



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Farmacia

**PREVENCIÓN DEL CÁNCER MEDIANTE
EL CONTROL DEL FACTOR DE
CRECIMIENTO INSULÍNICO TIPO I.**

Autor: Ana Medina Guerrero

Tutor: Miguel López Lázaro



FACULTAD DE FARMACIA

Trabajo Fin de Grado

Grado en farmacia

Prevención del cáncer mediante el control del factor de crecimiento insulínico tipo I.

Ana Medina Guerrero.

Facultad de Farmacia, 7 de Julio de 2016.

Departamento de Farmacología.

Miguel López Lázaro.

Revisión bibliográfica.

RESUMEN

Para prevenir el cáncer de forma eficaz es importante conocer cómo se origina y cómo se desarrolla la enfermedad. Evidencias recientes indican que este proceso se origina en las células madre y que el principal motivo biológico del cáncer es la acumulación de divisiones celulares en estas células. Cuanto mayor es el número de divisiones que acumula una célula madre, mayor es el riesgo de que ésta se divida de forma descontrolada y origine un tumor. Los factores que promueven la división de estas células juegan por tanto un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad. Este es el caso del factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-1), principal mediador de los efectos de la hormona de crecimiento. Al estudiar su relación con el cáncer, descubrimos que bajar sus niveles puede ayudarnos a prevenir el riesgo de padecer esta enfermedad, por lo que hemos analizado tanto su eje de activación como sus efectos. Las diferentes alternativas estudiadas pueden dividirse en dos grupos; farmacológicas y no farmacológicas. En el primer grupo destacan una serie de fármacos que actúan en diferentes puntos de su eje de activación: octreótido y lanreótido a nivel del hipotálamo, pegvisomant y metformina a nivel hepático e inhibidores competitivos y no competitivos de IGF-1 junto con la rapamicina a nivel del receptor de IGF-1. Dentro de las estrategias no farmacológicas tenemos las modificaciones dietéticas, como la restricción selectiva de aminoácidos tanto esenciales como no esenciales. Desde el punto de vista de la prevención, destaca la restricción selectiva de aminoácidos como la estrategia más adecuada para actuar sobre los niveles de IGF-1, y, por consiguiente, disminuir el riesgo de padecer cáncer.

Palabras clave: IGF-1, cáncer, célula madre, prevención.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	4-6.
1.1 Marco conceptual del cáncer.....	4.
1.2 Etiología.....	4.
1.3 Epidemiología.....	4-6.
2. OBJETIVOS.....	6-7.
3. METODOLOGÍA.....	7-9.
3.1 Estrategia de búsqueda.....	7-8.
3.2 Descripción general de los resultados de búsqueda.....	9.
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	10-32.
4.1 Origen del cáncer: la división de las células madre.....	10-13.
4.2 Tipos de división de las células madre.....	13-15.
4.3 Factor de crecimiento insulínico tipo 1.....	15-23.
4.3.1 Concepto.....	15-16.
4.3.2 Eje de activación.....	17-18.
4.3.3 Receptor de IGF-1.....	18-20.
4.3.4 Relación entre IGF-1 y cáncer.....	21-23.
4.4 Posibles alternativas de intervención.....	24-33.
4.4.1 Fármacos que actúan en el eje de activación de IGF-1.....	24-28.
4.4.2 Modificaciones de la dieta para reducir los niveles de IGF-1.....	29-33.
5. DISCUSIÓN GLOBAL.....	33-34.
6. CONCLUSIONES.....	35.
7. BIBLIOGRAFÍA.....	35-39.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Marco conceptual del cáncer.

El cáncer es un proceso de diseminación y crecimiento incontrolado de células. A raíz de esta multiplicación, las células invaden partes adyacentes del cuerpo y tienden a propagarse a otros órganos. Este fenómeno es conocido como metástasis y es la causa fundamental de defunción en personas con cáncer.

1.2 Etiología.

Esta enfermedad constituye la principal causa de muerte a escala mundial, lo que nos hace preguntarnos cuál es su desencadenante. El cáncer es un proceso multifásico que consiste en la progresión desde una lesión precancerosa a un tumor maligno, cuyo resultado es la transformación de las células normales a células tumorales. Estas alteraciones no son más que el resultado de la interacción entre los factores genéticos predisponentes del paciente y tres categorías de agentes externos, donde tenemos:

- Agentes carcinógenos físicos, como las radiaciones ionizantes y ultravioletas;
- Agentes carcinógenos químicos, como el tabaco, los asbestos, las aflatoxinas (o contaminantes de los alimentos) o el arsénico;
- Agentes carcinógenos biológicos, donde encuadramos las infecciones causadas por virus, bacterias o parásitos.

A ello debemos añadir el envejecimiento, que es otro factor fundamental en la incidencia del cáncer. La incidencia aumenta de forma clara con la edad y, como explicaremos más adelante, ésta conlleva la acumulación de factores de riesgo que predisponen a determinados tipos de cáncer, además de que los mecanismos de reparación tisular tienden a perder eficacia a medida que envejecemos (Organización Mundial de la Salud, 2016).

1.1.3 Epidemiología.

Según un estudio llevado a cabo por GLOBOCAN, proyecto dirigido por la IARC (International Agency for Research on Cancer) cuyo objetivo es proporcionar las estimaciones actuales de incidencia y mortalidad de los principales tipos de cáncer, en el año 2012 la incidencia en España fue de 215.534 casos, con dos terceras partes en pacientes mayores de 65 años. Teniendo en cuenta las previsiones demográficas proporcionadas por las Naciones Unidas, se calcula que en 2020 se diagnosticarán 246.713 casos nuevos de cáncer, 97.715 en mujeres (39.6%) y 148.998 en hombres (60.4%) (Sociedad española de Oncología Médica, 2016).

Año	Número estimado de casos	Hombre	Mujer	Ambos sexos
2012	Todas las edades	128.550	86.984	215.534
	< 65 años	46.202	36.225	85.427
	>= 65 años	82.348	47.759	130.107
2020	Todas las edades	148.9998	97.715	246.713
	< 65 años	54.031	43.251	97.282
	>= 65 años	94.967	54.464	149.431

Figura 1: Incidencia del cáncer en el año 2012 e incidencia estimada para 2020 (Sociedad Española de Oncología Médica, 2016).

La incidencia del cáncer en el año 2012, diferenciando entre los distintos tipos de tumores, se muestra a continuación en la figura 2. Los casos más frecuentemente diagnosticados en España durante este año fueron el cáncer de colon, seguido del cáncer de próstata, pulmón, mama y vejiga. El porcentaje denominado como “otros” hace referencia a aquellos tumores que no se encuadran en ninguna de las otras categorías.

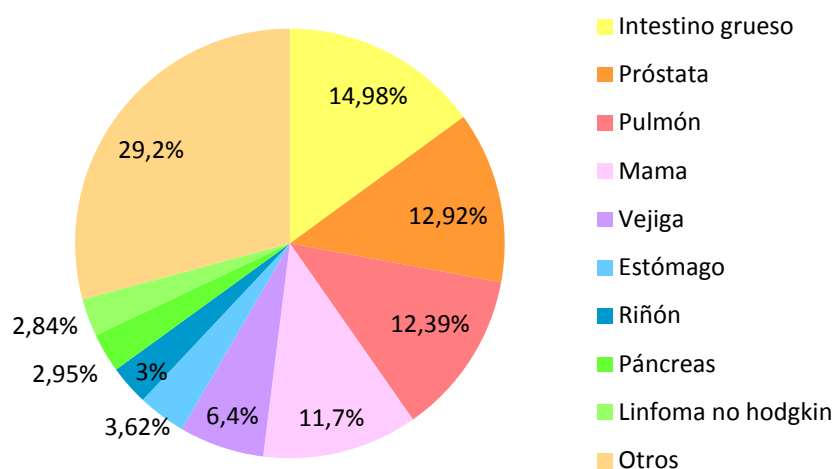


Figura 2: Porcentaje de incidencia de los diferentes tipos de tumores en el año 2012 (Sociedad Española de Oncología Médica, 2016).

Con respecto a la mortalidad, la figura 3 nos muestra los tumores responsables del mayor número de fallecimientos en el año 2012, destacando por su letalidad el cáncer de pulmón y colon, seguidos a una gran distancia por el de mama, páncreas y próstata (Sociedad Española de Oncología Médica, 2016).

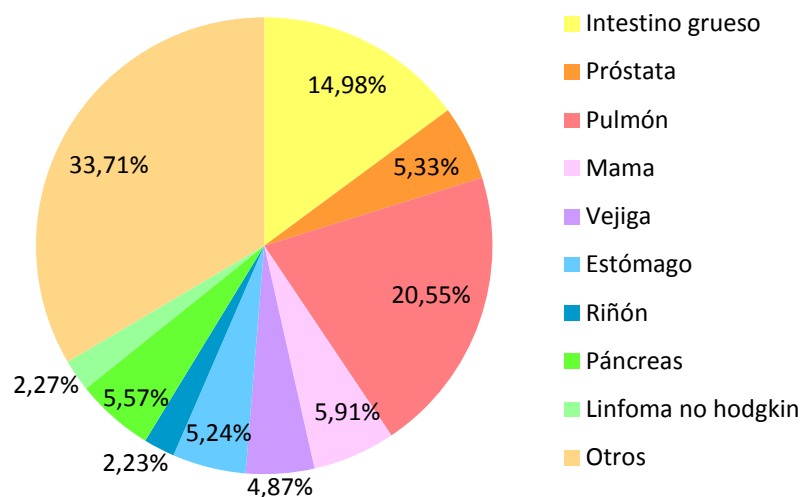


Figura 3: Porcentaje de mortalidad por tipo de tumor en España en el año 2012 (Sociedad Española de Oncología Médica, 2016).

Todos estos datos muestran la relevancia del cáncer actualmente, de manera que la necesidad de actuar ante esta enfermedad es un objetivo prioritario. Como parte del intento de frenar su creciente incidencia, la Organización Mundial de la Salud (OMS) está tratando de llevar a cabo una serie de medidas preventivas cuyo objetivo es reducir el consumo del tabaco y mejorar el régimen alimentario, la nutrición y la actividad física.

Bajo mi punto de vista, el primer paso para luchar contra el cáncer debe centrarse en establecer cuál es el origen de la enfermedad, cómo se produce el inicio del proceso canceroso, y, una vez establecido, analizar las posibles vías de actuación. Es por ello que este trabajo se centra en estudiar cuál es el origen del cáncer y, una vez definido, analiza el papel del factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-1). Así, conociendo la función que desempeña dicho factor, podemos establecer posibles estrategias de prevención, donde barajaremos tanto las ya desarrolladas actualmente, como otras posibles nuevas alternativas.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal.

El objetivo principal de esta revisión es describir el origen del cáncer y analizar la influencia del factor de crecimiento insulínico tipo 1 en éste, estableciendo posibles estrategias de prevención que actúen a nivel del mismo.

2.2 Objetivos específicos.

- Entender el proceso del desarrollo del cáncer mediante la teoría de la división de las células madre.
- Analizar el papel del factor de crecimiento insulínico tipo I en el proceso de división de las células madre y estudiar tanto su eje de activación como sus principales efectos.
- Establecer posibles actuaciones tanto a nivel del eje de activación como en los efectos mediados por este factor, estudiando cual sería la mejor estrategia para prevenir el cáncer.

3. METODOLOGÍA

3.1 Estrategia de búsqueda.

Este trabajo se puede encuadrar en una revisión bibliográfica narrativa que sintetiza la información de los estudios originales acerca del tema. Para llevar a cabo la búsqueda se ha recurrido principalmente a bases de datos electrónicas internacionales, además de una búsqueda inversa a través de la bibliografía de otros artículos. Se ha tratado de elaborar una estrategia de búsqueda amplia, consultando páginas web especializadas en cáncer y sitios web oficiales con el fin de obtener información y datos estadísticos sobre la incidencia y mortalidad de esta enfermedad.

La búsqueda bibliográfica tuvo lugar desde el 15 de febrero de 2016 hasta el 4 de abril de 2016. Pubmed ha sido la principal base de datos consultada para esta revisión, donde se estableció un filtro que sólo incluyese los artículos publicados en los últimos 10 años. El objetivo de esto no era otro que acotar y seleccionar aquellas publicaciones más actuales. La búsqueda en Pubmed se ha llevado a cabo de la siguiente manera:

- **Cancer origin AND stem cell division**

El día 2 de marzo de 2016 obtuvimos 501 resultados con esta búsqueda, de los que seleccionamos 33 en función del resumen y del título.

