

1 *El ácido alfa lipoico y su poder antioxidante frente al cáncer y las*
2 *patologías de sensibilización central*

3 *Alpha lipoic acid and its antioxidant against cancer and diseases of*
4 *central sensitization*

5 Marisa Durand¹

6 ¹ Universitat Oberta de Catalunya (UOC). Barcelona. España.

7

8 Supervisora del trabajo: Núria Mach

9

10 *Este artículo ha estado publicado a la revista Nutrición Hospitalaria*

11 **Durand, M., and N. Mach. Alpha lipoic acid and its antioxidant effect against cancer and**
12 **diseases of central sensitization. 2013. [Nutrición Hospitalaria, 28: 1031-1038.](#)**

13

14

15

16

17

18 **Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses**

19

1 **Resumen**

2

3 Introducción

4 El ácido alfa lipoico (ALA) puede controlar y limitar la cantidad de radicales libres, influyendo
5 el desarrollo de patologías como el cáncer o las enfermedades de sensibilización central, aunque
6 los mecanismos moleculares implicados en este proceso aún están dilucidándose.

7 Objetivo

8 Reunir y contrastar información sobre las propiedades antioxidantes del ALA en la prevención y
9 desarrollo de las patologías relacionadas con el estrés oxidativo.

10 Material y métodos

11 En este trabajo, se analizan más de 100 artículos publicados en los últimos 20 años que
12 relacionan el consumo de ALA y la prevalencia y desarrollo de patologías relacionadas con el
13 estrés oxidativo. Los artículos han sido obtenidos en diferentes bases de datos (PubMed central,
14 Web of Science, Elsevier Journal, Science Direct), e incluyen experimentos en células, animales
15 y humanos. Las palabras clave utilizadas fueron: cáncer, enfermedades de sensibilización
16 central, radicales libres, y ALA.

17 Resultados y Discusión

18 Se han reunido resultados de trabajos realizados in vitro y en animales de laboratorio en los que
19 se pone de manifiesto el efecto del ALA en el control de la apoptosis celular de diferentes tipos
20 de cánceres mediante un aumento de las especies reactivas de oxígeno, así como también el
21 retardo en el crecimiento de las mismas. Aparte, se ha demostrado que la capacidad antioxidante
22 del ALA y su potencial para regenerar otros antioxidantes es de gran importancia para tratar las
23 patologías de sensibilización central.

24 Conclusiones

25 El ALA ha demostrado un papel significativo como antioxidante y prooxidante en el cáncer y
26 las patologías de sensibilización central, aunque son necesarias más investigaciones en
27 humanos.

- 1 **Palabras clave:** Cáncer; enfermedades de sensibilización central; Radicales libres; Ácido alfa
- 2 lipoico.
- 3

1 **Abstract**

2 Introduction

3 The alpha lipoic acid (ALA) may control and limit the production of free radicals, influencing
4 the development of pathologies such cancer or central sensitization diseases. However, the
5 molecular mechanisms are still not elucidated.

6 Objective

7 The objective of the present review is to contrast the antioxidant properties of ALA in the
8 prevention and development of pathologies related to the oxidative stress.

9 Materials and Methods

10 In this work, more than 100 articles published during the last 20 years that relate ALA
11 consumption and pathologies related to the oxidative stress have been analysed. The articles
12 have been obtained from different specialized databases (PubMed central, Web of science,
13 Elsevier Journal, Science Direct) and included experiments in animals, cells, and humans.
14 Domains evaluated included ALA, central sensitization diseases, free radicals, and ALA.

15 Results and discussion

16 Results from in vitro and laboratory animals experiments demonstrate that ALA controls the cell
17 apoptosis of different type of cancers through out the increase of reactive oxygen species, and
18 decrease of cell growth. Moreover, results demonstrated that ALA presents an antioxidant
19 capacity and the ability to regenerate other antioxidants, which is essential to treat the central
20 sensitization diseases.

21 Conclusions

22 The ALA plays a significant role as antioxidant and prooxidant in cancer and central
23 sensitization diseases, although more extensive studies are required to determine the clinical
24 significance in humans.

25 Key words: cancer, central sensitization diseases, free radicals, and alpha lipoic acid.

26

1 **Abreviaturas**

2 ALA= ácido alfa lipoico

3 ERO= especies reactivas de oxígeno

4 DHLA = ácido dihidrolipoico

5 EAC= carcinoma ascítico de Ehrlich

6 SOD= superóxido dismutasa

7 CAT=catalasa

8 GST= glutatión-S-transferasa

9 GSH= glutatión peroxidasa

10

1 **Introducción**

2 Los radicales libres o especies reactivas de oxígeno (ERO) son generados por el proceso de
3 oxidación celular. Las ERO se forman por la reducción secuencial del oxígeno a superóxido,
4 hidroxilo y peróxido de hidrógeno, o del óxido nítrico a peroxinitrilo [1]. Algunas de estas
5 reacciones dependen también de la presencia de metales de transición como el hierro y el cobre
6 [2]. Los radicales libres, poseen en su estructura atómica, un electrón no apareado o impar en el
7 orbital externo o tienen la capacidad de generar moléculas con electrones desapareados.

8 Una producción controlada de ERO resulta beneficiosa en procesos como la actividad
9 bactericida de los fagocitos, la transducción de señales, o el mantenimiento del potencial redox
10 dentro de la células, entre otros [3]. No obstante, la producción de ERO en concentraciones
11 mayores que las que los sistemas antioxidantes son capaces de neutralizar, provoca daños
12 oxidativos a las células, y consecuentemente envejecimiento [4], procesos degenerativos, e
13 inducción de enfermedades.

14 La teoría de los radicales libres y el estrés oxidativo se fundamenta en la producción de forma
15 incontrolable de especies derivadas del oxígeno que causan daños irreversibles a las
16 macromoléculas. Cuando los sistemas fisiológicos se saturan, ya sea por producción excesiva de
17 radicales libres o por descenso de la capacidad de los sistemas endógenos antioxidantes, se
18 induce el estrés oxidativo, que puede definirse como una pérdida de equilibrio entre los niveles
19 de producción de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, y los mecanismos de defensa
20 antioxidante [5]. Dado que los radicales libres son extremadamente reactivos y pueden
21 combinarse inespecíficamente con diferentes componentes celulares [6], cuando están en exceso
22 pueden actuar con las membranas (peroxidación lipídica), los ácidos nucleicos y proteínas,
23 ocasionando un daño oxidativo irreversible, que induce a la aparición de mutaciones y
24 alteraciones de las funciones vitales de la célula que puede conducirla a la muerte.

