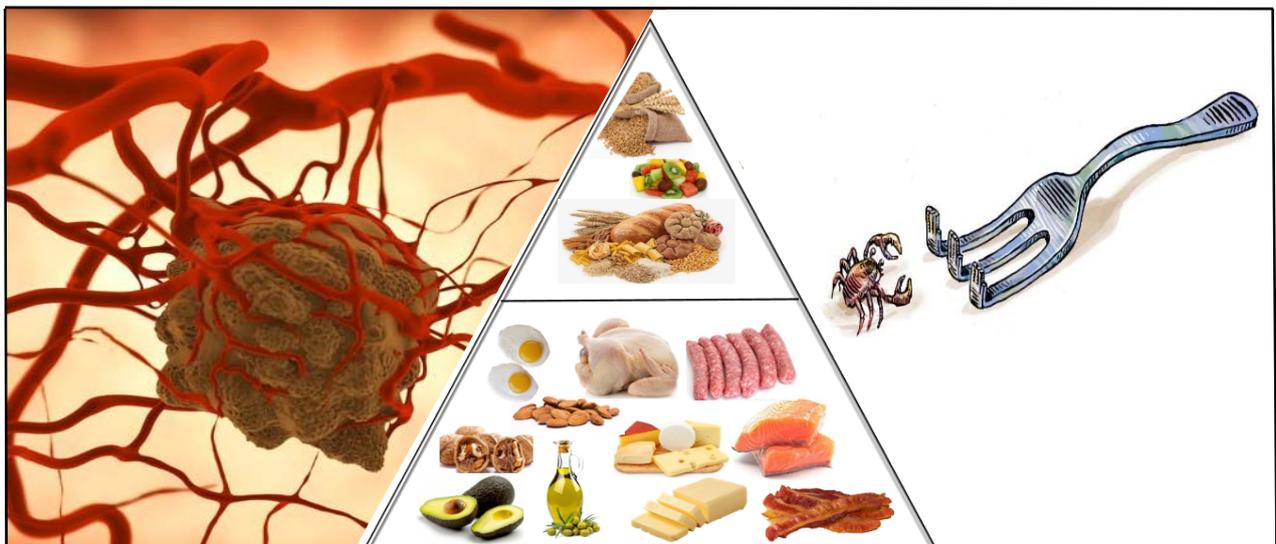




TRABAJO FIN DE GRADO



# ***LA DIETA CETOGÉNICA COMO COADYUVANTE EN LA TERAPIA DEL CÁNCER***



**CARMEN ROVIRALTA MARTÍN**

**Tutora: Angélica Castaño Navarro**

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular

Sevilla, Febrero 2021





Universidad de Sevilla  
Facultad de Farmacia

**Grado en Farmacia**  
**Trabajo Fin de Grado**

**LA DIETA CETOGÉNICA COMO COADYUVANTE  
EN LA TERAPIA DEL CÁNCER**

Revisión bibliográfica

Realizado por: Carmen Roviralta Martín

Tutora: Angélica Castaño Navarro  
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular

Sevilla, Febrero 2021



## RESUMEN

El cáncer sigue siendo a día de hoy una de las principales causas de muerte, de hecho en España se trata de la segunda causa de muerte después de las enfermedades del sistema circulatorio según el Ministerio de Sanidad y Consumo. Es por ello necesario una gran implicación a nivel de investigación científica enfocada en el tratamiento y/o prevención de esta enfermedad

El cáncer se genera como consecuencia de alteraciones en el crecimiento celular que dan lugar a una división anormal y descontrolada, generando una masa de células conocida como tumor. Para poder sustentar esa rápida proliferación celular, las células cancerosas exhiben una reprogramación metabólica.

La base de los tratamientos contra el cáncer tiene como objetivo la erradicación de células cancerosas, sin embargo las terapias tradicionales traen consigo una desventaja y es la muerte de células sanas, lo que compromete la salud del paciente. Esto trae como consecuencia la urgencia de desarrollar nuevas terapias.

En la actualidad, teniendo en cuenta la reprogramación metabólica de las células cancerosas, se están desarrollando nuevos tratamientos basados en estrategias nutricionales, como la dieta cetogénica. La dieta cetogénica es una dieta compuesta principalmente por ácidos grasos y en menor cantidad, proteínas e hidratos de carbono. Su principal objetivo es aumentar los cuerpos cetónicos en el torrente sanguíneo. Esta dieta ha sido ampliamente utilizada en el tratamiento de la epilepsia por sus efectos neuroprotectores, sin embargo en la actualidad está siendo investigada para tratar otras patologías como el cáncer. Los ensayos preclínicos y clínicos muestran evidentes efectos antitumorales cuando la dieta cetogénica se usa como adyuvante en terapias tradicionales, especialmente en el tratamiento de glioblastoma. Sin embargo aún se necesita un mayor número de ensayos aleatorios para obtener resultados concluyentes sobre el tipo de tumor en el que se podría utilizar y cuál sería el diseño para obtener una máxima efectividad terapéutica.

**Palabras claves:** cáncer, reprogramación metabólica, dieta cetogénica

## ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>5</b>
<b>3. METODOLOGÍA.....</b>	<b>5</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>6</b>
<b>4.1. CÁNCER.....</b>	<b>6</b>
4.1.1. Definición y características.....	6
4.1.2. Reprogramación metabólica.....	8
4.1.2.1. Metabolismo de la glucosa. Efecto Warbug.....	9
4.1.2.2. Metabolismo de aminoácidos. Glutaminolisis.....	11
4.1.2.3. Biosíntesis de lípidos.....	12
4.1.2.4. Regulación de la actividad metabólica. Vía PI3K.....	13
4.1.2.5. Ambiente de la célula cancerosa.....	13
<b>4.2. DIETA CETOGÉNICA.....</b>	<b>16</b>
4.2.1. Definición y tipos de dietas.....	16
4.2.2. Cetosis en la dieta cetogénica.....	17
4.2.2.1. Cetogénesis.....	18
4.2.2.2. Cetolisis.....	19
4.2.2.3. Regulación de la cetogénesis.....	19
<b>4.3. EFECTOS DE LA DIETA CETOGÉNICA EN CÁNCER.....</b>	<b>21</b>
4.3.1. A nivel del metabolismo de la glucosa.....	21
4.3.2. A nivel de la vía PI3K.....	23
4.3.3. A nivel de ambiente tumoral.....	25
4.3.4. Cuerpos cetónicos como metabolitos moduladores de señalización.....	26
4.3.5. Efectos de los cuerpos cetónicos en la expresión génica.....	27
4.3.6. Uso de la dieta cetogénica.....	28
4.3.6.1. Evidencia preclínica.....	31
4.3.6.2. Evidencia clínica.....	33
<b>5. CONCLUSIONES.....</b>	<b>35</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>36</b>
<b>7. ABREVIATURAS.....</b>	<b>40</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer sigue siendo a día de hoy en una de las enfermedades que encabeza la lista de incidencia en el mundo. La cifra de nuevos casos diagnosticados de cáncer en el mundo en el año 2018 fue de 18,1 millones mientras que la estimación poblacional indica un aumento de hasta 29,5 millones al año en 2040 ([Sociedad Española de Oncología Médica \(SEOM\), 2018](#)). Si nos centramos en España, los datos recogidos por la SEOM y la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) previos a la pandemia de la COVID-19, confirman un continuo aumento de nuevos casos de cáncer. A este avance, cabe sumarle un 21% de nuevos casos no diagnosticados durante la primera ola de la pandemia. Así, en 2021 se estima un total de 279.239 nuevos casos de cáncer en España ([Agencia SINC, 2008](#)).

Según la SEOM, el cáncer es un conjunto de enfermedades en las que se produce un crecimiento descontrolado de las células y que sobrepasa en número a las células normales ([Sociedad Española de Oncología Médica \(SEOM\), 2018](#)). Los tratamientos tradicionales que destacan contra el cáncer son la cirugía en conjunto o no con la radioterapia y la quimioterapia. Otros tratamientos conocidos son la terapia hormonal, en aquellos tumores hormonodependientes o la inmunoterapia. Dependiendo del paciente, la localización, el estadio y el tipo de tumor se aplicarán una o varias terapias ([Instituto Nacional del Cáncer \(NIH\), 2016](#)). Las terapias tradicionales pretenden eliminar células con alta tasa de proliferación como son las cancerosas, pero este enfoque también afectará a otras células con alta tasa de proliferación como las células del sistema inmunitario, lo que conlleva la inmunosupresión del paciente. Asimismo, surgen otros efectos secundarios que disminuyen la calidad de vida del paciente; en la quimioterapia destacan las náuseas, vómitos, estreñimiento, alopecia; mientras que en la radioterapia son: anorexia, piel seca, mucositis; pudiendo llegar ambas terapias a producir complicaciones como la faringitis, infertilidad, déficits cognitivos entre otros.

Cabe destacar los siguientes efectos secundarios asociados a agentes quimioterapéuticos de uso frecuente.

Grupo quimioterapéuticos	Nombre del fármaco	Efectos secundarios
Agentes alquilantes	Carmustine	Aplasia medular, toxicidad gastrointestinal...
	Ciclofosfamida	Mielosupresión, náuseas, vómitos, cistitis hemorrágica
	Cisplatino	Nefrotoxicidad, ototoxicidad...

Antimetabolitos	Capecitabina	Diarrea, síndrome mano-pie...
	Fluorouracilo	Mielosupresión, diarrea, mucositis.
	Metotrexate	Mielosupresión, mucositis
Antibióticos antitumorales	Bleomicina	Toxicidad pulmonar, fiebre...
	Doxorrubicina	Mielosupresión, cardiotoxicidad, alopecia

**Tabla 1. Agentes quimioterapéuticos más utilizados según su mecanismo de acción y los efectos secundarios más comunes (Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2018).**

En las células cancerosas, la mayor parte de la energía proviene de la glucosa, en presencia o ausencia de oxígeno. Para obtener energía en forma de ATP utilizan preferentemente la glucólisis en lugar de la fosforilación oxidativa. Este cambio es conocido como efecto Warburg y constituye una de las principales características del cáncer (Weber et al., 2020). Cabe esperar por tanto que las células cancerosas realicen una reprogramación metabólica que les permitan adquirir la energía y biomoléculas necesarias. En esta línea, teniendo en cuenta la urgencia de nuevos tratamientos y las características esenciales del cáncer, surgen tratamientos como la restricción calórica, ya conocida por su función en el envejecimiento y cuyo objetivo es reducir la ingesta de calorías disminuyendo así el aporte de glucosa. La restricción calórica afecta a numerosos procesos implicados en la patogénesis del cáncer y son varios los efectos beneficiosos obtenidos sobre la regresión del tumor (Longo y Fontana, 2010). Sin embargo hay que tener especial precaución ya que la desnutrición es una de las principales consecuencias en pacientes con cáncer. En esta misma vertiente de incidir en terapias contra el cáncer mediante la nutrición surge la dieta cetogénica (KD), en la cual predomina la ingesta de grasas con menor proporción de proteínas y carbohidratos, y su objetivo es el aumento de cuerpos cetónicos en el torrente sanguíneo. Esta dieta ya conocida por sus efectos neuroprotectores y su eficacia en el tratamiento de diferentes tipos de epilepsia infantil, está siendo a día de hoy investigada como posible estrategia en el tratamiento de otras enfermedades como el cáncer u otros trastornos metabólicos ya que posiblemente el entorno metabólico generado por las dietas cetogénicas afecte al normal funcionamiento de las células cancerosas sin interferir en las células sanas, e incluso permitiendo que éstas sean alimentadas (Longo et al., 2019). Son diferentes los mecanismos que podrían explicar los posibles efectos antitumorales de la KD.

En este trabajo se hace una revisión del posible efecto antitumoral de la KD, explicando su intervención en los cambios metabólicos y vías de señalización expresados en el cáncer para así poder entender su uso como terapia adyuvante a otros tratamientos antitumorales.

## 2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

Los objetivos de este trabajo sobre “La dieta cetogénica como coadyuvante en la terapia del cáncer” han sido realizar una revisión bibliográfica que nos permita:

1. Exponer la relevancia del cáncer en nuestra sociedad y la controversia que existe con las actuales terapias que se utilizan para tratar esta enfermedad.
2. Comprender que es el cáncer y las principales rutas metabólicas que diferencian a la célula cancerosa de una célula sana.
3. Conocer como la KD y la consecuente formación de cuerpos cetónicos afecta de forma diferencial al metabolismo de las células cancerosas y células sanas.
4. Recopilar información actualizada sobre los posibles efectos antitumorales de la KD.
5. Analizar los estudios preclínicos y clínicos existentes del uso de la KD en las terapias contra el cáncer y discutir sus efectos beneficiosos sobre otros parámetros bioquímicos.

## 3. METODOLOGÍA

Para llevar a cabo el presente trabajo, se ha realizado una búsqueda exhaustiva de documentos bibliográficos que pudieran aportar la información necesaria. Para el desarrollo de conceptos básicos se ha utilizado textos clásicos de Bioquímica como “Bioquímica: Conceptos esenciales” y portales web como el Instituto Nacional del Cáncer (NIH) u otros como CancerQuest. Para completar la revisión bibliográfica se ha empleado la base de datos PubMed, estableciendo los términos “ketogenic diet”, “cáncer”, “metabolic reprogramming”, solos o en combinación, como criterios de búsqueda para acotar los resultados. Si bien el uso de la KD en el tratamiento del cáncer es un abordaje desarrollado en los últimos años, con el fin de abordar todos los posibles estudios publicados, no se ha limitado el tiempo de búsqueda a la última década.

