

## ARTÍCULOS

# Estrategias alternativas contra la reprogramación metabólica y la síntesis de proteínas en el cáncer

*Alternative strategies against metabolic reprogramming and protein synthesis in cancer*

**Alejandro Schcolnik-Cabrera**

ORCID: 0000-0001-7734-3253, [schcolni@ualberta.ca](mailto:schcolni@ualberta.ca)

Investigador posdoctoral, Departamento de Microbiología Médica e Inmunología,  
Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Alberta, Canadá

Recepción: 24/03/25. Aceptación: 12/08/25. Publicación: 09/12/25.

## RESUMEN

Este artículo examina la reprogramación metabólica en el cáncer y cómo la síntesis de proteínas está interconectada en este proceso, destacando estrategias alternativas que podrían ayudar a interrumpir estos ejes y ofrecer tratamientos más efectivos y específicos. Al centrarse en el metabolismo oncológico, es posible abrir la puerta a terapias menos invasivas sin afectar significativamente la salud sistémica, lo cual ocurre comúnmente con terapias habituales. Aunque aún se requiere más investigación al respecto, la inhibición conjunta de estas rutas promete ser una vía satisfactoria para el tratamiento contra el cáncer, en particular para las formas resistentes a terapias convencionales.

## PALABRAS CLAVE

cáncer, síntesis de proteínas, reprogramación metabólica, energía, metabolismo oncológico

## ABSTRACT

This article examines metabolic reprogramming in cancer, and how protein synthesis is interconnected in this process, highlighting alternative strategies that could help disrupt these axes and offer more effective and targeted treatments. By aiming to oncological metabolism, it is possible to open the door to less invasive therapies without significantly affecting systemic health, which commonly occurs when following standard treatments. Although further research is still required, the simultaneous inhibition of these pathways is a promising avenue for the treatment cancer, particularly for forms resistant to conventional therapies.

## KEYWORDS

cancer, protein synthesis, metabolic reprogramming, energy, oncology metabolism

### Características generales del cáncer

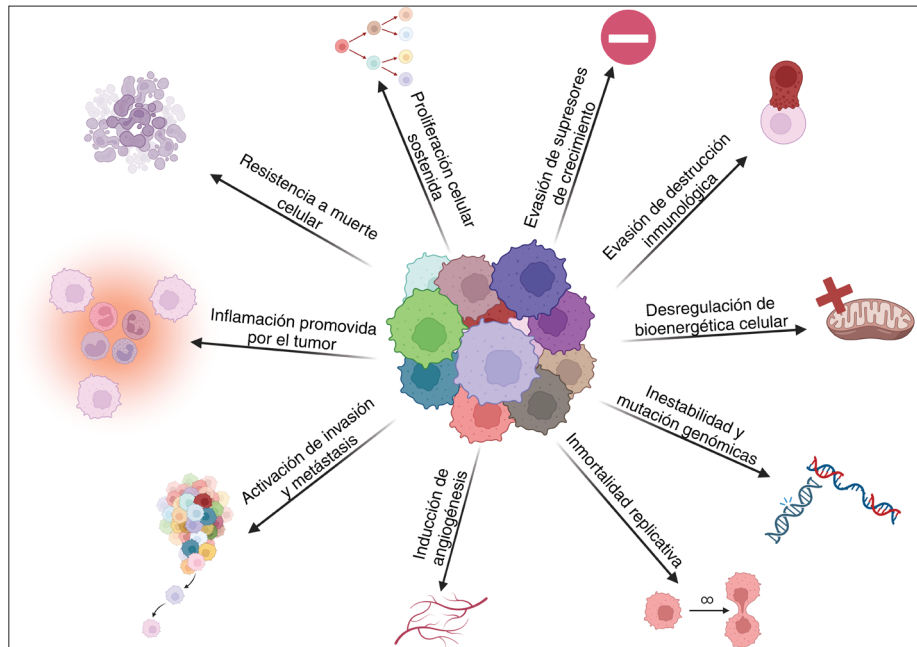
En los tiempos de rápidos avances en que vivimos es fácil olvidar que existen padecimientos crónicos de los cuales debemos cuidarnos. Entre ellos, las enfermedades como el cáncer aquejan sin distinción y la posibilidad de que nos afecte una condición de este tipo requiere de nuestra preparación, tratarnos en caso de ser necesario y, muy importante, conocer qué es el cáncer para saber a qué nos enfrentamos.

Desde tiempos inmemoriales, la palabra *cáncer* ha infundido temor a familiares y amistades de la persona afectada, así como para ella misma. El registro más antiguo de pacientes con esta enfermedad se remonta a cinco mil años en Egipto, aproximadamente. En el papiro de Edwin Smith se registraron ocho casos de tumores mamarios y se indicó que “no había tratamiento para este padecimiento” (Hadju, 2011); sin embargo, lo más probable es que el cáncer haya acompañado a la humanidad desde mucho tiempo antes.

De manera sencilla, el término *cáncer* engloba aquellas enfermedades en las que las células se dividen de forma anormal y sin control, con el potencial de invadir otros tejidos — conjuntos de células— en un proceso conocido como *metástasis*. A diferencia de las células normales, cuyo crecimiento está controlado y las cuales tienen un periodo de vida definido, las células cancerosas *se rebelan* y continúan creciendo a voluntad. El cáncer no aqueja solamente a humanos, ya que todos los integrantes del reino animal, desde perros hasta demonios de Tasmania, son proclives a desarrollarlo. Incluso algunos investigadores del Centro para la Artritis del Noreste de Ohio, en Estados Unidos, en 2003 reportaron evidencias de tumores de tipo hemangioma, fibroma y osteoblastoma en vértebras de diferentes familias de dinosaurios (Rothschild et al., 2003). Por lo tanto, parece que el cáncer ha acompañado a la vida misma a través de la evolución.

En el año 2000, Douglas Hanahan y Robert A. Weinberg publicaron un artículo que bien podría ser considerado de lectura obligada para toda persona estudiosa del cáncer. En este trabajo, los autores resumen seis características biológicas que se adquieren durante el desarrollo de tumores: proliferación celular permanente; capacidad de evadir los supresores tumorales, los cuales evitan que las células sanas se conviertan en células malignas; resistencia a un tipo de muerte celular conocida como *apoptosis*, en la cual, en condiciones normales, las células dañadas se destruyen a sí mismas; potencial ilimitado para replicarse; formación de nuevos vasos sanguíneos para otorgar nutrientes de manera continua, y activación de metástasis (Hanahan y Weinberg, 2000). Aunque su trabajo fue muy amplio, en 2011 se publicó una versión actualizada donde se incluyeron dos características adicionales, las cuales son ahora el centro de ávidas investigaciones para proveer terapias novedosas y altamente selectivas contra las células malignas: la resistencia a la destrucción por parte de las células del sistema inmunitario y la reprogramación metabólica (Hanahan y Weinberg, 2011) (figura 1, p. 3).

**Figura 1**  
**Características del cáncer**



Representación de las propiedades celulares elementales de las células malignas.

Fuente: Basado en Hanahan y Weinberg, 2011. Creado con BioRender.

### Reprogramación metabólica

La reprogramación metabólica puede entenderse como aquellos cambios que realizan las células para adaptarse a nuevas condiciones energéticas (Faubert et al., 2020). Dicho de otra forma, si una célula consume algún azúcar de manera habitual, como la glucosa, para obtener energía a través del proceso celular conocido como *glucólisis*, al reprogramarse es posible que prefiera utilizar grasas, como el palmitato, o aminoácidos, como la glutamina, a través del proceso mitocondrial llamado *fosforilación oxidativa* (OXPHOS, en inglés) (figura 2, p. 5).

El proceso de reprogramación metabólica es normal en determinadas condiciones, como cuando las células T pertenecientes al sistema inmunitario se activan rápidamente para destruir agentes extraños, como parásitos y hongos, e infectan al organismo; sin embargo, las células tumorales suelen utilizar esta estrategia para ajustarse a limitaciones en sus fuentes de energía. Al igual que las células sanas, las células malignas dependen de energía para subsistir (Schcolnik-Cabrera et al., 2021); sin embargo, ya que estas últimas se replican de manera constante y sin control, su consumo energético es aún mucho mayor. El hambre por obtener nutrientes en el cáncer es responsable, en parte, de redirigir nuevos

vasos sanguíneos hacia sí para que, de esta manera, las moléculas energéticas que viajan por la circulación puedan llegar en cantidades mayores al tumor (Jiménez-Valerio y Casanovas, 2017; Pinheiro et al., 2015). Esto, sin embargo, deja sin energía al resto de las células sanas del organismo y limita su capacidad de destruir al tumor.

En algún momento es posible que se agoten las fuentes de nutrientes en el paciente con cáncer, y no sólo para las células sanas sino para las malignas también. Las células malignas, que tal vez estén acostumbradas a su dieta favorita de glucosa, deben tomar una elección: adaptarse o morir. Las células que consiguen ser *flexibles* en su alimentación y que aceptan consumir fuentes alternativas, como grasas y aminoácidos, amplían sus posibilidades de obtener energía (Morandi e Indraccolo, 2017). Con más energía se replican más, se hacen más resistentes a los tratamientos habituales, como las quimioterapias, y tienen mayor éxito para diseminarse en el cuerpo.

