

Abordaje de la conexión mitocondrial-célula madre en el tratamiento del cáncer: un protocolo ortomolecular híbrido

Ilyes Baghli ¹ , William Makis ² , Paul E. Marik ³ , Michael J. González ^{4,5,6} , William B. Grant ⁷ , Ron Hunninghake ⁸ , Thomas E. Levy ⁸ , Homer Lim ⁹ , Richard Z. Cheng ¹⁰ , Igor Bondarenko ¹¹ , Paul Bousquet ¹² , Roberto Ortiz ¹³ , Mignonne Mary ¹⁴ , Dominic P. D'Agostino ¹⁵ , Pierrick Martínez ¹⁶

¹ International Society for Orthomolecular Medicine, Toronto, ON, Canadá

² Alberta Health Services, Cross Cancer Institute, Edmonton, AB, Canadá

³ Frontline COVID-19 Critical Care Alliance, Washington, DC, EE. UU.

⁴ Universidad de Puerto Rico, Recinto de Ciencias Médicas, Escuela de Salud Pública, San Juan, PR

⁵ Universidad Central del Caribe, Escuela de Quiropráctica, Bayamón, Puerto Rico

⁶ EDP University, Programa de Ciencias Naturopáticas, Hato Rey, Puerto Rico

⁷ Sunlight, Nutrition, and Health Research Center, San Francisco, CA, EE. UU.

⁸ Riordan Clinic, 3100 North Hillside, Wichita, KS, EE. UU.

⁹ Akesis Holistic Health, Manila, Filipinas

¹⁰ Cheng Integrative Health Center, Doctor's Weight Loss Center, Columbia SC, EE. UU.

¹¹ Medical Institute for Nutrition Science and Technology, Riga, LV-1005, Letonia.

¹² Association Internationale pour une Médecine Scientifique Indépendante et Bienveillante, Amiens, Francia

¹³ Asociación Mexicana de Nutrición Ortomolecular, Ciudad de México, México

¹⁴ Remedy Room Medicina Integrativa, Nueva Orleans LA, EE.UU.

¹⁵ Departamento de Farmacología y Fisiología Molecular, Laboratorio de Medicina Metabólica, Facultad de Medicina Morsani, Universidad del Sur de Florida, Tampa, FL, EE.UU.

¹⁶ Association Cancer et Métabolisme, 30000 Nimes, Francia.

Correspondencia: pierrick.martinez@protonmail.com

Autor(es): Baghli I, et al.

Fecha de publicación: 19 de septiembre de 2024

Cita: Baghli I, et al. (2024) Abordaje de la conexión mitocondrial-célula madre en el tratamiento del cáncer: Un protocolo ortomolecular híbrido. *J Orthomol Med.* 39.3

[Artículo PDF](#)

Resumen

La teoría de la conexión mitocondrial-célula madre (MSCC) sugiere que el cáncer se origina por una insuficiencia crónica de fosforilación oxidativa (OxPhos) en las células madre. Esta insuficiencia de OxPhos conduce a la formación de células madre cancerosas (CSC) y a un metabolismo energético anormal, lo que finalmente resulta en malignidad. Este concepto integra dos teorías bien establecidas: la teoría de las células madre cancerosas y la teoría metabólica. Basándose en conocimientos de biología molecular, farmacología y estudios clínicos, este manuscrito presenta un protocolo ortomolecular híbrido dirigido a MSCC. El protocolo incluye siete recomendaciones terapéuticas, que consisten en ortomoleculas, fármacos y terapias adicionales. El objetivo de este protocolo ortomolecular híbrido es lograr efectos aditivos y sinérgicos para mejorar la OxPhos, inhibir los combustibles primarios de las células cancerosas (glucosa y glutamina), y dirigirse a las CSC y la metástasis. Por lo tanto, numerosos experimentos sugieren que dirigirse a MSCC podría ser un posible enfoque terapéutico para el tratamiento del cáncer.

Palabras clave: *metabolismo del cáncer; mitocondrias; fosforilación oxidativa; células madre cancerosas; glucosa; glutamina; ortomoleculas; fármacos reutilizados; dieta; intervenciones en el estilo de vida*

Introducción

Existen numerosas teorías sobre el origen del cáncer, como la teoría metabólica (Seyfried y Chinopoulos, 2021), la teoría de la mutación somática (TMS) (Hanahan y Weinberg, 2000), la teoría de las células madre cancerosas (Capp, 2019) y la teoría de la organización tisular (Soto y Sonnenschein, 2011). En un estudio publicado recientemente, se introdujo un nuevo concepto: la conexión mitocondrial-célula madre (CMCM) (Martínez et al., 2024). Este concepto combina la teoría de las células madre cancerosas y la teoría metabólica. La CMCM sugiere que el cáncer surge de una alteración de la fosforilación oxidativa (OxPhos) en una o más células madre, lo que podría conducir a la formación de células madre cancerosas (CMC) y, en consecuencia, a la tumorigénesis. Esta conexión entre las CMC y las mitocondrias parece ser crucial en todas las etapas del cáncer (Martínez et al., 2024). El MSCC se alinea con la teoría metabólica del cáncer, pero se centra específicamente en el papel crucial de las CSC en cada etapa de la enfermedad. Sin embargo, el MSCC difiere de la teoría de las CSC, que generalmente presenta el cáncer como una enfermedad genética. Por lo tanto, muchas terapias estándar contra el cáncer se basan en el SMT y generalmente se dirigen al ADN de las células cancerosas (van den Boogaard, et al., 2022; Sia, et al., 2020).

Estas terapias no restauran la OxPhos y, en ocasiones, incluso la alteran (Averbeck y Rodriguez-Lafrasse, 2021; Gorini, et al., 2018). Además, las terapias estándar solo se dirigen a las células en masa, pero no a las CSC (Lytle, et al., 2018), mientras que son las CSC las que tienen el mayor potencial tumorigénico (Adams y Strasser, 2008) y participan en la metástasis. Esta información podría explicar parcialmente los resultados observados con las nuevas terapias contra el cáncer. De hecho, Ladanie et al. demostraron que en los últimos quince años, las nuevas terapias han llevado a una mejora de la supervivencia general de 2,4 meses (Ladanie, et al., 2020), mientras que Del Paggio et al. informaron una mejora de 3,4 meses en los últimos treinta años (Del Paggio, et al., 2021).

Por lo tanto, tras revisar la literatura sobre diversas terapias dirigidas al CCM, seleccionamos, con base en estudios in vitro e in vivo, varias ortomoléculas, fármacos y terapias adicionales que han demostrado su capacidad para potenciar la fosfatasa alcalina (OxPhos), reducir los combustibles fermentables y dirigirse a las CSC y la metástasis. Además, cuando la literatura científica lo respaldaba, incluimos estudios de caso de curas con monoterapia en humanos. A partir de esta combinación, desarrollamos un protocolo ortomolecular híbrido, que se propone como una nueva estrategia terapéutica para el cáncer.

Puntos clave del MSCC:

- Una alteración de OxPhos puede iniciar la tumorigénesis en una o más células madre normales, lo que conduce a la formación de CSC (Martínez, et al., 2024).
- El grado de malignidad podría estar directamente correlacionado con mitocondrias significativamente menores y una capacidad respiratoria total menor en las células tumorales (Elliott, et al., 2012; Pedersen, 1978; Seyfried, et al., 2020).
- Para crecer y sobrevivir, las células cancerosas requieren glucosa y glutamina, sus principales fuentes de energía, para compensar la insuficiencia de OxPhos. La insuficiencia respiratoria induce la sobreexpresión de oncogenes y la inactivación de genes supresores de tumores, lo que contribuye a un metabolismo energético anormal en el cáncer. Hasta la fecha, no se ha demostrado que el crecimiento de células tumorales, incluidas las células madre cancerosas (CSC), se produzca con la privación de fuentes de energía fermentables (glucosa, piruvato o glutamina) (Lee et al., 2024; Liao et al., 2017; Holm et al., 1995; Mathews et al., 2014; Pastò et al., 2014).
- El microambiente tumoral (una consecuencia del deterioro mitocondrial) se caracteriza por un pH bajo (ácido), hipoxia, entropía, presión y deformación, aumento de la temperatura, estroma, rotación alterada del

agua citoplasmática y bioelectricidad o campo electromagnético amortiguados (Martínez et al., 2024).

- La metástasis sigue siendo la principal causa de mortalidad por cáncer. Según el CCM, se produce por hibridación por fusión entre células madre cancerosas (CSC) y macrófagos (Martínez et al., 2024; Seyfried y Huysentruyt, 2013).

Estos principios son aplicables a todos los tipos de cáncer.

Medicina ortomolecular para el tratamiento del carcinoma espinocelular (MSCC)

Vitamina C

Las propiedades anticancerígenas de la vitamina C se conocen desde hace más de 50 años (Mussa et al., 2022). La vitamina C ha demostrado efectos citotóxicos en células cancerosas tanto in vitro como in vivo (Fan et al., 2023). In vitro, la vitamina C por sí sola es más eficaz que la quimioterapia (cisplatino) sola para inducir la apoptosis en células de cáncer de colon (Wang et al., 2016). In vivo, la vitamina C por sí sola reduce significativamente el peso tumoral y el número de metástasis en el cáncer de páncreas, mientras que la quimioterapia estándar (gemcitabina) sola, comúnmente utilizada para el cáncer de páncreas, aumenta el peso tumoral y el número de metástasis (Polireddy et al., 2017). En el carcinoma hepatocelular in vivo, la vitamina C por sí sola reduce las células madre cancerosas (CSC) y el volumen tumoral, mientras que la terapia convencional (cisplatino) sola reduce el volumen tumoral (en menor medida que la vitamina C) pero aumenta las CSC (Lv et al., 2018). La vitamina C puede infiltrarse directamente en el entorno intracelular del tumor, reducir el estrés oxidativo, dirigirse a las mitocondrias de las células cancerosas e inducir la muerte celular, incluyendo metástasis (Roa, et al., 2020; Wan, et al., 2021). El entorno intracelular alcalino de las células cancerosas, con un pH entre 7,1 y 7,7, maximiza la proliferación de células cancerosas (Cardone, et al., 2005; Gillies, et al., 2002). La vitamina C, a través de su pH ácido, podría desactivar las adaptaciones ambientales, teniendo efectos anticancerígenos al comprometer el crecimiento de las células tumorales e inhibir la progresión tumoral (Persi, et al., 2018). Puede aumentar la producción de ATP al aumentar el flujo de electrones mitocondriales, restaurando así la respiración celular y la función de apoptosis (Gonzalez, et al., 2010; Gonzalez, et al., 2023).

La vitamina C puede dirigirse a las células madre cancerosas (CSC) y erradicarlas (Bonuccelli et al., 2017; Lee, 2023; Satheesh et al., 2020),

y proteger contra la hipoxia y la inflamación (Luo et al., 2022). Puede inducir la apoptosis en células cancerosas resistentes a fármacos e inhibir la proliferación descontrolada de células cancerosas y la diseminación metastásica (Butt et al., 2020). La vitamina C también puede causar una polarización de los macrófagos M2 en macrófagos M1. Esto podría ser particularmente relevante para inhibir la diseminación metastásica porque los macrófagos M2 están implicados en las metástasis (Ma et al., 2022). Se ha demostrado que altas dosis intravenosas farmacológicas de vitamina C destruyen las células cancerosas, pero no las células normales (Chen et al., 2005; Chen et al., 2008; Ngo et al., 2019). Por ejemplo, altas dosis de vitamina C intravenosa pueden inducir la muerte celular apoptótica en líneas de células tumorales a través de un mecanismo prooxidante (González, et al., 2010; Kc, et al., 2005; Mussa, et al., 2022).

En las células normales, la vitamina C entra en la mitocondria en su forma oxidada a través de los receptores de glucosa (Glut1) y la protege del daño oxidativo (Kc, et al., 2005). Por lo tanto, la vitamina C puede competir directamente con la glucosa por la entrada celular a través del receptor de glucosa.

La glucólisis y la glutaminólisis desempeñan un papel fundamental en el metabolismo de las células cancerosas. La vitamina C tiene la capacidad de inhibir la glucólisis (Aguilera et al., 2016; Park et al., 2018; Yu et al., 2023) y la síntesis de glutamato (Zeng et al., 2022). Puede limitar específicamente la síntesis de glutamina al inhibir la glutamina sintetasa (GS), lo que provoca una disminución del nivel de glutatión y un aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que resulta en la muerte celular (Long et al., 2021). La GS desempeña un papel clave en los macrófagos y, por lo tanto, en las metástasis. La inhibición de la GS puede revertir el fenotipo de los macrófagos M2 y promover la polarización de los macrófagos M1. Reducirá la glutamina intracelular y canalizará su absorción, lo que eliminará las metástasis (Wei et al., 2020). Se explica así la dependencia de glutamina observada en cánceres avanzados (Seyfried, et al., 2020) y se confirma el papel de la vitamina C en los cánceres metastásicos.

