



# LA RESTRICCIÓN CALÓRICA COMO ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN EL CÁNCER



Trabajo Fin de Grado Bibliográfico

Grado en Farmacia

Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla

Álvaro Bermejo Toscano





FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

TRABAJO FIN DE GRADO  
GRADO EN FARMACIA

**“La restricción calórica como estrategia terapéutica  
en el cáncer”**

TFG de carácter bibliográfico

Autor: Álvaro Bermejo Toscano

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular

Tutora: Angélica Castaño Navarro

Sevilla, septiembre 2018



## Resumen

El cáncer es la segunda causa de muerte en todo el mundo y su morbilidad está creciendo en los países desarrollados. En la actualidad las estrategias seguidas para el tratamiento del cáncer, que incluyen quimioterapia, inmunoterapia, radioterapia o su combinación, tienen grandes limitaciones pues no solo carecen de eficacia en muchos casos, sino que además se asocian a importantes efectos secundarios adversos consecuencia de la actividad tóxica sobre las células sanas. Por ello se hace necesario buscar alternativas que ayuden a limitar estos efectos adversos. En este sentido en los últimos años ha crecido el interés en el metabolismo de las células cancerosas y sus especiales requerimientos de nutrientes como punto diana para futuras terapias. Al mismo tiempo, el aumento del índice de masa corporal (IMC) y la falta de actividad física no solo se correlaciona con la incidencia de diferentes tumores, sino que también se sabe que pueden disminuir la supervivencia después de la terapia contra el cáncer. En esta línea, estudios experimentales de oncogénesis han revelado que la restricción calórica (RC) ayuda a disminuir la incidencia de diversos tipos de cánceres. Por ello, uno de los esquemas prometedores para mejorar el efecto de la terapia anticáncer es la restricción de la ingesta calórica o de algunos nutrientes. La combinación de restricción calórica o sus miméticos químicos junto con fármacos contra el cáncer pueden ayudar a suprimir el crecimiento de las células tumorales y/o inducir su muerte, a la vez que protege a las células sanas, reduciendo los efectos tóxicos al disminuir la dosis de fármacos terapéuticos. Si bien hasta el momento la mayoría de los avances son experimentales, esta combinación de RC y terapias anticancerosas son ya una realidad y se están llevando a cabo estudios a nivel clínico.

**Palabras clave:** cáncer, reprogramación metabólica, restricción calórica.

# Índice

<b>Resumen y palabras clave</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Introducción</b> .....	<b>3</b>
1.1 Cáncer.....	3
1.1.1 Definición .....	3
1.1.2. Ciclo celular .....	3
1.1.3. Oncogenes y genes supresores de tumores .....	5
1.1.4 Apoptosis.....	8
1.1.5 Reprogramación metabólica .....	9
1.2. Restricción calórica.....	10
1.2.1. Definición .....	10
1.2.2. Vías de señalización .....	11
<b>2. Objetivos de la revisión</b> .....	<b>13</b>
<b>3. Metodología</b> .....	<b>13</b>
<b>4. Resultados y discusión</b> .....	<b>14</b>
4.1. Metabolismo de las células cancerosas .....	14
4.1.1. Efecto Warburg .....	14
4.1.2. Glutaminólisis.....	15
4.1.3. Biosíntesis de lípidos .....	16
4.1.4. Reprogramación metabólica y apoptosis.....	17
4.1.5. Asociación de cambios metabólicos con genes .....	18
4.2. Papel protector de la RC en el cáncer .....	21
4.3. Vías de señalización asociadas a RC y cáncer .....	22
4.3.1. Vía Insulina/IGF-1.....	23
4.3.2. Vía PI3K/Akt/mTOR .....	23
4.3.3. Vía de la AMPK .....	24
4.3.4. Vía de las Sirtuinas (SIRTs).....	25
4.4. Combinación de RC y tratamientos contra el cáncer .....	27
4.5. Miméticos de RC.....	29
4.5.1. Metformina .....	30
4.5.2. Curcumina .....	31
4.5.3. Inhibidores de mTOR.....	31
<b>5. Conclusiones</b> .....	<b>32</b>
<b>6. Bibliografía</b> .....	<b>33</b>
<b>7. Abreviaturas</b> .....	<b>39</b>

# 1. Introducción

## 1.1. Cáncer:

### 1.1.1. Definición

Cáncer es un término que engloba a un grupo de enfermedades en las cuáles las células dejan de responder a las restricciones naturales de crecimiento y forman un tumor. Los tumores malignos tienen la capacidad de evadir el sistema inmunitario y de generar su propio suministro sanguíneo para obtener oxígeno y nutrientes. Además, mediante la metástasis algunas de las células cancerosas pueden desprenderse y viajar a lugares distantes del cuerpo mediante el sistema circulatorio o linfático, formando nuevos tumores lejos del tumor original, pudiendo causar graves alteraciones en el funcionamiento normal del organismo ([Instituto Nacional del Cáncer \(NIH\), 2015](#)).

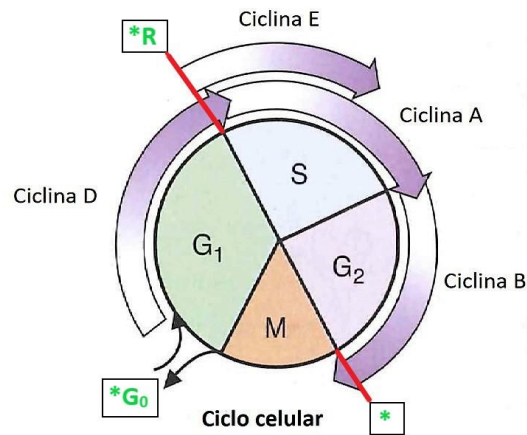
Las células cancerosas no necesitan señales que estimulen su crecimiento, además son resistentes a las señales que lo inhiben. También son resistentes al proceso de apoptosis o muerte celular programada, en el cual se eliminan las células que resultan dañadas de forma irreparable. Todo esto es consecuencia de alteraciones en el material genético de las células que pueden ser **heredadas** o **adquiridas** por la exposición a carcinógenos físicos, químicos o a agentes biológicos como los virus oncogénicos ([Sánchez, 2013](#)).

Muchos tipos de cáncer son esencialmente enfermedades relacionadas con la edad, y su incidencia se multiplica conforme aumenta en longevidad el individuo, por lo que podemos afirmar que la edad representa el factor de riesgo más poderoso para que se genere el cáncer ([Hanahan y Weinberg, 2011](#)). Este hecho agrava aún más el problema del cáncer ya que en los últimos años la población ha envejecido en muchos países civilizados y si se mantuviera la tendencia demográfica actual, en el año 2050 el 20% de la población mundial será mayor de 60 años ([Vaiserman y Marotta, 2016](#)).

### 1.1.2. Ciclo celular

El crecimiento aberrante de las células tumorales es consecuencia de desequilibrios en la regulación entre la progresión del ciclo celular y la apoptosis. El ciclo celular en los mamíferos se divide en 4 fases: G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub> y M. Los periodos G son fases de crecimiento entre las cuales se encuentra situada la fase S de síntesis y replicación del ADN. Tras la segunda fase de crecimiento tiene lugar la fase M de división celular o mitosis (*figura 1*). En el ciclo existen 3 puntos de control (\*) en los cuáles se verifican las transiciones (G<sub>1</sub>/S, G<sub>2</sub>/M, M/G<sub>1</sub>). El paso de

una fase del ciclo a otra está regulado por ciclinas y cinasas dependientes de ciclina (CdK). Las CdK se producen de forma constante a lo largo del ciclo, pero necesitan unirse a una ciclina específica (Ciclina D; E; A o B) para activarse. Estas ciclinas, sin embargo, sólo se elaboran en fases concretas del mismo.



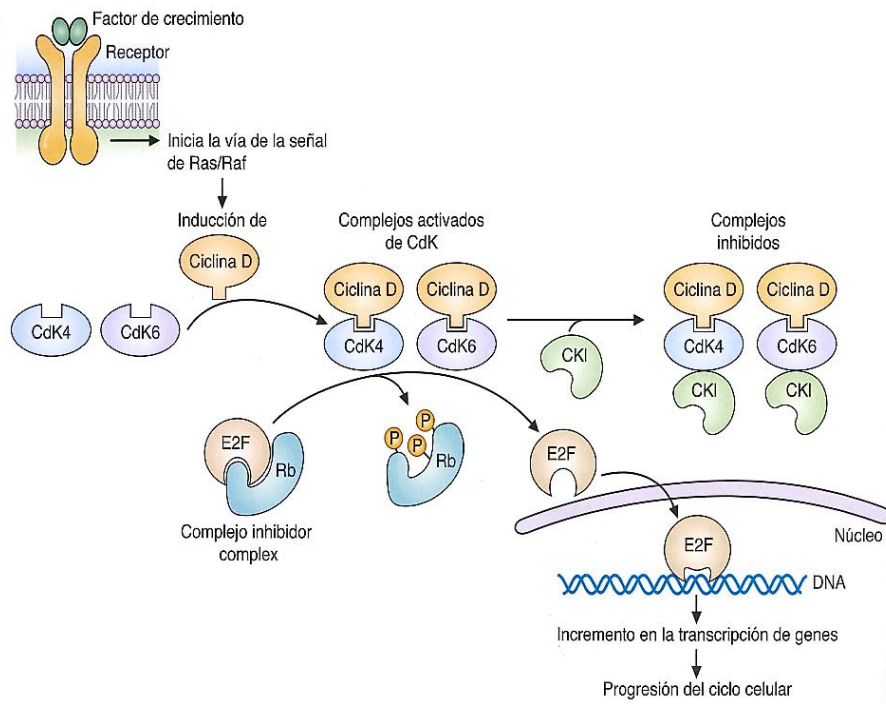
**Figura 1.** Síntesis de ciclina durante las fases del ciclo celular y puntos de control del mismo (Imagen modificada de Lieberman et al., 2013).

Un instante crucial del ciclo es el que ocurre en el punto R (por restrictivo) de la fase G<sub>1</sub>, momento en el cual la célula decide si debe o no avanzar en la prosecución del ciclo. En este punto de transición G<sub>1</sub>/S, intervienen las cinasas de ciclinas CdK4 y CdK6, la ciclina D, el producto del gen del retinoblastoma (Rb) y el factor de transcripción E2F. En las células que se encuentran en estado de latencia (G<sub>0</sub>), Rb forma un complejo con E2F y de esta forma lo inhibe, manteniendo la célula en reposo. Tras la estimulación mediada por factores de crecimiento, son inducidas las ciclinas D que se unen a CdK4 y CdK6 formando complejos activos (figura 2). Una de las dianas de estos complejos es la proteína Rb que será fosforilada, de esta forma se libera E2F y éste inicia la transcripción de los genes necesarios para que la célula entre en la fase S y progrese en el ciclo celular.

Entre las proteínas inducidas por E2F se encuentran las ciclinas E y A. En relación a la ciclina E, el complejo ciclinaE-Cdk2 es necesario para mantener Rb fosforilado y por tanto inactivo. En cuanto a la ciclina A forma complejos con Cdk2, que fosforila a E2F para inactivarlo y así garantizar que las señales no estarán activas durante amplios periodos.

Por otro lado, el ciclo celular puede ser detenido por los inhibidores de cinasa dependientes de ciclina (CKI). Muchos de estos inhibidores son inducidos por daño en el ADN de la célula, y detienen el ciclo hasta que este se repare o si esto no es posible, hasta que se seleccione una vía apoptótica para que la célula muera.





**Figura 2.** Regulación del ciclo mediada por la ciclina D (Imagen tomada de Lieberman et al., 2013).

### 1.1.3. Oncogenes y genes supresores de tumores

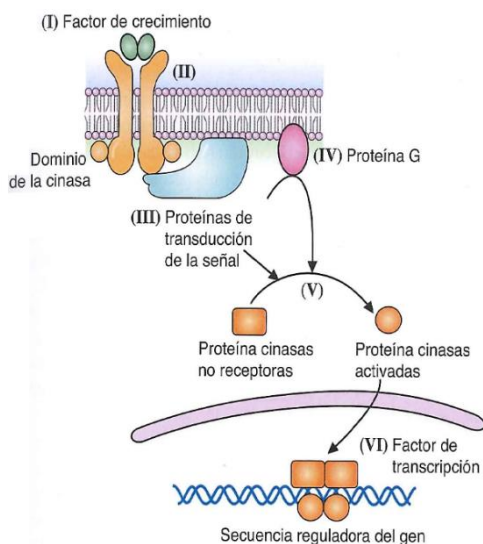
Las mutaciones que transforman a una célula en cancerosa afectan a diversos tipos de genes:

- i. Genes que regulan la proliferación y la diferenciación celular (protooncogenes).
- ii. Genes que inhiben el crecimiento (genes supresores de tumores).
- iii. Genes responsables de dirigir a las células que resultan dañadas de forma irreparable a la apoptosis.
- iv. Genes implicados en la reparación del ADN.

