



EL CÁNCER COMO ENFERMEDAD METABÓLICA. EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA EXPERIMENTAL RECIENTE EN QUE SE APOYA Y POTENCIAL DE LA NUTRICIÓN EN SU TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN BAJO ESTE NUEVO PARADIGMA DEL PROCESO TUMORAL.

CANCER AS METABOLIC DISEASE. ASSESSMENT OF RECENT EXPERIMENTAL EVIDENCE SUPPORTING A POTENTIAL FOR NUTRITION IN THE TREATMENT AND PREVENTION UNDER THIS NEW PARADIGM OF THE DISEASE.

Autor: Marta Cornago Serrano

Tutor: Alfonso J. Sarría Guardia

(Bioquímica y Biología Molecular y Celular)

Fecha de presentación: 06/06/2016



Resumen

El cáncer es una enfermedad genética debida a mutaciones en oncogenes y antioncogenes. Algunos autores han adoptado una posición antagónica sugiriendo que el origen del cáncer es metabólico. Bajo esas perspectivas, la nutrición adquiere papeles antagónicos en el tratamiento de la enfermedad: i) bajo la perspectiva genética su papel es únicamente paliativo y ii) bajo la perspectiva metabólica, la nutrición adquiere un potencial terapéutico en el tratamiento de la enfermedad. El objetivo de esta revisión ha sido el de estudiar ambas hipótesis y evaluar los estudios experimentales que apoyan un papel terapéutico de la nutrición en el tratamiento de esta enfermedad. Tras realizar este estudio se ha llegado a una conclusión híbrida en la que el cáncer tiene un origen genético que redundando en la manifestación de un fenotipo metabólico diferenciado. Los estudios experimentales muestran que dietas RC, DC/DCR disminuyen el crecimiento de los tumores y aumentan la supervivencia de los animales. Estas dietas parecen inducir cambios fisiológicos en los animales que modulan las propias rutas de señalización alteradas en los tumores.

Abstract

Cancer is a genetic disease caused by mutations in oncogenes and antioncogenes. Some researchers have adopted an antagonistic view suggesting that cancer is a metabolic disease. Under these perspectives, nutrition has antagonistic roles in disease management: i) under the genetic perspective nutrition's only role is palliative and ii) under the metabolic perspective, nutrition may have a therapeutic role. The aim of this work has been to evaluate both hypotheses and also the experimental research that support a therapeutic role for nutrition in cancer management. We believe that cancer has a genetic origin resulting in a distinct metabolic phenotype. Experimental studies show that CR, KD/KRD decrease tumor growth and increase animal survival. These diets appear to induce physiologic changes in the animals that appear to modulate altered signal pathways presented in tumor cells.



INDICE DE CONTENIDOS

1. LISTADO DE ABREVIATURAS	1-2
2. INTRODUCCIÓN	3-4
3. OBJETIVOS	5
4. METODOLOGÍA	5-8
5. RESULTADOS	
5.1 El cáncer como enfermedad genética.	6-9
5.2 El cáncer como enfermedad metabólica.	9-11
5.3 Papel terapéutico de la nutrición bajo la perspectiva genética.	11-13
5.4 Papel terapéutico de la nutrición bajo la perspectiva metabólica.	13-14
5.5 Evidencia experimental actual del potencial terapéutico de la nutrición en el tratamiento del cáncer.	14-27
6. DISCUSIÓN	
7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	
8. CONCLUSIONES	
9. BIBLIOGRAFÍA	

1. LISTADO DE ABREVIATURAS

2-DG: 2-desoxiglucosa

Adn: Ácido desoxirribonucleico.

AACR: Aminoácidos de cadena ramificada

AL= Ad libitum

APC: Adenomatous polyposis coli.

ATP: Adenosín Trifosfato

CC: Cuerpos cetónicos

DC: Dieta cetogénica

DCR: Dieta cetogénica restrictiva

DE: Dieta estándar

DIO: Dieta inductora de obesidad

DN: Dieta normal

DHA: Ácido docosahexaenoico

EPA: Ácido eicosapentaenoico

GB: Glioblastoma

GBM: Glioblastoma multiforme

HDL: High density lipoprotein (en español, lipoproteína de alta densidad)

HH: HedgeHog

HMB: Hidroxi metil butirato

IGFI-1: Factor de crecimiento insulínico tipo I

LPL: Lipoprotein lipasa

MAPK: mitogen-activated protein kinase

MTOR: mammalian Target of Rapamycin

NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

OXPhos: Fosforilación oxidativa.

PI3K: fosfoinositol 3-quinasas

R: Radiación

RC: Restricción calórica

RE: Restricción energética

ROS: Reactive oxygen species

RG: Restricción de glucosa

TC: Terapia combinada

THO₂: Terapia hiperbárica de oxígeno.

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular



Vit D: Vitamina D

NF-KB: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad neoplásica es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, siendo ésta más elevada en hombres que en mujeres. Se prevé que a nivel mundial el número de nuevos casos de cáncer aumentará de 12 millones en 2012 a 22 millones durante las próximas dos décadas ⁽¹⁾.

El origen del término con el que se conocen estas enfermedades se atribuye al médico griego Hipócrates quién en el s V a.C introdujo la palabra “karnikos” (cangrejo) para referirse a la enfermedad y fue Celsus quien posteriormente utilizó el término latino cáncer ⁽²⁾.

Aunque existe la convicción generalizada de que el cáncer es una enfermedad moderna, la evidencia paleo-oncológica parece refutar esta preconcepción ya que, a pesar de que la mayoría de los procesos tumorales difícilmente pueden dejar una huella perceptible en los restos humanos –pues afectan a tejidos blandos- se tiene constancia de unos 200 hallazgos antropológicos que acreditan la existencia de esta enfermedad en nuestros ancestros ⁽³⁾.

A lo largo de la historia numerosos investigadores han intentado desentrañar el origen del cáncer dando lugar a diversas hipótesis, pero actualmente es la teoría genética, que postula anomalías en genes de supresión tumoral (antioncogenes) y protooncogenes como causa de la enfermedad, la más aceptada por la comunidad científica ⁽⁴⁾. El cáncer parece desarrollarse cuando una célula de un organismo animal comienza a dividirse de forma descontrolada, debido a alteraciones que afectan a los mecanismos de control del ciclo celular, y posteriormente –mediante nuevas alteraciones - su descendencia adquiere la capacidad de invadir otros tejidos.

En la actualidad, el incremento del conocimiento de la biología y del genoma del cáncer durante las dos últimas décadas ha permitido una destacable mejora de los sistemas de detección, diagnóstico, prevención y tratamiento del proceso tumoral. La cirugía, la radioterapia, la quimioterapia, la inmunoterapia y la terapia dirigida constituyen los tratamientos por excelencia para la mayoría de las neoplasias. Aunque algunas modalidades terapéuticas han sido desarrolladas en base a los conocimientos aportados por los estudios genéticos de la enfermedad, el cáncer sigue siendo una de las principales causas de muerte en todo el mundo llevándose consigo a millones de personas cada año ⁽⁵⁾.

Teniendo en cuenta el costo económico y personal de la enfermedad en la población resulta interesante –e incluso esperanzadora- la emergencia de nuevas hipótesis –no necesariamente antagónicas- que postulan un importante componente metabólico en el desarrollo de la enfermedad y que –de confirmarse- podrían aportar nuevas oportunidades para el tratamiento de la enfermedad.



De hecho, fue la lectura de un artículo de Seyfried ⁽⁶⁾, y el potencial terapéutico de la nutrición que emerge bajo esta nueva perspectiva lo que indudablemente me animó a abordar este estudio.



3. OBJETIVOS

En este estudio se ha propuesto, como **objetivo principal**, revisar y evaluar la evidencia experimental que apoya un potencial terapéutico de la nutrición en el tratamiento del proceso tumoral.

Para alcanzar dicho objetivo, se ha determinado la realización de los siguientes **objetivos específicos**:

- Realizar una revisión bibliográfica para describir los fundamentos de la teoría genética y de la teoría metabólica del cáncer.
- Explorar el papel terapéutico de la nutrición bajo ambas perspectivas.

4. METODOLOGÍA

Debido a que el volumen de información respecto a esta enfermedad es ingente, la metodología de la selección de artículos se ha dividido en dos apartados diferentes:

- ❖ Selección de artículos de los apartados 5.1, 5.2, 5.3, 5.4.

Para estos apartados, la finalidad ha sido encontrar artículos que nos permitiesen reflejar una imagen actualizada del cáncer. Para el primero se llevó a cabo una búsqueda de revisiones en la base de datos de Pubmed y en la plataforma Web of Science seleccionándose 5 revisiones que abordan diversos aspectos de la enfermedad bajo una perspectiva genética, publicadas en los últimos 6 años. Además, se consultó la bibliografía de los artículos seleccionados. Los términos utilizados para la búsqueda fueron: “cancer”, “genome”, “genetic”, “evolution” y “epigenetics” así como la combinación de éstas. La confección de los apartados 5.2 y 5.4 se basó en la monografía de Seyfried “Cancer as a Metabolic Disease: On the Origen, Management and, Prevention of Cancer” ⁽⁷⁾ y en el artículo “Cancer as a Metabolic disease: Implications for Novel Therapeutics” del mismo autor ⁽⁶⁾ y en bibliografía derivada de ambas fuentes. Para realizar el apartado 5.3 también se realizaron búsquedas en las bases de datos y plataformas citadas anteriormente. La finalidad era describir el papel de la nutrición en el tratamiento del proceso tumoral de acuerdo con el modelo genético por lo que finalmente se incluyeron 5 revisiones comprendidas entre los años 2003-2010. Los términos utilizados para la búsqueda fueron: “cancer”, “anorexia”, “strategies”, “cachexia” y “therapy”, así como su combinación. La bibliografía citada en estos artículos también fue revisada para el desarrollo del trabajo.

- ❖ Selección de artículos del apartado 5.5.

Los artículos seleccionados para evaluar el potencial terapéutico de la nutrición en el tratamiento del cáncer incluyen resultados que abarcan tres niveles experimentales diferentes in Vitro (cultivos celulares), in vivo (experimentos animales) y estudios clínicos en la especie humana. A nivel nutricional los estudios valoran el efecto entre la RC, DC, DCR y el uso de TC en el tratamiento del proceso tumoral, principalmente.

Los criterios de inclusión para la selección de los artículos fueron los siguientes:

- Estudios experimentales tanto in vitro como in vivo y humanos.
- Estudios publicados en inglés en revistas científicas con opción de acceso a texto completo electrónico.

- Estudios publicados entre 2006-2016
- Los estudios empleados debían incluir una valoración tras la intervención.
- La intervención debía llevarse a cabo como estrategia terapéutica y no como estrategia preventiva.

Inicialmente, se seleccionaron las referencias en base al título y al resumen. De aquellas seleccionadas como relevantes se procedió a la lectura del texto completo que sirvió para recopilar los artículos finalmente incluidos. Con la finalidad de recopilar la información de forma eficaz, eficiente y organizada, se llevaron a cabo tres búsquedas diferentes atendiendo a estudios in vitro, in vivo, o humanos.

Estrategia de búsqueda:

Con el objetivo de encontrar información con alto rigor y validez científica, se revisaron las siguientes bases de datos:

-MEDLINE (análisis de la literatura médica y sistema de recuperación online), mediante la página web de Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

-Web of Science (WOS) a través de la biblioteca online de la Universidad de Zaragoza (<http://biblioteca.unizar.es/>).

Las palabras clave utilizadas en la búsqueda fueron: “caloric restriction”, “ketogenic diet”, “restricted ketogenic diet”, “radiation”, “hyperbaric oxygen therapy”, “carbohydrates restriction”, “cancer”, “human”, “mice”, “animal” “in vitro”, “in vivo”, “cell lines” así como la combinación de éstas.

Además, se consultó la bibliografía de los artículos seleccionados y del libro “Cancer as a metabolic disease: On the Origin, Management, and Prevention of Cancer” de Tomas N. Seyfried para encontrar información útil para el desarrollo del trabajo.

En la **tabla 1**, se expone el resumen de la estrategia de búsqueda para la confección del apartado 5.5.

