

1 **Papel de los antioxidantes en la prevención del cáncer**

2 Autores: Laura Llacuna^a

3 a Estudis de Ciències de la Salut, Universitat Oberta de Catalunya (UOC), Barcelona, España

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19 Trabajo tutorizado por Núria Mach

1

2 **ABSTRACT**

3 La naturaleza de la asociación entre radicales libres y cáncer es compleja y paradójica ya que
4 parece que los radicales libres y el estrés oxidativo pueden inducir cáncer, pero al mismo
5 tiempo las células transformadas, es decir las células cancerosas, generan más radicales libres
6 que las células normales. Compuestos endógenos antioxidantes, entre ellos el glutatión y
7 lisozima pueden limitar los efectos del estrés oxidativo, pero estos sistemas pueden ser
8 rápidamente acaparados por elevadas cantidades de radicales libres. De ahí la importancia de
9 incrementar los niveles de antioxidantes de la célula con tal de prevenir posibles agentes
10 adversos que podrían llegar a provocar un cáncer. Una buena alimentación y conocer y
11 emplear alimentos con propiedades antioxidantes puede ser de gran ayuda para la prevención
12 del cáncer.

13 |

1 *ABSTRACT*

2 | The nature of the association between free radicals and cancer is complex and paradoxical, as
3 | it seems that free radicals and oxidative stress can induce cancer (1), but also transformed
4 | cells, for instance, cancer cells generate more free radicals than normal cells (12).
5 | Endogenous antioxidant compounds, including glutathione and lisozyme, can limit the effects
6 | of oxidative stress, but these systems can be quickly saturated by high amounts of free
7 | radicals (14). It is important to increase the cellular levels of antioxidants that could prevent
8 | from possible adverse agents that can cause a cell cancer. A good alimentation and the
9 | knowledge of several compounds of the food with antioxidant effects may be helpful to
10 | prevent cancer disease.

11 |

1 INTRODUCCIÓN

2 Cáncer es el término y se emplea para un grupo de enfermedades que tienen un denominador
3 común: la transformación de la célula normal en otra que se comporta de forma muy peligrosa
4 para el cuerpo humano. La célula normal pasa a convertirse en una célula cancerosa debido a
5 un cambio o mutación en el ADN. A veces esas células, cuya carga genética ha cambiado,
6 mueren o son eliminadas en los ganglios linfáticos. Pero, otras veces, siguen con vida y se
7 reproducen (1). Las células cancerosas tienen un aspecto diferente, bien porque su forma ha
8 cambiado o porque contengan núcleos más grandes o más pequeños (2). Estas células son
9 incapaces de realizar las funciones que corresponden a las células pertenecientes a ese tejido
10 (2). Generalmente se multiplican muy rápidamente, porque les falta un mecanismo de control
11 del crecimiento (3). Con frecuencia, son inmaduras debido a que se multiplican de una forma
12 muy rápida y no tienen tiempo suficiente para crecer plenamente antes de dividirse.
13 Al formarse un gran número de células cancerosas, se amontonan, presionan o bloquean a
14 otros órganos y les impiden realizar su trabajo (3). Como no se limitan al espacio originario
15 donde se forman, y se extienden a otras zonas, se dicen que son invasivas (4).

16 Un antioxidante es una molécula capaz de retardar o prevenir la oxidación de otras moléculas
17 (5). La oxidación es una reacción química de transferencia de electrones de una sustancia a un
18 agente oxidante. Las reacciones de oxidación pueden producir radicales libres que comienzan
19 reacciones en cadena que dañan las células. Los antioxidantes terminan estas reacciones
20 quitando intermedios del radical libre e inhiben otras reacciones de oxidación oxidándose
21 ellos mismos (5). Los antioxidantes son sustancias que pueden proteger a la célula contra el
22 daño causado por las moléculas inestables conocidas como radicales libres (5).

23 Los radicales libres son moléculas "desequilibradas", con átomos que tienen un electrón en
24 capacidad de aparearse, por lo que son muy reactivos. Estos radicales recorren nuestro
25 organismo intentando captar un electrón de las moléculas estables, con el fin de lograr su

1 estabilidad electroquímica y con potenciales reacciones en cadenas destructoras de nuestras
2 células (6). Los radicales libres son átomos con un electrón célibe en su órbita externa, lo que
3 les imprime una marcada inestabilidad y una gran reactividad que los hace muy tóxicos y muy
4 oxidantes capaces de dañar de manera indiscriminada estructuras biológicas de las células por
5 reacción en cadena de peroxidación. Cuando los sistemas enzimáticos defensivos son
6 desbordados por una mayor producción de radicales libres determinada por factores externos,
7 se va a generar especialmente OH^\bullet , contra el cual no existe ningún mecanismo natural o
8 enzimático de defensa, además de poseer una muy alta actividad oxidativa. Estos elementos
9 van acumulando lentamente lesiones en sistemas biológicos celulares (7): proteínas,
10 fosfolípidos de la membrana celular, ácidos nucleicos (ADN) (8), lipoproteínas de baja
11 densidad o Colesterol (9), enzimas con grupos sulfhidrilos (Lisozima), mitocondrias. Aunque
12 las reacciones de oxidación son cruciales para la vida, también pueden ser perjudiciales; por
13 lo tanto las plantas y los animales mantienen complejos sistemas de múltiples tipos de
14 antioxidantes, tales como glutatión, vitamina C, y vitamina E, así como enzimas tales como la
15 catalasa, superóxido dismutasa y varias peroxidases. Los niveles bajos de antioxidantes o la
16 inhibición de las enzimas antioxidantes causan estrés oxidativo y pueden dañar o matar las
17 células (10). El estrés oxidativo ha sido asociado a la patogénesis de muchas enfermedades
18 humanas, es por ello que el uso de antioxidantes en farmacología es estudiado de forma
19 intensiva, particularmente como tratamiento para accidentes cerebrovasculares y
20 enfermedades neurodegenerativas (11). El estrés oxidativo resulta de un desequilibrio entre
21 prooxidantes y antioxidantes (6). Las células pueden adaptarse a incrementos de estrés
22 oxidativo, pero si este resulta agresivo, se produce un desacoplamiento de las funciones
23 celulares y provocan un daño irreversible o muerte celular (4). Para evitar la aparición de los
24 radicales libres tenemos que tener en consideración dos factores: evitar aquellos alimentos
25 externos que aumentan el número de radicales libres y cambiar los hábitos alimentarios.
26 Resulta imprescindible adoptar una alimentación rica en productos vegetales, capaces de

1 proporcionar aquellos principios que neutralizan sus efectos perniciosos. No existe ningún
2 otro alimento como las frutas y verduras que posean tantos antioxidantes que transformen las
3 células en fortalezas contra los radicales libres (83).

4 El daño provocado por los radicales libres y el estrés oxidativo puede dar lugar a varios tipos
5 de cáncer (11). No obstante, los antioxidantes como glutatión y lisozima pueden interactuar
6 con los radicales libres y estabilizarlos, pudiendo evitar parte del daño que éstos pueden
7 causar a nivel celular y actuar como prevención para el desarrollo del cáncer (10). Así, en el
8 siguiente trabajo se describen algunas vías de tumorigénesis generales y moleculares y se
9 demuestra el efecto beneficioso de los antioxidantes en la prevención y terapia contra el
10 cáncer.