1 Estos daños se acumulan en el tiempo alterando los patrones de expresión génica [7], y llevando
2 a la pérdida de los mecanismos homeostáticos y capacidad funcional de la célula. Se considera a
3 la mitocondria como la principal generadora endógena de especies reactivas de oxígeno [8].
4 Las principales funciones de las mitocondrias son la obtención de energía en forma de adenosina
5 trifosfato (ATP), el mantenimiento de la homeostasis y el control de la apoptosis celular [9].
6 Para la producción de energía se vale de dos procesos metabólicos coordinados: el ciclo de
7 Krebs y la fosforilación oxidativa [10]. Las especies reactivas de oxígeno son continuamente
8 generadas en ellos, así como en la cadena de transporte de electrones.
9 Aunque la fuente principal de radicales libres sean las mitocondrias[11], también pueden
10 originarse en las reacciones metabólicas del sistema inmunitario, como en la fagocitosis de
11 microorganismos infecciosos por los polimorfonucleares y los macrófagos que para destruir al
12 agente agresor experimentan un aumento en el consumo de oxígeno catalizado por la enzima
13 NADPH, que conduce a un aumento de la producción de ERO [12]. Entonces, aunque la
14 actividad de los fagocitos es indispensable, muchas veces produce un aumento excesivo de
15 radicales libres en los tejidos infectados con el consecuente daño celular en los mismos.
16 En cuanto a las fuentes exógenas introductoras de ERO se encuentran las radiaciones ionizantes,
17 ultravioleta, algunos productos químicos [13,14], pesticidas, humo del tabaco [15], drogas
18 antitumorales y algunos medicamentos [16].
19 El organismo cuenta con sistemas antioxidantes que protegen a las células del daño que pueden
20 causar los agentes oxidantes. Estos sistemas se pueden dividir en enzimáticos o no enzimáticos
21 [16]. El primero corresponde a enzimas como la superóxido dismutasa, catalasa, glutatión
22 peróxidasa o la glutatión reductasa. Estos factores enzimáticos dependen de otros nutrientes
23 esenciales como el selenio, el cobre o el zinc o vitaminas como la riboflavina. El segundo
24 sistema antioxidante y paralelo al primero, está formado por depuradores no enzimáticos de las
25 ERO; algunos de estos compuestos son el glutatión, el ácido alfa lipoico (ALA), las vitaminas
26 C, E, A y los carotenoides, entre otros [17].

1 Existen múltiples evidencias que corroboran la importancia de la disfunción mitocondrial y del
2 estrés oxidativo como suceso primario y/o secundario en numerosas enfermedades como el
3 cáncer [18] y las enfermedades de sensibilización central [8].

4 El cáncer es una de las enfermedades con más prevalencia en los países desarrollados [19]. Su
5 origen es multifactorial y su denominador común es el desarrollo de células anómalas con
6 crecimiento incontrolado y funcionalidad modificada, que pueden formar masas de tejido
7 tumoral que invaden o comprimen otros tejidos u órganos. Debido a que se multiplican muy
8 rápidamente y no tienen tiempo suficiente para crecer plenamente antes de dividirse, y con
9 frecuencia son inmaduras para cumplir la función del tejido al cual pertenecen. Cuando una
10 célula normal se transforma en una célula cancerosa debido a un cambio o mutación en el ADN,
11 modifica su carga genética y esto puede conducirla a la muerte para luego ser eliminada por los
12 ganglios linfáticos, o puede seguir con vida y reproducirse [20]. Las células que conducen al
13 desarrollo del cáncer pueden mostrar mutaciones en el ADN , aunque también pueden presentar
14 cambios epigenéticos que no afecten directamente el ADN pero sí al patrón de expresión de los
15 genes [2].

16 La genética, la epigenética, las hormonas, la dieta, los hábitos tóxicos, el medio ambiente o la
17 infección por microorganismos, son factores que actúan sobre el genoma en la transformación
18 celular como promotores tumorales [21]. Muchas veces, el estrés oxidativo puede conducir a
19 estas alteraciones celulares que concluyen en el desarrollo del cáncer, influyendo en la rapidez
20 en la que se desarrolla y se expande el tumor [22]. Conociendo los factores predisponentes, se
21 puede actuar sobre algunos de ellos para disminuir el riesgo de prevalencia de esta enfermedad.

22 Tanto la fibromialgia como el síndrome de fatiga crónica y la sensibilidad química múltiple, se
23 encuentran dentro de las enfermedades de sensibilización central, y se las cree iniciadas y
24 perpetuadas por el medio ambiente y los productos químicos que en él existen [23]. Se presentan
25 generalmente entre los 35 y los 55 años pero pueden hacerlo en cualquier etapa de la vida [24], y
26 comportan un elevado impacto en la calidad de vida del enfermo. Aunque recientemente se ha

1 sugerido una influencia genética en el desarrollo de las enfermedades de sensibilización central
2 [25], por el momento no se ha documentado de forma concluyente una asociación entre la
3 expresión genes concretos y el desarrollo de la enfermedad. No obstante, Finan y col. [26], han
4 indicado que ciertos genes relacionados con el metabolismo de algunos neurotransmisores
5 podrían estar implicados en el desarrollo de este tipo de patologías [27]. Además, en los últimos
6 años se ha demostrado la presencia de marcadores de estrés oxidativo en la fibromialgia [28].
7 En estas patologías se ha comprobado que la capacidad antioxidante total está disminuida, y se
8 han descrito alteraciones en la forma y el número de mitocondrias [29], además, y debido a la
9 inexistencia de tratamientos efectivos, se utilizan fármacos para tratar la sintomatología que
10 pueden afectar aún más el funcionamiento mitocondrial [30]. A nivel clínico se caracterizan por
11 dolor crónico y generalizado en el musculo esquelético, hipersensibilidad al dolor [31],
12 alteración del sistema regulador del estrés (eje hipotálamo-hipófiso-adrenal) con
13 hiperreactividad en la respuesta al mismo [32], ansiedad, depresión, fatiga trastornos del sueño,
14 y de la vida de relación [33], y a menudo se acompaña con una variedad sorprendente de
15 síndromes como: colon irritable, vejiga hiperactiva, alteraciones del sueño, bruxismo, entre
16 otros. Muestran características comunes como la anormal y crónica sensibilización del SNC,
17 hipoxia celular, exceso de ácido nítrico, y disfunción mitocondrial y del estrés oxidativo [29,
18 34]. Estas enfermedades, además de ser de difícil diagnóstico, carecen de tratamiento curativo
19 por lo que demandan una atención paliativa [34].

