

Metabolismo mitocondrial: terapias que suponen el futuro del tratamiento del cáncer

Mitochondrial metabolism: therapies that represent the future of cancer treatment

Carolina García-Callejas ¹ <https://orcid.org/0009-0009-7286-0521>

Mariana Amores-Torres ¹ <https://orcid.org/0009-0002-2704-5025>

Yesdel Acosta-Castro ^{1*} <https://orcid.org/0009-0008-8472-3690>

¹Facultad de Biología. Universidad de La Habana, Cuba

***Autor para la correspondencia. Correo electrónico:** yesdel.universidad@gmail.com

Recibido: 06/07/2023

Aprobado: 06/07/2023

RESUMEN

Introducción: El cáncer es uno de los padecimientos con mayor incidencia en la población mundial, esto conlleva a numerosas investigaciones encaminadas a tratar esta enfermedad. En algunas se estudia la estrecha relación existente entre la actividad mitocondrial y el desarrollo de los tumores.

Objetivo: Describir los puntos clave del metabolismo mitocondrial que pudieran constituir dianas en el tratamiento del cáncer.

Método: Se realizó la revisión bibliográfica en las bases de datos SciELO, PubMed, Web of Science y Google Académico. Se empleó como estrategia de búsqueda la combinación de términos en español e inglés. Se seleccionaron 23 referencias.

Desarrollo: Las mitocondrias son orgánulos que cumplen numerosas funciones en el entorno celular; su dinámica influye y a menudo orquesta no solo el metabolismo sino también eventos complejos de señalización, división, diferenciación, senescencia y muerte celular. Las mitocondrias de las células tumorales difieren de las células normales en sus características. Las enzimas serina hidroximetiltransferasa 2, metilentetrahidrofolato deshidrogenasa 2 y la ARN metiltransferasa 3 constituyen puntos clave del metabolismo mitocondrial. Estas enzimas representan objetivos farmacológicos en el diseño de compuestos inhibidores que pudieran combinarse con los fármacos tradicionales para el tratamiento del cáncer. La dieta cetogénica promueve un efecto antiproliferativo en las células cancerosas mediante la creación de un entorno metabólico desfavorable.

Conclusiones: El estudio del metabolismo mitocondrial para el desarrollo de fármacos brinda nuevas perspectivas en la lucha contra el cáncer. Las enzimas de las principales rutas metabólicas mitocondriales son factores de pronóstico en la supervivencia y las recidivas de la enfermedad.

Palabras clave: mitocondria, metabolismo mitocondrial, cáncer, dieta cetogénica

ABSTRACT

Introduction: Cancer is one of the diseases with the highest incidence in the world, which leads to numerous investigations aimed at treating it. Some of them study the close relationship between mitochondrial activity and tumor development.

Objective: To describe the key points of mitochondrial metabolism that could be targets for cancer treatment.

Method: A literature review was carried out in SciELO, PubMed, Web of Science and Google Scholar databases. The search strategy used was a combination of terms in Spanish and English. Twenty-three references were selected.

Development: Mitochondria are organelles that fulfill numerous functions in the cellular environment; their dynamics influence, and often orchestrate, not only metabolism but also complex events of division, differentiation, senescence and cell death. Tumor cell mitochondria differ from normal cells in their characteristics. The enzymes serine hydroxymethyltransferase 2,

methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 2 and RNA methyltransferase 3 are key points of mitochondrial metabolism. These enzymes represent pharmacological targets in the design of inhibitory compounds that could be combined with traditional drugs for cancer treatment. The ketogenic diet promotes an antiproliferative effect on cancer cells by creating an unfavorable metabolic environment.

Conclusions: The study of mitochondrial metabolism for drug development offers new perspectives to fight against cancer. The enzymes of the main mitochondrial metabolic pathways are prognostic factors in survival and disease recurrence.

Keywords: Mitochondria; Mitochondrial metabolism; Cancer; Ketogenic diet

Introducción

El cáncer constituye la segunda causa de muerte a nivel mundial y, de acuerdo con las estadísticas del año 2021, cerca de 10 millones de muertes se adjudicaron a las enfermedades neoplásicas.⁽¹⁾ En Cuba, en ese mismo año, el cáncer constituyó la segunda causa de muerte con más de 26 000 fallecidos, solo superada por las enfermedades cardiovasculares.⁽²⁾ En consecuencia, resulta necesaria la búsqueda continua de alternativas terapéuticas que complementen o mejoren los tratamientos convencionales de esta enfermedad.