11

12

13

14

15 **1. LOS RADICALES LIBRES Y EL CÁNCER**

16 **1.1 Introducción**

17

18 La naturaleza de la asociación entre radicales libres y cáncer es compleja y paradójica ya que
19 se ha demostrado que los radicales libres y el estrés oxidativo pueden inducir cáncer (1), pero
20 al mismo tiempo las células transformadas, es decir las células cancerosas, generan más
21 radicales libres que las células normales (12). El sistema antioxidante de la tioredoxina esta
22 paradójicamente amplificado en las células malignas, así como la estimulación de la
23 progresión del ciclo celular por factores de crecimiento o por mutaciones puede activar el
24 receptor de la tirosina quinasa que involucra la generación y incremento de los radicales libres
25 (13). Compuestos endógenos antioxidantes como la superóxido dismutasa, la catalasa, el

1 glutación, alpha-tocoferoles y beta-carotenos pueden limitar los efectos del estrés oxidativo,
2 aunque estos sistemas pueden ser rápidamente aclaparados por elevadas cantidades de
3 radicales libres (14). Diversos agentes quimioterapeúticos, como la doxorubicina o la
4 bleomicina, pueden ser selectivamente tóxicos para las células tumorales debido al
5 incremento del estrés oxidativo que empuja a estas células ya estresadas a su límite.

6

7 **1.2. Inducción del cáncer por los radicales libres**

8 Los radicales libres se producen como resultado de la oxidación celular. Las principales
9 especies oxidantes incluyen el radical superóxido, hidroxilo y peróxido de hidrógeno (10). Un
10 número limitado y controlado de estos elementos resulta beneficioso para el organismo, por
11 su papel que desempeñan en el organismo dentro del sistema inmunológico, dado que son
12 capaces de eliminar microorganismos patógenos (15). Cuando el número de radicales libres
13 aumenta y se inestabiliza produce resultados negativos. Así, por ejemplo, se ha visto la
14 relación que existe entre estas moléculas y ciertas enfermedades de carácter degenerativo,
15 como alteraciones del aparato circulatorio, del sistema nervioso y otras enfermedades muy
16 graves, como el cáncer, el SIDA o el envejecimiento precoz (16). Estos resultados negativos
17 se producen porque los radicales libres alteran el ADN de las células, impidiendo la
18 renovación celular o alterando su normal funcionamiento (17). De forma específica, Southern
19 y col. (1994) describieron que los radicales libres ocasionan lesión de peroxidación de las
20 células proteicas estructurales como la elastina, el colágeno, el ácido hialurónico, etc., con
21 alteración de sus propiedades biofísicas y bioquímicas (18). Promueven, además, enlaces
22 cruzados mediados por grupos sulfhidrilos de algunos aminoácidos. Por acción de la
23 proliferación de fibroblastos consecutiva a la actividad de los factores de crecimiento
24 (mitógenos) y citocinas fibrogénicas producidos por los macrófagos se va instaurando

1 fibrosis, esclerosis, angiogénesis y células musculares lisas, como se observa en la
2 arterioesclerosis y las enfermedades autoinmunes.

3 Además, se ha observado que los radicales libres, en particular el OH', atacan los ácidos
4 grasos polinsaturados fosfolípidos a nivel de los dobles enlaces carbono-carbono. Los ácidos
5 grasos insaturados lesionados se convierten en radicales libres con súbita restauración de sus
6 dobles enlaces para formar un radical peroxi-ROO en presencia de O₂ (19). De esa manera se
7 forma una reacción en cadena, la lipoperoxidación (20), que termina cuando encuentra
8 moléculas frenadoras. En el curso de estas reacciones se eliminan productos de degradación
9 como los malondialdehídos que aumentan con la edad y que sirven para medir el daño por
10 peroxidación lipídica (21). Este proceso determina una desorganización estructural, así la
11 membrana pierde su textura y sus funciones de información y la permeabilidad selectiva con
12 entrada de calcio para activar las enzimas catabólicas.

13 Los radicales libres también son capaces de oxidar las lipoproteínas de baja densidad (LDL)
14 (22) infiltradas en la membrana celular y entre las células endoteliales, sufriendo precipitación
15 con tendencia a formar placas de ateroma en las arterias escleróticas (23), a parte de inhibir
16 las enzimas con grupos sulfhidrilos (15,19), como la lisozima. Por ello, ella desempeña el
17 papel de molécula barrendera, al igual que las vitaminas A, C, E, cisteína, glutatión,
18 albúmina, etc. (15,19). La Lisozima es básica en la activación del gen supresor para
19 convertirlo en antioncogén o gen supresor tumoral (19).

20 Por último, los radicales libres, y en especial el radical hidroxilo, pueden lesionar el ADN de
21 una célula somática por mutación puntual para determinar una lesión maligna (19). Para el
22 control normal de la proliferación de las células se distinguen dos tipos de genes: 1) los genes
23 promotores o protooncogenes, encargados de promover la proliferación celular, son activados
24 por la enzima ADN-polimerasa (19) y en caso patológico también por los factores de

1 crecimiento, y 2) los genes supresores o reguladores de dicha proliferación, activados, como
2 lo presumimos, por la Lisozima (19). El equilibrio entre estos dos tipos de genes mantiene
3 una normal multiplicación celular.

4 |
5 De acuerdo con el paradigma mitocondrial del cáncer (24), las mutaciones en genes nucleares
6 o mitocondriales que codifican componentes de la cadena transportadora de electrones pueden
7 dar lugar a un incremento en la generación de ROS (reactive oxygen species). Esto pasa
8 cuando la cadena transportadora de electrones es parcialmente inhibida, dando lugar a
9 acumulación de electrones que pueden ser capturados por el oxígeno y dan lugar a la
10 formación del radical superóxido. Este radical es rápidamente neutralizado por la enzima
11 superóxido dismutasa dando lugar al peróxido de hidrógeno, que puede difundir al núcleo y
12 dañar al ADN, por tanto contribuyendo a la inestabilidad genética. Un ejemplo de este
13 proceso ha sido descrito en cáncer de próstata, donde las mutaciones en el ADN se han
14 relacionado con incrementos de la producción de radicales libres y progresión del tumor (25).
15 Aunque el campo es todavía emergente, hay muchas evidencias que apoyan la idea de que un
16 incremento crónico de los radicales libres puede dar lugar a la transformación y contribución a
17 la progresión del cáncer amplificando la inestabilidad genómica.

18

19 **1.3. Incrementos de los radicales libres en las células cancerígenas**

20 Estudios previos sugieren que las células cancerígenas pueden producir más radicales libres
21 que las células normales (26). Una de las mayores dificultades de probar esta hipótesis surge
22 de la ausencia de una “célula normal” comparable para usar como control. Algunos tipos
23 celulares tienen incrementadas las actividades metabólicas comparado con otros tipos, y estas
24 diferencias pueden fácilmente traducirse con incrementos en la formación de radicales libres.

1 Por tanto, comparando una célula cancerígena que prolifera rápidamente con una célula
2 quiescente normal puede llevar a diferencias en los niveles de radicales libres atribuibles a
3 diferencias en sus actividades metabólicas más que a la transformación oncogénica. Se
4 requiere una línea celular control genéticamente comparable, preferiblemente una que
5 replique algunos pero no todos los defectos genéticos que tiene la línea tumoral (27).

6 Cuando hay un incremento de radicales libres se genera un ambiente de hipoxia en la célula, y
7 la hipoxia es una característica prominente de tumores sólidos avanzados y el mayor
8 determinante de la progresión maligna (28-29). Aunque los mecanismos moleculares
9 responsables de la adaptación celular a la hipoxia están aun en debate, las especies reactivas
10 de oxígeno generadas en la mitocondria colaboran en este proceso (30) y estos radicales
11 determinan la activación de varios factores de transcripción, entre ellos NF- κ B (factor
12 nuclear- κ B), que es un factor transcripcional redox identificado que puede dar lugar a la
13 activación de genes tanto proinflamatorios como antiapoptóticos (31-32).

14 Las especies reactivas de oxígeno se ha demostrado que juegan un papel dual en la
15 señalización de la hipoxia. Por un lado, protegen a las células cancerosas mediante la
16 activación de NF- κ B pero por otro lado la sobreproducción de ROS seguido de una depleción
17 del GSH (glutatión reducido) mitocondrial sintetiza a las células cancerosas a la hipoxia (33).

