



LOS ANTIOXIDANTES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER:
BENEFICIOS Y RIESGOS DE SU ADMINISTRACIÓN DURANTE LA
QUIMIOTERAPIA.



Autora: MARTA CAMPOS GONZÁLEZ

Tutora: MARÍA VIOLANTE DE PAZ BÁÑEZ

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA



Trabajo de Fin de Grado

Revisión bibliográfica

Doble grado en Farmacia y Óptica y Optometría

***LOS ANTIOXIDANTES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER:
BENEFICIOS Y RIESGOS DE SU ADMINISTRACIÓN DURANTE LA
QUIMIOTERAPIA.***

Alumna: MARTA CAMPOS GONZÁLEZ

Tutora: MARÍA VIOLANTE DE PAZ BÁÑEZ

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Sevilla, junio de 2021

'Nada en la vida es para ser temido, es solo para ser comprendido.

Ahora es el momento de entender más,

de modo que podamos temer menos'.

Atribuido a Marie Curie.

Resumen

El cáncer es una enfermedad que está presente en nuestras vidas casi a diario: familiares o conocidos que la padecen, noticias en la que lo escuchamos a menudo. Sin embargo, es una patología en estudio y para la cual, hoy en día, no hay tratamiento que sea 100% seguro y eficaz, aunque sí fármacos y métodos que ayudan a paliar sus síntomas o hacerlos un poco más llevaderos. Es innegable que los radicales libres tienen un papel fundamental en el desarrollo y progresión de las células cancerígenas. Por ello, cualquier método que contribuya a disminuir su concentración en el organismo, asegurando así una reducción del estrés oxidativo, es garantía de éxito en la prevención de estas patologías. Hay que tener en cuenta que el estrés oxidativo es una de las principales causas de desarrollo de mutaciones y daños en el ADN, que puede desembocar, entre otras patologías, en el cáncer.

Por ello, en los antioxidantes encontramos una puerta a la investigación de nuevos procesos de prevención y tratamiento del cáncer. Su papel en el cuerpo humano, así como su concentración en el organismo y en los nutraceuticos, son objeto de estudio. Cuando se plantea la administración como suplemento de agentes antioxidantes se ha de valorar la seguridad para el paciente, su utilidad, la ausencia de perjuicios para la salud del propio paciente y que no reste eficacia al tratamiento oncológico establecido. Por todo ello, es necesario darle la importancia que se merece a la investigación científica, ya que con financiación y el esfuerzo de muchas personas que aman la investigación podemos seguir encontrando soluciones, aunque sean paliativas, para este tipo de patologías tan agresivas.

Palabras clave: antioxidantes, especies reactivas de oxígeno, cáncer, oncogén, estrés oxidativo.

Abstract

Cancer is a disease that is present in our lives almost every day: we often hear news from relatives or acquaintances who suffer from it. However, it is a pathology under study and for which, to date, there is no treatment that is 100% safe and effective, although there are drugs and methods that help alleviate its symptoms or make them a little more bearable. It is undeniable that free radicals play a fundamental role in the development and progression of cancer cells. Therefore, any method that contributes to reducing its concentration in the body, thus ensuring a reduction in oxidative stress, is a guarantee of success in the prevention of these pathologies. It must be considered that oxidative stress is one of the main causes of the development of mutations and DNA damage, which can lead, among other pathologies, to cancer.

Therefore, in antioxidants we find a window of opportunity to discover new processes for the prevention and treatment of cancer. Their role in the human body is being studied, as well as their optimal concentration in the body and in nutraceuticals. When considering the administration of antioxidant agents as a complement, it should be evaluated the safety for the patient, their suitability, the absence of harm to the health and that it does not undermine the efficacy of the established cancer treatment. Therefore, it is necessary to acknowledge the importance it deserves to scientific research, since with the funding and effort of many people who love research, we can continue to find solutions, even if they are palliative, for this type of aggressive pathology.

Keywords: antioxidants, reactive oxygen species, cancer, oncogene, oxidative stress.

ÍNDICE

1. Introducción	9
2. Objetivos	11
3. Metodología	11
4. Discusión y resultados.....	13
4.1. Radicales libres y su generación de forma endógena.....	13
4.1.1. Cadena transportadora de electrones en la mitocondria.....	13
4.1.2. Retículo endoplasmático.....	15
4.1.3. Peroxisomas	17
4.2. Antioxidantes y sus tipos.....	18
4.2.1 Endógenos.....	18
4.2.1.1. Bilirrubina.....	18
4.2.1.2. Catalasa	19
4.2.1.3. Coenzima Q.....	20
4.2.1.4. Ácido alfa-lipoico.....	20
4.2.1.5. Glutación (GSH)	20
4.2.2. Exógenos	22
4.2.2.1. Naturales.....	22
• <i>Ácido ascórbico</i>	22
• <i>Polifenoles</i>	23
• <i>Carotenoides</i>	24
• <i>Vitamina E</i>	26
4.2.2.2. Sintéticos.....	27
• <i>NRF2</i>	27
• <i>Selenio</i>	27
• <i>N-acetil cisteína</i>	28
4.3. Cáncer y ROS	29
4.3.1. Relación entre ambos conceptos.....	29
4.3.2. Fármacos anticancerosos y su interacción con los antioxidantes.....	30
5. Conclusiones.....	35
6. Bibliografía	36

LISTA DE ABREVIATURAS

5-FU: 5-fluorouracilo

ADN: ácido desoxirribonucleico

ATP: adenosín trifosfato

EGCG: galato de epigallocatequina

ERO1 α : retículo endoplasmático oxidorreductasa 1 α

ETC: cadena transportadora de electrones

GSH: glutatión reducido

GSSG: glutatión oxidado

KEAP1: proteína 1 asociada a ECH similar a Kelch

NADH: nicotinamida adenina dinucleótido

NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

NRF2: *nuclear factor erythroid 2-related factor 2*

PDI: proteína disulfuro isomerasa

RNS: especies reactivas de nitrógeno

ROS: especies reactivas de oxígeno

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

UGT1A1: UDP-glucuroniltransferasa-1A1)

UPR: *unfolded protein reaction*

1. Introducción

En la célula se producen muchos procesos vitales constantemente, entre los cuales encontramos la respiración celular, la obtención de energía, la activación de algunas enzimas o la autooxidación de compuestos como aminoácidos, proteínas, lípidos, etc.... (San-Miguel and Martin-Gil, 2009). Todos estos procesos son necesarios para la vida y ocurren mediante reacciones de oxido-reducción, en las cuales tiene que producirse un equilibrio entre los prooxidantes, como pueden ser los radicales libres, y los antioxidantes. Si se produce un desequilibrio entre ambos tipos de especies se obtendrá un estado de estrés oxidativo que tendrá múltiples consecuencias en el organismo (Narayanan et al., 2020).

Los radicales libres, compuestos por especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS) (Figura 1), se están originando constantemente en el organismo de forma fisiológica para producir metabolitos y generar la energía necesaria para que las células realicen sus funciones vitales, como por ejemplo la respiración (Kapoor et al., 2019). Estos se generan en varias partes de la célula como pueden ser la mitocondria, los peroxisomas y el retículo endoplasmático; aunque es la mitocondria la mayor productora de ROS en las células cancerosas. En las mitocondrias se sitúa la cadena transportadora de electrones, parte fundamental de la célula para producir ATP, su principal fuente de energía (Weinberg et al., 2019).

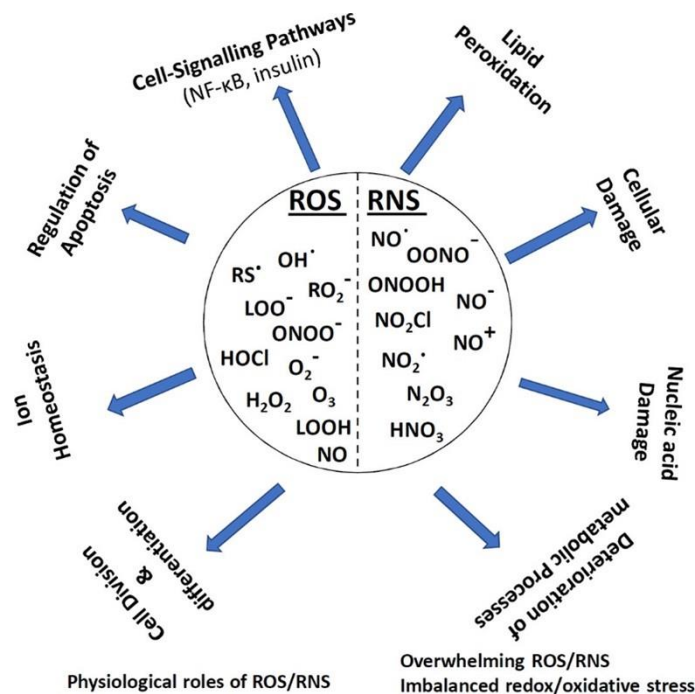


Figura 1: ROS y RNS y sus efectos en la célula.

Ilustración obtenida de (Kapoor et al., 2019)

De forma general, son esenciales niveles bajos de ROS en el organismo para promover una adecuada proliferación celular, actuar como segundos mensajeros en muchas cascadas sensibles a estos procesos oxidativos y como mediadores para la activación de las células.

Por el contrario, cuando tenemos unos niveles de ROS elevados en ciertos procesos, como con la fagocitosis, la infección o la inflamación, se provoca la acumulación de estas sustancias hasta niveles tóxicos, que tendrá como resultado el daño celular y cambios tanto estructurales como funcionales en algunas moléculas como pueden ser las proteínas, los lípidos o el ADN de la célula. Cualquier daño celular puede provocar la inhibición de una acción enzimática, un aumento de proteólisis, aumento o disminución de la capacidad de captación de las células; también podría originar una proliferación celular excesiva, lo que podría derivar en un tumor (San-Miguel and Martin-Gil, 2009; Weinberg et al., 2019).

Por tanto, en los sistemas biológicos tienen que estar en equilibrio las sustancias prooxidantes, productoras de ROS y RNS, y los antioxidantes. Si no se consigue neutralizar el exceso de radicales libres que se ha producido en el organismo con la acción directa de los antioxidantes, tendremos como resultado un estado de estrés oxidativo.

Si el organismo es incapaz de neutralizar dichas concentraciones, ese estrés oxidativo se convierte en un factor muy importante en el desarrollo de enfermedades crónicas como enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, diabetes y, la que es objeto del presente estudio, el cáncer (Prasad and Srivastava, 2020).

En el cuerpo humano se encuentran mecanismos de defensa contra esos radicales libres, basados en la acción de los antioxidantes, que pueden ser de **dos tipos según su mecanismo de acción**: (a) directos, tienen una vida corta y pueden ser suplementados durante el estrés oxidativo; y (b) indirectos, cuyos efectos fisiológicos serán más duraderos y que van enfocados a aumentar la capacidad antioxidante de las células. Sin embargo, también podemos clasificarlos en **tres tipos distintos según su origen**: (i) endógenos, como pueden ser la bilirrubina, la catalasa, el coenzima Q, el ácido alfa-lipoico; y, el más importante, el glutatión; (ii) naturales, como pueden ser el ácido ascórbico, los polifenoles, los beta-carotenos, la vitamina E y la vitamina A; y, por último, (iii) sintéticos, como NRF2, el selenio como mineral, y la *N*-acetil cisteína (Aggarwal et al., 2019).

El equilibrio oxidativo se restaura mediante la neutralización de las ROS, acción que está mediada por diferentes antioxidantes enzimáticos (enzimas junto con sus correspondientes sustratos) que actúan como preventivos, por ejemplo, la enzima superóxido dismutasa, la catalasa, el glutatión peroxidasa y la tiorredoxina; además de los sistemas antioxidantes no

enzimáticos, como son el glutatión, de origen endógeno; y las vitaminas A, C y E, de origen exógeno (Calvani et al., 2020; San-Miguel and Martin-Gil, 2009).