Cameron y Pauling, pioneros del tratamiento oncológico con vitamina C intravenosa, observaron una mejora en la supervivencia en numerosos tipos de cáncer (pulmón, estómago, colon, mama, riñón, recto y vejiga). Observaron que la supervivencia se multiplicó por 55 al cabo de un año en pacientes con cáncer terminal tratados con inyecciones intravenosas de ascorbato: 22 % en el grupo tratado y 0,4 % en el grupo control en pacientes considerados incurables tras el tratamiento estándar. Su intervención consistió en una inyección

intravenosa de 10 g/día durante aproximadamente 10 días y, posteriormente, por vía oral (Cameron y Pauling, 1978). La Clínica Mayo intentó reproducir estos resultados, pero la vitamina C intravenosa se sustituyó por vitamina C oral, por lo que, como era de esperar, los resultados no se reprodujeron (Moertel et al., 1985). Las concentraciones plasmáticas, y por lo tanto, los efectos de la vitamina C, son mucho menores con la suplementación oral (Mikirova, 2017). El equipo de la Clínica Riordan y sus colaboradores han publicado varios estudios de caso que informan sobre casos de regresión tumoral en pacientes que recibieron vitamina C intravenosa (Riordan et al., 2000; Riordan et al., 2004; Sebastian et al., 2006). Además, Li y sus colegas demostraron que, al tomarse regularmente, las vitaminas antioxidantes (vitaminas A, C y E) podrían reducir la mortalidad por cáncer (Li et al., 2012). Sin embargo, la acción antioxidante de la vitamina C debería utilizarse principalmente en la prevención del cáncer (Deruelle y Baron, 2008), ya que en ocasiones los antioxidantes pueden promover el crecimiento tumoral (Long et al., 2021).

Vitamina D

La vitamina D ha demostrado efectos anticancerígenos *in vitro* e *in vivo* para casi todos los tipos de cáncer (Chakraborti, 2011; Seraphin, et al., 2023). Al igual que la vitamina C, actúa sobre las mitocondrias mejorando el metabolismo y regulando la respiración mitocondrial (Matta Reddy, et al., 2022; Quigley, et al., 2022). La vitamina D también puede actuar sobre las células madre cancerosas (CSC) y las metástasis (Marigoudar, et al., 2022; Wu, et al., 2019) e inhibir las vías de glucólisis y glutaminólisis (Sheeley, et al., 2022; Zhou, et al., 2016). Se ha observado que la suplementación diaria con vitamina D puede reducir la mortalidad total por cáncer, pero esto no se ha observado con dosis altas e infrecuentes en bolo (Keum, et al., 2022). Los pacientes con cáncer suelen presentar deficiencia de vitamina D y pueden beneficiarse de una terapia eficaz con un riesgo mínimo (Hohaus et al., 2018), incluyendo la vía intravenosa (Dressler et al., 1995; Fakhri et al., 2007; Trump, 2018). Un informe de caso describe el caso de un paciente de edad avanzada con cáncer de páncreas avanzado que no pudo someterse a quimioterapia, radioterapia ni cirugía. En su lugar, recibió una dosis diaria de 50 000 UI de vitamina D3 durante 9 meses y experimentó un período inesperadamente prolongado de progresión sin enfermedad, muy superior al esperado con la quimioterapia convencional (Cannon et al., 2016).

Chandler et al. demostraron un efecto preventivo de la suplementación con vitamina D en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) normal, demostrando una reducción del 37% en la incidencia de

cáncer metastásico (24 cánceres en el grupo de vitamina D y 39 cánceres en el grupo placebo) lo que llevó a una reducción en la mortalidad por cáncer del 42% (38 personas en el grupo de vitamina D y 68 personas en el grupo placebo). La dosis utilizada fue de 2000 UI/día, que es la ingesta diaria recomendada para un individuo sano (Chandler, et al., 2020). Un ensayo controlado aleatorizado reciente sobre la suplementación con vitamina D (2000 UI/día de vitamina D3 versus placebo) encontró que los pacientes con cáncer gastrointestinal que eran inmunorreactivos al p53 experimentaron una reducción significativa en la recaída o muerte asociada con la suplementación con vitamina D durante casi seis años de seguimiento (Kanno, et al., 2023). Los metanálisis de estudios observacionales para al menos 12 tipos diferentes de cáncer informaron correlaciones inversas entre la 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] sérica y la incidencia de cáncer (Muñoz y Grant, 2022).

Zinc

La suplementación con zinc se ha recomendado como posible tratamiento complementario para el cáncer (Costello y Franklin, 2017; Hoppe et al., 2021). El zinc protege específicamente a las mitocondrias del daño causado por las especies reactivas de oxígeno generadas como subproductos de la respiración mitocondrial (Zhang et al., 2018). Se ha demostrado que la suplementación con zinc induce el transporte de piruvato mitocondrial, la fosforilación oxidativa y la producción de ATP en condiciones de estrés oxidativo normal e inducido por tóxicos in vitro (Yang et al., 2017). En células de cáncer de ovario humano, el zinc induce la degradación mitocondrial y restaura la apoptosis, especialmente si se administra junto con ionóforos de zinc (Chen et al., 2020). El zinc puede suprimir las propiedades similares a las de las células madre cancerosas en células de cáncer oral y de mama in vitro (Chu et al., 2023; Xu et al., 2022), reducir la expresión de marcadores de pluripotencialidad de células cancerosas y aumentar la sensibilidad a la quimioterapia en células de cáncer colorrectal (Ye et al., 2022). El exceso de zinc puede bloquear irreversiblemente la producción de energía de las células cancerosas, provocar la pérdida de NAD⁺ e inhibir la glucólisis celular (Wu et al., 2022).

Hay un total de 151 publicaciones que confirman la relación entre la deficiencia de zinc y la malignidad (Sugimoto et al., 2024). La deficiencia de zinc está implicada en numerosos cánceres, como el de esófago, hígado, pulmón, mama y colon, entre otros (Lu et al., 2006; Tamai et al., 2020; Wang Y. et al., 2019; Wu et al., 2015). El zinc muestra toxicidad hacia las células cancerosas sin mostrar efectos

secundarios hacia las células sanas, y su deficiencia se correlaciona negativamente con las tasas de supervivencia (Gelbard, 2022; Sugimoto et al., 2024). Al igual que la vitamina C, el zinc puede tener un efecto prooxidante específico sobre las células cancerosas (Aljohar et al., 2022).

Medicamentos potenciales para el tratamiento del MSCC

Varios fármacos pueden actuar principalmente sobre las vías genéticas asociadas con las células madre cancerosas (CSC), como vismodegib, glasdegib, MK-0752, OMP-54F28 y selinexor (Zhou et al., 2021). Se han propuesto otros fármacos para actuar sobre las mitocondrias, como la metformina para la fosforilación oxidativa (OxPhos) (Ward et al., 2017; Zheng et al., 2023); la doxiciclina, la tigeciclina y la bedaquilina para la biogénesis mitocondrial; el fármaco Mdivi-1 para la dinámica mitocondrial; y el liposoma ¹⁸⁸Re y el inhibidor liensinina para bloquear la mitofagia (Jagust et al., 2019; Praharaj et al., 2022). En la mayoría de los casos, estos agentes no restauran la homeostasis mitocondrial (Liu, Y., et al., 2023), ya que sus acciones específicas alteran o solo restauran parcialmente la disfunción. La alteración de la función mitocondrial con agentes farmacéuticos debe considerarse con precaución, ya que puede ser muy peligrosa para las células sanas (Vuda y Kamath, 2016).

Medicamentos reutilizados (fuera de etiqueta) para atacar el MSCC

Ivermectina

La ivermectina, un antiparasitario derivado de la bacteria *Streptomyces avermitilis*, posee propiedades anticancerígenas e induce la autofagia y la apoptosis de las células cancerosas (Liu et al., 2020). Se ha demostrado que la ivermectina tiene un impacto significativo en diversas líneas celulares cancerosas (Juarez et al., 2020), induciendo la apoptosis en células cancerosas in vivo (Sharmeen et al., 2010) y reduciendo significativamente el volumen tumoral en comparación con un control (Juarez et al., 2020). Induce la apoptosis en células cancerosas a través de la mediación mitocondrial (Juarez et al., 2018; Tang et al., 2021). La ivermectina puede dirigirse a las isoformas musculares de la piruvato quinasa y regularlas en el último paso de la glucólisis (Li et al., 2020). Puede inhibir la autofagia inductora de glucólisis (Feng, et al., 2022), y tener un efecto prooxidante selectivo en células cancerosas (Wang, et al., 2018).

También puede dirigirse a CSC y metástasis (Dominguez-Gomez, et al., 2018; Jiang, et al., 2022) y macrófagos (Zhang, et al., 2022). In vitro, la ivermectina es más efectiva para inhibir CSC en células de cáncer de mama en comparación con la quimioterapia (paclitaxel) (Dominguez-Gomez, et al., 2018). In vivo, la ivermectina sola es más efectiva que la quimioterapia estándar (gemcitabina) sola para reducir el peso y el volumen del tumor en el cáncer de páncreas (Lee, et al., 2022). La ivermectina es un fármaco muy seguro. En voluntarios sanos, la dosis única se incrementó a 2 mg/kg y no se observaron reacciones adversas graves (Guzzo et al., 2002). Otro estudio demostró que los pacientes con cáncer que tomaron ivermectina cinco veces la dosis estándar (hasta 1 mg/kg) diariamente durante un máximo de 180 días consecutivos no presentaron efectos adversos graves (de Castro et al., 2020). En casos tratados con éxito con una combinación total o parcial de ivermectina, dicloroacetato y omeprazol (más tamoxifeno), la ivermectina inhibió el crecimiento tumoral mediante disfunción mitocondrial y provocó apoptosis (Ishiguro et al., 2022).

Benzimidazoles

Otra familia de fármacos, los benzimidazoles, posee prometedoras propiedades anticancerígenas, incluyendo el fenbendazol y el mebendazol. El mebendazol y el fenbendazol son estructuralmente muy similares y, en general, presentan la misma eficacia contra el cáncer (Bai et al., 2011; Florio et al., 2019; Schmit, 2013), tanto en modelos in vitro como in vivo (Song et al., 2022). Sin embargo, solo el mebendazol está aprobado por la FDA para su uso en humanos (Impax, 2016). Los benzimidazoles tienen efectos anticancerígenos mediante la polimerización de microtúbulos, la inducción de la apoptosis, la detención del ciclo celular (G2/M), la antiangiogénesis y el bloqueo de las vías de la glucosa (Son et al., 2020) y la glutamina (Mukherjee et al., 2023). La apoptosis es inducida por lesión mitocondrial y mediada por la expresión de p53 (Mukhopadhyay, et al., 2002; Park, et al., 2022). Los benzimidazoles también actúan sobre las células madre cancerosas (CSC) y las metástasis (Son, et al., 2020; Song, et al., 2022) y, por ende, sobre las células cancerosas quimiorresistentes (cisplatino) (Huang, et al., 2021). El mebendazol fue más potente contra líneas celulares de cáncer gástrico que otros fármacos quimioterapéuticos conocidos (5-fluorouracilo, oxaliplatino, gemcitabina, irinotecán, paclitaxel, cisplatino, etopósido y doxorubicina) in vitro (Pinto, et al., 2015). Mientras que el mebendazol conduce a una supervivencia significativamente prolongada en comparación con la quimioterapia estándar (temozolomida) para el glioblastoma multiforme in vivo (Bai, et al., 2011).

El mebendazol se ha consolidado como un fármaco seguro. En pacientes pediátricos con hidatidosis, el tratamiento a largo plazo con mebendazol (50 mg/kg al día durante 9 a 18 meses) demostró no presentar efectos secundarios significativos (Göçmen et al., 1993). También se observó que pacientes que recibieron 1500 mg/día de mebendazol para gliomas no presentaron toxicidad por el fármaco (Chai et al., 2021). Los pacientes con cáncer gastrointestinal refractario al tratamiento que participaron en un estudio de fase 2 con dosis individualizadas de mebendazol de hasta 4 g/día no experimentaron efectos adversos graves (Mansoori et al., 2021). Se reportó un caso de remisión casi completa en un paciente con cáncer de colon metastásico después de tomar mebendazol, tras el fracaso de agentes quimioterapéuticos como capecitabina, oxaliplatino, bevacizumab, capecitabina e irinotecán (Nygren y Larsson, 2014). En otro informe de caso, un hombre de 48 años con carcinoma adrenocortical presentó progresión de la enfermedad con todas las terapias sistémicas. Se le prescribió mebendazol 100 mg dos veces al día, como agente único. Sus metástasis inicialmente remitieron y posteriormente se mantuvieron estables. Mientras recibía mebendazol como tratamiento único durante 19 meses, su enfermedad se mantuvo estable. No experimentó ningún efecto adverso clínicamente significativo y su calidad de vida fue satisfactoria (Dobrosotskaya, et al., 2011). Se observaron resultados similares con fenbendazol: tres pacientes con cáncer en estadio IV (neoplasias malignas genitourinarias) recibieron tratamiento con una dosis de 1000 mg tres veces por semana durante varios meses y experimentaron una remisión completa de la enfermedad (Chiang et al., 2021). Dos de los tres pacientes habían experimentado progresión de la enfermedad metastásica a pesar de varias líneas de tratamiento antes de comenzar con fenbendazol.

DON (6-diazo-5-oxo-L-norleucina)

El DON es un antagonista específico de la glutamina, más potente que los benzimidazoles. Presenta una potente actividad antitumoral in vitro e in vivo (Olsen et al., 2015). Actúa específicamente sobre la glutamina y también afecta la captación de glucosa (Leone et al., 2019). El DON puede inducir específicamente la apoptosis en células madre cancerosas (CSC) (Jariyal et al., 2021) y actuar sobre las metástasis (Shelton et al., 2010). Dosis diarias bajas de DON no presentan toxicidad (Lemberg et al., 2018).

