

Estrés oxidativo y su papel en el Cáncer: Una perspectiva Molecular

Oxidative stress and its role in cancer: a molecular perspective

Georgina Crespo¹, Luis Di Toro^{1*}, Desiree Valbuena¹, José L. Pérez¹, María P. Díaz¹, Aida Souki¹, Clímaco Cano¹ y Juan Salazar¹

¹Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

*Dirigir correspondencia a: luisditoro021@gmail.com

Proceso editorial

Recibido: 25 06 20

Aceptado: 12 09 20

Publicado: 16 10 20

RESUMEN

El desarrollo de cáncer proviene del crecimiento y proliferación celular causado por mutaciones en el ADN, aunque existen otros procesos que también lo favorecen, como es el caso de la actividad de las especies reactivas de oxígeno (ERO) producidas normalmente por las células a partir de distintas reacciones metabólicas. El estrés oxidativo es un desequilibrio entre la producción de radicales libres y la capacidad del sistema de defensa antioxidante para eliminarlos. En este sentido, las células malignas se caracterizan por generar radicales libres favoreciendo el desarrollo de procesos relacionados con la supervivencia, proliferación, invasión y metástasis. Así mismo, existen diversos sistemas antioxidantes para la eliminación de ERO, que son alterados por procesos subyacentes a la malignización celular. No obstante, el cáncer puede presentar un comportamiento dual caracterizado por un predominio de actividad prooxidante o antioxidante en la célula tumoral, en dependencia de la etapa de progresión de la enfermedad. En consecuencia, varios de los esfuerzos terapéuticos se han dirigido a la promoción o inhibición de componentes oxidantes y antioxidantes, y por lo tanto, modular el efecto de las ERO en el microambiente tumoral. El objetivo de esta revisión se centra en la descripción del papel del estrés oxidativo en la biología del cáncer y su potencial rol terapéutico

Palabras clave: Cáncer; estrés oxidativo; especies reactivas de oxígeno; antioxidantes; terapia anticancerígena.

ABSTRACT

Cancer development is a product of cellular growth and proliferation caused by DNA mutations; nevertheless, other processes are able to favor tumoral progression, such as the activity of reactive oxygen species (ROS) produced within cells as a result of different metabolic reactions. Oxidative stress is defined as an imbalance between free radicals and the antioxidant system capacity to eliminate these molecules. In this sense, the overproduction of free radicals is a typical feature of neoplastic cells that allows the promotion of cellular processes related to survival, proliferation, invasion, and metastasis. Furthermore, underlying mechanisms involved in malignant transformation can modify the antioxidant systems in charge of ROS elimination. However, cancer has the particularity of presenting a dual behavior in which both antioxidant or prooxidant activity within tumoral cells can predominate depending on the stage of the disease. As a consequence, many therapeutic efforts have been directed into the stimulation or inhibition of oxidant and antioxidant components in the tumor microenvironment. The aim of this review is to describe the role of oxidative stress in cancer biology and its therapeutic potential.

Keywords: Cancer, oxidative stress, reactive oxygen species, antioxidants, anticancer therapy.

[DOI 10.17081/innosa.97](https://doi.org/10.17081/innosa.97)

©Copyright2020.

Crespo¹ et al.



I. INTRODUCCIÓN

Por décadas, el cáncer ha constituido uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, no sólo por su elevada mortalidad, sino también por el aumento exponencial en su prevalencia (1, 2), estimándose unas cifras aproximadas de 18.1 millones de casos nuevos en el año 2018, y siendo responsable de 9,6 millones de muertes en el mismo año. Lejos de disminuir, se esperan incrementos cada vez más dramáticos en estos números, por lo que la búsqueda de nuevos conocimientos sobre la biología y tratamiento de esta condición persiste como uno de los grandes objetivos de la medicina moderna (3–5).

Es bien reconocido que la multiplicación y crecimiento celular descontrolado, así como la invasión a tejidos sanos, característico de las células cancerígenas, surge a partir de una amplia variedad de mutaciones genéticas causadas por la influencia e interacción de numerosos agentes ambientales e intrínsecos (6–8). En este sentido, las especies reactivas de oxígeno (ERO) representan una de las entidades carcinogénicas más relevantes, contribuyendo en las diferentes etapas de la evolución tumoral, al actuar como inductores tanto de la inestabilidad genómica como de mediadores de vías señalización relacionadas con la supervivencia, proliferación, resistencia a apoptosis, angiogénesis y metástasis en células pre-neoplásicas y neoplásicas (9).

Las ERO residen principalmente en cinco compartimentos: mitocondrias, citosol y orgánulos unidos a membrana única (peroxisomas, endosomas, y fagosomas) (10). Pero su mayor actividad yace en la mitocondria, organelo responsable del envejecimiento celular y de la producción de ERO como subproducto natural de la cadena transportadora de electrones (CTE) (9, 11). Bajo la influencia de oncogenes se activan procesos de transformación cancerígena, que se traducen en un aumento de ERO y estrés oxidativo celular, que culmina en la oxidación de proteínas, lípidos y el ADN (12, 13).

El estrés oxidativo ocurre por un desequilibrio entre la producción de radicales libres y metabolitos reactivos y la capacidad del sistema de defensa antioxidante (SAO) para eliminarlos (14). Las ERO están representadas principalmente por el hidroxilo ($\bullet\text{OH}$), el anión superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$) y por moléculas no radicales como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) (15, 16). Estos son productos del metabolismo celular normal y juegan un papel fundamental en la estimulación de diferentes vías de señalización involucradas en el metabolismo, proliferación y apoptosis celular (17, 18). En este sentido, su papel en el cáncer es cada vez más relevante siendo objeto de una amplia variedad de investigaciones, por lo que el objetivo de esta revisión se centra en la descripción del papel del estrés oxidativo en la biología del cáncer y su potencial rol terapéutico.

II. CÁNCER: ORIGEN DEL ESTRÉS OXIDATIVO

El desarrollo y progresión cancerígena se ha relacionado con el estrés oxidativo por diversas razones, entre las que se puede mencionar la aparición de mutaciones genéticas inducidas por un daño al ADN, así como también, la activación de vías de señalización involucradas en procesos de proliferación y supervivencia celular, procesos que son promovidos por la acción de los radicales libres (19, 20). En este sentido, las células tumorales producen de forma intrínseca una mayor cantidad de ERO a diferencia de las células sanas (**Figura 1**) (6). Esto puede deberse principalmente al incremento en las demandas metabólicas producto de su

elevado ritmo de crecimiento, al ambiente hipóxico del microambiente tumoral (MAT), a inhibiciones en genes supresores como p53, disfunción mitocondrial, expresión anormal de sustancias catalíticas como NOX, COX o LOX, activación de Ras, anomalías en los sistemas antioxidantes o fenómenos apoptóticos ([21](#), [22](#)).

Figura 1. Mecanismos implicados en la sobreproducción de radicales libres por la célula tumoral.

