

© 2025 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 28: 1-11, 2025.

<https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2025.769>

Propiedades anticancerígenas de la vitamina K

Ana Laura Gómez-Rosas¹, Nancy Noyola-Martínez¹,
Mayel Chirinos¹, Nayeli Torres-Ramírez²,
Mitzi García-Olivares¹ y David Barrera^{1*}

¹Departamento de Biología de la Reproducción “Dr. Carlos Gual Castro”, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Av. Vasco de Quiroga # 15, Col. Belisario Domínguez, Sección XVI, 14080, Ciudad de México, México. ²Departamento de Biología Celular, Facultad de Ciencias, Ciudad Universitaria, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, Alcaldía Coyoacán, Ciudad de México, México. E-mails: ¹*david.barrera@incmnsz.mx; barrera1912@gmail.com

RESUMEN

Diversos registros epidemiológicos y resultados experimentales sugieren que la vitamina K (VK), además de ser esencial para la coagulación de la sangre, también funciona como un agente quimiopreventivo y/o anticancerígeno en contra de diversos tipos de cáncer. Tiene la capacidad de inhibir la proliferación y la diferenciación de las células cancerosas mediante la regulación directa o indirecta de procesos clave como la progresión del ciclo celular, la angiogénesis, la supervivencia, la senescencia y la muerte celular mediada por apoptosis, entre otros. Por lo tanto, esta revisión tiene como objetivo describir conceptos relevantes y novedosos de la VK en la regulación del cáncer, al abordar algunos de sus mecanismos como: la función prooxidante, y su acción sobre las vías celulares y blancos moleculares que median el desarrollo tumoral. Además, se discute su importancia en la terapia antineoplásica, con el fin de prevenir o aminorar la progresión de esta enfermedad y mejorar el pronóstico de vida de los pacientes.

Palabras clave: vitamina K, quimioprevención, cáncer, quinona, muerte celular.

Anticancer properties of Vitamin K

ABSTRACT

Epidemiological and experimental findings suggest that vitamin K (VK), in addition to being essential for blood clotting, also functions as a chemopreventive and/or anticancer agent against various types of cancer. In this regard, VK can inhibit the proliferation and differentiation of cancer cells through effects that regulate directly or indirectly key processes such as cell cycle progression, angiogenesis, survival, senescence, and cell death mediated by apoptosis, among others. This review aims to describe relevant and novel concepts around VK in cancer regulation. It addresses specific mechanisms by which VK carries out its effects and highlights its prooxidant function, and action on cellular pathways, and molecular targets mediating tumor development. Furthermore, the potential use of this vitamin in antineoplastic therapy is discussed to prevent or reduce the progression of this disease and improve the life prognosis of patients.

Keywords: vitamin K, chemoprevention, cancer, quinone, cell death.

INTRODUCCIÓN

Las vitaminas son micronutrientes orgánicos indispensables para el correcto funcionamiento del cuerpo humano, están clasificadas de acuerdo a su actividad química y biológica, y subdivididas en dos grupos: las hidrosolubles (vitaminas B, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, y C), y las liposolubles (vitaminas A, D, E y K). Mantener una dieta equilibrada que contenga los requerimientos mínimos de cada vitamina en el organismo es muy importante, ya que la deficiencia de estos micronutrientes está asociada con diversos problemas de salud, incluidos varios tipos de cáncer (Brancaccio *et al.*, 2022; Matsushita, Fujita & Nonomura, 2020; Venturelli, Leischner, Helling, Burkard & Marongiu, 2021). El cáncer es una enfermedad multifactorial que surge por numerosas causas, provoca alteraciones en las células normales convirtiéndolas en células neoplásicas identificadas por su inestabilidad genética, señales proliferativas constitutivas, resistencia a la apoptosis, inducción a la angiogénesis, reprogramación metabólica, evasión de las señales antiproliferativas y del sistema inmunológico, entre otros (Hanahan & Weinberg, 2011). Varios estudios demuestran que las vitaminas C, D y K fungen como agentes anticancerígenos (Kazmierczak-Baranska & Karwowski, 2022; Linowiecka, Foksinski & Brozyna, 2020; Segovia-Mendoza, Garcia-Quiroz, Diaz & Garcia-Becerra, 2021). En particular, en esta revisión nos referimos a los efectos de la vitamina K (VK) en células cancerosas en cultivo.

VK Y CÁNCER

En 1943, Henrick Dam recibió el premio Nobel por el descubrimiento de la VK, letra designada del término alemán *Koagulation*, por ser un factor esencial para la coagulación de la sangre. Es además un término genérico usado para las dos formas naturales: la filoquinona o VK1, presente en los vegetales de hojas verdes como la lechuga, el brócoli y las espinacas; y la menaquinona o VK2 contenida en la carne, los huevos y el queso, o bien, es sintetizada por las bacterias intestinales a partir de la VK1 (Mladenka *et al.*, 2022). También existen formas sintéticas que usan esta misma nomenclatura, denominadas VK3 (menadiona), VK4 y VK5. Aunque el origen de la VK3 no se atribuye a la dieta, se ha demostrado que en el cuerpo humano proviene de la VK1 (Thijssen, Vervoort, Schurgers & Shearer, 2006). La deficiencia de la VK no es común en los adultos; sin embargo, suele manifestarse debido a trastornos gastrointestinales o a una malabsorción, por terapia con antibióticos, por interacciones con medicamentos como los anticoagulantes y a su baja o nula presencia en los alimentos que se consumen (Simes, Viegas, Araujo & Marreiros, 2020).

Además de su función antihemorrágica, la VK tiene efecto en la salud cardiovascular y en el metabolismo óseo, propiedades quimiopreventivas y anticancerígenas, entre otros (Halder *et al.*, 2019; Li, Chen, Duan & Li, 2018). La quimioprevención del cáncer se define como la inhibición o el retraso del inicio del

crecimiento celular sin control, al bloquear su transformación hacia una célula “maligna”. Este proceso reduce el riesgo de cáncer al prevenir la enfermedad con medicamentos o compuestos naturales como algunas vitaminas. Las propiedades antioxidantas de la VK se consideran una vía primaria de acción quimiopreventiva (Chen, Li, Shen, Huang & Hang, 2024). Sin embargo, una vez establecido el cáncer, los efectos anticancerígenos de la VK cambian, con la implementación de rutas antitumorales adicionales que involucran acciones prooxidantes en diferentes neoplasias, como las de mama, próstata, hígado, colon y pulmón, entre otras (Dasari *et al.*, 2017; Gul *et al.*, 2022; Samyutty *et al.*, 2013; Swamynathan *et al.*, 2024). El impacto de la VK como tratamiento contra el cáncer se ha mostrado en estudios *in vitro* e *in vivo* con el uso de líneas celulares y de modelos animales. Los estudios muestran que la toxicidad de la VK en células cancerosas humanas está mediada por la regulación: (a) de la proliferación; (b) del estrés oxidativo; (c) de la apoptosis; (d) de la autofagia, y a través de otros mecanismos de muerte celular como; (e) la autoesquisis y la triaptosis, entre otros, que son descritos con mayor detalle a continuación.

VK Y PROLIFERACIÓN CELULAR

La proliferación se define como el aumento en el número de células resultado del crecimiento y la multiplicación celular, que es mediado por un conjunto ordenado de eventos que conducen y regulan la división y el crecimiento conocido como ciclo celular. La falla en los puntos de control del ciclo celular es a menudo a causa de las mutaciones y de la inestabilidad genética, que en consecuencia conduce al desarrollo del cáncer. Por tanto, la expresión de los genes, la actividad de las enzimas intracelulares y de las proteínas clave en la proliferación, la metástasis y la recurrencia de las células tumorales es motivo de estudios realizados en los puntos de control del ciclo celular (*checkpoints*) y sus componentes: las ciclinas, las cinasas dependientes de la ciclina y las vías de señalización específicas.

