

RESTRICCIÓN CALÓRICA Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER CALORIC RESTRICTION AND CANCER PREVENTION

por **NADIA RAFIQI**

GRADUADA EN BIOQUÍMICA. FACULTAD DE CIENCIAS. UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.
numusa11@hotmail.com

Palabras clave: Restricción calórica, metabolismo, insulina, aporte calórico, anticancerígena

Keywords: caloric restriction, metabolism, insulin, caloric intake, anticancer

Enviado: 1 de agosto de 2017

Aceptado: 2 de noviembre de 2017

El aumento en la ingesta de alimentos que está ocurriendo sobretodo en los denominados países del primer mundo está provocando una serie de alteraciones metabólicas y hormonales que junto con factores ambientales afectan a la iniciación y progresión de una serie de cánceres. Se ha demostrado en ratones de laboratorio que la restricción calórica puede ayudar en la prevención del cáncer aunque se desconocen los mecanismos por los cuales tiene lugar en humanos. Además, se ha visto que el ayuno puede mejorar la eficiencia de la quimioterapia.

The increase in food intake that is occurring especially in so-called first world countries is causing a series of metabolic and hormonal alterations that together with environmental factors affect the initiation and progression of a number of cancers. It has been demonstrated in laboratory mice that caloric restriction may help in the prevention of cancer although the mechanisms by which it occurs in humans are unknown. In addition, it has been seen that fasting can improve the efficiency of chemotherapy.

Introducción

Cada vez hay más estudios que demuestran que el estilo de vida y los factores ambientales afectan a la iniciación, la promoción y la progresión del cáncer, lo que sugiere que muchos de estos agentes nocivos se pueden prevenir. Los estudios epidemiológicos muestran que el exceso de tejido adiposo, la falta de actividad física y una alimentación no adecuada juegan papeles claves en la patogénesis y el pronóstico de muchos de los más comunes tipos de cáncer hoy en día.

La restricción calórica, sin llegar a desnutrición, está ofreciendo buenos resultados en la prevención del cáncer al menos en los roedores de laboratorio con los que se ha experimentado. Se define la restricción calórica como la reducción en el consumo de calorías usuales sin llegar a desnutrición. Esta restricción calórica también ha demostrado una reducción en la incidencia de cáncer de hasta el 50% en monos. A pesar de que se desconocen los mecanismos concretos mediante los cuales la restricción calórica tiene efectos antitumorígenicos en humanos, sí que se ha visto una reducción importante en los niveles circulantes de factores de crecimiento, hormonas anabólicas, citoquinas inflamatorias y marcadores de estrés oxidativo.

Las alteraciones metabólicas, hormonales y en los factores de crecimiento relacionadas con el aumento

en la ingesta de alimentos, la baja actividad física y el exceso de tejido adiposo, afectan a la regulación y expresión de genes que intervienen en la reparación del DNA, la proliferación celular, la diferenciación o la apoptosis, permitiendo a las células acumular daños y mutaciones, sobrevivir, proliferar y sufrir transformaciones malignas.

El exceso de tejido adiposo debido a desbalances energéticos crónicos está asociado con un incremento en el estrés oxidativo, la resistencia a insulina, la inflamación, y cambios en las concentraciones de hormonas y factores de crecimiento que juegan un papel crucial en la patogénesis de muchos tipos de cáncer. Se produce también un aumento en la producción de adiponectina y una hiperinsulinemia. Niveles elevados de insulina de forma crónica están asociados con cánceres como el de mama, colon, páncreas o endometrio. La insulina ejerce su acción en la patogénesis del cáncer a través de los receptores de insulina que se localizan en muchos tipos celulares, especialmente en células preneoplásicas. Además, la hiperinsulinemia inhibe la producción de la globulina de unión a hormonas sexuales por las células hepáticas y por tanto aumentan los niveles de hormonas sexuales en circulación. La hiperinsulinemia también estimula la producción ovárica de andrógenos y aumenta la producción de IGF-1 (Factor de Crecimiento Insulínico tipo 1). Además, el tejido adiposo es la fuente princi-

pal de estrógenos extraglandular mediante aromatización de precursores de andrógenos. Los estrógenos, andrógenos e IGF-1 estimulan el desarrollo y crecimiento de varios tumores. El ejercicio y la pérdida de peso inducida por la CR mejoran estas alteraciones metabólicas y hormonales asociadas con el exceso de grasa en sujetos con sobrepeso y obesos.

