



METABOLISMO DEL CÁNCER COMO DIANA TERAPÉUTICA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
MARINA GONZALEZ RAMIREZ



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
TRABAJO FIN DE GRADO
GRADO EN FARMACIA

METABOLISMO DEL CÁNCER COMO DIANA TERAPÉUTICA

MARINA GONZALEZ RAMIREZ

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y FARMACOTERAPIA

TUTOR: JOSE MANUEL CALDERÓN MONTAÑO

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

SEVILLA, 14 Junio 2018

RESUMEN

El cáncer es actualmente una de las enfermedades más prevalentes a nivel mundial. A pesar del avance en el diagnóstico y la terapia del cáncer, sigue siendo una enfermedad sin cura, causando la muerte de millones de personas cada año. Por ello, es necesario la búsqueda de nuevos tratamientos más eficaces. En esta búsqueda, es importante identificar las características de las células cancerosas que las diferencian de las células sanas.

Las células cancerosas se caracterizan por una rápida proliferación celular, la cual es posible debido a la reprogramación metabólica que sufren. Diferentes estudios sobre el metabolismo de las células cancerosas sugieren que éste podría utilizarse para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. El objetivo del presente trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica sobre la información existente acerca del metabolismo del cáncer y de las estrategias terapéuticas basadas en él que están siendo investigadas actualmente. La búsqueda de información se ha realizado consultando diferentes fuentes bibliográficas. La revisión se ha basado en las principales rutas metabólicas alteradas en las células cancerosas: glucosa, aminoácidos y lípidos, principalmente. Se ha realizado una revisión de la influencia de estas moléculas en el metabolismo del cáncer y las diferentes estrategias terapéuticas en estudio basadas en ellas, destacando el uso de fármacos que interfieren en las rutas metabólicas de estas moléculas. Además, se ha realizado una búsqueda de los ensayos clínicos que están siendo llevados a cabo con fármacos que actúan sobre el metabolismo celular.

Existen diferentes estrategias basadas en el metabolismo del cáncer, como la privación de determinados nutrientes en la propia dieta o el uso de fármacos que bloquean rutas metabólicas específicas vitales para las células cancerosas. Estas estrategias sugieren que el tratamiento del cáncer desde la perspectiva de su metabolismo es un campo prometedor para hacer frente a esta enfermedad.

Palabras clave: cáncer, metabolismo, nutrientes, glucólisis.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1 Tratamiento del cáncer	6
1.2 Diferencias entre las células cancerosas y las células normales	8
2. OBJETIVO	10
3. METODOLOGÍA.....	10
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	11
4.1 Estrategias basadas en las alteraciones en el metabolismo de la glucosa.....	11
4.1.1 Intervenciones farmacológicas	15
4.2 Estrategias basadas en el metabolismo de los aminoácidos	20
4.2.1 Intervenciones farmacológicas	27
4.3 Estrategias basadas en el metabolismo de los lípidos	31
4.3.1 Intervenciones farmacológicas farmacológicas sobre síntesis ácidos grasos.....	32
4.3.2 Estrategias basadas en el metabolismo del Colesterol.....	32
4.3.3 Estrategias basadas en los cuerpos cetónicos	33
4.4 Otras estrategias	34
5. CONCLUSIONES	35
6. BIBLIOGRAFÍA	36

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las enfermedades más prevalentes en el mundo (Wang et al., 2017). Realmente, el término cáncer engloba a un conjunto de enfermedades que comparten en común una proliferación incontrolada de células debido a una desregulación de la división celular, poseyendo capacidad de invadir tejidos y órganos adyacentes o distantes (Asociación Española contra el Cáncer, 2018). Si las células cancerosas alcanzan el sistema circulatorio o el sistema linfático, éstas podrían originar nuevos tumores en otros órganos, denominándose metástasis o cáncer/tumor metastásico (Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU, 2005).

El proceso tumoral tiene su origen en la transformación de células normales en células cancerosas, proceso que se conoce como carcinogénesis. Aunque el origen del cáncer no está descifrado todavía, existen numerosas hipótesis que intentan explicarlo (Gibbs, 2003; López-Lázaro, 2015; Hanahan y Weinberg, 2014). La gran mayoría de estas hipótesis consideran el cáncer como una enfermedad genética en la que células normales adquieren las características propias de las células cancerosas por el acúmulo de alteraciones en su ADN. La carcinogénesis es un proceso que suele requerir años para que se produzca el número suficiente de alteraciones genéticas que desencadenarán el cáncer. Las alteraciones genéticas afectan principalmente a tres grupos de genes: los proto-oncogenes, los genes supresores de tumores y los genes de las proteínas implicadas en las rutas de reparación del daño en el ADN (Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU., 2015; Vogelstein y Kinzler, 2004). Las alteraciones sobre estos tipos de genes provocan la desregulación de la proliferación celular, adquiriendo las células el fenotipo que caracteriza a las células cancerosas. Los protooncogenes son genes encargados de regular las señales de proliferación celular. En condiciones normales, la expresión de los protooncogenes está estrictamente regulada. La mutación de estos genes da lugar a lo que se conocen como oncogenes, cuya expresión está descontrolada y contribuye a la carcinogénesis. Un ejemplo de oncogén es *ras*, uno de los primeros oncogenes en ser descubierto (Fernández-Medarde y Santos, 2011). La activación de éste está asociada con numerosos procesos que favorecen la carcinogénesis: división celular, supresión de apoptosis, remodelación del metabolismo, promoción angiogénesis, etc. Otro grupo de genes causantes de la carcinogénesis son los genes involucrados en la supresión de tumores. Estos genes codifican proteínas que están asociadas con la inhibición del crecimiento celular y con la inducción de apoptosis en células dañadas. Dentro de este grupo, destaca el gen p53 que está implicado en numerosos procesos biológicos, incluyendo la reparación del daño en el ADN, control del ciclo celular y la inducción de apoptosis (Harris, 1996). Mutaciones en este gen o

inactivación de la proteína que codifica, *p53*, han sido descritas en numerosos cánceres. Por otra parte, los genes reparadores del daño en el ADN son aquellos que codifican proteínas involucradas en los mecanismos de reparación del daño genético, ayudando a mantener la estabilidad genética. Un ejemplo dentro de este grupo es el gen que codifica la proteína *BRCA2*. Esta proteína participa en la vía de reparación del ADN conocida como recombinación homóloga y mutaciones en el gen han sido asociadas con predisposición a cáncer de mama (Kuchenbaecker et al., 2017).

1.1. Tratamiento del cáncer

El tratamiento del cáncer es multidisciplinar, se suelen combinar distintas terapias para conseguir los mejores resultados. Entre las técnicas utilizadas encontramos: cirugía, radioterapia y la farmacoterapia (Asociación española contra el cáncer, 2014). Dependiendo del tipo de cáncer, la fase de la enfermedad y el estado de cada paciente se procederá a la elección de alguna de ellas o la combinación de varias.

La cirugía y la radioterapia son terapias locales dirigidas a destruir un cáncer localizado en una zona concreta del organismo. La cirugía se basa en la extirpación total del tumor junto con la de los ganglios linfáticos cercanos, mientras que la radioterapia consiste en la utilización de rayos o partículas de alta energía para destruir las células cancerosas.

La farmacoterapia consiste en el uso de fármacos que llegan al torrente sanguíneo y tratan de eliminar las células cancerosas que están diseminadas por el organismo. Engloba la quimioterapia citotóxica y la terapia dirigida (Rang et al., 2016; Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU., 2015). La quimioterapia consiste en el uso de fármacos citotóxicos, que son fármacos que suelen intervenir en la división celular o generar daño en el ADN con el objetivo de provocar la muerte de las células cancerosas. Incluyen:

- Alquilantes: actúan formando enlaces covalentes con el ADN, impidiendo de esta manera su replicación e induciendo la muerte celular. Son el grupo de fármacos anticancerosos más antiguo conocido y más usado. Ejemplos: cisplatino, ciclofosfamida, nimustina,..
- Antimetabolitos: bloquean o interrumpen una o más vías metabólicas que intervienen en la síntesis de ADN y ARN, desencadenando la muerte celular. Ejemplos: metotrexato, 5-fluorouracilo, tioguanina,...
- Antibióticos citotóxicos: son sustancias de origen bacteriano que impiden la división celular, inducen daño en el ADN y generan radicales libres. Ejemplos: doxorubicina, mitomicina C, bleomicina,...

- Alcaloides de plantas y otros productos naturales: este grupo incluye tanto compuestos de origen natural como derivados químicos de ellos. Este grupo engloba los inhibidores de topoisomerasas y los fármacos antimetabólicos. Los primeros causan daño en el ADN mediante la inhibición de las enzimas topoisomerasas, mientras que los segundos afectan la formación de los microtúbulos durante la mitosis. En ambos casos se produce la muerte de las células afectadas. Ejemplos: etopósido, docetaxel, vincristina,...

Por otra parte, la terapia dirigida consiste en el uso de fármacos que actúan atacando proteínas o genes específicos de células cancerosas o células relacionadas con el crecimiento del cáncer, o bien facilitando la destrucción de las células cancerosas por el sistema inmunitario. Se diferencia de la quimioterapia en que son fármacos con dianas específicas. Esta terapia incluye:

- La terapia hormonal: consiste en el uso de hormonas u otros medicamentos para reducir o bloquear la producción o la acción de aquellas hormonas que estén implicadas en el crecimiento de cánceres dependientes de hormonas (por ejemplo, algunos cánceres de próstata, mama y endometrio). Dentro de este tipo de terapia se encuentran los inhibidores de la síntesis de estrógenos, los inhibidores de la secreción de hormonas sexuales masculinas, los antagonistas de estrógenos y andrógenos, y los glucocorticoides. Ejemplos: tamoxifeno, etinilestradiol, prednisolona,
- Inhibidores de las proteínas cinasas: estos fármacos inhiben proteínas cinasas, generalmente tirosinas cinasas, implicadas en las vías de transducción de señales de factores de crecimiento. De esta forma, interrumpen el desarrollo del tumor. Ejemplos: imatinib, erlotinib, sunitinib...
- Inhibidores de la angiogénesis: bloquean la formación de nuevos vasos sanguíneos, impidiendo de esta forma que lleguen los nutrientes y oxígenos necesarios para el crecimiento tumoral. En este grupo también se pueden incluir fármacos del grupo anterior, como sunitinib. Ejemplo: Bevacizumab.
- Inmunoterapia: se trata de la utilización de sustancias que activan al sistema inmune para la destrucción de las células cancerosas. Este tipo de terapia incluye anticuerpos monoclonales, citosinas y vacunas en estudio. Ejemplos: catumaxomab y aldesleucina.

A pesar de los tratamientos actuales y de las diferentes técnicas para hacer frente a esta enfermedad, las estadísticas dejan claro que el cáncer sigue siendo un grave problema de salud público y su incidencia sigue aumentando como se puede comprobar en la figura 1. De acuerdo a los datos de la Organización Mundial de la Salud, el cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial, siendo el responsable de aproximadamente 1 de cada 6 defunciones. En 2012 se detectaron 14 millones de nuevos casos y este número se espera que aumente

un 70% en las siguientes dos décadas, alcanzando los 24 millones de casos aproximadamente en el año 2035 (Organización Mundial de la Salud, 2018). En cuanto a España, en 2015 casi un cuarto de millón de nuevos casos de cáncer invasivos fueron diagnosticados en España (Galceran et al., 2017).

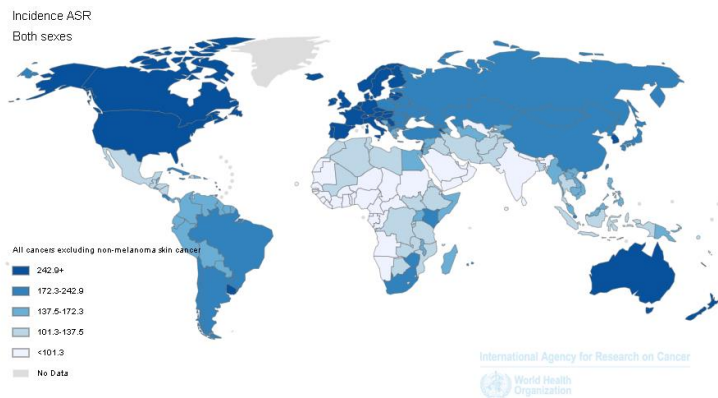


Figura 1. Incidencia del cáncer a nivel mundial según el proyecto GLOBOCAN (Organización Mundial de la Salud, 2012).

Todas estas estadísticas dejan claro que la farmacoterapia actual contra el cáncer, aunque prolonga la vida de los pacientes, es ineficaz para erradicar la enfermedad. Esta falta de eficacia se debe a que los fármacos anticancerosos actuales son tóxicos tanto para las células cancerosas como para las células sanas, necesiéndose utilizar dosis que son poco efectivas para eliminar todas las células tumorales.

Por todo ello, una de las claves para hacer frente a estas cifras es la búsqueda de nuevas terapias basadas en las características de las células cancerosas que las diferencian de las células sanas.

1.2 Diferencias entre las células cancerosas y las células normales.

Como se ha comentado anteriormente, las células cancerosas se caracterizan por tener alteraciones en genes supresores de tumores, oncogenes y genes implicados en mecanismos de reparación del ADN. Estos genes están implicados en la división celular y en la estabilidad genética. Alteraciones en ellos contribuyen a la adquisición de un fenotipo maligno por el cual las células cancerosas adquieren una serie de habilidades que permiten a las células proliferar de forma descontrolada a diferencia de las células normales. Estas características han sido denominadas por algunos autores como “las huellas del cáncer” (Fouad y Aanei, 2017; Hanahan y Weinberg, 2014; Floor et al., 2012). Aunque puede que todas no estén presentes en cada tipo de cáncer, normalmente las células cancerosas poseen varias de estas habilidades:

1. Desequilibrio entre las señales de crecimiento y las señales antiproliferativas, junto con potencial replicativo ilimitado. La división celular está estrictamente regulada por señales de crecimiento mitogénicas y por señales de inhibición. Las células cancerosas presentan

alteraciones en estos sistemas que provocan la proliferación descontrolada de las células cancerosas. Además, las células cancerosas desarrollan mecanismos para proteger los telómeros de los cromosomas, y, con ello, la capacidad de dividirse de forma ilimitada.