Dado que estas ROS pueden inducir procesos crónicos como el cáncer, es posible que los antioxidantes funcionen para equilibrar las concentraciones de ROS en el organismo y prevenir así este proceso canceroso. Además, hay diversos estudios que investigan si la administración de ciertos antioxidantes durante el tratamiento con quimioterapia puede producir beneficios como la reducción de los posibles efectos adversos que puedan inducir la quimio- o radioterapia (Khurana et al., 2018).

Por ello se formula la siguiente pregunta, ¿son los antioxidantes un suplemento adecuado para los pacientes tratados con quimio- o radioterapia, capaces de no afectar negativamente a la eficacia de estos tratamientos?

2. Objetivos

El objetivo principal del estudio es hacer una revisión bibliográfica sobre los antioxidantes y como utilizarlos en combinación con un tratamiento de quimio o radioterapia. En particular se abordarán los siguientes objetivos:

- Analizar de los principales sistemas de producción de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno en el organismo
- Clasificar los diferentes tipos de antioxidantes que podemos encontrar y cuáles son los más importantes o destacados en cada grupo.
- Estudiar la relación entre esos antioxidantes y las especies reactivas.
- Explicar la relación entre las especies reactivas y el cáncer
- Revisar la bibliografía en busca de interacciones, ya sean positivas o negativas, entre la administración de esos antioxidantes en la dieta del paciente y el tratamiento de quimio o radioterapia que pueda estar recibiendo.

3. Metodología

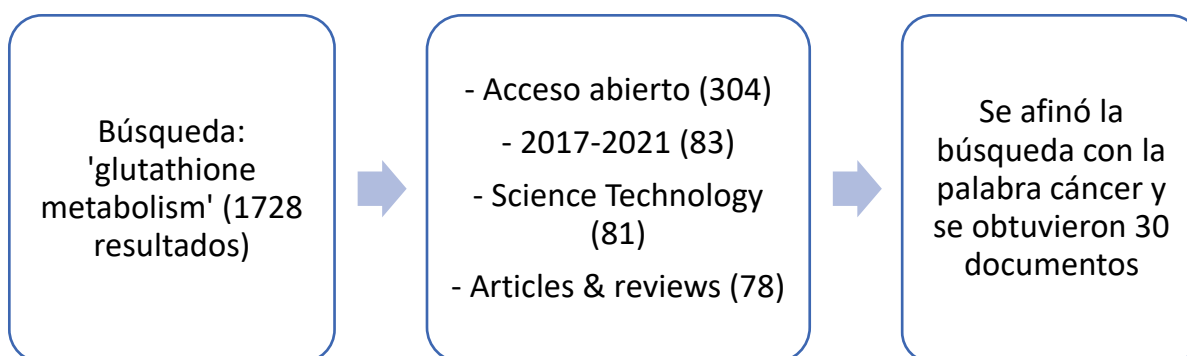
La presente revisión bibliográfica se ha basado en la búsqueda de artículos científicos desde febrero hasta junio de 2021, a través de la plataforma *Web of Science*, de donde se han obtenido la mayor parte de los artículos referenciados. También se han usado plataformas como *Science Direct* o *Google Scholar* para ampliar la búsqueda bibliográfica para esta revisión. Para almacenar la información recopilada se ha utilizado el gestor de referencias *Mendeley*.

El idioma que se ha utilizado principalmente es el inglés, ya que es la lengua más empleada en el ámbito científico, aunque también hay algunas referencias en español. A la hora de hacer la búsqueda se eligieron palabras o frases como 'reactive oxygen species', 'antioxidant', 'cancer', 'free radicals', 'oxidative stress', 'mechanism against ROS', 'redox biology', que permitieron ir recopilando trabajos de interés para el presente Trabajo de Fin de Grado.

Se eligieron criterios de inclusión para la selección, entre ellos: que fueran artículos de acceso abierto, de los últimos 5 años (2017-2021), que los trabajos fueran revisiones o artículos y que pertenecieran a las categorías *Science Technology*, *Biochemistry molecular biology* o *Chemistry multidisciplinary*. Además, se añadieron palabras para afinar la búsqueda como *chemotherapy*, *mitochondrial electron transport chain*, *mitochondria respiratory chain*, *peroxisomes*, *endoplasmatic reticulum*, *polyphenol*, *carotenoids*, *glutathione*, etc.

Al finalizar la búsqueda se ordenaron por el número de veces citado y antes de seleccionar el artículo se miraba el impacto de la revista y solo se seleccionaron aquellos que se publicaron en revistas que pertenecían al cuartil 1 (Q1) de su(s) categoría(s) y algunos publicados en revistas pertenecientes al Q1 para algunas de sus categorías y al Q2 para otras. Una vez seleccionados, se aceptaban o rechazaban tras una breve lectura del resumen y/o la introducción y en otras ocasiones del documento al completo, para ver su adecuación a la temática del estudio que aquí se presenta.

A modo de ejemplo del proceso se introduce la frase *glutathione metabolism* como título, obteniendo 1728 resultados. Se filtró únicamente los que son de acceso abierto, reduciendo el número a 304, se seleccionan desde el año 2017 al 2021, quedando el número reducido a 83 documentos. Sólo se eligen archivos de la categoría *Science Technology* (81 documentos) y que sean artículos y revisiones, obteniendo un total de 78 artículos. Por último, se filtró por la palabra cancer, reduciéndose el número a 30 documentos, de los cuales 26 eran artículos y 4 revisiones bibliográficas.



4. Discusión y resultados

4.1. Radicales libres y su generación de forma endógena

Los radicales libres, formados por ROS y RNS, están produciéndose continuamente en el organismo por diferentes orgánulos celulares como son principalmente la mitocondria, los peroxisomas y el retículo endoplasmático. El retículo endoplasmático es el mayor proveedor de ROS en el citosol de la célula, y las principales fuentes de producción de ROS en las células normales y cancerosas las conforman las NADPH oxidasas y la cadena transportadora de electrones presente en la mitocondria.

A continuación, se muestran los diferentes sistemas productores de ROS en el organismo y cómo funcionan para así poder entender cómo actúan posteriormente los sistemas antioxidantes para combatir el posible estrés oxidativo que puede generarse.

4.1.1. Cadena transportadora de electrones en la mitocondria

La mitocondria es un orgánulo muy importante que controla varios procesos fisiológicos en el organismo, vitales para su funcionamiento, como son el control de la producción de energía, la cadena transportadora de electrones, la señalización celular, la apoptosis y la programación de muerte celular; por ello, cualquier defecto mitocondrial puede afectar negativamente a las células, provocando alguna disfunción (Kausar et al., 2018).

El 1-2% del oxígeno total diario consumido va a la producción de ROS, siendo la mitocondria la mayor fuente de ROS intracelular, generando alrededor del 90% de las especies reactivas de oxígeno. Por ello es necesario conocer la estructura de la mitocondria para entender como sucede este proceso (Aggarwal et al., 2019).

En este orgánulo existe una doble membrana, compuesta por la membrana externa, que es la más permeable, lo cual permite el paso de moléculas pequeñas e iones a través del poro; y, la membrana interna, que es muy impermeable y es la principal barrera protectora entre la matriz mitocondrial y el citosol. La cadena transportadora de electrones se encuentra en la membrana interna y está formada por 4 complejos multienzimáticos, que se observan en la Figura 2 (Konigsberg Fainstein, 2008), cada uno de los cuales contribuyen de diferente manera a la formación de ROS (Kausar et al., 2018; Narayanan et al., 2020).

Todos estos complejos conducen un gradiente electroquímico de electrones a través de la membrana, que provienen del nicotinamida adenin dinucleótido reducido, NADH, producido en el ciclo de Krebs durante la oxidación de ciertos nutrientes y cuyo aceptor final es el oxígeno. Esto tendrá como consecuencia final la generación de adenosin-trisfosfato, ATP, a través de la ATP-sintasa.

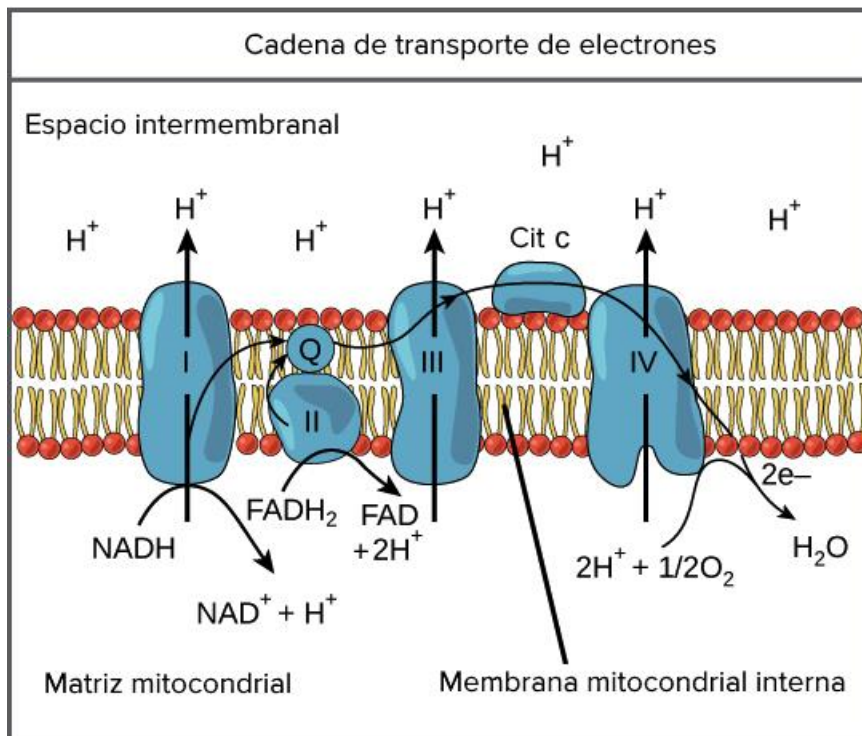


Figura 2: Estructura de la cadena respiratoria mitocondrial, donde se observan los 4 complejos multienzimáticos que la componen.

Ilustración obtenida de: <https://es.khanacademy.org/science/ap-biology/cellular-energetics/cellular-respiration-ap/a/oxidative-phosphorylation-etc>. Último acceso 11/6/2021

El paso de electrones hará que los protones se trasladen de la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembrana y ese cambio de potencial será utilizado por la ATP-sintasa para sintetizar ATP a partir de ADP y fosfato (Konigsberg Fainstein, 2008).

Estos electrones son la mayor fuente de $O_2\bullet^-$ y otras ROS que se producirán en la mitocondria. Cualquier mutación en uno de estos complejos derivará en el aumento de los niveles de ROS, lo que contribuye a la proliferación celular descontrolada o metástasis, en definitiva, pueden producir cáncer (Narayanan et al., 2020).

El complejo I, también conocido como NADH deshidrogenasa, es uno de los complejos más voluminosos y cataliza la transferencia del electrón desde el NADH a la ubiquinona, acompañada de un movimiento de protones desde la matriz mitocondrial al espacio intermembrana, lo que induce la formación de H₂O₂. Esta ubiquinona es soluble, por lo que se considera transportador móvil de los electrones hasta el complejo III (Kausar et al., 2018; Konigsberg Fainstein, 2008; Narayanan et al., 2020).

El complejo II, el más pequeño de los complejos, o también conocido como succinato deshidrogenasa, es otra vía de entrada de los electrones con destino al complejo III, por lo que

su función también es reducir la ubiquinona, en este caso a través de la reducción del succinato a fumarato, proceso que tiene lugar durante el ciclo de Krebs. Sin embargo, en este complejo no se produce flujo de protones, por ello no se asocia a la generación de ese potencial. Lo que se conoce del complejo II es que está compuesto por 4 subunidades, SDHA, SDHB, SDHC y SDHD, las cuales son objeto de mutaciones, lo que puede provocar una disfunción en la cadena respiratoria, provocando un aumento de ROS (Kausar et al., 2018; Konigsberg Fainstein, 2008).

