

## PARA PUBLICACIÓN INMEDIATA

Servicio de Noticias de Medicina Ortomolecular, 11 de noviembre de 2021

### Resumen de Investigaciones Recientes Con Tres Nutrientes en la Guerra contra el Cáncer por Michael Passwater

OMNS (11 de noviembre de 2021) Tenemos mucho que aprender sobre la prevención y el tratamiento del cáncer. Cada enfermedad en la cohorte de cánceres es potencialmente una enfermedad diferente relacionada con las mutaciones genéticas específicas que la impulsan. Con el fin de promover más esfuerzos para mejorar nuestra comprensión de estas enfermedades complejas, aquí hay una actualización de la investigación que involucra tres nutrientes esenciales: vitamina C, selenio (selenito y metil selenocisteína) y vitamina E (delta tocotrienol). Aunque se ha avanzado mucho en la lucha contra algunos tipos de cáncer, muchos tipos siguen siendo literalmente una sentencia de muerte. Cada año, más de 1.3 millones de personas son diagnosticadas con uno de los diez tipos de cáncer más mortales en los Estados Unidos y más de 400,000 personas mueren a causa de estas temidas enfermedades.

Muertes por cáncer estimadas en 2021 y casos nuevos en los Estados Unidos [\[1\]](#)

Tipo de Cáncer	Fallecidos	Nuevos Casos	Relación Muerte a Nuevos Casos
Pulmón (incluido el bronquios)	131.880	235.760	0,559
Colon y Recto (combinados)	52.980	149.500	0,354
Pancreático	48.220	60.430	0,798
Seno	43.600 – Mujeres 530 - Hombres	281.530 – Mujeres 2.600 - Hombres	0,155
Próstata	34.130	248.530	0,137
Hígado y Vía Biliar Intrahepática	30.230	42.230	0,716
Leucemia (todos los tipos)	23.660	61.090	0,387
Linfoma No-Hodgkin	20.720	81.560	0,254
Vejiga	17.200	83.730	0,205
Riñón (Células Renales y Pelvis Renal)	13.780	76.080	0,181
Total, 10 Tipos de Cáncer Más Mortales en USA	416.930	1.232.040	0,315

#### Ácido ascórbico (vitamina C)

Por definición, una vitamina es esencial para la vida y la vitamina C (ácido ascórbico) no es una excepción. Los beneficios para la salud de la vitamina C son tan amplios que sería una herramienta importante en la batalla contra el cáncer incluso sin su poderoso efecto antitumoral. La vitamina C es importante para muchos aspectos de la salud inmunológica y endotelial; síntesis de catecolaminas, carnitina, neuropéptidos, neurotransmisores, colágeno y elastina; degradación de L-tirosina y factor inducible hipóxico 1-alfa (HIF-

1a); regulación epigenómica; reprogramación de células madre somáticas; y regulación redox que incluye eliminar los radicales libres dañinos, romper las cadenas de peroxidación de lípidos y reciclar otros antioxidantes. [\[2-8\]](#)

En 1976, Cameron y Pauling informaron una supervivencia más prolongada en pacientes con cáncer terminal que recibieron vitamina C. [\[9\]](#) ¿Se debió a una mejoría en la constitución de los pacientes, hubo un efecto antitumoral o ambos? Ahora sabemos que altas dosis de vitamina C pueden tener un efecto prooxidante, especialmente en combinación con hierro, que puede destruir selectivamente las células tumorales que contienen menos catalasa que las células humanas sanas. [\[10, 11\]](#) La enzima catalasa es necesaria para que casi todas las células eliminen el peróxido de hidrógeno que puede causar radicales libres y dañar las biomoléculas de la célula, incluidas las proteínas y el ADN. Y la vitamina C también puede alterar el "efecto Warburg" en las células tumorales. [\[12,13,14\]](#) El efecto Warburg es la tendencia de las células tumorales a pasar del uso de la fosforilación oxidativa mitocondrial a la glucólisis aeróbica para la producción de energía celular (ATP). Si bien reduce en gran medida la eficiencia de la producción de energía (2 moléculas de ATP generadas por molécula de glucosa frente a 36 moléculas de ATP generadas por molécula de glucosa), la glucólisis aeróbica mejora la capacidad de proliferación de la célula. La eficiencia solo es importante cuando los recursos son escasos. En un ambiente rico en glucosa, 2 moléculas de ATP por glucosa funcionarán bien y permitirán que más glucosa, junto con el aminoácido glutamina, proporcionen las estructuras necesarias para producir células tumorales adicionales. Este metabolismo tumoral primitivo, aunque optimizado, permite que la glucosa y la glutamina disponibles en abundancia satisfagan las necesidades bioquímicas del crecimiento y la división celular. Muchas células tumorales sobreexpresan los transportadores de glucosa, particularmente GLUT1 para aumentar la ingesta de glucosa. El ácido ascórbico, y especialmente el ácido ascórbico oxidado (ácido deshidroascórbico), tiene una forma molecular similar a la glucosa y puede ingresar a las células a través de estos canales de transporte de membrana. Esto no solo interrumpe el suministro de glucosa a la célula tumoral, sino que también permite un aumento de las concentraciones de vitamina C dentro de la célula, donde puede causar efectos epigenéticos, incluido el aumento de la actividad de la enzima TET, la reexpresión de genes supresores de tumores o la muerte celular a través de procesos metabólicos. ruptura. El agotamiento del glutatión intracelular conduce a la inactivación de la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa y a la inhibición de la glucólisis. En el contexto de altas concentraciones de vitamina C, la dependencia de algunas células tumorales en la glucólisis aeróbica se convierte en su " [\[15\]](#)