2. Evasión de la muerte celular apoptótica. Las células cancerosas presentan alteraciones en el ADN que, en condiciones normales, desencadenarían el proceso de apoptosis o muerte celular programada. Sin embargo, estas células son capaces de evadir este sistema de muerte celular debido a la presencia de mutaciones en genes necesarios para la apoptosis, como alteraciones en el gen *p53*.
3. Capacidad para producir angiogénesis. Durante la carcinogénesis, las células cancerosas desarrollan la capacidad de inducir la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para proporcionar los nutrientes vitales para la proliferación celular y para la eliminación de los productos de desecho celulares.
4. Capacidad para invadir tejidos adyacentes y migrar a través de la sangre o la linfa a otros órganos y tejidos (metástasis).
5. Reprogramación del metabolismo energético. La rápida proliferación de las células cancerosas solamente puede producirse si se acompaña de una reprogramación del metabolismo celular que asegure el aporte necesario de energía y síntesis de macromoléculas vitales para la formación de las nuevas células.
6. Evasión de la respuesta inmunitaria. El sistema inmune es una barrera fisiológica contra el crecimiento tumoral. Las células cancerosas desarrollan mecanismos para evadir al sistema inmune, por ejemplo, mediante la secreción de factores inmunosupresivos o reclutamiento de células inflamatorias inmunosupresivas.
7. Capacidad para alterar el microambiente que les rodea, incluyendo a las células de su alrededor, como son las células del estroma, células del sistema inmune, vasos sanguíneos y la matriz extracelular. El microambiente es modificado para favorecer el crecimiento tumoral, por ejemplo, mediante la liberación de radicales libres, aportando nutrientes, liberando señales de crecimiento, etc.

Estas características de las células cancerosas que las diferencian de las células normales podrían ser potenciales dianas terapéuticas para el desarrollo de nuevas terapias anticancerosas más selectivas. Este Trabajo Fin de Grado se centrará en una revisión bibliográfica de la utilización de las características metabólicas de las células cancerosas para el desarrollo de terapias anticancerosas, centrándose especialmente en la restricción de nutrientes vitales para las células cancerosas.

2. OBJETIVO

A pesar del avance en los métodos de diagnóstico y en los tratamientos, el cáncer sigue siendo una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Por tanto, es necesario el desarrollo de nuevos tratamientos más eficaces. Entre las estrategias que están siendo estudiadas, el metabolismo de las células cancerosas es una estrategia con un futuro prometedor para el tratamiento de esta enfermedad.

El objetivo principal del presente trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica sobre la información existente acerca del metabolismo del cáncer y de las estrategias terapéuticas basadas en él que están siendo investigadas actualmente. Como objetivos secundarios se encuentran:

- Recopilar información sobre las estrategias terapéuticas basadas en la alteración de rutas metabólicas de la glucosa, aminoácidos y lípidos.
- Búsqueda de información de aquellos tratamientos que se encuentren en ensayos clínicos.

3. METODOLOGÍA

Las referencias bibliográficas han sido extraídas de varias bases de datos, entre las cuales se encuentran PubMed, Fama y ClinicalTrials. La búsqueda de los diferentes artículos se realizó a través del uso de una serie de palabras claves y filtros en base al título y tema de esta revisión bibliográfica, entre las cuales destacan: “metabolism” y “cancer”. En primer lugar, se realizó una búsqueda de la información básica sobre las diferentes rutas metabólicas que están siendo estudiadas en cáncer, seleccionando revisiones bibliográficas recientes y en revistas internacionales de alto impacto.

La búsqueda de cada uno de los nutrientes implicados o de sus estrategias terapéuticas se realizó de manera más específica indicando el nombre del nutriente y las palabras claves anteriormente citadas o en un caso más preciso, el nombre de la molécula.

Además, se han utilizado páginas oficiales de diversos países y organizaciones como la Organización Mundial de la Salud, Instituto Nacional del Cáncer o la Agencia Española contra el Cáncer.

El presente trabajo no sólo se ha basado en fuentes de información secundarias como revisiones bibliográficas o bases de datos, también se han utilizados fuentes de información primaria como libros de texto entre los que encontramos libros de farmacología o de bioquímica.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El cáncer se caracteriza por una elevada proliferación de células anormales. Para poder mantener este elevado ritmo proliferativo, las células cancerosas sufren una reprogramación del metabolismo celular (Singleterry et al., 2014; Vernieri et al., 2016). Esta reprogramación es vital para poder mantener saciadas las necesidades básicas necesarias para la rápida división celular del cáncer: una elevada biosíntesis de todas los componentes celulares que formarán parte de las nuevas células, una rápida generación de energía (ATP) para soportar esa elevada biosíntesis, y el mantenimiento del equilibrio redox celular puesto que se generan elevados niveles de radicales libres durante los procesos metabólicos.

Los cánceres son muy heterogéneos metabólicamente e incluso puede haber distintos fenotipos metabólicos en las células de un mismo cáncer. Esta heterogeneidad metabólica depende de varios factores, como la localización dentro del tejido/órgano, los diferentes tipos de células que componen el tejido en el que se ha formado el tumor, las células del sistema inmune que se encuentran infiltradas en el tumor, etc. Por ejemplo, según la localización de las células dentro del tumor, la disponibilidad de nutrientes y oxígeno será diferente. Las células cancerosas que se encuentran en la zona más profunda del tumor disponen de menos nutrientes y oxígeno que células cercanas a los vasos sanguíneos. Al disponer de menores niveles de oxígeno, consumen la glucosa que les llega mediante la glucólisis, dando lugar a lactato que es excretado al medio extracelular. Este lactato puede ser consumido por las células cancerosas más cercanas a vasos sanguíneos, con mayores niveles de oxígeno, para generar energía a través de la fosforilación oxidativa. Esto sería un ejemplo de lo que se conoce como simbiosis metabólica (Singleterry et al., 2014; Dupuy et al., 2016).

Debido a las numerosas alteraciones metabólicas que presentan las células cancerosas, en los últimos años se están estudiando diferentes estrategias para utilizar estas alteraciones con fines terapéuticos. Esta revisión bibliográfica trata de las diferentes estrategias que existen, clasificándolas según el nutriente en el que se basan.

4.1. Estrategias basadas en las alteraciones en el metabolismo de la glucosa

La glucosa es un hidrato de carbono fundamental para las células cancerosas. La glucosa es metabolizada mediante la glucólisis, ruta principal de su degradación para la obtención de energía (Figura 2).

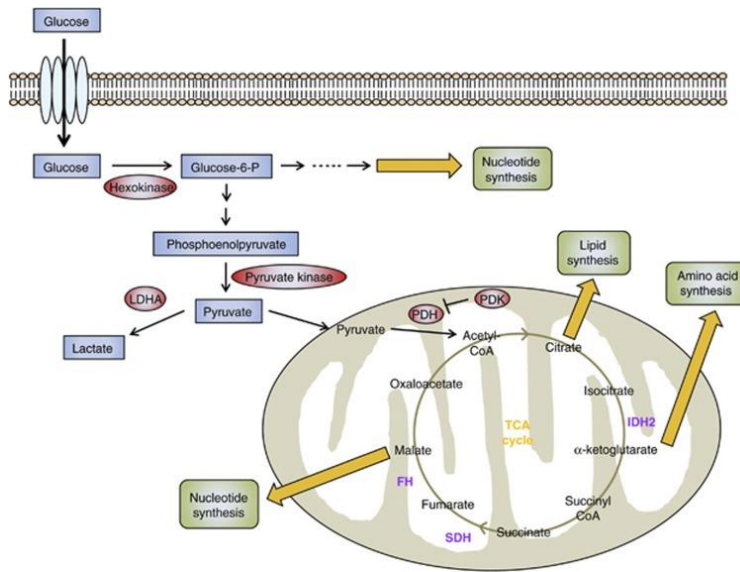


Figura 2. Representación del catabolismo de la glucosa. Figura tomada de (Jang et al., 2013).

En células normales, el producto final de la glucólisis depende del nivel de oxígeno disponible (efecto Pasteur):

- En condiciones normales de oxígeno, el producto final es piruvato, que es utilizado para la generación de ATP en la mitocondria mediante la fosforilación oxidativa (OXPHOS).
- En condiciones bajas de oxígeno (como durante hipoxia), el producto final es lactato, el cual es generado por la reducción del piruvato por la lactato deshidrogenasa. Este proceso es conocido como glucólisis anaeróbica.

Sin embargo, las células cancerosas producen altos niveles de lactato derivado de glucosa, independientemente de la disponibilidad de oxígeno, efecto conocido como glucólisis aeróbica o efecto Warburg (De Berardinis y Chandel, 2016). En general, los cánceres se caracterizan por una gran demanda y consumo de glucosa. De hecho, el elevado consumo de glucosa por las células cancerosas se utiliza en pruebas diagnósticas como el PET (Tomografía por emisión de positrones). Esta técnica consiste en la administración intravenosa de un análogo de la glucosa marcado con un isótopo radiactivo (como la deoxiglucosa marcada con Flúor-18), permitiendo obtener imágenes computarizadas de las áreas del cuerpo con mayor consumo de glucosa. De esta forma, las imágenes obtenidas pueden utilizarse para localizar tumores puesto que sus células presentan mayor consumo de glucosa que las células de tejidos normales (Masumoto et al., 2018).

La sobrerregulación de la glucólisis aeróbica ofrece varias ventajas a las células del cáncer. En primer lugar, la utilización de la glucosa asegura la producción de ATP suficientemente rápido para hacer frente a las altas demandas energéticas. Además, gracias a la glucólisis, las células cancerosas pueden vivir en ambientes con concentraciones fluctuantes de oxígeno, lo que resultaría imposible en células que dependen principalmente de la fosforilación oxidativa para

generar energía. En segundo lugar, la glucólisis aeróbica proporciona una gran ventaja biosintética para las células tumorales pues a través de la glucólisis se obtienen numerosos precursores metabólicos para la biosíntesis de macromoléculas, como la ribosa de los ácidos nucleicos, que son necesarios para mantener la elevada tasa proliferativa que caracteriza a las células tumorales (Vernieri et al., 2016).

Por otro lado, el producto de la glucólisis aeróbica, el lactato, cuando se excreta, crea un entorno ácido extracelular que recluta macrófagos y otras células inmunitarias, favoreciendo así la metástasis y suprimiendo los efectos inmunes anticancer. El lactato ha sido asociado con numerosos eventos que favorecen el crecimiento tumoral, como la capacidad de estimular la expresión del Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, del inglés Vascular Endothelial Growth Factor) por las células endoteliales, induciendo la angiogénesis. Otro papel importante de la glucólisis en cáncer es su papel en la regulación del estrés oxidativo. El piruvato y NADPH, productos de las dos vías principales del metabolismo de la glucosa (glucólisis y la vía de la pentosa fosfato, respectivamente), son utilizados por las células cancerosas para luchar contra el estrés oxidativo. El piruvato participa en la eliminación de hidroperóxidos, mientras que NADPH tiene un papel fundamental en los sistemas antioxidantes glutatión y tiorredoxinas (Gentric et al., 2017).

Está claro que la glucólisis aeróbica satisface la mayoría de las necesidades energéticas y metabólicas necesarias para la proliferación de las células cancerosas, así como es un mecanismo de defensa contra el estrés oxidativo fruto de esa elevada proliferación celular. Para mantener el alto consumo de glucosa, las células cancerosas presentan sobreexpresión o activación continua de las enzimas que intervienen en la glucólisis y de los transportadores de glucosa (Medina et al., 2002; Altenberg y Greulich, 2004). Sin embargo, el cómo las células cancerosas sufren una reprogramación metabólica hacia la glucólisis aeróbica no está claro todavía. Se piensa que este cambio metabólico podría ser originado por una serie de mutaciones y alteraciones genéticas que tienen como consecuencia el aumento de la absorción de glucosa y de la expresión de enzimas de la glucólisis. Estas mutaciones/alteraciones ocurrirían en genes supresores de tumores y oncogenes, pudiendo estar también involucrados cambios de expresión en factores de transcripción (Vernieri et al., 2016). En los tumores, la glucólisis aeróbica es a menudo estimulada por oncogenes, incluyendo *PI3K* y *ras*. Mutaciones en el oncogén *ras* conducen al fenotipo metabólico en muchos cánceres. *Ras* activa al receptor de rifampicina en los mamíferos (mTOR) a través de *PI3K* (Figura 3). mTOR estimula la glucólisis a través de la activación del factor inducible por hipoxia (*HIF*). *HIF* es un factor de transcripción inducible que promueve la adaptación celular a entornos hipóxicos y en última instancia facilita

el cambio al fenotipo glucolítico del cáncer. En cuanto al metabolismo, *HIF* induce la expresión del transportador de glucosa (GLUT) y regula otras enzimas glucolíticas como hexoquinasa y fosfofructoquinasa y contemporáneamente disminuye la fosforilación oxidativa al inhibir la conversión de piruvato a acetil-CoA, ya que disminuye el flujo de piruvato derivado de glucosa en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ATC) por la activación de piruvato deshidrogenasa quinasa que inactiva al complejo mitocondrial piruvato deshidrogenasa (Narayan Biswal et al., 2017).