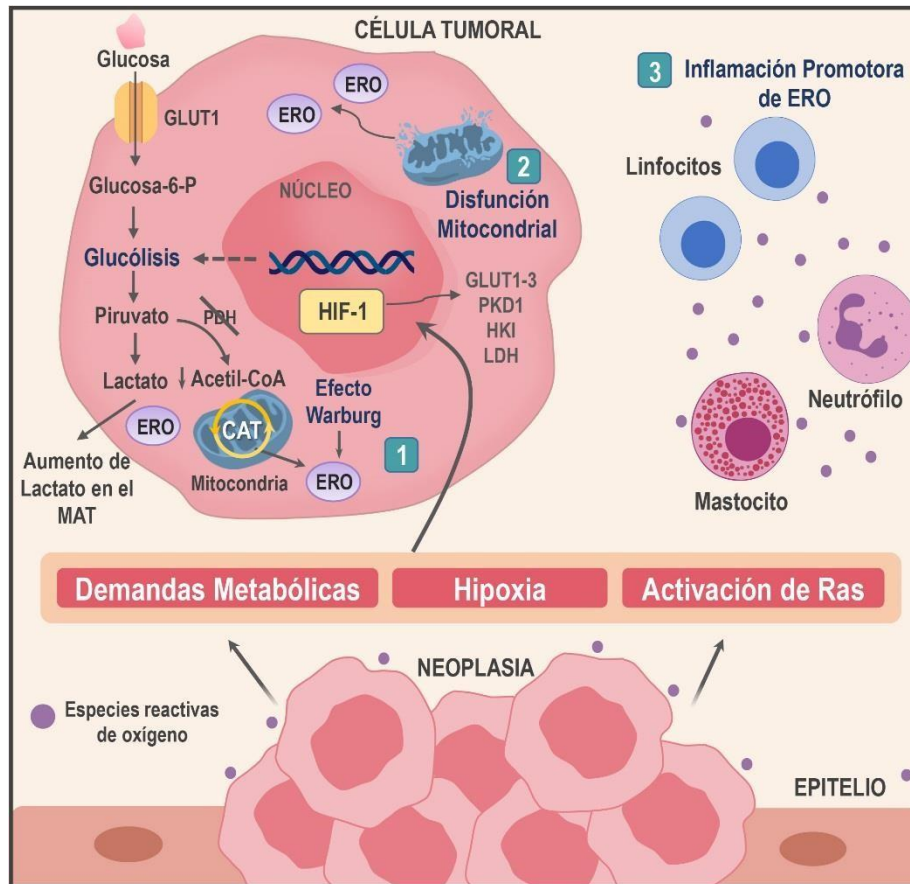


Figura 1: Las células tumorales pueden incrementar sus niveles de ERO, en respuesta a diversos estímulos como el aumento en las demandas metabólicas, el ambiente hipóxico del MAT, la presencia de fenómenos apoptóticos, entre otros. Los principales mecanismos involucrados con este hecho son: 1) *Reprogramación Metabólica*: La activación del HIF-1, favorece la vía glicolítica, al interactuar con factores de transcripción que promueven la síntesis de GLUT 1/3, HKI, LDH y PDK1. Este fenómeno denominado efecto Warburg, constituye un factor promotor de la producción de ERO, debido a la menor producción de agentes antioxidantes, 2) *Disfunción Mitocondrial*: Las alteraciones en la dinámica mitocondrial son capaces de incrementar los niveles de ERO al fomentar su liberación al citoplasma, 3) *Inflamación Promotora de ERO*: Las células inmunes situadas en el MAT también contribuyen al aumento de las ERO. **Abreviaturas:** ERO: Especies reactivas de oxígeno; HIF-1: Factor Inducible de Hipoxia-1; PDK1: Piruvato Deshidrogenasa Quinasa 1; PDH: Piruvato Deshidrogenasa; MAT: Microambiente Tumoral; CAT: Ciclo del ácido tricarboxílico; HKI: Hexoquinasa I; LDH: Lactato deshidrogenasa.

La reproducción celular continua de las células cancerígenas, ocasiona eventualmente desequilibrios entre la demanda y oferta de nutrientes provistos por el torrente sanguíneo, en respuesta a esto, se inician fenómenos angiogénicos compensatorios que si bien incrementan la irrigación en el MAT, son incapaces de satisfacer por completo las necesidades energéticas

de las células neoplásicas una vez que el tumor alcanza dimensiones considerables (23). En consecuencia, múltiples áreas del MAT se tornan hipóxicas, por lo cual es preciso para las células que habitan en este medio hostil sufrir adaptaciones metabólicas que aseguren su supervivencia (24, 25).

Como parte del proceso adaptativo a la hipoxia, se promueve la activación del factor inducible por hipoxia-1 (HIF-1) en células malignas, quien una vez estabilizado induce la transcripción de genes que codifican diferentes proteínas, con funciones esenciales en procesos como la angiogénesis, invasión, metástasis y adaptación metabólica (26). Entre los productos activados por HIF-1, resaltan moléculas como GLUT1-3, PDK1, LDH y HKI, los cuales favorecen el reemplazo de la fosforilación oxidativa por la glucólisis como vía energética principal (27). Dicho fenómeno, conocido como efecto Warburg, podría suponerse contraproducente en un primer momento, considerando la disminución en la cantidad resultante de ATP por unidad de glucosa entre ambos procesos, sin embargo, la utilidad de esta reprogramación metabólica reside en la activación de diferentes mecanismos necesarios para la supervivencia de las células cancerígenas (28).

Se ha demostrado que la glucólisis anaeróbica actúa como un mecanismo de supervivencia tumoral, ya que el lactato resultante de esta vía metabólica puede ser secretado hacia el MAT, para satisfacer las demandas de células cancerígenas con acceso restringido a los nutrientes del plasma. Adicionalmente, se encarga de proveer precursores biosintéticos que pueden ser destinados a diferentes vías metabólicas, produce alteraciones en la arquitectura tisular y estimula la infiltración de células inmunitarias en la zona tumoral. Así mismo, a pesar de su aporte escaso de ATP por unidad de glucosa, la tasa metabólica acelerada con esta vía en células cancerígenas, resulta en una producción energética equiparable o inclusive mayor a la fosforilación oxidativa por unidad de tiempo (29, 30).

Entre las distintas contribuciones del efecto Warburg a la progresión tumoral, se encuentra el aumento en los niveles de ERO en células malignas. En células fisiológicas, el piruvato ejerce potentes acciones antioxidantes sobre los radicales producidos por la fosforilación oxidativa (31). Como consecuencia, el pronunciado descenso en los niveles de piruvato en células neoplásicas, así como también, la ausencia de otros intermediarios del ciclo de Krebs con propiedades antioxidantes como el citrato, malato u oxaloacetato, se producen aumentos en los niveles de ERO intracelulares, que lejos de ser perjudiciales para la evolución cancerígena actúan como potenciadores neoplásicos. A su vez, destaca la acción antioxidante de la hexoquinasa II (HKII) y el NADPH⁺ circundante, los cuales se encargan de regular los niveles de ERO, de manera que sean lo suficientemente elevados para impulsar el fenotipo maligno sin llegar a producir citotoxicidad y prolongar aún más la supervivencia celular (32).

Por otra parte, alteraciones en la dinámica mitocondrial constituyen otro de los mecanismos responsables de la elevación en los niveles de ERO intracelular, al favorecer la salida de electrones desde el complejo respiratorio hasta el citoplasma, provocando el aumento de radicales libres. Finalmente, la producción de ERO en el área tumoral puede incrementarse gracias a la presencia de células inflamatorias que se infiltran en el tejido tumoral, elevando los niveles de estrés oxidativo (33).

