

O impacto do jejum na estimulação de células NK para o combate ao câncer

The impact of fasting on stimulating NK cells to fight câncer

El impacto del ayuno en la estimulación de las células NK para combatir el câncer

Fernanda Vargas Ancines¹, Ana Carolina da Costa Paim¹, Bruna Bernardes Dias², Diane Gabrieli Tonin¹, Francine Bester Damian³, Isadora Piva Rozin², Luiza Barcelos Fabonato², Luiza Kettenhuber Wentz¹, William Augusto Fontana¹, Gabriel Cabeda Spalding Alves⁴.

RESUMO

Objetivo: Elucidar o impacto do jejum na estimulação de células NK no combate ao câncer. **Revisão bibliográfica:** As células Natural Killer (NK) desempenham um papel crucial na imunidade inata, especialmente na eliminação de células tumorais. Nesse sentido, o jejum e dietas que mimetizam o jejum (FMDs) podem intensificar a atividade dessas células, promovendo um microambiente menos favorável ao crescimento de tumores. Ao modular a resposta imunológica, essas práticas reduzem estímulos que favorecem o desenvolvimento do câncer e, ao mesmo tempo, podem minimizar os efeitos adversos comuns de tratamentos oncológicos, como a quimioterapia. Dessa forma, a integração entre estratégias nutricionais e imunológicas aponta o jejum como um potencial coadjuvante em terapias anticâncer, ressaltando a necessidade de adaptações personalizadas para garantir tanto a segurança quanto a maximização dos benefícios do tratamento. **Considerações finais:** Embora o jejum ofereça benefícios no combate ao câncer, como o fortalecimento da resposta das células NK, é essencial avaliar cuidadosamente os riscos e adequar os protocolos de jejum, especialmente para pacientes oncológicos avançados, garantindo um acompanhamento personalizado para maximizar os efeitos terapêuticos e minimizar possíveis complicações.

Palavras-chave: Jejum, Células, Câncer.

ABSTRACT

Objective: To elucidate the impact of fasting on the stimulation of NK cells in cancer treatment. **Literature Review:** Natural Killer (NK) cells play a crucial role in innate immunity, particularly in the elimination of tumor cells. In this context, fasting and fasting-mimicking diets (FMDs) can enhance NK cell activity, fostering a tumor microenvironment less conducive to growth. By modulating immune response, these practices reduce stimuli that promote cancer development while potentially minimizing the adverse effects common in oncological treatments, such as chemotherapy. Thus, integrating nutritional and immunological strategies positions fasting as a potential adjuvant in anticancer therapies, emphasizing the need for personalized adaptations to ensure both safety and maximization of treatment benefits. **Final considerations:** While fasting offers benefits in cancer treatment, such as strengthening NK cell response, it is essential to carefully assess risks and adjust fasting protocols, especially for advanced cancer patients, ensuring personalized monitoring to maximize therapeutic effects and minimize potential complications.

Keywords: Fasting, Cells, Cancer.

¹ ATITUS Educação, Passo Fundo- RS.

² Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI), Erechim – RS.

³ Pontifícia Universidade Católica (PUCRS), Porto Alegre – RS.

⁴ Hospital Divina Providência, Porto Alegre – RS.

RESUMEN

Objetivo: Elucidar el impacto del ayuno en la estimulación de las células NK en el tratamiento del cáncer. **Revisión bibliográfica:** Las células Natural Killer (NK) desempeñan un papel crucial en la inmunidad innata, especialmente en la eliminación de células tumorales. En este sentido, el ayuno y las dietas que imitan el ayuno (FMD) pueden intensificar la actividad de estas células, promoviendo un microambiente menos favorable al crecimiento de tumores. Al modular la respuesta inmunológica, estas prácticas reducen estímulos que favorecen el desarrollo del cáncer y, al mismo tiempo, pueden minimizar los efectos adversos comunes de tratamientos oncológicos, como la quimioterapia. De esta forma, la integración entre estrategias nutricionales e inmunológicas señala al ayuno como un potencial coadyuvante en terapias contra el cáncer, resaltando la necesidad de adaptaciones personalizadas para garantizar tanto la seguridad como la maximización de los beneficios del tratamiento. **Consideraciones finales:** Aunque el ayuno ofrece beneficios en la lucha contra el cáncer, como el fortalecimiento de la respuesta de las células NK, es esencial evaluar cuidadosamente los riesgos y ajustar los protocolos de ayuno, especialmente para pacientes oncológicos avanzados, asegurando un seguimiento personalizado para maximizar los efectos terapéuticos y minimizar posibles complicaciones.