20 Actualmente se sabe que existe una asociación entre la incidencia de cáncer y la dieta, y la
21 importancia del soporte nutricional en las enfermedades de sensibilización central. Se ha
22 descrito la posible relación fisiopatológica entre el cáncer y la peroxidación lipídica [35], por lo
23 que impedir este proceso mediante el uso de antioxidantes, como el ALA, podría ser
24 fundamental en la prevención de diferentes tipos de tumores malignos. Además, los
25 antioxidantes, pueden inducir la apoptosis de algunas células neoplásicas [36] y actuar como
26 coadyuvantes de los agentes quimioterápicos [37]. Por otro lado, en las enfermedades de

1 sensibilización central se encuentra disminuida la capacidad antioxidante, y como el ALA es
2 uno de los antioxidantes con más potencial terapéutico para controlar el estado de
3 oxidoreducción celular, se presenta como un soporte importante en estas patologías debido a que
4 de modo similar al envejecimiento, tienen aumentada la generación de radicales libres y
5 disminuida concentración de antioxidantes [29,30].

6 El ALA también conocido como lipoato o ácido tióctico, se encuentra de manera abundante en
7 las carnes rojas, la levadura de cerveza, el germen de trigo, la espinaca, el brócoli, los guisantes,
8 las coles de Bruselas [38], entre otros; además de producirse en el organismo humano en
9 pequeñas cantidades. Es un ácido anfipático, por lo que tiene capacidad de disolverse tanto en
10 un medio acuoso como en un medio graso, es por ello que se lo denomina "antioxidante
11 universal" y puede actuar tanto a nivel intra como extracelular, en cualquier parte y a cualquier
12 nivel dentro del organismo. Los efectos benéficos del ALA hacen que se lo considere un
13 suplemento muy importante [39].

14 Después de su ingesta oral, el ALA, es fácilmente absorbido en el tracto intestinal y distribuido
15 por todo el organismo, pudiendo atravesar también la barrera hemato- encefálica. En
16 condiciones normales, la ingesta y la síntesis endógena cubren las necesidades básicas del
17 organismo [39].

18 El ALA y su forma reducida (DHLLA, ácido dihidrolipoico), no sólo actúan como potentes
19 neutralizadores de radicales libres y formadores de quelatos metálicos [39,40], sino que también
20 pueden reciclar otros antioxidantes como el glutatión, la Coenzima Q10 y las vitaminas C y E
21 [40], por lo que es llamado antioxidante de antioxidantes. Estas características hacen el ALA
22 aparezca como una molécula ser muy valiosa en el tratamiento del cáncer y de enfermedades
23 con la capacidad antioxidante disminuida como las de sensibilización del sistema nervioso
24 central.

25 Ante la cada vez mayor incidencia de estas patologías y su gran correlación con el estilo de vida
26 y especialmente con la nutrición, surge la necesidad de ampliar el conocimiento sobre la posible

1 prevención o modificación del desarrollo de las mismas mediante el consumo de ALA.
2 Valiéndonos de los últimos avances en nutrigenómica que proporcionan conocimiento sobre los
3 mecanismos biológicos y celulares de los componentes presentes en alimentos, los cuales
4 contribuyen a la salud mediante la modificación del transcriptoma o del epigenoma, metaboloma
5 y proteoma [41], el objetivo de este trabajo es estudiar el efecto antioxidante del ALA en la
6 prevención y/o tratamiento de dichas patologías, asociadas a la acumulación de productos
7 oxidantes que causan daño a diferentes biomoléculas, deteriorando y envejeciendo las células
8 del organismo, alterando el estado de salud.

9

10 **Materiales y métodos**

11 Por lo expuesto anteriormente, hemos analizado las publicaciones de los últimos 20 años
12 relacionadas con investigaciones y estudios sobre el papel del ALA en las principales revistas y
13 base de datos como PubMed central, Medline, Web of Science, Elsevier Journal, Scirus, Science
14 Direct, The ScientificWorld Journal, Nature Publishing Group. Para realizar esta búsqueda, se
15 han considerado los estudios que relacionan la dieta y los suplementos dietarios de ALA y su
16 derivado DHLA con las patologías mencionadas. Además, se han analizado los conceptos de
17 epigenómica, transcriptómica, genómica, nutrigenómica y genómica funcional para describir
18 con más profundidad los mecanismos moleculares asociados con el efecto de los radicales libres
19 sobre las células del organismo humano. Después de analizar más de 100 artículos, un total de
20 56 se han utilizado en la redacción de esta revisión por incluir datos más destacados y
21 concluyentes.

22

23 **Resultados y discusión:**

1 En la Tabla 1 se presentan algunos de los estudios que analizan el efecto del ALA sobre la
2 apoptosis celular de diferentes tipos de cánceres. Los principales investigaciones presentadas
3 utilizaron ratones con distintos tipos de cáncer o diferentes líneas de células tumorales. Así, en
4 ratones inyectados con células de carcinoma ascítico de Ehrlich (EAC), Abdan y col.[42]
5 demostraron una respuesta positiva a la administración de ALA (50 mg de ALA/kg/ día por 30
6 días), en su viabilidad y restauración de los niveles antioxidantes, sin efectos secundarios
7 indeseados. A los 7 días la supervivencia de los ratones fue del 100%. A partir de este momento,
8 las muertes aumentaron pero de manera más paulatina que en los ratones no tratados.

9 Las enzimas hepáticas de los ratones EAC + ALA también mejoraron su actividad sugiriendo
10 una mejora en la funcionalidad del hígado.