La función mejor conocida de la VK es el de cofactor en la activación de los factores de coagulación. Así, tanto la VK1 como la VK2 intervienen en el proceso de carboxilación de las proteínas dependientes de la VK (VKDP), a través de la enzima γ -glutamil-carboxilasa (GGCX), que cataliza la conversión del residuo de glutamato de VKDP en ácido γ -carboxiglutámico (Gla). Las VKDP se clasifican en: hepáticas con los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX y X, y las proteínas anticoagulantes C, S y Z, y extrahepáticas que contienen a la proteína Gla de la matriz (MGP), la osteocalcina y la proteína rica en Gla (GRP). Entre los factores de coagulación, la protrombina también tiene efectos inhibitorios sobre el crecimiento celular. En este contexto, la VK2 y la VK3, incrementan la expresión de la protrombina y de la GGCX en la línea celular del carcinoma hepatocelular, Hep3B, por esto los investigadores sugieren que el efecto estimulante de las

VKs sobre la expresión de estas proteínas frena el crecimiento celular (Wang, Wang, Finn & Carr, 1995).

Por su parte, Yamamoto y colaboradores (Yamamoto *et al.*, 2009), demostraron que la VK2 suprime la proliferación de las células hepatocelulares humanas HepG2, HuH-7 y SK-Hep-1, al disminuir la expresión del factor de crecimiento derivado del hepatoma (HDGF), considerado un potente mitógeno que estimula el crecimiento de diferentes tipos celulares, como el carcinoma hepatocelular, el cáncer gástrico, de pulmón y páncreas. Resultados similares fueron encontrados en las células de cáncer de próstata, donde la inhibición de la expresión del HDGF por la VK2 estuvo acompañada por la inhibición de la expresión de la proteína cinasa B (Akt) y del factor nuclear kappa B (NF- κ B), por lo que estos autores sugieren que las vías Akt y NF- κ B están implicadas en la modulación de los efectos del HDGF (Shetty *et al.*, 2016).

Lu y colaboradores (Lu, Kong, Wang, Liu, Ma & Jiang, 2019; Lu *et al.*, 2015), con las células HepG2 mostraron que una oxidoreductasa con alta expresión en el hígado llamada 17 β -hidroxiesteroidoide deshidrogenasa 4 (HSD17B4), promueve las vías de señalización PI3K/Akt y la de la cinasa de la proteína cinasa activada por los mitógenos (MEK)/cinasa regulada por señales extracelulares (ERK). Ambas vías conducen a la fosforilación del transductor y activador de la transcripción 3 (STAT3), que estimula la expresión de genes proliferativos como la ciclina D1 y del antígeno nuclear de las células proliferantes (PCNA) y en conjunto dan lugar a la proliferación celular. A partir de sus hallazgos, los mismos autores mostraron que la VK2 inhibe la fosforilación de las proteínas Akt, MEK/ERK y STAT3 y las expresiones de la ciclina D1 y del PCNA (Lu, Ma, Kong, Wang, Wang & Jiang, 2021).

Por otra parte, la VK1 y la VK2 median la expresión de los reguladores implicados en la detención del ciclo celular. En particular, la VK2 estimula la expresión del inhibidor de las cinasas dependiente de ciclina *p27^{KIP1}* en células de leucemia HL-60 y HL-60-bcl-2, lo que provoca la detención del ciclo celular en la fase G0/G1 (Miyazawa *et al.*, 2001); resultados similares se encontraron en las células de cáncer gástrico (Miyazawa *et al.*, 2001; Tokita *et al.*, 2006). En estudios posteriores, en líneas celulares de cáncer de próstata, la VK2 evitó la expresión génica de las ciclinas *D1* y *D3*, en coincidencia con la regulación negativa que tiene sobre otros reguladores del ciclo celular y sus formas fosforiladas (pChk1, pCDC-2 y Cdk4), por consiguiente se establece que la VK2 detiene el ciclo celular en la fase G0 (Dasari, Samy, Kajdacsy-Balla, Bosland & Munirathinam, 2018). Además, reduce la expresión del receptor a andrógenos (RA), del PCNA, de la proteína cinasa activada por el monofosfato de adenina (AMPK), de la proteína tumoral controlada tradicionalmente 1 (TCTP) y de c-myc. Por el contrario, en este mismo estudio se determinó que la VK2 incrementa la expresión de los genes *p53*, *p21*, *PTEN*

y *Rb* a la vez que estimula la expresión de la histona H2AX fosforilada (pH2AX), indicador inicial de la ruptura del DNA de doble hebra, causándole daño al ADN a través del aumento de la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS). Todo lo anterior, destaca la versatilidad de la VK2 para bloquear la proliferación celular, activar supresores tumorales y provocar daño en el DNA por ROS, lo que deriva en la muerte celular a través de diferentes vías de acción.

De otro estudio se sabe que la VK3 inhibe: i) la actividad de la cinasa-1 dependiente de la ciclina (CDK1); ii) el de la fosfatasa del ciclo de división celular 25A (CDC-25A); iii) el de la expresión de la ciclina E en la fase G1 tardía y iv) el de la ciclina A en la transición G1/S en la línea celular del cáncer cervical SiHa, todo esto conduce a la detención del ciclo celular (Wu & Sun, 1999). Asimismo, la VK3 redujo el crecimiento de las células del cáncer gástrico al favorecer la detención del ciclo celular en la etapa G2/M atribuida a la disminución de la expresión del RNAm de *CDC25C* y al promover la degradación mediada por el proteosoma de las proteínas CDK1 y ciclina B1 (Lee *et al.*, 2016). En la Figura 1 se resumen los efectos descritos para la VK2 y VK3 sobre los factores involucrados en el progreso del ciclo celular. Aunque estos datos provienen de la acción en diferentes tipos de células, los hallazgos muestran que las VKs impactan sobre la actividad del ciclo celular de las células cancerosas.

VK Y ESTRÉS OXIDATIVO

El estrés oxidativo es una afección que se presenta cuando en el cuerpo hay exceso de moléculas inestables llamadas radicales libres y no hay suficientes antioxidantes para eliminarlas. Las ROS incluyen un amplio grupo de moléculas producidas por las células eucariotas durante el metabolismo oxidativo normal, entre ellas se incluyen los radicales libres hidroxilo y superóxido, así como el de las moléculas no radicales (peróxido de hidrógeno), menos reactivo que la mayoría de las ROS (An, Yu, Liu, Tang, Yang & Chen, 2024). Cuando la producción intracelular de ROS sobrepasa el mecanismo de defensa de la célula, estas dan lugar a modificaciones oxidativas en los lípidos, las proteínas y daño en el DNA que conducen a la muerte celular mediada por citotoxicidad (Nakamura & Takada, 2021). En general, la cantidad de ROS que se produce en una célula, es en respuesta al microambiente, ya sea para sobrevivir o morir. A este respecto, las células cancerígenas tienen un elevado nivel de ROS, resultado de un aumento en la tasa metabólica y en la mutación genética, que las hace más susceptibles a la muerte por estrés oxidativo en comparación con las células sanas (Perillo *et al.*, 2020).