También se ha demostrado que una regulación positiva de la piruvato quinasa M2 (PKM2) por mTOR es indispensable para la glucólisis aeróbica y el crecimiento del cáncer. PKM2 es una isoenzima de la piruvato quinasa, enzima que cataliza el paso de fosfoenolpiruvato a piruvato (Figura 2). PKM2 posee dos posibles configuraciones, en forma de tetrámero (forma más activa) y en forma de dímero (menos activa). Cuando el requerimiento de energía es alto la forma tetramérica es predominante y la glucólisis está dirigida hacia la producción de piruvato para obtener energía. Sin embargo, en células tumorales se encuentra principalmente la forma de dímero, de forma que se acumulan los metabolitos intermedios previos a esta enzima para su uso en la síntesis de macromoléculas, como proteínas, ADN, etc. mTOR regula al alza PKM2 a través de *HIF* y *Myc*. El oncogén *Myc* se sobreexpresa en cáncer humano y es un factor de transcripción que promueve la expresión de GLUT y lactato deshidrogenasa lo que favorece la vía glucolítica. *HIF* se une a la región promotora de *Myc* y aumenta su transcripción. Ambos cooperan para promover la glucólisis aeróbica a través de la inducción de la hexoquinasa 2 y la piruvato deshidrogenasa quinasa 1 (Gentric et al., 2017).

Por otro lado, entre los genes supresores de tumores uno de los más alterados en cáncer es *p53*, un factor de transcripción que participa en numerosos procesos celulares, entre ellos, el metabolismo energético. *p53* es clave en el balance entre fosforilación oxidativa y glucólisis. Junto con *Myc* y *HIF*, han sido considerados como la triada de factores de transcripción responsables del fenotipo glucolítico de las células cancerosas. En una situación normal, *p53* regularía a la baja la expresión de GLUT 1 y 4 y hexoquinasa 2 (HK2), por tanto, inhibiendo la glucólisis y promoviendo la fosforilación oxidativa. Sin embargo, la funcionalidad del gen *p53* se encuentra comprometida en muchísimos tipos de cáncer y, por tanto, perdiéndose su control metabólico (Gentric et al., 2017).

Otros factores involucrados en el cambio metabólico hacia la glucólisis aeróbica son la insulina y el factor de crecimiento insulínico (IGF1). Niveles elevados de ambos han sido asociados con un mayor riesgo de desarrollar cáncer (Narayan Biswal et al., 2017). La insulina es una hormona

que regula el metabolismo de hidratos de carbono y lípidos. Principalmente, actúa estimulando la captación de glucosa en las células periféricas y estimulando la síntesis de ácidos grasos en el hígado. Se une al receptor de insulina, activando las vías *ras*-MAPK y *PI3K*-mTOR, las cuales, entre otros efectos, estimulan la glucólisis (Vernieri et al., 2016). Insulina también actúa activando la producción de IGF1 por los hepatocitos, el cual se une a su receptor (del tipo tirosina quinasa), iniciando la señalización intracelular que también incluye las vías *ras*-MAPK y *PI3K*-mTOR. La activación por insulina o IGF1 favorece el crecimiento celular al inducir proliferación celular e inhibir la apoptosis (Vernieri et al., 2016).

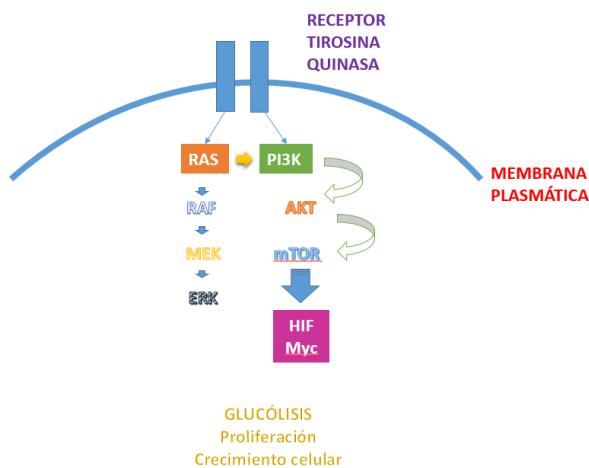


Figura 3. Vías PI3K/AKT/mTOR.

En resumen, independientemente de cómo se produzca el cambio metabólico hacia glucólisis aeróbica, ésta permite a las células cancerosas poder mantener el estado energético y el aporte de los precursores necesarios para la biosíntesis de macromoléculas, así como mantener la homeostasis del balance redox. Por eso, en los últimos años se están estudiando diferentes compuestos cuya diana terapéutica es la dependencia de la glucólisis de las células cancerosas. Algunas de estas estrategias/fármacos serán comentados a continuación.

4.1.1 Intervenciones farmacológicas

Inhibidores de glucólisis

Dicloracetato (DCA) es un agente terapéutico que se empezó a estudiar para el tratamiento de los errores innatos del metabolismo mitocondrial, específicamente la acidosis láctica congénita. Es un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDK), enzima que inhibe a la piruvato deshidrogenasa (PDH). PDH cataliza el paso de piruvato a acetil-CoA para su entrada en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos. Por tanto, la inhibición de PDK por DCA produce un incremento del metabolismo de piruvato a través de la fosforilación oxidativa. PDK se encuentra sobreexpresada en diferentes tipos de tumores como resultado del aumento de la activación de HIF (Singleterry et al., 2014; Vernieri et al., 2016). Varios estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado

que DCA provoca un cambio metabólico en las células cancerosas, disminuyendo la producción de lactato e inhibiendo el crecimiento tumoral (van der Mijn et al., 2016; Vernieri et al., 2016). Por ello, DCA ha sido estudiado en ensayos clínicos para evaluar su posible uso en humanos. Los autores de un ensayo clínico de fase 2 (NCT01029925, Garon et al., 2015) no observaron que DCA mostrara efecto como monoterapia en el tratamiento de cáncer de mama metastásico y cáncer de pulmón. Sin embargo, los autores no descartaron la posible utilidad terapéutica de DCA combinado con otros fármacos. De hecho, otro laboratorio está llevando a cabo un ensayo clínico de fase 2 con DCA en combinación con cisplatino y radiación en carcinoma de cuello y cabeza (NCT01386632).

Otro inhibidor de PDK es VER 246608 (van der Mijn et al., 2016). VER 246608 ha mostrado actividad citotóxica *in vitro* contra varios tipos de células cancerosas, especialmente cuando se combinó con restricción de glucosa o glutamina en el medio de cultivo (Moore et al., 2014).

Otro inhibidor de glucólisis es 3-bromopiruvato, un derivado bromado de piruvato que se ha utilizado como inhibidor de hexoquinasa 2 (HK2). También ha demostrado inhibir eficazmente a la fosfoglicerato kinasa (PGK), la succinato deshidrogenasa (SDH) o la gliceraldehído-3-fosfato-deshidrogenasa (GAPDH), todas ellas involucradas en la glucólisis. Ha demostrado capacidad para retrasar el crecimiento tumoral en modelos *in vivo*, pero su actividad podría estar limitada por ser hepatotóxico (Jae et al., 2009; Isayev et al., 2014). Por ejemplo, Isayev y colaboradores observaron que el tratamiento con 3-bromopiruvato ralentizaba el crecimiento de células de cáncer de páncreas humanas en modelos de ratones xenograft y mostró efecto sinérgico al combinarse con gemcitabina en estos modelos (Isayev et al., 2014).

Otro inhibidor de la hexoquinasa es 2-deoxi-D-glucosa (2DG), un análogo de la glucosa que compite con ella por la unión a la enzima. Esta inhibición bloquea la producción de energía y, por tanto, se produce una depleción de ATP, la inhibición del ciclo celular y la muerte de las células. Esta inhibición va acompañada con un aumento del estrés en el retículo endoplásmico y una menor glucosilación de proteínas y por tanto inhibición del crecimiento celular (Ishino et al., 2018). Su actividad anticancerosa ha sido estudiada en varios estudios *in vivo* (Maschek et al., 2004). Por ejemplo, Maschek y colaboradores observaron que la combinación de 2DG con adriamicina o paclitaxel redujo de forma más significativa el crecimiento tumoral que los fármacos de forma individual en modelos de osteosarcoma y cáncer de pulmón en ratones xenograft (Maschek et al., 2004). A pesar de la actividad anticancerosa *in vivo* mostrada por 2DG hay muy pocos datos en humanos. Un ensayo clínico de fase 1 en USA (Raez et al., 2013) demostró que 2DG junto con docetaxel era bien tolerado por los pacientes y mostró moderado

efecto terapéutico. Un tercio de los pacientes (11 de 34 pacientes) presentaron un estado estable de la enfermedad durante el tratamiento.

Lonidamina es otro inhibidor de hexoquinasa que se está estudiando por su posible actividad anticancerosa. Es capaz de inhibir la glucólisis, la respiración mitocondrial, el transportador de lactato e interferir en la captación del piruvato, afectando a la viabilidad celular (Nath et al., 2016). Su actividad se ha evaluado en diferentes ensayos clínicos, mostrando capacidad de retrasar el crecimiento tumoral de determinados tipos de cáncer (como cáncer de ovario, glioblastoma) pero sin tener efecto sobre otros tipos de cáncer (como cáncer de pulmón, cáncer de mama) (De Lena et al., 2001; Berruti et al., 2002; Ouard et al., 2003; De Marinis et al., 1999; Papaldo et al., 2003; Nisticò et al., 1999). Actualmente, la compañía farmacéutica Threshold Pharmaceuticals Inc. pretende iniciar el estudio de este fármaco para el tratamiento de hiperplasia benigna de próstata.

Agentes que afectan la producción de lactato

Como se ha comentado anteriormente, las células cancerosas tienen una alta actividad glucolítica, produciendo elevadas cantidades de lactato. El último paso de esta ruta catabólica es realizado por la lactato deshidrogenasa (LDHA). Esta enzima cataliza la reacción en la que piruvato es reducido a lactato mediante el cofactor NADH, el cual se oxida a NAD. La inhibición LDHA impide la regeneración de NAD, que es necesaria para la progresión de la glucólisis. Se piensa que el uso de inhibidores de esta enzima bloquearía la glucólisis y provocaría efectos citotóxicos en las células cancerosas debido a su dependencia de esta ruta metabólica. Existen varios inhibidores de la LDHA que se están estudiando, como por ejemplo AT 101 (gosipol) y FX11 (van der Mijn et al., 2016). Gosipol es un polifenol que se encuentra en la semilla de la planta del algodón (*Gossypium*) (Zeng et al., 2017). Actúa como inhibidor de diferentes enzimas, incluyendo la LDHA. Su utilidad terapéutica ha sido estudiada en varios ensayos, pero hasta el momento no ha mostrado eficacia (Stein et al., 2016; Baggstrom et al., 2011; Swiecicki et al., 2016). Por ejemplo, en un estudio de fase 2 en el que se evaluó la eficacia de la combinación de gosipol junto con docetaxel en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello (NCT01285635), los autores concluyeron que la combinación no aumentaba la eficacia de docetaxel en solitario (Sacco et al., 2014). Aunque actualmente hay registrado un estudio de fase 3 en el que se está evaluando la eficacia de la combinación de gosipol con cisplatino y docetaxel en pacientes con avanzado cáncer de pulmón no microcítico (NCT01977209), el estado actual del estudio es desconocido.

Otra posible estrategia de utilizar terapéuticamente el metabolismo del lactato es inhibir su exportación al ambiente extracelular. La acumulación de lactato intracelular inhibiría a la LDHA, forzándose el cambio metabólico hacia la fosforilación oxidativa. AZD3965 es un inhibidor del transportador MCT1 de lactato, un transportador que se expresa en altos niveles en la membrana celular de tumores, incluyendo el cáncer de mama, cáncer colorrectal, y gliomas (Vernieri et al., 2016). Este inhibidor ha demostrado ser seguro en un ensayo de fase I (Halford et al., 2017) y actualmente su actividad antitumoral está siendo evaluada en un ensayo de fase I en pacientes con cáncer de próstata, gástrico o linfoma (NCT01791595).

Inhibidores del transporte de glucosa

Para poder cubrir la alta demanda de glucosa de las células cancerosas, éstas han tenido que desarrollar diferentes mecanismos, incluyendo un aumento de la expresión de los transportadores de glucosa, como el transportador GLUT1. Se piensa que la inhibición de estos transportadores podría inhibir el crecimiento tumoral al disminuir la captación de glucosa, bloqueando el metabolismo tumoral. Actualmente existen varios inhibidores del transportador GLUT1 en estudios preclínicos, como STF 31, fasentin o WZB117. STF 31 ha demostrado reducir el crecimiento tumoral en modelos de cáncer renal en ratones xenograft (Chan et al., 2011). Otro inhibidor, WZB117, ha mostrado actividad antitumoral contra células de cáncer pulmón en un modelo de ratones xenograft (Liu et al., 2012). Fasentin es el nombre dado a la molécula N-[4-cloro-3-(trifluorometil)phenyl]-3-oxobutanoamida, fue identificado como un estimulador de la muerte celular que potenciaba la síntesis de ácidos grasos (FAS) por un lado y los factores que inducían la apoptosis por otros. Su mecanismo de acción consiste en alterar la actividad de algunos de los genes que estaban involucrados en el metabolismo, en concreto aumenta la sensibilidad de las células a FAS e inhibe el transportador de glucosa, GLUT 1 (Wood et al., 2008). La actividad anticancerosa de estos inhibidores no ha sido probada todavía en humanos.