III. MECANISMOS REGULADORES DE LA PRODUCCIÓN DE ERO

Las células son capaces de defenderse contra el daño producido por las ERO gracias a la existencia de una serie de mecanismos de defensa antioxidantes mitocondriales capaces de inhibir la síntesis de radicales libres. Entre estos mecanismos se encuentran componentes enzimáticos como la glutatión peroxidasa (GPx), superóxido dismutasas (SOD), catalasas y tiorredoxinas (Trxs), y no enzimáticos que se producen endógenamente como glutatión (GSH), ácido lipoico, la coenzima Q y algunas proteínas (ferritina, transferrina y albumina) (34, 35). Así mismo, destaca el papel de antioxidantes exógenos presentes en la dieta como el ácido ascórbico, el tocoferol (Vitamina E), los carotenos y compuestos fenólicos (14).

Algunos de estos componentes enzimáticos cumplen sus funciones antioxidantes mediante acciones como la catálisis de la dismutación del $O_2^{\cdot-}$ en H_2O_2 y O_2 , convirtiendo los efectos ejercidos por la SOD en procesos esenciales para todas aquellas células expuestas al O_2 (36, 37). En cuanto a la GPx, esta enzima cataliza la reducción H_2O_2 e hidroperóxidos orgánicos en presencia de GSH que actúa como donante de hidrógeno, durante este proceso GSH se oxida a disulfuro de glutatión (GSSG), que eventualmente se revitaliza por una enzima glutatión reductasa (38). Por su parte, otros catalizadores como las catalasas y el sistema Trx, se encargan de precipitar la descomposición del H_2O_2 en agua y O_2 , y de reducir las acciones de enzimas involucradas en el balance oxido-reducción celular, respectivamente (39).

En otro contexto, componentes no enzimáticos del SAO, como el ácido ascórbico y el tocoferol remueven radicales libres de forma sinérgica, siendo necesario el ácido ascórbico para generar tocoferol reducido (40). Al igual que los carotenos, el tocoferol ejerce efectos antioxidantes mediante la donación de electrones a las moléculas de H_2O_2 , $\cdot OH$ o $O_2^{\cdot-}$, inhibiendo así la formación de especies reactivas en el citoplasma (41–43). Con frecuencia, estos elementos antioxidantes se vuelven deficientes en células cancerígenas, facilitando la aparición de estrés oxidativo y el consecuente deterioro del material genético, en conjunto con la promoción de otros fenómenos protumorales como resistencia a la apoptosis o alteraciones en la regulación del ciclo celular (44).

IV. ESPECIES REACTIVAS DE OXIGENO Y CÁNCER: MECANISMOS ASOCIADOS

4.1. Daño oxidativo al ADN

El ADN y otras macromoléculas celulares son altamente vulnerables al daño generado por el estrés oxidativo persistente, el cual promueve la aparición de mutaciones, inestabilidad genómica, cambios epigenéticos y disfunción proteica (45). Estos cambios subyacen al aumento de la producción de ERO, que inducen la oxidación del ADN, alteran su reparación y promueven la inactivación de genes supresores de tumores, promoviendo así la transformación neoplásica (46). El ADN mitocondrial (ADNmt), debido a su proximidad con la CTE, es particularmente sensible al daño oxidativo en comparación con el ADN nuclear, siendo responsable del desarrollo de mutaciones somáticas en muchos cánceres humanos (47, 48).

El radical $\cdot OH$ producido por la reacción de Fenton o Haber-Weiss, es la ERO más reactiva capaz de ocasionar daño directo al ADN. Esto ocurre a través de su interacción con las bases

nitrogenadas o con el azúcar pentosa (desoxirribosa) de la molécula de ADN, lo cual resulta en la generación de distintos subproductos, cuyo efecto en reacciones subsiguientes conduce a la degradación o mutación de dicha molécula (49). Cuando $\bullet\text{OH}$ interactúa a nivel de las bases púricas, ocurre una modificación en la posición C8 del anillo de guanina, generando un radical que puede ser oxidado a 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG) o reducido a 2,6diamino-4-hidroxi-5-formamidopirimidina (Fapy G) (50). Estos productos resultantes son altamente mutagénicos, capaces de inducir una transversión de G:C a T:A, siendo reconocido el 8-OHdG como un importante marcador de daño oxidativo al ADN, por su fácil detección (51).

Por otro lado, el aumento de un radical como ON conlleva a la formación de peroxinitrito (ONOO^-), el cual produce un daño en el ADN al actuar sobre la 2-desoxirribosa. El ONOO^- promueve la ruptura de la molécula al extraer un hidrógeno en la posición C4' del carbohidrato, luego de la escisión de la cadena de ADN bajo condiciones aeróbicas (52). Además, la interacción de ONOO^- con guanina favorece la producción de 8-nitroguanina, que luego de sufrir una depurinación espontánea, es capaz de formar dos sitios apurínicos al acoplarse con la adenina, promoviendo también un tipo de transversión (45).

Finalmente, las ERO pueden modificar proteínas claves en la reparación del ADN y de esta manera influir en el correcto funcionamiento de las mismas. Se ha descrito que las ERO estimulan la producción de R-Loops, los cuales son fragmentos de ADN-ARN, que aparecen durante los conflictos de replicación de la célula y que son importantes inductores de inestabilidad genómica; el 8-OHdG ha sido vinculado con la producción de estos fragmentos, sin embargo, se requiere más investigación sobre su potencial implicación en este hecho (53).

4.2. Respuestas de las células tumorales al estrés oxidativo

Hoy en día es ampliamente reconocido que las células tumorales tienen una adaptación deficiente al estrés oxidativo, esto surge como consecuencia de la reprogramación metabólica de las células cancerígenas (54). Los altos niveles de ERO pueden contribuir a la utilización de vías metabólicas alternativas como la vía de las pentosas fosfato (PPP), mediante la inactivación de la Piruvato Cinasa M2 (PKM2), la cual es clave en la glucólisis (55). Esta mayor utilización de la PPP, favorece la activación de la maquinaria antioxidante, que en el caso de las células tumorales supone un “arma de doble filo”, debido a una potencial implicación de estas enzimas con el desarrollo y progresión tumoral (56). Siendo demostrado este hecho en la SOD, al observarse un efecto de esta enzima en la promoción de la transición epitelio-mesenchimatoso (TEM) en modelos celulares de cáncer de páncreas (57).

Por otra parte, las ERO tienen un importante rol en la activación de rutas de señalización protumorigénicas, que favorecen la proliferación, el crecimiento y la supervivencia celular. Se ha demostrado que el $\text{O}_2^{\bullet-}$ y H_2O_2 , promueven este efecto al activar las rutas de señalización de la MAP-quinasa (MAPK), la cinasa activada por señal extracelular 1/2 (ERK1/2) y la PI3K/Akt/mTOR, culminando en la transcripción de diversos factores de crecimiento que favorecen la progresión tumoral (58). De igual manera, parte del mecanismo promotor de H_2O_2 en este proceso, es mediado por la inactivación de fosfatasa como PTEN y PTP1B, las cuales inhiben el crecimiento y proliferación celular (59).