Intervenciones dietéticas para abordar el MSCC

Ayuno

El ayuno induce una mejora en la actividad mitocondrial mediante el aumento de OxPhos, la autofagia y la inhibición de la glucólisis y la glutaminólisis (Bianchi, et al., 2015; Nencioni, et al., 2018; Tiwari, et al., 2022). El ayuno puede entrenar la regeneración de células madre "normales" (Mihaylova, et al., 2018), pero también puede alterar las CSC mediante la autofagia (Nazio, et al., 2019). La inhibición o privación de glucosa conduce a la muerte de las CSC (De Francesco, et al., 2018). In vivo, el ayuno tiene efectos anticancerígenos y potencia la actividad de los fármacos con los que se combina (Nencioni, et al., 2018). Teniendo en cuenta los mecanismos moleculares del crecimiento del cáncer, los investigadores han afirmado que "...prescribir el ayuno como fármaco anticancerígeno podría no estar muy lejos si grandes ensayos clínicos aleatorizados consolidan su seguridad y eficacia" (Deligiorgi, et al., 2020).

Dieta cetogénica y terapia metabólica cetónica (KMT)

La cetosis terapéutica administrada como dieta cetogénica o terapia metabólica con cetonas (KMT) inhibe el crecimiento de células madre cancerosas, restaura la apoptosis (Ji, et al., 2020) y aumenta la respiración celular (Greco, et al., 2016). La dieta cetogénica exhibe efectos antitumorales tanto in vitro como in vivo, principalmente al inhibir la vía de la glucólisis en varios tipos de cáncer (Weber, et al., 2018; Weber, et al., 2020), y su eficacia se ha demostrado en humanos con glioblastoma mutiforme (Elsakka, et al., 2018; Zuccoli, et al., 2010). Los máximos beneficios terapéuticos de DON y Mebendazol ocurrieron solo cuando los fármacos se administraron junto con una dieta cetogénica (Mukherjee, et al., 2019; Mukherjee, et al., 2023). Además, la asociación entre una dieta cetogénica y el DON reduce la toxicidad del DON (Mukherjee et al., 2019). Una dieta cetogénica o el ayuno podrían inhibir los combustibles necesarios para las células cancerosas (glucosa y glutamina), a la vez que aumentan la actividad de la fosfatasa alcalina (OxPhos) (Bianchi et al., 2015). Un estudio de caso informó la supervivencia de un paciente con glioblastoma de grado IV que vivió más de 6 años después del diagnóstico, tratado con reducción quirúrgica y una dieta cetogénica en cetosis terapéutica sin quimiorradioterapia (Seyfried, Shivane et al., 2021). Foster analizó 200 casos de regresión espontánea del cáncer y demostró que el 87 % realizó un cambio importante en su dieta, principalmente vegetariana, el 55 % utilizó algún tipo de desintoxicación y el 65 % utilizó suplementos nutricionales (Foster, 1988). El objetivo de la dieta cetogénica y la terapia metabólica con cetonas es restringir simultáneamente las vías de glucólisis y

glutaminólisis, a la vez que se logra la transición del cuerpo a un estado de cetosis para atacar las células cancerosas, tanto las células madre cancerosas como las células madre no cancerosas. Además de la cetosis metabólica, estudios sobre la suplementación con cetonas han demostrado que estas mejoran de forma independiente la función mitocondrial (Woolf et al., 2016; Seyfried et al., 2017) y suprimen el crecimiento tumoral al atacar la metástasis y la mayoría de las características del cáncer (Poff et al., 2014; Poff et al., 2019).

Consideraciones terapéuticas adicionales

Terapia de presión-pulso

La terapia de Presión-Pulso ofrece dos ejes. El eje de Presión, que consiste en seguir una dieta cetogénica asociada al manejo del estrés, y el eje de Pulso, que combina la inhibición de la glucólisis por 2-desoxiglucosa (2-DG), la inhibición de la glutaminólisis por DON (6-diazo-5-oxo-L-norleucina) y la oxigenoterapia hiperbárica (TOHB) para revertir la hipoxia e inducir estrés oxidativo específico del cáncer (Seyfried et al., 2017). La teoría metabólica que sustenta la terapia de Presión-Pulso es la más cercana a la teoría propuesta para el CCMS.

Actividad física

La diabetes y la obesidad son factores de riesgo para muchos tipos de cáncer (Grant, 2024), probablemente a través de la alteración de la fosfatasa alcalina oxidasa (Lewis, et al., 2019), la promoción de las células madre cancerosas (CSC) (Hillers-Ziemer, et al., 2020) y el aumento del efecto Warburg (Zhang y Le, 2021). Por lo tanto, la actividad física puede conferir un papel protector. Los ejercicios de resistencia aumentan el volumen de las mitocondrias, lo que mejora la respiración mitocondrial (Baldwin, et al., 1972; Jacobs y Lundby, 2013) y sus efectos protectores sobre las células sanas (Kolodziej y O'Halloran, 2021). El ejercicio también disminuye la actividad glucolítica (Gibb, et al., 2017). La producción de ATP y la respiración mitocondrial alcanzan su máximo durante el entrenamiento regular de intensidad baja a moderada (Flockhart, et al., 2021). La actividad física favorece la regeneración tisular, en parte mediante células madre (Liu, C., et al., 2023). En lo que respecta específicamente a las células cancerosas, la actividad física inhibe su proliferación e induce la apoptosis (Wang y Zhou, 2021).

Terapia de oxígeno hiperbárico (TOHB)

La hipoxia es una característica crítica de los tumores malignos e implica una mayor supervivencia celular, angiogénesis, metabolismo de la glucólisis y la glutaminólisis, y metástasis. Existe evidencia que implica que el oxígeno es un fármaco, dependiendo de la dosis (Poff et al., 2016) y que la TOHB tiene efectos inhibidores tumorales, especialmente cuando se combina con KMT (Seyfried et al., 2014). La TOHB exhibe una potente actividad antitumoral tanto in vitro como in vivo, ya sea utilizada sola o en combinación (Moen y Stuhr, 2012). Las células tumorales pueden adaptarse a microambientes isquémicos y con bajos nutrientes mediante tres adaptaciones principales: el cambio angiogénico, la desregulación de la apoptosis y el cambio metabólico (Daruwalla y Christophi, 2006). La TOHB puede actuar sobre las células madre cancerosas y las metástasis (Liu et al., 2021; Xiong et al., 2023) y aumentar la fosfatasa alcalina (OxPhos) (Hadanny et al., 2022). El KMT es sinérgico con la TOHB y ejerce un potente efecto sinérgico en la supresión del crecimiento tumoral y la diseminación metastásica en modelos preclínicos de cáncer metastásico y en informes de casos humanos (Elsakka et al., 2018; Poff et al., 2015; Poff et al., 2019).

Protocolo ortomolecular híbrido propuesto

Con base en nuestra revisión de la literatura científica, se propone el siguiente protocolo que combina ortomoleculas, fármacos y terapias adicionales para dirigirse al MCCC en el tratamiento del cáncer:

1. Vitamina C intravenosa
. Cánceres de grado intermedio y alto: Dosis de 1,5 g/kg/día, 2-3 veces por semana (Fan et al., 2023).
Establecida como una dosis no tóxica para pacientes con cáncer (Wang F. et al., 2019)
2. Vitamina D oral.
Todos los grados de cáncer: Dosis de 50 000 UI/día para pacientes con un nivel sanguíneo ≤ 30 ng/ml; 25 000 UI/día para niveles de 30-60 ng/ml; y 5000 UI/día para niveles de 60-80 ng/ml.
Dosis establecida como no tóxica (Cannon et al., 2016; Ghanaati et al., 2020; McCullough et al., 2019).
Es necesario alcanzar un nivel sanguíneo de 80 ng/mL de vitamina D (25-hidroxivitamina D (25(OH) D)) (Kennel, et al., 2010; Mohr, et al., 2014; Mohr, et al., 2015). Este nivel no es tóxico (Holick, et al., 2011). Una vez alcanzado este nivel, debe mantenerse con una dosis diaria reducida de ≈ 2000 UI/día (Ekwaru, et al., 2014). La concentración sanguínea de vitamina D debe medirse cada dos semanas para dosis altas y mensualmente para dosis bajas

3. Zinc
para todos los grados de cáncer: La dosis de 1 mg/kg/día se considera no tóxica para pacientes con cáncer (Hoppe et al., 2021; Lin et al., 2006). El rango de referencia para la concentración sérica de zinc es de 80 a 120 µg/dl (Mashhadi et al., 2016; Yokokawa et al., 2020). Una vez alcanzado este nivel, debe mantenerse con una dosis diaria reducida de 5 mg/día (Li et al., 2022). La concentración sanguínea de zinc debe medirse mensualmente
4. Ivermectina .
Cánceres de bajo grado: Dosis de 0,5 mg/kg, 3 veces por semana (Guzzo et al., 2002).
Cánceres de grado intermedio: Dosis de 1 mg/kg, 3 veces por semana (Guzzo et al., 2002).
Cánceres de alto grado: Dosis de 1 mg/kg/día (de Castro et al., 2020) a 2 mg/kg/día (Guzzo et al., 2002).
Todas estas dosis se han establecido como tolerables para humanos (Guzzo et al., 2002)
5. Benzimidazoles y DON
Cánceres de bajo grado: Mebendazol: Dosis de 200 mg/día (Dobrosotskaya, et al., 2011).
Cánceres de grado intermedio: Mebendazol: Dosis de 400 mg/día (Chai, et al., 2021) .
Cánceres de alto grado: Dosis de mebendazol de 1500 mg/día (Son, et al., 2020) o Fenbendazol 1000 mg 3x por semana (Chiang, et al., 2021).
Todas estas dosis han sido establecidas como tolerables para humanos (Chai, et al., 2021; Chiang, et al., 2021; Son, et al., 2020). Los benzimidazoles pueden ser reemplazados o combinados con DON, administrados sin toxicidad; por vía intravenosa o intramuscular: 0,2 a 0,6 mg/kg una vez al día; o por vía oral: 0,2 a 1,1 mg/kg una vez al día (Lemberg et al., 2018; Rais et al., 2022). Los benzimidazoles son mucho más fáciles de obtener que el DON. Sin embargo, para los cánceres metastásicos, que dependen en gran medida de la glutamina (Seyfried et al., 2020), se debe considerar una combinación de DON y benzimidazoles (Mukherjee et al., 2023)
6. Intervenciones dietéticas.
Todos los grados de cáncer: Dieta cetogénica (dieta baja en carbohidratos y alta en grasas, de 900 a 1500 kcal/día) (Weber et al., 2020).
La terapia metabólica cetónica consiste en aproximadamente un 60-80 % de grasas, un 15-25 % de proteínas y un 5-10 % de carbohidratos fibrosos. Una hidratación adecuada y comidas cetogénicas de alimentos integrales de un solo ingrediente son necesarias para lograr un índice de glucosa-cetona (IGC) de 2,0 o inferior (Meidenbauer et al., 2015; Seyfried, Shivane et al., 2021). El IGC debe medirse 2-3 horas después de las comidas, dos veces al día si es posible (Meidenbauer et al., 2015; Seyfried, Shivane et al., 2021).
Cánceres de grado intermedio y alto: La dieta cetogénica debe

combinarse con un ayuno de agua de 3 a 7 días consecutivos en cánceres avanzados (Phillips et al., 2022; Arora et al., 2023). El ayuno de agua debe repetirse varias veces (aproximadamente cada 3-4 semanas) durante el tratamiento (Nencioni et al., 2018), pero el ayuno debe realizarse con precaución en personas que toman ciertos medicamentos y en aquellas con un IMC < 20, para prevenir la pérdida de masa muscular magra. Para pacientes que no pueden ayunar, se puede utilizar la dieta que simula el ayuno (300 a 1100 kcal/día de caldos, sopas, jugos, barras de frutos secos e infusiones) (Nencioni et al., 2018)

7. Terapia adicional

para todos los grados de cáncer: Actividad física moderada, 3 veces por semana. Aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria durante 45 a 75 minutos (Bull et al., 2020) con actividades como ciclismo, correr, nadar, etc.

Cánceres de grado intermedio y alto o personas que no pueden realizar actividad física: Oxigenoterapia hiperbárica, 1,5 a 2,5 ATA durante 45 a 60 minutos, 2 a 3 veces por semana (Gonzalez et al., 2018; Poff et al., 2015).

El protocolo debe seguirse durante un promedio de 12 semanas, independientemente del tipo de cáncer. El análisis de las interacciones entre cada molécula no reveló contraindicaciones para la combinación de estas sustancias (ANSM, 2023; CRAT, 2024; Lemberg et al., 2018; Vidal, 2024). El médico puede ajustar la dosis y la duración del tratamiento según cada paciente, su capacidad para obtener las distintas moléculas y los resultados del tratamiento. El médico podría considerar la posibilidad de adaptar el protocolo para incluir moléculas adicionales que permitan recuperar la salud. Estos pueden incluir: vitamina K2 (Xv, et al., 2018), vitamina E (Abraham, et al., 2019), coenzima Q10 (Liaghat, et al., 2024), azul de metileno (da Veiga Moreira, et al., 2024), niacinamida (Yousef, et al., 2022), riboflavina (Suwannasom, et al., 2020), artemisinina + ácido 5-aminolevulínico (para provocar acumulación de porfirina) (Adapa, et al., 2024), melatonina (Mocayar, et al., 2020), NADH (Medjdoub, et al., 2016) y magnesio (Ashique, et al., 2023), como ejemplos. Sin embargo, se deben evitar las dosis de antioxidantes.

Este efecto aditivo y sinérgico de esta combinación de ortomoléculas, fármacos y terapias adicionales actúa sobre el MSCC aumentando la actividad de OxPhos en mitocondrias sanas, lo que ofrece una acción protectora para estas células. Sin embargo, en células cancerosas, tanto CSC como no CSC, el efecto prooxidante de la combinación induce apoptosis. Además, este protocolo se dirige específicamente a los combustibles fermentables, CSC y macrófagos, y por lo tanto a las metástasis. En resumen, los puntos clave del MSCC. Por lo tanto, es

necesario realizar estudios comparativos tanto en animales como en humanos para evaluar la eficacia y la seguridad de este protocolo híbrido frente a las terapias estándar.

