

Restricción calórica en la prevención del cáncer en modelos experimentales y humanos

Calorie restriction in the prevention of cancer in experimental models and humans

Luis Fernando Tume Farfán ^{1, 2}

RESUMEN

La restricción calórica (CR) es una de las intervenciones dietéticas en general más potentes que sirven para inducir la pérdida de peso y para inhibir el cáncer en modelos experimentales. Los estudios en la prevención del cáncer con esta intervención han tenido fundamento celular en la última década. El exceso de consumo de energía se relaciona con la obesidad y el síndrome metabólico en muchas partes del mundo con un aumento de riesgo o progresión de muchos tipos de cáncer. En esta monografía se discuten los hallazgos sobre los mecanismos biológicos que subyacen en los efectos anticancerígenos de la CR, con énfasis en el impacto de la CR en el factor de crecimiento de las vías de señalización, la inflamación, las vías de la homeostasis energética celular, perturbaciones vasculares, y el microambiente tumoral en donde gran parte de estas investigaciones se han realizado en ratones y se intentan descifrar si este mecanismo puede prevenir o detener el cáncer en humanos.

Palabras clave: Cáncer, prevención, restricción calórica, metabolismo.

ABSTRACT

Caloric restriction (CR) is one of the most potent general dietary interventions that act to induce weight loss and for inhibiting cancer in experimental models. Studies in cancer prevention with this intervention have cell basis. Excess energy consumption, obesity and metabolic syndrome in many parts of the world and the links established between metabolic disturbances associated with obesity and increased risk or progression of many cancers. This paper discusses the findings on the biological mechanisms underlying the anticancer effects of CR, with emphasis on the impact of CR on growth factor signaling pathways, inflammation are discussed pathways of cellular energy homeostasis, vascular disturbance, and tumor microenvironment where much of this research has been conducted in mice and try to decipher whether this mechanism can prevent or stop cancer in humans.

Keywords: Cancer prevention, caloric restriction, metabolism.

¹ Universidad Nacional de Piura.

² Dirección de Laboratorios de Salud Pública Piura. Laboratorio de Citología.

INTRODUCCIÓN

La restricción calórica (CR), un régimen dietético en el que los sujetos (por lo general los animales de prueba) recibirán una dieta de reducción de energía (por lo general, una reducción del 20 al 40% en el consumo total de energía en relación con un grupo de comparación sin restricciones), es uno de los más potentes métodos para prevenir o revertir el aumento de peso y la inhibición del cáncer en modelos experimentales de tumores (Hursting, Smith, Lashinger, Harvey y Perkins, (2010). Informes recientes de disminución en el riesgo de la diabetes, la degeneración neurológica y cáncer en respuesta a CR en monos Rhesus (Colman et al. 2010, Mattison et al. 2012), en donde se disminuyen los marcadores de inflamación y endocrinos asociados con un mayor riesgo de cáncer de mama en las mujeres, sugieren que los efectos beneficiosos de CR sobre el metabolismo y el riesgo de enfermedad crónica observada en modelos de roedores se pueden extender a los seres humanos con una mejora considerable en la salud general (Renaud, Cui y Klaassen, 2014; Imayama et al. 2012).

Estudios epidemiológicos observacionales proporcionan evidencia adicional de que la CR ejerce efectos beneficiosos sobre la longevidad y el riesgo de cáncer en los seres humanos (Hursting, Smith, Lashinger, Harvey y Perkinns, 2010). Por ejemplo, los habitantes de Okinawa, Japón, que hasta hace poco habían consumido significativamente menos calorías que los residentes de las islas principales de Japón, siempre han tenido menores tasas de mortalidad por cáncer y otras enfermedades crónicas que los habitantes del continente japonés (Kagawa, 1978). Además, los pacientes con anorexia nerviosa de inicio temprano y por lo tanto los períodos de restricción de energía, han reducido el riesgo de cáncer de mama (Michels y Ekblom, 2004). Además, los datos de vigilancia de algunas poblaciones expuestas a diversos grados de restricción de energía durante la Segunda Guerra Mundial también son consistentes con la hipótesis de que la CR disminuye el riesgo de cáncer. Por ejemplo, las mujeres noruegas mostraron el riesgo de cáncer de mama reducido con una restricción de energía (% de reducción \approx 50 en la ingesta de calorías y sin cambios significativos en la calidad de la dieta) (Tretli y Gaard, 1996).

