Fermented Wheat Germ Extract (Avenar) in the Treatment of Cancer and Autoimmune Diseases. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005, 1051, 529–542. [CrossRef]
 85. Garami, M.; Schuler, D.; Babosa, M.; Borgulya, G.; Hauser, P.; Müller, J.; Paksy, A.; Szabó, E.; Hidvegi, M.; Fekete, G. Fermented Wheat Germ Extract Reduces Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia in Pediatric Cancer Patients. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2004, 26, 631–635. [CrossRef] [PubMed]
 86. Traxler, L.; Herdy, J.R.; Stefanoni, D.; Eichhorner, S.; Pelucchi, S.; Szücs, A.; Santagostino, A.; Kim, Y.; Agarwal, R.K.; Schlachetzki, J.C.; et al. Warburg-like metabolic transformation underlies neuronal degeneration in sporadic Alzheimer's disease. *Cell Metab.* 2022, 34, 1248–1263.e6. [CrossRef] [PubMed]
 87. Pouysségur, J.; Marchiq, I.; Parks, S.; Durivault, J.; Ždravlević, M.; Vucetic, M. Warburg effect controls tumor growth, bacterial, viral infections and immunity-Genetic deconstruction and therapeutic perspectives.

In Seminars in Cancer Biology; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2022.

88. Alfarouk, K.O.; Alhoufie, S.T.S.; Hifny, A.; Schwartz, L.; Alqahtani, A.S.; Ahmed, S.B.M.; Alqahtani, A.M.; Alqahtani, S.S.; Muddathir, A.K.; Ali, H.; et al. Of mitochondrion and CO-VID-19. J. Enzym. Inhib. Med. Chem. 2021, 36, 1258–1266. [CrossRef] [PubMed]
89. Fields, B.; Eagle, H. The pH-dependence of reovirus synthesis. Virology 1973, 52, 581–583. [CrossRef] [PubMed]
90. Riley, V. Synergistic Glycolytic Activity Associated with Transmissible Agents and Neoplastic Growth; Rockefeller University Press: New York, NY, USA, 1962; p. A614.

Dedicatoria: A Alejandra Luna, joven que falleció víctima de un glioblastoma multiforme a los 16 años.

Agradecimientos. A Rebeca Andía Muñoz, por su excelente colaboración informática.