Conclusión

La conexión mitocondrial-célula madre podría ser un elemento clave en el abordaje terapéutico del cáncer. A la luz del conocimiento actual, hemos seleccionado y propuesto el uso de ortomoléculas, fármacos y otras terapias específicas por su potencial para reactivar la actividad de la fosforilación oxidativa celular y dirigirse a las células madre cancerosas (CMC), la glucólisis y la glutaminólisis. Estas terapias también tienen como objetivo abordar las metástasis generadas por la hibridación por fusión entre células madre cancerosas y macrófagos. Numerosos experimentos en células, animales y humanos respaldan la importancia de dirigirse a las CMC tanto en la prevención como en el tratamiento del cáncer.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Reconocimiento

Este manuscrito está dedicado a la memoria de nuestro colega y amigo, el Dr. Michael J. Gonzalez. Dejó una huella imborrable en la medicina ortomolecular, y nos esforzaremos por honrarlo mediante la publicación de lo que será una de sus últimas contribuciones.

Referencias

Abraham, A., Kattoor, AJ, Saldeen T. y Mehta, JL (2019). "Vitamina E y sus efectos anticancerígenos". *Crit Rev Food Sci Nutr.* 59(17): 2831-2838. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1474169> .

Adams, JM, y Strasser, A. (2008). "¿El crecimiento tumoral se sustenta en células madre cancerosas raras o en clones dominantes?" *Cancer Res.* 68(11): 4018-4021. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-6334> .

Adapa, SR, Hunter, GA, Amin, NE, Marinescu, C., Borsky, A., Sagatys, EM, Sebti, SM, Reuther, GW, Ferreira, GC y Jiang, RH (2024). "La sobreestimulación de porfirinas reconfigura el metabolismo de las células cancerosas". *Life Sci Alliance*. 7(7). <https://doi.org/10.26508/lsa.202302547> .

Aguilera, O., Muñoz-Sagastibelza, M., Torrejón, B., Borrero-Palacios, A., Del Puerto-Nevado, L., Martínez-Useros, J., Rodríguez-Remírez, M., Zazo, S., García, E., Fraga, M., Rojo, F. y García-Foncillas, J. (2016). "La vitamina C desacopla el interruptor metabólico de Warburg en el cáncer de colon mutante KRAS". *Oncoobjetivo*. 7(30): 47954-47965. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10087> .

Aljohar, AY, Muteeb, G., Zia, Q., Siddiqui, S., Aatif, M., Farhan, M., Khan, MF, Alsultan, A., Jamal, A., Alshoabi, A., Ahmad, E., Alam, MW, Arshad, M. y Ahamed, MI (2022). "Efecto anticancerígeno de nanopartículas de óxido de zinc preparadas mediante la variación del tiempo de entrada de los transportadores iónicos contra células de cáncer de piel A431 in vitro". *Front Chem*. 10: 1069450. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.1069450> .

ANSM. (2023). "Tesauro de interacciones medicamenteuses". Disponible en línea: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/09/15/20230915-thesaurus-interactions-medicamenteuses-septembre-2023.pdf> (consultado el 5 de septiembre de 2024).

Arora, N., Pulimamidi, S., Yadav, H., Jain, S., Glover, J., Dombrowski, K., Hernandez, B., Sarma, AK y Aneja, R. (2023). "Ayuno intermitente con dieta cetogénica: Un enfoque combinado para el manejo de enfermedades crónicas". *Clin Nutr ESPEN*. 54: 166-174. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.01.024> .

Ashique, S., Kumar, S., Hussain, A., Mishra, N., Garg, A., Gowda, BHJ, Farid, A., Gupta, G., Dua, K. y Taghizadeh-Hesary, F. (2023). "Una revisión narrativa sobre el papel del magnesio en la regulación inmunitaria, la inflamación, las enfermedades infecciosas y el cáncer". *J Health Popul Nutr*. 42(1): 74. <https://doi.org/10.1186/s41043-023-00423-0> .

Averbeck, D., y Rodriguez-Lafrasse, C. (2021). "El papel de las mitocondrias en la respuesta a la radiación: Impactos epigenéticos, metabólicos y de señalización". *Int J Mol Sci*. 22(20). <https://doi.org/10.3390/ijms222011047> .

Bai, RY, Staedtke, V., Aprhys, CM, Gallia, GL y Riggins, GJ (2011). El antiparasitario mebendazol muestra beneficios en la supervivencia en

dos modelos preclínicos de glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol.* 13(9), 974-982. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor077>

Baldwin, KM, Klinkerfuss, GH, Terjung, RL, Molé, PA y Holloszy, JO (1972). "Capacidad respiratoria de los músculos blanco, rojo e intermedio: respuesta adaptativa al ejercicio". *Am J Physiol.* 222(2): 373-378. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1972.222.2.373> .

Bianchi, G., Martella, R., Ravera, S., Marini, C., Capitano, S., Orengo, A., Emionite, L., Lavarello, C., Amaro, A., Petretto, A., Pfeffer, U., Sambuceti, G., Pistoia, V., Raffaghello, L. y Longo, VD (2015). "El ayuno induce un efecto anti-Warburg que aumenta la respiración pero reduce la síntesis de ATP para promover la apoptosis en modelos de cáncer de colon". *Oncoobjetivo.* 6(14): 11806-11819. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3688> .

Bonuccelli, G., De Francesco, EM, de Boer, R., Tanowitz, HB y Lisanti, MP (2017). "Autofluorescencia de NADH, un nuevo biomarcador metabólico para células madre cancerosas: Identificación de vitamina C y CAPE como productos naturales que promueven la pluripotencialidad". *Oncotarget.* 8(13): 20667-20678. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15400> .

Bull, FC, Al-Ansari, SS, Biddle, S., Borodulin, K., Buman, MP, Cardon, G., Carty, C., Chaput, JP, Chastin, S., Chou, R., Dempsey, PC, DiPietro, L., Ekelund, U., Firth, J., Friedenreich, CM, Garcia, L., Gichu, M., Jago, R., Katzmarzyk, PT, Lambert, E., Leitzmann, M., Milton, K., Ortega, FB, Ranasinghe, C., Stamatakis, E., Tiedemann, A., Troiano, RP, van der Ploeg, HP, Wari, V. y Willumsen, JF (2020). "Directrices de la Organización Mundial de la Salud para 2020 sobre actividad física y comportamiento sedentario". *Br J Sports Med.* 54(24): 1451-1462. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955> .

Butt, G., Farooqi, AA, Adylova, A., Attar, R., Yilmaz, S., Konysbayevna, KK, Sabitaliyevich, UY, Gasparri, ML y Xu, B. (2020). "Vitamina C como agente anticancerígeno: regulación de las vías de señalización". *Curr Top Med Chem.* 20(21): 1868-1875. <https://doi.org/10.2174/1568026620666200710102841> .

Cameron, E., y Pauling, L. (1978). "Ascorbato suplementario en el tratamiento de apoyo del cáncer: reevaluación de la prolongación de la supervivencia en cáncer terminal humano". *Proc Natl Acad Sci US A.* 75(9): 4538-4542. <https://doi.org/10.1073/pnas.75.9.4538> .

Cannon, TL, Ford, J., Hester, D. y Trump, DL (2016). El uso incidental de vitamina D3 en dosis altas en el cáncer de páncreas. En *Case Rep Pancreat Cancer.* 2(1): 32-35. <https://doi.org/10.1089/crpc.2016.0003>

Capp, JP (2019). "Células madre cancerosas: De las raíces históricas a una nueva perspectiva". *J Oncol*. 2019: 5189232. <https://doi.org/10.1155/2019/5189232> .

Cardone, RA, Casavola, V., y Reshkin, SJ (2005). "El papel de la dinámica alterada del pH y el intercambiador Na⁺/H⁺ en la metástasis". *Nat Rev Cancer* . 5(10): 786-795. <https://doi.org/10.1038/nrc1713> .

Chai, JY, Jung, BK y Hong, SJ (2021). "Albendazol y mebendazol como agentes antiparasitarios y anticancerígenos: una actualización". *Korean J Parasitol*. 59(3): 189-225. <https://doi.org/10.3347/kjp.2021.59.3.189> .

Chakraborti, CK (2011). "Vitamina D como promotor agente anticancerígeno". *Indian J Pharmacol* . 43(2): 113-120. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.77335> .

Chandler, PD, Chen, WY, Ajala, ON, Hazra, A., Cook, N., Bubes, V., Lee, IM, Giovannucci, EL, Willett, W., Buring, JE y Manson, JE (2020). "Efecto de los suplementos de vitamina D3 en el desarrollo de cáncer avanzado: Un análisis secundario del ensayo clínico aleatorizado VITAL". *JAMA Netw Open* . 3(11): e2025850. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.25850> .

Chen, M., Ding, Y., Ke, Y., Zeng, Y., Liu, N., Zhong, Y., Hua, X., Li, Z., Xiong, Y., Wu, C. y Yu, H. (2020). "Actividad antitumoral del ionóforo de zinc piritona en células de cáncer de ovario humano mediante la inhibición de la proliferación y migración, y la promoción de la apoptosis lisosómica-mitocondrial". *Artif Cells Nanomed Biotechnol* . 48(1): 824-833. <https://doi.org/10.1080/21691401.2020.1770266> .

Chen, Q., Espey, MG, Krishna, MC, Mitchell, JB, Corpe, CP, Buettner, GR, Shacter, E. y Levine, M. (2005). "Concentraciones farmacológicas de ácido ascórbico destruyen selectivamente las células cancerosas: acción como profármaco para administrar peróxido de hidrógeno a los tejidos". *Proc Natl Acad Sci USA* . 102(38): 13604-13609. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506390102> .

Chen, Q., Espey, MG, Sun, AY, Pooput, C., Kirk, KL, Krishna, MC, Khosh, DB, Drisko, J. y Levine, M. (2008). "Las dosis farmacológicas de ascorbato actúan como prooxidante y disminuyen el crecimiento de xenoinjertos tumorales agresivos en ratones". *Proc Natl Acad Sci USA* . 105(32): 11105-11109. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804226105> .

Chiang, R., Syed, A., Wright, J., Montgomery, B. y Srinivas, S. (2021). Fenbendazol: Potenciación del efecto antitumoral: Una serie de casos. *Clin Oncol Case Rep* . 4 (2).

Chu, J., Li, Y., He, M., Zhang, H., Yang, L., Yang, M., Liu, J., Cui, C., Hong, L., Hu, X., Zhou, L., Li, T., Li, C., Fan, H., Jiang, G., y Lang, T. (2023). "ZSCAN1, un dedo de zinc y dominio SCAN que contiene 1, es un nuevo supresor tumoral relacionado con la pluripotencia y represor transcripcional en cáncer de mama dirigido a TAZ". *Front Oncol* . 13: 1041688. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1041688> .

Costello, LC, y Franklin, RB (2017). "Disminución del zinc en el desarrollo y la progresión de la malignidad: una importante relación común y potencial para la prevención y el tratamiento de carcinomas". *Expert Opin Ther Targets* . 21(1): 51-66. <https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1265506> .

CRAT. 2024. Disponible en línea: <https://www.lecrat.fr/> (consultado el 5 de septiembre de 2024).

da Veiga Moreira, J., Nleme, N., Schwartz, L., Leclerc-Desaulniers, K., Carmona, E., Mes-Masson, AM y Jolicoeur, M. (2024). "La terapia metabólica con azul de metileno restringe el crecimiento de tumores de ovario in vivo". *Cánceres (Basilea)* . 16(2). <https://doi.org/10.3390/cancers16020355> .

Daruwalla, J., y Christophi, C. (2006). "Terapia de oxígeno hiperbárico para neoplasias malignas: una revisión". *World J Surg* . 30(12): 2112-2131. <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0190-6> .

de Castro, CG Jr., Gregianin, LJ, y Burger, JA (2020). "La administración continua de dosis altas de ivermectina parece ser segura en pacientes con leucemia mieloide aguda y podría orientar la reutilización clínica para la infección por COVID-19". *Leuk Lymphoma* . 61(10): 2536-2537. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1786559> .

De Francesco, EM, Sotgia, F., y Lisanti, MP (2018). "Células madre cancerosas (CMC): estrategias metabólicas para su identificación y erradicación". *Biochem J*. 475(9): 1611-1634. <https://doi.org/10.1042/bcj20170164> .

Deligiorgi, MV, Liapi, C. y Trafalis, DT (2020). "¿Qué tan lejos estamos de prescribir el ayuno como medicamento contra el cáncer?" *Int J Mol Sci* . 21(23). <https://doi.org/10.3390/ijms21239175> .

Del Paggio, JC, Berry, JS, Hopman, WM, Eisenhauer, EA, Prasad, V., Gyawali, B. y Booth, CM (2021). Evolución del ensayo clínico

aleatorizado en la era de la oncología de precisión. *JAMA Oncology* . 7(5): 728-734. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0379>

Deruelle, F. y Baron, B. (2008). «Vitamina C: ¿es necesaria la suplementación para una salud óptima?» *J Altern Complement Med* . 14(10): 1291-1298. <https://doi.org/10.1089/acm.2008.0165> .

Dobrosotskaya, IY, Hammer, GD, Schteingart, DE, Maturen, KE y Worden, FP (2011). "Monoterapia con mebendazol y control a largo plazo de la enfermedad en el carcinoma adrenocortical metastásico". *Endocr Pract* . 17(3): e59-62. <https://doi.org/10.4158/ep10390.cr> .

