

MUERTE O SUPERVIVENCIA: EL CONTROVERTIDO PAPEL DE LAS DIETAS CETOGÉNICAS Y SU USO COMO ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO CONTRA EL CÁNCER*

Mireille León-Martínez^{1**}, José-Víctor Calderón-Salinas¹

¹Departamento de Bioquímica, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Av Instituto Politécnico Nacional 2508, San Pedro Zacatenco, Gustavo A. Madero, 0736 Ciudad de México, México.**Autor de correspondencia correo E: mireilleleon@cinvestav.mx

RESUMEN

En este trabajo se muestran datos preclínicos que a través de dietas cetogénicas pueden ser adyuvantes para mejorar el tratamiento con radiación ionizante. El primer efecto está relacionado al cambio metabólico disminuyendo la glicólisis y aumentando el metabolismo mitocondrial, el cual incrementa selectivamente la producción de especies reactivas de oxígeno (EROS) y reduce la producción de adenosín trifosfato (ATP) en las células neoplásicas. El segundo efecto se basa en el fenómeno diferencial de resistencia al estrés, provocando la reprogramación de las células neoplásicas, manteniendo la proliferación y la resistencia al estrés de las células normales cuando la glucosa, la insulina y los factores de crecimiento están reducidos y esto causa una disminución en la angiogénesis y la eficiencia metastásica de las células neoplásicas, mientras que los niveles de los cuerpos cetónicos estén elevados, las células no neoplásicas pueden sobrevivir, sin embargo se contrasta con los posibles efectos secundarios que las dietas cetogénicas pueden provocar en pacientes.

ABSTRACT

In this work, preclinical supporting data show that ketogenic therapy through ketogenic diets can be adjunct in order to improve the ionizing radiation treatment. The first effect relates to the metabolic shift reducing glycolysis and enhancing mitochondrial metabolism, which selective increases reactive oxygen species (EROS) production and reduce adenosine triphosphate (ATP) production in neoplastic cells. The second effect is based on the differential stress resistance phenomenon describing the reprogramming of tumor cells, from proliferation towards maintenance and stress resistance of normal cells when glucose, insulin and growth factor are reduce and these causes a decrease angiogenic and metastatic efficiency of cancer cells, meanwhile ketone body levels are elevated the non-cancer cells can survive, nevertheless it contrast with patient condition and side effects.

Introducción

El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial, se han registrado 9.6 millones de muertes por cáncer en 2017 (1). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud el cáncer en pulmón, próstata, colorectal, hígado y estómago son los tipos de cáncer más comunes en varones, mien-

tras que el cáncer en mama, colorectal, pulmón, cervical y de estómago son los más frecuentes en mujeres.

El cáncer es una enfermedad multifactorial caracterizada por la acumulación de múltiples mutaciones del DNA en genes específicos llamados oncogenes y en genes supresores de tumor. Estas mutaciones también son responsables de la

PALABRAS

CLAVE:

Cáncer, radiación ionizante, dieta cetogénica, b-hidroxibutirato, estrés oxidativo.

KEY WORDS:

Cancer, ionizing radiation, ketogenic diet, β -hydroxybutyrate, oxidative stress.

reprogramación metabólica que involucran alteraciones bioenergéticas y en vías biosintéticas que afectan la función mitocondrial, resultando en la supervivencia, crecimiento y metástasis de células neoplásicas (2).

Estudios epidemiológicos han sugerido que la dieta juega un papel importante en la iniciación, promoción y progresión del cáncer (3, 4). En la actualidad es notable que nuestros patrones alimentarios han cambiado drásticamente por el consumo excesivo de carbohidratos refinados que favorecen la obesidad, la inflamación crónica, los altos niveles de glucosa en sangre, insulina y el factor de crecimiento parecido a la insulina-1 (IGF-1); esta transición en el remodelamiento metabólico se ha asociado con un alto riesgo de desarrollar varios tipos de cáncer (5).

Alteración en el metabolismo glicolítico en cáncer

Las células neoplásicas se caracterizan por sufrir alteraciones en su metabolismo, favoreciendo la glicólisis anaerobia, conocido como efecto Warburg (6). A diferencia de las células normales, las células neoplásicas usan la glicólisis preferentemente para proveerse de energía sin importar la disponibilidad de oxígeno, resultando en una baja producción de moléculas de ATP por molécula de glucosa, por lo que las células requieren grandes cantidades de glucosa para obtener energía, permitiendo un incremento del ciclo glicolítico en el citosol, reduciendo el ciclo del ácido tricarbóxico y de la fosforilación oxidativa (OXPHOS) en la mitocondria en etapas tempranas de la tumorigénesis (7), lo que podría conducir a una rápida proliferación de las células neoplásicas normalmente en condiciones de hipoxia y en presencia de mitocondrias disfuncionales. La hipoxia favorece el incremento en los niveles de los factores de transcripción inducible a hipoxia $-\alpha$ (HIF-1 α) y (HIF-2 α) que regulan positivamente la glicólisis (2).

Por otra parte, las células neoplásicas están caracterizadas por una acumulación de mutaciones en oncogenes como el receptor IGF-1 (IGF-1R) o sus receptores río abajo, tales como las proteínas GTP, RAS/RAF y la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK), la fosfatasa supresora de tumor y el homólogo de tensina (PTEN), fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), la serina/treonina cinasa (AKT) que resultan en la activación constitutiva de vías de proliferación independiente o parcialmente independiente de los factores de crecimiento externos (2).

La activación de PI3K-AKT aumenta el consumo de glucosa debido a la expresión de los transpor-

tadores GLUT1 y la glicólisis. PI3K-AKT activa a la proteína diana de la rapamicina en mamífero (mTOR) que participa de forma importante en el metabolismo mitocondrial (8). mTOR incrementa la síntesis de proteínas, promueve la biogénesis mitocondrial y la lipogénesis. mTOR también es blanco de la vía cinasa dependiente de AMP (AMPK). La cinasa supresora de tumores en hígado B1 (LKB1) y AMPK controlan el crecimiento celular en respuesta a los cambios del ambiente nutricional regulando negativamente la vía de mTOR. Mutaciones en estas vías pueden reducir la incidencia y la progresión de varios tumores (9).

Otro importante oncogén alterado en cáncer es el factor transcripcional c-Myc, el cual aumenta el anabolismo, mejora la glicólisis, la síntesis de ácidos grasos y promueve la expresión de genes mitocondriales y la biogénesis mitocondrial. Los oncogenes como KRAS es frecuentemente mutado en varios tipos de cáncer y coordina las funciones fisiológicas de PI3K y c-Myc que conducen a la progresión tumoral (10).

Por el contrario, la pérdida de sensibilidad a las señales inhibitorias de crecimiento es provocada por mutaciones en genes supresores de tumor (Rb, p53, p21, PTEN) que posibilita a las células neoplásicas a no responder a las señales antiproliferativas. La pérdida de p53 no tiene impacto únicamente sobre la reparación del DNA, el arresto del ciclo celular y la apoptosis, sino también promueve la tumorigénesis por un incremento en el flujo glicolítico que favorece el anabolismo y el balance redox de forma positiva (11)

Las células neoplásicas al presentar una variedad de mutaciones y alteraciones en el metabolismo glicolítico son potencialmente sensibles a cambios en los esquemas nutricionales, como la implementación de dietas extremas descritas como ayuno o la implementación de dietas cetogénicas (2).

Dietas cetogénicas como coadyuvante en el tratamiento contra el cáncer

¿Qué es una dieta cetogénica?

