



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



ESTADO REDOX CELULAR Y CANCER. INFLUENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO CON CITOSTÁTICOS.

Mónica Cavia; Ana María López Muñoz*, Blanca Hernando*, Ana Sofía López,
Carlos García-Girón*, María Jesús Coma, Pilar Muñiz**

Unidad de Investigación y * Oncología Médica del Hospital General Yagüe.
Complejo Asistencial de Burgos

** Área de Bioquímica y Biología Molecular. Dpto. de Biotecnología y Ciencia de los Alimentos de
la Universidad de Burgos. España

[cavia @ hgy.es](mailto:cavia@hgy.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2007;2:51-55

[Comentario del revisor Prof. Francisco Abad Santos MD, PhD.](#) Farmacología. Universidad Autónoma de Madrid. España

[Comentario del revisor Ramón Díaz-Alersi Rosetti.](#) Medicina Intensiva. Hospital Puerto Real. Cádiz. España.

ABSTRACT:

Cellular redox status is related with the tumour evolution and with treatment effectiveness, whose mechanism is mediated by reactive oxygen species. The main regulators of the cellular redox environment are the glutathione system (GSH/GSSG) and the thioredoxin system (TrX/TrxR). The effectiveness of some cytostatic agents has been found to be associated with the cell GSH and Trx depletion. Furthermore, the levels of redox molecules and oxidative stress biomarkers could be modified as a result of the treatment with cytostatics.

Key words: redox status, GSH/GSSG, Trx/TrxR, cáncer

RESUMEN

El estado redox celular determina la evolución de las células cancerosas así como la eficacia de los tratamientos utilizados cuyo mecanismo de acción este mediado por especies oxigénicas reactivas. Entre las biomoléculas antioxidantes indicadoras del estado redox celular está el sistema del glutatión (GSH/GSSG) y el sistema de la tiorredoxina (TrX/TrxR). La eficacia de ciertos citostáticos se ve incrementada cuando GSH y TRX están deplecionados en las células tumorales. Los niveles de moléculas redox como la tiorredoxina y de biomarcadores del estrés oxidativo pueden verse modificados como resultado del tratamiento con agentes citostáticos y estar relacionados con su eficacia.

Palabras clave: Estado redox, GSH/GSSG, Trx/TrxR y cáncer.

INTRODUCCION

Tanto factores genéticos como medioambientales contribuyen al incremento en la morbilidad y mortalidad de distintos tipos de

cáncer. Entre estos factores se encuentran cambios en el estado redox celular como consecuencia de la sobreproducción de agentes oxidantes que inducidos por diferentes mecanismos tanto endógenos como exógenos, pueden contribuir al desarrollo y evolución de distintos tipos de cáncer. La regulación redox es un importante modulador metabólico de las funciones celulares y ha sido asociado con la estabilización de proteínas intra y extracelulares, la regulación de enzimas y factores de transcripción, tales como el factor nuclear k-B, p53, AP-1, etc.

A través de estos mecanismos, la transducción de señal del estrés oxidativo resulta en la expresión de una alta variedad de genes implicados en cambios celulares tales como proliferación, diferenciación y apoptosis¹. Desde 1990 distintos estudios apuntan que una pequeña cantidad de oxidantes tales como el peróxido de hidrógeno juegan un papel crucial como segundo mensajero en la transducción de señal para la activación, diferenciación y proliferación celular. La inducción o inhibición de la proliferación celular por lo tanto parece ser dependiente de los niveles de oxidantes/antioxidantes en la célula. Un ambiente reducido estimula la proliferación, sin embargo un ligero cambio hacia un ambiente oxidado induce la apoptosis o necrosis en las células. La apoptosis es inducida por un estímulo moderado de oxidantes y la necrosis por un efecto oxidante intenso.