- **Stem cells division AND IGF-1**

El día 5 de marzo de 2016 obtuvimos 116 resultados, de los que seleccionamos 17 según su título y resumen.

- **IGF-1 AND cancer AND stem cells**

El día 7 de marzo de 2016 obtuvimos 128 resultados, de los que seleccionamos 21.

- **Octreotide AND lanreotide AND IGF-1 AND cancer**

El día 23 de marzo de 2016 obtuvimos 28 resultados, de los que seleccionamos 3.

- **Pegvisomant AND IGF-1 AND cancer**

El día 23 de marzo de 2016 obtuvimos 49 resultados, de los que seleccionamos 2.

- **Metformin AND IGF-1 AND cancer**

El día 25 de marzo de 2016 obtuvimos 73 resultados, de los que seleccionamos 13.

- **Methionine AND restriction AND cancer**

El día 30 de marzo de 2016 obtuvimos 66 resultados, de los que seleccionamos 18.

Una vez llevada a cabo esta búsqueda, se establecieron una serie de criterios con el objetivo de seleccionar los artículos que se emplearían para la revisión bibliográfica y eliminar los que no eran de interés.

Como criterios de inclusión, consideramos:

1. El idioma debería ser inglés o español.
2. Publicaciones del año 2006 en adelante.
3. Los artículos debían estar relacionados con el cáncer (no importa qué tipo de cáncer).
4. Los artículos debían contener datos que se asociasen a IGF-1.
5. Aquellos artículos que presentasen resultados analíticos debían especificar cómo se medían.

Como criterios de exclusión, destacan:

1. Los estudios escritos en una lengua que no fuese inglés o español.
2. Fecha de publicación anterior a 2006.
3. Resultados asociados a otro factor diferente a IGF-1.
4. Estudios que analizasen este factor en función a una enfermedad que no fuese el cáncer.
5. Aquellos que no especificasen cómo medían los resultados analíticos.

3.2 Descripción general de los resultados de búsqueda.

Búsqueda (15/02/2016- 4/04/2016).



-Cancer origin AND stem cell division: **501**
- Stem cell division AND IGF-1: **116**
-IGF-1 AND cancer AND stem cells: **128**
-Octreotide AND lanreotide AND IGF-1 AND cancer: **28**
- Pegvisomant AND IGF-1 AND cancer: **49**
- Metformin AND IGF-1 AND cancer: **73**
- Methionine AND restriction AND cancer: **66**

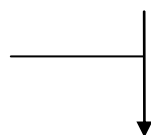


Artículos seleccionados y revisados a texto completo:
-Cancer origin AND stem cell division: **33**
-Stem cell division AND IGF-1: **17**
- IGF-1 AND cancer AND stem cells: **21**
- Octreotide AND lanreotide AND IGF-1 AND cancer: **3**
- Pegvisomant AND IGF-1 AND cancer: **2**
- Metformin AND IGF-1 AND cancer: **13**
- Methionine AND restriction AND cancer: **18**



Total de artículos revisados (tras eliminar los que coincidían en más de una búsqueda y tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión): **40**

Artículos consultados por bibliografía inversa: **8**



Total de artículos incluidos en la revisión: **48**

4. RESULTADOS

4.1 Origen del cáncer: la división de las células madre.

El cáncer es una enfermedad causada, en primer lugar, por la acumulación de mutaciones genéticas. Las células en las que se producen dichas alteraciones son difíciles de identificar, pero sabemos que el cáncer es un proceso multifásico donde se produce una acumulación de daño en el ADN. El ADN es el único componente celular capaz de acumular daño durante toda su vida, y son las células madre las únicas capaces de transmitirlo desde las células del cigoto hasta las células que tenemos en el momento de nuestra muerte (López-Lázaro, 2015c). Por ello, surge la siguiente idea: el origen del cáncer tiene lugar en el proceso de división de las células madre.

Cuando las células madre se dividen, se producen una serie de alteraciones que originan un daño en el ADN. Este daño se va acumulando durante las sucesivas divisiones hasta que, en un momento dado, dicho deterioro es tal que puede provocar la aparición de células cancerosas (Kaiser, 2015). Asimismo, este proceso es el causante de que las células madre puedan llegar a transformarse en células madre cancerosas, responsables de la formación de tumores y metástasis (López-Lázaro, 2015d).

Con el objetivo de apoyar esta teoría, podemos basarnos en dos grandes evidencias; en primer lugar, el envejecimiento. Éste es el principal responsable de la mayoría de casos de cáncer que tenemos en la población. Como ejemplo de ello podemos mencionar el cáncer de pulmón, en el que la probabilidad de ser diagnosticado en edades menores a los treinta años es de 1 de cada 10000 casos, mientras que en personas mayores de sesenta años la probabilidad aumenta a 1 de cada 16 casos (National Cancer Institute, 2016). Aparte del cáncer de pulmón, en la figura 4 se muestra el riesgo relativo de ser diagnosticado con determinados tipos de tumores considerando la edad como factor de exposición, y el riesgo global de ser diagnosticado con cualquier tipo de cáncer en función de la edad:

Edad	Colon y recto	Riñón	Todos los tipos de cáncer
0	0.00	0.01	0.17
10	0.00	0.00	0.18
20	0.02	0.01	0.46
30	0.07	0.04	1.09
40	0.24	0.12	2.68
50	0.59	0.25	6.24

60	1.033	0.47	12.16
70	1.65	0.59	16.68
80	1.94	0.42	15.64

Figura 4: Riesgo relativo de ser diagnosticado con estos tipos de cáncer y riesgo global tomando como factor de exposición la edad (National Cancer Institute, 2016).

Como podemos observar en esta figura 4, el riesgo de ser diagnosticado con este tipo de tumores es mayor a medida que aumenta la edad. Por ejemplo, el riesgo relativo de padecer cáncer de colon con un factor de riesgo de ochenta años es de 1.94. Esto quiere decir que la relación entre la incidencia de este tumor en personas de ochenta años con respecto a la incidencia en personas de menor edad es de 1.94, por lo que el envejecimiento se perfila como un factor de riesgo importante. Esto confirmaría la hipótesis anterior; a medida que envejecemos, más divisiones acumulan las células madre y mayor es la probabilidad de que se conviertan en células madre cancerosas (López-Lázaro, 2015c).

La segunda evidencia en la que podemos basar esta teoría se apoya en que los casos de cáncer aumentan en aquellos tejidos cuyas células madre más se dividen (Tomasetti y Vogelstein, 2015). Por ejemplo, la incidencia de tumores en el intestino grueso es mayor que en el riñón, pues las células epiteliales del intestino grueso están continuamente renovándose, mientras que la tasa de renovación del parénquima renal es mucho menor. Si la principal causa del cáncer es el número de divisiones que acumulan las células madre, cuanto mayor sea la tasa de renovación de un tejido, mayor es el número de divisiones que sus células madre experimentan y mayor es la probabilidad de que éstas acumulen daño y se conviertan en células madre cancerosas (López-Lázaro, 2015e). Cuando las células se dividen se exponen a numerosos errores, inevitables en su mayoría, producidos principalmente por la ADN polimerasa durante el proceso de replicación. Por lo tanto, durante este proceso las células son muy sensibles al daño genotóxico y no genotóxico inducido por los agentes cancerígenos tanto endógenos como exógenos (López-Lázaro, 2015a) por lo que la división celular no sólo es crucial para el crecimiento de tumores, sino que también es importante para la transformación de las células madre normales en células madre cancerosas.

Sin embargo, debemos mencionar que siempre han existido dos patrones de proliferación celular dentro del tumor o dos modelos sobre el origen del cáncer. Por un lado tenemos el modelo estocástico, donde la célula somática es la que presenta la mutación y a través de un proceso de división no controlado se acumulan nuevas alteraciones genéticas hasta alcanzar el

estado de célula tumoral; por otro, tenemos el modelo basado en las células madre cancerosas, descrito anteriormente, donde sólo una pequeña subpoblación del tumor formada por estas células se encarga de iniciar el crecimiento de éste y donde se explica la heterogeneidad celular en los procesos neoplásicos por la diferenciación celular de las células hijas (Bosch y cols., 2007).

No obstante, en ambos modelos surge el concepto de célula madre cancerosa que mencionábamos antes. En el modelo estocástico, ésta se genera cuando la célula somática tumoral adquiere propiedades de célula madre mediante procesos de des-diferenciación, mientras que en el modelo basado en la célula madre, la célula madre sana sufre una alteración que la convierte en cancerosa. Como ya sabemos, las células madre se caracterizan por dos propiedades: auto-renovación y capacidad de desarrollar múltiples líneas celulares. Estas características las asemejan bastante a lo que conocemos de las células tumorales, por lo que se ha llegado a postular que las mutaciones necesarias para que estas posean un comportamiento maligno son menores que en otro tipo de célula (Bosch y cols., 2007).

El siguiente punto a abordar sería averiguar la causa que provoca que una célula madre sana se convierta en una célula madre cancerosa. Como mencionábamos antes, las células madre, al igual que las demás células de nuestro organismo, se encuentran expuestas a agentes cancerígenos que provocan daños en el ADN durante el proceso de división. Estos daños pueden producir que la célula madre normal se convierta en una célula madre cancerosa. Sin embargo, por su propia idiosincrasia, las células madre pueden convertirse en células madre tumorales por otros mecanismos, entre los que destacan las siguientes teorías:

- 1) Pérdida de regulación por el microambiente, entendiéndose éste como el ambiente que rodea a la célula madre o nicho, concepto que desarrollaremos de forma más amplia en el apartado siguiente.
- 2) Pérdida de la división asimétrica, que describiremos más detalladamente en el siguiente apartado, y que hace que las células hijas sean idénticas a la madre, causando una acumulación de células madre cancerosas.
- 3) Fusión celular, donde células tumorales y células somáticas se fusionan dando lugar a híbridos con mayor malignidad que las células de las que derivan.
- 4) Transferencia genética horizontal, de manera que la célula madre por su capacidad fagocitaria puede introducir cuerpos apoptóticos que afecten a su carga genética, modificándola, y convirtiéndola en tumoral. Estos cuerpos apoptóticos pueden ser los ARN reguladores de células malignas (Bosch y cols., 2007).

Con esto, se reafirma la importancia de las células madre en el inicio del proceso canceroso. Sin embargo, debemos hacer una aclaración: no debemos confundir las células madre cancerosas con el origen del cáncer. Las células en las que se origina el cáncer son aquellas donde empieza la carcinogénesis, es decir, las células normales que adquieren el primer contacto relacionado con el desarrollo tumoral. En cambio, las células madre cancerosas o tumorales son aquellas que tienen la capacidad de iniciar y mantener el crecimiento tumoral (López-Lázaro, 2016). Cuando las células madre van acumulando daño en su ADN a medida que se dividen, pueden dar lugar a la aparición de células cancerosas. En un momento dado, estas células madre normales se pueden convertir en células madre cancerosas, que ya pueden iniciar y mantener el crecimiento tumoral por ellas mismas.

4.2 Tipos de división de las células madre.

Tras señalar el proceso de división de las células madre como el origen del cáncer, debemos recalcar dos propiedades de estas células: auto-renovación y producción de células especializadas a través de las células progenitoras. Como resultado, las células madre tienen la habilidad de formar, mantener y reparar tejidos, pero para ello es necesario que se dividan. Existen dos tipos de división: división simétrica y asimétrica.

En la división simétrica, la célula madre puede dar lugar, por un lado, a dos células hijas idénticas entre sí y copias de la célula madre original, o bien a dos células madre progenitoras iguales entre sí.