Palabras clave: Ayuno, Células, Cáncer.

INTRODUÇÃO

A imunidade humana é composta por duas vertentes principais: a imunidade inata e a imunidade adaptativa. A imunidade inata atua como a primeira linha de defesa, caracterizada por uma resposta rápida e inespecífica contra patógenos, enquanto a imunidade adaptativa, mais lenta, responde de maneira altamente específica, é mediada por linfócitos B e T e possui a capacidade de desenvolver memória imunológica (ABBAS AK, et al., 2020). As células Natural Killer (NK) são componentes essenciais da imunidade inata, exercendo uma função citotóxica crucial.

Elas identificam e eliminam células infectadas por vírus e tumores sem a necessidade de sensibilização prévia. Representando cerca de 15% dos linfócitos circulantes, as células NK atuam ao reconhecer alterações em moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC I), ativando-se na ausência dessas moléculas ou diante de sinais de estresse celular. O equilíbrio entre sinais inibitórios e ativadores é fundamental para que as células NK eliminem apenas as células-alvo, preservando as saudáveis (CHU J, et al., 2022).

Nos últimos anos, o papel das células NK no combate ao câncer tem sido amplamente estudado. Contudo, o microambiente tumoral, caracterizado por fatores como hipóxia, privação de nutrientes e presença de moléculas imunossupressoras, representa um desafio à funcionalidade das células NK, reduzindo sua eficácia na eliminação de células cancerígenas (TERRÉN I, et al., 2019). Nesse contexto, estudos indicam que o jejum pode influenciar positivamente o sistema imunológico e as células NK. Em condições de jejum, as células saudáveis do organismo mudam de um estado de crescimento e proliferação para um estado de reparo e manutenção, permitindo-lhes resistir melhor a danos induzidos por terapias convencionais, como a quimioterapia.

Esse efeito, conhecido como resistência diferencial ao estresse (DSR), protege as células normais sem conferir a mesma proteção às tumorais, que permanecem vulneráveis aos tratamentos. Assim, o jejum torna-se uma abordagem promissora para potencializar a eficácia dos tratamentos oncológicos, promovendo a morte seletiva de células malignas (GROOT DS, et al., 2020). Contudo, é essencial considerar os riscos e desafios da introdução do jejum como terapia complementar. Pacientes oncológicos, especialmente em estágios avançados, podem sofrer efeitos adversos de um regime de jejum rigoroso, como perda de massa muscular, imunossupressão e alterações metabólicas, afetando negativamente sua qualidade de vida.

O jejum deve, portanto, ser monitorado e personalizado para evitar déficits nutricionais e catabolismo excessivo, garantindo que não comprometa a saúde do paciente (CHU J, et al., 2022). Diante disso, este estudo visa investigar a função das células NK e os efeitos do protocolo de jejum no sistema imunológico de pacientes oncológicos, avaliando a eficácia e os riscos dessa abordagem como terapia complementar aos tratamentos convencionais contra o câncer.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Sistema Imune

O sistema imunológico é um conjunto complexo de células, tecidos e moléculas responsáveis pela defesa do organismo contra infecções e agentes estranhos. Ele opera por meio de dois mecanismos principais: a imunidade inata e a imunidade adaptativa, que atuam de forma coordenada para proteger o corpo. Enquanto a imunidade inata fornece uma resposta inicial rápida, embora inespecífica, a imunidade adaptativa responde mais lentamente à primeira exposição, mas é altamente específica e capaz de desenvolver memória imunológica (ABBAS AK, et al., 2020).