ESTADO REDOX CELULAR Y CANCER

Cambios en el estado oxidativo celular pueden darse como resultado del incremento de EROS (especies reactivas del oxígeno) o de ERNs (especies reactivas del nitrógeno) cuya sobreexpresión actúan como mutagénicos e inducen la transformación de las células²⁻⁴. Su toxicidad radica en la capacidad de reaccionar con distintas biomoléculas generando daños oxidativos permanentes, como la interacción con proteínas, lípidos o el DNA; en este último caso se han identificado más de 100 productos de oxidación, entre ellos la base modificada 8 hidroxideseoxiguanosina (8-OH-dG), utilizado como biomarcador de la carcinogénesis⁴⁻⁶. La eliminación de los radicales libres por parte de los organismos vivos es llevada a cabo a través de antioxidantes endógenos como las enzimas superóxido dismutasa (SOD), catalasa, glutatión peroxidasa (GSH-PX), o los antioxidantes tiólicos no enzimáticos glutatión (GSH) y tiorredoxina (TRX)⁷. Su función es eliminar los radicales libres como el superóxido, y peróxidos antes de que ellos reaccionen e interaccionen con distintas biomoléculas induciendo el daño celular². En la actualidad está demostrado que los niveles de los antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos, así como los marcadores del daño oxidativo están alterados en las células cancerígenas cuando se comparan con las células normales^{4-5, 7-9}. Aunque a altas concentraciones las especies reactivas son tóxicas, a bajas concentraciones son necesarias para el buen funcionamiento celular desempeñando un papel clave en la regulación de distintos procesos celulares como segundo mensajero o en la defensa contra agresiones externas por los neutrófilos o monocitos.

Aunque el papel del estrés oxidativo en la evolución del cáncer está demostrado, su efecto puede ser modificado por múltiples factores como el tipo de tratamiento utilizado. La quimioterapia sistemática en el cáncer tiene como objetivos retrasar la aparición de síntomas en el paciente asintomático, aumentar el periodo de supervivencia libre de la enfermedad en los pacientes tratados y aumentar la supervivencia global frente a los pacientes no tratados con una toxicidad aceptable para el paciente. En la actualidad para el tratamiento del cáncer se aplican fármacos de forma individualizada o en combinación cuyo mecanismo de acción es la inducción de apoptosis celular, inhibición de la angiogénesis e inhibición de factores de crecimiento celular. La eficacia de estos fármacos está relacionada con el estado redox celular y en algunos casos los efectos citotóxicos de los fármacos están mediados de forma directa o indirecta por las EROs^{4, 10}. El glutatión (GSH/GSSG) con el sistema de la tiorredoxina (Trx/TrxR) son las proteínas tiólicas determinantes del estado redox celular.

EL SISTEMA GLUTATION (GSH/GSSG)

El glutatión representa el principal antioxidante intracelular de bajo peso molecular responsable del estado redox en células de mamíferos desempeñando un papel central en la defensa contra el estrés oxidativo. La forma reducida del glutatión (GSH) es un tiol tripeptídico (gamma-glutamil-cisteinilglicina) de amplia distribución en los tejidos. Se encuentra en altas concentraciones, siendo en algunas células el tiol más abundante, donde supone más del 90% del total de los sulfuros no proteicos. Gran parte de sus funciones se deben a la presencia del grupo tiólico reducido que le confiere la cisteína, el cual promueve su estabilidad intracelular al actuar como protector frente a las radiaciones y el estrés oxidativo; interviene en la regulación de la síntesis y degradación de las proteínas y en la síntesis del DNA; participa en la detoxificación de xenobióticos y en la integridad de la membrana celular; interviene en la captación de aminoácidos de algunos tejidos y en la modulación de actividades enzimáticas, actúa como reservorio de cisteína y participa en la regulación de la proliferación celular¹¹.

En relación con el cáncer es sabido que el GSH es un importante agente detoxificador de agentes carcinogénicos, pero cuando se encuentra en concentraciones altas en algunos tumores puede incrementar la resistencia a la quimioterapia y a la radioterapia¹¹. Son numerosos los estudios que han establecido una asociación entre incidencia de cáncer y alteraciones en la relación de GSH/GSSG, observándose una disminución en pacientes con distintos tipos de cáncer en relación con los grupos control^{9, 12, 15} especialmente en estados avanzados del tumor.

Además la relación GSH/GSSG es un importante factor en la protección contra la apoptosis y sus niveles están implicados en la eficacia de los fármacos anticancerígenos que inducen la apoptosis¹³. Este efecto protector contra la apoptosis es consecuencia de mecanismos multifactoriales que implican la detoxificación y modulación del estado redox que conlleva a cambios en las señales pro y anti-apoptóticas.

EL SISTEMA TIORREDOXINA (Trx/TrxR)

Otro de los tioles que juega un papel crucial tanto a nivel intra como extracelular en el cáncer y está relacionado con la resistencia de algunos agentes anticancerígenos es la proteína tiorredoxina. La tiorredoxina (Trx) con la tiorredoxina reductasa

(TrxR) juegan un papel importante en la regulación redox de múltiples procesos intracelulares.