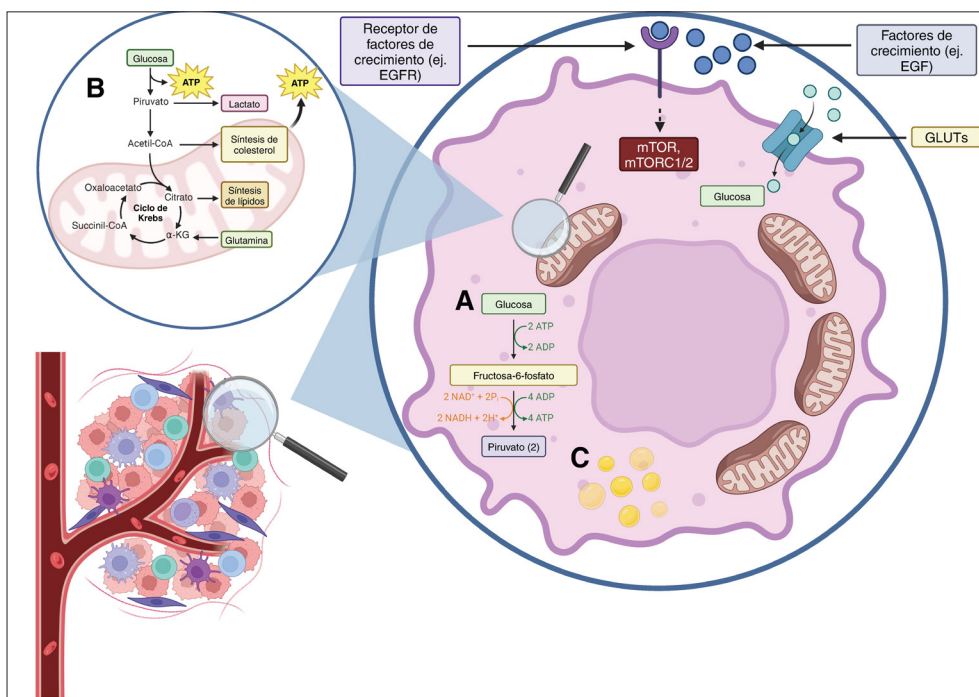
De manera general, las adaptaciones asociadas a la reprogramación metabólica pueden englobarse a continuación.

#### *Glucólisis aeróbica*

Independientemente del nivel de oxigenación en el microambiente tumoral, las células tumorales suelen preferir la glucólisis, que es un proceso celular que normalmente no requiere oxígeno y que se realiza en el citosol. Este fenómeno, en el cual las células malignas consumen glucosa aun cuando hay oxígeno en su microambiente, es conocido como *glucólisis aeróbica* o *efecto Warburg*, en honor a su descubridor (Liberti y Locasale, 2016). La glucólisis es un proceso rápido y otorga energía fácilmente a la célula cancerosa mediante la captación y el metabolismo de glucosa extracelular, además de proveer diversas moléculas indispensables para sintetizar otros intermediarios de importancia para fomentar la división celular, por ejemplo, nucleótidos, a través de la vía de pentosa fosfato (Patra y Hay, 2014).

Por tal motivo, para asegurar un flujo continuo de glucosa y su metabolismo, las células malignas pueden incrementar la expresión de enzimas clave en el proceso glucolítico, como las hexoquinas (HK) y los transportadores de glucosa (GLUT), e incluso hacerse independientes del efecto de insulina y su receptor para asegurar una entrada permanente de glucosa y asegurar la generación de la *moneda energética* trifosfato de adenosina (ATP), requerida para sostener la mayoría de las reacciones celulares dependientes de energía (Yadav et al., 2024); sin embargo, el proceso de glucólisis sólo genera de dos a cuatro moléculas de ATP por molécula de glucosa metabolizada (Yetkin-Arik et al., 2019). Adicionalmente, las células madre cancerosas, que son las principales responsables de la división celular infinita en tumores, suelen utilizar la glucólisis aeróbica como su fuente energética preferida, como en el caso del tumor cerebral glioblastoma multiforme, altamente maligno (Hawly et al., 2024).

**Figura 2**  
**Rutas metabólicas habituales en cáncer**



Representación de una célula cancerígena dentro del microambiente tumoral, alrededor de un vaso sanguíneo, a través del cual puede recibir múltiples nutrientes. La célula cancerígena puede reaccionar a estímulos externos, como factores de crecimiento, a través de sus receptores en la membrana; sin embargo, es igualmente posible que la célula maligna no requiera de factores de crecimiento y se active por sí sola. Río abajo de los receptores, mTOR y sus complejos (mTORC1 y mTORC2) pueden activarse, modulando a su vez rutas metabólicas, como la glucólisis y la fosforilación oxidativa. Dentro de las rutas metabólicas, la célula puede captar glucosa a través de los transportadores GLUT y llevar a cabo la glucólisis en el citoplasma (A), o utilizar diferentes metabolitos para nutrir el ciclo de Krebs y realizar la fosforilación oxidativa (OXPHOS) en la mitocondria (B). A través de la ruta mitocondrial, la célula puede sintetizar más metabolitos dependiendo de sus necesidades, como colesterol y lípidos. Todas las rutas metabólicas pueden generar energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP), indispensable para todas las actividades celulares. Adicionalmente, algunas células malignas pueden tener gotas lipídicas (C), donde almacenan lípidos para usos futuros.

Fuente: Akram, 2013; Cluntun et al., 2017; Gatenby y Gillies, 2004; Mossmann et al., 2018;

Paul et al., 2022; Santos et al., 2012. Creado con BioRender.

### *Metabolismo lipídico*

En el contexto tumoral, el metabolismo lipídico se reprograma de manera sustancial para satisfacer las necesidades bioenergéticas y estructurales de las células malignas. A diferencia de los 36-38 ATP que se pueden obtener a partir de una molécula de glucosa, mediante el proceso completo de glucólisis-ciclo de Krebs-OXPHOS, la oxidación de una molécula de palmitato por medio del proceso conocido como  $\beta$ -oxidación es energéticamente más favorable, pues provee a la célula de 108 moléculas de ATP (Chandel, 2021; Hawly et al., 2024; Yetkin-Arik et al., 2019). Las células cancerosas incrementan tanto la captación como la síntesis de ácidos grasos, esencialmente mediante la sobreexpresión de transportadores clave, como CD36, y de enzimas cruciales, como la sintasa de ácidos grasos (FASN) y la acetil-CoA carboxilasa (ACC) (Bian et al., 2021; Chen et al., 2023; Flavin et al., 2010; Schcolnik-Cabrera et al., 2018).

Los lípidos, además de ser utilizados como fuentes alternativas de energía, son componentes estructurales para membranas celulares, los cuales permiten el crecimiento rápido y la división celular. Adicionalmente, su almacenamiento en forma de gotas lipídicas ofrece una reserva energética estratégica (Basso et al., 2025), esencial en ambientes tumorales con fluctuaciones nutricionales, como en el cáncer de mama resistente a quimioterapia (Ward et al., 2025). En efecto, el fenómeno de reprogramación lipídica está asociado con la resistencia terapéutica: las células tumorales cargadas de lípidos muestran una mayor capacidad de sobrevivir frente a tratamientos convencionales, en parte por la disponibilidad inmediata de energía y en parte por su capacidad de modular el estrés oxidativo, esencial en el arsenal inmunitario contra las células malignas (Petan, 2020).

### *Metabolismo de aminoácidos*

El consumo de aminoácidos es una característica esencial del metabolismo tumoral. De todos ellos, la glutamina destaca como el aminoácido más relevante para las células malignas. A través de un proceso conocido como *glutaminólisis*, la glutamina se desamina para producir el aminoácido glutamato y, posteriormente,  $\alpha$ -ketoglutarato ( $\alpha$ -KG), un intermediario del ciclo de Krebs que sostiene la producción de energía y los precursores biosintéticos para múltiples vías celulares (Jin et al., 2023).

El proceso del metabolismo de la glutamina para nutrir el ciclo de Krebs es conocido como *anaplerosis*, y es muy común en tumores como el cáncer de páncreas y el melanoma (Gonçalves et al., 2020; Li et al., 2021; Scott et al., 2011), donde de manera habitual se complementa con glucólisis aeróbica: mientras que la glucosa se metaboliza en el citosol, sin ser procesada en la mitocondria a través del ciclo de Krebs y OXPHOS, la glutamina mantiene activo al ciclo de Krebs y, por lo tanto, realiza la función energética mitocondrial que la glucosa tendría en células sanas (Chen et al., 2018).