Restricción calórica y cáncer

En 1909, Moreschi publicó el primer artículo que demostraba que la restricción calórica inhibía el crecimiento de tumores trasplantados en ratón. Ciertos estudios en primates han demostrado una reducción en la incidencia del cáncer (principalmente el adenocarcinoma gastrointestinal) en un 50 % en monos con restricción calórica en comparación con los controles. En roedores se ha visto que una reducción del 15-53 % de las calorías supone una disminución proporcional del 20-62 % en la incidencia de tumores. Sin embargo, los efectos de la restricción calórica sobre el cáncer no son homólogos. Algunos tipos de cáncer muestran una mejor respuesta a la restricción calórica que otros, y una pequeña proporción es resistente a sus efectos.

Adaptaciones metabólicas a la CR: 1) disminución en la producción de factores de crecimiento y hormonas anabólicas 2) disminución en la producción de especies reactivas de oxígeno 3) disminución de las concentraciones plasmáticas de citoquinas inflamatorias y aumento en los niveles circulantes de corticosteroides, ghrelina y adiponectina que reducen la inflamación 4) protección contra el deterioro de la inmunovigilancia debida a la edad.

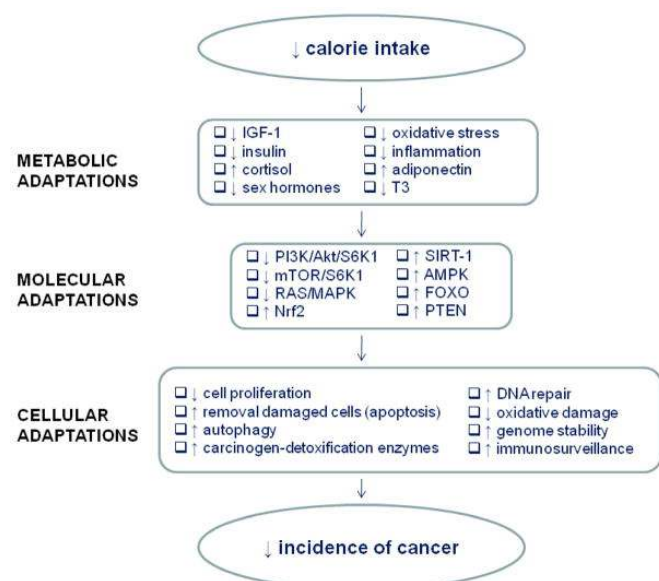


Figura 1. Esquema de los mecanismos para la prevención del cáncer mediante la restricción calórica.

Vías moleculares que median los efectos anticancerígenos de la restricción calórica

En ratones, las mutaciones en los genes Prop-1 o Pit-1, que causan deficiencias en la GH (Hormona del Crecimiento) y en IGF-1, aumentan la esperanza de vida en un 25-65 %. La reducción en la señalización por insulina o IGF-1 en ratones no solo aumenta la esperanza de vida sino que también reduce la patología relacionada con la edad como los tumores espontáneos lo que demuestra la relación entre los niveles de IGF-1 y la incidencia a cáncer. El mecanismo detrás de este aumento en la supervivencia y la reducción en la incidencia a cáncer asociada a la restricción calórica y los bajos niveles de IGF-1 se puede deber a una resistencia a la oxidación y a otros tipos de daños.

La activación de los factores de transcripción factor 2 relacionados con NF-E2 (Nrf2), que aumenta la transcripción y actividad de una gran variedad de enzimas antioxidantes y detoxificantes, parece ser importante en la modulación de los efectos anticancerígenos, pero no así en la sensibilización a insulina y en los efectos antienviejamiento de la restricción calórica. La restricción calórica y la reducción de IGF-1 pueden contribuir también a combatir el cáncer mediante la reducción de la inestabilidad genómica, posiblemente vía Ras o vía mecanismos dependientes de la fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K)/Akt/Tor/S6Kinasa. Se necesita una mayor caracterización de los mecanismos moleculares que hacen que la restricción calórica medie en la inhibición de algunos tipos de cánceres que permita el diseño de nuevos fármacos e intervenciones para prevenir el inicio del tumor o el bloqueo de su promoción y progresión.