#### Protooncogenes

Los protooncogenes controlan el crecimiento y la división normal de la célula. Estos genes codifican una variedad muy amplia de proteínas como factores de crecimiento y sus receptores, proteínas para la transducción de señales, factores de transcripción y reguladores del ciclo celular y de la apoptosis.

Las **mutaciones con ganancia de función** en los protooncogenes, los **oncogenes**, **generarán proteínas** que son **más eficaces que las proteínas normales** a la hora de estimular el crecimiento, la división y la supervivencia celular (Lee y Muller, 2010).



**Figura 3.** Grupos de proteínas codificadas por los protooncogenes (I-VI) (Imagen tomada de Lieberman et al., 2013).

La tabla 1 muestra algunos ejemplos de tumores asociados a oncogenes:

Clase	Protooncogén	Mecanismo de activación	Enfermedad
Proteínas de transducción de señales	Proteínas G: <i>Ras</i>	Mutación puntual	Cáncer de pulmón, colon, páncreas
	Serin-treonin Cinasas: <i>Akt2</i>	Amplificación	Carcinoma ovárico
Factores de transcripción	<i>fos</i> <i>jun</i>	Fosforilación	Osteosarcoma, sarcoma
	<i>c-myc</i>	Amplificación	Cáncer de mama, pulmón, leucemias...
Reguladores de la apoptosis	<i>Bcl2</i>	Translocación	Linfoma de células B folicular
Ciclinas	<i>Ciclina D</i>	Amplificación	Cáncer de mama, hígado, esófago
Cinasa dependiente de ciclina	<i>Cdk4</i>	Mutación puntual	Melanoma

**Tabla 1.** Tumores asociados a oncogenes (Tabla modificada de Lieberman et al., 2013).

Un buen número de factores de transcripción como *c-myc* y *Fos* son protooncoproteínas. El factor de transcripción *c-myc* tiene un papel destacado en la proliferación celular. En las células normales *c-myc* sólo se expresa en la fase S del ciclo celular, sin embargo, en una gran diversidad de tumores se pierde esta regulación, produciendo una expresión incorrecta o un exceso en todo el ciclo celular, provocando una proliferación celular continua. La familia de proteínas *Ras* interviene en la transducción de señales de estos factores de crecimiento y además son también proteínas oncogénicas (tabla 1).

### Genes supresores de tumores

Estos genes también codifican proteínas que regulan la proliferación celular, pero por lo general son aquellas cuya función normal es inhibir la proliferación celular como respuesta a un daño en el ADN. Las **mutaciones** que afectan a los genes supresores de tumores **suponen una pérdida de su función**, y a diferencia de los protooncogenes, se necesita que los dos alelos de un gen supresor de tumores sufran una mutación para que la célula se convierta en cancerosa. Además de proteínas que controlan la proliferación, también son productos de genes supresores aquellas proteínas que afectan a la adhesión celular, como las cadherinas, cuya alteración es posible que aporte a las células cancerosas la capacidad de separarse y migrar en la metástasis.

Asimismo, los genes que codifican enzimas reparadoras del ADN también son genes supresores de tumores, ya que la ausencia de la actividad reparadora hace que se acumulen fallos en el ADN, generando mutaciones que contribuyen al desarrollo del cáncer. Como ejemplo, mutaciones heredadas en los genes BRCA1 y BRCA2 predisponen al cáncer de mama en mujeres (*tabla 2*).

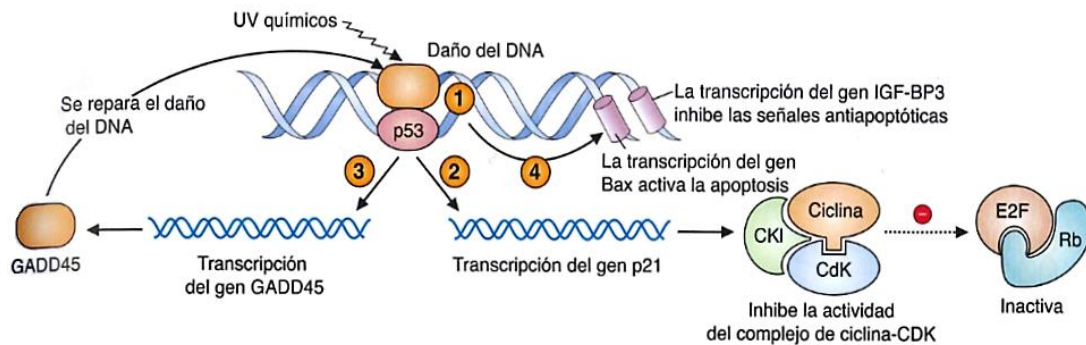
Estos son algunos ejemplos de tumores asociados a genes supresores de tumores:

Clase	Proteína	Enfermedad
Receptor de proteína de adhesión	E-cadherina	Cáncer gástrico
Transducción de señales	Receptor TGF- $\beta$	Cáncer de colon
	NF-1 (neurofibromina)	Neurofibrosarcoma
	LKB1	Carcinoma de células escamosas
Factores de transcripción reguladores del ciclo celular	p16INK4	Melanoma, cáncer de pulmón y páncreas
	Retinoblastoma (Rb)	Retinoblastoma, sarcomas
Factor de transcripción regulador del ciclo celular/apoptosis	p53	La mayor parte de los cánceres
Reparación del ADN	BRCA1 BRCA2	Cáncer de mama

*Tabla 2. Alteraciones de proteínas asociadas a genes supresores de tumores (Tabla modificada de Lieberman et al., 2013).*

La proteína del retinoblastoma (Rb) también es producto de un gen supresor de tumores y como señalamos anteriormente, inhibe la activación de EF2, actuando como freno en el punto de control G<sub>1</sub>/S del ciclo celular. Otra proteína supresora de tumores ampliamente estudiada es p53, un factor de transcripción que regula el ciclo celular y la apoptosis. El daño en el

material genético de la célula (producido por radiación ionizante o UV) incrementa los niveles de p53 (figura 4).

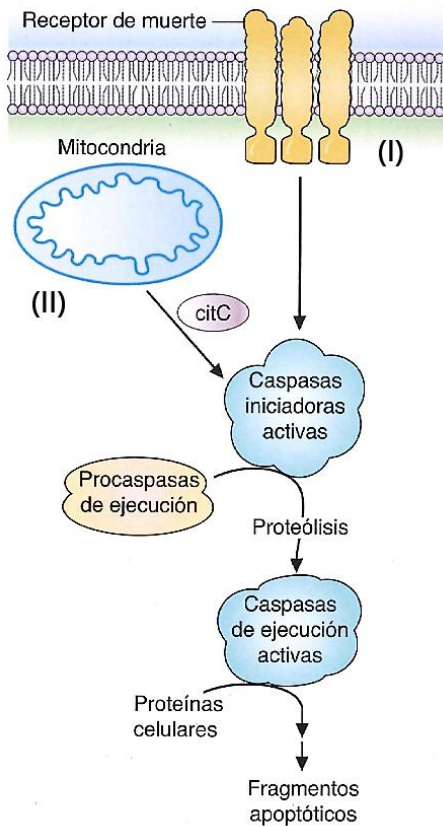


**Figura 4.** Los daños en el ADN aumentan los niveles celulares de p53 (1). Inducen la transcripción de p21 (2) y de enzimas reparadoras GADD45 (3). p21 evita la fosforilación de Rb, inhibiendo los factores de transcripción E2F, bloqueando el ciclo celular. Si no es posible reparar el daño, se activan genes apoptóticos (4) (Imagen tomada de Lieberman et al., 2013).

#### 1.1.4. Apoptosis

Como hemos dicho anteriormente, las células cancerosas se caracterizan por su capacidad para evadir la apoptosis, el mecanismo mediante el cual una célula se autodestruye. La apoptosis forma parte de numerosos procesos como la embriogénesis, la conservación del sistema inmunitario, la eliminación de células dañadas o infectadas, el envejecimiento, etc. La célula se contrae, se condensa la cromatina y se fragmenta el núcleo, formándose los **cuerpos apoptóticos** que gracias a la exposición de fosfatidilserina de su superficie externa serán eliminados por los fagocitos.

La apoptosis tiene una fase de inicio, seguida de una fase de integración de la señal y una fase de ejecución. Las células humanas presentan 2 vías de inicio diferentes, la **vía extrínseca o de receptores de muerte** que se acciona tras la activación de uno de los miembros de la familia de receptores de factor de necrosis tumoral (TNF) que se encuentran en la membrana plasmática, y la **vía intrínseca o mitocondrial** que se acciona ante la producción de daños en el interior celular que afectan a la integridad de las mitocondrias y liberación del citocromo C, (figura 5). En la fase de integración se equilibran las señales pro-apoptóticas y anti-apoptóticas y el balance global de las mismas determina el devenir de la célula (Strasser et al., 2011). La última fase de ejecución es llevada a cabo por las caspasas, una familia de enzimas proteolíticas.



**Figura 5.** Vía extrínseca (I) e intrínseca (II) de apoptosis (Imagen modificada de Lieberman et al., 2013).

En la fase de integración juegan un papel importante las proteínas de la familia Bcl-2. Las mutaciones en estos genes también se asocian al cáncer, así por ejemplo cuando Bcl-2 sufre una mutación y actúa como oncogén, suele producirse su sobreexpresión, alterando el balance e inclinándolo hacia la evasión de la muerte, impidiendo la destrucción de las células con daños en su ADN.

Anti-apoptóticas	Pro-apoptóticas	
	Subfamilia Bax Formadores de canales	Subfamilia BH3
<i>Bcl-2</i>	<i>Bax</i>	<i>Bad</i>
<i>Bcl-x</i>	<i>Bak</i>	<i>Bid</i>

**Tabla 3.** Ejemplos de proteínas de la familia Bcl-2, bloqueadoras e inductoras de apoptosis (Tabla modificada de Lieberman et al., 2013).

### 1.1.5. Reprogramación metabólica

Durante muchos años los estudios sobre cáncer se han centrado en los oncogenes y genes supresores de tumores, sin embargo, en los últimos años se ha producido un cambio de planteamiento y se acepta que la “reprogramación metabólica” está íntimamente ligada a la transformación oncogénica (Vander Heiden et al, 2009). Cuando una célula se ve forzada a

crecer y multiplicarse, tiene forzosamente que readaptar su metabolismo: la producción de ATP pasa a ser menos relevante que el uso de nutrientes para generar ácidos nucleicos, proteínas y ácidos grasos. Las células cancerosas presentan un metabolismo diferente al de las células normales, caracterizado fundamentalmente por un incremento del transporte y de la tasa glucolítica, que lleva asociada una mayor producción de ácido láctico en detrimento de la respiración mitocondrial, que disminuye. Se incrementan el uso de aminoácidos (alta tasa de glutaminólisis) y según el tipo celular y el tipo de oncogenes, también se produce un aumento de la ruta de las pentosas fosfato y de la síntesis *de novo* de nucleótidos, así como de proteínas, ribosomas, ácidos grasos y esteroides.

En base a estos cambios metabólicos, surge el interés por abordar el tratamiento del cáncer a través del aporte de nutrientes. En este contexto, la RC aporta una vía de estudio interesante.

## 1.2. Restricción calórica:

### 1.2.1. Definición

La restricción calórica se puede definir como una reducción moderada (entre el 20 y el 40%) de la ingesta de calorías en comparación con una dieta *ad libitum*, sin que se comprometa el aporte de nutrientes esenciales (Bishop y Guarantee, 2007; Bacalini et al., 2014; Van Cauwenberghe et al., 2016). El grupo del Dr. McCay fue pionero en llevar a cabo experimentos para demostrar que las ratas sometidas a RC no solo tenían una mayor esperanza de vida que el grupo control, sino que además presentaban un aspecto más juvenil y parecían más sanas (McCay et al., 1935). Desde entonces, la RC ha sido ampliamente usada como estrategia experimental para prolongar la vida en diversas especies (Bordone y Guarente, 2005; Bordone et al., 2007), incluso en primates-no humanos en los que se ha descrito no solo una disminución de la mortalidad sino también una menor incidencia de patologías asociadas a la edad (Colman et al., 2014; Mattisson et al., 2017). En relación a patologías que incrementan su incidencia con la edad, estudios experimentales en animales han revelado el papel protector de la RC en el desarrollo del cáncer (Meynet y Ricci, 2014).

En cuanto a humanos, existen evidencias a partir de estudios epidemiológicos que respaldan los beneficios de la RC. La dieta Okinawa, caracterizada por una baja ingesta calórica, es considerada la gran responsable de la alta longevidad y buen estado de salud de los habitantes de las islas de Okinawa (Japón) (Willcox et al., 2009). Asimismo, los proyectos “CALERIE” (Walford et al., 2002) y “Caloric restriction in Biosphere2” han conducido a resultados que, al

menos, demuestran un efecto positivo de la RC sobre diversos parámetros de salud ([Stewart et al., 2013](#)).