Por otro lado, para la elaboración de la bibliografía se ha utilizado el programa Mendeley Desktop. Se han enumerado todas las referencias bibliográficas por orden alfabético y siguiendo las especificaciones de las normas Vancouver. En aquellas referencias en las que coincidía el primer autor, se ha establecido el criterio de orden por fecha de publicación. Si en el texto se cita más de una referencia, se ha establecido el criterio de ordenarlas por antigüedad de publicación.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. CÁNCER

#### 4.1.1. DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS

El término cáncer se refiere a un conjunto de enfermedades en las que se produce una división descontrolada de las células dando lugar a un crecimiento celular sin interrupción con el resultado de la formación de tumores malignos. Algunos son tumores sólidos y otros como la leucemia no forman tumores sólidos.

La transformación de una célula normal en célula cancerosa es lo que se conoce como carcinogénesis. Gracias a diferentes técnicas de estudio genético, se descubrió que esta transformación se producía debido a alteraciones en el material genético, llamadas mutaciones. Las mutaciones pueden ser hereditarias o producidas por mutágenos químicos, físicos o biológicos ([Sánchez, 2013](#)).

Estas mutaciones se dan principalmente en genes que regulan la proliferación y crecimiento celular, los oncogenes y genes supresores de tumores y pueden implicar ganancia o pérdida de función del gen. En el caso de las mutaciones con ganancia de función se hablaría de protooncogenes, que al mutar se convierten en oncogenes que generarán proteínas más eficaces a la hora de estimular el crecimiento, la división y la supervivencia celular ([Lee y Muller, 2010](#)). Los protooncogenes suelen ser genes que codifican factores de crecimiento y proteínas de transducción de señal, entre otros.

Por otro lado se encuentran las mutaciones con pérdida de función, las cuales se dan en genes supresores de tumores, proteínas que regulan la proliferación celular, pero por lo general su función normal es inhibir la proliferación celular como respuesta a un daño en el ADN. Los genes supresores de tumores codifican proteínas que inhiben la proliferación con el fin de reparar daños en el ADN o inducir la muerte celular. Dentro de este grupo, cabe destacar la proteína p53, conocido como el “guardián del genoma”, un factor de transcripción que detiene el ciclo celular cuando hay daños en el ADN, activa enzimas reparadoras del mismo y si el daño es irreparable induce la apoptosis. p53 presenta mutación en la mayoría de los cánceres humanos. Asimismo, dentro de los genes supresores de tumores nos encontramos con genes que codifican proteínas que reparan el ADN, como los genes BRCA1 y BRCA2, asociados al cáncer de mama.

Algunos ejemplos de los oncogenes y genes supresores de tumores asociados al cáncer son:

Protooncogén	Función	Enfermedad
Proteína G: Ras	Transducción de señales	Cáncer de pulmón, colon, páncreas
Serin-treonin Cinasas: Akt2		Carcinoma ovárico
c-myc	Factor de transcripción	Cáncer de mama, pulmón, leucemia...
Fos, jun		Sarcoma, osteosarcoma...
Bcl-2	Antiapoptótico	Linfoma de células B folicular
Ciclina D	Ciclinas	Cáncer de mama, hígado, esófago

**Tabla 2 . Ejemplos de protooncogenes asociados a diferentes tipos de cáncer**  
(Tabla modificada de CáncerQuest, 2019).

Gen supresor de tumores	Función	Enfermedad
BRCA2, BRCA1	Reparación del daño en el ADN	Cáncer de mama
p53	Regula el ciclo celular; induce apoptosis	Mayoría cánceres
Fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa (PTEN)	Regula la supervivencia celular	Aumento riesgo cáncer mama y tiroides
Retinoblastoma (Rb)	Detiene la progresión del ciclo celular	Retinoblastoma, sarcomas, carcinomas de vejiga...

**Tabla 3. Ejemplos de genes supresores de tumores asociados a diferentes tipos de cáncer**  
(Tabla modificada de CáncerQuest, 2019).

El crecimiento del tumor hace que se genere una hipoxia en el tejido. Esta hipoxia se produce como consecuencia de la llegada de cantidades deficientes de nutrientes y oxígeno para sustentar el crecimiento excesivo de las células tumorales. Esta hipoxia local que se produce en la fase inicial de proliferación celular induce la expresión del factor inducible por hipoxia (FIH-1) que aumenta la disponibilidad de oxígeno y permite la adaptación metabólica de las células, además de estimular otro proceso característico en el cáncer, la angiogénesis, formación de nuevos vasos sanguíneos alrededor del tumor que aporten oxígeno y nutrientes necesarios de más, (Sánchez, 2013; DeBerardinis y Chandel, 2016). Estos cambios son posibles ya que FIH controla la expresión de múltiples genes y proteínas implicados en la angiogénesis, la glucólisis, la metástasis o la apoptosis (Fraga et al., 2009).

Otra de las características que comparten los diferentes tipos de cánceres es que son capaces de evadir las señales de apoptosis, proceso conocido como muerte celular programada, el cual

permite la destrucción de células anormales o dañadas. Del mismo modo, son capaces de confundir al sistema inmunitario encargado de eliminar a estas células (Instituto Nacional del Cáncer (NIH), 2016). Una vez formados los tumores malignos, las células cancerosas pueden tener la capacidad de dirigirse hacia otros tejidos y emitir metástasis (crecimiento en zonas secundarias al sitio inicial de aparición del tumor).

#### 4.1.2. REPROGRAMACIÓN METABÓLICA

Si bien tradicionalmente los estudios sobre cáncer se han centrado en los oncogenes y genes supresores de tumores, en la actualidad existe un nuevo abordaje centrado en la “reprogramación metabólica” que está íntimamente ligada a la transformación oncogénica (Vander Heiden et al, 2009). Es lógico pensar que cuando una célula crece y se multiplica a un alto ritmo, la producción de energía pasa a ser menos relevante que el uso de nutrientes para generar biomoléculas, lo cual implica una reprogramación metabólica.

En esta línea, ha surgido un concepto que refiere que una de las principales funciones de los oncogenes activados y genes supresores de tumores inactivados es la reprogramación del metabolismo celular (Valle y Soto, 2014). En la siguiente tabla, se recogen algunas proteínas alteradas en el cáncer y su relación en la reprogramación metabólica.

Proteína	Expresión en cáncer	Efecto en el metabolismo
Piruvato cinasa, isoforma M2	Expresión aumentada en tumores	Glucolisis aumentada
Transportadores de monocarboxilatos (MCTs)	Sobreexpresada en cáncer de ovario, próstata, gástrico...	Glucolisis aumentada
Vía PI3K/Akt	Desregulada en cáncer	Glucolisis aumentada
FIH-1 $\alpha$	Sobreexpresada en cáncer	Glucolisis aumentada
Myc	Desregulado en cáncer	Promueve uso de glutamina
p53	Mutado en cáncer (inactivado)	Glucolisis aumentada

**Tabla 4. Ejemplos de proteínas alteradas en el cáncer y su función en la reprogramación metabólica**  
(Tabla modificada de Valle y Soto, 2014).

La reprogramación metabólica que se produce en el cáncer se debe al alto grado de aporte de energía y biomasa que requieren las células cancerosas para poder sustentar la proliferación celular y el continuo crecimiento celular (Durán, 2019). Se entiende por reprogramación

metabólica al resultado de determinadas mutaciones cancerígenas y/u otros factores que hacen que la actividad de rutas metabólicas usuales se potencien o inhiban en comparación con los tejidos sanos (DeBerardinis y Chandel, 2016).

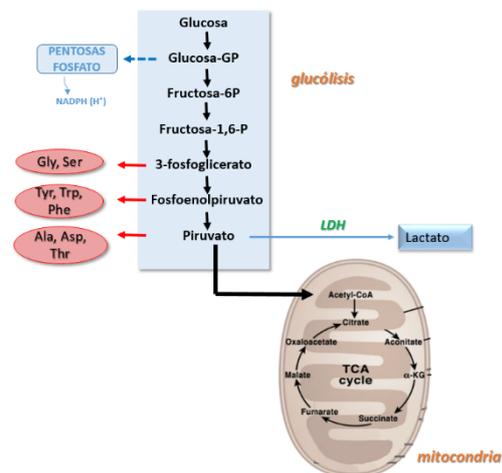
A continuación se analizarán las distintas características de la reprogramación metabólica.

#### 4.1.2.1. Metabolismo de la glucosa. Efecto Warburg

Gracias a Otto Warburg y su descubrimiento en 1920, se conoce que en las células cancerosas existe un aumento del proceso de glucólisis y una disminución de la actividad en el ciclo de Krebs y de la fosforilación oxidativa en el proceso de obtención de energía, incluso en presencia de oxígeno. Este fenómeno se conoce como Efecto Warburg o glucólisis aeróbica (Weber et al., 2020).

Este desvío hacia la glucólisis aeróbica puede sorprender ya que la cantidad de energía requerida por una célula en crecimiento es alto y la cantidad de ATP es más rentable a través del ciclo de Krebs y fosforilación oxidativa. Sin embargo una forma de compensar el menor rendimiento de ATP es incrementando el flujo glucolítico. El incremento en el uso de la glucosa por parte de las células cancerosas es el fundamento que se utiliza para la detección del cáncer a través de la tomografía por emisión de positrones (PET). En esta técnica se usa 18-fluorodesoxiglucosa (FDG) y la detección de tumores se basa en la acumulación de FDG como consecuencia de la rápida captación por las células tumorales (Valle y Soto, 2014).

La primera fase de la ruta glucolítica es la conversión de glucosa en piruvato. En las células sanas, este piruvato seguiría hacia el Ciclo de Krebs en la mitocondria, para generar poder reductor que permite a la célula obtener energía en forma de ATP. Sin embargo en las



**Figura 1. Proceso de glucólisis en la célula cancerosa y generación de intermediarios glucolíticos para la biosíntesis de macromoléculas.**

células cancerosas, al producirse el metabolismo de la glucosa de forma tan rápida, se acumula un exceso de piruvato que excede la capacidad de la mitocondria, dirigiéndose ese piruvato hacia la formación de lactato, el cual sale al medio extracelular y se utiliza como alternativa para la obtención de energía, aunque también se ha observado que ese lactato puede ser capaz de ayudar a acidificar el microambiente tumoral ([DeBerardinis et al., 2008](#); [Pavlova y Thompson, 2016](#)).

El efecto Warburg puede ser debido a diferencias estructurales entre las células normales y las células cancerosas, ya que se ha descubierto que éstas últimas presentan una estructura mitocondrial alterada, caracterizada por inflamación y roturas en las crestas mitocondriales, proceso conocido como cristolisis. Por otro lado, cabe resaltar que estas alteraciones estructurales serían responsables de cambios funcionales ya que se han descrito mitocondrias con funcionalidad deficiente en procesos como la capacidad respiratoria y la fosforilación oxidativa ([Feng et al., 2019](#)). Por ello, estas dos características pueden ser posibles causas que apoyen la reprogramación metabólica exhibida en células tumorales.

Como se ha comentado, la base de la reprogramación metabólica está en el alto requerimiento de biomoléculas para la alta tasa de crecimiento y proliferación de las células cancerosas. Así, el consumo excesivo de glucosa en las células cancerosas les va a proporcionar no solo energía sino también precursores anabólicos, requeridos para la biosíntesis de nuevas biomoléculas necesarias para el crecimiento: nucleótidos, ácidos grasos y lípidos que se destinarán a la formación de membranas y proteínas entre otros ([DeBerardinis et al., 2008](#)).

Por ejemplo, el piruvato es el sustrato inicial para la biosíntesis de alanina, aspartato y treonina. El fosfoenolpiruvato (PEP) permite la formación de tirosina, triptófano y fenilalanina. El 3-fosfoglicerato se destina para la síntesis de glicina, serina y también para la formación de nucleótidos de purina. Y por último, la glucosa-6-fosfato, puede utilizarse hacia la vía de la pentosas fosfato que aportará tanto pentosas necesarias para la biosíntesis de nucleótidos como poder reductor en forma de NADPH, necesario para las rutas anabólicas y la defensa frente a estrés oxidativo a través del glutatión, (figura 1) ([Goetzman y Prochownik, 2018](#)).

#### 4.1.2.2. Metabolismo de aminoácidos. Glutaminolisis

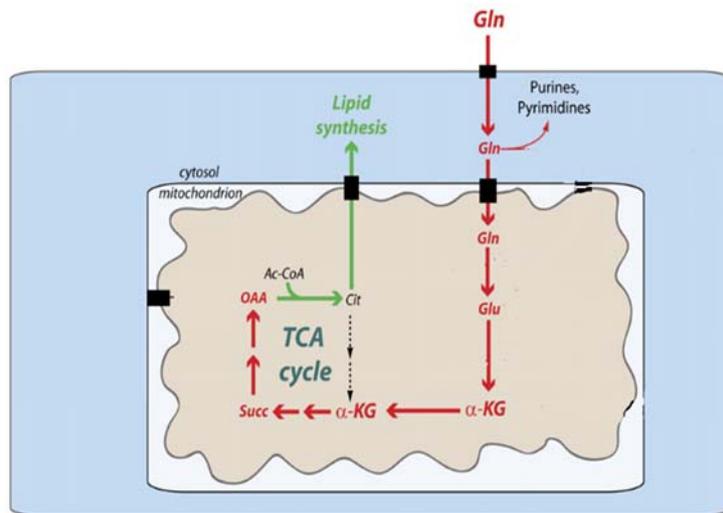
La glutamina se considera el segundo sustrato principal que utiliza la célula para el crecimiento después de la glucosa ya que no aporta únicamente carbono sino que también proporciona nitrógeno reducido, el cual lo utiliza la célula para la síntesis de nuevos componentes celulares. Harry Eagle fue el fisiólogo estadounidense que en 1950 descubrió la alta demanda de glutamina que requerían las células cancerosas (Eagle et al., 1956).