En los últimos años, los estudios de cultivos celulares y los ensayos clínicos en humanos han confirmado que las células tumorales con mutaciones de KRAS y BRAF pueden ser destruidas selectivamente con dosis apropiadas de vitamina C. [\[16\]](#) Las mutaciones de KRAS y BRAF son comunes en tumores sólidos, especialmente pancreáticos, de colon, y cánceres de pulmón. Se han observado efectos sinérgicos al combinar vitamina C con algunos medicamentos de quimioterapia, radioterapia o en combinación con una dieta que imita el ayuno. [\[17-23\]](#) Mark Levine, Channing Paller, Tami Tamashiro, Thomas Luechtefeld y Amy Gravel revisaron recientemente 53 ensayos clínicos sobre el cáncer que incluían vitamina C por vía intravenosa o oral. [\[15\]](#) Estos ensayos dan una clara señal de seguridad cuando los pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) se

excluyen de la administración de dosis altas de IVC. La mayoría de los estudios fueron pequeños e involucraron una amplia variedad de cánceres en etapa tardía. No obstante, se observaron señales alentadoras, incluidos algunos pacientes que sobrevivieron años más tarde y finalmente murieron por causas distintas al cáncer. Los estudios que involucran adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) muestran una mediana de supervivencia luego del diagnóstico de 3.5 meses sin tratamiento, 6.7 meses cuando se trata con gemcitabina, 8.5 - 13 meses cuando se trata con gemcitabina y nab-paclitaxel, y 15.1 meses cuando se usa VCI con o sin gemcitabina. . [17,24] Es probable que con el refinamiento de la dosificación y la vía de administración, una intervención más temprana y un mejor conocimiento de qué tumores son más susceptibles a la terapia con altas dosis de vitamina C, se observarán resultados positivos más consistentes.

Tres ensayos clínicos activos prometedores:

Un ensayo de fase II de ascorbato farmacológico, gemcitabina y nab-paclitaxel para el cáncer de páncreas metastásico (PACMAN 2.1; Centro integral del cáncer de la Universidad de Iowa Holden) [25]

Un estudio de fase II de la infusión intravenosa de vitamina C en dosis altas en pacientes con neoplasias tumorales sólidas resecables o metastásicas (Weill Cornell Medicine, NYC) [26]

Para descargar una descripción informativa de "Vitamina C intravenosa para el cuidado del cáncer", haga clic en <https://riordanclinic.org/wp-content/uploads/2017/09/IVChandout.pdf> .  
(Clínica Riordan, Kansas, se proporcionaron más de 250.000 tratamientos de VCI) [27]

## **Selenio**

El selenio es un micronutriente esencial para la salud humana. Se sabe que hay 25 selenoproteínas humanas involucradas en numerosas funciones en todo el cuerpo, incluida la salud del cerebro, los vasos sanguíneos, el corazón y el sistema inmunológico. Estas proteínas realizan diversas funciones, incluido el reciclaje de antioxidantes y redox, la "corrección de pruebas" de genes, el metabolismo de la vitamina D y la hemostasia. Al igual que la vitamina C, incluso si no hubiera un efecto tumoral directo del selenio, sería una herramienta importante en la batalla por el bienestar y contra el cáncer. [28-31]