### 1.2.2. Vías de señalización

Los estudios sugieren que en los mamíferos existen dos fases diferenciadas de restricción calórica: un periodo de adaptación tras la imposición del régimen y un segundo periodo estable.

En la fase de adaptación se produce un descenso de los niveles de glucosa, se degradan las reservas de glucógeno tras la secreción de glucagón y se inicia la degradación de lípidos para la obtención de energía. Además, ante este déficit de glucosa el hígado produce cuerpos cetónicos para satisfacer las necesidades energéticas cerebrales. Tras esta fase de adaptación, las células  $\beta$  pancreáticas detectan la escasez de glucosa y liberan menos insulina, de forma que las células mejoran su respuesta ante la insulina al volverse más sensibles a ella ([Koubova y Guarente, 2003](#)).

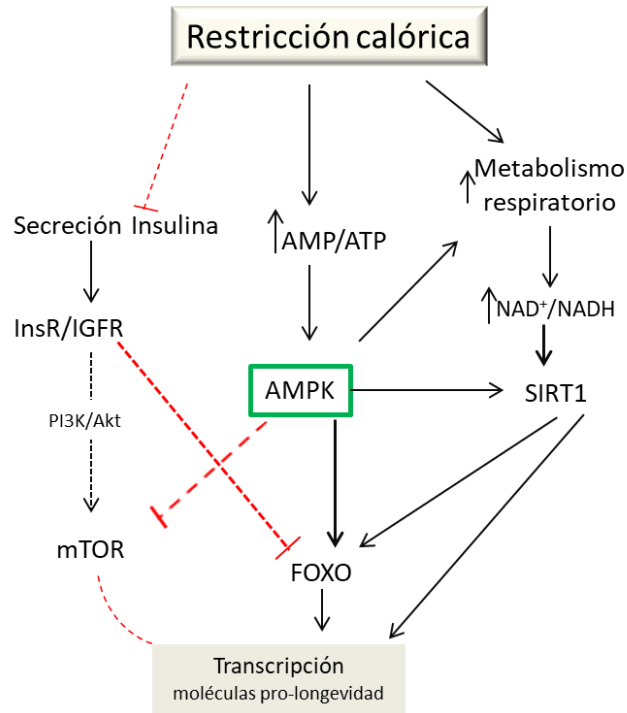
En cuanto al mecanismo de acción de la restricción calórica, existen cuatro vías de señalización que lo regulan (*figura 6*):

- 1 Vía de IGF-1/Insulina (IIS)
- 2 Vía de señalización de mTOR
- 3 Vía de señalización AMPK (cinasa dependiente de AMP)
- 4 Vía de las sirtuinas (SIRT1)

La RC provoca un descenso en los niveles de glucosa sanguíneos y por consiguiente una disminución en la liberación de insulina por parte de las células  $\beta$  pancreáticas. La disminución de la señal en los receptores de IGF-1/Insulina mantiene inhibida la vía PI3K/Akt/mTOR. Por otra parte, durante la RC hay una disminución de las tasas glucolíticas a favor del metabolismo respiratorio como principal fuente de energía. Este cambio desplaza el equilibrio  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  hacia  $\text{NAD}^+$ , y aumenta la relación AMP/ATP. Estas dos alteraciones activan las vías de señalización de las sirtuinas (SIRT1) y AMPK ([Gillespie et al., 2016](#)). mTOR y AMPK son detectores de situaciones de abundancia o escasez de nutrientes respectivamente. En cuanto a AMPK, que inhibe la cascada de mTOR ([Inoki et al., 2003](#)), también ha demostrado ser una molécula traductora de los efectos beneficiosos asociados a la RC ([Mair et al., 2011](#)).

En relación a las sirtuinas, son enzimas dependientes de  $\text{NAD}^+$  que tienen actividad desacetilasa de histonas. Como hemos indicado, la RC se traduce en un aumento de los niveles

de  $\text{NAD}^+$ , que lleva a una coactivación de estas enzimas. Se conocen al menos siete sirtuinas (SIRT1-7) siendo SIRT1 y SIRT3 las más relacionadas con la mejora de parámetros de salud y longevidad (Gillespie et al., 2016).



**Figura 6.** Vías implicadas en los efectos metabólicos de la RC.



## 2. Objetivos de la revisión

Los objetivos de este trabajo sobre “La RC como estrategia terapéutica en el cáncer” ha sido realizar una revisión bibliográfica que nos permita:

1. Recopilar información sobre los principales avances en el conocimiento del metabolismo de las células cancerosas.
2. Obtener información actualizada sobre las principales vías metabólicas que pueden modularse a través de la RC.
3. Recopilar información sobre cómo la RC puede modular el metabolismo de las células cancerosas.
4. Analizar los estudios existentes sobre el uso de la RC en las terapias anticancerosas.
5. Analizar la posibilidad de usar miméticos de RC, pudiendo obviar las dificultades que se pueden presentar a la hora de establecer la RC en pacientes de cáncer.

## 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 de la introducción se han utilizado textos clásicos de Bioquímica como “Lehninger: Principios de Bioquímica”, “Stryer Bioquímica: Curso básico” o “MARKS Bioquímica médica básica: Un enfoque clínico” así como portales web como el del Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Para completar el trabajo de revisión bibliográfica se ha empleado la base de datos PubMed, estableciendo los términos “Caloric restriction”, “cancer”, “mimetics” y “metabolic reprogramming” (solos o en combinación) como criterios de búsqueda para acotar los resultados.

Para la elaboración de la bibliografía se ha utilizado el programa Mendeley Desktop. Se han enumerado las referencias bibliográficas estableciéndolas por orden alfabético y siguiendo las especificaciones de las normas Vancouver. En aquellas referencias en las que coincidía el autor se ha establecido el criterio de ordenación por fecha de publicación.

Cuando en el texto se cita más de una referencia se ha establecido el criterio de ordenación por antigüedad de la publicación.

## 4. Resultados y discusión

### 4.1. Metabolismo de las células cancerosas

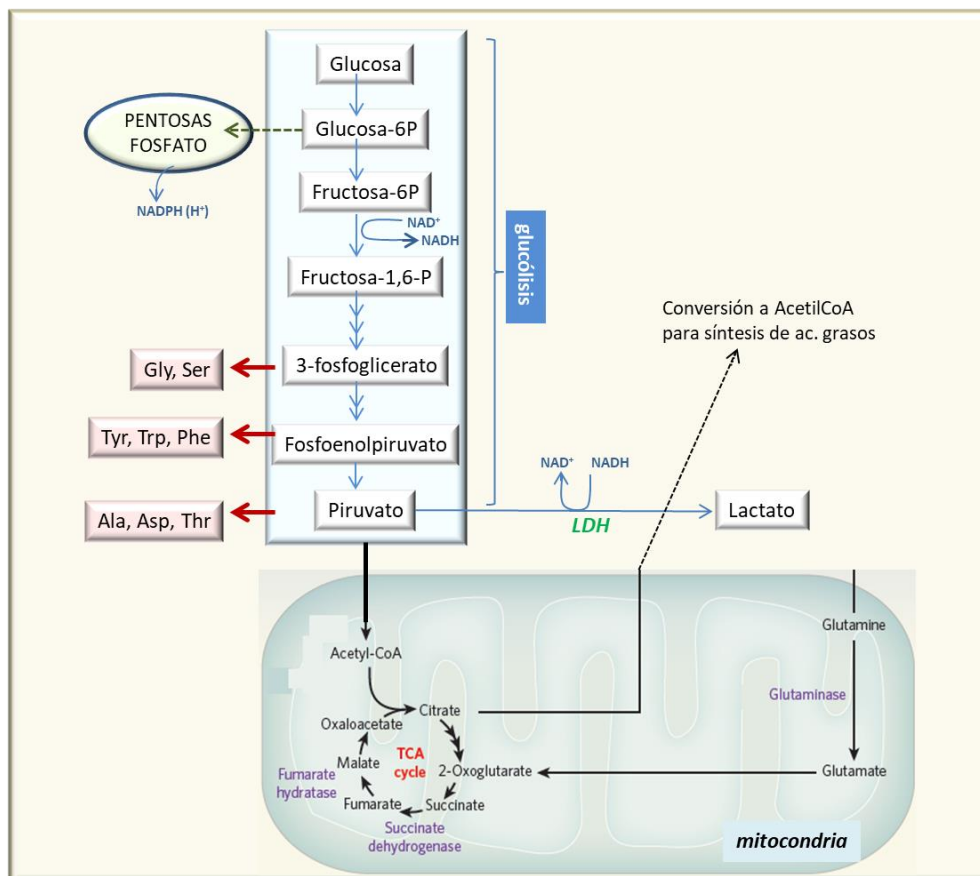
#### 4.1.1. Efecto Warburg

Sin duda, Otto Heinrich Warburg, premio Nobel de Medicina de 1931, fue el precursor de los estudios sobre el metabolismo de las células cancerosas y con su trabajo estableció el conocido **efecto Warburg** (Warburg, 1956). Descubrió que incluso en un medio con abundante oxígeno, las células cancerosas metabolizan la glucosa mediante glucólisis anaeróbica (transforman la glucosa en lactato mediante la reducción de piruvato) en lugar de llevar a cabo la fosforilación oxidativa, un proceso metabólico mucho más eficiente energéticamente. Esto se ha demostrado en múltiples tipos de tumores y la absorción de glucosa se ha utilizado como método de detección de tumores mediante tomografía por emisión de positrones por fluorodesoxiglucosa (FDG-PET), sin embargo hasta ahora no se ha podido identificar su relación con la progresión de la enfermedad (Hsu y Sabatini, 2008).

Warburg afirmó que el metabolismo alterado de las células cancerosas les proporciona una ventaja para la supervivencia debido a las características del ambiente tumoral. Cuando el tumor se desarrolla llega un momento en el que sus necesidades superan el aporte sanguíneo local, produciéndose la hipoxia en el tejido. En ese momento se estabiliza el factor de transcripción inducible por hipoxia (FIH) que activa genes que codifican proteínas para aumentar la disponibilidad de oxígeno y permiten la adaptación metabólica de las células. A su vez, el FIH controla la expresión de múltiples genes y proteínas implicados en la angiogénesis, la glucólisis, la metástasis o la apoptosis (Fraga et al., 2009).

Las células en proliferación requieren nucleótidos, ácidos grasos y lípidos para la formación de membranas y proteínas. Por tanto, los cambios en el metabolismo de las células cancerosas irán encaminados a facilitar un incremento en la biosíntesis de macromoléculas. De esta forma las células cancerosas podrían utilizar la glucólisis a un ritmo exagerado no solo para la generación de energía, sino también como una fuente de precursores anabólicos para llevar a cabo una rápida proliferación. Por ejemplo, el piruvato es el sustrato inicial para la biosíntesis de alanina, aspartato y treonina, y el precursor del piruvato, el fosfoenolpiruvato (PEP), es el sustrato de partida para la tirosina, el triptófano y la fenilalanina. El 3-fosfoglicerato, otro intermedio glucolítico, puede dirigirse a la síntesis de glicina y serina, así como a nucleótidos de purina, y la glucosa-6-fosfato, puede desviarse hacia la vía anabólica de las pentosas fosfato. En cuanto a los intermediarios de ciclo de Krebs, citrato, succinil coenzima A (succinil-

CoA) y oxaloacetato también pueden usarse en rutas biosintéticas no mitocondriales para proporcionar sustratos anabólicos adicionales para la biosíntesis de lípidos, aminoácidos y nucleótidos respectivamente (Goetzman y Prochownik, 2018). Esta desviación de los sustratos hacia la obtención de precursores biosintéticos en detrimento de la producción de ATP en las mitocondrias es de hecho uno de los argumentos que apoyan el efecto Warburg (Kaelin y Thompson, 2010).



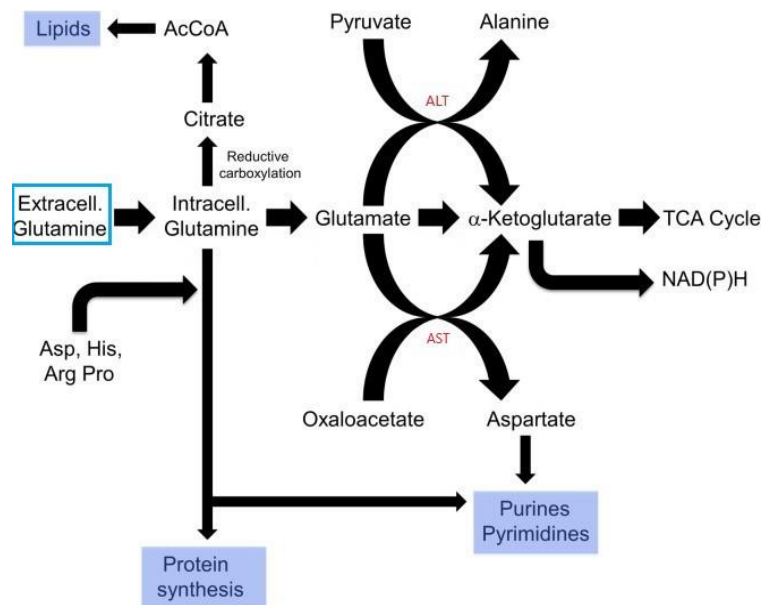
**Figura 7.** Efecto Warburg y uso de intermediarios glucolíticos para biosíntesis de macromoléculas.