11 Schwartz y col. [43] demostraron que la combinación de ALA y hidroxicitrato de calcio fue
12 eficiente para el control del desarrollo de cáncer en ratones infectados con células de carcinoma
13 de vejiga MBT-2, melanoma B16-F10 y células de carcinoma de pulmón LL/2.
14 Específicamente, observaron un crecimiento tumoral retardado y una mejora de la supervivencia
15 en los animales tratados con ALA.

16 Varios experimentos se han focalizado sobre el efecto de diferentes concentraciones de ALA
17 sobre diferentes líneas de células tumorales. Así, Simbula y col. [44] investigaron la secuencia
18 de eventos moleculares que conducen a la muerte de celular, y la producción de especies
19 reactivas de oxígeno en las células de hepatocarcinoma de las líneas FaO y HepG2, después del
20 tratamiento con ALA. Utilizando diferentes concentraciones de ALA (control sin ALA, 10, 100
21 and 500 μ M de ALA), determinaron la viabilidad en las líneas celulares FaO y HepG2 de
22 carcinoma hepático durante un tiempo de 24, 48 and 72 h. La cantidad de células vivas se
23 determinó por la captación de rojo neutro por parte de los lisosomas de las células viables, y el
24 valor obtenido se expresó como porcentaje respecto a las células control. Los autores
25 concluyeron que la viabilidad celular disminuye con el aumento de la concentración de ALA y
26 del tiempo de tratamiento, siendo esta disminución más marcada en la línea de células HepG2.

1 También observaron que la suplementación con ALA aumentó las especies reactivas de oxígeno
2 antes de producirse la apoptosis. Conjuntamente, estos resultados sugieren que el ALA ejerce un
3 efecto fundamental en la alteración del equilibrio redox intracelular, ya que la inhibición del
4 crecimiento de las líneas celulares de carcinoma hepático se corresponde con un aumento de las
5 especies reactivas de oxígeno y un aumento en la expresión de la proteína pro-apoptótica Bax.
6 Paralelamente, Dozio y col. [45] mostraron que el ALA tenía un efecto inhibitor sobre la
7 proliferación en las células de cáncer de mama debido a su acción a través de receptores de
8 crecimiento y traducción de señales. La inhibición del crecimiento celular fue más evidente a
9 medida que aumentó la concentración y el tiempo de incubación con ALA.

10 Como Simbula y col.[44], Dozio y col.[45], demostraron que la inducción a la apoptosis está
11 relacionada con los cambios de la relación de la proteína Bax/Bcl-2 [46].

12 En el estudio realizado por Pack y col. [47] se analizó la inhibición de la replicación del ADN en
13 la leucemia de células T humanas tratadas con ALA. Se utilizaron dos líneas leucémicas de
14 células T, Jurkat y CEM-CCPR, y se midieron los efectos inhibitorios del ALA en la síntesis de
15 ADN, la viabilidad celular, y la densidad celular. Los autores destacaron que el tratamiento con
16 ALA provocó una disminución de la viabilidad de las células leucémicas correspondido con un
17 aumento de la apoptosis y/o necrosis celular.

18 Dado que los mecanismos moleculares implicados en el proceso de apoptosis no son conocidos
19 completamente, Mounjaroen y col. [48] analizaron los posibles eventos que pueden inducir a la
20 apoptosis de las células epiteliales humanas de cáncer de pulmón. En primer lugar, los autores
21 destacaron que el ALA puede actuar como antioxidante y prooxidante. Agregaron diversas
22 concentraciones de ALA y DHLA (0–100 μm) a la línea celular de cáncer de pulmón H460 y
23 determinaron, mediante fluorescencia de la fragmentación nuclear, que la apoptosis estaba
24 aumentada en las células tratadas. Posteriormente, incorporaron otros antioxidantes a las células
25 tratadas con ALA para medir si la apoptosis era afectada por la reducción de ERO provocada
26 por estos nuevos antioxidantes añadidos. Según los autores, estos resultados indicaron que las

1 especies reactivas de oxígeno y la muerte mitocondrial están implicadas en el proceso de
2 apoptosis, ya que la misma se redujo al disminuir las ERO. Por otro lado, también midieron la
3 expresión de la proteína Bcl-2, una proteína relacionada con la prevención de la apoptosis y
4 observaron que disminuye en forma directamente proporcional al tiempo y a la dosis del ALA.
5 En la misma dirección, Selvakumar y col [49] analizaron la inducción a la apoptosis en células
6 leucémicas HL-60 tratadas con ALA. En este estudio, los resultados mostraron que tanto el
7 crecimiento como la viabilidad celular fueron inhibidos al aumentar la dosis (0, 1, 2.5 y 5mM
8 ALA) y del tiempo de tratamiento (24 y 48h). El ALA causó disminución significativa de las
9 células en todas las fases pero principalmente en las células que se encontraban en fase S y fase
10 G1. Estos resultados también demostraron la capacidad del ALA para activar la cascada de la
11 apoptosis en la mitocondria. Por Western blot se mostró claramente una supresión de la
12 expresión de la proteína bcl-2, acompañados por aumentos concomitantes de bax, al aumentar la
13 dosis y tiempo de aplicación del ALA.

14 Como en los otros estudios ya mencionados, Wenzel y col. [50], demostraron la influencia del
15 ALA en inducción a la apoptosis de las células de cáncer de colon y la concentración de las
16 especies reactivas de oxígeno. Específicamente, los autores demuestran una correspondencia
17 directa entre la concentración y el tiempo de exposición al ALA, y la generación de especies
18 reactivas de oxígeno. Según los autores, los radicales libres pueden actuar de dos formas
19 diferentes. Por un lado, las ERO pueden producir mutaciones e iniciar la transformación de una
20 célula normal a una cancerosa; y por otro lado, una vez la célula se ha transformado en célula
21 cancerígena, las ERO pueden inducir e iniciar el proceso de apoptosis.