Por último, los altos niveles de ERO paradójicamente constituyen un fenómeno de daño celular que culmina en la apoptosis de células cancerígenas. Las ERO son capaces de activar la vía

intrínseca de la apoptosis que promueve la activación de un poro de transición de permeabilidad mitocondrial (PTPm), permitiendo la liberación de factores pro-apoptóticos como el citocromo c, que interacciona a su vez, con factores como la proteasa apoptótica-1 (Apaf-1) y pro-caspasa 9, formando así apoptosomas, las cuales favorecen la activación de caspasas efectoras que desencadena la muerte celular programada (60). Esta notable acción de las ERO en el cáncer, representa otra vertiente en el estudio de dichas moléculas, siendo vinculado este mecanismo en algunas terapias convencionales para el manejo de esta patología, como es el caso de los anticuerpos monoclonales (61).

4.3. Estrés oxidativo y metástasis

El papel de las ERO en el proceso patológico del cáncer trasciende a todas sus etapas, siendo relevante en el desarrollo de metástasis (Figura 2), al aumentar la capacidad de invasión y migración de las células tumorales. Esto se trata de un proceso complejo en el que se ve involucrada la participación de diversas proteínas y factores de transcripción (62). El desarrollo de metástasis está asociado principalmente a la TEM, descrita como el proceso de diferenciación de las células epiteliales hacia un fenotipo mesenquimatoso, produciendo cambios en su polaridad, en la adhesión célula a célula y finalmente en el aumento de la movilidad celular (63). Las ERO, modulan este efecto en células epiteliales al inducir la activación de TGF- β 1, que a su vez promueve la acción del activador de plasminógeno de tipo uroquinasa (uPA) y la metaloproteínasa de matriz-9 (MMP-9), utilizando al factor nuclear kappa-B (NF- κ B) como mediador (64).

La mayor expresión de metaloproteinasas de matriz resulta ser clave en el proceso metastásico, siendo demostrado que las ERO son capaces de aumentar la migración tumoral al estimular la producción de estas moléculas bajo condiciones de hipoxia (65). Asimismo, parte del rol de las ERO en la producción de metástasis se le atribuye a la inducción de la expresión de proteínas como vimentina, la cual promueve la degradación de la membrana basal celular por medio de la formación de una invadopodia, que favorece la penetración de la célula al tejido circundante (66). Por último, se ha demostrado que el H₂O₂ es capaz de promover cambios epigenéticos en el gen promotor de la E-cadherina, disminuyendo la expresión de esta proteína, lo cual es propicio para aumentar la migración celular y metástasis (67).

V. ESPECIES REACTIVAS DE OXIGENO: PAPEL TERAPÉUTICO EN CÁNCER

Diversas investigaciones han permitido afirmar que el papel del estrés oxidativo en la biología del cáncer es de un comportamiento dual, caracterizado por un predominio de actividad prooxidante o antioxidante en la célula tumoral, que es dependiente de la etapa de progresión de la enfermedad. Es por ello, que gran parte de la terapéutica se ha enfocado a direccionar el potencial tratamiento de acuerdo a si se encuentra en etapas tempranas o en un estadio más avanzado, apuntando a modular el efecto de las ERO en la proliferación celular y la inducción de apoptosis, respectivamente (68). En este contexto, es preciso mencionar a la terapia antioxidante, la cual ha sido un importante pilar en el manejo temprano del cáncer durante las últimas décadas, por el efecto de las ERO en la promoción de la tumorigenesis (69).

Figura 2. Efectos de las especies reactivas de oxígeno en la invasión celular y metástasis

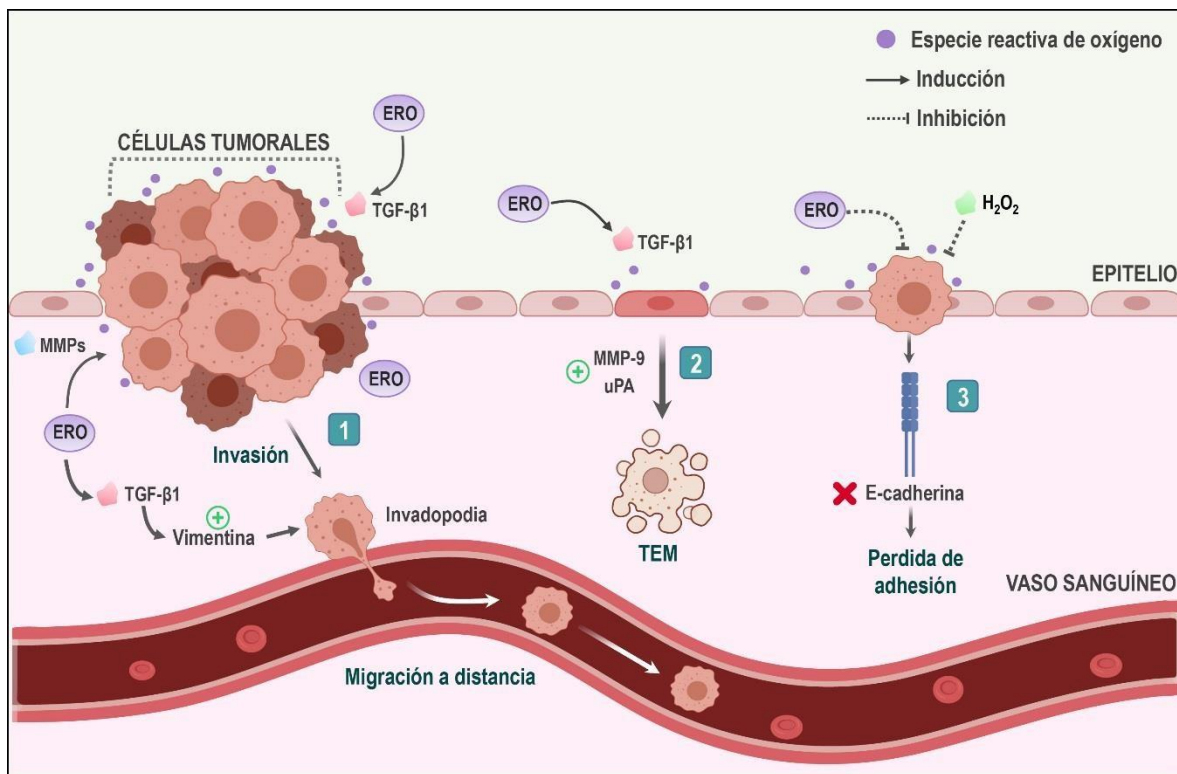


Figura 2: 1) Las ERO en el microambiente tumoral favorecen la producción de TGF- β 1 y MMPs, los cuales son esenciales para aumentar la invasión y migración de células tumorales hacia tejidos distantes. TGF- β 1 promueve el aumento de la expresión de vimentina, la cual induce la formación de una invadopodia, degradando la membrana basal y permitiendo la penetración de la célula hacia el tejido circundante. 2) TGF- β 1 también es clave en el proceso de TEM al activar a factores como uPA y MMP-9. 3) Finalmente, el H₂O₂ induce cambios epigenéticos en el gen promotor de E-cadherina, lo que implica una disminución en la expresión de esta proteína, contribuyendo así al proceso invasivo, debido a la pérdida de adhesividad de la célula tumoral. Abreviaturas: ERO: Especies reactivas de oxígeno; TEM: Transición epitelio-mesenquimatosa; MMPs: Metaloproteinasas de matriz; TGF- β 1: Factor transformante del crecimiento beta-1; uPA: activador de plasminógeno de tipo uroquinasa; H₂O₂: Peróxido de hidrógeno.

