

# ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO EN CÁNCER ¿POSITIVAS O NEGATIVAS?

*Romero-Guerrero CE  
Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey  
Christian Efren Romero Guerrero  
Álvaro Obregón #1211, Guadalajara, Jalisco, México.  
52-33-36-44-61-57  
efren\_de\_oz@hotmail.com*

## Resumen

El aumento de especies reactivas de oxígeno y el rol del estrés oxidativo en el cáncer podrían presentar nuevos caminos para el tratamiento de este padecimiento. Se ha descubierto que induciendo las células cancerígenas a un estrés oxidativo pueden presentar características de señalización de muerte celular.

## Introducción

Las células cancerígenas no tienen un comportamiento metabólico igual a las células normales[6] (en un estado completamente homeostático). Ciertos patrones metabólicos cambian, a esto se le llama reprogramación celular, uno de los trastornos más comunes en células carcinógenas es el aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS). Las ROS son formas reactivas y fuertemente oxidantes de oxígeno[1]. Como el radical superóxido, el peróxido de hidrógeno, el radical hidroxilo y el oxígeno singlete[2]. Estos se forman

a partir de la fosforilación oxidativa y otros procesos oxidantes[3], incluso en la respiración mitocondrial[4].

La célula tiene que mantenerse en un estado REDOX (ambiente que es la suma del potencial de reducción y la capacidad reductora de pares redox relacionados como NAD(P)H/NAD(P)<sup>+</sup> [1] balanceado para lograr homeostasis; sin embargo, en ciertas patologías existe un desbalance en esta regulación. Cuando existe un aumento acelerado de especies reactivas de oxígeno se entra en estrés oxidativo. A pesar de que las ROS intervienen en la regulación del metabolismo y en respuestas inmunitarias contra infecciones[2], son tan reactivas que en grandes cantidades pueden llegar a dañar la célula[1], ya que reaccionan con biomoléculas y forman biomarcadores (moléculas que puede servir como indicador de una función biológica) del estrés oxidativo[2]. La condición ya descrita llega a suceder cuando los antioxidantes (sustancias que reaccionan con los

ROS fácilmente para mitigar sus efectos) no son suficientes, entonces se provocan distintos daños a la célula: inactivación enzimática, despolimerización de polisacáridos, degradación del DNA y destrucción de membranas[1].

### Rol del estrés oxidativo en cáncer

Se ha descubierto que en pacientes con enfermedades asociadas al riesgo de desarrollo cancerígeno, que existe un aumento en la tasa de daño oxidativo en DNA o incluso deficiencias en el sistema de regulación. Algunas de las patologías mencionadas son: anemia de Fanconi, hepatitis crónica, fibrosis quística y varias enfermedades inmunitarias[4].

El daño en el DNA causado por el estrés oxidativo juega un papel muy importante para el desarrollo del cáncer[3], de hecho, ha sido aceptado como una de sus principales causas. Este daño se puede dar de diferentes formas, como la disminución de las purinas y pirimidinas, las rupturas de una sola cadena o de doble cadena, modificaciones a las bases o azúcares, la formación de puentes DNA-proteína y los rearrreglos cromosómicos. Lo anteriormente mencionado podría llegar a ocurrir en el proceso de división celular. La modificación del material genético es vital en el proceso de la mutagénesis que conduce a carcinogénesis. Las mutaciones causadas por el daño oxidativo del DNA incluyen específicamente un rango de oxidación de purinas y pirimidinas, sitios alkali labile, rompimiento de cadenas simples o inestabilidad formada directamente o por procesos de reparación. Debido a la gran cantidad de modifi-

caciones del DNA causadas por las ROS, ha sido difícil establecer una frecuencia y especificar las mutaciones por lesiones inducidas por radicales de oxígeno individuales[4].