El hecho de que la célula tumoral haya elegido a la glutamina como principal aminoácido para la obtención de biomasa y de energía, se debe entre otras razones a que es el más abundante de la sangre.

La glutaminolisis permite en la célula cancerosa reemplazar a la glucólisis como fuente de

energía, a la vez que apoya la biosíntesis de lípidos y nucleótidos. El proceso de glutaminolisis que ocurre en la mitocondria, permite obtener  $\alpha$ -cetoglutarato ( $\alpha$ -KG) a partir de glutamina (figura 2). Este  $\alpha$ -cetoglutarato entra en el ciclo de Krebs como intermedio y permite la obtención de ATP en la célula. Además, la glutamina (Gln) permite obtener glutamato (Glu) para la posterior formación de aminoácidos no esenciales.

Por otro lado, la glutaminolisis interviene en la biosíntesis de lípidos gracias a que contribuye en la salida de citrato (Cit) que se dirige a la síntesis de ácidos grasos. Asimismo, la glutamina aporta el nitrógeno necesario para la biosíntesis de nucleótidos de purina y pirimidina (Pavlova y Thompson, 2016; Durán, 2019).



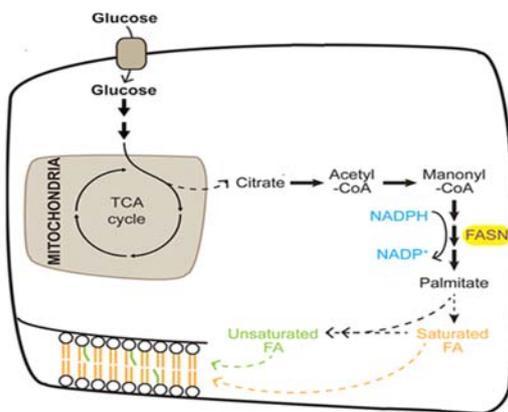
**Figura 2. Proceso de glutaminolisis**

(Gln: Glutamina; Glu: Glutamato; TCA cycle: Ciclo del ácido tricarbóxico;  $\alpha$ -KG: cetoglutarato; Succ: Succinato; OAA: Oxalacetato Ac-CoA: Acetil-CoenzimaA; Cit: citrato)  
(Imagen modificada de DeBerardinis et al., 2008).

#### 4.1.2.3. Biosíntesis de lípidos

En el cáncer, existe una elevada producción de lípidos que en comparación con tejidos normales no ocurre, excepto tejidos lipogénicos como son el hígado, el tejido adiposo o el tejido mamario en periodo de lactancia. Esta exacerbada producción de lípidos en la tumorigénesis se debe a la elevada proliferación celular que le caracteriza, donde se requiere un alto nivel de formación de bicapas lipídicas y otros componentes básicos de la membrana célula.

La formación de lípidos a partir de la glucosa se produce cuando el piruvato obtenido en la glucolisis entra en la mitocondria y se convierte en acetil-CoA. Seguidamente, se forma citrato que sale al citosol y da lugar a acetil-CoA de nuevo. Posteriormente, por acción de la enzima acetil-CoA carboxilasa (ACC), se formará el malonil-CoA, precursor esencial de los ácidos grasos. La enzima ácido graso sintasa (FASN) condensa el malonil-CoA, hasta formar palmitato que permite la formación de otros tipos de ácidos grasos, tanto saturados como insaturados (figura 3). De hecho, se ha observado en determinados tipos de cáncer que FASN presenta niveles elevados de expresión (Zhu y Thompson, 2019).



**Figura 3. Síntesis de ácidos grasos a partir de la glucosa.**

(Saturated FA: Saturated Fatty Acids;  
Unsaturated FA: Unsaturated Fatty Acids; FASN:  
enzima ácido graso sintasa)  
(Imagen modificada de Zhu y Thompson, 2019).

#### 4.1.2.4. Ambiente de la célula cancerosa

Las células tumorales son capaces de crear un microambiente adecuado mediante la mejora en la vascularización, la represión de la respuesta inmunitaria y la inducción de la inflamación para así poder avanzar en su desarrollo e invasión. Un nivel alto de angiogénesis se considera

un factor clave en la progresión del cáncer, es por ello que las estrategias que inhiben la nueva formación de vasos sanguíneos, son algunas de las opciones para combatir el cáncer (Weber et al., 2018; Longo et al., 2019).

Otro aspecto importante del microambiente de las células cancerosas es la acidificación del medio. Las células cancerosas al producir lactato a partir de la glucólisis obtienen ventajas para el crecimiento tumoral ya que la acidificación del medio extracelular que se produce con la salida del lactato favorece su proliferación (Upadhyay et al., 2013; Ngo et al., 2015). Con el fin de evitar la muerte por apoptosis debido a la acidificación del citoplasma, un ejemplo de adaptación es la presencia de transportadores para mantener el pH intracelular. Asimismo, cuando el oxígeno es escaso, se activa el FIH y este factor induce la expresión de la PDK (piruvato deshidrogenasa quinasa) que inhibe la PDH (piruvato deshidrogenasa) impidiendo el paso de piruvato a la mitocondria, dirigiéndose hacia la síntesis de lactato por la LDH (lactato deshidrogenasa) (Shaw, 2006). Además la activación de FIH induce también la expresión de LDH, lo cual también contribuye al aumento de lactato.

Asimismo el ambiente tumoral se caracteriza por la presencia de altos niveles de ROS, lo cual tienen gran importancia en el desarrollo del tumor. Distintos mecanismos tumorigénicos como son la activación de oncogenes, la pérdida de genes supresores de tumores, las mutaciones en el ADN mitocondrial también están asociados al aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en la mitocondria, y este consecuentemente tiene efectos positivos en la progresión tumoral ya que a su vez activan FIH, el cual aumenta la angiogénesis y las adaptaciones metabólicas, y por otro lado también conduce a una activación desmesurada de la señalización del factor de crecimiento, por ello, todo esto impulsa la tumorigénesis (Diebold et al., 2016). Además existen otras vías a través de las que ROS induce la proliferación tumoral como por ejemplo la vía (PI3K). Con el fin de poder beneficiarse del efecto tumorigénico de ROS sin que éstos lleguen a ser citotóxicos, las células cancerosas han desarrollado diversas estrategias protectoras como es el alto nivel de producción de NADPH a través de la vía de las pentosas fosfato.

#### 4.1.2.5. Regulación de la actividad metabólica por la vía PI3K/Akt/mTOR

Como ya se ha explicado, en el cáncer se produce una división celular descontrolada y un crecimiento exacerbado. Para poder sustentar y mantener este crecimiento las células tumorales dependen de las vías anabólicas, estas vías conforman y se consideran procesos de construcción y de obtención de moléculas. Las tres macromoléculas más importantes en el metabolismo del cáncer son: proteínas, lípidos y ácidos nucleicos en orden descendente de formación de masa celular.

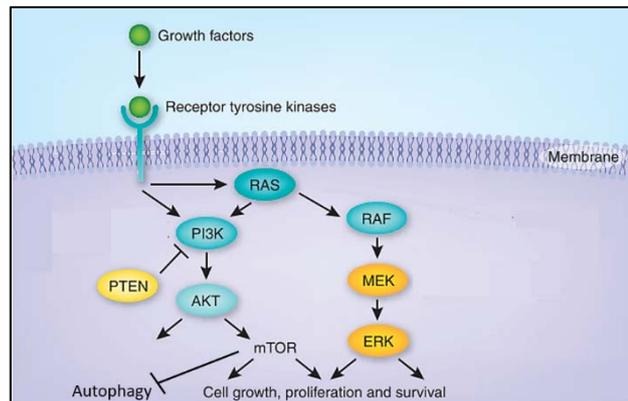
La vía fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)/(Akt)/(mTOR) es la principal vía de señalización que dirige el crecimiento celular y por tanto el control de la biosíntesis de las macromoléculas mencionadas anteriormente. Esta vía se estimula gracias a señales externas de proliferación, principalmente los factores de crecimiento como el factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1) o la propia insulina, los cuales se unen a sus receptores tirosina quinasa. Tras reconocer su ligando, el receptor se autofosforila, PI3K se activa y éste estimula la activación de Akt (figura 4).

Akt presenta diferentes dianas, entre ellos, activa a los factores de transcripción FIH y myc, los cuales inducen la expresión de transportadores de glucosa (GLUT) y de enzimas glucolíticas, favoreciendo por tanto, el proceso de glucólisis, la principal forma de obtención de ATP por parte de la célula tumoral. Como hemos visto antes, FIH además impide la entrada de piruvato en el ciclo de Krebs. Por otro lado, el myc oncogénico, puede activar la absorción de glutamina para proporcionar nitrógeno y carbono necesario (Kaelin y Thompson, 2010).

Una vez Akt ha sido activado mediante la activación e inhibición de diferentes componentes de la vía, se llega a activar el complejo mTOR1, principal responsable de la síntesis de lípidos, nucleótidos y proteínas. Hay que tener en cuenta que esta vía no solamente activa la proliferación celular sino que inhibe varios factores proapoptóticos.

A diferencia de las células sanas, en las células tumorales la vía PI3K-mTOR se activa descontroladamente debido a mutaciones que se producen en diferentes puntos de la vía como pueden ser en los principales genes de crecimiento celular, y en receptores quinasa, haciendo que la vía alcance altos niveles de expresión con mínima estimulación por los factores de crecimiento (DeBerardinis y Chandel, 2016).

Algo a destacar de la vía PI3K-mTOR es que produce la inhibición del proceso de autofagia. La autofagia es un proceso catabólico en el que se forman fagosomas, vesículas que ingieren diferentes orgánulos celulares para luego fusionarse con el lisosoma, que será el encargado de digerir los orgánulos en componentes de menor tamaño que puedan servir como precursores macromoleculares o como nutrientes en vías metabólicas (Mulcahy Levy et al., 2017). La autofagia es una excelente forma de impedir el inicio de cualquier cáncer al realizar una limpieza de mitocondrias y otros orgánulos defectuosos y asegurar una correcta homeostasis celular, sin embargo en cánceres ya establecidos la autofagia tumoral es un medio por el cual las células tumorales aseguran su supervivencia (Janji et al., 2012).



**Figura 4. Resultados de la vías de señalización PI3K (AKT/MTOR) y MAPK (RAS/RAF/MEK/ERK) tras la unión de factores de crecimiento**  
(Imagen modificada de Downward, 2008).

Otra mutación muy frecuente en el cáncer, que afecta a esta vía, se da en la proteína PTEN, una proteína supresora de tumores que mediante la activación de p53 inhibe a la vía PI3K/Akt, permitiendo la reparación celular cuando detecta daños (Pinzón et al., 2009).

Esta vía de señalización se ha llegado a considerar como un objetivo en el desarrollo de tratamiento contra el cáncer. De hecho ya existen fármacos inhibidores de mTOR disponibles como Temsirolimus y Everolimus (Pinzón et al., 2009; Sánchez, 2013).

En la misma línea de receptores tirosina quinasa, encontramos otra vía de señalización que comúnmente presenta mutaciones en cáncer, y esta es la vía MAPK (proteína quinasa activada por mitógenos) a través de la cual se activan proteínas como RAF, MEK y ERK. (Sánchez, 2013).

## 4.2. DIETA CETOGENICA

### 4.2.1. DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LA DIETA CETOGENICA

La KD se caracteriza por estar compuesta en su mayor parte por grasas, y en menor proporción por proteínas, con un aporte muy bajo de carbohidratos. Por tanto la KD invierte la proporción de macronutrientes que se recomienda en una dieta saludable, hecho que ha de tenerse en cuenta a la hora de establecer la necesidad de suplementos nutricionales (Longo et al., 2019; Weber et al., 2020).

La KD clásica fue desarrollada en los años 20 del pasado siglo para tratar la epilepsia refractaria (Wilder, 1921). Esta dieta contiene una proporción 4:1 en grasa respecto a proteínas más carbohidratos, lo cual supone que el 90% de las calorías lo aporta la grasa, el 8% las proteínas y el 2% los carbohidratos. Las grasas contenidas en este tipo de dieta son triglicéridos formados por ácidos grasos de cadena larga, poseen entre 16 y 20 átomos de carbono. Se podría plantear como desventaja de la KD su bajo contenido en carbohidratos, el cual hace difícil a los pacientes mantener la adherencia a la dieta, es por ello que han surgido otras alternativas con el objetivo de mejorar la composición. Además, hay que considerar que la KD clásica 4:1 carece de micronutrientes como son la vitamina B, vitamina D, calcio y hierro, por lo que es necesaria una suplementación ajustada a cada paciente para evitar problemas nutricionales.