El cáncer es una enfermedad en la que algunas células se multiplican sin control y se diseminan a otras partes del cuerpo. La mayor parte de los tumores malignos afectan el ADN de las células somáticas, esto desencadena la invasión a los tejidos adyacentes y periféricos. Las investigaciones relacionadas con esta enfermedad se remontan al siglo XX; sin embargo, debido a las limitaciones tecnológicas, no fue hasta hace pocas décadas que se comenzaron a obtener resultados significativos en el esclarecimiento de los mecanismos moleculares que rigen estos procesos.⁽²⁾

A nivel mundial, el cáncer representa un reto para los servicios sanitarios. Aún los tratamientos actuales como la quimioterapia y la radioterapia, presentan efectos indeseables, esto implica que la comprensión de la genética molecular de esta enfermedad podría tener un impacto favorable en su diagnóstico, tratamiento y pronóstico.⁽²⁾

Otto Warburg, en la década de 1920, sugirió que el cáncer es una enfermedad metabólica causada por un daño irreversible en la respiración celular. Describió que las células tumorales usan el exceso de glucosa para producir lactato a través de la glucólisis aeróbica, conocido como efecto Warburg, con el objetivo de cumplir con los requisitos nutricionales y energéticos para una rápida replicación del genoma. Por tanto, las células cancerosas dependen en gran medida de la fermentación de la glucosa a lactato para sus demandas metabólicas, incluso bajo un suministro suficiente de oxígeno.^(3,4, 5,6)

Las moléculas transportadoras de glucosa en las superficies de las células tumorales han mostrado una regulación positiva sustancial. Además, se ha informado que algunas enzimas glucolíticas, como la hexoquinasa 2, la lactato deshidrogenasa-A, la fosfofructoquinasa y la piruvato quinasa-M2, están sobreexpresadas. La función anormal de las enzimas del ciclo de los ácidos tricarboxílicos en las células cancerosas causa una reducción notable en la producción de ATP a través de la disminución de la fosforilación oxidativa y la glucólisis mejorada.^(3,4,5,6)

Por otro lado, la secreción de ácido láctico se incrementa durante el aumento de la glucólisis y puede disminuir el pH extracelular alrededor del tumor. Esta acidosis induce la muerte celular normal, mejora la angiogénesis, deteriora la matriz extracelular y suprime las respuestas inmunes específicas del antígeno tumoral, lo que causa la metástasis. En consecuencia, los tumores se vuelven más agresivos y desmoplásicos.^(3,4,5,6)

Además, la glucólisis genera NADPH a través de la vía de las pentosas fosfato, que al producir glutatión disminuye la muerte inducida por las especies reactivas del oxígeno (ROS) en las células cancerosas. En este sentido, las cadenas carbonadas en las células cancerosas se utilizan como precursores para producir materiales esenciales de proliferación celular, incluidos ácidos nucleicos, proteínas y lípidos. Ante estos hallazgos, el cáncer es una enfermedad sistémica crónica con una fuerte peculiaridad metabólica que, teóricamente, representa un objetivo ideal para las terapias metabólicas.^(3,4,5,6)

En la actualidad se llevan a cabo numerosos proyectos de investigación que persiguen encontrar formas de tratar la enfermedad causando el menor daño posible en los pacientes.

Una de estas ramas estudia la estrecha relación que existe entre la actividad mitocondrial y el desarrollo de los tumores.⁽⁷⁾

Varias vías metabólicas mitocondriales que incluyen la fosforilación oxidativa, los ácidos grasos, la glutamina y el metabolismo del carbono, se alteran en los tumores a causa de mutaciones en los oncogenes y genes supresores de tumores, así como en las enzimas metabólicas. Esto da como resultado una reprogramación metabólica que sostiene la rápida proliferación celular y puede conducir a un aumento de las ROS utilizadas por las células cancerosas para mantener las vías de señalización pretumorigénicas, al tiempo que se evita la muerte celular.⁽⁷⁾

El conocimiento adquirido sobre la importancia del metabolismo mitocondrial en el cáncer se traduce en la actualidad en la práctica clínica. De ahí que se necesite un análisis genómico, transcriptómico y metabólico detallado de los tumores para el desarrollo de tratamientos más precisos.⁽⁷⁾

En el abordaje de una enfermedad tan compleja resulta imprescindible la combinación de estrategias terapéuticas. Este artículo tiene el propósito de describir los puntos clave del metabolismo mitocondrial que pudieran constituir dianas en el tratamiento del cáncer. Además, se hace alusión a las dietas cetogénicas como terapias complementarias para restablecer la función mitocondrial.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos SciElo, PubMed, Web of Science y Google Académico. Se empleó como estrategia de búsqueda la combinación de términos en español e inglés, que relacionan el metabolismo mitocondrial y el cáncer, con el propósito de describir los puntos clave del metabolismo mitocondrial que pudieran constituir dianas en el tratamiento del cáncer. Se seleccionaron 23 referencias, el 70% publicadas en los últimos cinco años.