18

19 **2. LISOZIMA ENDÓGENA Y SU ROL EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER**

20 **2.1. Introducción**

21 La Lisozima es una enzima básica de carga eléctrica positiva (34) constituida por una cadena
22 polipeptídica de 129 aminoácidos, ocho de los cuales son moléculas de cisteína que por
23 acción del radical O₂⁻ forman cuatro puentes disulfuro de cistina que le dan consistencia a la

1 molécula enzimática y la mantienen plegada. Aquí los radicales libres actúan favorablemente.
2 Para su síntesis la Lisozima requiere ATP, para lo cual son indispensables las Vit. del
3 complejo B. Aproximadamente el 40% de la cadena polipeptídica tiene una forma de
4 segmentos alfa-helicoidales o secundaria, que dibuja una hendidura a un lado de la molécula y
5 que constituye el sitio activo de la enzima. Su estructura secundaria es mantenida por enlaces
6 de H entre un grupo amida situado en cierta posición y un grupo carboxilo (CO) situado por
7 arriba o por debajo. El OH' rompe esos enlaces para formar agua perdiendo la molécula su
8 estructura secundaria con inhibición de la enzima.

9 **2.2. La lizozima como regulador o freno del crecimiento tumoral**

10 La Lisozima actúa como regulador o 'freno' de la replicación del ADN o sea, como control de
11 la multiplicación celular. Para ingresar a la célula debe despolimerizar el mucopolisacárido
12 que constituye los receptores existentes en la membrana. Ella es captada por receptores
13 proteicos del citoplasma que por fosforilación translucen sus efectos reguladores
14 sucesivamente hasta el gen p53 (supresor de proliferación y de tumores) del ADN del
15 cromosoma 17 del núcleo de una célula somática (19, 34). Así se activa este gen
16 convirtiéndose en gen p53 salvaje, conocido como antioncogén o supresor tumoral. Este lleva
17 la orden de controlar la replicación del ADN o sea de la multiplicación celular determinada
18 por la ADN-polimerasa. Al disminuir la Lisozima, sea por deficiente síntesis de ATP por
19 cualquier causa como la hipovitaminosis B o por acción inhibidora de los radicales libres
20 (OH'), se salta el freno con predominio del protooncogén activado por la ADN-polimerasa y
21 los factores de crecimiento (19). En este caso puede suceder:

22 a- Dada la mayor actividad de la ADN-polimerasa y los factores de crecimiento por la falta
23 o disminución del 'freno' se va a generar una proliferación de células bien diferenciadas,
24 normales, es decir, una hiperplasia del tejido afectado con características y producción de

1 matriz intercelular (mucopolisacáridos) normales. Ello es debido a que el mARN conserva la
2 información del código genético. Así se produce el tumor benigno (19).

3

4 b- Si en lugar de este fenómeno se opera una mutación puntual del protooncogén por acción
5 del OH⁻ producido en exceso durante la Inflamación Crónica Inespecífica o por acción de las
6 radiaciones ionizantes, este protooncogén se va a convertir en oncogén con delección parcial
7 de una base complementaria, el código genético se altera inmediatamente y el mARN, con su
8 mensaje genético alterado va estimular el ribosoma para que codifique una proteína
9 intercelular anómala, la oncoproteína. La proliferación celular va a ser irregular, sin un patrón,
10 descontrolada; las mitosis más rápidas y las células muy indiferenciadas o anaplásicas en la
11 medida en que el proceso es más agresivo, activados, a su vez, por los factores de crecimiento
12 (mitógenos) y citocinas fibrogénicas, determinantes de angiogénesis y fibrosis, es el tumor
13 maligno (9,19).

14 c- La tercera forma es una mezcla de las dos anteriores. La lesión comienza en forma de
15 tumor benigno y si en el transcurso de un tiempo variable el protooncogén sufre una
16 mutación puntual para convertirse en tumor maligno, ya descrito, como sucede en la
17 malignización del tumor mixto de parótida, el bocio, el papiloma laríngeo. Sin embargo, el
18 tumor benigno no necesariamente sufre malignización. El oncogén producido por esta vía es
19 lo que se denomina oncogénesis endógena o celular (c-onc), a diferencia de la exógena o viral
20 (v-onc) que ocurre cuando al protooncogén se integra por mutagénesis insercional un virus
21 oncógeno ADN de carga eléctrica negativa, como el papilomavirus (HPV) (34), con mutación
22 puntual de dicho gen del fibroblasto. Cuando el virus oncógeno no se integra al ADN nuclear,
23 da lugar a la Papilomatosis laríngea juvenil u otra lesión, permaneciendo latente en el soma
24 del núcleo recibiendo el nombre de episoma, sin determinar malignidad, aunque puede
25 sufrirla en cualquier momento favorable. No obstante, para que dicha integración al ADN se

1 efectúe se requiere que exista una predisposición dada por deficiente nivel de Lisozima,
2 porque ella con su carga eléctrica positiva inhibe extracelular o citoplasmáticamente al virus
3 oncógeno de carga eléctrica negativa impidiéndole ingresar a la célula o integrarse al ADN
4 nuclear, por lo que ella constituye el verdadero “guardián del genoma”. Así se explica por qué
5 los agentes cancerígenos parecen selectivos al afectar a unas personas y no a otras.

6

7 **3. ANTIOXIDANTES DE LOS ALIMENTOS Y SU ROL EN LA PREVENCIÓN** 8 **DEL CÁNCER**

9 **3.1. Introducción**

10 Entre los componentes antioxidantes principales que aparecen en las frutas, verduras u
11 hortalizas con un valor antioxidante tenemos los betacarotenos, la Vit A, la Vit C, la Vit E y
12 el glutatión.

13 Grosso modo, los **betacarotenos**, carotenoides precursor de la vitamina A. son pigmentos
14 vegetales que, una vez ingerido, se transforman en el hígado y en el intestino delgado en
15 vitamina A (35). Es un componente antioxidante que favorece la no aparición del cáncer,
16 especialmente el de pulmón, boca y estómago (36,37). También se ha demostrado que
17 previene la aparición de enfermedades del corazón (38). Además, como se transforma en
18 vitamina A, resulta una manera adecuada de beneficiarse de las propiedades de esta vitamina,
19 sin el peligro de intoxicación que puede suponer una sobreingestión de la misma. Un exceso
20 de betacaroteno lleva a un estado de hiperqueratodermia, que se caracteriza por una
21 coloración amarillenta de la piel, que es inocua y desaparece sin secuelas cuando se deja de
22 ingerir alimentos ricos en betacarotenos. Entre estos mencionaríamos los siguientes: la
23 verdolaga, la zanahoria, las espinacas, el berro, la borraja, la albahaca, la calabaza, el tomate,
24 el coriandro, el espárrago, el diente de león, etc.

1 La vitamina A o retinol es una vitamina liposoluble; ayuda a la formación y mantenimiento de
2 dientes sanos y tejidos blandos y óseos, de las membranas mucosas y de la piel. La vitamina
3 A es un nutriente esencial para el ser humano. Se conoce también como retinol, ya que genera
4 pigmentos necesarios para el funcionamiento de la retina o también como un ácido (ácido
5 retinoico). La vitamina A proviene de fuentes animales como el huevo, la carne, la leche, el
6 queso, la crema, el hígado, el riñón y el aceite de hígado de bacalao y de hipogloso. Sin
7 embargo, todas estas fuentes, a excepción de la leche descremada enriquecida con vitamina A,
8 tienen un alto contenido de grasa saturada y colesterol (39, 40).