HLA-E es una "proteína de camuflaje" expresada por algunos tumores para esconderse del sistema inmunológico. La proteína engaña al sistema inmunológico haciéndole creer que la célula tumoral es una célula normal. Hace una década, se demostró que la selenita reduce, casi elimina, la expresión de HLA-E en las células tumorales. Las células tumorales luego se volvieron susceptibles a la destrucción por las células asesinas naturales (células inmunitarias que eliminan las células no saludables del cuerpo). [32] Un estudio reciente de 243 pacientes con PDAC mostró que una mayor expresión de HLA-E y HLA-G (una proteína similar) se relacionó con una supervivencia más corta. [33] Además de optimizar la salud de los tejidos en todo el cuerpo, la reducción de las proteínas de membrana de camuflaje HLA-E y HLA-G por parte de la selenita puede ser una herramienta útil en la batalla contra el

cáncer. Es de destacar que la selenometionina (SeMet) no tuvo ningún efecto sobre la expresión de HLA-E de las células tumorales. La selenometionina fue la forma de selenio utilizada en el ensayo SELECT que no mostró un beneficio del selenio contra la prevención del cáncer de próstata. Además de la desafortunada elección del suplemento de selenio, el ensayo tuvo otros defectos, incluida la falta de diferencia en los niveles de selenio entre los grupos de control y de prueba. La metil selenocisteína (MSC) fue la forma de selenio utilizada en el ensayo de Prevención Nutricional del Cáncer (NPC) que mostró beneficios. El MSC también es la forma dominante de selenio en el brócoli, el repollo, la cebolla y el ajo. En 2014, [\[34\]](#)

Más recientemente, un estudio de fase I en Stanford que utilizó selenita y radioterapia en humanos validó el estudio adicional de selenita contra el cáncer. [\[35\]](#) Además, los estudios *in vitro* e *in vivo* (ratones) de la Universidad de Granada mostraron un fuerte efecto antitumoral de la selenita contra el cáncer de páncreas, solo y en combinación con gemcitabina. [\[36\]](#)

### **Delta Tocotrienol**

La vitamina E es un nutriente esencial para los seres humanos. La vitamina E es un antioxidante soluble en lípidos. Hay 8 moléculas diferentes en la familia de la vitamina E pertinentes para los seres humanos. Consta de 4 tocoferoles (alfa, beta, gamma, delta) y 4 tocotrienoles (alfa, beta, gamma, delta). Los tocotrienoles son más pequeños que los tocoferoles y están insaturados. Los tocotrienoles tienen una vida media de aproximadamente 4 horas mientras que los tocoferoles tienen una vida media de 20 horas. Delta tocotrienol (VEDT = Vitamina E Delta Tocotrienol) es el miembro más pequeño de la familia de la vitamina E, ya que tiene la "cola" más corta. Su pequeño tamaño permite delta tocotrienol una mayor movilidad dentro de las capas lipídicas de las membranas celulares.

Los estudios han demostrado que los tocotrienoles inhiben la actividad del factor nuclear kappa B (NF-kB) y la supervivencia de las células de cáncer de páncreas humano, siendo el VEDT el que tiene el efecto más fuerte. [\[37\]](#) NF-kB participa en las respuestas inmunes e inflamatorias y en la regulación de la expresión, proliferación, diferenciación y supervivencia de genes celulares. También se ha demostrado que VEDT mejora la actividad de la gemcitabina en las células de cáncer de páncreas. [\[38-40\]](#) Además, se ha demostrado que VEDT inhibe las células madre PDAC. VEDT inhibió significativamente el crecimiento y la metástasis de estas células, incluida la inhibición del crecimiento y la metástasis de células similares a células madre PDAC resistentes a gemcitabina. [\[41\]](#) Un ensayo clínico en humanos de fase I en Moffitt Cancer Center en Tampa, Florida, mostró que 200 a 1600 mg de VEDT administrados por vía oral al día durante 2 semanas fueron bien tolerados e indujeron significativamente la apoptosis (muerte celular) en las células de cáncer ductal pancreático. [\[42\]](#) También se ha demostrado un efecto antitumoral, así como una reducción de los efectos secundarios de la quimioterapia, en el contexto de otros tumores sólidos. [\[43-56\]](#)

Tenga en cuenta que para evitar que los tocoferoles más grandes bloqueen la absorción de los tocotrienoles más pequeños, es mejor evitar tomar tocoferoles al mismo tiempo que los tocotrienoles. [\[57-63\]](#) Se ha demostrado que la dosificación de tocotrienoles dos veces al día produce un estado estable después de tres días.