La Trx es una pequeña y multifuncional proteína redox que participa en distintos procesos intracelulares, posee dos cisteínas activas (Cys-Gly-Pro-Cys)^{14,15}. La TrxR es una proteína homodimérica que contiene seleno cisteínas y cataliza la reducción dependiente de NADPH de la Trx así como de otras numerosas proteínas celulares oxidadas¹⁶. Un incremento en el estrés oxidativo celular modifica la actividad de la TrxR iniciando una cascada de señales en respuesta a los radicales libres en el citoplasma que da lugar a cambios en el estado de oxidación de las cisteínas de la Trx.

En mamíferos se encuentran dos isoformas de Trx y TrxR, una que se localiza en el citosol (Trx1 y TrxR1) y otra localizada en las mitocondrias (Trx2 y TrxR2). Las enzimas TrxR1 y TrxR2 (codificadas por los genes TXNRD1 y TXNRD2) son también expresadas en forma de diferentes isoformas y con un patrón celular específico. Por otro lado, la Trx1 puede ser secretada desde las células y extracelularmente la Trx1 se puede encontrar como tal o truncada llamada Trx80, que tiene funciones inmunomoduladoras con actividad de citocina.

Además de la función como antioxidante de la tiorredoxina el sistema Trx/TrxR interviene como cofactor en la síntesis de DNA, protege a las células contra la apoptosis, estimula la angiogénesis y la proliferación celular y estimula la actividad de factores de transcripción (NF- κ B, AP-1, AP-2 y receptores nucleares)

En relación con el cáncer numerosos trabajos científicos describen una alta expresión de Trx y de la TrxR en distintos tipos de tumor (pulmón, colorrectal, hepático, cervical y pancreático), cuando se compara con tejido normal¹⁷. Tales tumores se caracterizan por su alta capacidad de proliferación, un bajo índice de apoptosis, un elevado potencial metastásico y alta resistencia a los agentes antitumorales¹⁸. La sobreexpresión de Trx en algunos tipos de cáncer ha sido propuesta como indicativa de un fenotipo tumoral agresivo. La Trx además puede ser liberada a plasma en respuesta al estrés oxidativo y se han observado en plasma niveles altos de tiorredoxina en enfermos con distintos tipos de cáncer¹⁹⁻²¹. En un estudio realizado en hepatocarcinoma se observó que estos niveles disminuyen en ausencia del tumor lo cual puede utilizarse como un marcador de la evolución de algunos tumores.

Por otro lado la Trx muestra un efecto antiinflamatorio en circulación sistémica, bloqueando la infiltración de neutrófilos en los sitios inflamatorios lo que hace el posible uso de la Trx como agente quimioterapéutico.

El sistema Trx/TrxR también está relacionado con la resistencia a citostáticos aunque otros sugieren que altos niveles de Trx y TrxR pueden inducir la apoptosis y reducir el índice mitótico de ciertos tumores asociados a la muerte celular dependiente de p53.

ESTADO REDOX Y CITOSTÁTICOS

El estrés oxidativo así como el estado redox celular en algunos tipos de cáncer determina la eficacia de ciertos agentes anticancerígenos, cuyo mecanismo de acción puede ser modificado en función del estado celular o incluso por la presencia de antioxidantes.

El glutatión es importante en la resistencia que algunas células cancerígenas muestran frente al tratamiento con citostáticos. La enzima glutatión S-transferasa cataliza la conjugación de GSH y puede ser regulada por distintos fármacos anticancerígenos. Por otro lado, si elevados niveles de GSH actúan en la protección de la apoptosis, la eficacia de los fármacos antitumorales que inducen apoptosis requerirá la depleción de GSH para facilitar el tratamiento de los tumores. En estudios realizados con tratamientos con agentes quimioterapéuticos se observó que la depleción de GSH incrementaba la apoptosis inducida por irinotecan/cisplatino o por irinotecan/5-fluorouracil en células de carcinoma de colon y hepatocarcinoma. Entre otros fármacos cuyo mecanismo de acción está mediado por la producción de EROs está el irinotecan, derivado de la camptotecina que actúa inhibiendo a la enzima ADN-topoisomerasa I mediante la generación de H₂O₂ y su incremento está relacionado con la muerte celular por apoptosis. Grivich y cols observaron que en el tratamiento con irinotecan en combinación con el 5-fluorouracilo se incrementaban los niveles de la enzima antioxidante superóxido dismutasa en células de carcinoma de colon HT-29 humano²².

El sistema Trx/TrxR también determina la eficacia de ciertos agentes anticancerígenos. En estudios con tumores humanos se ha observado que un incremento en los niveles de Trx protege a las células de la apoptosis inducida causando la resistencia a agentes quimioterapéuticos apoptóticos (oxiplatino). Trabajos con líneas celulares de leucemia y de cáncer de ovario con niveles altos de Trx-1 mostraron resistencia a los agentes anticancerígenos doxorubicina y cisplatino respectivamente. Estudios similares fueron observados en trabajos realizados con células de carcinoma hepatocelular, de cáncer gástrico y de colon con niveles altos de Trx mostraron también menos sensibilidad al cisplatino²³.