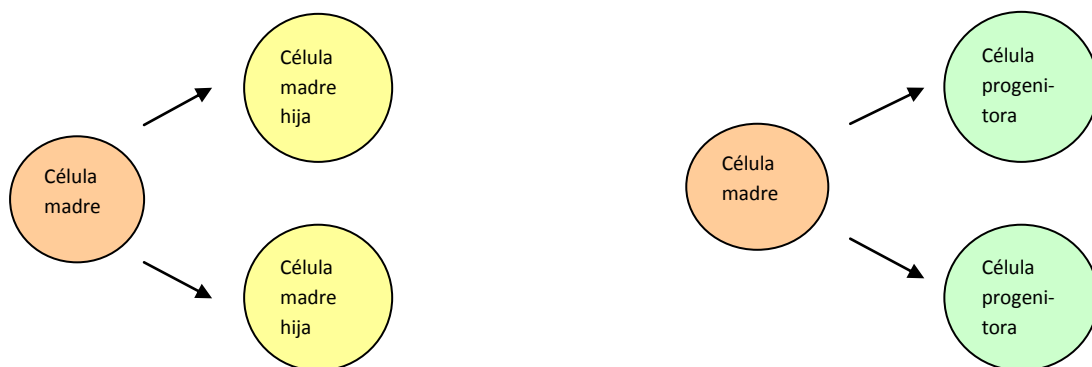


Figura 5: División celular simétrica.

En la división asimétrica obtenemos dos células hijas diferentes: una copia de la célula madre original y otra célula programada para diferenciarse y originar una célula especializada. Tanto las células madre cancerosas como las células embrionales y las células madre adultas están definidas por su propiedad de autorrenovación y su habilidad para producir células que se

diferencian. La herramienta mediante la cual las células madre pueden compaginar estas dos acciones es la división asimétrica.

La pérdida de este tipo de división se señalaba anteriormente como una de las causas que provocan que las células madre normales se transformen en células madre cancerosas. Lo que queremos decir con esto es que la división asimétrica permite obtener dos células hijas diferentes, donde sólo una es igual a la célula madre. En el caso de las células madre que ya se han transformado en células madre cancerosas, es posible que se pierda la polaridad del eje apicobasal de manera que ambas células hijas sean iguales a la célula madre. Esto produciría una acumulación de células madre de carácter maligno, de manera que la pérdida de esta división debe considerarse como un aumento del número de células madre cancerosas. Además, con la pérdida de esta división obtendríamos dos células madre en lugar de una, con capacidad de dividirse por sí mismas, por lo que también aumenta el número de divisiones que acumulan las células madre y, con esto, el riesgo de cáncer.

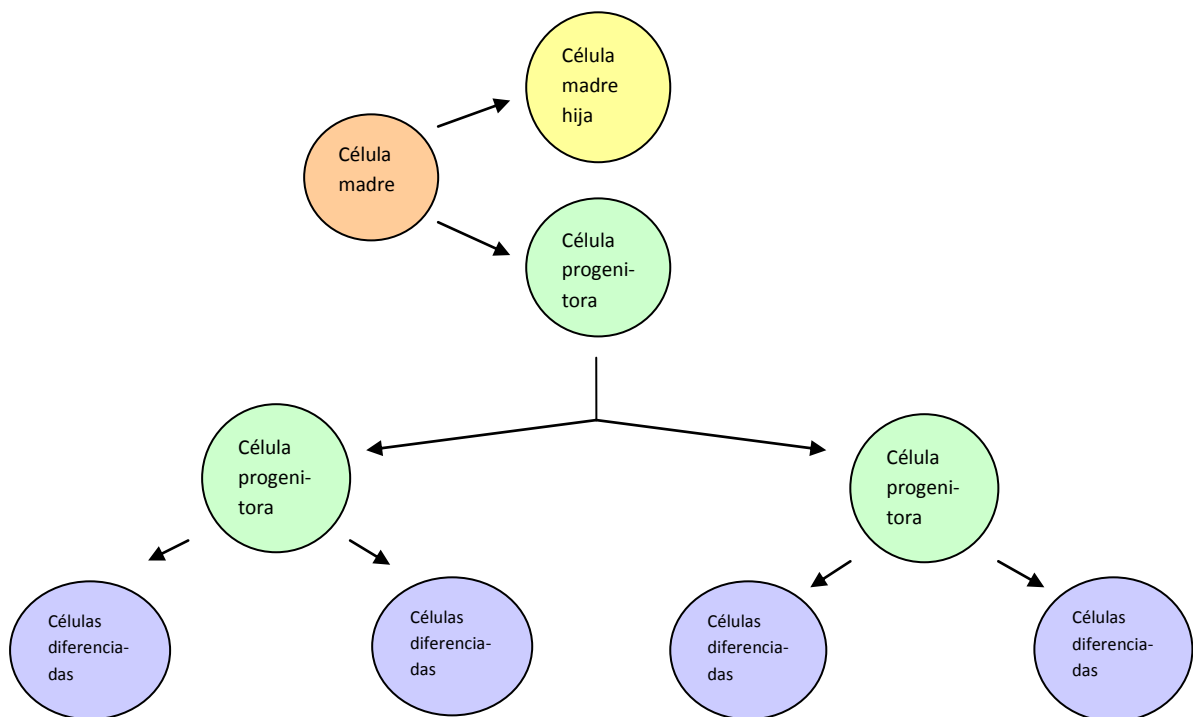


Figura 6: División asimétrica de células

Además de este tipo de división, debemos tener en cuenta otro concepto necesario para mantener un número adecuado de células madres adultas: el nicho. El nicho de las células madre es el microambiente donde residen y que se encarga de proporcionar señales y

componentes celulares esenciales para ellas y su división, ya sean locales o sistémicos (Yamashita y cols., 2010)

El nicho se compone de la matriz extracelular, de células del estroma y de células propias de la respuesta inmune (Naranjo y cols., 2009). Las interacciones de las células con el nicho dan lugar a un soporte estructural, regulan las interacciones adhesivas y producen señales solubles que pueden controlar la función de las células madre (Wagers, 2012). Estas células también interactúan con la matriz extracelular del nicho, que es una estructura compuesta por elementos no celulares, como agua, proteínas y polisacáridos (Naranjo y cols, 2009). Esta matriz está siendo remodelada constantemente, siendo su función principal la de dirigir la organización morfológica y fisiológica de las células a través de factores de crecimiento y mediante la interacción de los receptores de la superficie de las células (Frantz y cols., 2010).

Como conclusión, podemos establecer cuáles son los factores que regulan la división de las células madre: la localización anatómica del nicho y las señales que llegan a éste (Scadden, 2006). Dentro de las señales, podemos hacer dos grupos; según su origen, donde tenemos las locales o las sistémicas y según su naturaleza, donde tenemos las señales físicas (elasticidad, topografía, etc.) y las señales químicas (neurotransmisores, hormonas, factores de crecimiento, etc.). Dentro de este último grupo es donde podemos encontrar el factor de crecimiento insulínico tipo I, principal mediador de los efectos de la hormona del crecimiento y factor protagonista de esta revisión.

4.3 El factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-1).

4.3.1 Concepto

El factor de crecimiento insulínico tipo I o Somatomedina C es una hormona polipeptídica que se compone de setenta restos de aminoácidos y que es secretada en múltiples tejidos por efecto de la hormona de crecimiento (GH). Esta hormona es producida por las células somatotrofas de la hipófisis anterior, y conduce a la liberación de IGF-1 a nivel hepático. Aunque el 90% de IGF-1 se libera en el hígado, esta hormona también ejerce efectos paracrin, autocrinos y endocrinos en múltiples tejidos. Como decíamos, en los hepatocitos existen receptores para GH, que al ser estimulados por la hormona, aumentan la transcripción del gen de IGF-1. El IGF-1 inhibe la secreción de GH tanto directa como indirectamente, bien sea actuando sobre la glándula pituitaria o bien estimulando la secreción hipotalámica de somatostatina, que a su vez inhibe la liberación de GH (Conchillo, 2007).

Las principales acciones de este factor son:

- Acciones insulínicas, pues favorece la captación y el uso de la glucosa, los aminoácidos y los lípidos e inhibe el catabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, aunque con una potencia menor que la insulina.
- Estimula el crecimiento celular, favorece la diferenciación celular y aumenta el catabolismo de los osteocitos.

Este factor circula en la sangre unido a sus proteínas transportadoras (IGFBP) e interactúa con receptores específicos en los órganos diana tales como músculo, hueso, intestino y testículos entre otros muchos (Anisimov y Bartke, 2013). Hay al menos siete proteínas transportadoras de este factor, cuyo papel puede resumirse en los siguientes puntos:

- Actúan como transportadores proteicos en el plasma y controlan el flujo de IGF-1 desde el espacio vascular a los tejidos.
- Prolongan la semivida de IGF-1 y regulan su aclaramiento metabólico.
- Proporcionan un medio de localización específico celular o tisular.
- Modulan directamente la interacción de IGF-1 con su receptor y, por lo tanto, indirectamente, controlan las acciones biológicas de IGF-1.

Dentro de estas proteínas destaca IGFBP-3, que la encargada de ligar más del 90% de este factor, elevando su semivida hasta 15-20 horas. Esta proteína forma un complejo estable ternario en asociación con una subunidad de ácido lábil y con IGF-1. Tras esto actúa una proteasa que produce la ruptura del complejo y libera IGF-1, que deja la circulación al estar libre y entra en los tejidos diana con la ayuda de otras IGFBP, como es el caso de IGFBP-5 (Conchillo, 2007).

Con respecto a la relación entre IGF-1 y las células madre, sabemos que éste estimula su proceso de división. Al nicho llegan señales tanto locales como sistémicas y de naturaleza tanto física como química, dentro de las cuáles se encuentra este factor de crecimiento insulínico. Además, la matriz extracelular actúa como un reservorio de IGF-1 y se ha demostrado que puede incorporar de forma intacta proteínas transportadoras de este factor, como IGFBP-5, de manera que estimula sus efectos y favorece el crecimiento celular a raíz de la respuesta a estos factores (Jones, 2011). Como resultado, este factor estimula la división de las células madre favoreciendo que se produzca la acumulación de daño en el ADN de estas células. Este hecho conduce a la proliferación de células cancerosas y a la posible conversión de estas células madre en células madre cancerosas.

4.3.2 Eje de activación.

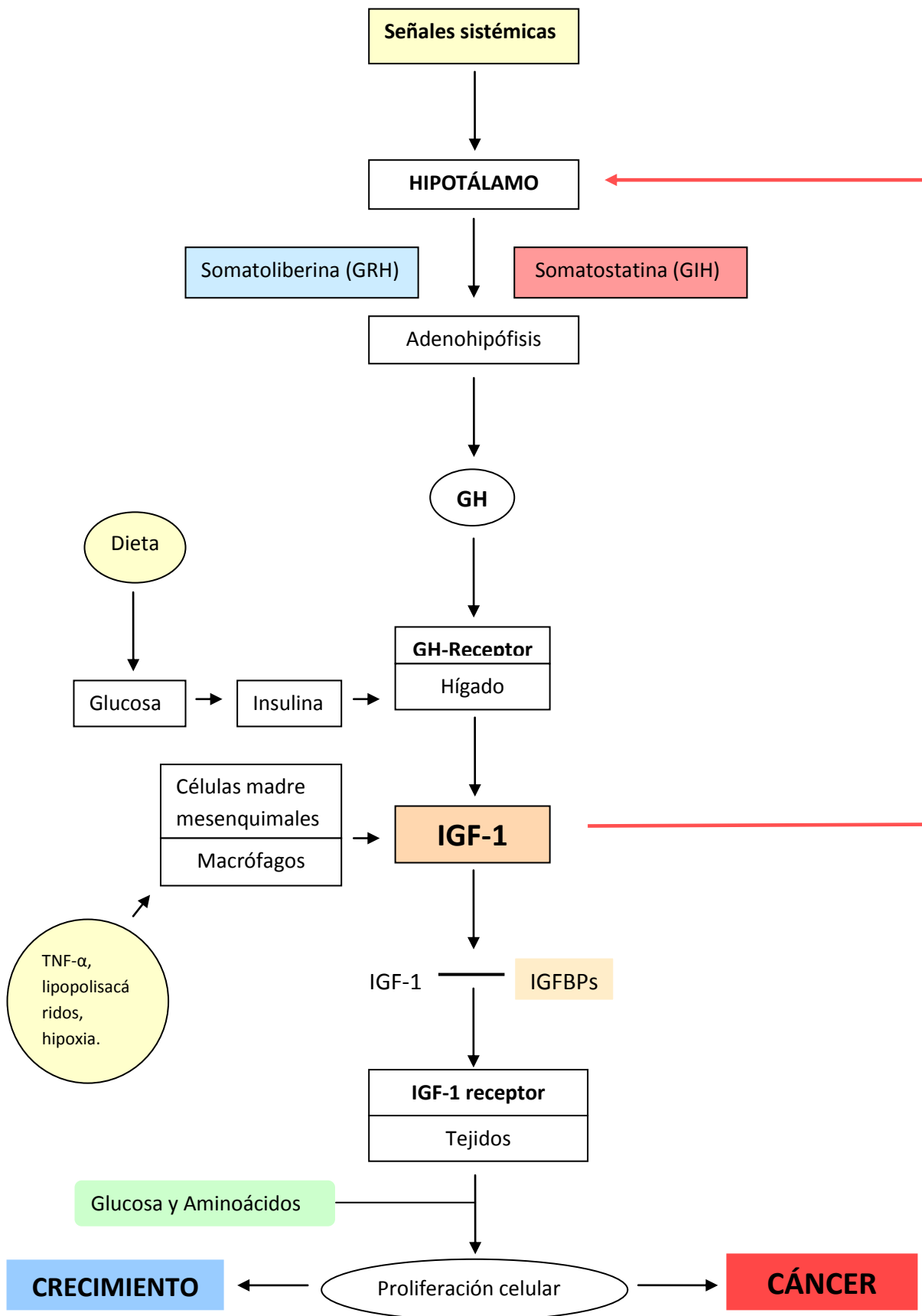


Figura 7: Eje de activación de IGF-1.