Además de la glutamina, otros aminoácidos, como la serina, glicina, leucina y arginina, desempeñan funciones específicas en el crecimiento tumoral. La serina y la glicina alimentan rutas metabólicas, como la vía de un carbono, crítica para la síntesis de nucleótidos y la metilación del ácido desoxirribonucleico (DNA, en inglés), mientras que la arginina contribuye a la síntesis de poliaminas, esenciales para la proliferación celular (Pan et al., 2020; Zhu et al., 2025).

Más allá de su función como precursores biosintéticos, los aminoácidos también regulan de forma directa rutas de señalización. Por ejemplo, su disponibilidad, como en el caso de la leucina, es esencial para la movilización de la diana de rapamicina en células de mamíferos (mTOR) y para su activación en la forma de mTORC1 (complejo de mTOR 1), que coordina la síntesis proteica en respuesta a nutrientes y a la situación energética no sólo en células sanas, sino también en cáncer y otras enfermedades, como diabetes y Alzheimer (Son et al., 2019). De esta manera, los aminoácidos no sólo nutren físicamente la célula maligna, sino que actúan como señales moleculares que impulsan su crecimiento. Por todo lo anterior, la investigación centrada en entender y detener la reprogramación metabólica en el cáncer es un importante objeto de estudio en la actualidad.

Conviene preguntarse ahora para qué necesita una célula tanta energía. Uno de los procesos celulares que consume más energía en todas las células, tanto en las sanas como en las malignas, es la formación de nuevas proteínas, evento conocido como *síntesis proteica* (Lindqvist et al., 2018). Las proteínas, que se conforman por aminoácidos, son las moléculas con mayor variedad de funciones en el cuerpo. Pueden servir como estructuras para mantener la forma de la célula, para transportar oxígeno, para reparar tejido dañado, para defendernos frente a agentes nocivos, para fungir como hormonas, entre otras. Y las células tumorales, al replicarse más, necesitan más proteínas que sus contrapartes sanas (Lee et al., 2021). Es esperable, entonces, que el mecanismo de síntesis proteica en las células sanas sea fuertemente regulado, ya que, si no se requiere crear nuevas proteínas, no se producen. En cambio, en las células malignas las regulaciones quedan de lado, por lo que se producen nuevas proteínas de forma constante, con las que se pueden realizar todas las funciones que se requieran.

### **Producción de proteínas**

De acuerdo con el dogma central de la biología, la síntesis proteica sigue el camino DNA-ácido ribonucleico (RNA, en inglés)-proteína. Así, la información contenida en nuestros genes en el DNA señala qué RNA debe producirse. Finalmente, este RNA indica qué proteína se debe sintetizar. De acuerdo con Brandon Ho, quien en 2018 publicó un artículo en el que calculó cuántas proteínas suele haber en promedio en cada célula, usando la levadura de la cerveza como modelo de estudio, suelen existir mil y diez mil proteínas por célula en condiciones de máxima tasa de crecimiento (Ho et al., 2018). Para que el paso final en la síntesis proteica



pueda darse, y para que este número sea alcanzable, es necesario que el RNA indique claramente qué proteína se necesita producir en cada momento.

Existen tres principales tipos de RNA: el RNA mensajero (mRNA), el RNA de transferencia (tRNA) y el RNA ribosomal (rRNA). El mRNA es el encargado de llevar la información desde el núcleo celular, que es donde se encuentra contenido el DNA, hacia los ribosomas, sitio donde se realiza la síntesis de proteínas. Los ribosomas se encuentran en el citoplasma de la célula, ya sea formando complejos por sí mismos o adheridos a otras estructuras subcelulares, como las mitocondrias (Kim et al., 2017), y se conforman por múltiples subunidades de rRNA. A su llegada al ribosoma, el mRNA le muestra qué proteína se debe formar y el tRNA va añadiendo uno por uno cada aminoácido hasta que se haya creado la proteína necesaria (Vicens y Kieft, 2022).

Una vez que se ha formado la proteína, ésta es empleada en el proceso que se requiera en ese momento en la célula, y otra nueva proteína podrá formarse mientras tanto en el ribosoma (Jia et al., 2024; Tahmasebi et al., 2019). El proceso de síntesis proteica, desde la elongación ribosomal hasta el ensamblaje de proteínas, es altamente costoso desde el punto de vista energético, al requerirse altas cantidades de ATP y trifosfato de guanosina (GTP), el cual funge como otra fuente energética relevante en la célula (Abel y Jurnak, 1996; Jewett et al., 2009; Nagao et al., 2023). Ya que las células malignas se dividen constantemente, deben incrementar su maquinaria traduccional para sostener su crecimiento y evadir la muerte (Ebright et al., 2020), por lo que ser capaces de realizar la reprogramación metabólica les permite obtener energía de diversas fuentes en todo momento.

Una célula maligna con altas concentraciones de proteínas, y, por lo tanto, con una maquinaria de síntesis proteica muy eficiente, resulta difícil de destruir. Investigaciones dirigidas a estudiar las funciones de proteínas específicas nos han permitido entender mejor este fenómeno. Si al paciente oncológico le están aplicando un esquema quimioterapéutico para reducir el tamaño del tumor, eso no importa: la célula maligna produce nuevas proteínas en su membrana celular, en forma de bombas, para sacar el fármaco hacia el exterior y evitar ser atacada por él (Borst, 2012). Y si las células T del sistema inmunitario intentan matar a la célula tumoral, ella responde generando proteínas como el ligando 1 de muerte programada (PD-L1), que desactivan la célula T y, de esta manera, la célula maligna evade ser destruida (Shi et al., 2013).

¿Pero cómo impide la célula cancerosa su autodestrucción? El proceso de muerte celular programada, o *apoptosis*, es obligatorio para las células sanas que, por algún motivo, dejan de ser útiles para el funcionamiento del organismo. Para las células cancerosas, sortear la muerte celular programada es fácil: pueden sintetizar cantidades muy elevadas de proteínas de la familia proteína B cell lymphoma 2 (BCL-2), asociadas con mecanismos de supervivencia (Hardwick y Soane, 2013), y *olvidan* que deben destruirse a sí mismas. Si la célula maligna quiere seguirse dividiendo, basta con que incremente la cantidad de proteínas



que promueven la progresión del ciclo celular, como ciclina D3 (Wang et al., 2017), para dejar atrás a las células sanas en la carrera de la división celular. Y si la célula maligna busca metastatizar, al sintetizar altas concentraciones de proteínas como WNT o  $\beta$ -catenina se despierta de sus hermanas en el tumor y migra para buscar un nuevo hogar en el cuerpo donde pueda implantarse para continuar la progresión del cáncer (Zhang y Wang, 2020).

### Mecanismos cruzados

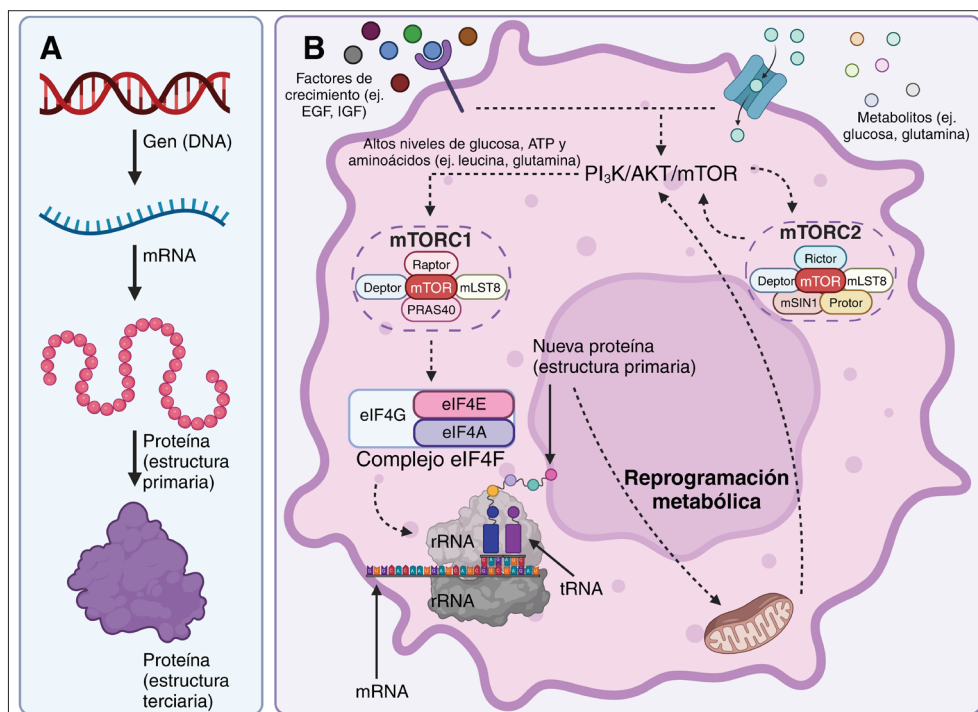
La relación entre el metabolismo celular y la síntesis de proteínas en el cáncer no es meramente secuencial, sino que responde a una compleja red de regulación cruzada que integra sensores energéticos, disponibilidad de nutrientes y factores oncogénicos. Entre los reguladores clave de esta interacción destacan las rutas asociadas a mTORC1, a las proteínas quinasa activada por AMP (AMPK) y quinasa no depresible de control general 2 (GCN2)/factor de iniciación eucarionte (eIF)2 $\alpha$ , así como a la acción de oncometabolitos, como 2-hidroxiglutarato (2-HG).

