Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Medicina Veterinaria
Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

Rol de los ácidos grasos omega 3 y omega 6 en perros con cáncer

TESINA

Para optar el Título Profesional de Médico Veterinario

AUTOR

Brenda Cristina ROSALES VERÁSTEGUI

ASESOR

Fernando Demetrio CARCELÉN CÁCERES

Lima, Perú

2022



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Rosales B. Rol de los ácidos grasos omega 3 y omega 6 en perros con cáncer [Tesina de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Escuela Profesional de Medicina Veterinaria; 2022.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Brenda Cristina Rosales Verástegui
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	46751585
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Fernando Demetrio Carcelén Cáceres
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	07933087
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-1299-1679
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Rosa Amelia Perales Camacho
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	29595704
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Lucas López, Juan Raúl
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	42249664
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	López Guerra, Sofía
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	40060409
Datos de investigación	

Línea de investigación	B.4.2.4. Bioquímica, nutrición y alimentación animal.
Grupo de investigación	No aplica.
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Universidad Nacional Mayor de San Marcos País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Cercado de Lima Centro poblado: Urbanización: Manzana y lote: Calle: Av. Carlos Germán Amezaga 375 Latitud: -12.05663 Longitud: -77.08171
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Noviembre 2021 – marzo 2022
URL de disciplinas OCDE	Ciencia veterinaria **https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#4.03.01**

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú, Decana de América
Facultad de Medicina Veterinaria
Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

PROGRAMA DE TUTORÍA EN INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO VETERINARIA POR LA MODALIDAD DE EXAMEN DE APTITUD PROFESIONAL
Autorizado por R.D N° 304-D-FMV-2020

1. **FECHA DE LA SUSTENTACIÓN 24/03/2022**

HORA INICIO: 12:00 horas

HORA TÉRMINO: 13:06 horas

2. **MIEMBROS DEL JURADO**

PRESIDENTE: **MV. MSc. Perales Camacho, Rosa Amelia**

MIEMBRO: **MV. Dr. Lucas López, Juan Raúl**

MIEMBRO: **Blga. Mg. López Guerra, Sofía**

ASESOR: **MV. Mg. Carcelén Cáceres, Fernando Demetrio**

3. **DATOS DEL TESISTA**

APELLIDOS Y NOMBRES: **ROSALES VERÁSTEGUI, BRENDA CRISTINA**

CÓDIGO: *11080014*

R.R. DE GRADO DE TESISTA NÚMERO: **N° 05210-R-17**

TÍTULO DE LA TESINA: **"ROL DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 Y OMEGA 6 EN PERROS CON CÁNCER"**

4. **RECOMENDACIONES**

- Corregir lo resaltado, adjunto link del archivo. https://docs.google.com/document/d/188FQqHYjT0WkcQPVJ3Im6qeC2sS4uqIOYYMDBFAo4po/edit?usp=sharing

Datos de la plataforma virtual institucional del acto de sustentación:
https: //meet.google.com/hwa-saaw-oxx
ID: hwa-saaw-oxx
Grabación archivada en: https://drive.google.com/file/d/1INPl2avOZSO-XesE8W5QUNPyDfBmMETA/view?usp=sharing

5. **NOTA OBTENIDA:** 18 **(en números),** DIECIOCHO **... (en letras)**

6. PÚBLICO ASISTENTE: (Nombre, apellido y DNI)

Apellidos y Nombres	DNI	Correo electrónico
Brenda Rosales Verástegui	46751585	brosalesv24@gmail.com
Rosa Perales Camacho	29595704	rperalesc@unmsm.edu.pe
Fernando Carcelén Cáceres	07933087	fcarcelenc@unmsm.edu.pe
Juan Lucas López	42249664	jlucasl@unmsm.edu.pe
Sofía López Guerra	40060409	slopezg@unmsm.edu.pe
Faride Altamirano Zevallos	43695598	faltamiranoz@unmsm.edu.pe
Víctor Hugo Castillo Doloriert	8703624	vcastillod@unmsm.edu.pe
Antonio Ampuero Bustillo	6645903	aampuerob@unmsm.edu.pe
Francisco Suárez Aranda	10833645	fsuareza@unmsm.edu.pe
Joel Cuenca Chacca	48667693	joel.cuenca@unmsm.edu.pe
Diego Bernedo Tuesta	73689981	diegobt97@gmail.com
Valeria Pérez Cornejo	74582590	valeria.perez@unmsm.edu.pe
Angela Vilchez Yasuda	72885442	angela.vilchez@unmsm.edu.pe
Andrés Trujillo Peña		informatica.fmv@unmsm.edu.pe

7. FIRMAS DE LOS MIEMBROS DEL JURADO

UNMSM Firmado digitalmente por PERALES CAMACHO Rosa Amelia FAU 20148092282 soft Motivo: Soy el autor del documento Fecha: 31.03.2022 12:20:28 -05:00 **Firma**
MV. MSc. Perales Camacho, Rosa Amelia **Apellidos y Nombres**
PRESIDENTE

UNMSM Firmado digitalmente por CARCELEN CACERES Fernando Demetrio FAU 20148092282 soft Motivo: Soy el autor del documento Fecha: 29.03.2022 10:08:02 -05:00 **Firma**	**Firma** 	**Firma** 
MV. Mg. Carcelén Cáceres, Fernando Demetrio **Apellidos y Nombres**	**MV. Dr. Lucas López, Juan Raúl** **Apellidos y Nombres**	**Blga. Mg. López Guerra, Sofía** **Apellidos y Nombres**
ASESOR DE LA TESIS	**MIEMBRO JURADO**	**MIEMBRO JURADO**

ÍNDICE

CONTENIDO **Pág.**

AGRADECIMIENTOS iii

LISTA DE FIGURAS iv

LISTA DE TABLAS v

LISTA DE ABREVIATURAS vi

I. INTRODUCCIÓN …… 1

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA …… 2

2.1. CAQUEXIA EN PERROS CON CÁNCER …… 2

2.2. ALTERACIONES METABOLICAS EN PERROS CON CÁNCER …….. 5

2.2.1. Metabolismo de los carbohidratos …… 5

2.2.2. Metabolismo de las proteínas …… 6

2.2.3. Metabolismo de las grasas …… 6

2.3. NUTRICIÓN EN PERROS CON CÁNCER …….. 7

2.3.1 Rol de proteínas y aminoácidos …… 8

2.3.1.1 Glutamina …… 8

2.3.1.2 Arginina …….. 9

2.3.2. Rol de fibras solubles fermentables …… 9

2.3.3. Rol de vitaminas y minerales …….. 10

2.3.3.1. Mecanismo de acción de las vitaminas frente al cáncer …….. 10

2.3.3.2. Mecanismos de acción de los minerales frente al cáncer ……. .11

2.3.4. Rol de los ácidos grasos …… 11

2.4. ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS …… 13

2.4.1. Ácido Omega- 3 …… 14

2.4.1.1. Mecanismos de acción de ácido Omega – 3 …… 15

2.4.1.1.1 Inducción de la apoptosis …….. 19

2.4.1.1.2 Reducción del crecimiento del tumor …… 22

2.4.1.1.3 Efectos sobre el sistema inmune …… 25

2.4.1.1.4 Efectos sobre la caquexia …….. 26

2.4.1.1.5 Resumen de ensayos experimentales de omega- 3 ….. 28

2.4.2. Ácido Omega – 6 …… 30

2.4.2.1 Mecanismos de acción de Omega – 6 …….. 31

2.4.3. Importancia de la relación de lo PUFAs omega-3 y 6 en diferentes alimentos …… 33

III. CONCLUSIÓN …….. 36
IV. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA …….. 37

AGRADECIMIENTOS

A cada uno de mis seres queridos que han sido mis principales puntos de apoyo y son mi estímulo constante.

A mis padres, Carmen y Rolando, que con su esfuerzo día a día me motivan a ser mejor persona y profesional.

A mi hermano Alonso, quien me enseña a nunca rendirme y superar todos los obstáculos que puede haber en mi camino.

A mi familia Giancarlo y Macarena por brindarme su apoyo incondicional y por la paciencia que me tuvieron durante el desarrollo de este trabajo.

A todos mis amigos y compañeros de trabajo de la veterinaria PETSALUD que siempre me apoyan y comparten sus conocimientos y sobre todo al MV. Jorge Segura quien me abrió las puertas para seguir formándome en mi carrera y superarme en el ámbito profesional.

A mis amigos Kristell y Christian quienes me motivan cada día a ser mejor.

Al doctor Fernando Carcelén por su dedicación y a los doctores Rosa Perales, Sofía López y Juan Lucas ya que sin su apoyo y conocimientos no hubiera sido posible la realización de este proyecto.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Debilitamiento del músculo esquelético en caquexia …… 4

Figura 2: Bioconversión y efectos de eicosanoides derivados del ácido araquidónico y ácido eicosapentanoico …….. 13

Figura 3: Proceso de biosíntesis de los omega-3 mediado por ciclos de desaturación y elongación ……... 15

Figura 4: Vías intrínsica y extrínseca de la apoptosis …… 19

Figura 5: Vías apoptóticas en células normales, células neoplásicas y células suplementadas con DHA en su membrana …….. 20

Figura 6: Efecto de los omega 3 y 6 y sus metabolitos en angiogénesis …… 23

Figura 7: Vías de regulación de omega-3 para el crecimiento tumoral y angiogénesis …….. 24

Figura 8: Vías de señalización para la síntesis de los metabolitos del omega-3 …….. 25

Figura 9: Mecanismos de acción de PUFA omega-3 frente a la caquexia ……... 27

Figura 10: Vías de conversión del AL en otros ácidos grasos omega- 6 …… 30

Figura 11: Efectos biológicos de eicosanoides derivados de AA o EPA …… 31

Figura 12: Efectos anticancerígenos y procancerígenos de los PUFAs omega-6 …… 33

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Acción de PUFA omega-3 sobre el ácido araquidónico …….. 16

Tabla 2: Efectos anti-tumorigénicos de los omega-3 …….. 18

Tabla 3: Efectos de los PUFA omega-3 en apoptosis …….. 22

Tabla 4: Resumen de estudios hechos para demostrar efectos de los PUFAs omega-3 …… 29

Tabla 5: Contenido de omega-3 y omega-6 en diferentes tipos de plantas ……. 35
y alimentos de origen animal.

LISTA DE ABREVIATURAS

AA : ácido araquidónico.

ACC : Acetil Co-A carboxilasa.

ACLY: ATP citrato liasa.

AL : Ácido linolénico.

ALA : Ácido alfa linoleico.

AS : Argininosuccinato sintasa.

ASL : Argininosuccinato liasa.

COX 1: Ciclooxigenasa-1.

COX 2: Ciclooxigenasa-2.

DHA : Ácido graso docosahexaenoico.

EPA : Ácido graso eicosapentanoico.

NFκB : Factor nuclear κB.

IL-1 : Interleucina 1.

IL-6 : Interleucina 6.

LDH : Lactato deshidrogenasa.

LMF : Factor movilizador de lípidos.

MUFA : Ácido graso monoinsaturado

LTBA : Leucotrienos de la serie 4.

TNF-α : Factor de necrosis tumoral.

VEGF : Factor de crecimiento endotelial vascular.

EGF : Factor de crecimiento epidermal.

EGFR : El receptor del factor de crecimiento epidermal.

RS : Retículo sarcoplásmico.

ROS **:** Especies reactivas de oxígeno.

MTP **:** transición de permeabilidad mitocondrial.

cFLIP **:** proteína inhibidora celular FLICE.

PDGF : Factor de crecimiento derivado de plaquetas.

PGE2 **:** Prostaglandinas E2.

MFN-2 **:** Mitofusina-2.

PGC1α **:** Proliferadores de peroxisomas alfa.

FASN **:** Ácido graso sintasa.

AO : Ácido oleico.

TFA **:** Ácidos grasos trans.

TRAIL **:** Ligando inductor de la apoptosis relacionado con TNF.

Fas L : Ligando Fas.

TNFR **:** Receptor del TNF.

TRAILR : Receptor del ligando inductor de la apoptosis relacionado con TNF.

TAM **:** Macrófagos asociados a tumores.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer es hoy en día una enfermedad prevalente en medicina veterinaria generando un alto índice de mortalidad y morbilidad, esta prevalencia puede estar relacionada a que en la actualidad las mascotas que llegan a la clínica diaria presentan una edad adulta avanzada lo que es debido a que hay mejoras en la nutrición de las mascotas, en chequeos preventivos, rol de vacunación adecuado, pruebas de detección de mascotas de la tercera edad que han llevado a tener una población mayor y longeva de animales domésticos como son perros y gatos. La enfermedad neoplásica es el proceso más común patológico terminal en caninos y la de causa frecuente de muerte en perros.

Dentro de las diferentes alternativas que existen para tratar o prevenir esta enfermedad debemos mencionar a la nutrición como un factor importante en la progresión, manejo, calidad de vida y tiempo de supervivencia del paciente (Mauldin, 2007).

El cáncer y su terapia va a tener implicancia en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y lípidos (Fearon *et al.,* 2012) por lo que debemos encontrar la dieta adecuada para poder prevenir y servir de soporte en el tratamiento instaurado para los diferentes tipos de cáncer que pueden comprometer el sistema inmunológico. Se ha demostrado que los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3, eicosapentaenoico y docosahexaenoico tienen propiedades anticancerígenas ya que pueden inhibir la carcinogénesis, retardar el crecimiento tumoral y estimular la apoptosis mientras que el omega-6 por sus propiedades principalmente inflamatorias tendrían efectos protumorigénicos (Carmo y Correia, 2009). El presente trabajo tiene como fin revisar la información disponible relacionada al rol del omega-6 y omega-3 sobre el cáncer de caninos.

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. Caquexia en perros con cáncer

La caquexia es un desorden metabólico común en la mayoría de tipos de cáncer y está caracterizada por pérdida de peso involuntaria debido principalmente por atrofia de músculo esquelético y grasa corporal, y por inflamación (Argilés *et al.,* 2010). Está asociada con una pobre calidad de vida, pobre función física, y un pobre pronóstico en pacientes con cáncer (Tisdale, 2009). La incidencia de caquexia entre los pacientes con cáncer es muy alta y varía según el tipo de tumor siendo superior en pacientes con cáncer gástrico y pancreático (Argilés *et al.*, 2012).

En medicina humana la caquexia es definida por una pérdida constante de masa muscular esquelética (con o sin la pérdida de grasa) que no puede ser revertida rápidamente por soportes nutricionales convencionales y produce un deterioro funcional progresivo (Fearon, 2011). Implica múltiples vías pro-caquécticas y señales pro-inflamatorias de las células tumorales, inflamación sistémica en el huésped y cambios metabólicos generalizados (aumento gasto energético en reposo y alteraciones en el metabolismo de proteínas, grasas y carbohidratos) (Claire *et al.,* 2011). No se ha dilucidado por completo si es impulsado principalmente por el tumor o como resultado de la respuesta del huésped al tumor (Zhou *et al*., 2010). Se ha descrito que la fisiopatología de la caquexia incluye 4 aspectos: aumento de los requisitos de energía, disminución de la absorción de nutrientes, disminución de la ingesta de energía y alteraciones en el metabolismo (Freeman, 2012).

En estado de caquexia existen anomalías en las mitocondrias del músculo esquelético que traerán como consecuencia la alteración de la función mitocondrial, estas son: disminución de la capacidad oxidativa, modificación de la síntesis de proteínas y cambios en la fluidez de la membrana (Antunez *et al.,* 2014). En condiciones normales el calcio liberado del retículo

sarcoplásmico (RS) de la mitocondria estimula la producción de ATP, las mitocondrias intactas son capaces de inhibir el exceso de calcio liberado (Dirksen, 2009). En estado de caquexia hay un aumento en la actividad de las bombas de calcio del RS provocando un excesivo consumo de adenosina trifosfato (ATP) (Rossi *et al.*, 2009). En estudios hechos en ratas por Zorzano en 2009 evidenció que la expresión génica de mitofusina-2 (MFN2) predispone a la mitocondria a una sobrecarga de calcio, también se sabe que proliferadores de peroxisomas alfa (PGC1α), quienes provocan aumento de genes relacionados al desacoplamiento mitocondrial y del gasto energético, estimulan la sobreexpresión de MFN2 (Bost y Kaminski, 2019). En resumen, en caquexia, el PGC1-α puede activar la expresión de MFN2 que trae consigo una desregularización en los niveles de calcio y como consecuencia la pérdida del músculo esquelético.

Existen también alteraciones en el metabolismo y degradación de las proteínas. Así mismo, ocurre un aumento de apoptosis y una disminuida capacidad de regeneración proteica que son condiciones que contribuyen a la atrofia del músculo esquelético (Argilés *et al.,* 2014). La vía que está más involucrada en la degradación proteica es la de ubiquitina-proteosoma que puede estar regulada por citocinas pro-inflamatorias y pro-caquécticas como interferón- γ, interleucinas 1,2 y 6 y el factor de necrosis tumoral-α (TNF-α) (Nabavi *et al*., 2015). Estas citocinas también inducen el aumento de proteínas que participan en la degradación del músculo esquelético, una de estas es el factor nuclear κB (NF-κB) trayendo como resultado un aumento significativo de pérdida muscular (Moore *et al.,* 2007). Las citocinas también promueven la activación de factores asociados con la emaciación del músculo esquelético y del tejido adiposo, pero también se han propuesto factores derivados del tumor, distintas de las citocinas, que desencadenan el proceso de caquexia (Tisdale, 2010), estas son el factor movilizador de lípidos (LMF) que es capaz de sensibilizar a los adipocitos a los estímulos lipolíticos (Tisdale, 2010), y el factor inductor de proteólisis que va a aumentar la degradación de proteínas usando también la vía ubiquitina-proteosoma (Mirza *et al.,* 2011).

Particularmente la inflamación sistémica es considerado como un mecanismo para el desarrollo de proteólisis, lipólisis, resistencia a insulina y una mayor resistencia al gasto energético en esta condición (Argilés *et al.,* 2015). Un estado crónico y continuo de inflamación asociada a la caquexia y al proceso de la enfermedad subyacente, probablemente sea el factor más influyente en la pérdida de masa muscular magra que es consecuencia de la disminución de la ingesta de energía y la absorción alterada de nutrientes (Rolland *et al.,* 2011). Por otro lado, la pérdida del tejido adiposo va a estar relacionado a un desequilibrio en la lipogénesis y lipólisis. El aumento de la lipólisis está estimulado por la activación neuroendocrina y a factores lipolíticos relacionados con el tumor (Tisdale, 2009). En la figura 1 podemos apreciar las diferentes vías por

las que el tumor conlleva a la pérdida del músculo esquelético lo que terminará en estado caquéctico del paciente.