La terapia cetogénica considerada de bajo costo, también es referida como terapia metabólica cetogénica (12) es un término que abarca restricción calórica (RC), dieta cetogénica (DC), ayuno y la administración de cuerpos cetónicos exógenos. La restricción calórica se refiere a dietas de restricción total de energía de consumo sin inducir a la desnutrición. La energía de consumo está dada por (100 - X) % de lo que normalmente se consume *ad libitum*, los valores de X se encuentran

Tabla 1
Ejemplo de plan de alimentación: Esquema de dieta cetogénica 4:1

Horario	Alimentos sugeridos	Energía (Kcal)	Grasa (g)	Proteína (g)	Carbohidratos (g)
Desayuno	Crepas Cocoa caliente sin carbohidratos	555	54.8	11.0	2.7
Comida	Hamburguesa sin pan acompañada con mostaza y dip de mayonesa Helado de chocolate bajo en carbohidratos	550	53.7	11.1	3.7
Colación	Suplementos que contienen triglicéridos de cadena media	525	52.6	11.0	2.4
Cena	Ensalada con carne molida, aguacate, lechuga y tortilla horneada	760	75.7	15.1	3.2
Total (% de energía diaria)		2390	236.8 (90%)	48.2 (8 %)	12.0 (2%)

Tabla extraída y modificada de Allen et al (2014)

en el intervalo de (20-50) % donde X representa el porcentaje de RC, al realizar la resta aritmética obtenemos la energía de consumo. El ayuno es la RC más extrema ($X=100$) y usualmente limitada a 3 días y es referida también como ayuno a corto plazo que conduce a un estado de cetosis.

El estado de cetosis puede ser inducido mediante el ayuno o el consumo de triglicéridos de cadena media que promueven un incremento en los niveles de los cuerpos cetónicos. En la actualidad existen suplementos diseñados con triglicéridos de cadena media y sus efectos han sido evaluados en pacientes con cáncer de mama, próstata, recto y pulmón (13). Los efectos secundarios reportados son los siguientes: hipoglicemia, malestar gastrointestinal, náusea, vómito, siendo el más grave el daño renal (14).

Actualmente las dietas cetogénicas utilizadas en modelos de cáncer o en estudios clínicos de pacientes con cáncer, consisten en un alto consumo de grasa con un moderado a bajo contenido de proteína y una disminución en la ingesta de carbohidratos (14). Generalmente la proporción de la distribución calórica en una dieta cetogénica es de 3:1, 4:1, 6:1, 8:1. La proporción 4:1 es la más utilizada en la práctica clínica en pacientes con epilepsia, obesidad, gliomas y diabetes, la distribución energética con alrededor del 8% de proteína, 2% de carbohidratos y el 90% de lípidos (Tabla 1). En la Universidad de Iowa se llevaron a cabo tres estudios clínicos de fase I en los que evaluaron la tolerancia de la dieta cetogénica en

complemento con quimioterapia y radioterapia en pacientes con cáncer de páncreas, pulmón, farínge y orofarínge. Los resultados de los tres estudios hasta el momento no han sido publicados (15-17).

Las dietas cetogénicas disminuyen los niveles de insulina y activa la vía del receptor activador proliferador del peroxisoma gamma (PPAR γ) promoviendo la regulación positiva en la oxidación de ácidos grasos y una elevación de cuerpos cetónicos, como β -hidroxibutirato (β OHB) y acetoacetato (AcAc). Fisiológicamente en el estado de cetosis existe una elevación en las concentraciones de cuerpos cetónicos AcAc y β OHB, éste último con una concentración >0.5 mmol/L. La producción de estos cuerpos cetónicos ocurre en las mitocondrias del hígado con enzimas específicas que convierten en acetyl CoA a acetoacetyl-CoA y posteriormente a AcAc, el cual es metabolizado por la enzima β -hidroxibutirato deshidrogenasa a β -hidroxibutirato, que es el cuerpo cetónico más abundante y estable en circulación que podrá ser utilizado por tejidos extrahepáticos como fuente de energía (18). Adicionalmente se ha demostrado que los cuerpos cetónicos producen efectos pleiotrópicos, como moléculas de señalización y como moduladores epigenéticos, abriendo una amplia variedad de aplicaciones terapéuticas (19).

Las dietas cetogénicas como adyuvantes en el tratamiento oncológico han sido usadas con el objetivo de explotar las diferencias metabólicas entre las células normales y las neoplásicas mediante alteraciones en el estado metabólico de los

pacientes con cáncer, además de activar múltiples vías de señalización tanto en células normales como tumorales con el potencial de incrementar la ventana terapéutica cuando es combinada con la radio- y la quimioterapia (20).

Las dietas cetogénicas reducen el metabolismo de la glucosa y los niveles de insulina

Estudios en pacientes clínicamente sanos muestran que las dietas cetogénicas, reducen los niveles de glucosa en sangre y van acompañados en la reducción de los niveles de insulina e IGF-1 (21). La insulina activa a la enzima PI3K que frecuentemente exhibe una mayor actividad en diferentes tipos de cáncer, debido a mutaciones en el gen de PI3K. Por lo que inhibidores de PI3K son considerados potentes fármacos anticancerígenos, sin embargo, se ha observado que provocan hiperglicemia, por consiguiente los niveles de insulina incrementan conduciendo a la reactivación de la vía PI3K resultando en la resistencia al tratamiento y una posible progresión del tumor(22). Recientemente se ha mostrado que las dietas cetogénicas mejoran la eficacia del tratamiento anti-PI3K, posiblemente por que los cuerpos cetónicos disminuyen la resistencia farmacológica por la hiperglicemia provocada por el propio inhibidor de PI3K y la retroalimentación aguda de insulina (23). Además, se ha observado que en células neoplásicas la acumulación de ácido láctico disminuye después de tres días de dieta cetogénica en tejido tumoral de pacientes con cáncer de orofaringe y faringe. Por el contrario, en dos estudios preclínicos de meduloblastoma y glioma la dieta cetogénica (4:1) no tuvo efecto en la reducción del tumor ni en la vía de PI3K, aun cuando ésta reduce de forma significativa los niveles de insulina y de glucosa (24, 25) (Tabla 2)

Dieta cetogénica y su efecto en el metabolismo mitocondrial de células neoplásicas

En algunos tumores se han observado alteraciones en la OXPHOS. La regulación negativa de OXPHOS puede diferir en diferentes tipos de cáncer (Fig. 1), por lo que algunos tumores pueden mostrar una reducción en la masa mitocondrial, otros pueden presentar una reducción en los componentes del sistema de OXPHOS, así como la posible mutación en genes relacionados o una combinación de estos factores. Los tumores que presentan alteraciones mitocondriales disminuyen su actividad compensando los requerimientos energéticos con la glicólisis anaerobia (5).

El remplazo de glucosa por cuerpos cetónicos como fuente de energía por parte de las células

neoplásicas es posible si éstas tienen mitocondrias funcionales, por lo que podrían hacer uso de los cuerpos cetónicos para su crecimiento y supervivencia. Otros factores requeridos para que las células neoplásicas puedan utilizar cuerpos cetónicos como fuente de energía es el adecuado suministro de oxígeno, sin embargo, se sabe que los tumores desarrollan rápidamente áreas en las cuales el suministro de oxígeno es escaso, además de ser necesaria la función y expresión de tres enzimas β -hidroxibutirato deshidrogenasa (BDH1), acetil-CoA acetiltransferasa (ACAT1) y la transferasa CoA 3-cetoácido-succinil CoA (SCOT); también se ha observado que células neoplásicas que presentan una disminución en la expresión de estas enzimas cetolíticas, responden mejor a las dietas cetogénicas (26) provocado estrés metabólico y energético en células neoplásicas con aletraciones mitocondriales, en contraste con células neoplásicas que expresan genes que permiten la biogénesis mitocondrial y enzimas cetolíticas funcionales (27).