Algunos compuestos quimioterapéuticos como: el cisplatino, la butionina sulfoxima, el imexon, la vinblastina, la doxorubicina, la camptotecina, y la inostamicina, aumentan la producción de ROS o disminuyen su eliminación, a fin de contribuir con la muerte de las células cancerosas (Nakamura

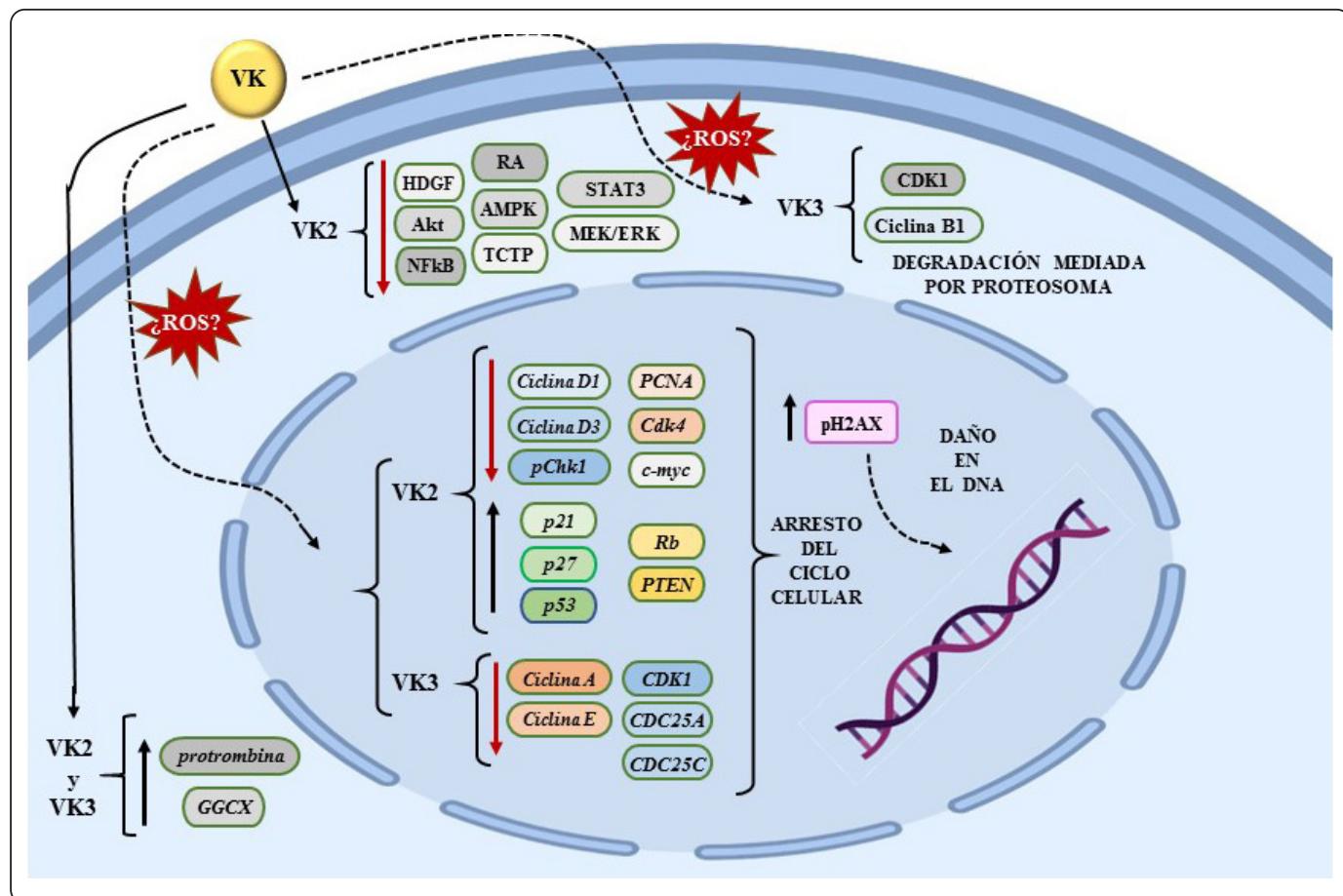


Figura 1. Representación esquemática de las moléculas involucradas en el crecimiento celular moduladas por VK2 y VK3. VK: vitamina K; VK2: menaquinona; VK3: menadiona; GGCX: γ -glutamil-carboxilasa; HDGF: factor de crecimiento derivado del hepatoma; NF- κ B: factor nuclear kappa B; RA: receptor de andrógenos; AMPK: proteína cinasa activada por AMP; TCTP: proteína tumoral controlada tradicionalmente 1; CDK: cinasas dependientes de las ciclinas; Rb: gen del retinoblastoma; PCNA: antígeno nuclear de las células proliferantes; pH2AX: histona H2AX fosforilada; ROS: especies reactivas del oxígeno. Figura creada con BioRender.com.

& Takada, 2021; Perillo *et al.*, 2020). Cabe señalar que los diferentes tipos de VK son derivados del 2-metil-1,4-naftoquinona, estructura compuesta por un anillo de naftaleno de quinona que lleva dos residuos de carbonilo y una cadena alifática variable. La VK tiene efectos duales por ser una quinona y regular el equilibrio de la reacción óxido-reducción (redox) al producir ROS a través de la vía mitocondrial o prevenir el estrés oxidativo al bloquear la activación de la 12-lipoxigenasa en las células normales (Chen *et al.*, 2024). En particular, existen estudios que muestran que la VK altera el balance redox y conlleva al estrés oxidativo en las células cancerosas (Dasari *et al.*, 2018). De hecho, las quinonas son la unidad funcional de varios fármacos quimioterapéuticos como la doxorubicina, mitoxantrona y mitomicina C (Dasari *et al.*, 2017). Las quinonas de la VK se reducen a 1 o 2 electrones: la reducción de un electrón produce radicales de semiquinona, pero si son dos el resultado es la hidroquinona (Figura 2A). Ambas reacciones van acompañadas por la presencia de sus

equivalentes reductores como la NADH, la NADPH o el glutatión y radicales superóxido, que son esenciales para la homeostasis de las células cancerosas. En este contexto, algunos grupos de investigación proponen que el radical superóxido funge como una ROS de tipo “oncogénico” a diferencia del peróxido de hidrógeno considerado un “oncosupresor” (Ivanova *et al.*, 2018; Pervaiz & Clement, 2007). Sin embargo, durante el ciclo redox de la VK se ve favorecida la reacción de Fenton mediada por la transición de los iones metálicos, ejemplos: de Fe^{2+} a Fe^{3+} o de Fe^{3+} a Fe^{2+} con la producción de los radicales hidroxilo e hidroperoxilo, respectivamente (Chen & Pignatello, 1997; Ivanova *et al.*, 2018; Kazmierczak-Baranska & Karwowski, 2022; Lamson & Plaza, 2003), (Figura 2B), que son muy reactivos y citotóxicos. Asimismo, la conversión cíclica de la VK a semiquinona y nuevamente a quinona genera ROS (peróxido de hidrógeno y el hidroxilo), con efectos adversos para las células (Aljuhani, Michail, Karapetyan & Siraki, 2013; Dasari *et al.*, 2018; Nutter, Ngo, Fisher & Gutierrez, 1992). Aunque el