El complejo citocromo c oxidorreductasa es el complejo III de la cadena y recibe los electrones de la ubiquinona que los transportaba para cederlos al citocromo c. Este complejo está conformado por 11 subunidades proteicas y un centro Fe-S, dos grupos hemo tipo b y un grupo hemo tipo c_1 . Parte de esos electrones serán transferidos al centro Fe-S, de ahí al grupo hemo c_1 y, por último, al citocromo c, otro transportador soluble como la ubiquinona, que los transfiere al complejo IV. El resto de los electrones son reciclados por el grupo hemo tipo b, ayudando a ese potencial de protones que utilizará la ATP-sintasa. Las mutaciones en este complejo también pueden contribuir a desarrollar un cáncer, ya que están asociadas a un incremento de la producción de ROS y a la resistencia apoptótica (Konigsberg Fainstein, 2008; Narayanan et al., 2020).

El complejo IV o citocromo c oxidasa será el encargado de que los electrones que vienen de la cadena respiratoria utilicen el gradiente de protones que hay en la matriz y se unan al oxígeno singlete para formar H_2O y terminan así el proceso de formación de ATP. Este complejo es crucial para la generación de energía y al observarse que algunos tumores necesitan más cobre, puede provocarse la inhibición del complejo IV reduciendo la concentración de este componente, ayudando así a que la célula cancerosa no tenga energía suficiente para sobrevivir y proliferar (Konigsberg Fainstein, 2008; Narayanan et al., 2020).

4.1.2. Retículo endoplasmático

El retículo endoplasmático es una red intracelular de membranas que se ve involucrada en una variedad de procesos fisiológicos como la síntesis de proteínas, proceso postranscripcional, plegamiento de proteínas y transporte de las mismas, además de mantener la homeostasis del Ca^{2+} y la síntesis de fosfolípidos (Lin et al., 2019; Narayanan et al., 2020).

Principalmente su función es transportar e integrar proteínas, además de ayudarlas al plegamiento. Si se produce una disfunción del retículo endoplasmático, la proteína no plegará adecuadamente, lo que llevará a una deficiencia energética por parte de la célula, desencadenando una alteración de los procesos de oxido-reducción de la célula. Cuando se detecta una disfunción de este tipo, la célula tiene mecanismos para combatirlo como activar la

respuesta a las proteínas desplegadas (en inglés, *unfolded protein reaction*, UPR) (Lin et al., 2019).

El retículo endoplasmático, que se muestra en la figura 3 (Maher et al., 2016), es importante en el ambiente redox de la célula, ya que proporciona dos grandes fuentes de ROS para el organismo. Por un lado, una de las mayores fuentes de ROS es la enzima NADPH oxidasa 4 (NOX4); y, por otro lado, la segunda fuente de ROS es la vía de plegamiento de proteínas ERO1 α -PDI (retículo endoplasmático oxidorreductasa 1 α – proteína disulfuro-isomerasa).

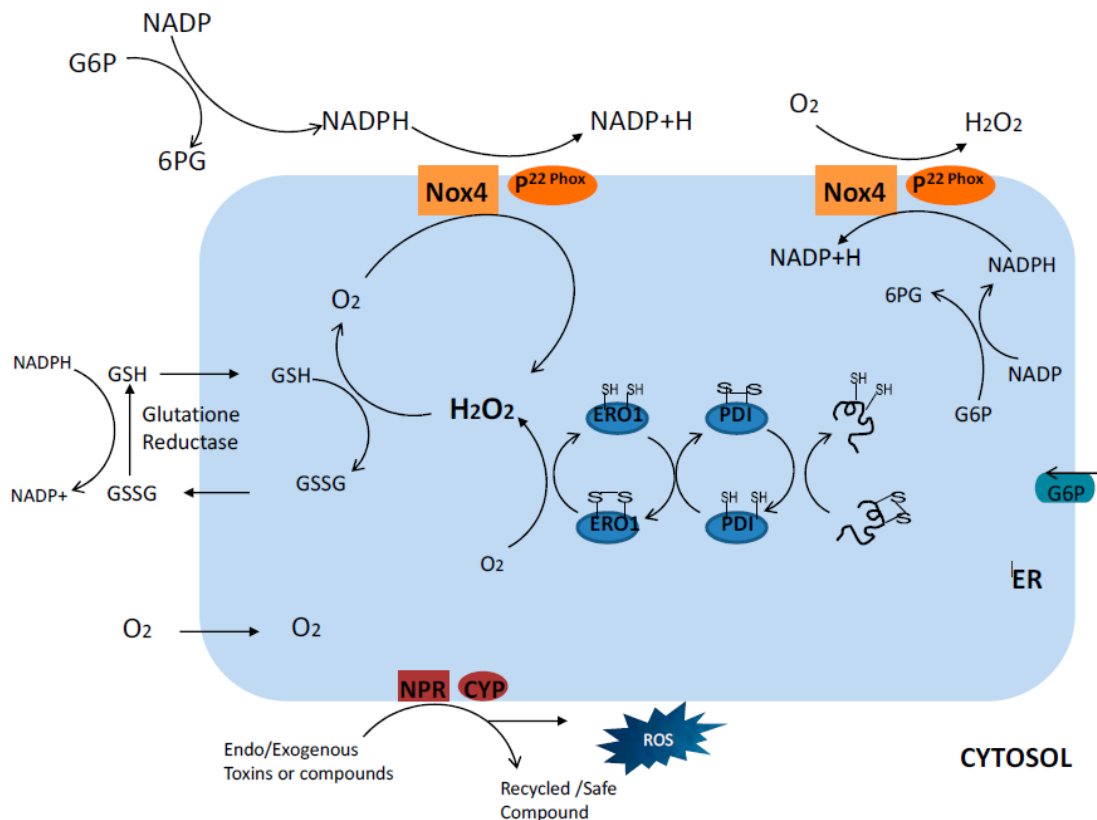
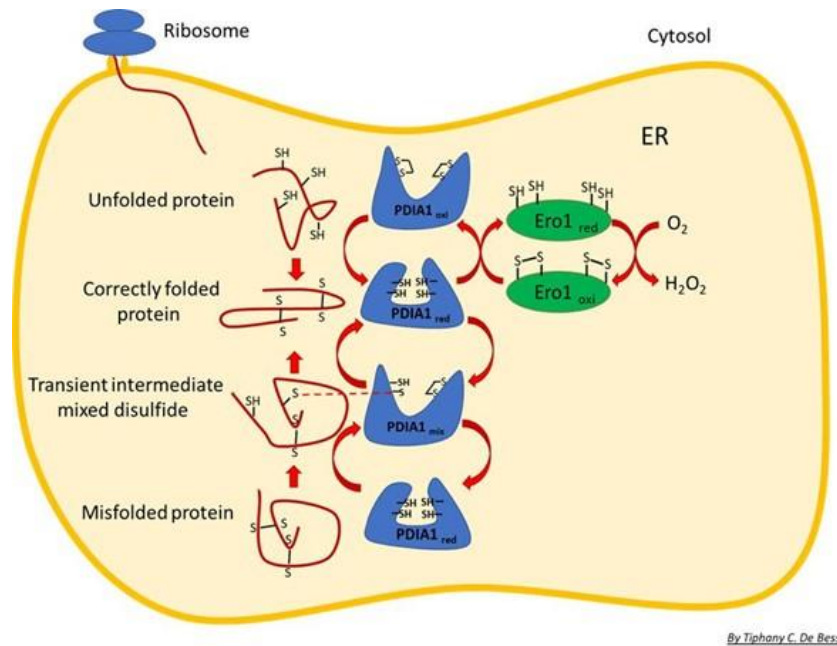


Figura 3 Esquema del retículo endoplasmático donde se muestran dos fuentes de ROS, NOX4 y ERO1 α

Ilustración obtenida de (Maher et al., 2016)

PDI es una de las proteínas más abundantes en el retículo endoplasmático y encabeza la familia de proteínas imprescindibles para el plegamiento de estas. Todas las proteínas de esta familia comparten al menos un dominio de tiorredoxina, y este dominio cataliza una reacción de intercambio tiol-disulfuro entre restos de cisteínas, lo que hace que se formen y se rompan puentes disulfuro inter e intramoleculares en las proteínas del retículo. Esta reacción de oxidorreducción también requiere la actividad de la enzima ERO1 α , que da como subproducto de la reacción H₂O₂, como puede observarse en la Figura 4.



By Tiphany C. De Besso

Figura 4 Función de PDI en el plegamiento de las proteínas en presencia de ERO1 α , donde se obtiene como subproducto H₂O₂

Ilustración obtenida de: https://en.wikipedia.org/wiki/Protein_disulfide-isomerase#/media/File:PDIA1.jpg Último acceso: 11/6/2021

En condiciones normales, el H₂O₂ será neutralizado por los antioxidantes que posee la propia célula como mecanismo de defensa frente al estrés oxidativo, por ejemplo, por acción de la peroxirredoxina 4 presente en el retículo. Sin embargo, si la célula está sufriendo un desequilibrio entre ROS y antioxidantes, ese H₂O₂ tenderá a acumularse, aumentando aún más el estrés oxidativo (Narayanan et al., 2020; Yoboue et al., 2018).

4.1.3. Peroxisomas

Los peroxisomas son pequeños orgánulos con una membrana simple y que carecen de ADN propio, a diferencia de las mitocondrias, que están localizados en el citoplasma de la mayor parte de las células eucariotas, excepto en las células germinales y eritrocitos. Morfológica y metabólicamente hablando, los peroxisomas tienen un alto grado de plasticidad, ya que sus funciones varían según el tejido en el que se encuentren y las diferencias en el ambiente celular en el que se hallen (Narayanan et al., 2020; Walker et al., 2021).

Estos orgánulos involucrados en muchos procesos catabólicos y anabólicos esenciales para el desarrollo y el mantenimiento de la salud: la oxidación de los ácidos grasos, función que comparte con las mitocondrias, y el metabolismo del H₂O₂ resultante, son dos de las funciones más importantes que tienen los peroxisomas. También tienen funciones esenciales como la detoxificación y la síntesis de fosfolípidos, del ácido biliar y del colesterol.

Los peroxisomas contienen más de 50 enzimas que cumplen una gran gama de procesos metabólicos y homeostáticos dentro de la célula. Como parte de su actividad normal, muchas enzimas de las presentes en el peroxisoma producen ROS y RNS como productos de ese metabolismo. La mayoría de ellas son oxidasas, a partir de las cuales se genera H_2O_2 al oxidar sus sustratos.

Sin embargo, contiene otras enzimas, como la catalasa, que utiliza ese H_2O_2 sintetizado para detoxificar o/y oxidar otros sustratos como los alcoholes, el formaldehído, los polifenoles y el ácido fórmico. El radical anión superóxido ($O_2^{\bullet-}$) y el H_2O_2 son generados por el peroxisoma, pero no son los únicos ROS, ya que también se genera el radical hidroxilo ($HO\bullet$) mediante la reacción de Fenton. Además, el radical anión superóxido puede reaccionar con óxido nítrico ($NO\bullet$), formando el anión peroxinitrito ($ONOO^-$). Este junto al radical hidroxilo son altamente reactivos y, por tanto, pueden provocar un alto desequilibrio oxidativo (Walker et al., 2021).

4.2. Antioxidantes y sus tipos

4.2.1 Endógenos

4.2.1.1. Bilirrubina

La bilirrubina es uno de los metabolitos más usados en la medicina clínica, sus niveles en sangre se han utilizado para el diagnóstico de enfermedades tales como los desórdenes hepato biliares, la anemia hemolítica o la diseritropoyesis (Vasavda et al., 2019).