Domínguez-Gómez, G., Chávez-Blanco, A., Medina-Franco, JL, Saldívar-González, F., Flores-Torrontegui, Y., Juárez, M., Díaz-Chávez, J., González-Fierro, A. y Dueñas-González, A. (2018). "La ivermectina como inhibidor de las células madre cancerosas". *Representante de Mol Med* . 17(2): 3397-3403. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8231> .

Dressler, R., Laut, J., Lynn, RI, y Ginsberg, N. (1995). "Terapia intravenosa a largo plazo con calcitriol en dosis altas en pacientes con enfermedad renal terminal e hiperparatiroidismo secundario grave". *Clin Nephrol* . 43(5): 324-331.

Ekwaru, JP, Zwicker, JD, Holick, MF, Giovannucci, E. y Veugelers, PJ (2014). "La importancia del peso corporal para la relación dosis-respuesta de la suplementación oral con vitamina D y la 25-hidroxivitamina D sérica en voluntarios sanos". *PLoS One* . 9(11): e111265. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111265> .

Elliott, RL, Jiang, XP y Head, JF (2012). Trasplante de orgánulos mitocondriales: la introducción de mitocondrias epiteliales normales en células cancerosas humanas inhibe la proliferación y aumenta la sensibilidad a fármacos. *Breast Cancer Res Treat* . 136(2), 347-354. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2283-2>

Elsakka, AMA, Bary, MA, Abdelzaher, E., Elnaggar, M., Kalamian, M., Mukherjee, P. y Seyfried, TN (2018). "Manejo del glioblastoma multiforme en un paciente tratado con terapia metabólica cetogénica y tratamiento estándar modificado: Seguimiento de 24 meses". *Front Nutr* . 5: 20. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00020> .

Fakih, MG, Trump, DL, Muindi, JR, Black, JD, Bernardi, RJ, Creaven, PJ, Schwartz, J., Brattain, MG, Hutson, A., French, R. y Johnson, CS (2007). "Estudio farmacocinético y farmacodinámico de fase I de calcitriol intravenoso en combinación con gefitinib oral en pacientes

con tumores sólidos avanzados”. *Clin Cancer Res* . 13(4): 1216-1223. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-1165> .

Fan, D., Liu, X., Shen, Z., Wu, P., Zhong, L. y Lin, F. (2023). “Vías de señalización celular basadas en vitamina C y su aplicación en la terapia contra el cáncer”. *Biomed Pharmacother* . 162: 114695. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114695> .

Feng, Y., Wang, J., Cai, B., Bai, X. y Zhu, Y. (2022). La ivermectina acelera la muerte autofágica de las células de glioma al inhibir la glucólisis mediante el bloqueo de la activación de la vía de señalización JAK/STAT mediada por GLUT4. *Environ Toxicol* . 37(4): 754-764. <https://doi.org/10.1002/tox.23440>

Flockhart, M., Nilsson, LC, Tais, S., Ekblom, B., Apró, W. y Larsen, FJ (2021). “El entrenamiento físico excesivo causa deterioro funcional mitocondrial y disminuye la tolerancia a la glucosa en voluntarios sanos”. *Cell Metab* . 33(5): 957-970.e956. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.02.017> .

Florio, R., Veschi, S., di Giacomo, V., Pagotto, S., Carradori, S., Verginelli, F.,...De Lellis, L. (2019). Parbendazol, un antihelmíntico basado en benzimidazol: un fármaco candidato reutilizado que actúa en sinergia con gemcitabina en el cáncer de páncreas. *Cancers (Basel)*. 11(12). <https://doi.org/10.3390/cancers11122042>

Foster, H. (1988). “Cambios en el estilo de vida y la regresión espontánea del cáncer: Un análisis informático inicial”. *Revista Internacional de Investigación Biosocial* . 10(1): 17-33.

Gelbard, A. (2022). “Zinc en la terapia contra el cáncer: una revisión”. *Isr Med Assoc J*. 24(4): 258-262.

Ghanaati, S., Choukroun, J., Volz, U., Hueber, R., Mourao, CF, Sader, R., Kawase-Koga, Y., Mazhari, R., Amrein, K., Meybohm, P. y Al-Maawi, S. (2020). “Cien años después del descubrimiento de la vitamina D: ¿Existe evidencia clínica para las dosis de suplementación?”, *Revista Internacional de Factores de Crecimiento y Células Madre en Odontología* . 3: 3. https://doi.org/10.4103/GFSC.GFSC_4_20 .

Gibb, AA, Epstein, PN, Uchida, S., Zheng, Y., McNally, LA, Obal, D., Katragadda, K., Trainor, P., Conklin, DJ, Brittan, KR, Tseng, MT, Wang, J., Jones, SP, Bhatnagar, A. y Hill, BG (2017). “Los cambios inducidos por el ejercicio en el metabolismo de la glucosa promueven el crecimiento cardíaco fisiológico”. *Circulation*. 136(22): 2144-2157. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.028274> .

Gillies, RJ, Raghunand, N., Karczmar, GS y Bhujwalla, ZM (2002). "Resonancia magnética del microambiente tumoral". *J Magn Reson Imaging* . 16(4): 430-450. <https://doi.org/10.1002/jmri.10181> .

Gonzalez, M., Seyfried. TN, Nicolson, G., Barclay, B., Matta, J., Vasquez, A., D'Agostino. DP, Olalde, J., Duconge, J., Hunninghake, R., Berdiel, M. y Cintron. A. (2018). "Corrección mitocondrial: un nuevo paradigma terapéutico para el cáncer y las enfermedades degenerativas". *J Orthomol Med*. 33: 1-20.

Gonzalez, MJ, Miranda-Massari, JR, y Olalde, J. (2023). Capítulo 9: Vitamina C y función mitocondrial en la salud y el ejercicio. *Nutrición molecular y mitocondrias*. SM Ostojic, Academic Press : 225-242.

González, MJ, Rosario-Pérez, G., Guzmán, AM, Miranda-Massari, JR, Duconge, J., Lavergne, J., Fernández, N., Ortiz, N., Quintero, A., Mikirova, N., Riordan, NH y Ricart, CM (2010). "Mitocondrias, energía y cáncer: la relación con el ácido ascórbico". *J. Orthomol Med* . 25(1): 29-38.

Gorini, S., De Angelis, A., Berrino, L., Malara, N., Rosano, G. y Ferraro, E. (2018). "Fármacos quimioterapéuticos y disfunción mitocondrial: centrarse en la doxorrubicina, el trastuzumab y el sunitinib". *Oxid Med Cell Longev* . 2018: 7582730. <https://doi.org/10.1155/2018/7582730> .

Grant, WB (2024) "Tasas de incidencia de cáncer en los EE. UU. en 2016-2020 con respecto a las dosis de radiación solar UVB, la prevalencia de diabetes y obesidad, las tasas de incidencia de cáncer de pulmón y el consumo de alcohol: un estudio ecológico". *Nutrients*. 16(10) <https://doi.org/10.3390/nu16101450> .

Greco, T., Glenn, TC, Hovda, DA y Prins, ML (2016). "La dieta cetogénica disminuye el estrés oxidativo y mejora la actividad del complejo respiratorio mitocondrial". *J Cereb Blood Flow Metab* . 36(9): 1603-1613. <https://doi.org/10.1177/0271678x15610584> .

Guzzo, CA, Furtek, CI, Porras, AG, Chen, C., Tipping, R., Clineschmidt, CM, Sciberras, DG, Hsieh, JY y Lasseter, KC (2002). "Seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de dosis altas y escalonadas de ivermectina en adultos sanos". *J Clin Pharmacol* . 42(10): 1122-1133. <https://doi.org/10.1177/009127002401382731> .

Göçmen, A., Toppare, MF, y Kiper, N. (1993). "Tratamiento de la hidatidosis en la infancia con mebendazol". *Eur Respir J*. 6(2): 253-257.

Hadanny, A., Hachmo, Y., Rozali, D., Catalogna, M., Yaakobi, E., Sova, M., Gattegno, H., Abu Hamed, R., Lang, E., Polak, N., Friedman, M., Finci, S., Zemel, Y., Bechor, Y., Gal, N. y Efrati, S. (2022). "Efectos de la oxigenoterapia hiperbárica en la respiración mitocondrial y el rendimiento físico en atletas de mediana edad: Un ensayo controlado, aleatorizado y ciego". *Sports Med Open* . 8(1): 22. <https://doi.org/10.1186/s40798-021-00403-w> .

Hanahan, D., y Weinberg, RA (2000). "Características del cáncer". *Cell*. 100(1): 57-70. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81683-9) .

Hillers-Ziemer, LE, McMahon, RQ, Hietpas, M., Paderta, G., LeBeau, J., McCreedy, J. y Arendt, LM (2020). La obesidad promueve la cooperación entre células madre cancerosas y macrófagos para mejorar la angiogénesis tumoral mamaria. *Cancers (Basel)* . 12(2). <https://doi.org/10.3390/cancers12020502>

Hohaus, S., Tisi, MC, Bellesi, S., Maiolo, E., Alma, E., Tartaglia, G., Corrente, F., Cuccaro, A., D'Alo, F., Basile, U., Larocca, LM y De Stefano, V. (2018). "Deficiencia de vitamina D y suplementación en pacientes con linfomas agresivos de células B tratados con inmunoterapia". *Cancer Med* . 7(1): 270-281. <https://doi.org/10.1002/cam4.1166> .

Holick, MF, Binkley, NC, Bischoff-Ferrari, HA, Gordon, CM, Hanley, DA, Heaney, RP, Murad, MH y Weaver, CM (2011). "Evaluación, tratamiento y prevención de la deficiencia de vitamina D: una guía de práctica clínica de la Endocrine Society". *J Clin Endocrinol Metab* . 96(7): 1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385> .

Holm, E., Hagmüller, E., Staedt, U., Schlickeiser, G., Günther, H., Leweling, H., Tokus, M. y Kollmar, H. (1995). "Equilibrios de sustrato en carcinomas colónicos en humanos". *Cancer Research*. 55: 1373-1378.

Hoppe, C., Kutschan, S., Dörfler, J., Büntzel, J. y Huebner, J. (2021). "Zinc como tratamiento complementario para pacientes con cáncer: una revisión sistemática". *Clin Exp Med* . 21(2): 297-313. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00677-6> .

Huang, L., Zhao, L., Zhang, J., He, F., Wang, H., Liu, Q.,...Tang, L. (2021). El antiparasitario mebendazol (MBZ) supera eficazmente la resistencia al cisplatino en células de cáncer de ovario humano al inhibir múltiples vías de señalización asociadas al cáncer. *Aging (Albany, NY)* . 13(13), 17407-17427. <https://doi.org/10.18632/aging.203232>

Impax. (2016). "Impax recibe la aprobación de EMVERM™ (mebendazol) en tabletas masticables de 100 mg". Disponible en línea: https://s22.q4cdn.com/186279204/files/doc_news/archive/Impax-Receives-Approval-of-EMVERM-mebendazole-Chewable-Tablets-100-mg.pdf (consultado el 5 de septiembre de 2024).

Ishiguro, T., Ishiguro, RH, Ishiguro, M., Toki, A. y Terunuma, H. (2022). "Efecto antitumoral sinérgico del dicloroacetato y la ivermectina". *Cureus*. 14(2): e21884. <https://doi.org/10.7759/cureus.21884> .

Jacobs, RA, y Lundby, C. (2013). "Las mitocondrias expresan una mayor calidad y cantidad en relación con la aptitud aeróbica, tanto en individuos con actividad recreativa como en atletas de élite". *J Appl Physiol (1985)* . 114(3): 344-350. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01081.2012> .

Jagust, P., de Luxán-Delgado, B., Parejo-Alonso, B., y Sancho, P. (2019). "Estrategias terapéuticas basadas en el metabolismo dirigidas a células madre cancerosas". *Front Pharmacol* . 10: 203. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00203> .

Jariyal, H., Gupta, C., Andhale, S., Gadge, S. y Srivastava, A. (2021). "Cantidad madre comparativa y diferenciación de células madre luminales y basales de cáncer de mama bajo privación de glutamina". *J Cell Commun Signal* . 15(2): 207-222. <https://doi.org/10.1007/s12079-020-00603-1> .

Ji, CC, Hu, YY, Cheng, G., Liang, L., Gao, B., Ren, YP, Liu, JT, Cao, XL, Zheng, MH, Li, SZ, Wan, F., Han, H. y Fei, Z. (2020). "Una dieta cetogénica atenúa la proliferación y la pluripotencialidad de las células madre de glioma al alterar el metabolismo, lo que resulta en un aumento de la producción de ROS". *Int J Oncol* . 56(2): 606-617. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4942> .

Jiang, L., Sun, YJ, Song, XH, Sun, YY, Yang, WY, Li, J. y Wu, YJ (2022). "La ivermectina inhibe la metástasis tumoral mediante la regulación de la vía de señalización Wnt/ β -catenina/integrina β 1/FAK". *Am J Cancer Res* . 12(10): 4502-4519.

Juárez, M., Schcolnik-Cabrera, A., y Dueñas-González, A. (2018). "La ivermectina, un fármaco multidiana: de un agente antiparasitario a un fármaco oncológico reposicionado". *Am J Cancer Res* . 8(2): 317-331.