#### 4.1.2. Glutaminólisis

La glutamina es un aminoácido esencial para el crecimiento de la célula, ya que a partir de este precursor se pueden obtener nucleótidos y aminoácidos no esenciales, además actúa como intermediario en la reducción y el transporte del nitrógeno a través del torrente sanguíneo.

La glutaminólisis es un proceso que permite en la célula cancerosa reemplazar a la glucólisis como fuente de energía, a la vez que apoya la producción de NADPH, necesario para la biosíntesis de lípidos y nucleótidos. Comienza con la entrada de glutamina en la mitocondria,

su conversión a glutamato y posterior inclusión en el ciclo de Krebs en forma de  $\alpha$ -cetoglutarato (figura 8).



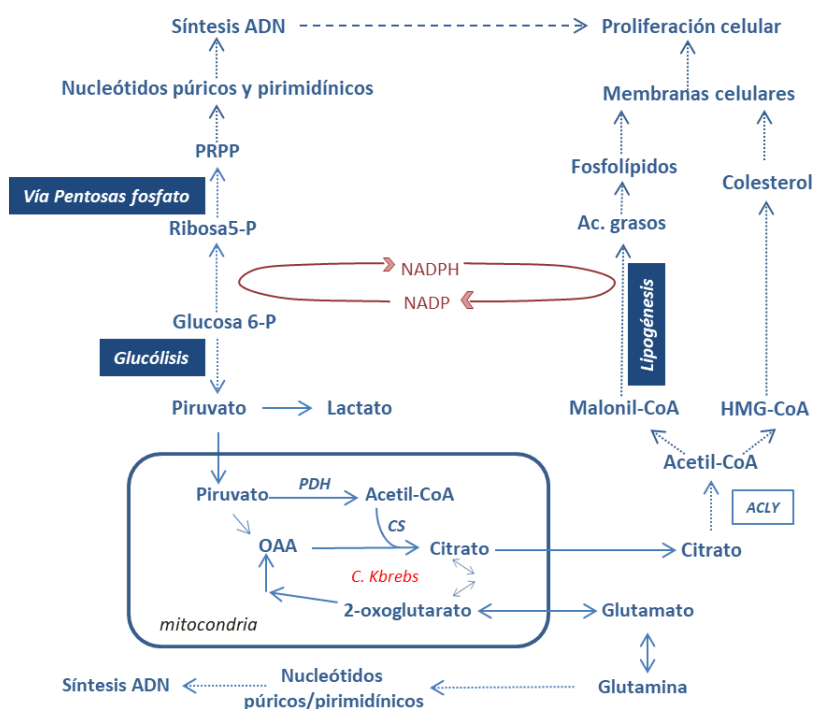
**Figura 8.** Transformación de glutamina en productos intermedios para la posterior obtención de energía. (ALT: Alanina Aminotransferasa; AST: Aspartato Transaminasa. TCA cycle: ciclo de ácidos tricarboxílicos o ciclo de Krebs) (Imagen tomada de Goetzman y Prochownik, 2018).

Este suministro alternativo de  $\alpha$ -cetoglutarato resulta imprescindible en la célula cancerosa ya que los altos niveles de especies reactivas de oxígeno (ERO) que éstas presentan evitan la obtención del mismo, bloqueando el flujo normal del ciclo. Esta inclusión de  $\alpha$ -cetoglutarato en el ciclo permite a la célula tener disponible una mayor cantidad de malato para que este pueda salir de la mitocondria y desviarse hacia la formación de piruvato, un intermediario de la glucólisis anaerobia, reduciendo la dependencia de glucosa por parte de la célula cancerosa (Swierczynski et al., 2014).

#### 4.1.3. Biosíntesis de lípidos

Otra de las características fundamentales de las células cancerosas es su alta tasa de síntesis de lípidos. De esta forma, la enzima “ácido graso sintasa” expresada a bajas concentraciones en tejidos normales, es inducida en el cáncer y puede ser necesaria para la tumorigénesis (Menéndez y Lupu, 2007). Los lípidos se utilizan para generar fosfolípidos y colesterol destinados a la construcción de las membranas celulares (indispensables en la replicación

celular) e intermediarios en la señalización como las prostaglandinas, sin embargo no los utilizan como combustible ya que sería ineficiente realizar su síntesis y degradación de forma simultánea (Kaelin y Thompson, 2010). Como podemos observar en la figura 9, una parte del piruvato procedente de la glucólisis aerobia se introduce en el interior de la mitocondria y mediante la enzima piruvato deshidrogenasa (PDH), se descarboxila para obtener Acetil-CoA, un componente esencial en la primera etapa del ciclo de Krebs en la que se obtiene citrato. Este citrato saldrá de la mitocondria para formar Acetil-CoA citosólico, fundamental para la biosíntesis de lípidos. Por otro lado, la ruta de las pentosas fosfato suministra una importante fuente de NADPH, necesario en muchos procesos incluida la biosíntesis de lípidos (Swierczynski et al., 2014).



**Figura 9.** Desviación de sustratos para la biosíntesis de lípidos en la célula cancerosa. (PRPP: Fosforribosil Pirofosfato; PDH: Piruvato Deshidrogenasa; OAA: Oxaloacetato; CS: Citrato Sintasa; ACLY: ATP Citrato Liasa; HMG-CoA: Hidroximetilglutaril Coenzima A) (Imagen modificada de Swierczynski et al., 2014).

#### 4.1.4. Reprogramación metabólica y apoptosis

Por otra parte, las alteraciones en el metabolismo también pueden contribuir a la capacidad de evasión de la apoptosis, otra característica esencial de las células cancerosas. En este sentido, se ha descrito que en células cancerosas el uso de DCA (dicloroacetato), inhibidor de la PDH cinasa (PDK), tiene efectos sorprendentes sobre la supervivencia y el crecimiento de los tumores xenogénicos (Bonnet et al., 2007). El DCA activa la fosforilación oxidativa y promueve

la apoptosis al aumentar el flujo de la cadena de transporte de electrones, provocando la despolarización del potencial de la membrana mitocondrial y la liberación del citocromo c. Además, el aumento de las especies reactivas de oxígeno generadas por fosforilación oxidativa regula los canales de  $K^+$ , provocando un flujo de iones de potasio y la activación de las caspasas. Las células cancerosas alteran su metabolismo energético a favor de la glucólisis para obtener precursores anabólicos y para prevenir la muerte celular por lo que estos resultados sugieren que forzar a las células cancerosas a respirar aeróbicamente puede contrarrestar esta adaptación. Sin embargo, aunque esta hipótesis parece prometedora, un ensayo clínico controlado será esencial para demostrar inequívocamente la seguridad y eficacia del DCA como agente anticancerígeno (Hsu y Sabatini, 2008).

#### 4.1.5. Asociación de cambios metabólicos con genes

Si bien tradicionalmente se han asociado los protooncogenes y los genes supresores de tumores con la regulación del ciclo celular, el crecimiento descontrolado y la evasión de la muerte celular, estudios recientes han propuesto que la principal función de los oncogenes activados y de los supresores de tumores inactivados puede ser la reorganización del metabolismo celular (Hsu y Sabatini, 2008).

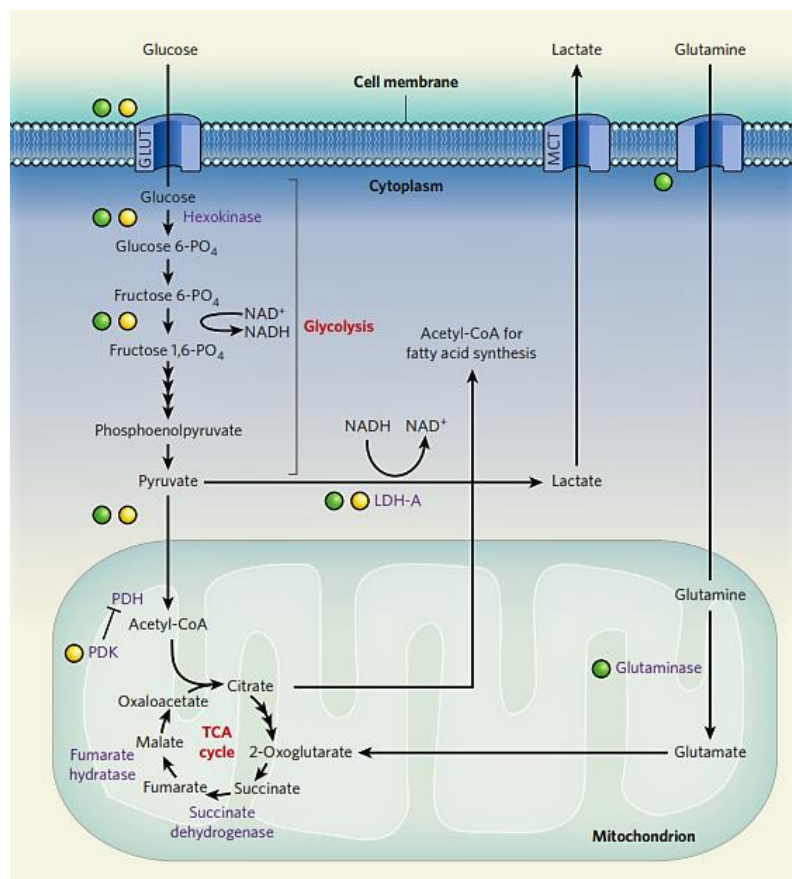
En las células tumorales existen una serie de proteínas, productos de oncogenes y genes supresores que sufren diferentes modificaciones en su expresión y contribuyen al cambio del metabolismo celular. Como podemos observar en la siguiente tabla, entre las proteínas alteradas encontramos productos de oncogenes como el factor de transcripción Myc o proteínas supresoras de tumores como p53.

Proteína	Expresión en cáncer	Efecto en el metabolismo
<b>Piruvato cinasa, isoforma M2</b>	Expresión aumentada en tumores	Glucólisis aumentada
<b>Glutaminasa y glutamato oxaloacetato transaminasas</b>	Expresión aumentada en cáncer	Uso de glutamina como fuente de ATP y generación de intermediarios del CAT
<b>Vía PI3K/Akt</b>	Desregulada en cáncer	Glucólisis aumentada
<b>FIH-1<math>\alpha</math></b>	Sobreexpresada en cáncer	Glucólisis aumentada
<b>Myc</b>	Desregulado en cáncer	Promueve el uso de glutamina; glucólisis aumentada
<b>p53</b>	Inactivado en cáncer	Glucólisis aumentada
<b>Fosfofructocinasa II/ fructosa-2,6-bifosfatasa</b>	Expresión aumentada	Flujo glucolítico aumentado
<b>Cinasa de la piruvato deshidrogenasa (PDK)</b>	Aumentada en cáncer	Glucólisis aumentada

*Tabla 4. Ejemplos de proteínas asociadas a los cambios en el metabolismo en las células cancerosas (Tabla modificada de Valle Mendiola y Soto Cruz, 2014).*

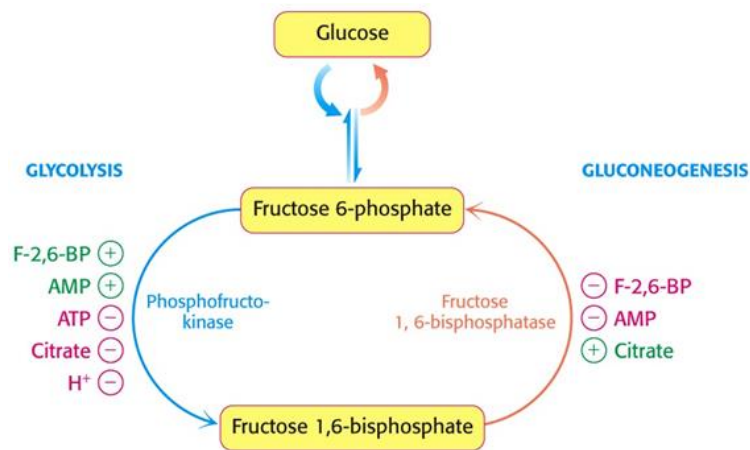
La reprogramación del metabolismo en la célula cancerosa puede responder a una estrategia de supervivencia y proliferación en el microambiente tumoral. Además, se considera que la activación oncogénica puede ser uno de los componentes básicos del efecto Warburg. Como se ha comentado anteriormente, el rápido crecimiento del tumor genera en los primeros momentos un defectuoso aporte sanguíneo local que resulta en hipoxia, activando y estabilizando el FIH, que entre otras respuestas induce la expresión de enzimas glucolíticas, transportadores de glucosa e inhibidores del metabolismo mitocondrial (*figura 10*) (Kaelin y Ratcliffe, 2008).