### **Resumen**

La sinergia redox de la vitamina C, la vitamina E y las glutatión peroxidasas que contienen selenio se ha explorado desde las décadas de 1960 y 1970. Los estudios que se centran en intervenciones con un solo nutriente, con y sin quimioterapia y radiación, han sugerido beneficios en los seres humanos, con detalles de tratamiento y mecanismos cada vez más específicos que se descubren cada década. A lo largo del camino, se ha establecido un perfil de seguridad tranquilizador de las intervenciones con nutrientes con y sin intervenciones tradicionales de quimioterapia y radiación. Más estudios para definir mejor la combinación más eficaz de tratamiento para cada tipo de tumor, junto con la mejor ruta, dosis y combinación de tratamientos son los siguientes pasos importantes para mejorar la confiabilidad y efectividad de la prevención y el tratamiento de los muchos tipos de cáncer. Combinando nutrientes conocidos por ser sinérgicos juntos, Con la terapia de nutrientes, la medicina ortomolecular, no es necesario elegir entre atacar el tumor y fortalecer al huésped. Los tratamientos suelen afectar a ambos simultáneamente.

### **Soporte fundamental**

- La deficiencia de NAD se asocia con un mayor riesgo de mutagénesis con cáncer y probablemente sea mejor evitarlo usando niacina diaria, por ejemplo, comience con 3x25-100 mg / d para adaptarse al rubor, y luego aumente lentamente hasta 3x500-1,000 mg / d. [\[64\]](#) Puede comenzar comprando tabletas de 100 mg y dividir las en mitades o cuartos al principio.
- Para los pacientes con cáncer, la quimioterapia comúnmente causa deficiencia de NAD, que se rescata mejor con niacinamida; por ejemplo, 3 x 500 mg / d. [\[64\]](#)
- Relevancia dietética, restricción de glutamina con niacinamida; Se recomienda restricción de glucosa y dieta cetogénica. [\[64\]](#)
- Vitamina D3 para mantener la vitamina D plasmática > 40 ng / ml. Pruebe una dosis de 125 mcg / d (5000 UI) D3 con 100 mcg / d K2 durante 4 meses antes de hacerse un análisis de sangre para la vitamina D.
- 100-200 mcg / d de selenio como metil-selenocisteína o levadura de selenio
- 300 mg / d de ácido alfa lipoico
- 1-2 g de vitamina C con cada comida
- Ejercicio
- Cultiva un corazón alegre [\[65\]](#)

### **Soporte avanzado**

- Vitamina C en dosis divididas a lo largo del día hasta la tolerancia al tazón; considerar mezclas de formas solubles en agua y lípidos
- IVC si los niveles de G6PD son adecuados y un proveedor médico autorizado puede proporcionar IVC [\[66\]](#)
- Selenito de sodio si está disponible a través de un proveedor médico autorizado
- Delta tocotrienol 300 - 1600 mg / día [\[42\]](#)

*(Michael Passwater está certificado por la Sociedad Estadounidense de Patología Clínica como Tecnólogo Médico, especialista en Inmunoematología y Diplomado en Gestión de Laboratorios. Ha trabajado en laboratorios clínicos durante 28 años y tiene su título en Tecnología Médica de la Universidad de Delaware.)*