A imunidade inata funciona como a primeira linha de defesa, sendo ativada imediatamente após a entrada de um patógeno. Composta por barreiras físicas e químicas, além de células imunológicas como neutrófilos, macrófagos e células Natural Killer, essa imunidade reconhece estruturas comuns a diferentes patógenos, conhecidas como PAMPs (Padrões Moleculares Associados a Patógenos). Essa habilidade de reconhecer padrões gerais permite uma resposta rápida, mas limitada, uma vez que a imunidade inata não distingue patógenos específicos e não gera memória imunológica (ROSA N, et al., 2024).

Em contraste, a imunidade adaptativa proporciona uma resposta específica e poderosa, mediada principalmente pelos linfócitos B e T, que identificam antígenos específicos. Os linfócitos B são responsáveis pela produção de anticorpos, enquanto os linfócitos T citotóxicos eliminam diretamente células infectadas. Ademais, a imunidade adaptativa possui a capacidade de formar memória imunológica, permitindo que, em uma segunda exposição ao mesmo patógeno, a resposta seja muito mais rápida e eficaz. Esse processo é a base da eficácia das vacinas, que induzem o sistema imunológico a reconhecer patógenos sem que o indivíduo precise contrair a doença (COSTA AF, 2023; ABBAS AK, et al., 2020).

Dentro da imunidade inata, as células Natural Killer desempenham um papel fundamental. Diferentemente dos linfócitos B e T da imunidade adaptativa, as células NK não requerem sensibilização prévia ou reconhecimento específico de antígenos para atuar. Elas são especializadas na eliminação de células infectadas por vírus e células tumorais antes mesmo da ativação do sistema imunológico adaptativo, representando cerca de 15% dos linfócitos circulantes. As células NK reconhecem alterações de moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC I), como sinais de estresse, em células-alvo. Uma vez ativadas, liberam grânulos citotóxicos contendo perforina e granzimas, induzindo a apoptose das células-alvo (CHU J, et al., 2022).

A ativação das células NK é regulada pelo equilíbrio entre sinais ativadores e inibitórios. Seus receptores inibitórios reconhecem moléculas do MHC-I em células saudáveis, prevenindo a destruição dessas células. Em células tumorais que reduzem a expressão do MHC-I, as células NK são ativadas pela ausência desses sinais inibitórios, em um processo conhecido como "reconhecimento da ausência do self". Além disso, os receptores ativadores das células NK detectam moléculas de estresse em células danificadas, promovendo sua ação citotóxica (GROOT DS, et al., 2020).

Além de sua função citotóxica, as células NK possuem um papel imunomodulador por meio da interação com outras células do sistema imunológico. Elas secretam citocinas, como o interferon gama (IFN- γ), que ativa macrófagos, promove a diferenciação de células T CD8+ em linfócitos citotóxicos e facilita a maturação de células dendríticas. Essas interações são essenciais para amplificar a resposta adaptativa e aumentar a eficácia na eliminação de células tumorais (CHU J, et al., 2022).

Jejum e sistema imunológico

As Fasting Mimicking Diets (FMDs) têm como objetivo "imitar" os efeitos benéficos do jejum, como a melhora da saúde metabólica, a redução de inflamações e o equilíbrio hormonal, sem exigir abstinência total de alimentos. Desenvolvidas com baixo teor de carboidratos e alto teor de gorduras saudáveis, essas dietas reduzem a ingestão de carboidratos, o que diminui a ativação da glicose e, por consequência, o nível de insulina no sangue. Esse ajuste melhora a utilização da glicose pelas células e facilita a absorção de nutrientes essenciais. Nesse sentido, promovem significativa regeneração celular, pois contribuem com a autofagia,

removendo células danificadas e resultando em uma funcionalidade celular e metabolismo da glicose mais eficientes (CORTELLINO S, et al., 2023). O metabolismo da glicose é crucial para fornecer energia às células cancerosas, e por isso, intervenções como as FMDs são consideradas no tratamento oncológico.