22 En el trabajo de Berkson y col [52] se presenta por primera vez los resultados del tratamiento
23 con ALA en humanos. Los autores utilizaron un único sujeto para la realización del estudio. El
24 paciente, de 46 años, presentaba un adenocarcinoma de páncreas con metástasis en hígado, y
25 muy poca tolerancia a los tratamientos quimioterápicos. Su esperanza de vida era muy corta.
26 Los autores iniciaron un tratamiento que incluyó 300 a 600 mg de ALA intravenoso 2 días a la

1 semana, y 600 mg / día de ALA vía oral (junto con otros antioxidantes orales). Además, el
2 paciente recibió asesoramiento dietético y adoptó un estilo de vida saludable. El paciente
3 también fue tratado con bajas dosis de naltrexona (LDN), un antagonista de los opiáceos
4 bloqueador de los receptores opiáceos. Cuatro años más tarde el paciente se encontraba libre de
5 síntomas. Desgraciadamente, no existen más estudios realizados en humanos que puedan
6 evidenciar los efectos descritos por Berkson y col.[52].

7 Como ya se ha mencionado en la introducción, el ALA posee gran capacidad antioxidante
8 además de actuar regenerando otros antioxidantes. Esta capacidad antioxidante es de una
9 importancia significativa para tratar las patologías de sensibilización central, donde existe un
10 aumento en la cantidad de marcadores de estrés oxidativo.

11 En la Tabla 2 se exponen las principales investigaciones consultadas que demuestran la
12 capacidad antioxidante y regeneradora de antioxidantes del ALA. Los estudios presentados
13 están focalizados en líneas celulares y en ratas de laboratorio.

14 A este respecto se puede citar el trabajo de Abdan y col. [42] centrado en los efectos de la
15 suplementación de ALA sobre la función mitocondrial en ratas adultas. En este experimento se
16 observó un aumento de la capacidad antioxidante y una reducción en los niveles de radicales
17 libres con la administración de ALA. Específicamente, Abdan y col. [42] demostraron que las
18 actividades de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y
19 glutatión-S-transferasa (GST), glutatión peroxidasa (GSH) en hígado de diferentes grupos de
20 animales infectados con células de EAC fueron significativamente mejoradas, 15 días después
21 de comenzado el tratamiento con ALA.

22 En el trabajo de Arivazhagan y col. [53] se analizó la respuesta de las enzimas antioxidantes y
23 de la peroxidación lipídica en el cerebro de ratas de diferentes edades después de la
24 suplementación con DHLA. En ratas de edad avanzada, los autores demostraron que las
25 actividades de la SOD, GSH, glutatión reductasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y lipoato
26 eran bajas, mientras que los niveles de peroxidación lipídica estaban aumentados. Todos los

1 valores de actividad enzimática fueron modificados positivamente con el tratamiento con DHLA
2 por vía intraperitoneal, mejorando linealmente al aumentar los días de tratamiento. En ratas
3 jóvenes las modificaciones observadas fueron mínimas. Los autores sugirieron que los
4 resultados evidenciaban un papel protector del lipoato sobre el estrés oxidativo durante el
5 proceso de envejecimiento, por lo que la suplementación con lipoato podría ser beneficiosa tanto
6 en la prevención como en la inversión de las alteraciones causadas por el envejecimiento y en
7 ciertas patologías.

8 Lykkesfeldt y col. [54] investigaron la relación entre el metabolismo del ácido ascórbico
9 asociado con la edad, y su reciclaje mediante el ALA. El peróxido de alquilo fue utilizado para
10 causar la peroxidación lipídica de diferentes tejidos en ratas de diferentes edades. Se observó
11 que la suplementación dietética de dos semanas con ALA revirtió los efectos asociados a la
12 disminución y falta de reciclaje del ácido ascórbico producidos por la edad, llegando a superar el
13 nivel de las ratas jóvenes no tratadas.

14 El trabajo de Han y col. [55] demostró un aumento de la concentración de glutatión con la
15 adición de ALA en una línea celular de linfocitos T humanos Jurkat. Aunque los mecanismos
16 biológicos no están del todo dilucidados, observaron una relación entre el incremento de ALA, y
17 el aumento de la concentración de tioles intracelular y la regeneración del glutatión. Este
18 estudio pone de manifiesto que ALA puede ser un potencial agente terapéutico en una serie de
19 enfermedades con déficit en los niveles de glutatión, como las patologías de sensibilización
20 central. Por último, Nickander y col. [56] exponieron los beneficios de la utilización del ALA en
21 la neuropatía diabética, donde la peroxidación lipídica está aumentada, demostrando que la
22 administración intraperitoneal de ALA en ratas con neuropatía diabética puede mejorar el flujo
23 sanguíneo y la velocidad de la conducción nerviosa y disminuir la peroxidación lipídica. En
24 ninguna de las concentraciones utilizadas en este estudio se evidenció el efecto prooxidante del
25 ALA.

1 **Conclusiones:**

2 En los procesos cancerígenos existe una acumulación de radicales libres. En el cáncer los
3 radicales libres pueden actuar sobre las células no transformadas acumulándose e iniciando
4 cambios por mutaciones en el ADN; y por otro lado, de manera selectiva sobre las células
5 cancerosas iniciando la cascada de la muerte celular. Estudios recientes sugieren que el ácido
6 alfa lipoico podría actuar en las dos etapas, disminuyendo el estrés oxidativo de las células no
7 transformadas, y favoreciendo la apoptosis celular de las células tumorales.

8 En las patologías de sensibilización central se ha detectado un aumento en la cantidad de
9 marcadores de estrés oxidativo, sumado a la disminución de la capacidad antioxidante total. El
10 ácido alfa lipoico podría disminuir el riesgo de daño oxidativo, actuando como antioxidante y
11 regenerando otros antioxidantes, con la consecuente disminución del estrés oxidativo

12 Aunque la gran mayoría de estos estudios han sido realizados en modelos animales y celulares,
13 y siendo arriesgado extrapolar los mismos beneficios observados dichos modelos a humanos, es
14 muy alentador continuar con los estudios sobre la aplicación del ácido alfa lipoico en humanas
15 para su aplicación en patologías humanas de gran prevalencia como el cáncer y las patologías de
16 sensibilización central.