Se genera, como se puede observar en la Figura 5 (Weaver et al., 2018), a partir de la descomposición del grupo hemo presente en las hemoproteínas y que se libera durante el catabolismo de los eritrocitos. Este anillo hemo se rompe por acción de la enzima hemo-oxigenasa, dando como producto biliverdina, molécula que será reducida a bilirrubina por la enzima biliverdina reductasa. Esta ruta sintética se ha propuesto que actúa como un ciclo de reducción de ROS en el que se reutiliza la bilirrubina, que se oxida a biliverdina. Este proceso circular es capaz de manejar el estrés oxidativo y se ve como un mecanismo de la célula para mantener sus condiciones ideales.

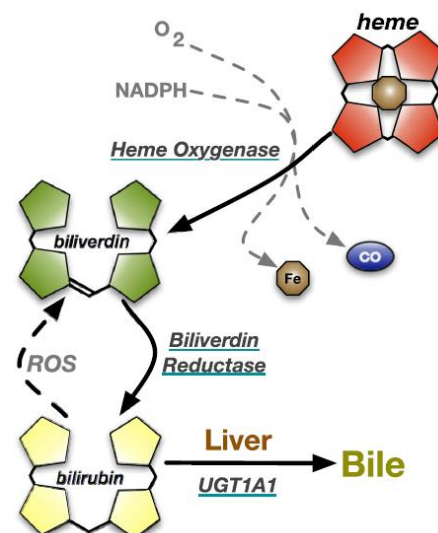


Figura 5: Esquema de descomposición del grupo hemo hasta bilirrubina.

Imagen obtenida de (Weaver et al., 2018).

Sin embargo, si la bilirrubina no se oxida a biliverdina, se conjuga con el ácido glucurónico en los hepatocitos por mediación de la UDP-glucuronosiltransferasa-1A1 (UGT1A1), para hacerse más soluble y poder excretarse por la vía biliar. Una vez en el intestino, la bilirrubina conjugada se reduce por la microflora a urobilinógeno y más adelante se metaboliza a estercobilina y urobilina, que serán expulsadas por heces y orina.

Aun así, la bilirrubina no es solo un producto de desecho del metabolismo del grupo hemo, sino que tiene una función antioxidante cuando actúa protegiendo a los lípidos frente a la oxidación. En las últimas décadas se la ha catalogado como protector con un papel importante frente a la inflamación, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, los síndromes metabólicos, la obesidad y, en concreto, contra los desórdenes crónicos del hígado, como la esteatosis (Weaver et al., 2018).

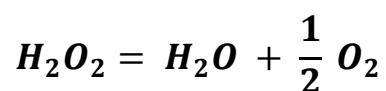
4.2.1.2. Catalasa

Como productos del metabolismo celular tenemos varias especies reactivas de oxígeno como son el superóxido ($O_2^{\bullet-}$), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo (HO^{\bullet}). Por ello, las células cuentan con varios mecanismos antioxidantes para eliminar estos productos de desecho, como por ejemplo la enzima catalasa, que es responsable de la eliminación del H_2O_2 , que es una de las ROS más estables, pero que puede reaccionar dando lugar a otras ROS mucho más reactivas, y por tanto peligrosas, para el organismo.

El principal factor que hace tóxico al H_2O_2 es su alta capacidad de difusión a través de las membranas, ya que una vez dentro de la célula puede reaccionar con metales de transición y formar radicales hidroxilo, que es una de las ROS más reactivas que se conocen (Konigsberg Fainstein, 2008).

Esta enzima está presente en casi todas las células expuestas a la presencia de oxígeno y está localizada principalmente en los peroxisomas, aunque también está presente en el citoplasma celular y en los eritrocitos (Konigsberg Fainstein, 2008; Narayanan et al., 2020). Esta enzima está constituida por cuatro subunidades idénticas, además de una región *N*-terminal para la acción enzimática, una región de barril β que le confiere la estructura tridimensional, una región para la unión de los grupos hemo y una región de α -hélice para la unión de NADPH (Kim et al., 2019).

La catalasa convierte el H_2O_2 en H_2O y O_2 .



Esta reacción se da en dos pasos usando los grupos hemo, el primero es la heterólisis o rotura del enlace O-O, en la que se transfieren dos electrones de la enzima a un oxígeno del H₂O₂ formando H₂O. Al producto de esta reacción se le conoce como compuesto I y está formado por un ferroxilo y un radical catiónico porfirínico. Este compuesto I se reduce por otra molécula de H₂O₂, dando como producto final agua y una molécula de oxígeno (O₂) (Kim et al., 2019; Konigsberg Fainstein, 2008).

Otra de sus funciones es la regulación de algunas vías durante la proliferación o la migración celular. En las células cancerosas esta enzima ha sido encontrada a altas concentraciones en la membrana plasmática y algunas veces en la matriz extracelular, en varios carcinomas, leucemia mieloide, cáncer de estómago o cáncer de piel (Kim et al., 2019; Narayanan et al., 2020).

4.2.1.3. Coenzima Q

La coenzima Q10 es un elemento esencial en la cadena transportadora de electrones presente en la mitocondria y además actúa como antioxidante en las membranas y con las lipoproteínas. Esta coenzima 10, también conocida como ubiquinona, es un elemento esencial en la cadena transportadora de electrones (ETC), cuya función consiste en transportar los electrones desde los complejos I y II al complejo III para proveer energía para el paso del protón al espacio intermembrana, como se ha comentado con anterioridad (Hernández-Camacho et al., 2018).

Dada la importancia de la coenzima Q10 en la ETC y sabiendo la importancia de esta última en la formación de ROS, se deduce que la coenzima Q10 tiene un papel importante en la formación de estos radicales libres y por tanto de su influencia en el cáncer.

4.2.1.4. Ácido alfa-lipoico

El ácido alfa lipoico es un cofactor esencial para el metabolismo de la mitocondria y gracias a su puente disulfuro proporciona una fuente de poder reductor que es requerido para la catálisis de las α -cetoácido deshidrogenasas mitocondriales y para la regulación redox-dependiente de muchos complejos enzimáticos. Todo esto hace al ácido alfa-lipoico esencial para el crecimiento de la célula, la oxidación de los carbohidratos y aminoácidos, además de para la regulación del ambiente redox en la mitocondria, lo que va directamente relacionado con la formación de radicales libres (Solmonson and DeBerardinis, 2018).

4.2.1.5. Glutación (GSH)

El glutati6n reducido (GSH), o γ -1-glutamyl-1-cisteína-glicina, esquematizado en la figura 6, es un antioxidante que actúa reaccionando con los radicales libres y detoxificando así a las

células. Este antioxidante es sintetizado en el citosol en casi el 90% de su concentración, y posteriormente difundido al resto de orgánulos. El 10% restante es sintetizado en la mitocondria, donde reacciona con las ROS y previene la apoptosis (Bansal and Celeste Simon, 2018). GSH es uno de los antioxidantes no enzimáticos en mayor proporción en el organismo y se sintetiza por una condensación secuencial de los aminoácidos glutamato, cisteína y glicina mediante dos reacciones ATP-dependientes. En condiciones fisiológicas el glutatión reducido es la forma presente en mayor concentración; sin embargo, en caso de estrés oxidativo se convierte en glutatión oxidado, también denominado glutatión disulfuro (GSSG). La presencia del residuo cisteína es el que permite el paso de glutatión reducido a glutatión disulfuro mediante una reacción de intercambio tiol-disulfuro.

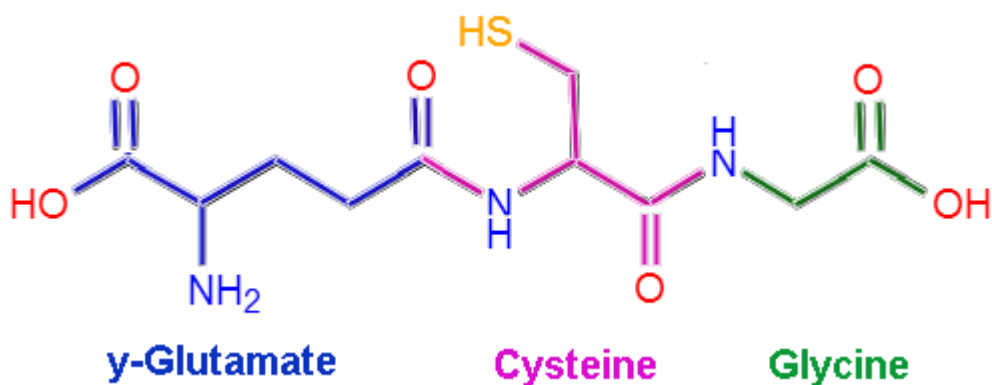


Figura 6: Fórmula química del glutatión

Ilustración obtenida de: <https://www.lifeder.com/glutation/> Último acceso: 11/6/2021

Este antioxidante es muy importante en muchos procesos como la proliferación celular, la diferenciación y, lo más importante, durante el estrés oxidativo. GSH es un cosustrato de la enzima glutatión peroxidasa, una enzima que reduce los hidroperóxidos, incluyendo el peróxido de hidrógeno y los peróxidos lipídicos (Miess et al., 2018). Juega un papel fundamental en la reacción con el radical anión superóxido, la regeneración de antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos y en la actividad de la glutatión-S-transferasa, que actúa en la detoxificación de sustratos xenobióticos o productos provenientes del estrés oxidativo. También es relevante en la catálisis de glutarredoxina, que reduce los sustratos disulfuro (Bansal and Celeste Simon, 2018; Desideri et al., 2019).

El papel del glutatión en el cáncer es, por consiguiente, fácil de deducir, ya que las células cancerosas presentan altos niveles de ROS. En una situación de estrés oxidativo los altos niveles de ROS deben ser compensados de forma natural con los antioxidantes endógenos, entre ellos el glutatión; sin embargo, si no se consigue esa neutralización por medio de antioxidantes, las

ROS provocarán daño a nivel de ADN, lo que conlleva al desarrollo de cáncer entre otros procesos. Por otro lado, los antioxidantes pueden tener un papel dual en el cáncer ya que pueden proteger la homeostasis celular o pueden promover la proliferación de las células cancerosas para evitar las vías de activación que lleven a la apoptosis (Desideri et al., 2019).

4.2.2. Exógenos

4.2.2.1. Naturales

- Ácido ascórbico

El ácido ascórbico, representado en la Figura 7, también conocido como vitamina C, es un tipo de vitamina hidrosoluble presente de forma natural en muchos alimentos como pueden ser los cítricos, los chilis verdes, las guayabas, los pimientos morrones, las grosellas negras, el tomillo, el perejil, los kiwis, entre otros.

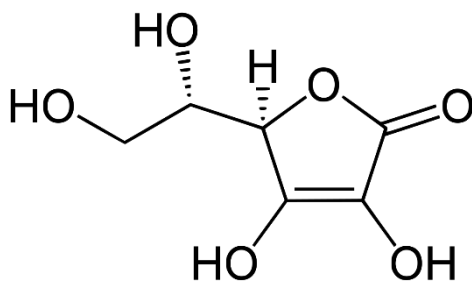


Figura 7: Estructura del ácido ascórbico

Ilustración obtenida de:

https://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido_asc%C3%B3rbico#/media/Archivo:L-Ascorbic_acid.svg Último acceso: 11/6/2021)

Tiene un alto poder antioxidante y actúa como cofactor en muchos procesos biosintéticos, en regulación de enzimas que intervienen en la expresión génica y también contribuye al sistema inmune del cuerpo, estimulándolo (Satheesh et al., 2020).