De forma contraria, existen estudios en los que el efecto antitumoral no fue observado al utilizar dietas cetogénicas. Estudios *in vitro* en varias líneas celulares de cáncer de mama revelaron que al utilizar concentraciones fisiológicas de β -hidroxibutirato no hubo una reducción en la proliferación celular, tampoco se modificó la respuesta al usar quimio- y radioterapia después de la incubación con β OHB sin importar los niveles de expresión de enzimas cetolíticas (28). Además, la dieta cetogénica en un modelo de glioma en rata, incrementó el transporte y la oxidación de cuerpos cetónicos sin tener efecto en el crecimiento tumoral (24). En base a todos los estudios realizados hasta el momento aún no queda claro si las dietas cetogénicas, como adyuvantes, tienen un efecto antitumoral.

Cuerpos cetónicos como moléculas de señalización

Anteriormente se mencionó que el cuerpo cetónico más abundante en circulación es el β OHB, el cual puede unirse a dos receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) y es un inhibidor endógeno de la histona deacetilasa, funcionando como molécula de señalización (Fig. 1).

El β OHB es ligando del receptor de ácidos hidroxicarboxílicos (HCAR2), un GPCR acoplado a $G_{i/o}$ que reduce la lipólisis en adipocitos, posiblemente como un mecanismo de retroalimentación para regular la disponibilidad de precursores de ácidos grasos para el metabolismo de cuerpos cetónicos (19), a través de β OHB, HCAR2 puede activar a macrófagos específicos con efectos neuroprotectores,

Tabla 2

Estudios preclínicos que reportan el efecto de las dietas cetogénicas en la progresión y supervivencia tumoral.

Tipo de cáncer	Modelo Animal	Líneas celulares utilizadas para el desarrollo tumoral en el modelo animal	Proporción de la dieta cetogénica	Grupos de estudio	Cambios en metabólitos	Mejora obtenida en el grupo con dieta cetogénica	Efecto sobre las células neoplásicas	Ref
Astrocitoma	C57BL/6J; BALB/c-J SCID	CT2A	4:1	RC-DC	↓Glucosa ↑βOHB	RC-DC: ↓ PT ↑ supervivencia	Antitumoral y antiangiogenico	(62)
Colon	Ratón BALB/c	Colon 26	4:1	DE, DC	↔Glucosa ↑βOHB	DC: ↔ PT ↑ supervivencia	Antitumoral	(63)
Glioblastoma	Ratón albino C57BL76 Ratones NSG Ratones C57BL/6N	GL261-Luc2 U87 GBM/shCPT1A GL6 glioma s.c	4:1 Palmitato (25-200 μM) 48 h ACP	DE, DC	↓Glucosa ↑βOHB	DC: ↓ PT ↑ supervivencia	Antitumoral	(38)
				Ácido graso ACP, ACP-RTX	↓Glucosa ↑βOHB	Palmitato: ↑PT ↓ supervivencia	Protumoral	(64)
					↓Glucosa, ↓IGF-1	AC-RT: ↓ PT	Antitumoral	(60)
Gástrico	Ratones desnudos NMRI	23132/67	3:1	RC, DC	↔Glucosa ↑βOHB	DC: ↓ PT ↑ supervivencia	Antitumoral	(33)
Hígado	Ratón C57BL/6N	DEN-carcinoma hepatocelular inducida	4:1	DE, DC	↑βOHB	DC: ↔ PT	Sin efectos	(65)
Leucemia Mieloide aguda	Ratón C57BL/6	MLL-AF9 Ds-Red	6:1	DE ± PI3K inhibidores DC ± PI3K inhibidores	No especificado	DC: ↔ PT, ↓ supervivencia DC + PI3K inhibidores: ↑ supervivencia	DC: efecto protumoral Mejora la supervivencia DC + PI3K	(23)
Mama	Ratón BALB/c Ratón BALB/c Ratón BALB/c	4T1 67NR i.o, 4T1 i.o. 4T1 i.o	6:1 RC al 30% RC al 30%	DE ± metformina, DC-RC ± metformina	↓Glucosa	DC-RC ± metformina: ↓PT	Efecto no claro	(66)
				RC-RT	↓ Glucosa, ↓IGF-1	RC-RT: ↓PT, ↑ supervivencia	Antitumoral	(67)
				RC-RT	↓IGF-1	RC-RT: ↓ PT, ↑ supervivencia	Antitumoral	(61)
Metástasis sistémica	Ratón VM/Dk	VM-M3	4:1	DE ± HBOT DC ± HBOT	↓Glucosa ↔ βOHB ↓Glucosa ↑βOHB	DC ± HBOT: ↓ PT ↑ supervivencia	Antitumoral	(35)
Melanoma	Ratón nu/nu	A375, A2058 (BRAF V600 E)	4:1, 6:1	DE, DC	↓Glucosa ↔βOHB ↑AcAc	DC: ↑ PT	Protumoral	(68)
Neuroblastoma	Ratones desnudos CD-1	SH-SY5Y (sin-NMYC-amplificado) SK-N-BE (2) (NMYC-amplificado)	8:1	DE+QT TCL-DC + QT TCM-DC +QT	↓Glucosa ↑βOHB	TCL-DC + QT: ↓ PT ↔ supervivencia TCM-DC +QT: ↓ PT ↑ supervivencia	Antitumoral	(34)
Páncreas	Ratón desnudo atómico	MIA, PaCa-2	4:1	DE ± RT DC ± RT	↓Glucosa ↑βOHB	DC: ↔ PT, ↔ supervivencia DC + RT: ↓ PT ↑ supervivencia	Antitumoral en la modalidad DC + RT	(69)
Próstata	Ratón transgénico Hi-Myc	Desarrollo tumoral espontáneo	2:1	DE, DC	No especificado	DC: ↑ PT	Protumoral	(70)
Riñón	Ratas Eker (Tsc2 ^{+/-})	Desarrollo tumoral espontáneo	8:1	DE, DC	↓Glucosa ↑βOHB	DC: ↑ PT	Protumoral	(71)
Útero	Ratón nu/nu	HeLa	3:1	DE, DC	↓Glucosa ↑βOHB	DC: ↔ PT, ↓ supervivencia	Protumoral	(26)
Vejiga	Ratón desnudo	Derivado de un paciente	6:1	DE ± PI3K inhibidores DC ± PI3K inhibidores	No especificado	DC: ↔ PT DC + PI3K inhibidores: ↓ PT	Antitumoral efecto aditivo DC + PI3K inhibidores	(23)

DE: dieta estándar, RC: restricción calórica, DC: dieta cetogénica, ACP: ayuno de corto plazo, TCL: triglicéridos de cadena larga, PT: progresión del tumor, QT: quimioterapia, RT: radioterapia, s.c: implante subcutáneo, i.o: implante ortotópico, ↑ incremento, ↓ disminución, ↔ sin cambio. Tabla extraída y modificada de Weber et al (2019)