La primera alternativa a la KD clásica es la KD basada en triglicéridos de cadena media (MCT). Los MCT presentan diferentes ventajas frente a los de cadena larga ya que gracias a su capacidad para difundir pasivamente por las membranas se absorben al torrente sanguíneo y se oxidan más rápido, lo que supone una obtención de energía más eficaz (Weber et al., 2020). Por otra parte, se ha descrito que los MCT tienen alta capacidad de inducir la síntesis de cuerpos cetónicos, que es el principal objetivo metabólico de la dieta KD (Wilder, 1921), por lo cual la adición de MCT a una KD permite aumentar la cantidad de carbohidratos y de opciones de alimentos, lo que supondría un requerimiento menor de suplementos de micronutrientes. Todo esto conlleva una mayor facilidad en la adherencia de la dieta y supone una ventaja a la hora de usarla en pacientes con patologías como el cáncer ya que permite evitar trastornos nutricionales, teniendo en cuenta que ya de por sí este tipo de enfermedad induce a la

caquexia además de debilitar el sistema inmunitario del paciente (Nebeling y Lerner, 1995; Weber et al., 2020).

Otra alternativa a la KD clásica es la dieta Atkins, caracterizada por una restricción de carbohidratos y énfasis en las grasas. Esta dieta que fue diseñada por el Dr. Robert Atkins con el objetivo de perder peso, permite comidas que contengan 60% de grasas, 30% de proteínas, y 10% de carbohidratos. Como alternativa a la KD clásica en el tratamiento de la epilepsia, se ha utilizado la dieta Atkins modificada (MAD), que presenta un 65% de grasas, 25% de proteínas y 10% de carbohidratos. El principal objetivo de la MAD es el control de las convulsiones de la epilepsia y es una alternativa menos restrictiva que la KD tradicional ya que tiene una menor restricción de ingesta de proteínas y calorías diarias (Sharma y Jain, 2014).

Cabe comentar que en la literatura científica no está claramente definido el término KD ya que muchos estudios definen una KD como cualquier dieta que conduce a un aumento de cuerpos cetónicos en sangre, objetivo que se consigue por ejemplo con dietas en las que no más del 50% del total de calorías proviene de la grasa. Sin embargo, a nivel clínico las dietas utilizadas suelen tener una proporción de grasas a carbohidratos más proteínas de al menos 2: 1 a 3: 1, lo que significa que el porcentaje de calorías adquiridas mediante la grasa es mínimo un 80%. Según los resultados obtenidos en diferentes estudios clínicos, una cetosis duradera se consigue con una dieta 2:1, por lo que podría no ser necesario una dieta 4:1 para pacientes con cáncer (Weber et al., 2020).

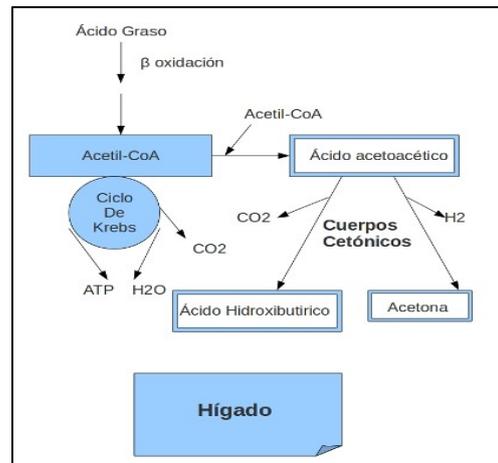
#### **4.2.2. CETOSIS EN LA DIETA CETOGÉNICA**

El objetivo principal de la KD en términos bioquímicos es aumentar la síntesis y utilización de cuerpos cetónicos. Esta finalidad se debe a la doble función que tienen los cuerpos cetónicos, tanto de obtención de energía como el de moléculas de señalización.

La KD es una estrategia terapéutica que pretende simular un estado de cetosis en el cuerpo y esto lo consigue mediante el enriquecimiento en grasas. El estado de cetosis se activa de forma natural durante el ayuno o el ejercicio prolongado.

En ambas condiciones, la energía se obtendrá principalmente a partir de ácidos grasos que provienen de la movilización de lípidos del tejido adiposo. La beta-oxidación de los ácidos grasos genera altos niveles de acetil-CoA que rebosan la capacidad de entrada en el ciclo de Krebs para la obtención de ATP.

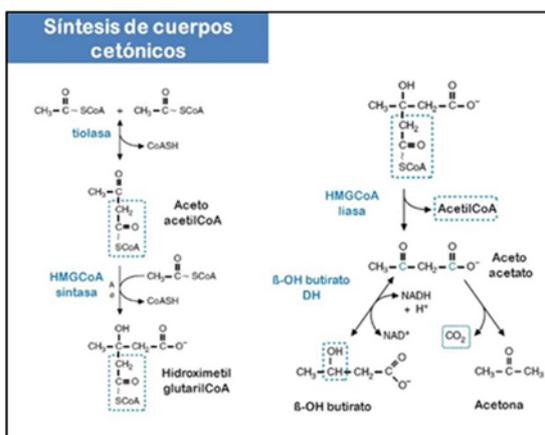
Hay que tener en cuenta que en estas condiciones metabólicas, el hígado es gluconeogénico y el oxalacetato (OAA), necesario para la entrada del acetil-CoA en el ciclo de Krebs, se está utilizando como sustrato gluconeogénico, por tanto no se desvía para la entrada en el ciclo de Krebs junto con el acetil-CoA. Este exceso de acetil-CoA se desvía para sintetizar cuerpos cetónicos (figura 5).



**Figura 5. Movilización de grasas en condiciones de ayuno o ejercicio prolongado.**

#### 4.2.2.1. Cetogénesis

La cetogénesis, que ocurre fundamentalmente en las mitocondrias del tejido hepático, es el



**Figura 6. Formación de cuerpos cetónicos.**

proceso de formación de cuerpos cetónicos (β-OH-butirato, acetoacetato y acetona). A partir del acetil-CoA procedente de la β-oxidación se obtiene acetoacetato que será el precursor de los dos cuerpos cetónicos restantes: β-OH-butirato y acetona (figura 6). Estos cuerpos cetónicos pasan a sangre, y serán transportados al resto de tejidos donde se utilizarán como fuente de energía.

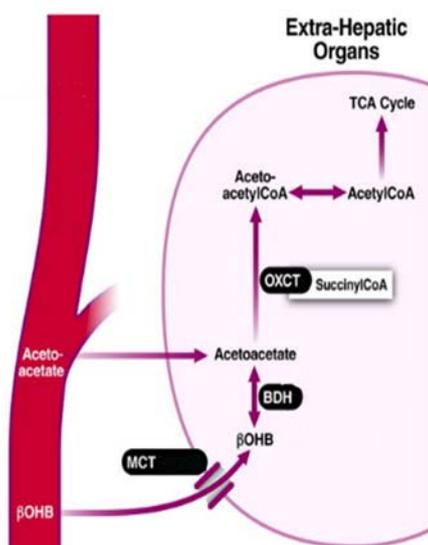
A nivel energético solo son importantes

acetoacetato y  $\beta$ -OH-butirato ya que la acetona se excreta principalmente por los pulmones. El  $\beta$ -OH-butirato juega un papel muy importante por ser el más abundante en sangre.

Dos moléculas de acetyl-CoA procedente de la  $\beta$ -oxidación gracias a la enzima acetoacetyl-CoA tiolasa 1 formarán acetoacetyl-CoA por condensación. Posteriormente tiene lugar el paso clave y limitante de la cetogénesis, catalizado por la enzima hidroximetilglutaril-CoA sintasa, la cual se encarga de adicionar una tercera molécula de acetyl-CoA para formar hidroximetilglutaril-CoA (HMGCoA). Acto seguido, gracias a la enzima HMG-CoA liasa, se produce el primer cuerpo cetónico, el acetoacetato que será el precursor de los dos cuerpos cetónicos restantes:  $\beta$ -hidroxibutirato y acetona, que pasan a sangre para después acabar en los tejidos correspondientes.

#### 4.2.2.2. Cetolisis

La cetolisis se inicia con la entrada en tejidos extrahepáticos de cuerpos cetónicos que se encuentran circulando en el torrente sanguíneo, principalmente en forma de  $\beta$ -OH-butirato, con el objetivo de obtener energía a partir de ellos.



**Figura 7. Uso de los cuerpos cetónicos en tejidos extrahepáticos**  
(Imagen modificada de Newman y Verdin, 2014).

Tras ser absorbidos los cuerpos cetónicos por los tejidos extrahepáticos a través del transportador de monocarboxilato (MCTs) (figura 7), el  $\beta$ -OH-butirato, se convierte en acetoacetato gracias a la enzima  $\beta$ -OH-butirato deshidrogenasa (BDH). La enzima succinyl-CoA transferasa también conocida como OXCT o SCOT, dona el CoA al acetoacetato para formar acetoacetyl-CoA. Esta es la enzima limitante de la velocidad. El hígado no expresa dicha enzima, por ello es capaz de sintetizar cuerpos cetónicos pero no de degradarlos. El último paso de la cetolisis conforma la formación de dos moléculas de acetyl-CoA a partir de acetoacetyl-CoA por la

enzima acetyl-CoA tiolasa. Posteriormente, este acetyl-CoA se oxida a través del ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa para obtener energía.

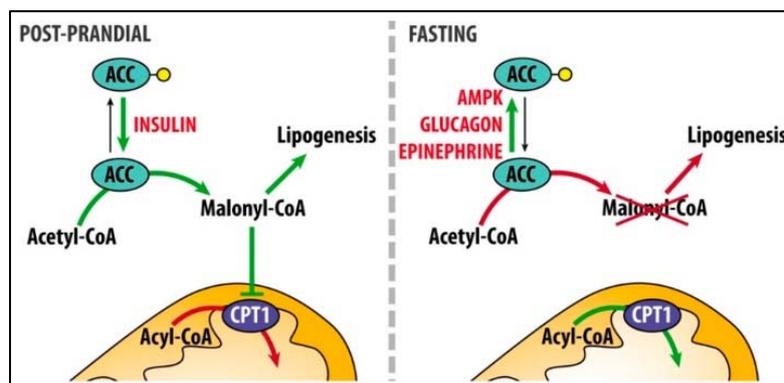
enzima acetyl-CoA tiolasa. Posteriormente, este acetyl-CoA se oxida a través del ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa para obtener energía.

### 4.2.3. REGULACIÓN DE LA CETOGÉNESIS

#### 4.2.3.1. Regulación a nivel hormonal

Son varias las hormonas que regulan el metabolismo de los cuerpos cetónicos, todas ellas asociadas al metabolismo energético (figura 8). Por un lado, la insulina en el periodo postprandial reduce la concentración de cuerpos cetónicos ya que inhibe la lipólisis al suprimir la actividad de la lipasa sensible a hormonas, y esto disminuye la disponibilidad de ácidos grasos para la  $\beta$ -oxidación y la consecuente formación de acetil-CoA disponible para la cetogénesis. Por otro lado, la insulina estimula la desfosforilación y activación de ACC, enzima que cataliza la formación de malonil-CoA y es clave en la síntesis de ácidos grasos. Esta activación supone un aumento de los niveles de malonil-CoA, que conlleva la inhibición de carnitina palmitoiltransferasa I (CPT1), encargada del transporte de ácidos grasos a la mitocondria y en consecuencia se reduce la translocación de acil-CoA a la matriz mitocondrial y por tanto la formación de cuerpos cetónicos en el hígado, haciendo que disminuya la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos.

Por otro lado, la acción del glucagón, cortisol, catecolaminas, hormona del crecimiento y AMP quinasa (AMPK) estimulan la lipólisis, ya que aumentan la fosforilación e inactivación de la ACC, por lo que la carnitina palmitoiltransferasa (CPT1) deja de estar inhibida y se favorece la entrada de acil-CoA al interior de la mitocondria, por tanto se estimula el proceso de  $\beta$ -oxidación (Longo et al., 2019).



*Figura 8. Regulación hormonal en la disponibilidad de cuerpos cetónicos (ACC: Acetil-CoA carboxilasa; CPT1: Carnitina Palmitoiltransferasa) (Imagen tomada de Longo et al., 2019).*

#### **4.2.3.2. Regulación a nivel transcripcional**

En la regulación del metabolismo de los cuerpos cetónicos a nivel transcripcional juega un papel importante el receptor activado por proliferador de peroxisoma  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ), receptor nuclear de la superfamilia de los receptores esteroideos, que actúa como un factor de transcripción. PPAR $\alpha$  es activado por lípidos y regula el catabolismo de ácidos grasos, ya que activa la transcripción de genes implicados en el metabolismo de lípidos y la biosíntesis y utilización de cuerpos cetónicos. El papel clave de este receptor en el metabolismo de los cuerpos cetónicos se puso de manifiesto en estudios *in vivo* en ratones sin PPAR $\alpha$  (PPAR $\alpha$ -null) en los cuales tras 24 horas de ayuno se observó que no solamente mostraban hipoglucemia sino que también los niveles de cuerpos cetónicos eran bajos y sin embargo los niveles de ácidos grasos libres eran altos (Kersten et al., 1999). Esto sugirió que en ausencia de PPAR $\alpha$  se inhibe la captación y oxidación de ácidos grasos. Cabe destacar por ello, su gran importancia en la  $\beta$ -oxidación hepática y la cetogénesis. Por tanto, la alimentación con una KD aumenta los niveles de ácidos grasos libres y también la expresión de genes diana de PPAR $\alpha$  en el hígado.