Por otro lado 6-aminonicotinamida (6-AN) y dehidroepiandrosterona (DHEA) disminuyen la producción de glucosa-6-fosfato (van der Mijn et al., 2016). Son inhibidores de la glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa (G6PDH). 6-AN eleva el estrés oxidativo en células cancerosas renales disminuyendo el NADPH (Lucarelli et al., 2015). Por otro lado, DHEA es un esteroide que al igual que la molécula anterior, disminuye el balance NADPH/NADP. La combinación de DHEA con 2DG tiene un efecto sinérgico citotóxico contra células de cáncer de próstata *in vitro* (Li et al., 2015).

Metformina

La metformina es un fármaco antidiabético ampliamente utilizado en clínica. La metformina es clave para el tratamiento de la diabetes tipo II al inhibir la captación de glucosa intestinal y la glucogénesis en el hígado al mismo tiempo que sensibiliza a los tejidos periféricos como músculo y tejido adiposo a la insulina. Por tanto, la metformina reduce la glucemia y la insulinemia en pacientes hiperglucémicos pero no en euglucémicos. El consumo de metformina ha sido asociado con menor riesgo de desarrollar cáncer y con prolongación de la supervivencia en pacientes diabéticos con cáncer (Vernieri et al., 2016; Evans et al., 2005). El posible efecto anticanceroso de metformina no se limita solamente a la disminución de la glucemia, si no que puede haber otros mecanismos implicados. Los efectos anticancerosos de la metformina son:

1. A nivel del metabolismo sistémico: La metformina reduce significativamente los niveles de glucosa, insulina, colesterol y triglicéridos en sangre de sujetos hiperglucémicos diabéticos y de pacientes con hiperglucemia inducida por glucocorticoides. En un estudio en pacientes con cáncer de endometrio, también se observó que metformina puede disminuir los niveles de IGF-1 (Vernieri et al., 2016). Estos efectos tienen como consecuencia, entre otros efectos, una disminución de la disponibilidad de glucosa y, por tanto, se ve comprometida la supervivencia de las células cancerosas.

2. A nivel celular: La metformina es una biguanida que actúa a través de la inhibición de complejo mitocondrial 1, interfiriendo en la formación de ATP. Esta interferencia de la producción de energía provoca estrés energético (por disminución de la producción de ATP), un aumento de la actividad de AMPK, y la inhibición de mTOR (Singleterry et al., 2014; Vernieri et al., 2016). Todos estos efectos tienen como consecuencia la inhibición de la proliferación celular. El que las células cancerosas sean más sensibles a la metformina podría deberse a que se ha observado que determinados tipos de tumores presentan sobreexpresado los transportadores involucrados en el transporte intracelular de este fármaco (Pollak, 2014).

Por todos estos mecanismos, metformina y otros fármacos relacionados (como fenformina) se están estudiando para el tratamiento del cáncer. Existen más de 200 ensayos clínicos registrados en Clinicaltrials.gov en los que han evaluado (o están evaluando) la actividad anticancerosa de metformina. En algunos de estos ensayos, metformina no ha demostrado eficacia antitumoral, como en el caso de un estudio con pacientes con adenocarcinoma de páncreas (Kordes et al., 2015; Braghiroli et al., 2015). Sin embargo, metformina podría tener utilidad en el tratamiento de otros tipos de cáncer. Actualmente existen más de 80 ensayos activos para el tratamiento

con metformina, sola o combinada con fármacos anticancerosos, de diferentes tipos de cáncer, como de próstata, de mama, etc.

Por otra parte, también sería importante estudiar el efecto de la metformina en la composición de la microbiota intestinal, ya que otras biguanidas han mostrado actividad antimicrobiana y, actualmente, está en estudio la implicación de las bacterias en el cáncer (Vernieri et al., 2016). La microbiota está recibiendo mucha atención por su influencia en el tratamiento de numerosas enfermedades, incluyendo la respuesta a fármacos anticancerosos y a la modulación del sistema inmune (Gopalakrishnan et al., 2018). Las bacterias intestinales producen metabolitos que alcanzan el torrente sanguíneo y pueden afectar activando/inhibiendo el sistema inmune. De hecho, varios estudios han mostrado que, dependiendo de la flora intestinal, la respuesta de los pacientes a la inmunoterapia anticancerosa es diferente (Gopalakrishnan et al., 2018).

4.2. Estrategias basadas en el metabolismo de los aminoácidos

La reposición continua de aminoácidos es clave para la síntesis de proteínas estructurales y enzimáticas necesarias para la proliferación tumoral. Son precursores de los componentes bioquímicos esenciales, como ácidos grasos, otros miembros de aminoácidos, los nucleótidos y el antioxidante glutatión, o, por último, como donantes de unidades monocarbonadas. Similar a los tejidos normales, las células cancerosas son generalmente capaces de sintetizar los aminoácidos no esenciales (glutamato, arginina, serina, alanina, tirosina, cisteína, glicina, asparagina, prolina, glutamina y aspartato) mientras que los restantes, esenciales (histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, valina y triptófano), deben ser suministrados. Sin embargo, algunos tumores pueden perder la habilidad para sintetizar aminoácidos no esenciales específicos, por lo tanto, depende del aporte externo. Este fenómeno se conoce como “auxotrofia” (Vernieri et al., 2016; López-Lázaro, 2015). En el desarrollo y crecimiento tumoral existen varios aminoácidos con un papel fundamental, como la glutamina y la arginina. A continuación, se comentarán las características principales de los aminoácidos que han sido estrechamente relacionados con procesos tumorales.

Glutamina

La glutamina es un aminoácido no esencial que se puede obtener de fuentes dietéticas, la degradación de proteínas en las células musculares, o síntesis *de novo*. La biosíntesis de glutamina se da a partir de una molécula de glutamato y una de amoníaco gracias a la glutamina sintetasa (Figura 4). Una vez en el interior de la célula, la mayoría de la glutamina intracelular se convierte por la enzima glutaminasa (GLS) a amoníaco y a glutamato, que se utiliza como un precursor de glutatión o para producir alfa-cetoglutarato (α -KG) a través de reacciones catálisis

ya sea por la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH), o por las transaminasas (TA). El alfacetoglutarato puede someterse al metabolismo oxidativo en el ciclo ATC mitocondrial para producir NADH y FADH y ATP, o el metabolismo reductor para formar isocitrato y citrato en el “ciclo inverso ATC”, contribuyendo así a la FA y la síntesis de colesterol. El malato intermedio de ciclo del ácido cítrico se transporta fuera de la mitocondria al citosol donde se oxida a piruvato para producir grandes cantidades de NADPH que es necesario para las reacciones anabólicas para la proliferación celular (Vernieri et al., 2016).

Aunque está ampliamente aceptado que la glucosa es la fuente de energía predominante para la mayoría de las células del cáncer, la investigación ha demostrado que no es el único. En muchos tipos de cáncer se ha observado un alto consumo de glutamina, lo que lleva a identificar la glutaminólisis como una alternativa para la producción de energía. Existen varios tipos de líneas celulares de cáncer, incluyendo algunos derivados de tumores de mama y de pulmón, que se basan en el suministro de glutamina para sobrevivir y proliferar (Sullivan and Vander Heiden, 2017). Las células cancerosas pueden internalizar directamente glutamina del medio ambiente extracelular (por ejemplo, la sangre) a través del transportador de glutamina SLC1A5 situado en la membrana plasmática. Alternativamente, glutamina, así como otros miembros de aminoácidos, se pueden obtener de la degradación lisosomal de proteínas extracelulares que son internamente vectorizadas a través de macropinocitosis. Este mecanismo se ha descrito que ocurre en cánceres con *ras* mutado, como en cánceres de páncreas y vejiga. Estos tipos de cánceres dependen de glutamina extracelular, pero se convierten en independientes de la glutamina si se provee de suficientes cantidades de albúmina extracelular u otras proteínas que son degradadas en lisosomas (Singleterry et al., 2014). Una vez se ha conseguido la entrada en la célula, la glutamina es utilizada para la síntesis de macromoléculas (proteínas, lípidos, ácidos nucleicos), como defensa antioxidante (precursora de la síntesis de glutatión) y para producir energía (entrando en el ciclo ATC) (Fung y Chan, 2017; Vernieri et al., 2016).

La elevación del consumo de glutamina en las células cancerosas está estrechamente relacionado con la activación de *Myc* (Qing et al., 2013). *Myc* mejora la captación y el metabolismo de glutamina. Es una proteína oncogénica que estimula directamente el metabolismo catabólico de glutamina mediante la inducción de la expresión de genes que codifican transportadores de glutamina (como SLC1A5) y enzimas relacionadas con el metabolismo de este aminoácido (como la glutaminasa, la cual cataliza la generación de glutamato a partir de glutamina).

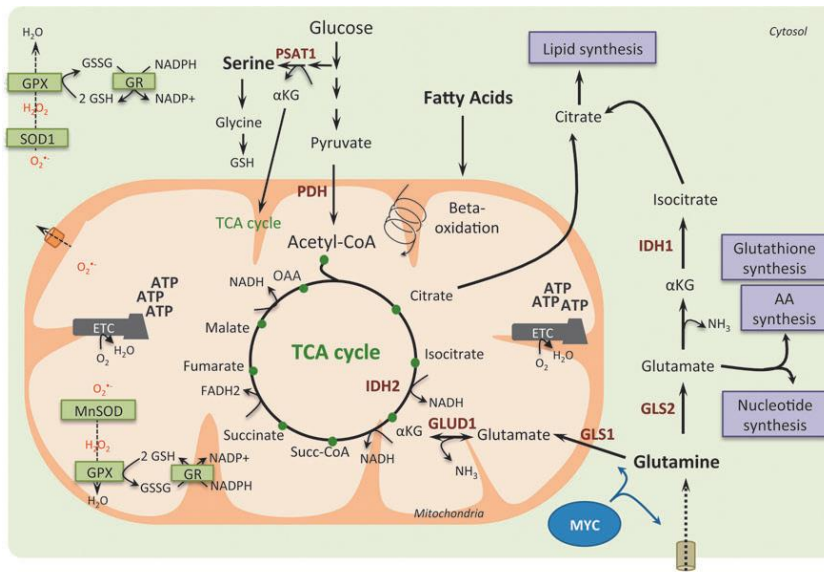


Figura 4. Metabolismo de la glutamina (Gentric et al., 2017).

Metionina

La metionina es un aminoácido esencial clave en la síntesis de proteínas y ADN, en la metilación de proteínas y ADN, y en la síntesis de glutatión y poliaminas (como espermina y espermidina, involucradas en proliferación celular) (Fernandes et al., 2017; Cavuoto y Fenech, 2012). Las células normales no pueden sintetizar metionina a partir de otros miembros de aminoácidos, pero pueden producirla a partir de la homocisteína, 5-metiltetrahidrofolato y vitamina B12 (Chaturvedi et al., 2018).

La restricción de metionina puede ser una estrategia terapéutica para controlar el crecimiento tumoral en determinados tipos de cáncer que muestra dependencia exógena de metionina para su supervivencia y proliferación. La dependencia del cáncer de metionina puede ser debido a alteración en la expresión de determinados genes que participan en la síntesis *de novo* (Cavuoto y Fenech, 2012). Por ejemplo, entre las causas de la dependencia de las células de metionina se encuentran la falta de la enzima metiltioadenosina fosforilasa (Chaturvedi et al., 2018) o defectos en el metabolismo de folatos. Varios estudios en modelos tumorales en roedores han observado que una dieta restringida en metionina retrasa el crecimiento tumoral, aunque dietas con niveles demasiado bajos de metionina puede llegar a ser letal (ver revisión en (Cavuoto y Fenech, 2012). Por otra parte, metionina también puede tener un papel importante en la activación de vías oncogénicas en determinados tipos de cáncer, como glioblastoma, ya que la privación de metionina ha mostrado afectar negativamente a la proliferación de este tipo de tumores modelos *in vivo* (Yuying, 2001).

Arginina

La arginina es un aminoácido que juega un papel muy importante en la modulación de la respuesta inmune y el crecimiento del tumor (Fletcher et al., 2015). Se considera un aminoácido semiesencial porque la capacidad de sintetizarlo y los requerimientos de aporte de este aminoácido varían según la etapa de la vida. Entre las fuentes de arginina se incluye la dieta, la degradación de proteínas, y la síntesis de *novo*, que se inicia por la enzima argininosuccinato sintetasa 1 (ASS1). Su absorción dietética se convierte en esencial sólo en condiciones de aumento de crecimiento de tejido (por ejemplo, durante la infancia) o bajo tensiones específicas (tales como la inflamación), situaciones en las que la demanda de este aminoácido son elevadas. Se puede sintetizar a partir de glutamina, glutamato y prolina en adultos pero no en niños (Fung y Chan, 2017; Vernieri et al., 2016).

Arginina se utiliza para la síntesis de proteínas, del óxido nítrico (NO), poliaminas y creatina (Vernieri et al., 2016). El óxido nítrico y las poliaminas han sido asociados con carcinogénesis. El papel del NO en cáncer no está claro y posiblemente depende de la concentración y duración de la exposición. Parece ser que pequeñas concentraciones de NO promueven la carcinogénesis, aumentan el crecimiento tumoral y favorecen la progresión del tumor promoviendo la angiogénesis. Sin embargo, grandes concentraciones pueden producir apoptosis debido al daño que causan al ADN (Fung y Chan, 2017). Por otro lado las poliaminas son moléculas alifáticas nitrogenadas que cuentan entre sus funciones con el empaquetamiento de ácidos nucleicos, la modulación de la expresión génica y la señalización celular. Son capaces de inducir apoptosis, participan en el ciclo celular, modulan el sistema inmune y participan en el balance redox del organismo. Se consideran moléculas antiinflamatorias y se asocian a la longevidad. El metabolismo de poliaminas esta frecuentemente alterado en las células cancerosas y se asocia con concentraciones de poliaminas superiores a las observadas en células normales. De hecho, la inhibición de poliaminas o de su biosíntesis es una estrategia potencial para la quimioterapia del cáncer (Guasco Herrera et al., 2014). En estudios *in vitro* se ha observado producciones de elevados niveles de poliaminas en cáncer hepático, sarcomas, cáncer de mama, colon, próstata, pulmón o melanomas (Fung y Chan, 2017). Por otra parte, la arginina también está implicada en otros procesos biológicos como en la activación de mTOR, la activación de la secreción de hormona de crecimiento, insulina, y factor de crecimiento similar al de secreción de la insulina (IGF1), especialmente después de ejercicio físico intenso y dichos factores han sido relacionados con una mayor predisposición al cáncer.