Otros ejemplos de estas alteraciones son las que sufre la vía PI3K/Akt (fundamental en la señalización de la insulina) que provoca el aumento de la glucólisis. Akt también activa los factores de transcripción FIH y Myc (*Figura 10*), que además de inducir la expresión de transportadores de glucosa y enzimas glucolíticas, también regulan el metabolismo de glutamina (Kaelin y Thompson, 2010). Además, Myc también tiene un papel importante en la desviación del piruvato del ciclo de Krebs.



**Figura 10.** Los factores de transcripción Myc (verde) y FIH (amarillo) intervienen en las diferentes rutas metabólicas como son la glucólisis anaerobia, la oxidación del piruvato o la glutaminólisis (Kaelin y Thompson, 2010).

La pérdida de la proteína supresora de tumores p53 evita la expresión del gen SCO2, impidiendo el ensamblaje de la enzima citocromo c oxidasa, bloqueando la cadena de transporte de electrones en la mitocondria y por tanto aumentando la glucólisis anaerobia (Valle y Soto, 2014). Además, la pérdida de p53 implica una disminución de la enzima TIGAR (reguladora de la glucólisis y la apoptosis inducible por p53) y una activación de la glucólisis. En condiciones normales, TIGAR disminuye los niveles de la enzima fructosa-2,6-bisfosfatasa (F-2,6-BP) y por tanto, disminuye la actividad de la enzima fosfofructocinasa (figura 11), inhibiendo de esta forma la glucólisis (Bensaad et al., 2006).



**Figura 11.** Regulación de la glucólisis por la enzima F-2,6-BP (Enzima fructosa-2,6-bifosfatasa) (Imagen tomada de Tymoczko et al., 2014).

Otro ejemplo es el oncogén Ras, que promueve la glucólisis e inhibe el consumo de oxígeno en la célula, a la vez que se ha sugerido que altera su balance redox. Esto último se ha planteado debido a que la activación de las vías de señalización de Ras parece que aumentan el umbral de tolerancia de las células a ERO. De esta forma, las células tumorales se encuentran más “protegidas” frente a los altos niveles de ERO tan característicos de las células con crecimiento descontrolado, permitiendo que estas evadan la apoptosis inducida por el estrés oxidativo (Biaglow et al., 1997; Young et al., 2004).

En conclusión, el metabolismo del cáncer es profundamente diferente del metabolismo celular normal. La reprogramación metabólica en cánceres es compleja, promueve la producción de compuestos intermedios para la generación de nueva biomasa y está impulsada por mutaciones en oncogenes o genes supresores de tumores. Hay que resaltar que, en condiciones normales, las células sanas del sistema nervioso central ante la falta de glucosa obtienen energía de cuerpos cetónicos sintetizados a partir del Acetil-CoA de la oxidación de ácidos grasos. Además, el metabolismo tumoral también se ve modificado por el contexto



celular: la interacción con otras células en el microambiente, la hipoxia tumoral y la limitación de nutrientes. La reprogramación metabólica ofrece aspectos que pueden explotarse para la orientación terapéutica en el tratamiento del cáncer. De hecho, estas terapias se usan tanto en modelos preclínicos como en ensayos clínicos y se dirigen a múltiples procesos críticos para el crecimiento y la supervivencia tumoral, incluidos el metabolismo de los nucleótidos, aminoácidos y los ácidos grasos (Kang et al., 2018).

## 4.2. Papel protector de la RC en el cáncer

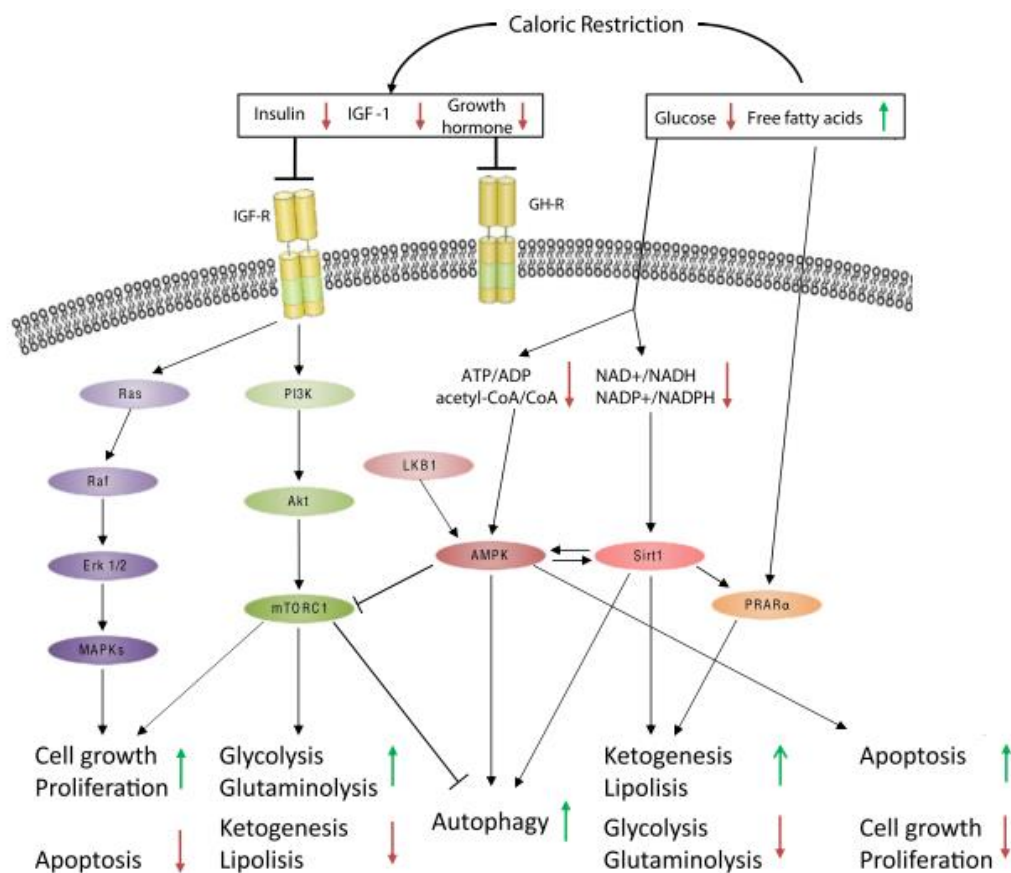
El cáncer es una de las enfermedades que en los últimos años ha registrado mayor progresión en cuanto a morbilidad y se ha establecido como la segunda causa de muerte a nivel mundial (Kopeina et al., 2017). Estos datos ponen de manifiesto la magnitud del problema y son muchos los estudios que se están llevando a cabo para detectar el origen y proponer una posible solución. Como ya hemos apuntado, uno de los principales retos en el tratamiento del cáncer es encontrar estrategias que minimicen el daño colateral a tejidos sanos que acompaña a las actuales terapias. En este sentido una de las líneas más prometedoras es aquella que relaciona el metabolismo celular con el cáncer, es decir, cómo la activación de oncogenes o la inhibición de genes supresores de tumores juegan un papel esencial en la desregulación metabólica y como esta puede estar relacionada con la resistencia a los tratamientos contra el cáncer (Meynet y Ricci, 2014).

Desde la mitad del siglo pasado encontramos trabajos en la literatura científica con resultados prometedores sobre el papel protector de la RC en la incidencia de cáncer en animales de experimentación (Tannenbaum, 1942; Harper et al., 2006) y cabe resaltar que incluso en ensayos con ratones sometidos a RC al final de la vida, se vio que si bien la RC no es capaz de reducir la incidencia general de tumores, sí retrasa la tumorigénesis y mejora la supervivencia (Dhahbi et al., 2004). En cuanto a primates no humanos, tanto en un ensayo llevado a cabo en el WNPRC (Wisconsin National Primate Research Center) (Colman et al., 2009), como en el realizado en el NIA (National Institute on Aging) (Mattison et al., 2012) han descrito una importante disminución de la incidencia de tumores en monos gracias a la RC. También contamos con estudios en humanos que plantean la situación desde otro punto de vista, cómo las dietas bajas en azúcares y lípidos, es decir, una disminución en la ingesta de calorías puede disminuir la incidencia del cáncer (Weindruch y Walford, 1982; Willcox et al., 2009; Mattison et al., 2012). En esta línea, otro dato interesante es la baja incidencia de cáncer de mama en pacientes con anorexia nerviosa (Michels y Ekblom, 2004).

Como podemos observar, hace tiempo que conocemos los beneficios de la RC y la relación tan estrecha que esta tiene con el cáncer. Por esta razón trataremos de exponer en esta revisión qué beneficios parece tener la aplicación de RC en tratamiento conjunto con quimioterapia para mejorar el pronóstico del cáncer.

### 4.3. Vías de señalización asociadas a RC y cáncer

La RC puede intervenir en diversos procesos celulares como la inflamación, la angiogénesis, la autofagia, o la expresión de las adipocinas (citocinas de adipocitos), por ello es lógico pensar que son varias las vías de señalización a través de las cuales la RC puede influir en el desarrollo del cáncer (Meynet y Ricci, 2014). En la figura 12, podemos observar las principales vías de señalización que se ven modificadas en RC y cómo estas pueden influir en el control del desarrollo de las células cancerosas.



**Figura 12.** Vías de señalización alteradas en una situación de restricción calórica (Imagen tomada de Kopeina et al., 2017).

#### 4.3.1. Vía Insulina/IGF-1

La reducción en la ingesta de calorías produce una serie de cambios bioquímicos y metabólicos en las células. Puesto que la presencia de glucosa en el exterior se ve reducida, en el interior celular disminuyen los balances de ATP/ADP y de poder reductor en forma de  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  y  $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ , se agotan precursores como el Acetil-CoA, disminuye la producción de insulina, IGF-1 y hormona del crecimiento. En estas condiciones no se activan los receptores de IGF-1/Insulina, bloqueándose las rutas de señalización mediadas por Ras y fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) que en última instancia disminuyen la proliferación celular y favorecen la apoptosis, disminuyendo de esta forma el progreso del tumor (Gillespie et al., 2016). Por ello es fácil comprender que un nivel alto de IGF-1 circulante es un factor de riesgo para muchos tipos de cáncer en humanos (Gao et al., 2012; Price et al., 2012), mientras que una disminución en los niveles de IGF-1 está asociada a una menor incidencia de cáncer. Es interesante destacar el papel de la hormona del crecimiento (GH), ya que la producción de IGF-1 se encuentra regulada por esta hormona. En este sentido se sabe que en patologías con mutaciones en el receptor GH (síndrome de Laron) que se traducen en bajos niveles séricos de IGF-1, se ha visto una correlación directa con una baja incidencia de cáncer (Janecka et al., 2016).

Teniendo en cuenta que la RC produce una disminución en los niveles de IGF-1, esto podría explicar el efecto protector de RC en el cáncer. Sin embargo, no podemos caer en la simplificación al interpretar estos resultados ya que como podemos observar en la figura 12, existen más vías que parecen estar implicadas en los efectos protectores de la restricción calórica.

#### 4.3.2. Vía PI3K/Akt/mTOR

Como dijimos anteriormente, la ausencia de agonistas en el receptor IGF-R debido a una situación de restricción calórica en el organismo, bloquea la cascada de señales de la ruta Ras/Raf/MAPK y a su vez la de la vía PI3K/Akt/mTOR. Esta segunda es una vía que regula el ciclo y el metabolismo celular y se ha descubierto que se encuentra estimulada en varios tipos de cáncer (Yuan y Cantley, 2008). Por tanto, su inhibición mediante RC se presenta como una posible estrategia en el tratamiento del cáncer.

La inhibición de mTOR1, un complejo protein-cinasa sensible a la rapamicina, bloquea la expresión de FIH-1 $\alpha$ , acelerando el envejecimiento al impedir la progresión del ciclo celular, inhibiendo la angiogénesis y disminuyendo el metabolismo de la glucosa. La ausencia de señal en la vía de mTOR1 también estimula la autofagia, un proceso en el cual se secuestran en

vesículas de doble membrana los orgánulos dañados para su descomposición y eventual reciclaje de las macromoléculas que los conforman, manteniendo la homeostasis celular (Kapahi et al., 2010; Speakman y Mitchell, 2011; Meynet y Ricci, 2014).

Debido al déficit de glucosa se fomenta la lipólisis, de esta forma aumenta la concentración de ácidos grasos libres en el torrente sanguíneo, provocando la activación del proliferador de peroxisoma activado mediante receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ). PPAR $\alpha$  controla la expresión de genes que regulan la lipólisis y la producción de cuerpos cetónicos (Cullingford, 2004), provocando a su vez el descenso del consumo de glucosa y glutamina. Esto puede resultar prometedor ya que como nos indica el efecto Warburg, las células cancerosas utilizan la glucólisis como principal fuente de energía y la glutaminólisis para obtener precursores de biomoléculas necesarias para su proliferación (Warburg, 1956; Swierczynski et al., 2014). Por otra parte, la activación de PPAR $\alpha$  puede tener efectos anticancerosos a través de la producción de radicales libres, consecuencia de la estimulación de la lipólisis y oxidación de ácidos grasos, lo cual provocaría daños en las mitocondrias y la muerte celular (Vamecq et al., 2012).

