

ESTRÉS OXIDATIVO Y PATOLOGÍA ENDOMETRIAL.

Vázquez Bol L, Ojeda F

Área de Ginecología y Obstetricia. Fundación Hospital Alcorcón (Madrid)

vazquezl@fhalcorcon.es

Estrés oxidativo, radicales libres y cáncer

El estrés oxidativo se conoce como un desequilibrio entre factores prooxidantes y antioxidantes. Éste ocurre cuando hay un aumento en la producción de los primeros o una disminución en su eliminación e igualmente ante el defecto de los segundos. Parece estar asociado con el envejecimiento, la carcinogenesis, la patología vascular y las enfermedades neurodegenerativas. El resultado de este desequilibrio es la producción de sustancias que pueden dañar al DNA, alterando la síntesis de proteínas.

Numerosos procesos pueden interrumpir este equilibrio tales como los procesos inflamatorios, los productos tóxicos, radiaciones ionizantes, etc. Los radicales libres son el producto final del estrés oxidativo y se trata de elementos altamente inestables debido a la presencia de electrones libres. Esta inestabilidad les lleva a unirse con lípidos, proteínas o DNA dañándolos y alterando su función (1-2). Dentro de los radicales libres podemos encontrar sustancias derivadas de oxígeno conocidas como "especies reactivas de Oxígeno" entre las que destacamos el Óxido Nítrico (NO), el anión Superóxido, el Hidroxilo o los Peróxidos Lipídicos (Malonildialdehído-MDA; Formaldehído-FDA; Acetaldehído-ADA; Propionaldehído-PDA) Igualmente nos encontramos con productos derivados del nitrógeno y que llamaremos "especies reactivas de Nitrógeno" (2).

Paralelo a este proceso nos encontramos con los elementos protectores. Un numeroso grupo de enzimas y sustancias antioxidantes capaces de prevenir y reparar el daño causado por el estrés oxidativo. Entre las enzimas encargadas de esta protección destacamos Superóxido Dismutasa (SOD), Catalasa (CAT) y Glutation Peroxidasa (GPX) que constituyen la clave del sistema defensivo celular. Entre los antioxidantes encontramos compuestos endógenos como la bilirrubina, el glutatión y ácido úrico. Dentro del grupo de sustancias exógenas con efecto antioxidante aparecen algunas vitaminas como la C y la E, carotenos, coenzima Q10 (1).

Es conocida la relación entre adenocarcinoma de endometrio y la presencia crónica de estímulo estrogénico sin la compensación de la secreción de progesterona. La evidencia de esta dependencia hormonal se ha comprobado en entidades clínicas en las que existe desequilibrio entre estrógenos-progestágenos. Algunos ejemplos los encontramos en la relación entre cáncer de endometrio y hemorragia posmenopáusica, ciclos anovulatorios prolongados y tumores ováricos funcionales, obesidad y la toma de estrógenos exógenos sin asociar gestágenos. Esto nos orienta a la posible secuencia etiopatogénica de la lesión endometrial. Según algunos autores esta secuencia podría ocurrir hasta en un 50-60%, desde la anovulación, pasando por la hiperplasia en sus diferentes grados hasta la aparición final de un adenocarcinoma de endometrio (3).

Influencia de esteroides ováricos en la peroxidación lipídica

En condiciones normales en los tejidos existe un balance entre enzimas antioxidantes y procesos oxidativos. Una inadecuada protección antioxidante crea una condición conocida como estrés oxidativo, el cual se ha implicado en numerosos procesos celulares incluida la carcinogenesis.

Estudios recientes han señalado la relación de los esteroides ováricos, especialmente los estrógenos, con los fenómenos de estrés oxidativo. Estos estudios han demostrado que el efecto sobre la producción de radicales libres de oxígeno depende de la estructura del estrógeno, la dosis administrada o el órgano sobre el que se estudie el efecto. Según esto el estradiol tendría efecto antioxidante o prooxidante, Su efecto antioxidante (responsable de sus efectos beneficiosos) parece ocurrir mediante la donación de protones de su grupo fenólico, el cual podría inhibir el fenómeno de la peroxidación de las lipoproteínas plasmáticas, fundamentalmente de las LDL (peroxidación lipídica) (4).