La dependencia de arginina en algunos tumores, como algunos melanomas, carcinomas hepatocelulares, y mesoteliomas, se deben a que presentan una represión de la expresión de ASS1, por lo que no pueden sintetizar arginina *de novo*. Estos cánceres dependen de la captación de arginina del ambiente extracelular (la sangre y / o células normales o tumorales cercanas) para sobrevivir y proliferar (Fernandes et al., 2017). A pesar de que causan dependencia en el tumor de arginina extracelular, la inactivación de ASS1 confiere ventajas metabólicas específicas, incluyendo la independencia de glutamina o la mejora, mediada por aspartato, de la producción de nucleótidos de pirimidina (Vernieri et al., 2016).

La arginina también es crucial en la proliferación de las células T así como la función de los macrófagos junto con triptófano y cisteína. La depleción de arginina en el medio extracelular produce la parálisis del ciclo celular de las células T. Esta parada del ciclo es mediada por mTOR, el cual controla las funciones celulares según los niveles de arginina en el medio. Entre los mecanismos de defensa contra el sistema inmune, algunos tipos de tumores son capaces de expresar Arginasa-1, enzima que hidroliza arginina, de forma que disminuyen los niveles de arginina en el microambiente tumoral y, por tanto, afectando negativamente a la respuesta de los linfocitos T (Renner et al., 2017).

Serina y glicina

Serina y glicina son dos aminoácidos no esenciales, críticos para el metabolismo proliferativo, que pueden ser sintetizados *de novo* o ser captados de fuentes extracelulares (Sullivan and Vander Heiden, 2017). Pueden ser sintetizados del intermedio glucolítico 3-fosfoglicerato a través de una cascada bioquímica iniciado por la fosfoglicerato deshidrogenasa (PHGDH). PHGDH está amplificado en melanoma y cáncer de mama, sugiriendo que la síntesis de serina *de novo* beneficia a estos tipos de tumores. Serina también puede ser generado en las células por serina hidroximetiltransferasa (SHMT), que combina glicina y una unidad de carbono del grupo folato (Gentric et al., 2017). Normalmente esta última vía no es muy común, solo en casos de privación de serina (Sullivan and Vander Heiden, 2017).

Forman parte del equilibrio redox y la síntesis *de novo* de purinas y glutatión, síntesis de proteínas y la síntesis de lípidos. La serina intracelular también estimula la proliferación celular a través de la activación de mTOR. Debido a estas múltiples funciones, las células cancerosas altamente proliferantes necesitan reposición continua tanto de serina como de glicina (Gentric et al., 2017). La eliminación de estos dos aminoácidos de la dieta en modelos de animales, concretamente en roedores, retrasó el desarrollo de linfoma y de cáncer de colon en varios modelos *in vivo* llevados a cabo por Maddocks y colaboradores (Maddocks et al., 2013). Los

autores encontraron que un modelo de linfoma con mutación en *Myc* y otro modelo de cáncer de colon marcado por la pérdida de *Apc* eran sensibles a la eliminación de serina y glicina de la dieta. Sin embargo, un modelo de cáncer pancreático con *Kras* activado y pérdida de actividad de *p53* era resistente a la misma intervención dietética, al ser capaz de activar y promover la síntesis de *novo*.

Asparagina

Asparagina es un aminoácido no esencial que es un precursor de aspartato para la conversión en malato como intermediario del ciclo de los ácidos tricarbónicos o también cuenta entre sus funciones, el actuar como neurotransmisor en tejidos neuroendocrinos. Como aminoácido juega un papel muy importante en la síntesis de proteínas, a la vez, que regula la captación de arginina, histidina y serina. La regulación y coordinación proteica y de la síntesis de nucleótidos la lleva a cabo a través de la actividad de mTOR. Asparagina también puede suprimir el estrés producido por el retículo endoplásmico. Las células cancerosas consumen más asparagina que las células sanas y, por tanto, una disminución puede llevar a la muerte celular. Además, en algunos tipos de cáncer, la expresión de la asparagina sintetasa (ASNS) esta disminuida y dependen de una fuente externa de asparagina. Por tanto, los defectos en el metabolismo de asparagina son posibles dianas terapéuticas (Fung y Chan, 2017).

Leucina

Leucina es uno de los aminoácidos esenciales, es decir, el organismo no puede producirlo y debido a su importante función en el funcionamiento global de éste, una falta o privación puede llevar a un final letal de la célula. Su papel en cáncer se está estudiando, por ejemplo, en un estudio de célula *in vitro* de cáncer de páncreas se ha visto que una suplementación de leucina promueve el crecimiento del tumor (Liu et al., 2014) . Por tanto, se piensa que reduciendo la cantidad de leucina se podría reducir la viabilidad celular, inhibir la proliferación celular o inducir apoptosis. El papel de leucina en la proliferación celular se piensa que es debida a su papel como regulador de la señal de mTOR. Pero esta regulación podría depender del tipo de tumor, puesto que en un estudio llevado a cabo por Singh y colaboradores, no se observó que una restricción de leucina inactivara a mTOR ni en los ensayos *in vitro* llevados a cabo ni en un modelo de cáncer de mama en ratones xenograft (Singh et al., 2011). Sin embargo, la restricción en el modelo en ratones fue de solamente 4 días, podría ser un tiempo insuficiente para ver efecto de la restricción de este aminoácido. En otro estudio en el que también se restringió la leucina durante 4 días en ratones xenograft inoculados con células de cáncer de mama humanas, los autores observaron una disminución del crecimiento tumoral que fue debida a una disminución

de la expresión de la enzima encargada de la formación de ácidos grasos (FASN) (Xiao et al., 2016). Los autores observaron que una sobreexpresión de esta enzima o el suplemento con ácido palmítico (el producto de FASN) bloquearon el efecto antitumoral de la restricción de leucina. Por tanto, el papel de leucina y su posible uso como diana terapéutica necesita seguir estudiándose.

Cisteína

La cisteína es un aminoácido no esencial que puede encontrarse también como su dímero, cistina. Es un aminoácido clave para la homeostasis general del organismo y al igual que otros aminoácidos está especialmente presente en células cancerosas, siendo clave para la alta proliferación y crecimiento que presentan éstas. Por tanto, una privación puede interferir en la alta demanda que se tiene de este aminoácido en casos de cáncer.

Cisteína en su papel para controlar la homeostasis participa en la síntesis de glutatión (GSH). Las células cancerosas en su crecimiento descontrolado generan abundante cantidad de especies reactivas de oxígeno (ROS) y para hacer frente a ellos se ponen en marcha mecanismos antioxidantes como el incremento de la producción de GSH. GSH se sintetiza a partir de tres aminoácidos, glutamina, cisteína y glicina. Por tanto, estos aminoácidos tienen capacidad protectora contra ROS y una privación de ellos puede desembocar en una disminución de GSH y afectación de la viabilidad de las células tumorales (Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU., 2005). Su papel en cáncer está siendo estudiado (Tang et al., 2016; Tang et al., 2017; Liu et al., 2015). En un estudio *in vitro* con células de cáncer de mama triple negativo se observó que la restricción de cisteína en estas líneas celulares inducía su apoptosis (Tang et al., 2017). En otro estudio se observó que la restricción de cisteína inhibía el crecimiento *in vitro* e *in vivo* de células renales deficiente en VHL. En el ensayo *in vivo*, los autores consiguieron la disminución de cisteína usando un inhibidor del transportador celular de la cisteína, la sulfasalazina (Tang et al., 2016). Por otra parte, el metabolismo de cisteína está muy relacionado con la metionina, en lo que se conoce como el ciclo de la metionina (Kv, 2014). La metionina es convertida a S-adenosilmetionina (SAM), que es un donador de metilo en numerosas reacciones (ADN, ARN, fosfolípidos y proteínas). Al perder el metilo, SAM da lugar a S-adenosilhomocisteína que es convertida en homocisteína, la cual puede volver a dar metionina o utilizarse para sintetizar cisteína u otros aminoácidos. Tanto SAM como cisteína son necesarios para las defensas antioxidantes celulares (Liu et al., 2015). En un estudio llevado a cabo por Liu y colaboradores, se observó que la doble privación dietética de metionina y cisteína tiene un efecto sinérgico para aumentar el estrés oxidativo, al elevar la cantidad de ROS y

disminuir el nivel de GSH, resultando en una inhibición de la proliferación de células de glioma (Liu et al., 2015). Por todo esto, se piensa que cisteína es una posible nueva diana terapéutica para el tratamiento del cáncer.

4.2.1. Intervenciones farmacológicas

Glutamina

Los mecanismos para disminuir glutamina se basan en la disminución del aporte de glutamina, inhibición de la glutaminasa (GLS) o inhibición del transportador de membrana de glutamina (Fung y Chan, 2017). Los inhibidores de la enzima GLS, como CB-839 y BPTES (Fung and Chan, 2017; Vernieri et al., 2016) actúan sobre los primeros pasos del metabolismo de la glutamina. En un estudio reciente, CB-839 redujo la producción de derivados de glutamina (glutamato, glutatión y agentes intermediarios de ATC) y muestra una actividad antitumoral significativa (Vernieri et al., 2016; Fung and Chan, 2017). CB-839 está bajo investigación clínica para el tratamiento en tumores malignos sólidos y hematológicos (NCT02071888), en combinación con paclitaxel para el tratamiento de cáncer de mama triple negativo (NCT03057600) o con nivolumab en pacientes con melanoma, cáncer de pulmón o carcinoma renal (NCT02771626). El otro inhibidor de GLS, BPTES no ha sido probado todavía en ensayos clínicos. En modelos de ratones, ha demostrado reducir el crecimiento de cáncer de páncreas en combinación con metformina (Elgogary et al., 2016).

Entre los inhibidores del transportador de membrana de glutamina se encuentra bencilserina que inhibe el crecimiento de células de cáncer de próstata tanto *in vitro* e *in vivo* (Wang et al., 2015). En un estudio en células gástricas cancerosas se vio que la respuesta a bencilserina no era homogénea y que una terapia combinada con inhibidores de glutamina sintetasa era más efectivo (Ye et al., 2018). Otros inhibidores son aminooxiacetato y γ -FBP que inhiben la captación de glutamina y han demostrado citotoxicidad en células humanas de melanoma *in vitro* (Colas et al., 2015).

La identificación de tumores dependientes de glutamina (tales como aquellos con sobreexpresión de *Myc*) mediante pruebas de diagnóstico (tales como la absorción *in vivo* de análogos de glutamina marcados) será crucial para seleccionar los pacientes que son más propensos a responder a los inhibidores de metabolismo de la glutamina (Vernieri et al., 2016).

Metioninasa

Aunque las dietas restringidas en metionina reducen la concentración de metionina en sangre, pueden activarse mecanismos compensatorios, como la degradación de proteínas musculares,

para aumentar los niveles de este aminoácido y, por tanto, deja de ser efectiva la restricción. Por tanto, otra forma de reducir los niveles de metionina es mediante el uso de la enzima metioninasa en su forma recombinante. Esta enzima puede utilizarse para degradar la metionina y se ha visto que, en modelos de ratón con cáncer de colon, de pulmón y tumores cerebrales, inhibe el crecimiento tumoral, especialmente en combinación con los tratamientos citotóxicos (Hu y Cheung, 2009). Metioninasa ha demostrado efecto sinérgico con gemcitabina, aumentando su actividad antitumoral en un modelo de ratones xenograft inoculados con células de cáncer de páncreas (Kawaguchi et al., 2018).

Metioninasa reduce los niveles de este aminoácido independientemente de la dieta. Además, podría contrarrestar los efectos homeostáticos de rebote (aumento de la absorción de metionina o su producción sistémica). Sin embargo, se debe mejorar esta estrategia debido a problemas como el corto tiempo de actividad o su alta inmunogenicidad, que pueden limitar su eficacia (Cantor et al., 2011).