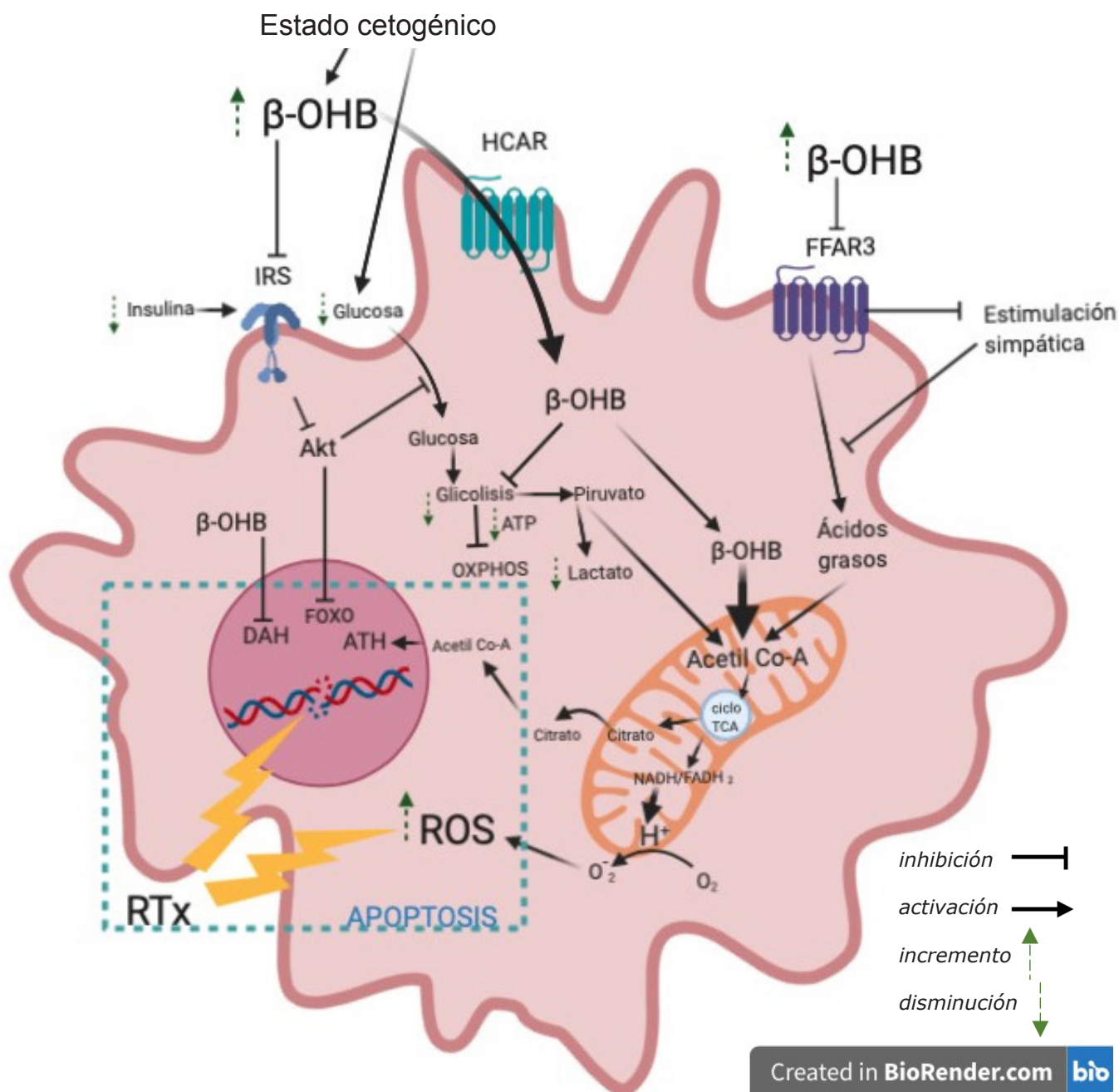


Figura 1. Mecanismos que conducen a eventos de apoptosis de las células neoplásicas mediante el efecto sinérgico de la radioterapia y las dietas cetogénicas. Las alteraciones metabólicas producidas por la dieta cetogénica buscan promover la radiosensibilidad y mejorar los efectos de la radioterapia. HCAR: receptor de ácidos hidrocarboxílicos, FFAR: receptor de ácidos grasos libres 3, DAH: deacetilasa de histonas clase I, ATH: acetiltransferasa de histonas, IRS: receptor de insulina. Imagen realizada con el programa gráfico Biorender.

además HCAR2 se ha descrito como un supresor de tumores de colon y cáncer de mama en modelos murinos (29). Por otra parte, el βOHB también se une y antagoniza al receptor de ácidos grasos libres 3 (FFAR3 o GPR41), otro receptor acoplado a $G_{i/o}$ que se encuentra presente en los ganglios simpáticos, suprimiendo la actividad simpática en ratones (30). Así, a través de las acciones de

HCAR2 y FFAR2 se puede reducir la lipólisis, el tono simpático y disminuir la actividad metabólica (Fig. 1).

En contraste, se ha descrito que los cuerpos cetónicos pueden comportarse como metabolitos y las enzimas involucradas en la cetogénesis y la cetólisis como oncogenes metabólicos, esto fue demostrado mediante ensayos *in vivo* e *in vitro* usando modelos

xenógrafos, líneas celulares de cáncer de mama y fibroblastos inmortalizados (31).

Dietas cetogénicas, factores proinflamatorios, angiogenesis y la vascularización tumoral

Las células neoplásicas son capaces de crear un microambiente adecuado para su desarrollo e invasión debido a que inducen la vascularización, la angiogenesis, los procesos proinflamatorios y suprimen la respuesta inmune, lo que en conjunto se ha asociado con la progresión del cáncer (20).

La angiogenesis en células neoplásicas es considerada un factor de riesgo en la progresión del cáncer, por lo que se han propuesto estrategias de anti-neovascularización como: la inhibición de factores endógenos que estimulen la formación de nuevos vasos sanguíneos, la estimulación de inhibidores endógenos que evitan la angiogenesis, la inhibición de moléculas que promueven la invasión de tejidos adyacentes relacionados a vasos sanguíneos del tumor. Para evitar la angiogenesis, es necesario generar una compleja interacción entre células endoteliales, proteínas de la matriz extracelular, factores de crecimiento, células murales y células de músculo liso para combatir el cáncer (32). En estudios realizados en modelos murinos con cáncer de cerebro, gástrico y hepático, al implementar dietas de restricción calórica o dieta cetogénica *ad libitum* en presencia de quimioterapia o sin ella, se observó una reducción en los niveles de vascularización resultando en una disminución de la hemorragia intratumoral (33–35). Durante la progresión tumoral, se ha observado que varios activadores angiogénicos, tales como los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGFs), interleucina 8 (IL-8), factor de necrosis tumoral (TNF- α) y los factores inducibles a hipoxia (HIFs), están involucrados en el proceso de angiogenesis. En un modelo de glioma murino que se mantuvo bajo condiciones de dieta cetogénica o restricción calórica, presentó una reducción en la microvasculatura acompañado por una disminución en los niveles de expresión de los receptores VEGF-2 y HIF-1 α (36). A menudo las células neoplásicas que proliferan rápidamente presentan una alteración entre el balance del suministro de oxígeno y la alta demanda de este, resultando en un ambiente de hipoxia. HIF y la anhidrasa carbónica IX (CAIX) son comúnmente usados como marcadores de hipoxia que regulan las respuestas de hipoxia celular (37). En un modelo murino con glioma que se mantuvo con dieta cetogénica *ad libitum* mostró la reducción en los niveles de HIF-1 α y CAIX (36). Por otra parte, la inflamación y la inmunidad innata también se

han asociado con la tumorigénesis. En modelos murinos con glioma y cáncer de páncreas se ha encontrado que la dieta cetogénica mejora la respuesta inmune contra la progresión del cáncer (38). Además, una variedad de estudios *in vivo* e *in vitro* han mostrado que la dieta cetogénica y cuerpos cetónicos (en particular β OHB) tienen un efecto anti-inflamatorio vía la supresión del inflammasoma NLRP3 y la reducción de factores como TNF- α , IL-1, IL-6 y prostaglandina-E2 (20). NLRP3 es un complejo multiproteico que controla la activación de la caspasa-1 y la liberación de citocinas proinflamatorias IL-1 β e IL-18 de macrófagos (39). Por otra parte, otro grupo de estudio encontró que al utilizar cuerpos cetónicos únicamente el β OHB inhibe el ensamble del inflammasoma NLRP3 (40).