El efecto prooxidante genera radicales libres de oxígeno en órganos como el riñón, útero o mama y parece llevarse a cabo a través de su propio metabolismo.

El metabolismo de los estrógenos y su hidroxilación mediante varias isoenzimas del citocromo P 450 en los C2 y C4 lo convierten en catecolestrógenos, los cuales a través del metabolismo oxidativo, dan lugar al aumento en la formación de quinones y semiquinones capaces de inducir un flujo de radicales libres que modifican la estructura y función del citocromo P 450 (4).

Estos radicales pueden conducir a la formación de tumores dañando el DNA y proteínas (4).

Este mecanismo parece estar regulado mediante ciertas enzimas antioxidantes (SOD, Catalasa, NADPH deshidrogenasa) y la reducción de ciertos iones como el Cu^{++} y el Fe^{++} . Esto produce un aumento en la hidroxilación de las bases adenina y guanina del DNA (con reconocido efecto mutagénico) y el daño sobre los ácidos grasos insaturados de la membrana celular, conduciendo, finalmente, al aumento en la producción de peróxidos lipídicos (3-4-5).

Otros autores postulan que existen mecanismos complementarios como la unión covalente de los metabolitos estrogénicos al DNA o el aumento de agregados capaces de inducir lesiones similares (3).

Existen diferentes formas de cuantificar el estado de la peroxidación lipídica, entre los que se encuentran la medición de los productos finales de dicho proceso (MDA, FDA, ADA, NO). Su cuantificación esta claramente relacionada con la intensidad de la oxidación lipídica (3). Otra posibilidad es la determinación de la actividad de las enzimas antioxidantes (SOD, GPX, Catalasa, NADPH).

Metabólitos y enzimas implicados en la peroxidación lipídica.

El Glutathion en su estado reducido, participa en numerosas funciones celulares. Desempeña un papel importante en mecanismos antioxidantes y de detoxificación y mantiene un estado redox correcto dentro de la célula. La protección que ofrece la enzima Glutathion Peroxidasa (GPX) contra la lipoperoxidación depende de la transformación del glutathion oxidado a su forma reducida. En este proceso se requiere de la presencia de la flavoenzima glutathion reductasa (GR) y NADPH. La GR no solo permite la regeneración del glutathion sino que también parece desempeñar un papel importante para mantener los niveles de NADPH. Un incremento en NADPH dentro de la célula lleva asociado un incremento en el papel protector antioxidante ofrecido por el glutathion (1-6)

Productos de peroxidación lipídica (MDA; FDA; ADA; PDA): La peroxidación lipídica es un mecanismo de daño celular y un indicador de los niveles de estrés oxidativo en células y tejidos. El malonildialdehído (MDA) es el producto fundamental de la peroxidación de los lípidos y también se obtiene durante la síntesis de prostaciclina, prostaglandinas y leucotrienos. Su producción está aumentada cuando los ácidos grasos "trans" son el sustrato, papel que de forma normal pertenece a los ácidos grasos "cis". El malonildialdehído interacciona con el DNA y formando uniones de deoxiguanosina, deoxiadenosina y deoxicitidina. Las uniones MDA-DNA son lesiones premutagénicas que inducen mutaciones que frecuentemente se detectan en oncogenes o genes supresores de tumores. Por esta razón la peroxidación lipídica debe considerarse una fuente endógena importante de daño al DNA y mutaciones (7).

El Oxido Nítrico y la sintasa de óxido nítrico (NOS), están implicados en el control de numerosos procesos fisiológicos y patológicos. Se sintetiza a partir de L- arginina catalizado por la enzima Sintasa de Oxido Nítrico (NOS). La actividad de esta enzima en el tejido uterino se ha demostrado en numerosas situaciones, así como la influencia de los estrógenos y progesterona en la producción de NO regulando la actividad enzimática (8-9).