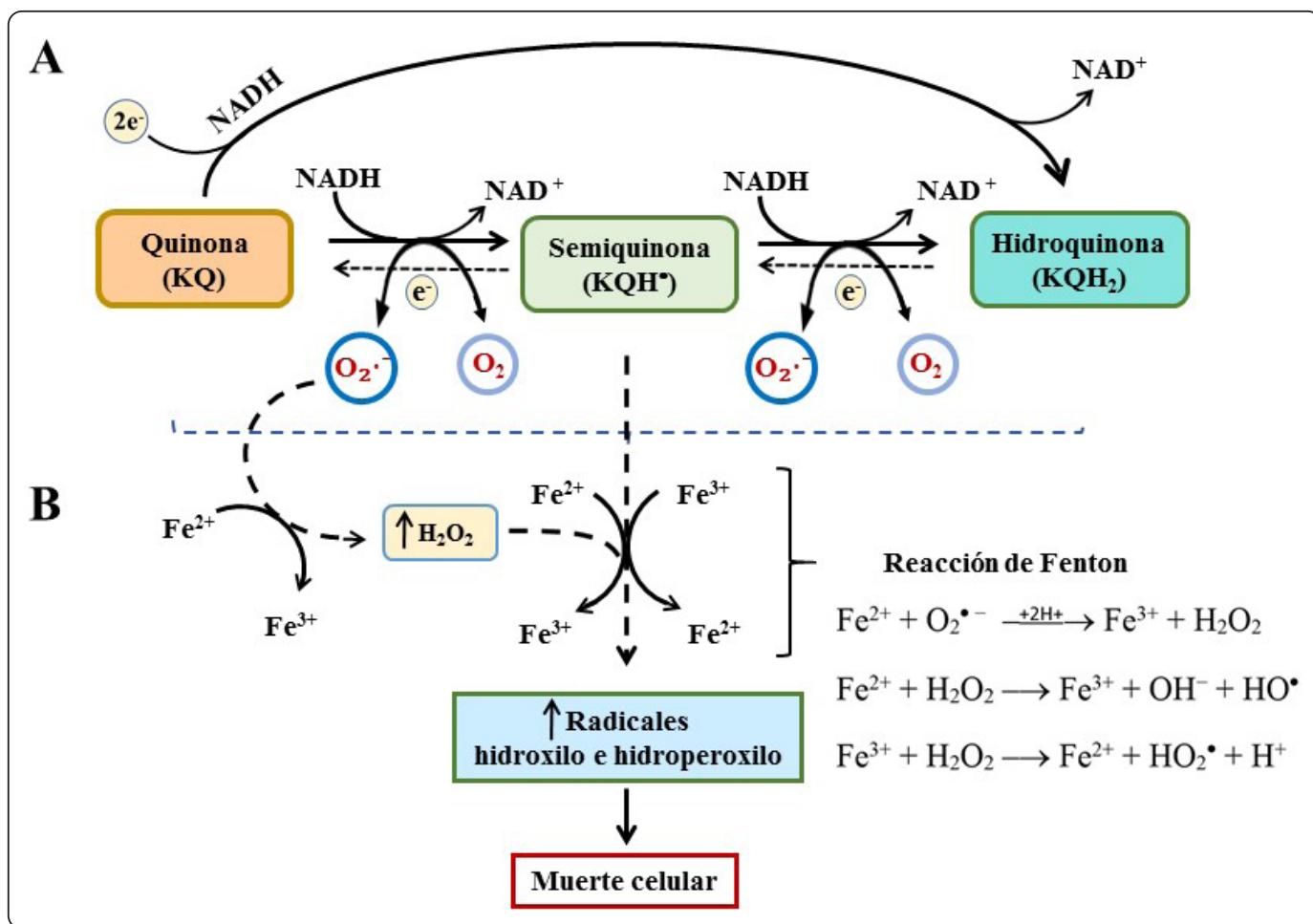


Figura 2. Reacciones de óxido-reducción del anillo quinona de la VK. (A) Reducción directa a hidroquinona con el empleo de dos electrones y reducción de un electrón para formar un radical semiquinona inestable, (B) las líneas punteadas proponen vías alternativas para la inducción de la reacción de Fenton a través del ciclo redox de la VK. Figura adaptada de Chen & Pignatello, 1997; Lamson & Plaza, 2003; Ivanova *et al.*, 2018; Kazmierczak-Baranska & Karwowski, 2022. NAD: dinucleótido de nicotinamida y adenina en su forma oxidada y NADH en su forma reducida; H₂O₂: peróxido de hidrógeno; Fe³⁺: ion férreo o Fe (III); Fe²⁺: ion de hierro (II); O₂: oxígeno molecular; O₂^{·-}: ion superóxido; HO₂[·]: hidroperóxido; e⁻: electrón; H⁺: protón.

mecanismo por el que la VK ejerce sus efectos prooxidantes es complejo, los datos descritos muestran que la VK3 es la forma de VK con mayor potencia prooxidante entre los congéneres de las VKs (Bakalova *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 1995), al propiciar la apoptosis a través de la producción de los hidroperóxidos y los radicales hidroxilo citotóxicos.

VK Y APOPTOSIS

La muerte celular programada, conocida como apoptosis, se define como un modo sincronizado de eventos intracelulares que actúan para mantener la homeostasis entre el crecimiento y la muerte celular, eliminando a las células dañadas o anormales. La apoptosis se caracteriza por la condensación y fragmentación de la cromatina, donde el DNA se rompe y se empaqueta en cuerpos apoptóticos que son identificados y eliminados por fagocitos para evitar la inflamación alrededor de la célula

(Edinger & Thompson, 2004). Este proceso se divide en dos vías: la extrínseca que se activa mediante señales externas por la unión de los ligandos a receptores específicos en la superficie de la célula y la intrínseca donde la mitocondria libera proteínas pro-apoptóticas que favorecen la muerte celular (Figura 3), (Elmore, 2007). Estudios realizados en varias líneas celulares de cáncer revelan que la VK activa la apoptosis. Al respecto, Caricchio y colaboradores mostraron que la VK3 provoca la generación de ROS, que a su vez, estimula la expresión de *Fas/FasL* y participa en la activación de la vía apoptótica extrínseca (Caricchio, Kovalenko, Kaufmann & Cohen, 1999). En esta vía de muerte celular, el ligando Fas (FasL) interactúa con su receptor Fas en la membrana plasmática, y tras su asociación se une a una proteína con un dominio efector de muerte (DED) asociado a Fas (FADD), con el que activa a la procaspasa-8, que se libera del complejo de señalización inductor de muerte

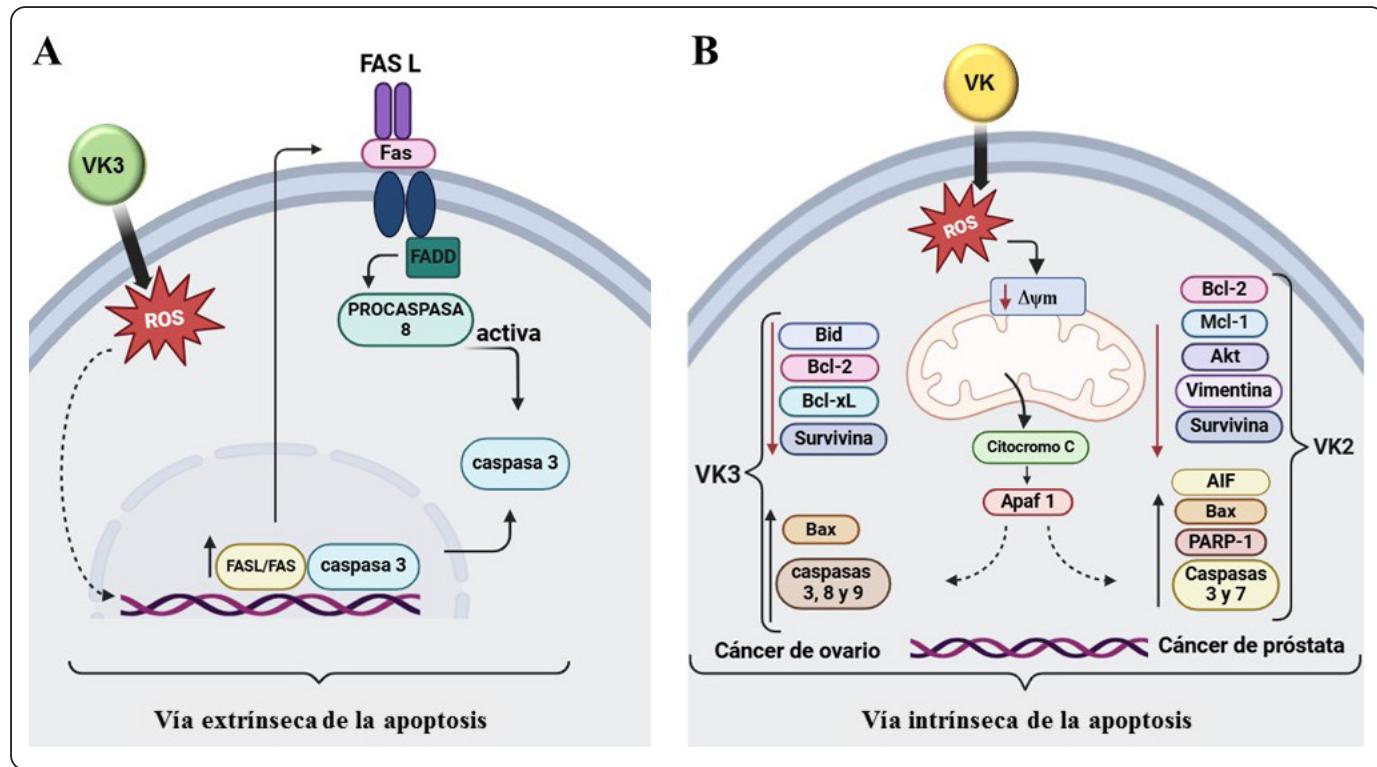


Figura 3. Vía extrínseca (A) e intrínseca (B) de la apoptosis regulada por las VKs. VK: vitamina K; VK2: menaquinona; VK3: menadiona. Fas: proteína Fas; FAS L: ligando Fas; FADD: dominio de muerte asociado a Fas. ROS: especies reactivas del oxígeno. Figura creada con BioRender.com.