Las dietas cetogénicas y la regulación de la expresión génica

Diversos estudios en especies animales muestran que las dietas cetogénicas modulan la expresión de genes involucrados en respuesta al estrés oxidativo como: *Prdx4*, *Gpx*, *Serpinb1b*; en procesos de angiogenesis como: *Cox2* el gen *Noxo1* involucrado en la generación de EROS (41). En un modelo de glioma en ratones mostró que las dietas cetogénicas pueden reducir los patrones de expresión génica de *Serpin1b* y *Cox2*, además de la sobreexpresión de *Noxo1*, *Prdx4* y *Gpx2* en tumores (42). La regulación en la expresión de genes por las dietas cetogénicas puede ser el resultado de los niveles elevados de los cuerpos cetónicos.

Por otra parte, las modificaciones postraduccionales son mecanismos clave para la regulación epigenética, en otras palabras, son modificaciones químicas covalentes presentes en el DNA e histonas que definen la estructura de la cromatina referidos como marcas epigénéticas, con la particularidad de no alterar la secuencia del DNA como la información genética o el genotipo. Sin embargo, las marcas epigenéticas transforman el ambiente de la cromatina afectando la transcripción de genes. Por ejemplo, las modificaciones que sufren los residuos de lisina de histonas incluyendo la acetilación y la metilación (43).

La acetilación de histonas es realizada por un conjunto de enzimas acetiltransferasas en residuos de lisina interrumpiendo las interacciones electrostáticas entre la cadena de DNA y los nucleosomas ricos en lisina permitiendo la apertura de la cromatina para la maquinaria transcripcional; por el contrario, la metilación condensa la cromatina. Las modificaciones postraduccionales, incluyendo la propionilación, butirilación, succinilación, metil-

glutirilación y β -hidroxibutililación pueden regular la expresión génica y están relacionadas directamente con la disponibilidad de acil-CoAs por que las especies acil-CoA cargadas negativamente son metabolitos altamente reactivos. Frecuentemente la competencia entre acil-CoAs por el mismo residuo de lisina es a través de la superposición de péptidos que contienen una variedad de modificaciones (44).

La β -hidroxibutililación (Kbhb) fue descubierta al usar la técnica de espectrometría de masas de alta precisión en tándem. Cuarenta y cuatro marcas de Kbhb fueron encontradas y comparadas con el número de marcas acetiladas de histonas posteriormente fueron comparadas con variaciones fisiológicas y patológicas de concentraciones β -OHB en ratones diabéticos y en células embrionarias de riñón humano (HEK293), por lo que al analizarse los ensayos de inmunoprecipitación y experimentos de secuenciación de RNA observaron que estas marcas están asociadas con genes regulados positivamente en vías que responden al ayuno prolongado (45).

Se ha confirmado que las modificaciones de histonas por Kbhb correlaciona con la abundancia de β -hidroxibutirato y deshidrogenasa-CoA. Adicionalmente las deacetilasas de histonas están involucradas en diferentes estadios del cáncer. La expresión aberrante de las deacetilasas se ha asociado con una variedad de desarrollos neoplásicos, incluyendo tumores sólidos y hematológicos (46). En la mayor parte de los casos un alto nivel de deacetilasas de histonas se encuentra asociada con la severidad y lo avanzado de la enfermedad, relacionándolo con un pronóstico desfavorable en pacientes. Se ha demostrado que las dietas cetogénicas incrementan los niveles de acetilación de lisina así como de p53, frecuentemente el supresor de tumor más afectado en cáncer. Los autores especulan que la hiperacetilación de p53 y la estabilización pueden contribuir en disminuir la incidencia del cáncer en los ratones alimentados con una dieta cetogénica por un largo periodo (47). Sin embargo, Chriett *et al.*, no fue capaz de confirmar el efecto inhibitorio de β -OHB en las deacetilasas de histonas *in vivo* e *in vitro*; por otra parte, ellos reportaron que el butirato, un ácido graso de cadena corta con una estructura similar al β -OHB, es un fuerte inhibidor de las deacetilasas de histonas, dando como resultado un efecto antiinflamatorio (48). Se ha estimado que existen alrededor de 200 modificaciones postraduccionales diferentes y la identificación de blancos específicos que podrían ser útiles en el tratamiento de varias enfermedades, incluyendo algunos tipos de cáncer (20).

Dietas cetogénicas y la producción de especies reactivas de oxígeno

La reprogramación en el metabolismo en las células neoplásicas, las disfunciones mitocondriales y la inestabilidad al microambiente está asociada a una elevación continua en la producción de especies reactivas de oxígeno (EROS), que a su vez promueven la progresión tumoral y en algunos casos resistencia a las terapias (49). El glutatión como antioxidante y el factor de transcripción Nrf2 que regula los genes de enzimas antioxidantes, se ha propuesto que contribuyen en mantener el balance Redox (49). Se ha mostrado en modelos murinos que las dietas cetogénicas incrementan los niveles de glutatión, además de activar la vía de detoxificación Nrf2 (50). Además, en un modelo de glioma en ratón se observó que la dieta cetogénica disminuye la producción de EROS en células neoplásicas debido a la alteración en la expresión de genes que modulan los niveles de EROS y el estrés oxidativo (41). En contraste, se ha hipotetizado que el incremento en la producción de EROS en células neoplásicas puede compensarse por el aumento en $\text{NADH} + \text{H}^+$ y $\text{NADPH} + \text{H}^+$ a través de una elevada actividad en las vías: glicólisis y pentosas fosfato (51). Así que la limitación en el consumo de glucosa por la dieta cetogénica puede inducir selectivamente a un posible estrés oxidativo en células neoplásicas. Además, la combinación de la dieta cetogénica y la radiación ionizante aumenta el estrés oxidativo reduciendo el tamaño del tumor en ratones con cáncer de pulmón y de páncreas (52). La radioterapia favorece la generación de especies reactivas de oxígeno en células neoplásicas conduciéndolas a estrés celular, sin embargo, los tumores con poco oxígeno o la ausencia de éste son más resistentes a la radioterapia con respecto a los tumores con buen suministro de oxígeno (39). Se propone que la combinación de radioterapia más dieta cetogénica tiene efecto antitumoral debido a alteraciones en el balance redox de las células neoplásicas (20).