Catalasa y Peróxido de Hidrógeno: La Catalasa es una enzima ampliamente distribuida que sirve de defensa frente al peróxido de hidrógeno mediante su destrucción. Igualmente se ha demostrado una cierta actividad peroxidante. El peróxido de hidrógeno, una "especie reactiva del oxígeno"; es un producto tóxico tanto del metabolismo aeróbico normal, como de la producción patológica de especies reactivas de oxígeno. Los niveles más elevados de Catalasa se encuentran en hígado, riñón y eritrocitos donde se conoce ocurre la mayor degradación de peróxido de hidrógeno. La catalasa se une a NADPH, la cual ejerce un papel estabilizador de la enzima (1).

La enzima SOD se encuentra dentro del grupo de las metaloproteínas. Estas enzimas catalizan la descomposición del radical superóxido en hidrógeno y peróxido de hidrógeno. Éste a su vez, es destruido por la catalasa por medio de una reacción redox que produce agua y oxígeno. Existen diferentes formas

de la enzima en función del elemento que intervenga en su centro catalítico Cu-Zn SOD; Mn SOD (1).

Experiencia experimental de peroxidación

Numerosos estudios realizados demuestran la influencia de los esteroides ováricos en el control del estrés oxidativo a nivel endometrial. A continuación resumimos los que nos parecen más relevantes:

Gomez-Zubeldia y colaboradores demuestran en un estudio realizado en ratas y en diferentes estados hormonales que los estrógenos inducen un incremento del estrés oxidativo que produce un aumento de la peroxidación lipídica que se demuestra comprobando una elevación en los niveles de MDA. Igualmente concluyen que el papel de la progesterona en la disminución de dicho estrés no puede ser categóricamente aceptado. Esta disminución estaría regulada por el aumento en la actividad de la catalasa o mediante otros mecanismos como la actividad de SOD que no han sido evaluados en su estudio (4).

En otro estudio realizado previamente por el mismo autor, en esta ocasión en animales a los que se había practicado castración, se demuestra una correlación lineal entre los niveles de estradiol en plasma y el fenómeno de la peroxidación, que demuestran midiendo la concentración de MDA en el tejido uterino (3).

Igualmente Diaz-Flores y colaboradores analizan la función de la enzima GPX y su flavoenzima GR en el útero de ratas y la implicación de los esteroides ováricos, concluyendo que la actividad de GPX y GR a nivel uterino esta regulado por la acción combinada de E2 y P4 y su actividad parece tener un papel importante en la fisiología uterina (6).

Jassim Al-Hijji y Satish Batra estudian el papel del óxido nítrico en la actividad uterina. Analizan los niveles de NO en diferentes tejidos, así como la influencia del tratamiento con estrógenos que causa una disminución en los niveles de NOS a nivel plasmático, no así en los niveles en tejido. Postulan un papel para el NO en la contracción uterina (8-9).

Jeng-Fong Chiou and Miao-Lin Hu, miden la peroxidación lipídica y las enzimas antioxidantes en el plasma y los eritrocitos de pacientes afectas de cervicitis y miomas y comparan los niveles con controles sanos. Demuestran la elevación de la peroxidación lipídica y la alteración en la actividad de las enzimas antioxidantes en estas patologías y el potencial del estrés oxidativo en la patogénesis de las mismas (10).

Sudhir Jain examina el efecto de los estrógenos y los bloqueantes de sus receptores sobre la actividad de NADPH deshidrogenasa, SOD y la formación de radicales libres de oxígeno así como el radical hidroxilo. Demuestran que el estradiol ejerce un papel de control sobre mecanismos anti-proxidantes y que la determinación de productos del estrés oxidativo puede ser utilizado como una

forma de evaluar la actividad antiestrogénica de los agonistas-antagonistas del estradiol (11).

Thomas P.A. Devasagayam estudia la peroxidación lipídica a través del sistema de la NADPH y los sistemas inducidos por ácido ascórbico en ratas. Demuestran que el útero de estos animales es más sensible a la peroxidación lipídica inducida por ácido ascórbico. Igualmente ponen de manifiesto la mayor presencia de sustancias que inhiben la peroxidación en los úteros de ratas gestantes, aunque este último punto está en discusión (12).

Yumiko Yoshie y Hiroshi Ohshima demuestran que el NO puede potenciar el efecto dañino de los catecol-estrogenos. Sus resultados demuestran que el NO y los catecol-estrogenos producidos en útero o mama, pueden interactuar entre ellos para producir un potencial efecto oxidante que cause daño al DNA y las células (13).