Si observamos el esquema, el IGF-1 no sólo es liberado por la activación de la adenohipófisis y la subsiguiente estimulación de la hormona del crecimiento en el hígado. El metabolismo del IGF-1 está muy ligado a la insulina, de manera que ésta estimula la producción del factor a consecuencia de la glucosa que ingerimos en la dieta. Los efectos de la insulina sobre el metabolismo son de corta acción mientras que la activación del eje de IGF-1 da lugar a efectos a largo plazo (LeRoith, 2012). Los niveles circulantes de insulina aumentan la biodisponibilidad del IGF-1 por dos mecanismos; promoviendo la síntesis hepática de éste a través de la hormona del crecimiento y reduciendo la secreción hepática de dos proteínas transportadoras (IGFBP-1 y IGFBP-2), lo que da lugar a niveles plasmáticos de IGF-1 más altos. Además, hay células que coexpresan tanto el receptor de insulina como el de IGF-1; se conocen como receptores híbridos y pueden expresarse en las líneas neoplásicas, aunque de estos hablaremos en el siguiente apartado.

Además de la insulina, también hay otras vías por las cuáles se produce este factor: las células madre mesenquimales y los macrófagos. Las células mesenquimales son un tipo de célula madre pluripotente que se localiza en la matriz de los huesos. Se ha demostrado que tanto éstas como los macrófagos se estimulan por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), lipopolisacáridos o hipoxia, lo que conduce a la liberación de IGF-1. Esto se podría encuadrar dentro de la función paracrina del mismo, pues estos factores son característicos de los procesos de inflamación. Como resultado, en respuesta a varios daños las células mesenquimales y los macrófagos aumentan la liberación del IGF-1, por lo que actuar en este nivel puede ser de gran utilidad a la hora de reducir los niveles de este factor.

4.3.3 Receptor de IGF-1

Los efectos de este factor insulínico tipo 1 están mediados por la unión a un receptor de tipo tirosin quinasa, el receptor del factor insulínico tipo 1 (IGF-1R). Este receptor es de tipo transmembrana y es activado tanto por IGF-1 como por el factor de crecimiento insulínico tipo II (IGF-2), muy importante para el crecimiento fetal y producido también por determinados tumores (Smith, 2010). Este receptor se encuentra dentro de la familia tirosin quinasa y su estructura consta de una proteína heterotetramérica; dos subunidades extracelulares tipo alfa unidas por puentes disulfuro a dos subunidades beta transmembrana. La subunidad alfa es un dominio rico en cisteína que se encarga de producir la autofosforilación de los residuos de tirosina que hay en las subunidades beta, cuando se produce la unión con el ligando. Tras esto, la subunidad beta da lugar a un aumento de la actividad quinasa debido a que son estas subunidades las que poseen el dominio quinasa (LeRoith, 2012).

Siguiendo la activación del receptor, se activan dos cascadas de señalización: fosfatidilinositol - 3-quinasa (PI3K) y la proteína quinasa mitógeno-activada (MAPK).

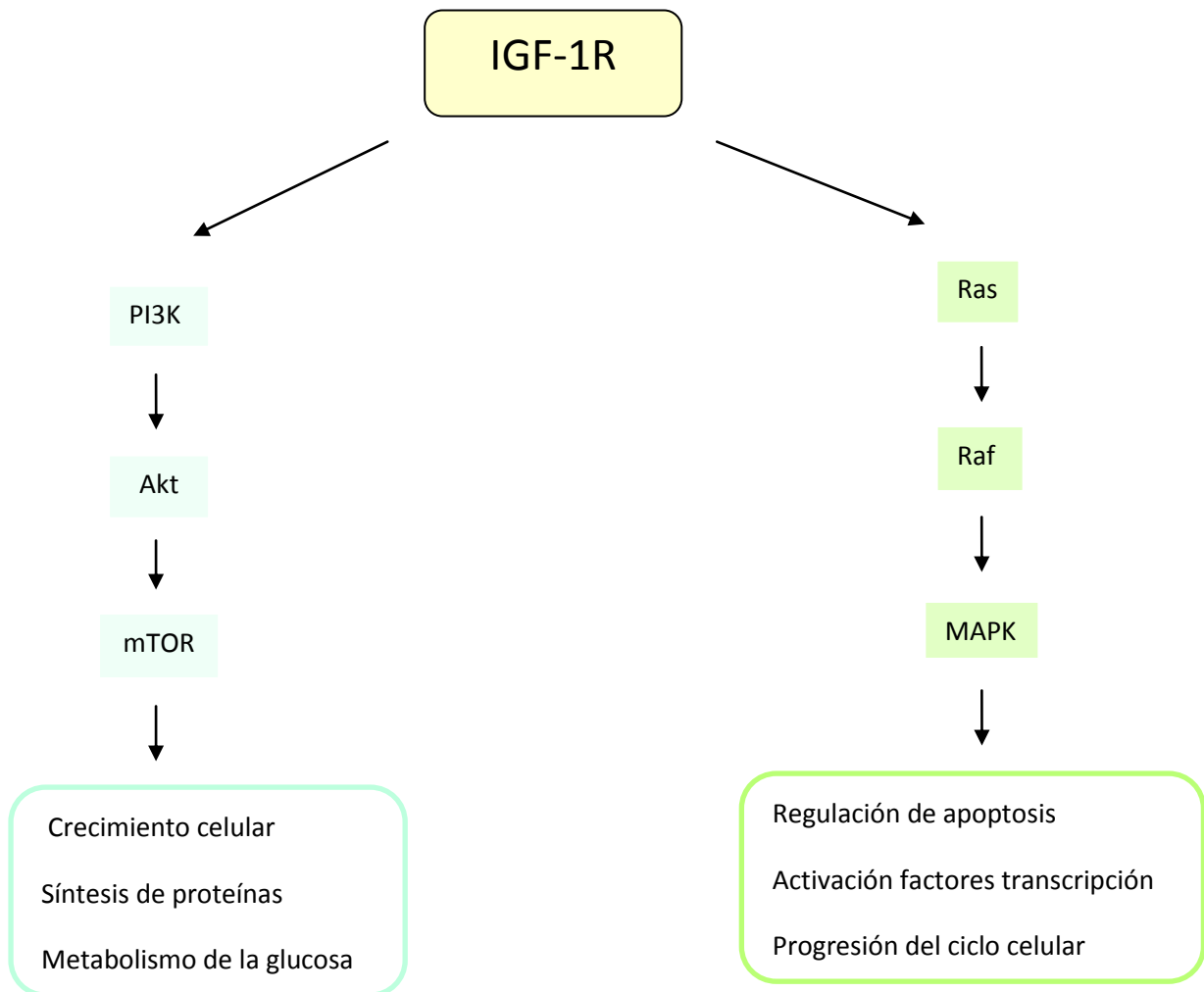


Figura 8: Activación del receptor de IGF-1

La vía de señalización de fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) comienza con la activación del receptor, lo que da lugar a una fosforilación y cambio conformacional en PI3K. Esto activa la ruta de Akt, que es el homólogo humano del oncogen viral v-Akt, e interactúa con los fosfoinositoles dando lugar a su reclutamiento hacia la membrana plasmática. Este proceso conduce a la activación de diferentes vías de señalización como el complejo mTOR. La proteína mTOR pertenece a la familia serina/treonina quinasa y, cuando es activada por Akt, se puede considerar como un regulador del crecimiento celular (LeRoith, 2012).

El complejo mTOR interviene en la traducción proteica en respuesta a nutrientes y factores de crecimiento, encargándose de fosforilar componentes de la maquinaria de la síntesis de proteínas. Cuando se genera estrés celular, aumentan los niveles de adenosín monofosfato (AMP) y bajan los de adenosín trifosfato (ATP), formándose un complejo que fosforila a MAPK

(proteína quinasa activada por AMP o mitógeno activada) y generando un sensor de estrés celular. Este complejo origina un bloqueo de mTOR, frenando así el crecimiento celular mediado por este factor y favoreciendo la conservación de la energía (Pinzón, 2009).

Como podemos observar, mTOR juega un papel fundamental con respecto a la síntesis proteica actuando como sensor de la ingesta nutricional. También se asocia con los procesos de supervivencia celular, proliferación, hipertrofia y migración celular inducidos por IGF-1, por lo que se perfila como el principal mediador de los efectos de esta hormona.

Con respecto a la vía Ras/Raf/MAPK, Ras es una proteína G monomérica con un complejo guanósín trifosfato activo (GTP) que se fija a Raf, una serina quinasa que provoca la hidrólisis de GTP y se libera, quedando activa y encargándose a su vez de fosforilar y activar a MAP quinasa. La activación de MAPK determina la inducción de respuestas celulares muy importantes, tales como la activación de los factores de transcripción, la regulación de apoptosis y la progresión del ciclo celular. Además, la activación de MAPK por IGF-1 se asocia con los efectos mitogénicos de IGF-1, migración y supervivencia tisular, destacando su papel como mediador de la apoptosis (Florez, 2013).

Se ha descubierto que este receptor se expresa en líneas neoplásicas y en cánceres propios de los seres humanos, de manera que hay muchas líneas celulares cancerosas que se estimulan por el IGF-1 (Pollak, 2008). Dentro de las células tumorales también se ha observado la presencia de receptores híbridos, como mencionábamos anteriormente. Estos receptores detectan tanto insulina como IGF-1 y presentan dos isoformas: la isoforma B, que se encarga de mediar los efectos metabólicos inmediatos de la insulina en los tejidos normales, y la isoforma A, que se expresa en las células cancerosas y estimula la mitogénesis mediada por la insulina. En los tumores, insulina e IGF-1 se unen a sus receptores produciendo una señalización que estimula la proliferación celular e inhibe la apoptosis. Este hecho es muy importante en el crecimiento y desarrollo del cáncer pues la insulina promueve los efectos mitogénicos y disminuye las IGFbps, lo que aumenta la bioactividad del IGF-1 que es un agente mitógeno aún más fuerte que la insulina (Girnita, 2014).

Con todo esto, es evidente que existe una relación entre el factor de crecimiento insulínico tipo I y el cáncer, por lo que a continuación nos encargaremos de explicarla con más detalle.

4.3.4 Relación entre IGF-1 y el cáncer.

Tras haber establecido su relación con las células madre en cuanto a su división, es inevitable llegar a la conclusión de que este factor también está relacionado con la proliferación de células madre cancerosas y, por consiguiente, con el desarrollo del cáncer.

Para apoyar esta teoría, vamos a centrarnos en una serie de casos; uno de ellos es el síndrome de Laron. Este síndrome es una resistencia o insensibilidad a la hormona del crecimiento, producida por mutaciones homocigóticas en los receptores de la hormona o en las moléculas de señalización producidas intracelularmente por GH. En esta enfermedad, la ausencia de receptores para la hormona del crecimiento da lugar a la falta de producción de IGF-1 (Guevara- Aguirre J, 2011). En un estudio de 90 pacientes ecuatorianos llevado a cabo desde 1990, las muertes por alcohol o accidentes estaban aumentadas en comparación con las muertes por cáncer, las cuales eran mucho menores. De hecho, sólo un caso de cáncer se puso de manifiesto en este estudio. Además, se observó una reducción en la señalización inducida de estrés, con valores decrecientes de mTOR (Junnila y cols., 2013).