Desarrollo

Uno de los mayores retos en la terapia del cáncer consiste en determinar cuán efectiva será una línea de tratamiento, pues la resistencia a procedimientos convencionales como la quimioterapia es recurrente. Muchas veces, el uso de agentes quimioterapéuticos no logra evitar recaídas o recidivas, ya que se ven limitados a eliminar solo una parte del tumor, mientras que permanecen intactas aquellas células con resistencia innata a los fármacos.⁽³⁾ Es aquí donde el empleo de las mitocondrias como biomarcadores presupone novedosas aproximaciones terapéuticas.⁽⁸⁾

Las mitocondrias son orgánulos que cumplen numerosas funciones en el entorno celular; su dinámica influye y a menudo orquesta no solo el metabolismo sino también eventos complejos de señalización, como los relacionados con la regulación de la pluripotencia en las células madre, la división, diferenciación, senescencia y muerte celular. Sin embargo, son las propias mitocondrias las que crean las condiciones para la proliferación de las células cancerígenas.⁽⁹⁾

En las células cancerosas se ha observado un desbalance en los procesos de fusión y fisión, esto provoca un aumento en la fragmentación de sus mitocondrias. Lo anterior trae como consecuencia una disminución de la actividad del complejo I de la cadena de transporte de electrones, favorece la glucólisis, limita la acumulación de ROS y disminuye la respuesta a terapias citotóxicas.⁽⁹⁾

Una posible explicación para la situación inicial sería la susceptibilidad a la quimioterapia de células con poblaciones numerosas de mitocondrias, en contraposición con otras que cuentan con menores números de estas. Estudios realizados en células HeLa revelaron que el contenido mitocondrial modula los niveles de todas las proteínas involucradas en la apoptosis. En determinados tipos de cáncer como la leucemia, se ha observado un aumento de la masa mitocondrial y de la tasa de consumo de oxígeno, que permitió la eliminación de las células cancerosas por fármacos inhibidores de la síntesis de proteínas mitocondriales.⁽⁸⁾

Por otro lado, en un estudio realizado utilizando la técnica de Arreglos de Proteínas en Fase Inversa en la plataforma PROTEOmAb, se determinó que las enzimas de las principales rutas metabólicas (fosforilación oxidativa, oxidación de los ácidos grasos y el metabolismo de un

carbono [C1]) constituyen factores de pronóstico en la supervivencia y las recidivas de la enfermedad. Además, se detectó la sobre-expresión del IF1 (Inhibidor fisiológico 1) de la enzima que sintetiza el ATP en el análisis proteómico en algunos tipos de cáncer como el carcinoma, esto propicia un incremento de la glucólisis en el tumor.⁽¹⁰⁾

Esto aparentemente beneficiaría la proliferación y supervivencia de las células cancerosas. Sin embargo, no sucede así, los investigadores demostraron que esta sobre-expresión de IF1 previene la enfermedad metastásica al favorecer un fenotipo menos invasivo. Por consiguiente, las investigaciones anteriormente citadas ofrecen una mayor perspectiva sobre el desarrollo de terapias dirigidas a marcadores metabólicos de la mitocondria, pues las mitocondrias de las células tumorales presentan características diferentes a las de las células normales, que pueden emplearse en el diseño de fármacos.⁽¹⁰⁾

En la actualidad no existen medicamentos contra el cáncer que se dirijan específicamente a una de las principales vías metabólicas mitocondriales: el metabolismo de un carbono (C1). El metabolismo mitocondrial C1, incluida la enzima serina hidroximetiltransferasa 2 (SHMT2), proporciona unidades de glicina, NAD(P)H y ATP para las reacciones biosintéticas citosólicas, mas genera metabolitos críticos de purina, timidilato y glicinas esenciales para la proliferación celular y la progresión tumoral; por tanto está implicada en el fenotipo oncogénico en una amplia gama de cánceres.⁽¹¹⁾