Bajo esta premisa una gran variedad de compuestos han sido explorados, siendo uno ellos la N-acetilcisteína (NAC) un precursor de GSH intracelular, postulado como un potencial agente anticancerígeno capaz de disminuir la agresividad del cáncer al reducir la proliferación y aumentar la apoptosis de células cancerígenas (70). Un ensayo clínico demostró que la NAC reduce la tasa de proliferación celular y disminuye el metabolismo de células estromales en pacientes con cáncer de mama en estadio 0 a I. El efecto en el catabolismo de NAC puede deberse a una disminución de la expresión de MCT4, el cual está asociado con un aumento de la glucólisis y la agresividad del cáncer. Este potencial efecto, se suma a la actividad antioxidante directa de NAC y al aumento de GSH, constituyendo una atractiva estrategia a utilizar en futuras investigaciones (71).

Así mismo, en aras de aprovechar el papel de GSH en la homeostasis redox, se han desarrollado análogos sintéticos como el NOV-002, un agente capaz de alterar la relación GSH/GSSG y provocar la S-glutionilación intracelular, este último es un proceso relacionado con la disminución de la proliferación e invasión de células tumorales (72). Este rol de NOV002,

se ha estudiado en diversos ensayos demostrándose su eficacia como terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer mama (73). También, se ha evidenciado un efecto supresor de este fármaco en vías de señalización celular que son críticas para el desarrollo de metástasis (33).

En contraposición, la terapia dirigida a incrementar los niveles de ERO en las células cancerígenas y promover un aumento en la apoptosis, es otra estrategia explorada en los últimos tiempos (75). En este sentido, se han estudiado inhibidores de enzimas antioxidantes como la butionina sulfoximina (BSO), un bloqueador de la síntesis de GSH, se ha demostrado que BSO potencia la actividad citotóxica y antiproliferativa diversos agentes quimioterapéuticos, dando muestra de un beneficio significativo de la sensibilidad tumoral a la quimioterapia con la inhibición de GSH (76, 77). Por otro lado, el bloqueo de la Trx supone una estrategia terapéutica anticancerígena potencialmente importante, demostrándose un aumento en la inducción de la apoptosis con el empleo de inhibidores de esta enzima (78). La auranofina es uno de los inhibidores de la Trx más conocido, se ha observado que el tratamiento con este fármaco produce una disminución de la progresión tumoral y prevención de metástasis en varios modelos de cáncer de páncreas, al disminuir la actividad de Txnrd1 y HIF-1 α (79). Asimismo, la auranofina induce respuestas oxidativas letales, al promover el estrés del retículo endoplasmático (RE) en modelos *in vitro* de células tumorales de leucemia linfocítica crónica (80). Ante esta evidencia y en conjunto con el perfil de seguridad de auranofina, se ha explorado su efecto en diversos ensayos clínicos solos o como terapia adyuvante (NCT01419691), (NCT03456700).

Finalmente, la inducción de la producción ERO por agentes exógenos, supone otra estrategia anticancerígena al promover la citotoxicidad de la célula tumoral (81). Gran parte de los agentes quimioterapéuticos son capaces de inducir este mecanismo, siendo el primero de ellos la procarbazona, la cual es capaz de aumentar la producción de ERO y ocasionar daño al ADN, por medio de la generación de azo-derivados (82). Se ha reportado que fármacos que interrumpen la CTE como los alcaloides, taxanos y antifolatos también inducen muerte celular al aumentar las ERO (83, 84). Lo que permite afirmar el significativo papel de las ERO como blanco terapéutico en la progresión tumoral.

IV. CONCLUSIONES

El incremento en las especies reactivas del oxígeno, como consecuencia de alteraciones en las vías metabólicas, deficiencias en los sistemas antioxidantes, disfunción mitocondrial o procesos inflamatorios crónicos, se ha establecido como una característica de las células tumorales relacionada a la promoción neoplásica, gracias a los efectos tóxicos de estas moléculas sobre el material genético. De esta forma, la inestabilidad genómica desencadenada por el estrés oxidativo, es capaz de favorecer la progresión tumoral así como también la invasión y metástasis de células cancerígenas.

Sin embargo, el rol del estrés oxidativo en el cáncer es controversial, atribuyéndosele hasta la fecha un comportamiento dual, por lo que gran parte de los esfuerzos en terapéutica se han enfocado en modular la actividad de estas moléculas en dependencia de la etapa de la enfermedad, bien sea por medio de la inhibición de la producción de radicales libres con agentes precursores y/o análogos enzimáticos; o bien, a través de su aumento, con el uso de inhibidores de enzimas antioxidantes e inductores de especies reactivas exógenas. Por lo tanto, nuevas investigaciones son necesarias en pro de esclarecer el potencial efecto

anticancerígeno de estos agentes en humanos, así como también su perfil de seguridad, que permitan una correcta introducción de terapias basadas en este fenómeno.

Abreviaturas

ERO	Especie reactiva de oxígeno
SAO	Sistema antioxidante
CTE	Cadena transportadora de electrones
•OH	Hidroxilo
O₂⁻	Superóxido
H₂H₂	Peróxido de Hidrogeno
MAT	Microambiente tumoral
HIF-1	Factor inducible por hipoxia-1
PDK1	Piruvato Deshidrogenasa Quinasa 1
HKI	Hexoquinasa I
LDH	Lactato deshidrogenasa
HKII	Hexoquinasa II
NADPH	Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido-
GPx	Fosfato
SOD	Glutación Peroxidasa
Trx	Superóxido dismutasa
GSH	Tiorredoxina
GSSG	Glutación
ADNmt 8-	Disulfuro de glutación
OHdG Fapy	Ácido desoxirribonucleico mitocondrial
G	8-hidroxi-2'-deoxiguanosina
ON	2,6-diamino-4-hidroxi-5-formamidopirimidina
ONOO	Óxido nítrico
PPP	Peroxinitrito
PKM2	Vía de las pentosas fosfato
TEM	Piruvato Cinasa M2
ERK1/2	Transición epitelio-mesenquimatosa
MAPK	Cinasa activada por señal extracelular 1/2
PI3K	MAP quinasa
Akt	Fosfatidilinositol 3-cinasa Proteína
mTOR	quinasa B diana de Rapamicina en
PTEN	células de mamífero
PTP1B	Fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-
	fosfatasa
PTPm	Proteína-tirosina fosfatasa 1B
Apaf-1	Poro de transición de permeabilidad
TGF-β1	mitocondrial
	Proteasa apoptótica-1
MMP-9	Factor transformante del crecimiento beta-1
uPA	Metaloproteinasa de matriz-9
NF-κB	Activador del plasminógeno tipo uroquinasa
NAC	Factor nuclear kappa B N-
MCT4	acetilcisteína
BSO	Transportador de monocarboxilato 4
RE	Butionina sulfoximina
Trxnd1	Estrés del retículo endoplasmático
	Tiorredoxina reductasa 1