9 **La Vitamina C** o enantiómero L del ácido ascórbico, es un nutriente esencial para los
10 mamíferos. La presencia de esta vitamina es requerida para un cierto número de reacciones
11 metabólicas en todos los animales y plantas y es creada internamente por casi todos los
12 organismos, siendo los humanos una notable excepción. Su deficiencia causa escorbuto en
13 humanos, de ahí el nombre de ascórbico que se le da al ácido. Es también ampliamente usado
14 como aditivo alimentario. El farmacóforo de la vitamina C es el ion ascorbato. En organismos
15 vivos, el ascorbato es un antioxidante, pues protege el cuerpo contra la oxidación (41), y es un
16 cofactor en varias reacciones enzimáticas vitales (42). Además de sus propiedades
17 antioxidantes, es igualmente importante esta vitamina para la adecuada absorción del hierro,
18 del calcio o de aminoácidos. Entre los principales alimentos ricos en esta vitamina C tenemos
19 los pimientos, siendo una de las plantas del mundo que posee mas cantidad, después de la
20 acerola o el escaramujo. También son muy ricos los cítricos (naranjas, limones, pomelos, etc).
21 Desde su descubrimiento, la Vitamina C ha sido considerada por algunos como la “panacea
22 universal”. Otros defensores de la vitamina C consideran que dada de la manera correcta, con
23 la técnica apropiada, en frecuentes dosis suficientes, en altas dosis con ciertos agentes
24 adicionales y por un largo periodo de tiempo (43) puede prevenir e incluso curar un amplio
25 rango de enfermedades comunes o letales, como el resfriado común y enfermedad cardíaca.

1 Probablemente el hecho más controvertido es el rol putativo del ascorbato en el manejo del
2 SIDA, permanece sin ser resuelto, a más de 16 años de estudios publicados en los
3 Procedimientos de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos, demostrando
4 que dosis no tóxicas de ascorbato suprimen la replicación del HIV en Vitro (44). El ácido
5 dehidroascórbico, la principal forma de la vitamina C oxidada en el cuerpo, ha demostrado
6 reducir los déficit neurológicos y mortalidad seguidas a accidentes cerebrovasculares, debido
7 a su habilidad para cruzar la barrera hematoencefálica, mientras que la vitamina C o el L-
8 ascorbato no logra atravesar esta barrera (45). En un estudio publicado por el Proceedings of
9 the National Academy Sciences en el 2001, los autores concluyeron que “una estrategia
10 farmacológica de incrementar los niveles cerebrales de ascorbato en accidentes
11 cerebrovasculares tiene el potencial enorme para representar la traducción oportuna de
12 investigación básica en una terapia relevante para accidentes cerebrovasculares en humanos.
13 En enero del 2007, la FDA Food and Drug Administration aprobó un ensayo de toxicidad fase
14 I para determinar dosis seguras de vitamina C intravenosa, como posible tratamiento para el
15 cáncer en quienes se han agotado otros tratamientos y opciones convencionales. En febrero de
16 2007, un estudio no controlado de 39 pacientes con cáncer terminal, mostró que sobre
17 cuestionarios subjetivos, los pacientes reportaron una mejoría en salud, síntomas del cáncer y
18 funciones diarias después de la administración de altas dosis de vitamina C intravenosa (46).
19 Los autores concluyeron que “aunque existe aun la controversia en relación a los efectos
20 anticancerosos de la vitamina C, el uso de la misma es considerado una terapia segura y
21 efectiva para mejorar la calidad de vida de pacientes con cáncer terminal. En agosto del 2008,
22 un artículo publicado en Proceedings of the National Academy of Sciences por Mark Levine y
23 colaboradores del Instituto Nacional de Diabetes y enfermedades del Riñón, encontraron que
24 la inyección directa de altas dosis de vitamina C reduce el peso y crecimiento del tumor en
25 50% en modelos de ratones con cáncer de ovario, cerebro y pancreático. Otra indicación no
26 menos importante es el consumo por encima de la normalidad a efecto de su excreción en la

1 orina y acidificarla, por el caracter ácido de esta vitamina. Con ello se pretende facilitar la
2 eliminación en la orina de compuestos más solubles en soluciones ácidas.

3 **La Vitamina E** protege las membranas celulares de la oxidación mediante la protección de
4 sus ácidos grasos insaturados. Una falta de esta vitamina E parece ser que produce cambios
5 degenerativos en las células de algunos tejidos como las de los músculos y el corazón. La
6 falta de esta vitamina en los animales produce esterilidad, aunque es más difícil que esta
7 deficiencia pueda producirse en los hombres, lleva a una mala digestión de las grasas. Los
8 individuos que no pueden absorber grasas requieren suplementos de vitamina E debido a que
9 es muy importante esta vitamina en los procesos de absorción del tracto gastrointestinal.
10 Cualquier diagnosis con fibrosis quística, individuos que han sido operados habiéndole
11 quitado parte o todo el intestino o estómago, e individuos que tienen incapacidad de absorción
12 de grasas tales como aquellos que sufren la Enfermedad de Crohn necesitan un suplemento de
13 vitamina E recetada por el médico. Las personas que no pueden absorber grasas suelen tener
14 una diarrea crónica (47). Las verduras y hortalizas de color verde, así como los vegetales ricos
15 en aceite, son las que poseen más cantidad de esta vitamina, como, por ejemplo, la verdolaga,
16 los espárragos, en la lechuga, los guisantes, las nueces, el germen de trigo o las semillas de
17 girasol, que son las que tienen el contenido más alto (48).

18 Por último, **el Glutati6n (GSH)**, el cual analizaremos con más profundidad más adelante,
19 es otro componente con propiedades antioxidantes demostradas, que ayuda a eliminar los
20 radicales libres, responsables de la aparici6n de muchas enfermedades, entre las cuales se
21 encuentra el c6ncer (49). Este elemento, que aparece con la mayor cantidad en los br6culis, se
22 encuentra fundamentalmente en la piel, por lo que deberemos comerlos crudos en ensalada
23 (50). Es un elemento muy adecuado en la eliminaci6n de toxinas del cuerpo, especialmente de
24 los metales pesados, que producen deterioro del organismo por acumulaci6n de los mismos.
25 Se ha comprobado como el tomate ayuda a eliminar eficazmente el plomo. Otros alimentos

1 ricos en este componente son: el ajo, la patata, las espinacas, el maíz o la verdolaga. Además
2 de esta propiedad, debemos resaltar su capacidad para rebajar la presión arterial, favorecer el
3 buen estado de nuestro hígado o prevenir el eczema (51).

4 **4. EL GLUTATIÓN: uno de los principales antioxidantes de la célula. Posible** 5 **tratamiento contra el cáncer**

6 **4.1. Introducción**

7 El glutatión es el tiol de bajo peso molecular más abundante en la célula, en concentraciones
8 del orden milimolar, con gran eficacia estructural y que participa activamente en numerosos
9 procesos de desintoxicación. Se trata de un tripéptido constituido por los aminoácidos
10 glutamato y glicina, responsables de su destino metabólico, y la cisteína donde su grupo
11 sulfhidrilo (-SH), gracias a su potencial reductor, es el responsable de sus funciones
12 metabólicas (52).

13

14 **4.2. Síntesis de glutatión**

15 El GSH se sintetiza en todas las células de mamíferos, pero los principales órganos
16 encargados de la homeostasis del GSH son el hígado, el pulmón y el riñón. Su biosíntesis es
17 el resultado del acoplamiento secuencial de dos reacciones enzimáticas dependientes de ATP,
18 catalizadas por los enzimas: γ -glutamilcisteína sintetasa (γ -GCS) y la GSH sintetasa (GS)
19 (53).

20 El primer paso en la síntesis del GSH es la unión del glutamato y la cisteína a través del grupo
21 γ -carboxilo del glutamato, que a diferencia del clásico enlace peptídico mediante el grupo α -
22 carboxilo, le transfiere resistencia a la hidrólisis por peptidasas. La única peptidasa capaz de
23 hidrolizar al GSH es la γ -glutamiltranspeptidasa, enzima encargada de su transporte y
24 presente en la superficie externa de ciertos tipos celulares. Esta reacción catalizada por la γ -
25 GCS, es la etapa limitante de la síntesis de GSH. La enzima requiere de Mg^{2+} y Mn^{2+} para

1 su actividad, presenta especificidad hacia el glutamato y es inhibida por concentraciones
2 fisiológicas de GSH, al competir por el sitio de unión al glutamato, y por la disponibilidad de
3 su precursor la cisteína. La actividad de la γ -GCS puede ser inhibida específicamente y de
4 forma irreversible por la butionina L-sulfoximina (54). Finalmente, la síntesis se completa con
5 la unión de glicina al dipéptido γ - glutamilcisteína a través de la enzima GSH sintetasa que no
6 es retroinhibida por el glutation. La glicina, como aminoácido terminal, es básica en la
7 especificidad estructural de las enzimas dependientes de GSH y confiere protección frente a la
8 degradación intracelular producida por la γ -glutaminciclotransferasa (55).