El complejo mTORC1 actúa como un regulador maestro que integra señales de nutrientes y energía. En condiciones de abundancia energética y con suficientes reservas de aminoácidos clave, como leucina y glutamina, promueve la síntesis proteica al activar factores de iniciación de la traducción, como el complejo eIF4F, mediante un proceso celular conocido como *fosforilación*. A través de la transferencia de fosfatos a las moléculas proteína de unión a eIF4E 1 (4E-BP1) y a la proteína ribosómica S6-quinasa (S6K), mTORC1 regula la síntesis global de proteínas en la célula. Además, facilita la captación de aminoácidos y estimula las rutas esenciales para el crecimiento tumoral, como la biosíntesis de lípidos y nucleótidos (Scholnik-Cabrera y Juárez-López, 2022). De esta manera, mTORC1 coordina la actividad biosintética de la célula maligna en función del entorno nutricional, como ocurre en tumores de estómago, esófago, páncreas y melanoma (Marques-Ramos y Cervantes, 2023; Yang et al., 2014; Wu et al., 2022).

En contraste, la quinasa AMPK se activa en condiciones de estrés energético, cuando los niveles de ATP son bajos. De hecho, normalmente pueden verse efectos contrarios entre mTORC1 y AMPK: mientras uno está activado, el otro está inhibido. La activación de AMPK induce un metabolismo de tipo catabólico, lo que favorece la generación de ATP y no su consumo, por lo que los procesos anabólicos, como la síntesis proteica —y, por lo tanto, la actividad de mTORC1—, se ven restringidos (Al-Kuraishy et al., 2025). Esto se logra mediante la inhibición de mTORC1, que limita el ensamblaje del complejo de iniciación de la traducción y reduce la capacidad proliferativa de la célula tumoral.

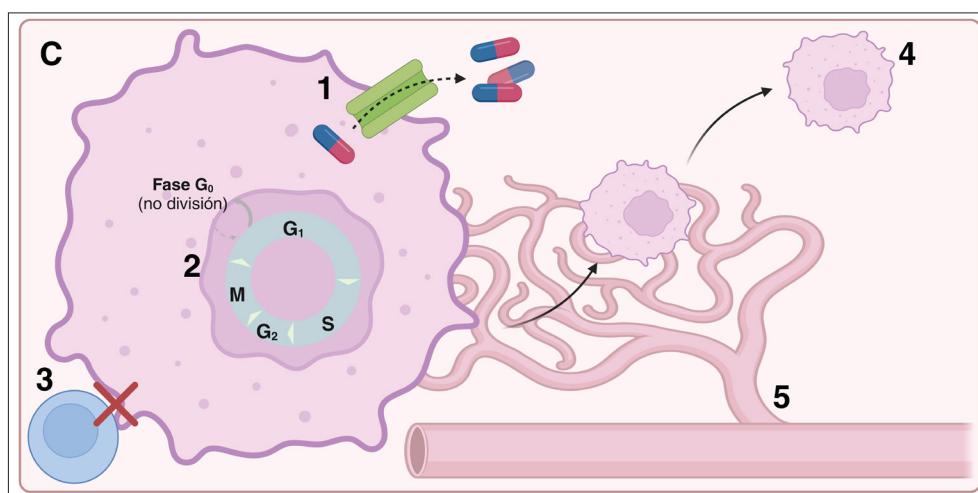
Otro mecanismo fundamental es el eje GCN2/eIF2 $\alpha$ . eIF2 es indispensable para los pasos iniciales de la síntesis de mRNA, necesaria para traducir las señales del DNA a proteínas. En condiciones de limitación de aminoácidos, el sensor GCN2 se activa y fosforila a eIF2 $\alpha$ , lo que

**Figura 3**  
**Asociación entre la síntesis de proteínas y el metabolismo del cáncer**



Representación de la central de la biología donde el DNA se transcribe a mRNA, el cual se traduce a una secuencia de aminoácidos (proteína, estructura primaria) y, finalmente, esa secuencia adquiere una estructura tridimensional funcional (proteína, estructura terciaria) (A). Cuando la célula cancerígena adquiere energía, ya sea por estímulo de factores de crecimiento o por la internalización de metabolitos en el microambiente tumoral, se activa la cascada de señalización intracelular PI<sub>3</sub>K/AKT/mTOR. Cuando la célula censa que tiene suficientes niveles de glucosa, energía en forma de ATP y aminoácidos específicos, como leucina y glutamina, activa la maquinaria transcripcional precipitada por el complejo mTORC1 y los factores de iniciación eucarióticos (eIFs), los cuales forman el complejo eIF4F. Éste promueve la síntesis de proteína a través del ensamblaje de los diferentes RNA (tRNA, mRNA, rRNA, entre otros). Las proteínas nacientes son utilizadas, por ejemplo, para la reprogramación metabólica en la célula. Este proceso activa nuevamente la cascada PI<sub>3</sub>K/AKT/mTOR. Dependiendo del estado nutricional de la célula, puede activarse el complejo mTORC2, el cual regula y puede limitar la síntesis de proteínas (B).

*Continúa en la siguiente página...*



Algunos efectos de la reprogramación metabólica en células cancerígenas (c) incluyen la resistencia a la quimioterapia (1); promoción de la división celular, inestabilidad genómica, inmortalidad y resistencia a la apoptosis (2); resistencia frente a la destrucción inmune y estímulo de la inflamación en el microambiente tumoral (3); migración y metástasis (4), y promoción de angiogénesis (5).

Fuente: Hao et al., 2020; Lindqvist et al., 2018; Pelletier et al., 2015;

Scholnik-Cabrera y Juárez-López, 2022; Tufail et al., 2024. Creado con BioRender.

lleva a una reducción global de la traducción proteica; no obstante, este mismo eje favorece la traducción selectiva de mRNA que codifican las proteínas adaptativas, lo que facilita la supervivencia celular bajo estrés nutricional en tumores como el prostático (Cordova et al., 2022).

Adicionalmente, existen moléculas conocidas como *oncometabolitos*, que son metabolitos que pueden contribuir con el desarrollo maligno. Un caso muy conocido es 2-HG, el cual es estructuralmente similar a  $\alpha$ -KG y, por lo tanto, puede interferir con el proceso habitual del ciclo de Krebs, al alterar la ruta de generación energética mitocondrial asociada con OXPHOS. Pero no sólo eso, sino que también genera alteraciones en la regulación epigenética y metabólica de la célula tumoral. Este compuesto inhibe enzimas dependientes de  $\alpha$ -KG, lo cual modifica la expresión génica y la síntesis de proteínas, al afectar procesos como la metilación del DNA y la modificación de histonas. Tumores como la leucemia mieloide aguda y los gliomas suelen presentar mutaciones en la enzima isocitrato deshidrogenasa (IDH), con lo que se acumula 2-HG en la célula y se desatan esos efectos (Cohen et al., 2013; Raimondi et al., 2022).

En conjunto, estos mecanismos establecen un circuito de retroalimentación positiva en el cual el metabolismo energético y la maquinaria traduccional se potencian de forma mutua, con lo cual contribuyen al crecimiento, la supervivencia y la diseminación del cáncer.

### Terapias futuras

La síntesis proteica, como se comentó en líneas previas, es un mecanismo celular que demanda un consumo de energía elevado. Por lo tanto, la síntesis proteica y el metabolismo energético son procesos altamente interrelacionados y uno no puede existir sin el otro. Esta premisa no es más cierta sino en el cáncer. En múltiples investigaciones se ha visto que, al bloquear la síntesis de proteínas en el ribosoma, y en particular al dirigirse contra elementos reguladores de la actividad del mRNA, como los eIFs, se impide que la célula maligna pueda generar energía (Chan et al., 2019; Ruan et al., 2020; Webb et al., 2020).

Pero no sólo esto: también se limita su reprogramación metabólica. De esta forma, se bloquea su capacidad de captar nutrientes para continuar en crecimiento y se evita que pueda buscar fuentes alternas de alimento. Sin los nutrientes necesarios la célula cancerosa no se divide, no hace metástasis, y es blanco fácil para ser destruida; sin nutrientes, la célula maligna es incapaz de evadir mecanismos de daño celular, y, eventualmente, un tratamiento adicional, como el quimioterapéutico, puede destruirla. Incluso sin agregar quimioterapia es posible que el propio sistema inmunitario ataque de manera eficaz la célula cancerosa, ya que ésta no podrá contar con reservas energéticas suficientes para esquivar la acción inmune (Schcolnik-Cabrera et al., 2019).