Contribución de los autores: "Conceptualización, G.C., J.P. y M.D.; investigación, todos los autores.; escritura: preparación del borrador original, G.C., L.D.T., D.V., J.P. y M.D.; escritura:

revisión y edición, todos los autores; visualización, J.P.; supervisión, A.S., C.C. y J.S. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito. ” **Fondos:** Esta investigación no recibió fondos externos.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends- An Update. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2016;25(1):16–27. DOI: [10.1158/1055-9965.EPI-15-0578](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0578)
2. Dehghani SL, Rezaianzadeh A. Trends of incidence of colorectal cancer in Iran, 2003–2010. *Rev Latinoam Hipertens* [Internet]. 2019;14(2):295–300. http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_lh/article/view/16784
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018;68(6):394–424. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>
4. Iglesias L, Pérez J, Villegas J, Bastidas A. La autotoma de muestra cervico-vaginal y la toma hecha por el ginecólogo en el diagnóstico de cáncer de cuello uterino. Aplicabilidad en los programas de pesquisa de cáncer de cuello uterino. *Ciencia e Innovación en Salud* [Internet]. 2018;(e59):1–12. Disponible en: <http://revistas.unisimon.edu.co/index.php/innovacionsalud/article/view/3041>
5. Arias-Rojas M, Carreño Moreno S, Arredondo Holgín E. Incertidumbre y calidad de vida en cuidadores familiares de personas con cáncer en cuidado paliativo. *Ciencia e Innovación en Salud* [Internet]. 2020;(e81):184–96. DOI: [10.17081/innosa.81](https://doi.org/10.17081/innosa.81)
6. Nourazarian AR, Kangari P, Salmaninejad A. Roles of oxidative stress in the development and progression of breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2014;15(12):4745–51. DOI: [10.7314/apjcp.2014.15.12.4745](https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.12.4745)
7. Korgaonkar N, Yadav KS. Understanding the biology and advent of physics of cancer with perspicacity in current treatment therapy. *Life Sci* [Internet]. 15 de diciembre de 2019 [citado 15 de junio de 2020];239:117060. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320519309877>
8. Martínez-Martínez A, Díaz-Caballero A, Quintero-Echenique N. Malignant and premalignant lesions of the tongue, clinical and histopathological findings for their early detection. Study of two cases. *Ciencia e Innovación en Salud* [Internet]. 2020;(e73):59-67. DOI: [10.17081/innosa.73](https://doi.org/10.17081/innosa.73)
9. Sullivan LB, Chandel NS. Mitochondrial reactive oxygen species and cancer. *Cancer Metab*. 2014;2:17. DOI: [10.1186/2049-3002-2-17](https://doi.org/10.1186/2049-3002-2-17)
10. Tafani M, Sansone L, Limana F, Arcangeli T, De Santis E, Polese M, et al. The Interplay of Reactive Oxygen Species, Hypoxia, Inflammation, and Sirtuins in Cancer Initiation and Progression. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:3907147. DOI: [10.1155/2016/3907147](https://doi.org/10.1155/2016/3907147)
11. Schumacker PT. Reactive oxygen species in cancer: a dance with the devil. *Cancer Cell*. 2015;27(2):156–7. DOI: [10.1016/j.ccell.2015.01.007](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.01.007)
12. Shagieva G, Domnina L, Makarevich O, Chernyak B, Skulachev V, Dugina V. Depletion of mitochondrial reactive oxygen species downregulates epithelial-to-mesenchymal transition in cervical cancer cells. *Oncotarget*. 2017;8(3):4901–13. DOI: [10.18632/oncotarget.13612](https://doi.org/10.18632/oncotarget.13612)
13. González-Urbaneja I. Radicales libres: Algunas consideraciones clínicas. *Gac Médica Caracas* [Internet]. 2006 [citado 23 de septiembre de 2020];114(2):91–8. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622006000200001&lng=es
14. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:8416763. DOI: [10.1155/2017/8416763](https://doi.org/10.1155/2017/8416763)
15. Gorrini C, Harris IS, Mak TW. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(12):931–47. DOI: [10.1038/nrd4002](https://doi.org/10.1038/nrd4002)

16. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact.* 2014;224:164–75. DOI: [10.1016/j.cbi.2014.10.016](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.10.016)
17. Ohnishi S, Ma N, Thanan R, Pinlaor S, Hammam O, Murata M, et al. DNA damage in inflammation-related carcinogenesis and cancer stem cells. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013:387014. DOI: [10.1155/2013/387014](https://doi.org/10.1155/2013/387014)
18. Roos WP, Kaina B. DNA damage-induced cell death: from specific DNA lesions to the DNA damage response and apoptosis. *Cancer Lett.* 2013;332(2):237–48. DOI: [10.1016/j.canlet.2012.01.007](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.01.007)
19. Nogueira V, Hay N. Molecular pathways: reactive oxygen species homeostasis in cancer cells and implications for cancer therapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2013;19(16):4309–14. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-12-1424](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-1424)
20. Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol CB.* 2014;24(10):R453-462. DOI: [10.1016/j.cub.2014.03.034](https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.03.034)
21. Gill JG, Piskounova E, Morrison SJ. Cancer, Oxidative Stress, and Metastasis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2016;81:163–75. DOI: [10.1101/sqb.2016.81.030791](https://doi.org/10.1101/sqb.2016.81.030791)
22. Rodic S, Vincent MD. Reactive oxygen species (ROS) are a key determinant of cancer's metabolic phenotype. *Int J Cancer.* 2018;142(3):440–8. DOI: [10.1002/ijc.31069](https://doi.org/10.1002/ijc.31069)
23. Wu C-A, Chao Y, Shiah S-G, Lin W-W. Nutrient deprivation induces the Warburg effect through ROS/AMPK-dependent activation of pyruvate dehydrogenase kinase. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1833(5):1147–56. DOI: [10.1016/j.bbamcr.2013.01.025](https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.01.025)
24. Gentric G, Mieulet V, Mechta-Grigoriou F. Heterogeneity in Cancer Metabolism: New Concepts in an Old Field. *Antioxid Redox Signal.* 2017;26(9):462–85. DOI: [10.1089/ars.2016.6750](https://doi.org/10.1089/ars.2016.6750)
25. Suryani Y. In Silico Analysis of Formononetin Compound as a Breast Anti Cancer. *Rev Latinoam Hipertens.* 2018;13(6):579–83. http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_lh/article/view/15957
26. Courtney R, Ngo DC, Malik N, Ververis K, Tortorella SM, Karagiannis TC. Cancer metabolism and the Warburg effect: the role of HIF-1 and PI3K. *Mol Biol Rep.* 2015;42(4):841–51.
27. Marín-Hernández A. El Factor Inducido por la Hipoxia-1 (HIF-1) y la Glucólisis en las Células Tumorales. *REB.* 2009;28(2):42–51. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11033-015-3858-x>
28. Xu XD, Shao SX, Jiang HP, Cao YW, Wang YH, Yang XC, et al. Warburg effect or reverse Warburg effect? A review of cancer metabolism. *Oncol Res Treat.* 2015;38(3):117–22. DOI: [10.1159/000375435](https://doi.org/10.1159/000375435)
29. Phan LM, Yeung S-CJ, Lee M-H. Cancer metabolic reprogramming: importance, main features, and potentials for precise targeted anti-cancer therapies. *Cancer Biol Med.* 2014;11(1):1–19. DOI: [10.7497/j.issn.2095-3941.2014.01.001](https://doi.org/10.7497/j.issn.2095-3941.2014.01.001)
30. Liberti MV, Locasale JW. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? *Trends Biochem Sci.* 2016;41(3):211–8. DOI: [10.1016/j.tibs.2015.12.001](https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.12.001)
31. Martinez-Outschoorn UE, Peiris-Pagés M, Pestell RG, Sotgia F, Lisanti MP. Cancer metabolism: a therapeutic perspective. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(1):11–31. <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2016.60>
32. El Sayed SM, Mahmoud AA, El Sawy SA, Abdelaal EA, Fouad AM, Yousif RS, et al. Warburg effect increases steady-state ROS condition in cancer cells through decreasing their antioxidant capacities (anticancer effects of 3-bromopyruvate through antagonizing Warburg effect). *Med Hypotheses.* 2013;81(5):866–70. DOI: [10.1016/j.mehy.2013.08.024](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.08.024)
33. Ježek J, Cooper KF, Strich R. Reactive Oxygen Species and Mitochondrial Dynamics: The Yin and Yang of Mitochondrial Dysfunction and Cancer Progression. *Antioxid Basel Switz.* 2018;7(1). DOI: [10.3390/antiox7010013](https://doi.org/10.3390/antiox7010013)
34. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem.* 2015;97:55–74. DOI: [10.1016/j.ejmech.2015.04.040](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040)
35. Camacho E, Silva J, Matos M, Garrido M, Israel A. Actividad de las enzimas antioxidantes en el riñón de la rata con preeclampsia experimental. *Arch Venez Farmacol Ter.* 2011;30(3):44–50.
36. Kanzaki H, Wada S, Narimiya T, Yamaguchi Y, Katsumata Y, Itohiya K, et al. Pathways that