Por tanto, podríamos encontrarnos ante una posible estrategia complementaria a los tratamientos actuales al limitar los niveles de estos sustratos metabólicos. Sin embargo, debemos ser cautelosos ya que existen estudios tanto de agonistas como de antagonistas de PPAR $\alpha$  que han demostrado su capacidad para la supresión de tumores (Panigrahy et al., 2008; Abu Aboud et al., 2015).

#### 4.3.3. Vía de la AMPK

Como dijimos anteriormente, la vía de mTOR y la de AMPK tienen funciones antagónicas y se activa una u otra en función de la disponibilidad de nutrientes que tenga la célula en ese momento. La activación de AMPK conduce a la supresión de la vía mTORC1 a través de la fosforilación de los inhibidores de mTOR (RAPTOR y TSC-2) (Shaw, 2009). Cabe señalar que tanto AMPK como mTORC1 modulan la autofagia, así mientras que mTORC1 estimula la síntesis de proteínas y la división celular e inhibe la autofagia y los procesos catabólicos, AMPK reduce la actividad proliferativa de las células a favor de los procesos catabólicos.

La AMPK es activada por la LKB1 o por SIRT1 cuando la célula detecta un balance energético ATP/ADP reducido, como ocurre en una situación de RC (figura 12). Una vez activada, actúa como supresora de tumores y pone en marcha un programa de compensación de energía promoviendo diferentes procesos catabólicos (Faubert et al., 2013). AMPK inhibe la síntesis de

ácidos grasos, esteroides y ARN ribosómico, bloquea la síntesis de glucógeno y colesterol, la lipogénesis y el metabolismo lipídico en los adipocitos, mientras que promueve la cetogénesis y la oxidación de ácidos grasos en el hígado y el músculo esquelético (Shirwany, 2014).

En resumen, AMPK reduce la actividad proliferativa de las células y promueve los procesos catabólicos que suprimen el metabolismo de las células cancerosas de crecimiento rápido. Además, también inhibe el crecimiento tumoral activando el gen supresor de tumores p53 y las proteínas inhibidoras de Cdk (Kopeina et al., 2017).

#### 4.3.4. Vía de las Sirtuinas (SIRT)

Las sirtuinas son enzimas dependientes de NAD<sup>+</sup> que tienen actividad desacetilasa de histonas. Existen 7 tipos de sirtuinas en mamíferos (SIRT 1-7) pero parece que sólo SIRT1, SIRT3 y SIRT6 están relacionadas con las modificaciones en el metabolismo inducidas por RC (Chang y Guarente, 2014).

La disminución del balance NAD<sup>+</sup>/NADH y del nivel de Acetil-CoA en la célula activan SIRT1. Esta enzima desacetila diferentes dianas como son enzimas glucolíticas, p53, FOXO, PPAR, PGC-1 $\alpha$  o proteínas que intervienen en la autofagia (Vassilopoulos et al., 2011; Kopeina et al., 2017), y de esta forma estimula la oxidación de ácidos grasos, la gluconeogénesis hepática y la producción de cuerpos cetónicos. Al igual que la vía PI3K/Akt/mTOR, también disminuye los procesos de glucólisis y glutaminólisis en la célula, limitando los metabolitos necesarios para la proliferación de las células cancerosas. Un hecho interesante es que la activación de SIRT1 desacetila la enzima hepática LKB1 que como hemos visto activará a AMPK. Por otra parte, AMPK induce la actividad de SIRT1 al aumentar los niveles de NAD<sup>+</sup> celular, lo que resulta en la desacetilación y modulación de la actividad de las dianas de SIRT1. Por tanto, como podemos observar, existe una estrecha relación entre las distintas vías.

Otra forma de aumentar la expresión de SIRT1 es mediante la unión de los factores de transcripción pro-apoptóticos p53 y FOXO3a al promotor de SIRT1 (Guarente, 2011; Gillespie et al., 2016). Como comentamos anteriormente, p53 es una proteína que se induce mediante radiación ionizante, UV o estrés y que activa las vías para reparar el ADN o inducir la apoptosis, sin embargo, se ha demostrado que SIRT1 es capaz de suprimir la apoptosis mediada por p53. Por otro lado, FOXO es un factor de transcripción que controla varias funciones involucradas en la longevidad de la célula: puede inducir, parar la apoptosis o aumentar la resistencia al estrés de la célula. En condiciones normales, las transcripciones de FOXO se encuentran

secuestradas en el citoplasma cuando los niveles de IGF-1 e insulina son altos, sin embargo, cuando estos descienden los factores de transcripción FOXO son transportados al núcleo donde expresan genes involucrados en el control de las EROs y la reparación de daños en el ADN, lo que aumenta la vida útil de la célula (Brunet, 2012).

En relación a otras sirtuinas, la activación de FIH-1 $\alpha$ , que se produce generalmente en las células cancerosas debido al insuficiente aporte de oxígeno que estas experimentan, induce la expresión de enzimas glucolíticas y es SIRT3 la encargada de evitar la transcripción de estas enzimas en una situación de RC. Además, otras dianas de SIRT3 favorecen la disminución de las EROs, mejoran el metabolismo oxidativo y permiten una óptima producción de cuerpos cetónicos, combustibles vitales para el sistema nervioso central (Kincaid y Bossy-Wetzel, 2013). De esta forma se ha relacionado el déficit de SIRT3 con la aparición de cáncer de mama en ratones. Por otra parte, se ha descubierto que SIRT6 limita el desarrollo de tumores al limitar la glucólisis en la célula (Sebastián et al., 2012).

En resumen, la reducción de los niveles de glucosa debidos a la RC provoca modificaciones en muchos procesos de regulación celular. Se suprime la glucólisis y la lipogénesis y se estimula la cetogénesis para aportar energía a las células. En condiciones normales, las células sanas ante la falta de glucosa obtienen energía de cuerpos cetónicos sintetizados a partir del AcetilCoA de la oxidación de ácidos grasos, sin embargo las células cancerosas presentan déficit en el paquete enzimático que se ocupa de la utilización de cuerpos cetónicos como sustrato energéticos. Por tanto, el metabolismo dependiente de glucosa de las células cancerosas y el déficit de enzimas necesarias para utilizar cuerpos cetónicos hacen que se limite el aporte energético y que se produzcan efectos tóxicos en estas células (Chang et al., 2013). Los bajos niveles de NAD<sup>+</sup> y NADP<sup>+</sup> no permiten que la célula pueda controlar la aparición de especies reactivas de oxígeno y la activación de AMPK (y por consiguiente la inhibición de mTORC1) limitan la síntesis de proteínas, frenando la proliferación celular. Estas alteraciones en las células cancerosas nos hacen pensar que podemos encontrar en la RC una posible estrategia terapéutica en combinación con la quimioterapia para el tratamiento del cáncer.

#### 4.4. Combinación de RC y tratamientos contra el cáncer

Como ya hemos comentado, las terapias seguidas para el tratamiento del cáncer tienen grandes limitaciones derivadas de los efectos secundarios adversos, ya que todas ellas (quimioterapia, inmunoterapia, radioterapia o su combinación) tienen efectos tóxicos sobre las células sanas. Por ello, se hace necesario buscar estrategias que eviten o al menos minimicen estos daños secundarios. Dado la reprogramación metabólica de las células cancerosas y sus especiales requerimientos energéticos, parece razonable abordar enfoques que traten de evitar el crecimiento tumoral a través de la modulación en el aporte de nutrientes.

Entre las manipulaciones dietéticas, el ayuno y la RC son las más estudiadas. Las evidencias científicas que relacionan la RC con una menor incidencia en el desarrollo de tumores se remontan a la década de los 50 del pasado siglo, cuando Tannenbaum y Silverstone observaron los efectos de la RC en ratones a los que habían inducido cáncer en el hígado y la piel ([Tannenbaum y Silverstone, 1949](#)). Sin embargo, ha sido en la última década cuando se ha reavivado el interés por el estudio de la RC para mejorar la respuesta en las terapias anticáncer.

Lamentablemente, no contamos con muchos estudios en los que se haya aplicado la RC en humanos enfermos de cáncer. Sin embargo, aquellos que han podido realizarse nos proporcionan ciertas garantías en cuanto a la seguridad y las ventajas que esta técnica proporciona. Estudios realizados sobre cómo el ejercicio y la RC influyen en el pronóstico de pacientes con cáncer de mama han revelado unos resultados más que satisfactorios, se logró una muy buena evaluación funcional de la terapia del cáncer de mama (FACT-B) al mejorar la calidad de vida de los pacientes, reduciendo factores de riesgo cardiovascular como el sobrepeso, la hipertensión arterial o el colesterol, además de disminuir los síntomas depresivos que presentan este tipo de pacientes ([Scott et al., 2013](#); [Saxton et al., 2014](#)). El mismo sentido llevaron los resultados del estudio de Li y su equipo, estos analizaron cómo la nutrición parenteral baja en nitrógeno y calorías combinada con nutrición enteral mejoraba la función inmunológica, reducía las reacciones inflamatorias, las tasas de hiperglucemias y mejoraban la calidad de vida en el postoperatorio de pacientes con cáncer gástrico, confirmando que la RC es adecuada para la aplicación clínica ([Li et al., 2015](#)).

Diversos trabajos en modelos con animales han puesto de manifiesto que el ayuno sensibiliza las células tumorales ante el estímulo de muerte inducido por la quimioterapia y la radioterapia, observándose un efecto supresor sobre el crecimiento tumoral y una menor incidencia de metástasis ([Lee et al., 2012](#); [Klement y Champ, 2014](#)). Como hemos visto anteriormente, esta sensibilización que se produce en las células cancerosas se debe a

mecanismos moleculares como la pérdida de función de la vía Insulina/IGF-1 que provoca la atenuación de las cascadas Ras/MAPK y PI3K/Akt, lo que ocasiona una disminución de la protección antiapoptótica en las células tumorales, desencadenando la muerte celular.

Uno de los estudios con más trascendencia en el tratamiento del cáncer mediante la aplicación conjunta de ayuno y quimioterapia es el que dirigió Safdie ([Safdie et al., 2009](#)). En él se analizó el efecto del ayuno en la aplicación previa y posterior a los ciclos de quimioterapia en voluntarios con diferentes tipos de cáncer. Este estudio se planteó tras el descubrimiento de la llamada resistencia diferencial al estrés (DSR son sus siglas en inglés) la cual se basa en las diferencias metabólicas que existen entre las células cancerosas y las células sanas, de forma que la RC disminuye el daño que produce la quimioterapia en las células sanas e intensifica el perjuicio en las células cancerosas. En el estudio participaron 10 voluntarios los cuales limitaron su ingesta calórica entre 48-140 horas antes y 5-56 horas después de las sesiones de quimioterapia. Ninguno de los pacientes sufrió efectos secundarios más allá del hambre o ligero aturdimiento debido al ayuno. Además, aquellos que fueron tratados con quimioterapia y sometidos a periodos intermitentes con y sin ayuno experimentaron una reducción en la fatiga, la debilidad y los efectos gastrointestinales mientras ayunaban. De esta forma concluyeron que la combinación de quimioterapia y ayuno es segura, factible y ayudó a disminuir los efectos adversos asociados a la quimioterapia. Los mecanismos moleculares de la DSR aún no están completamente resueltos, pero podría explicarse, al menos parcialmente, por la activación de los XPGs (xenobiotic processing genes, son sus siglas en inglés) indispensables en el metabolismo y desintoxicación de los medicamentos ([Lee et al., 2010](#)). La expresión de muchos de los XPGs está regulada por PPAR $\alpha$  y Nrf2. Como vimos anteriormente, estos factores de transcripción se activan en RC, cuando los niveles de glucosa son bajos y la concentración de ácidos grasos libres en el exterior celular es elevada. De esta forma podemos explicar que la RC fomenta el metabolismo de xenobióticos y la desintoxicación de las células ([Klaassen y Slitt., 2005](#)).

Como podemos observar en la tabla 5, en el ensayo sobre el glioma llevado a cabo por Safdie se aplicó una dieta cetogénica (dieta baja en hidratos y rica en grasas). Esto se debe a que las células sanas del sistema nervioso central tienen la capacidad de metabolizar cuerpos cetónicos para obtener energía, sin embargo, las células del glioma son incapaces de compensar la restricción de glucosa puesto que esta es su única fuente de sustrato ([Safdie et al., 2009](#)) suponiendo una ventaja para las células normales y un perjuicio para las células cancerosas.