Por otro lado, también se ha demostrado lo opuesto: al inhibir de manera directa la reprogramación metabólica, la célula maligna no sólo cursa con un bloqueo energético (Schcolnik-Cabrera et al., 2020), sino que además es incapaz de generar nuevas proteínas (Fooks et al., 2022). Una célula tumoral sin más proteínas es fácilmente atacable. Al final, el evento síntesis proteica-reprogramación-más síntesis proteica es un círculo sin fin, y el bloqueo de cada elemento facilita la destrucción del cáncer (figura 3, pp. 10-11).

Aquí surge la pregunta sobre si es posible dirigir la investigación no sólo contra la síntesis proteica o contra la reprogramación metabólica, sino contra los dos a la vez. En 2018 se publicó un trabajo amplio donde se demostró que el abordaje dual, es decir, la inhibición de la síntesis de proteínas y el bloqueo energético, constituye una estrategia muy eficaz para acorralar al cáncer y dejarlo sin opciones para continuar en su proceso eterno de malignización (Hulea et al., 2018).

Aunque en este trabajo se utilizaron fármacos experimentales dirigidos contra la actividad del mRNA, el cual es necesario para la síntesis proteica, también se emplearon medicamentos tan comunes como la metformina. Este fármaco regula los niveles de glucosa en pacientes diabéticos, al reducir su producción en el hígado —proceso conocido como *gluconeogénesis*— y promover la sensibilidad de los tejidos a la acción de la insulina, por lo que la glucosa circulante puede ser captada por las células (Rena et al., 2017).

En el cáncer, además, la metformina activa AMPK, con lo cual se limita el empleo de glucosa por las células malignas y su reprogramación metabólica. Con ello se reducen los posibles

nutrientes que esas células pueden usar (Mostafavi et al., 2022) mientras, de forma simultánea, se bloquea su capacidad de síntesis proteica (Shen et al., 2018). Algunos tratamientos experimentales han utilizado compuestos derivados de la soya, como la genisteína, para limitar de manera satisfactoria el uso de ácidos grasos y la supervivencia en el cáncer de mama (Tobón-Cornejo et al., 2025). Otros tipos de cáncer, como el prostático, también son muy dependientes de las grasas (Kridel et al., 2004), y el bloqueo del metabolismo lipídico inhibe la traducción proteica en el cáncer prostático resistente a la castración (Zadra et al., 2019).

Ya que los linfocitos inmaduros y las células blásticas halladas en leucemias son habitualmente incapaces de sintetizar el aminoácido asparagina, se han utilizado con éxito terapias basadas en la enzima asparaginasa en cánceres como la leucemia linfoblástica aguda infantil, lo cual no sólo compromete la síntesis proteica en los linfoblastos malignos (Offman et al., 2011), sino que además ha demostrado mejorar las tasas de cura en pacientes y prolongar su supervivencia (Butler et al., 2021). Además, en lugar de emplear tratamientos farmacológicos dirigidos, es posible limitar el consumo de ciertos aminoácidos en la dieta del paciente con cáncer para reducir su disponibilidad para la célula maligna (Kang, 2020).

Algunos tumores, como el melanoma, son ávidos consumidores de glutamina, así que con menos aminoácidos específicos la célula cancerosa tendrá menos elementos para sintetizar proteínas y sobrevivir (Ratnikov et al., 2015). El caso particular del melanoma es interesante, ya que, a diferencia de los melanocitos —células cutáneas sanas—, las células del melanoma no pueden proliferar en ausencia de glutamina (Ratnikov et al., 2015). Las posibilidades de investigación son infinitas. Un resumen de los efectos de la terapia antimetabólica en la síntesis proteica maligna se muestra en la tabla 1 (pp. 14-15).

### Conclusiones y perspectivas

Aunque parece muy prometedor, se necesita continuar investigado sobre el tratamiento dirigido contra la reprogramación metabólica y la síntesis de proteínas como una solución lógica e integrativa en oncología. Es cierto que las células malignas son adictas a la energía y a la síntesis de proteínas y que, por ello, esta terapia es, en cierta medida, más selectiva y menos agresiva contra las células sanas, pero no conocemos por completo lo que puede pasar en todos los tipos de cáncer. Por ejemplo, si se comportará igual un cáncer de mama que una leucemia.

Adicionalmente, la mayoría de estos estudios se han centrado en células y animales en el laboratorio y no se ha probado de manera extensa la eficacia en pacientes con tumor. Por tal motivo, es necesario avanzar en nuestras investigaciones para asegurar la implementación de estos estudios en pacientes con cáncer, los cuales podrían beneficiarse con una terapia efectiva, más selectiva y, por lo tanto, con menos efectos adversos que mejoren su calidad de vida.

Lo cierto es que, como decimos siempre en la ciencia para sugerir el siguiente paso en la investigación, “estudios adicionales son necesarios”...

**Tabla 1**  
**Ejemplos de tratamientos dirigidos contra la síntesis de proteínas y el metabolismo en el cáncer**

Nivel de evidencia	Tipo de cáncer	Modelo de estudio	Tratamiento	Blanco farmacológico	Efectos globales	Efectos proteico-metabólicos	Referencias
Estudios <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> con fármacos experimentales	Próstata	Línea celular PC3 ( <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> )	Silvestrol	EIF4A	Muerte celular mediada por apoptosis y menor crecimiento tumoral.	Reducción global en síntesis de proteínas.	Cencic et al. (2009).
	Mama	Línea celular MDA-MB-231 ( <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> )	Silvestrol	EIF4A	Muerte celular mediada por apoptosis y menor crecimiento tumoral. Efecto sinérgico al combinarse con el quimioterapéutico doxorrubicina, regulador de la síntesis de DNA.	Reducción global en síntesis de proteínas.	Cencic et al. (2009).
	Leucemia	Línea celular MOLM-14 ( <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> )	CR-1-31b	EIF4A	Sinergia entre CR-1-31b y venetoclax (inhibidor de BCL2, molécula antiapoptótica), y entre CR-1-31b y citarabina (quimioterapéutico inhibidor de la síntesis de DNA). Menor crecimiento tumoral. Apoptosis mediada por daño oxidativo.	Menor tasa de síntesis de energía (ATP) de glucólisis y fosforilación oxidativa y menor cantidad de metabolitos del ciclo de Krebs. Reducción global en síntesis de proteínas.	Fooks et al. (2022); Gife et al. (2023).
	Glioblastoma	Células madre derivadas de especímenes cerebrales de pacientes con glioblastoma	INK128 + radiación	mtORC1 y mtORC2	Muerte celular mediada por apoptosis y fragmentación del aparato de Golgi.	Reducción global en síntesis de proteínas y alteración de la masa y del DNA mitocondrial.	Wahba et al. (2016).
	Melanoma	Línea celular A375 ( <i>in vitro</i> )	Vemurafenib	Inhibidor de tirosín cinasas	Menor número celular y muerte celular por apoptosis. Reducción en volumen tumoral.	Reprogramación metabólica: reducción de glucólisis e incremento en fosforilación oxidativa. Reducción global en síntesis de proteínas.	Smith et al. (2022).
Terapias aprobadas con efectos metabólicos observados	Hígado	Líneas celulares HEP3B, PLC/PRF/5, HUH1, HEPG2, HLE, HLF, HUH7, SNU475, SNU398 y SNU449. Muestras derivadas de especímenes hepáticos de pacientes con carcinoma hepatocelular ( <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> )	Deprivación de glutamina + inhibidores de cinasas (ej. sorafenib, erlotinib)	ERK	Reducción en proliferación celular, inducción de vías inflamatorias, por ejemplo, interacción citocina-receptor, TNF- $\alpha$ .	Reducción en niveles de piruvato y lactato, así como de $\alpha$ -ketoglutarato y malato, indicativo de menor glucólisis y ciclo de Krebs, respectivamente. Menor cantidad en intermediarios del metabolismo de glutamina, como glutamato, aspartato y alanina.	Nwosu et al. (2020).

Intervenciones nutricionales	Melanoma	Línea celular LU1205 ( <i>in vitro</i> )	Deprivación de glutamina	Metabolismo de glutamina	Limitación en proliferación celular.	Menor presencia de metabolitos del ciclo de Krebs y derivados de glutamina.	Ratnikov et al. (2015).
	Múltiples tipos de cáncer (cervical, mama, ovárico, prostático, colorrectal, pulmón, osteosarcoma, glioma, melanoma, leucemia premielocítica y linfoblástica)	Múltiples líneas celulares (HeLa, MCF7, PEO, PC3, WiDr, A549, U2OS, U-870-MG, HL60, MOLT4, B16-F10) ( <i>in vitro</i> )	Deprivación de arginina	Metabolismo de arginina	Limitación en proliferación celular, muerte celular, arresto de ciclo celular.	Disrupción en los ciclos de la urea y de Krebs, en la producción de óxido nítrico y en la síntesis de proteínas.	Scott et al. (2000).

Fuente: elaboración propia.