Actualmente se están realizando varios ensayos clínicos financiados por el instituto nacional de envejecimiento de abordar la cuestión de si los beneficios de salud observados en roedores y primates no humanos se traducen en los seres humanos. Uno de estos ensayos, es la evaluación exhaustiva de los efectos a largo plazo de reducción de consumo de energía (CALERIE, por sus siglas en inglés) Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Reducing Intake of Energy), "Evaluación completa de los efectos a largo plazo de la reducción de la ingesta de energía" en donde se evalúan los efectos en un periodo de años con un régimen de 25% menos de energía que los controles, en individuos sanos, no obesos. Los informes preliminares sobre CALERIE indican que muchos de los mismos cambios metabólicos y endocrinos observados en roedores y monos están ocurriendo también en los seres humanos en respuesta a CR (Heilbronn et al., 2009).

El objetivo de esta monografía, es discutir los mecanismos moleculares y fisiológicos anticancerígenos de la CR, además se describe específicamente la desregulación de las señales de crecimiento (incluyendo la insulina, el IGF-1, adipocinas, y sus vías de señalización corriente abajo), citoquinas inflamatorias y la diafonía celular y factores de la integridad vascular, en respuesta a la CR, que sugieren que estos cambios inducidos por CR multifactoriales se combinan para suprimir el desarrollo o progresión tumoral (Hursting, Lavigne, Berrigan, Perkins y Barrett, 2003; Longo y Fontana, 2010).

Generalidades de la restricción calórica

Durante el siglo veinte, mucha evidencia experimental ha dilucidado que la restricción calórica protege contra el cáncer. Datos de roedores son abundantes y muestran consistentemente (I) que la restricción calórica disminuye la incidencia de una variedad enfermedades espontáneas, así como la inducción o trasplantedo tumores, (II) que este efecto es directamente proporcional a la cantidad de la restricción calórica; (III) que el efectos se pueden atribuir en gran parte a la restricción calórica de por sí, y no solamente a la disminución de uno o más componentes de la dieta; (IV) que la restricción calórica iniciado en la vida temprana, así como en la vida más tarde

es eficaz en la prevención del cáncer; (V) que se la restricción calórica prolonga la vida (Weindruch, 1988; Albanes, 1987; Kritchevsky, 1997; Hursting, 2003; Pariza, 1987). Una cuantificación de los efectos inhibidores de la restricción calórica sobre la incidencia de tumores mamarios espontáneos en ratones mostró que la restricción calórica disminuye la incidencia con 55% (Dirx, Zeegers, Dagnelie, Van den Bogaard y Van den Brandt, 2003; Sjoerd, Petra, Dieserich, Paulus, 2007).

En 1909 Moreschi observó que los tumores trasplantados en ratones desnutridos no desarrollan, así como los trasplantados en ratones alimentados ad libitum. Su hallazgo estimuló una década de investigación que mostró que la restricción calórica también afecta negativamente el crecimiento de tumores espontáneos. Entre 1920 y 1940, poco trabajo se llevó a cabo en esta área, posiblemente a causa de la limitación de la metodología. En la década de 1940, los laboratorios de Tannenbaum (Chicago) y Baumann (Wisconsin) fueron capaces de diseñar estudios que utilizaron dietas definidas y mostraron que el efecto observado era debido al contenido calórico de la dieta de forma independiente de la fuente de calorías. En 1980, el conocimiento de la fisiología y la biología molecular había avanzado lo suficiente para permitir que los investigadores explorasen los mecanismos que subyacen al fenómeno de restricción calórica en cáncer. Ahora sabemos que el gasto calórico (como el trabajo o el ejercicio), dará lugar a la reducción del riesgo. La restricción de la energía refuerza la reparación del ADN y modera el daño oxidativo al ADN. Es decir la restricción energética reduce la expresión de oncogenes que se expresan en o para dañar esta macromolécula y originar cáncer. La restricción calórica también afecta el metabolismo de la insulina y puede influir en la expresión génica. Estas observaciones recientes deberían ayudarnos a comprender algunos de los mecanismos básicos implicados en la creación y proliferación de los tumores (Kritchevsky, 2001; Kritchevsky, 2002).