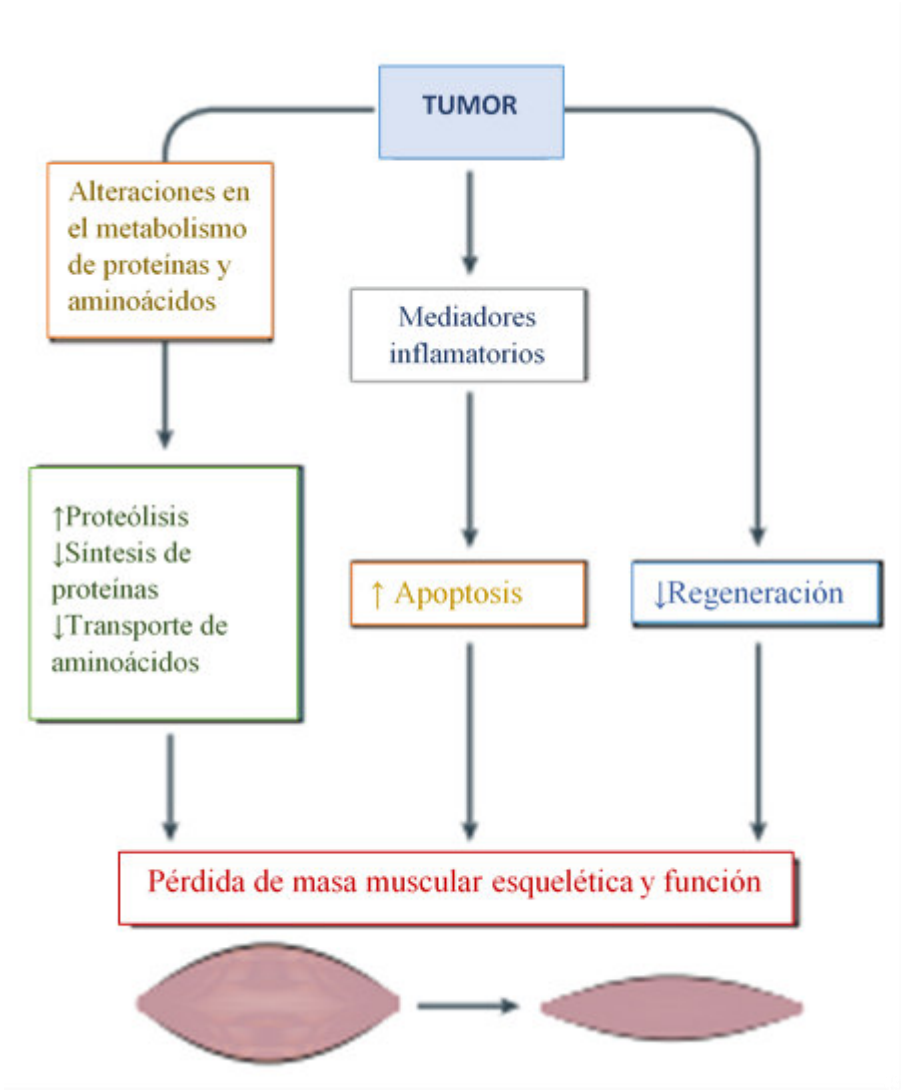

Figura 1: Debilitamiento del músculo esquelético en caquexia (Argilés, 2014).

2.2. Alteraciones metabólicas en perros con cáncer

2.2.1. Metabolismo de los carbohidratos

En condiciones de alimentación, los carbohidratos de la dieta se digieren y se procesan por varias glucosidasas en el tracto digestivo y los monosacáridos resultantes, principalmente glucosa, son transportados a varios tejidos como combustible principal para la generación de ATP (Han *et al.,* 2016). La generación de ATP como molécula de energía celular se va a dar a través de diferentes vías enzimáticas claramente definidos por sustratos y productos, ellos son: glucólisis, transformación del piruvato en acetil CoA, ciclo de Krebs y fosforilación oxidativa (Akram, 2013).

La glucolisis es ineficiente en términos de producción de ATP, ya que va a generar solo dos moléculas de ATP por glucosa, mientras que la oxidación completa de la glucosa por fosforilación oxidativa genera 36 moléculas. Ocurre en ausencia de oxigeno (anaerobia) o en presencia de oxigeno (aerobia). En condiciones anaeróbicas se producirá lactato como producto final y en condiciones aeróbicas el piruvato será formado y luego se oxida a CO2 y H2O (Akram, 2013).

Las células tumorales presentan inicialmente una proliferación descontrolada y van adquiriendo alteraciones genéticas que les permiten crecer fuera del sitio de desarrollo del tejido normal, lo que les brinda ventajas selectivas para su supervivencia (Herrera *et al.,* 2015). Según Locasale y Cantley (2010) *e*s un hecho que la multiplicación de las células tumorales no se limita por la baja disponibilidad de ATP a diferencia de los tejidos normales, la mayoría de las células cancerosas presentan cambios fundamentales en el metabolismo de nutrientes y dependen de la glucólisis aeróbica, este cambio en el metabolismo fue observado por primera vez por Otto Warburg en 1924, y lo nombró glucólisis aerobia o efecto Warburg (Lu *et al.,* 2015).

El aumento de la glucolisis aerobia confiere a la célula maligna una ventaja proliferativa al generar fuentes energéticas suficientes, tal como ATP y los intermediarios de carbono para su biosíntesis (Vander *et al.,* 2009). A diferencia de los procesos normales, en cáncer la mayor parte del piruvato que fue producto de la glucolisis será convertido en lactato en el citoplasma por acción de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) y es secretado en vez de ser oxidado en la mitocondria (Lu *et al.,* 2014). Se ha propuesto que el efecto Warburg sea un mecanismo de adaptación para apoyar los requerimientos biosintéticos de proliferación incontrolada y no solo provee a las células cancerígenas de energía sino también sirve como fuente de carbono para la síntesis de bloques de construcción celulares incluidos nucleótidos y lípidos apoyando así a la proliferación celular (Liberti y Locasale, 2016).

2.2.2. Metabolismo de las proteínas

Las proteínas son macromoléculas naturales compuestas por unidades repetidas de aminoácidos. Hay alrededor de 20 aminoácidos diferentes que se clasifican como aminoácidos esenciales y aminoácidos no esenciales. Las proteínas son componentes celulares y cumplen funciones estructurales, de transporte y participan como enzimas en reacciones bioquímicas (Deutz, 2008).

Las células contienen múltiples sistemas proteolíticos para llevar a cabo el proceso de degradación de proteínas y mecanismos reguladores complejos para asegurarse de que los procesos proteolíticos continuos sean altamente selectivos por lo que las tasas de síntesis y degradación de proteínas debe equilibrarse ya que incluso una pequeña disminución de la síntesis o una pequeña aceleración de la degradación, puede resultar en una marcada pérdida de masa muscular en el organismo (Lecker, 2006). La pérdida del músculo esquelético por cáncer en la caquexia es el resultado del desequilibrio entre la síntesis y la degradación de las proteínas (Eley y Tisdale, 2007).

Las células cancerígenas presentan un metabolismo más alto que afecta significativamente las reservas de proteínas del paciente. La degradación controlada de proteínas juega un papel fundamental en la homeostasis celular, explicando no sólo la sustitución de ciertos componentes celulares, sino también de la eliminación de proteínas dañadas, mal plegadas y mutadas, o cuya acumulación puede ser dañina para la célula (Camps *et al.*, 2006). Recientemente el sistema de degradación de proteínas de ubiquitina-proteosoma ha tomado especial atención ya que es activado en caquexia tumoral. Las enzimas que componen este sistema pueden seleccionar y degradar casi cualquier proteína en la célula (Deshaies, 2014). La relevancia de la ubiquitinación para el cáncer surge de mutaciones oncogénicas que interrumpen la regulación de este proceso controlan el crecimiento y muerte trayendo como consecuencia proteólisis del músculo esquelético (Deshaies, 2014).

2.2.3. Metabolismo de las grasas

Las funciones que desempeñan los lípidos en los seres vivos se deben en gran parte a sus estructuras hidrófobas. Como componentes destacados de las membranas celulares, los lípidos son ante todo los responsables de la integridad de cada célula y de los compartimentos intracelulares. La estructura hidrófoba y muy reducida de los triglicéridos los hace muy compactos y una fuente abundante de energía para los procesos celulares (Mckee, 2009). Los lípidos van a ser obtenidos a través de fuentes dietéticas, se derivan de carbohidratos o pueden

ser sintetizados por el hígado. Los ácidos grasos consisten en un grupo carboxilo terminal y un hidrocarburo de cadena, que se produce principalmente en números pares de carbonos, que puede ser saturados o insaturados. Son necesarios para la energía, almacenamiento, proliferación de membranas y generación de señalización molecular (Currie *et al.,* 2013).

Si bien la mayoría de las células somáticas obtienen sus lípidos de la dieta o de lípidos sintetizados por el hígado, varios cánceres reactivan la lipogénesis *de novo* haciéndolos más independientes de lípidos proporcionados externamente, además que es considerado un nuevo signo importante en cánceres agresivos (Ferro *et al.,* 2017). La síntesis de lípidos es esencial para formar una nueva membrana durante la división celular y para el almacenamiento de energía, funciones que son requeridas por la acelerada proliferación de células cancerosas (Zadra y Loda, 2018). Estas células activan la lipogénesis de *novo* al sobre expresar las enzimas lipogénicas ATP citrato liasa (ACLY), acetil Co-A carboxilasa (ACC) y ácido graso sintasa (FASN) para apoyar la división celular rápida (Nisthul *et al.*, 2021). La sobreexpresión de FASN ha sido observada en varios tipos de cánceres humanos, incluidos los de mama, colon, estómago, pulmón, cavidad oral y próstata (Ogino *et al.,* 2007). Esta sobreexpresión está asociada con resistencia a los medicamentos, mal pronóstico y alto riesgo de recurrencia de la enfermedad (Liu, 2008). La lipogénesis activada puede aumentar la agresividad del cáncer al promover la angiogénesis y la metástasis (Luo *et al.,* 2017).

2.3. Nutrición en perros con cáncer

Un aspecto de la mal nutrición en cáncer puede estar atribuido a la disminución de la ingesta. La anorexia, a menudo descrita por alteraciones del gusto, pérdida de apetito y malestar general, se asocia con una mala ingestión de nutrientes y esa condición puede empeorar por los efectos secundarios de los tratamientos contra el cáncer (Ockenga y Valentini*,* 2005). El segundo aspecto de la desnutrición por cáncer se debe a la liberación de mediadores inflamatorios, incluido el factor de necrosis tumoral, las interleucina IL-1 y la IL6, que pueden regular tanto el apetito como la utilización de nutrientes en el cuerpo. Las citocinas producidas por tumores promueven la descomposición de la masa muscular magra al interferir con la síntesis y degradación normal de proteínas aumentando así la proteólisis y acelerando el estado caquéxico (Cederholm y Morley, 2016)**.**

Los pacientes con cáncer que se encuentran malnutridos pueden presentar una disminución de la respuesta a la terapia, aumentando la infección, riesgos de complicaciones post-operatorias e incluso puede ocasionar la muerte (Virizuela *et al.,* 2018). El diagnóstico temprano y el inicio de un protocolo de tratamiento del paciente que incluya nutrición disminuyen la progresión de la

enfermedad, mitiga las respuestas físicas y metabólicas adversas al crecimiento tumoral y mantiene una mejor calidad de vida (Ockenga y Valentini, 2005). Según lo descrito por Talvas *et al,* (2015) en medicina humana la suplementación con PUFAs omega-3, glutamina, arginina y ribonucleótidos son frecuentemente recomendados en pacientes con cáncer y se cree que mantiene la inmunocompetencia durante el tratamiento.

2.3.1. Rol de proteínas y aminoácidos

Las proteínas son macromoléculas que van a desempeñar el mayor número de funciones en las células de los seres vivos. Forman parte de la estructura básica de tejidos como músculos, tendones, piel, uñas, pelo, etc., crean, reparan y mantienen los tejidos corporales. Además, desempeñan funciones metabólicas actuando como enzimas, hormonas y anticuerpos, cumplen también funciones reguladoras como asimilación de nutrientes, transporte de oxígeno y de grasas en la sangre, eliminación de materiales tóxicos, regulación de vitaminas liposolubles y minerales (González *et al,* 2007).

Los aminoácidos son unidades que forman a las proteínas, sirven como fuente de energía y mantienen el equilibrio redox. Debido, principalmente a estas funciones se ha incrementado los estudios con respecto a los aminoácidos y su papel en el desarrollo de células cancerígenas (Roudebush *et al.,* 2004). De los 22 aminoácidos presentes en los animales y con una dieta con cantidades adecuadas de nitrógeno, los perros y los gatos son capaces de sintetizar 12 de ellos a un ritmo adecuado para satisfacer las demandas corporales de crecimiento, mantenimiento y rendimiento físico. Estos aminoácidos se denominan no esenciales y pueden ser suministrados en la dieta o sintetizados en el organismo. Los 10 aminoácidos restantes no pueden ser sintetizados por el animal a un ritmo adecuado para cubrir los requerimientos de las demandas del cuerpo denominándose esenciales (Risso, 2016).

2.3.1.1 Glutamina

La glutamina es considerada un aminoácido condicionalmente esencial ya que en procesos hipermetabólicos como el cáncer sus requerimientos exógenos aumentan. En situaciones de estrés metabólico, la integridad de la pared intestinal se verá afectada permitiendo la translocación bacteriana llevando a una sepsis y agravando la situación en pacientes críticos, la glutamina es un aminoácido importante en mantener la integridad y función protectora de la mucosa intestinal, evitando así la atrofia de la pared intestinal. Los enterocitos serán capaces de sintetizar nueva glutamina; sin embargo, en condiciones de pérdida de integridad de membrana intestinal los requerimientos de este aminoácido serán mayores (Canul *et al.,* 2009).

Los niveles bajos de glutamina se asocian principalmente con alteraciones de la función inmune, con cambios en la estructura y actividad de la mucosa intestinal ya que la glutamina es fuente principal de energía para los enterocitos, especialmente para los yeyunales (Boneta y Graub, 2007). Este aminoácido está implicado también en procesos metabólicos como el ciclo de los ácidos tricarboxílicos, por lo que si hablamos de cáncer la importancia de la glutamina como nutriente va a derivar de su capacidad para donar su nitrógeno y carbono a una serie de vías que promueven el crecimiento. En condiciones de hipermetabolismo e hipercatabolismo como en caquexia va a ocurrir una exacerbada movilización de este aminoácido siendo un suplemento fundamental para reducir la morbilidad y mortalidad del paciente (De Santis, 2012).

2.3.1.2. Arginina

La Arginina es un aminoácido condicionalmente esencial, esto significa que el cuerpo es capaz de sintetizarla para cumplir con sus necesidades metabólicas, pero en estados de estrés y crecimiento celular que está aumentado en procesos inflamatorios, infecciones, desarrollo neonatal, etc., las demandas de arginina crecen y su disponibilidad se vuelve limitada. Su contenido es relativamente alto en mariscos, jugo de sandía, nueces, semillas, algas, carnes, proteína de arroz concentrado y aislado de proteína de soja, pero bajo en la leche de la mayoría de mamíferos (Wu *et al.,* 2009).

En mamíferos la arginina tiene dos vías de síntesis: vía intestino renal y el ciclo óxido nítrico-citrulina utilizando las enzimas argininasuccinato sintasa (AS) y argininasuccinato liasa (ASL) (Li *et al.,* 2009). Dado su papel vital en el crecimiento celular, la proliferación y las respuestas inmunitarias, la arginina se ha examinado como un objetivo potencial para las terapias contra el cáncer (Albaugh *et al.*, 2017). Estudios en modelos animales han demostrado que el aumento de arginina en la dieta retarda la progresión del tumor y esto puede deberse a su capacidad de producir óxido nítrico que disminuye la división celular, promoviendo la apoptosis e inhibiendo el crecimiento (De Santis, 2012).

2.3.2. Rol de las fibras solubles o fermentables

En general, la fibra es una sustancia de origen vegetal que va a resistir la hidrólisis causada por las enzimas digestivas para así llegar intactas al colon donde serán hidrolizadas y fermentadas por la flora colónica (Escudero y Gonzáles, 2013). Los efectos beneficiosos de las fibras fermentables y solubles sobre la salud están relacionados con el aumento de la viscosidad de la digestión, brindan saciedad, reducen la tasa de absorción de glucosa, disminuyen las concentraciones de

colesterol en sangre, promueven el crecimiento de bacterias comensales intestinales, acidifican la luz intestinal y estimulan la proliferación celular colónica. Si hablamos de fibra no fermentable o insoluble, estas pueden disminuir el tiempo de tránsito gástrico, diluir la densidad calórica de la dieta, aumentar la masa fecal y la humedad brindando un efecto laxante (Wenk, 2001).

Como ejemplo de fibra soluble tenemos a los fructooligosacáridos quienes ofrecen una variedad de efectos benéficos en la salud gastrointestinal funcionando como prebiótico, estos son fermentados por bacterias benéficas ayudando así a prevenir la proliferación de especies patógenas por lo que es un factor importante en el tratamiento de enfermedades diarreicas (Zoran, 2003). El ácido butírico que se produce por la fermentación de la fibra soluble ha demostrado efectos supresores en células cancerígenas en tumores colónicos (Bojkova *et al*., 2020).

2.3.3. Rol de vitaminas y minerales

La respuesta del organismo frente a la carcinogénesis y diversos tratamientos contra el cáncer trae como consecuencia la liberación de radicales libres y especies reactivas de oxígeno. Las vitaminas pueden brindar un efecto antioxidante al huésped; no obstante, no hay muchos estudios que afirmen su papel en prevención o tratamiento en cáncer, pero sí nos indican que actúan apoyando a dar soporte antioxidante a las células sanas durante el tratamiento de esta enfermedad (De Baptista y Melo, 2014).

2.3.3.1. Mecanismos de acción de las vitaminas en cáncer

La vitamina C al ser ingerida en el intestino puede obtener una forma reducida o una forma oxidada que va a depender de los transportadores a los que se una, en el caso de las células cancerígenas que capten a la vitamina C en su forma oxidada, se generará un estrés oxidativo letal (Mardones, 2020). Adicional a lo antes mencionado, la vitamina C, en dosis altas, es capaz de regular la expresión génica de supresores de tumores, un ejemplo de estas son las Ten-Eleven Translocasas y ADN desmetilasas quienes son conocidas como supresoras de tumores de origen hematopoyéticos (Cimmino *et al*., 2018).

La vitamina E o α-tocoferol es conocida por su acción frente el estrés oxidativo a nivel celular, el efecto anticancerígeno no se ha demostrado en ensayos clínicos, pero según los estudios en cultivos celulares, se le atribuye actividad pro-apoptótica frente a diferentes tipos de células tumorales mientras que apenas tiene efecto sobre las células sanas (Kline *et al.*, 2007). Nechuta *et al*. (2011) suplementaron 6 meses con diferentes vitaminas a 4877 mujeres que habían sido diagnosticadas con cáncer de mama, en su conclusión apoyan el uso de suplementos vitamínicos sobre todo de vitaminas C y E ya que pueden estar asociado con la reducción de la mortalidad y recurrencia de este tipo de cáncer.