## Referencias y lecturas adicionales

1. Instituto Nacional del Cáncer. Tipos comunes de cáncer. <https://www.cancer.gov/types/common-cancers>
2. Oudemans-van Straaten HM, Spoelstra-de Man AME, de Waard MC. (2014) Vitamina C revisada. Cuidado crítico 18: 460-473. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25185110>
3. Manning J, Mitchell B, Appaduras DA, May JM, et al. (2013) La vitamina C promueve la maduración de las células T. Señal redox antioxidante. 19: 2054-2067. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23249337>
4. Ladumer A, Schmitt CA, Schachner D, et al. (2012) El ascorbato estimula la actividad de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial mediante una rápida modulación de su estado de fosforilación. Free Radic Biol Med. 2012 15 de mayo; 52: 2082-2090. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22542797>
5. Mayo JM, Qu ZC. (2010) El ácido ascórbico previene el aumento de la permeabilidad endotelial causada por la lipoproteína oxidada de baja densidad. Res radicales libres. 44: 1359-1368. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20815791>
6. Deicher R, Ziai F, Begknayer C, et al. (2005) El nivel plasmático bajo de vitamina C total es un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes en hemodiálisis. J Am Soc Nephrol. 16: 1811-1818. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15814831>
7. Heller R, Munscher-Paulig F, Grabner R, Till V. (1999) El ácido L-ascórbico potencia la síntesis de óxido nítrico en células endoteliales. J Biol Chem, 274: 8254-8260. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10075731>
8. Leibovitz B, Siegel BV. (1978) Ácido ascórbico, función de los neutrófilos y respuesta inmune. Int J Vitam Nutr Res. 48: 159-164. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/357320>
9. Cameron E, Pauling L. (1976) Ascorbato suplementario en el tratamiento de apoyo del cáncer: prolongación de los tiempos de supervivencia en el cáncer humano terminal. Proc Natl Acad Sci USA. 73: 3685-3689. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1068480>
10. Schoenfeld JD, Sibenaller ZA, Mapuskar KA, et al (2017) La alteración del metabolismo del Fe mediada por O<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> causa la susceptibilidad diferencial de las células cancerosas de NSCLC y GBM al ascorbato farmacológico. Cancer Cell 31: 487-500. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28366679>

11. O'Leary BR, Alexander MS, Du J, et al (2020) El ascorbato farmacológico inhibe las metástasis del cáncer de páncreas mediante un mecanismo mediado por peróxido. Sci Rep 10: 17649 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33077776> .
12. Aguilera O, Muñoz-Sagastibelza M, Torrejón E, et al. (2016) La vitamina C desacopla el interruptor metabólico de Warburg en el cáncer de colon mutante KRAS. Oncotarget, 7: 47954-47965. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27323830>
13. Suzuki T, Kishikawa T, Sato T, et al. (2021) Mutant KRAS impulsa la reprogramación metabólica y el flujo autofágico en las células pancreáticas premalignas. Cancer Gene Ther. En línea antes de la impresión. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33833413>
14. González MJ, Seyfried T; Nicolson GL y col. (2018) Corrección mitocondrial: un nuevo paradigma terapéutico para el cáncer y las enfermedades degenerativas. J Orthomolecular Med 33: 4. <https://riordanclinic.org/journal-article-archive/mitochondrial-correction-a-new-therapeutic-paradigm-for-cancer-and-degenerative-diseases>
15. Chen Q, Vissers MCM (2020) Cáncer y vitamina C. CRC Press. ISBN-13: 978-0367858049
16. Yun J, Mullarky E, Lu C, et al. (2015) La vitamina C mata selectivamente las células de cáncer colorrectal mutantes KRAS y BRAF al dirigirse a GAPDH. Science 350: 1391-1396. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26541605>
17. Polireddy K, Dong R, Reed G, et al. (2017) El ascorbato parenteral de dosis alta inhibió el crecimiento y la metástasis del cáncer de páncreas: mecanismos y un estudio de fase I / IIa. Sci Rep 7: 17188 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29215048>
18. Alexander MS, Wilkes JG, Schroeder SR, Buettner GR. (2018) El ascorbato farmacológico reduce la toxicidad del tejido normal inducida por radiación y mejora la radiosensibilización tumoral en el cáncer de páncreas. Cancer Res. 78: 6838-6851. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30254147> .
19. Drisko JA, Serrano OK, Spruce LR, Chen Q, Levine M. (2018) Tratamiento del cáncer de páncreas con vitamina C intravenosa: reporte de un caso. Medicamentos contra el cáncer 29: 373-379. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29438178>
20. Welsh JL, Wagner BA, van't Erve TJ, et al. (2013) Ascorbato farmacológico con gemcitabina para el control del cáncer de páncreas metastásico y con ganglios positivos (PACMAN): resultados de un ensayo clínico de fase I. Quimioterapia contra el cáncer. Pharmacol. 71: 765-775. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23381814>
21. Monti DA, Mitchell E, Bazzan AJ, et al. (2012) Evaluación de fase I del ácido ascórbico intravenoso en combinación con gemcitabina y erlotinib en pacientes con cáncer de páncreas metastásico. PLoS ONE 7 (1): e29794. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22272248>