Bases de datos y plataformas científicas utilizadas.	MEDLINE (Pubmed) Web of Science
Términos de búsqueda	Caloric restriction, ketogenic diet, restricted ketogenic diet, radiation, hyperbaric oxygen therapy, carbohydrates restriction, cancer, human, mice, animal, in vitro, in vivo, cell lines.
Periodo de artículos	2006-2016
Tipo de artículos incluidos	Estudios experimentales in vitro, in vivo, en humanos.

Tabla 1: Resumen de la estrategia del búsqueda para el apartado 5.5.

Resultados de la búsqueda del apartado 5.5:

Finalmente, el proceso de búsqueda permitió seleccionar 36 estudios que se consideraron útiles para el desarrollo del trabajo y que además, cumplían con los criterios de elegibilidad. De los cuales, 7 corresponden a estudios realizados con líneas celulares, 21 realizados en animales y 8 corresponden a distintos tipos de intervenciones realizadas en seres humanos.

De los estudios *in vitro* realizados con líneas celulares, 1 estudio valora los efectos de la retirada de glucosa, 3 valoran los efectos de la adición de cetonas (hidroxibutirato y acetoacetato), 1 estudia los efectos de diferentes concentraciones de glucosa y el último evalúa los efectos de la RC *in vitro*. En animales, 13 artículos evalúan la restricción calórica, 4 artículos evalúan la DC/DCR y 4 evalúan el uso de terapias combinadas. Finalmente, las intervenciones realizadas en seres humanos constituyen 4 casos clínicos reportados y 4 estudios piloto. De los primeros, 2 valoran el uso de DC y/ o no suplementación con vitamina D y otros dos evalúan el uso de DCR. Para los estudios piloto se seleccionaron 3 ensayos sobre la intervención cetogénica y/o radioterapia y un último que valoraba los efectos de la DCR. Se ha incluido 1 estudio perteneciente al año 1995 que aunque no entraba dentro de los criterios de inclusión, su presencia parece justificada pues fue pionero en este campo. En la **tabla 2** se resumen los resultados de búsqueda del apartado 5.5.

Tipo de estudio	Número de artículos seleccionados	Clasificación de los artículos seleccionados
<i>In vitro</i>	7	1 Retirada de glucosa; 3 Adición de cetonas; 1RC; 1 Diferente concentración de glucosa; 1 Restricción de glucosa + adición de cetonas
<i>In vivo</i>	21	13 RC; 4 DC/DCR; 2 TC.
<i>Humanos</i>	8	4 Casos clínicos reportados: 2 DC y/o no suplementación de Vit D; 2 DCR 4 Estudios piloto: 3 DC y/o no R; 1 DCR

Total	34	
-------	----	--

Tabla 2: Resumen de los resultados de búsqueda para el apartado 5.5. DC=Dieta Cetogénica; DCR= Dieta Cetogénica Restringida; HDC= Hidratos de Carbono; R= Radiación; TC=Terapia Combinada.

5. RESULTADOS

5.1. El cáncer como enfermedad genética.

El cáncer es considerado por la comunidad científica como una enfermedad genética. El modelo genético presupone que los tumores evolucionan desde benignos a lesiones malignas por la adquisición de una serie de mutaciones a lo largo del tiempo. Se trataría, por lo tanto, de expansiones clonales sucesivas dirigidas por mutaciones ^{(4),(8)}.

Se ha observado que las mutaciones somáticas asociadas con los cánceres afectan a la totalidad del genoma. No obstante, únicamente aquellas que confieren una ventaja selectiva de crecimiento posibilitando la aparición y desarrollo del tumor se consideran mutaciones que actúan como “conductor” del proceso tumoral, al resto de mutaciones detectadas en los cánceres –que constituyen la mayoría- pero que no confieren una ventaja selectiva de crecimiento se les conoce como mutaciones “pasajero” ^{(4),(8),(9)}. Respecto a su distribución en el genoma, mientras que las mutaciones “pasajero” se encuentran distribuidas al azar en todo el genoma, las mutaciones “conductor” se encuentran agrupadas en un subconjunto específico de genes entre los que se distinguen dos tipos: protooncogenes y antioncogenes.

La mayor parte de los tumores se asocian con un pequeño número de genes “conductor” que se encuentran mutados de forma frecuente ^{(4),(8)} y la búsqueda de los genes implicados en la enfermedad se ha convertido en uno de los objetivos más importantes en el estudio del cáncer ⁽⁹⁾. En la actualidad, entre todas las mutaciones detectadas sólo 125 genes han podido clasificarse como “conductores”, de los cuales 71 se han clasificado como antioncogenes (genes supresores del tumor) y los 54 restantes como protooncogenes ⁽⁴⁾. Las mutaciones detectadas en protoncogenes parecen afectar a las mismas posiciones de aminoácidos en la proteína codificada resultando en un aumento de su actividad. Los efectos de estas mutaciones son dominantes, por lo que basta con que uno sólo de los alelos haya sido modificado para que la célula adquiriera la ventaja de crecimiento selectivo. Por el contrario, en el caso de los genes supresores del tumor, las mutaciones pueden localizarse a lo

largo de toda su longitud y resultan en la inactivación funcional de la proteína afectada. Al contrario que en los anteriores, los efectos de estas mutaciones son recesivos y no confieren una ventaja de crecimiento selectivo a menos que ambos alelos hayan sido inactivados en la misma célula ^{(4), (9)}.

La evidencia actual parece indicar que el catálogo de protooncogenes y antioncogenes pueda estar casi completo debido a que los mismos genes conductores parecen encontrarse implicados en diferentes tipos de tumores. Aunque es de esperar que algún otro gen conductor adicional sea identificado en tumores raros que no hayan sido estudiados en profundidad ^{(4), (10)}.

Según la perspectiva genética del cáncer, la primera mutación “conductor” proporcionaría una pequeña ventaja de crecimiento a una célula normal y sería necesaria la adquisición de alteraciones genéticas posteriores para que la pequeña neoplasia continuara expandiéndose y llegara a metastatizar a órganos distantes ^{(4), (9)}. A ello podría contribuir la existencia de mutaciones en la línea germinal que influyan sobre la susceptibilidad a fenómenos como la tasa de mutación o la velocidad de crecimiento ^{(4), (9)}. El microambiente del tumor podría tener también un papel decisivo en seleccionar a las células que se encuentran mejor adaptadas para sobrevivir al ambiente hostil en el que se desarrolla la enfermedad como sugiere un estudio de cáncer de pecho ⁽¹¹⁾.

Potencialmente, la continua generación de variación genética podría permitir a las células tumorales una mejor adaptación posibilitando fenómenos como la metástasis, la resistencia al tratamiento y recurrencia del tumor ⁽⁸⁾. Alternativamente, otra hipótesis explica el fenómeno metastásico a partir de la liberación a la circulación de células de un tumor avanzado. El tumor liberaría células constantemente y sólo la pequeña fracción que puede sobrevivir es capaz de originar una lesión metastática. Estas células liberadas al torrente sanguíneo irían a parar a un órgano que proporcionaría un ambiente favorable a su crecimiento ⁽⁴⁾.

Aunque no existe un consenso en cuanto al número de mutaciones conductoras requeridas para que un tumor resulte maligno, se consideran entre 2 y 20 en la mayoría de los tumores sólidos ⁽⁹⁾. No obstante, algunos tumores presentan muchas más mutaciones que la media como es el caso del melanoma y del cáncer de pulmón, lo que podría reflejar la acción de los potentes carcinógenos implicados (rayos ultravioleta y humo del tabaco, respectivamente) ^{(4), (8), (9)}. Otro grupo con un número elevado de mutaciones lo constituyen los tumores con defectos en la reparación del ADN y aquellos que presentan alteraciones genéticas en el dominio corrector de la ADN polimerasa ⁽⁴⁾. Por lo general, los tumores que aparecen en tejidos que experimentan autorrenovación tienen un índice mayor de mutaciones somáticas lo cual parece estar directamente correlacionado con la edad ⁽¹²⁾. Así

pues, un paciente anciano con un tumor colorrectal tiene casi el doble de mutaciones que un paciente de mediana edad para la misma identidad morfológica. Los tumores pancreáticos y cerebrales presentan muchas menos mutaciones debido a que sus células no se replican.

Respecto al tiempo que se requiere para el desarrollo de un tumor, la evidencia más reciente indica que no necesariamente tiene que haber transcurrido un periodo prolongado para obtener las mutaciones conductoras necesarias, pues existen crisis genómicas donde un gran número de mutaciones pueden acumularse en un periodo relativamente corto sin implicar la existencia de un proceso gradual ⁽⁸⁾.

Una característica generalizada de los tumores es su diversidad y heterogeneidad genética, lo que respaldaría su gran adaptabilidad y capacidad de supervivencia en un ambiente dinámico. Los estudios realizados distinguen al menos cuatro tipos de heterogeneidad genética en los tumores: ^{(4),(2),(9),(11)}.

- *Intratumoral*: Hace referencia a la variabilidad entre las células de un mismo tumor. Una célula puede contener diferentes mutaciones que las que presenta el antecesor del que deriva ⁽⁴⁾.

- *Intermetastática*: Se refiere a la variabilidad genética entre las diferentes lesiones metastáticas de un mismo paciente. Es común que una metástasis contenga diferentes alteraciones mutacionales y no compartidas con otras lesiones del mismo paciente ⁽⁴⁾ si cada una de las lesiones posee diferente constitución genética, una terapia común podría no resultar satisfactoria.

- *Intrametastática*: Se refiere a la heterogeneidad entre las células de una misma metástasis. A medida que la lesión crece, cada célula adquiere nuevas mutaciones.

- *Interpaciente*: Se refiere a la heterogeneidad entre tumores similares de diferentes pacientes. Las diferencias se pueden asociar a factores del huésped como los que derivan de la línea germinal. Por ejemplo, en un estudio de cáncer de pecho donde se comparó el componente mutacional de varios tumores se demostró que sólo una pequeña parte de las mutaciones se presentaban en los mismos genes. Sin embargo, se encontró una asociación entre la tasa de mutación y la edad con la que el tumor fue diagnosticado ⁽¹³⁾. La variabilidad interpaciente es uno de los mayores obstáculos en el diseño de terapias efectivas para todos los pacientes que padecen el mismo tipo de cáncer ^{(4), (8), (9)}.

A pesar de la inmensa complejidad y diversidad de las mutaciones detectadas en el cáncer, un distintivo común del proceso es que las dichas alteraciones en genes conductores proporcionan una ventaja de crecimiento selectiva a la célula, ya sea de forma directa o indirecta. Otra observación que

ayuda a sintetizar la complejidad del proceso es que las mutaciones conductoras parecen afectar a sólo doce rutas de señalización que, a su vez, afectarían únicamente a tres procesos centrales celulares cuyo control es esencial para posibilitar la progresión del tumor. Estos tres procesos, descritos a continuación son: el destino celular, la supervivencia celular y el mantenimiento del genoma ^{(4), (8), (9)}.

-Destino celular: Dado que las células diferenciadas mueren o no se replican, las alteraciones genéticas observadas en el cáncer favorecen la división celular y suprimen la diferenciación. Las rutas más destacadas que controlan el destino celular y se encuentran afectadas por mutaciones son: APC, HH Y NOTCH. Además, los genes que codifican las enzimas que modifican la cromatina, así como las modificaciones epigenéticas, también se incluirían en este grupo.

-Supervivencia celular: Gracias a las mutaciones adquiridas, una célula cancerosa podría proliferar incluso a bajas concentraciones de nutrientes y crecer en concentraciones de oxígeno o glucosa menores a las requeridas para la expansión celular o estimular la angiogénesis. Las rutas más relevantes en esta categoría son aquellas que afectan a: RAS, PI3K, MAPK ^{(4), (8), (9)}.

-Mantenimiento del genoma: Genes implicados en los procesos de reparación del genoma, control del crecimiento celular o estimuladores la apoptosis se encuentran frecuentemente mutados en la enfermedad potenciando la acumulación de otras mutaciones, la supervivencia y/o la proliferación celular ⁽⁴⁾.

Otros autores, como D. Hanahan y RA. Weinberg ⁽¹⁴⁾, advierten que el desarrollo y progresión del cáncer implica también la adquisición de características celulares distintivas necesarias para su desarrollo, entre las que destacan: un mantenimiento constante de señales proliferativas, la evasión de señales supresoras, la resistencia a la muerte celular, la adquisición de inmortalidad, la estimulación de la angiogénesis, la activación de la invasión y la adquisición de capacidad para colonizar órganos distantes (metástasis). Éstas características son relevantes para la enfermedad y seguramente guardan relación con las anteriores rutas de señalización.