Cáncer/fase	Tratamiento	Resultado
Cáncer de mama en etapas tempranas (I-III) (Scott et al., 2013)	Quimioterapia estándar + ayuno durante 48-180 h antes y durante 5-56 h después del tratamiento	Reducción de los diferentes efectos secundarios inducidos por la quimioterapia
Cáncer gastrointestinal (Li et al., 2015)	Extirpación de las neoplasias gastrointestinales + administración perioperatoria a corto plazo de hormona del crecimiento, somatostatina e insulina en combinación con nutrición parenteral hipocalórica	Disminución significativa de episodios infecciosos (casos de neumonía, infecciones de heridas quirúrgicas o urinarias...) trastornos metabólicos y nutricionales como hiperglucemia, uremia o hipertrigliceridemia
Cáncer de mama, de próstata, carcinoma ovárico, uterino, carcinoma no microcítico de pulmón y adenocarcinoma esofágico (Safdie et al., 2009)	Cirugía, quimioterapia y radioterapia de 3 a 18 meses antes y durante las siguientes 24 semanas combinaron un programa de ejercicios adaptados con una alimentación hipocalórica	Reducción de los síntomas depresivos y normalización en la regulación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal
Sarcoma (Ref. NCT02792270)	Cirugía y radioterapia + dieta con restricción calórica	En estudio
Cáncer de mama, de próstata resistente a hormonas, de próstata recurrente (Ref. NCT01802346)	Quimioterapia y dieta baja en calorías	En búsqueda de participantes
Glioma (Safdie et al., 2009)	Dieta cetogénica con radioterapia y quimioterapia	La dieta cetogénica redujo significativamente los niveles de glucosa en suero, incluso en combinación con altas dosis de esteroides

*Tabla 5. Ensayos clínicos sobre la combinación de tratamientos contra el cáncer y RC (Tabla modificada de Kopeina et al., 2017)*

#### 4.5. Miméticos de RC

A pesar de todos los beneficios que hemos citado sobre la RC en el tratamiento del cáncer, no podemos olvidar que este tipo de terapia también presenta ciertas limitaciones. No todos los tipos de tumores responden de la misma forma a la RC, además, existen tumores que debido a la eliminación de *pten* (gen supresor de tumores) presentan una inusual activación de la vía PI3K/Akt, provocando la resistencia de la célula cancerosa a la RC (Meynet y Ricci, 2014). También debemos tener en cuenta que **tanto la aplicación de RC como de ayuno durante un periodo de tiempo prolongado** puede entrañar riesgos para la salud del paciente. El déficit de nutrientes puede comprometer su sistema inmune causando un descenso en la producción de anticuerpos, citoquinas y linfocitos T CD8+ (o citotóxicos), aumentando el riesgo de aparición de enfermedades infecciosas (Iyer et al., 2012; González Torres et al., 2013). También puede

provocar que el paciente entre en un estado de caquexia, obligando a disminuir la dosis del agente quimioterápico y comprometiendo la eficacia del tratamiento.

Sin embargo, la combinación de **RC a corto plazo** con quimioterapia puede aumentar la respuesta inmune contra el cáncer, suprimiendo el crecimiento tumoral. Esta aparente contradicción se debe a que según se aplique un método de RC u otro, esta puede presentar un efecto positivo en la terapia o por el contrario comprometer la salud del paciente (Meynet y Ricci, 2014). Por esta razón resulta interesante el uso de miméticos de RC (de ahora en adelante, “miméticos”) ya que estos ofrecen la posibilidad de obtener los beneficios de la RC sin alterar la ingesta calórica del paciente.

Se considera miméticos a aquellos compuestos que, presentando diferentes estructuras químicas, provocan alteraciones en el metabolismo como la inhibición del uso de la glucosa, la disminución de la disponibilidad del ATP o acetyl-CoA, la inducción de la autofagia, la activación de AMPK y Sirt1 o la inhibición de mTOR, provocando de esta forma una reducción de los niveles de glucosa, insulina y triglicéridos en sangre y un aumento de los niveles de cuerpos cetónicos (Kopeina et al., 2017). Entre los diferentes miméticos que existen, destacan los estudios sobre la metformina, la curcumina y el grupo de inhibidores de mTOR.

#### 4.5.1. Metformina

Es una biguanida muy usada en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico ya que disminuye la gluconeogénesis hepática e incrementa el uso de glucosa en el tejido muscular y los adipocitos. Sin embargo, en los individuos normales no disminuye los niveles de glucosa e insulina en sangre, sino que activa la AMPK. También es capaz de inhibir la vía de mTOR y detener el ciclo celular de forma independiente a AMPK (Sahra et al., 2011).

Tras analizar la prevalencia de cáncer en pacientes diabéticos se observó que aquellos que estaban siendo tratados con metformina presentaban una menor mortalidad asociada al cáncer (Libby et al., 2009). Impulsados por este descubrimiento, se realizaron estudios que demostraron que la aplicación de metformina en combinación con 5-fluorouracilo mejora la supervivencia de pacientes obesos con cáncer colorrectal (Miranda et al., 2016). Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos sobre la combinación de metformina con diferentes tratamientos anticáncer. Los resultados de esos estudios determinarán si el tratamiento con metformina puede mejorar la salud y aumentar la esperanza de vida en humanos más allá de su conocida aplicación en los trastornos metabólicos (Meynet y Ricci, 2014).

#### 4.5.2. Curcumina

Es un polifenol extraído en el proceso de refinamiento del rizoma de *Curcuma longa*. Este extracto es ampliamente utilizado como colorante alimentario (E-100) lo cual hace más interesante su capacidad para activar Sirt1 e inhibir la vía del factor de transcripción nuclear NF- $\kappa$ B, evitando de esta forma la transcripción de genes proinflamatorios como COX-2 (Taormina y Mirisola, 2015). Por esta razón se han llevado a cabo diferentes ensayos clínicos que han puesto de manifiesto la utilidad y seguridad de la curcumina en combinación con agentes quimioterápicos para reducir la inflamación sistémica y mejorar la calidad de vida de pacientes con cáncer colorrectal, de mama y pancreático (Kopeina et al., 2017).

#### 4.5.3. Inhibidores de mTOR

Este grupo está compuesto por la rapamicina (también conocida como sirolimus) y sus derivados. La rapamicina es un macrólido producido por *Streptomyces hygroscopicus* que presenta actividad inmunosupresora por lo que se utiliza en el tratamiento de diferentes trasplantes. En humanos mejora la sensibilidad a la insulina e incrementa el consumo de oxígeno y de cuerpos cetónicos de forma muy similar a la RC al inhibir de forma selectiva la vía de mTOR. Además, se ha puesto de manifiesto que este grupo de inhibidores de mTOR aumentan la sensibilidad de las células de cáncer colorrectal y de mama a la muerte inducida por tamoxifeno, consiguiendo la regresión del tumor (Meynet y Ricci, 2014).

El temsirolimus es un profármaco de la rapamicina que desde 2007 se utiliza en el tratamiento del cáncer renal. En los últimos años se han realizado múltiples ensayos clínicos sobre su combinación con diferentes medicamentos quimioterápicos. En uno de ellos se le administró una combinación de temsirolimus, bendamustina y rituximab a pacientes con linfoma folicular y de las células del manto. El 67% de ellos respondió de forma positiva al no detectarse signos de progresión de la enfermedad ni toxicidad derivada del tratamiento.

Sin embargo, otros estudios reflejaron que tras el tratamiento con inhibidores de mTOR los pacientes presentaron efectos secundarios como hiperglucemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (Kopeina et al., 2017) por lo que debemos esperar a que concluyan los ensayos clínicos que se están llevando a cabo para valorar los efectos positivos y negativos que presentan estas nuevas terapias en humanos.

## 5. Conclusiones

1. Las estrategias seguidas en el tratamiento del cáncer están asociadas a efectos secundarios adversos, consecuencia de la actividad tóxica sobre las células sanas. Por ello urge encontrar alternativas que ayuden a paliar estos efectos. En este sentido la reprogramación metabólica de las células cancerosas ha adquirido una especial atención en los últimos años.
2. El metabolismo de las células cancerosas se caracteriza por un alto consumo de glucosa a través de la glucólisis anaerobia (Efecto Warburg) en lugar de llevar a cabo la fosforilación oxidativa. Además, presentan una alta tasa de glutaminólisis y de síntesis de lípidos. La reprogramación metabólica tiene como objetivo conseguir intermediarios para la producción de biomoléculas, necesarias para satisfacer los requerimientos derivados de la alta tasa de crecimiento que caracteriza a estas células.
4. Los especiales requerimientos en nutrientes de las células cancerosas abren una ventana de estudio para nuevas estrategias terapéuticas que ayuden a minimizar los efectos adversos de las terapias tradicionales. Entre estas nuevas líneas, la RC aporta resultados prometedores.
5. La RC supone una reducción de los niveles de glucosa que provoca modificaciones en la regulación celular. Se suprime la glucólisis y la lipogénesis y se estimula la cetogénesis para aportar energía a las células. Debido a las diferencias metabólicas que existen entre las células cancerosas y las células sanas, la RC disminuye el daño que produce la quimioterapia en las células sanas e intensifica el perjuicio en las células cancerosas (resistencia diferencial al estrés; DSR).
6. Sin embargo la RC presenta algunas limitaciones y no siempre es viable ya que existen tumores que presentan resistencia a la RC. Además, una RC durante un periodo de tiempo prolongado puede entrañar riesgos para la salud del paciente, por ello es interesante abordar el estudio de los miméticos de RC.
7. En la actualidad se han realizado algunos ensayos clínicos en humanos enfermos de cáncer que apuntan al beneficio de la RC y los miméticos para limitar el desarrollo del cáncer y minimizar los efectos adversos de las terapias tradicionales. Sin embargo y a pesar de los resultados prometedores, no contamos aún con un número suficiente de estudios que confirmen la seguridad de estos tratamientos y que permitan establecer estrategias unificadas.

## 6. Bibliografía

1. Abu Aboud O, Donohoe D, Bultman S, Fitch M, Riiff T, Hellerstein M, et al. PPAR $\alpha$  inhibition modulates multiple reprogrammed metabolic pathways in kidney cancer and attenuates tumor growth. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015; 308 (11): C890–8.
2. Bacalini MG, Friso S, Olivieri F, Pirazzini C, Giuliani C, Capri M, et al. Present and future of anti-ageing epigenetic diets. *Mech Ageing Dev*. 2014; 136–137: 101–15.
3. Bensaad K, Tsuruta A, Selak MA, Vidal MN, Nakano K, Bartrons R, et al. IGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis. *Cell*. 2006; 126 (1): 107–20.
4. Biaglow J, Cerniglia G, Tuttle S, Bakanauskas V. Effect of oncogene transformation of rat embryo cells on cellular oxygen consumption and glycolysis. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997; 235 (3): 739–42.
5. Bishop NA, Guarente L. Genetic links between diet and lifespan: shared mechanisms from yeast to humans. *Nat Rev Genet*. 2007; 8 (11): 835–44.
6. Bonnet S, Archer SL, Allalunis-Turner J, Haromy A, Beaulieu C, Thompson R, et al. A mitochondria-K<sup>+</sup> channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth. *Cancer Cell*. 2007; 11 (1): 37–51.
7. Brunet A. Bien vieillir: la voie de signalisation insuline-FOXO et la longévité. *Med Sci*. 2012; 28 (3): 316–20.
8. Chang HT, Olson L, Schwartz KA. Ketolytic and glycolytic enzymatic expression profiles in malignant gliomas: implication for ketogenic diet therapy. *Nutr Metab*. 2013; 10 (1): 47.
9. Chang HC, Guarente L. SIRT1 and other sirtuins in metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2014; 25: 138–45.
10. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*. 2009; 325: 201–4.
11. Cullingford TE. The ketogenic diet; fatty acids, fatty acid-activated receptors and neurological disorders. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004; 70 (3): 253–64.
12. Dhahbi JM, Kim HJ, Mote PL, Beaver RJ, Spindler SR. Temporal linkage between the phenotypic and genomic responses to caloric restriction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 5524–9.
13. Faubert B, Boily G, Izreig S, Griss T, Samborska B, Dong Z, et al. AMPK Is a Negative Regulator of the Warburg Effect and Suppresses Tumor Growth In Vivo. *Cell Metab*. 2013; 17: 113–24.