22. Mikirova N, Casciari J, Hunninghake R. (2019) Vitamina C intravenosa continua en el tratamiento del cáncer: reevaluación de un estudio clínico de fase I. Alimentos funcionales en salud y enfermedad. <https://riordanclinic.org/journal-article-archive/continuous-intravenous-vitamin-c-in-the-cancer-treatment-reevaluation-of-a-phase-i-clinical-study>
23. Di Tano M, Raucci F, Vernieri C, et al. (2020) Efecto sinérgico de la dieta que imita el ayuno y la vitamina C contra los cánceres con mutación de KRAS. Nat Comm 11: 2332 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32393788>
24. Carr AC, Cook J. (2018) Vitamina C intravenosa para la terapia del cáncer: identificación de las brechas actuales en nuestro conocimiento. Parte delantera. Physiol. 9: 1182. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30190680>
25. Cullen JJ (2021) Un ensayo de fase II de ascorbato farmacológico, gemcitabina y nab-paclitaxel para el cáncer de páncreas metastásico (PACMAN 2.1) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02905578>
26. Shah MA, Khan U. (2021) Un estudio de fase II de la infusión intravenosa de vitamina C en dosis altas en pacientes con neoplasias tumorales sólidas resecables o metastásicas. [https://jcto.weill.cornell.edu/open\\_clinical\\_trials/a-phase-ii-study-of-high-dose-vitamin-c-intravenous-infusion-in-patients-with-resectable-or-metastatic-solid-tumores malignos](https://jcto.weill.cornell.edu/open_clinical_trials/a-phase-ii-study-of-high-dose-vitamin-c-intravenous-infusion-in-patients-with-resectable-or-metastatic-solid-tumores malignos)
27. Clínica Riordan (2021) Vitamina C IV de dosis alta (IVC) <https://riordanclinic.org/what-we-do/high-dose-iv-vitamin-c>
28. Grimble RF. (2001) Modulación nutricional de la función inmunológica. Proc. Nutr. Soc. 60: 389-397. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11681814>
29. Arthur JR, McKenzie RC, Beckett GJ. (2003) Selenio en el sistema inmunológico. J. Nutr. 133: 1457S-1459S. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12730442>
30. Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. (2019) Selenio, selenoproteínas e infección viral. Nutrientes, 11: 2101. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31487871>
31. Huang Z, Rose AH, Hoffman PR. (2012) El papel del selenio en la inflamación y la inmunidad: de los mecanismos moleculares a las oportunidades terapéuticas. Señal redox antioxidante. 16: 705-743. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21955027>
32. Enqvist M, Nilsson G, Hammarfjord O, et al, (2011) La selenita induce el bloqueo postranscripcional de la expresión de HLA-E y sensibiliza las células tumorales a las células NK positivas para CD94 / NKG2A. J Immunol. 187: 3546-3554. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21890659>
33. Hiraoka N, Ino Y, Hori S y col. (2020) La expresión de antígenos de clase I de antígenos leucocitarios humanos clásicos, HLA-E y HLA-G, tiene un pronóstico adverso en pacientes con cáncer de páncreas Cancer Sci. 111: 3057-3070. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32495519>