Por el contrario, la acromegalia es un exceso de hormona del crecimiento causada sobre todo por un aumento de su secreción debido, principalmente, a un adenoma en la pituitaria. Si este desorden empieza en la infancia, los pacientes desarrollan gigantismo mientras que en edades adultas este desorden afecta a las extremidades y al corazón. Estos individuos suelen ser resistentes a la insulina y muchos desarrollan diabetes mellitus y problemas cardíacos. Con respecto al cáncer, se ha demostrado que presentan una mayor predisposición a desarrollar cáncer de colon (Junnila y cols., 2013). Un estudio ha comprobado que el mayor riesgo de desarrollar un adenoma colorrectal en pacientes con acromegalia se debe a que presentan un mayor nivel de IGF-1, además de que la concentración de insulina y la hiperinsulinemia en estos pacientes ha sido asociada positivamente con el riesgo de adenoma colorrectal (LeRoith, 2012). Con esta información, no sólo podemos concluir que el eje de IGF-1 está envuelto en el desarrollo del cáncer, sino que este factor es una conexión entre la obesidad y la hiperinsulinemia propia del estilo de vida de Occidente y el elevado número de casos de cáncer de los países industrializados (Melnik BC y cols., 2011).

Con estos dos ejemplos llegamos a la siguiente conclusión: niveles más bajos de IGF-1 dan lugar a un menor riesgo de cáncer. Siguiendo esta línea, vamos a citar otro ejemplo donde se pone en evidencia la relación entre IGF-1 y el cáncer; la diferencia entre hombres y mujeres con respecto al riesgo relativo de padecer esta enfermedad y los niveles de este factor en ambos sexos:

Localización	Hombres (todas las razas)	Mujeres (todas las razas)
Colon y recto	4.69	4.35
Estómago	1.07	0.66
Leucemia	1.75	1.22
Riñón	2.03	1.20

Figura 9: Riesgo relativo de ser diagnosticado con diferentes tipos de cáncer según el sexo (National Cancer Institute, 2016).

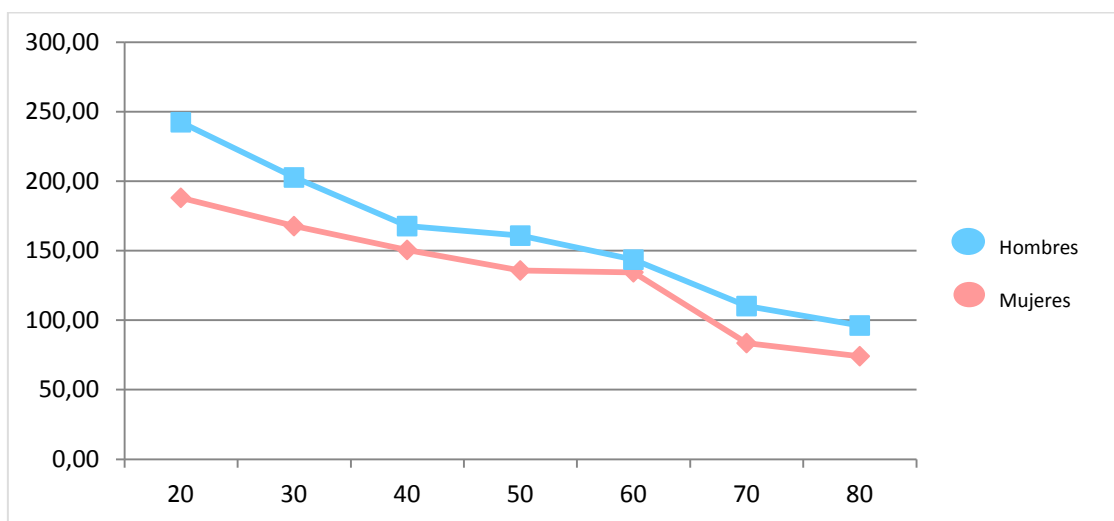


Figura 10: Niveles de IGF-1(molar ratio) en ambos sexos según la edad.

Con estas dos comparativas podemos concluir que los hombres no sólo tienen unos niveles más altos de IGF-1 que las mujeres, sino que además tienen una incidencia más alta de esta enfermedad. No obstante, debemos aclarar que lo que importa no es el nivel plasmático de IGF-1 en un momento dado, sino el número de divisiones que este factor ha conseguido inducir a lo largo de la vida, que es mayor a medida que aumenta la edad y en el sexo masculino. El IGF-1 actúa incrementando el número de divisiones de las células madre, por lo que facilita la transformación de estas células madre a células madre cancerosas. Una vez desarrolladas estas células madre cancerosas, el IGF-1 estimularía la división de éstas y, por consiguiente, favorecería el crecimiento de tumores.

Para afianzar esta idea, vamos a recurrir a un término conocido como microambiente tumoral (tumor microenvironment, TME). Como mencionábamos antes, las células madre tienen un microambiente conocido como nicho que se encarga de regular su proceso de división celular y de aportar los componentes celulares esenciales para ellas. En el caso del microambiente tumoral, se trata del nicho de las células madre cancerosas. Éste se compone de elementos

acelulares, como factores de crecimiento, quimiocinas, proteínas de la matriz y factores de coagulación, y componentes celulares, donde tenemos fibroblastos, células inmunes y células endoteliales. Uno de los descubrimientos más interesantes pone de manifiesto que, en este microambiente tumoral, se han encontrado una amplia gama de factores de crecimiento, entre los que se encuentra y destaca IGF-1, que promueve la supervivencia de las células madre cancerosas, su proliferación y su auto-renovación (Mertins, 2014).

Con esto, tenemos otra evidencia más que nos muestra cómo la presencia de IGF-1 favorece el desarrollo tumoral, de manera que podemos afirmar de forma contundente que a menor nivel de IGF-1 en el organismo, menor es el riesgo de padecer cáncer. No obstante, IGF-1 es necesario para el crecimiento y desarrollo tisular, por lo que podríamos llegar a cuestionarnos si es adecuado reducir sus niveles. Para aclarar esta duda, podemos recurrir a dos ejemplos como son el colesterol y la tensión arterial. Ambos parámetros son necesarios para nosotros, pues el primero forma parte de la membrana celular, es el componente básico de las sales biliares y precursor de hormonas sexuales y corticoesteroides, mientras que la tensión arterial es necesaria para aportar oxígeno y nutrientes a los órganos vitales. Sin embargo, estos parámetros no deben ser elevados pues, a cierto nivel, pueden llegar a ser perjudiciales para la salud. En el caso de IGF-1 es lo mismo, ya que necesitamos este factor para promover el crecimiento tisular, pero si llegamos a un nivel elevado se puede favorecer no sólo la proliferación celular, sino un desarrollo tumoral cuyo origen se encontraría en un exceso de este factor.

Como nuestro objetivo es disminuir los niveles de IGF-1, a continuación vamos a estudiar en profundidad las posibles intervenciones en su eje de activación y en sus efectos, además de las alternativas ya existentes.

4.4 Posibles alternativas de intervención.

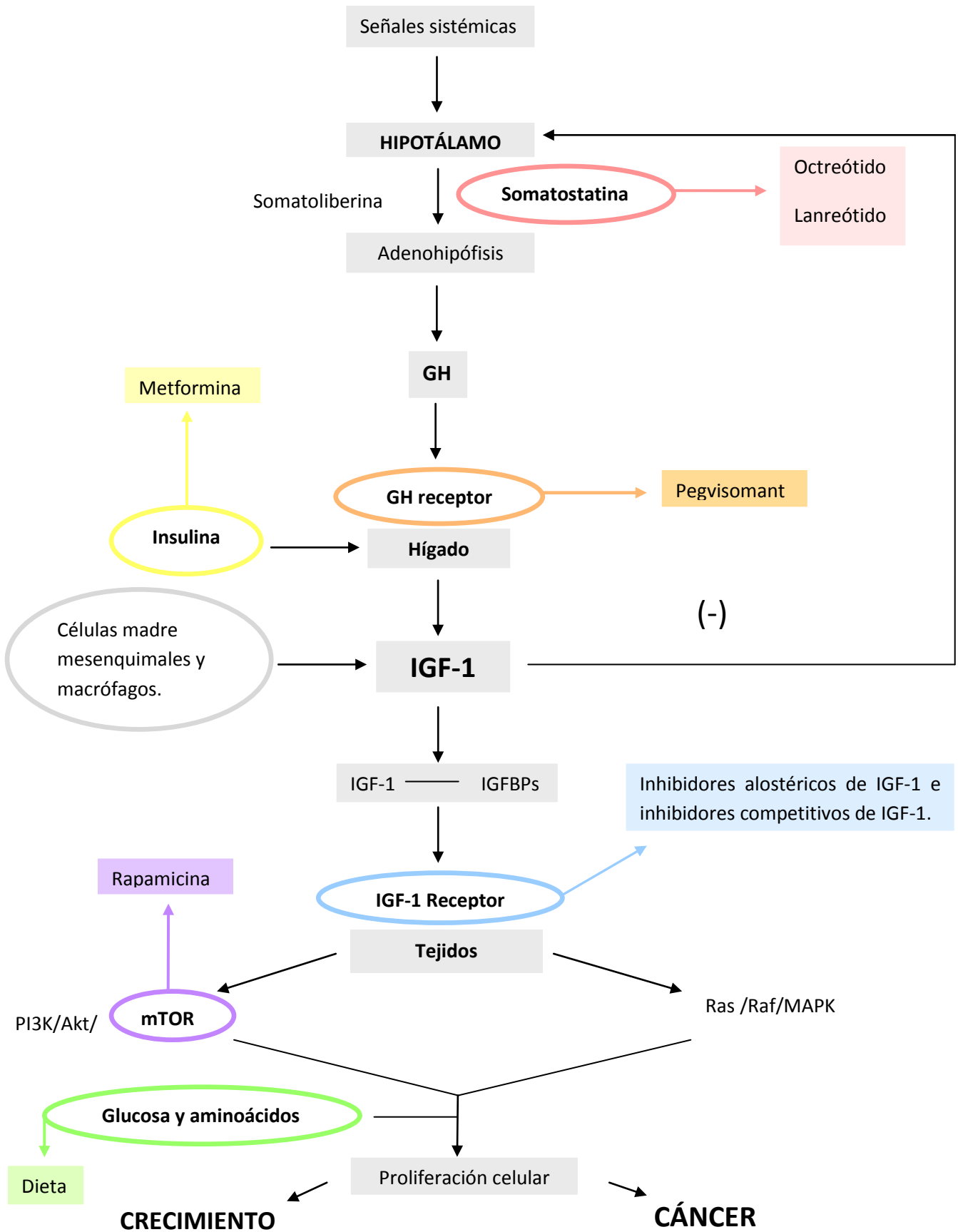


Figura 11: Posibles intervenciones en el eje de señalización y receptor de IGF-1.

4.5.1 Fármacos que actúan en el eje de activación de IGF-1.

Si observamos el eje de activación en las primeras etapas, podemos señalar dos posibles intervenciones: Octreótido y Lanreótido. Estos dos fármacos se usan en el tratamiento de la acromegalia como análogos de la somatostatina, de manera que inhiben la liberación de la hormona del crecimiento durante un largo período de tiempo. Ambos han sido usados en casos de acromegalia secundaria a tumores, como suele ser el adenoma de la pituitaria, pero también se ha comprobado que son efectivos en el tratamiento de tumores no endocrinos. Hay un estudio que evalúa la contracción del tumor y los niveles de GH e IGF-1 tras un tratamiento de 3 meses con estos fármacos, donde se analizó si estos niveles podían predecir la contracción del tumor después de un tratamiento de 12 meses. El resultado fue que el porcentaje de reducción del tumor después de 12 meses de tratamiento se correlacionaba de forma significativa con los niveles de GH y de IGF-1 y que, por tanto, la contracción de su tamaño se podía predecir (Colao y cols., 2008). Los receptores de somatostatina se encuentran asociados a una proteína G que regula sus acciones, por lo que al unirse octreótido y lanreótido se producen efectos directos, como la activación de la apoptosis, e indirectos como la supresión de los factores de crecimiento u hormonas precursoras de estos. Así, un tratamiento con análogos de somatostatina durante 5 años producía una reducción tumoral del 76 % (Colao y cols., 2009), pues los tumores sólidos expresan receptores para la somatostatina en su superficie. Es por ello que actualmente existen nuevas alternativas en desarrollo como el Pasireotido (Hasskarl, 2011), que se une con mayor afinidad a estos receptores, lo que resalta la importancia de llevar a cabo una actuación en este nivel a la hora de tratar el cáncer.