Ao entrar no citoplasma, a glicose é captada pelas proteínas transportadoras de glicose (GLUT) e é fosforilada por hexoquinases, ficando retida no interior da célula. Oncogenes aumentam a atividade de GLUT1 e, sucessivamente, de GLUT3 nas células cancerosas, acumulando glicose na membrana plasmática e hiperativando as células malignas por meio de vias metabólicas intensificadas (NETO JAC, et al., 2023; CORTELLINO S, et al., 2023). O sistema imunológico, como principal defesa do organismo, é composto pelos sistemas de imunidade humoral e celular, que respondem aos patógenos tanto por mecanismos adaptativos quanto inatos. Entre os componentes inatos, destacam-se as NK, que identificam células "não-próprias" (non-self), como células tumorais, e promovem sua destruição, atuando como uma linha importante de defesa anti tumoral.

As células NK detectam a ausência ou a redução de moléculas do MHC I, que geralmente sinalizam células saudáveis. Ao identificar essa anormalidade, as células NK ativam seus receptores e atacam as células alvo (COSTA AF, 2023). Em condições normais, as células NK são essenciais para a vigilância imunológica, executando citotoxicidade e secreção de citocinas. Uma dessas citocinas, o IFN- γ , é armazenado em grânulos que, quando ativados, se movem até a membrana das células NK e se fundem a ela, liberando o conteúdo para o meio extracelular. Esse processo auxilia no controle tumoral e na ativação do sistema antitumoral adaptativo. Entretanto, em estágios avançados de doenças tumorais, as células NK podem ter sua atividade reduzida, comprometendo a capacidade do sistema imune de conter o avanço da doença (NETO JAC, et al., 2023; ROSA N, et al., 2024).

Impacto do Jejum sobre o Microambiente Tumoral

Em relação ao microambiente tumoral, a concentração de adenosina extracelular aumenta nas condições hipóxicas dos tumores, e ela desempenha um papel importante na modulação imunológica. Nesse sentido, a hipóxia promove a liberação de ATP e AMP, e as ectonucleotidases CD39 e CD73 catalisam a conversão de ATP extracelular em AMP e de AMP em adenosina. Assim, a estimulação das células NK através do receptor A2A da adenosina (A2AR), o subtipo predominante do receptor de adenosina expresso nessas células, têm demonstrado suprimir suas funções efetoras. Além disso, foi demonstrado que a privação de glicose reduz a atividade antitumoral das células T e que a competição metabólica no microambiente tumoral pode regular a progressão do câncer, prejudicando as respostas específicas de antígeno das células T infiltradas no tumor (TERRÉN I, et al., 2019).

Além da glicose, os aminoácidos também são um combustível importante para muitos processos celulares. Nessa perspectiva, os tumores apresentam um aumento no consumo de aminoácidos e se combinam com células associadas ao tumor para criar um microambiente com deficiência de nutrientes. Somado a isso, a maioria dos tumores sólidos apresenta alto consumo de oxigênio e vascularização desorganizada, o que leva à geração de regiões permanentemente ou temporariamente sujeitas à hipóxia.

Nas células NK humanas, a ativação por IL-15 atua de forma sinérgica com a hipóxia de curto prazo para induzir a uma regulação de genes envolvidos na via glicolítica. Dada a relevância da glicólise para as funções efetoras das células NK, essas descobertas sugerem que essas células podem conservar parcialmente sua funcionalidade em ambientes hipóxicos (CHU J, et al., 2022). As NKs contêm grânulos citoplasmáticos com substâncias citotóxicas e expressam receptores de ativação e inibição, equilibrando a resposta imune.

Sua função principal é destruir células-alvo, mediada pelo equilíbrio de sinais ativadores e inibidores, através de mecanismos citotóxicos e liberação de citocinas (MYERS J e MILLER J, 2021). As células NK atuam contra células tumorais que expressam moléculas MHC não clássicas, como MICA/MICB e ULBP, o que as torna promissoras no combate ao câncer. No entanto, algumas células cancerígenas desenvolvem estratégias para escapar à detecção ou inibir a ação das NKs, como a secreção de moléculas imunossupressoras, como IL-10 e TGF- β , além de reduzir a expressão de antígenos associados a tumores (TAAs) ou diminuir a expressão do MHC-I. (MAROFI F, et al., 2021; LIU S, et al., 2021)

Nesse contexto, o jejum provoca uma mudança nas células saudáveis de um estado proliferativo para um estado de manutenção e reparo. No entanto, as células cancerígenas são incapazes de entrar nesse estado protetor devido à atividade de oncoproteínas, e, portanto, não conseguem se adaptar a condições de escassez de nutrientes.