34. Cao S, Durrani FA, Tóth K, Rustum YM. (2014) La se-metilselenocisteína ofrece protección selectiva contra la toxicidad y potencia la actividad antitumoral de los fármacos contra el cáncer en modelos animales preclínicos Br J Cancer 110: 1733-1743. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24619073>
35. Knox SJ, Jayachandran P, Keeling CA, et al. (2019) Resultados de un estudio de fase 1 de selenito de sodio en combinación con radioterapia paliativa en pacientes con cáncer metastásico. Transl Oncol. 12: 1525-1531. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31454725>
36. Doello K, Mesas C, Quiñonero F, et al. (2021) La actividad antitumoral del selenito de sodio solo y en combinación con gemcitabina en el cáncer de páncreas: un estudio in vitro e in vivo. Cánceres. 13: 3169. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34201986>
37. Husain K, Francois RA, Yamauchi T, et al. (2011) La vitamina E delta-tocotrienol aumenta la actividad antitumoral de la gemcitabina y suprime la activación constitutiva de NF-kappaB en el cáncer de páncreas. Mol Cancer Ther. 10: 2363-2372. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21971120>
38. Malafa MP, Sebti S, (2014) Tratamiento y prevención del cáncer de páncreas con delta-tocotrienol. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute, University of South Florida (Tampa): Patente de EE. UU. US 8,846,653. <https://patentimages.storage.googleapis.com/c7/ff/ef/b836e04b18be57/US8846653.pdf>
39. Hussein D, Mo H. (2009) Supresión mediada por d-Delta-tocotrienol de la proliferación de células de carcinoma pancreático PANC-1, MIA PaCa-2 y BxPC-3 humanas. Páncreas. 38: e124-e136. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19346993>
40. Husain K, Centeno BA, Chen DT, et al. (2013) La vitamina E delta-tocotrienol prolonga la supervivencia en el modelo de ratón transgénico LSLKrasG12D / +; LSL-Trp53R172H / +; Pdx-1-Cre (KPC) de cáncer de páncreas. Cáncer Prev Res (Phila). 6: 1074-83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23963802>
41. Husain K, Centeno BA, Coppola D, et al. (2017) d-Tocotrienol, una forma natural de vitamina E, inhibe las células madre del cáncer de páncreas y previene la metástasis del cáncer de páncreas. Oncotarget. 8: 31554-31567. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28404939>
42. Springett GM, Husain K, Neuger A, et al. (2015) Un ensayo prequirúrgico de seguridad, farmacocinética y farmacodinámica de fase I de vitamina E d-tocotrienol en pacientes con neoplasia ductal pancreática EBioMedicine 2: 1987-1995. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26844278>
43. Guthrie N, Gapor A, Chambers AF, Carroll KK. (1997) Inhibición de la proliferación de células de cáncer de mama humano MDA-MB-435 negativo para receptor de estrógeno y

MCF-7 positivas por tocotrienoles de aceite de palma y tamoxifeno, solos y en combinación. *J Nutr.* 127: 544S-548S. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9082043>

44. Nesaretnam K, Stephen R, Dils R, Darbre P. (1998) Los tocotrienoles inhiben el crecimiento de células de cáncer de mama humano independientemente del estado del receptor de estrógeno. *Lípidos* 33: 461-469. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9625593>

45. Shun MC, Yu W, Gapor A y col. (2004) Mecanismos de acción proapoptóticos de un nuevo análogo de vitamina E (alfa-TEA) y una forma natural de vitamina E (delta-tocotrienol) en células de cáncer de mama humano MDA-MB-435. *Nutr Cancer.* 48: 95-105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15203383>

46. Kaneko S, Sato C, Shiozawa N, et al. (2018) Efecto supresor del delta-tocotrienol sobre la adaptación a la hipoxia de las células madre del cáncer de próstata. *Anticancer Res.* 38: 1391-1399. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15203383>

47. Ji X, Wang Z, Geamanu A y col. (2012) El delta-tocotrienol suprime la vía Notch-1 al regular al alza miR-34a en células de cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Int J Cancer.* 131: 2668-2677. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22438124>

48. Ji X, Wang Z, Sarkar FH, Gupta SV. (2012) El delta-tocotrienol aumenta la supresión inducida por cisplatino de las células de cáncer de pulmón de células no pequeñas mediante la inhibición de la vía Notch-1. *Anticancer Res.* 32: 2647-2655. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22753722>

49. Nasr M, Nafee N, Saad H, Kazem A. (2014) Actividad antitumoral mejorada y cardiotoxicidad reducida de la epirrubicina usando nanopartículas dirigidas a hepatocitos combinadas con tocotrienoles contra el carcinoma hepatocelular en ratones. *Eur J Pharm Biopharm.* 88: 216-225. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24813390>

50. Wada S, Naito Y, Matsushita Y, et al. (2017) El delta-tocotrienol suprime la tumorigénesis al inducir la apoptosis y bloquear la vía COX-2 / PGE2 que estimula las interacciones tumor-estroma en el cáncer de colon. *J Funct Foods.* 35: 428-435. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464617303183>

51. Shibata A, Nakagawa K, Tsuduki T, Miyazawa T. (2015) El tratamiento con delta-tocotrienol es más eficaz contra las células tumorales hipóxicas que contra las células normóxicas: posibles implicaciones para la terapia del cáncer. *J Nutr Biochem.* 26: 832-840. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25979648>