Otra alternativa estudiada es el Pegvisomant, un antagonista del receptor de GH usado en acromegalia cuando otras alternativas, como la cirugía o radiación, no dan buenos resultados. Este fármaco bloquea la acción de la hormona del crecimiento a nivel de su receptor, impidiendo la liberación de IGF-1. Un estudio ha demostrado que el efecto del Pegvisomant en pacientes con cáncer de mama dio lugar a una supresión del 60% en los niveles de ARNm de IGF-1 a nivel hepático, y una reducción del 70-80% en sus niveles séricos. Este efecto estaba mediado por una inhibición completa de los receptores de GH e IGF-1, demostrando que este eje de activación tiene un papel fundamental en el desarrollo de la glándula mamaria. Con todo esto, Pegvisomant es útil para la prevención y el tratamiento del cáncer de mama dependiente de estrógenos (Divisova y cols., 2006). Así, al bloquear el IGF-1 bajamos los niveles de estrógenos y reducimos el riesgo de padecer cáncer de mama (Kleinberg, 2009).

Si observamos la figura 11, el IGF-1 no es solo liberado por la activación de la adenohipófisis y la subsiguiente estimulación de la hormona del crecimiento en el hígado (Clement y Fink, 2016). Como mencionábamos antes, la insulina promueve la liberación de este factor a nivel hepático como resultado de la glucosa que consumimos. De esta manera, tenemos otra alternativa para reducir la producción de IGF-1; la metformina. El uso de metformina, el fármaco más común a la hora de tratar la Diabetes tipo 2, se ha asociado con un menor riesgo en la aparición de determinados tipos de cáncer (Kasznicki, 2014). Esta acción está asociada con la inhibición del complejo mTOR, el cual juega un papel crucial en el metabolismo, crecimiento y proliferación del cáncer. La excesiva ingesta o una dieta rica en glucosa dan lugar a un aumento en la producción hepática de IGF-1, que se une con su receptor y con el receptor de insulina. Tras esto, se activa PI3K y Akt, que indirectamente ponen en acción a mTOR y a Ras/Raf/MAPK, dando lugar al crecimiento celular (Mohammed y cols., 2013). Se ha visto cómo la terapia con biguadinas junto con la restricción calórica dio lugar a un menor desarrollo de tumores y a una incidencia de metástasis más baja (Anisimov, 2013). Además, un ensayo en mujeres no diabéticas con cáncer de mama en las que se probó el uso de metformina no sólo resultó con un número reducido de células cancerosas, sino que también produjo una serie de cambios en la expresión de moléculas relacionadas con los ejes de activación de mTOR y AMPK (Kasznicki, 2014). Así, se ha sugerido que la metformina tiene una acción dual, pues por un lado reduce los niveles de insulina, los cuáles estimulan la liberación de IGF-1, y por otro inhibe a mTOR. De esta manera se ha demostrado que las biguadinas serían útiles para tratar el cáncer, independientemente de que se combinen con la restricción calórica.

Además de la insulina, hay otras vías por las que se produce la liberación de IGF-1; las células madre mesenquimales y los macrófagos. Como decíamos, las células mesenquimales se estimulan por factores como TNF- α , lipopolisacáridos o hipoxia, de manera que tiene lugar una liberación del IGF-1. Esto se podría encuadrar dentro de la función paracrina del mismo pues estos factores son característicos de los procesos de inflamación, de manera que en respuesta a varios daños las células mesenquimales aumentan la secreción de IGF-1 (Crisostomo, 2008). Otra fuente importante de este factor son los macrófagos, que liberan IGF-1 en las lesiones musculares al ser estimulados por TNF- α y lipopolisacáridos (Tonkin, 2015). Estos dos factores junto con la hipoxia son característicos de un ambiente tumoral, de manera que actuar en este nivel puede ser una buena alternativa para reducir los niveles de IGF-1. Si este factor puede ser producido por dichas células de forma paracrina, sería una buena idea actuar en las células mesenquimales y macrófagos, pues IGF-1 es un factor necesario para el crecimiento y diferenciación tisular, pero, como ya hemos mencionado, un exceso puede dar lugar a una

sobreestimulación de la división de células madre que resulte en la aparición de células madre cancerosas. A pesar de esto, actuar a nivel de los macrófagos y células mesenquimales sigue siendo una alternativa en estudio, pues no hay resultados concluyentes.

No obstante, debemos señalar que ya existen fármacos cuya función es interferir en el eje de activación de IGF-1 y que actúan a nivel del receptor: los anticuerpos bloqueantes. En este grupo tenemos los inhibidores alostéricos o no competitivos de IGF-1 y los bloqueadores competitivos de IGF-1. La inhibición alostérica da lugar a un cambio conformacional que reduce la unión con el ligando y la activación de la actividad tirosin quinasa en la subunidad beta. Los inhibidores competitivos se unen directamente al sitio de unión de IGF-1 y reducen la unión a unos niveles muy bajos. Muchos de estos anticuerpos tienen la propiedad adicional de estimular la internalización de los receptores, dando lugar a una respuesta aún mayor (King y Wong, 2012). Sin embargo, la duración de estos efectos y la respuesta del tumor no están bien caracterizadas. La capacidad de unión de un anticuerpo está relacionada directamente con la expresión de los receptores de IGF-1 en las células tumorales, por lo que el problema está en averiguar el grado de expresión de éstos en el tumor y establecer cómo varía el pronóstico de dicho tumor en función al número de receptores expresados en su superficie.

Es por ello que el principal inconveniente de estos agentes es su toxicidad. El IGF-1 tiene propiedades parecidas a la insulina y su desregulación conlleva una resistencia a la insulina, donde se producen múltiples cuadros de hiperglucemia. Además, los niveles de GH son mayores en la inhibición del factor insulínico pues la retroalimentación negativa de IGF-1 está disminuida, por lo que se aumenta la secreción de ésta cuyos efectos son contrarios a la insulina (LeRoith, 2012). Como resultado, los anticuerpos bloqueantes de IGF-1R dan lugar a hiperglucemia, hiperinsulinemia y niveles altos de GH. Este hecho, paradójicamente, contribuye a la proliferación de células tumorales por diversos mecanismos: 1) el cuadro de hiperglucemia puede activar intracelularmente el eje de señalización, independientemente de que tenga lugar la fosforilación del receptor de IGF-1; 2) los bloqueadores de este receptor aumentan los niveles de glucosa, y esto da lugar a un cuadro de hiperglucemia y al crecimiento del tumor mediante la estimulación del receptor de insulina híbrido tipo A, que se activa por IGF-2 debido a la inhibición de IGF-1R; 3) Los receptores de GH están aumentados en algunos tipos de cáncer y la GH estimula el crecimiento tumoral, independientemente de la presencia de IGF-1 (Janssen y Varewijck, 2014).

Además de lo anterior, cuando usamos anticuerpos como terapia observamos la formación de complejos entre los receptores solubles de IGF-1R y los anticuerpos que van dirigidos contra

este receptor, reduciéndose la cantidad de anticuerpos que interaccionan con los receptores de la superficie de las células cancerosas. Como consecuencia, los complejos formados desplazan al IGF-1 e IGF-2 de la circulación al unirse ellos a los receptores solubles, por lo que aumenta la cantidad de IGF-1 e IGF-2 libres que pueden dejar la circulación y estimular los receptores que tenemos en la superficie de las células cancerosas (Janssen y Varewijck, 2014). Como conclusión, en el uso de fármacos como estos anticuerpos tenemos el principal inconveniente de la selectividad, pues es limitada con respecto a las células cancerosas, de manera que se atacan células normales y se producen muchos efectos tóxicos.

Una vez analizadas las posibles vías de actuación con respecto a su eje, vamos a estudiar las acciones de IGF-1 que derivan de la activación de su receptor donde destaca una proteína que juega un papel fundamental. Es el caso de mTOR, por lo que su inhibición es muy importante a la hora de reducir los efectos de este factor insulínico. Para ello tenemos la Rapamicina o Sirolimús, un medicamento inmunosupresor de tipo macrólido usado para evitar el rechazo de órganos trasplantados (Castillo-Quan JI y cols., 2015). Éste inhibe las rutas de señalización de mTOR, y con esto impedimos la proliferación de células tumorales, inducimos la apoptosis de éstas y suprimimos la angiogénesis de tumores, de manera que es eficaz a la hora de combatir algunos cánceres (Xian, 2012).

Con la rapamicina, hemos analizado todas las posibles alternativas farmacológicas existentes que interfieren con el IGF-1. No obstante, podríamos cuestionarnos si el uso de fármacos es adecuado para prevenir el cáncer ya que la gran mayoría de ellos conllevan muchos efectos tóxicos por su falta de selectividad. En el caso de que se tratase de una persona ya diagnosticada con esta enfermedad se podrían asumir, pero el objetivo de esta revisión no es el tratamiento del cáncer sino analizar posibles alternativas de prevención. El uso de fármacos en personas sanas no se puede considerar como una buena estrategia, pues estamos provocando una serie de efectos secundarios con el objetivo de prevenir una posible enfermedad.

Por ello vamos a considerar otras alternativas ya que, como hemos visto en el esquema, la proliferación celular mediada por IGF-1 no sólo se produce por la liberación a través de la activación de su eje, sino que necesitamos lo que denominaremos “ladrillos de construcción” para que este factor lleve a cabo su acción. Estos ladrillos no son más que la glucosa y los aminoácidos que incorporamos a través de la dieta, necesarios para llevar a cabo el proceso de proliferación celular. Por tanto, el siguiente paso consiste en dilucidar cómo podemos actuar en este nivel, para lo que se han estudiado diversas alternativas que veremos a continuación.

4.4.2 Modificaciones de la dieta para reducir los niveles de IGF-1.

La restricción calórica es una de las alternativas más estudiadas, dentro de las modificaciones dietéticas, para aumentar la vida media y la esperanza de vida de las especies. Muchas hormonas y factores de crecimiento actúan como comunicadores de larga acción entre la ingesta nutricional y nuestro organismo, y por tanto, están implicados en el balance de energía y en procesos de carcinogénesis. En el caso de IGF-1, sus niveles están determinados fundamentalmente por la síntesis hepática, que a su vez depende de la activación por GH y de la ingesta.

Dentro de la restricción calórica se ha probado que la restricción de determinados nutrientes, como es el caso de aminoácidos esenciales, puede disminuir los procesos de división de las células madre y, como consecuencia, reducir la probabilidad de aparición de células madre cancerosas. Esta teoría se basa en el hecho de que cuando determinados nutrientes son escasos, las células madre predicen que no es un buen momento para dividirse y los factores de crecimiento como el IGF-1 se reducen (López-Lázaro, 2015b). Así, para matar células madre cancerosas, podemos crear ambientes desfavorables en el organismo de manera que sólo aquellas células que tengan inalterado su ADN puedan sobrevivir. Si la supervivencia de las células requiere la síntesis de proteínas, podemos restringir determinados aminoácidos. En estas condiciones, forzamos a las células a que activen una serie de programas genéticos para obtener los niveles necesarios de cada aminoácido. Por el contrario, las células cancerosas se caracterizan por tener un ADN extremadamente dañado de manera que son incapaces de activar dichos programas y sobrevivir.

La restricción dietética selectiva de aminoácidos es un método bastante selectivo para matar células cancerosas, pues nuestro cuerpo no puede sintetizar nueve de los veinte aminoácidos, que son los conocidos como aminoácidos esenciales. Los no esenciales pueden ser sintetizados pero para ello se necesita una amplia variedad de enzimas que se codifican en nuestros genes y que, en el caso de las células cancerosas, pueden no ser funcionales. Sin embargo, debemos aclarar que la restricción dietética selectiva tiene como objetivo aportar unos niveles reducidos y controlados de estos aminoácidos, no una dieta completamente exenta de ellos.