Además de los mecanismos genéticos también la epigenética tiene un papel en el desarrollo tumoral, añadiendo un nuevo nivel de complejidad a la comprensión del proceso. Así, las mutaciones conductoras también afectan a reguladores epigenéticos ⁽⁴⁾⁻⁽¹⁵⁾ y las modificaciones en los eventos que regulan la cromatina podrían suponer cambios en la expresión génica ⁽¹⁵⁾. Por tanto, una comprensión de los procesos de modificación de histonas, la metilación del ADN y la hipermetilación parecen necesarios para conocer el grado de implicación de la epigenética en el proceso tumoral ⁽⁸⁾.

El reciente desarrollo de la tecnología de secuenciación de segunda generación ha permitido el estudio del genoma del cáncer con una resolución sin precedentes y con un coste menor. Gracias a esta novedosa estrategia se han conseguido secuenciar los exones de numerosos cánceres individuales en todo el mundo y con ello conocer los eventos genómicos implicados en el proceso tumoral a nivel individual ^{(4), (8), (9), (16)}.

Además de permitir la clasificación biológica y comprensiva de los cánceres humanos basada en las anomalías genéticas, la secuenciación del genoma de los tumores puede en el futuro permitir el desarrollo de terapias individualizadas para el tratamiento del cáncer según las mutaciones específicas detectadas en un paciente. La información procedente de los estudios del genoma del cáncer podría ser utilizada para mejorar los métodos de prevención y detección temprana, lo que ayudaría a disminuir la morbilidad y mortalidad de la enfermedad ^{(4), (8), (9)}.

En resumidas cuentas, el panorama que ha desvelado el análisis de la constitución genética de los tumores apunta hacia una enorme heterogeneidad en su constitución. Bajo esta perspectiva, la tarea de diseñar terapias contra la enfermedad se antoja formidable, pues sugiere una enorme dificultad para desarrollar terapias comunes efectivas, no ya para pacientes que padezcan el mismo tipo de cáncer sino también, para curar efectivamente la enfermedad en cualquiera de ellos.

5.2 El cáncer como enfermedad metabólica.

Como se ha descrito en el apartado anterior, el cáncer es considerado como una enfermedad genética que se origina a partir de anomalías en oncogenes y genes supresores del tumor ⁽⁴⁾⁻⁽¹⁴⁾. Sin embargo, algunos autores indican que pese a la existencia de numerosa evidencia que demuestra la presencia de inestabilidad genómica en todos los tipos de tumores, no está clara la relación de este fenotipo con el origen del proceso neoplásico ⁽⁷⁾. Reflexiones de este tipo unidas a las observaciones que sugieren que algunas mutaciones conductoras inciden en fenómenos de reprogramación metabólica ⁽¹⁷⁾ ha propiciado que se estén reevaluando las ideas de Otto Warburg sobre el origen del cáncer ^{(7), (6)}.

Según relata Seyfried ⁽⁶⁾, mediado el siglo pasado, Darlington ya postulaba que la célula cancerosa surgía a partir de defectos del citoplasma y no nucleares. Casi cuatro décadas más tarde Israel y

Schaeffer mostraban que la reconstitución celular a partir de citoplastos tumorales con carioplastos de células normales originaba tumores en el 97% de los animales inyectados ⁽¹⁸⁾. Más recientemente otros investigadores han mostrado que la introducción de mitocondrias normales en líneas celulares tumorales inhibe su proliferación ⁽¹⁹⁾. Estas observaciones sugieren que la tumorigénesis podría depender más de una función mitocondrial que de las mutaciones nucleares.

En este sentido, ya se había descrito la existencia de diferencias cualitativas y cuantitativas entre las mitocondrias de células tumorales y no tumorales ⁽²⁰⁾ y, más recientemente, también se ha demostrado que en células tumorales existen alteraciones de componentes moleculares específicos. Este es el caso, por ejemplo, de la cardiolipina, un componente de la membrana mitocondrial interna que participa en la regulación de la fosforilación oxidativa ⁽²¹⁾. Todas las líneas celulares tumorales analizadas parecen diferir tanto en la composición como en las cantidades de este lípido respecto a líneas no tumorales ^{(6), (21)}.

Esta evidencia experimental, que no puede ser obviada, sugiere la existencia de anomalías funcionales en las mitocondrias de los tumores que apoyarían, al menos indirectamente, la tesis de Warburg sobre el origen del cáncer. Fue este investigador quien postuló que sería una insuficiencia respiratoria mitocondrial la que iniciaría el camino hacia la tumorigénesis. Las características claves de su teoría se resumen en: a) una insuficiencia respiratoria mitocondrial iniciaría la tumorigénesis, b) esto provocaría un cambio metabólico dirigido a obtener la energía mediante la glicólisis aerobia que compensaría el déficit producido por la insuficiencia respiratoria mitocondrial, c) las células cancerosas continúan fermentando piruvato en presencia de oxígeno (Efecto Warburg) y d) la respiración insuficiente con el tiempo se vuelve irreversible ⁽²²⁾.

Los autores que apoyan un defecto mitocondrial en el origen del cáncer consideran que el efecto Warburg, la producción anormal de lactato aún en presencia de oxígeno, es una característica esencial de las células tumorales ^{(6), (21), (22)}. Una deficiencia en la fosforilación oxidativa (OXPHOS) sería la causa de una producción de lactato aumentada en la mayoría de los casos. La excesiva producción de lactato sería necesaria para mantener la producción de energía y compensar así la insuficiente energía procedente de la respiración. Se presupone que la glicólisis y la fermentación láctica son necesarias en el proceso tumoral para compensar la ausencia de la fosforilación oxidativa, permitiendo así la obtención de energía suficiente para el desarrollo del tumor. Aunque la respiración insuficiente es más acusada en unos tipos de tumor que en otros, todas las células

tumorales expresan algún grado de insuficiencia comparada con un control apropiado para especie, edad y tipo de tejido ⁽⁶⁾.

Según aduce Seyfried, cualquier condición inespecífica que dañe la capacidad respiratoria de la célula y no sea lo suficientemente severa como para matarla podría iniciar la transformación hacia una célula maligna. Además, un fallo en la respiración podría comenzar a partir de daños en cualquier proteína, lípido o ADN mitocondrial, lo que explicaría -según el mismo investigador- la paradoja del ingente número de estímulos y agentes físicos, químicos y biológicos capaces de inducir el desarrollo de la enfermedad ⁽⁷⁾. Seyfried también sugiere que, si la tesis de Warburg es correcta, la inestabilidad genómica del cáncer sería un epifenómeno y no la causa de la enfermedad ⁽⁶⁾. Las mutaciones en la línea germinal podrían aumentar el riesgo de desarrollar el proceso tumoral a través de las mutaciones en genes específicos que tienen un efecto sobre la respiración celular.

Bajo esta perspectiva es interesante señalar que avances recientes en el estudio del metabolismo del cáncer parecen indicar la existencia de una reprogramación metabólica, en glicolisis y OXPHOS, de las células neoplásicas ^{(23),(24)}. Esta reprogramación sería esencial para poder alcanzar un aumento en la demanda de los procesos anabólicos requeridos para mantener el crecimiento y proliferación de las células tumorales ^{(6), (17)}.

Dando un mayor peso a la perspectiva metabólica, Seyfried sugiere que la dificultad experimentada en desarrollar estrategias terapéuticas satisfactorias para su tratamiento podría estar directamente relacionada con una interpretación errónea sobre su origen, aduciendo que si los tumores comparten una respiración disfuncional común el tratamiento podría también ser común independientemente del tipo de tejido implicado. Así, la existencia de una insuficiencia respiratoria mitocondrial proporcionaría la oportunidad de desarrollar estrategias que explotasen las anomalías metabólicas de las células cancerosas y aquí la nutrición podría tener un papel relevante en su tratamiento ⁽⁶⁾.

5.3 Papel terapéutico de la nutrición bajo la perspectiva genética.

El cáncer tiene un impacto negativo en el estado nutricional del paciente, se asocia con una pérdida significativa de la masa muscular, característica compartida por la mayoría de los enfermos en el momento del diagnóstico, lo que disminuye la calidad de vida y aumenta el riesgo de morbilidad y de mortalidad ^{(25),(26),(27),(28)}. No obstante, un estado nutricional óptimo se relaciona con una mejor tolerancia a las estrategias terapéuticas y una mayor supervivencia al proceso tumoral. Se ha

demostrado que una intervención nutricional temprana podría atenuar los efectos de la malnutrición y mejorar la calidad de vida de los pacientes ^{(25),(26),(28),(29)}.

Una pérdida de peso que no es tratada de forma adecuada puede evolucionar hasta convertirse en una caquexia, un síndrome multifactorial caracterizado por una pérdida acusada del peso corporal, masa muscular y grasa, acompañado de alteraciones metabólicas y homeostáticas. La caquexia dificulta el tratamiento de la enfermedad y reduce la esperanza de vida ^{(25),(26),(27), (28)}. Aunque su prevalencia difiere según la localización del tumor (mayor en cáncer de pulmón y tumores del tracto gastrointestinal), aproximadamente dos millones de personas mueren anualmente por sus devastadoras consecuencias ^{(25),(26),(28)}.

Un relevante número de enfermos de cáncer experimentan una reducción del deseo de comer, anorexia, debido principalmente a obstrucciones por tumores, náuseas, mucositis, dolor, malabsorción y depresión lo que conlleva una reducción de la ingesta de nutrientes que contribuye también a la pérdida de peso corporal y por lo tanto al catabolismo muscular característico de la caquexia. Otro de los mecanismos implicados en la patogénesis del fenómeno es la inflamación debido a un desequilibrio entre citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias cuya presencia es útil para el diagnóstico del evento. Las alteraciones metabólicas también contribuyen al desgaste corporal y comprometen el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas. Se observa una menor tolerancia a la glucosa debido a una mayor resistencia insulínica en pacientes caquécicos. Los niveles de colesterol-HDL se ven disminuidos y la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) también se encuentra reducida, factor que contribuye a la depleción de la masa grasa. La disminución de la masa muscular esquelética se debe, principalmente, a la hiperactivación de las rutas proteolíticas dependientes de calcio y de ATP-ubiquitina ^{(25),(26), (27), (28),(29)}.

El tratamiento de la caquexia implica cuidados terminales paliativos debido a que se considera un evento tardío en el proceso de la enfermedad y los tratamientos actuales resultan insatisfactorios ⁽²⁶⁾. Sin embargo, existe evidencia científica que demuestra que los cambios metabólicos, moleculares y bioquímicos que caracterizan el fenómeno aparecen antes de la pérdida del peso corporal por lo que la caquexia podría considerarse un evento temprano. Esto enfatiza la necesidad de desarrollar intervenciones terapéuticas con el fin de retrasar el desgaste corporal y frenar el avance de la caquexia ^{(25),(26),(27),(28)}.

Debido a que los pacientes toleran mejor las terapias antineoplásicas y por lo tanto la supervivencia a la enfermedad se ve incrementada con un adecuado estado nutricional, una intervención orientada a

mantener o recuperar el peso corporal podría resultar beneficiosa⁽³⁰⁾. Dicha intervención podría integrar el consejo dietético, la nutrición artificial si fuera necesaria y el uso de nutracéuticos para prevenir más que curar el proceso caquético al mismo tiempo que el paciente recibe las actuales terapias contra el cáncer^{(25),(26),(28)}.

La nutrición artificial en los pacientes es conveniente pues previene el deterioro del estado nutricional pero este proceso no resulta óptimo para aumentar la masa corporal. La nutrición parenteral total es mayoritariamente administrada en pacientes que presentan complicaciones en el tracto gastrointestinal o incapacidad de absorción de nutrientes^{(26),(28)}.

Un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado en pacientes que presentaban cáncer colorrectal y que se encontraban bajo tratamiento radioterapéutico demostró que el consejo nutricional es capaz de mejorar la ingesta, el estado y la calidad de vida del paciente⁽³¹⁾. Sugerencias de consejos dietéticos para pacientes con cáncer aparecen en la **tabla 3**.