Por otro lado, se ha descrito que PPAR $\alpha$  estimula la expresión del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) durante la KD. FGF21 es una hormona endocrina expresada en el tejido hepático que además de regular a PPAR $\alpha$  es capaz de controlar otros procesos como la lipólisis y la cetogénesis. Es por ello que el eje PPAR $\alpha$ - FGF21 juega un papel muy importante en la respuesta del cuerpo humano a la KD (Longo et al., 2019).

#### **4.3. EFECTOS DE LA DIETA CETOGÉNICA EN EL CÁNCER**

Tradicionalmente el uso terapéutico de la KD se ha centrado principalmente en el tratamiento de la epilepsia infantil, así como en trastornos neurometabólicos de origen genéticos como son el síndrome de deficiencia de la enzima GLUT1 y piruvato deshidrogenasa. Sin embargo, en la actualidad y debido a los múltiples efectos que tienen los cuerpos cetónicos, desde vías metabólicas hasta vías de señalización, se está enfocando el uso de la KD en el tratamiento del cáncer (Feng et al., 2019; Longo et al., 2019).

Con el fin de conocer cómo pueden influir los cuerpos cetónicos en el desarrollo del proceso tumorigénico, se analizan los diferentes puntos de intervención en los que los cuerpos cetónicos pueden jugar un papel modulador.

#### **4.3.1. A nivel del metabolismo de glucosa**

Como ya se ha explicado anteriormente, el metabolismo energético en las células cancerosas se basa principalmente en el efecto Warburg, un fenómeno bioquímico en el que las células, independientemente de estar en presencia o ausencia de oxígeno, utilizan principalmente el proceso de glucolisis y el lactato producido para obtener energía y proliferar, en lugar de obtenerla a partir de la fosforilación oxidativa.

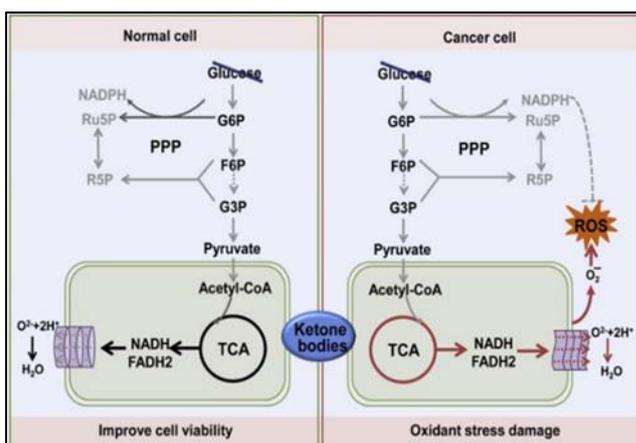
Por ello, la base del uso de la KD en el tratamiento del cáncer es la disminución de los niveles de glucosa para así inhibir la principal fuente de obtención de energía de las células cancerosas. Asimismo, con la KD también se restringen proteínas, limitando el aporte de glutamina, la segunda alternativa energética de las células cancerosas, al mismo tiempo que se está induciendo un estado de cetosis en el entorno celular ([Weber et al., 2018](#)). A partir de este punto, es importante saber si las células cancerosas son o no capaces de adaptar su metabolismo energético a los cuerpos cetónicos.

A diferencia de las células normales, a modo general las células cancerosas tienen restringida su capacidad para metabolizar los cuerpos cetónicos debido a la inflexibilidad metabólica derivada de las múltiples mutaciones que sustentan su inflexibilidad genómica, junto con las alteraciones mitocondriales.

En este sentido, ante situaciones de estrés como la falta de glucosa, las células cancerosas tienen menor capacidad de adaptarse que las células normales ([Seyfried et al., 2011](#)). Si bien, en este punto hay que aclarar que existen ciertos estudios en ratas donde el uso de los cuerpos cetónicos en tejidos sanos y tejidos tumorales era similar y además no se vieron cambios en el crecimiento del tumor ([Longo et al., 2019](#)), por lo que se necesita profundizar en el conocimiento de los tipos de tumores en los que sería eficaz el uso de la KD como adyuvante.

En este sentido, en algunos tipos de cánceres se ha descrito una menor cantidad de enzimas cetolíticas, lo que implica la menor capacidad de utilizar los cuerpos cetónicos. Tisdale en 1983 comparó la actividad de las enzimas cetolíticas ACC, BDH y SCOT en tumores extrahepáticos de animales y humanos (Tisdale y Brennan., 1983) y descubrió que eran altas en corazón, riñones y linfocitos mientras que en los tejidos tumorales eran bajas o indetectables.

Las células normales son capaces de catabolizar los cuerpos cetónicos y a partir de ellos obtener energía en forma de ATP. Sin embargo, el resultado del uso de cuerpos cetónicos en células cancerosas dará lugar a un exceso en la formación de especies reactivas. En estas células se acumula el exceso de electrones y poder reductor proveniente de la oxidación de cuerpos cetónicos, el cual no es usado en la fosforilación oxidativa debido a la anomalía funcional de la mitocondria, ya que su proceso de obtención de energía está fundamentado en el proceso de glucólisis, lo que dará lugar a niveles excesivos de ROS.



**Figura 9. Resultado del uso de cuerpos cetónicos en célula normal y cancerosa** (G6P: Glucosa 6-fosfato; F6P: Fructosa 6-fosfato; G3P: Glicer aldehído 3-fosfato; PPP: vía de las pentosas fosfato; R5P: Ribosa 5-fosfato Ru5P: Ribulosa 5-fosfato; ROS: especies reactivas de oxígeno; TCA: ciclo de ácidos tricarboxílicos) (Imagen tomada de Fenge et al., 2019).

Si bien, como se ha comentado anteriormente, las células cancerosas se benefician de un nivel alto de ROS para seguir proliferando, un aumento desproporcionado de ROS intracelular puede inducir la detención del ciclo celular del cáncer y un estado de estrés oxidativo que llegue a sensibilizar a las células para entrar en apoptosis; o incluso puede llegar a producir un efecto citotóxico en ellas (Figura 9), principio de la radioterapia (Gómez-Quiroz, 2008; Liou y Storz, 2010; Feng et al., 2019).

Este entorno desfavorable para las células cancerosas está apoyado a su vez por bajos niveles de la ruta de las pentosas fosfato, que como se ha indicado anteriormente aporta NADPH

esencial en la eliminación de ROS ya que el bajo nivel de aporte de hidratos de carbono de la KD hace que se encuentre muy disminuida (Feng et al., 2019).

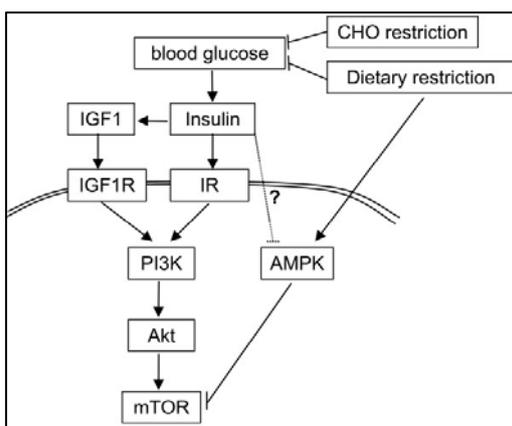
Por tanto, esta alternativa de uso de cuerpos cetónicos puede ayudar a ralentizar el crecimiento tumoral sin suponer efectos nocivos para las células normales.

#### 4.3.2. A nivel de la vía PI3K/Akt/mTOR

La glucosa es responsable de estimular a las células  $\beta$  pancreáticas para que liberen insulina. La insulina va a regular la entrada de glucosa en las células y por tanto su uso para obtener energía. Ante una gran ingesta de carbohidratos y por tanto una tasa de glucemia alta, el páncreas aumenta la secreción de insulina, la cual entre otros mecanismos, promueve la interacción de la hormona del crecimiento con su receptor para producir los factores de crecimiento insulínico 1 (IGF-1) en el hígado. Esto fomenta tanto el crecimiento tumoral como la proliferación de células cancerosas que sustenta al cáncer.

Por tanto, la KD disminuyen la progresión del tumor al suprimir la vía insulina/IGF, que implica la vía de señalización intracelular PI3K/ (Akt)/ (mTOR) (figura 10) que como se ha dicho anteriormente es el principal responsable de la síntesis de lípidos, nucleótidos y proteínas.

Por otro lado, la KD produce un aumento de la cantidad de proteína AMPK, la cual inhibe a mTOR (figura 10) y así el crecimiento del tumor y la proliferación de las células cancerosas (Shalaby, 2017).



**Figura 10. Efectos de la dieta cetogénica en la vía PI3K/Akt/mTOR**

(IR: receptor de insulina, CHO restriction: restricción de carbohidratos)  
(Imagen tomada de Klement y Kämmerer, 2011).

Como ya se ha comentado anteriormente, la vía PI3K-mTOR produce la inhibición del proceso de autofagia. El concepto de autofagia está siendo últimamente conocido por su activación en el ayuno prolongado, pero además actualmente se está estudiando cuáles son sus posibles caras en el tratamiento del cáncer ya que existen evidencias clínicas del uso seguro de la inhibición de la autofagia. Por un lado, la inhibición de la autofagia en terapias contra el cáncer se fundamenta en que la autofagia es capaz de proteger a las células de la apoptosis, es por tanto un objetivo lógico donde actuar. Sin embargo, como ya hemos visto, la autofagia tiene una doble cara en el cáncer y la degradación que se produce en la autofagia puede implicar degradación de reguladores proapoptóticos o antiapoptóticos siendo por tanto en este caso contraproducente. Para ello, se debe comprender en profundidad que sustratos es capaz de degradar la autofagia y que papel cumpliría en el proceso de tumorigénesis ya que los efectos en el cáncer dependen del contexto y pueden ser beneficiosos o perjudiciales (Mulcahy Levy et al., 2019).

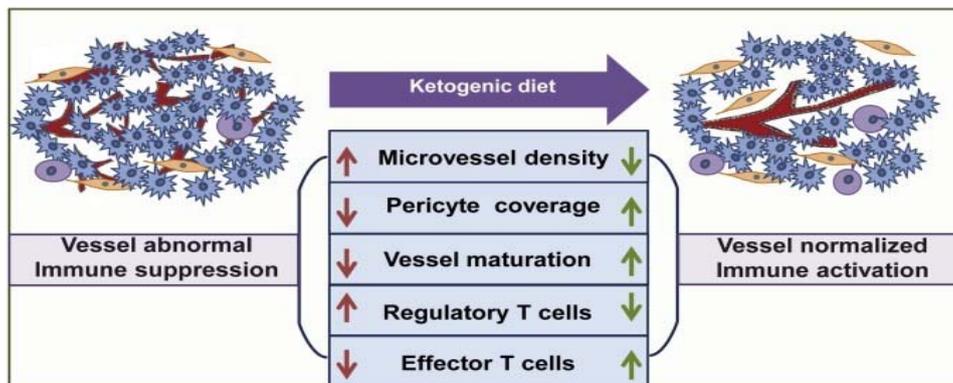
#### **4.3.3. A nivel de ambiente tumoral**

Ya hemos visto que las células cancerosas exhiben un ambiente tumoral que les facilite la progresión tumoral mediante procesos como la mejora de la vascularización, la represión del sistema inmune o la inducción de la inflamación (Weber et al., 2020). En gliomas de algunos modelos de ratones, la KD o una restricción calórica han inducido la reducción de la vascularización tumoral y además han disminuido factores angiogénicos importantes como son FIH-1 $\alpha$  y los niveles del receptor 2-VEGF, los cuales soportan el proceso de tumorigénesis (Woolf et al., 2015). A pesar de que existan evidencias de los efectos anti-angiogénicos de la KD, el mecanismo aún no está totalmente desarrollado (Longo et al., 2019).

Por otro lado, existen evidencias en estudios *in vitro* e *in vivo* de que la KD y los cuerpos cetónicos, en concreto  $\beta$ -OH-butirato, tienen efectos anti-inflamatorio al suprimir el inflamasoma NLRP3 y reducir factores inflamatorios como son el TNF- $\alpha$ , IL-1, -6 y -18 y la prostaglandina E2 (Weber et al., 2020).

Asimismo, cabe destacar el papel de la KD en los niveles de ROS. Si bien la producción de ROS en tejidos tumorales se encuentra aumentada, lo que estimula la progresión tumoral y la resistencia a diferentes terapias, ya hemos comentado que la KD incrementa ROS en las células tumorales y este alto nivel de ROS puede llevar a citotoxicidad. Sin embargo, la KD puede

proteger del daño oxidativo a las células sanas. Así, existen estudios preclínicos que describen beneficios de la KD en el cáncer, ya que la implantación de la KD aumentó el sistema antioxidante glutatión en las células sanas (Jarret et al., 2008; Milder et al., 2010). Por otro lado, en un modelo de glioma en ratón, la KD disminuyó el nivel de producción de ROS (Stafford et al., 2010; Scheck et al., 2012). En ambos casos, los resultados suponen una protección frente a ROS en las células sanas, lo cual sustenta el uso de la KD como coadyuvante de tratamientos como la radioterapia, basadas en el aumento de ROS. Sin embargo, se necesitan ensayos clínicos que determinen la eficacia en pacientes (Weber et al., 2018; Longo et al., 2019).