ADI-PEG (Arginina Desaminasa pegilada) y Arginasa

Limitar la ingesta dietética de arginina es probable que sea poco efectiva, debido a que el hígado y los riñones son capaces de sintetizarla y la liberan en el torrente sanguíneo (Vernieri et al., 2016). Por eso, se están estudiando el uso de fármacos para la depleción de arginina, como la Arginina Desaminasa pegilada (ADI). ADI convierte la arginina plasmática en citrulina y amoníaco, de forma que disminuye los niveles disponibles de arginina. De esta forma, aquellos cánceres dependientes del aporte exógeno de arginina (al carecer de ASS 1 para su síntesis de *novo*) ven comprometido su supervivencia al no disponer de arginina (Singleterry et al., 2014; Fung and Chan, 2017). La arginina desaminasa conjugada con polietilenglicol (ADI-PEG) es un agente que se encuentra actualmente en ensayos clínicos para su potencial aplicación terapéutica en diversos cánceres (Vernieri et al., 2016). La idea de conjugar una enzima con PEG es para solucionar el problema de la corta vida media de la enzima (Fung y Chan, 2017). Fase I/II de ensayos han demostrado que este agente se puede administrar de forma segura y se han obtenido respuestas positivas en melanoma y carcinoma hepatocelular (Yang et al., 2010). Administraciones ADI-PEG repetidas son bien toleradas e inducen la reducción de arginina plasmática rápida y duradera. Sin embargo, el ensayo de fase 3 llevado a cabo por Polaris Group demostró que ADI-PEG no incrementó la supervivencia media de pacientes con hepatocarcinoma en estadio IV con respecto al grupo placebo, siendo esta supervivencia media de 7.8 y 7.4 meses respectivamente (Ghassan et al., 2016). En este ensayo, ADI-PEG fue bien tolerada por los pacientes, siendo los principales efectos adversos observados fatiga,

disminución apetito y reacciones de hipersensibilidad en un reducido número de pacientes (aproximadamente el 2% para cada efecto). La falta de respuesta de ADI-PEG podría deberse a los niveles de expresión de ASS, enzima que sintetiza arginina a partir de citrulina y aspartato. El estudio de fase 2 (NCT00450372) realizado por la Universidad de Miami ha obtenido resultados favorables para el uso de ADI-PEG en pacientes con melanoma avanzando en los casos que los tumores eran deficientes en expresión de ASS (Feun et al., 2012). La supervivencia de pacientes con melanomas negativos para ASS fue de 26.5 meses, frente a los 8.5 meses de los pacientes con melanomas positivos para ASS. Actualmente existen varios ensayos clínicos en los que se está estudiando la combinación de ADI-PEG con fármacos anticancerosos estándares (como cisplatino y docetaxel) para mejorar la actividad antitumoral de ambos fármacos (NCT03449901, NCT02875093, NCT03498222).

Otra forma de disminuir la cantidad de arginina es mediante la arginasa 1 pegilada, que convierte arginina a ornitina (Fung and Chan, 2017). La pegilación aumenta su estabilidad (Yau et al., 2013). La depleción enzimática de arginina en pacientes con cáncer mediante la administración de la forma pegilada de la enzima catabólica arginasa I ha demostrado ser una promesa terapéutica. El efecto beneficioso del uso de arginasa ha sido demostrado en estudios en fase I y II en pacientes con tumores hematológicos y carcinoma hepático. Actualmente existen varios ensayos clínicos evaluando la actividad antitumoral de diferentes formas de arginasa (NCT02285101, NCT03455140, NCT02561234). Un posible mecanismo de resistencia a este fármaco es el aumento de uno de los precursores de arginina, la citrulina. Agrawal y colaboradores han informado que la administración de citrulina en humanos podía interferir en los efectos antiproliferativos de peg-Arg (Agrawal et al., 2012). Por otro lado, el uso de peg-Arg tiene efectos adversos a nivel inmunológico ya que la privación de arginina también suprime la respuesta de las células T en tumores (Fletcher et al., 2015). Un estudio *in vitro* observó que Peg-Arg I inhibía la proliferación y la progresión del ciclo celular en células T activadas y, por tanto, limitando su capacidad para actuar frente a las células cancerosas (Fletcher et al., 2015). Este efecto negativo sobre las células T fue revertido cuando se administró citrulina. Los autores de este estudio, también observaron este efecto en un modelo de cáncer de pulmón en ratones inmunocompetentes. De hecho, el uso de Peg-Arg I aceleró el crecimiento del tumor al inhibirse de forma indirecta los linfocitos T y aumentarse la población de células mieloides supresoras (que inactivan al sistema inmune). Por tanto, el uso de arginasa puede ser una espada de doble filo y deben realizarse más estudios para poder profundizar en tipos de cáncer que puede ser efectiva y en cuáles no.

Esta dualidad de la arginasa ha hecho que también se estén desarrollando inhibidores contra arginasa, como INCB001158. En el microambiente tumoral, los niveles de arginina están disminuidos debido a la expresión de arginasa por las células tumorales y por células mieloides supresoras. El objetivo de este inhibidor de arginasa, es restaurar los niveles de arginina para que pueda ser utilizada por los linfocitos T para su activación, proliferación y síntesis de óxido nítrico y citoquinas que ayudaran a eliminar a las células cancerosas. Actualmente se está estudiando el uso de este inhibidor en pacientes con diferentes tipos de cáncer avanzando (NCT02903914, NCT03314935).

Asparaginasa

La asparaginasa es una enzima que se utiliza actualmente en clínica para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Las células de este tipo de cáncer son auxotrofas de asparagina debido a que carecen de la enzima asparagina sintetasa y, por tanto, dependen del aporte exógeno de asparagina para su supervivencia (López-Lázaro, 2015). La asparaginasa actúa disminuyendo la concentración de asparagina en suero al desaminarla y convertirla en ácido aspártico. Esta disminución conlleva una reducción de la síntesis de ADN y, finalmente, apoptosis en las células cancerosas deficientes en asparagina sintetasa.

La asparagina se obtiene por biotecnología, utilizando fuentes bacterianas. Existe asparagina nativa y pegilada, provenientes de *Escherichia coli* y de *Erwinia Chrysanthemii*. En lo único que se diferencian es en sus propiedades farmacocinéticas. La forma pegilada proveniente de *E. coli* es mucho más estable y más eficiente que la asparagina que no ha sido unida a polietilenglicol (PEG) requiriendo únicamente una única dosis (Fernandes et al., 2017). Actualmente los derivados de *Erwinia Chrysanthemii* están bajo estudio y parece ser que presentan menos efectos inmunogénicos que las formas pegiladas de *E. coli* (Chien et al., 2014).

Se ha observado que la asparaginasa también puede degradar glutamina, que como nutriente crucial para muchos tipos de cáncer, el agotamiento puede contribuir también a la eficacia de asparaginasa (Singleterry et al., 2014). Asparaginasa no suele administrarse en monoterapia, sino que se combina con otros fármacos, como con vincristina y metrotexato (Fung y Chan, 2017).

Cisteinasa

Es una enzima que degrada tanto cisteína como cistina en sangre. Se ha generado mediante la introducción de dos mutaciones para incrementar la capacidad cisteinasa e uniéndola a una molécula de PEG para aumentar su vida media. Al administrar esta enzima se ha visto una

disminución del crecimiento del cáncer de próstata y un aumento de la supervivencia en un modelo de ratón con leucemia linfocítica crónica humana (Cramer et al., 2017).

4.3. Estrategias basadas en el metabolismo de los lípidos.

Los lípidos son componentes esenciales de las membranas celulares, contribuyen a su fluidez y a la activación de las enzimas implicadas en la transducción de señales ancladas a la membrana. Las células cancerosas dependen de la reposición continua de combustibles para formar nuevas membranas y orgánulos. Sin embargo, aunque la mayoría de las células normales internalizan ácidos grasos dietéticos o derivados de tejidos que circulan en el torrente sanguíneo, ya sea como ácidos grasos libre o como parte de las lipoproteínas, la gran parte de las células del cáncer sintetizan de *novo* sus ácidos grasos (FA del inglés *Fatty acid*) independientemente de la disponibilidad de nutrientes y la estimulación de las hormonas. La síntesis de FA comienza con la conversión de citrato a acetil-CoA y luego a acetoacetil-CoA, que finalmente se alarga para formar palmitato y otros conjuntos moleculares. Las enzimas cruciales en este proceso son acetil-CoA carboxilasa (ACC), que cataliza la reacción limitante de la cascada, y la multisubunidad FA sintetasa (FASN).

Las principales fuentes de citrato que deben utilizarse para la síntesis de FA son glucosa y glutamina derivados de α -KG, especialmente en condiciones de hipoxia o cuando hay interrupción de la maquinaria mitocondrial oxidativa. Fundamentalmente, FASN se sobreexpresa en la mayoría de los tumores, como los de mama, de ovario, pulmón y colon (Menedez y Lupu, 2007). Se ha resaltado, que las vías oncogénicas MAPK/PI3K y FASN pueden activarse entre sí a través de un ciclo de retroalimentación positiva que acopla la proliferación celular con procesos metabólicos. Por otra parte, los niveles elevados de FASN se asocian con un peor pronóstico en cánceres humanos (Vernieri et al., 2016).

Desde un punto de vista terapéutico, existen investigaciones orientadas a la inhibición directa de la síntesis de FA (mediante la inhibición de Acetil CoA/ACC/FASN) o bien indirectamente (por ejemplo, mediante la inhibición de la glucólisis o metabolismo de la glutamina) para el tratamiento del cáncer (Nieman et al., 2011). Datos recientes sugieren que algunos tumores pueden absorber lípidos extracelulares, especialmente fosfolípidos, que están o bien presentes en el torrente sanguíneo o son producidos por las células cercanas en el microambiente del tumor. Desde una perspectiva terapéutica, esto implica que la inhibición de la síntesis de *novo* ácidos grasos se debería combinar con la inhibición de la absorción de lípidos extracelular para agotar completamente los lípidos intracelulares tumorales (Gentric et al., 2017).

4.3.1. Intervenciones farmacológicas sobre síntesis ácidos grasos

Limitar la ingesta de lípidos no tiene muchas perspectivas debido a que pueden ser sintetizados de *novo* por la mayoría de tumores. En lugar de ello, la inhibición farmacológica de la síntesis de ácidos grasos es una estrategia potencialmente más eficaz. Cerulenina y el C75 son inhibidores de FASN, pero causan graves efectos secundarios, incluyendo la anorexia y la pérdida de masa adiposa debido a lipólisis masiva cuando se probaron en modelos animales, impidiendo su administración (Thupari et al., 2002). Por otro lado, epigallocatequina galato (EGCG), algunos de sus derivados sintéticos, y algunos flavonoides (como la quercetina) parecen ser inhibidores de FASN más seguros. Un estudio clínico de fase 2 concluyó que pacientes con cáncer de próstata (NCT00676780) que tomaron EGCG y otros polifenoles del té, un tiempo previo a la prostatectomía, presentaron una reducción de los niveles del antígeno prostático específico y otros factores de crecimiento (McLarty et al., 2009). Hay otro de fase 2 en pacientes con neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (NCT00596011) y se vio que el uso de catequinas podría reducir el riesgo de padecer cáncer de próstata (Kumar et al., 2016).

ACC es otra posible diana farmacológica para inhibir la síntesis de ácidos grasos. Tanto metformina y salicilatos inducen la fosforilación y la inhibición de la ACC en líneas celulares de tumores y su potencial actividad antitumoral *in vivo* puede ser en parte relacionada con la inhibición de la síntesis de FA. Finalmente, la inhibición combinada de la glucólisis aeróbica y el metabolismo de la glutamina con estrategias dietéticas o farmacológicas es otra manera de agotar precursores de ácidos grasos intracelulares (Vernieri et al., 2016).

4.3.2 Estrategias basadas en el metabolismo del Colesterol

Como componente esencial de las membranas biológicas y precursor de isoprenoides y hormonas esteroides, el colesterol se sintetiza a partir de acetil-CoA a través de una serie de reacciones bioquímicas, cuyos primeros pasos implican la condensación de tres moléculas de acetil-CoA por la reductasa para formar 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA). La etapa de reacción limitante de la velocidad de la cascada consiste en la formación de mevalonato por la HMG-CoA reductasa (HMGCR). Curiosamente, HMGCR se sobreexpresa en varios tumores, promoviendo la mayor producción de colesterol y de isoprenoides de derivados de glutamina, glucosa o acetil-CoA (Vernieri et al., 2016).

Basado en estudios *in vitro* e *in vivo*, las estatinas, inhibidores de la HMGCR, han sido evaluadas como agentes contra el cáncer. En particular, un estudio sugirió que los cánceres de mama humanos que sobreexpresan HMGCR pueden ser especialmente sensibles a la atorvastatina (Bjarnadottir et al., 2013). Otra estatina que ha sido evaluada es simvastatina, la cual ha

demostrado reducir el riesgo de padecer de nuevo cáncer de mama en un estudio de fase 2 (NCT00334542; Higgings et al., 2012). En otro estudio de fase 2, simvastatina aumentó en casi dos meses la supervivencia media de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con gefitinib (supervivencia de la combinación fue 13.6 meses y para gefitinib solo de 12.0 meses) (Han et al., 2011). Otro estudio (NCT00285857) llevado a cabo con otra estatina, lovastatina, no obtuvo resultados concluyentes y no se pudo establecer que previniera el riesgo de cáncer (Vinayak et al., 2013).

4.3.3 Estrategias basadas en los cuerpos cetónicos

Los cuerpos cetónicos son esenciales bajo condiciones de escasez de glucosa. En condiciones de hipoglucemia o baja captación de glucosa, los hepatocitos convierten el exceso de acetil-CoA derivado de la β -oxidación de ácidos grasos en los cuerpos cetónicos, especialmente acetoacetato y β -hidroxibutirato, que se liberan en el torrente sanguíneo y es utilizado por las células periféricas para producir acetil-CoA y cumplir con los requisitos energéticos y biosintéticos. La mayoría de las células cancerosas no pueden utilizar los cuerpos cetónicos como fuente de energía primaria, principalmente debido a que por lo general no expresan las enzimas que convierten cetonas en acetil-CoA. Por otra parte, la producción de cuerpos cetónicos puede retrasar la progresión de la glucólisis y resultar tóxico para los tumores altamente glucolíticos (Vernieri et al., 2016).