Investigaciones preliminares sobre la restricción de energía en los primates no humanos parecen ser consistentes con los hallazgos en roedores. ¿Qué pasa con los seres humanos? Obviamente, esto es difícil de investigar, pero puede dar lugar a importantes

conocimientos en la etiología del cáncer y para las oportunidades de prevención (Lane et al., 2001). La traducción de los conocimientos adquiridos en la investigación en CR en modelos animales sirve para las estrategias de prevención del cáncer en los seres humanos que se necesita con urgencia dada la epidemia de obesidad en todo el mundo y la relación que se establece entre la obesidad y el mayor riesgo de muchos tipos de cáncer (Hursting, 2010). Hasta la fecha, la restricción calórica es uno de los mejores métodos más eficientes para aumentar la vida útil y retrasar la aparición de estas enfermedades asociadas a la edad. La promesa de la restricción de calorías como una intervención para mejorar la salud y/o mantener la función en los seres humanos, sin embargo, sólo se mantiene si los individuos son capaces de adherirse a esta intervención en el largo plazo. Como desventaja, la adherencia a largo plazo de los regímenes de CR es notoriamente pobre probablemente debido a las complejas interacciones entre las variables de comportamiento, fisiológicas, psicológicas y ambientales. Por lo tanto, un reto actual para los investigadores y los médicos es identificar métodos que pueden ayudar a las personas en el mantenimiento de CR en el largo plazo (Anton, Karabetian, Heekin y Leeuwenburgh, 2013). Si bien es cierto la reducción a largo plazo de la ingesta de energía en la dieta en ratas extiende su vida en un 25 % en los seres humanos no existen estudios a largo plazo de CR, pero sólo los ensayos a corto plazo que indican que una reducción de calorías del 20 % durante periodos de 2-6 años se asocia con una reducción de factores de riesgo que dan lugar a enfermedades oncológicas (Everitt, Le Couteur, 2007).

Aplicación de la restricción calórica en el cáncer

Los tumores agresivos típicamente demuestran una alta tasa glucolítica, dándoles resistencia a la terapia de radiación y progresión del cáncer a través de varios mecanismos moleculares y fisiológicas. Curiosamente, muchos de estos mecanismos utilizan las mismas vías moleculares que son alterados a través de la restricción de calorías. Por otra parte, el peor pronóstico en pacientes con cáncer es que presentan un fenotipo glucolítico caracterizado por alteraciones metabólicas, como la obesidad y la diabetes, está ahora bien establecido, proporcionando otro vínculo entre las vías

metabólicas y la progresión del cáncer. Las dietas muy bajas en carbohidratos como una forma terapéutica entre el control tumoral y bajar la probabilidad de complicaciones en los tejidos afectados. Entre estos mecanismos importantes tenemos: (1) la mejora de la reparación del ADN en células normales, pero no en células tumorales; (2) inhibición de la repoblación de células del tumor a través de la modulación de la ruta de PI3K- Akt mTORC1 y de IGF1; (3) la redistribución de las células normales en más fases más resistentes a la radioterapia; (4) la normalización de la vascularización del tumor (5) aumento de la radorresistencia intrínseca de las células normales. Estos mecanismos han sido tomados de estudios en animales experimentales y humanos (Klementy Champ, 2014).

El cáncer de páncreas, el cuarto más mortífero en los EE.UU, su riesgo se incrementa por la obesidad. La restricción calórica (CR) previene la obesidad, suprime la carcinogénesis en muchos modelos, y reduce los niveles séricos del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1). El impacto de una dieta de 30% menos en un modelo murino de pancreatitis asociada con la inflamación y la displasia de páncreas durante catorce semanas disminuyó el nivel de IGF-1 y obstaculizada la formación de la lesión displásica, en relación con una dieta alta en el control de calorías, en ratones transgénicos que sobreexpresan la Ciclooxygenasa (COX -2) (Lashinger et al., 2011).

Se ha demostrado que otros tipos de cáncer a ser afectados por varios protocolos de CR. Por ejemplo, en modelos de ratones con cáncer de próstata indica que este tipo de intervención retrasa la detección de tumores de próstata y muerte posterior, mientras que hay poco efecto de CR en ratones alimentados ad libitum (Bonordenet al., 2009a). Otras enfermedades también se han demostrado ser sensibles a los efectos protectores de la CR. Esto incluye informes de que varios protocolos de CR tienen efectos cardioprotectores y antidiabéticos en roedores y seres humanos (Varady, Bhutani, Church y Klempel, 2009).