## Glosario de siglas

OXPHOS: fosforilación oxidativa  
HK: hexoquinasas  
GLUT: transportadores de glucosa  
ATP: trifosfato de adenosina  
FASN: sintasa de ácidos grasos  
ACC: acetil-CoA carboxilasa  
 $\alpha$ -KG:  $\alpha$ -ketoglutarato  
mTOR: diana de rapamicina en células de mamífero  
mTORC1: complejo de mTOR 1  
DNA: ácido desoxirribonucleico  
RNA: ácido ribonucleico  
mRNA: RNA mensajero  
tRNA: RNA de transferencia  
rRNA: RNA ribosomal  
GTP: trifosfato de guanosina  
PD-L1: ligando 1 de muerte programada  
BCL-2: proteína B cell lymphoma 2  
WNT: acrónimo de los nombres Wingless e Int-1  
AMPK: proteína quinasa activada por AMP  
GCN2: proteína quinasa no depresible de control general 2  
eIF: factor de iniciación eucarionte  
2-HG: 2-hidroxiglutarato  
4E-BP1: proteína de unión a eIF4E 1  
S6K: proteína ribosómica S6-quinasa  
IDH: isocitrato deshidrogenasa  
ERK: cinasa regulada por señales extracelulares  
TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral- $\alpha$

## Referencias

- Abel, K. y Jornak, F. (1996). A complex profile of protein elongation: translating chemical energy into molecular movement. *Structure*, 4(3), 229-238. [https://doi.org/10.1016/S0969-2126\(96\)00027-5](https://doi.org/10.1016/S0969-2126(96)00027-5)
- Akram, M. (2013). Mini-review on glycolysis and cancer. *Journal of Cancer Education*, 28(3), 454-457. <https://doi.org/10.1007/s13187-013-0486-9>
- Al-Kuraishy, H. M., Sulaiman, G. M., Mohsin, M. H., Mohammed, H. A., Dawood, R. A., Albuhadily, A. K., Al-Gareeb, A. I., Albukhaty, S. y Abomughaid, M. M. (2025). Targeting of AMPK/MTOR signaling in the management of atherosclerosis: outmost leveraging. *International Journal Biological Macromolecules*, 309, parte 2, 142933. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.142933>
- Basso, P. J., Schcolnik-Cabrera, A., Zhu, M., Strachan, E., Clemente-Casares, X. y Tsai, S. (2025). Weight loss-associated remodeling of adipose tissue immunometabolism. *Obesity Reviews*, 26(12), e13975. <https://doi.org/10.1111/obr.13975>
- Bian, X., Liu, R., Meng, Y., Xing, D., Xu, D. y Lu, Z. (2021). Lipid metabolism and cancer. *Journal of Experimental Medicine*, 218(1), e20201606. <https://doi.org/10.1084/jem.20201606>
- Borst, P. (2012). Cancer drug pan-resistance: pumps, cancer stem cells, quiescence, epithelial to mesenchymal transition, blocked cell death pathways, persists or what? *Open Biology*, 2(5), 120066. <https://doi.org/10.1098/rsob.120066>
- Butler, M., Van der Meer, L. T. y Van Leeuwen, F. N. (2021). Amino acid depletion therapies: starving cancer cells to death. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 32(6), 367-381. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.03.003>
- Cencic, R., Carrier, M., Galicia-Vázquez, G., Bordeleau, M.-E., Sukarieh, R., Bourdeau, A., Brem, B., Teodoro, J. G., Greger, H., Tremblay, M. L. Porco Jr., J. A. y Pelletier, J. (2009). Antitumor activity and mechanism of action of the cyclopenta[b]benzofuran, silvestrol. *PLoS One*, 4(4), e5223. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005223>
- Chan, K., Robert, F., Oertlin, C., Kapeller-Libermann, D., Avizonis, D., Gutiérrez, J., Handly-Santana, A., Doubrovin, M., Park, J., Schoepfer, C., Da Silva, B., Yao, M., Gorton, F., Shi, J., Thomas, C. J., Brown, L. E., Porco Jr., J. A., Pollak, M., Larsson, O., Pelletier, J. y Chio, I. C. (2019). eIF4A supports an oncogenic translation program in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nature Communications*, 10(1), 5151. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13086-5>
- Chandel, N. S. (2021). Lipid metabolism. *Cold Spring Harbor Perspectives Biology*, 13(9). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040576>
- Chen, G., Bao, B., Cheng, Y., Tian, M., Song, J., Zheng, L. y Tong, Q. (2023). Acetyl-coA metabolism as a therapeutic target for cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 168, 115741. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115741>

- Chen, Q., Kirk, K., Shurubor, Y. I., Zhao, D., Arreguin, A. J., Shahi, I., Valsecchi, F., Primiano, G., Calder, E. L., Carelli, V., Denton, T. T., Beal, M. F., Gross, S. S., Manfredi, G. y D'Aurelio, M. (2018). Rewiring of glutamine metabolism is a bioenergetic adaptation of human cells with mitochondrial DNA mutations. *Cell Metabolism. A Cell Press Journal*, 27(5), 1007-1025. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.002>
- Cluntun, A. A., Lukey, M. J., Cerione, R. A. y Locasale, J. W. (2017). Glutamine metabolism in cancer: understanding the heterogeneity. *Trends Cancer*, 3(3), 169-180. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.01.005>
- Cohen, A. L., Holmen, S. L. y Colman, H. (2013). IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(5), 345. <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0345-4>
- Cordova, R. A., Misra, J., Amin, P. H., Klunk, A. J., Damayanti, N. P., Carlson, K. R., Elmendorf, A. J., Kim, H.-G., Mirek, E. T., Elzey, B. D., Miller, M. J., Dong, X. C., Cheng, L., Anthony, T. G., Pili, R., Wek, R. C. y Staschke, K. A. (2022). GCN2 eIF2 kinase promotes prostate cancer by maintaining amino acid homeostasis. *eLife*, 11, e81083. <https://doi.org/10.7554/elife.81083>
- Ebright, R. Y., Lee, S., Wittner, B. S., Niederhoffer, K. L., Nicholson, B. T., Bardia, A., Truesdell, S., Wiley, D. F., Wesley, B., Li, S., Mai, A., Aceto, N., Vincent-Jordan, N., Szabolcs, A., Chirn, B., Kreuzer, J., Comaills, V., Kalinich, M., Haas, W., ... y Micalizzi, D. (2020). Deregulation of ribosomal protein expression and translation promotes breast cancer metastasis. *Science* 2020, 367(6485), 1468-1473. <https://doi.org/10.1126/science.aay0939>
- Faubert, B., Solmonson, A. y DeBerardinis, R. J. (2020). Metabolic reprogramming and cancer progression. *Science*, 368(6487), eaaw5473. <https://doi.org/10.1126/science.aaw5473>
- Flavin, R., Peluso, S., Nguyen, P. L. y Loda, M. (2010). Fatty acid synthase as a potential therapeutic target in cancer. *Future Oncology*, 6(4), 551-562. <https://doi.org/10.2217/fon.10.11>
- Fooks, K., Galicia-Vázquez, G., Gife, V., Schcolnik-Cabrera, A., Nouhi, Z., Poon, W. W. L., Luo, V., Rys, R. N., Aloyz, R., Orthwein, A., Johnson, N. A., Hulea, L. y Mercier, F. E. (2022). EIF4A inhibition targets bioenergetic homeostasis in AML MOLM-14 cells *in vitro* and *in vivo* and synergizes with cytarabine and venetoclax. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 41(1), 340. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02542-8>
- Gatenby, R. A. y Gillies, R. J. (2004). Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nature Reviews Cancer*, 4(11), 891-899. <https://doi.org/10.1038/nrc1478>
- Gife, V., Fooks, K., Berthelemy, J., Schcolnik-Cabrera, A., Galicia-Vázquez, G., Nouhi, Z., Aloyz, R., Rys, R. N., Johnson, N. A., Mercier, F. E. y Hulea, L. (2023). mRNA translation inhibition targets bioenergetic homeostasis in AML cells *in vitro* and *in vivo* and synergizes with cytarabine and venetoclax. *Blood*, 142, suplement. 1, 5742. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-186142>