El anión ascorbato, base conjugada del ácido ascórbico, está presente de forma natural en el citosol, cloroplastos, vacuolas, mitocondrias y en la matriz extracelular de muchas plantas. Suele estar presente en el torrente sanguíneo en una concentración de 50-100 μM en sujetos sanos. A concentraciones fisiológicas tiene acción antioxidante y participa en reacciones cíclicas que tienen un papel importante en la degradación del H_2O_2 y actúa como barrera de protección frente al daño oxidativo causado por los radicales libres en diferentes compartimentos celulares (Blaszczak et al., 2019; Macan et al., 2019).

Se trata de un potente donador de electrones y esos electrones donados por la vitamina C pueden reducir sustancias oxidantes y las ROS. Sin embargo el ácido ascórbico también puede reducir ciertos metales como el hierro y el cobre y con ello liberar anión superóxido o peróxido

de hidrógeno, que van a promover la formación de ROS, por ello, en ciertas condiciones el producto final de la vitamina C puede generar sustancias oxidantes, que es lo contrario a lo que buscamos (Satheesh et al., 2020).

- Polifenoles

La contaminación ambiental, la radiación, los químicos, las toxinas, los alimentos fritos, procesados o picantes, así como el estrés físico son factores que influyen a la hora del aumento en el nivel de ROS, sustancias que desencadenan estrés oxidativo por los mecanismos ya explicados en puntos anteriores (Aryal et al., 2019).

La dieta es un factor muy importante en la prevención de los procesos de estrés oxidativo y una de las medidas más recomendadas es llevar una dieta adecuada, siendo la dieta mediterránea un buen ejemplo de alimentación antioxidante, de la cual los fitonutrientes son la base de mucho de sus alimentos. Dentro de estos fitonutrientes encontramos los polifenoles (Leri et al., 2020).

Podemos dividir los polifenoles en flavonoides (Figura 8) y no flavonoides y dentro de los primeros se encuentran los flavonoles, flavonas, flavandioles, antocianinas, chalconas y taninos condensados (Figura 9), que se diferencian en el número de grupos hidroxilo (-OH) que presentan las moléculas y en la naturaleza y posición de los demás sustituyentes (Leri et al., 2020).

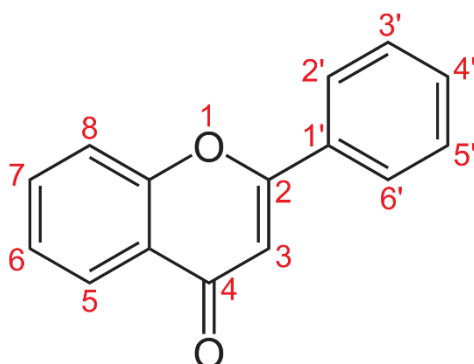


Figura 8 Estructura básica de los flavonoides

Ilustración obtenida de: https://es.wikipedia.org/wiki/Flavonoide#/media/Archivo:Flavon_num.svg

Último acceso (11/6/2021)

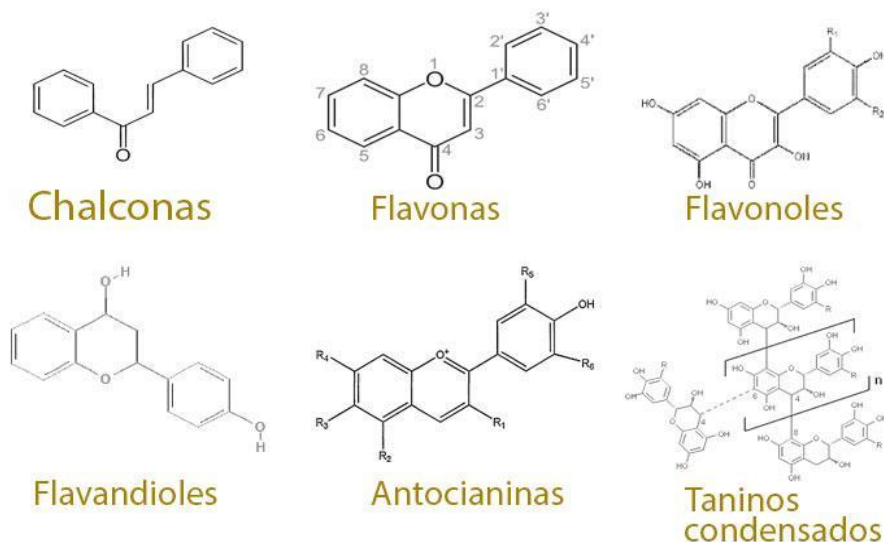


Figura 9: Clasificación de los distintos flavonoides

Ilustración obtenida de: <https://www.flavonoides.org/> Último acceso 11/6/2021

Estos polifenoles han demostrado tener acción quimiopreventiva en tumores además de actuar modulando el sistema inmune. Todo ello es posible gracias a los cambios que producen en el ambiente redox, además de modular enzimas y vías de señalización celular (Durazzo et al., 2019). Pueden actuar de forma directa sobre enzimas, proteínas, receptores y otros elementos de las rutas de señalización, y lo hacen con modificaciones en el ADN, en concreto actuando sobre la cromatina, sustancia fundamental para la formación de los cromosomas, con lo cual si la célula no tiene ADN no puede proliferar, ayudando así a prevenir el cáncer (Leri et al., 2020).

La actividad también puede ser indirecta, ayudando a incrementar la expresión de los genes que generan enzimas con actividad antioxidante u ofreciendo protección a otros antioxidantes como son la vitamina C o los α -tocoferoles, para que estos puedan ejercer su acción (Żwieręto et al., 2020).

- Carotenoides

Están compuestos por 40 átomos de carbono constituidos por la unión de 8 grupos isoprenos unidos covalentemente. Son, por tanto, tetraterpenos formados por una cadena poliénica central con nueve dobles enlaces y una variedad de grupos terminales que le confieren las diferentes propiedades a cada compuesto (Hassan et al., 2019). Pueden ser estructuras totalmente lineales o tener anillos en un extremo o en ambos, los cuales pueden contener grupos hidroxilos, cetonas u otros.

Los carotenoides son pigmentos lipofílicos que se sintetizan en plantas, hongos, algas y bacterias. En las plantas contribuyen a la fotosíntesis y las protegen del daño de la luz solar. Al

ser pigmentos, son los responsables de los colores rojo, naranja, rosa y amarillo en las hojas de las plantas, frutas y vegetales (Elvira-Torales et al., 2019). Esa lipofilia, la cual es característica de los carotenoides, se ve afectada también por la presencia o el número de grupos funcionales como el grupo carbonilo o hidroxilo (Hassan et al., 2019).

En sangre se encuentran muchos tipos de carotenoides, pero hay seis que son los más abundantes, Figura 10 (Meléndez-Martínez, 2019): licopeno, luteína, β -caroteno, β -criptoxantina, α -caroteno y zeaxantina. Además, esos carotenoides se dividen en dos grupos, los que tienen actividad de provitamina A (β -caroteno y β -criptoxantina) y los que no tienen actividad de provitamina A (licopeno y luteína).

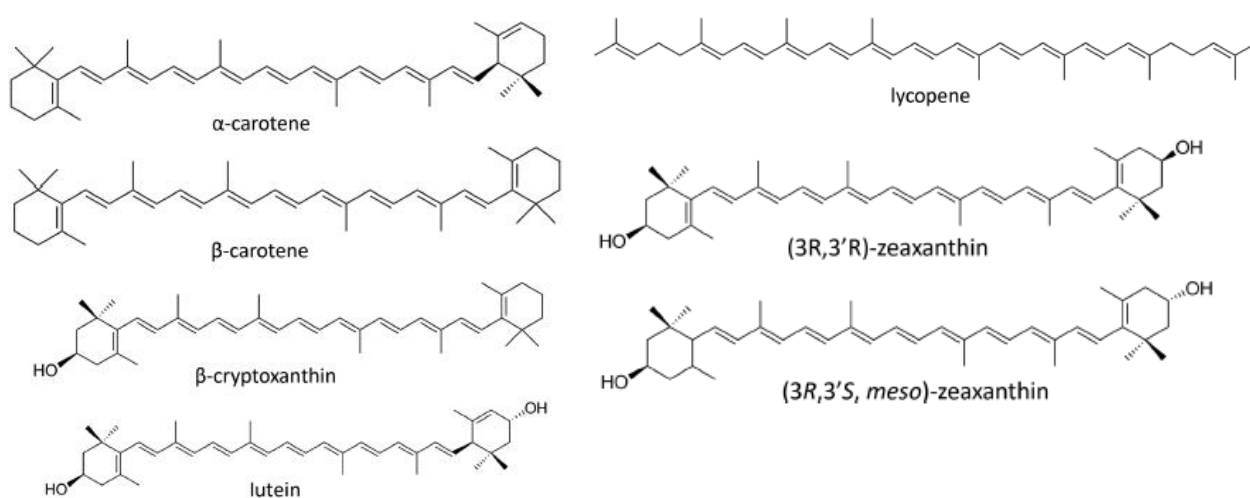


Figura 10: Carotenoides más abundantes en la dieta del ser humano.

Ilustración obtenida de (Meléndez-Martínez, 2019)

Las frutas y verduras son las principales fuentes de carotenoides en la dieta del ser humano, siendo el β -caroteno el más abundante. Este podemos encontrarlo en las frutas y verduras de colores amarillo, naranja y verde oscuro, como pueden ser la zanahoria, la calabaza, las espinacas, la papaya, el mango, los albaricoques y las patatas. Además, al β -caroteno, también se le conoce como provitamina A. Esta provitamina A tiene función antioxidante, al igual que la vitamina A preformada, que podemos encontrar en productos de origen animal, y que tiene que pasar a su metabolito activo, el ácido retinoico (Borel and Desmarchelier, 2017; Cantorna et al., 2019).

El licopeno, el segundo carotenoide más abundante en la dieta, es el responsable del pigmento rojizo o rosa de los alimentos, pudiendo encontrarlo en los tomates, la sandía, la papaya, el pomelo y, de nuevo, los albaricoques (Elvira-Torales et al., 2019). Este último

carotenoide, el licopeno, es dos veces más efectivo en eliminar al oxígeno singlete que el β -caroteno y diez veces más efectivo que el α -tocoferol (Przybylska, 2020).

La actividad antioxidante de los carotenoides está basada en su sistema de dobles enlaces, lo que permite que exista resonancia y por ello se mantenga la estructura del carotenoide, aunque haya modificaciones. Los carotenoides pueden actuar tanto como fotoprotectores, al suprimir al oxígeno singlete generado en las células transformándolo en moléculas de oxígeno en estado fundamental, o, actuando directamente como neutralizador de los radicales libres mediante 3 tipos de reacciones Figura 11 (Konigsberg Fainstein, 2008): (1) transfiriéndoles electrones para formar un aducto; (2) donando hidrógeno para formar radicales estables o (3) por adición para formar otras especies radicalarias más estables (Hassan et al., 2019; Konigsberg Fainstein, 2008).

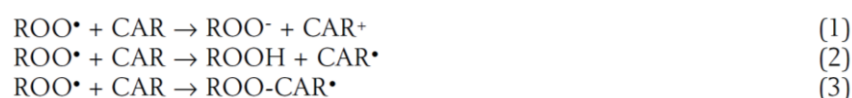


Figura 11 Reacciones de los carotenoides para neutralizar los radicales libres

Ilustración obtenida de (Konigsberg Fainstein, 2008)

- Vitamina E

Vitamina E, representada en la Figura 12, es el término acuñado para referirse a cuatro tipos de tocoferoles y a cuatro tipos de tocotrienoles (α , β , γ y δ , en ambos grupos). Sin embargo, solo el α -tocoferol es el que cumple los requerimientos nutricionales en humanos y el que se encuentra en mayor proporción (Lee and Han, 2018). En su estructura todos poseen un núcleo heterocíclico oxigenado, el núcleo cromano con un sustituyente hidroxilo, además de contar también con grupos metilos y una cadena lateral de origen terpénico (Konigsberg Fainstein, 2008).