Mecanismos anticancerígenos de la restricción calórica

Las sirtuinas: La familia de proteínas Sirtuinas ha sido implicada en la regulación de la señalización endocrina, la apoptosis inducida

por el estrés, y los cambios metabólicos asociados con la modulación del balance energético y el envejecimiento. Las sirtuinas se estudiaron inicialmente levaduras y los nematodos, en donde la CR aumenta la vida útil en asociación con los niveles y actividad de la proteína Sir2. Los niveles de Sir2, o su homólogo en mamíferos SIRT1, se elevan en respuesta a CR. SIRT1 es una desacetilasa dependiente de NAD⁺ (Chang y Guarente, 2013) que inhibe la muerte celular apoptótica inducida por el estrés, y puede modular el IGF-1, la adiponectina, producción de insulina, y sensibilidad a la insulina, en diferentes tejidos. Pero el papel de las sirtuinas en el desarrollo o progresión del cáncer aún no están del todo claras. SIRT1 está regulada positivamente en varios tipos de tumores y puede inhibir la apoptosis y regular a la baja la expresión de genes supresores de tumores para mejorar la supervivencia de las células cancerosas epiteliales. Además, el activador SRT1720 de SIRT1 promueve la migración de células tumorales y metástasis de pulmón en un modelo de cáncer de mama murino. En contraste, también hay evidencia de que la SIRT1 puede actuar para suprimir la formación de pólipos en el modelo de tumor intestinal APCMin. Además, en estudios preclínicos del resveratrol fitoquímico activa SIRT1 y reduce el desarrollo del cáncer en varios modelos (Morris, 2013). La sobreexpresión SIRT 1 no influye en los efectos anticancerígenos de un régimen de ayuno cada dos días (una variación de CR) en un modelo de ratón deficiente en p53 de cáncer, lo que sugiere que SIRT1 puede tener un papel limitado en los efectos de la CR sobre el cáncer (Nemoto, Fergusson y Finkel, 2005). Además el nivel elevado de SIRT1 no se atribuye al aumento de los niveles de ARNm de SIRT1, si no a la mayor estabilidad de la proteína SIRT1 mediante la reducción de la degradación de la ubiquitina-proteasoma de SIRT1 en condiciones de nutrientes limitados (Han, Zhao, Wang, Tong y Chen, 2014).

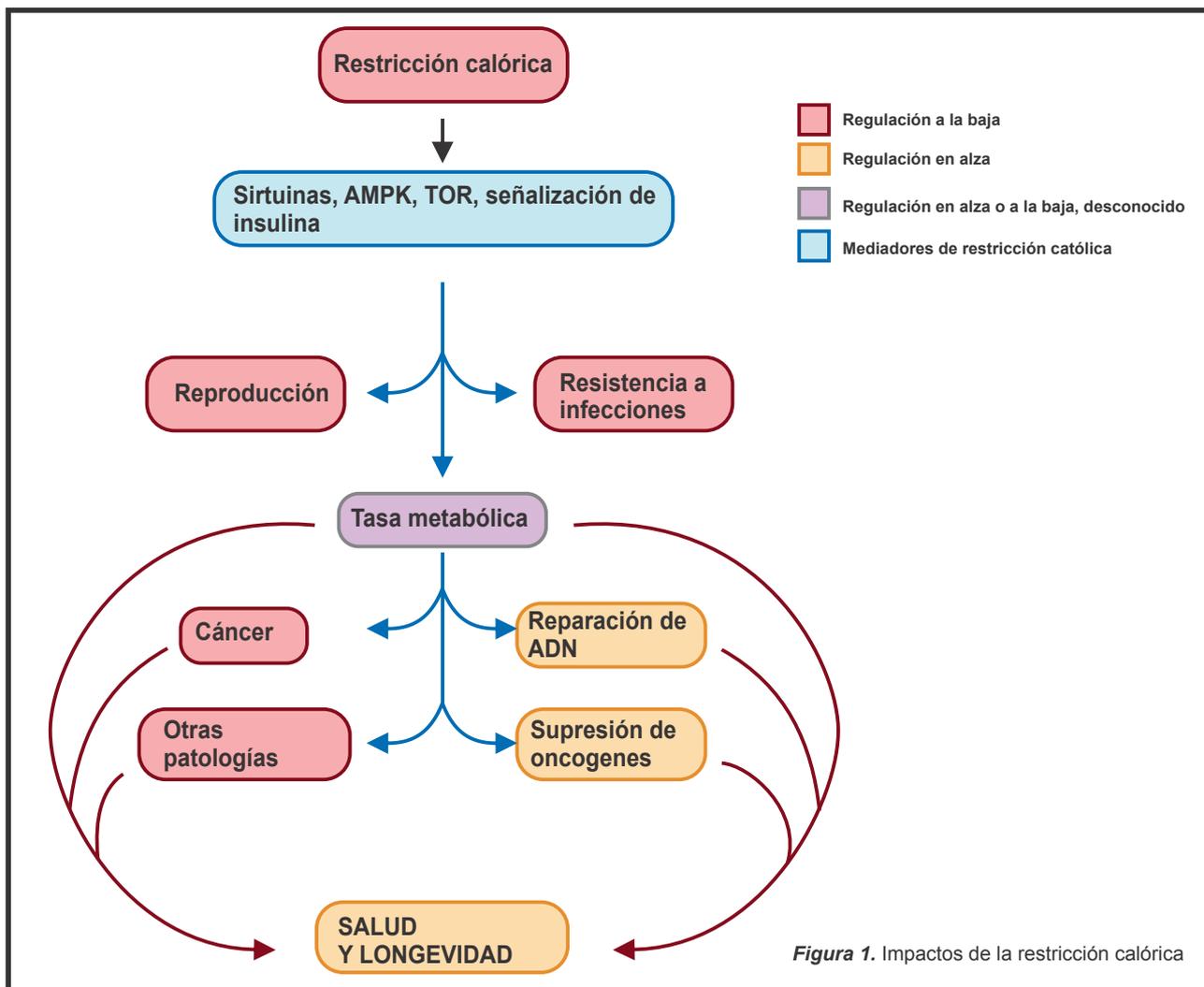
Inclusive otra Sirtuina de especial importancia es SIRT2, en comparación con otros sirtuinas, SIRT2 se encuentra principalmente en el citoplasma, la supresión SIRT2 aumenta el crecimiento del tumor en ratones (Ming, Qiang, Zhao y He, 2014).