Propiedades de la radiación ionizante y el efecto sinérgico con dietas cetogénicas

La radiación ionizante en la actualidad es administrada percutáneamente utilizando rayos X polienergéticos, producidos por aceleradores lineales de 4-18 MV (53). Los eventos de ionización ocurren dentro de 10^{-16} - 10^{-13} s a este periodo se le conoce como fase física (54). En la siguiente fase fisicoquímica, la energía absorbida es distribuida dentro y entre las moléculas a través de energía de transferencia termodinámica produciendo radicales libres, y otras moléculas

reactivas dentro de 10^{-13} - 10^{-2} s después de la exposición a la radiación. El evento más común es la radiólisis del agua en el cual existen diferentes interacciones del agua con un protón o electrones libres que produce radicales libres (H^{\bullet} , HO^{\bullet}), electrones rodeados por moléculas de agua y otros compuestos reactivos (H_2 , H_2O_2 , OH^{\cdot}). La acción de la radiación ionizante es clasificada como directa o indirecta, dependiendo si la absorción de la energía que produce daño ocurre dentro de la misma molécula o en moléculas vecinas que difunden y reaccionan con las moléculas blanco (55). El blanco crucial de la radioterapia es el DNA nuclear (nDNA) y no así el citoplasma o la membrana celular; sin embargo, análisis biofísicos revelan que los eventos iniciales de ionización a partir de los rayos X no se encuentran homogéneamente distribuidos y pueden ocurrir de distintas formas con el potencial de agruparse a unos cuantos nanómetros de la radiación (56). En este caso, el daño al nDNA está asociado con múltiples sitios de daño dentro de unos pocos pares de bases por energía de absorción directa o por modificaciones indirectas a partir de EROS, principalmente el HO^{\bullet} circundante que es capaz de interactuar con el nDNA. Además, el daño indirecto del nDNA depende de la cantidad de oxígeno y de los sistemas antioxidantes en el microambiente. En una célula diploide 1 Gy de radiación ionizante produce $\approx 10^5$ ionizaciones, ≈ 1000 modificaciones a bases del nDNA, ~ 1000 rupturas de la cadena simple, 25-40 rupturas de la doble cadena (54). El daño al nDNA provoca el reclutamiento de varias proteínas que le hacen frente al daño con la consecuente activación del checkpoint, que conducen a la reparación o la activación de vías que provocan la muerte celular (54). Por otra parte, la ionización también puede ocurrir dentro de la mitocondria. El DNA mitocondrial (mtDNA) es más vulnerable a la radiación ionizante que el nDNA debido a la falta de protección que proveen las histonas y mecanismos menos eficientes de reparación (57). El daño al mtDNA aumenta la disfunción mitocondrial, incrementando la fuga en la cadena transportadora de electrones, con un consecuente incremento en la producción de especies reactivas de nitrógeno y oxígeno, en particular la formación del anión superóxido ($O^{\cdot-}$). La disfunción mitocondrial dispara una respuesta de estrés alterando genes de transcripción nuclear (58). De acuerdo con Seyfried y Shelton (59) este mecanismo puede ser aprovechado como un blanco terapéutico y potenciado al usar restricción calórica o dieta cetogénica.

En todos los estudios realizados hasta el momento en los que mantuvieron en ayuno o utili-


zaron dietas cetogénicas como adyuvante en el tratamiento con radiación ionizante, se ha observado un efecto sinérgico favorable (Tabla 1). En un modelo de glioma murino GL26 mantuvieron en ayuno a los ratones por 24 horas antes de que fueran irradiados con dos fracciones de radiación ionizante de 5 y 2.5 Gy. Demostrando que la RTx retardó el crecimiento del tumor y prolongó la supervivencia de los ratones en comparación con los que solo recibieron RTx o los que solo se mantuvieron en ayuno (60). Otro estudio donde también utilizaron células de glioma murino, Abdelwahab et al., (52) describieron efectos adicionales usando la dieta cetogénica combinada con 2x2 Gy de RTx, observaron una mayor supervivencia de los ratones en estas condiciones, pero de manera paradójica los niveles de EROS se encontraron disminuidas en los tumores de ratones alimentados con la dieta cetogénica.

Allen et al., (14) evaluaron la combinación de una dieta cetogénica con radiación ionizante en un modelo xenógrafo de cáncer de pulmón en ratones, con un esquema convencional fraccionado de (34 x 1.8 Gy) e hipofraccionado (2 x 6 Gy). En ambos esquemas, la RTx más la dieta cetogénica mostraron un efecto benéfico, disminuyendo el crecimiento tumoral e incrementando la supervivencia. En un experimento adicional donde irradiaron 6 x 2 Gy, 3 veces por semana, la eficacia fue mejorada por la combinación de la dieta cetogénica y la radioterapia con la administración de carboplatino. Las muestras tumorales fueron recolectadas durante el uso de la dieta cetogénica y al finalizar el experimento de hipofraccionamiento, exhibiendo niveles más altos de estrés oxidativo en células neoplásicas, utilizando como marcador de lipoperoxidación 4-hidroxinonenal. Por otra parte, dos estudios en los que usaron la combinación de restricción calórica al 30% y radiación ionizante en un modelo de cáncer de mama triple negativo, observaron un efecto sinérgico antitumoral, relacionándolo con una regulación negativa del receptor IGF-1R y sus blancos río abajo Akt y PI3K en tumores primarios y metastásicos (61). Finalmente, se ha asociado la sobreexpresión de IGF-1R en células neoplásicas con una alta radioresistencia, debido a que IGF-1R se encuentra involucrado en la reparación de la doble cadena del DNA mediada por ATM (20).

Conclusiones

Las dietas cetogénicas pueden generar cambios en el metabolismo de las células neoplásicas y promover que los tratamientos que existen hoy en día sean más eficaces. Las células neoplásicas utilizan como principal fuente de energía la glucosa

a partir de glicólisis anaerobia. Numerosos estudios preclínicos muestran que utilizar dietas cetogénicas tendría un impacto negativo en su metabolismo energético. Por otra parte, los cuerpos cetónicos pueden ser utilizados como fuente de energía por las células no neoplásicas. Sin embargo, la

heterogeneidad en los regímenes dietéticos para provocar la cetosis probados en estudios clínicos y preclínicos, el número reducido de pacientes y controles y la falta de ensayos clínicos aleatorizados dificultan la elección del mejor esquema que debiera elegirse en cada tipo de cáncer. 