Con respecto a la vitamina A, se sabe que una de sus isoformas, el retinol, tiene efectos antioxidantes; sin embargo, los estudios realizados de su uso frente al cáncer no muestran conclusiones significativas para la práctica clínica (Luna *et al*., 2015). Por otro lado, podemos mencionar a la vitamina D que puede actuar de forma protectora en cáncer reduciendo la apoptosis, por sus efectos antiinflamatorios y anti proliferativos e inhibiendo la angiogénesis, la invasión y la metástasis (De La Puente *et al.,* 2018).

2.3.3.2. Mecanismos de acción de los minerales frente al cáncer

Con respecto a los minerales, no hay estudios que apoyen su efecto dentro del cáncer, se menciona que el selenio es el único mineral con propiedades anticancerígenas y preventivas conocidas ya que presenta efectos antitumorogénicos, si bien es cierto no hay información exacta del mecanismo que usa el selenio para cumplir esta acción; sin embargo, se ha podido observar que en experimentos realizados con ratones ayudó a reducir la incidencia del tumor (Grobstein *et al.,* 1982). En la actualidad se hizo una revisión sobre los efectos del selenio en el cáncer de próstata, pero no se tuvo resultados importantes (Dennert *et al*, 2012). Con respecto de otros minerales no existe evidencia suficiente que respalde su rol frente al cáncer.

2.3.4. Rol de los ácidos grasos

Los ácidos grasos son componentes importantes de la membrana celular y están formados por una cadena de carbonos que tienen un grupo metilo en un extremo y un grupo carboxilo en el otro. Se clasifican según el número de carbonos que hay en su estructura, cadena corta (<8 carbonos), cadena media (8-12 carbonos) o de cadena larga (> 12 carbonos). El número de carbonos le da al ácido graso propiedades en términos de digestión y absorción (Bauer, 2008). Según Ratnayake y Galli (2009) también pueden clasificarse según el número de dobles enlaces: saturados (no contienen dobles enlaces), monoinsaturado (1 doble enlace) y poliinsaturados (2 o más dobles enlaces). Ácidos grasos con dobles enlaces se denominan omega-9, omega-6 u omega-3 según la ubicación del primer doble enlace del extremo metil (omega) de la cadena de hidrocarburos. Por ejemplo, los ácidos grasos omega-6, tienen su primer enlace doble entre los carbonos 6 y 7 del terminal metilo, mientras que los ácidos grasos omega-3 tienen su primer doble enlace entre los carbonos 3 y 4 (Lenox, 2016).

Los ácidos grasos juegan un papel importante en el almacenamiento de energía, en la estructura de la membrana, transducción de señales y regulación de transcripción genética. Adicionalmente, son usados como bloques estructurales de lípidos más complejos como los fosfolípidos quienes

junto a los esfingolípidos y el colesterol son los componentes más importantes de la membrana (Szlasa *et al.,* 2020). El contenido de colesterol juega un papel primordial en la regulación de la fluidez de la membrana, debido a sus características un mayor nivel de colesterol aumenta la densidad de las membranas. Células cancerígenas presentan niveles más bajos de colesterol en la membrana para maximizar su fluidez y optimizar en proceso de metástasis (Szlasa *et al*., 2020).

En general, los lípidos en la dieta alteran la microbiota lo que puede traer consecuencias beneficiosas como perjudiciales para el huésped según el tipo de lípido. Se ha demostrado que mientras los PUFA omega-3 pueden traernos beneficios, los ácidos grasos saturados promueven la disbiosis (Zitvogel *et al.,* 2015). El efecto de una dieta rica en grasas saturadas puede inducir inflamación crónica ya que promueve la liberación de citoquinas inflamatorias y como resultado surge la inflamación sistémica (Liu *et al.,* 2017). Diferentes estudios muestran que las ingesta de grasas saturadas se asocian una mayor mortalidad en cáncer de próstata (Liss *et al.,* 2019 y Kim *et al*., 2017) y de mama principalmente (Brenan *et al.,* 2017). El ácido palmítico es el ácido graso saturado más abundante en el cuerpo humano y puede proporcionarse en la dieta o se sintetiza a partir de otros ácidos grasos, carbohidratos o aminoácidos y este es el que está involucrado a los efectos negativos en cáncer (Fatima *et al.,* 2019).

Si hablamos de los ácidos grasos monoinsaturados (MUFA), el ácido oleico (AO) es el más abundante en la dieta humana y lo encontramos en el aceite de oliva, los datos sobre los efectos que tiene el AO en cáncer aún no son consistentes. En un estudio hecho por Sellem *et al.* (2019) mostraron que la ingesta de MUFA se asocia de una manera inversa a una disminución de cánceres digestivos; sin embargo, en el trabajo presentado por Liss *et al.* (2019) se informó sobre un mayor riesgo de cáncer de próstata por el aumento de consumo de MUFAs. Las nueces son una buena fuente de MUFAs y se ha probado que un aumento en el consumo tiene una relación inversa con el desarrollo del cáncer rectal (Lee *et al.,* 2018). Los ácidos grasos trans (TFA), que son MUFAs o PUFAs con dobles enlaces en su configuración trans, están presentes en las grasas de rumiantes, pero los TFA producidos industrialmente, a través de la hidrogenización parcial de aceites vegetales o de pescado, son los más consumidos dentro de la dieta humana (Bojková *et al.,* 2020). Una ingesta alta de TFA industrial está relacionada con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares e incluso cáncer a través de la activación de vías inflamatorias (Islam *et al.,* 2019).

2.4. Ácidos grasos poliinsaturados

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) presentan funciones orgánicas tales como fuente de energía y componente estructural de la membrana celular. Además, en el metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados se produce la biosíntesis de una amplia variedad de productos muy activos biológicamente denominados eicosanoides (Cavalieri, 2002). Los eicosanoides son moléculas formadas por 20 átomos de carbono que son importantes biológicamente ya que modulan la respuesta inflamatoria e inmune, el crecimiento y diferenciación celular y la agregación plaquetaria (Corsetto *et al.,* 2011). La biosíntesis de eicosanoides depende de los ácidos grasos omega-3 y omega-6 y de sus respectivos sustratos, estos derivados van a estar descritos a detalle en la figura 2. El ácido araquidónico (AA) es un sustrato del omega-6 y promueve la síntesis de eicosanoides pro-inflamatorios como las prostaglandinas, los tromboxanos y leucotrienos, quienes van a jugar un rol muy importante en los tejidos inflamatorios promoviendo un ambiente protumorigénico. Mientras que los ácidos eicosapentanoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) derivados del omega-3, producen mediadores antiinflamatorios (Calder, 2010).



Figura 2. Bioconversión y efectos de eicosanoides derivados del ácido araquidónico y ácido eicosapentanoico (Valenzuela *et al*., 2011).

Los PUFA tienen un importante rol en las propiedades físicas de las membranas que abarcan permeabilidad, elasticidad y tensión (Armstrong *et al.,* 2003). Presentan gran significancia en las interacciones de lípidos para la formación de membranas e interfieren en la actividad entre lípidos y proteínas (Wassall y Stillwell, 2009). Según Pinot *et al.* (2014) los PUFA también son importantes para mantener la curvatura espontánea y la rigidez de las membranas. Se demostró

que el DHA promueve la endocitosis rápida al disminuir la elasticidad, mientras que el AA (presente en los fosfolípidos de las membranas de los hepatocitos y enterocitos) facilita el transporte de triglicéridos a la luz del retículo endoplasmático celular.

A diferencia de muchos otros suplementos dietéticos e ingredientes alimentarios, los PUFA omega-3 son químicamente inestables y muy propensos a la peroxidación lipídica (Decker *et al.,* 2012). La susceptibilidad de los PUFA omega-3 a la oxidación aumenta aún más bajo condiciones inadecuadas de procesamiento o almacenamiento por ejemplo abuso de temperatura y exposición a la luz (Wang *et al.*, 2010).

Los estudios sobre los ácidos grasos poliinsaturados en perros incluyen aquellos relacionados con trastornos dermatológicos, cardiovasculares, renales, lipídicos y metabólicos. En cuanto a procesos cancerígenos se ha descrito un papel beneficioso de los PUFAs omega-3 en cáncer de colon, mama y próstata; sin embargo, estudios sobre estos distintos cánceres en perros, aún son escasos, pero debido a la similitud entre humanos y perros con respecto a los cambios de trascripción genética que se produce en las células, sobre todo en cáncer de próstata y mama, se pueden extrapolar los datos que existen sobre los beneficios de los PUFAs en estos procesos (Bauer, 2011).

2.4.1. Ácidos grasos omega-3

Dentro de los ácidos grasos omega-3, los más comunes son: el ácido linolénico (ALA), DHA y EPA. El ALA es sintetizada en plantas y puede ser encontrado en semillas, nueces y aceites vegetales. EPA y DHA no son sintetizados por el organismo por los que los PUFAs son considerados esenciales. Una fuente rica de EPA y DHA es el pescado azul, como sardina, salmón y caballa (Biagi *et al.,* 2004). El precursor de los ácidos grasos omega-3 viene siendo el ALA que puede ser convertido en EPA y DHA por diversas reacciones de elongación y desaturación (Simopoulos y DiNicolantonio, 2016). En el caso de los gatos, presentan una actividad baja de las desaturasas por lo que requieren obligatoriamente alimentos de origen animal como fuente de AA, EPA y DHA, a diferencia de los perros que pueden convertir LA y ALA en PUFA de cadena larga mediante los procesos catabólicos antes mencionados (Biagi *et al.,* 2004); sin embargo, a diferencia de los humanos, esta tasa de conversión es baja por lo que si queremos complementar la dieta con PUFA omega-3, el aceite de pescado es una fuente potente y eficiente de EPA y DHA (Lenox y Bauer, 2013).

En la figura 3 podemos ver el proceso de biosíntesis de los omega-3 en el cual partir del ALA se produce una Δ6 desaturación, después una Δ6 elongación y al final una Δ5 desaturación que darán lugar al EPA, después ocurre una Δ5 elongación y se produce el ácido docosapentoico (DPA) por el cual a través de una Δ4 desaturación se transforma en DHA (Coronado *et al*., 2006).

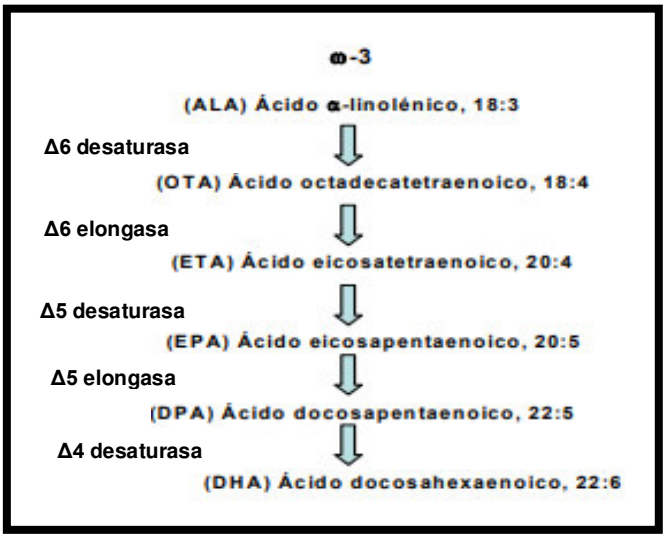

Figura 3. Proceso de biosíntesis de los omega-3 mediado por ciclos de desaturación y elongación (Coronado *et al*., 2006)

Los ácidos grasos omega-3 van a tener efectos benéficos sobre la salud al presentar propiedades antiinflamatorias (Freeman, 2010). Los PUFA omega-3 cumplen un rol importante en procesos cancerígenos ya que pueden alterar el crecimiento tumoral modulando la replicación celular interfiriendo con los componentes del ciclo e incrementando las vías de apoptosis (Lee *et al.,* 2018). También inhiben la producción de mediadores de la angiogénesis que incluyen el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y a las prostaglandinas E2 (PGE2) (De Lorgeril y Salen, 2012).

2.4.1.1. Mecanismo de acción del omega-3

Para que las células normales proliferen son esenciales las señales estimulantes que son activadas por factores de crecimiento, componentes de la matriz extracelular y moléculas de interacción célula-célula (Stephenson *et al*., 2013). Asimismo, una célula de mamífero tiene una capacidad limitada para proliferar con algunas excepciones, como las células madre y las células germinales (Shay y Wright, 2000). Cuando las células envejecen o son agredidas por estímulos fisicoquímicos, entran en la fase de senescencia, las células muertas serán eliminadas y son sustituidas por nuevas células. La alteración de este mecanismo puede provocar un crecimiento

celular descontrolado que da paso al cáncer (Anand *et al*., 2008). Se ha demostrado que la inflamación crónica juega un papel importante en el desarrollo de células cancerígenas como también puede influir en la respuesta inmunitaria del huésped frente a los tumores (Murata, 2018).

Los mecanismos por los que los PUFA omega-3 pueden modificar el proceso de carcinogénesis radica en la supresión de la biosíntesis de eicosanoides pro inflamatorios que derivan del AA, lo que traerá como consecuencia la modulación de la inflamación causando un impacto negativo en la proliferación de las células cancerígenas (Carmo y Correia, 2009). Cuando hay daño celular el AA es liberado de la membrana plasmática por la fosfolipasa-2 y convertido por acción de las ciclooxigenasas (Cox) en sustancias pro inflamatorias (Hardman, 2004). Una dieta rica en PUFAs omega-3 va a generar una menor producción de estas sustancias ya que al adherirse a las membranas celulares liberaran EPA y DHA quienes compiten con los omega-6 por las enzimas ciclooxigenasas y lipooxigenasas (Pérez *et al.,* 2013).

Los omega-3 pueden reducir los niveles de factores inflamatorios como el TNFα e interleucinas 1 y 8 (IL-1, IL-8). Los EPA y DHA van a inhibir a la Cox-2 que evitaría la producción de PGE2 quien está relacionada con la progresión, invasión y metástasis. Además, la interacción de omega-3 con Cox-2 producirá prostaglandinas E3 que tienen efectos antiinflamatorios y antiangiogénicos (Ma *et al.,* 2018). A continuación la tabla 1 nos muestra en resumen como va a actuar el PUFA omega-3 sobre los derivados del AA con el fin de disminuir la inflamación.

Tabla 1. Acción de PUFA omega-3 sobre el ácido araquidónico (AA)

MECANISMOS DE ACCIÓN	FUENTE
• Reducen la biodisponibilidad del AA al sustituirlos en la membrana celular.	Hardman, 2004
• Reducen la síntesis de AA al competir por las desaturasas y elongasas.	Biagi *et al*., 2004
• Reducen los derivados del AA al inhibir la actividad de cox-2 y compitiendo por las ciclooxigenasas y lipooxigenasas.	Ma *et al*., 2018 y Pérez *et al*., 2013

Los PUFA omega-3 no solo tienen acción sobre la conversión de derivados del AA sino también actúan como precursores de mediadores lipídicos con actividad pro-resolución de la inflamación (Serhan, 2014). Dentro de estas vamos a tener a resolvinas, protectinas, neuroprotectinas y maresinas estos compuestos cumplen funciones inmunorreguladoras que van

a tener impacto en el desarrollo tumoral e inflamación (Maskrey *et al.,* 2013). Las resolvinas son divididas dentro de las series E (RvE 1 y 2) y D (RvD) que se originan de EPA y DHA respectivamente. En cuanto a las protectinas, neuroprotectinas y maresinas se originan de DHA (Fang *et al.,* 2018; Kwon, 2020). Estos mediadores de resolución pueden disminuir la infiltración leucocítica y reducir los desechos celulares dándole fin al proceso inflamatorio (Serhan *et al.,* 2015). En un estudio hecho por Sulciner *et al.* (2018), en células tumorales de cáncer de pulmón en ratones, expusieron que los mediadores pro-resolución RvD1, RvD2 y RvE1 fueron capaces de reducir los desechos dejados por la progresión del cáncer al inducir la fagocitosis en macrófagos y disminuir las citosinas pro inflamatorias.

Los EPA y DHA al presentar un mayor número de enlaces insaturados son más flexibles en comparación con los omega-6 lo que les permite acoplarse fácilmente a la membrana celular causando desordenes moleculares que llevan a cambios en su fluidez y permeabilidad afectando su morfología (Villa *et al.*, 2018). Los omega-3 mediante diferentes mecanismos nos ofrecen acciones antitumorales, estas características están resumida en la tabla 1. Los PUFA omega-3 pueden ejercer una acción antitumoral al alterar la composición de fosfolípidos de la membrana celular afectando la expresión y función de numerosos receptores, proteínas y lípidos que intervienen en la señalización molecular (Joshi *et al*., 2016). La acumulación de los omega-3 en la membrana conduciría a un aumento de peroxidación lipídica, aumento de la formación de hidroperóxidos y otros productos de la degradación de lípidos que pueden ser perjudiciales para células cancerígenas (Fukui *et al*., 2013).

Los PUFA omega-3 tienen la capacidad de modificar la expresión génica de citocinas y moléculas de adhesión celular interfiriendo en las vías de señalización intracelular asociadas con la activación de factores de transcripción genética del tumor, como el NFkB que regula la expresión de genes cuyos productos son pro-inflamatorios y angiogénicos (Guirado, 2015). Afectan la expresión de oncogenes; al reducir la expresión del oncogen RAS y al factor de trasncripción tumoral AP1 e inhiben la expresión del receptor del factor de crecimiento epidermal (EGFR), el cual participa en la multiplicación y supervivencia celular (Serini y Calviello, 2017).

Tabla 2. Efectos anti-tumorigénicos de los omega-3

Acción	Mecanismo	Referencia
• Capacidad de inhibir la angiogénesis.	Inhibe factores pro-angiogénicos como el crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), prostaglandina E2 (PGE2), la IL-6	De Lorgeril y Salen P, 2012 Ma *et al*., 2018
• Precursores de sustancias pro-resolución de la inflamación.	Resolvinas, protectinas, neuroprotectinas y maresinas, compuestos que cumplen funciones inmunorreguladoras que van a tener impacto en el desarrollo tumoral e inflamación y pueden actuar eliminando desechos que dejan los procesos cancerígenos.	Maskrey *et al*., 2013 Fang *et al*., 2018; Kwon, 2020 Serhan *et al*., 2015
• Alteran la composición de la membrana celular.	Afectan la expresión y función de numerosos receptores, proteínas y moléculas de señalización celular utilizadas en el ciclo celular. Conducen a un aumento de peroxidación lipídica en la célula.	Joshi *et al*., 2016 Fukui *et al*., 2013
• Modifican la expresión génica de células tumorales.	Modificar la expresión génica de citocinas, regulan la expresión de factores pro-inflamatorios NFkB, IL-1, IL-6, TNF- α. Reducen la expresión del oncogen RAS e inhiben al gen EGFR.	Guirado, 2015 Serini y Calviello, 2017
• Estimulan la apoptosis	Promueve actividad de caspasas, causan acumulo de ROS, modifican la membrana lipídica.	Kang *et al*., 2010 Waris y Ashan, 2006 Rosato *et al*., 2003
• Reducen el crecimiento tumoral	Inhibe mediadores angiogénicos, disminuye EGFR y EGF.	Kang y Liu, 2012 Schneider y Wolf, 2008 Xie *et al*., 2020 Harris *et al*., 2003

2.4.1.1.1. Inducción a la apoptosis

La apoptosis se considera un componente vital de varios procesos, incluidos el recambio celular normal, el desarrollo del sistema inmunitario, la atrofia dependiente de hormonas, el desarrollo embrionario y la muerte celular inducida por sustancias químicas. La apoptosis inapropiada (ya sea muy poca o demasiada) es un factor perjudicial en muchas patologías, incluidas las enfermedades neurodegenerativas, el daño isquémico, los trastornos autoinmunes y muchos tipos de cáncer (Elmore, 2007). Por lo general puede ser activada por dos importantes vías: la intrínseca y la extrínseca (Shelton *et al.,* 2010) que van a poder ser graficadas en la figura 3. La vía intrínseca conduce a la interrupción de la estructura de la membrana externa mitocondrial y, en consecuencia, a la liberación del citocromo-C hacia el citoplasma, este se unirá al complejo del factor activador de la proteasa apoptótica (Apaf) y desencadenará la activación de caspasa-9 que va a hidrolizar a la procaspasa-3 convirtiéndola en caspasa-3 que es considerada la ejecutora central de la apoptosis (Mellier *et al.,* 2010). Los estímulos internos que activan la vía intrínseca son: daño genético irreparable, hipoxia, concentraciones extremadamente altas de calcio citosólico y un estrés oxidativo severo.