Assim, o jejum priva essas células de proliferarem, fatores de crescimento e outros elementos, o que as torna mais sensíveis à terapia do câncer e aumenta a morte celular. Sob essa ótica, o fenômeno pelo qual células normais, mas não cancerosas, se tornam protegidas contra toxinas é denominado resistência diferencial ao estresse (DSR), enquanto a sensibilização específica de células cancerosas ao estresse é chamada de Sensibilização Diferencial ao Estresse (DSS) (GROOT DS, et al., 2020; PIO R, et al., 2024).

Jejum Intermitente e Jejum Prolongado

O jejum é definido como a ausência de ingestão de alimentos e nutrientes por um período mínimo de 6 horas, sendo considerado jejum prolongado aquele que se estende por mais de 72 horas. O jejum intermitente (JI) combina períodos de jejum com fases de alimentação ad libitum, formando um regime alimentar que intercala esses dois tipos de ingestão. Essa abordagem permite que a pessoa aproveite as refeições sem limitações, ao mesmo tempo em que incorpora intervalos de jejum (UDUMULA MP, et al., 2023).

O jejum prolongado é frequentemente observado em pacientes hospitalizados, especialmente no preparo para exames diagnósticos ou em períodos pré-operatórios, podendo levar a alterações metabólicas e nutricionais, além de aumentar a prevalência de desnutrição hospitalar (BRANDHORST S, et al., 2015). Os protocolos de jejum têm ganhado destaque pelos seus potenciais efeitos na atividade das células NK, que desempenham um papel fundamental na resposta imunológica. Durante o jejum, ocorrem alterações na produção de citocinas que podem ativar e promover a proliferação das células NK, otimizando a resposta do sistema imunológico.

Essa interação sugere que o jejum pode ser uma estratégia eficaz para fortalecer a defesa do organismo contra infecções e doenças. Além disso, protocolos de jejum, especialmente o jejum intermitente, têm se mostrado associados a um aumento na proliferação das células NK, aprimorando a vigilância imunológica contra patógenos e células anormais. O jejum também pode influenciar a expressão de receptores nas células NK, ajustando sua capacidade de resposta a infecções e tumores, o que é essencial para a eficácia da defesa imunológica (UDUMULA MP, et al., 2023; LONGO VD e MATTSON MP, 2014).

Jejum intermitente e a melhora na sintomatologia durante o tratamento

As principais mudanças promovidas pelo jejum intermitente incluem a redução dos níveis de glicose plasmática e a modulação de vias de sinalização de crescimento celular, além da ativação de processos que promovem resistência ao estresse. Essas respostas afetam o crescimento celular, o metabolismo energético e a proteção contra estresse oxidativo, inflamação e apoptose celular (HARVIE MN, et al., 2016). A privação de nutrientes induzida pelo jejum também estimula a autofagia em diversos tecidos, como o fígado e o músculo, funcionando como um mecanismo adaptativo a condições de estresse (ANTUNES F, et al., 2018; MATTSON MP, et al., 2017).

Um estudo com pacientes diagnosticados com câncer de mama, próstata, esôfago e pulmão em estágios avançados mostrou que o jejum intermitente, tanto antes quanto após a quimioterapia, está associado à redução dos efeitos colaterais, especialmente os gastrointestinais, fraqueza e fadiga, sem comprometer a eficácia da quimioterapia ou provocar perda de peso persistente (ANTUNES F, et al., 2018). Da mesma maneira, um ensaio clínico que utilizou a combinação de jejum intermitente com quimioterapia baseada em compostos de platina resultou em respostas completas ou parciais em radiografias de pacientes com diversos tipos de tumores, incluindo câncer de ovário, útero, mama e urotelial.