9

10 **4.3. Funciones del glutatión**

11 La concentración intracelular de GSH es un indicador muy sensible de la funcionalidad y
12 viabilidad celular. De hecho, el desarrollo de diferentes patologías se ha visto acompañado de
13 una disminución de los niveles de glutatión (56).

14 El glutatión es una fuente importante de almacenamiento de cisteína. La cisteína en plasma es
15 rápidamente autooxidada a cistina, fenómeno que implica una marcada toxicidad. La
16 disminución de este efecto nocivo se consigue controlando los niveles de cisteína libre o
17 mediante el almacenamiento de ésta en forma de GSH, cuyo grupo -SH es menos lábil que el
18 de la cisteína libre (57). De manera que cuando el GSH es hidrolizado extracelularmente se
19 recupera la cisteína.

20 La desintoxicación de xenobióticos o sus metabolitos es una de las principales funciones del
21 GSH. Estos compuestos electrófilos se conjugan con el GSH, tanto de manera espontánea
22 como catalizada por la enzima glutatión S-transferasa (GST), dando lugar a mercapturatos que
23 serán posteriormente eliminados.

24 El glutation participa también en la reducción de peróxidos de hidrógeno (H_2O_2) y peróxidos
25 orgánicos. Si el peróxido de hidrógeno no es reducido a agua, en presencia de ciertos metales
26 de transición (Fe^{3+} , Cu^{2+}), puede dar lugar a través de la reacción de Haber-Weiss, a la

1 formación del radical hidroxilo (OH.), altamente reactivo y responsable de la formación de
2 peróxidos lipídicos. La GSH peroxidasa dependiente de selenio cataliza la reducción del
3 peróxido de hidrógeno a agua utilizando el GSH como cofactor, dando lugar a la formación
4 de la especie oxidada de glutatión (GSSG). En presencia de NADPH, el GSSG es reducido de
5 nuevo por la GSH reductasa, estableciéndose de esta manera el denominado ciclo redox del
6 GSH .

7 El glutatión confiere integridad grupos tioles, manteniendo los niveles de tioles esenciales
8 en proteínas y previniendo así su oxidación o reduciendo uniones disulfuros inducidas por el
9 estrés oxidativo.

10 También participa en la conjugación con compuestos endógenos, como los intermediarios del
11 metabolismo de las prostaglandinas, leucotrienos y varias hormonas, y en la reducción de los
12 ribonucleótidos a desoxirribonucleótidos.

13

14 **4.4. Glutatión mitocondrial**

15 El GSH es sintetizado en el citosol celular y su disponibilidad en los diferentes
16 compartimentos celulares está determinada por complejas interacciones entre su utilización,
17 transporte, síntesis y la tasa de reducción del GSSG a GSH (58). El glutatión mitocondrial
18 (mGSH) constituye entre un 10-15% del total celular y se encuentra en una concentración
19 similar a la del citosol, de 9-12 mM (59).

20

21 Basándonos en varios estudios (31, 32) que demuestran que la mitocondria es la principal
22 fuente de radicales libres durante la hipoxia, podemos especular que la mitocondria constituye
23 el lugar de sobreproducción de radicales libres en las células cancerígenas. En línea con esta
24 posibilidad, el GSH y otros miméticos como pueden ser la S-adenosil-metionina (precursor
25 del glutatión) o el MnTBAP que reemplaza la Manganese-superóxido dismutasa protegen a
26 las células de la sobreproducción de radicales libres.

1 Por un lugar la hipoxia severa puede servir para tratar las células cancerígenas y eliminarlas
2 pero por otro lado la hipoxia puede provocar mutaciones genéticas en células normales y
3 generar un cáncer.

4

5 **4.5. Suplementación mediante la dieta**

6 La suplementación de GSH ha sido difícil, ya que la investigación sugiere que el glutatión por
7 vía oral no se absorbe bien a través del tracto gastrointestinal. En un estudio de la
8 administración oral aguda de una dosis muy grande (3 gramos) de glutatión, Witschi y
9 compañeros de trabajo encontraron que "no es posible aumentar la circulación de glutatión en
10 un grado clínicamente beneficioso con la administración oral de una dosis única de 3 g de
11 glutatión (60).

12 Sin embargo, las concentraciones plasmáticas y del hígado de glutatión pueden ser
13 incrementadas por la administración oral de S-adenosil-metionina (SAM) (61-63). Los
14 precursores de glutatión ricos en cisteína incluyen N-acetilcisteína (NAC) (64) y proteína del
15 suero sin desnaturalizar (65-68) y estos suplementos se ha demostrado que aumentan el
16 contenido de glutatión de la célula. La N-acetilcisteína está disponible como un medicamento
17 y como un suplemento genérico. El ácido alfa lipoico también se ha demostrado que restaura
18 el glutatión intracelular (69,70). La melatonina se ha demostrado que estimula una enzima
19 relacionada, la glutatión peroxidasa (71), y la silimarina o cardo de leche también se ha
20 demostrado que tiene capacidad para reponer los niveles de glutatión. De todos estos
21 métodos, los dos métodos que son más investigados para la eficacia en el aumento del
22 glutatión intracelular son variantes de la cisteína. La N acetil cisteína, que es un fármaco sobre
23 la lucha contra las drogas, y la cisteína consolidada como se encuentra en los nutracéticos
24 inmunocales de la proteína del suero sin desnaturalizar, se ha demostrado que son eficaces en
25 el aumento de los valores de glutatión (72,73).

1 El glutatión es un componente intracelular fuertemente regulado y limitado en su producción
2 debido a la inhibición de retroalimentación negativa de su propia síntesis a través de la
3 enzima gamma-sintetasa glutamilcisteína, así en gran medida se reduce al mínimo cualquier
4 posibilidad de sobredosis. El aumento de glutatión es una estrategia para hacer frente a los
5 estados de deficiencia de glutatión, el alto estrés oxidativo, la deficiencia inmune, y la
6 sobrecarga de xenobióticos en el que el glutatión desempeña un papel en la detoxificación de
7 los xenobióticos en cuestión. Los estados de deficiencia de glutatión incluyen, pero no están
8 limitados a: VIH / SIDA, la química y la hepatitis infecciosa, cáncer de próstata y otros tipos
9 de cáncer, cataratas, Alzheimer, Parkinson, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma,
10 envenenamiento por radiación, estados de malnutrición, estrés físico arduo, envejecimiento, y
11 se ha asociado con sub-respuesta inmune óptima. Muchas patologías clínicas están asociadas
12 con el estrés oxidativo y se detallan en numerosas referencias médicas (74).

13 El nivel de glutatión bajo también está fuertemente implicado en el desgaste y el balance
14 negativo de nitrógeno, en particular, se ve en el cáncer, el sida, la sepsis, los traumatismos, las
15 quemaduras e incluso el sobreentrenamiento deportivo. El suplemento de glutatión puede
16 oponerse a este proceso y en el sida, por ejemplo, dan como resultado mejores tasas de
17 supervivencia (75).

18 Tener adecuadas concentraciones de glutatión en el organismo nos ayuda a mantener,
19 principalmente, un equilibrio óptimo en la eliminación de radicales libres (efecto
20 antioxidante), así como auxiliar para la desintoxicación de las células del hígado debido a
21 que ésta proteína tiene una excelente capacidad de reaccionar con sustancias tóxicas
22 (acetaminofén, cobre, cadmio y paracetamol) y favorecer su eliminación.