La vía extrínseca se da por la activación de ligandos de muerte que se encuentran en la membrana celular. Entre estas moléculas se encuentran: Factores de Necrosis Tumoral (TNF-α y TNF-β), el ligando inductor de la apoptosis relacionado con TNF (TRAIL) y el ligando Fas (Fas L). Cada uno de ellos se une a su correspondiente receptor de muerte en la superficie celular: Receptor del TNF (TNFR), el receptor del ligando inductor de la apoptosis relacionado con TNF (TRAILR), el receptor APO-1, también denominado Fas o CD95 (Le Blanc *et al.,* 2008) generando la liberación de caspasas 8 y 10 iniciadoras de la apoptosis. Estas capasas se hidrolizan dando paso a las caspasas 3 y 7 quienes son las ejecutoras de muerte. (Ashkenazi, 2008).

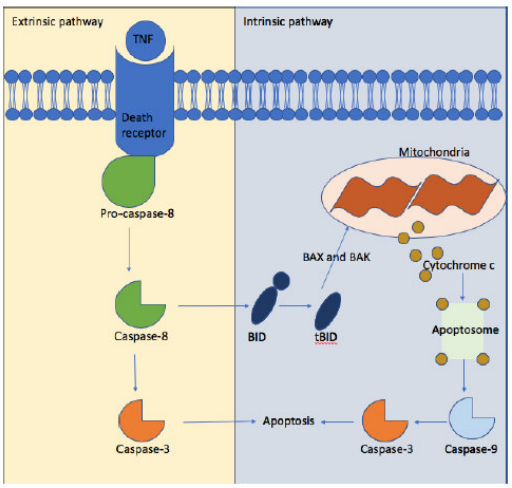

Figura 4. Vías intrínseca y extrínseca de la apoptosis (Bianco, 2020).

Las células cancerosas han desarrollado estrategias para resistir la inducción de muerte celular a través de un incremento de moléculas antiapoptóticas como la proteína inhibidora celular FLICE (cFLIP) que interfiere con la activación de la caspasa-8 (Barnhart *et al.,* 2003). Reducen la cantidad de proteínas proapoptóticas evitando la transmisión de la señal de muerte desde la superficie celular a las cascadas de señalización intracelular (Fulda, 2009). Se ha detectado también un aumento en la proporción de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas en varios tipos de cáncer y se ha correlacionado con la supervivencia de las células tumorales y la resistencia a la apoptosis (Kitada *et al.,* 2002). Otros mecanismos para la inhibición de la apoptosis por parte de las células tumorales radica en la mutación del gen supresor de tumor p53, siendo este el defecto más común de cáncer en humanos, esto traerá como consecuencia la reducción de las habilidad de las células de activar la vía de muerte mitocondrial (Sawyer y Field, 2009).

Los PUFA omega-3 ofrecen distintas vías para activar la apoptosis en células tumorales que podremos observar en la figura 4. Cuando los omega-3 se incorporan a las membranas de las células tumorales traen como resultado una mayor susceptibilidad a la peroxidación lipídica y por ende la acumulación de hidroperóxidos lipídicos reactivos en el citoplasma a niveles citostáticos o citotóxicos (Joshi *et al.,* 2016). La cardiolipina es un fosfolípido que solo se encuentra en la membrana mitocondrial, es importante para dar integridad a la membrana y para el correcto funcionamiento del transporte de electrones a través de citocromo-C. Es rica en omega-3 lo que la hace susceptible al ROS y como consecuencia a la peroxidación lipídica lo que va a comprometer al metabolismo energético iniciando así la apoptosis (Schlame M y Ren, 2009).

El citocromo C, proteína trasportadora de electrones, se libera por la acción del Calcio mitocondrial y como consecuencia habrá producción de caspasas (Marchi *et al.,* 2018). Kolar *et al.* (2007) probaron que el DHA sinérgicamente con el butirato induce la apoptosis de los colonocitos por la acumulación de calcio mitocondrial. La figura 5 nos ilustra los mecanismos por los que EPA y DHA inducen la apoptosis en células cancerígenas.

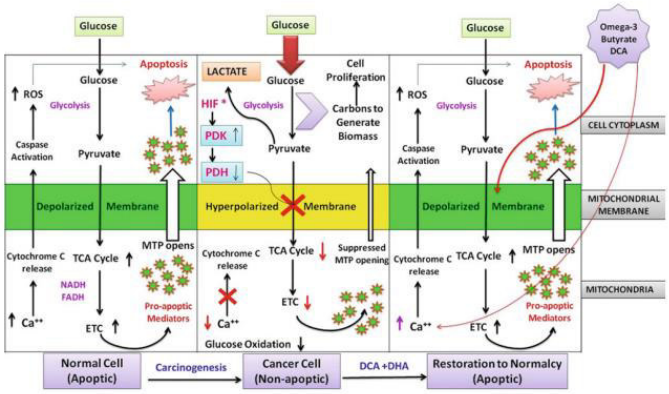

Figura 5. Vías apoptóticas en células normales, células neoplásicas y células suplementadas con DHA en su membrana (Joshi *et al*., 2016).

Se ha demostrado también que EPA y DHA pueden causar acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y subsecuente inducción a la apoptosis dependiente de caspasas 3,8 y 9 en células de cáncer humano (Kang *et al.,* 2010). Las ROS pueden inducir necrosis a través de modificaciones de la base del ácido nucleico oxidativo y roturas de la cadena de ADN (Waris y Ashan, 2006). También, se informa que las ROS alteran la expresión génica, incluido el aumento de genes inducidos por p53 (Bax, p21Cip1/Waf1) y disminuyen los niveles de Bcl-2, lo que daría lugar a la activación de las vías mitocondrial de la apoptosis (Rosato *et al.,* 2003).

Se sabe que la expresión de COX-2 es anormalmente alta en células tumorales y esta enzima limita las rutas que dirigen hacia apoptosis por lo que distintos estudios promueven el consumo de inhibidores de COX-2 que como ya hemos visto anteriormente se encuentran en los ácidos grasos omega-3 (Muriana, 2006). La activación del factor de transcripción kB y los genes de la familia Bcl-2 de las células tumorales pueden bloquear la apoptosis permitiendo que las células no mueran en el momento indicado. Los ácidos grasos omega-3 pueden restaurar la apoptosis regulando negativamente al NFkB y a los genes Bcl-2 (Hardman, 2004). Se han descrito en los párrafos anteriores diferentes vías por los cuáles los omega-3 inducen a la apoptosis contrarrestando los efectos del tumor, estas diferentes vías van a estar resumidas en la tabla 3 podemos ver un resumen de la acción del omega-3 en procesos apoptóticos.

Tabla 3. Efectos de los PUFA omega-3 en apoptosis

Acción	Mecanismo	Referencia
Modifican la membrana celular	Se incorporan en la membrana, cambian su conformación y vuelven susceptible a la célula a la peroxidación lipídica.	Joshi *et al.,* 2016 Gutiérrez *et al.,* 2019
Acumulación de ROS	Las ROS modifica al ácido nucleico oxidativo y roturas de la cadena de ADN provocando necrosis. Altera membrana de mitocondrias a través de la cardiolipina.	Waris y Ashan, 2006 Rosato *et al.,* 2003 Schlame M y Ren, 2009
Alteran las proteínas, enzimas y genes que participan en procesos apoptóticos	Aumenta la expresión génica, de genes inducidos por p53 (Bad, Bak) Regulan negativamente al NFkB y a los genes Bcl-2. Aumenta el calcio mitocondrial y el citocromo-C.	Schlame M y Ren, 2009 Marchi *et al.,* 2018 Kolar *et al.,* 2007 Rosato *et al.,* 2003 Corsetto *et al.,* 2011

2.4.1.1.2. Reducción del crecimiento tumoral

Los PUFA omega-3 pueden alterar el crecimiento de las células tumorales mediante la modulación de la replicación celular e interfiriendo con los componentes del ciclo celular por medio del aumento de necrosis o apoptosis (Corsetto *et al.*, 2011). Las células tumorales necesitan de la síntesis de nuevos vasos sanguíneos para que estos puedan proveerlas de los nutrientes necesarios para su crecimiento y desarrollo, este mecanismo se conoce como angiogénesis y está relacionado con un peor pronóstico. Uno de los mecanismos para poder reducir o frenar el crecimiento tumoral es inhibiendo este mecanismo (Hicklin y Ellis, 2005). En la figura 6 se grafica como el omega-3 logrará este objetivo al disminuir la producción de mediadores angiogénicos, que incluyen al VEGF, PDGF y PGE2 (De Lorgeril y Salen P, 2012), IL-6 y el MMP-2 (Spencer *et al.,* 2009).

El DHA se incorpora en la membrana celular afectando la transducción de señales de VEGF impidiendo la angiogénesis, además los omega-3 pueden regular la señalización de COX-2 e inhibirla lo que traerá como resultado la reducción de la síntesis de mediadores pro-angiogénicos mitigando el crecimiento y exceso de vascularización de las células tumorales pudiendo llevarlas a la muerte (Kang y Liu, 2012). En la figura 6 se muestra un resumen de los mecanismos de acción frente a la angiogénesis.

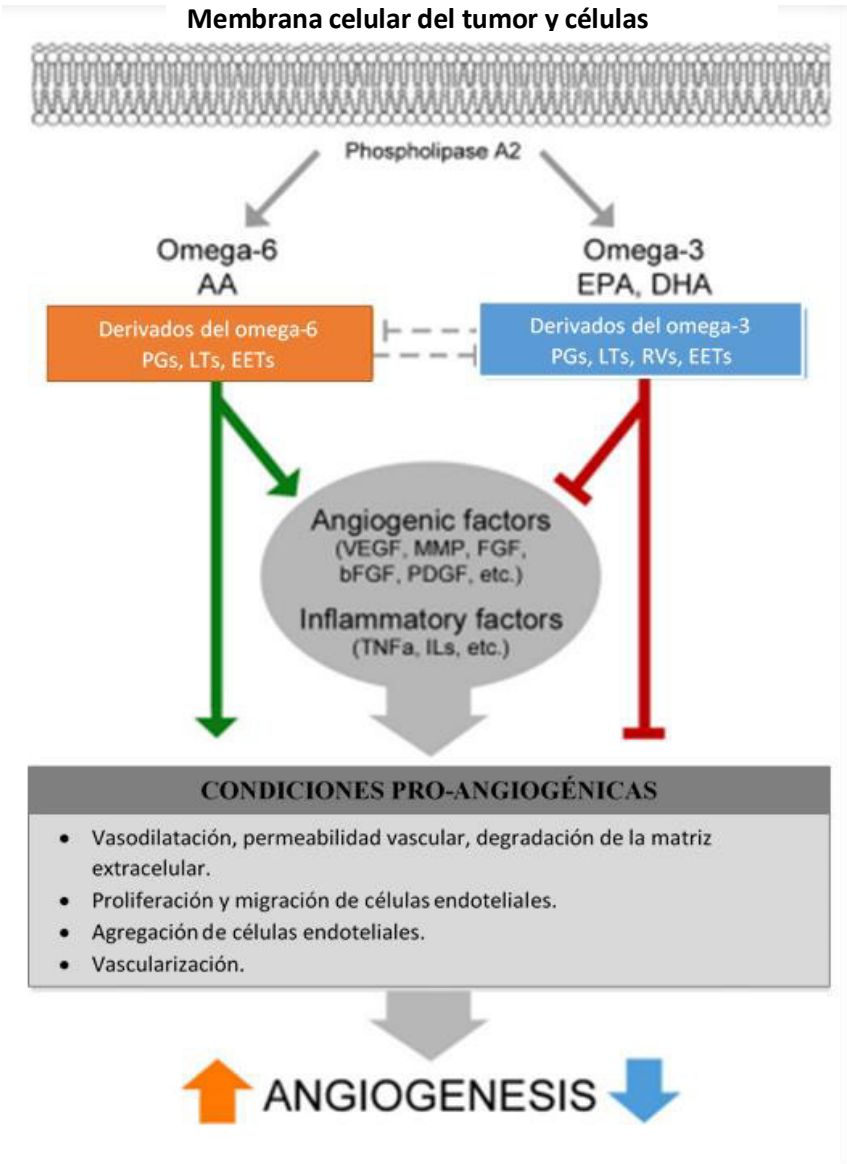

Figura 6. Efecto de los omega 3 y 6 y sus metabolitos en angiogénesis (Kang y Liu, 2012).

Schley *et al*. (2007) estudiaron los efectos de los PUFA omega - 3 en el crecimiento de la línea celular de cáncer de mama, las células se expusieron a concentraciones variables de DHA, EPA

y LA, esta combinación disminuyó el crecimiento celular en un 48 %. El receptor del factor de crecimiento epidermal (EGFR) es una llave que regula procesos biológicos celulares incluyendo proliferación, sobrevivencia y diferenciación durante el desarrollo, también funciona en la homeostasis de los tejidos y en tumorogénesis (Schneider y Wolf, 2009). Es una proteína que se sobreexpresa con frecuencia en una variedad de tumores malignos como cáncer de esófago, colorectal, de estómago, pulmón, próstata (Xie *et al.,* 2020). Un pequeño porcentaje de EGFR con alta afinidad por el factor de crecimiento epidermal (EGF) puede ser responsable de la estimulación del crecimiento (Harris *et al.,* 2003). Se ha demostrado que EPA y DHA disminuyen los niveles de proteína EGFR en las balsas lipídicas de las membranas celulares (Schley *et al.,* 2007).

Los receptores HER son proteínas transmembrana, miembros de EGFR (familia de tirosin-quinasa). Entre las cuatro proteínas de la familia HER, HER-2 tiene la actividad de quinasa catalítica más fuerte (Yan *et al.,* 2014). La sobreexpresión de HER-2 da como resultado la autofosforilación de residuos de tirosina dentro del citoplasma dando inicio a una variedad de vías de señalización que conducen a la proliferación celular y tumorogénesis (Oh y Bang, 2019). Her-2 se sobre expresa en varios tipos de cáncer, encontrados principalmente en cáncer de estómago y de mama en humanos dando un pobre pronóstico (Yan *et al*., 2015). Menéndez *et al*. (2004) estudiaron los efectos de varios PUFA sobre la expresión de Her-2 en líneas celulares de cáncer de mama que sobre expresan Her-2 y como resultado obtuvieron que EPA disminuyó la expresión de Her-2 en un 50 % y DHA disminuyó la expresión de Her-2 en un 41 %. El omega-3 también ha mostrado efectos sobre las vías de regulación del crecimiento tumoral, las cuales están descritas en la figura 7.

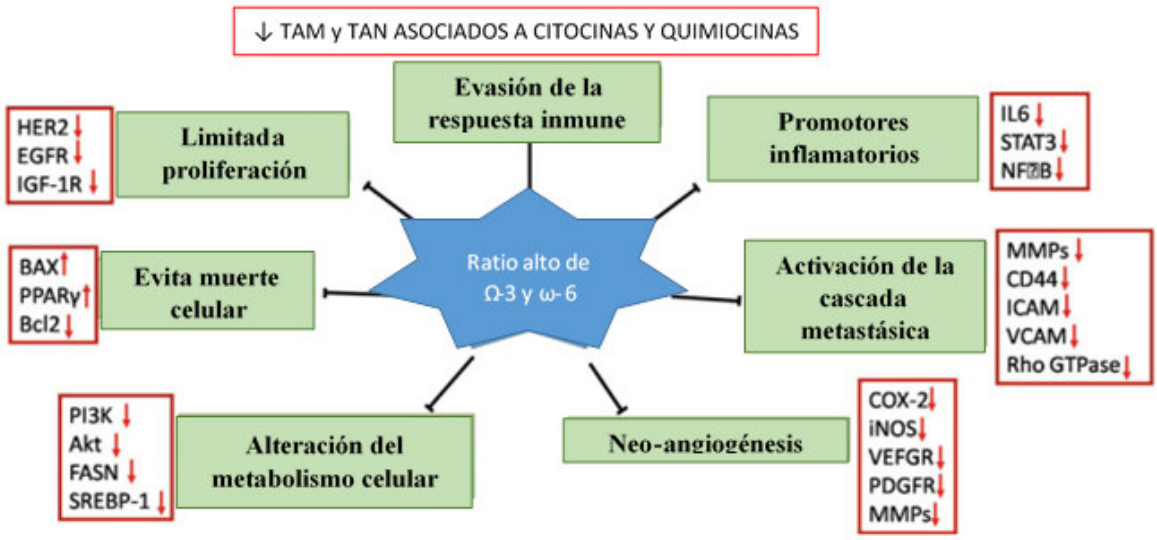

Figura 7. Vías de regulación de omega-3 para el crecimiento tumoral y angiogénesis (Joshi et al., 2016).

2.4.1.1.3. EFECTOS SOBRE EL SISTEMA INMUNE

El sistema inmunológico es un mecanismo de defensa del organismo frente a virus o bacterias, además en procesos cancerígenos es importante reforzar este sistema para hacer frente a la enfermedad como también a las técnicas utilizadas en su tratamiento (Soldati *et al.,* 2018). La dieta es un aporte importante para el mantenimiento de este sistema de defensa, el impacto de la dieta a base de PUFAs sobre el sistema inmune ha sido estudiado durante décadas con un enfoque especial en EPA, ALA y DHA por su papel en la regulación de la inflamación (Gutiérrez *et al.,* 2019). Ambos, omega-3 y omega-6 cumplen un rol importante en las funciones inmunológicas y la competencia que existe entre ambos PUFAs por los sustratos constituye un nivel adicional de inmunorregulación (Sorensen *et al*., 2014). En la figura 8 podemos apreciar los metabolitos derivados del omega-3 quienes cumple un importante rol en la inmunomodulación.