También los ROS desestabilizan la homeostasis REDOX celular y promueven la formación de tumores por la iniciación de la inducción de vías de señalización aberrantes que causan tumorigénesis, ya que se ha descubierto que muchas de las bases mencionadas anteriormente, poseen propiedades mutagénicas, estas al no ser reparadas conducen a carcinogénesis[4]. Esta condición favorece la proliferación espontánea de las células madre neoplásicas[3]. En este caso, estudios muestran que aunque las cuatro bases sufren modificaciones por las ROS, estas son más frecuentes en los pares GC y los pares AT raramente conducen a mutaciones, que son generalmente sustituciones de la base par, mientras que las supresiones de la base o las inserciones son menos comunes. En los tumores humanos las transversiones de G a T son las más comunes en el gen supresor p53. Los elevados niveles de bases modificadas en el tejido celular se pueden deber a la sobreproducción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> que es característico de células humanas tumorales, por lo que la iniciación del cáncer en humanos debido a las ROS es además fundamentado por la presencia de modificaciones oxidativas del DNA[4].

Los principales productos oxidados del DNA son el 7,8-dihidro-8-oxiguanina (8-oxo-G) y glicol-timina (TG)[3], ya que, la mayoría de mutaciones inducidas por las ROS, incluyen la modificación de la guanina, lo que causa transversiones G-T[4]. Los TG bloquean la transcripción, causan muerte

celular a las células normales y neoplásicas. Estos son fácilmente producidos en el estrés oxidativo, además son mutagénicos y carcinogénicos, así que se consideran útiles marcadores del estrés oxidativo y potenciales marcadores de la carcinogénesis[3], ahora se sabe que las ROS participan tanto en la iniciación como en la progresión del cáncer[4].

El daño oxidativo del DNA puede estar relacionado con el cáncer de mama, donde incrementos de los niveles estables de daño a las bases del DNA con patrones característicos del OH han sido reportados, esto en patologías de inflamación mamaria, donde una progresión maligna podría ocurrir. También existen evidencias de que niveles elevados de 8-oxodG puede jugar un rol importante en el desarrollo de esta enfermedad[4].

Las células neoplásicas inducen estrés oxidativo en los fibroblastos estromales adyacentes. Estos fibroblastos llevan una inestabilidad genética en las células cancerosas adyacentes conduciendo a una coevolución, también al inicio de autofagia y mitofagia, resultando en glucólisis, con la consecuente producción de lactato, piruvato, cetonas y glutamina. Estos metabolitos son transferidos a las células neoplásicas, evento que promueve la biogénesis mitocondrial y el crecimiento anabólico, esto conduce al crecimiento del tumor y a la protección contra de las células contra la apoptosis[3].

Se sabe que de forma similar el estrés oxidativo puede convertir los fibroblastos normales a miofibroblastos o fibroblastos asociados al cáncer a través de la activación de dos factores transcripcionales clave, HIF-1 $\alpha$  y NFkB. Una forma de fenocopiar genéticamente estos efectos es mediante la sobreexposición de las formas activadas de HIF-1 $\alpha$  o NFkB. Los fibroblastos

expuestos son suficientes para promover el crecimiento tumoral más de tres veces[3].

### Nuevas tendencias en la utilización del estrés oxidativo como terapia

Se ha descubierto que el estrés oxidativo tiene dos resultados contrarios en las células cancerígenas, ya que, este ha sido asociado a la iniciación, propagación, progresión y mantenimiento del fenotipo de las células tumorales. Específicamente, el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> estimula la proliferación, migración y adición de estas células, pero la causa de la relación entre el aumento de ROS y la activación oncogénica siguen sin tener pruebas contundentes. De igual manera, el estrés oxidativo ha sido asociado con acciones antitumorgénicas, senectud y apoptosis. Sorprendentemente se ha hallado que el NFkB juega roles pro y antiapoptóticos, estos dependen de el tipo de célula, en nivel intracelular de ROS, expresión inducida o constitutiva del NFkB, cantidad de defensas antioxidantes celulares y ausencia o presencia de factores de crecimiento y recursos metabólicos. De cualquier forma, el NFkB es una molécula clave en la decisión de vida o muerte de la célula. Se ha comprobado a base de experiencia con mecanismos de estrés oxidativo y muerte celular, que el cáncer y el proceso de neurodegeneración comparten orígenes celulares comunes. Como contraparte de los resultados poco satisfactorios de la terapia antioxidante, la generación de ROS para destruir células cancerígenas ha sido efectivamente comprobada como tratamiento en pacientes. El mecanismo de estrés oxidativo, puede ser utilizado tanto en procesos de neurodegeneración y cáncer, empero con enfoques distintos: mientras este puede ser utilizado para destruir