Tomar pequeñas raciones y frecuentes.
Alimentos de alta densidad calórica.
Limitar la ingesta de grasa
Evitar extremos en el gusto y olfato.
Tener en cuenta la presentación de la comida.
Valorar los suplementos orales.
Evitar temperaturas extremas en los alimentos.
Procurar ambientes placenteros.
Consumir líquidos entre las comidas.

Tabla 3. Sugerencias de consejos dietéticos. Modificado a partir de (25)(28)(29)(32).

El uso de suplementos nutricionales para prevenir el deterioro nutricional está siendo investigado. Destacan los aminoácidos de cadena ramificada (AACR) pues la evidencia indica que podrían tener propiedades orexígenas y anticatabólicas. Además, un metabolito de la leucina, Hidroximetilbutirato (HMB), podría inhibir el catabolismo proteico⁽³³⁾.

La utilización de EPA (ácido eicosapentaenoico) y DHA (ácido docosahexaenoico) podría ser beneficiosa en la supresión de citoquinas proinflamatorias debido a sus conocidas propiedades antiinflamatorias^{(34),(35)}. La administración de 2g/día de EPA resultó eficaz en prevenir la pérdida de peso en un estudio de pacientes con cáncer pancreático⁽³⁶⁾. No obstante, son necesarios más estudios con el fin de esclarecer la información sobre dosificación, administración y comportamiento metabólico de estos suplementos nutricionales.

5.4 Papel terapéutico de la nutrición bajo la perspectiva metabólica

Independientemente de si el origen del cáncer tuviera que ver más con la respiración celular que con anomalías en oncogenes y protooncogenes, las observaciones que sugieren que las alteraciones genéticas del cáncer conllevan una reprogramación metabólica, sugieren la posibilidad de desarrollar nuevas oportunidades terapéuticas. En este caso, las nuevas estrategias deberían dirigirse de forma prioritaria hacia las alteraciones metabólicas del tumor no compartidas con las células sanas. A diferencia de la inevitable personalización del tratamiento que sugiere la gran heterogeneidad mutacional presente en los tumores, las terapias dirigidas hacia el metabolismo tumoral podrían ser comunes para todos los cánceres ya que se desarrollarían en base a la respiración disfuncional, presunta característica compartida por todos los tumores^{(6),(7),(22)}.

De la hipótesis de Warburg se supone que las células tumorales obtienen la energía necesaria para su desarrollo y proliferación gracias a un incremento de la vía glicolítica debido a la insuficiencia respiratoria que presentan⁽²²⁾. Se deduce, por lo tanto, que la oxidación de la glucosa es esencial para las células neoplásicas y que cualquier terapia que limite la disponibilidad del combustible metabólico podría resultar atractiva para el tratamiento de la enfermedad⁽⁶⁾. Además, la literatura afirma que la hiperglucemia se asocia con un aumento del factor de crecimiento insulínico que dirige la activación de la ruta de señalización IGF-1/P13K/Akt, la cual induce el crecimiento acelerado del tumor, la evasión de la apoptosis y la angiogénesis del mismo^{(7),(37),(38)}.

Una restricción energética (RE) parece ser útil con objeto de disminuir los niveles de glucosa en sangre. Diferentes estudios en animales muestran cómo una restricción calórica (RC) retrasa el crecimiento del tumor al disminuir los niveles de glucosa y elevar los cuerpos cetónicos (CC)^{(7),(39),(40),(41)}. Los CC reemplazan a la glucosa y son utilizados por nuestras células como combustible energético alternativo cuando se consume una dieta muy baja en calorías y la glucosa se encuentra limitada. De confirmarse la teoría metabólica, la transición hacia el metabolismo de los cuerpos

cetónicos y grasas inducida por una RC podría resultar beneficiosa ya que las células neoplásicas son incapaces de conseguir la energía necesaria para su crecimiento y supervivencia a través de los CC debido a las anormalidades respiratorias. La restricción energética parece tener también propiedades antiangiogénicas, proapoptóticas y antiinflamatorias en las células tumorales debido a la función respiratoria anormal ⁽⁷⁾. A diferencia de los fármacos antineoplásicos utilizados en la actualidad con este fin, la terapia energética restrictiva no resultaría tóxica para el paciente ni tendría efectos adversos. Es más, se sospecha que la inestabilidad genómica y la respiración disfuncional de las células cancerosas las hace más susceptibles cuando se limita la glucosa mientras que las células normales se adaptan mejor al giro metabólico ^{(7),(6)}.

Por su parte, una dieta con un perfil calórico reducido en hidratos de carbono y alto en proteínas y grasas, una dieta cetogénica (DC), que implica un incremento de las cetonas de forma natural, podría ser efectiva en la inhibición de la glicólisis y en la protección cerebral frente a una hipoglucemia severa mejorando la supervivencia del paciente ⁽⁶⁾. Según la evidencia experimental en animales, la dieta cetogénica en cantidades restrictivas disminuye los niveles de glucosa en sangre y aumenta los CC permitiendo la reducción del crecimiento y la disminución de la vascularización del tumor en cáncer cerebral ^{(7),(42), (43)}. Además, los efectos terapéuticos de la radioterapia se ven incrementados cuando se combina con una dieta cetogénica ⁽⁴⁴⁾. No obstante, los beneficios asociados a la DC se deben a la ingesta en cantidades restrictivas, es decir, no existen alteraciones metabólicas positivas en la célula tumoral si la ingesta es *ad libitum* o en cantidades no restrictivas. Este hecho se debe a que es la cantidad y no la composición de la dieta la que es capaz de disminuir los niveles de glucosa en sangre ⁽⁷⁾. Aunque se han llevado a cabo estudios experimentales para evaluar la eficacia de la dieta cetogénica restrictiva (DCR) nada más producirse la implantación del tumor, todavía no hay datos consistentes sobre la eficacia de la misma en tumores avanzados.

La evidencia más reciente en este campo indica que puede haber una relación concordante entre una dieta cetogénica restrictiva y su combinación con una terapia hiperbárica de oxígeno (THO₂). THO₂ aumenta la cantidad de oxígeno en los tejidos con el consecuente incremento de las especies reactivas de oxígeno (ROS) en las células tumorales. Por su parte, DCR limita la disponibilidad de glucosa y los niveles de NADPH que tiene un papel importante como antioxidante. Esta estrategia terapéutica favorecerá el estrés oxidativo en las células tumorales y las cetonas protegerán a las células normales ^{(7),(45)}.

Dominic D'Augustino sugiere que el tratamiento metabólico puede ser más tolerable para el paciente con la utilización de ésteres de cetona que permitan el consumo de la dieta sin una reducción

calórica tan drástica ⁽⁷⁾. Otros autores proponen el uso de pequeñas moléculas que alteren el metabolismo tumoral como imitadores de la RC e incluso en combinación con esta ⁽⁴⁶⁾. Por ejemplo, la utilización de RC y 2-desoxiglucosa (2-DG) conjuntamente fue más efectiva en reducir el crecimiento de un tumor intracerebral que cada terapia por separado ⁽⁴⁷⁾.

De acuerdo con la hipótesis, los tumores dependen mayoritariamente de la glucosa y de la actividad glicolítica para su desarrollo y proliferación. Sin embargo, la glutamina es un combustible energético utilizado especialmente por las células mieloides, las cuales se relacionan con la metástasis. Además, una inhibición de la glucosa podría incrementar el metabolismo de la glutamina como respuesta al cambio ⁽⁷⁾. Parece importante, por lo tanto, considerar también el tratamiento metabólico orientado hacia este aminoácido. Seyfried y sus colaboradores fueron los primeros en llevar a cabo un estudio en animales donde los roedores recibieron una restricción calórica junto con un inhibidor de la glutamina con resultados positivos sobre la reducción de la metástasis ⁽⁴⁸⁾.

5.5 Evidencia experimental actual del potencial terapéutico de la nutrición en el tratamiento del cáncer.

Estudios in vitro. Siete estudios recientes han evaluado el efecto que tiene la eliminación o suplementación de varios nutrientes en el medio de cultivo sobre la proliferación de líneas tumorales in Vitro, de los que cuatro correspondían a tumores cerebrales y los restantes a otros tipos de cánceres (Tabla 4).

Tabla 4. Estudios que valoran el efecto de una dieta cetogénica, restricción calórica y cáncer in vitro.

Líneas celulares	Tipo de intervención	Conclusiones	Referencia
Astrocitos normales humanos vs. Líneas celulares derivadas de GBM	Retirada de glucosa	La retirada de la glucosa induce apoptosis en GBM y no en normales. El estrés oxidativo solo afecta a GBM.	(49)

Fibroblastos humanos vs. células de neuroblastoma humanas	Medio de cultivo: Con glucosa Vs. Sin glucosa Vs. Con glucosa + cetonas (hidroxibutirato) Vs. Sin glucosa + cetonas (aceoacetato)	Las células del neuroblastoma son incapaces de usar CC como combustible.	(50)
5 líneas celulares de glioma vs. Neuronas del hipocampo de rata.	Medio de cultivo: Glucosa + Acetoacetato o hidroxibutirato Vs. Sin glucosa + 3-hidroxibutirato	Las células del glioma son incapaces de compensar la restricción de glucosa metabolizando CC.	(51)
Líneas celulares de GB derivadas de pacientes	RG vs sin retricción vs RG+CC	La restricción de glucosa inhibe la proliferación de la célula del GB y la suplementación con cuerpos cetónicos restringe aún más la proliferación.	(52)
Células cancerosas pancreáticas humanas	Condiciones estándar (Control) vs. diferentes concentraciones de acetoacetato e hidroxibutirato.	Propiedades anticaquécicas y anticancerosas. La supervivencia de las células cancerosas se reduce al aumentar la concentración de cetonas	(53)
Células B16F10 de melanoma	AL vs. RC al 40%	La RC disminuye el crecimiento tumoral.	(54)
Células de tumor mamario MDA-MB y MCF-7	0.1 g/l de glucosa vs. 4.5 g/l de glucosa.	La actividad de la telomerasa disminuye en condiciones de glucosa restrictivas. La privación de la glucosa induce apoptosis.	(55)

AL=Ad Libitum; CC= Cuerpos cetónicos; GB= Glioblastoma; GBM= Glioblastoma multiforme; RC= Restricción calórica; RG=Restricción de glucosa.

En un estudio que comparó líneas de astrocitos humanos normales y líneas celulares derivadas de GBM, se observó que la retirada de glucosa inducía la apoptosis en las células del GBM pero no en los astrocitos normales ⁽⁴⁹⁾, lo que sugiere una dependencia diferencial de la vía glicolítica en estas células tumorales. Dos estudios adicionales demostraron que comparadas con células normales las células de tumores cerebrales malignos -como el glioblastoma y el neuroblastoma- eran incapaces de metabolizar cuerpos cetónicos para compensar una restricción de glucosa en el medio ^{(50), (51)}.

También se ha evaluado el efecto que una restricción de glucosa y adición de cuerpos cetónicos tiene sobre la proliferación de líneas celulares de GB derivadas de pacientes ⁽⁵²⁾. En estos experimentos se observó que la restricción de glucosa disminuía la proliferación, y que una inclusión adicional de cuerpos cetónicos en el medio lograba un efecto inhibitorio aún mayor sobre dicho parámetro.

En líneas tumorales no cerebrales también se han observado fenómenos similares. Así, en líneas celulares de cáncer de páncreas, se ha observado que la suplementación de cuerpos cetónicos reduce el flujo glucolítico y la supervivencia. Un fenómeno que los autores sugieren que se debe a efectos antitumorigénicos y anticancerosos inducidos por los cuerpos cetónicos ⁽⁵³⁾. También las líneas celulares de melanoma respondieron con una disminución de la proliferación cuando el suero presente en el medio de cultivo procedía de animales sometidos a restricción calórica si se comparaba con el crecimiento observado en las mismas células expuestas a suero procedente de animales alimentados ad libitum ⁽⁵⁴⁾. Por último, estudios realizados en líneas celulares derivadas de cáncer de pecho demostraron que la eliminación de la glucosa en el medio, además de disminuir la proliferación celular, provoca una disminución del 75% de la actividad de la telomerasa ⁽⁵⁵⁾.