23 El glutatión es un ingrediente clave para potenciar al máximo la actividad antioxidante de la
24 vitamina C, vitamina E, acetilLcisteina, ácido alipoico y trazas de selenio. El glutatión junto

1 al selenio tienen la función de regenerar la vitamina C gastada. Asimismo, el glutatión, el
2 selenio y la vitamina C juntas regeneran la vitamina E. Esta relación sinérgica mantiene las
3 defensas antioxidantes de la célula intactas todo el tiempo. La presencia de niveles adecuados
4 de glutatión junto a los otros antioxidantes en nuestros cuerpos es crítica para tener un sistema
5 de defensa efectivo contra los radicales libres.

6 El consumo de alimentos ricos en azufre que contienen los aminoácidos que pueden ayudar a
7 aumentar los niveles de glutatión. Éstos son algunas de las fuentes de alimentos y
8 suplementos dietéticos que ayudan a aumentar los niveles de glutatión natural:

- 9 1. N-acetil-cisteína (NAC): Se deriva de los aminoácidos L-cisteína, y actúa como un
10 precursor del glutatión. NAC se metaboliza rápidamente en el glutatión, una vez que
11 entra en el cuerpo.
- 12 2. El cardo mariano, silimarina: El cardo mariano es un poderoso antioxidante y ayuda al
13 hígado evitando el agotamiento de glutatión. La silimarina es el compuesto activo del
14 cardo mariano. Es un desintoxicante del hígado naturales y protege el hígado de
15 muchas toxinas industriales, tales como el tetracloruro de carbono, y más agentes
16 comunes como el alcohol.
- 17 3. El ácido alfa lipoico: Fabricado de forma natural en las células del cuerpo como un
18 subproducto de la liberación de energía, el ALA (ácido alfa lipoico) aumenta los
19 niveles de glutatión intracelular, y es un antioxidante natural con capacidad de
20 captación de radicales libres. Tiene la capacidad de regenerar los antioxidantes como
21 la vitamina C oxidada y E y ayuda a hacerlos más potentes. ALA es también conocido
22 por su capacidad para mejorar la captación de glucosa y puede ayudar a prevenir el
23 daño celular que acompaña a la complicaciones de la diabetes. También tiene un
24 efecto protector en el cerebro.

- 1 4. Alimentos que aumentan los niveles de glutatión: El espárrago es una fuente principal
2 de glutatión. Los alimentos como el brócoli, el aguacate y espinacas aumenta los
3 niveles de glutatión. Los huevos crudos, el ajo fresco y las carnes sin procesar
4 contienen altos niveles de azufre que contienen los aminoácidos y ayudan a mantener
5 los niveles óptimos de glutatión.
- 6 5. La proteína aislada de suero sin desnaturalizar: La proteína del suero contiene
7 proteínas como la alfa-lactoalbúmina, que es rico en azufre que contienen los
8 aminoácidos. La calefacción o pasteurización destruye los enlaces disulfuro que dan a
9 estas proteínas su bioactividad. La proteína de suero sin desnaturalizar es un producto
10 sin calefacción que conserva bioactivos aminoácidos como la cistina. Se ha
11 demostrado en numerosos estudios científicos y ensayos clínicos para optimizar los
12 niveles de glutatión.
- 13 6. La curcumina (cúrcuma): El tratamiento de las células del cerebro llamadas astrocitos,
14 con la curcumina curry indio de especias (cúrcuma) se ha encontrado que aumenta la
15 expresión de la glutatión S-transferasa y proteger a las neuronas expuestas a un estrés
16 oxidante.
- 17 7. Globo raíz de flores: saponinas Changkil (CKS) aislados de las raíces de la medicina
18 herbal china, *Platycodon grandiflorum* A. DC (Campanulaceae), comunmente llamada
19 flor de globo raíz o Jie Geng, se han encontrado que aumenta el glutatión intracelular
20 (GSH) y reduce significativamente el contenido de daño oxidativo a las células del
21 hígado, la muerte celular y reducir al mínimo la peroxidación lipídica.
- 22 8. Selenio: El selenio es un cofactor de la enzima glutatión peroxidasa. Suplementos de
23 selenio se han hecho populares debido a que algunos estudios sugieren que puede
24 desempeñar un papel en la disminución del riesgo de ciertos tipos de cáncer, y en
25 cómo el sistema inmune y la función de la glándula tiroides. Sin embargo, demasiado

1 selenio puede causar algunos efectos tóxicos, incluyendo las uñas malestar
2 gastrointestinal.

3 **4.6. Glutación y Cáncer**

4 El glutación ha mostrado resultados positivos en varios estudios preliminares de la capacidad
5 del glutación a afectar los niveles de especies reactivas de oxígeno, que podría tener
6 repercusiones en la reducción de los tipos de cáncer (76,77).

7 Sin embargo, al conferir resistencia a varios fármacos quimioterapéuticos, los elevados
8 niveles de glutación en las células tumorales son capaces de proteger a estas células en la
9 médula ósea, mama, colon, laringe y pulmón (78).

10 **6. CONCLUSIONES**

11 El daño provocado por los radicales libres y el estrés oxidativo puede dar lugar a varios tipos
12 de cáncer. Los antioxidantes interactúan con los radicales libres y los estabilizan, pudiendo
13 evitar parte del daño que éstos pueden causar. Es importante mantener una buena
14 alimentación y fomentar el consumo de frutas, verduras y hortalizas ricas en componentes
15 antioxidantes como el glutación, los betacarotenos, la Vitamina C y la Vitamina E para la
16 prevención y terapia contra el cancer.

17 El Glutación tiene un gran potencial reductor y es el mayor antioxidante por excelencia de la
18 célula, y se ha demostrado en varios estudios experimentales su efecto beneficioso para la
19 reducción de varios tipos de cáncer. Los niveles de glutación se pueden incrementar
20 principalmente mediante tratamiento con S-adenosil-metionina o N-acetil-cisteína.

21 |

7. BIBLIOGRAFIA

1. Adachi M, Zhang Y, Zhao X, Minami T, Kawamura R, Hinoda Y, Imai K (2004). Clin. Cancer Res. 10, 3853-3862.
2. Anand P, Kunnumakkara AB, Kunnumakara AB, et al. *Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes.* (2008). Pharm. Res. 25 (9): 2097–116.
3. Kinzler, Kenneth W.; Vogelstein, Bert. *The genetic basis of human cancer* (2nd, illustrated, revised ed.) (2002). New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division. p. 5.
4. Irigaray P, Newby JA, Clapp R, et al.). *Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer: an overview.* (2007) Biomed. Pharmacother. 61 (10): 640–58.
5. Matill HA (1947). *Antioxidants.* Annu Rev Biochem 16: 177–192.
6. Roche E, Romero D. *Estrés oxidativo y degradación de Proteínas.* Medicina Clínica Vol. 103 N' 5. 1994. 189-196.
7. Cotran, R.S. et al. *Patología Estructural y Funcional.* 5ª. Ed. Mc-Graw-Hill I
8. Martins, M.A. et al. *Interaction between inflammation and systemic haematologic Effect of PAF-acether in the rat.* L.Pharmacol. 1989; 36:333-360.
9. Jiménez, S. *Antioxidantes y RL en el Tabaquismo. Solo-Mujeres.* Buenos Aires; 2003.
10. Knight J. *Free radicals: their history and current status in aging and disease.* Ann Clin Lab Sci 28 (6): 331-46.
11. Coulter I, Hardy M, Morton S, Hilton L, Tu W, Valentine D, Shekelle P (2006). *Antioxidants vitamin C and vitamin e for the prevention and treatment of cancer.* Journal of general internal medicine : official journal of the Society for Research and Education in Primary Care Internal Medicine 21 (7): 735-44.
12. Hirota K, Murata M, Sachi Y, Nakamura H, Takeuchi J, Mori K, Yodoi J. (1999). J. Biol. Chem. 274, 27891-27897.
13. Perez-Galan P, Roue G, Villamar N, Campo E, Colomer D. (2006). Blood, 107, 257-264.
14. Atalla S, Toledo-Pereya LH, McKenzie GH, Cederna JP. Influence of oxygen-derived free scavengers. Transplantation. 1985. 40: p. 584-590.