Por otro lado, la depleción de los niveles de tiorredoxina está acompañada de cambios prooxidativos en la célula provocando un incremento de estrés oxidativo y por lo tanto un daño a distintas biomoléculas²⁴. Estudios realizados por Witte y cols²⁵ muestran que el tratamiento con agentes antitumorales de platino como el cisplatino o el oxaliplatino inhiben la TrxR y ésta es la causa de sus efectos citotóxicos²⁵.

El sistema Trx/TrxR está siendo estudiado en los últimos años como diana de agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer²³. La TrxR puede ser rápida e irreversiblemente inactivada por reacción con agentes electrofílicos que se unen a su centro activo, inactivando la Trx y así teóricamente presentar efectos anticancerígenos. Aunque en la actualidad algunos agentes antitumorales electrofílicos inhibidores del sistema Trx han sido identificados y se están utilizando, y otros inhibidores están en estudio, el mecanismo molecular a través del cual actúan todavía no se conoce completamente.

También el estado redox puede modificar la acción de otro tipo de anticancerígenos como son los antiangiogénicos. Así la acción de anticuerpos monoclonales como el bevacizumab (Avastin), o el cetuximab (Erbix) basan su eficacia al tener efectos antiangiogénicos y estudios recientes in vitro han demostrado que la eficacia de estos anticancerígenos en combinación con antioxidantes²⁶.

REFERENCIAS

- 1.- Biswas S, Chida SA, Arman I. Redox modifications of protein-thiols: Emerging role in cell signaling. *Biochem Pharm* 2006; 71 : 551-564.
- 2.- Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in Biology and Medicine*. 3rd. ed. Oxford University Press. 1999
- 3.- Valko M, Rodees CJ, Moncol J, Izakovic M, and Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-inducer cancer. *Chem Biol Interactions* 2006; 160: 1-40.
- 4.- Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol. Cell Biochem*. 2004; 266: 37-56. <http://www.springerlink.com/content/10142851222k3h75/>
- 5.- Oliva M, Ripoll F, Muñiz, P., Iradi, A, Trullenque R, Valls V, Drehmer E, and Sáez G. Genetic alteration and oxidative metabolism in sporadic colorectal tumors from a Spanish community. *Mol Carcinog* 1997; 18: 232-243
- 6.- Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis* 2000; 21: 361-370.
- 7.- Mates JM, Perez-Gomez C, Nuñez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem* 1999; 32: 595-603.
- 8.- Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation and disease. *FASEB* 2003; 17: 361-370. <http://www.fasebj.org/cgi/content/full/17/10/1195>
- 9.- Sánchez M, Torres JV, Tormos C, Iradi A, Muñiz P, Espinosa P, Salvador A, Sáez GT. Impairment of antioxidant enzymes, lipid peroxidation and 8-oxo-2'-deoxyguanosine in advanced epithelial ovarian carcinoma of a Spanish Community. *Cancer Letter* 2006; 238: 28-35.
- 10.- Arrigo AP. Gene expression and the thiol redox state. *Free Rad Bio Med* 1999; 27: 936-944.
- 11.- Estrela JM, Ortega A, Obrador E. Glutathione in cancer biology and therapy. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2006; 43: 143-81 <http://www.informaworld.com/smpp/content?>
- 12.- Pastore A, Federici G, Bertini E, Piemonte F. Analysis of glutathione: implications in redox and detoxification *Clin Chim Acta* 2003; 333: 19-39.
- 13.- Meurette O, Lefevre-Orfila L, Rebillard, A., Lagadic-Gossmann, D. and Dimanche-Boitrel M. Role of intracellular glutathione in cell sensitivity to the apoptosis induced by tumor necrosis factor -related apoptosis-inducing ligand/anticancer drug combinations. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3075-3083
- 14.- Becker K, Gromer S, Schimer RH, Muller S. Thioredoxin reductase as a pathophysiological factor and drug target. *Eur J Biochem* 2000; 267 : 6118-6125. <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1046/j.1432-1327.2000.01703.x>
- 15.- Poole LB, Reynolds CM, Wood ZA, Karplus PA, Ellis HR, Calzi ML. NADH:peroxiredoxin oxidoreductases, homologues of low Mr thioredoxin reductase. *Eur J Biochem* 2000; 267: 6126-6133.
- 16.- Hirota K, Nakamura T, Arai H, Ishii J, Bai T. Geranylacetone enhances expression of thioredoxin and suppresses ethanol-induced cytotoxicity in cultured hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 275: 825-830.
- 17.- Arner ESJ, Holmgren A. The thioredoxin system in cancer-introduction to a thematic volume of *Seminars in Cancer Biology*. *Seminars in Cancer Biology* 2006; 16: 419. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1044579X06000940>
- 18.- Lincoln DT, Ali Emadi EM, Tonissen KF, Clarke FM. The thioredoxin-thioredoxin reductase system: over expression in human cancer. *Anticancer Res* 2003; 23: 2425-2433.
- 19.- Nakamura H, Bai J, Nishinak Y. Expression of thioredoxin and glutathione, redox-regulating proteins in pancreatic cancer. *Cancer Detect Prev* 2000; 24: 53-60.
- 20.- Soderberg A, Sahaf B, and Rosen A. Thioredoxin reductase, a redox-active selenoprotein, is secreted by normal and neoplastic cells: presence in human plasma. *Cancer Res* 2000; 60, 2281-2289. <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/full/60/8/2281>