Juárez, M., Schcolnik-Cabrera, A., Domínguez-Gómez, G., Chávez-Blanco, A., Díaz-Chávez, J. y Dueñas-Gonzalez, A. (2020). Los efectos antitumorales de la ivermectina en concentraciones

clínicamente viables respaldan su desarrollo clínico como fármaco reposicionado contra el cáncer. *Cancer Chemother Pharmacol* . 85(6): 1153-1163. <https://doi.org/10.1007/s00280-020-04041-z>

Kanno, K., Akutsu, T., Ohdaira, H., Suzuki, Y. y Urashima, M. (2023). Efecto de los suplementos de vitamina D en la recaída o la muerte en un subgrupo inmunorreactivo al p53 con cáncer del tracto digestivo: Análisis post hoc del ensayo clínico aleatorizado AMATERASU. *JAMA Netw Open* . 6(8): e2328886. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.28886>

Kc, S., Cárcamo, JM, y Golde, DW (2005). “La vitamina C ingresa a la mitocondria a través del transportador facilitador de glucosa 1 (Glut1) y confiere protección mitocondrial contra la lesión oxidativa”. *Faseb j*. 19(12): 1657-1667. <https://doi.org/10.1096/fj.05-4107com> .

Kennel, KA, Drake, MT y Hurley, DL (2010). “Deficiencia de vitamina D en adultos: cuándo realizar pruebas y cómo tratarla”. *Mayo Clin Proc* . 85(8): 752-757; cuestionario 757-758. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0138> .

Keum, N., Chen, QY, Lee, DH, Manson, JE y Giovannucci, E. (2022). “Suplementación con vitamina D e incidencia y mortalidad total por cáncer según estrategias de dosificación diaria vs. infrecuente de bolos grandes: un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados”. *Br J Cancer* . 127(5): 872-878. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01850-2> .

Kolodziej, F., y O'Halloran, KD (2021). “Reevaluación del fenotipo oxidativo: ¿Puede el ejercicio de resistencia salvar al mundo occidental?” *Antioxidantes (Basilea)* . 10(4). <https://doi.org/10.3390/antiox10040609> .

Ladanie, A., Schmitt, AM, Speich, B., Naudet, F., Agarwal, A., Pereira, TV,...Hemkens, LG (2020). Evidencia de ensayos clínicos que respalda la aprobación de nuevas terapias contra el cáncer por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. entre 2000 y 2016. *JAMA Netw Open* . 3(11): e2024406. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.24406>

Lee, DC, Ta, L., Mukherjee, P., Duraj, T., Domin, M., Greenwood, B., Karmacharya, S., Narain, NR, Kiebish, M., Chinopoulos, C. y Seyfried, TN (2024). “La fermentación de aminoácidos y glucosa mantiene el contenido de ATP en células de glioma maligno de ratón y humano”. *bioRxiv*: 2024.2004.2018.589922. <https://doi.org/10.1101/2024.04.18.589922> .

Lee, DE, Kang, HW, Kim, SY, Kim, MJ, Jeong, JW, Hong, WC,...Park, JS (2022). El tratamiento combinado de ivermectina y gemcitabina induce la apoptosis de células de cáncer de páncreas mediante disfunción mitocondrial. *Front Pharmacol* . 13, 934746. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.934746>

Lee, Y. (2023). “El papel de la vitamina C en la focalización de células madre cancerosas y la plasticidad celular”. *Cancers (Basel)* . 15(23). <https://doi.org/10.3390/cancers15235657> .

Lemberg, KM, Vornov, JJ, Rais, R. y Slusher, BS (2018). “Aún no somos “DON”: Dosificación óptima y administración de profármacos de 6-diazo-5-oxo-L-norleucina”. *Mol Cancer Ther* . 17(9): 1824-1832. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-17-1148> .

Leone, RD, Zhao, L., Englert, JM, Sun, IM, Oh, MH, Sun, IH, Arwood, ML, Bettencourt, IA, Patel, CH, Wen, J., Tam, A., Blosser, RL, Prchalova, E., Alt, J., Rais, R., Slusher, BS, y Powell, JD (2019). “El bloqueo de la glutamina induce programas metabólicos divergentes para superar la evasión inmunitaria tumoral”. *Science*. 366(6468): 1013-1021. <https://doi.org/10.1126/science.aav2588> .

Lewis, MT, Kasper, JD, Bazil, JN, Frisbee, JC y Wiseman, RW (2019). “Cuantificación de la fosforilación oxidativa mitocondrial en enfermedades metabólicas: Aplicación a la diabetes tipo 2”. *Int J Mol Sci* . 20(21). <https://doi.org/10.3390/ijms20215271> .

Li, J., Cao, D., Huang, Y., Chen, B., Chen, Z., Wang, R., Dong, Q., Wei, Q. y Liu, L. (2022). “Ingesta de zinc y resultados de salud: Una revisión general”. *Front Nutr* . 9: 798078. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.798078> .

Li, K., Kaaks, R., Linseisen, J. y Rohrmann, S. (2012). “Suplementación de vitaminas y minerales y mortalidad por cáncer, enfermedades cardiovasculares y otras causas en una cohorte prospectiva alemana (EPIC-Heidelberg)”. *Eur J Nutr* . 51(4): 407-413. <https://doi.org/10.1007/s00394-011-0224-1> .

Li, N., Li, H., Wang, Y., Cao, L. y Zhan, X. (2020). La proteómica cuantitativa reveló alteraciones en las vías del metabolismo energético en el carcinoma epitelial de ovario humano y su regulación por el fármaco antiparasitario ivermectina: interpretación de datos en el contexto de la medicina 3P. *Epma J*. 11(4): 661-694. <https://doi.org/10.1007/s13167-020-00224-z>

Liaghat, M., Yaghoubzad-Maleki, M., Nabi-Afjadi, M., Fathi, Z., Zalpoor, H., Heidari, N. y Bahreini, E. (2024). “Una revisión del posible

papel de la CoQ10 en el tratamiento del carcinoma hepatocelular". *Biochem Genet* . 62(2): 575-593. <https://doi.org/10.1007/s10528-023-10490-x> .

Liao, J., Liu, PP, Hou, G., Shao, J., Yang, J., Liu, K., Lu, W., Wen, S., Hu, Y. y Huang, P. (2017). "Regulación de células cancerosas similares a células madre por glutamina a través de la vía de β -catenina mediada por señalización redox". *Cáncer molecular*. 16(1): 51. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0623-x> .

Lin, LC, Que, J., Lin, LK y Lin, FC (2006). Suplementación con zinc para mejorar la mucositis y la dermatitis en pacientes tras radioterapia para cánceres de cabeza y cuello: un estudio aleatorizado y doble ciego. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 65(3): 745-750. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.01.015>

Liu, C., Wu, X., Vulugundam, G., Gokulnath, P., Li, G. y Xiao, J. (2023). "El ejercicio promueve la regeneración tisular: mecanismos implicados y alcance terapéutico". *Sports Med Open* . 9(1): 27. <https://doi.org/10.1186/s40798-023-00573-9> .

Liu, J., Zhang, K., Cheng, L., Zhu, H. y Xu, T. (2020). "Avances en la comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen a los efectos antitumorales de la ivermectina". *Drug Des Devel Ther* . 14: 285-296. <https://doi.org/10.2147/dddt.s237393> .

Liu, X., Ye, N., Xiao, C., Wang, X., Li, S., Deng, Y., Yang, X., Li, Z. y Yang, X. (2021). "El oxígeno hiperbárico regula el microambiente tumoral y potencia la administración de nanomedicamentos comercializados para una potente erradicación de células madre cancerosas". *Nano Today* . 40: 101248. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2021.101248>

Liu, Y., Sun, Y., Guo, Y., Shi, X., Chen, X., Feng, W., Wu, LL, Zhang, J., Yu, S., Wang, Y. y Shi, Y. (2023). "Una visión general: El papel diversificado de las mitocondrias en el metabolismo del cáncer". *Int J Biol Sci* . 19(3): 897-915. <https://doi.org/10.7150/ijbs.81609> .

Long, Y., Qiu, J., Zhang, B., He, P., Shi, X., He, Q., Chen, Z., Shen, W., Li, Z. y Zhang, X. (2021). "El tratamiento farmacológico con vitamina C inhibe el crecimiento de cánceres endógenos dependientes de glutamina al actuar sobre la glutamina sintetasa". *Front Pharmacol* . 12: 671902. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.671902> .

Lu, H., Cai, L., Mu, LN, Lu, QY, Zhao, J., Cui, Y., Sul, JH, Zhou, XF, Ding, BG, Elashoff, RM, Marshall, J., Yu, SZ, Jiang, QW y Zhang, ZF (2006). "Ingesta dietética de minerales y oligoelementos y carcinoma

de células escamosas de esófago en una población china”. *Nutr Cancer* . 55(1): 63-70. https://doi.org/10.1207/s15327914nc5501_8 .

Luo, X., Ng, C., He, J., Yang, M., Luo, X., Herbert, TP, y Whitehead, JP (2022). “La vitamina C protege contra la hipoxia, la inflamación y el estrés del RE en preadipocitos y adipocitos humanos primarios”. *Endocrinología Molecular y Celular* . 556: 111740. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111740>

Lv, H., Wang, C., Fang, T., Li, T., Lv, G., Han, Q.,...Wang, H. (2018). La vitamina C destruye preferentemente las células madre cancerosas en el carcinoma hepatocelular a través de SVCT-2. *NPJ Precis Oncol* . 2(1), 1. <https://doi.org/10.1038/s41698-017-0044-8>

Lytle, NK, Barber, AG y Reya, T. (2018). “El destino de las células madre en el crecimiento, la progresión y la resistencia al tratamiento del cáncer”. *Nature Reviews Cancer* . 18(11): 669-680. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0056-x> .

Ma, Z., Yang, M., Foda, MF, Zhang, K., Li, S., Liang, H., Zhao, Y. y Han, H. (2022). “Polarización de macrófagos asociados a tumores promovida por liposomas cargados con vitamina C para inmunoterapia contra el cáncer”. *ACS Nano* . 16(10): 17389-17401. <https://doi.org/10.1021/acsnano.2c08446> .

Mansoori, S., Fryknäs, M., Alvfors, C., Loskog, A., Larsson, R. y Nygren, P. (2021). “Estudio clínico de fase 2a sobre la seguridad y eficacia del mebendazol en dosis individualizadas en pacientes con cáncer gastrointestinal avanzado”. *Sci Rep* . 11(1): 8981. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88433-y> .

Marigoudar, JB, Sarkar, D., Yuguda, YM, Abutayeh, RF, Kaur, A., Pati, A., Mitra, D., Ghosh, A., Banerjee, D., Borah, S., Barman, K., Das, B., Khairnar, SJ, Šeherčehajić, E., y Kumar, S. (2022). “Rol de la vitamina D en la focalización del cáncer y las poblaciones de células madre cancerosas y sus implicaciones terapéuticas”. *Med Oncol* . 40(1): 2. <https://doi.org/10.1007/s12032-022-01855-0> .

Martínez, P., Baghli, I., Gourjon, G. y Seyfried, TN (2024). “Conexión entre células madre y mitocondrias: Explicaciones adicionales para comprender el cáncer”. *Metabolitos*. 14(4). <https://doi.org/10.3390/metabo14040229> .

Mashhadi, M., Bakhshipour, A., Zakeri, Z. y Ansari-Moghaddam, A. (2016). “Rango de referencia para el nivel de zinc en la población joven sana del sureste de Irán”. *Health Scope*. <https://doi.org/10.17795/jhealthscope-18181> .

Mathews, EH, Stander, BA, Joubert, AM y Liebenberg, L. (2014). "Supervivencia de cultivos de células tumorales tras la privación de glucosa y glutamina a concentraciones fisiológicas típicas". *Nutrición*. 30(2): 218-227. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.07.024> .

Matta Reddy, A., Iqbal, M., Chopra, H., Urmi, S., Junapudi, S., Bibi, S., Kumar Gupta, S., Nirmala Pangi, V., Singh, I. y Abdel-Daim, MM (2022). "El papel fundamental de la vitamina D en la salud mitocondrial, la función cardíaca y la reproducción humana". *Excli j* . 21: 967-990. <https://doi.org/10.17179/excli2022-4935> .

McCullough, PJ, Lehrer, DS y Amend, J. (2019). Dosis oral diaria de vitamina D3 con 5000 a 50 000 unidades internacionales al día en pacientes hospitalizados de larga estancia: Perspectivas de una experiencia de siete años. *J Steroid Biochem Mol Biol* . 189: 228-239. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.12.010>

Medjdoub, A., Merzouk, A., Merzouk, H. y Baghli, I. (2016). "Efectos de la vitamina C y el NADH en la función proliferativa in vitro de linfocitos humanos expuestos a pesticidas (mancozeb y metribuzina)". *Revista de Ciencia e Ingeniería de Alimentos* . 6. <https://doi.org/10.17265/2159-5828/2016.03.006> .

Meidenbauer, JJ, Mukherjee, P. y Seyfried, TN (2015). "Calculadora del índice de glucosa y cetonas: una herramienta sencilla para monitorizar la eficacia terapéutica en el manejo metabólico del cáncer cerebral". *Nutr Metab (Londres)* . 12: 12. <https://doi.org/10.1186/s12986-015-0009-2> .

Mihaylova, MM, Cheng, CW, Cao, AQ, Tripathi, S., Mana, MD, Bauer-Rowe, KE, Abu-Remaileh, M., Clavain, L., Erdemir, A., Lewis, CA, Freinkman, E., Dickey, AS, La Spada, AR, Huang, Y., Bell, GW, Deshpande, V., Carmeliet, P., Katajisto, P., Sabatini, DM y Yilmaz O.H. (2018). "El ayuno activa la oxidación de ácidos grasos para mejorar la función de las células madre intestinales durante la homeostasis y el envejecimiento". *Célula madre celular* . 22(5): 769-778.e764. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.04.001> .

Mikirova, N. (2017). "Concentraciones de ácido ascórbico y ácido dehidroascórbico en células mononucleares plasmáticas y de sangre periférica tras la administración oral de ácido ascórbico encapsulado en liposomas o intravenoso". *J Orthomol Med* . 32.