Se empleó la modelación molecular para el diseño de nuevas moléculas pirrolo[3,2-d]pirimidina dirigidas a inhibir el metabolismo mitocondrial C1 de la enzima SHMT2. Esto permitió la obtención de los inhibidores AGF291, AGF320, AGF347 y el estudio de sus efectos antitumorales in vitro.⁽¹¹⁾

SHMT2 es inducida por estrés hipóxico en células con mutación Myc y es esencial para la supervivencia de las células cancerosas en el microambiente tumoral hipóxico y deficiente en nutrientes. Las células knockout (KO) para SHMT2 o la metilentetrahidrofolato deshidrogenasa 2 (MTHFD2) son viables y tumorigénicas (aunque con tasas de crecimiento disminuidas) en condiciones ricas en nutrientes, pues la reversión de la serina hidroximetiltransferasa 1 (SHMT1)

citosólica (serina a glicina) proporciona suficientes unidades de C1 para mantener cierto nivel de biosíntesis de nucleótidos de novo.^(11,12)

Sin embargo, SHMT1 solo restablece una pequeña fracción de C1 en células de tipo salvaje (WT). También, SHMT1 es incapaz de producir la glicina necesaria para la biosíntesis de proteínas, nucleótidos y glutatión; así pues permite que las células KO para SHMT2 y MTHFD2 sean auxótrofas de glicina.^(11,12)

En el estudio se describió una nueva serie de compuestos pirrolo[3,2-d]pirimidina 5-sustituidos que inhiben a SHMT2 y SHMT1. Los compuestos empleados (AGF291, AGF320 y AGF347) mostraron eficacias antitumorales in vitro de amplio espectro contra líneas celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas (H460), colon (HCT116) y páncreas (MIA PaCa-2). Como AGF347 mostró in vitro la actividad más potente de la serie, se probó in vivo en modelos de xenoinjerto MIA PaCa-2 en ratones SCID.⁽¹¹⁾

AGF347 mostró una alta eficacia in vivo, superior a la gemcitabina, incluso a bajas dosis, lo que resultó un retraso en el crecimiento tumoral y una respuesta completa en el 20% de los animales tratados. En los animales donde existió remisión parcial, se produjo una reducción significativa de la masa tumoral diez días después de la última dosis, esto indicó un impacto a largo plazo de los poliglutamatos AGF347 asociados con la inhibición de la diana.⁽¹¹⁾

En otro estudio se analizó el inhibidor SHIN2 de SHMT y su relación con el metotrexato, tratamiento estándar para la leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T). Se concluyó que el uso de este inhibidor incrementa la supervivencia en la LLA-T primaria en ratones: la administración de dosis bajas de metotrexato sensibiliza a las células humanas Molt4 a SHIN2 y aquellas células que eran resistentes al metotrexato in vitro se mostraron sensibles al SHIN2. Además, se observó la sinergia entre SHIN2 y el metotrexato en la LLA-T primaria de ratón y en un xenoinjerto humano in vivo, que incrementó la tasa de supervivencia.⁽¹³⁾

Por otro lado, según la Dra. Michaela Frye, jefa de la División de Mecanismos Reguladores de la Expresión Génica del Centro Alemán de Investigaciones del Cáncer (DKFZ), por primera vez se

demonstró un vínculo directo entre la actividad del ARNt mitocondrial y las metástasis del cáncer.⁽¹⁴⁾

El equipo dirigido por la Dra. Frye descubrió que existen dos modificaciones del ARN que dependen de la actividad de la enzima ARN metiltransferasa 3 (NSUN3): 5-metilcitosina (m5C) y su derivado 5-formilcitosina (f5C), responsables de las metástasis. Se evidenció que la proteína mitocondrial NSUN3 regula la producción de nuevas proteínas, necesarias para el funcionamiento de la cadena de transporte de electrones y asegurar de este modo un consumo energético eficiente en la célula.⁽¹⁴⁾

Los resultados de la investigación muestran que la m5C del ARN mitocondrial es esencial para la regulación dinámica de la tasa de traducción mitocondrial, por eso dirige la reprogramación metabólica durante la metástasis. Las células tumorales con niveles bajos de m5C en las mitocondrias disminuyen su fosforilación oxidativa (FOSOX), de manera que, dependen de la glucólisis para la producción de energía. No obstante, el cambio metabólico inverso de la glucólisis a la FOSOX promueve la invasión de las células tumorales y la metástasis.⁽¹⁴⁾