(DISC; compuesto por Fas, FasL, FADD y procaspasa-8), y ejerce su acción proteolítica en la procaspasa-3 activándola (caspasa 3), que es finalmente la molécula efectora de esta vía (Figura 3A).

Por otra parte, la mitocondria es una fuente productora y blanco de acción de las ROS, que activa la vía intrínseca de la apoptosis cuando los niveles de ROS son excesivos. En este sentido, se ha descrito que las ROS inducidas por la VK también tienen un efecto citotóxico por alterar el estado de óxido-reducción de la mitocondria, disminuyendo el potencial de su membrana, con pérdida de su integridad, dando paso a la liberación de las proteínas apoptóticas como el citocromo-c, que al interactuar con el factor 1 activador de la proteasa apoptótica (Apaf-1) desencadena la activación de las caspasas e inicia la apoptosis a través de la degradación de las proteínas celulares (Nakamura & Takada, 2021).

Al respecto, Kim y colaboradores (Kim, Shin, Sohn & Lee, 2014), reportaron que el tratamiento con VK3 disminuyó el nivel de las proteínas antiapoptóticas Bid, Bcl-2, Bcl-xL y de la survivina al tiempo que incrementó la activación de las caspasas -3, -8 y -9 así como los niveles de la proteína Bax y del citocromo c en la línea celular OVCAR 3 de cáncer de ovario. Por otro lado, Dasari y colaboradores encontraron que

la VK2 también provoca la aparición de ROS y la apoptosis en células de cáncer de próstata. En este estudio demostraron que la VK2 activó la expresión de las caspasas -3 y -7 así como de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP-1), una proteína considerada como un importante biomarcador de la apoptosis. Además, la VK2 también incrementa la expresión de la proteína proapoptótica Bax y disminuye la expresión génica de los marcadores anti-apoptóticos: Bcl-2, Mcl-1, Akt, vimentina, survivina y de la proteína inhibidora de la apoptosis ligada al cromosoma X (XIAP), indicativo de la activación de la vía intrínseca de la apoptosis (Figura 3B). Asimismo, la VK2 estimula la expresión del factor que impulsa la apoptosis a través de una flavoproteína asociada a la membrana interna de la mitocondria 1 (AIF), esto indica que la VK2 tiene potencial para activar a las vías apoptóticas por mecanismos prooxidantes (Dasari *et al.*, 2018).

VK Y AUTOFAGIA

La autofagia es un proceso fisiológico fundamental en el que la célula descompone y destruye organelos disfuncionales, proteínas viejas, dañadas o anormales, y otras sustancias mediante la formación de un componente vesicular de doble membrana en el citoplasma llamado autofagosoma, que posteriormente se fusiona con los lisosomas para formar los autofagolisosomas, donde culmina la degradación del contenido

por acción de las hidrolasas que son enzimas especializadas. Este proceso se regula de forma positiva en momentos de ayuno, en estrés oxidativo o en desequilibrio hormonal, y sirve como un mecanismo de supervivencia para las células, ya que los productos de la descomposición se reciclan para funciones celulares importantes y para la obtención de energía (Chang, 2020).

La participación de la autofagia en la biología del cáncer es compleja, ya que tiene un papel dual en el proceso de desarrollo o supresión tumoral, en el que su contribución real depende de varios aspectos, incluido el tipo de tumor, el estadio de la enfermedad, el microambiente circundante y los factores del hospedero (Klionsky *et al.*, 2021). En etapas iniciales de la tumorigénesis, la autofagia actúa como mecanismo supresor del tumor, al preservar la estabilidad del genoma, al prevenir el daño celular, la inflamación y al inhibir la acumulación de agregados oncogénicos, lo que evita la proliferación, la invasión y la metástasis.

Lo anterior se fortalece, ya que las células con autofagia defectuosa son susceptibles al estrés metabólico y al daño genómico, lo que finalmente conduce a la tumorigénesis (Li, He & Ma, 2020). De hecho, existen oncogenes activados por las proteínas cinasas como mTOR o la Akt, lo que deriva en una supresión de la autofagia y el aumento de la formación del cáncer. Por lo anterior, la inhibición de mTOR o la regulación de la interacción Beclin-1/BCL-2 es una de las estrategias comúnmente implementadas para impulsar la autofagia e incrementar en la formación de autofagosomas que producen la muerte celular por autofagia y/o apoptosis en las células tumorales (Yun & Lee, 2018). Al respecto, se ha documentado que en las células cancerosas de mama, del colon, de próstata y del cerebro se activa la autofagia en respuesta a algunos fármacos y terapias contra el cáncer (Kocaturk, Akkoc, Kig, Bayraktar, Gozuacik & Kutlu, 2019).

En este contexto, la VK2 conduce a la autofagia en las células del carcinoma colangiocelular, de leucemia y de cáncer de colon (Yokoyama *et al.*, 2008). En particular, en las células de cáncer de colon y de mama, MK4, un derivado sintético de la VK, ocasiona la muerte celular por autofagia con intervención de la regulación positiva del marcador del autofagosoma LC3B-II, entre otros (Welsh, Bak & Narvaez, 2022). En el año 2020, Duan y colaboradores mostraron que la VK2 promueve el estrés metabólico regulado por la producción de grandes cantidades de ROS, que a su vez favorece la glucólisis por PI3K/Akt y HIF-1 α , y conduce a la muerte de las células por autofagia dependiente de AMPK en el cáncer de vejiga (Figura 4), (Duan *et al.*, 2020). Sin embargo, a pesar de lo descrito, la participación de la autofagia como un mecanismo antitumoral es controversial y aún no está bien definido (Debnath, Gammon & Ryan, 2023).

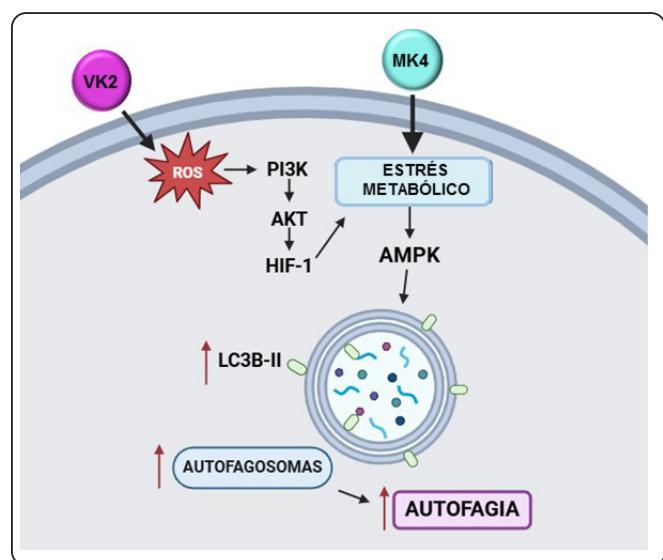


Figura 4. Activación de la autofagia por VKs. VK2: menaquinona; MK4: menaquinona-4; AMPK: proteína cinasa activada por AMP; PI3K: fosfatidilinositol 3-cinasa; HIF-1: Factor inducible por Hipoxia-1; LC3B-II: cadena ligera 3B de la proteína 1 asociada a microtúbulos. Figura creada con BioRender.com.