Observou-se uma redução no dano ao DNA dos leucócitos e nos níveis de IGF-1 circulante (DORFF TB, et al., 2016). O jejum intermitente também promove efeitos regenerativos em células sanguíneas e imunológicas, potencializando a eficiência das células Natural Killer (NK), que são fundamentais na identificação e destruição de células neoplásicas e pré-neoplásicas. Esse efeito regenerativo estende-se ao

sistema nervoso, muscular e hepático, estimulando a reparação de tecidos danificados pela quimioterapia ou radioterapia (CHENG CW, et al., 2014). Além disso, o jejum intermitente, ao aumentar a eficácia das células de defesa, mostrou-se promissor na redução de lesões pré-neoplásicas e na potencialização do tratamento oncológico, especialmente quando combinado com medicamentos citotóxicos (BRANDHORST S, et al., 2015)

Em uma pesquisa realizada em 2015, foi analisado o efeito do jejum na contagem de células sanguíneas em pacientes com câncer de mama HER2-negativo, estágios II e III, que passaram 24 horas em jejum antes e depois da quimioterapia neoadjuvante. Observou-se que o jejum foi bem tolerado e teve efeito protetor contra danos ao DNA em células saudáveis, reduzindo a queda no número de leucócitos em comparação ao grupo controle (GROOT DS, et al., 2015).

Jejum e Efeitos Adversos Potenciais

As dietas que mimetizam o jejum, como a fasting mimicking diet, têm ganhado atenção pelos potenciais benefícios no tratamento do câncer, como o estímulo à atividade das células NK e a criação de um microambiente tumoral menos favorável ao crescimento cancerígeno. A restrição calórica prolongada pode agravar a perda de massa muscular e nutrientes essenciais para o sistema imunológico, destacando a desnutrição como um dos principais riscos do jejum prolongado. Em contrapartida, o jejum intermitente pode ter um impacto menos prejudicial, reforçando a necessidade de selecionar protocolos de jejum adequados para cada caso (LUGTENBERG R, et al., 2021; GROOT DS et al., 2020).

O jejum também afeta o metabolismo e os níveis hormonais. A redução da insulina e do IGF-1 pode inibir o crescimento tumoral, mas também pode causar hipoglicemia e desregulação hormonal em pacientes debilitados. Estudos indicam que o jejum prolongado reduz os níveis de glicose e aumenta os corpos cetônicos, fonte de energia alternativa para células saudáveis, mas menos adaptáveis para células tumorais. No entanto, a capacidade de tolerar essas mudanças metabólicas pode ser limitada em pacientes com câncer avançado, exigindo um manejo clínico cuidadoso (PLOTTI F, et al., 2020).

Embora o jejum estimule a atividade das células NK e uma resposta imunológica mais eficiente, é crucial avaliar os impactos negativos, especialmente em pacientes com imunidade já comprometida pelo câncer ou tratamentos, pois a falta de nutrientes essenciais pode agravar a imunossupressão e aumentar a suscetibilidade a infecções (LUGTENBERG RT, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode se considerar que o jejum, especialmente protocolos como o jejum intermitente e dietas que imitam o jejum, pode contribuir significativamente para o fortalecimento da resposta imunológica contra o câncer. Estes métodos parecem aumentar a eficácia das células Natural Killer (NK) ao inibir o crescimento tumoral, limitando a disponibilidade de nutrientes e favorecendo a destruição seletiva de células malignas, enquanto mantém a integridade das células saudáveis através da resistência diferencial ao estresse. Entretanto, a aplicação dessas práticas deve considerar os riscos associados, como a potencial perda de massa muscular e possíveis déficits nutricionais, especialmente em pacientes mais fragilizados. Diante disso, é essencial que essa abordagem seja cuidadosamente monitorada e individualizada para garantir que os benefícios sejam maximizados, enquanto os riscos são controlados. Mais estudos são necessários para estabelecer protocolos seguros e eficazes para integrar o jejum de maneira complementar no tratamento oncológico.