- Gonsalves, W. I., Jang, J. S., Jessen, E., Hitosugi, T., Evans, L. A., Jevremovic, D., Pettersson, X. M., Bush, A. G., Gransee, J., Anderson, E. I., Kumar, S. K. y Nair, K. S. (2020). *In vivo* assessment of glutamine anaplerosis into the TCA cycle in human pre-malignant and malignant clonal plasma cells. *Cancer & Metabolism*, 8(1), 29. <https://doi.org/10.1186/S40170-020-00235-4>
- Hajdu, S. I. (2011). A note from history: landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer*, 117(5), 1097-1102. <https://doi.org/10.1002/cncr.25553>
- Hanahan, D. y Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1), 57-70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)
- Hanahan, D. y Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hao, P., Yu, J., Ward, R., Liu, Y., Hao, Q., An, S. y Xu, T. (2020). Eukaryotic translation initiation factors as promising targets in cancer therapy. *Cell Communication and Signaling*, 18(1), 175. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00607-9>
- Hardwick, J. M. y Soane, L. (2013). Multiple functions of BCL-2 family proteins. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(2), a008722. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008722>
- Hawly, J., Murcar, M. G., Schcolnik-Cabrera, A. e Issa, M. E. (2024). Glioblastoma stem cell metabolism and immunity. *Cancer and Metastasis Reviews*, 43(3), 1015-1035. <https://doi.org/10.1007/s10555-024-10183-w>
- Ho, B., Baryshnikova, A. y Brown, G. W. (2018). Unification of protein abundance datasets yields a quantitative *Saccharomyces cerevisiae* proteome. *Cell Systems*, 6(2), 192-205. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2017.12.004>
- Hulea, L., Gravel, S.-P., Morita, M., Cargnello, M., Uchenunu, O., Im, Y. K., Lehuédé, C., Ma, E. H., Leibovitch, M., McLaughlan, S., Blouin, M.-J., Parisotto, M., Papavasiliou, V., Lavoie, C., Larsson, O., Ohh, M., Ferreira, T., Greenwood, C., Bridon, G., ... y Topisirovic, I. (2018). Translational and HIF-1 $\alpha$ -dependent metabolic reprogramming underpin metabolic plasticity and responses to kinase inhibitors and biguanides. *Cell Metabolism*, 28(6), 817-832. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.09.001>
- Jewett, M. C., Miller, M. L., Chen, Y. y Swartz, J. R. (2008). Continued protein synthesis at low [ATP] and [GTP] enables cell adaptation during energy limitation. *Journal of Bacteriology*, 191(3), 1083-1091. <https://doi.org/10.1128/JB.00852-08>
- Jia, X., He, X., Huang, C., Li, J., Dong, Z. y Liu, K. (2024). Protein translation: biological processes and therapeutic strategies for human diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9, 44. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01749-9>
- Jiménez-Valerio, G. y Casanovas, O. (2017). Angiogenesis and metabolism: entwined for therapy resistance. *Trends in Cancer*, 3(1), 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.11.007>

- Jin, J., Byun, J.-K., Choi, Y.-K. y Park, K.-G. (2023). Targeting glutamine metabolism as a therapeutic strategy for cancer. *Experimental & Molecular Medicine*, 55(4), 706-715. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-00971-9>
- Kang, J.-S. (2020). Dietary restriction of amino acids for cancer therapy. *Nutrition & Metabolism*, 17, 20. <https://doi.org/10.1186/s12986-020-00439-x>
- Kim, H.-J., Maiti, P. y Barrientos, A. (2017). Mitochondrial ribosomes in cancer. *Seminars in Cancer Biology*, 47, 67-81. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.04.004>
- Kridel, S. J., Axelrod, F., Rozenkrantz, N. y Smith, J. W. (2004). Orlistat is a novel inhibitor of fatty acid synthase with antitumor activity. *Cancer Research*, 64(6), 2070-2075. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-3645>
- Lee, L. J., Papadopoli, D., Jewer, M., Del Rincon, S., Topisirovic, I., Lawrence, M. G. y Postovit, L. M. (2021). Cancer plasticity: the role of mRNA translation. *Trends in Cancer*, 7(2), 134-145. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.09.005>
- Li, T., Copeland, C. y Le, A. (2021). Glutamine metabolism in cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1311, 17-38. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-65768-0\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-65768-0_2)
- Liberti, M. V. y Locasale, J. W. (2016). The Warburg effect: how does it benefit cancer cells? *Trends in Biochemical Sciences*, 41(3), 211-218. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.12.001>
- Lindqvist, L. M., Tandoc, K., Topisirovic, I. y Furic, L. (2018). Cross-talk between protein synthesis, energy metabolism and autophagy in cancer. *Current Opinion in Genetics & Development*, 48, 104-111. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2017.11.003>
- Marques-Ramos, A. y Cervantes, R. (2023). Expression of mTOR in normal and pathological conditions. *Molecular Cancer*, 22(1), 112. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01820-z>
- Morandi, A. y Indraccolo, S. (2017). Linking metabolic reprogramming to therapy resistance in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1868(1), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2016.12.004>
- Mossmann, D., Park, S. y Hall, M. N. (2018). mTOR signalling and cellular metabolism are mutual determinants in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 18(12), 744-757. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0074-8>
- Mostafavi, S., Zalpoor, H. y Hassan, Z. M. (2022). The promising therapeutic effects of metformin on metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts in solid tumors. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 27(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s11658-022-00356-2>
- Nagao, A., Nakanishi, Y., Yamaguchi, Y., Mishina, Y., Karoji, M., Toya, T., Fujita, T., Iwasaki, S., Miyauchi, K., Sakaguchi, Y. y Suzuki, T. (2023). Quality control of protein synthesis in the early elongation stage. *Nature Communications*, 14, 2704. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38077-5>

- Nwosu, Z. C., Piorońska, W., Battello, N., Zimmer, A. D., Dewidar, B., Han, M., Pereira, S., Blagojevic, B., Castven, D., Charlestin, V., Holenya, P., Lothead, J., De la Torre, C., Gretz, N., Sajjikulnukit, P., Zhang, L., Ward, M. H., Marquardt, J. U., Di Magliano, M. P., ... y Dooley, S. (2020). Severe metabolic alterations in liver cancer lead to ERK pathway activation and drug resistance. *EBioMedicine*, 54, 102699. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102699>
- Offman, M. N., Krol, M., Patel, N., Krishnan, S., Liu, J., Saha, V. y Bates, P. A. (2011). Rational engineering of L-asparaginase reveals importance of dual activity for cancer cell toxicity. *Blood*, 117(5), 1614-1621. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-298422>
- Pan, S., Fan, M., Liu, Z., Li, X. y Wang, H. (2020). Serine, glycine and one-carbon metabolism in cancer (Review). *International Journal of Oncology*, 58(2), 158-170. <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5158>
- Patra, K. C. y Hay, N. (2014). The pentose phosphate pathway and cancer. *Trends in Biochemical Sciences*, 39(8), 347-354. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2014.06.005>
- Paul, S., Ghosh, S. y Kumar, S. (2022). Tumor glycolysis, an essential sweet tooth of tumor cells. *Seminars in Cancer Biology*, 86, parte 3, 1216-1230. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.09.007>
- Pelletier, J., Graff, J., Ruggero, D. y Sonenberg, N. (2015). Targeting the eIF4F translation initiation complex: a critical nexus for cancer development. *Cancer Res* 2015, 75(2), 250-263. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-14-2789>
- Petan, T. (2020). Lipid droplets in cancer. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, 185, 53-86. [https://doi.org/10.1007/112\\_2020\\_51](https://doi.org/10.1007/112_2020_51)
- Pinheiro, C., García, E. A., Morais-Santos, F., Moreira, M. A. R., Almeida, F. M., Jubé, L. F., Queiroz, G. S., Paula, É. C., Andreoli, M. A., Villa, L. L., Longatto-Filho, A. y Baltazar, F. (2015). Reprogramming energy metabolism and inducing angiogenesis: co-expression of monocarboxylate transporters with VEGF family members in cervical adenocarcinomas. *BMC Cancer*, 15, 835. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1842-4>
- Raimondi, V., Ciotti, G., Gottardi, M. y Ciccarese, F. (2022). 2-hydroxyglutarate in acute myeloid leukemia: a journey from pathogenesis to therapies. *Biomedicines*, 10(6), 1356. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061359>
- Ratnikov, B., Aza-Blanc, P., Ronai, Z. A., Smith, J. W., Osterman, A. L. y Scott, D. A. (2015). Glutamate and asparagine cataplerosis underlie glutamine addiction in melanoma. *Oncotarget*, 6(10), 7379-7389. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3132>
- Rena, G., Hardie, D. G. y Pearson, E. R. (2017). The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, 60(9), 1577-1585. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>
- Rothschild, B. M., Tanke, D. H., Helbling II, M. y Martin, L. D. (2003). Epidemiologic study of tumors in dinosaurs. *Naturwissenschaften*, 90(11), 495-500. <https://doi.org/10.1007/s00114-003-0473-9>