REFERENCIAS

1. GBD Compare | IHME Viz Hub . [cited 2020 Apr 16].
2. Buono R, Longo VD. Starvation, Stress Resistance, and Cancer. *Trends Endocrinol Metab* . 2018;29(4):271–80.
3. Kushi LH, Byers T, Doyle C, Bandera E V., McCullough M, Gansler T, et al. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: Reducing the Risk of Cancer With Healthy Food Choices and Physical Activity. *CA Cancer J Clin*. 2006;56(5):254–81.
4. Renehan AG, Soerjomataram I, Leitzmann MF. Interpreting the epidemiological evidence linking obesity and cancer: A framework for population-attributable risk estimations in Europe. *Eur J Cancer* . 2010;46(14):2581–92.
5. Klement RJ. Fasting, Fats, and Physics: Combining Ketogenic and Radiation Therapy against Cancer. *Complement Med Res*. 2018;25(2):102–13.
6. Warburg Otto, Wind Franz NE. The metabolism of tumours in body. *J Gen Physiol*. 1927;1(3653):74.
7. Lu Jianrong, Tan Ming CQ. The Wargurg effect in tumor progression: Mitochondrial oxidative metabolism as an anti-metastasis mechanism. *Cancer Lett* . 2015;356(2):156–64.
8. Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. MTOR: From growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. Vol. 12, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. Nature Publishing Group; 2011. p. 21–35.
9. Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor Cell Metabolism: Cancer's Achilles' Heel. *Cancer Cell*. 2008;13(6):472–82.
10. Dang C V., Le A, Gao P. MYC-induced cancer cell energy metabolism and therapeutic opportunities. *Clin Cancer Res* . 2009;15(21):6479–83.
11. DeBerardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, Thompson CB. The Biology of Cancer: Metabolic Reprogramming Fuels Cell Growth and Proliferation . Vol. 7, *Cell Metabolism*. 2008;. p. 11–20.
12. Winter SF, Loebel F, Dietrich J. Role of ketogenic metabolic therapy in malignant glioma: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* . 2017;112:41–58.
13. Klement RJ, Sweeney RA. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: I. Initial clinical experience with six prospectively studied patients. *BMC Res Notes*. 2016;9(1):143.
14. Allen BG, Bhatia SK, Buatti JM, Brandt KE, Lindholm KE, Button AM, et al. Ketogenic diets enhance oxidative stress and radio-chemotherapy responses in lung cancer xenografts. *Clin Cancer Res*. 2013;19(14):3905–13.
15. Ketogenic Diet Phase 1 for Head & Neck Cancer Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01975766>
16. Ketogenic Diet With Chemoradiation for Lung Cancer (KETOLUNG) ClinicalTrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01419587>
17. Ketogenic Diet With Concurrent Chemoradiation for Pancreatic Cancer. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01419483>
18. Klement RJ. The influence of ketogenic therapy on the 5 R's of radiobiology. Vol. 95, *International Journal of Radiation Biology*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 394–407.
19. Newman JC, Verdin E. β -hydroxybutyrate: Much more than a metabolite. Vol. 106, *Diabetes Research and Clinical Practice*. Elsevier Ireland Ltd; 2014. p. 173–81.
20. 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;33:102–21.
21. Urbain P, Strom L, Morawski L, Wehrle A, Deibert P, Bertz H. Impact of a 6-week non-energy-restricted ketogenic diet on physical fitness, body composition and biochemical parameters in healthy adults. *Nutr Metab* . 2017 Feb 20 [cited 2020 Apr 16];14(1):17.

22. Janku F. Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway inhibitors in solid tumors: From laboratory to patients . Vol. 59, Cancer Treatment Reviews. W.B. Saunders Ltd; 2017 [cited 2020 Apr 16]. p. 93–101.
23. Hopkins BD, Pauli C, Xing D, Wang DG, Li X, Wu D, et al. Suppression of insulin feedback enhances the efficacy of PI3K inhibitors. *Nature*. 2018 Aug 23;560(7719):499–503.
24. De Feyter HM, Behar KL, Rao JU, Madden-Hennessey K, Ip KL, Hyder F, et al. A ketogenic diet increases transport and oxidation of ketone bodies in RG2 and 9L gliomas without affecting tumor growth. *Neuro Oncol*. 2016;18(8):1079–87.
25. Dang MT, Wehrli S, Dang C V., Curran T. The ketogenic diet does not affect growth of Hedgehog pathway medulloblastoma in mice. *PLoS One* . 2015;10(7):1–12.
26. Zhang J, Jia PP, Liu Q Le, Cong MH, Gao Y, Shi HP, et al. Low ketolytic enzyme levels in tumors predict ketogenic diet responses in cancer cell lines *in vitro* and *in vivo*. *J Lipid Res* . 2018 [cited 2020 Apr 24];59(4):625–34.
27. Shakery A, Pourvali K, Ghorbani A, Fereidani SS, Zand H. Beta-hydroxybutyrate promotes proliferation, migration and stemness in a subpopulation of 5FU treated SW480 Cells: Evidence for metabolic plasticity in colon cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev* . 2018 Nov 29 [cited 2020 Apr 24];19(11):3287–94.
28. Bartmann C, Janaki Raman SR, Flöter J, Schulze A, Bahlke K, Willingstorfer J, et al. Beta-hydroxybutyrate (3-OHB) can influence the energetic phenotype of breast cancer cells, but does not impact their proliferation and the response to chemotherapy or radiation. *Cancer Metab*. 2018 Dec;6(1).
29. Rahman M, Muhammad S, Khan MA, Chen H, Ridder DA, Müller-Fielitz H, et al. The β -hydroxybutyrate receptor HCA 2 activates a neuroprotective subset of macrophages. *Nat Commun*. 2014 May 21;5(1):1–11.
30. Kimura I, Inoue D, Maeda T, Hara T, Ichimura A, Miyauchi S, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 May 10;108(19):8030–5.
31. Martinez-Outschoorn UE, Lin Z, Whitaker-Menezes D, Howell A, Sotgia F, Lisanti MP. Ketone body utilization drives tumor growth and metastasis. *Cell Cycle*. 2012 Nov 1;11(21):3964–71.
32. Rajabi M, Mousa SA. The role of angiogenesis in cancer treatment. *Biomedicines*. 2017;5(2).
33. Otto C, Kaemmerer U, Illert B, Muehling B, Pfetzer N, Wittig R, et al. Growth of human gastric cancer cells in nude mice is delayed by a ketogenic diet supplemented with omega-3 fatty acids and medium-chain triglycerides. *BMC Cancer*. 2008 Apr 30;8.
34. Aminzadeh-Gohari S, Feichtinger RG, Vidali S, Locker F, Rutherford T, O'Donnel M, et al. A ketogenic diet supplemented with medium-chain triglycerides enhances the anti-tumor and anti-angiogenic efficacy of chemotherapy on neuroblastoma xenografts in a CD1-nu mouse model. *Oncotarget* . 2017 Sep 12 [cited 2020 Apr 24];8(39):64728–44.
35. Poff AM, Ari C, Seyfried TN, D'Agostino DP. The Ketogenic Diet and Hyperbaric Oxygen Therapy Prolong Survival in Mice with Systemic Metastatic Cancer. *PLoS One* . 2013 Jun 5 [cited 2020 Apr 24];8(6):e65522.
36. Woolf EC, Curley KL, Liu Q, Turner GH, Charlton JA, Preul MC, et al. The ketogenic diet alters the hypoxic response and affects expression of proteins associated with angiogenesis, invasive potential and vascular permeability in a mouse glioma model. *PLoS One*. 2015 Jun 17;10(6).
37. Petrova V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Melino G, Amelio I. The hypoxic tumour microenvironment. Vol. 7, *Oncogenesis*. Nature Publishing Group; 2018.
38. Lussier DM, Woolf EC, Johnson JL, Brooks KS, Blattman JN, Scheck AC. Enhanced immunity in a mouse model of malignant glioma is mediated by a therapeutic ketogenic diet. *BMC Cancer* . 2016 Dec 13 [cited 2020 Apr 19];16(1):310.
39. Nakamura K, Tonouchi H, Sasayama A, Ashida K. A ketogenic formula prevents tumor progression and cancer cachexia by attenuating systemic inflammation in colon 26 tumor-bearing mice. *Nutrients*. 2018 Feb 14;10(2).
40. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, et al. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med* . 2015 Mar [cited 2020 Apr 25];21(3):263–9.
41. Stafford P, Abdelwahab MG, Kim DY, Preul MC, Rho JM, Scheck AC. The ketogenic diet reverses gene expression patterns and reduces reactive oxygen species levels when used as an adjuvant therapy for glioma. *Nutr Metab*. 2010;7:74.
42. Scheck AC, Abdelwahab MG, Fenton KE, Stafford P. The ketogenic diet for the treatment