REFERÊNCIAS

1. ABBAS AK, et al. *Imunologia celular e molecular*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2020; 9(1-4): 7-13.
2. ANTUNES F, et al. Autophagy and intermittent fasting: the connection for cancer therapy? *Clinics*, 2018; 73: 814.
3. BRANDHORST S, et al. A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance, and healthspan. *Cell Metabolism*, 2015; 22(1): 86-99.

4. CAFFA I, et al. Fasting potentiates the anticancer activity of tyrosine kinase inhibitors by strengthening MAPK signaling inhibition. *Oncotarget*, 2015; 6(14): 11820-11832.
5. CARDIM ES, et al. DIABETES MELLITUS TIPOS 1 E 2 E ASPECTOS IMUNOLÓGICOS. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, 2024; 10(10): 927-945.
6. CHENG CW, et al. Prolonged fasting reduces IGF-1/PKA to promote hematopoietic-stem-cell-based regeneration and reverse immunosuppression. *Cell Stem Cell*, 2014; 14(6): 810-823.
7. CHU J, et al. Natural killer cells: a promising immunotherapy for cancer. *Journal of Translational Medicine*, 2022; 20(1): 240.
8. CORTELLINO S, et al. Fasting mimicking diet in mice delays cancer growth and reduces immunotherapy-associated cardiovascular and systemic side effects. *Nature Communications*, 2023; 14(1).
9. COSTA AF de O. Caracterização fenotípica e funcional de células Natural Killer no diagnóstico e avaliação pós-tratamento de leucemia mieloide aguda. [s.l.]: Universidade de São Paulo, Agência USP de Gestão da Informação Acadêmica (AGUIA), 2023.
10. DORFF TB, et al. Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. *BMC cancer*, 2016; 16: 1-9.
11. GROOT DS, et al. Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial. *Nature Communications*, 2020; 11(1): 3083.
12. GROOT DS, et al. The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC Cancer*, 2015; 15: 652.
13. HARVIE MN, et al. Intermittent energy restriction induces changes in breast gene expression and systemic metabolism. *Breast Cancer Research*, 2016;18: 1-14.
14. KOPPOLD DA, et al. LBA94 Effects of short-term fasting on quality of life as an add-on option during chemotherapy. *Annals of Oncology*, 2023; 34: 1335.
15. LIU S, et al. NK cell-based cancer immunotherapy: from basic biology to clinical development. *Journal of hematology & oncology*, 2021; 14 (1): 7.
16. LONGO VD e MATTSON MP. Fasting: Molecular mechanisms and clinical applications. *Cell metabolism*, 2014; 19(2): 181–192.
17. LUGTENBERG RT, et al. Quality of life and illness perceptions in patients with breast cancer using a fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy in the phase 2 DIRECT (BOOG 2013-14) trial. *Breast cancer research and treatment*, 2021; 185(3): 741–758.
18. MAROFI F, et al. CAR-NK cell in cancer immunotherapy; A promising frontier. *Cancer science*, 2021; 112 (9): 3427–3436.
19. MATTSON MP, et al. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing research reviews*, 2017; 39: 46-58.
20. NETO JAC, et al. Avaliação da Expressão das Células NK no Câncer de Próstata após Prostatectomia Radical. *Revista Científica Hospital Santa Izabel*, 2023; 7(4): 159-167.
21. PIO R, et al. Fasting and fasting-mimicking conditions in the cancer immunotherapy era. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 2024.
22. PLOTTI F, et al. Diet and chemotherapy: The effects of fasting and ketogenic diet on cancer treatment. *Chemotherapy*, 2020; 65(3): 77–84.
23. ROSA NR, et al. Estudo das Células Natural Killer (NK) através da técnica de citometria de fluxo para aplicação em terapias contra o Câncer - uma revisão bibliográfica. *Brazilian Journal of Health Review*, 2024; 7(4): 71070.
24. TERRÉN I, et al. NK cell metabolism and tumor microenvironment. *Frontiers in immunology*, 2019; 10: 2278.
25. UDUMULA MP, et al. Intermittent Fasting induced ketogenesis inhibits mouse epithelial ovarian tumors by promoting anti-tumor T cell response. *bioRxiv.org: the preprint server for biology*, 2023.