Las dietas ricas en grasas y pobres en hidratos de carbono son conocidas como dietas cetogénicas ya que se produce un cambio de metabolismo de hidratos de carbono a ácidos grasos. Al aumentar la oxidación de ácidos grasos, los cuerpos cetónicos aumentan en sangre. Se estudió en diferentes tipos de cáncer la administración de una dieta cetogénica, baja en hidratos de carbono y con aporte de grasas y proteínas estable. Como resultado se vio una reducción de la glucosa en sangre y una estabilización del desarrollo de la enfermedad en pacientes pediátricos con astrocitoma maligno en estado avanzado (Nebeling et al., 1995). Sin embargo, debido a la variabilidad en el contenido total de calorías, la relación grasa: hidratos de carbono: proteínas, la duración de la dieta y la combinación con otras terapias, no es posible hacer conclusiones sobre una dieta cetogénica individual ideal.

Las dos variables clave que afectan al desarrollo del tumor son la cantidad de calorías totales y la composición de macronutrientes. Una dieta con una cantidad reducida de calorías y una proporción de grasas, carbohidratos y proteínas del 60:30:10 ha mostrado reducir la glucemia e IGF1 en ratones y proteger de los efectos secundarios de la quimioterapia (Vernieri et al., 2016).

Un estudio de fase 2 en pacientes con glioblastoma recurrente (NCT00575146) mostró que una dieta cetogénica es segura, pero no mostró actividad clínica, con una media de supervivencia de 32 semanas (Rieger et al., 2014). Otro ensayo también de fase 2 (NCT01716468) observó que una dieta cetogénica en pacientes con melanoma o cáncer de pulmón avanzado sin tratamiento fue segura y prolongó la supervivencia de los pacientes varias semanas. Pero fue difícil de cumplir la dieta (Tan-Shalaby et al., 2016).

4.4 Otras estrategias

Aspirina

La aspirina es un AINE (antiinflamatorio no esteroideo) que ha mostrado interesantes propiedades metabólicas y antitumorales. En un estudio en voluntarios diabéticos, el tratamiento con aspirina fue asociado a una reducción de glucemia, proteína C reactiva, colesterol total, triglicéridos y ácidos grasos. Estudios epidemiológicos han asociado el consumo de aspirina con una reducción de la incidencia y mortalidad del cáncer (Rothwell et al., 2012). Algunos de los mecanismos antitumorales de la aspirina incluyen: - Activación de AMPK y, por tanto, inhibición de mTOR que provoca cambio metabólico (disminuye glucólisis, síntesis proteínas y de ácidos grasos) e inhibición de la proliferación celular. - Inhibición de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) que comporta un aumento de ácido araquidónico, el cuál estimula la conversión de esfingomielina a ceramida, un mediador de la apoptosis. La inhibición de la COX-2 también puede inducir apoptosis a través de la alteración de la producción de prostaglandinas y de la disminución de factores angiogénicos (Castells et al., 2003.) - Inhibe irreversiblemente la ciclooxigenasa 1 (COX1) y la producción de tromboxano A en las plaquetas, evitando así la formación del coágulo de plaquetas y, posiblemente, la migración de células tumorales y la metástasis.

Aunque a dosis altas la aspirina no puede administrarse con seguridad a pacientes con cáncer durante un tiempo prolongado por posibles efectos adversos como pérdida de audición reversible y tinnitus, breves exposiciones pueden ser toleradas y tener efectos sinérgicos con la quimioterapia (Vernieri et al., 2016).

Inhibidores de mTOR

Los inhibidores de mTOR, inducen efectos antitumorales mediante la inhibición de la síntesis de proteínas y la proliferación celular. Incluyen el fármaco rapamicina, y sus derivados everolimus y temsirolimus. Everolimus está aprobado actualmente para el tratamiento de cáncer renal avanzado, neuroendocrino bien diferenciado y los tumores de mama positivos para receptores de hormonas. Curiosamente, mTOR también está involucrado en el metabolismo de la glucosa

mediante la transcripción de HIF1 y, en consecuencia, sobrerregula GLUT1. Por esta razón, existe un fundamento sólido para la inhibición de mTOR y la glucólisis aeróbica. En particular, la combinación de inhibidores de mTOR con metformina podría producir los siguientes efectos sinérgicos: (i) la inhibición de mTOR mejorada a través de la activación de AMPK; (ii) reducción de la hiperglucemia inducida por la inhibición de mTOR, lo que podría dificultar parcialmente la actividad antitumoral de los inhibidores de mTOR. Actualmente, existe un estudio de fase I / II (NCT01529593) que está evaluando la combinación de los inhibidores de mTOR y metformina en tumores sólidos avanzados.

5. CONCLUSIONES

De la revisión realizada destaca:

1. Las necesidades energéticas y de determinados nutrientes de las células cancerosas son mayores en comparación con las células sanas.
2. Las alteraciones en las rutas metabólicas de nutrientes como glucosa, aminoácidos o lípidos en las células cancerosas son posibles dianas con potencial terapéutico.
3. La glucólisis aeróbica permite a las células cancerosas poder mantener el estado energético y el aporte de los precursores necesarios para la biosíntesis de macromoléculas, así como mantener la homeostasis del balance redox. Por eso, la inhibición de la glucólisis está siendo estudiada como diana terapéutica contra el cáncer.
4. De los fármacos en estudio con el metabolismo de la glucosa como diana, destaca metformina, con más de 80 ensayos clínicos, sola o combinada con fármacos anticancerosos.
5. Algunos tumores pueden depender del aporte exógeno de determinados aminoácidos no esenciales, como la glutamina, la arginina y la asparagina. El uso de fármacos que disminuyan los niveles disponibles de estos aminoácidos podría tener potencial terapéutico contra el cáncer. Este es el fundamento del uso de asparaginasa en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda.
6. Dentro de los fármacos en estudio que actúan sobre el metabolismo de los aminoácidos, destaca el inhibidor de la glutaminasa CB-839 que se encuentra en estudios clínicos.
7. Entre los fármacos cuya diana terapéutica se encuentra el metabolismo de los lípidos, destacan las estatinas como nueva estrategia contra el cáncer.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Agrawal V, Woo JH, Mauldin JP, Jo C, Stone EM, Georgiou G, et al. Cytotoxicity of human recombinant arginase I (Co)-PEG5000 in the presence of supplemental L-citrulline is dependent on decreased argininosuccinate synthetase expression in human cells. *Anticancer Drugs*. 2012; 23:51–64.
- Asociación española contra el cáncer. [Consultado en febrero 2018]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer>.
- Altenberg B, Greulich KO. Genes of glycolysis are ubiquitously overexpressed in 24 cancer classes. *Genomics*. 2004;84(6):1014–20.
- Baggstrom MQ, Qi Y, Koczywas M, Johnson EA, Millward MJ, Murphy SC, et al. A phase II study of AT-101 (gossypol) in chemotherapy-sensitive recurrent extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC). *J Thorac Oncol* 2011;6:1757–60.
- De Berardinis RJ, Chandel NS. Fundamentals of cancer metabolism. *Sci Adv* 2016;2.
- Berruti A, Bitossi R, Gorzegno G, Bottini A, Alquati P, De Matteis A et al. Time to progression in metastatic breast cancer patients treated with epirubicin is not improved by the addition of either cisplatin or lonidamine: final results of a phase III study with a factorial design. *J Clin Oncol*. 2002;15;20(20):4150-9.
- Bjarnadottir O, Romero Q, Bendahl PO, Jirstrom K, Ryden L, Loman N, et al. Targeting HMG-CoA reductase with statins in a window-of-opportunity breast cancer trial. *Breast Cancer Res Treatment*. 2013; 138: 499 – 508.
- Braghiroli MI, De Celis Ferrari ACR, Pfiffer TE, Alex AK, Nebuloni D, Carneiro AS, et al. Phase II trial of metformin and paclitaxel for patients with gemcitabine-refractory advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Ecancermedalscience* 2015;9:1–6.
- Cantor JR, Yoo TH, Dixit A, Iverson BL, Forsthuber TG, Georgiou G. Therapeutic enzyme deimmunization by combinatorial T-cell epitope removal using neutral drift. *Proc Natl Acad Sci* 2011;108:1272–7.
- Castells A, F. Rodríguez-Moranta, A. Soriano. Implicación de ciclooxigenasa 2 en el cáncer: utilidad de los coxib. *Rev Esp Reumatol*. 2003; 30(7): 386-92
- 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(6):726-36.
- Chan DA, Sutphin PD, Nguyen P, Turcotte S, Edwin W, Banh A, et al. Targeting GLUT1 and the Warburg Effect in Renal Cell Carcinoma by Chemical Synthetic Library. *Sci Transl Med* 2011;3.
- Chaturvedi S, Hoffman RM, Bertino JR. Exploiting methionine restriction for cancer treatment. *Biochem Pharmacol*. 2018;154:170-173.
- Chien -W-W, Allas S, Rachinel N, et al. Pharmacology, immunogenicity, and efficacy of a novel pegylated recombinant *Erwinia chrysanthemi*- derived L-asparaginase. *Invest New Drugs*. 2014;32(5):795–805.
- Colas C, Grewer C, Otte NJ, Gameiro A, Albers T, Singh K, et al. Ligand Discovery for the Alanine-Serine-Cysteine Transporter (ASCT2, SLC1A5) from Homology Modeling and Virtual Screening. *PLoS Comput Biol* 2015;11:1–22.
- Cramer SL, Saha A, Liu J, Tadi S, Tiziani S, Yan W et al. Systemic depletion of L-cyst(e)ine with cyst(e)inase increases reactive oxygen species and suppresses tumor growth. *Nat Med*. 2017;23(1):120-127.
- Dupuy F, Rabinovitch R, Lehu C, Jones RG, Siegel PM. Metabolic Plasticity as a Determinant of Tumor Growth and Metastasis *d e* 2016:5201–9.
- Elgogary A, Xu Q, Poore B, Alt J, Zimmermann SC, Zhao L, et al. Combination therapy with BPTES nanoparticles and metformin targets the metabolic heterogeneity of pancreatic cancer. *Proc Natl Acad Sci* 2016;113:E5328–36.
- J. M. M. Evans, L. A. Donnelly, A. M. Emslie-Smith, D. R. Alessi, A. D. Morris, Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*. 2005; 330: 1304–1305.
- Fernandes HS, Silva Teixeira CS, Fernandes PA, Ramos MJ, Cerqueira NMFS. Amino acid deprivation using enzymes as a targeted therapy for cancer and viral infections. *Expert Opin Ther Pat* 2017.
- Fernández-Medarde A, Santos E. Ras in cancer and developmental diseases. *Genes and Cancer*

2011;2:344–58.

- Feun LG, Marini A, Walker G, Elgart G, Moffat F, Rodgers SE, et al. Negative argininosuccinate synthetase expression in melanoma tumours may predict clinical benefit from arginine-depleting therapy with pegylated arginine deiminase. *Br J Cancer* 2012;106:1481–5.
- Fletcher M, Ramirez ME, Sierra RA, Raber P, Thevenot P, Al-Khami AA, et al. L-Arginine depletion blunts antitumor T-cell responses by inducing myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res* 2015.
- Sébastien L.Floor, Jacques E.Dumont, Carine Maenhaut, Eric Raspe. Hallmarks of cancer: of all cancer cells, all the time?. *Trends in Molecular Medicine*. 2012; 18 (9): 509-515.
- Fouad YA, Aanei C. Revisiting the hallmarks of cancer. *Am J Cancer Res* 2017;7:1016–36.
- Fung MKL, Chan GCF. Drug-induced amino acid deprivation as strategy for cancer therapy. *J Hematol Oncol* 2017.
- Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol* 2017;19:799–825.
- Garon EB, Christofk HR, Hosmer W, Britten CD, Bahng A, Crabtree MJ, et al. NIH Public Access 2015;140:443–52.
- Ghassan K. Abou-Alfa, Shukui Qin, Baek-Yeol Ryoo, Sheng-Nan Lu, Chia-Jui Yen, et al. Phase III randomized study of second line ADI-peg 20 (A) plus best supportive care versus placebo (P) plus best supportive care in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34: 4017-4017
- Gentric G, Mieulet V, Mechta-Grigoriou F. Heterogeneity in Cancer Metabolism: New Concepts in an Old Field. *Antioxid Redox Signal* 2017.
- Gibbs WW. Untangling the roots of cancer. *Sci Am* 2003;289:56–65.
- Gopalakrishnan V, Beth A. Helmink, Christine N. Spencer, Alexandre Reuben, Jennifer A. Wargo. The influence of the gut microbiome on cancer, immunity, and cancer immunotherapy. *Cancer cell*. 2018; 33 (4): 570-580.
- Guasco Herrera C, Chávez Servín JL, Ferriz Martínez RA, De La Torre Carbot K, Elton Puente E, García Gasca T. Poliaminas:Pequeños Gigantes De La Regulación Metabólica. *Rev Educ Bioquim* 2014;33:51–7.
- Han JY, Lee SH, Yoo NJ, Hyung LS, Moon YJ, Yun T, et al. A randomized phase II study of gefitinib plus simvastatin versus gefitinib alone in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2011; 17: 1553 – 60.
- Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell* 2014;100:57–70.
- Higgins MJ, Prowell TM, Blackford AL, Byrne C, Khouri NF, Slater SA, et al. A short-term biomarker modulation study of simvastatin in women at increased risk of a new breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131(3):915-24.
- Hu J, Cheung NK. Methionine depletion with recombinant methioninase: in vitro and in vivo efficacy against neuroblastoma and its synergism with chemotherapeutic drugs. *Int J Cancer*. 2009;124: 1700- 6.
- Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU. [Consultado en Febrero 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol>
- Isayev O, Rausch V, Bauer N, Liu L, Fan P, Zhang Y, et al. Inhibition of glucose turnover by 3-bromopyruvate counteracts pancreatic cancer stem cell features and sensitizes cells to gemcitabine. *Oncotarget* 2014;5:5177–89.
- Ishino K, Kudo M, Peng WX, Kure S, Kawahara K, Teduka K, et al. 2-Deoxy-D-glucose increases GFAT1 phosphorylation resulting in endoplasmic reticulum-related apoptosis via disruption of protein N-glycosylation in pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;501:668–73.
- Jae HJ1, Chung JW, Park HS, Lee MJ, Lee KC, Kim HC, et al. The antitumor effect and hepatotoxicity of a hexokinase II inhibitor 3-bromopyruvate: in vivo investigation of intraarterial administration in a rabbit VX2 hepatoma model. *Korean J Radiol*. 2009;10(6):596-603.
- Jang M, Kim SS, Lee J. Cancer cell metabolism: Implications for therapeutic targets. *Exp Mol Med* 2013;45:e45-8.