14. Fraga A, Ribeiro R, Madeiros R. Hipoxia tumoral. Papel del factor inducible por hipoxia. *Actas urol esp.* 2009; 33 (9): 941–51.
15. Gao Y, Katki H, Graubard B, Pollak M, Martin M, Tao Y, et al. Serum IGF1, IGF2, and IGFBP3 and risk of advanced colorectal adenoma. *Int J Cancer.* 2012; 131 (2): 105–13.
16. Gillespie ZE, Pickering J, Eskiw CH. Better Living through Chemistry: Caloric Restriction (CR) and CR Mimetics Alter Genome Function to Promote Increased Health and Lifespan. *Front Genet.* 2016; 7: 142.
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.* 2018; 9: 1–25.
18. González Torres C, González Martínez H, Miliar Á, Nájera O, Graniel J, Firo V, et al. Effect of Malnutrition on the Expression of Cytokines Involved in Th1 Cell Differentiation. *Nutrients.* 2013; 5: 579–93.
19. Guarente L. Sirtuins, aging, and metabolism. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2011; 76: 81–90.
20. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell.* 2011; 144 (5): 646–674.
21. Harper JM, Leathers CW, Austad SN. Does caloric restriction extend life in wild mice? *Aging Cell.* 2006; 5: 441–9.
22. Hsu P, Sabatini D. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell.* 2008; 134 (5): 703–7.
23. Inoki K, Li Y, Xu T, Guan KL. Rheb GTPase is a direct target of TSC2 GAP activity and regulates mTOR signaling. *Genes Dev.* 2003; 17: 1829–34.
24. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). ¿Qué es el cáncer? 2015 [en línea]. [Consultado en abril 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es/>
25. Iyer SS, Chatraw JH, Tan WG, Wherry EJ, Becker TC, Ahmed R, et al. Protein Energy Malnutrition Impairs Homeostatic Proliferation of Memory CD8 T Cells. *J immunol.* 2012; 188: 77–84.
26. Janecka A, Kołodziej-Rzepa M, Biesaga B. Clinical and Molecular Features of Laron Syndrome, A Genetic Disorder Protecting from Cancer. *In Vivo.* 2016; 30: 375–82.
27. Kaelin W, Thompson C. Clues from cell metabolism. *Nature.* 2010; 465: 562–4.
28. Kaelin WG Jr, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by metazoans: the central role of HIF hydroxylase pathway. *Mol Cell.* 2008; 30 (4): 393–402.
29. Kang YP, Ward NP, DeNicola GM. Recent advances in cancer metabolism: a technological perspective. *Exp Mol Med.* 2018; 50 (31): 1–16.

30. Kapahi P, Chen D, Rogers AN, Katewa SD, Li PWL, Thomas EL, et al. With TOR, Less Is More: A Key Role for the Conserved Nutrient-Sensing TOR Pathway in Aging. *Cell Metab.* 2010; 11: 453–65.
31. Kincaid B, Bossy-Wetzel E. Forever young: SIRT3 a shield against mitochondrial meltdown, aging, and neurodegeneration. *Front Aging Neurosci.* 2013; 5 (48):1–13.
32. Klaassen CD, Slitt AL. Regulation of hepatic transporters by xenobiotic receptors. *Curr Drug Metab.* 2005; 6 (4): 309–28.
33. Klement RJ, Champ CE. Calories, carbohydrates, and cancer therapy with radiation: exploiting the five R's through dietary manipulation. *Cancer Metastasis Rev.* 2014; 33: 217–29.
34. Kopeina GS, Senichkin VV, Zhivotovsky B. Caloric restriction - A promising anti-cancer approach: From molecular mechanisms to clinical trials. *Biochim Biophys Acta.* 2017; 1867: 29–41.
35. Koubova J, Guarente L. How does calorie restriction work? *Genes Dev.* 2003; 17: 313–21.
36. Lee C, Safdie FM, Raffaghello L, Wei M, Madia F, Parrella E, et al. Reduced levels of IGF-I mediate differential protection of normal and cancer cells in response to fasting and improve chemotherapeutic index. *Cancer Res.* 2010; 70: 1564–72.
37. Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Martin-Montalvo A, et al. Fasting Cycles Retard Growth of Tumors and Sensitize a Range of Cancer Cell Types to Chemotherapy. *Sci Transl Med.* 2012. [Consultado en julio 2018]. Disponible en: <http://stm.sciencemag.org/content/early/2012/02/06/scitranslmed.3003293>
38. Lee EYHP, Muller WJ. Oncogenes and Tumor Suppressor Genes. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010; 2: 1–18.
39. Li JH, Han L, Du TP, Guo MJ. The effect of low-nitrogen and low-calorie parenteral nutrition combined with enteral nutrition on inflammatory cytokines and immune functions in patients with gastric cancer: a double blind placebo trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19 (8): 1345–50.
40. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JMM. New Users of Metformin Are at Low Risk of Incident Cancer. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1620–5.
41. Lieberman M, Marks AD, Peet A. MARKS Bioquímica médica básica: Un enfoque clínico. 4ª ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
42. Mair W, Morantte I, Rodrigues AP, Manning G, Montminy M, Shaw RJ, et al. Lifespan extension induced by AMPK and calcineurin is mediated by CRTC-1 and CREB. *Nature.* 2011; 470: 404–8.

43. Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, Tilmont EM, Handy AM, Herbert RL, et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature*. 2012; 489: 318–21.
44. Mattison JA, Colman RJ, Beasley TM, Allison DB, Kemnitz JW, Roth GS, et al. Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. *Nat Commun*. 2017; 8: 14063.
45. McCay C, Crowell M, Maynard L. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *J Nutr*. 1935; 10 (1): 63–79.
46. Menéndez JA, Lupu R. Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007; 7 (10): 763–77.
47. Meynet O, Ricci JE. Caloric restriction and cancer: Molecular mechanisms and clinical implications. *Trends Mol Med*. 2014; 20 (8): 419–27.
48. Michels KB, Ekblom A. Caloric Restriction and Incidence of Breast Cancer. *JAMA*. 2004; 291 (10): 1226–30.
49. Miranda VC, Braghiroli MI, Faria LD, Bariani G, Alex A, Bezerra Neto JE, et al. Phase 2 Trial of Metformin Combined With 5-Fluorouracil in Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2016; 15: 321–8.
50. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger: Principios de Bioquímica*. 5ª ed. Omega; 2007.
51. Panigrahy D, Kaipainen A, Huang S, Butterfield CE, Barnés CM, Fannon M, et al. PPARalpha agonist fenofibrate suppresses tumor growth through direct and indirect angiogenesis inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105: 985–90.
52. Price AJ, Allen NE, Appleby PN, Crowe FL, Travis RC, Tipper SJ, et al. Insulin-like Growth Factor-I Concentration and Risk of Prostate Cancer: Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21: 1531–41.
53. Safdie FM, Dorff T, Quinn D, Fontana L, Wei M, Lee C, et al. Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Aging*. 2009; 1: 988–1007.
54. Sahra IB, Regazzetti C, Robert G, Laurent K, Marchand-Brustel Y, Auburger P. Metformin, Independent of AMPK, Induces mTOR Inhibition and Cell-Cycle Arrest through REDD1. *Cancer Res*. 2011; 71: 4366–73.
55. Sánchez C. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Rev Med Clin. Condes*. 2013; 24 (4): 553–62.
56. Saxton JM, Scott EJ, Daley AJ, Woodroffe MN, Mutrie N, Crank H, et al. Effects of an exercise and hypocaloric healthy eating intervention on indices of psychological health status, hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation and immune function after early-stage breast cancer: a randomised controlled trial. *Breast Cancer Res*. 2014; 16 (2): 33–93.



57. Scott E, Daley AJ, Doll H, Woodrooffe N, Coleman RE, Mutrie N, et al. Effects of an exercise and hypocaloric healthy eating program on biomarkers associated with long-term prognosis after early-stage breast cancer: a randomized controlled trial. *Cancer Causes Control*. 2013; 24: 181–91.
58. Sebastián C, Zwaans BMM, Silberman DM, Gymrek M, Goren A, Zhong L, et al. The histone deacetylase sirt6 is a novel tumor suppressor that controls cancer metabolism. *Cell*. 2012; 151: 1185–99.
59. Shaw RJ. LKB1 and AMPK control of mTOR signalling and growth. *Acta Physiol*. 2009; 196: 65–80.
60. Shirwany N. AMPK: A cellular metabolic and redox sensor. A minireview. *Front Biosci*. 2014; 19: 447–74.
61. Speakman JR, Mitchell SE. Caloric restriction. *Mol Aspects Med*. 2011; 32: 159–221.
62. Stewart TM, Bhapkar M, Das S, Galan K, Martin CK, McAdams L, et al. Comprehensive assessment of long-term effects of reducing intake of energy phase 2 (CALERIE phase 2) screening and recruitment: methods and results. *Contemp Clin Trials*. 2013; 34 (1): 10–20.
63. Strasser A, Cory S, Adams JM. Deciphering the rules of programmed cell death to improve therapy of cancer and other diseases. *EMBO J*. 2011; 30: 3667–83.
64. Swierczynski A, Hebanowska A, Sledzinski T. Role of abnormal lipid metabolism in development, progression, diagnosis and therapy of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (9): 2279–303.
65. Tannenbaum A. The Genesis and Growth of Tumors: Effects of Caloric Restriction per se. *Cancer Res*. 1942; 2: 460–7.
66. Tannenbaum A, Silverstone H. The Influence of the Degree of Caloric Restriction on the Formation of Skin Tumors and Hepatomas in Mice. *Cancer Res*. 1949; 9 (12): 724–7.
67. Taormina G, Mirisola MG. Longevity: Epigenetic and biomolecular aspects. *Biomol Concepts*. 2015; 6: 105–17.
68. Tymoczko JL, Mark Berg J, Stryer L. *Bioquímica: Curso básico*. 2ª ed. Reverte; 2014.
69. Vaiserman AM, Marotta F. Longevity-promoting pharmaceuticals: Is it a time for implementation? *Trends Pharmacol Sci*. 2016; 37 (5): 331–3.
70. Valle Mendiola A, Soto Cruz I. Metabolismo energético y cáncer. *Vertientes*. 2014; 17 (2): 108–13.
71. Vamecq J, Colet JM, Vanden Eynde JJ, Briand G, Porchet N, Rocchi S. PPARs: Interference with Warburg' effect and clinical anticancer trials. *PPAR Res*. 2012; 2012: 1–23.
72. Van Cauwenberghe C, Van Broeckhoven C, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet Med*. 2016; 18 (5): 421–30.

73. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*. 2009; 324: 1029–33.
74. Vassilopoulos A, Fritz KS, Petersen DR, Gius D. The human sirtuin family: evolutionary divergences and functions. *Hum Genomics*. 2011; 5: 485–96.
75. Walford RL, Mock D, Verdery R, MacCallum T. Calorie Restriction in Biosphere 2: Alterations in physiologic, hematologic hormonal, and biochemical parameters in humans restricted for a 2-year period. *J Gerontol*. 2002; 57 (6): 211–24.
76. Warburg, O. On respiratory impairment in cancer cells. *Science*. 1956. 124: 269–70.
77. Weindruch R, Walford R. Dietary restriction in mice beginning at 1 year of age: effect on life-span and spontaneous cancer incidence. *Science*. 1982; 215: 1415–8.
78. Willcox DC, Willcox BJ, Todoriki H, Suzuki M. The Okinawan diet: health implications of a low-calorie, nutrient-dense, antioxidant-rich dietary pattern low in glycemic load. *J Am Coll Nutr*. 2009; 28: 500S–16S.
79. Young TW, Mei FC, Yang G, Thompson-Lanza JA, Liu J, Cheng X. Activation of antioxidant pathways in Ras-mediated oncogenic transformation of human Surface ovarian epithelial cells revealed by functional proteomics and mass spectrometry. *Cancer Res*. 2004; 64 (13): 4577–84.
80. Yuan TL, Cantley LC. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme. *Oncogene*. 2008; 27: 5497–510.

## 7. Abreviaturas

**AMPK:** Cinasa dependiente de AMP

**CAT:** Ciclo de los ácidos tricarboxílicos o Ciclo de Krebs

**Cdk:** Cinasa dependiente de ciclina

**CKI:** Inhibidor de cinasa dependiente de ciclina

**DCA:** Dicloroacetato

**DSR:** Resistencia diferencial al estrés

**ERO:** Especies reactivas de oxígeno

**F-2,6-BP:** Enzima fructosa-2,6-bifosfatasa

**FACT-B:** Evaluación funcional de la terapia del cáncer de mama (Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast Cancer, de sus siglas en inglés)

**FDG-PET:** tomografía por emisión de positrones por fluorodesoxiglucosa

**FIH-1 $\alpha$ :** Factor de transcripción inducible por hipoxia 1 $\alpha$

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

**IIS:** Vía de IGF-1/Insulina (IGF-1/Insulin Signaling, de sus siglas en inglés)

**IMC:** Índice de masa corporal

**LKB1:** Cinasa hepática B1

**mTOR:** Diana de rapamicina en mamíferos

**PDK:** Piruvato deshidrogenasa cinasa

**PEP:** Fosfoenolpiruvato

**PGC-1 $\alpha$ :** Coactivador transcripcional 1 $\alpha$  del proliferador PPAR $\gamma$

**PI3K:** Fosfatidilinositol-3 cinasa

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

**Rb:** Retinoblastoma

**RC:** Restricción calórica

**SIRT:** Sirtuina

**Succinil-CoA:** Succinil coenzima A

**TNF:** Factor de necrosis tumoral

**XPG:** Genes de transformación de xenobióticos