*Figura 11. La regulación de la dieta cetogénica en un microambiente tumoral (Imagen tomada de Feng et al., 2019).*

#### 4.3.4. Cuerpos cetónicos como metabolitos mediadores de vías de señalización

Los posibles efectos antitumorales de la KD no solo están atribuidos a los bajos niveles de glucosa en sangre, se ha descrito también la función de los cuerpos cetónicos como mediadores clave de señalización.

El receptor de ácido hidroxicarboxílico 2 (HCA2) también conocido como GPR109 es un receptor acoplado a proteína G que es activado por la unión de  $\beta$ -OH-butirato. Se han observado efectos supresores de tumorigénesis de GPR109 en cáncer de colon y de mama en diferentes modelos de ratón (Weber et al., 2020). En el tratamiento con KD, los altos niveles de

$\beta$ -OH-butilato al estimular al receptor podría aumentar la apoptosis y disminuir la supervivencia en las células cancerosas (Feng et al., 2019).

#### **4.3.5. Efectos de los cuerpos cetónicos en la expresión génica**

Las histonas desacetilasas (HDAC) son enzimas que eliminan los grupos acetilo de los residuos de lisinas que se encuentran en las proteínas histonas y no histonas. La desacetilación de histonas va a dar lugar a una compactación de la cromatina impidiendo así la expresión génica. Por tanto, la inhibición de las HDAC resulta en una hiperacetilación de histonas, disminuyendo la condensación de la cromatina y facilitando la transcripción de genes y la expresión génica.

Las HDAC tienen un papel fundamental en el cáncer y se han observado incrementos en su expresión en diferentes tipos de cáncer (Li y Seto, 2016). Hay que tener en cuenta que las HDAC producen la represión de genes supresores de tumores ya que desacetilan las histonas de estos genes lo que resulta en una disminución de la expresión, propiciando la aparición y desarrollo del tumor. Es por ello, que una de las investigaciones en la terapia del cáncer se basa en moléculas que inhiben la actividad de las HDAC.

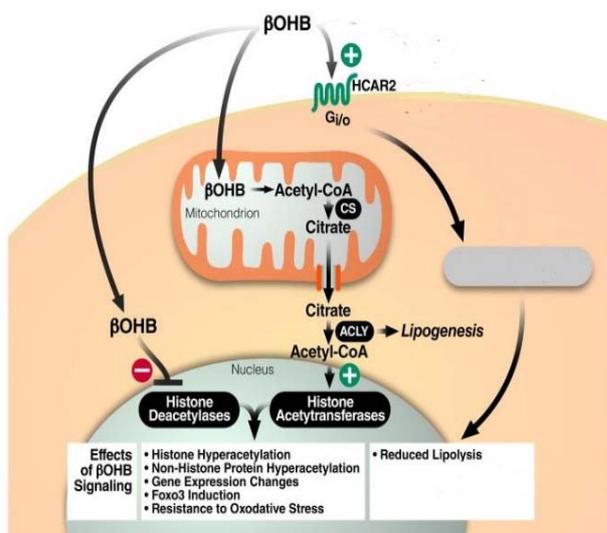
Cabe destacar la función que se le atribuye al cuerpo cetónico  $\beta$ -OH-butilato como inhibidor de las histonas desacetilasa de clase I (HDAC I) dando como resultado una hiperacetilación de histonas (Shimazu et al., 2013). Además, el metabolismo de  $\beta$ -OH-butilato aumenta los niveles intracelulares de acetil-CoA, suministrando sustrato adicional para la acetilación de proteínas. En general, todos los estados asociados con un mayor uso de lípidos y por tanto una alta producción de acetil-CoA, como son el ayuno, la restricción calórica y las dietas altas en grasas, producen un aumento de la acetilación.

La inhibición de las HDAC por el  $\beta$ -OH-butilato está relacionada con cambios en la transcripción de diversos genes, como los genes que codifican los factores de resistencia al estrés oxidativo FOXO3 y MT2. El tratamiento de las células con  $\beta$ -OH-butilato aumentó la acetilación de histonas en los promotores de FOXO3 y MT2, y por tanto aumentó la expresión de ambas. Esto supone una protección contra el estrés oxidativo en las células sanas (Shimazu et al., 2013). Por otra parte la inducción de FOXO3 a través del  $\beta$ -OH-butilato es un enfoque importante en la terapia contra el cáncer ya que FOXO3 también se asocia a la detección del ciclo celular, senescencia y muerte celular y se conoce como un gen supresor de tumores. En

este sentido, la expresión de FOXO3 está disminuida con frecuencia en el cáncer como respuesta adaptativa a este, en particular en células resistentes a medicamentos quimioterapéuticos (Alasiri et al., 2019).

Finalmente, la hiperacetilación resultante de la inhibición de las HDAC por  $\beta$ -OH-butirato no solo afecta a la expresión génica ya que el proceso de acetilación también afecta funcionalmente a proteínas no histonas como son myc y p53, el gen supresor de tumores

afectado con mayor frecuencia en cáncer, entre otras (Fernández, 2014; Newman y Verdin, 2014; Feng et al., 2019; Weber et al., 2020). Así se considera que la hiperacetilación de p53 y su estabilización, podría contribuir a la gran disminución de la incidencia de cáncer en ratones que habían sido alimentados con KD durante un largo periodo (Roberts et al., 2017).



**Figura 12. Señalización celular y cambios en la expresión génica mediado por  $\beta$ -OH-butirato ( $\beta$ -OHB)**  
(CS: Citrato sintasa; ACLY: ATP citrato liasa)  
(Imagen modificada de Newman y Verdin, 2014).

#### 4.3.6. Uso de la dieta cetogénica

El tratamiento estándar en la mayoría de los pacientes oncológicos es una combinación de cirugía con quimioterapia o radioterapia, sin embargo existen otro tipo de terapias como son la inmunoterapia o la terapia dirigida. La inmunoterapia es una terapia biológica cuyo objetivo es ayudar al sistema inmunitario a combatir el cáncer con distintos abordajes como, por ejemplo, el uso de anticuerpos monoclonales (Instituto Nacional del Cáncer (NIH), 2016).

Las terapias clásicas vienen acompañadas de importantes limitaciones, así a pesar de la alta capacidad que tiene la quimioterapia y la radioterapia en erradicar células tumorales, estas terapias van a producir daños inevitables en células sanas y además algunos de los tratamientos que están surgiendo en la actualidad tienen aplicaciones limitadas debido a sus

graves efectos adversos (Weber et al., 2020). Por otra parte, ya se ha comentado que en algunos casos las células cancerosas tienen mecanismos de resistencia frente al efecto citotóxico de estos tratamientos. Así, algunos tipos de cáncer como por ejemplo el cáncer de mama triple negativo, no disponen de un tratamiento estándar eficaz. Por todo ello es prioritario desarrollar nuevos enfoques que mejoren la eficacia terapéutica (Iyikesici et al., 2017).

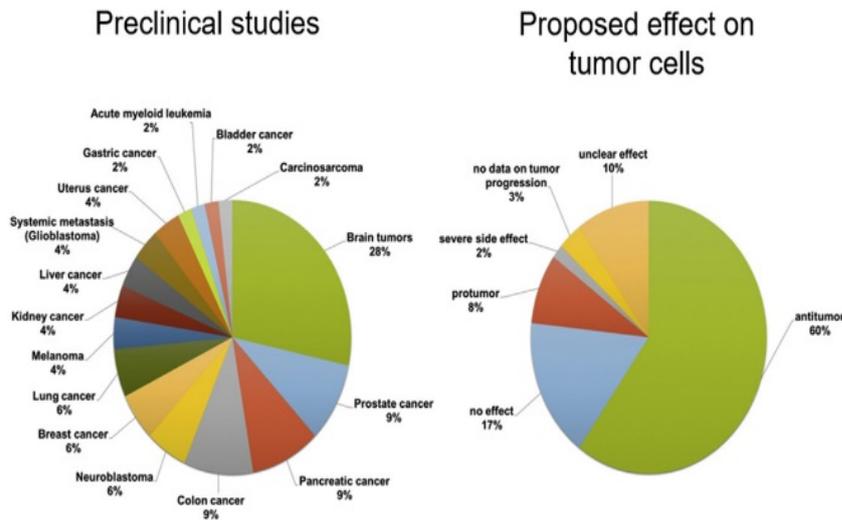
La dependencia de glucosa junto con el resto de las diferentes alteraciones metabólicas que se producen en las células tumorales, llevan a considerar la KD como un adyuvante prometedor en el tratamiento oncológico al crear un entorno metabólico desfavorable para las células cancerosas. Además, debido al diferente comportamiento metabólico entre las células tumorales y las células normales, el aumento de cuerpos cetónicos inducido por la KD actúa a su vez como una alternativa de obtención de energía en células sanas (Weber et al., 2020).

La mayoría de los estudios preclínicos y clínicos defienden el uso de la KD en combinación con terapias estándar debido a que junto a su capacidad para mejorar los efectos antitumorales de la quimioterapia y radioterapia clásicas, presentan seguridad, tolerabilidad y aumento de la calidad de vida (Weber et al., 2020). En este punto cabe resaltar que existen estudios en los que se ha encontrado normalización de los perfiles lipídicos en pacientes oncológicos que recibieron una KD: reducción del colesterol total, del colesterol LDL y del colesterol HDL (Rossi-Fanelli et al., 1991; Schmidt et al., 2011; Santos et al., 2018). Sin embargo, es necesario que la KD sea evaluada en un entorno preclínico según el tipo o subtipo de cáncer ya que la eficacia y seguridad dependen fundamentalmente de la entidad y el genotipo tumoral (Weber et al., 2018).

En la actualidad ya existe un importante número de estudios encaminados a analizar la potencialidad de la KD en el tratamiento del cáncer. Las siguientes gráficas dan una visión general de los estudios realizados, a nivel preclínico y clínico, sobre el efecto de la KD en el tratamiento de distintos tipos de tumores, así como los posibles efectos pro o antitumoral que derivan del uso de la KD.

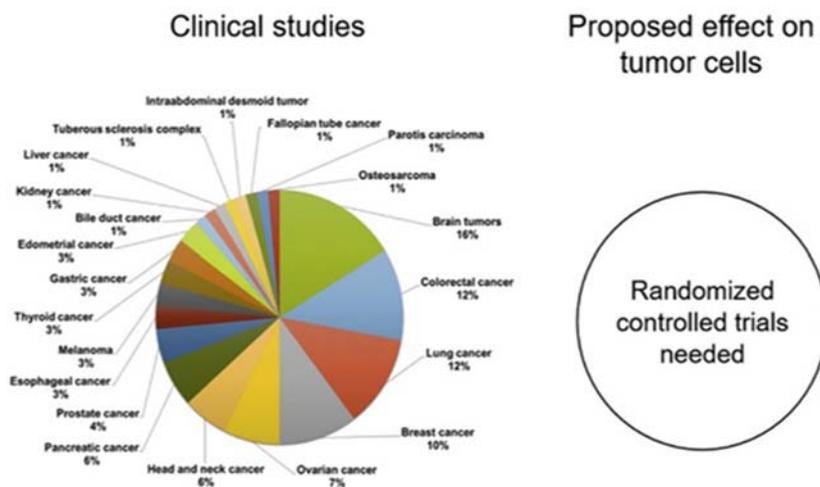
En la figura 13, a la izquierda se representan los tipos de tumores en los que se han realizado estudios preclínicos con KD y el porcentaje de ellos. El porcentaje de estudios preclínicos en la mayoría de tumores (pancreático, próstata, gástrico, pulmón...) se encuentra entre un 2% y un

9%, siendo el mayor número de estudios los realizados en cáncer cerebral con un 28%. A la derecha se encuentran los posibles efectos obtenidos en el cáncer tras el uso de la KD en estos estudios, siendo el más predominante el efecto antitumoral con un 60%, sin olvidar el efecto protumoral que representa un 8% de los efectos.



*Figura 13. Estudios preclínicos y los posibles efectos de dieta cetogénica en las células cancerosas (Imagen tomada de Weber et al., 2020).*

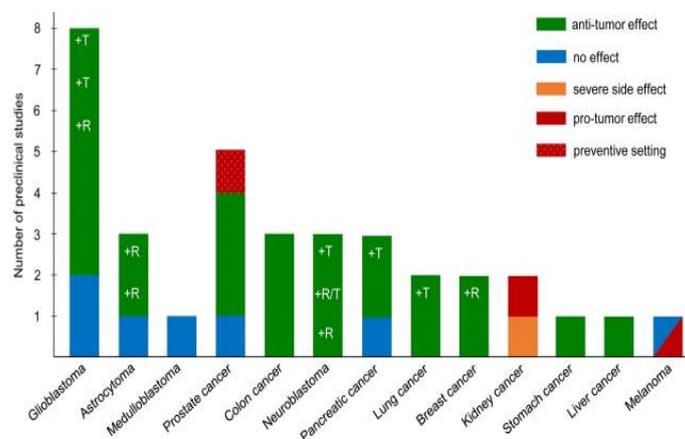
En esta segunda gráfica (figura 14) se representan estudios clínicos. A la izquierda se observa que el porcentaje de estudios sobre el efecto de KD en distintos tipos de tumores está más igualado que en los estudios preclínicos, encontrándose entre un 1% y un 16% correspondiendo este último valor al tumor cerebral. Sin embargo, en los estudios clínicos no se pueden hacer conclusiones definitivas de los efectos posibles obtenidos tras el uso de la KD ya que se necesita un mayor número de ensayos aleatorios controlados (Rossi-Fanelli et al., 1991; Schmidt et al., 2011; Santos et al., 2018).