Solo las células cancerosas con altos niveles de m5C y f5C, que aceleran la traducción mitocondrial e impulsan la FOSOX, invaden la matriz extracelular y se diseminan a partir de los tumores primarios. Tanto la prevención de la formación de m5C como la inhibición farmacológica de la traducción mitocondrial inhiben las metástasis in vivo.⁽¹⁴⁾

Para comprender cómo los niveles reducidos de m5C mitocondrial afectan la tumorigénesis, en el estudio se examinaron histológicamente los tumores primarios. De acuerdo con la observación de que la inhibición de la metilación aumenta la glucólisis in vitro, los tumores depletados de NSUN3 también mostraron un aumento de la glucólisis y una regulación positiva del transportador de glucosa 1 (GLUT1). Debido a que las células cancerosas usan fácilmente la glucólisis para generar energía, incluso cuando hay oxígeno disponible (efecto Warburg), es sorprendente que el crecimiento del tumor primario no se afectó por la pérdida de NSUN3.⁽¹⁴⁾

Para identificar la expresión de genes dirigida por las mitocondrias que se correlacionó con las metástasis, se realizó un perfil transcripcional de tumores primarios con expresión o ausencia de NSUN3. Se identificaron 1708 transcritos que comúnmente estaban desregulados en

tumores depletados de NSUN3. Como se esperaba, los transcritos que se expresaron de manera diferencial contenían genes que codifican reguladores de la actividad mitocondrial, como la NADH deshidrogenasa, la oxidorreductasa y transportadores de electrones.⁽¹⁴⁾

La categoría de ontología génica (GO) más significativamente enriquecida contenía genes que codifican componentes estructurales tanto de mitocondrias como de ribosomas citoplásmicos. Todos los reguladores ribosómicos identificados estaban regulados negativamente en ausencia de NSUN3, de este modo se confirmó que la proteostasis global se adaptó a la baja síntesis de proteínas mitocondriales. El análisis de componentes principales utilizando todos los genes mitocondriales transcritos (n = 1158; MitoCarta2.0) separa claramente los tumores según la expresión de NSUN3. Este efecto fue altamente reproducible e independiente del shRNA (Short Hairpin RNA).^(14,15)

Se detectó que los ARN que codifican las proteínas de la ruta FOSOX fueron los más reprimidos en ausencia de NSUN3. Todas las proteínas codificadas en las mitocondrias que forman los complejos I, III, IV y V estaban reguladas negativamente. La única excepción fue el complejo II, que no contenía subunidades codificadas en las mitocondrias y, por lo tanto, no se afectó directamente por la depleción de NSUN3.^(14,15)

El análisis de enriquecimiento de conjuntos de genes (GSEA) confirmó aún más la expresión reducida de los reguladores de FOSOX, también identificó una correlación positiva con los reguladores de la hipoxia y los inhibidores de las metástasis. Por lo tanto, los datos experimentales indican que el perfil transcripcional de los tumores depletados de NSUN3 está determinado por la actividad mitocondrial y que el tRNA-Met mitocondrial hipomodificado reprograma metabólicamente los tumores primarios.⁽¹⁴⁾

Si la regulación de la traducción mitocondrial mediante la modificación del mt-tRNA-Met es la única función de NSUN3, la inhibición del proceso sin afectar la síntesis de proteínas citoplasmáticas podrá reducir todas las funciones celulares observadas dependientes de NSUN3. Varias clases de antibióticos, como las gliciliclinas, las oxazolidinonas y el anfenicol, también se dirigen a los ribosomas mitocondriales, ya que los mecanismos de síntesis de proteínas

mitocondriales y procarióticas son muy similares. Solo el tratamiento de células cancerosas con linezolid, cloranfenicol, tigeciclina o doxiciclina suprime la síntesis de proteínas mitocondriales, reduce la capacidad de FOSOX y aumenta la tasa de acidificación extracelular.⁽¹⁴⁾

Sin embargo, ambas estrategias terapéuticas de inhibición de la traducción mitocondrial y de NSUN3 no se dirigen específicamente a las células cancerosas. Los efectos secundarios de la inhibición sistémica, a largo plazo, de la traducción mitocondrial y el uso recurrente de antibióticos están bien documentados. Los pacientes con mutaciones de pérdida de función en el gen nsun3 sobreviven, pero presentan deficiencias en el complejo de la cadena respiratoria mitocondrial. No obstante, no se han informado los siguientes efectos secundarios en animales tratados con antibióticos: hinchazón de la cara o el hocico, erupciones en la piel y diarrea.⁽¹⁴⁾