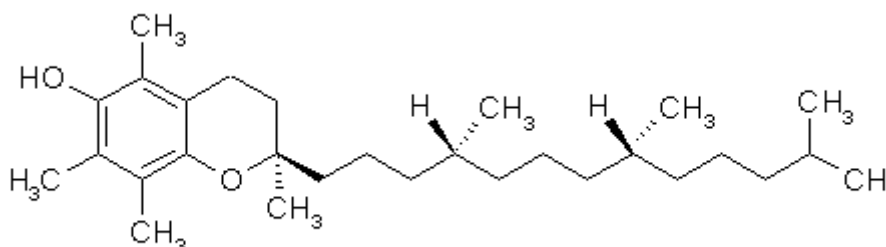


Figura 12: Estructura química de la vitamina E

Ilustración obtenida en: https://es.wikipedia.org/wiki/Vitamina_E#/media/Archivo:RRR_alpha-tocopherol.png

Último acceso (11/6/2021)

La mayor fuente de vitamina E son los aceites vegetales: el aceite de girasol, de maíz, de soja, de nueces, de palma, de algodón y de germen de trigo, siendo, el aceite de girasol, uno de los más ricos en α -tocoferol.

La vitamina E es un antioxidante liposoluble que protege a los ácidos grasos poliinsaturados de la oxidación por la eliminación de los radicales peróxidos, regula la producción de las ROS y las RNS y modula las señales de transducción. También actúan inhibiendo la actividad de la protein-quinasa C, lo que inhibe con ello la agregación plaquetaria y reduce la proliferación de células como monocitos, macrófagos y neutrófilos (Lee and Han, 2018).

En la prevención del cáncer, actúan ayudando a proteger las membranas frente al daño oxidativo de los radicales libres, además de bloquear la formación de las nitrosamidas, que son agentes cancerígenos que se generan por los nitritos ingeridos en la dieta (Konigsberg Fainstein, 2008).

4.2.2.2. Sintéticos

- NRF2

Nrf2 (nuclear Factor erythroid 2-related factor 2) o también conocido como factor nuclear eritroide 2, juega un papel fundamental en el ambiente antioxidante de la célula (Chakraborty et al., 2019). En condiciones de estrés oxidativo se desplaza al núcleo e induce la respuesta de elementos antioxidantes como el glutatión o la tiorredoxina.

El papel exacto de Nrf2 en el cáncer no está claro, ya que cuenta con una dualidad: por un lado, se ha demostrado que las concentraciones de Nrf2 están reguladas en varios cánceres, ya sea por metilación del ADN en la región promotora de Keap1, por activación del mismo Nrf2 o mutaciones en el dominio Keap1. Además, los niveles basales de Nrf2 se incrementan durante la quimio o la radioterapia, lo que está correlacionado con la resistencia a este tipo de terapias. Por otro lado, Nrf2 juega un papel protector y preventivo en el desarrollo del cáncer porque actúa reduciendo los niveles de ROS (Narayanan et al., 2020).

- Selenio

El selenio es un oligoelemento esencial con un importante significado gracias a su actividad antioxidante, además de tener actividad antiinflamatoria, quimiopreventiva y antiviral debido a su relación con el incremento del sistema inmune (Zoidis et al., 2018).

Hay 25 genes que codifican selenoproteínas y una dieta baja en selenio puede desembocar en algunos desórdenes como la enfermedad de Keshan, cretinismo endémico mixedematoso o infertilidad masculina. Según el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos la ingesta diaria recomendada de selenio es 55 µg/día para hombres entre los 31 y los 50, y hasta 70 µg/día en mujeres en período de lactancia (Zoidis et al., 2018).

Como se ha explicado en apartados anteriores el sistema antioxidante está compuesto por antioxidantes hidrosolubles, liposolubles, enzimas antioxidantes, el sistema tioredoxina y el sistema tiorredoxina. Dentro de estos dos últimos hay muchas enzimas, algunas de las cuales tienen residuos de selenio que son esenciales para su actividad.

A nivel de interceptar las ROS con los antioxidantes que ya existen, las selenoproteínas juegan un papel importante, ya que por sí solos, otros antioxidantes como la vitamina E no son lo suficientemente potentes como para prevenir la peroxidación lipídica para impedir así la formación de hidroperóxidos. En esta situación, las selenoproteínas sirven como apoyo al resto de antioxidantes, ya que contribuyen a reforzar esta acción.

Las selenoproteínas tienen la habilidad única de atrapar el H₂O₂, formando un ácido selénico que se usa para formar puentes disulfuro específicos con el glutatión a concentraciones de 10-20 mM. Gracias a esto todo el H₂O₂ del citosol reaccionará con las selenoproteínas para formar ese ácido antes de que reaccionen con otros elementos y creen un daño potencial (Zoidis et al., 2018).

- *N-acetil cisteína*

N-acetil cisteína (Figura 13) es un *N*-acetil derivado del aminoácido natural L-cisteína. En sus inicios fue prescrito como mucolítico, aunque posteriormente se describió su actividad antioxidante (Aldini et al., 2018).

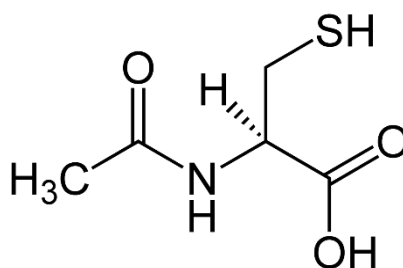


Figura 13: Estructura química de la *N*-acetilcisteína.

Ilustración obtenida en:

[https://es.wikipedia.org/wiki/Acetilciste%C3%ADna#/media/Archivo:\(R\)-N-Acetylcysteine_Structural_Formulae.png](https://es.wikipedia.org/wiki/Acetilciste%C3%ADna#/media/Archivo:(R)-N-Acetylcysteine_Structural_Formulae.png)

Último acceso (16/6/2021)

Es uno de los antioxidantes más utilizados en los estudios clínicos actuales, aunque no se sabe con total seguridad su mecanismo antioxidante. Por un lado, se asume que esa actividad se debe directamente al grupo tiol; y, por otro lado, en otros estudios se asume que su actividad antioxidante se debe a la capacidad de actuar como fuente de cisteína para aumentar la síntesis de glutatión (Ezeriņa et al., 2018).

4.3. Cáncer y ROS

4.3.1. Relación entre ambos conceptos

Uno de los orígenes de la relación entre las ROS y el cáncer fue que se observó como el peróxido de hidrógeno, en presencia de sulfato de hierro, induce fragmentación de los cromosomas. Además, desde entonces, se ha estudiado también la interacción de este oxidante con proteínas, lípidos y ADN. En definitiva, cualquier oxidación de una de estas biomoléculas es un biomarcador de daño oxidativo por su alta mutagenicidad en células humanas (Konigsberg Fainstein, 2008).

Es importante saber cómo las ROS están involucradas en los tres estadios de desarrollo del cáncer: iniciación, promoción y progresión, Figura 14 (Liu et al., 2018).

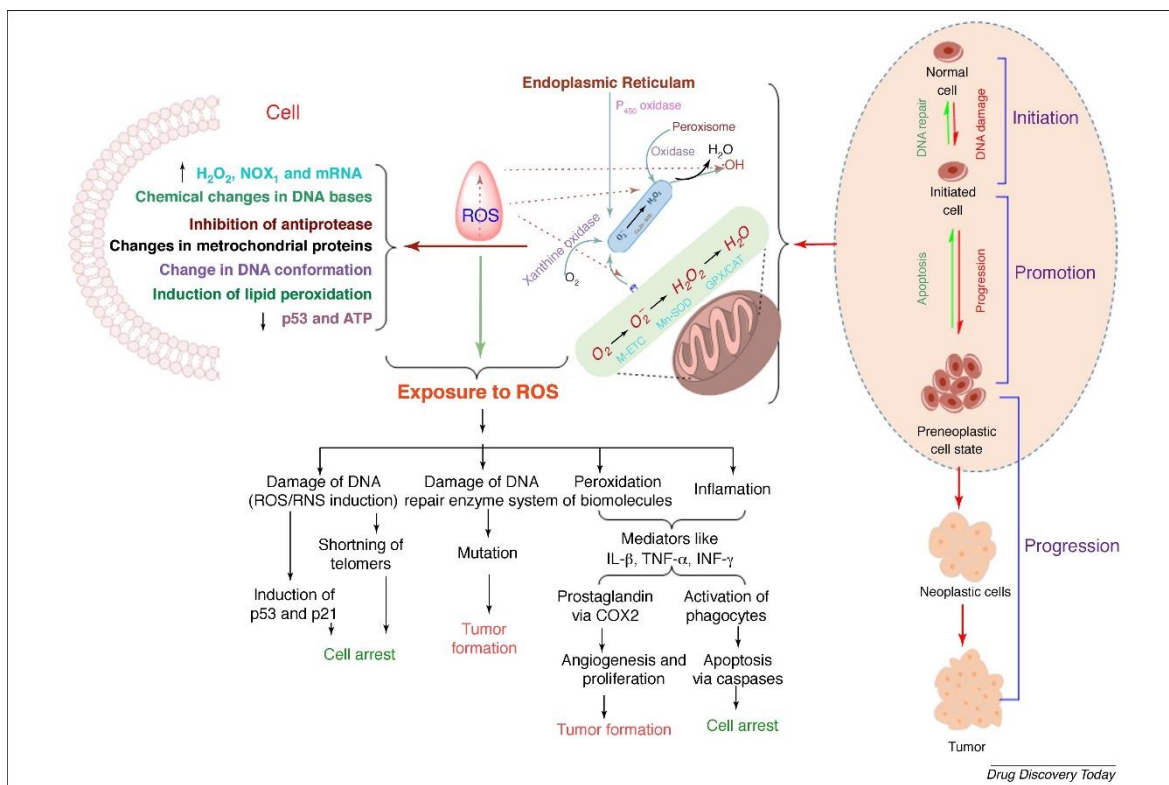


Figura 14: Esquema general de como las ROS se generan en el organismo y las diferentes etapas de desarrollo del cáncer (Khurana et al., 2018)

En el organismo los genes normales se conocen como protooncogenes y cuando sufren algún tipo de mutación o modificación pasan a ser oncogenes. La mayoría de estos

protooncogenes codifican proteínas relacionadas con el ciclo celular o con la muerte celular programada, también conocida como apoptosis; por ello una modificación de estas supone desórdenes que pueden desembocar en el desarrollo de un cáncer.

Por otro lado, existen los genes supresores de tumores, que codifican proteínas que inhiben todos los procesos que favorezcan la formación de tumores, como, por ejemplo, una proliferación celular excesiva; además se encargan de regular el ciclo celular. En este grupo también encontramos los genes que se encargan de reparar el ADN cuando ya se encuentra dañado.

Una acumulación excesiva de ROS puede producir mutaciones que activen a estos protooncogenes o que inhiban a los genes supresores de tumores, lo que indica el inicio de una neoplasia, si estas mutaciones ocurren en el ciclo S, antes de iniciar el proceso de generación del ADN (Konigsberg Fainstein, 2008).

Si nos referimos a la etapa de la promoción, esta consiste en la activación de las vías de señalización que controlan todos los procesos de proliferación, apoptosis o síntesis de proteínas, es decir, serían los pasos posteriores una vez el material genético ya está formado. Las ROS van a promover la expansión de las células cancerosas por modificación de estas vías, desembocando en algunas ocasiones en metástasis (Konigsberg Fainstein, 2008; Liu et al., 2018).

En la última etapa, la de progresión, las ROS tienen un papel importante en el rearrreglo de los oncogenes que hayan sido mutados en las etapas iniciales, lo que permite la progresión del tumor. Además se observa que al tratar los oncogenes con antioxidantes como el glutatión se impide la progresión del tumor, y, si se inhibe la síntesis de antioxidantes el tumor progresa, lo que deja claro el papel del antioxidante en esta etapa (Konigsberg Fainstein, 2008).