Autofagia: La autofagia es una vía de degradación celular implicada en la eliminación de proteínas y orgánulos dañados o innecesarios. También proporciona una fuente

alternativa de energía y sustratos durante períodos de ingesta restringida la dieta (tales como CR) o estrés metabólico para mejorar la supervivencia. En respuesta a un régimen de CR de 30%, los niveles de glucosa en plasma en ayunas y la secreción de insulina se reducen (y sensibilidad a la insulina se aumenta), el glucagón se libera de las células alfa del páncreas, lo que resulta en el aumento de la autofagia en el hígado, las células beta del páncreas, y músculo esquelético. Uno de los mecanismos propuestos de CR es que bajo condiciones de limitación de nutrientes, hay un cambio en la inversión metabólica de la replicación celular y el crecimiento de mantenimiento, para asegurar la supervivencia prolongada. Este proceso estrechamente regulado es impulsado por un grupo de proteínas relacionadas con la autofagia, y es suprimida por el sensor de nutrientes conservada TOR. La CR regula al complejo TOR 1, en un grado menor al complejo TOR 2 en muchas especies, incluyendo moscas,

gusanos, levaduras y mamíferos. El TOR complejo 1 de señalización regula la traducción de proteínas y muchos procesos celulares, incluyendo el metabolismo y la autofagia (Kim, Kundu, Viollet y Guan, 2013).

Varios regímenes promotores de la longevidad, incluyendo la inhibición de la TOR con rapamicina, el resveratrol, o la poliaminaespermidina, pueden requerir la autofagia para determinar sus efectos. La activación de autofagia es esencial para la limpieza de daño celular y la prevención de enfermedades en las células normales, y las células tumorales que también utilizan la autofagia para mantener un estado metabólico favorable para la producción de células hija, especialmente bajo condiciones de nutrientes limitantes. Sin embargo, poco se sabe acerca del papel de la CR en la autofagia en la progresión tumoral (Mohammadi, Subramaniam y Grama, 2013).