VK, AUTOESQUISIS Y TRIAPTOSIS

Cabe señalar que existen varios términos de muerte celular, pero algunos son poco conocidos como la muerte celular por autoesquisis (Gilloteaux, Jamison, Arnold & Summers, 2001; Jamison, Gilloteaux, Taper, Calderon & Summers, 2002), término que fue acuñado en 1998 por Gilloteaux y colaboradores para definir la tendencia de una célula a fragmentarse, acción considerada un tipo de necrosis, con daño a las membranas celulares, y pérdida progresiva de los organelos a través de un severo daño prooxidante de las células. En particular, estudios *in vitro* con la línea de cáncer de próstata DU 145 tratadas con VK3 en combinación con la vitamina C mostraron que los efectos citotóxicos ejercidos por la combinación de estas vitaminas son de tipo prooxidante, lo que lleva a cabo la muerte celular por autoesquisis (Gilloteaux, Jamison & Summers, 2014). Sin embargo, aunque este tipo de muerte ha sido documentada morfológicamente, la falta de datos bioquímicos ha limitado su reconocimiento en esta área de estudio.

En fecha reciente se propuso una nueva modalidad de muerte celular en el cáncer de próstata con el uso del bisulfito sódico de menadiona (MSB), una forma de VK3 y precursor prooxidante de la VK en mamíferos (Swamynathan *et al.*, 2024). Para identificar la vía que dio lugar a lo antes expuesto, se utilizó la técnica de rastreo genómico por medio de CRISPR-Cas9, y cuyo resultado indica la intervención de genes específicos. El análisis de ontología génica reveló una relación con la endocitosis. En este contexto, se encontró modificada la expresión del gen que codifica para la proteína vacuolar 15 (VPS15), una proteína

cinasa que es un componente del complejo de la VPS34. La VPS34 es una fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) de clase III que juega un papel fundamental en los procesos de autofagia y de endocitosis. La función principal de las PI3Ks es la producción del lípido fosfatidilinositol-3-fosfato (PI3P), que participa en el reclutamiento de los efectores que regulan el acoplamiento de las vesículas y la clasificación de cargas, lo que en nuestro contexto ocurre en los endosomas tempranos. Los resultados de Swamynathan y colaboradores (Swamynathan *et al.*, 2024), los llevó a plantear la hipótesis de que VPS34 es un blanco funcional en la muerte celular por MSB, y propusieron que este destruye a las células bloqueando indirecta o directamente la función de VPS34, debido a la existencia de un punto de control redox en la etapa de identificación endosómica. A través de experimentos en líneas celulares humanas, los investigadores descubrieron que el MSB oxida cisteínas específicas, lo que inactiva la función de VPS34, y en consecuencia agota los niveles de PI3P en la membrana endosómica. En el endosoma temprano PI3P actúa como una etiqueta de identificación molecular de ayuda para guiar la carga hacia la membrana plasmática o la marca para la degradación lisosomal. Sin esta etiqueta de identificación, las células no logran clasificar el material celular, acumulando endosomas sin etiquetar que finalmente revientan provocando la muerte celular. Los investigadores denominaron a este mecanismo de muerte sensible al proceso de oxidación-reducción como triaptosis, acuñado por la pérdida del 3-(del griego: tria)-fosfoinositido. Estas evidencias muestran un nuevo campo de estudio poco explorado de la VK y sus derivados en el tratamiento de varios tipos de cáncer.

VK COMO ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

El término adyuvante se refiere a cualquier sustancia que, añadida a otra, potencia su efecto principal. Las alternativas de tratamiento del cáncer después de una cirugía son la quimioterapia o la radioterapia, a veces en combinación. En este sentido, los compuestos que aumentan la eficacia de la quimioterapia o la radioterapia convencional se utilizan como terapia adyuvante contra el cáncer. En esta revisión se han abordado diferentes mecanismos en la acción anticancerígena de la VK como la regulación de la expresión génica y proteica relacionada con el crecimiento celular, con énfasis en los efectos prooxidantes para inhibir el crecimiento celular. Estos efectos de las VKs se refuerzan al combinarse con otros fármacos o inclusive con otros compuestos naturales. De lo anterior, se ha demostrado *in vivo* e *in vitro* que la combinación de la VK con antineoplásicos o compuestos quimiopreventivos como las vitaminas D o C provocan efectos antitumorales aditivos y/o sinérgicos (Bakalova *et al.*, 2020; Guizzardi *et al.*, 2020; Marchionatti, Picotto, Narvaez, Welsh & Tolosa de Talamoni, 2009; Yokoyama, Miyazawa, Yoshida & Ohayashiki, 2005; Zhang *et al.*, 2012), por lo que esta estrategia terapéutica sería de gran importancia para reducir la dosis de cada fármaco, superar la

resistencia farmacológica, reducir los efectos secundarios y finalmente mejorar el efecto terapéutico.

CONCLUSIONES

La VK es una molécula versátil que, además de sus funciones clásicas, está involucrada en la regulación de diversos eventos biológicos, como el control del crecimiento celular. Por tanto, su adecuada ingesta y un estado nutricio equilibrado son importantes para prevenir el cáncer al actuar como un compuesto quimiopreventivo natural. Además, investigaciones realizadas *in vitro* e *in vivo* sugieren su utilización de adyuvante con diversos antineoplásicos, para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de sobrevivencia de los pacientes con cáncer.

AGRADECIMIENTOS

Al programa de Doctorado en Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) por el apoyo otorgado a Ana Laura Gómez Rosas durante su doctorado (número de registro CVU 545226). Al Patronato del INCMNSZ, y a la Fundación para la Salud y la Educación Salvador Zubirán, A. C. (FunSaEd) por el apoyo brindado a Nancy Noyola Martínez.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

REFERENCIAS

- Aljuhani, N., Michail, K., Karapetyan, Z. & Siraki, A. G. (2013). The effect of bicarbonate on menadione-induced redox cycling and cytotoxicity: potential involvement of the carbonate radical. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **91**, 783-790. DOI: 10.1139/cjpp-2012-0254.
- An, X., Yu, W., Liu, J., Tang, D., Yang, L. & Chen, X. (2024). Oxidative cell death in cancer: mechanisms and therapeutic opportunities. *Cell Death Dis.*, **15**, 556. DOI: 10.1038/s41419-024-06939-5.
- Bakalova, R., Semkova, S., Ivanova, D., Zhelev, Z., Miller, T., Takeshima, T., Shibata, S., Lazarova, D., Aoki, I. & Higashi, T. (2020). Selective targeting of cancerous mitochondria and suppression of tumor growth using redox-active treatment adjuvant. *Oxid Med. Cell Longev.*, **2020**, 6212935. DOI: 10.1155/2020/6212935.
- Brancaccio, M., Mennitti, C., Cesaro, A., Fimiani, F., Vano, M., Gargiulo, B., Caiazza, M., Amodio, F., Coto, I., D'Alicandro, G., Mazzaccara, C., Lombardo, B., Pero, R., Terracciano, D., Limongelli, G., Calabro, P., D'Argenio, V., Friso, G. & Scudiero, O. (2022). The biological role of vitamins in athletes' muscle, heart and microbiota. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **19**, 1249. DOI: 10.3390/ijerph19031249.
- Caricchio, R., Kovalenko, D., Kaufmann, W. K. & Cohen, P. L. (1999). Apoptosis provoked by the oxidative stress inducer menadione [Vitamin K(3)] is mediated by the Fas/Fas