4.3.2. Fármacos anticancerosos y su interacción con los antioxidantes

Es innegable que los hábitos alimenticios y lo que consumimos día a día en nuestra dieta tiene un papel fundamental en el desarrollo de enfermedades crónicas como los procesos cardiovasculares, la diabetes tipo II o el objeto del presente estudio, el cáncer. Es aquí donde cobran importancia los nutraceuticos, alimentos que tienen beneficios médicos o para la salud aportando prevención, o en el tratamiento de ciertas enfermedades (Calvani et al., 2020).

Muchos de estos nutraceuticos tienen actividad antioxidante, pero que ese efecto sea beneficioso o no depende de la concentración, la presencia de otros antioxidantes y la concentración de los antioxidantes endógenos. Muchos de estos antioxidantes tienen efecto

sinérgico, actúan ayudándose mutuamente, lo que hace que sea más efectivo en el descenso de la cantidad de ROS que inducen el estrés oxidativo.

Los extractos de frutas y verduras son los antioxidantes más potentes y los que más efectos antiproliferativos tienen, lo cual supone un papel fundamental en la prevención y el tratamiento del cáncer. Sin embargo, es necesario saber hasta qué punto estas sustancias antioxidantes son buenas sin que lleguen a restar efectividad a los tratamientos de quimio o radioterapia que pueda estar recibiendo el paciente, para lo cual deben establecerse las concentraciones seguras de dichas sustancias.

Es importante destacar que algunos de los antioxidantes también tienen efecto prooxidante, es decir, estimulan la formación de ROS, que es el efecto contrario a lo que estamos buscando. Por ejemplo, los polifenoles pueden tener acción antioxidante y pro-oxidante. Gracias a su actividad antioxidante van a actuar como quimiopreventivos, ayudando a prevenir la carcinogénesis en las células normales; y por otro lado, su actividad pro-oxidante le confiere propiedades anticancerosas, ya que actúa favoreciendo la muerte de las células tumorales. Debido a esto se concluye que la actividad pro-oxidante es buena en función de las concentraciones en las que se encuentre la sustancia y sobre las células que realicen la acción, ya que no queremos que induzca apoptosis en las células normales (Calvani et al., 2020).

La quimioterapia es el tratamiento por elección en el cáncer y funciona destruyendo las células del tumor con agente antineoplásicos como pueden ser el cisplatino y sus derivados o el 5-fluorouracilo, causando un daño letal sobre el ADN de dichas células, afectando así a las funciones celulares incluida la replicación, lo que impide el desarrollo de esa línea de células cancerígenas (Calvani et al., 2020).

Por un lado, unos niveles altos de ROS inducen citotoxicidad y ayudan a disminuir la resistencia a la quimioterapia y esto podrá alcanzarse aumentando la generación de ROS por agente externos como son los antineoplásicos e inhibiendo los sistemas antioxidantes (Aggarwal et al., 2019). Sin embargo, este mecanismo puede intervenir con su efectividad, ya que un alto nivel de estrés oxidativo por el aumento de las ROS causa una ralentización del proceso de replicación celular, que es donde los quimioterápicos tienen que atacar a la célula cancerígena. Por ello se recomienda administrar antioxidante a dosis específicas en la dieta del paciente para ayudar a disminuir ese nivel de estrés oxidativo sin reducir las propiedades del fármaco antineoplásico (Calvani et al., 2020).

Los estudios en los últimos años han mostrado que dosis bajas de antioxidantes en la dieta del paciente tienen efecto de prevención y a dosis altas se utiliza de forma terapéutica como un

suplemento sinérgico del tratamiento antineoplásico. Si bien es cierto que se ha demostrado esa dualidad, sería necesario seguir investigando para hallar las dosis exactas de cada antioxidante para que su efecto sea positivo y no le quite efectividad al tratamiento para eliminar el tumor, además de averiguar cuáles serían los antioxidantes más adecuados y eliminar las controversias que puedan existir gracias a interacciones entre fármacos y determinadas sustancias (Calvani et al., 2020).

En el estudio realizado por Khurana et al. (recogidos sus resultados en las Tablas 1 y 2), se muestra el efecto que produce la combinación de quimioterápicos con sustancias antioxidantes y en ensayos preclínicos (Tabla 1) y clínicos (Tabla 2) (Khurana et al., 2018).

Tabla 1: Evidencia preclínica de la administración de antioxidantes

TRATAMIENTO	MODELO EXPERIMENTAL	RESULTADOS
Curcumina + radioterapia	SCC1, SCC9, A431 y KB carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello	Incrementa el efecto antitumoral de la radiación
EGCG + radioterapia	Células de tumor cervical (HeLa), mieloma múltiple (IM9) y leucemia (K562)	Disminuye la proliferación celular, aumenta la apoptosis y la necrosis
Melatonina + radioterapia	CD2-F1 en ratones	Aumenta la supervivencia de animales
N-acetilcisteína + doxorubicina	Modelo de insuficiencia cardíaca en conejos blancos japoneses	Disminuye la apoptosis en los cardiomiocitos
Vitamina C + doxorubicina	Líneas celulares de leucemia mielógena crónica (K562) y linfoma (RL)	Incrementa la resistencia al tratamiento
	Ratones con xenoinjertos de células RL	Tumor mayor en ratones
Supresión de peroxirredoxina + doxorubicina	Células humanas de tumor de mama MCF-7	Incrementa el efecto apoptótico del fármaco
EGCG + doxorubicina	Células de tumor colorrectal (BEL-7404/DOX)	Incrementa la muerte celular y la sensibilidad al fármaco
Resveratrol + paclitaxel	Células de tumor de mama humano	Disminuyen la acción antitumoral del fármaco
Nitróxido + docetaxel o doxorubicina	Ratones con xenoinjertos de células tumorales de mama	Disminuyen los efectos adversos sin interferir con la eficacia del tratamiento

TRATAMIENTO	MODELO EXPERIMENTAL	RESULTADOS
Dosis bajas de quercetina + cisplatino, 5-FU, Taxol o pirarrubicina	Ratones atímicos desnudos con xenoinjertos de células tumorales de ovario (C13*)	Disminuye la eficacia del tratamiento
Altas dosis de vitaminas A, E y selenio + cisplatino	Células tumorales de colon (COLO-205-GFP) inducidas en ratones	Crecimiento mucho menor del tumor
Curcumina + cisplatino	Células tumorales de hígado (HA22T/VGH)	Aumentan el efecto citotóxico del fármaco frente a células tumorales
	Células tumorales HSNCC (CAL27, UMSCC)	
N-acetilcisteína antes o tras una 1h de la administración del fármaco + cisplatino	Células de carcinoma de ovario humano (SKOV3), células tumorales SCLC humano (B.5 LX-1), células de glioblastoma humano (U87) y fibroblastos de rata	Bloqueo del efecto proapoptótico del fármaco
N-acetilcisteína tras 4 h de la administración del fármaco + cisplatino	Ratas Long-Evans	Otoprotección manteniendo la eficiencia el tratamiento
Licopeno + cisplatino	Ratas SD macho adultas	Disminuyen la toxicidad renal manteniendo la eficacia del tratamiento

Los resultados en los cuales la combinación del agente antioxidante con el tratamiento contra el cáncer es positiva, están resaltados en verde, y cuando la interacción entre antioxidante y tratamiento tiene un efecto negativo están resaltados en color rojo.

En la Tabla 1 podemos observar cómo afectan ciertas combinaciones a los modelos experimentales detallados, es decir a líneas tumorales o tejidos afectados con determinados tipos de cáncer. A continuación, se analizan un poco más ciertas combinaciones.

Paclitaxel es un alcaloide derivado del tejo y actúan uniéndose a los microtúbulos, originando túbulos no funcionales lo que impide la mitosis; por tanto, son inductores de la apoptosis celular (Villegas Lama, 2020a). Este es utilizado para el tratamiento del carcinoma de ovario, carcinoma de mama, carcinoma de pulmón no microcítico avanzado y sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA (CIMA, 2020a). Al administrar resveratrol, un estilbeno perteneciente a la familia de los polifenoles y presente en numerosos frutos pero sobre todo en la uva y el vino tinto (Gambini et al., 2013), se observa una disminución de la acción de paclitaxel en el tumor.

Cisplatino es un derivado del platino que actúan sobre la etapa G0 y G1 del ciclo celular, impidiendo por tanto la secuenciación del ADN, por lo que la célula no podrá proliferar, induciendo su apoptosis. Tiene baja mielotoxicidad, pero causa náuseas y vómitos intensos además de ser nefro y ototóxico (Villegas Lama, 2020b). Este fármaco es útil en el tratamiento del cáncer de testículos, cáncer de ovarios, carcinoma de vejiga avanzado, carcinoma escamoso de cabeza y cuello avanzado, carcinoma de pulmón microcítico y puede usarse en monoterapia o en tratamientos combinados (CIMA, 2020b). Al administrar curcumina, un polifenol obtenido de forma natural del rizoma de *Curcuma longa Linn* de la familia de las Zingiberáceas y componente del curri (Leri et al., 2020), se detecta que su actividad antioxidante incrementa los efectos citotóxicos del cisplatino.

Tabla 2: Evidencia clínica

TRATAMIENTO	ENFERMEDAD	RESULTADO
Altas dosis de vitamina C and E + radioterapia	Cáncer de cabeza y cuello	Mejora los efectos adversos, pero disminuye la efectividad del tratamiento
Dosis normales de vitamina C and E, and β- caroteno + cisplatino + radiación	Cáncer cervical	Reduce el daño oxidativo, mejora la fuerza muscular y disminuye la fatiga
EGCG + radioterapia	Cáncer de mama	Niveles de factores angiogénicos y HGF reducidos
Uncaria tomentosa + radioterapia	Cáncer de mama	Disminuyen los efectos adversos con menos interferencia en la eficiencia del tratamiento
N – acetilcisteína y vitamina E + vincristina, doxorubicina, citarabina, ciclofosfamida y 6 mercaptopurina + radioterapia	Leucemia linfoblástica aguda	Disminuye la incidencia de la toxicidad hepática, disminuye la necesidad de transfusiones de sangre y plaquetas durante el tratamiento
Melatonina + cisplatino + etopósido o cisplatino + gemcitabina	Neoplasias sólidas avanzadas	Mayor tasa de regresión tumoral y mayor tasa de supervivencia en dos años
Melatonina + oxaliplatino y 5-FU	Cáncer gastrointestinal	Mayor tasa de regresión tumoral y de supervivencia en dos años

TRATAMIENTO	ENFERMEDAD	RESULTADOS
Melatonina + quimioterapia	Cáncer de pulmón de células pequeñas no avanzado	Disminuye los efectos adversos, pero no mejora la tasa de supervivencia

Los resultados en los cuales la combinación del agente antioxidante con el tratamiento contra el cáncer es positiva, están resaltados en verde, y cuando la interacción entre antioxidante y tratamiento tiene un efecto negativo están resaltados en color rojo.

A pesar de que los resultados en los estudios preclínicos de la Tabla 1 no son todos negativos observamos que, los resultados en la evidencia clínica sobre pacientes con patologías reales son mejores. Por ejemplo, se observa que al administrar dosis normales de vitamina C, E y β -carotenos, descritos en apartados anteriores, junto con cisplatino y radiación en pacientes con cáncer cervical, se observa una reducción del daño oxidativo, una mejora de la fuerza muscular y una disminución de la fatiga, en general una mejora de los efectos secundarios derivados de la terapia antitumoral. Pero por otro lado, si se administran dosis altas de vitamina C y vitamina E junto con radiación en el cáncer de cuello se mejoran los efectos secundarios pero se disminuye la efectividad del tratamiento (Khurana et al., 2018).