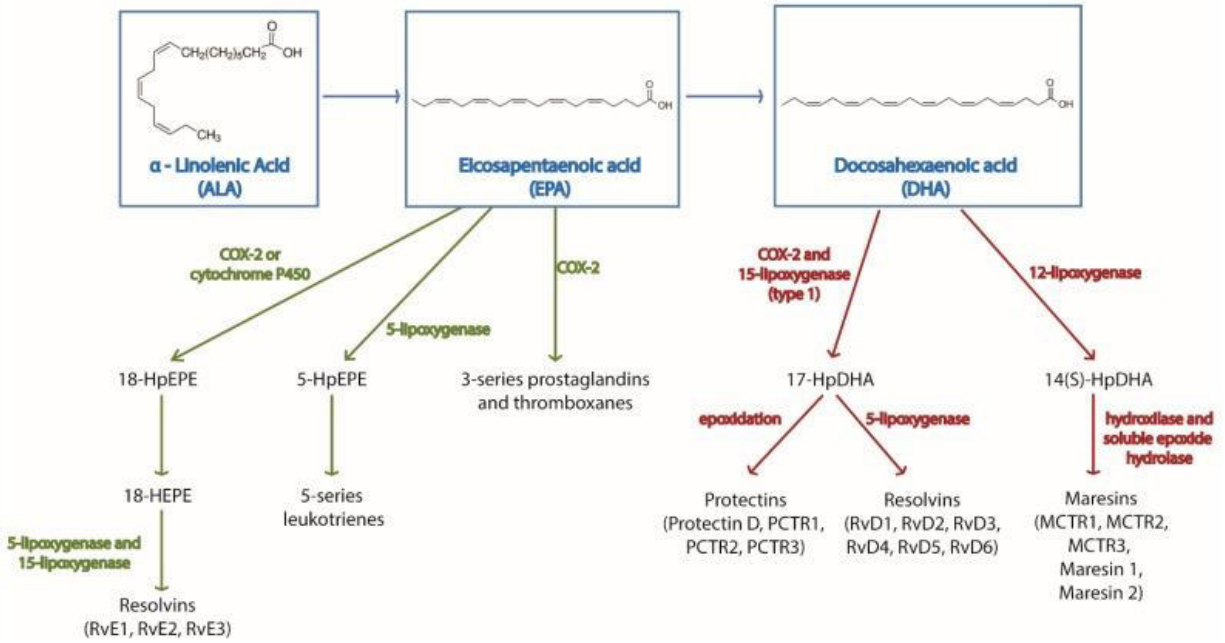

Figura 8. Vías de señalización para la síntesis de los metabolitos del omega-3 (Gutierrez *et al*., 2019).

Los neutrófilos son los leucocitos más abundantes y son los primeras en reclutarse en el sitio de la inflamación (Kolaczkowska y Kubes, 2013). Los ácidos grasos omega-3 y sus metabolitos pueden modular la función de los neutrófilos de diferentes maneras (Serhan, 2014). La prostaglandina D2, metabolito derivado de omega-6 sintetizado en las células endoteliales, conducen a la migración neutrofílica; sin embargo, en un trabajo realizado por Tull *et al.* (2009)

describieron que las células endoteliales al ser tratados con EPA sintetizan prostaglandinas D3 que tienen efectos opuestos a la prostaglandina D2. También la resolvina D2 y las maresinas pueden inhibir la infiltración neutrofílica (Dalli *et al.,* 2013).

Al hablar de macrófagos, entre los múltiples subtipos presentes, los macrófagos de tipo M2 tienen propiedades promotoras del crecimiento tumoral que generan una mayor expresión de citoquinas inmunosupresoras como TGF-β, inducen la invasión y la angiogénesis promoviendo la metástasis. Los macrófagos asociados a tumores (TAM) son inducidos por la polarización de M2 por acción de interleucinas, los ácidos grasos omega-3 van a disminuir la producción de estas interleucinas, disminuyendo así el reclutamiento de TAM (Cunningham, 2003). Fan *et al.* (2017) demostraron que la incorporación de omega-3 en las membranas de las células $CD4^+$ induce cambios en su conformación que da como resultado una disminución de la secreción de IFN-y, IL-17, IL-2.

Por otro lado si hablamos de inflamación aguda, la producción de prostaglandinas por acción de la Cox-1 y Cox-2 es esencial para la regulación de la fluidez sanguínea y de la permeabilidad endotelial y para la producción de leucotrienos que promueve la migración leucocítica (Gilroy y Bishop, 2019). En particular, se creía que los productos del proceso inflamatorio tales como eicosanoides, prostanoides, citoquinas y quimioquinas son diluidos una vez que es resuelto el proceso inflamatorio (Serhan y Savill, 2005); no obstante, Innes y Calder (2018) demostraron que un grupo de lípidos mediadores de la resolución de la inflamación derivados del AA llamados lipoxinas han sido cruciales para detener los signos pro-inflamatorios, indicando la resolución del proceso activo de la inflamación. Las lipoxinas pueden inhibir la entrada de nuevos neutrófilos y estimular a los macrófagos para eliminar a los neutrófilos apoptóticos (Chandrasekharan y Sharma, 2015).

Notablemente los PUFA omega-3 potentes mediadores pro-resolución de la inflamación con acción similar a las lipoxinas tales como resolvinas, protectinas, neuroprotectinas y maresinas. Se ha informado también que EPA y DHA afectan a las proteínas asociadas a la membrana tales como proteínas de señalización y receptores inmunogénicos (Schumann *et al.,* 2011).

2.4.1.1.4. Efectos sobre la caquexia

Los omega-3 EPA y DHA han sido objeto de investigación en relación a la caquexia y la pérdida de peso en pacientes con cáncer (Arends *et al.,* 2017). Los distintos mecanismos por los que pueden atenuar la caquexia incluyen la inhibición del factor inductor de proteólisis (PIF), la disminución de la producción de IL-6 y de otros mediadores inflamatorios como el TNF-α

(Mazzotta y Jeney, 2009). Los omega-3 pueden suprimir la degradación de proteínas a través de la prevención de la acumulación de NF-kB inhibiendo así la pérdida del músculo esquelético (Lavriv *et al.,* 2018). Como ya vimos anteriormente, la homeostasis intracelular del calcio es importante para evitar los cambios en la integridad muscular asociada a apoptosis, según estudios el DHA puede controlar la cantidad de calcio intracelular (Kolar, 2007). Podemos ver un resumen de los mecanismos antes mencionados en la figura 9.

Uno de los hallazgos más consistentes para perros con neoplasias malignas incluye elevaciones significativas en las concentraciones de ácido láctico debido principalmente a la respiración anaerobia por parte de las células cancerígenas, estas alteraciones están asociados con la caquexia por cáncer. Según un trabajo realizado por Ogilvie *et al.* (2000) en perros con linfoma, los ácidos omega-3 (dependiendo de la dosis) normalizan los niveles elevados de ácido láctico en sangre aumentar el tiempo de supervivencia.

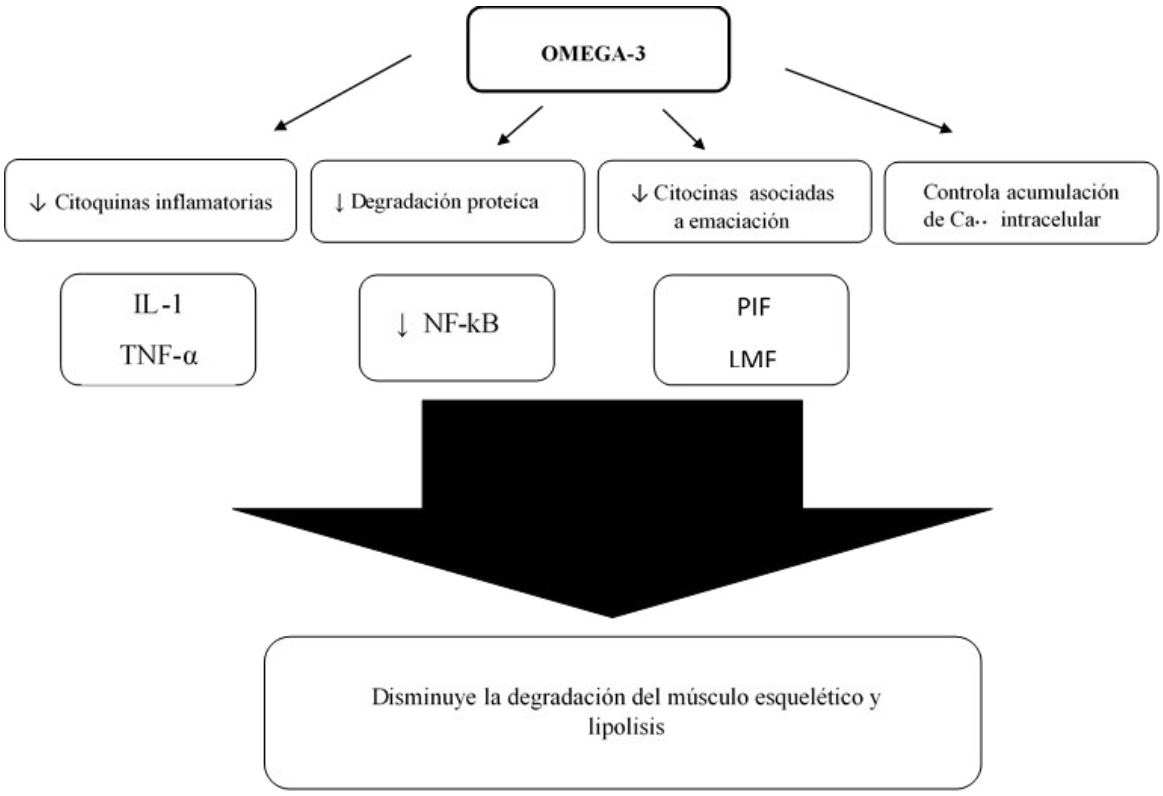

Figura 9. Mecanismos de acción de PUFA omega-3 frente a la caquexia (autoría propia).

2.4.1.1.5. Resumen de ensayos experimentales de omega- 3

Diferentes estudios se han realizado para demostrar los efectos del omega-3 frente a las células cancerígenas, la mayoría *in vitro* por medio de cultivos celulares enriquecidos con EPA o DHA. En la tabla 4 se muestran algunos trabajos hechos en los últimos años demostrando la función de los PUFAs en diferentes líneas celulares. Haberman *et al.* (2009) realizaron un estudio con el objetivo de comparar la modulación de la expresión de genes en células de adenoma de colon en respuesta al tratamiento con EPA y DHA. Los genes que se utilizaron estuvieron relacionados con respuesta al estrés, apoptosis y carcinogénesis, estos fueron hibridados con ADN de células LT97 que se trataron durante 10 o 24 h con 50 μM EPA o DHA. Como resultado observaron que los omega-3 influenciaron la expresión de varios genes relacionados a la desintoxicación, control del ciclo celular, apoptosis e inflamación.

Villa *et al.*, en el año 2018 trabajó con células tumorales de próstata a las que trataron con PUFAs omega-3 (ALA, EPA, DHA), omega-6 (AL y AA) y omega-9 queriendo evaluar cambios en la viabilidad celular. Como resultado obtuvieron que la disminución de la viabilidad celular fue mayor con DHA comparadas con las que se trataron con EPA y con respecto a las tratadas con omega-6 observaron que competían con los omega-3 concluyendo que eso le daría la capacidad pro-tumorogénica.

Vasudevan *et al.* (2014) incubaron células HT-29 de cáncer de colon humano con el fin de examinar si el EPA actúa sinérgicamente con 5-FU+Oxaliplatino (FuOx: se usa para tratamiento contra el cáncer de colon) y si EPA solo o en combinación con quimioterapia previene la recurrencia del cáncer de colon. Los resultados que se obtuvieron demostraron que el EPA junto con FuOx causó la inhibición del crecimiento tumoral, causaron apoptosis concluyendo que la combinación de ambos puede usar una buena estrategia frente al cáncer colorrectal.

Ogilvie *et al.* (2020) realizó un estudio en 32 perros con linfoma a quienes de una forma aleatoria se les brindó 2 tipos de dieta: una suplementada con aceite de pescado y arginina y otra suplementada con aceite de soja (placebo). Uno de los parámetros que analizaron fue la concentración de ácido láctico e insulina a nivel sanguíneo teniendo como resultado que los perros que fueron suplementados con aceite de pescado (EPA y DHA) mostraron una disminución de este factor generando un mayor tiempo de supervivencia e intervalo libre de enfermedad.

En el año 2007 Berquin *et al.,* determinaron la influencia de los ácidos grasos en relación al de cáncer de próstata utilizando animales con una lesión genética definida: ratones Knock-out Pten específicos de próstata. En el resultado encontraron que los PUFAs omega-3 redujeron el crecimiento del tumor de próstata, el progreso en las muestras histopatológicas se redujo y

aumentó la supervivencia, mientras que los ácidos grasos omega-6 los ácidos tenían efectos opuestos.

Tabla 4. Resumen de estudios hechos para demostrar efectos de los PUFAs omega-3.

MUESTRA	TIPO DE OMEGA-3	ACCIÓN	REFERENCIA
Células humanos de adenoma de colon	EPA y DHA	Modulación de genética para contrarrestar efectos de cáncer	Haberman *et al.,* 2009
Línea celular tumoral de próstata PC-3	EPA y DHA	Reducen la viabilidad celular por medio de cambios en la membrana y actividad mitocondrial.	Villa *et al.,* 2018
	Ácido linoleico	Compite con omega-3	
Células humanas del cáncer de colon HT-29	EPA	Inhibición del crecimiento celular	Vasudevan *et al.,* 2014
Perros con linfoma	EPA y DHA por medio de una dieta con aceite de pescado	Disminución de los niveles de ácido láctico en sangre.	Ogilvie *et al.,* 2000
Ratones knock out con cáncer de próstata	Omega-3	Disminuyen crecimiento del tumor prostático. Incrementa sobrevida Induce la apoptosis	Berquin *et al.,* 2007
	Omega-6	Efectos contrarios al omega-3	

2.4.2. Omega - 6

Los PUFA omega-6 son el resultado de la degradación de ácido linoleico a AA (Lenox, 2016). Dentro de la dieta diaria vamos a encontrar mayor cantidad de AA y generalmente se asocia con muchos efectos adversos en el organismo, incluida la promoción del cáncer. Por ejemplo, se encontró que la alta ingesta de omega-6 se correlaciona con un alto riesgo de incidencia de cáncer de mama, próstata y colon en muchos estudios con animales y humanos y se sugirió que la proporción de omega-6 /omega-3 era una predictor de progresión del cáncer (Williams *et al.,* 2011). Vamos a encontrar AL en aceites de origen vegetal, como el aceite de soja, girasol y maíz. Mientras que el AA es encontrado en carnes (rojas y blancas incluyendo pescados), vísceras y huevos. (Forsyth *et al.,* 2016). El AL se puede metabolizar a otros PUFA omega-6 siguiendo la vía de desaturación para formar ácido gamma-linolénico (GLA), luego elongación para formar ácido dihomo-gamma-linolénico (DGLA), y luego una mayor desaturación que dará AA y a partir del AA pueden sintetizarse otros PUFA omega-6 (Innesa y Calder, 2018) como se muestra en la figura 10.

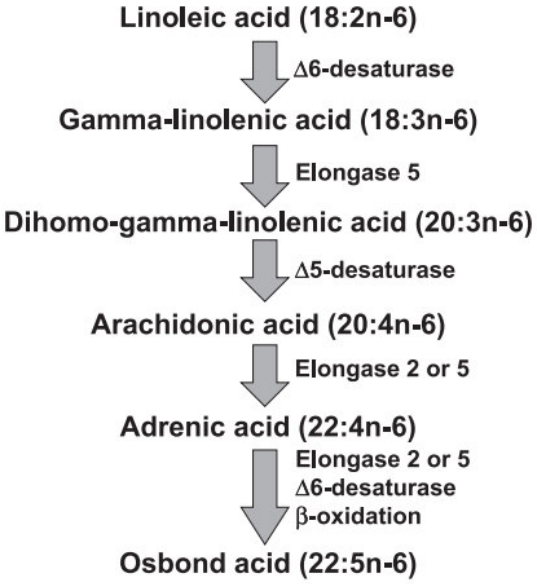

Figura 10. Vías de conversión del AL en otros ácidos grasos omega- 6 (Innesa y Calder, 2018).

El AA es normalmente esterificado en fosfolípido de membrana y liberado por acción de fosfolipasas celulares. Los eicosanoides más importante del metabolismo del AA son los prostanoides de la serie 2 (prostaglandinas y tromboxanos) que son derivados de las plaquetas quienes se sintetizan por la acción de Cox-1 y Cox-2 y los leucotrienos (derivados de los leucocitos) (De Carvalho y Caramujo, 2018) de la serie 4 (LTBA) producida por la acción de lipooxigenasas (Fritz y Fajas, 2010). La figura 11 nos muestra los productos sintetizados por la

vía COX quienes tienen funciones vasculares como vasoconstricción, agregación plaquetaria (tromboxanos), vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria (prostaglandinas). Los leucotrienos inducen quimiotaxis, vasoconstricción, broncoespasmo y aumento de la permeabilidad vascular (De Santis, 2012).

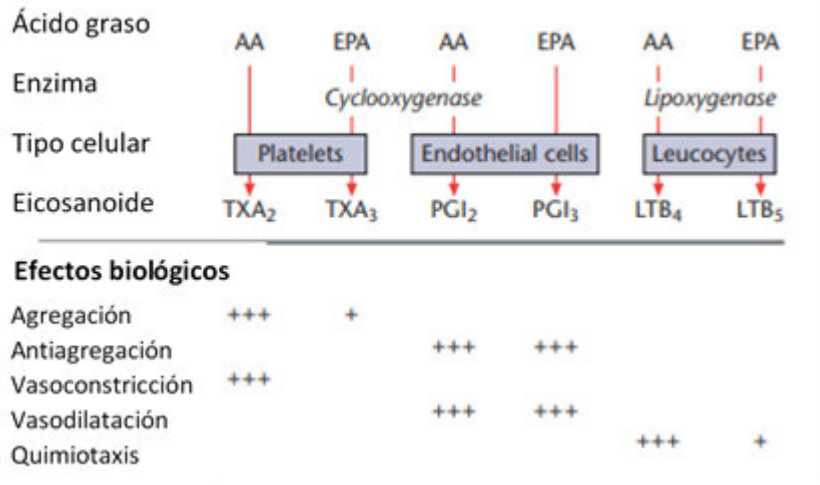

Figura 11. Efectos biológicos de eicosanoides derivados de AA o EPA. (Rustan y Drevon, 2005).