Estudios de restricción calórica in vivo. Respecto al efecto de la restricción calórica sobre el desarrollo tumoral, se localizaron 13 estudios In vivo -todos en ratones- que evaluaban los efectos de la RC (15-60%) sobre el comportamiento (incidencia, crecimiento, vascularización, invasión, metástasis) de diversos tipos de tumores tras ser implantados en los animales (Tabla 5).

Tabla 5. Estudios recientes en animales donde se ha investigado la relación entre restricción calórica y cáncer.

Especie	Tumor	Duración del estudio (semanas)	Tipo de alimentación	Peso corporal	Conclusiones	Referencia
Ratón	Mamario	4	RC al 30% vs. AL	ND	Volumen tumoral: RC<AL Metástasis: RC<AL	(56)
Ratón	Cerebro	>2	RC al 60% vs. AL	RC<AL	RC redujo el crecimiento y la invasión del tumor.	(57)

Ratón	Próstata	26	RC al 30% Vs. Control con sobrepeso Vs. Dieta que inducía obesidad	23.9 (g) Vs. 40.1 (g) Vs. 44.9 (g)	Incidencia, progresión e invasión tumoral RC<Control<DIO	(58)
Ratón	Mamario	10	RC al 40% vs. DN	RC<DN	RC redujo la proliferación, el peso seco del tumor, la angiogénesis, metástasis y aumentó la apoptosis respecto a DN.	(59)
Ratón	Pancreático	14	RC al 30% vs. AL	RC<AL	RC reduce la displasia y el crecimiento del tumor disminuyendo IGF1.	(60)
Ratón	Pancreático	30	RC al 30% vs. AL vs AL+Rapamicina	RC<AL=AL+Rapamicina	RC y AL+Rapamicina disminuyeron la fosforilación de mTOR Peso tumoral: RC<Rapamicina<control Efecto mediado a través de mTOR.	(61)
Ratón	Cerebral	2	RC al 30% vs. AL	RC<AL	Peso tumoral: RC<AL Mediado a través de NF-KB.	(62)
Ratón	Mamario	14-16	RC al 30% vs. AL	ND	CR suprimió la progresión del tumor CR inhibió la EMT y la acumulación de adipocitos Intratumoral.	(63)
Ratón	Colon	25	RC al 30% vs. AL	RC<AL	RC disminuye el peso tumoral, volumen, la grasa corporal, la inflamación y la expresión de genes relacionados con el cáncer respecto a control. Efecto mediado a través de inhibición de IGF-1 y/o NF-KB	(64)

Ratón	Cáncer de piel	58	RC al 30% vs. RC al 15% vs. 10 % grasa (Control) vs. 60 % grasa	26.7 (g) vs. 35.0 (g) vs. 41.4 (g) vs. 50 (g)	RC inhibió el número de papilomas, la incidencia de carcinomas de células escamosas. RC redujo la susceptibilidad a la promoción del tumor, la proliferación de la epidermis, la hiperplasia y el número de divisiones celulares Mediada a través de IGF1/IGF1R/EGFR.	(65)
Ratón	Mamario	18	RC al 30% vs. Dieta control ad libitum vs. Ejercicio	RC<DC	RC disminuyó el peso tumoral a través de inhibición de mTOR.	(66)
Ratón	Glioma	5	RC al 40% vs. AL	RC<AL	RC inhibe el crecimiento del tumor, disminuye en edema cerebral y prologa la supervivencia. Disminución de los niveles de IGF1y VEGF	(67)
Ratón	Próstata	>3<4	RC al 40% vs. AL	RC<AL	RC disminuyó el peso de tumor, los niveles en el plasma de insulina e IGF1 y aumentó la apoptosis.	(68)

AL= Ad Libitum; DIO= Dieta Inductora de Obesidad; DN=Dieta normal; g=gramos; EMT= Transición epitelial mensenquimal; ND= No descrito; RC=Restricción calórica.

De estos, cuatro estudios ensayaron con tumores mamarios ^{(56),(59),(63),(66)} tres determinaron los efectos de la intervención en tumores cerebrales ^{(57),(62),(67)} dos experimentaron con cáncer de próstata ^{(58),(68)} otros dos con cáncer de páncreas ^{(60),(61)} y a nivel individual un estudio proporciona evidencia sobre los efectos de la restricción calórica en cáncer de piel ⁽⁶⁵⁾ y otro aborda la intervención restrictiva en cáncer de colon ⁽⁶⁴⁾.

Dos de los estudios utilizan modelos de carcinogénesis: ratón Hi Myc para cáncer de próstata ⁽⁵⁸⁾ y un modelo de cáncer de piel basado en la aplicación de un iniciador (DMBA) seguido por aplicación de

un promotor (TPA) que inducen la aparición de tumores de piel ⁽⁶⁵⁾. En ambos casos se reportó que la RC redujo la incidencia de tumores. Además, se observó que la RC también redujo la progresión e invasión tumoral ⁽⁵⁸⁾ y la hiperplasia epitelial o la promoción tumoral ⁽⁶⁵⁾.

Con la excepción de uno de los estudios que no la analizaba ⁽⁶³⁾, los doce restantes mostraron que la RC redujo la proliferación de los tumores estudiados (volumen, peso, crecimiento etc) y en otra faceta colateral que también afecta al crecimiento neto tumoral, dos estudios observaron que la RC indujo un aumento de la apoptosis ^{(59),(68)}.

También la RC parece capaz de reducir significativamente la invasión tumoral ^{(57),(58)} la neovascularización ⁽⁵⁹⁾ y la metástasis ^{(56),(59)}.

En su conjunto los resultados parecen coincidir en demostrar una mayor efectividad de la restricción calórica, comparada con la alimentación ad libitum, en controlar la progresión del tumor a todos los niveles que se han evaluado.

Estudios DR/DCR in vivo. Respecto al efecto de la dieta cetogénica, con un perfil calórico disminuido en hidratos de carbono y alto en proteínas y grasas, o la opción restrictiva de la misma sobre el proceso tumoral se localizaron cuatro estudios, todos ellos en ratones (Tabla 6). De ellos, tres estudiaban los efectos de la intervención en tumores cerebrales (glioma y neuroblastoma) ^{(69),(70),(71)}, y el restante inyectó células procedentes de cáncer de colon y de carcinoma VII a los roedores ⁽⁷²⁾. En cuanto a la terapia nutricional ensayada, tres de los estudios llevaron a cabo una intervención cetogénica ^{(69), (71), (72)} mientras que sólo uno del conjunto ensaya con un dieta cetogénica restrictiva al 60% ⁽⁷⁰⁾.

Tabla 6. Estudios recientes en animales donde se ha estudiado la relación entre dieta cetogénica, dieta cetogénica restringida y cáncer.

Especie	Tumor	Duración del estudio (semanas)	Tipo de alimentación	Peso corporal	Conclusiones	Referencia
Ratón	Glioma	>5	DC vs. DE	No diferencias significativas.	Crecimiento del tumor: DC<DE Supervivencia: DC>DE Producción de ROS: DC<DE DC altera la expresión de	(69)

					genes implicados en la modulación de ROS.	
Ratón	Neuroblastoma	8	DE ad libitum Vs. DER al 60% (respecto control) Vs. DC ad libitum Vs. DCR al 60% (respecto control)	-	Volumen tumor: DCR<DC<DER<DE Supervivencia: DCR>DER>DC ad libitum>DE ad libitum. La disminución del crecimiento del GB se relaciona con concentraciones de glucosa reducidas. Disminución de la actividad del complejo II y de la OXPHOS.	(70)
Ratón	Glioma	3	DC vs. DE	DC<DE	Niveles de glucosa: DC<DE Niveles de cuerpos cetónicos: DC>DE DC disminuye angiogénesis DC disminuye expresión de genes implicados en angiogénesis y potencial invasivo. DC reduce el edema peritumoral. DC reduce la expresión de proteínas implicadas en la respuesta hipóxica.	(71)

Ratón	Colon Carcinoma VII	>8<9	DO Vs. 8%HdC Vs. 10% HdC Vs 15% HdC	Mayor pérdida de peso cuanto mayor restricción de hdc. Restricciones al 15 % de hdc no afectan al peso corporal.	Crecimiento del tumor: DO>baja en HC Restricción en hdc disminuye los niveles de glucosa.	(72)
-------	---------------------	------	---	--	--	------

DC=Dieta cetogénica; DCR=Dieta cetogénica restrictiva; DE=Dieta estándar; DER= Dieta estándar restrictiva; DO=Dieta occidental; HdC= Hidratos de carbono; ROS= Reactive Oxygen Species.

De acuerdo con la información que revelan estos ensayos experimentales, la terapia cetogénica es capaz de disminuir el crecimiento y el volumen tumoral en diferentes tipos de tumor ^{(69),(70),(71),(72)} y la opción restrictiva de la misma parece más eficaz en conseguir el propósito que la primera ⁽⁷⁰⁾.

Además, varios de los estudios reconocen el efecto reductor de los niveles de glucosa en sangre derivado de la disminución de HdC ^{(70),(71),(72)} hecho que según un estudio que valoró los efectos de la DCR en neuroblastoma podría relacionarse con la disminución del crecimiento tumoral ⁽⁷⁰⁾. La terapia cetogénica también fue efectiva aumentando los niveles de cuerpos cetónicos respecto a la opción estándar en un estudio en glioma ⁽⁷¹⁾.

Los análisis de expresión génica también revelaron información sobre como la DC podría ser capaz de alterar la expresión de diversos genes implicados en la modulación de ROS cuya consecuencia directa es la disminución de su producción en los animales sometidos a una reducción de Hdc ⁽⁶⁹⁾. Además, otro de los ensayos experimentales que comparó la expresión génica, bajo terapia cetogénica o dieta estándar en glioma, reportó una disminución de expresión en los genes implicados en la angiogénesis y de proteínas implicadas en la respuesta hipóxica ⁽⁷¹⁾.

Una observación de interés es que las células de neuroblastoma manifiestan una disminución de la actividad del complejo II de la cadena de transporte de electrones y una reducción de OXPPOS, esta característica podría deberse a una insuficiencia respiratoria de estas células ⁽⁷⁰⁾.

El conjunto de resultados indica que la dieta cetogénica y su versión restrictiva son capaces de producir una disminución del crecimiento tumoral, de modificar la expresión de diversos genes implicados en el proceso neoplásico y de modular el metabolismo del cáncer.

Estudios de terapia combinada in vivo. Recientemente se ha demostrado que el uso de terapias combinadas podría tener un papel importante en el tratamiento del proceso neoplásico por lo que para valorar su repercusión se seleccionaron 4 estudios-todos ellos en animales- (Tabla 7),

Tabla 7. Estudios recientes en animales de terapias nutricionales combinadas con otras modalidades terapéuticas.

- Dieta cetogénica y terapia hiperbárica de oxígeno.

Animal	Tumor	Duración (semanas)	Terapia	Conclusiones	Referencia
Ratón	Metástasis	14	DE ad libitum vs. DC ad libitum vs. DE+THO ₂ vs. DC+THO ₂	Mayor supervivencia, disminución de la glucosa y de la tasa de crecimiento del tumor en DC+THO ₂ Mayor aumento de CC en DC+THO ₂	(73)
Ratón	Metástasis	14	DE ad libitum vs. DC ad libitum vs. DC+EC vs. DC+EC+THO ₂	La combinación de las tres terapias disminuyó el crecimiento y tamaño tumoral, la metástasis en hígado y la vascularización tumoral. La combinación de terapias aumentó la supervivencia y la producción de ROS en células cancerosas.	(74)

DC=Dieta cetogénica; DE=Dieta estándar; EC: Ésteres de cetona; THO₂=Terapia hiperbárica de oxígeno.

- Dieta cetogénica y radioterapia

Animal	Tumor	Duración del estudio (semanas)	Terapia	Conclusiones	Referencia
Ratón	Glioma	28	DE vs. DC vs. DE+R vs. DC+R	DC realza los efectos antitumorales de la radiación DC+R mejora la supervivencia DC+R aparentemente cura a los ratones inyectados. Mayor aumento	(44)

				de CC en DC+R.	
Ratón	Pulmón	>11<12	Control Vs R vs DC+R Vs R+ Carboplatino Vs KD+R+Carboplatino	DC + R realiza la respuesta radio- quimioterapéutica y disminuye el crecimiento del tumor. DC+R incrementa el daño oxidativo mediado por peroxidación lipídica.	(75)

DC=Dieta cetogénica; DE= Dieta estándar; R= Radiación

Dos estudios evaluaron los efectos en el desarrollo tumoral al someter a los ratones a una restricción en hidratos de carbono, y/o suplementación con ésteres de cetona junto con la aplicación de THO₂ que satura de oxígeno a los tejidos ^{(73),(74)}. Los dos estudios restantes evaluaron la aplicación de radioterapia y/o quimioterapia en combinación con una dieta cetogénica en roedores inyectados con células procedentes de cáncer de pulmón y glioma ^{(44),(75)}.