17

18

1 **Referencias**

- 2
- 3 1. Retel J, Hoebee B, Braun JE, Lutgerink JT, van den Akker E, Wanamarta AH, Joenje H,
4 Lafleur MV: **Mutational specificity of oxidative DNA damage**. *Mutat Res* 1993,
5 **299**(3-4):165-182.
- 6 2. Vilar-Rojas C, Guzman-Grenfell AM, Hicks JJ. Participation of oxygen-free radicals in
7 the oxido-reduction of proteins. 1996 (PMID:8867359)
- 8 3. Thannickal VJ, Fanburg BL: **Reactive oxygen species in cell signaling**. *Am J Physiol*
9 *Lung Cell Mol Physiol* 2000, **279**(6):L1005-1028.
- 10 4. Nohl H: **Involvement of free radicals in ageing: a consequence or cause of**
11 **senescence**. *Br Med Bull* 1993, **49**(3):653-667.
- 12 5. Davies KJ: **Oxidative stress: the paradox of aerobic life**. *Biochem Soc Symp* 1995,
13 **61**:1-31.
- 14 6. Davies KJ, Pryor WA: **The evolution of Free Radical Biology & Medicine: a 20-year**
15 **history**. *Free Radic Biol Med* 2005.
- 16 7. Cutler RG: **Recent progress in testing the longevity determinant and**
17 **dysdifferentiation hypotheses of aging**. *Arch Gerontol Geriatr* 1991, **12**(2-3):75-98.
- 18 8. Beckman KB, Ames BN: **The free radical theory of aging matures**. *Physiol Rev* 1998,
19 **78**(2):547-581.
- 20 9. Desagher S, Martinou JC: **Mitochondria as the central control point of apoptosis**.
21 *Trends Cell Biol* 2000, **10**(9):369-377.
- 22 10. Turrens JF: **Mitochondrial formation of reactive oxygen species**. *J Physiol* 2003,
23 **552**(Pt 2):335-344.
- 24 11 Lenaz G. **Role of mitochondria in oxidative stress and ageing**. *Biochim Biophys Acta*
25 1998; 1366: 53-67.

- 1 12. Morel F, Doussiere J, Vignais PV: **The superoxide-generating oxidase of phagocytic**
2 **cells. Physiological, molecular and pathological aspects.** *Eur J Biochem* 1991,
3 **201(3):523-546.**
- 4 13. Robbins ME, Zhao W: **Chronic oxidative stress and radiation-induced late normal**
5 **tissue injury: a review.** *Int J Radiat Biol* 2004, **80(4):251-259.**
- 6 14. Robbins ME, Zhao W, Davis CS, Toyokuni S, Bonsib SM: **Radiation-induced kidney**
7 **injury: a role for chronic oxidative stress?** *Micron* 2002, **33(2):133-141.**
- 8 15. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K: **Tobacco smoke: involvement of reactive**
9 **oxygen species and stable free radicals in mechanisms of oxidative damage,**
10 **carcinogenesis and synergistic effects with other respirable particles.** *Int J Environ*
11 *Res Public Health* 2009, **6(2):445-462.**
- 12 16. Sanchez J, Bianchi MS, Ciancio VR, Bolzan AD: **Analysis of spontaneous and**
13 **streptonigrin-induced sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of**
14 **aircrew members of international flights.** *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2008.
- 15 17. Clarkson PM, Thompson HS: **Antioxidants: what role do they play in physical**
16 **activity and health?** *Am J Clin Nutr* 2000.
- 17 18. Waris G, Ahsan H: **Reactive oxygen species: role in the development of cancer and**
18 **various chronic conditions.** *J Carcinog* 2006, **5:14.**
- 19 19. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E: **Estimates of cancer incidence and**
20 **mortality in Europe in 2008.** *Eur J Cancer* 2010, **46(4):765-781.**
- 21 20. Adachi M, Zhang Y, Zhao X, Minami T, Kawamura R, Hinoda Y, Imai K: **Synergistic**
22 **effect of histone deacetylase inhibitors FK228 and m-carboxycinnamic acid bis-**
23 **hydroxamide with proteasome inhibitors PSI and PS-341 against gastrointestinal**
24 **adenocarcinoma cells.** *Clin Cancer Res* 2004, **10(11):3853-3862.**
- 25 21. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC: **Diet, nutrition**
26 **and the prevention of cancer.** *Public Health Nutr* 2004, **7(1A):187-200.**

- 1 22. Vera-Ramirez. **Free radicals in breast carcinogenesis, breast cancer progression and**
2 **cancer stem cells. Biological bases to develop oxidative-based therapies.** *Critical*
3 *Reviews in Oncology/Hematology* Volume 80, Issue 3, December 2011, Pages 347–368
- 4 23. Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T: **Central sensitization in fibromyalgia and other**
5 **musculoskeletal disorders.** *Curr Pain Headache Rep* 2003, **7(5):355-361.**
- 6 24. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Abello Carbonell J, Blotman F, Spaeth M, Saraiva F,
7 Nacci F, Thomas E, Caubere JP *et al*: **Prevalence of fibromyalgia: a survey in five**
8 **European countries.** *Semin Arthritis Rheum* 2010, **39(6):448-453.**
- 9 25. Arnold LM, Fan J, Russell IJ, Yunus MB, Khan MA, Kushner I, Olson JM, Iyengar SK:
10 **The fibromyalgia family study: A genome-scan linkage study.** *Arthritis Rheum* 2012.
- 11 26. Finan PH, Zautra AJ, Davis MC, Lemery-Chalfant K, Covault J, Tennen H: **Genetic**
12 **influences on the dynamics of pain and affect in fibromyalgia.** *Health Psychol* 2010,
13 **29(2):134-142.**
- 14 27. Kennedy G, Spence VA, McLaren M, Hill A, Underwood C, Belch JJ: **Oxidative stress**
15 **levels are raised in chronic fatigue syndrome and are associated with clinical**
16 **symptoms.** *Free Radic Biol Med* 2005.
- 17 28. Cordero MD, de Miguel M, Carmona-Lopez I, Bonal P, Campa F, Moreno-Fernandez
18 AM: **Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in fibromyalgia.** *Neuro*
19 *Endocrinol Lett* 2010, **31(2):169-173.**
- 20 29. Neustadt J, Pieczenik SR. **Medication-induced mitochondrial damage and disease.** *Mol*
21 *Nutr Food Res.* 2008;**52:780–8.**
- 22 30. Dadabhoy D, Crofford LJ, Spaeth M, Russell IJ, Clauw DJ: **Biology and therapy of**
23 **fibromyalgia. Evidence-based biomarkers for fibromyalgia syndrome.** *Arthritis Res*
24 *Ther* 2008, **10(4):211.**