Por todo ello es necesario seguir haciendo estudios preclínicos y clínicos y determinar las concentraciones seguras de los antioxidantes para así evitar un perjuicio en el paciente.

5. Conclusiones

Los sistemas antioxidantes, tanto los endógenos como los exógenos, son elementos con innegables beneficios y que ayudan a prevenir muchos procesos crónicos. Son capaces de reducir con mucha facilidad los niveles de estrés oxidativo disminuyendo las concentraciones de ROS, especies muy dañinas para el organismo ya que produce desde daño a nivel de ADN hasta daño a nivel de otras sustancias esenciales para el organismo como son las proteínas, los lípidos o las membranas de algunos orgánulos celulares.

Sin embargo, son sustancias poco estudiadas y sobre las que hay que investigar con mucha más profundidad, ya que no son beneficiosas a cualquier concentración.

Los estudios recogidos en el presente trabajo demuestran que no hay una respuesta única (positiva o negativa) para el uso de un determinado antioxidante en patologías tumorales y su resultado dependerá de la triada *antioxidante – tratamiento anticanceroso – tipo de cáncer*. La investigación de diferentes triadas permitirá determinar aquellas que favorezcan la recuperación de los pacientes de cáncer. Será necesario establecer los límites de lo seguro para

este tipo de sustancias con objeto de evitar una disminución de la actividad antineoplásica del agente quimioterápico y, por tanto, un perjuicio para el paciente.

6. Bibliografía

Aggarwal V, Tuli HS, Varol A, Thakral F, Yerer MB, Sak K, et al. *Role of reactive oxygen species in cancer progression: Molecular mechanisms and recent advancements*. *Biomolecules*. 2019;9. <https://doi.org/10.3390/biom9110735>.

Aldini G, Altomare A, Baron G, Vistoli G, Carini M, Borsani L, et al. *N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why*. *Free Radic Res*. 2018;52:751–62. <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1468564>.

Aryal S, Baniya MK, Danekhu K, Kunwar P, Gurung R, Koirala N. *Total Phenolic content, Flavonoid content and antioxidant potential of wild vegetables from western Nepal*. *Plants*. 2019;8. <https://doi.org/10.3390/plants8040096>.

Bansal A, Celeste Simon M. *Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance*. *J Cell Biol*. 2018;217:2291–8. <https://doi.org/10.1083/jcb.201804161>.

Błaszczak W, Barczak W, Masternak J, Kopczynski P, Zhitkovich A, Rubis B. *Vitamin C as a modulator of the response to cancer therapy*. *Molecules*. 2019;24:1–10. <https://doi.org/10.3390/molecules24030453>.

Borel P, Desmarchelier C. *Genetic variations associated with vitamin a status and vitamin A bioavailability*. *Nutrients*. 2017;9. <https://doi.org/10.3390/nu9030246>.

Calvani M, Pasha A, Favre C. *Nutraceutical boom in cancer: Inside the labyrinth of reactive oxygen species*. *Int J Mol Sci*. 2020;21. <https://doi.org/10.3390/ijms21061936>.

Cantorna MT, Snyder L, Arora J. *Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function, and the mucosal immune responses to ensure intestinal homeostasis*. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2019;54:184–92. <https://doi.org/10.1080/10409238.2019.1611734>.

Chakraborty S, Balan M, Flynn E, Zurakowski D, Choueiri TK, Pal S. *Activation of c-Met in cancer cells mediates growth-promoting signals against oxidative stress through Nrf2-HO-1*. *Oncogenesis*. 2019;8. <https://doi.org/10.1038/s41389-018-0116-9>.

CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Paclitaxel Teva 6 Mg/MI Conc Para Solución Para Perfus EFG 2020a:20. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/66997/66997_ft.pdf.

CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Cisplatino Accord 1mg/MI Conc Para Solución Para Perfus EFG 2020b:13.

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72609/FichaTecnica_72609.html.

Desideri E, Ciccarone F, Ciriolo MR. *Targeting glutathione metabolism: Partner in crime in anticancer therapy*. *Nutrients*. 2019;11:1–12. <https://doi.org/10.3390/nu11081926>.

Durazzo A, Lucarini M, Souto EB, Cicala C, Caiazza E, Izzo AA, et al. *Polyphenols: A concise overview on the chemistry, occurrence, and human health*. *Phyther Res*. 2019;33:2221–43. <https://doi.org/10.1002/ptr.6419>.

Elvira-Torales LI, García-Alonso J, Periago-Castón MJ. *Nutritional importance of carotenoids and their effect on liver health: A review*. *Antioxidants*. 2019;8.

<https://doi.org/10.3390/antiox8070229>.

Ezeriņa D, Takano Y, Hanaoka K, Urano Y, Dick TP. *N-Acetyl Cysteine Functions as a Fast-Acting Antioxidant by Triggering Intracellular H₂S and Sulfane Sulfur Production*. *Cell Chem Biol*. 2018;25:447–459.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2018.01.011>.

Gambini J, López-Grueso R, Olaso-González G, Inglés M, Abdelazid K, El Alami M, et al. *Resveratrol: Distribución, propiedades y perspectivas*. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2013;48:79–88. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2012.04.007>.

Hassan NM, Yusof NA, Yahaya AF, Rozali NNM, Othman R. *Carotenoids of capsicum fruits: Pigment profile and health-promoting functional attributes*. *Antioxidants*. 2019;8:1–25. <https://doi.org/10.3390/antiox8100469>.

Hernández-Camacho JD, Bernier M, López-Lluch G, Navas P. *Coenzyme Q10 supplementation in aging and disease*. *Front Physiol*. 2018;9:1–11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00044>.

Kapoor D, Singh S, Kumar V, Romero R, Prasad R, Singh J. *Antioxidant enzymes regulation in plants in reference to reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS)*. *Plant Gene*. 2019;19:100182. <https://doi.org/10.1016/j.plgene.2019.100182>.

Kausar S, Wang F, Cui H. *The Role of Mitochondria in Reactive Oxygen Species Generation and Its Implications for Neurodegenerative Diseases*. *Cells*. 2018;7:274.

<https://doi.org/10.3390/cells7120274>.

Khurana RK, Jain Ashay, Jain Atul, Sharma T, Singh B, Kesharwani P. *Administration of antioxidants in cancer: debate of the decade*. *Drug Discov Today*. 2018;23:763–70.

<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.01.021>.

- Kim EK, Jang M, Song MJ, Kim D, Kim Y, Jang HH. *Redox-mediated mechanism of chemoresistance in cancer cells. Antioxidants*. 2019;8. <https://doi.org/10.3390/antiox8100471>.
- Konigsberg Fainstein M. Radicales libres y estrés oxidativo. Aplicaciones médicas. 2008.
- Lee GY, Han SN. *The role of vitamin E in immunity. Nutrients*. 2018;10:1–18. <https://doi.org/10.3390/nu10111614>.
- Leri M, Scuto M, Ontario ML, Calabrese V, Calabrese EJ, Bucciantini M, et al. *Healthy effects of plant polyphenols: Molecular mechanisms*. vol. 21. 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21041250>.
- Lin Y, Jiang M, Chen W, Zhao T, Wei Y. *Cancer and ER stress: Mutual crosstalk between autophagy, oxidative stress and inflammatory response. Biomed Pharmacother*. 2019;118. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109249>.
- Liu Z, Ren Z, Zhang J, Chuang CC, Kandaswamy E, Zhou T, et al. *Role of ROS and nutritional antioxidants in human diseases. Front Physiol*. 2018;9:1–14. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00477>.
- Macan AM, Kraljević TG, Raić-malić S. *Therapeutic perspective of vitamin C and its derivatives. Antioxidants*. 2019;8. <https://doi.org/10.3390/antiox8080247>.
- Maher H, Zeeshan A, Lee GH, Kim H, Chae H. *Endoplasmic Reticulum Stress and Associated ROS* 2016:1–20. <https://doi.org/10.3390/ijms17030327>.
- Meléndez-Martínez AJ. *An Overview of Carotenoids, Apocarotenoids, and Vitamin A in Agro-Food, Nutrition, Health, and Disease. Mol Nutr Food Res*. 2019;63:1–11. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201801045>.
- Miess H, Dankworth B, Gouw AM, Rosenfeldt M, Schmitz W, Jiang M, et al. *The glutathione redox system is essential to prevent ferroptosis caused by impaired lipid metabolism in clear cell renal cell carcinoma. Oncogene*. 2018;37:5435–50. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0315-z>.
- Narayanan D, Ma S, Özcelik D. *Targeting the redox landscape in cancer therapy. Cancers (Basel)*. 2020;12:1–31. <https://doi.org/10.3390/cancers12071706>.
- Prasad S, Srivastava SK. *Oxidative stress and cancer: Chemopreventive and therapeutic role of triphala. Antioxidants*. 2020;9. <https://doi.org/10.3390/antiox9010072>.
- Przybylska S. *Lycopene – a bioactive carotenoid offering multiple health benefits: a review. Int J*

- Food Sci Technol*. 2020;55:11–32. <https://doi.org/10.1111/ijfs.14260>.
- San-Miguel A, Martín-Gil FJ. Importancia de las especies reactivas al oxígeno (radicales libres) y los antioxidantes en clínica. *Gac Médica Bilbao*. 2009;106:106–13. [https://doi.org/10.1016/s0304-4858\(09\)74661-x](https://doi.org/10.1016/s0304-4858(09)74661-x).
- Satheesh NJ, Samuel SM, Büsselberg D. *Combination therapy with vitamin C could eradicate cancer stem cells*. *Biomolecules*. 2020;10. <https://doi.org/10.3390/biom10010079>.
- Solomonson A, DeBerardinis RJ. *Lipoic acid metabolism and mitochondrial redox regulation*. *J Biol Chem*. 2018;293:7522–30. <https://doi.org/10.1074/jbc.TM117.000259>.
- Vasavda C, Kothari R, Malla AP, Tokhunts R, Lin A, Ji M, et al. *Bilirubin Links Heme Metabolism to Neuroprotection by Scavenging Superoxide*. *Cell Chem Biol*. 2019;26:1450-1460.e7. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2019.07.006>.
- Villegas Lama I. *Farmacología y Farmacoterapia III y Farmacia Clínica. Tema 15b Fármacos Antineoplásicos II* 2020a:39.
- Villegas Lama I. *Farmacología y Farmacoterapia III y Farmacia Clínica. Tema 15a Fármacos Antineoplásicos I* 2020b:1–45.
- Walker CL, Pomatto LCD, Tripathi DN, Davies KJA, Al WET. *Redox regulation of homeostasis and proteostasis in peroxisomes* 2021:89–115. <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2016>.
- Weaver L, Hamoud AR, Stec DE, Hinds TD. *Biliverdin reductase and bilirubin in hepatic disease*. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2018;314:G668–76. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00026.2018>.
- Weinberg F, Ramnath N, Nagrath D. *Reactive oxygen species in the tumor microenvironment: An overview*. *Cancers (Basel)*. 2019;11. <https://doi.org/10.3390/cancers11081191>.
- Yoboue ED, Sitia R, Simmen T. *Redox crosstalk at endoplasmic reticulum (ER) membrane contact sites (MCS) uses toxic waste to deliver messages*. *Cell Death Dis*. 2018. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0033-4>.
- Zoidis E, Seremelis I, Kontopoulos N, Danezis GP. *Selenium-dependent antioxidant enzymes: Actions and properties of selenoproteins*. *Antioxidants*. 2018;7:1–26. <https://doi.org/10.3390/antiox7050066>.
- Żwieretło W, Maruszewska A, Skórka-Majewicz M, Goschorska M, Baranowska-Bosiacka I, Dec K, et al. *The influence of polyphenols on metabolic disorders caused by compounds released*

from plastics - Review. Chemosphere. 2020;240.

<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124901>.