células malignas, puede ser detenido con antioxidantes para retardar la muerte neuronal. Esto se puede lograr con una dosis baja (10  $\mu$ M) de vitamina K<sub>3</sub>(menadiona), o dosis altas (10 mM) de vitamina C(ascorbato), solas o en combinación, inducen apoptosis en Jurkat (modelo de leucemia de células T linfoblásticas) y K562 (modelo de células leucémicas mielógenas) por el mecanismo de estrés oxidativo[5].

Esto fue probado in vitro, la evidencia es sustentada por un efecto dominó similar al que presentan los linfocitos y la neuronas bajo estrés oxidativo. El funcionamiento se basa en que la VK<sub>3</sub> sintética puede ser reducida por reductasas intracelulares o por VC. Las dos reducciones de los electrones de la VK<sub>3</sub> a hidroquinona VK<sub>3</sub>(VK<sub>3</sub>QH<sub>2</sub>) pueden oxidarse a sí mismas para reformar el VK<sub>3</sub>. La reducción de un solo electrón del VK<sub>3</sub> por VC- resulta en anión radical semiquionina (VK<sub>3</sub>Q $\cdot$ -), que reduce el O<sub>2</sub> a O<sub>2</sub> $\cdot$ - y regenera la VK<sub>3</sub>. Consecuentemente, el ciclo REDOX de la VK<sub>3</sub> puede sobrevenir y producir grandes cantidades de O<sub>2</sub> $\cdot$ -, que se puede dismutar vía SOD (superóxido dismutasa) para formar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y O<sub>2</sub>. El H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> puede formar parte de reacciones cata-

lizadas por metales para formar más especies reactivas como el OH. De igual forma, si la ruta de reducción del electrón predomina y el rango de ciclos REDOX de VK<sub>3</sub> exceden la capacidad de las enzimas desintoxicantes, se produce estrés oxidativo, desencadenando una subrutina específica de señalización de muerte celular. Esto quiere decir que la VK<sub>3</sub> y la VC o cualquier otra molécula capaz de producir un aumento excesivo de O<sub>2</sub> $\cdot$ -/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, podría ser muy útil en el tratamiento contra la leucemia[5]

## Conclusión

Las especies reactivas de oxígeno, que en un principio se creían dañinas en exceso, podrían llegar a formar parte de una terapia exitosa contra el cáncer, específicamente leucemia. Las nuevas investigaciones en este campo nos proveen de herramientas útiles para tratar pacientes de formas relativamente sencillas. Gracias a estos avances médicos podemos descubrir mejores formas de tratar el cáncer, así podríamos llegar a descartar la radioterapia y la quimioterapia para sustituirlas por formas menos dañinas para las células normales.

- 1.- Baynes J, Dominiczak M. Bioquímica médica. Elsevier, Barcelona, 2011.
- 2.-McKee T, McKee J. Bioquímica las bases moleculares de la vida. McGraw Hill, México D.F. 2009.
- 3.-Rosas A, Guerrero A. Cáncer y estrés oxidativo. In: Estrés oxidativo y su impacto en la salud, 2012, Aguascalientes, pp 327-342.
- 4.-Waris G, Ahsan H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. Pubmed 2006; 10.1186/1477-3163-5-143-5-14.
- 5.-Jimenez-Del-Rio M, Velez-Pardo C. The Bad, the Good and the Ugly about Oxidative Stress. Pubmed 2012; 10.1155/2012/163913.
- 6.-Zhao Y, Liu H, Riker A, Fodstad O, Ledoux S, Wilson G, Tan M. Emerging Metabolic Targets in Cancer Therapy. Front Biosci. ; 16: 1844-1860.