- 1 15. McWen,BS. *Protective and damaging effects of stress mediators*. The New England Jour.
- 2 16. De Ross, A. J. et al. *Cancer incident among Glyphosate-Exposed Pesticida Applicators in*
3 *the Agricultural Health Study*. Enviromental Health Perspectives, 2005; 113:49-54. nal of
4 Medicine, Vol 338. 1998. 171-178.
- 5 17. Shimosawa T. *Increasing oxidative stress in aging*. Nippon Rinsho. 2005 Jun;63(6):994-9.
6 Review. Japanese.
- 7 18. Southern, P.A. and Powis, G. *Medicine. II. Involvement in Human Disease*. Mayo
8 Clinic.Proc.1994;63:390-404.
- 9 19. Altamar, J. *Herbicidas y Malf. Congén. en el Meta, Colombia. Actividad Patogénica de*
10 *los RL*. Orinoquia, Villavicencio, Colombia, 2002; 6: 9-35.
- 11 20. Guyton, A.C. et al. *Tratado de Fisiología*. 9ª. Ed. Mc-Graw-Hull Interamericana,
12 México,1997.
- 13 21. Villa Pérez, M. *RL de O2 y la Enfermedad*. Conferencia en la VI Reunión del Grupo
14 Español de RL. Cádiz, Junio 2002; 26-28 Junio 2002
- 15 22. De Ross, A. J. et al. *Cancer incidente among Glyphosate-Exposed Pesticida Applicators*
16 *in the Agricultural Health Study*. Enviromental Health Perspectives, 2005; 113: 49-54.
- 17 23. Hallivell, B. *Current review. Free reactive oxygen species human disease, a critical*
18 *evaluation with special reference to aterosclerosis*. B. Exp.Path. 1995; 70: 737-757.
- 19 24. Wallace DC. (2005). *Annu. Rev. Genet.* 39, 359-407.
- 20 25. Petros JA, Baumann AK, Ruiz-Pesini E, Amin MB, Sun CQ, Hall J, Lim S, Issa MM,
21 Flanders WD, Hosseini SH, et al (2005). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 719-724.
- 22 26. Szatrowski TP, Nathan CF (1991). *Cancer Res.* 51, 794-798.
- 23 27. Schumacker P (2006). *Reactive oxygen species in cancer cells: Live by the sword, die by*
24 *the sword*. *Cancer Cell* 10 (3): 175-6
- 25 28. Bertout JA, Patel SA, Simon MC. *The impact of O2 availability on human cancer*. *Nat*
26 *Rev Cancer.* 2008. 8: 967-975.
- 27 29. Rankin EB, Giaccia AJ. *The role of hypoxia-inducible factors i n tumorogenesis*. *Cell*

- 1 Death Differ. 2008. 15: 678-685.
- 2 30. Denko NC. *Hypoxia, HIF1 and glucosa metabolism in the solid tumor*. Nat Rev Cancer.
3 2008. 8: 705-713.
- 4 31. Guzy RD, Hoyos B, Robin E, Chen H, Liu L, et al. *Mitochondrial complex III is required*
5 *for hypoxia-induced ROS production and cellular oxygen sensing*. Cell Metab. 2005. 1: 401-
6 408.
- 7 32. Lluís JM, Buricchi F, Chiarugi P, Morales A, Fernández-Checa JC. *Dual role of*
8 *mitochondrial reactive oxygen species in hypoxia signaling: activation of nuclear factor-*
9 *kappa B via c-SRC and oxidant-dependent cell death*. Cancer Res. 2007. 67: 7368-7377.
- 10 33. Han D Hanawa N, Saberi B, Kaplowitz N, Mechanisms of liver injury. *Role of glutathione*
11 *redox status in liver injury*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006. 291 (1): G1-7.
- 12 34. Altamar, J. *The role of Lysozime on etiopathogenesis and treatment on Juvenile laryngeal*
13 *papillomatosis*. Otolaryngol. Torino; 1998; 44: 17-20
- 14 35. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Bjelakovic M, Nagorni A, Gluud C. *Antioxidant*
15 *supplements for liver diseases*. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Mar 16;3:CD007749.
- 16 36. Cranganu A, Camporeale J. *Nutrition aspects of lung cancer*. Nutr Clin Pract. 2009
17 Dec;24(6):688-700. Review.
- 18 37. Persson C, Sasazuki S, Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, Miura T, Ye W, Tsugane S.
19 *Plasma levels of carotenoids, retinol and tocopherol and the risk of gastric cancer in Japan:*
20 *a nested case-control study*. Carcinogenesis. 2008 May;29(5):1042-8.
- 21 38. Charniot JC, Vignat N, Albertini JP, Bogdanova V, Zerhouni K, Monsuez JJ, Legrand A,
22 Artigou JY, Bonnefont-Rousselot D. *Oxidative stress in patients with acute heart failure*.
23 Rejuvenation Res. 2008 Apr;11(2):393-8.
- 24 39. Mohsen S Eledrisi, Kevin McKinney, Mohammad S Shanti (2 de septiembre de 2009).
25 Vitamin A Toxicity. <http://emedicine.medscape.com/article/126104-overview>.
- 26 40. Gerald Litwack (2007). *Vitamin A. Vitamins and Hormones* (Elsevier Academic Press) 75.
27 ISBN 978-0-12-709875-3.
- 28 41. Wilson LG. *The Clinical Definition of Scurvy and the Discovery of Vitamin C*. J Hist of

- 1 Med. 1975;40–60.
- 2 42. Challem, JJ, Taylor, EW. *Retroviruses, ascorbate, and mutations, in the evolution of*
3 *Homo sapiens*. Free Radical Biology and Medicine. 1998. 25(1):130-132.
- 4 43. Bánhegyi, G; Braun, L; Csala, M; Puskás, F; Mandl, J. *Ascorbate Metabolism and Its*
5 *Regulation in Animals*. Free Radical Biology and Medicine. 1997. 23 (5): 793–803.
- 6 44. Villamor E, Koulinska IN, Aboud S, Murrin C, Bosch RJ, Manji KP, Fawzi WW. *Effect*
7 *of vitamin supplements on HIV shedding in breast milk*. Am J Clin Nutr. 2010 Oct;92(4):881-
8 6.
- 9 45. Huang J, Agus DB, Winfree CJ, Kiss S, Mack WJ, McTaggart RA, Choudhri TF, Kim LJ,
10 Mocco J, Pinsky DJ, Fox WD, Israel RJ, Boyd TA, Golde DW, Connolly ES Jr.
11 *Dehydroascorbic acid, a blood-brain barrier transportable form of vitamin C, mediates*
12 *potent cerebroprotection in experimental stroke*. Proceedings of the National Academy of
13 Sciences. 2001. 98 (20): 11720–4.
- 14 46. Ichim TE, Minev B, Braciak T, Luna B, Hunninghake R, Mikirova NA, Jackson JA,
15 Gonzalez MJ, Miranda Massari JR, Alexandrescu DT, Dasanu C, Bogin V, Ancans J, Stevens
16 RB, Markosian B, Koropatnick J, Chen CS, Riordan NH. *Intravenous ascorbic acid to*
17 *prevent and treat cancer-associated sepsis?* J Transl Med. 2011 Mar 4;9(1):25.
- 18 47. Institute of Medicine, Food and Nutrition board. Dietary Reference Intakes: *Vitamin C,*
19 *Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. National Academy Press, Washington, DC, 2000.
- 20 48. Rosenberg H and Feldzamen AN. *The book of vitamin therapy*. New York: Berkley
21 Publishing Corp, 1974.
- 22 49. Balendiran GK, Dabur R, Fraser D. *The role of glutathione in cancer*. Cell Biochem
23 Funct. 2004. 22 (6): pp. 343–52
- 24 50. Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, De Tata V, Casini AF. *The changing faces of*
25 *glutathione, a cellular protagonist*. Biochem Pharmacol. 2003. 66 (8): 1499–503
- 26 51. Bounous G, Gold P. *The biological activity of undenatured dietary whey proteins: role of*
27 *glutathione*. Clinical and investigative medicine. Medecine clinique et experimentale. 1991.
28 14 (4): 296–309.
- 29 52. Meister A, Yaniguchi N, Higashi T, Sakamoto Y, Glutathione centennial. San Diego