- Ruan, H., Li, X., Xu, X., Leibowitz, B. J., Tong, J., Chen, L., Ao, L., Xing, W., Luo, J., Yu, Y., Schoen, R. E., Sonenberg, N., Lu, X., Zhang, L. y Yu, J. (2020). eIF4E S209 phosphorylation licenses myc- and stress-driven oncogenesis. *eLife*, 9, e60151. <https://doi.org/10.7554/elife.60151>
- Santos, C. R. y Schulze, A. (2012). Lipid metabolism in cancer. *FEBS J*, 279(15), 2610-2623. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2012.08644.x>
- Scholnik-Cabrera, A., Chavez-Blanco, A., Dominguez-Gomez, G., Juarez, M., Lai, D., Hua, S., Tovar, A. R., Diaz-Chavez, J. y Duenas-Gonzalez, A. (2020). The combination of orlistat, lonidamine and 6-diazo-5-oxo-L-norleucine induces a quiescent energetic phenotype and limits substrate flexibility in colon cancer cells. *Oncology Letters*, 20(3), 3053-3060. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11838>
- Scholnik-Cabrera, A., Chávez-Blanco, A., Domínguez-Gómez, G., Juárez, M., Vargas-Castillo, A., Ponce-Toledo, R. I., Lai, D., Hua, S., Tovar, A. R., Torres, N., Pérez-Montiel, D., Díaz-Chávez, J. y Dueñas-González, A. (2021). Pharmacological inhibition of tumor anabolism and host catabolism as a cancer therapy. *Scientific Reports*, 11(1), 5222. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84538-6>
- Scholnik-Cabrera, A., Chávez-Blanco, A., Domínguez-Gómez, G., Taja-Chayeb, L., Morales-Bárceñas, R., Trejo-Becerril, C., Pérez-Cárdenas, E., González-Fierro, A. y Dueñas-González, A. (2018). Orlistat as a FASN inhibitor and multitargeted agent for cancer therapy. *Expert Opinion Investigational Drugs*, 27(5), 475-489. <https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1471132>
- Scholnik-Cabrera, A., Domínguez-Gómez, G., Chávez-Blanco, A., Ramírez-Yautentzi, M., Morales-Bárceñas, R., Díaz-Chávez, J., Taja-Chayeb, L. y Dueñas-González, A. (2019). A combination of inhibitors of glycolysis, glutaminolysis and de novo fatty acid synthesis decrease the expression of chemokines in human colon cancer cells. *Oncology Letters*, 18(6), 6909-6916. <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2020.11303>
- Scholnik-Cabrera, A. y Juárez-López, D. (2022). Dual contribution of the mTOR pathway and of the metabolism of amino acids in prostate cancer. *Cellular Oncology*, 45(5), 831-859. <https://doi.org/10.1007/s13402-022-00706-4>
- Scott, D. A., Richardson, A. D., Filipp, F. V., Knutzen, C. A., Chiang, G. G., Ronai, Z. A., Osterman, A. L. y Smith, J. W. (2011). Comparative metabolic flux profiling of melanoma cell lines: beyond the Warburg Effect. *Journal of Biological Chemistry*, 286(49), 42626-42634. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.282046>
- Scott, L., Lamb, J., Smith, S. y Wheatley, D. N. (2000). Single amino acid (arginine) deprivation: rapid and selective death of cultured transformed and malignant cells. *British Journal of Cancer*, 83(6), 800-810. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1353>



- Shen, P., Reineke, L. C., Knutsen, E., Chen, M., Pichler, M., Ling, H. y Calin, G. A. (2018). Metformin blocks MYC protein synthesis in colorectal cancer via mTOR-4EBP-eIF4E and MNK1-eIF4G-eIF4E signaling. *Molecular Oncology*, 12(11), 1856-1870. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12384>
- Shi, L., Chen, S., Yang, L. y Li, Y. (2013). The role of PD-1 and PD-L1 in T-cell immune suppression in patients with hematological malignancies. *Journal of Hematology & Oncology*, 6(1), 74. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-6-74>
- Smith, L. K., Parmenter, T., Kleinschmidt, M., Kusnadi, E. P., Kang, J., Martin, C. A., Lau, P., Patel, R., Lorent, J., Papadopoli, D., Trigos, A., Ward, T., Rao, A. D., Lelliott, E., Sheppard, K., Goode, D., Hicks, R. J., Tiganis, T., Simpson, K., ... y McArthur, G. A. (2022). Adaptive translational reprogramming of metabolism limits the response to targeted therapy in BRAF<sup>V600</sup> melanoma. *Nature Communications*, 13(1), 1100. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28705-x>
- Son, S. M., Park, S. J., Lee, H., Siddiqi, F., Lee, J. E., Menzies, F. M. y Rubinsztein, D. C. (2019). Leucine signals to mTORC1 via its metabolite acetyl-coenzyme A. *Cell Metabolism*, 29(1), 192-201. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.08.013>
- Tahmasebi, S., Sonenberg, N., Hershey, J. W. B. y Mathews, M. B. (2019). Protein synthesis and translational control: a historical perspective. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 11(9), a035584. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a035584>
- Tobón-Cornejo, S., Vargas-Castillo, A., Juárez, M., Acevedo-Carabantes, J. A., Noriega, L. G., Granados-Portillo, O., Chávez-Blanco, A., Morales-Bárcenas, R., Torres, N., Tovar, A. R. y Schcolnik-Cabrera, A. (2025). Metabolic reprogramming and synergistic cytotoxicity of genistein and chemotherapy in human breast cancer cells. *Life Sciences*, 370, 123562. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2025.123562>
- Tufail, M., Jiang, C.-H. y Li, N. (2024). Altered metabolism in cancer: insights into energy pathways and therapeutic targets. *Molecular Cancer*, 23(1), 203. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02119-3>
- Vicens, Q. y Kieft, J. S. (2022). Thoughts on how to think (and talk) about RNA structure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(17), e2112677119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2112677119>
- Wahba, A., Rath, B. H., Bisht, K., Camphausen, K. y Tofilon, P. J. (2016). Polysome profiling links translational control to the radioresponse of glioblastoma stem-like cells. *Cancer Research*, 76(10), 3078-3087. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-3050>
- Wang, H., Nicolay, B. N., Chick, J. M., Gao, X., Geng, Y., Ren, H., Gao, H., Yang, G., Williams, J. A., Suski, J. M., Keibler, M. A., Sicinska, E., Gerdemann, U., Haining, W. N., Roberts, T. M., Polyak, K., Gygi, S. P., Dyson, N. J. y Sicinski, P. (2017). The metabolic function of cyclin D3-CDK6 kinase in cancer cell survival. *Nature*, 546(7658), 426-430. <https://doi.org/10.1038/nature22797>

- Ward, A. V., Riley, D., Cosper, K. E., Finlay-Schultz, J., Brechbuhl, H. M., Libby, A. E., Hill, K. B., Varshney, R. R., Kabos, P., Rudolph, M. C. y Sartorius, C. A. (2025). Lipid metabolic reprogramming drives triglyceride storage and variable sensitivity to FASN inhibition in endocrine-resistant breast cancer cells. *Breast Cancer Research*, 27(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13058-025-01991-1>
- Webb, T. E., Davies, M., Maher, J. y Sarker, D. (2020). The eIF4A inhibitor silvestrol sensitizes T-47D ductal breast carcinoma cells to external-beam radiotherapy. *Clinical and Translational Radiation Oncology*, 24, 123-126. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2020.07.002>
- Wu, X., Xie, W., Xie, W., Wei, W. y Guo, J. (2022). Beyond controlling cell size: functional analyses of S6K in tumorigenesis. *Cell Death & Disease*, 13(7), 646. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05081-4>
- Yadav, D., Yadav, A., Bhattacharya, S., Dagar, A., Kumar, V. y Rani, R. (2024). GLUT and HK: Two primary and essential key players in tumor glycolysis. *Seminars in Cancer Biology*, 100, 17-27. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2024.03.001>
- Yang, L., Miao, L., Liang, F., Huang, H., Teng, X., Li, S., Nuriddinov, J., Selzer, M. E. y Hu, Y. (2014). The mTORC1 effectors S6K1 and 4E-BP play different roles in CNS axon regeneration. *Nature Communications*, 5, 5416. <https://doi.org/10.1038/ncomms6416>
- Yetkin-Arik, B., Vogels, I. M. C., Nowak-Sliwinska, P., Weiss, A., Houtkooper, R. H., Van Noorden, C. J. F., Klaassen, I. y Schlingemann, R. O. (2019). The role of glycolysis and mitochondrial respiration in the formation and functioning of endothelial tip cells during angiogenesis. *Scientific Reports*, 9(1), 12608. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48676-2>
- Zadra, G., Ribeiro, C. F., Chetta, P., Ho, Y., Cacciatore, S., Gao, X., Syamala, S., Bango, C., Photopoulos, C., Huang, Y., Tyekucheva, S., Bastos, D. C., Tchaicha, J., Lawney, B., Uo, T., D'Anello, L., Csibi, A., Kalekar, R., Larimer, B., ... y Loda, M. (2018). Inhibition of de novo lipogenesis targets androgen receptor signaling in castration-resistant prostate cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(2), 631-640. <https://doi.org/10.1073/pnas.1808834116>
- Zhang, Y. y Wang, X. (2020). Targeting the Wnt/beta-catenin signaling pathway in cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, 13(1), 165. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00990-3>
- Zhu, Y., Zhou, Z., Du, X., Lin, X., Liang, Z.-M., Chen, S., Sun, Y., Wang, Y., Na, Z., Wu, Z., Zhong, J., Han, B., Zhu, X., Fu, W., Li, H., Luo, M.-L. y Hu, H. (2025). Cancer cell-derived arginine fuels polyamine biosynthesis in tumor-associated macrophages to promote immune evasion. *Cancer Cell*, 43(6), 1045-1060. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.03.015>