52. Zhang JS, Li DM, He N y col. (2011) Una muerte celular similar a la paraptosis inducida por delta-tocotrienol en células SW620 de carcinoma de colon humano se asocia con la supresión de la vía de señalización Wnt. *Toxicología.* 285: 8-17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21453743>

53. Sun W, Wang Q, Chen B, et al. (2008) La apoptosis inducida por gamma-tocotrienol en células SGC-7901 de cáncer gástrico humano se asocia con una supresión de la señalización

de la proteína quinasa activada por mitógenos. Br J Nutr. 99: 1247-1254. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18081943>

54. Sun W, Xu W, Liu H, et al. (2009) gamma-tocotrienol induce apoptosis mediada por mitocondrias en células de adenocarcinoma gástrico humano SGC-7901. J Nutr Biochem. 20: 276-284. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18602811>

55. Satyamitra MM, Kulkarni S, Ghosh SP, et al. (2011) Recuperación hematopoyética y mejora de la letalidad inducida por radiación por la isoforma de vitamina E delta-tocotrienol. Radiat Res. 175: 736-745. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21434782>

56. Constantinou C, Charalambous C, Kanakis D. (2020) La vitamina E y el cáncer: una actualización sobre el papel emergente de los tocotrienoles gamma y delta. Eur J Nutr. 59: 845-857. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31016386>

57. Drotleff AM, Bohnsack C, Schneider I y col. (2014) Biodisponibilidad oral humana y farmacocinética de tocotrienoles de formulaciones de aceite de cebada y aceite de palma ricas en tocotrienol (bajo en tocoferol). J Funct Foods. 7: 150-160. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464614000024>

58. Szewczyk K, Chojnacka A, Górnicka M. (2021) Tocoferoles y Tocotrienoles - Compuestos Dietéticos Bioactivos; ¿Qué es cierto, qué es la duda? Int J Mol Sci. 22: 6222. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34207571>

59. Trias AM, Tan B. (2013) Alfa-tocoferol: un detrimento de los beneficios del tocotrienol. En: Tan B, Watson RR, Preedy VR, eds. Tocotrienoles: vitamina E más allá de los tocoferoles. 2ª ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2013. págs. 61-78. ISBN-13: 978-1138199729

60. Qureshi AA, Pearce BC, Nor RM, et al. (1996) El alfa-tocoferol dietético atenúa el impacto del gamma-tocotrienol sobre la actividad hepática de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa en pollos. J Nutr. 126: 389-394. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8632210>

61. Shibata A, Kawakami Y, Kimura T, et al. (2016) El alfa-tocoferol atenúa los efectos reductores de triglicéridos y colesterol del tocotrienol de salvado de arroz en ratas alimentadas con una dieta occidental. J Agric Food Chem. 64: 5361-5366. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27295311>

62. Shibata A, Nakagawa K, Tsuduki T, Miyazawa T. (2015) El alfa-tocoferol suprime el efecto antiangiogénico del delta-tocotrienol en las células endoteliales de la vena umbilical humana. J Nutr Biochem, 26: 345-50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25662730>

63. Passwater R (2019) Más que vitamina E: la historia y la ciencia detrás de los tocotrienoles. Revista Whole Foods. <https://wholefoodsmagazine.com/columns/vitamin-connection/more-than-vitamin-e-the-story-science-behind-tocotrienols-part-1-tocotrienols-no-longer-the-obscure-member-of-la-familia-de-vitamina-e>

64. Penberthy WT, Saul AW, Smith RG, (2021) Niacina y cáncer Cómo la vitamina B-3 protege e incluso ayuda a reparar su ADN. Servicio de Noticias de Medicina Ortomolecular. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v17n05.shtml>

65. Diener E, Chan MY. (2011) Las personas felices viven más tiempo: el bienestar subjetivo contribuye a la salud y la longevidad. Psicología aplicada: salud y bienestar. 3: 1-43. <https://doi.org/10.1111/j.1758-0854.2010.01045.x>

66. Yuen RCF (2021) Vitamina C en dosis altas para el cáncer: la lucha con la práctica médica "no basada en evidencias". Servicio de noticias de medicina ortomolecular, <http://orthomolecular.org/resources/omns/v17n20.shtml>

### **La Medicina Nutricional es Medicina Ortomolecular**

La medicina ortomolecular utiliza una terapia nutricional segura y eficaz para combatir las enfermedades. Para más información: <http://www.orthomolecular.org>