- 1 Academic Press, 1989: 3-21.
- 2 53. Griffith O, Meister A. *Potent and specific inhibition of glutathione synthesis by buthionine*
3 *sulfoximine*. J. Biol. Chem, 1979. 254: p. 7558- 60.
- 4 54. Meister A. *Glutathione metabolism*. Methods Enzymol. Review, 1995. 251: p. 3-7.
- 5 55. Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. *Glutathione metabolism and its*
6 *implications for health*. J Nutr, 2004. 134(3): p. 489-92.
- 7 56. Cooper A. *Biochemistry of sulfur-containing amino acids*. Annu. Rev. biochem, 1983. 52:
8 p. 187-222.
- 9 57. Wahllander A, Soboll A, Sies H. *Hepatic mitochondrial and cytosolic glutathione content*
10 *and the subcellular distribution of GSH-S- transferases*. FEBS Lett, 1975. 97: p. 138-140.
- 11 58. García-Ruiz C, Morales A, Colell A, Ballesta A, Rodés J, Kaplowitz N, Fernández-Checa
12 JC. *Effect of chronic ethanol feeding on glutathione and functional integrity of mitochondria*
13 *in periportal and perivenous rat hepatocytes*. J. Clin. Invest, 1994. 94: p. 193-201.
- 14 59. Sa G, Das T, Moon C, Liston CM, Rayman PA, et al. *GD3, an overexpressed tumor-*
15 *derived ganglioside, mediates apoptosis of activated but not resting T cells*. Cancer Res,
16 2009. 69: 3095-3104.
- 17 60. Witschi A, Reddy S, Stofer B, Lauterburg BH. *The systemic availability of oral*
18 *glutathione*. Eur J Clin Pharmacol. 1992. 43 (6): 667–9.
- 19 61. Liber CS. *S-Adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders*. Am J Clin
20 Nutr. 2002. 76 (5): 1183S–1187S.
- 21 62. Vendemiale G, Altomare E, Trizio T, Le Grazie C, Di Padova C, Salerno MT, Carrieri V,
22 Albano O. «*Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with*
23 *liver disease*». Scand J Gastroenterol. 1989. 24 (9): 407–15.
- 24 63. Loguercio C, Nardi G, Argenzio F, Aurilio C, Petrone E, Grella A, Del Vecchio Blanco C,
25 Coltorti M. *Effect of S-adenosyl-L-methionine administration on red blood cell cysteine and*
26 *glutathione levels in alcoholic patients with and without liver disease*. Alcohol Alcohol. 1994.
27 29 (5): 597–604.
- 28 64. Gross CL, Innace JK, Hovatter RC, Meier HL, Smith WJ. *Biochemical manipulation of*

- 1 *intracellular glutathione levels influences cytotoxicity to isolated human lymphocytes by*
2 *sulfur mustard*. Cell Biol. Toxicol. 1993. 9 (3): 259–67
- 3 65. Moreno YF, Sgarbieri VC, da Silva MN, Toro AA, Vilela MM. *Features of whey protein*
4 *concentrate supplementation in children with rapidly progressive HIV infection*. J. Trop.
5 *Pediatr*. 2006 52 (1): 34–8.
- 6 66. Grey V, Mohammed SR, Smountas AA, Bahlool R, Lands LC. *Improved glutathione*
7 *status in young adult patients with cystic fibrosis supplemented with whey protein*. J. Cyst.
8 *Fibros*. 2003. 2 (4): 195–8.
- 9 67. Micke P, Beeh KM, Buhl R. *Effects of long-term supplementation with whey proteins on*
10 *plasma glutathione levels of HIV-infected patients*. Eur J Nutr. 2002. 41 (1): 12–8.
- 11 68. Bounous G, Baruchel S, Falutz J, Gold P. *Whey proteins as a food supplement in HIV-*
12 *seropositive individuals*. Clin Invest Med. 1993. 16 (3): 204–9.
- 13 69. Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. *Alpha-lipoic acid as a dietary*
14 *supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential*. Biochim Biophys Acta. 2009.
- 15 70. Busse E, Zimmer G, Schopohl B, Kornhuber B. *Influence of alpha-lipoic acid on*
16 *intracellular glutathione in vitro and in vivo*. Arzneimittelforschung. 1992. 42 (6): 829–31
- 17 71. Barlow-Walden LR, Reiter RJ, Abe M, Pablos M, Menendez-Pelaez A, Chen LD,
18 Poeggeler B. *Melatonin stimulates brain glutathione peroxidase activity*. Neurochem Int.
19 1995. 26 (5): 497–502
- 20 72. Nencini C, Giorgi G, Micheli L (2007). *Protective effect of silymarin on oxidative stress*
21 *in rat brain*. Phytomedicine. 2007. 14 (2-3): 129–35.
- 22 73. Valenzuela A, Aspillaga M, Vial S, Guerra R. *Selectivity of silymarin on the increase of*
23 *the glutathione content in different tissues of the rat*. Planta Med. 1989. 55 (5): 420–2
- 24 74. Immunocal Powder Sachets patient advice including side effects.
- 25 75. Herzenberg LA, De Rosa SC, Dubs JG, Roederer M, Anderson MT, Ela SW, Deresinski
26 SC, Herzenberg LA. *Glutathione deficiency is associated with impaired survival in HIV*
27 *disease*. Proc Natl Acad Sci USA. 1997. 94 (5): 1967–72.

- 1 76. Han YH, Park WH. *The effects of N-acetyl cysteine, buthionine sulfoximine,*
2 *diethyldithiocarbamate or 3-amino-1,2,4-triazole on antimycin A-treated Calu-6 lung cells in*
3 *relation to cell growth, reactive oxygen species and glutathione.* Oncol Rep. 2009. 22 (2):
4 385–91.
- 5 77. Chow HH, Hakim IA. *Modulation of human glutathione s-transferases by polyphenone*
6 *intervention.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007.16 (8): pp. 1662–6.
- 7 78. Balendiran GK, Dabur R, Fraser D. (Nov-Dec 2004). *The role of glutathione in cancer.*
8 Cell Biochem Funct. 2004. 22 (6): 343–52.
- 9 79. Jomova K, Jenisova Z, Feszterova M, Baros S, Liska J, Hudecova D, Rhodes CJ, Valko
10 M. *Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease.* J Appl Toxicol. 2011 Mar;31(2):95-
11 107.
- 12 80. Ambrozova G, Pekarova M, Lojek A. *The effect of lipid peroxidation products on reactive*
13 *oxygen species formation and nitric oxide production in lipopolysaccharide-stimulated RAW*
14 *264.7 macrophages.* Toxicol In Vitro. 2011 Feb;25(1):145-52.
- 15 81. Rammal H, Bouayed J, Younos C, Soulimani R. *Evidence that oxidative stress is linked to*
16 *anxiety-related behaviour in mice.* Brain Behav Immun. 2008 Nov;22(8):1156-9. Epub 2008
17 Jun 24.
- 18 82. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. *Intake of*
19 *carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer.* J. Natl. Cancer Inst. 1995. 87
20 (23): 1767–76.
- 21 83. Giovannucci E, Willett WC, Stampfer MJ, Liu Y, Rimm EB (2002). *A prospective study*
22 *of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk.* J. Natl Cancer Inst. 2002. 94 (5): 391–
23 396.
- 24
- 25
- 26