Numerosas funciones y parámetros fisiológicos, que pueden afectar en última instancia, la salud y la longevidad. Las características fisiológicas más fuertemente influenciados se presentan en este diagrama de flujo. Pocos genes pueden medir el impacto de la restricción calórica; las más fundamentales son los genes que codifican sensores nutricionales tales como las sirtuinas (SIRT1-7), proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK) y diana de la rapamicina (TOR) y genes implicados en señalización de la insulina. Efectos aguas abajo de la restricción calórica incluyen disminuciones en la incidencia de cáncer, la supresión de la reproducción, alteraciones de las funciones metabólicas con el aumento de la oxidación de grasas y el aumento de la reparación del ADN. La restricción calórica aumenta la firmeza de la longevidad y la salud de los animales de laboratorio, sin embargo, su aplicabilidad en humanos es muy poco estudiado (Libert y Guarente 2013).

CONCLUSIÓN

La noción general de que la restricción calórica previene el cáncer necesita más investigación, incluso para los roedores. La evidencia es convincente que durante la restricción calórica, el riesgo de cáncer se reduce proporcionalmente a la cantidad de restricción, y este tipo de intervenciones puede ser eficaz si se inicia en la primera infancia o más adelante. Sin embargo, un corto período de tiempo y transitoria de restricción seguido por una dieta "normales" no muestra tales efectos y en realidad podría ser perjudicial por los cambios metabólicos bruscos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albanes, D. (1987). Total calories, body weight, and tumor incidence in mice. *Cancer Res.* 47(8), 1987- 1992.
- Anton, S.D., Karabetian, C., Heekin, K. & Leeuwenburgh, C. (2013). Caloric Restriction to Moderate Senescence: Mechanisms and Clinical Utility. *Curr. Transl. Geriatr. Exp. Gerontol. Rep.* 2(4), 239 -246.
- Bonorden, M.J., Rogozina, O.P., Kluczny, C.M., Grossmann, M.E., Grambsch, P.L. & Grande, J.P. (2009a). Intermittent caloric restriction delays prostate tumor detection and increases survival time in TRAMP mice. *Nutr. Cancer.* 61, 265–75.
- Bonorden, M.J., Rogozina, O.P., Kluczny, C.M., Grossmann, M.E., Grande, J.P. & Lokshin, A. (2009b). Cross-sectional analysis of intermittent versus chronic caloric restriction in the TRAMP mouse. *Prostate.* 69, 317- 26.
- Chang, H.C. & Guarente, L. (2013). SIRT1 and other sirtuins in metabolism. *Trends. Endocrinol. Metab.* 25(3), 138 - 45.
- Colman, R.J., Anderson, R.M., Johnson, S.C., Kastman, E.K., Kosmatka, K.J. & Beasley, T.M. (2009). Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science.* 325, 201-204.
- Dirx, M.J., Zeegers, M.P., Dagnelie, P.C., van den Bogaard, T. & van den Brandt, P.A. (2003). Energy restriction and the risk of spontaneous mammary tumors in mice: a meta-analysis. *Int. J. Cancer.* 106, 766 - 770.
- Everitt, A.V. & Le Couteur, D.G. (2007). Life extension by calorie restriction in humans. *Ann.N.Y.Acad. Sci.* 1114, 428 - 33.
- Hursting, S.D., Smith, S.M., Lashinger, L.M., Harvey, A.E. & Perkins, S.N. (2010). Calories and carcinogenesis: lessons learned from 30 years of calorie restriction research. *Carcinogenesis,* 31, 83-89.
- Han, L., Zhao, G., Wang, H., Tong, T. & Chen, J. (2014). Calorie restriction up-regulated SIRT1 by attenuating its ubiquitin degradation in cancer cells. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 41(3), 165-168.
- Heilbronn, L.K., de Jonge, L., Frisard, M.I., DeLany, J.P., Larson-Meyer, D.E. & Rood, J. (2009). Effect of 6-month caloric restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA,* 295, 1539-1548.
- Hursting, S.D., Lavigne, J.A., Berrigan, D., Perkins, S.N. & Barrett, J.C. (2003). Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans. *Annu.Rev. Med.* 54, 131-52.
- Imayama, I., Ulrich, C.M., Alfanao, C.M., Wang, C., Xiao, L. & Wner, M.H. (2012). Effects of a caloric restriction weight loss diet and exercise on inflammatory biomarkers in overweight/obese

- postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Cancer Res.* 72, 2314-2326.
- Kagawa, Y. (1978). Impact of Westernization on the nutrition of Japanese: changes in physique, cancer, longevity and centenarians. *Prev. Med.* 7, 205-217.
- Klement, R.J. & Champ, C.E. (2014). Calories, carbohydrates, and cancer therapy with radiation: exploiting the five R's through dietary manipulation. *Cancer Metastasis Reviews.* 144, 24-31.
- Kim, J., Kundu, M., Viollet, B. & Guan, K.L. (2013). AMPK y mTOR regulan la autofagia a través de la fosforilación directa de Ulk1. *Cell Biol. Nat.* 13, 132-141.
- Kritchevsky, D. (1997). Caloric restriction and experimental mammary carcinogenesis. *Breast Cancer. Res. Treat.* 46, 161-167.
- Kritchevsky, D. (2001). Caloric restriction and cancer. *J.Nutr. Sci. Vitaminol.* 47(1), 13-19.
- Kritchevsky, D. (2002). Caloric restriction and experimental carcinogenesis. *Hybrid Hybridomics.* 21(2), 147-51.
- Lane, M.A., Black, A., Handy, A., Tilmont, E.M., Ingram, D.K. & Roth, G.S. (2001). Caloric restriction in primates. *Ann NY Acad Sci*, 928, 287-295.
- Lashinger, L.M., Malone, L.M., McArthur, M.J., Goldberg, J.A., Daniels, E.A., Paving., Colby, J.K., Smith, N.C., Perkins, S.N., Fischer, S.M. & Hursting, (2011). Genetic Reduction of Insulin-like Growth Factor-1 Mimics the Anticancer Effects of Calorie Restriction on Cyclooxygenase-2-Driven Pancreatic Neoplasia. *Cancer Prev Res (Phila)*, 4(7), 1030-1040.
- Libert, S. & Guarente, L. (2013). Metabolic and Neuropsychiatric Effects of Calorie Restriction and Sirtuins. *Annu. Rev. Physiol.* 75, 669-684.
- Longo, V.D. & Fontana, L. (2010). Calorie restriction and cancer prevention: metabolic and molecular mechanisms. *Trends Pharmacol. Sci.* 31(2), 89-98.
- Mattison, J.A., Roth, G.S., Beasley, T.M., Tilmont, E.M., Handy, A.M. & Herbert, R.L. (2012). Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature*, 489, 318-321.
- Michels, K.B. & Ekblom, A. (2004). Caloric restriction and incidence of breast cancer. *J. Am. Med. Assoc*, 291, 1226-1230.
- Ming, M., Qiang, L., Zhao, B. & He, Y.Y. (2014). Mammalian SIRT2 inhibits keratin 19 expression and is a tumor suppressor in skin. *Exp. Dermatol.* doi: 10.1111/exd.12323.
- Morris, B.J. (2013). Seven sirtuins for seven deadly diseases of aging. *Free Radic. Biol. Med.* 56, 133-71.
- Mohammadi, S., Subramaniam, S. & Grama, A. (2013). Inferring the effective TOR-dependent network: a computational study in yeast. *BMC Syst. Biol.* 7, 84.
- Moreschi, C. (1909). Caloric restriction and carcinogenesis. *Cancerimmunology*, 2, 651-675.
- Nemoto, S., Fergusson, M.M. & Finkel, T. (2005). SIRT1 interactúa funcionalmente con el regulador metabólico y coactivador transcripcional PGC-1 α . *J. Biol. Chem.* 280, 16456-16460.
- Pariza, W. (1987). Dietary fat, calorie restriction, ad libitum feeding, and cancer risk. *Nutr. Rev.* 45, 1-7.
- Renaud, H.J., Cui, J.Y., Lu, H. & Klaassen C.D. (2014). Effect of diet on expression of genes involved in lipid metabolism, oxidative stress, and inflammation in mouse liver-insights into mechanisms of hepatic steatosis. *PLoS One*, 9(2)
- Trebly, S. & Gaard, M. (1996). Lifestyle changes during adolescence and risk of breast cancer: an ecologic study of the effect of World War II in Norway. *Cancer Causes Contr.* 7, 507-512.
- Varady, K.A., Bhutani, S., Church, E.C. & Klempel, M.C. (2009). Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and cardio protection in obese adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 90, 1138-1143.
- Weindruch, L. (1988). The retardation of aging and disease by dietary restriction. Charles C Thomas Publisher, Springfield, Illinois.

Correo electrónico: luisferscr@gmail.com

Revisión de pares:

Recibido: 02-03-2014

Aceptado: 15-06-2014