Estos eicosanoides hacen que el microambiente tumoral sea más favorable para las neoplasias y metástasis ya que estimulan la transcripción de factores de crecimiento angiogénicos, aumentando la tasa de migración y proliferación de células endoteliales (Kang y Liu, 2012). Se ha comenzado a describir los efectos anticancerígenos que puede tener el omega-6 a través de GLA y DGLA (Xu y Qian, 2014) y, por lo tanto, pueden ser una fuente dietética prometedora para la prevención y el tratamiento del cáncer.

2.4.2.1. Mecanismos de acción de los ácidos omega-6

La evidencia de la investigación muestra que el AA, a través de sus metabolitos, está involucrado en actividades pro-cancerígenas al ser un precursor de mediadores pro-inflamatorios. El AA promueve el desarrollo del cáncer y fomenta su progresión estimulando la proliferación de células tumorales, inhibiendo la apoptosis, promueve la angiogénesis, suprime el rechazo inmunológico y mejora la invasividad y diseminación metastásica (Greene *et al.,* 2011). La COX-2 es la enzima que va a catalizar la formación de PGE2 y otros mediadores inflamatorios que promueven la angiogénesis y crean condiciones favorables para el crecimiento del tumor. Pacientes con cáncer presentan un aumento de la expresión de COX-2 en las células tumorales y esto trae como consecuencia la disminución de la tasa de supervivencia (Wang y Dubois, 2010).

Los niveles elevados de prostaglandinas son encontrado en varios tumores malignos humanos, la PGE2 es la más común encontrada en diferentes cánceres humanos, incluido el de colon, cáncer de pulmón, mama y cabeza y cuello (Hambek *et al.,* 2007) De acuerdo con el papel pro-tumorigénico de PGE2, en experimentos hechos con ratones, los que presentaban deficiencias en la producción de PGE2 exhiben disminución de la tumorigénesis (Nakanishi *et al.,* 2008).

Por otro lado, se han manifestado algunos efectos anticancerígenos del omega-6 (Colquhoun y Schumacher, 2001). Se ha demostrado que los omega-6 ejercen sus efectos de proliferación contra el cáncer al influir en la expresión de genes y proteínas, interrumpiendo así la progresión del ciclo celular, altera el metabolismo de la ciclooxigenasas, estimula la activación de especies reactivas de oxígeno y caspasas, promueve la liberación de citocromo c y, finalmente, la apoptosis (Miyake *et al.,* 2020). También podría alterar la composición lipídica en las membranas celulares y conducir a su disfunción (Colquhoun, 2002). El derivado de AL, DGLA, tiene también efectos que reducen el crecimiento tumoral; sin embargo, algunos trabajos muestran que la administración de este ácido graso tiene efectos pro-cancerígenos y esto puede explicarse por la fácil conversión de DGLA en AA por acción de desaturasas (Xu y Qian, 2014). La figura 12 nos resume lo anteriormente descrito en relación a los mecanismos de acción del omega-6 tanto como un factor protumorigénico y, según nueva evidencia, un factor antitumorigénico.

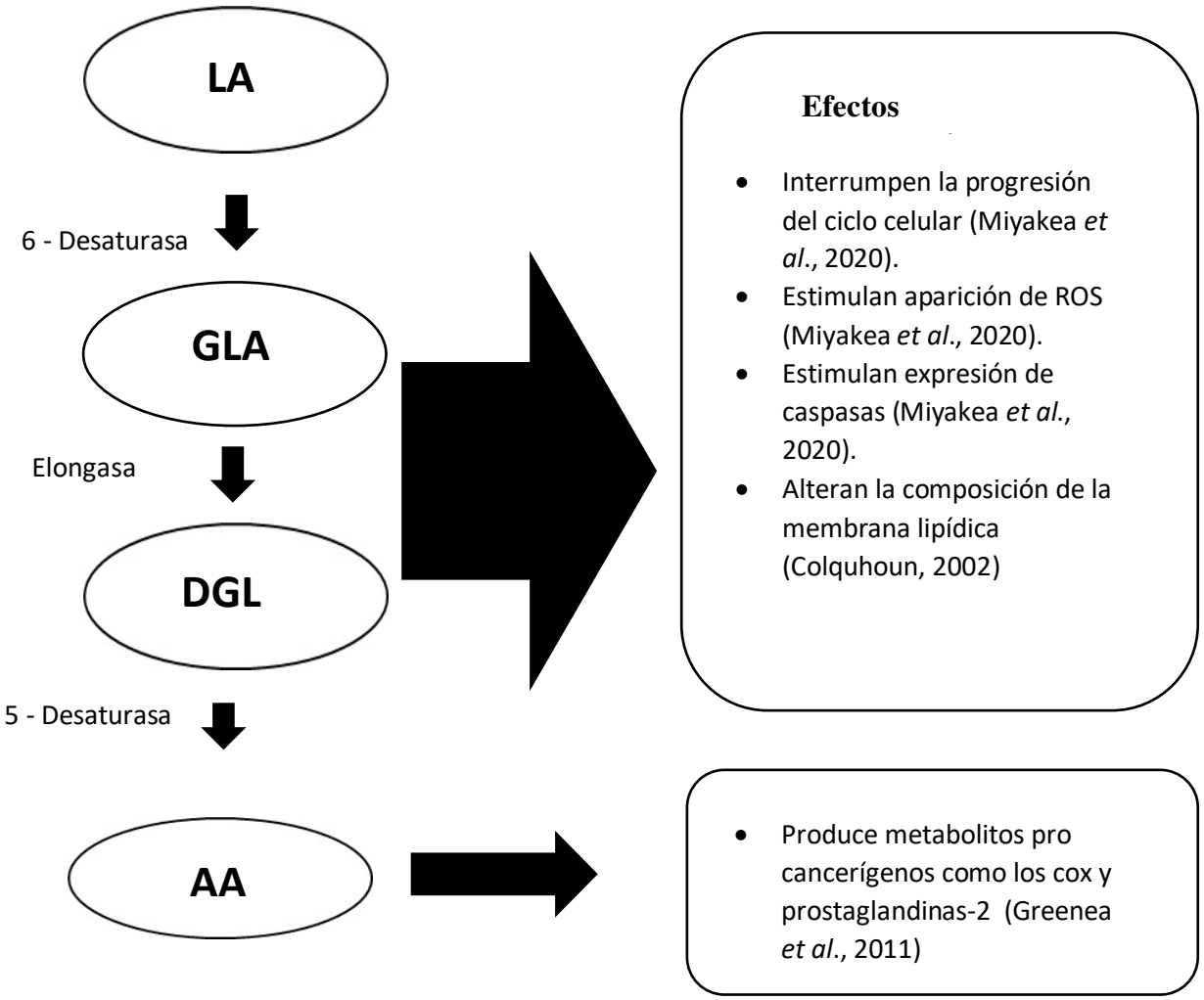

Figura12. Efectos anticancerígenos y procancerígenos de los PUFAs omega-6 (autoría propia).

2.4.3. Importancia de la relación de los PUFAs omega-3 y 6 en los alimentos

La dieta típica en los países occidentales tanto para humanos como para animales domésticos (por insumos usados en los alimentos balanceados) tiene una relación omega-6/omega-3 alta de 15/1 a 16.7/1 (Hernández, 2016) esto es consecuencia de las altas cantidades en el consumo de omega-6 y bajas en omega-3. Esta alta proporción promueve la patogénesis de enfermedades cardiovasculares, inflamatorias y hasta el cáncer. Por lo tanto, el aumento de los niveles de omega-3 que genere una relación baja de omega6/omega3 va a tener efectos supresores (Simopoulos, 2012). Se recomienda que este índice sea entre 1:1 y 1:4 para poder conseguir los efectos

benéficos de los PUFAs omega-3 (Hernández, 2016). Para obtener resultados óptimos, la cantidad de ALA siempre debe ser determinada en relación de los niveles del AL (se recomienda que este último este en el alimento en un nivel superior del 1% del peso seco) para obtener un balance correcto entre las dos familias de PUFAs (Aveaca, 2012). En la tabla 5 podemos ver a detalle el contenido de omega-3 y omega-6 en diferentes tipos de alimentos.

El aceite de pescado es un suplemento de uso común en perros y gatos que está presente en muchos alimentos para mascotas. Algunos fabricantes van a usar también al aceite de linaza, que es una rica fuente de ALA. Sin embargo, la tasa de conversión de ALA a EPA es muy bajo en perros, a esto se suma la difícil conservación del omega-3 ya que es sensible a la luz, calor y oxígeno lo que hace que estos alimentos sean deficientes en este ácido graso. Por lo tanto, si el objetivo es la suplementación terapéutica de omega-3, estos deben añadirse aparte dentro de la dieta y la forma más eficiente es aumentando un complemento como el aceite de pescado que vienen generalmente en cápsulas (Lenox, 2016). Aunque el EPA y el DHA son considerados esenciales, no se ha establecido su requerimiento mínimo en la dieta, pero la Aveaca (2012) recomienda una ingesta adecuada estimada de 0.11g de ambos combinados por cada 1000kcal de la dieta.

Tipo de alimento		Omega-3			Omega-6		
		ALA*	EPA*	DHA*	AL*	AA*	DPA*
Aceites	Maíz	0.6	-	-	49.83	-	-
	Girasol	0.33	-	-	49.89	-	-
	Soja	7.6	-	-	51.36	-	-
	Germen de trigo	5.3	-	-	55.1	-	-
	Canola	9.15	-	-	18.65	-	-
	Cártamo	0.1	-	-	12.72	-	
	Semilla de lino	53.37	-	-	14.33	-	
Aceites de pescado	Sardina	-	10.15	10.66	-	-	1.97
	Arenque	-	6.28	4.21	-	-	0.62
Vegetales	Lechuga	0.15	-	-	0.06	-	-
	Brocoli	0.11	-	-	0.03	-	-
	Coles de brucelas	0.17	-	-	0.08	-	-
Peces	Salmon	0.09	0.89	1.19	0.15	0.05	-
	Arenque	0.19	1.09	1.01	0.22	0.1	-
	Sardina	-	0.51	1.16	0.06	0.04	-
	Trucha	0.1	0.15	0.5	0.37	0.05	-
	Bacalao	-	0.02	0.62	0.03	0.12	-
Carnes	Cordero (Carne magra)	0.11	-	-	0.11	-	-
	Cerdo (grasa y carne magra)	-	-	-	1.63	0.03	-
	Vaca y ternera (carne magra)	0.08	-	-	0.13	-	-
Semillas	Chia seca	17.83	-	-	5.84	-	-
	Nueces	6.64	-	-	34.02	-	-
	Avellanas	0.11	-	-	5.09	-	-
	Almendras	0.3	-	-	10.54	-	-

***g/100g; de omega-3 y omaga-6 ALA, AA, DHA, DPA, EPA, LA.**

Tabla 5. Contenido de omega-3 y omega-6 en diferentes tipos de plantas y alimentos de origen animal (Balic *et al.,* 2020).

3. CONCLUSIONES

1. Son muy pocos los estudios relacionados al rol que cumplen los omega-3 y 6 frente al cáncer en perros; sin embargo, sus funciones puede ser aplicables a ellos según lo demostrado en otras especies de mamíferos.

2. Hay evidencia de que el omega-3 tiene efectos benéficos en la regulación del desarrollo tumoral al inhibir la inflamación, inducir la apoptosis, retardar el crecimiento celular y contrarrestar la caquexia.

3. Los omega-6 pueden favorecer a las células cancerígenas y a su desarrollo debido a la síntesis de mediadores pro inflamatorio a partir del ácido araquidónico.

4. El impacto del papel de los PUFA en el cáncer depende de la relación que exista entre el consumo de omega-3 y omega-6 que debe mantenerse baja siendo la recomendable 1:1.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Akram M. 2013. Mini-review on glycolysis and cancer. Journal of Cancer Education 28(3): 454-457. doi: 10.1007/s13187-013-0486-9
2. Albaugh VL, Pinzon C, Barbul A. 2017. Arginine-Dual roles as an onconutrient and immunonutrient. Journal of surgical oncology. 115(3): 273-280.doi: 10.1002/jso.24490
3. Anand P, Kunnumakara A, Sundaram C, Harikumar K, Tharakan S, Lai O, Aggarwal B. 2008. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. Pharmaceutical research. 25(9): 2097-2116.doi:10.1007/s11095-008-9661-9
4. Antunes D, Padrão A, Maciel E, Santinha D, Oliveira P, Vitorino R, Ferreira R. 2014. Molecular insights into mitochondrial dysfunction in cancer-related muscle wasting. Biochimica *et* Biophysica Acta (BBA)-Molecular and cell biology of lipids. 1841(6): 896-905.doi: 10.1016/j.bbalip.2014.03.004
5. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Preiser J. 2017. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clinical nutrition. 36(1): 11-48.doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015
6. Argilés J, Anker D, Evans W, Morley J, Fearon K, Strasser F, Muscaritoli M, Baracos V. 2010. Consensus on cachexia definitions. Journal of the american medical directors association. 4(11): 229-230.doi: doi:10.1016/j.jamda.2010.02.004
7. Argilés J, Orpí M, Busquets S, López F. 2012. Myostatin: more than just a regulator of muscle mass. Drug discovery today. 17(13-14): 702-709.doi:10.1016/j.drudis.2012.02.001
8. Argilés, J, Busquets S, Stemmler B, Lopez, F. 2014. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. Nature reviews cancer. 14(11): 754-762.doi: doi.org/10.1038/nrc3829

9. Argilés J, Busquets S, Stemmler B, Lopez, FJ. 2015. Cachexia and sarcopenia: mechanisms and potential targets for intervention. Current opinion in pharmacology. 22: 100-106. doi: 10.1016/j.coph.2015.04.003
10. Ashkenazi A. 2008. Targeting the extrinsic apoptosis pathway in cancer. Cytokine & growth factor reviews. 19(3): 325-331. doi: 10.1016/j.cytogfr.2008.04.001
11. Armstrong V, Brzustowicz M, Wassall S, Jenski L, Stillwell W. 2003. Rapid flip-flop in polyunsaturated (docosahexaenoate) phospholipid membranes. Archives of biochemistry and biophysics. 414(1): 74-82. doi: 10.1016/S0003-9861(03)00159-0
12. Aveaca. 2012. Canine and feline nutrition. Requerimientos Nutricionales en Perros y Gatos. 1°ed. Buenos Aires:Inter-médica editorial. p. 63-135. [internet]. Disponible en: https://aveaca.org.ar/wp-content/uploads/2019/03/Nutrici%C3%B3n-Secci%C3%B3n-02.pdf
13. Balić A, Vlašić D, Žužul K, Marinović B, Bukvić Mokos Z. 2020. Omega-3 versus omega-6 polyunsaturated fatty acids in the prevention and treatment of inflammatory skin diseases. International journal of molecular sciences. 21(3): 741.doi:10.3390/ij21030741
14. Barnhart B, Lee J, Alappat E, Peter M. 2003. The death effector domain protein family. Oncogene 22(53): 8634-8644.doi: 10.1038/sj.onc.1207103
15. Bauer J. 2008. Essential fatty acid metabolism in dogs and cats. Revista Brasileira de Zootecnia 37: 20-27. [Internet] Disponible en: https://www.scielo.br/j/rbz/a/NFGKjxhZXdwJVCfJsSCdgyr/?lang=en&format=pdf
16. Bauer J. 2011. Therapeutic use of fish oils in companion animals. Journal of the american veterinary medical association. 239(11): 1441-1451.doi 10.2460/javma.239.11.1441:
17. Berquin I, Min Y, Wu R, Wu J, Perry D, Cline J, Chen Y. 2007. Modulation of prostate cancer genetic risk by omega-3 and omega-6 fatty acids. The Journal of clinical investigation. 117(7): 1866-1875.doi: 10.1172/JCI31494.
18. Berquin I, Edwards IJ, Chen YQ. 2008. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids. Cancer letters 269(2): 363-377. doi: 10.1016/j.canlet.2008.03.044
19. Bianco A. 2020. Nutritional management of canine cancers and the role of nutritional supplements. Thesis for the degree of Master of Science in clinical studies. Ontario: The University of Guelph.
20. Biagi G, Mordenti A, Cocchi M. 2004. The role of dietary omega-3 and omega-6 essential fatty acids in the nutrition of dogs and cats: a review. Progress in nutrition. 6: 97-107[internet]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/272784328

21. Bojková B, Winklewski P, Wszedybyl M. 2020. Dietary Fat and Cancer—Which Is Good, Which Is Bad, and the Body of Evidence. International Journal of Molecular Sciences. 21(11):1-47. doi:10.3390/ijms21114114
22. Bonet A, Grau T. 2007. La glutamina, un aminoácido casi indispensable en el enfermo crítico. Medicina intensiva 31(7): 402-406. doi: 10.1016/s0210-5691(07)74845-3
23. Bost F, Kaminski L. 2019. The metabolic modulator PGC-1α in cancer. American journal of cancer research. 9(2): 198. [internet]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6405967/
24. Brennan S, Woodside J, Lunny P, Cardwell C, Cantwell M. 2017. Dietary fat and breast cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. Critical reviews in food science and nutrition. 57(10): 1999-2008.doi: 10.1080/10408398.2012.724481
25. Calder P. 2010. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. Nutrients. 2(3): 355-374.doi: 10.3390/nu2030355
26. Camps C, Iranzo V, Bremnes RM, Sirera R. 2006. Anorexia–cachexia syndrome in cancer: implications of the ubiquitin–proteasome pathway. Supportive care in cáncer. 14(12): 1173-1183.doi: 10.1007/s00520-006-0097-7
27. Canul G, Coop O, Guevara U, Montaño MT, Machado L, Montano M, Zúñiga A. 2009. Glutamina en nutrición clínica. Revista de Endocrinología y Nutrición, 17(4): 161-169. [Internet]. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2009/er094e.pdf
28. Carmo M, Correia M. 2009. A importância dos ácidos graxos ômega-3 no câncer. Revista Brasileira de Cancerologia 55(3), 279-287. [Internet]. Disponible en: https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n_55/v03/pdf/83_revisao_literatura3.pdf
29. Cavalieri A, Sousa R, Prada F. 2002. Ácidos graxos poliinsaturados w6 e w3 na alimentação de cães e gatos. Revista de educação continuada em medicina veterinária e zootecnia do CRMV-SP 5(3): 268-277. doi: 10.36440/recmvz.v5i3.3293
30. Chandrasekharan JA, Sharma N. 2015. Lipoxins: nature's way to resolve inflammation. Journal of inflammation research. 8: 181. doi: 10.2147/JIR.S90380
31. Cederholm T, Morley, JE. 2016. Nutrient interface with biology and aging. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. 19(1): 1-4.
32. Chapkin RS, Kim W, Lupton JR, McMurray DN. 2009. Dietary docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid: emerging mediators of inflammation. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 81(2): 187-191. doi: 10.1016/j.plefa.2009.05.010
33. Cimmino L, Neel B, Aifantis I. 2018. Vitamin C in stem cell reprogramming and cancer. Trends in cell biology. 28(9): 698-708. doi: 10.1016/j.tcb.2018.04.001