Gibanananda Ray y Syed A.Husain Sugieren que niveles elevados de colesterol y triglicéridos jugarían un papel importante en la carcinogénesis. Las elevadas concentraciones en plasma de LDL-Colesterol el cual es más susceptible de oxidación, puede dar como resultado un aumento en el proceso de peroxidación lipídica en pacientes con cáncer de mama. Igualmente encuentran una disminución en HDL colesterol y vitaminas C y E, que actuarían neutralizando el efecto de las especies reactivas del oxígeno y reduciendo el daño al DNA sin poder establecer que este déficit por sí sólo sea el único implicado en el aumento de la peroxidación lipídica (14).

R.Kumaraguruparan y colaboradores analizan los productos de la peroxidación lipídica y las enzimas antioxidantes en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama. Sugieren que el incremento de antioxidantes inducido por el mayor estrés oxidativo confiere una ventaja en el crecimiento a las células tumorales respecto a las sanas (15).

Los resultados obtenidos hasta la fecha, están realizados principalmente en animales y con tamaños de muestra reducidos, lo que supone una limitación en su interpretación. Trabajos futuros con diseños que incluyan mayor número de pacientes pueden aportar más información en el espinoso tema de los mecanismos que originan el cáncer de endometrio y la imbricación de estos en los procesos oxidativos.

Referencias:

- 1.- Dreher D, Junod AF. Role of oxygen free radicals in cancer development. Eur J Cancer 1996;32:30-8.
- 2.- OxisResearch. Exploring Oxidative Stress And Nitrosative Stress With OxisResearch. Oxidative Stress and Stress Overview.
- 3.- Gómez-Zubeldia MA, Corrales S, Arbués J, Nogales AG, Millán JC. Influence of estradiol and gestagens on oxidative stress in the rat uterus. Gynecologic Oncology 2002;86:250-8.

- 4.- Gomez-Zubeldia MA, Hinchado G, Arbues JJ, Nogales AG, Millan JC. Influence of estradiol on oxidative stress in the castrated rat uterus. *Gynecologic Oncology* 2001;80:227-32.
- 5.-Roy D, Liehr JG. Estrogen, DNA damage and mutations. *Mutation research* 1999;424:107-15.
- 6.- Díaz-Flores M, Baiza-Gutman LA, Pedrón NN, Hicks JJ. Uterine glutathione reductase activity: modulation by estrogens and progesterone.. *Life Sciences* 1999;23:2481-8.
- 7.- Marnett LJ. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology* 2002;181:219-22.
- 8.- Batra S, Al-Hijji J. Characterization of nitric oxide synthase activity in rabbit uterus and vagina: downregulation by estrogen. *Life Sciences* 1998 62;23:2093-100.
- 9.- Al-Hijji J, Larsson I, Batra S. Effect of ovarian steroids on nitric oxide synthase in the rat uterus, cervix and vagina. *Life Sciences* 2001;69:1133-42.
- 10.-Chiou JF, Hu ML. Elevated lipid peroxidation and disturbed antioxidant enzyme activities in plasma and erythrocytes of patients with uterine cervicitis and myoma. *Clinical Biochemistry* 1999;32:189-92.
- 11.-Jain S, Saxena D, Kumar PG, Koide SS, Laloraya M. Effect of estradiol and selected antiestrogens on pro- and antioxidant pathways in mammalian uterus. *Contraception* 1999;60:111-8.
- 12.- Devasagayam TPA. Lipid peroxidation in rat uterus. *Biochimica et Biophysica Acta* 1986;876:507-14.
- 13.- Yoshie Y, Ohshima H. Synergistic induction of DNA strand breakage by catechol-estrogen and nitric oxide: implications for hormonal carcinogenesis. *Free Radical Biology and Medicine* 1998;24:341-8.
- 14.- Ray G, Husain SA. Role of lipids, lipoproteins and vitamins in women with breast cancer. *Clinical Biochemistry* 2001;34:71-6.
- 15.- Kumaraguruparan R, Subapriya R, Viswanathan P, Nagini S. Tissue lipid peroxidation and antioxidant status in patients with adenocarcinoma of the breast. *Clinica Chimica Acta* 2002;325:165-70.