- Kawaguchi K, Miyake K, Han Q, Li S, Tan Y, Igarashi K et al. Targeting altered cancer methionine metabolism with recombinant methioninase (rMETase) overcomes partial gemcitabine-resistance and regresses a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude mouse model of pancreatic cancer. *Cell Cycle*. 2018; 21:1-6.
- Kordes S, Pollak MN, Zwinderman AH, Mathôt RA, Weterman MJ, Beeker A et al. Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):839-47.
- Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooji TM, Roos-Blom MJ et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402–2416.
- Kumar NB, Pow-sang J, Egan KM, Spiess PE, Salup R, Helal M, et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Green Tea Catechins for Prostate Cancer Prevention 2016;8:879–87.
- Kv V. Methionine Metabolism in Humans: New Perspectives on Epigenetic Inheritance. *J Mol Genet Med* 2014;08:8–11.
- Le HK, Graham L, Cha E, Morales JK, Manjili MH, Bear HD. Gemcitabine directly inhibits myeloid derived suppressor cells in BALB/c mice bearing 4T1 mammary carcinoma and augments expansion of T cells from tumor-bearing mice. *Int Immunopharmacol*. 2009; 9:900–9.
- De Lena M, Lorusso V, Latorre A, Fanizza G, Gargano G, Caporusso L et al. Paclitaxel, cisplatin and lonidamine in advanced ovarian cancer. A phase II study. *Eur J Cancer*. 2001;37(3):364-8.
- Li L, Fath MA, Scarbrough PM, Watson WH, Spitz DR. Combined inhibition of glycolysis, the pentose cycle, and thioredoxin metabolism selectively increases cytotoxicity and oxidative stress in human breast and prostate cancer. *Redox Biol* 2015;4:127–35.
- Liu H, Zhang W, Wang K, Wang X, Yin F, Li C, et al. Methionine and cystine double deprivation stress suppresses glioma proliferation via inducing ROS/autophagy. *Toxicol Lett* 2015;232:348–55.
- Liu Y, Cao Y, Zhang W, Bergmeier S, Qian Y, Akbar H, et al. A Small-Molecule Inhibitor of Glucose Transporter 1 Downregulates Glycolysis, Induces Cell-Cycle Arrest, and Inhibits Cancer Cell Growth In Vitro and In Vivo. *Mol Cancer Ther* 2012;11:1672–82.
- López-Lázaro M. Stem cell division theory of cancer. *Cell Cycle* 2015a;14:2547–8.
- López-Lázaro M. Selective amino acid restriction therapy (SAART): a non-pharmacological strategy against all types of cancer cells. *Oncoscience* 2015b;2.
- Lucarelli G, Galleggiante V, Rutigliano M, Sanguedolce F, Cagiano S, Bufo P, et al. Metabolomic profile of glycolysis and the pentose phosphate pathway identifies the central role of glucose-6-phosphate dehydrogenase in clear cell-renal cell carcinoma. *Oncotarget* 2015;6:13371–86.
- Oliver D. K. Maddocks, Celia R. Berkers, Susan M. Mason, Liang Zheng, Karen Blyth, Eyal Gottlieb, Karen H. Vousden. Serine starvation induces stress and p53-dependent metabolic remodelling in cancer cells. *Nature*. 2013; 493:542–546.
- De Marinis F, Rinaldi M, Ardizzoni A, Bruzzi P, Pennucci MC, Portalone L, et al. The role of vindesine and lonidamine in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase III randomized FONICAP trial. *Italian Lung Cancer Task Force. Tumori*. 1999 ;85(3):177-82.
- Maschek G, Savaraj N, Priebe W, Braunschweiger P, Hamilton K, Tidmarsh GF, et al. 2-Deoxy-D-glucose Increases the Efficacy of Adriamycin and Paclitaxel in Human Osteosarcoma and Non-Small Cell Lung Cancers in Vivo. *Cancer Res* 2004;64:31–4.
- Masumoto N, Kadoya T, Sasada S, Emi A, Arihiro K, Okada M. Intratumoral heterogeneity on dedicated breast positron emission tomography predicts malignancy grade of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018; 10.1007/10549-018-4791-1.
- McLarty J, Bigelow RL, Smith M, Elmajian D, Ankem M, Cardelli JA. Tea polyphenols decrease serum levels of prostate-specific antigen, hepatocyte growth factor, and vascular endothelial growth factor in prostate cancer patients and inhibit production of hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in vitro. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2009;2(7):673-82.
- Medina RA, Owen GI. Glucose transporters: expression, regulation and cancer. *Biol Res*. 2002;35(1):9-26.

- Menendez JA, Lupu R. Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007; 7: 763 – 77.
- van der Mijn JC, Panka DJ, Geissler AK, Verheul HM, Mier JW. Novel drugs that target the metabolic reprogramming in renal cell cancer. *Cancer Metab* 2016.
- Moore JD, Staniszevska A, Shaw T, D'Alessandro J, Davis B, Surgenor A, et al. VER-246608, a novel pan-isoform ATP competitive inhibitor of pyruvate dehydrogenase kinase, disrupts Warburg metabolism and induces context-dependent cytostasis in cancer cells. *Oncotarget* 2014;5:12862–76.
- Narayan Biswal B, Narayan Das S, Kumar Das B, Rath R. Alteration of cellular metabolism in cancer cells and its therapeutic prospects. *J Oral Maxillofac Pathol* 2017;21:244–51.
- Nath K, Guo L, Nancolas B, Nelson DS, Shestov AA, Lee S-C, et al. Mechanism of Antineoplastic Activity of Lonidamine HHS Public Access Graphical Abstract. vol. 1866. 2016.
- 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; 14: 202 – 8.
- Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV, Ladanyi A, Buell-Gutbrod R, Zillhardt MR, et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat Med*. 2011; 17: 1498– 503.
- Nisticò C, Garufi C, Milella M, D'Ottavio AM, Vaccaro A, Fabi A, Terzoli E. Weekly epirubicin plus lonidamine in advanced breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 1999;56(3):233-7.
- Organización mundial de la salud. [Consultado en Febrero 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/es/>
- Oudard S, Carpentier A, Banu E, Fauchon F, Celerier D, Poupon MF et al. Time to progression in metastatic breast cancer patients treated with epirubicin is not improved by the addition of either cisplatin or lonidamine: final results of a phase III study with a factorial design. *J Neurooncol*. 2003;63(1):81-6.
- Papaldo P, Lopez M, Cortesi E, Cammilluzzi E, Antimi M, Terzoli E, et al. Addition of either lonidamine or granulocyte colony-stimulating factor does not improve survival in early breast cancer patients treated with high-dose epirubicin and cyclophosphamide. *J Clin Oncol*. 2003;21(18):3462-8.
- Pollak M. Repurposing biguanides to target energy metabolism for cancer treatment. *Nat Med* 2014;20:591–3.
- Qing G, Li B, Vu A, Skuli N, Walton ZE, Mayes PA, et al. ATF4 Regulates MYC-mediated Neuroblastoma Cell Death upon Glutamine 2013;22:631–44.
- Raez LE, Papadopoulos K, Ricart AD, Chiorean EG, Dipaola RS, Stein MN et al. A phase I dose-escalation trial of 2-deoxy-D-glucose alone or combined with docetaxel in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(2):523-30.
- Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Farmacología*. 8º ed. Madrid: Elsevier España; 2016.
- Renner K, Singer K, Koehl GE, Geissler EK, Peter K, Siska PJ, et al. Metabolic hallmarks of tumor and immune cells in the tumor microenvironment. *Front Immunol* 2017;8:1–11.
- Rieger J, Bähr 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;45:1843–52. doi:10.3892/ijo.2014.2382.
- Robert K. Murray, David A. Bender, Kathleen M. Botham, Peter J. Kennelly, Victor W. Rodwell, P. Anthony Wil. *Bioquímica ilustrada*. 29º ed. Madrid: McGraw-Hill Education; 2013.
- Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily spirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2011; 377: 31 – 41.
- A. Sacco, J. Nor, E. Belile, A. Sukari, D. Chepeha, C. Bradford et al. Phase 2 Trial of AT-101 in combination with docetaxel for recurrent, locally advanced, or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) management of recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Red Journal*. 2014;88(2): 507.
- Sarah E. R. Halford, Paul Jones, Steve Wedge, Sandra Hirschberg, Sidath Katugampola, Gareth Veal et al. A first-in-human first-in-class (FIC) trial of the monocarboxylate transporter 1 (MCT1) inhibitor AZD3965 in patients with advanced solid tumours. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 2516-2516.

- Singh G, Akcakanat A, Sharma C, Luyimbazi D, Naff KA, Meric-Bernstam F. Effect of Leucine Restriction on Akt/mTOR Signaling in Breast Cancer Cell Lines In Vitro and In Vivo. *Nutr Cancer* 2011;63:264.
- Singleterry J, Sreedhar A, Zhao Y. Components of cancer metabolism and therapeutic interventions. *Mitochondrion* 2014a;17:50–5.
- Singleterry J, Sreedhar A, Zhao Y. Components of cancer metabolism and therapeutic interventions. *Mitochondrion* 2014b.
- Mark N. Stein, Maha Hussain, Walter M. Stadler, Glenn Liu, Irina V. Tereshchenko, Susan Goodin et al. A Phase II Study of AT-101 to Overcome Bcl-2 Mediated Resistance to Androgen Deprivation Therapy in Patients with Newly Diagnosed Castration Sensitive Metastatic Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2016 Feb;14(1):22-7
- Sullivan MR, Vander Heiden MG. When cancer needs what's non-essential. *Nat Cell Biol* 2017.
- Swiecicki PL, Bellile E, Sacco AG, Pearson AT, Jeremy M, Malloy K, et al. A phase II trial of the BCL-2 homolog domain 3 mimetic AT-101 in combination with docetaxel for recurrent, locally advanced, or metastatic head and neck cancer 2016;34:481–9.
- Tang X, Wu J, Ding CK, Lu M, Keenan MM, Lin CC et al. Cystine Deprivation Triggers Programmed Necrosis in VHL-Deficient Renal Cell Carcinomas. *Cancer Res*. 2016;76(7):1892-903.
- Tan-Shalaby JL, Carrick J, Edinger K, Genovese D, Liman AD, Passero VA, et al. Modified Atkins diet in advanced malignancies - Final results of a safety and feasibility trial within the Veterans Affairs Pittsburgh Healthcare System. *Nutr Metab* 2016;13:1–12.
- Tang X, Ding C-K, Wu J, Sjol J, Wardell S, George D, et al. Cystine addiction of triple negative breast cancer associated with EMT augmented death signaling HHS Public Access. *Oncogene* 2017;36:4235–42.
- Thupari JN, Landree LE, Ronnett GV, Kuhajda FP. C75 increases peripheral energy utilization and fatty acid oxidation in diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99: 9498 – 502.
- Vernieri C, Casola S, Foiani M, Pietrantonio F, de Braud F, Longo V. Targeting cancer metabolism: Dietary and pharmacologic interventions. *Cancer Discov* 2016;6:1315–33.
- Vinayak S, Schwartz EJ, Jensen K, Lipson J, Alli E, McPherson L, et al. A clinical trial of lovastatin for modification of biomarkers associated with breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Nov;142(2):389-98.
- Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med*. 2004; 10:789-799.
- Wang H, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1084–150.
- Wang Q, Hardie RA, Hoy AJ, Van Geldermalsen M, Gao D, Fazli L, et al. Targeting ASCT2-mediated glutamine uptake blocks prostate cancer growth and tumour development. *J Pathol* 2015;236:278–89.
- Wood TE, Dalili S, Simpson CD, Hurren R, Mao X, Saiz FS, et al. A novel inhibitor of glucose uptake sensitizes cells to FAS-induced cell death. *Mol Cancer Ther* 2008;7:3546–55.
- Xiao F, Wang C, Yin H, Yu J, Chen S, Fang J, et al. Leucine deprivation inhibits proliferation and induces apoptosis of human breast cancer cells via fatty acid synthase. *Oncotarget* 2016;7.
- Yang TS, Lu SN, Chao Y, Sheen IS, Lin CC, Wang TE, Chen SC, Wang JH, Liao LY, Thomson JA, et al. A randomised phase II study of pegylated arginine deiminase (ADI-PEG 20) in Asian advanced hepatocellular carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2010;103(7):954–60
- Yau T, Cheng PN, Chan P, Chan W, Chen L, Yuen J, et al. A phase 1 dose-escalating study of pegylated recombinant human arginase 1 (Peg-rhArg1) in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs*. 2013; 31:99–107.
- Ye J, Huang Q, Xu J, Huang J, Wang J, Zhong W, et al. Targeting of glutamine transporter ASCT2 and glutamine synthetase suppresses gastric cancer cell growth. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144:1–13.
- Yuying T. Methioninase formulations and use in diagnostic methods patent. US 6231854. 2001.
- Zeng Y, Ma J1 Xu L, Wu D. Natural Product Gossypol and Its Derivatives in Precision Cancer Medicine. *Curr Med Chem*. 2017; 23.