- 1 31. Geenen R, Bijlsma JW: **Deviations in the endocrine system and brain of patients**
2 **with fibromyalgia: cause or consequence of pain and associated features?** *Ann N Y*
3 *Acad Sci* 2010, **1193**:98-110.
- 4 32. Pillemer SR, Bradley LA, Crofford LJ, Moldofsky H, Chrousos GP: **The neuroscience**
5 **and endocrinology of fibromyalgia.** *Arthritis Rheum* 1997, **40**(11):1928-1939.
- 6 33. Myhill S, Booth N, McLaren-Howard J. **Chronic fatigue syndrome and mitochondrial**
7 **dysfunction.** *Int J Clin Exp Med.* 2009; 2(1): 1–16.
- 8 34. Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M: **Narrative review: the**
9 **pathophysiology of fibromyalgia.** *Ann Intern Med* 2007, **146**(10):726-734.
- 10 35. Norman HA, Butrum RR, Feldman E, Heber D, Nixon D, Picciano MF, Rivlin R,
11 Simopoulos A, Wargovich MJ, Weisburger EK *et al*: **The role of dietary supplements**
12 **during cancer therapy.** *J Nutr* 2003, **133**(11 Suppl 1):3794S-3799S.
- 13 36. Na MH, Seo EY, Kim WK: **Effects of alpha-lipoic acid on cell proliferation and**
14 **apoptosis in MDA-MB-231 human breast cells.** *Nutr Res Pract* 2009, **3**(4):265-271.
- 15 37. Packer L, Kraemer K, Rimbach G: **Molecular aspects of lipoic acid in the prevention**
16 **of diabetes complications.** *Nutrition* 2001, **17**(10):888-895.
- 17 38. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ: **alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant.** *Free*
18 *Radic Biol Med* 1995, **19**(2):227-250.
- 19 39. Bustamante J, Lodge JK, Marcocci L, Tritschler HJ, Packer L, Rihn BH: **Alpha-lipoic**
20 **acid in liver metabolism and disease.** *Free Radic Biol Med* 1998, **24**(6):1023-1039.
- 21 40. Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, Mura L, Gramignano G, Lusso MR, Murgia V,
22 Camboni P, Ferreli L, Mocci M *et al*: **The impact of different antioxidant agents**
23 **alone or in combination on reactive oxygen species, antioxidant enzymes and**
24 **cytokines in a series of advanced cancer patients at different sites: correlation with**
25 **disease progression.** *Free Radic Res* 2003, **37**(2):213-223.

- 1 41. Cigudosa JC. **The microarray revolution in biomedical research: types of platforms,**
2 **uses and perspectives in oncology.** *Pub Med.* 2004 Jan-Apr;27(1):11-20.
- 3 42. Al Abdan M: **Alfa-lipoic acid controls tumor growth and modulates hepatic redox**
4 **state in Ehrlich-ascites-carcinoma-bearing mice.** *ScientificWorldJournal* 2012,
5 **2012:509838.**
- 6 43 Schwartz L, Abolhassani M, Guais A, Sanders E, Steyaert JM, Campion F, Israël M. **A**
7 **combination of alpha lipoic acid and calcium hydroxycitrate is efficient against**
8 **mouse cancer models: preliminary results.** *Oncology reports*, 2010
- 9 44. Simbula G, Columbano A, Ledda-Columbano GM, Sanna L, Deidda M, Diana A, Pibiri
10 **M: Increased ROS generation and p53 activation in alpha-lipoic acid-induced**
11 **apoptosis of hepatoma cells.** *Apoptosis* 2007, **12(1):113-123.**
- 12 45. Dozio E, Ruscica M, Passafaro L, Dogliotti G, Steffani L, Marthyn P, Pagani A,
13 Demartini G, Esposti D, Frascini F *et al*: **The natural antioxidant alpha-lipoic acid**
14 **induces p27(Kip1)-dependent cell cycle arrest and apoptosis in MCF-7 human**
15 **breast cancer cells.** *Eur J Pharmacol* 2010, **641(1):29-34.**
- 16 46. Shinoura N., Yoshida Y, Nishimura M., Muramatsu Y, Asai A., Kirino T., Hamada H.
17 **Expression level of Bcl-2 determines anti- or proapoptotic funtion.** *P1999*
- 18 47. Pack RA, Hardy K, Madigan MC, Hunt NH: **Differential effects of the antioxidant**
19 **alpha-lipoic acid on the proliferation of mitogen-stimulated peripheral blood**
20 **lymphocytes and leukaemic T cells.** *Mol Immunol* 2002, **38(10):733-745.**
- 21 48. Mounjaroen J, Nimmannit U, Callery PS, Wang L, Azad N, Lipipun V, Chanvorachote
22 P, Rojanasakul Y: **Reactive oxygen species mediate caspase activation and apoptosis**
23 **induced by lipoic acid in human lung epithelial cancer cells through Bcl-2 down-**
24 **regulation.** *J Pharmacol Exp Ther* 2006, **319(3):1062-1069.**

- 1 49. Selvakumar E, Hsieh TC: **Regulation of cell cycle transition and induction of**
2 **apoptosis in HL-60 leukemia cells by lipoic acid: role in cancer prevention and**
3 **therapy.** *J Hematol Oncol* 2008, **1**:4.
- 4 50. Wenzel U, Nickel A, Daniel H: **alpha-Lipoic acid induces apoptosis in human colon**
5 **cancer cells by increasing mitochondrial respiration with a concomitant O₂-***
6 **generation.** *Apoptosis* 2005, **10**(2):359-368.
- 7 51. Boyse EA, Old LJ, Chouroulinkov I. **Cytotoxic test for demonstration of mouse**
8 **antibody.** *Methods in Medical Research.* 1964;10:39-47
- 9 52. Berkson BM, Rubin DM, Berkson AJ: **The long-term survival of a patient with**
10 **pancreatic cancer with metastases to the liver after treatment with the intravenous**
11 **alpha-lipoic acid/low-dose naltrexone protocol.** *Integr Cancer Ther* 2006, **5**(1).
- 12 53. Arivazhagan P, Shila S, Kumaran S, Panneerselvam C: **Effect of DL-alpha-lipoic acid**
13 **on the status of lipid peroxidation and antioxidant enzymes in various brain regions**
14 **of aged rats.** *Exp Gerontol* 2002, **37**(6):803-811.
- 15 54. Lykkesfeldt J, Hagen TM, Vinarsky V, Ames BN: **Age-associated decline in ascorbic**
16 **acid concentration, recycling, and biosynthesis in rat hepatocytes--reversal with**
17 **(R)-alpha-lipoic acid supplementation.** *FASEB J* 1998, **12**(12):1183-1189.
- 18 55. Han D, Tritschler HJ, Packer L: **Alpha-lipoic acid increases intracellular glutathione**
19 **in a human T-lymphocyte Jurkat cell line.** *Biochem Biophys Res Commun* 1995,
20 **207**(1).
- 21 56. Nickander KK, McPhee BR, Low PA, Tritschler H: **Alpha-lipoic acid: antioxidant**
22 **potency against lipid peroxidation of neural tissues in vitro and implications for**
23 **diabetic neuropathy.** *Free Radic Biol Med* 1996, **21**(5).
- 24
- 25