Con respecto a esta idea, podemos estudiar la importancia y el papel en el organismo de determinados aminoácidos y cómo su restricción afectaría al tratamiento del cáncer. Una buena idea es crear un ambiente desfavorable, donde podemos restringir unos aminoácidos y mantener otros altos. Hay muchas combinaciones de estos veinte aminoácidos pero podemos suponer cuáles serán más efectivas que otras. Por ejemplo, mantener niveles altos de

aminoácidos esenciales es muy importante para prevenir la proteólisis (Efeyan y cols., 2015), por lo que sería una buena idea restringir los no esenciales. Así, las células normales pueden sintetizarlos mientras que las cancerosas no, dando lugar a una estrategia bastante selectiva. Otros ejemplos serían los casos de la serina, cisteína y glicina. La serina es necesaria para la síntesis de cisteína y esta última es intercambiable con la glicina por la acción de la enzima hidroximetiltransferasa. La importancia de estos aminoácidos respecto a las células se basa en que la disminución de los niveles de cisteína conlleva una reducción en los niveles del glutatión, el cuál es vital para las células cancerosas. Estas células necesitan niveles altos de este antioxidante para lidiar con el exceso de estrés oxidativo que conlleva la privación de serina (Maddocks y cols., 2013). Restringir estos tres aminoácidos no esenciales juntos puede hacer que las células activen una serie de programas genéticos, que en el caso de las células cancerosas están inactivos (López-Lázaro, 2015b).

Por el contrario, la restricción selectiva de aminoácidos esenciales también ha dado buenos resultados. Este es el caso de la metionina, cuya función en el metabolismo de las células mamíferas está relacionado con la síntesis de proteínas y la metilación del ADN (Cavuoto y Fenech, 2012). La restricción de metionina de la dieta puede ser una buena estrategia para prevenir y controlar el desarrollo del cáncer, especialmente en aquellos casos que muestren una dependencia de ésta para la proliferación y supervivencia.

Los mecanismos por los cuáles esta restricción da lugar a un menor riesgo de cáncer son desconocidas, pero se barajan distintas posibilidades. Una se centra en que la metionina, cuando se encuentra restringida, baja los niveles de IGF-1, glucosa e insulina, dando lugar a una menor respuesta con respecto al estrés del organismo. Otra teoría se centra en destacar el papel de los aminoácidos que contienen un grupo sulfuro en su estructura, y cómo sus derivados afectan a la síntesis de s-adenosilmetionina. Esta se encarga de la síntesis de poliaminas y de modular los niveles de homocisteína en el organismo, necesarios para el crecimiento y reparación de células (Sinha y cols., 2014). Una tercera posibilidad es que esta restricción afecte a los niveles de glutatión, que es clave para la defensa del daño oxidativo. Se ha observado cómo ratas sanas alimentadas con una dieta deficiente en metionina presentaban niveles altos de glutatión en sangre (Mieller y cols., 2006). Además, como ya hemos dicho, la metionina se necesita para la síntesis de proteínas, pues cada secuencia empieza con un residuo de metionina y la supervivencia de las células madre cancerosas es muy sensible a la inhibición de dicha síntesis proteica (Lamb y cols., 2015).

A continuación podemos observar el contenido de metionina en diferentes alimentos:

Alimentos	% Met en proteínas	Mg Met/Kcal
<i>Origen vegetal</i>		
Trigo	1.55	0.57
Harina de avena	1.87	0.77
Arroz integral	2.26	0.52
Maíz	2.11	0.64
Soja	1.28	1.36
Patata	1.61	0.42
Frijoles	1.51	0.90
Lentejas	0.85	0.66
Cacahuetes	1.23	0.49
Almendras	1.15	0.32
<i>Origen animal</i>		
Pechuga de pollo	2.77	4.94
Ternera	2.34	2.05
Atún	2.96	6.48
Leche desnatada	2.51	1.97
Huevos	3.11	2.54

Figura 12: Contenido de metionina en diferentes alimentos tanto de origen animal como de origen vegetal (McCarty y cols., 2008).

Como podemos observar en la figura 11, las dietas vegetarianas son más bajas en metionina y, además, han probado ser más útiles en el control de cáncer (McCarty y cols., 2008). La importancia de este aminoácido con respecto al cáncer es tal que actualmente se ha desarrollado una enzima denominada metioninasa, la cual elimina los niveles circulantes de este aminoácido. La aplicación de la restricción de metionina junto con esta enzima es una de las terapias combinadas de las que hablaremos después, siendo uno de los principales focos de estudio en la actualidad (Allen y cols., 2008).

Para recalcar la importancia de este aminoácido, podemos señalar que hay evidencias de que en Asia la incidencia de cáncer es menor que en los países de Occidente, siendo la dieta la principal causa atribuible a este hecho. En Asia es más común la dieta vegana y ésta se asocia con niveles más bajos de metionina y de IGF-1, si comparamos con las dietas en las que destaca el consumo de carnes y las lacto-ovo-vegetarianas. Cuando ingerimos proteínas ricas en aminoácidos esenciales como la metionina, se aprecia un aumento en los niveles séricos de

IGF-1, pues tanto este factor como sus proteínas transportadoras son sensibles al balance de energía y a los factores nutricionales mencionados antes. La restricción de proteínas ricas en aminoácidos esenciales reduce la producción de este factor, de manera que se ha comprobado que las personas pertenecientes al grupo de veganos tienen un 9% menos en la concentración de IGF-1 en comparación con las dietas ricas en carnes y los lacto-ovo-vegetarianos que citábamos antes (Allen y cols., 2008).

Con respecto a las proteínas transportadoras, IGFBP-1 e IGFBP-2, se ha visto como en la dieta vegana eran un 40% más altas que en la dieta vegetariana y en la rica en carne. Si hay más proteínas transportadoras, se reduce el IGF-1 que se encontraría libre en el plasma y que podría estimular los receptores de las células cancerosas. Las dietas veganas son bajas en determinados aminoácidos esenciales por lo que se reduce los niveles de IGF-1 y se aumentan los niveles de las proteínas transportadoras. Esto se puede atribuir a un efecto indirecto sobre la hormona del crecimiento, de manera que se reducirían los niveles de GH y, por tanto, de IGF-1.

No obstante, una dieta baja en metionina también tiene efectos perjudiciales para las células sanas, pues se trata de un aminoácido esencial que no puede ser sintetizado por las células del organismo. Por este mismo motivo, las acciones que son mediadas por este aminoácido tienen una mayor repercusión tanto para las células sanas como para las células cancerosas, por lo que actuar en este nivel conlleva unos efectos más potentes con respecto a la alteración de las células cancerosas. Estas alternativas nos aportan un método más eficaz para eliminar células cancerosas pero menos selectivo, mientras que actuar a nivel de los aminoácidos no esenciales es un método bastante selectivo para la supervivencia de las células sanas del organismo, pero las acciones que derivan de ellos tienen una menor repercusión con respecto a los procesos celulares que afectan a las células.

Estas estrategias pueden englobarse bajo un concepto conocido como *nutrient sensing* o sensibilidad a nutrientes, que se define como la habilidad de detectar y responder a las fluctuaciones producidas en los niveles de nutrientes de nuestro organismo. La escasez de nutrientes es un factor que afecta a muchos procesos celulares pues los niveles de aminoácidos, glúcidos y lípidos integran muchas vías de señalización hormonales, donde IGF-1 juega un papel fundamental y mTOR es un punto de unión donde convergen tanto las vías hormonales como nutricionales (Efeyan y cols., 2015). Las células madre cancerosas se exponen a unos niveles de nutrientes bastante escasos debido a su pobre vasculatura y a su proliferación irregular, de manera que dan lugar a la activación de señales de crecimiento

alteradas. Esto hace que la intervención en este punto sea la más adecuada para la prevención del cáncer; al ser IGF-1 el principal mediador de los efectos de los nutrientes en el desarrollo tisular, una dieta baja en aminoácidos conllevaría una reducción de los niveles de este factor. Como resultado se produce una disminución en el proceso de división de las células madre, que es el origen del desarrollo del cáncer.

5. DISCUSIÓN GLOBAL

El origen del cáncer se encuentra en el proceso de división de las células madre, de manera que cuanto mayor sea el número de divisiones que acumulan estas células, mayor es el riesgo de desarrollar esta enfermedad. El ADN es el único componente celular capaz de acumular daño durante toda su vida, originándose dicho daño durante el proceso de división de las células. Es durante la división cuando las células exponen su ADN a determinados agentes cancerígenos, de manera que se producirían alteraciones que afectan a su estructura. Las únicas células capaces de mantener y transmitir el ADN desde las células del cigoto hasta la formación de un posible cáncer son las células madre. El resto de células reciben el ADN de ellas, pero éste se pierde cuando se reemplazan por otras nuevas. En un momento dado, las alteraciones en el ADN de las células madre puede desembocar en la aparición de células cancerosas y, además, estas células madre pueden convertirse en células madre cancerosas, que ya son capaces de iniciar por sí mismos el crecimiento tumoral.

El papel del factor de crecimiento insulínico tipo I en este proceso consiste en estimular la división de las células madre, pues es el principal mediador de los efectos de la hormona de crecimiento. Es por ello que este factor favorece la acumulación de daño en el ADN, que puede desembocar en la aparición de células cancerosas y en la transformación de las células madre normales a células madre cancerosas. Además, una vez desarrolladas las células madre cancerosas, este factor estimula también su división favoreciendo el desarrollo tumoral. Por tanto, podemos llegar a la siguiente conclusión: a menor nivel de IGF-1, menor es el riesgo de padecer cáncer.

Para reducir los niveles de IGF-1, hemos estudiado diferentes alternativas. Desde un punto de vista farmacológico, existen diversas opciones que interfieren en el eje de activación de este factor. Sin embargo, debemos hacer una apreciación: no buscamos tratar el cáncer, sino prevenirlo. Es por ello que el empleo de fármacos tiene un gran inconveniente, pues estos atacan tanto a células cancerosas como a células sanas de nuestro organismo debido a su falta de selectividad. En el caso de tratar a un paciente ya diagnosticado de cáncer, podemos asumir el riesgo que supone el uso de estos fármacos como tratamiento, pero nuestro objetivo es

prevenir el cáncer en personas sanas. Emplear un fármaco, cuyos efectos secundarios pueden ser perjudiciales, para prevenir el desarrollo de una posible enfermedad no se considera una buena estrategia.

Por este motivo hemos analizado otra alternativa de actuación con respecto a IGF-1; restricción calórica y, más concretamente, dietas con una restricción selectiva de aminoácidos. Dentro de ellas, se han estudiado tanto dietas deficientes en aminoácidos esenciales como no esenciales. Con respecto a la restricción selectiva de aminoácidos no esenciales, la gran ventaja es que las células sanas pueden sintetizarlos mientras que las células cancerosas, al tener un ADN tan dañado, no disponen de la maquinaria celular necesaria. Esto crea un ambiente bastante selectivo donde el daño a las células sanas es mínimo. En la restricción selectiva de aminoácidos esenciales, como la metionina, los efectos son mucho más potentes que en la anterior, pues este aminoácido no se puede sintetizar y se encarga de mediar procesos de gran importancia como la síntesis de proteínas. Las células cancerosas son muy sensibles al déficit proteico en comparación a las células normales, debido a que presentan un ADN muy dañado y una vasculatura bastante pobre. Dietas bajas en metionina dan lugar a unos niveles muy bajos de IGF-1, de manera que la proteína mTOR que deriva de este factor actúa como sensor de la ingesta nutricional y se encargaría de reducir la síntesis proteica. Sin embargo, ésta tiene el inconveniente de la selectividad, pues el déficit de metionina también afecta a las células sanas.