Vale la pena considerar la inhibición de las modificaciones del ARN mitocondrial como una opción terapéutica competente para detener la proliferación de células cancerosas en las últimas etapas del desarrollo del tumor. En conclusión, NSUN3 es un objetivo farmacológico prometedor porque es la única enzima responsable de la formación de m5C mitocondrial.⁽¹⁴⁾

Al funcionar las mitocondrias de manera defectuosa en células cancerosas, la fosforilación oxidativa, el empleo de ácidos grasos y de cuerpos cetónicos para la síntesis de ATP resulta, por consiguiente, imposible.⁽¹⁶⁾ Adoptar la dieta cetogénica, alta en grasas y baja en glucosa como método alternativo y complementario resulta conveniente, ya que conduce a la inanición celular y a la privación de energía en las células cancerosas, mientras que las células sanas pueden usar glucosa o cuerpos cetónicos y sobrevivir.⁽¹⁷⁾

Es importante mencionar que es de menos costo, más segura y sencilla de administrar que los tratamientos convencionales contra el cáncer. Además, los niveles reducidos de glucosa en sangre disminuyen la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), que son actores importantes en el crecimiento y la proliferación de las células cancerosas.⁽³⁾

La disminución de los niveles de glucosa también favorece la reducción de los sustratos necesarios tanto en la vía glucolítica como en las pentosas fosfato, lo que a su vez conduce a

una disminución de la energía celular y la síntesis de glutatión y de precursores de nucleótidos.⁽¹⁴⁾

Las dietas cetogénicas se asocian con una proliferación celular reducida, crecimiento tumoral impedido, inflamación reducida, neovascularización y angiogénesis, y aumento de la apoptosis.⁽¹⁷⁾ La inflamación es un término utilizado para describir varias respuestas de los tejidos corporales vascularizados a lesiones y enfermedades crónicas. Involucra muchos factores solubles, que incluyen citocinas, quimiocinas, factores de transcripción, y tiene implicaciones reales para el cáncer.⁽¹⁸⁾

En algunos cánceres, existe un estado inflamatorio antes de que ocurra la transformación maligna, mientras que, en otros tipos de inflamación, por el contrario, funciona como un promotor que favorece la tumorigénesis, el crecimiento, la metástasis y reduce la eficacia de la terapia. Los efectos antiinflamatorios de las dietas cetogénicas se realizan mediante la supresión de la vía del inflamasoma NLRP3 y la reducción de factores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), interleucina 18 (IL-18) y prostaglandina E2.⁽¹⁸⁾

Durante la progresión tumoral, los factores inducibles por hipoxia (HIF) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) apoyan el proceso de angiogénesis. La dieta cetogénica o de restricción calórica, en modelos de glioma en ratón, reduce la formación de microvasculatura tumoral acompañada de una reducción significativa en los niveles de HIF-1a y del receptor tipo 2 del VEGF.⁽¹⁸⁾

Incluso en el nivel epigenético, la dieta cetogénica y los ácidos grasos inhiben la enzima histona desacetilasa (HDAC) y afectan la metilación del ADN. Se ha informado que RASSF1A como gen supresor de tumores se inactiva epigenéticamente con alta frecuencia en varios tejidos cancerosos. También la metilación del ADN del promotor del gen HIN1 ocurre con frecuencia en el cáncer de mama. Cualquier restauración en la expresión de HIN1 debido al uso de una dieta cetogénica puede ayudar a suprimir el crecimiento de células cancerosas.^(19,20)

El silenciamiento epigenético de la expresión de HIN1 induce el crecimiento, la migración y la invasión de células de cáncer de mama. El Ki-67 es un marcador de actividad de proliferación celular que se correlaciona con el curso clínico y pronóstico de los tumores. Obviamente, el uso de inhibidores de la ADN metiltransferasa puede representar una posible estrategia terapéutica para el tratamiento del cáncer de mama. En total, la dieta cetogénica al parecer promueve un efecto antiproliferativo en las células cancerosas mediante la creación de un entorno metabólico desfavorable.⁽²⁰⁾

La literatura revisada comprende tres ensayos clínicos controlados aleatorios sobre los efectos anticancerígenos de la dieta cetogénica. Una gran cantidad de estudios en animales han proporcionado evidencias de los efectos antitumorales de las dietas cetogénicas, aunque el apoyo a estos efectos es muy limitado en humanos. Los estudios con niños o adultos afectados por el cáncer han demostrado la seguridad y tolerabilidad de estas dietas.^(20,21,22,23)