1 **Tabla 1.** Resultados de los estudios que analizan el efecto del ácido alfa lipoico sobre la
 2 apoptosis celular de diferentes tipos de cánceres

<i>AUTORES</i>	<i>AÑO</i>	<i>DISEÑO DEL ESTUDIO</i>	<i>TIPO DE CÁNCER</i>	<i>ANIMAL o LÍNEA CELULAR UTILIZADA</i>	<i>DOSIS Y TIEMPO DE TRATAMIENTO CON ÁCIDO ALFA LIPOICO</i>	<i>RESULTADOS PRINCIPALES</i>
Abdan y col. [42]	2011	Caso-control	ascítico de Ehrlich (EAC)	56 hembras adultas de ratones suizos albinos (de aprox. 20g), divididos en: control, control + ALA, EAC, y EAC + ALA	0 y 50 mg de ALA/kg/ día por 30 días (7, 15 y 30 días)	- aumento de la sobrevivencia con los días de tratamiento y el aumento de la dosis de ALA - aumento de la actividad antioxidante total - disminución de los valores de enzimas hepáticas
Simbula y col [44]	2007	Caso-control	hepático	líneas celulares FaO y HepG2	0, 10, 100 and 500 µM	- disminución de la viabilidad de las células de hepatocarcinoma - alteración del equilibrio redox intracelular e inducción de la producción de especies reactivas de oxígeno
Dozio y col [45]	2010	Caso-control	mama	la línea celular de cáncer de mama humano MCF-7	0, 0.25, 0.5, 1 y 2.5mM 24, 48 Y 72h	- inhibición de la proliferación celular a través de receptores de crecimiento y traducción de señales - inducción de la apoptosis
Pack y col [47]	2002	Caso-control	leucemia de células T	líneas celulares de leucemia de células T Jurkat y CEM-CCPR	De 0 a 10mM	- inhibición selectiva de la replicación del ADN - disminución de la viabilidad de las células leucémicas
Moungjaroen y col. [48]	2006	Caso-control	pulmón	línea celular NCI-H460 de cáncer de pulmón	De 0 a 100 µM de ALA y de DHLA	- aumento en la producción de radicales libres y disminución de la expresión de la proteína antiapoptótica Bcl-2. - inducción de la apoptosis
Selvakumar y col. [49]	2008	Caso-control	leucemia	línea de células leucémicas HL-60	0, 1, 2.5 y 5mM 24 y 48h de tratamiento	- inhibe el crecimiento celular, dependiendo de la dosis y del tiempo de tratamiento - induce la detención del ciclo celular.. - disminuye la expresión de la proteína Bcl-2
Wenzel col. [50]	2005	Caso-control	colon	línea celular de cáncer de colon HT-29 cells		- inducción de la apoptosis - inducción a la apoptosis - aumento de las especies reactivas de oxígeno en las células tumorales - disminución en la expresión de la proteína Bcl

3

4

1 **Tabla 2.** Resultados de los estudios que investigan la capacidad antioxidante y regeneradora de
 2 antioxidantes del ácido alfa lipoico.

3

<i>AUTORES</i>	<i>AÑO</i>	<i>DISEÑO DEL ESTUDIO</i>	<i>DOSIS Y TIEMPO DE TRATAMIENTO CON ÁCIDO ALFA LIPOICO</i>	<i>ANIMAL O LÍNEA CELULAR UTILIZADA</i>	<i>ACCIÓN SOBRE LAS ENZIMAS ANTIOXIDANTES</i>
Al Abdan et al [42]	2011	Caso-Control Carcinoma ascítico de Ehrlich (EAC)	0 y 50 mg de ALA/kg/ día por 30 días (7, 15 y 30 días)	56 hembras de ratones suizos albinos (de aprox. 20g), divididos en: control, control + ALA, EAC, y EAC + ALA	- aumento de la actividad de enzimas antioxidantes CAT, GSH, GST, en ratones con EAC tratados con ALA. - mejora la actividad del glutatión (GST y GSH) en ratones control sin EAC
Arivazhagan y col. [53]	2001	Caso-Control	100 mg / kg de peso corporal al día durante 7 y 14 días.	ratas albinas macho de la cepa Wistar de diferentes edades.	- aumento de los niveles de SOD y CAT en las ratas tratadas. - disminución de la peroxidación lipídica en ratas de edad avanzada tratadas. - aumento marcado de la actividad de la GSH y Glutatión Reductasa tanto en ratas jóvenes como viejas. - aumento de la actividad de la glucosa 6-P dehidrogenasa. - aumento de la concentración de lipoato en el cerebro de ratas viejas tratadas.
Lykkesfeldt y col. [54]	1998	Caso-Control	0.5% de ALA en la dieta	ratas Fischer 344	- aumento de la capacidad antioxidante total - aumento del reciclaje de ácido ascórbico.
Han y col. [55]	1995	Caso-Control	0, 50, 100, 200, 500 µM	línea celular Jurkat	- aumento en la concentración de glutatión intracelular de manera proporcional a la concentración y al tiempo de tratamiento
Nickander y col. [56]	1996	Caso-Control	0, 0.5, 0.5, 5, 50 mM	ratas macho Sprague-Dawley de aprox. 250g	- mejora los síntomas de la neuropatía diabética - disminuye la peroxidación lipídica de los nervios

4