- ligand system. *Clin. Immunol.*, **93**, 65-74. DOI: 10.1006/clim.1999.4757.
- Chang, N. C. (2020). Autophagy and stem cells: self-eating for self-renewal. *Front. Cell Dev. Biol.*, **8**, 138. DOI: 10.3389/fcell.2020.00138.
- Chen, A., Li, J., Shen, N., Huang, H. & Hang, Q. (2024). Vitamin K: new insights related to senescence and cancer metastasis. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*, **1879**, 189057. DOI: 10.1016/j.bbcan.2023.189057.
- Chen, R. & Pignatello, J. (1997). Role of quinone intermediates as electron shuttles in Fenton and photoassisted Fenton oxidations of aromatic compounds. *Environ. Sci. Technol.*, **31**, 2399-2406.
- Dasari, S., Ali, S. M., Zheng, G., Chen, A., Dontaraju, V. S., Bosland, M. C., Kajdacsy-Balla, A. & Munirathinam, G. (2017). Vitamin K and its analogs: potential avenues for prostate cancer management. *Oncotarget*, **8**, 57782-57799. DOI: 10.18632/oncotarget.17997.
- Dasari, S., Samy, A., Kajdacsy-Balla, A., Bosland, M. C. & Munirathinam, G. (2018). Vitamin K2, a menaquinone present in dairy products targets castration-resistant prostate cancer cell-line by activating apoptosis signaling. *Food Chem. Toxicol.*, **115**, 218-227. DOI: 10.1016/j.fct.2018.02.018.
- Debnath, J., Gammoh, N. & Ryan, K. M. (2023). Autophagy and autophagy-related pathways in cancer. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **24**, 560-575. DOI: 10.1038/s41580-023-00585-z.
- Duan, F., Mei, C., Yang, L., Zheng, J., Lu, H., Xia, Y., Hsu, S., Liang, H. & Hong, L. (2020). Vitamin K2 promotes PI3K/AKT/HIF-1alpha-mediated glycolysis that leads to AMPK-dependent autophagic cell death in bladder cancer cells. *Sci. Rep.*, **10**, 7714. DOI: 10.1038/s41598-020-64880-x.
- Edinger, A. L. & Thompson, C. B. (2004). Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy. *Curr. Opin. Cell Biol.*, **16**, 663-669. DOI: 10.1016/j.ceb.2004.09.011.
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol. Pathol.*, **35**, 495-516. DOI: 10.1080/01926230701320337.
- Gilloteaux, J., Jamison, J. M., Arnold, D. & Summers, J. L. (2001). Autoschizis: another cell death for cancer cells induced by oxidative stress. *Ital. J. Anat. Embryol.*, **106**, 79-92.
- Gilloteaux, J., Jamison, J. M. & Summers, J. L. (2014). Pro-oxidant treatment of human prostate carcinoma (DU145) induces autoschizis cell death: autophagosomes build up out of injured endomembranes and mitochondria. *Ultrastruct. Pathol.*, **38**, 315-328. DOI: 10.3109/01913123.2014.927404.
- Guizzardi, S., Picotto, G., Rodriguez, V., Welsh, J., Narvaez, C., Bohl, L. & Tolosa de Talamoni, N. (2020). Combined treatment of menadione and calcitriol increases the antiproliferative effect by promoting oxidative/nitrosative stress, mitochondrial dysfunction, and autophagy in breast cancer MCF-7 cells. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **98**, 548-556. DOI: 10.1139/cjpp-2019-0585.
- Gul, S., Maqbool, M. F., Maryam, A., Khan, M., Shakir, H. A., Irfan, M., Ara, C., Li, Y. & Ma, T. (2022). Vitamin K: a novel cancer chemosensitizer. *Biotechnol. Appl. Biochem.*, **69**, 2641-2657. DOI: 10.1002/bab.2312.
- Halder, M., Petsophonsakul, P., Akbulut, A. C., Pavlic, A., Bohan, F., Anderson, E., Maresz, K., Kramann, R. & Schurges, L. (2019). Vitamin K: double bonds beyond coagulation insights into differences between vitamin K1 and K2 in health and disease. *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 896. DOI: 10.3390/ijms20040896.
- Hanahan, D. & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, **144**, 646-674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- Ivanova, D., Zhelev, Z., Getsov, P., Nikolova, B., Aoki, I., Higashi, T. & Bakalova, R. (2018). Vitamin K: redox-modulation, prevention of mitochondrial dysfunction and anticancer effect. *Redox Biol.*, **16**, 352-358. DOI: 10.1016/j.redox.2018.03.013.
- Jamison, J. M., Gilloteaux, J., Taper, H. S., Calderon, P. B. & Summers, J. L. (2002). Autoschizis: a novel cell death. *Biochem. Pharmacol.*, **63**, 1773-1783. DOI: 10.1016/s0006-2952(02)00904-8.
- Kazmierczak-Baranska, J. & Karwowski, B. T. (2022). Vitamin K contribution to DNA damage-advantage or disadvantage? A human health response. *Nutrients*, **14**, 4219. DOI: 10.3390/nu14204219.
- Kim, Y. J., Shin, Y. K., Sohn, D. S. & Lee, C. S. (2014). Menadione induces the formation of reactive oxygen species and depletion of GSH-mediated apoptosis and inhibits the FAK-mediated cell invasion. *Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology*, **387**, 799-809. DOI: 10.1007/s00210-014-0997-x.
- Klionsky, D. J., Petroni, G., Amaravadi, R. K., Baehrecke, E. H., Ballabio, A., Boya, P., Bravo-San Pedro, J. M., Cadwell, K., Cecon, F., Choi, A. M. K., Choi, M. E., Chu, C. T., Codogno, P., Colombo, M. I., Cuervo, A. M., Deretic, V., Dikic, I., Elazar, Z., Eskelinen, E. L., Fimia, G. M., Gewirtz, D. A., Green, D. R., Hansen, M., Jaattela, M., Johansen, T., Juhasz, G., Karantza, V., Kraft, C., Kroemer, G., Ktistakis, N. T., Kumar, S., Lopez-Otin, C., Macleod, K. F., Madeo, F., Martinez, J., Melendez, A., Mizushima, N., Munz, C., Penninger, J. M., Perera, R. M., Piacentini, M., Reggiori, F., Rubinsztein, D. C., Ryan, K. M., Sadoshima, J., Santambrogio, L., Scorrano, L., Simon, H. U., Simon, A. K., Simonsen, A., Stoltz, A., Tavernarakis, N., Tooze, S. A., Yoshimori, T., Yuan, J., Yue, Z., Zhong, Q., Galluzzi, L. & Pietrocola, F. (2021). Autophagy in major human diseases. *EMBO J.*, **40**, e108863. DOI: 10.15252/embj.2021108863.
- Kocaturk, N. M., Akkoc, Y., Kig, C., Bayraktar, O., Gozuacik, D. & Kutlu, O. (2019). Autophagy as a molecular target for cancer treatment. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **134**, 116-137. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.04.011.
- Lamson, D. W. & Plaza, S. M. (2003). The anticancer effects of vitamin K. *Altern. Med. Rev.*, **8**, 303-318.