Los resultados que se derivan de los estudios que ensayan con la combinación DC y/o EC +THO₂ muestran como la intervención proporciona una mayor disminución del crecimiento tumoral en comparación con los controles ^{(73),(74)} y factores como el tamaño, la vascularización y la metástasis del tumor se ven reducidos en los roedores sometidos a la terapia que también utiliza suplementación con ésteres de cetona ⁽⁷⁴⁾. Además, la combinación aumenta la producción de ROS en células cancerosas y de CC de forma más eficaz que los controles ^{(73),(74)}.

Respecto a la información que proporcionan los estudios que intervienen con una DC junto con radio y/o quimioterapia, los dos ensayos muestran una mejor respuesta a las terapias comunes antineoplásicas cuando se combinan con DC lo que aumentaría la supervivencia ^{(44),(75)}. Además, los autores del estudio en glioma que sometieron a los ratones a una intervención de DC + R reportan una aparente curación de éstos ⁽⁷³⁾. El nivel de cuerpos cetónicos también se encuentra incrementado y éste podría estar relacionado con un aumento del daño oxidativo mediado por la peroxidación lipídica ^{(73),(74)}.

Estudios clínicos con DC/DCR en seres humanos. Se localizaron 8 estudios que valoraron el efecto de estas dietas en pacientes con cáncer de diferentes orígenes (Tabla 8).

Tabla 8. Estudios recientes en humanos donde se ha estudiado la relación entre RC, DC, DCR, TC y cáncer.

N	Sexo	Edad años	Tumor	Duración del estudio (semanas)	Tipo de intervención	Conclusiones	Referencia
2	M1 M2	3 8,5	Astrocitomas malignos	8	DC	CC elevados 20-30x y disminución del 22% en absorción glucosa por tumor. Paciente 1: En remisión 3,5 años Paciente 2: En remisión 1,5 años	(76)
1	M	65	Glioblastoma multiforme	12	DCR+TE	CC elevados. A los 2 meses de inicio -20% peso corporal y tumor no detectable. Sin tumor 5,5 meses más. Reparación del tumor 10 semanas tras dejar DCR.	(77)
16	M1 M2 M3 M4 M5 M6 V1 M7 <u>V2</u> V3 M8 M9 M10 M11 V4 M12	47 46 48 30 62 38 51 65 <u>33</u> 50 64 42 54 60 62 54	C. ovario C. pecho T.granulosa C.Parótida C. ovario Osteosarcoma C. esófago C. páncreas <u>C. tiroide</u> C. páncreas C. tiroide C. colon C. endometrio C. pulmón C. estómago C. ovario	<1 <2 12 8 12 6 2 5 12 6 12 7 8 4 7 12	DC	¿? ¿? Estable Progresión Estable Progresión Muerte Muerte Estable Progresión Estable Progresión Progresión ¿? progresión Estable	(78)
10	-	-	Cánceres avanzados no curables	4	Dieta restringida en carbohidratos	No efectos adversos. 5/10 Estable	(79)

						4/10 Progresión	
						Estabilización correlaciona con alta cetosis.	
20	-	-	Glioblastoma Recurrente	8	DC Tras progresión DC+ bevacizumab	No tiene efectos adversos. Cetosis en 92% Pequeña pérdida de peso significativa. No tiene eficacia clínica en solitario. Posible efecto con bevacizumab. 3 pacientes abandonan por poca tolerabilidad.	(80)
2	V V	55 52	Glioma	4 12	<u>Paciente 1:</u> DCR seguida de una opción menos restrictiva por mala palatabilidad. <u>Paciente 2:</u> DCR	<u>Paciente 1</u> se retira en la semana 4 por discapacidades asociadas al crecimiento del tumor.(visión, movilidad, función cognitiva) Mala palatabilidad de la dieta. Disminución de los niveles de glucosa nunca menor a 80mg/dl y aumento de cetonas. <u>Paciente 2:</u> Estado de cetosis durante todo	(81)

						el estudio. Niveles de glucosa nunca menores a 80mg/dl. No efectos adversos de la dieta. Tumor positivo para BDH-1 y OXCT-1	
1	M	66	Mamario	3	DC a base de ácido oleico+ Vitamina D ₃ (10000 IU/día) La paciente decide autoadministrarse la DC y la suplementación.	Reducción de la expresión de HER2.	(82)
6	M V V V V M	50 74 54 74 70 40	Mamario Próstata Recto Recto Pulmón Recto	5 >4<5 6 8 >10<11 >7<8	DC+R	No se observan efectos adversos asociados a la dieta. Pérdida de peso significativa en dos sujetos. DC es segura DC ayuda a preservar MM La valoración subjetiva de los pacientes tras DC+R es positiva La cetosis y disminución de glucosa no fueron muy pronunciadas. Regresión del tumor en etapas tempranas. Un paciente con cáncer de	(83)



						pulmón de pequeñas células metastatizadas experimentó una ligera mejoría durante la terapia y al suspender la DC el tumor progresó rápidamente.	
--	--	--	--	--	--	---	--

DC= Dieta cetogénica; DCR= Dieta cetogénica restrictiva; M=Mujer; MM= Masa muscular; R=Radiación; TA= Terapia antiangiogénica; TE= Terapia estándar; V= Varón.

Inicialmente se desarrollaron varios estudios piloto para corroborar que la utilización de DC no tenía efectos perjudiciales en pacientes de cáncer y se comprobó que la terapia nutricional es eficaz en lograr la cetosis esperada y no tiene efectos adversos asociados pudiendo mejorar la calidad de vida del paciente.

La evidencia experimental en humanos indica que tanto la DC como la DCR son capaces de disminuir los niveles de glucosa y permitir la entrada en cetosis del paciente ocasionando una menor toma de glucosa por parte del tumor ^{(76), (84),(79), (80)}. De acuerdo con los estudios, la terapia cetogénica resulta segura y viable, sin efectos tóxicos para el paciente ^{(77)-(81),(83)}. No obstante, la DC y la DCR se asocian a pequeñas pérdidas de peso significativas ^{(77), (80)} aunque según un estudio podrían ayudar a preservar la masa muscular, cuya pérdida se relaciona con la caquexia (83). Además, parece ser que el uso de dietas cetogénicas mejora la calidad de vida del paciente disminuyendo el insomnio y aumentando el ánimo ^{(76),(78)}. Las DC podrían disminuir la progresión del tumor y su combinación con terapia antiangiogénica podría resultar beneficiosa, sin embargo, son necesarios más estudios en este campo ^{(76)-(83),(79),(81)}.

6. DISCUSIÓN

El presente trabajo fin de grado se abordó con la intención de valorar la evidencia experimental reciente que apoya un papel terapéutico de la nutrición -y su combinación con otras terapias- en el tratamiento del proceso neoplásico. Los estudios analizados comprenden tres niveles de experimentación (In vitro, In vivo y casos clínicos y estudios piloto realizados en pacientes) y difieren en diseño experimental y fortaleza de las evidencias obtenidas.

En el caso de los estudios realizados en seres humanos -y considerando que se realizaron en pacientes que no respondieron a la terapia convencional- el reducido número de pacientes que mostraron estabilización de la enfermedad tras la introducción de DC, DCR o éstas en combinación con otras terapias ^{(76),(77),(79),(80)} constituye un signo esperanzador.

Sin embargo, estos estudios realizados son débiles experimentalmente y resulta arriesgado establecer conclusiones sobre la utilidad terapéutica de la nutrición en el tratamiento del cáncer pues, como reconocen algunos autores, éstos estudios poseen serias limitaciones ^{(78),(80)}. En primer lugar, se trata de casos clínicos reportados y de estudios piloto de corta duración con ausencia de controles lo que impide valorar los resultados de la intervención. Además, el número de sujetos estudiados, cuando los estudios incluyen varios pacientes, es muy reducido y la composición de las muestras estudiadas son heterogéneas respecto a sexo, edad y tipo de tumor. Además, para mayor complejidad de la situación, la terapia podría tener efectos diferentes según sea la localización y el tipo de tumor. Todo esto constituye un impedimento a la hora de alcanzar conclusiones y algunos investigadores avanzan la necesidad de realizar estudios aleatorizados controlados que permitan la obtención de conclusiones sólidas sobre la efectividad de estas estrategias nutricionales en el tratamiento del cáncer ^{(78),(80)}.

Además, algunos autores señalan que la falta de protocolos de implantación de dieta cetogénica, la ausencia de la figura del dietista con experiencia en dietas restrictivas en hidratos de carbono e incluso la mala palatabilidad de la dieta conforman otra de las debilidades presentes ^{(81),(83)} y algunos han sugerido que se podría lograr una mayor tolerabilidad de dieta con la suplementación de ésteres de cetona ⁽⁷⁾.

Pese a las dificultades mencionadas, y con independencia de sus limitaciones, casi todos los investigadores concluyen que sus estudios demuestran que la utilización de DC y/o DCR en pacientes de cáncer es segura y tolerable ^{(76),(77),(78),(79),(80),(81),(83)}.

A diferencia de la experimentación descrita en pacientes, los estudios in vivo e in Vitro no adolecen de las mismas limitaciones, aunque las observaciones puedan no ser directamente extrapolables a la especie humana.

Los estudios en animales que analizaron el efecto de la restricción calórica sobre el desarrollo tumoral (Tabla 5), coinciden en detectar efectos terapéuticos de la RC sobre múltiples etapas del desarrollo de la enfermedad entre las que se reportan reducciones en la incidencia de tumores ⁽⁵⁸⁾ ⁽⁶⁵⁾, desarrollo de hiperplasia ⁽⁶⁵⁾, crecimiento de los tumores ⁽⁵⁶⁾⁻⁽⁶²⁾, ⁽⁶⁴⁻⁶⁸⁾, invasión tumoral ^{(57),(58)}, neovascularización ⁽⁵⁹⁾ y metástasis ^{(56),(59)}, además de aumentar la apoptosis tumoral ^{(59),(68)}.

Similarmente, los estudios que ensayaron dietas cetogénicas o variantes restrictivas de éstas (Tabla 6) también revelaron efectos terapéuticos sobre el proceso tumoral. Ambas intervenciones consiguen disminuir los niveles de glucosa y elevar los niveles de cuerpos cetónicos en sangre ^{(71),(72)} y también provocan una disminución del crecimiento y del volumen tumoral ^{(69),(70),(72)} y un aumento de la supervivencia de los animales ⁽⁶⁹⁾ ⁽⁷⁰⁾. Un estudio en neuroblastoma que comparó los efectos de la DCR y DER sugiere que la disminución del crecimiento del tumor se relaciona con concentraciones de glucosa reducidas ⁽⁷⁰⁾ lo que podría indicar la dificultad de las células del neuroblastoma para obtener energía cuando el metabolito se encuentra disminuido según se observó anteriormente en un estudio in vitro ⁽⁵⁰⁾. Además, en el mismo estudio experimental con DC se observó que la opción restrictiva es más efectiva en reducir la progresión tumoral ⁽⁷⁰⁾ y que también disminuye el edema peritumoral y la expresión de proteínas implicadas en la respuesta hipóxica.

Aunque la restricción calórica y las dietas cetogénicas –incluyendo sus variantes restrictivas- han demostrado su utilidad para ralentizar el avance de la enfermedad en modelos experimentales animales, no parecen capaces por sí mismas de evitar el desenlace final de la enfermedad. Con la intención de optimizar los resultados obtenidos con estas intervenciones nutricionales, los investigadores han pasado a combinarlas con otras terapias anticancerosas (Tabla 7).