*Figura 14. Estudios clínicos y los posibles efectos de dieta cetogénica en las células cancerosas (Imagen tomada de Weber et al., 2020).*

### 4.3.6.1. Evidencia preclínica

A nivel preclínico, ya contamos con un importante número de estudios que proporcionan evidencia de los efectos anti-tumorales de la KD (figura 15) (Klement, 2017). Las investigaciones realizadas en los diferentes tipos de tumores se han realizado en ratones tanto machos como hembras, mediante aplicación de xenoinjertos (Morscher et al., 2015) o bien se utilizaron ratas con mutaciones en determinados genes a las que se le alimentaron con una KD durante 4, 6 y 8 meses (Liśkiewicz et al., 2016). Durante los tratamientos se monitorizaron diferentes parámetros clínicos; así parámetros como el volumen del tumor, peso corporal del ratón y valores de glucosa en sangre y cuerpos cetónicos se controlaron dos veces por semanas en un estudio realizado en ratones con xenoinjertos de neuroblastoma a los que se alimentó con una KD rica en ácidos grasos de cadena media como adyuvante en tratamiento metronómico con ciclofosfamida (Aminzadeh-Gohari et al., 2017). En los estudios recogidos en esta gráfica, se usó la KD sola o bien combinada con restricción calórica.



**Figura 15. Evidencia preclínica del efecto de la KD sobre el crecimiento tumoral.** Sobre el eje de abscisas se representan los diferentes tipos de tumores y en el eje de ordenadas el número de estudios preclínicos que se realizaron para cada tipo de tumor. R: estudios de KD con restricción de calorías. T: estudios de KD siendo adyuvante en tratamientos tradicionales. Cada color muestra los diferentes tipos de efectos de la KD en el tumor (Imagen tomada de Weber et al; 2018).

La mayor evidencia de efectos supresores de tumores se encuentra en los estudios asociados a glioblastoma, mientras que los beneficios encontrados en otros tipos de tumores cerebrales

(astrocitomas y meduloblastomas) fueron bajos o nulos. En otros tipos de tumores cerebrales como el neuroblastoma, se recogen 3 estudios y en todos ellos con efecto positivo. En uno de los estudios se encontró que el crecimiento de xenoinjertos se redujo significativamente mediante una KD con proporción 2:1 y restricción calórica, sin embargo en el caso de aplicar una restricción calórica hay que tener especial precaución ya que estaría contraindicada en pacientes oncológicos donde el riesgo de caquexia es alto (Weber et al., 2018).

Un número de entre 2 a 3 estudios en cáncer de próstata, colon, pancreático y de pulmón dieron como resultado evidencias firmes de efectos antitumorales en el uso de la KD (Klement, 2017). Cabe señalar que en uno de los estudios realizados en el cáncer de próstata, la KD se utilizó como preventivo en lugar de terapéutico. En el cáncer de mama, estómago e hígado solamente un estudio respalda el efecto anti-tumoral en el uso de la KD sola (Vidali et al., 2017).

A pesar de que los resultados de estudios preclínicos indiquen un efecto antitumoral en lugar de un efecto pro-tumoral de la KD, éstos últimos no se pueden descartar *per se*. Así, en el cáncer de riñón, se obtuvieron efectos pro-tumorales en un modelo de rata con esclerosis tuberosa, (Liskiewicz, et al., 2016) trastorno genético en el que se produce el crecimiento de tumores benignos en diferentes partes del cuerpo. Este efecto pro-tumoral con KD también se observó en un modelo de rata con xenoinjerto de melanoma humano positivo para BRAF y V600E (Xia et al., 2017). A la vista de los resultados preclínicos, se pone de manifiesto que es muy importante conocer detalladamente el mecanismo de acción de la KD ya que la viabilidad de su uso como terapia adyuvante en el cáncer depende principalmente del tipo de tumor y sus alteraciones genéticas (Weber et al., 2018).

#### **4.3.6.2. Evidencia clínica**

Como se muestra en la figura 15, el potencial terapéutico de la KD se ha investigado principalmente en modelos animales de tumores cerebrales (Seyfried et al., 2015), es por ello que la mayoría de los estudios clínicos se están realizando en pacientes con glioblastoma (Weber et al., 2018). Teniendo en cuenta la falta de resultados homogéneos y concluyentes sobre el efecto antitumoral de la KD, la dieta cetogénica se considera más apropiada como tratamiento de apoyo en combinación con terapias tradicionales (Klement, 2019).

En cuanto a los estudios en humanos sobre el uso de la KD como adyuvante en el tratamiento oncológico, hay que aclarar que no existe un número satisfactorio de estudios estandarizados en clínica y suele tratarse de estudios clínicos preliminares con limitaciones como cohortes de estudio pequeñas, diseños de estudios heterogéneos, cumplimiento deficiente de la dieta, o bien regímenes no comparables o sin estandarización de la KD a seguir. A pesar de ello, sí que se ha llegado a la conclusión de que la intervención dietética adyuvante puede reducir los efectos citotóxicos de la terapia clásica tumoral o reducir la duración y además mejorar la calidad de vida de los pacientes (Vidali et al., 2015).

En la siguiente tabla se han recogidos los datos más relevantes pertenecientes a un total de 30 estudios clínicos (Weber et al., 2020), en este caso la KD se aplicó como tratamiento coadyuvante, bien sola o en combinación con la restricción calórica (tabla 4).

Tipo cáncer	Tamaño grupo(n)	Estudio completado(n)	Tipo de dieta	Otros TTO	Resultados
Glioblastoma	1	1/1	CR-KD (4:1) 14 días CR-KD 5 meses CR	ST	-TR a los 2 M. A las 10 S de suspensión de CR: reproducción.
Glioblastoma	1	1/1	CR-KD (4:1) 9 meses	CT + RT + medicación + HBOT	-TR Continuó la KD y la terapia 20 M después: mayor TR
Glioblastoma	53	6/6	KD (5) CR-KD (1) 9 meses	RT (4/6)	-KD → 5 TP. -CR-KD → no recurrencia 12M post RT
Astrocitoma maligno en estadio avanzado	2	2/2	KD - 70% kcal grasa - 30% kcal de CHO y proteína	ST	-TR: 5 y 4 años después del diagnóstico
Glioblastoma y gliomatosis cerebral	9	2/5 4/4	KD 4:1 (5) CD (4) 2-31 meses	ST (4/5, 4/4)	-KD → 1 SD 1 TP -KD intermitente → 3 TP -CD → 2 SD, 2TP
Cáncer de mama triple negativo	1	1/1	KD 6 meses	MSCT + HT +BHOT	Respuesta TR: clínica, radiológica y patológica

**Tabla 4. Estudios clínicos del uso de la dieta cetogénica en pacientes con cáncer**

(M: meses; S: semanas; KD: dieta cetogénica; CD: dieta control (cualquier dieta dada a un grupo control); CR-KD: KD con restricción de calorías; ST: terapia estándar; RT: radioterapia; CT: quimioterapia; TP: progresión tumoral; TR: regresión tumoral; SD: enfermedad estable; HBOT: terapia con oxígeno hiperbárico; MSCT: quimioterapia con apoyo metabólico; HT: hipertermia)

(Tabla modificada de Weber et al., 2020).

dieta únicamente durante el tiempo de aplicación de radioterapia o quimioterapia o restringiendo las cantidades administradas (Zuccoli et al., 2010; Klement y Sweeney, 2016). Por otro lado cabe destacar algunos resultados provisionales del estudio clínico de fase I realizado por Klement y su grupo en el cual se concluye que una KD parcial, como puede ser un desayuno cetogénico rico en MCT y aminoácidos después de la radioterapia, tiene efectos favorables similares a la KD aplicada durante todo el periodo de radioterapia (Klement y Sweeney, 2016). Esto concluye en que el momento de administración y estadio de la enfermedad son factores que influyen en la eficacia. Como se observa en la tabla 4, la eficacia de la KD en la remisión del crecimiento tumoral aún no está completamente establecida. Sin embargo al menos se puede considerar su aplicación junto a las terapias tradicionales contra el cáncer para mejorar la calidad de vida y ayudar a sobrepasar la quimioterapia y radioterapia (Schmidt et al., 2011).

## 5. CONCLUSIONES

- I. Los tratamientos tradicionales para el cáncer como son la quimioterapia y la radioterapia son muy efectivos a la hora de erradicar células tumorales pero también suponen efectos nocivos para las células sanas, empeorando por tanto la salud del paciente. Por ello, es emergente la búsqueda de nuevas alternativas contra el cáncer.
- II. Las nuevas terapias adyuvantes en el cáncer están enfocadas a las diferentes características del cáncer y los requerimientos especiales en base a la reprogramación metabólica exhibida en las células cancerosas, destacando el elevado consumo de glucosa y alta tasa de glucólisis (Efecto Warburg). Es así, como surgen terapias dirigidas a estos cambios, como es por ejemplo la dieta cetogénica.
- III. La dieta cetogénica supone una reducción de glucosa en sangre y un aumento de cuerpos cetónicos, lo que da lugar no solo a un entorno desfavorable para las células cancerosas, sino un aporte de energía alternativo para las células sanas. Además, los cuerpos cetónicos al ser moléculas de señalización interfieren en múltiples vías necesarias para el crecimiento tumoral.
- IV. En desventaja, la variabilidad de proporciones en la dieta cetogénica así como su difícil adherencia y los posibles efectos en la nutrición y estado de salud del paciente, hace que no sea clara la aplicación de la dieta cetogénica en determinados pacientes como remisión del crecimiento tumoral.
- V. La mayoría de estudios preclínicos y varios estudios clínicos apoyan un efecto antitumoral del uso de la dieta cetogénica como adyuvante en terapias tradicionales. Sin embargo se han descrito, aunque no numerosos, efectos protumorales de la dieta cetogénica. Por tanto otra limitación de este tipo de dieta es el posible uso de cuerpos cetónicos como fuente energética por ciertos tipos de tumores. Es por ello necesario un mayor número de estudios clínicos aleatorios controlados.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia SINC (Servicio de Información y Noticias Científicas). Los oncólogos alertan del 'limbo diagnóstico' de los futuros pacientes de cáncer por la covid. [en línea]. [Consultado en Febrero 2021]. Disponible en: [https://www.agenciasinc.es/Noticias/Los-oncologos-alertan-del-limbo-diagnostico-de-los-futuros-pacientes-de-cancer-por-la-covid?fbclid=IwAROMu-iQ0i0\\_3wEZOICN7qUwIDWsmXBXRkrFpYHDP7p2o73jvuVN30\\_APHY](https://www.agenciasinc.es/Noticias/Los-oncologos-alertan-del-limbo-diagnostico-de-los-futuros-pacientes-de-cancer-por-la-covid?fbclid=IwAROMu-iQ0i0_3wEZOICN7qUwIDWsmXBXRkrFpYHDP7p2o73jvuVN30_APHY)
2. Alasiri G, Jiramongkol Y, Zona S, Fan LYN, Mahmud Z, Gong G et al. Regulation of PERK expression by FOXO3: a vulnerability of drug-resistant cancer cells. *Oncogene*. 2019; 38(36): 6382-98.
3. Aminzadeh-Gohari S, Feichtinger RG, Vidali S, Locker F, Rutherford T, O'Donnel M. A ketogenic diet supplemented with medium-chain triglycerides enhances the anti-tumor and anti-angiogenic efficacy of chemotherapy on neuroblastoma xenografts in a CD1-nu mouse model. *Oncotarget*. 2017; 8(39): 64728-44.
4. CáncerQuest. Biología del cáncer 2019 [en línea]. [Consultado en noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.cancerquest.org/es/biologia-del-cancer>
5. Catherine Sánchez N. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2013; 24(4): 553-62.
6. DeBerardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, Thompson CB. The Biology of Cancer: Metabolic Reprogramming Fuels Cell Growth and Proliferation. *Cell Metab*. 2008; 7: 11-20.
7. DeBerardinis RJ, Chandel NS. Fundamentals of cancer metabolism. *Sci Adv*. 2016; 2(5): e1600200.
8. Diebold L, Chandel NS. Mitochondrial ROS regulation of proliferating cells. *Free Radic Biol Med*. 2016; 100: 86-93.
9. Downward J. Targeting RAS and PI3K in lung cancer. *Nat Med*. 2008; 14(12): 1351-6.
10. Durán R V. Metabolismo del cáncer: comiendo con tu enemigo. SEBBM. 2019.
11. Eagle H, Oyama VI, Levy M, Fleischman R. The growth response of mammalian cells in tissue culture to L-glutamine and L-glutamic acid. *J Biol Chem*. 1956; 218(2): 607-16.
12. Feduchi Canosa E, Blasco Castiñeyra I, Romero Magdalena CS, Yañez Conde E. *Bioquímica: conceptos esenciales*. 1ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2010.
13. Feng S, Wang H, Liu J, AA J, Zhou F, Wang G. Multi-dimensional roles of ketone bodies in cancer biology: Opportunities for cancer therapy. *Pharmacol Res*. 2019; 150(104500).
14. Fernández AB. Las HDAC en la regulación de la expresión génica y el cáncer. *MoleQla Rev Ciencias Univ Pablo Olavide*. 2014; 13.
15. Fraga A, Ribeiro R, Medeiros R. Hipoxia tumoral. Papel del factor inducible por hipoxia. *Actas Urol Esp*. 2009; 33(9): 941-51.
16. García-Luna PP, Campos JP, Cunill JLP. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutr Hosp*. 2016; 21(3): 10-6.
17. Goetzman ES, Prochownik EV. The role for myc in coordinating glycolysis, oxidative phosphorylation, glutaminolysis, and fatty acid metabolism in normal and neoplastic tissues. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9(129).
18. Gómez-Quiroz LE. Especies Reactivas de Oxígeno y Cáncer. En: Dr. Martín Martínez Moreno, editor. *Radicales libres y estrés oxidativo. Aplicaciones médicas*. 1ª ed. México: Manual moderno; 2008.

19. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). ¿Qué es el cáncer? 2015 [en línea]. [Consultado en noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es/>
20. Iyikesici MS, Slocum AK, Slocum A, Berkarda FB, Kalamian M, Seyfried TN. Efficacy of Metabolically Supported Chemotherapy Combined with Ketogenic Diet, Hyperthermia, and Hyperbaric Oxygen Therapy for Stage IV Triple-Negative Breast Cancer. *Cureus*. 2017; 9(7): e1445.
21. Janji B et al. Role of Autophagy in Cancer and Tumor Progression. En: Yannick Bailly, editor. *Autophagy - A Double-Edged Sword - Cell Survival or Death?*. Luxemburgo: IntechOpen; 2013. 190-215.
22. Jarrett SG, Milder JB, Liang LP, Patel M. The ketogenic diet increases mitochondrial glutathione levels. *J Neurochem*. 2008; 106(3): 1044-51.
23. Kaelin WG, Thompson CB. Q and A: Cancer: clues from cell metabolism. *Nature*. 2010; 465: 562-4.
24. Kersten S, Seydoux J, Peters JM, Gonzalez FJ, Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  mediates the adaptive response to fasting. *J Clin Invest*. 1999; 103(11): 1489-98.
25. Klement RJ, Kämmerer U. Is there a role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention of cancer?. *Nutr Metab (Lond)*. 2011; 8(75): 1-16.
26. Klement RJ, Sweeney RA. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: II. Protocol of a randomised phase I study (KETOCOMP). *Clin Nut ESPEN*. 2016; 12: E1-E6.
27. Klement RJ. Beneficial effects of ketogenic diets for cancer patients: a realist review with focus on evidence and confirmation. *Med Oncol*. 2017; 34(132).
28. Klement RJ. The emerging role of ketogenic diets in cancer treatment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019; 22(2): 129-34.
29. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*. 2009; 50(2): 304-17.
30. Lee EYHP, Muller WJ. Oncogenes and tumor suppressor genes. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010; 2(10): a003236.
31. Levy JMM, Towers CG, Thorburn A. Targeting autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2017; 17(9): 528-42.
32. Li Y, Seto E. HDACs and HDAC Inhibitors in Cancer Development and Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016; 6(10): a026831.
33. Liou GY, Storz P. Reactive oxygen species in cancer. *Free Radic Res*. 2010; 44(5): 479-96.
34. Liskiewicz AD, Kasprowska D, Wojakowska A, Polanski K, Lewin-Kowalik J, Kotulska K, et al. Long-term High Fat Ketogenic Diet Promotes Renal Tumor Growth in a Rat Model of Tuberous Sclerosis. *Sci Rep*. 2016; 6(21807).
35. Longo R, Peri C, Cricrì D, Coppi L, Caruso D, Mitro N, et al. Ketogenic diet: A new light shining on old but gold biochemistry. *Nutrients*. 2019; 11(2497).
36. Longo VD, Fontana L. Calorie restriction and cancer prevention: metabolic and molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci*. 2010; 31(2): 89-98.

37. Martin-McGill KJ, Marson AG, Smith CT, Jenkinson MD. The Modified Ketogenic Diet in Adults with Glioblastoma: An Evaluation of Feasibility and Deliverability within the National Health Service. *Nut and Can.* 2018; 70(4): 643-49.
38. Milder JB, Liang L, Patel M. Acute oxidative stress and systemic Nrf2 activation by the ketogenic diet. *Neurobiol Dis.* 2010; 40(1): 238-44.
39. Morscher RJ, Aminzadeh-Gohari S, Feichtinger RG, Mayr JA, Lang R, Neureiter D et al. Inhibition of Neuroblastoma Tumor Growth by Ketogenic Diet and/or Calorie Restriction in a CD1-Nu Mouse Model. *Plos One.* 2015; 10(6): e0129802.
40. Mulcahy Levy JM, Towers CG, Thorburn A. Targeting autophagy in cancer. *Nat Rev Canc.* 2017; 17(9): 528-42.
41. Nebeling LC, Lerner E. Implementing A Ketogenic Diet Based on Medium-chain Triglyceride Oil in Pediatric Patients with Cancer. *J Am Diet Assoc.* 1995; 95(6): 693-7.
42. Newman JC, Verdin E. Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends Endocrinol Metabol.* 2014; 25(1): 42-52.
43. Ngo CD, Ververis K, Tortorella SM, Karagiannis CT. Introduction to the molecular basis of cancer metabolism and the Warburg effect. *Mol Biol Rep.* 2015; 42(4): 819-23.
44. Pavlova NN, Thompson CB. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell Metab.* 2016. 23: 27-47.
45. Pinzón CE, MD, Serrano ML, PhD, Sanabria MC, Ms. Role of phosphatidylinositol 3-kinase pathway (PI3K/Akt) in humans. *Rev Cienc Salud.* 2009; 7(2): 47-66.
46. Roberts MN, Wallace MA, Tomilov AA, Zhou Z, Marcotte GR, Tran D, et al. A Ketogenic Diet Extends Longevity and Healthspan in Adult Mice. *Cell Metab.* 2017; 26(3): 539-46.
47. Rossi-Fanelli F, Franchi F, Mulieri M, Cangiano C, Cascino A, Ceci F, et al. Effect of energy substrate manipulation on tumour cell proliferation in parenterally fed cancer patients. *Clin Nutr.* 1991; 10(4): 228-32.
48. Santos JG, Da Cruz WMS, Schönthal AH, Salazar MD'alincour, Fontes CAP, Quirico-Santos T, et al. Efficacy of a ketogenic diet with concomitant intranasal perillyl alcohol as a novel strategy for the therapy of recurrent glioblastoma. *Oncol Lett.* 2018; 15(1): 1263-70.
49. Scheck AC, Abdelwahab MG, Fenton KE, Stafford P. The ketogenic diet for the treatment of glioma: Insights from genetic profiling. *Epilepsy Res.* 2012; 100(3): 327-37.
50. Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M, Strauss I, Kämmerer U. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutr Metab (Lond).* 2011; 8(54).
51. Seyfried TN, Kiebish MA, Marsh J, Shelton LM, Huysentruyt LC, Mukherjee P. Metabolic management of brain cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1807(6): 577-94.
52. Seyfried TN. Ketone strong: Emerging evidence for a therapeutic role of ketone bodies in neurological and neurodegenerative diseases. *J Lipid Res.* 2014; 55(9): 1815-7.
53. Seyfried TN, Flores R, Poff AM, D'Agostino DP, Mukherjee P. Metabolic therapy: A new paradigm for managing malignant brain cancer. *Cancer Lett.* 2015; 356(2a): 289-300.
54. Sharma S, Jain P. The Modified Atkins Diet in Refractory Epilepsy. *Epilepsy Res Treat.* 2014.
55. Shaw RJ. Glucose metabolism and cancer. *Curr Opin Cell Biol.* 2006; 18(6): 598-608.
56. Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, He W, Shirakawa K, Le Moan N, et al. Suppression of

- oxidative stress by  $\beta$ -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science*. 2013; 339(6116): 211–4.
57. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Guía de Práctica Clínica en Cuidados Continuos. Agentes antineoplásicos: Dosis, Indicaciones y Efectos Secundarios [en línea]. [Consultado en diciembre 2020]. Disponible en: <https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/documentacion/manuales/practicaclinica/cap2.pdf>
  58. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2020 [en línea]. [Consultado en diciembre 2020]. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras\\_del\\_cancer\\_2020.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf)
  59. Stafford P, Abdelwahab MG, Kim DY, Preul MC, Rho JM, Scheck AC. The ketogenic diet reverses gene expression patterns and reduces reactive oxygen species levels when used as an adjuvant therapy for glioma. *Nutr Metab (Lond)*. 2010; 7(74): 1-11.
  60. Tan-Shalaby J. Ketogenic Diets and Cancer: Emerging Evidence. *Fed Pract*. 2017; 34(Suppl1): 375-425.
  61. Tisdale MJ, Brennan RA. Loss of acetoacetate coenzyme A transferase activity in tumours of peripheral tissues. *Br J Cancer*. 1983; 47(2): 293-7.
  62. Upadhyay M, Samal J, Kandpal M, Singh OV, Vivekanandan P. The Warburg effect: Insights from the past decade. *Pharmacol Ther*. 2013; 137(3): 318-30.
  63. Valle AM, Soto IC. Metabolismo energético y cáncer. *Rev Espec en Ciencias la Salud*. 2014; 17(2): 108–13.
  64. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation. *Science*. 2009; 324(5930): 1029-33.
  65. Vidali S, Aminzadeh-Gohari S, Lambert B, Rutherford T, Sperl W, Kofler B, et al. Mitochondria: The ketogenic diet - A metabolism-based therapy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015; 63: 55-9.
  66. Vidali S, Aminzadeh-Gohari S, Feichtinger RG, Vatrinet R, Koller A, Locker F, et al. The ketogenic diet is not feasible as a therapy in a CD-1 nu/nu mouse model of renal cell carcinoma with features of Stauffer's syndrome. *Oncotarget*. 2017; 8(34): 57201–15.
  67. Weber DD, Aminazdeh-Gohari S, Kofler B. Ketogenic diet in cancer therapy. *Aging (Albany NY)*. 2018; 10(2): 164-5.
  68. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer – Where do we stand?. *Mol Metab*. 2020; 33: 102-21.
  69. Wilder RM. The effects of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Proc*. 1921; 2: 307-8.
  70. Woolf EC, Curley KL, Liu Q, Turner GH, Charlton JA, Preul MC, et al. The ketogenic diet alters the hypoxic response and affects expression of proteins associated with angiogenesis, invasive potential and vascular permeability in a mouse glioma model. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0130357.
  71. Xia S, Lin R, Jin L, Zhao L, Kang HB, Pan Y, et al. Prevention of Dietary-Fat-Fueled Ketogenesis Attenuates BRAF V600E Tumor Growth. *Cell Metab*. 2017; 25(2): 358–73.
  72. Zuccoli G, Marcello N, Pisanello A, Servadei F, Vaccaro S, Mukherjee P, et al: Metabolic management of glioblastoma multiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet: Case Report. *Nutr Metab (Lond)*. 2010; 7(33): 1-7.
  73. Zhu J, Thompson CB. Metabolic regulation of cell growth and proliferation. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019; 20(7): 436–50.

## 7. ABREVIATURAS

**ACC:** Acetil-CoA carboxilasa

**Acetil-CoA:** Acetil-Coenzima A

**AMPK:** Cinasa dependiente de AMP

**BDH:**  $\beta$ -OH-butirato deshidrogenasa

**FASN:** Enzima Ácido Graso Sintasa (Fatty Acids Synthase, de sus siglas en inglés)

**FGF21:** Factor de crecimiento de fibroblastos 21

**FIH-1:** Factor de transcripción inducible por hipoxia 1

**HDAC:** Histonas desacetilasas

**HMGCoA:** Hidroximetilglutaril-CoA

**IGF-1:** Factor de crecimiento insulínico tipo 1

**KD:** Dieta cetogénica (Ketogenic Diet, de sus siglas en inglés)

**LDH:** Lactato deshidrogenasa

**MAD:** Dieta Atkins modificada (Modified Atkins Diet, de sus siglas en inglés)

**Malonil-CoA:** Malonil coenzima A

**MAPK:** Proteína quinasa activada por mitógenos

**MCT:** Triglicéridos de cadena media (Médium Chaine Triglycerides, de sus siglas en inglés)

**MCTs:** Transportadores de monocarboxilatos

**mTOR:** Diana de rapamicina en mamíferos

**NADPH:** Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

**PDK:** Piruvato deshidrogenasa quinasa

**PI3K:** Fosfatidilinositol-3 cinasa (Phosphatidyl Inositol 3 Kinase, de sus siglas en inglés)

**PPAR $\alpha$ :** Proliferador de peroxisoma activado mediante receptor  $\alpha$

**TCA:** Ciclo de los ácidos tricarboxílicos o Ciclo de Krebs (Tricarboxylic Acid Cycle, de sus siglas en inglés)

**PTEN:** Fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa

**ROS:** Especies reactivas de oxígeno (Reactive Oxygen Species, de sus siglas en inglés)

**$\alpha$ -KG:**  $\alpha$ -cetoglutarato