El ayuno mejora la acción de la quimioterapia a través de las células T y la autofagia

Ayunar puede mejorar la eficacia de la quimioterapia. Este efecto se alcanza mediante la inducción de la autofagia en células malignas, al igual que la inducción de la respuesta inmune anticancerígena. El ayuno se puede sustituir por la administración de miméticos de la restricción calórica (CRM) que, sin producir una pérdida de peso, mejoran la eficacia de la quimioterapia. Estos CRM son agentes farmacológicos no tóxicos o compuestos naturales que mimetizan los efectos bioquímicos de la privación de nutrientes mediante una reducción de la acetilación de la lisina de las proteínas celulares, induciendo por tanto la autofagia.

La inanición es la vía más fisiológica para la inducción de la autofagia en la mayoría de los órganos de ratón. Los efectos antineoplásicos de la quimioterapia se ven mejorados a través del ayuno. Mitoxantrona (MTX) u oxaliplatino (OX) producen una reducción en el crecimiento del fibrosarcoma murino MCA205 establecido en ratones WT inmunocompetentes, este efecto terapéutico se vio mejorado cuando la quimioterapia se combinó con un ayuno de 48 h. Se demostró que estos efectos se debían completamente al sistema inmune celular ya que tanto la quimioterapia sola como la quimioterapia con el ayuno fueron incapaces de controlar el crecimiento tumoral en ratones atímicos *un/un* inmunodeprimidos con falta de linfocitos T. Además se demostró que los efectos del ayuno sobre el crecimiento del tumor se perdían en aquellos cánceres con una deficiencia en la autofagia debido al silenciamiento de genes esenciales para la autofagia como es el gen *Atg5*. Con estos resultados concluimos que el ayuno prolongado puede mejorar la inmunovigilancia inducida por quimioterapia mediante una vía que usa la autofagia.

Conclusiones

Aunque los factores genéticos jueguen un papel importante en el riesgo a cáncer, gran parte de las variaciones que ponen en riesgo para padecer cáncer entre la población se debe a factores relacionados con el estilo de vida y factores ambientales. El exceso de

tejido adiposo debido a un aporte energético excesivo y una baja actividad física, aumentan el riesgo de desarrollar cáncer.

La restricción calórica, sin llegar a desnutrición, y una posible restricción proteica previenen del cáncer. Se necesitan más estudios que demuestren los mecanismos moleculares que subyacen los efectos positivos de la restricción calórica y otros tipos de intervenciones (ayuno, restricción proteica, etc) en la prevención del cáncer mediante la reducción de la acumulación de daños en el ADN o potenciando la regresión de lesiones preneoplásicas. Este conocimiento nos permitiría diseñar fármacos y terapias de amplio espectro para la prevención y el tratamiento del cáncer. El ayuno muestra resultados terapéuticos positivos tanto en animales modelo como en sujetos humanos expuestos a ayuno voluntario. El ayuno prolongado puede mejorar la eficacia de la quimioterapia mediante mecanismos inmunológicos.

Para más información

¹Pietrocola, F. y otros. Caloric Restriction Mimetics Enhance Anticancer Article *Caloric Restriction Mimetics Enhance Anticancer Immunosurveillance*. 147–160 (2016). doi:10.1016/j.ccell.2016.05.016

²Valter D Longo y Luigi Fontana. Calorie restriction and cancer prevention: metabolic and molecular mechanisms. *Manuscript*, A. NIH Public Access. 31, 89–98 (2011).

³Cytotoxicity, T. C. T. y otros. Fasting-Mimicking Diet Reduces HO-1 to Promote T cell-mediated Tumor Cytotoxicity. *Cancer Cell* 30, 136–146 (2016).