Como conclusión, la restricción dietética selectiva de aminoácidos se perfila como la mejor alternativa para prevenir el cáncer mediante el control del factor de crecimiento insulínico tipo I. No obstante, si nuestro objetivo consiste en bajar los niveles de IGF-1, otra alternativa podría ser una terapia combinada que nos permita bajar los niveles de este factor de forma más eficaz. Por ejemplo, podríamos bloquear farmacológicamente la producción de IGF-1 con metformina y combinarlo, además, con una dieta baja en metionina. Al unir el uso de este fármaco con una modificación dietética, podríamos emplear dosis menores de metformina de manera que los efectos secundarios que derivan de ésta serían menores. Otra posible alternativa sería estudiar la producción de IGF-1 por las células mesenquimales y macrófagos, pues puede ser interesante actuar en este nivel para reducir los niveles de este factor o emplear la enzima metioninasa, que elimina los niveles circulantes de este aminoácido. Aún así, no hay resultados concluyentes que muestren la eficacia de estas estrategias, por lo que resultaría interesante estudiarlas en un futuro.

6. CONCLUSIONES

1. Hemos revisado datos recientes que indican que el cáncer se origina en las células madre y que el principal motivo biológico de esta enfermedad es el número de divisiones que acumulan estas células durante su vida.

2. Debido a que IGF-1 juega un papel fundamental en la activación de la división de las células madre, hemos estudiado la relación de este factor con estas células y con el cáncer. IGF-1 aumenta la división tanto de las células madre normales como la de las células madre cancerosas, por lo que sus niveles se relacionan con la aparición y desarrollo de esta enfermedad.

3. Hemos estudiado posibles estrategias, tanto farmacológicas como no farmacológicas, para reducir los niveles de IGF-1 y para interferir en sus efectos. Dentro de las estrategias farmacológicas se incluyen compuestos que actúan a nivel del hipotálamo (octreótido y lanreótido) o nivel hepático (pegvisomant y metformina), inhibidores competitivos y no competitivos de IGF-1, y moduladores de la proteína mTOR (rapamicina). Con respecto a las modificaciones no farmacológicas, discutimos las estrategias dietéticas donde destacamos la restricción selectiva de aminoácidos. Finalmente analizamos qué estrategias de control de este factor de crecimiento pueden ser más útiles para evitar un número excesivo de divisiones de las células madre, con el objetivo de prevenir la enfermedad.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Allen NE, Appleby PN, Davey GK, Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ. The associations of diet with serum insulin-like growth factor I and its main binding proteins in 292 women meat-eaters, vegetarians and vegans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 11: 1441-48.
2. Anisimov VN, Bartke A. The key role of growth hormone-insulin- IGF-1 signaling in aging and cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013; 87(3): 201-23.
3. Anisimov VN. Metformin: do we finally have an anti-cancer drug?. *Cell Cycle.* 2013; 12: 3483-89.
4. Bosch J, López-Picazo JM, García-Foncillas J. Células madre y cáncer: dilucidando el origen de la célula madre tumoral. *Med Univ Navarra.* 2007; 51(2): 40-2.
5. Castillo-Quan JI, Kinghorn KJ, Bjedov I. Genetics and pharmacology of longevity: the road to therapeutics for healthy aging. *Adv genet.* 2015; 90:1-101.

6. Cavuoto P, Fenech MF. A review of methionine dependency and the role of methionine restriction in cancer growth control and life-span extension. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38: 726-36.
7. Clement RJ, Fink MK. Dietary and pharmacological modification of the insulin/IGF-1 system: exploiting the full repertoire against cancer. *Oncogenesis.* 2016; 5 (2): 193-98.
8. Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, Lombardi G, Pivonello R. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factors-I levels, tumor shrinkage and cardiovascular disease: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(10): 3746-56.
9. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Galdiero M, Savastano S, Grasso LF et al. Growth hormone –secreting tumor shrinkage after 3 months of octreotide- long- acting release therapy predicts the response at 12 months. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 3436-42.
10. Conchillo M, Prieto J, Quiroga J. Factor de crecimiento semejante a la insulina I (IGF-1) y cirrosis hepática. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007; 99(3):156-64.
11. Crisostomo PR, Wang Y, Markel TA, Wang M, Lahm T, Meldrum DR. Human mesenchymal stem cells stimulated by TNF-alpha, LPS, or hypoxia produce growth factors by an NF kappa B- but not JNK-dependent mechanism. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008; 294: 675-82.
12. Divisova J, Kuitase I, Lazard Z, Weiss H, Vreeland F, Hadsell DL et al. The growth hormone receptor antagonist pegvisomant blocks both mammary gland development and MCF-7 breast cancer xenograft growth. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 98: 315-27.
13. Efeyan A, Comb WC, Sabaniti DM. Nutrient-sensing mechanisms and pathways. *Nature.* 2015; 517 (7534): 302-10.
14. Florez J. *Farmacología humana.* 6ª ed. España: Masson; 2013.
15. Frantz C, Steward KM, Weaver VM. The extracellular matrix at glance. *J Cell Sci.* 2010; 123: 4195-200.
16. Girnita L, Worrall C, Takahashi SI, Seregard S, Girnita A. Something old, something new and something borrowed: emerging paradigm of insulin-like growth factor type I receptor (IGF-1R) signaling reputation. *Cell Mol Life Sci.* 2014; 71: 2403-27.
17. Guevara- Aguirre J, Balasubramanian P, Guevara- Aguirre M, Wei M, Madia F, Cheng CW et al. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro- aging signaling, cancer and diabetes in humans. *Sci Transl Med.* 2011; 3: 70-83.

18. Hasskarl J, Kaufmann M, Schmid HA. Somatostatin receptors in non-neuroendocrine malignancies: the potential role of somatostatin analogs in solid tumors. *Future Oncol.* 2011; 7 (7): 895-913.
19. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization [en línea]. France: IARC; [Consultado en Febrero de 2016]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
20. Janssen JA, Varewijck AJ. IGF-1R targeted therapy: past, present and future. *Front Endocrinol.* 2014; 5: 224-31.
21. Jones JK, Gockerman A, Busby WH, Camacho-Hubner C, Clemmons DR. Extracellular matrix contains insulin-like growth factor binding protein-5: potentiation of the effects of IGF-1. *J Cell Bio.* 2011; 121(3): 679-87.
22. Junnila RK, List EO, Berryman JW, Murrey JW, Kopchick JJ. The GH/IGF-1 axis in ageing and longevity. *Nat Rev Endocrinol.* 2013; 9: 366-76.
23. Kaiser J. The cancer stem gamble. *Science.* 2015; 347 (6219): 226-29.
24. Kasznicki J, Sliwinska A, Drzewoski J. Metformin in cancer prevention and therapy. *Ann Trans Med.* 2014; 2: 57-68.
25. King ER, Wong KK. Insulin-like Growth Factor: Current Concepts and new developments in Cancer Therapy. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2012; 7 (1): 14-30.
26. Kleinberg DL, Wood TL, Furth PA, Lee AV. Growth hormone and insulin-like growth factor-I in the transition from normal mammary development to preneoplastic mammary lesions. *Endocr Rev.* 2009 ; 30(1): 51-74.
27. Lamb R, Harrison H, Smith DL, Townsend PA, Jackson T, Ozsvari B et al. Targeting tumor initiating cells: eliminating anabolic cancer stem cells with inhibitors of protein synthesis or by mimicking caloric restriction. *Oncotarget.* 2015; 6: 4585-601.
28. LeRoith D. *Insulin-like Growth Factors and Cancer- from basic biology to therapeutics.* 1ª ed. Nueva York: Teicher, Beverly A; 2012.
29. López-Lázaro M. Cancer arises from stem cells: opportunities for anticancer drug discovery. *Drug Discov Today.* 2015a; 20(11):1285-87.
30. López- Lázaro M. Important flaws in the identification of the cells of origin in cancer. *Research Gate.* 2016. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.1.4321.5769>
31. López- Lázaro M. Selective amino acid restriction therapy (SAART): a non-pharmacological strategy against all types of cancer cell. *Oncoscience.* 2015b; 10: 259-69.
32. López-Lázaro M. Stem cell division theory of cancer. *Cell cycle.* 2015c; 14: 2547-48.

33. López- Lázaro M. The migration ability of stem cells can explain the existence of cancer of unknown primary site. Rethinking metastasis. *Oncoscience* .2015d;2(5):467-75.
34. López- Lázaro M. Understanding why aspirin prevents cancer and why consuming very hot beverages and foods increases esophageal cancer risk. Controlling the division rates of stem cells is an important strategy to prevent cancer. *Oncoscience*. 2015e; 2 (10): 849-56.
35. Maddocks OD, Berkers CR, Mason SM, Zheng L, Blyth K, Gottlieb E et al. Serine starvation induces stress and p53-dependent metabolic remodeling in cancer cells. *Nature*. 2013; 493 (743): 542-46.
36. McCarty MF, Barroso- Aranda J, Contreras F. The low methionine content of vegan diets may make methionine restriction feasible as a life extension strategy. *Med Hypotheses*. 2009; 72: 125-28.
37. Melnik BC, John SM, Schmitz G. Over-stimulation of insulin/IGF-1 signaling by western diet may promote diseases of civilization: lessons learnt from Laron syndrome. *Nutr metab (Lond)*. 2011; 8: 41.
38. Mertins SD. Cancer stem cells: a systems biology view of their role in prognosis and therapy. *Anti-cancer Drugs*.2014; 25(4):353-67.
39. Miller RA, Buehner G, Chang Y, Harper JM, Sigler R, Smith-Wheelock M. Methionine-deficient extends mouse lifespan, slows immune and lens aging, alters glucose, T4, IGF-1 and insulin levels, and increases hepatocyte MIF levels and stress resistance. *Aging Cell*. 2006; 4:119-25.
40. Mohammed A, Janakiram NB, Brewer M, Ritchie RL, Marya A, Lightfoot S et al. Antidiabetic drug metformin prevents progression of pancreatic cancer by targeting in part cancer stem cells and mTOR signaling. *Transl Oncol*. 2013; 6 (6): 649-59.
41. Naranjo TA, Noguera-Salvá R, Fariñas F. La matriz extracelular: morfología, función y biotensegridad (parte I). *Rev Esp Patol*. 2009; 42(4):249-61.
42. National Cancer Institute. Surveillance Research Program. SEER Cancer Statistics Review 1975-2013: Lifetime Risk Table.2016 [en línea].[Consultado en Marzo 2016]. Disponible en:
http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2012/results_merged/topic_lifetime_risk.pdf
43. Organización Mundial de la Salud [en línea]. Ginebra: OMS; [Consultado en Febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
44. Organización Mundial de la Salud [en línea].Ginebra: OMS; [Consultado en Febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/es/>

45. Organización Mundial de la Salud [en línea]. Ginebra: OMS; [Consultado en Marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/es/>
46. Pinzón E, Serrano M, Sanabria M. Papel de la vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/Akt) en humanos. *Rev. Cienc.Salud.*2009; 7 (2):47-66.
47. Pollak M. Insulin and insulin like growth factor signaling in neoplasia. *Nat Rev Cancer.* 2008; 8: 915-28.
48. Scadden DT. The stem cell niche as an entity of action. *Nature.* 2006; 441: 1080-1086.
49. Sinha R, Cooper TK, Rogers CJ, Sinha I, Turbitt WJ, Calcagnotto A et al. Dietary methionine restriction inhibits prostatic intraepithelial neoplasia in TRAMP mice. *Prostate.* 2014; 74(16): 1663-73.
50. Smith TJ. Insulin-like growth factor I regulation of immune function: a potential therapeutic target in autoimmune diseases?. *Pharmacol Rev.* 2010; 62: 199-236.
51. Sociedad Española de Oncología Médica [en línea]. Madrid: SEOM; [Consultado en Marzo 2016]. Disponible en: http://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LA_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_2016.pdf
52. Tomasetti C, Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science.* 2015; 347: 78-81.
53. Tonkin J, Temmerman L, Sampson RD, Gallego-Colon E, Barberi L, Bilbao D et al. Monocyte/macrophage derived IGF-1 orchestrates murine skeletal muscle regeneration and modulates autocrine polarization. *Molecular therapy.* 2015; 23(7): 1189-200.
54. Wagers AJ. The stem cell niche in regenerative medicine. *Cell Stem Cell.*2012; 10(4):362-69.
55. Yamashita YM, Yuan H, Cheng J, Hunt AJ. Polarity in stem cell division: Asymmetric stem cell division in tissue homeostasis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.*2010; 2.
56. Xian L, Wu X, Pang L, Lou M, Rosen CJ, Qiu T et al. Matrix IGF-1 maintains bone mass by activation of mTOR in mesenchymal stem cells. *Nat Med.* 2012; 18:1095-101.