Mocayar Marón, FJ, Ferder, L., Reiter, RJ y Manucha, W. (2020). "Protección mitocondrial diaria y estacional: Descifrando posibles mecanismos comunes que involucran la vitamina D y la melatonina". *J*

Steroid Biochem Mol Biol . 199:
105595. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105595> .

Moen, In y Stuhr, LE (2012). “Terapia de oxígeno hiperbárico y cáncer: una revisión”. *Target Oncol* . 7(4): 233-242. <https://doi.org/10.1007/s11523-012-0233-x> .

Moertel, CG, Fleming, TR, Creagan, ET, Rubin, J., O'Connell, MJ y Ames, MM (1985). “Vitamina C en dosis altas versus placebo en el tratamiento de pacientes con cáncer avanzado sin quimioterapia previa. Una comparación aleatorizada doble ciego”. *N Engl J Med* . 312(3): 137-141. <https://doi.org/10.1056/nejm198501173120301> .

Mohr, SB, Gorham, ED, Kim, J., Hofflich, H., Cuomo, RE y Garland, CF (2015). “¿Podría la suficiencia de vitamina D mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal?” *J Steroid Biochem Mol Biol* . 148: 239-244. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.12.010> .

Mohr, SB, Gorham, ED, Kim, J., Hofflich, H. y Garland, CF (2014). “Metaanálisis de la suficiencia de vitamina D para mejorar la supervivencia de pacientes con cáncer de mama”. *Anticancer Res* . 34(3): 1163-1166.

Mukherjee, P., Augur, ZM, Li, M., Hill, C., Greenwood, B., Domin, MA, Kondakci, G., Narain, NR, Kiebish, MA, Bronson, RT, Arismendi-Morillo, G., Chinopoulos C. y Seyfried, TN (2019). “Beneficio terapéutico de combinar una dieta cetogénica con restricción calórica y la focalización de glutamina en el glioblastoma experimental en etapa avanzada”. *Commun Biol* . 2: 200. <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0455-x> .

Mukherjee, P., Greenwood, B., Aristizabal-Henao, J., Kiebish, M. y Seyfried, TN (2023). Dieta cetogénica como vehículo metabólico para mejorar la eficacia terapéutica del mebendazol y el devimistat en el glioma pediátrico preclínico. *bioRxiv*. 2023.06.09.544252. <https://doi.org/10.1011/2023.06.09.544252>

Mukhopadhyay, T., Sasaki, J., Ramesh, R. y Roth, JA (2002). “El mebendazol ejerce un potente efecto antitumoral sobre líneas celulares de cáncer humano, tanto in vitro como in vivo”. *Clin Cancer Res* . 8(9): 2963-2969.

Mussa, A., RA Mohd Idris, N. Ahmed, S. Ahmad, AH Murtadha, TA Tengku Din, CY Yean, WF Wan Abdul Rahman, N. Mat Lazim, V. Uskoković, K. Hajjisa, NF Mokhtar, R. Mohamud y R. Hassan (2022)

“Vitamina C en dosis altas para la terapia contra el cáncer”. *Productos farmacéuticos*. 15(6): 711. <https://doi.org/10.3390/ph15060711> .

Muñoz, A., y Grant, WB (2022). “Vitamina D y cáncer: Una revisión histórica de la epidemiología y sus mecanismos”. *Nutrients*. 14(7). <https://doi.org/10.3390/nu14071448> .

Nazio, F., Bordi, M., Cianfanelli, V., Locatelli, F. y Cecconi, F. (2019). “Autofagia y células madre cancerosas: mecanismos moleculares y aplicaciones terapéuticas”. *Muerte Celular y Diferenciación* . 26(4): 690-702. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0292-y> .

Nencioni, A., Caffa, I., Cortellino, S. y Longo, V. D. (2018). “Ayuno y cáncer: mecanismos moleculares y aplicación clínica”. *Nat Rev Cancer* . 18(11): 707-719. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0061-0> .

Ngo, B., Van Riper, JM, Cantley, LC y Yun, J. (2019). “Abordando las vulnerabilidades al cáncer con vitamina C en dosis altas”. *Nat Rev Cancer* . 19(5): 271-282. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0135-7> .

Nygren, P., y Larsson, R. (2014). “Reposicionamiento de fármacos del laboratorio a la práctica clínica: remisión tumoral con el antihelmíntico mebendazol en cáncer de colon metastásico refractario”. *Acta Oncol* . 53(3): 427-428. <https://doi.org/10.3109/0284186x.2013.844359> .

Olsen, RR, Mary-Sinclair, MN, Yin, Z. y Freeman, KW (2015). La antagonización de miembros de la familia Bcl-2 sensibiliza al neuroblastoma y al sarcoma de Ewing a un inhibidor del metabolismo de la glutamina. *PLoS One* . 10(1): e0116998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116998>

Park, D., Lee, JH, y Yoon, SP (2022). “Efectos anticancerígenos del fenbendazol en células de cáncer colorrectal resistentes al 5-fluorouracilo”. *Korean J Physiol Pharmacol* . 26(5): 377-387. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2022.26.5.377> .

Park, S., Ahn, S., Shin, Y., Yang, Y. y Yeom, CH (2018). “Vitamina C en el cáncer: una perspectiva metabolómica”. *Front Physiol* . 9: 762. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00762> .

Pastò, A., Bellio, C., Pilotto, G., Ciminale, V., Silic-Benussi, M., Guzzo, G., Rasola, A., Frasson, C., Nardo, G., Zulato, E., Nicoletto, MO, Manicone, M., Indraccolo, S. y Amadori, A. (2014). "Las células madre cancerosas de pacientes con cáncer epitelial de ovario privilegian la fosforilación oxidativa y resisten la privación de glucosa". *Oncoobjetivo*. 5(12): 4305-4319. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2010> .

Pedersen, PL (1978). Mitocondrias tumorales y bioenergética de las células cancerosas. *Prog Exp Tumor Res* . 22: 190-274. <https://doi.org/10.1159/000401202>

Persi, E., Duran-Frigola, M., Damaghi, M., Roush, WR, Aloy, P., Cleveland, JL, Gillies, RJ y Ruppin, E. (2018). "Análisis de sistemas de vulnerabilidades del pH intracelular para la terapia del cáncer". *Comuna Nacional* . 9(1): 2997. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05261-x> .

Phillips, MCL, Leyden, J., McManus, EJ, Lowyim, DG, Ziad, F., Moon, BG, Haji Mohd Yasin, NAB, Tan, A., Thotathil, Z. y Jameson, MB (2022). "Viabilidad y seguridad de una estrategia metabólica combinada en el glioblastoma multiforme: una serie de casos prospectivos". *J Oncol*. 2022: 4496734. <https://doi.org/10.1155/2022/4496734> .

Pinto, LC, Soares, BM, Pinheiro Jde, J., Riggins, GJ, Assumpção, PP, Burbano, RM y Montenegro, RC (2015). El antihelmíntico mebendazol inhibe el crecimiento, la migración y la invasión en un modelo celular de cáncer gástrico. *Toxicol In Vitro* . 29(8): 2038-2044. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.08.007>

Poff, A., Koutnik, AP, Egan, KM, Sahebjam, S., D'Agostino, DP y Kumar, NB (2019). "Abordando el efecto Warburg en el tratamiento del cáncer: Dietas cetogénicas para el manejo del glioma". *Semin Cancer Biol* . 56: 135-148. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.12.011> .

Poff, AM, Ari, C., Arnold, P., Seyfried, TN y D'Agostino, DP (2014). "La suplementación con cetonas disminuye la viabilidad de las células tumorales y prolonga la supervivencia de ratones con cáncer metastásico". *Int J Cancer* . 135(7): 1711-1720. <https://doi.org/10.1002/ijc.28809> .

Poff, AM, Kernagis, D. y D'Agostino, DP (2016). "Ambiente hiperbárico: oxígeno y daño celular versus protección". *Compr Physiol* . 7(1): 213-234. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150032> .

Poff, AM, Ward, N., Seyfried, TN, Arnold, P. y D'Agostino, DP (2015). "Manejo metabólico no tóxico del cáncer metastásico en ratones VM: Nueva combinación de dieta cetogénica, suplementación con cetonas y oxigenoterapia hiperbárica". *PLoS One* . 10(6): e0127407. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127407> .

Polireddy, K., Dong, R., Reed, G., Yu, J., Chen, P., Williamson, S.,...Chen, Q. (2017). El ascorbato parenteral en dosis altas inhibió el crecimiento y la metástasis del cáncer de páncreas: Mecanismos y un

estudio de fase I/IIa. *Sci Rep* . 7(1):
17188. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17568-8>

Praharaj, PP, Patro, BS, y Bhutia, SK (2022). "Desregulación de la mitofagia y la homeostasis mitocondrial en células madre cancerosas: Nuevo mecanismo para la terapia contra el cáncer dirigida a células madre". *British Journal of Pharmacology* . 179(22): 5015-5035. <https://doi.org/10.1111/bph.15401>

Quigley, M., Rieger, S., Capobianco, E., Wang, Z., Zhao, H., Hewison, M. y Lisse, TS (2022). "La modulación del metabolismo oxidativo mitocondrial y mTOR por la vitamina D refuerza las adaptaciones al estrés y las respuestas anticancerígenas". *JBMR Plus* . 6(1): e10572. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10572> .

Rais, R., Lemberg, KM, Tenora, L., Arwood, ML, Pal, A., Alt, J., Wu, Y., Lam, J., Aguilar, JMH, Zhao, L., Peters, DE, Tallon, C., Pandey, R., Thomas, AG, Dash, RP, Seiwert, T., Majer, P., Leone, RD, Powell, JD y Slusher, Licenciatura (2022). "Descubrimiento de DRP-104, un profármaco inhibidor metabólico dirigido a tumores". *Ciencia avanzada* . 8(46): eabq5925. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abq5925> .

Riordan, HD, Riordan, NH, Jackson, JA, Casciari, JJ, Hunninghake, R., González, MJ, Mora, EM, Miranda-Massari, JR, Rosario, N. y Rivera, A. (2004). "Vitamina C intravenosa como agente quimioterapéutico: informe de casos clínicos". *PR Health Sci J*. 23(2): 115-118.

Riordan, N., Riordan, H. y Casciari, J. (2000). "Experiencias clínicas y experimentales con vitamina C intravenosa". *J Orthomol Med*. 15: 13.

Roa, FJ, Peña, E., Gatica, M., Escobar-Acuña, K., Saavedra, P., Maldonado, M., Cuevas, ME, Moraga-Cid, G., Rivas, CI y Muñoz-Montesino, C. (2020). "Uso terapéutico de la vitamina C en el cáncer: consideraciones fisiológicas". *Frente Farmacol* . 11: 211. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00211> .

Satheesh, NJ, Samuel, SM y Büsselberg, D. (2020). "La terapia combinada con vitamina C podría erradicar las células madre cancerosas". *Biomolecules*. 10(1). <https://doi.org/10.3390/biom10010079> .

Schmit, J. (2013). Efectos anticancerígenos in vitro de los benzimidazoles en la línea celular D17 de osteosarcoma canino, Universidad de Illinois en Urbana-Champaign. <http://hdl.handle.net/2142/45401>

Sebastian, JP, Hugh, DR, Stephen, MH, Arie, K., Hoffer, LJ y Mark, L. (2006). "Vitamina C administrada por vía intravenosa como terapia contra el cáncer: tres casos". *Revista de la Asociación Médica Canadiense* . 174(7): 937. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050346> .

Seraphin, G., Rieger, S., Hewison, M., Capobianco, E. y Lisse, TS (2023). "El impacto de la vitamina D en el cáncer: Una mini revisión". *J Steroid Biochem Mol Biol* . 231: 106308. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2023.106308> .

Seyfried, TN, Arismendi-Morillo, G., Mukherjee, P. y Chinopoulos, C. (2020). "Sobre el origen de la síntesis de ATP en el cáncer". *iCiencia* . 23(11): 101761. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101761> .

Seyfried, TN, y Chinopoulos, C. (2021). "¿Puede la teoría metabólica mitocondrial explicar mejor el origen y el manejo del cáncer que la teoría de la mutación somática?" *Metabolitos*. 11(9). <https://doi.org/10.3390/metabo11090572> .

Seyfried, TN, Flores, RE, Poff, AM y D'Agostino, DP (2014). "El cáncer como enfermedad metabólica: implicaciones para nuevas terapias". *Carcinogénesis*. 35(3): 515-527. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt480> .

Seyfried, TN, y Huysentruyt, LC (2013). "Sobre el origen de la metástasis del cáncer". *Crit Rev Oncog*. 18(1-2): 43-73. <https://doi.org/10.1615/critrevoncog.v18.i1-2.40> .

Seyfried, TN, Shivane, AG, Kalamian, M., Maroon, JC, Mukherjee, P. y Zuccoli, G. (2021). "Terapia metabólica cetogénica, sin quimioterapia ni radioterapia, para el tratamiento a largo plazo del glioblastoma con mutación IDH1: Informe de un caso de seguimiento de 80 meses". *Front Nutr* . 8: 682243. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.682243> .

Seyfried, TN, Yu, G., Maroon, JC y D'Agostino, DP (2017). "Presión-pulso: una nueva estrategia terapéutica para el manejo metabólico del cáncer". *Nutr Metab (Londres)* . 14: 19. <https://doi.org/10.1186/s12986-017-0178-2> .