- Lee, M. H., Cho, Y., Kim, D. H., Woo, H. J., Yang, J. Y., Kwon, H. J., Yeon, M. J., Park, M., Kim, S. H., Moon, C., Tharmalingam, N., Kim, T. U. & Kim, J. B. (2016). Menadione induces G2/M arrest in gastric cancer cells by down-regulation of CDC25C and proteasome mediated degradation of CDK1 and cyclin B1. *Am. J. Transl. Res.*, **8**, 5246-5255.
- Li, X., He, S. & Ma, B. (2020). Autophagy and autophagy-related proteins in cancer. *Mol. Cancer*, **19**, 12. DOI: 10.1186/s12943-020-1138-4.
- Li, Y., Chen, J. P., Duan, L. & Li, S. (2018). Effect of vitamin K2 on type 2 diabetes mellitus: A review. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **136**, 39-51. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.11.020.
- Linowiecka, K., Foksinski, M. & Brozyna, A. A. (2020). Vitamin C Transporters and their implications in carcinogenesis. *Nutrients*, **12**, 3869. DOI: 10.3390/nu12123869.
- Lu, X., Kong, L., Wang, X., Liu, W., Ma, P. & Jiang, L. (2019). 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase 4 induces liver cancer proliferation-associated genes via STAT3 activation. *Oncol. Rep.*, **41**, 2009-2019. DOI: 10.3892/or.2019.6981.
- Lu, X., Ma, P., Kong, L., Wang, X., Wang, Y. & Jiang, L. (2021). Vitamin K2 inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation by binding to 17beta-Hydroxysteroid dehydrogenase 4. *Front. Oncol.*, **11**, 757603. DOI: 10.3389/fonc.2021.757603.
- Lu, X., Ma, P., Shi, Y., Yao, M., Hou, L., Zhang, P. & Jiang, L. (2015). NF-kappaB increased expression of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase 4 promotes HepG2 proliferation via inactivating estradiol. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **401**, 1-11. DOI: 10.1016/j.mce.2014.11.016.
- Marchionatti, A. M., Picotto, G., Narvaez, C. J., Welsh, J. & Tolosa de Talamoni, N. G. (2009). Antiproliferative action of menadione and 1,25(OH)2D3 on breast cancer cells. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, **113**, 227-232. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2009.01.004.
- Matsushita, M., Fujita, K. & Nonomura, N. (2020). Influence of diet and nutrition on prostate cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 1447. DOI: 10.3390/ijms21041447.
- Miyazawa, K., Yaguchi, M., Funato, K., Gotoh, A., Kawanishi, Y., Nishizawa, Y., Yuo, A. & Ohayashiki, K. (2001). Apoptosis/differentiation-inducing effects of vitamin K2 on HL-60 cells: dichotomous nature of vitamin K2 in leukemia cells. *Leukemia*, **15**, 1111-1117. DOI: 10.1038/sj.leu.2402155.
- Mladenka, P., Macakova, K., Kujovska Krcmova, L., Javorska, L., Mrstna, K., Carazo, A., Protti, M., Remiao, F. & Novakova, L. (2022). Vitamin K - sources, physiological role, kinetics, deficiency, detection, therapeutic use, and toxicity. *Nutr. Rev.*, **80**, 677-698. DOI: 10.1093/nutrit/nua061.
- Nakamura, H. & Takada, K. (2021). Reactive oxygen species in cancer: current findings and future directions. *Cancer Sci.*, **112**, 3945-3952. DOI: 10.1111/cas.15068.
- Nutter, L. M., Ngo, E. O., Fisher, G. R. & Gutierrez, P. L. (1992). DNA strand scission and free radical production in menadione-treated cells. Correlation with cytotoxicity and role of NADPH quinone acceptor oxidoreductase. *J. Biol. Chem.*, **267**, 2474-2479.
- Perillo, B., Di Donato, M., Pezone, A., Di Zazzo, E., Giovannelli, P., Galasso, G., Castoria, G. & Migliaccio, A. (2020). ROS in cancer therapy: the bright side of the moon. *Exp. Mol. Med.*, **52**, 192-203. DOI: 10.1038/s12276-020-0384-2.
- Pervaiz, S. & Clement, M. V. (2007). Superoxide anion: oncogenic reactive oxygen species? *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, **39**, 1297-1304. DOI: 10.1016/j.biocel.2007.04.007.
- Samyutty, A., Shetty, A. V., Dakshinamoorthy, G., Kalyanasundaram, R., Zheng, G., Chen, A., Bosland, M. C., Kajdacsy-Balla, A. & Gnanasekar, M. (2013). Vitamin k2, a naturally occurring menaquinone, exerts therapeutic effects on both hormone-dependent and hormone-independent prostate cancer cells. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, **2013**, 287358. DOI: 10.1155/2013/287358.
- Segovia-Mendoza, M., Garcia-Quiroz, J., Diaz, L. & Garcia-Becerra, R. (2021). Combinations of calcitriol with anticancer treatments for breast cancer: an update. *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 12741. DOI: 10.3390/ijms222312741.
- Shetty, A., Dasari, S., Banerjee, S., Gheewala, T., Zheng, G., Chen, A., Kajdacsy-Balla, A., Bosland, M. C. & Munirathinam, G. (2016). Hepatoma-derived growth factor: a survival-related protein in prostate oncogenesis and a potential target for vitamin K2. *Urol. Oncol.*, **34**, 483 e481-483 e488. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.05.027.
- Simes, D. C., Viegas, C. S. B., Araujo, N. & Marreiros, C. (2020). Vitamin K as a diet supplement with impact in human health: current evidence in age-related diseases. *Nutrients*, **12**, 138. DOI: 10.3390/nu12010138.
- Swamynathan, M. M., Kuang, S., Watrud, K. E., Doherty, M. R., Gineste, C., Mathew, G., Gong, G. Q., Cox, H., Cheng, E., Reiss, D., Kendall, J., Ghosh, D., Reczek, C. R., Zhao, X., Herzka, T., Spokaite, S., Dessus, A. N., Kim, S. T., Klingbeil, O., Liu, J., Nowak, D. G., Alsudani, H., Wee, T. L., Park, Y., Minicozzi, F., Rivera, K., Almeida, A. S., Chang, K., Chakrabarty, R. P., Wilkinson, J. E., Gimotty, P. A., Diermeier, S. D., Egeblad, M., Vakoc, C. R., Locasale, J. W., Chandel, N. S., Janowitz, T., Hicks, J. B., Wigler, M., Pappin, D. J., Williams, R. L., Cifani, P., Tuveson, D. A., Laporte, J. & Trotman, L. C. (2024). Dietary pro-oxidant therapy by a vitamin K precursor targets PI3-kinase VPS34 function. *Science*, **386**, eadk9167. DOI: 10.1126/science.adk9167.
- Thijssen, H. H., Vervoort, L. M., Schurges, L. J. & Shearer, M. J. (2006). Menadione is a metabolite of oral vitamin K. *Br. J. Nutr.*, **95**, 260-266. DOI: 10.1079/bjn20051630.
- Tokita, H., Tsuchida, A., Miyazawa, K., Ohayashiki, K., Katayanagi, S., Sudo, H., Enomoto, M., Takagi, Y. & Aoki, T. (2006). Vitamin K2-induced antitumor effects via cell-cycle arrest and apoptosis in gastric cancer cell lines. *Int. J. Mol. Med.*, **17**, 235-243.

- Venturelli, S., Leischner, C., Helling, T., Burkard, M. & Marongiu, L. (2021). Vitamins as possible cancer biomarkers: significance and limitations. *Nutrients*, **13**, 3914. DOI: 10.3390/nu13113914.
- Wang, Z., Wang, M., Finn, F. & Carr, B. I. (1995). The growth inhibitory effects of vitamins K and their actions on gene expression. *Hepatology*, **22**, 876-882.
- Welsh, J., Bak, M. J. & Narvaez, C. J. (2022). New insights into vitamin K biology with relevance to cancer. *Trends Mol. Med.*, **28**, 864-881. DOI: 10.1016/j.molmed.2022.07.002.
- Wu, F. Y. & Sun, T. P. (1999). Vitamin K3 induces cell cycle arrest and cell death by inhibiting Cdc25 phosphatase. *Eur. J. Cancer*, **35**, 1388-1393. doi: 10.1016/s0959-8049(99)00156-2.
- Yamamoto, T., Nakamura, H., Liu, W., Cao, K., Yoshikawa, S., Enomoto, H., Iwata, Y., Koh, N., Saito, M., Imanishi, H., Shimomura, S., Iijima, H., Hada, T. & Nishiguchi, S. (2009). Involvement of hepatoma-derived growth factor in the growth inhibition of hepatocellular carcinoma cells by vitamin K(2). *J. Gastroenterol.*, **44**, 228-235. DOI: 10.1007/s00535-008-2304-4.
- Yokoyama, T., Miyazawa, K., Naito, M., Toyotake, J., Tauchi, T., Itoh, M., Yuo, A., Hayashi, Y., Georgescu, M. M., Kondo, Y., Kondo, S. & Ohyashiki, K. (2008). Vitamin K2 induces autophagy and apoptosis simultaneously in leukemia cells. *Autophagy*, **4**, 629-640. DOI: 10.4161/auto.5941.
- Yokoyama, T., Miyazawa, K., Yoshida, T. & Ohyashiki, K. (2005). Combination of vitamin K2 plus imatinib mesylate enhances induction of apoptosis in small cell lung cancer cell lines. *Int. J. Oncol.*, **26**, 33-40.
- Yun, C. W. & Lee, S. H. (2018). The roles of autophagy in cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, 3466. DOI: 10.3390/ijms19113466.
- Zhang, Y., Zhang, B., Zhang, A., Zhao, Y., Zhao, J., Liu, J., Gao, J., Frang, D. & Rao, Z. (2012). Synergistic growth inhibition by sorafenib and vitamin K2 in human hepatocellular carcinoma cells. *Clinics (Sao Paulo)*, **67**, 1093-1099. DOI: 10.6061/clinics/2012(09)18.