En otro estudio se informa que la quimioterapia combinada con dieta cetogénica de 12 semanas podría ejercer efectos beneficiosos al disminuir la grasa corporal total, el TNF- α y la insulina, además de aumentar la IL-10. Esta dieta puede, por tanto, reducir el tamaño del tumor, disminuir la estadificación en pacientes con cáncer de mama y mejorar la supervivencia general sin efectos secundarios sustanciales en los parámetros bioquímicos y la calidad de vida.^(20,21,22,23)

En resumen, la dieta cetogénica involucra mecanismos subyacentes dirigidos al microambiente tumoral, la expresión génica y el metabolismo de las células tumorales. Es por ello que los enfoques dietéticos, factibles y tolerables, como tratamientos adyuvantes para el cáncer constituyen otra alternativa para el abordaje de esta compleja enfermedad.

Conclusiones

El estudio del metabolismo mitocondrial para el desarrollo de fármacos brinda nuevas perspectivas en la lucha contra el cáncer. Las enzimas de las principales rutas metabólicas mitocondriales son factores de pronóstico en la supervivencia y las recidivas de la enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Chhikara BS, Parang K. Global Cancer Statistics 2022: the Trends Projection Analysis. Chem Biol Lett.2022[citado 15/08/2023];10(1):451. Disponible en: <https://pubs.thesciencein.org/journal/index.php/cbl/article/view/451>
2. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de Salud 2021. La Habana: MINSAP; 2022.Disponible en: <https://files.sld.cu/dne/files/2022/10/Anuario-Estadistico-de-Salud-2021.-Ed-2022.pdf>
3. Sainero Alcolado L, Liaño Pons J, Ruiz Pérez MV, Arsenian Henriksson M. Targeting mitochondrial metabolism for precision medicine in cancer. Cell Death Differ.2022[citado 25/08/2023];29(7):1304-1317. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9287557/>
4. Khodabakhshi A, Mahmoudi M, Mehrad Majd H, Hossein Davoodi S. Possible Nutrition-Related Mechanisms of Metabolic Management in Cancer Treatment. Int J Cancer Manag. 2021[citado 15/07/2023];14(1).Disponible en: <https://brieflands.com/articles/ijcm-107678.pdf>
5. Criscuolo D, Avolio R, Swann Matassa D, Esposito F. Targeting Mitochondrial Protein Expression as a Future Approach for Cancer Therapy. Front Oncol. 2021[citado 15/07/2023];11:797265. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8650000/>
6. Alonso Remedios A, Pérez Cutiño M, Vidal Pérez Z, Vidal Pérez A. Papel de la reprogramación metabólica en la carcinogénesis. CCM. 2016[citado 15/07/2023];20(2):292-304. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v20n2/ccm07216.pdf>

7. Sánchez Pascua C. Reprogramación metabólica de células tumorales y terapias dirigidas contra el fenotipo metabólico de estas células.[Tesis]. [Gerona, España]: Universidad de Gerona; 2017. 33p. Disponible en:

<https://dugi-doc.udg.edu/bitstream/handle/10256/14424/TFG.pdf?sequence=1>

8. Márquez Jurado S, Díaz Colunga J, Pires das Neves R, Martinez Lorente A, Almazán F, Guantes R, et al. Mitochondrial levels determine variability in cell death by modulating apoptotic gene expression. Nat Commun. 2018[citado 15/07/2023];9(1):389. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5785974/>

9. Aparicio Rey A. Papel de TSPO en la diferenciación de las células madre cancerígenas [Tesis]. [Oviedo, España]: Universidad de Oviedo; 2020. 25p. Disponible en:

<https://digibuo.uniovi.es/dspace/handle/10651/63199>

10. Torresano L, Santacatterina F, Domínguez Zorita S, Nuevo Tapioles C, Núñez Salgado A, Esparza-Moltó PB, et al. Analysis of the metabolic proteome of lung adenocarcinomas by reverse-phase protein arrays (RPPA) emphasizes mitochondria as targets for therapy. Oncogenesis. 2022[citado 15/07/2023];11(1):24. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9085865/>

11. Aamod D, Shah K, Ducker G, Katinas J, Wong-Rouschar J, Doshi A, et al. Novel pyrrolo: (3,2-pyrimidine Compunds Target Mitochondrial and Cytosolic One-carbon Metabolism with Broad-spectrum Antitumor Efficacy. Mol Cancer Ther. 2019[citado 15/07/2023];18(10):1787-1799. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6774887/>