Sharmeen, S., Skrtic, M., Sukhai, MA, Hurren, R., Gronda, M., Wang, X.,...Schimmer, AD (2010). El agente antiparasitario ivermectina induce hiperpolarización de membrana dependiente de cloruro y muerte celular en células leucémicas. *Blood* . 116(18): 3593-3603. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-262675>

- Sheeley, MP, Andolino, C., Kiesel, VA y Teegarden, D. (2022). "Regulación del metabolismo energético por la vitamina D en el cáncer". *Br J Pharmacol* . 179(12): 2890-2905. <https://doi.org/10.1111/bph.15424> .
- Shelton, LM, Huysentruyt, LC y Seyfried, TN (2010). "La focalización de glutamina inhibe la metástasis sistémica en el modelo tumoral murino VM-M3". *Int J Cancer* . 127(10): 2478-2485. <https://doi.org/10.1002/ijc.25431> .
- Sia, J., Szmyd, R., Hau, E. y Gee, HE (2020). "Mecanismos moleculares de la muerte celular cancerosa inducida por radiación: Una introducción". *Front Cell Dev Biol* . 8: 41. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00041> .
- Son, DS, Lee, ES y Adunyah, SE (2020). "El potencial antitumoral de los antihelmínticos benzimidazólicos como fármacos de reutilización". *Immune Netw* . 20(4): e29. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e29> .
- Song, B., Park, EY, Kim, KJ y Ki, SH (2022). "Reutilización de antihelmínticos benzimidazólicos como terapias contra el cáncer". *Cancers (Basel)* . 14(19). <https://doi.org/10.3390/cancers14194601> .
- Soto, AM, y Sonnenschein, C. (2011). "La teoría del campo de organización tisular del cáncer: un sustituto comprobable de la teoría de la mutación somática". *Bioessays*. 33(5): 332-340. <https://doi.org/10.1002/bies.201100025> .
- Sugimoto, R., Lee, L., Tanaka, Y., Morita, Y., Hijioka, M., Hisano, T. y Furukawa, M. (2024). "La deficiencia de zinc como característica general del cáncer: una revisión de la literatura". *Biol Trace Elem Res* . 202(5): 1937-1947. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03818-6>
- Suwannasom, N., Kao, I., Pruß, A., Georgieva, R. y Bäumlér, H. (2020). "Riboflavina: Los beneficios para la salud de una vitamina natural olvidada". *Int J Mol Sci* . 21(3). <https://doi.org/10.3390/ijms21030950> .
- Tamai, Y., Iwasa, M., Eguchi, A., Shigefuku, R., Sugimoto, K., Hasegawa, H. y Takei, Y. (2020). "El cobre, el zinc y la metalotioneína séricos sirven como posibles biomarcadores del carcinoma hepatocelular". *PLoS One*. 15(8): e0237370. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237370> .

Tang, M., Hu, X., Wang, Y., Yao, X., Zhang, W., Yu, C., Cheng, F., Li, J. y Fang, Q. (2021). "Ivermectina, un posible fármaco anticancerígeno derivado de un fármaco antiparasitario". *Pharmacol Res* . 163: 105207. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105207> .

Tiwari, S., Sapkota, N. y Han, Z. (2022). "Efecto del ayuno en el cáncer: Una revisión narrativa de la evidencia científica". *Cancer Sci* . 113(10): 3291-3302. <https://doi.org/10.1111/cas.15492> .

Trump, DL (2018). "Calcitriol y terapia contra el cáncer: Una oportunidad perdida". *Bone Rep* . 9: 110-119. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.06.002> .

van den Boogaard, WMC, Komninos, DSJ y Vermeij, WP (2022). "Efectos secundarios de la quimioterapia: no todos los daños al ADN son iguales". *Cánceres (Basilea)* . 14(3). <https://doi.org/10.3390/cancers14030627> .

Vidal. 2024. Disponible en línea: <https://www.vidal.fr/medicaments.html> (consultado el 5 de septiembre de 2024).

Vuda, M., y Kamath, A. (2016). "Disfunción mitocondrial inducida por fármacos: Mecanismos y consecuencias clínicas adversas". *Mitochondrion*. 31: 63-74. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2016.10.005> .

Wan, J., Zhou, J., Fu, L., Li, Y., Zeng, H., Xu, X., Lv, C. y Jin, H. (2021). "El ácido ascórbico inhibe el crecimiento y la metástasis del cáncer de hígado in vitro e in vivo, independientemente de la regulación de los genes madre". *Front Pharmacol* . 12: 726015. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.726015> .

Wang, F., He, MM, Wang, ZX, Li, S., Jin, Y., Ren, C.,...Xu, RH (2019). Estudio de fase I de ácido ascórbico en dosis altas con mFOLFOX6 o FOLFIRI en pacientes con cáncer colorrectal metastásico o cáncer gástrico. *BMC Cancer* . 19(1): 460. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5696-z>

Wang, G., Yin, T. y Wang, Y. (2016). Evaluación in vitro e in vivo de la vitamina C en dosis altas contra tumores murinos. *Exp Ther Med* . 12(5): 3058-3062. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3707>

Wang, J., Xu, Y., Wan, H. y Hu, J. (2018). El antibiótico ivermectina induce selectivamente la apoptosis en la leucemia mieloide crónica mediante la inducción de disfunción mitocondrial y estrés

oxidativo. *Biochem Biophys Res Commun* . 497(1): 241-247. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.02.063>

Wang, Q., y Zhou, W. (2021). “Roles y mecanismos moleculares del ejercicio físico en la prevención y el tratamiento del cáncer”. *J Sport Health Sci* . 10(2): 201-210. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.07.008> .

Wang, Y., Sun, Z., Li, A. y Zhang, Y. (2019). “Asociación entre los niveles séricos de zinc y el cáncer de pulmón: un metaanálisis de estudios observacionales”. *World J Surg Oncol* . 17(1): 78. <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1617-5> .

Ward, NP, Poff, AM, Koutnik, AP y D'Agostino, DP (2017). “La inhibición del complejo I aumenta la citotoxicidad del dicloroacetato al aumentar el estrés oxidativo en células de glioblastoma VM-M3”. *PLoS One* . 12(6): e0180061. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180061> .

Weber, DD, Aminazdeh-Gohari, S., y Kofler, B. (2018). Dieta cetogénica en el tratamiento del cáncer. *Envejecimiento (Albany, NY)* . Estados Unidos. 10 : 164-165.

Weber, DD, Aminzadeh-Gohari, S., Tulipan, J., Catalano, L., Feichtinger, RG y Kofler, B. (2020). “Dieta cetogénica en el tratamiento del cáncer: ¿Dónde nos encontramos?”, *Mol Metab* . 33: 102-121. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.026> .

Wei, Q., Qian, Y., Yu, J. y Wong, CC (2020). “Reconfiguración metabólica en la promoción de la metástasis del cáncer: mecanismos e implicaciones terapéuticas”. *Oncogene*. 39(39): 6139-6156. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01432-7> .

Woolf, EC, Syed, N. y Scheck, AC (2016). “Metabolismo tumoral, dieta cetogénica y β -hidroxibutirato: Nuevos enfoques para la terapia adyuvante de tumores cerebrales”. *Front Mol Neurosci* . 9: 122. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2016.00122> .

Wu, S., Zhang, K., Liang, Y., Wei, Y., An, J., Wang, Y., Yang, J., Zhang, H., Zhang, Z., Liu, J. y Shi, J. (2022). “Agotamiento energético sistemático tumoral nano-habilitado mediante la inhibición de la glucólisis mediada por interferencia de zinc (II) y la depleción específica de GLUT1”. *Adv Sci (Weinh)* . 9(7): e2103534. <https://doi.org/10.1002/advs.202103534> .

Wu, X., Hu, W., Lu, L., Zhao, Y., Zhou, Y., Xiao, Z., Zhang, L., Zhang, H., Li, X., Li, W., Wang, S., Cho, CH, Shen, J. y Li, M. (2019). “Reutilización de la vitamina D para el tratamiento de neoplasias malignas humanas mediante la focalización del microambiente

tumoral". *Acta Pharm Sin B*. 9(2): 203-219. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.09.002> .

Wu, X., Tang, J. y Xie, M. (2015). "Niveles séricos y capilares de zinc en el cáncer de mama: un metaanálisis". *Sci Rep* . 5: 12249. <https://doi.org/10.1038/srep12249> .

Xiong, Y., Yong, Z., Xu, C., Deng, Q., Wang, Q., Li, S., Wang, C., Zhang, Z., Yang, X. y Li, Z. (2023). "El oxígeno hiperbárico activa reacciones en cascada impulsadas por enzimas para la terapia cooperativa contra el cáncer y la eliminación de células madre cancerosas". *Adv Sci (Weinh)* . 10(21): e2301278. <https://doi.org/10.1002/advs.202301278> .

Xu, C., Yang, HL, Yang, YK, Pan, L. y Chen, HY (2022). "La proteína dedo de zinc 750 mitiga el comportamiento biológico maligno de las células CSC orales enriquecidas a partir de células CAL-27 parentales". *Oncol Lett* . 23(1): 28. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.13146> .

Xv, F., Chen, J., Duan, L. y Li, S. (2018). "Avances en la investigación sobre los efectos anticancerígenos de la vitamina K2". *Oncol Lett* . 15(6): 8926-8934. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8502> .

Yang, X., Wang, H., Huang, C., He, X., Xu, W., Luo, Y. y Huang, K. (2017). "El zinc mejora el aporte energético celular para mejorar la motilidad celular y restaurar el metabolismo energético deteriorado en un entorno tóxico inducido por OTA". *Scientific Reports* . 7(1): 14669. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14868-x>

Ye, H., Wu, K., Liu, Y., Zhu, Y., Luo, H. y Zou, W. (2022). "Una nanopartícula de óxido de zinc atenúa la resistencia a la quimioterapia al inducir la progresión de las células madre en el cáncer colorrectal mediante el eje miR-1321/HIF-2 α ". *Arabian Journal of Chemistry* . 15(7): 103938. <https://doi.org/10.1016/j.arabic.2022.103938>

Yokokawa, H., Fukuda, H., Saita, M., Miyagami, T., Takahashi, Y., Hisaoka, T. y Naito, T. (2020). "Concentraciones séricas de zinc y características de la deficiencia/deficiencia marginal de zinc en sujetos japoneses". *J Gen Fam Med* . 21(6): 248-255. <https://doi.org/10.1002/jgf2.377> .

Yousef, RG, Elwan, A., Gobaara, IMM, Mehany, ABM, Eldehna, WM, El-Metwally, SA, A Alsouk, B., Elkaeed, EB, Metwaly, AM y Eissa, IH (2022). "Evaluación anticancerígena e inmunomoduladora de nuevos derivados de nicotinamida como posibles inhibidores de VEGFR-2 e inductores de apoptosis: estudios in vitro e in silico". *J Enzyme Inhib*

Med Chem . 37(1): 2206-2222. <https://doi.org/10.1080/14756366.2022.2110868> .

Yu, C., Min, S., Lv, F., Ren, L., Yang, Y. y Chen, L. (2023). “La vitamina C inhibe el crecimiento de la célula de cáncer colorrectal HCT116 y revierte el efecto oncogénico inducido por la glucosa al disminuir el efecto Warburg”. *Med Oncol*. 40(10): 297. <https://doi.org/10.1007/s12032-023-02155-x> .

Zeng, X., Dong, X., Xiao, Q. y Yao, J. (2022). “La vitamina C inhibe la ubiquitinación del transportador de glutamato 1 (GLT-1) en astrocitos mediante la regulación negativa de HECTD1”. *ACS Chem Neurosci* . 13(5): 676-687. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.1c00845> .

Zhang, C., y Le, A. (2021). “Diabetes y cáncer: las asociaciones epidemiológicas y metabólicas”. *Adv Exp Med Biol* . 1311: 217-227. https://doi.org/10.1007/978-3-030-65768-0_16 .

Zhang, G., Sheng, M., Wang, J., Teng, T., Sun, Y., Yang, Q. y Xu, Z. (2018). “El zinc mejora la función respiratoria mitocondrial y previene la generación de ROS mitocondriales durante la reperfusión mediante la fosforilación de STAT3 en Ser(727)”. *J Mol Cell Cardiol* . 118: 169-182. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.03.019> .

Zhang, P., Li, Y., Xu, W., Cheng, J., Zhang, C., Gao, J., Li, Z., Tao, L. y Zhang, Y. (2022). “La inmunotoxicidad inducida por ivermectina se asocia con la vía de señalización de NF-κB en macrófagos”. *Chemosphere*. 289: 133087. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.133087> .

Zheng, XX, Chen, JJ, Sun, YB, Chen, TQ, Wang, J. y Yu, SC (2023). “Mitocondrias en células madre cancerosas: ¿Talón de Aquiles o armadura dura?” *Trends Cell Biol* . 33(8): 708-727. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2023.03.009> .

Zhou, H.-M., Zhang, J.-G., Zhang, X. y Li, Q. (2021). “Dirigir las células madre cancerosas para revertir la resistencia a la terapia: mecanismo, señalización y posibles agentes”. *Transducción de Señales y Terapia Dirigida* . 6(1): 62. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00430-1> .

Zhou, X., Zheng, W., Nagana Gowda, GA, Raftery, D., Donkin, SS, Bequette, B. y Teegarden, D. (2016). “La 1,25-dihidroxitamina D inhibe el metabolismo de la glutamina en células epiteliales mamarias humanas MCF10A transformadas por Harvey-ras”. *J Steroid Biochem Mol Biol* . 163: 147-156. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.04.022> .

Zuccoli, G., Marcello, N., Pisanello, A., Servadei, F., Vaccaro, S., Mukherjee, P. y Seyfried, TN (2010). "Manejo metabólico del glioblastoma multiforme mediante terapia estándar junto con una dieta cetogénica restringida: Informe de caso". *Nutr Metab (Londres)* . 7: 33. <https://doi.org/10.1186/1743->