34. Colquhoun A. 2002. Gamma-linolenic acid alters the composition of mitochondrial membrane subfractions, decreases outer mitochondrial membrane binding of hexokinase and alters carnitine palmitoyltransferase I properties in the Walker 256 rat tumour. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and cell biology of lipids. 1583(1): 74-84.
35. Colquhoun A, Schumacher R. 2001. γ-Linolenic acid and eicosapentaenoic acid induce modifications in mitochondrial metabolism, reactive oxygen species generation, lipid peroxidation and apoptosis in Walker 256 rat carcinosarcoma cells. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and cell biology of lipids. 1533(3): 207-219. doi: 10.1016/s1388-981(01)00136
36. Coronado M, Vega y León S, Gutiérrez R, García B, Díaz G. 2006. Los ácidos grasos omega-3 y omega-6: nutrición, bioquímica y salud. Revista de educación bioquímica. 25(3): 72-79. [Internet]. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2006/reb063b.pdf
37. Corsetto P, Montorfano G, Zava S, Jovenitti IE, Cremona A, Berra B, Rizzo AM. 2011. Effects of n-3 PUFAs on breast cancer cells through their incorporation in plasma membrane. Lipids in health and disease. 10(1): 1-16.doi: 10.1186/1476-511X-10-73
38. Cunningham S. 2003. Is the fatty acid composition of immune cells the key to normal variations in human immune response? The american journal of clinical nutrition. 77(5): 1096-1097.doi: https://doi.org/10.1093/ajcn/77.5.1096
39. Currie E, Schulze A, Zechner R, Walther TC, Farese Jr. 2013. Cellular fatty acid metabolism and cancer. Cell metabolism 18(2): 153-161. doi: 10.1016/j.cmet.2013.05.017
40. Dalli J, Winkler J, Colas R, Arnardottir H, Cheng C, Chiang N, Petasis N, Serhan C. 2013. Resolvin D3 and aspirin-triggered resolvin D3 are potent immunoresolvents. Chemistry and biology. 20(2): 188–201. doi: 10.1016/j.chembiol.2012.11.010
41. Dátilo M, Sant'Ana M, Formigari G, Rodrigues P, De Moura L, Da Silva A, Cintra D. 2018. Omega-3 from flaxseed oil protects obese mice against diabetic retinopathy through GPR120 receptor. Scientific Reports. 8(1): 1-13.doi: 10.1038/s41598-018-32553-5
42. De Aguiar J, Emilia M., Waitzberg D. 2015. Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: A systematic review. 3(34): 359-366. doi: 10.1016/j.clnu.2014.11.005
43. De Baptista G, Melo C. 2014. Cáncer-vitaminas-minerales: Relación compleja. Archivos Latinoamericanos de Nutrición. 64(4):220-230. [internet]. Disponible en:

https://www.proquest.com/openview/351978f87686907cc8c5aa8fc0c63ed5/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2032499

44. De Carvalho C, Caramujo M. 2018. The various roles of fatty acids. Molecules. 23(10): 2583.doi: doi.org/10.3390/molecules23102583
45. De La Puente M, Cuadrado M, Ciudad M, Hernández M, Collado L. 2018. Vitamin D: And its role in breast cancer. The Kaohsiung journal of medical sciences. 34(8): 423-427. doi: 10.1016/j.kjms.2018.03.004
46. De Lorgeril M, Salen P. 2012. New insights into the health effects of dietary saturated and omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. BMC medicine. 10(1): 1-5.doi: 10.1186/1741-7015-10-50
47. De Santis CW. 2012. Aspectos nutricionais de cães e gatos com neoplasia e o papel dos ácidos graxos ômega 3 e ômega 6. Tesis de Médico Veterinario. Porto Alegre: Universidad Federal do Rio grande do Sul. 42p.
48. Decker EA, Akoh CC, Wilkes RS. 2012. Incorporation of (n-3) fatty acids in foods: challenges and opportunities. The Journal of nutrition. 142(3): 610S-613S. doi: doi.org/10.3945/jn.111.149328
49. Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M, Vinceti M, Zeegers M, Horneber M. 2012. Selenium for preventing cancer. Sao Paulo Medical Journal. 130(1): 67-67. doi: 10.1002/14651858.CD005195.pub4
50. Deshaies RJ. 2014. Proteotoxic crisis, the ubiquitin-proteasome system, and cancer therapy. BMC biology. 12(1): 1-14.doi: 10.1186/s12915-014-0094-0
51. Deutz N. 2008. Basics in clinical nutrition: Protein and amino acid metabolism. e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism. 5(3): 185-187.doi: 10.1016/j.eclnm.2008.06.002
52. Dirksen R. 2009. Sarcoplasmic reticulum–mitochondrial through-space coupling in skeletal muscle. Applied physiology, nutrition and metabolism. 34(3): 389-395.doi: doi.org/10.1139/H09-044
53. Eley HL, Tisdale MJ. 2007. Skeletal muscle atrophy, a link between depression of protein synthesis and increase in degradation. Journal of Biological Chemistry. *282*(10): 7087-7097.doi:10.1074/jbc.M610378200
54. Elmore S. 2007. Apoptosis: a review of programmed cell death. Toxicologic pathology. 35(4): 495-516. doi: 10.1080/01926230701320337
55. Escudero E, González P. 2006. La fibra dietética. Nutrición hospitalaria 2(2)1: 61-72. [Internet]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v21s2/original6.pdf
56. Falk S, Dickenson A. 2014. Pain and nociception: mechanisms of cancer-induced bone pain. Journal of clinical oncology 32(16): 1647-1654.doi: 10.1200/JCO.2013.51.7219

57. Fan Y, Fuentes N, Hou T, Barhoumi R, Li X, Deutz N, Chapkin R. 2018. Remodelling of primary human CD4+ T cell plasma membrane order by n-3 PUFA. British journal of nutrition. 119(2): 163-175.doi: 10.1017/S0007114517003385
58. Fang X, Ge K, Song C, Ge Y, Zhang J. 2018. Effects of n-3PUFAs on autophagy and inflammation of hypothalamus and body weight in mice. Biochemical and biophysical research communications. 501(4): 927-932. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.05.084
59. Fatima S, Hu X, Gong R, Huang C, Chen M, Wong H, Kwan H.2019. Palmitic acid is an intracellular signaling molecule involved in disease development. Cellular and molecular life sciences. 76(13): 2547-2557. 10.1007/s00018-019-03092-7
60. Fearon KC. 2011. Cancer cachexia and fat–muscle physiology. New England Journal of Medicine. 365(6): 565-567.doi: 10.1056/NEJMcibr1106880
61. Fearon KC, Glass DJ, Guttridge DC. 2012. Cancer cachexia: mediators, signali{ng, and metabolic pathways. Cell metabolism 16(2): 153-166. doi: 10.1016/j.cmet.2012.06.011
62. Ferro M., Terracciano D, Buonerba C, Lucarelli G, Bottero D, Perdonà S, De Cobelli, O. 2017. The emerging role of obesity, diet and lipid metabolism in prostate cancer. Future Oncology, 13(3): 285-293. doi: 10.2217/fon-2016-0217
63. Forsyth S, Gautier S, Salem Jr. 2016. Global estimates of dietary intake of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in developing and developed countries. Annals of Nutrition and Metabolism. 68(4): 258-267. doi: 10.1159/000446855
64. Freeman LM 2010. Beneficial effects of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. Journal of Small Animal Practice 51(9): 462-470. doi: 10.1111/j.1748-5827.2010.00968.x
65. Freeman LM. 2012. Cachexia and sarcopenia: emerging syndromes of importance in dogs and cats. Journal of Veterinary Internal Medicine. 26(1): 3-17. doi: doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00838.x
66. Freitas R, Campos, M. 2019. Protective effects of omega-3 fatty acids in cancer-related complications. Nutrients. 11(5): 945.doi: 10.3390/nu11050945
67. Fritz V, Fajas L. 2010. Metabolism and proliferation share common regulatory pathways in cancer cells. Oncogene 29(31) 4369-4377. doi: 10.1038/onc.2010.182
68. Fukui M, Kang K, Okada K, Zhu B. 2013. EPA, an omega-3 fatty acid, induces apoptosis in human pancreatic cancer cells: role of ROS accumulation, caspase-8 activation, and autophagy induction. Journal of cellular biochemistry. 114(1): 192-203.doi: doi.org/10.1002/jcb.24354
69. Fulda S. 2009. Tumor resistance to apoptosis. International journal of cancer. 124(3): 511-515.doi: 10.1002/ijc.24064

70. García BE, Saldaña A, Saldaña L. 2013. El estrés oxidativo y los antioxidantes en la prevención del cáncer. Revista Habanera de Ciencias Médicas. 12(2): 187-196.[Internet]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1729-519X2013000200005&script=sci_arttext&tlng=pt en
71. Gilroy D, Bishop D. 2019. Lipid mediators in immune regulation and resolution. British journal of pharmacology. 176(8): 1009-1023. doi: 10.1111/bph.14587
72. González L, Téllez A, Sampedro, Nájera H. 2007. Las proteínas en la nutrición. Revista salud pública y nutrición. 8(2): 1-7. [Internet]. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/revsalpubnut/spn-2007/spn072g.pdf
73. Greene E, Huang S, Serhan C, Panigrahy D. 2011. Regulation of inflammation in cancer by eicosanoids. Prostaglandins & other lipid mediators. 96(4): 27-36.doi: 10.1016/j.prostaglandins.2011.
74. Guirado, O. 2015. Ácidos grasos omega-6 y omega-3 de la dieta y carcinogénesis mamaria: bases moleculares y celulares. Medicentro Electrónica 19(3): 132-141. [Internet]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30432015000300001&script=sci_arttext&tlng=en
75. Gutiérrez S, Svahn S, Johansson M. 2019. Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. International journal of molecular sciences. 20(20): 1-30.doi: 10.3390/ijms20205028
76. Habermann N, Lund E, Pool B. 2009. Modulation of gene expression in eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid treated human colon adenoma cells. Genes nutrition. 4(1): 73–76.doi:10.1007/s12263-009-0112-y
77. Hambek M, Baghi M, Wagenblast J, Schmitt J, Baumann H, Knecht R. 2007. Inverse correlation between serum PGE2 and T classification in head and neck cancer. Head & neck. 29(3): 244-248.doi: 10.1002/hed.20503
78. Han HS, Kang G, Kim JS, Choi BH, Koo SH. 2016. Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. Experimental & molecular medicine 48(3): 218-228. doi: 10.1038/emm.2015.122
79. Hardman WE. 2004. (n-3) fatty acids and cancer therapy. The Journal of nutrition 134(12): 3427-3430. doi: doi.org/10.1093/jn/134.12.3427S
80. Harris RC, Chung E, Coffey RJ. 2003. The EGF Receptor Family. En: EGF receptor ligands. 1° ed. Graham Carpenter. p 3-14. doi: 10.1016/B978-012160281-9/50002-5
81. Heber G, Byerley L, Chi J, Grosvenor M, Bergman R, Coleman M, Chlebowski R. 1986. Pathophysiology of malnutrition in the adult cancer patient. Cancer 58(8): 1867-1873.doi:10.1002/1097-0142

82. Hernandez EM. 2016. Specialty Oils: Functional and nutraceutical properties. 1°ed. Cambridge: Sanders. p. 69–101.
83. Herrera, Martínez F, Mejía E. 2015. El efecto Warburg: la mano derecha en el desarrollo del cáncer. Revista de especialidades médico-quirúrgicas 20(2): 171-177. [Internet]. Disponible en: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=59278
84. Hicklin DJ, Ellis LM. 2005. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. Journal of clinical oncology 23(5): 1011-1027. doi: 10.1200/JCO.2005.06.081
85. Innes J y Calder. 2018. Omega-6 fatty acids and inflammation. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 132, 41-48.doi: 10.1016/j.plefa.2018.03.004
86. Islam M, Amin M, Siddiqui S, Hossain M, Sultana F, Kabir M. 2019.Trans fatty acids and lipid profile: A serious risk factor to cardiovascular disease, cancer and diabetes. Diabetes & metabolic syndrome: Clinical research & reviews. 13(2): 1643-1647.doi: 10.1016/j.dsx.2019.03.033
87. Joshi A, Hegde M, Adekar S. 2016. Omega-3 fatty acids in cancer: insight into the mechanism of actions in preclinical cancer models. En Omega-3 fatty acids. 1°ed. Springer, Cham. p. 157-171.
88. Kang K, Wang P, Yamabe N, Fukui M, Jay T, Zhu BT. 2010. Docosahexaenoic acid induces apoptosis in MCF-7 cells in vitro and in vivo via reactive oxygen species formation and caspase 8 activation. PloS one. 5(4): 10296.doi: 10.1371/journal.pone.0010296
89. Kang X, Liu A. 2012. The role of the tissue omega-6/omega-3 fatty acid ratio in regulating tumor angiogenesis. Cancer and metastasis reviews. 32(1-2): 201–210. doi:10.1007/s10555-012-9401-9
90. Kim S, Yang X, Li Q, Wu M, Costyn L, Beharry Z, Cai H. 2017. Myristoylation of Src kinase mediates Src-induced and high-fat diet–accelerated prostate tumor progression in mice. Journal of biological chemistry. 292(45): 422-433.doi: 10.1074/jbc.M117.798827
91. Kitada S, Pedersen IM, Schimmer AD, Reed JC. 2002. Dysregulation of apoptosis genes in hematopoietic malignancies. Oncogene. 21(21): 3459-3474.doi: 10.1038/sj.onc.1205327
92. Kline K, Lawson K, Yu W, Sanders B. 2007. Vitamin E and cancer. Vitamins & Hormones. 76: 435-461. doi: 10.1016/S0083-6729(07)76017-X.
93. Kolaczkowska E, Kubes P. 2013. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. Natural review Immunology. 13(3):159–175.doi: 10.1038/nri3399.

94. Kolar S, Barhoumi R, Lupton J, Chapkin R. 2007. Docosahexaenoic acid and butyrate synergistically induce colonocyte apoptosis by enhancing mitochondrial Ca2+ accumulation. Cancer research. 67(11): 5561-5568.doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4716
95. Kwon, Y. 2020. Immuno-resolving ability of resolvins, protectins, and maresins derived from omega-3 fatty acids in metabolic syndrome. Molecular nutrition & food research. 64(4): 1900824.doi: 10.1002/mnfr.201900824
96. Lara A, Ahumada M, Basantes A, Bistre S, Bonilla P, Duarte E. Flores J. 2017. Latin-American guidelines for cancer pain management. Pain management. 7(4): 287-298.doi: 10.2217
97. Lavriv D, Neves P, Ravasco P. 2018. Should omega-3 fatty acids be used for adjuvant treatment of cancer cachexia? Clinical Nutrition ESPEN. 25: 18–25. doi:10.1016/j.clnesp.2018.02.006
98. Lee H, Han Y, An J, Kang E, Park Y, Cha J, Hahm K. 2018. Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in preventing gastrointestinal cancers: current status and future perspectives. Expert review of anticancer therapy. 18(12): 1189-1203.doi: 10.1080/14737140.2018.1524299
99. Lee J, Shin A, Oh J, Kim J. 2018. The relationship between nut intake and risk of colorectal cancer: a case control study. Nutrition journal. 17(1): 1-10.doi: 10.1186/s12937-018-0345-y
100. Le Blanc H, Lawrence D, Varfolomeev E, Totpal K, Morlan J, Schow P, Ashkenazi A. 2002. Tumor-cell resistance to death receptor–induced apoptosis through mutational inactivation of the proapoptotic Bcl-2 homolog Bax. Nature medicine. 8(3): 274-281.doi: 10.1038/nm0302-274
101. Lecker SH, Goldberg AL, Mitch WE. 2006. Protein degradation by the ubiquitin–proteasome pathway in normal and disease states. Journal of the American Society of Nephrology, 17(7): 1807-1819.doi: 10.1681/ASN.2006010083
102. Lenox C, Bauer J. 2013. Potential adverse effects of omega-3 fatty acids in dogs and cats. Journal of veterinary internal medicine. 27(2): 217-226.doi: 10.1111/jvim.12033
103. Lenox C. 2016. Role of dietary fatty acids in dogs & cats. Today's Veterinary Practice Journal: ACVN Nutrition Notes 6(5): 83-90. [Internet] Disponible en: https://navc.com/wp-content/uploads/sites/4/2016/08/TVP_2016-0910_NN-FattyAcids.pdf
104. Li P, Kim S, Li X, Datta S, Pond WG, & Wu, G. (2009). Dietary supplementation with cholesterol and docosahexaenoic acid affects concentrations of amino acids in tissues of young pigs. Amino Acids 37(4): 709-716. doi: 10.1007/s00726-008-0196-5

105. Lieu E, Nguyen T, Rhyne S, Kim J. 2020. Amino acids in cancer. Experimental & molecular medicine 52(1): 15-30. doi: 10.1038/s12276-020-0375-3
106. Liberti MV, Locasale JW 2016. The Warburg effect: how does it benefit cancer cells? Trends in biochemical sciences 41(3): 211-218. doi: 10.1016/j.tibs.2015.12.001
107. Liss M, Al-Bayati O, Gelfond J, Goros M, Ullevig S, DiGiovanni J, Hamilton J, O'Keefe D, Bacich D, Weaver B. 2019. Higher baseline dietary fat and fatty acid intake is associated with increased risk of incident prostate cancer in the SABOR study. Prostate Cancer prostatic diseases. 2019. 22(2): 244–251.doi: 10.1038/s41391-018-0105-2
108. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun S. 2017. NF-κB signaling in inflammation. Signal transduction and targeted therapy. 2(1): 1-9.doi: 10.1038/sigtrans.2017.23
109. Liu H. 2008. Fatty acid synthase, a novel target for the treatment of drug resistant breast cancers. Indiana University. [Internet]. Disponible en: https://scholarworks.iupui.edu/bitstream/handle/1805/1863/PHD%20thesis_Hailan%20Liu.pdf;jsessionid=EABA2F2989BFF529732FEA52D4C3FDBD?sequence=1
110. Lu J, Tan M, Cai Q. 2015. The Warburg effect in tumor progression: mitochondrial oxidative metabolism as an anti-metastasis mechanism. Cancer letters 356(2): 156-164. doi:10.1016/j.canlet.2014.04.001
111. Locasale JW, Cantley L. 2010. Altered metabolism in cancer. BMC biology. 8(1): 1-3. doi:10.1186/1741-7007-8-88
112. Luna J, Amaya E, Torres M, Peña M, Prieto I. 2015. Nutrientes y radioterapia: revisión de la literatura. Nutrición Hospitalaria 32(6): 2446-2459. [internet] disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v32n6/13revision08.pdf.
113. Luo X, Cheng C, Tan Z, Li N, Tang M, Yang L, Cao Y. 2017. Emerging roles of lipid metabolism in cancer metastasis. Molecular cancer. 16(1): 1-10. Doi: doi.org/10.1186/s12943-017-0646-3
114. Ma J, Ma Y, Guo T, Chen Q, Li Y, Su H, Chen X, Zhao X, Guo Q, Qi J. 2017. Effect of polyunsaturated fatty acids ω-3 and ω-6 on angiogenesis formation in human gastric cancer. Zhonghua wei Chang wai ke za zhi= Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery. 20(1): 84-89. [Internet]. Disponible en: https://europepmc.org/article/med/28105626
115. Marchi S, Patergnani S, Missiroli S, Morciano G, Rimessi A, Wieckowski M. Giorgi C, Pinton P. 2018. Mitochondrial and endoplasmic reticulum calcium homeostasis and cell death. Cell calcium. *69*: 62-72.doi: 10.1016/j.ceca.2017.05.003
116. Mardones L. 2020. Vitamina C y Cáncer ¿amigos o enemigos? Revista médica de Chile: 148(7): 1047-1048. [internet]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v148n7/0717-6163-rmc-148-07-1047.pdf