Puesto que las células tumorales tienen niveles de producción de ROS más elevados que las células normales, se pensó que la terapia hiperbárica con oxígeno podría aumentar el estrés oxidativo del tumor y ayudar a su eliminación. Dos estudios han demostrado el potencial de esta combinación. La terapia hiperbárica de oxígeno en combinación con una dieta cetogénica parece ser aún más eficaz para ralentizar el crecimiento del tumor que la dieta cetogénica en solitario ⁽⁷³⁾, ⁽⁷⁴⁾. Uno de los estudios muestra que la intervención combinada consigue disminuir los niveles de glucosa y elevar los niveles de cuerpos cetónicos más efectivamente que la monoterapia ⁽⁷³⁾. Este estudio también

reporta un aumento significativo del tiempo de supervivencia medio de los ratones que pasó de los 31,2 días del grupo control a 48,9 días (+56,7%) en el grupo que recibió la dieta cetogénica y a 55,5 días (+77,9%) en los animales que recibieron la terapia combinada. En el otro estudio, los mismos autores incluyeron una suplementación adicional con ésteres de cetona y observaron un aumento adicional de la supervivencia que en el grupo control fue de 31,2 días, en el que recibió la dieta cetogénica de 45,1 días (-44,6%), en el que recibió la dieta cetogénica y suplementación de β -hidroxibutirato de 51,6 días (+65,4%) y en el que recibió la triple combinación de dieta cetogénica, suplementación de β -hidroxibutirato y terapia hiperbárica de oxígeno de 63,4 días (+103,2%)⁽⁷⁴⁾. Los autores indican también que la triple terapia consiguió una disminución de la metástasis y un aumento de la producción de ROS en las células malignas *in vitro*⁽⁷⁴⁾.

La dieta cetogénica también ha sido utilizada en combinación con radioterapia y/o quimioterapia y parece potenciar los efectos antitumorales de estas terapias convencionales, prolongando su supervivencia^{(44), (75)}. Una de estas publicaciones reporta la aparente cura de una proporción significativa de los animales que recibieron la combinación de DC y radioterapia⁽⁴⁴⁾. Mientras que los animales del grupo control mostraron una supervivencia media de 23 días, 9 de los 11 animales que recibieron la terapia combinada sobrevivieron más de 200 días.

Aunque la hipótesis inicial para la utilización de estas dietas en el tratamiento del cáncer descansa sobre la tesis de que las células tumorales tienen una insuficiencia respiratoria, esta concepción es contestada por otros investigadores^{(85), (86)}. De cualquier modo, es interesante constatar que protooncogenes y antioncogenes implicados en el desarrollo del cáncer parecen también responsables de la reprogramación del metabolismo celular que conduce al efecto Warburg⁽⁸⁷⁾. En este sentido, parece apropiado apuntar que los estudios que han investigado los mecanismos por los que estas dietas afectan al crecimiento tumoral desvelan frecuentemente claves que sugieren que los cambios fisiológicos inducidos por estas dietas podrían estar modulando las propias rutas de señalización que se encuentran alteradas en los tumores por la presencia de mutaciones genéticas.

Por ejemplo, en los estudios sobre restricción calórica en animales recogidos en la tabla 5 se han descrito las siguientes alteraciones que podrían ser un reflejo de esa realidad.

Además de reducir los niveles de glucosa⁽⁵⁶⁾, la restricción calórica reduce los niveles de hormonas y factores de señalización como la insulina^{(56), (59), (65)}, el factor de crecimiento parecido a la insulina IGF-1^{(56), (59), (60), (61), (64), (65), (67), (68)}, la leptina^{(59), (65)} y el factor de crecimiento del endotelio vascular VEGF (67) mientras que provoca un aumento los niveles de la adiponectina⁽⁶⁵⁾.

También parece modular la actividad de receptores celulares de membrana como IGF1-R⁽⁶⁵⁾ EGFR⁽⁶⁵⁾ y VEGFR2⁽⁶⁷⁾.

La RC disminuye la actividad de algunos intermediarios citoplasmáticos en las rutas de señalización celular como por ejemplo, Akt^{(58), (61), (65), (68)}, mTOR^{(58), (61), (65)}, y GSK-3b^{(61), (65)}.

La RC también parece afectar a los efectores distales de esas rutas pues se han descrito disminuciones en la activación de factores de transcripción como STAT3^{(58), (61), (65)}, y NF-KB^{(58), (62)}.

Además, en un modelo de carcinogenesis epitelial en 2 pasos (iniciación-promoción) también se observó que la RC reducía significativamente la inducción de los niveles epidérmicos de ciclinas D1, E y A y del oncogén c-myc, tras la aplicación del promotor tumoral TPA⁽⁶⁵⁾.

Estas observaciones parecen indicar que los efectos antitumorales de estas dietas son más complejos de lo que se anticipaba y que quizás incidan más directamente sobre las alteraciones presentes en las células tumorales.

En los mismos estudios se ha observado que las dietas control y obesogénicas utilizadas producen efectos antagónicos a los de la RC a nivel fisiológico, celular y molecular. Puede que estos hechos expliquen en parte la reconocida asociación entre ciertas patologías como la obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico con la incidencia de algunos cánceres.

7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los artículos revisados constituyen una mínima parte de los que se publican con respecto a esta enfermedad. Debido a ello los detalles que se publican sobre el cáncer son innumerables y difíciles de abarcar en su conjunto. Por lo tanto, aunque se ha intentado proporcionar nuestra mejor comprensión de la misma, la visión que podemos aportar necesariamente puede pecar de superficialidad y, consecuentemente, podría llevarnos a interpretar erróneamente los datos.

Por otra parte, la utilización de terapias nutricionales en el tratamiento de cáncer es una nueva área emergente que todavía está en sus inicios y las conclusiones que se puedan sacar a día de hoy sobre el limitado número de publicaciones podrían demostrarse erróneas cuando se haya realizado un mayor número de estudios.

Las limitaciones todavía se hacen más patentes en el caso de los estudios realizados en humanos. La escasez de su número y la debilidad manifiesta de los estudios experimentales publicados imposibilita sacar conclusión alguna. A lo más, debido a la heterogeneidad de los grupos de pacientes estudiados, dichos estudios pueden considerarse como una colección de casos anecdóticos.

8. CONCLUSIONES

A continuación, se exponen las conclusiones derivadas del presente estudio:

1. El origen del cáncer se debe a anomalías en oncogenes y protooncogenes que implican mutaciones sucesivas que dan lugar a la aparición de un tumor.
2. La heterogeneidad genética de los tumores constituye uno de los mayores obstáculos en el desarrollo de estrategias terapéuticas exitosas.
3. A día de hoy no parece estar demostrado que una insuficiencia respiratoria a nivel mitocondrial sea la causa común de todos los tumores.
4. Con independencia de la conclusión anterior, los tumores parecen tener un metabolismo alterado que potencialmente podría ser modulado por terapias nutricionales.
5. Pese a las debilidades de la experiencia en la especie humana, parece ser que la utilización de DC/DCR es segura y tolerable para el paciente.
6. Los resultados de la experimentación In vivo sugieren que la RC, DC/DCR o la combinación de éstas con terapias convencionales son capaces de ralentizar la progresión del tumor.
7. Los resultados de la experimentación in vivo también parecen indicar que las estrategias nutricionales anteriores producen alteraciones fisiológicas que modulan determinadas vías de señalización activadas en el tumor.



8. El cáncer amenaza el estado nutricional del paciente y su deterioro se relaciona con un peor pronóstico, por lo que la nutrición debería considerarse como un cuidado paliativo fundamental para retrasar el desgaste corporal y la aparición de caquexia.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. OMS | Datos y cifras sobre el cáncer [Internet]. WHO. [cited 2016 May 21]. Available from: <http://www.who.int/cancer/about/facts/es/>
2. Early history of cancer | American Cancer Society [Internet]. [cited 2016 May 21]. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/cancerbasics/thehistoryofcancer/the-history-of-cancer-what-is-cancer>
3. Fossils Show Cancer Has Afflicted People Since Prehistoric Times | DiscoverMagazine.com [Internet]. Discover Magazine. [cited 2016 May 21]. Available from: <http://discovermagazine.com/2013/julyaug/16-history-cancer-afflicted-people-since-prehistoric-times-fossils-show>
4. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013 Mar 29;339(6127):1546–58.
5. American Cancer Society | Information and Resources for Cancer: Breast, Colon, Lung, Prostate, Skin [Internet]. [cited 2016 May 21]. Available from: <http://www.cancer.org/>
6. Seyfried TN, Flores RE, Poff AM, D'Agostino DP. Cancer as a metabolic disease: implications for novel therapeutics. *Carcinogenesis*. 2014 Mar;35(3):515–27.
7. Tomas Seyfried. *Cancer as a metabolic disease: On the origin, management and prevention of cancer*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2012.
8. Yates LR, Campbell PJ. Evolution of the cancer genome. *Nat Rev Genet*. 2012 Nov;13(11):795–806.
9. Stratton MR. Exploring the genomes of cancer cells: progress and promise. *Science*. 2011 Mar 25;331(6024):1553–8.
10. Imielinski M, Berger AH, Hammerman PS, Hernandez B, Pugh TJ, Hodis E, et al. Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing. *Cell*. 2012 Sep 14;150(6):1107–20.
11. Gatenby RA, Smallbone K, Maini PK, Rose F, Averill J, Nagle RB, et al. Cellular adaptations to hypoxia and acidosis during somatic evolution of breast cancer. *Br J Cancer*. 2007 Aug 28;97(5):646–53.
12. Tomasetti C, Vogelstein B, Parmigiani G. Half or more of the somatic mutations in cancers of self-renewing tissues originate prior to tumor initiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Feb 5;110(6):1999–2004.
13. Stephens PJ, Tarpey PS, Davies H, Van Loo P, Greenman C, Wedge DC, et al. The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer. *Nature*. 2012 Jun 21;486(7403):400–4.
14. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646–74.



15. Dawson MA, Kouzarides T. Cancer Epigenetics: From Mechanism to Therapy. *Cell*. 2012 Jul 6;150(1):12–27.
16. Ansorge WJ. Next-generation DNA sequencing techniques. *New Biotechnol*. 2009 Apr;25(4):195–203.
17. Ward PS, Thompson CB. Metabolic Reprogramming: A Cancer Hallmark Even Warburg Did Not Anticipate. *Cancer Cell*. 2012 Mar 20;21(3):297–308.
18. Israel BA, Schaeffer WI. Cytoplasmic mediation of malignancy. *Vitro Cell Dev Biol J Tissue Cult Assoc*. 1988 May;24(5):487–90.
19. Elliott RL, Jiang XP, Head JF. Mitochondria organelle transplantation: introduction of normal epithelial mitochondria into human cancer cells inhibits proliferation and increases drug sensitivity. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Nov;136(2):347–54.
20. Pedersen PL. Tumor mitochondria and the bioenergetics of cancer cells. *Prog Exp Tumor Res*. 1978;22:190–274.
21. Kiebish MA, Han X, Cheng H, Chuang JH, Seyfried TN. Cardiolipin and electron transport chain abnormalities in mouse brain tumor mitochondria: lipidomic evidence supporting the Warburg theory of cancer. *J Lipid Res*. 2008 Dec;49(12):2545–56.
22. Warburg O. On the Origin of Cancer Cells. *Science*. 1956 Feb 24;123(3191):309–14.
23. Matoba S, Kang J-G, Patino WD, Wragg A, Boehm M, Gavrilova O, et al. p53 regulates mitochondrial respiration. *Science*. 2006 Jun 16;312(5780):1650–3.
24. Hu Y, Lu W, Chen G, Wang P, Chen Z, Zhou Y, et al. K-ras(G12V) transformation leads to mitochondrial dysfunction and a metabolic switch from oxidative phosphorylation to glycolysis. *Cell Res*. 2012 Feb;22(2):399–412.
25. Laviano A, Meguid MM, Inui A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome--when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol*. 2005 Mar;2(3):158–65.
26. Muscaritoli M, Costelli P, Aversa Z, Bonetto A, Baccino FM, Rossi Fanelli F. New strategies to overcome cancer cachexia: from molecular mechanisms to the “Parallel Pathway.” *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17 Suppl 1:387–90.
27. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics.” *Clin Nutr*. 2010 Apr;29(2):154–9.
28. Muscaritoli M, Bossola M, Aversa Z, Bellantone R, Rossi Fanelli F. Prevention and treatment of cancer cachexia: new insights into an old problem. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2006 Jan;42(1):31–41.
29. Laviano A, Meguid MM, Rossi-Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol*. 2003 Nov;4(11):686–94.



30. Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer*. 2004 Aug 2;91(3):447–52.
31. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Mar 1;23(7):1431–8.
32. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin*. 2012 Jul 1;62(4):242–74.
33. Laviano A, Muscaritoli M, Cascino A, Preziosa I, Inui A, Mantovani G, et al. Branched-chain amino acids: the best compromise to achieve anabolism? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005 Jul;8(4):408–14.
34. McCarthy DO. Rethinking nutritional support for persons with cancer cachexia. *Biol Res Nurs*. 2003 Jul;5(1):3–17.
35. Jho DH, Cole SM, Lee EM, Espat NJ. Role of omega-3 fatty acid supplementation in inflammation and malignancy. *Integr Cancer Ther*. 2004 Jun;3(2):98–111.
36. Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA, Tisdale MJ, Fearon KC. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Nutr Cancer*. 2000;36(2):177–84.
37. Kari FW, Dunn SE, French JE, Barrett JC. Roles for insulin-like growth factor-1 in mediating the anti-carcinogenic effects of caloric restriction. *J Nutr Health Aging*. 1999;3(2):92–101.
38. Mukherjee P, Abate LE, Seyfried TN. Antiangiogenic and proapoptotic effects of dietary restriction on experimental mouse and human brain tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2004 Aug 15;10(16):5622–9.
39. Hursting SD, Kari FW. The anti-carcinogenic effects of dietary restriction: mechanisms and future directions. *Mutat Res*. 1999 Jul 15;443(1-2):235–49.
40. Mukherjee P, Sotnikov AV, Mangian HJ, Zhou JR, Visek WJ, Clinton SK. Energy intake and prostate tumor growth, angiogenesis, and vascular endothelial growth factor expression. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Mar 17;91(6):512–23.
41. Lee C, Longo VD. Fasting vs dietary restriction in cellular protection and cancer treatment: from model organisms to patients. *Oncogene*. 2011 Jul 28;30(30):3305–16.
42. Zhou W, Mukherjee P, Kiebish MA, Markis WT, Mantis JG, Seyfried TN. The calorically restricted ketogenic diet, an effective alternative therapy for malignant brain cancer. *Nutr Metab*. 2007;4:5.
43. Woolf EC, Scheck AC. The ketogenic diet for the treatment of malignant glioma. *J Lipid Res*. 2015 Jan;56(1):5–10.

44. Abdelwahab MG, Fenton KE, Preul MC, Rho JM, Lynch A, Stafford P, et al. The ketogenic diet is an effective adjuvant to radiation therapy for the treatment of malignant glioma. *PloS One*. 2012;7(5):e36197.
45. Moen I, Stuhr LEB. Hyperbaric oxygen therapy and cancer—a review. *Target Oncol*. 2012 Dec;7(4):233–42.
46. Ingram DK, Zhu M, Mamczarz J, Zou S, Lane MA, Roth GS, et al. Calorie restriction mimetics: an emerging research field. *Aging Cell*. 2006 Apr;5(2):97–108.
47. Marsh J, Mukherjee P, Seyfried TN. Drug/diet synergy for managing malignant astrocytoma in mice: 2-deoxy-D-glucose and the restricted ketogenic diet. *Nutr Metab*. 2008;5:33.
48. Shelton LM, Huysentruyt LC, Seyfried TN. Glutamine targeting inhibits systemic metastasis in the VM-M3 murine tumor model. *Int J Cancer*. 2010 Nov 15;127(10):2478–85.
49. Jelluma N, Yang X, Stokoe D, Evan GI, Dansen TB, Haas-Kogan DA. Glucose Withdrawal Induces Oxidative Stress followed by Apoptosis in Glioblastoma Cells but not in Normal Human Astrocytes. *Mol Cancer Res*. 2006 May 1;4(5):319–30.
50. Skinner R, Trujillo A, Ma X, Beierle EA. Ketone bodies inhibit the viability of human neuroblastoma cells. *J Pediatr Surg*. 2009 Jan;44(1):212–6; discussion 216.
51. Maurer GD, Brucker DP, Bähr O, Harter PN, Hattingen E, Walenta S, et al. Differential utilization of ketone bodies by neurons and glioma cell lines: a rationale for ketogenic diet as experimental glioma therapy. *BMC Cancer*. 2011;11:315.
52. Martuscello RT, Vedam-Mai V, McCarthy DJ, Schmoll ME, Jundi MA, Louviere CD, et al. A Supplemented High-Fat Low-Carbohydrate Diet for the Treatment of Glioblastoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2015 Dec 2;
53. Shukla SK, Gebregiworgis T, Purohit V, Chaika NV, Gunda V, Radhakrishnan P, et al. Metabolic reprogramming induced by ketone bodies diminishes pancreatic cancer cachexia. *Cancer Metab*. 2014;2:18.
54. Novelle MG, Davis A, Price NL, Ali A, Fürer-Galvan S, Zhang Y, et al. Caloric restriction induces heat shock response and inhibits B16F10 cell tumorigenesis both in vitro and in vivo. *Aging*. 2015 Apr 5;7(4):233–9.
55. Wardi L, Alaaeddine N, Raad I, Sarkis R, Serhal R, Khalil C, et al. Glucose restriction decreases telomerase activity and enhances its inhibitor response on breast cancer cells: possible extra-telomerase role of BIBR 1532. *Cancer Cell Int*. 2014;14:60.
56. Phoenix KN, Vumbaca F, Fox MM, Evans R, Claffey KP. Dietary energy availability affects primary and metastatic breast cancer and metformin efficacy. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Sep;123(2):333–44.
57. Shelton LM, Huysentruyt LC, Mukherjee P, Seyfried TN. Calorie restriction as an anti-invasive therapy for malignant brain cancer in the VM mouse. *ASN NEURO [Internet]*. 2010 Jul 23 [cited 2016 May 8];2(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2908744/>

58. Blando J, Moore T, Hursting S, Jiang G, Saha A, Beltran L, et al. Dietary energy balance modulates prostate cancer progression in Hi-Myc mice. *Cancer Prev Res Phila Pa.* 2011 Dec;4(12):2002–14.
59. De Lorenzo MS, Baljinnyam E, Vatner DE, Abarzúa P, Vatner SF, Rabson AB. Caloric restriction reduces growth of mammary tumors and metastases. *Carcinogenesis.* 2011 Sep;32(9):1381–7.
60. Lashinger LM, Malone LM, McArthur MJ, Goldberg JA, Daniels EA, Pavone A, et al. Genetic reduction of insulin-like growth factor-1 mimics the anticancer effects of calorie restriction on cyclooxygenase-2-driven pancreatic neoplasia. *Cancer Prev Res Phila Pa.* 2011 Jul;4(7):1030–40.
61. Lashinger LM, Malone LM, Brown GW, Daniels EA, Goldberg JA, Otto G, et al. Rapamycin partially mimics the anticancer effects of calorie restriction in a murine model of pancreatic cancer. *Cancer Prev Res Phila Pa.* 2011 Jul;4(7):1041–51.
62. Mulrooney TJ, Marsh J, Urits I, Seyfried TN, Mukherjee P. Influence of caloric restriction on constitutive expression of NF- κ B in an experimental mouse astrocytoma. *PloS One.* 2011;6(3):e18085.
63. Dunlap SM, Chiao LJ, Nogueira L, Usary J, Perou CM, Varticovski L, et al. Dietary energy balance modulates epithelial-to-mesenchymal transition and tumor progression in murine claudin-low and basal-like mammary tumor models. *Cancer Prev Res Phila Pa.* 2012 Jul;5(7):930–42.
64. Harvey AE, Lashinger LM, Otto G, Nunez NP, Hursting SD. Decreased systemic IGF-1 in response to calorie restriction modulates murine tumor cell growth, nuclear factor- κ B activation, and inflammation-related gene expression. *Mol Carcinog.* 2013 Dec;52(12):997–1006.
65. Moore T, Beltran L, Carbajal S, Hursting SD, DiGiovanni J. Energy balance modulates mouse skin tumor promotion through altered IGF-1R and EGFR crosstalk. *Cancer Prev Res Phila Pa.* 2012 Oct;5(10):1236–46.
66. Nogueira LM, Dunlap SM, Ford NA, Hursting SD. Calorie restriction and rapamycin inhibit MMTV-Wnt-1 mammary tumor growth in a mouse model of postmenopausal obesity. *Endocr Relat Cancer.* 2012 Feb;19(1):57–68.
67. Jiang Y-S, Wang F-R. Caloric restriction reduces edema and prolongs survival in a mouse glioma model. *J Neurooncol.* 2013 Aug;114(1):25–32.
68. Galet C, Gray A, Said JW, Castor B, Wan J, Beltran PJ, et al. Effects of Calorie Restriction and IGF-1 Receptor Blockade on the Progression of 22Rv1 Prostate Cancer Xenografts. *Int J Mol Sci.* 2013 Jul 3;14(7):13782–95.
69. 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.* 2010;7:74.
70. 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.
71. 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 Jun 17;10(6):UNSP e0130357.
72. Ho VW, Leung K, Hsu A, Luk B, Lai J, Shen SY, et al. A Low Carbohydrate, High Protein Diet Slows Tumor Growth and Prevents Cancer Initiation. *Cancer Res*. 2011 Jul 1;71(13):4484–93.
 73. Poff AM, Ari C, Seyfried TN, D'Agostino DP. The Ketogenic Diet and Hyperbaric Oxygen Therapy Prolong Survival in Mice with Systemic Metastatic Cancer. *PLOS ONE*. 2013 Jun 5;8(6):e65522.
 74. Poff AM, Ward N, Seyfried TN, Arnold P, D'Agostino DP. Non-Toxic Metabolic Management of Metastatic Cancer in VM Mice: Novel Combination of Ketogenic Diet, Ketone Supplementation, and Hyperbaric Oxygen Therapy. *PLOS ONE*. 2015 Jun 10;10(6):e0127407.
 75. Allen BG, Bhatia SK, Buatti JM, Brandt KE, Lindholm KE, Button AM, et al. Ketogenic diets enhance oxidative stress and radio-chemo-therapy responses in lung cancer xenografts. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2013 Jul 15;19(14):3905–13.
 76. Nebeling LC, Miraldi F, Shurin SB, Lerner E. Effects of a ketogenic diet on tumor metabolism and nutritional status in pediatric oncology patients: two case reports. *J Am Coll Nutr*. 1995 Apr;14(2):202–8.
 77. 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*. 2010 Apr 22;7:33.
 78. Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M, Strauss I, Kaemmerer U. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutr Metab*. 2011 Jul 27;8:54.
 79. Fine EJ, Segal-Isaacson CJ, Feinman RD, Herszkopf S, Romano M, Tomuta N, et al. A pilot safety and feasibility trial of a reduced carbohydrate diet in patients with advanced cancer. *ASCO Meet Abstr*. 2011 May 20;29(15_suppl):e13573.
 80. Rieger J, Baehr O, Maurer GD, Hattingen E, Franz K, Brucker D, et al. ERGO: A pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol*. 2014 Jun;44(6):1843–52.
 81. Schwartz K, Chang HT, Nikolai M, Pernicone J, Rhee S, Olson K, et al. Treatment of glioma patients with ketogenic diets: report of two cases treated with an IRB-approved energy-restricted ketogenic diet protocol and review of the literature. *Cancer Metab*. 2015;3:3.
 82. Branca JJV, Pacini S, Ruggiero M. Effects of Pre-surgical Vitamin D Supplementation and Ketogenic Diet in a Patient with Recurrent Breast Cancer. *Anticancer Res*. 2015 Oct;35(10):5525–32.
 83. Klement RJ, Sweeney RA. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: I. Initial clinical experience with six prospectively studied patients. *BMC Res Notes*. 2016;9(1):143.
 84. The ERGO trial: A pilot study of a ketogenic diet in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol [Internet]*. [cited 2016 May 11]; Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/49752-74>



85. Viale A, Corti D, Draetta GF. Tumors and Mitochondrial Respiration: A Neglected Connection. *Cancer Res.* 2015 Sep 15;75(18):3687–91.
86. Chen X, Qian Y, Wu S. The Warburg effect: evolving interpretations of an established concept. *Free Radic Biol Med.* 2015 Feb;79:253–63.
87. Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer.* 2011 Feb;11(2):85–95.