- Regulate ROS Scavenging Enzymes, and Their Role in Defense Against Tissue Destruction in Periodontitis. *Front Physiol.* 2017;8:351. DOI: [10.3389/fphys.2017.00351](https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00351)
37. Bravo A, Araujo S, Vargas ME, Mesa J, Souki A, Bermúdez V, et al. Actividad de la enzima antioxidante superóxido dismutasa y niveles de cobre y zinc en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Arch Venez Farmacol Ter* [Internet]. 2007 [citado 15 de junio de 2020];26(1):37–41. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0798-02642007000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 38. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(3):287–99. DOI: [10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016)
 39. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J.* 2012;5(1):9–19. DOI: [10.1097/WOX.0b013e3182439613](https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613)
 40. Vissers MCM, Das AB. Potential Mechanisms of Action for Vitamin C in Cancer: Reviewing the Evidence. *Front Physiol.* 2018;9:809. DOI: [10.3389/fphys.2018.00809](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00809)
 41. Asaduzzaman Khan Md, Tania M, Zhang D, Chen H. Antioxidant enzymes and cancer. *Chin J Cancer Res* [Internet]. 2010 [citado 14 de junio de 2020];22(2):87–92. DOI: [10.1007/s11670-0100087-7](https://doi.org/10.1007/s11670-0100087-7)
 42. Jiang Q. Natural Forms of Vitamin E as Effective Agents for Cancer Prevention and Therapy. *Adv Nutr Bethesda Md.* 2017;8(6):850–67. DOI: [10.3945/an.117.016329](https://doi.org/10.3945/an.117.016329)
 43. Young A, Lowe G. Carotenoids—Antioxidant Properties. *Antioxidants* [Internet]. 2018 [citado 14 de junio de 2020];7(2):28. <http://www.mdpi.com/2076-3921/7/2/28>
 44. Zalewska-Ziob M, Adamek B, Kasperczyk J, Romuk E, Hudziec E, Chwalińska E, et al. Activity of Antioxidant Enzymes in the Tumor and Adjacent Noncancerous Tissues of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:2901840. DOI: [10.1155/2019/2901840](https://doi.org/10.1155/2019/2901840)
 45. Murata M, Thanan R, Ma N, Kawanishi S. Role of nitrate and oxidative DNA damage in inflammation-related carcinogenesis. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:623019.
 46. Storr SJ, Woolston CM, Zhang Y, Martin SG. Redox environment, free radical, and oxidative DNA damage. *Antioxid Redox Signal.* 2013;18(18):2399–408. DOI: [10.1089/ars.2012.4920](https://doi.org/10.1089/ars.2012.4920)
 47. Han Y, Chen JZ. Oxidative Stress Induces Mitochondrial DNA Damage and Cytotoxicity through Independent Mechanisms in Human Cancer Cells. *BioMed Res Int* [Internet]. 2013 [citado 14 de junio de 2020];2013:1–8. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/825065/>
 48. Perrone S, Lotti F, Geronzi U, Guidoni E, Longini M, Buonocore G. Oxidative Stress in Cancer-Prone Genetic Diseases in Pediatric Age: The Role of Mitochondrial Dysfunction. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:4782426. DOI: [10.1155/2016/4782426](https://doi.org/10.1155/2016/4782426)
 49. Karihtala P, Soini Y. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* 2007;115(2):81–103. DOI: [10.1111/j.1600-0463.2007.apm_514.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2007.apm_514.x)
 50. Dizdaroglu M. Oxidatively induced DNA damage: mechanisms, repair and disease. *Cancer Lett.* 2012;327(1–2):26–47. DOI: [10.1016/j.canlet.2012.01.016](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.01.016)
 51. Franco R, Schoneveld O, Georgakilas AG, Panayiotidis MI. Oxidative stress, DNA methylation and carcinogenesis. *Cancer Lett.* 2008;266(1):6–11. DOI: [10.1016/j.canlet.2008.02.026](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.02.026)
 52. Muftuoglu M, Mori MP, de Souza-Pinto NC. Formation and repair of oxidative damage in the mitochondrial DNA. *Mitochondrion.* 2014;17:164–81. DOI: [10.1016/j.mito.2014.03.007](https://doi.org/10.1016/j.mito.2014.03.007)
 53. Srinivas US, Tan BWQ, Vellayappan BA, Jeyasekharan AD. ROS and the DNA damage response in cancer. *Redox Biol.* 2019;25:101084. DOI: [10.1016/j.redox.2018.101084](https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.101084)
 54. Moloney JN, Cotter TG. ROS signalling in the biology of cancer. *Semin Cell Dev Biol.* 2018;80:50–64. DOI: [10.1016/j.semcdb.2017.05.023](https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.05.023)
 55. Dang CV. Links between metabolism and cancer. *Genes Dev.* 2012;26(9):877–90. DOI: [10.1101/gad.189365.112](https://doi.org/10.1101/gad.189365.112)
 56. 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(11). DOI: [10.3390/biom9110735](https://doi.org/10.3390/biom9110735)