12. McBridde MJ, Hunter CJ, Rabinowitz JD. Glycine homeostasis requires reverse SHMT flux. BioRxiv. 2023[citado 02/08/2023]. Disponible en:

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.01.11.523668v1>

13. García Cañaveras JC, Lancho O, Ducker GS, Ghergurovich JM, Xu X, da Silva-Diz V, et al. SHTM inhibition is effective and synergizes with methotrexate in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*.2021[citado 15/07/2023];35(2):377-388. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7647950/>

14. Delaunay S, Pascual G, Feng B, Klann K ,Behm M, Hotz-Wagenblatt A, et al. Mitochondrial RNA modifications shape metabolic plasticity in metastasis. *Nature*. 2022[citado 15/07/2023];607(7919):593-603. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9300468/>

15. Suzuki T, Yashiro Y, Kikuchi I, Ishigami Y, Saito H, Matsuzawa I, et al. Complete chemical structures of human mitochondrial tRNAs. *Nat Commun*. 2020[citado 15/07/2023];11(1):4269

Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-18068-6>

16. Chinopoulos C, Seyfried TN. Mitochondrial Substrate-Level Phosphorylation as Energy Source for Glioblastoma: Review and Hypothesis. *ASN Neuro*. 2018[citado 15/07/2023];10.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6311572/>

17. Wright C, Simone NL. Obesity and tumor growth: inflammation, immunity, and the role of a ketogenic diet. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016[citado 15/07/2023];19(4):294-299.

Disponible en:

<https://www.ingentaconnect.com/content/wk/cocnm/2016/00000019/00000004/art00010>

18. Weber DD, Aminzadeh Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand?. *Mol Metab*. 2020[citado 15/07/2023];33:102-121. Disponible en:

Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7056920/>

19. Kobow K, Kaspi A, Harikrishnan KN, Kiese K, Ziemann M, Khurana I, et al. Deep sequencing reveals increased DNA methylation in chronic rat epilepsy. *Acta Neuropathol.* 2013[citado 15/07/2023];126(5):741-756. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3825532/>

20. Klement RJ. Beneficial effects of ketogenic diets for cancer patients: a realist review with focus on evidence and confirmation. *Med Oncol.* 2017[citado 15/07/2023];34(8):132. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12032-017-0991-5>

21. Khodabakhshi A, Akbari ME, Reza Mirzaei H, Seyfried TN, Kalamian M, Hossein Davoodi S. Effects of Ketogenic metabolic therapy on patients with breast cancer: A randomized controlled clinical trial. *Clin Nutr.*2020[citado 15/07/2023];40(3):751-758. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32828130/>

22. Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR, Mehrad-Majd H, Kalamian M, Davoodi SH. Feasibility, Safety, and Beneficial Effects of MCT-Based Ketogenic Diet for Breast Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial Study. *Nutr Cancer.*2020[citado 15/07/2023];72(4):627-634. Disponible en:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01635581.2019.1650942>

23. Khodabakhshi A, Seyfried TN, Kalamian M, Beheshti M, Davoodi SH. Does a ketogenic diet have beneficial effects on quality of life, physical activity or biomarkers in patients with breast cancer: a randomized controlled clinical trial. *Nutr J.* 2020[citado 15/07/2023];19(1):87. Disponible en: <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-020-00596-y>

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Financiación

No se recibió financiación para la realización del presente artículo

Contribución de los autores

CGC: Conceptualización, Curación de datos, Investigación, Metodología, Redacción – Borrador Original, Redacción – Revisión y Edición.

MAT: Conceptualización, Curación de datos, Investigación, Metodología, Redacción – Borrador Original, Redacción – Revisión y Edición.

YAC: Conceptualización, Curación de datos, Investigación, Metodología, Redacción – Borrador Original, Redacción – Revisión y Edición.

MCLL: Curación de datos, Redacción – Borrador Original, Redacción – Revisión y Edición.

Curación de contenidos y datos: Carolina García-Callejas, Mariana Amores-Torres, Yesdel Acosta-Castro, María del Carmen Luzardo-Lorenzo

Investigación: Carolina García-Callejas, Mariana Amores-Torres, Yesdel Acosta-Castro

Metodología: Carolina García-Callejas, Mariana Amores-Torres, Yesdel Acosta-Castro, María del Carmen Luzardo-Lorenzo