- of glioma: Insights from genetic profiling. *Epilepsy Res* . 2012 Jul [cited 2020 Apr 25];100(3):327–37.
43. Ruan H Bin, Crawford PA. Ketone bodies as epigenetic modifiers . Vol. 21, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018 [cited 2020 Apr 25]. p. 260–6.
 44. Sabari BR, Zhang D, Allis CD, Zhao Y. Metabolic regulation of gene expression through histone acylations. Vol. 18, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. Nature Publishing Group; 2017 [cited 2020 Apr 25]. p. 90–101.
 45. Xie Z, Zhang D, Chung D, Tang Z, Huang H, Dai L, et al. Metabolic Regulation of Gene Expression by Histone Lysine β -Hydroxybutyrylation. *Mol Cell* . 2016 Apr 21 [cited 2020 Apr 25];62(2):194–206.
 46. Li Y, Seto E. HDACs and HDAC inhibitors in cancer development and therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Oct 1;6(10).
 47. Roberts MN, Wallace MA, Tomilov AA, Zhou Z, Marcotte GR, Tran D, et al. A Ketogenic Diet Extends Longevity and Healthspan in Adult Mice. *Cell Metab* . 2017 Sep 5 [cited 2020 Apr 25];26(3):539–546.e5.
 48. Chriett S, Dąbek A, Wojtala M, Vidal H, Balcerczyk A, Pirola L. Prominent action of butyrate over β -hydroxybutyrate as histone deacetylase inhibitor, transcriptional modulator and anti-inflammatory molecule. *Sci Rep*. 2019 Dec 1;9(1):1–14.
 49. Kumari S, Badana AK, Murali Mohan G, Shailender G, Malla RR. Reactive Oxygen Species: A Key Constituent in Cancer Survival. Vol. 13, *Biomarker Insights*. SAGE Publications Ltd; 2018.
 50. Milder JB, Liang LP, Patel M. Acute oxidative stress and systemic Nrf2 activation by the ketogenic diet. *Neurobiol Dis*. 2010 Oct;40(1):238–44.
 51. Aykin-Burns N, Ahmad IM, Zhu Y, Oberley LW, Spitz DR. Increased levels of superoxide and H_2O_2 mediate the differential susceptibility of cancer cells versus normal cells to glucose deprivation. *Biochem J*. 2009 Feb 15;418(1):29–37.
 52. Abdelwahab MG, Fenton KE, Preul MC, Rho JM, Lynch A, Stafford P, et al. The ketogenic diet is an effective adjuvant to radiation therapy for the treatment of malignant glioma. *PLoS One*. 2012 May 1;7(5):e36197.
 53. Krieger H. *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes*. Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes. Springer Berlin Heidelberg; 2017.
 54. Begg BW and A. Irradiation-induced damage and the DNA damage response. 2009 Mar 27;19–34.
 55. Ward JF. The yield of DNA double-Strand breaks produced intracellularly by ionizing radiation: A review. Vol. 57, *International Journal of Radiation Biology*. Informa Healthcare; 1990. p. 1141–50.
 56. RL W, KG H. Radionuclide Toxicity in Cultured Mammalian Cells. Elucidation of the Primary Site for Radiation-Induced Division Delay. *Radiat Res*. 1977;69(2):348–358.
 57. Yakes FM, Van Houten B. Mitochondrial DNA damage is more extensive and persists longer than nuclear DNA damage in human cells following oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Jan 21;94(2):514–9.
 58. Cannino G, Di Liegro CM, Rinaldi AM. Nuclear-mitochondrial interaction . Vol. 7, *Mitochondrion*. 2007 [cited 2020 Apr 25]. p. 359–66.
 59. Seyfried TN, Shelton LM. Cancer as a metabolic disease. Vol. 7, *Nutrition and Metabolism*. BioMed Central; 2010. p. 1–22.
 60. Safdie F, Brandhorst S, Wei M, Wang W, Lee C, Hwang S, et al. Fasting Enhances the Response of Glioma to Chemo- and Radiotherapy. *PLoS One*. 2012 Sep 11;7(9).
 61. Simone BA, Dan T, Palagani A, Jin L, Han SY, Wright C, et al. Caloric restriction coupled with radiation decreases metastatic burden in triple negative breast cancer. *Cell Cycle* . 2016 Sep 1 [cited 2020 Apr 24];15(17):2265–74.
 62. Zhou W, Mukherjee P, Kiebish MA, Markis WT, Mantis JG, Seyfried TN. The calorically restricted ketogenic diet, an effective alternative therapy for malignant brain cancer. *Nutr Metab*. 2007;4:5.
 63. Kasumi E, Sato N. A ketogenic diet improves the prognosis in a mouse model of peritoneal dissemination without tumor regression. *J Clin Biochem Nutr*. 2019;64(3):201–8.
 64. Sperry J, Belle JE Le, Condro MC, Guo L, Braas D, Vanderveer-Harris N, et al. Metabolism of fatty acids and ketone bodies for glioblastoma growth: Implications for Ketogenic Diet Therapy. *bioRxiv*. 2019 Jun 4;659474.
 65. Byrne FL, Hargett SR, Lahiri S, Roy RJ, Berr SS, Caldwell SH, et al. Serial MRI imaging reveals minimal impact of ketogenic diet on established liver tumor growth. *Cancers (Basel)* . 2018 Sep 5 [cited 2020 Jul 4];10(9).
 66. Zhuang Y, Chan DK, Haugrud AB, Miskimins WK. Mechanisms by Which Low Glucose Enhances the Cytotoxicity of Metformin to Cancer Cells Both *In Vitro* and *In Vivo*.

- Shridhar V, editor. PLoS One . 2014 Sep 25 [cited 2020 Apr 24];9(9):e108444.
67. Saleh AD, Simone BA, Palazzo J, Savage JE, Sano Y, Dan T, et al. Caloric restriction augments radiation efficacy in breast cancer. *Cell Cycle* . 2013 Jun 15 [cited 2020 Apr 24];12(12):1955–63.
68. Xia S, Lin R, Jin L, Zhao L, Kang HB, Pan Y, et al. Prevention of Dietary-Fat-Fueled Ketogenesis Attenuates BRAF V600E Tumor Growth. *Cell Metab* . 2017 Feb 7 [cited 2020 Apr 24];25(2):358–73.
69. Zahra A, Fath MA, Opat E, Mapuskar KA, Bhatia SK, Ma DC, et al. Consuming a Ketogenic Diet while Receiving Radiation and Chemotherapy for Locally Advanced Lung Cancer and Pancreatic Cancer: The University of Iowa Experience of Two Phase 1 Clinical Trials. *Radiat Res*. 2017 Jun;187(6):743–54.
70. Allott EH, Macias E, Sanders S, Knudsen BS, Thomas G V., Hursting SD, et al. Impact of carbohydrate restriction in the context of obesity on prostate tumor growth in the Hi-Myc transgenic mouse model. *Prostate Cancer ProsStatic Dis* . 2017 Jun 1 [cited 2020 Apr 24];20(2):165–71.
71. Liskiewicz AD, Kasprowska D, Wojakowska A, Polanski K, Lewin-Kowalik J, Kotulska K, et al. Long-term High Fat Ketogenic Diet Promotes Renal Tumor Growth in a Rat Model of Tuberous ScrosSis. *Sci Rep* . 2016 Feb 19 [cited 2020 Apr 24];6:21807.