21.- Sumida Y, Nakashima T, Yoh T, Furutani M, Hirohama A, Kakisaka Y, Nakajima Y, Ishikawa H, Mitsuyoshi H, Okanoue T, Kashima K, Nakamura H, Yodoi J. Serum thioredoxin levels as an indicator of oxidative stress in patients with hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2000; 33: 616-22.

22.- Grivicich I, Regner A, da Rocha AB, Kayser GB, Schunemann DP, Grass LB, Alves PA, Henriques JA, Schwartzmann G. The irinotecan/5-fluorouracil combination induces apoptosis and enhances manganese superoxide dismutase activity in HT-29 human colon carcinoma cells. *Chemotherapy* 2005; 1:93-102.

23.- Biaglow JE, Miller RA. The thioredoxin reductase/thioredoxin system: Novel Redox targets for cancer therapy. *Cancer Biol Therapy* 2005; 4: 6-13 <http://www.landesbioscience.com/journals/cbt/abstract.php?id=1434>

24.- Woynarowska BA, Woynarowski JM. Preferential targeting of apoptosis in tumor versus cells. *Biochem Biophys Acta* 2002; 1587: 309-317.

25.- Witte A, Anestal, K, Jerremalm, E, Ehrsson H, Arner E. Inhibition of thioredoxin reductase but not of glutathione reductase by the major classes of alkylating and platinum-containing anticancer compounds. *Free Rad Biol Med* 2005; 39: 696-703.

26.- Brown NS, Streeter EH, Jones A, Harris AL, Bicenell R. Cooperative stimulation of vascular endothelial growth factor expression by hypoxia and reactive oxygen species: the effect of targeting vascular endothelial growth factor and oxidative stress in bladder carcinoma *British Journal Cancer* 2005; 92: 1696-1701.

Agradecimientos: Trabajo financiado por la Junta de Castilla y León (SAN196/BU01/07) y por la Fundación CajaBurgos (2007)

Comentario del revisor Prof. Francisco Abad Santos MD, PhD . Farmacología. Universidad Autónoma de Madrid. España

En este artículo se revisa el papel que desempeña el estado redox en la eficacia del tratamiento anticanceroso, haciendo especial énfasis en el sistema del glutatión y el sistema de la tiorredoxina. Un mejor conocimiento de la implicación del estado redox en la supervivencia de las células cancerosas puede ayudarnos a desarrollar estrategias antineoplásicas más eficaces.

Comentario del revisor Dr. Ramón Díaz-Alersi Rosetti MD. Medicina Intensiva. Hospital Puerto Real. Cádiz. España

La asociación entre estrés oxidativo y cáncer es conocida desde hace tiempo. Muchos de los fármacos utilizados con éxito en su tratamiento tienen, o se supone que son capaces de modificarlo, disminuyendo los niveles de moléculas redox. Recientemente este tema ha entrado de nuevo en plena actualidad, tras la publicación del trabajo de la de la Johns Hopkins University¹ que sugieren que los antioxidantes, como la vitamina C o la n-acetil-cisteína, pueden actuar de otra manera.

1.- Gao P, Zhang H, Dinavahi R, Li F, Xiang Y, Raman V, Bhujwalla ZM, Felsher DW, Cheng L, Pevsner J, Lee LA, Semenza GL, Dang CV. HIF-Dependent Antitumorogenic Effect of Antioxidants In Vivo. *Cancer Cell.* 2007;12:230-8.

Recibido 26 de julio de 2007.
Publicado 31 de Agosto de 2007