117. Maskrey BH, Megson IL, Rossi AG, Whitfield PD. 2013. Emerging importance of omega-3 fatty acids in the innate immune response: Molecular mechanisms and lipidomic strategies for their analysis. Molecular nutrition & food research 57(8): 1390-1400. doi:10.1002/mnfr.201200723
118. Mauldin GE. 2007. Supportive care for the cancer patient. En: Withrow and MacEwan's small animal clinical oncology. 4th ed. St Louis: Saunders Elsevier, 307-326p.
119. Mazzotta P, Jeney C. 2009. Anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of the role of dietary polyunsaturated fatty acids in the management of symptoms, survival, and quality of life. Journal pain symptom manage. 37:1069-1077.doi: 10.1016/j.jpainsymman.2008.06.005
120. McKee T, McKEE JR, 2009. Bioquímica: las bases moleculares de la vida. 3° ed. Madrid: McGraw-Hill. 792p.
121. Mellier G, Huang S, Shenoy K, Pervaiz S. 2010. Trailing death in cancer. Molecular aspects of medicine. 31(1): 93-112.doi: 10.1016/j.mam.2009.12.002
122. Menendez JA, Ropero S, Lupu R. Colomer R. 2004. Dietary fatty acids regulate the activation status of Her-2/neu (c-erbB-2) oncogene in breast cancer cells. Annals of oncology. 15(11): 1719-1721.doi: 10.1093/annonc/mdh442
123. Mirza K, Wyke S, Tisdale M. 2011. Attenuation of muscle atrophy by an N-terminal peptide of the receptor for proteolysis-inducing factor (PIF). British journal of cancer. 105(1): 83-88.doi: 10.1038/bjc.2011.216
124. Miyake J, Gomes R, Colquhoun A. 2020. Gamma-linolenic acid alters migration, proliferation and apoptosis in human and rat glioblastoma cells. Prostaglandins & Other Lipid Mediators. Volumen 150.[Internet], [10 de abril del 2020]. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1098882320300459?via%3Dihub#preview-section-cited-by.
125. Moore R, Busquets S, Almendro V, Palanki M., López FJ, Argilés J. 2007. The AP-1/NF-κB double inhibitor SP100030 can revert muscle wasting during experimental cancer cachexia. International journal of oncology. 30(5): 1239-1245.doi: doi.org/10.3892/ijo.30.5.1239
126. Muriana F. 2006. Los ácidos grasos omega-3 en la alimentación del paciente oncológico: Efectos anticancerígenos. SEOM [Internet][28 julio 2006]. Disponible en: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap_07.
127. Murata M. 2018. Inflammation and cancer. Environmental health and preventive medicine. 23(1): 1-8.doi: 10.1186/s12199-018-0740-1

128. Nakamoto K, Nishinaka T, Sato N, Aizawa F, Yamashita T, Mankura M, Tokuyama S. 2015. The activation of supraspinal GPR 40/FFA 1 receptor signalling regulates the descending pain control system. British Journal of Pharmacology. 172(5): 1250-1262.doi: 10.1111/bph.13003

129. Nakanishi M, Montrose D, Clark P, Nambiar P, Belinsky GS, Claffey K, Rosenberg D. 2008. Genetic deletion of mPGES-1 suppresses intestinal tumorigenesis. Cancer research. 68(9): 3251-3259.doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6100

130. Nabavi SF, Bilotto S, Russo GL, Orhan IE, Habtemarian S, Daglia M, Nabavi SM 2015. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cancer: lessons learned from clinical trials. Cancer and Metastasis Reviews 34(3), 359-380. doi: 10.1007/s10555-015-9572-2

131. Nechuta S, Lu W, Chen Z, Zheng Y, Gu K, Cai H, Shu X. 2011. Vitamin supplement use during breast cancer treatment and survival: a prospective cohort study. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 20(2): 262-271.doi: 10.1158/1055-

132. Nisthul A, Archana P, Anto R, Sadasivan C. (2021). Virtual screening-based identification of novel fatty acid synthase inhibitor and evaluation of its antiproliferative activity in breast cancer cells. Journal of Molecular Graphics and Modelling, 105: 107903. doi:10.1016/j.jmgm.2021.107903

133. Ockenga J, Valentini L. 2005. Anorexia and cachexia in gastrointestinal cancer. Alimentary pharmacology & therapeutics. 22(7): 583-594. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02628.x

134. Ogino S, Kawasaki T, Ogawa A, Kirkner G, Loda M, Fuchs C. 2007. Fatty acid synthase overexpression in colorectal cancer is associated with microsatellite instability, independent of CpG island methylator phenotype. Human pathology. 38(6): 842-849. doi: 10.1016/j.humpath.2006.11.018

135. Ogilvie G, Fettman M, Mallinckrodt C, Walton A, Hansen R, Davenport D, Hand M. 2000. Effect of fish oil, arginine, and doxorubicin chemotherapy on remission and survival time for dogs with lymphoma: a double-blind, randomized placebo-controlled study. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 88(8): 1916-1928.doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(20000415)88:8<1916::AID-CNCR22>3.0.CO;2-F

136. Oh, D, Bang Y. 2019. HER2-targeted therapies — a role beyond breast cancer. Nature reviews clinical oncology. 17(1): 33-48.doi:10.1038/s41571-019-0268-3

137. Pérez E, Asbun J, Reyes A, Rodríguez U. Ruiz NJ, Sánchez J, Cruz, J. 2013. Efecto de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en pacientes con cáncer. Revista del Hospital Juárez de México 80(1): 20-27. [Internet] Disponible en: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=47999

138. Pinot M, Vanni S, Pagnotta S, Laca S, Payet L, Ferreira T, Barelli H. 2014. Polyunsaturated phospholipids facilitate membrane deformation and fission by endocytic proteins. Science. 345(6197): 693-697. doi: 10.1126/science.1255288

139. Ratnayake WN, Galli C. 2009. Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism. Annals of nutrition & metabolism, 55(1): 8-43. doi: 10.1159/000228994.

140. Risso, AL. 2016. Conceptos Básicos de Nutrición en perros y gatos. Revista del Colegio de Veterinarios de la Provincia de Buenos Aires. 20(65): 29-36. [Internet]. Disponible en: https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/53482

141. Rolland Y, Van GA, Gillette S, Vellas B. 2011. Cachexia versus sarcopenia. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. 14(1): 15-21. doi: 10.1097/MCO.0b013e328340c2c2

142. Rosato R, Almenara J., Grant S. 2003. The histone deacetylase inhibitor MS-275 promotes differentiation or apoptosis in human leukemia cells through a process regulated by generation of reactive oxygen species and induction of p21CIP1/WAF1 1. Cancer research, 63(13), 3637-3645.

143. Rossi A, Boncompagni S, Dirksen R. 2009. Sarcoplasmic reticulum-mitochondrial symbiosis: bidirectional signaling in skeletal muscle. Exercise and sport sciences reviews. 37(1): 29.doi: 10.1097/JES.0b013e3181911fa4

144. Roudebush P, Davenport DJ, Novotny BJ. 2004. The use of nutraceuticals in cancer therapy. Veterinary Clinics: Small Animal Practice 34(1): 249-269. doi: 10.1016/j.cvsm.2003.09.001.

145. Rustan A, Drevon C. 2005. Fatty Acids: Structures and Properties. Encyclopedia of life sciences. [Internet]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Christian-Drevon/publication/227992501_Fatty_Acids_Structures_and_Properties/links/0046353 5f28dab7e8a000000/Fatty-Acids-Structures-and-Properties.pdf

146. SawyerM, Field C. 2010. Possible mechanisms of ω-3 PUFA anti-tumour action. En: Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids and cancer. Vol.1. p. 3-38. Springer, Dordrecht. doi: 10.1007/978-90-481-3579-0_1

147. Schlame M, Ren M. 2009. The role of cardiolipin in the structural organization of mitochondrial membranes. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-biomembranes: 1788(10): 2080-2083.doi: 10.1016/j.bbamem.2009.04.019.

148. Schley PD, Brindley DN, Field CJ. 2007. (n-3) PUFA alter raft lipid composition and decrease epidermal growth factor receptor levels in lipid rafts of human breast cancer cells. The Journal of nutrition. 137(3): 548-553.doi: 10.1093/jn/137.3.548

149. Schneider M, Wolf E. 2009. The epidermal growth factor receptor ligands at a glance. Journal of cellular physiology. 218(3): 460-466.doi: 10.1002/jcp.21635
150. Schumann J, Leichtle A, Thiery J, Fuhrmann H. 2011. Fatty acid and peptide profiles in plasma membrane and membrane rafts of PUFA supplemented RAW264. 7 macrophages. PLoS One. 6(8): e24066.doi: 10.1371/journal.pone.0024066
151. Sellem L, Srour B, Guéraud F, Pierre F, Kesse E, Fiolet T, Touvier M. 2019. Saturated, mono-and polyunsaturated fatty acid intake and cancer risk: Results from the french prospective cohort nutrinet-santé. European journal of nutrition. 58(4): 1515-1527.doi: 10.1007/s00394-018-1682-5
152. Serhan C 2014. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. Nature. 510(7503): 92-101.doi: 10.1038/nature13479
153. Serhan C, Savill J. 2005. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. Nature immunology. 6(12): 1191-1197.doi: 10.1038/ni1276
154. Serhan, C, Chiang, N., Dalli, J., & Levy, B. D. (2015). Lipid mediators in the resolution of inflammation. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 7(2): 163.doi: 10.1101/cshperspect.a016311
155. Serini S, Calviello G. 2017. Modulation of Ras/ERK and phosphoinositide signaling by long-chain n-3 PUFA in breast cancer and their potential complementary role in combination with targeted drugs. Nutrients. 9(3):185. doi:10.3390/nu9030185
156. Shay J, Wright W. 2000. Hayflick, his limit, and cellular ageing. Nature reviews Molecular cell biology. 1(1): 72-76. doi: 10.1038/35036093
157. Shelton SN, Dillard CD, Robertson JD. 2010. Activation of caspase-9, but not caspase-2 or caspase-8, is essential for heat-induced apoptosis in Jurkat cells. Journal of Biological Chemistry. 285(52): 40525-40533. doi:10.1074/jbc.M110.167635
158. Shinko D, Diakos C, Clarke S, Charles K. 2017. Cancer-related systemic inflammation: the challenges and therapeutic opportunities for personalized medicine. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 102(4): 599-610.doi: 10.1002/cpt.789
159. Simopoulos AP. 2006. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. Biomedicine & pharmacotherapy. 60(9): 502-507. doi: 10.1016/j.biopha.2006.07.080
160. Simopoulos, A. P., & DiNicolantonio, J. J. (2016). The importance of a balanced ω-6 to ω-3 ratio in the prevention and management of obesity. Open heart, 3(2), e000385. doi: 10.1136/openhrt-2015-000385
161. Snaebjornsson MT, Janaki-Raman S, Schulze A. 2020. Greasing the wheels of the cancer machine: the role of lipid metabolism in cancer. Cell metabolism 31(1), 62-76. doi: 10.1016/j.cmet.2019.11.010

162. Soldati L, Di Renzo L, Jirillo E, Ascierto P, Marincola F, De Lorenzo A. 2018. The influence of diet on anti-cancer immune responsiveness. Journal of translational medicine. 16(1): 1-18. doi: 10.1186/s12967-018-1448-0.

163. Sorensen L, Thorlacius O, Rasmussen H, Lundbye S, Calder P, Lindorff K, Schmidt E. 2014). Effects of perioperative supplementation with omega-3 fatty acids on leukotriene B(4) and leukotriene B(5) production by stimulated neutrophils in patients with colorectal cancer: A randomized, placebo-controlled intervention trial. Nutrients. 6(1):4043–4057. doi: 10.3390/nu6104043.

164. Spencer L, Mann C, Metcalfe M, Webb M. Pollard C, Spencer D, Dennison A. 2009. The effect of omega-3 FAs on tumour angiogenesis and their therapeutic potential. European Journal of Cancer. 45(19): 2077–2086.doi: 10.1016/j.ejca.2009.04.026

165. Sulciner M, Serhan C, Gilligan M, Mudge D, Chang J, Gartung A, Panigrahy D. 2018. Resolvins suppress tumor growth and enhance cancer therapy. Journal of Experimental Medicine. 215(1): 115-140.doi: 10.1084/jem.20170681

166. Stephenson J, Al-Taan O, Arshad A, Morgan B, Metcalfe M, Dennison A. 2013. The multifaceted effects of omega-3 polyunsaturated Fatty acids on the hallmarks of cancer. Journal of lipids, 2013. [Internet]. Disponible en: https://www.hindawi.com/journals/jl/2013/261247/

167. Szlasa W, Zendran I, Zalesińska A, Tarek M, Kulbacka J. 2020. Lipid composition of the cancer cell membrane. Journal of Bioenergetics and Biomembranes. 52(5): 321-342.doi: 10.1007/s10863-020-09846-4

168. Talvas J, Garrait G, Goncalves N, Rouanet J, Vergnaud J, Kwiatkowski F, Vasson M. 2015. Immunonutrition stimulates immune functions and antioxidant defense capacities of leukocytes in radiochemotherapy-treated head & neck and esophageal cancer patients: a double-blind randomized clinical trial. Clinical nutrition. 34(5): 810-817. doi: 10.1016/j.clnu.2014.12.002

169. Tisdale MJ. 2009. Mechanisms of cancer cachexia. Physiological reviews 89(2): 381-410. doi: 10.1152/physrev.00016.2008

170. Tisdale MJ. 2010. Are tumoral factors responsible for host tissue wasting in cancer cachexia? Future oncology. 6(4): 503-513.doi: doi.org/10.2217/fon.10.20

171. Tull S, Yates C, Maskrey B, O'Donnell V, Madden J, Grimble R, Calder P, Nash G, Rainger G. 2009. Omega-3 Fatty acids and inflammation: novel interactions reveal a new step in neutrophil recruitment. PLoS Bioogyl. 7(8):e1000177. doi: 10.1371/journal.pbio.1000177

172. Valenzuela R, Tapia G, González M, Valenzuela A. 2011. Ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. Revista chilena de nutrición 38(3): 356-367. doi: 10.4067/S0717-75182011000300011

173. Vander, MG, Cantley LC, Thompson CB. 2009. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. Science 324(5930): 1029-1033. doi: 10.1126/science.1160809

174. Vasudevan A, Yu Y, Banerjee S, Woods J, Farhana L, Rajendra S, Patel A, Dyson G, Levi E, Rao-Maddipati K, Nangia-Makker P. 2014. Omega-3 fatty acid is a potential preventive agent for recurrent colon cancer. Cancer prevention research. 7(11): 1138-1148.doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0177

175. Villa S, Márquez M, Camargo M. 2018. Actividad citotóxica y genotóxica de ácidos grasos omega en células de cáncer de próstata PC-3. Iatreia. 31(4): 351-361.doi: 10.17533/udea.iatreia.v31n4a02

176. Virizuela JA, Camblor M, Luengo LM, Grande E, Álvarez J, Sendrós MJ, Ocón MJ. 2018. Nutritional support and parenteral nutrition in cancer patients: an expert consensus report. Clinical and Translational Oncology. 20(5): 619-629. doi: 10.1007/s12094-017-1757-4

177. Wang D, DuBois R. 2010. Eicosanoids and cancer. Nature reviews cancer. 10(3): 181-193. Doi: doi.org/10.1038/nrc2809

178. Wang W, Yang H, Johnson D, Gensler C, Decker E, Zhang G. 2017. Chemistry and biology of ω-3 PUFA peroxidation-derived compounds. Prostaglandins & other lipid mediators. 132(1): 84-91. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2016.12.004

179. Waris, G., & Ahsan, H. (2006). Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. Journal of carcinogenesis, 5, 14.

180. Wassall S y Stillwell W. 2009. Polyunsaturated fatty acid–cholesterol interactions: domain formation in membranes. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes 1788(1): 24-32. doi: 10.1016/j.bbamem.2008.10.011

181. Wenk C. 2001. The role of dietary fibre in the digestive physiology of the pig. Animal Feed Science and Technology 90(1): 21-33. doi: 10.1016/S0377-8401(01)00194-8

182. Williams C, Whitley B, Hoyo C, Grant D, Iraggi J, Newman K, Gerber L, Taylos L, Mckeever M, Freedland S. 2011. A high ratio of dietary n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of prostate cancer. Nutrition research 31(1): 1-8.doi: 10.1016/j.nutres.2011.01.002

183. Wu G, Bazer FW, Davis TA, Kim SW, Li P, Rhoads JM, Yin Y. 2009. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. Amino acids 37(1): 153-168. doi: 10.1007/s00726-008-0210-y

184. Xie Y, Chen Y, Fang J. (2020). Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. Signal transduction and targeted therapy. 5(1): 1-30.
185. Xu Y, Qian S. 2014. Anti-cancer activities of ω-6 polyunsaturated fatty acids. Biomedical journal. 37(3): 112. doi: 10.4103/2319-4170.131378
186. Yan M, Parker BA, Schwab R, Kurzrock R. 2014. HER2 aberrations in cancer: implications for therapy. Cancer treatment reviews. 40(6): 770-780.doi: 10.1016/j.ctrv.2014.02.008
187. Yang F, Chen GX. 2018. Production of extracellular lysophosphatidic acid in the regulation of adipocyte functions and liver fibrosis. World journal gastroenterol. 24(36):4132–4151. doi:10.3748/wjg.v24.i36.4132.
188. Zadra G, Loda M. 2018. Metabolic vulnerabilities of prostate cancer: diagnostic and therapeutic opportunities. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 8(10): 1-19.doi: 10.1101/cshperspect.a030569
189. Zhou X, Wang JL, Lu J, Song Y, Kwak KS, Jiao Q, Han HQ. 2010. Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. Cell 142(4): 531-543. doi: 10.1016/j.cell.2010.07.011
190. Zitvogel L, Galluzzi L, Viaud S, Vétizou M, Daillère R, Merad M, Kroemer G. 2015. Cancer and the gut microbiota: an unexpected link. Science translational medicine. 7(271).doi: 10.1126/scitranslmed.3010473
191. Zoran D. 2003. Nutritional management of gastrointestinal disease. Clinical techniques in small animal practice 18(4): 211-217. doi: 10.1016/S1096-2867(03)00074-4
192. Zorzano A. 2009. Regulation of mitofusin-2 expression in skeletal muscle. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. 34(3): 433-439.doi: 10.1139/H09-049