57. Li W, Cao L, Han L, Xu Q, Ma Q. Superoxide dismutase promotes the epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer cells via activation of the H₂O₂/ERK/NF- κ B axis. *Int J Oncol*. 2015;46(6):2613–20. [DOI: 10.3892/ijo.2015.2938](https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2938)
58. Kumari S, Badana AK, G MM, G S, Malla R. Reactive Oxygen Species: A Key Constituent in Cancer Survival. *Biomark Insights*. 2018;13:1177271918755391. [DOI: 10.1177/1177271918755391](https://doi.org/10.1177/1177271918755391)
59. Brewer TF, Garcia FJ, Onak CS, Carroll KS, Chang CJ. Chemical approaches to discovery and study of sources and targets of hydrogen peroxide redox signaling through NADPH oxidase proteins. *Annu Rev Biochem*. 2015;84:765–90. [DOI: 10.1146/annurev-biochem-060614-034018](https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060614-034018)
60. Redza-Dutordoir M, Averill-Bates DA. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863(12):2977–92. [DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.09.012](https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.09.012)
61. Dimitrov DS, Marks JD. Therapeutic antibodies: current state and future trends--is a paradigm change coming soon? *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2009;525:1–27, xiii. [DOI: 10.1007/978-1-59745554-1_1](https://doi.org/10.1007/978-1-59745554-1_1)
62. Brooks SA, Lomax-Browne HJ, Carter TM, Kinch CE, Hall DMS. Molecular interactions in cancer cell metastasis. *Acta Histochem*. 2010;112(1):3–25. [DOI: 10.1016/j.acthis.2008.11.022](https://doi.org/10.1016/j.acthis.2008.11.022)
63. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(3):178–96. [DOI: 10.1038/nrm3758](https://doi.org/10.1038/nrm3758)
64. Liao Z, Chua D, Tan NS. Reactive oxygen species: a volatile driver of field cancerization and metastasis. *Mol Cancer*. 2019;18(1):65. <https://molecularcancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-019-0961-y>
65. Shin DH, Dier U, Melendez JA, Hempel N. Regulation of MMP-1 expression in response to hypoxia is dependent on the intracellular redox status of metastatic bladder cancer cells. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(12):2593–602. [DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.09.001](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.09.001)
66. Kidd ME, Shumaker DK, Ridge KM. The role of vimentin intermediate filaments in the progression of lung cancer. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;50(1):1–6. [DOI: 10.1165/rcmb.2013-0314TR](https://doi.org/10.1165/rcmb.2013-0314TR)
67. Lim S-O, Gu J-M, Kim MS, Kim H-S, Park YN, Park CK, et al. Epigenetic changes induced by reactive oxygen species in hepatocellular carcinoma: methylation of the E-cadherin promoter. *Gastroenterology*. 2008;135(6):2128–40, 2140.e1-8. [DOI: 10.1053/j.gastro.2008.07.027](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.07.027)
68. Assi M. The differential role of reactive oxygen species in early and late stages of cancer. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017;313(6):R646–53. [DOI: 10.1152/ajpregu.00247.2017](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00247.2017)
69. Yang Y, Karakhanova S, Werner J, Bazhin AV. Reactive oxygen species in cancer biology and anticancer therapy. *Curr Med Chem*. 2013;20(30):3677–92. [DOI: 10.1155/2016/4197815](https://doi.org/10.1155/2016/4197815)
70. Šalamon Š, Kramar B, Marolt TP, Poljšak B, Milisav I. Medical and Dietary Uses of N-Acetylcysteine. *Antioxid Basel Switz*. 2019;8(5). [DOI: 10.3390/antiox8050111](https://doi.org/10.3390/antiox8050111)
71. Monti D, Sotgia F, Whitaker-Menezes D, Tuluc M, Birbe R, Berger A, et al. Pilot study demonstrating metabolic and anti-proliferative effects of in vivo anti-oxidant supplementation with N-Acetylcysteine in Breast Cancer. *Semin Oncol*. 2017;44(3):226–32. [DOI: 10.1053/j.seminoncol.2017.10.001](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2017.10.001)
72. Townsend DM, Pazoles CJ, Tew KD. NOV-002, a mimetic of glutathione disulfide. *Expert Opin Investig Drugs [Internet]*. 2008 [citado 14 de junio de 2020];17(7):1075–83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6361167/> [DOI: 10.1517/13543784.17.7.1075](https://doi.org/10.1517/13543784.17.7.1075)
73. Montero AJ, Diaz-Montero CM, Deutsch YE, Hurley J, Koniaris LG, Rumboldt T, et al. Phase 2 study of neoadjuvant treatment with NOV-002 in combination with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel in patients with HER-2 negative clinical stage II-IIIc breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132(1):215–23. [DOI: 10.1007/s10549-011-1889-0](https://doi.org/10.1007/s10549-011-1889-0)
74. Gumireddy K, Li A, Cao L, Yan J, Liu L, Xu X, et al. NOV-002, A Glutathione Disulfide Mimetic, Suppresses Tumor Cell Invasion and Metastasis. *J Carcinog Mutagen*. 30 de abril de 2013;2013. [DOI: 10.4172/2157-2518.S7-002](https://doi.org/10.4172/2157-2518.S7-002)
75. Kim SJ, Kim HS, Seo YR. Understanding of ROS-Inducing Strategy in Anticancer Therapy. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:5381692. [DOI: 10.1155/2019/5381692](https://doi.org/10.1155/2019/5381692)

76. Li Q, Yin X, Wang W, Zhan M, Zhao B, Hou Z, et al. The effects of buthionine sulfoximine on the proliferation and apoptosis of biliary tract cancer cells induced by cisplatin and gemcitabine. *Oncol Lett*. 2016;11(1):474–80. DOI: [10.3892/ol.2015.3879](https://doi.org/10.3892/ol.2015.3879)
77. Tagde A, Singh H, Kang MH, Reynolds CP. The glutathione synthesis inhibitor buthionine sulfoximine synergistically enhanced melphalan activity against preclinical models of multiple myeloma. *Blood Cancer J* [Internet]. 2014 [citado 14 de junio de 2020];4(7):e229–e229. <https://www.nature.com/articles/bcj201445>
78. Benhar M, Shytaj IL, Stamler JS, Savarino A. Dual targeting of the thioredoxin and glutathione systems in cancer and HIV. *J Clin Invest*. 02 de 2016;126(5):1630–9. DOI: [10.1172/JCI85339](https://doi.org/10.1172/JCI85339)
79. Rios Perez MV, Roife D, Dai B, Pratt M, Dobrowolski R, Kang Y, et al. Antineoplastic effects of auranofin in human pancreatic adenocarcinoma preclinical models. *Surg Open Sci* [Internet]. 2019 [citado 14 de junio de 2020];1(2):56–63. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589845019300119>
80. Fiskus W, Saba N, Shen M, Ghias M, Liu J, Gupta SD, et al. Auranofin Induces Lethal Oxidative and Endoplasmic Reticulum Stress and Exerts Potent Preclinical Activity against Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Res* [Internet]. 2014 [citado 13 de junio de 2020];74(9):2520–32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4172421/>
81. Raza MH, Siraj S, Arshad A, Waheed U, Aldakheel F, Alduraywish S, et al. ROS-modulated therapeutic approaches in cancer treatment. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2017 [citado 14 de junio de 2020];143(9):1789–809. <http://link.springer.com/10.1007/s00432-017-2464-9>
82. Renschler MF. The emerging role of reactive oxygen species in cancer therapy. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2004;40(13):1934–40. DOI: [10.1016/j.ejca.2004.02.031](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.02.031)
83. Yang Y, Karakhanova S, Hartwig W, D’Haese JG, Philippov PP, Werner J, et al. Mitochondria and Mitochondrial ROS in Cancer: Novel Targets for Anticancer Therapy. *J Cell Physiol*. 2016;231(12):2570–81. DOI: [10.1002/jcp.25349](https://doi.org/10.1002/jcp.25349)
84. Habibeh B. The role of herbal medicine in the side effects of chemotherapy. *Rev Latinoam Hipertens*. 2020;15(1):7. http://190.169.30.98/ojs/index.php/rev_lh/article/view/18730