



GLUTATION Y SALUD CELULAR

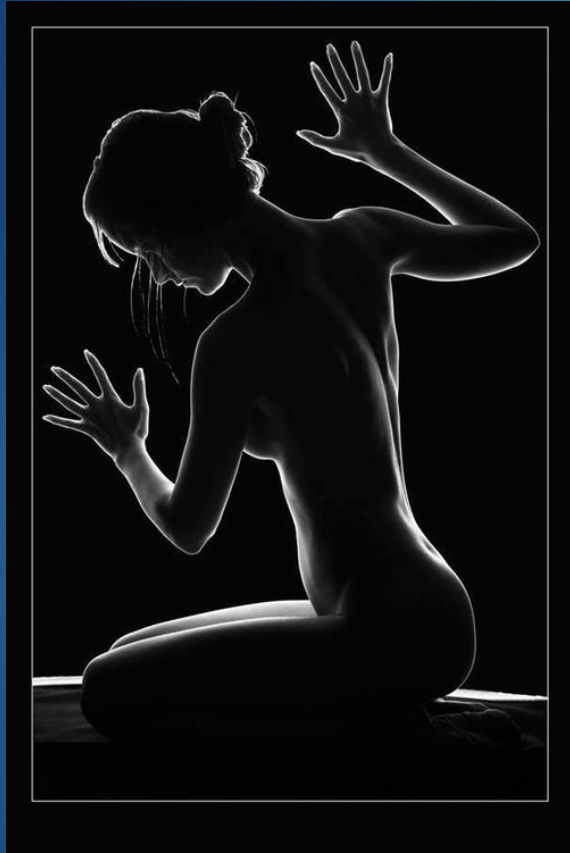
Seminario Internacional sobre el
Tratamiento Complementario del

Cáncer

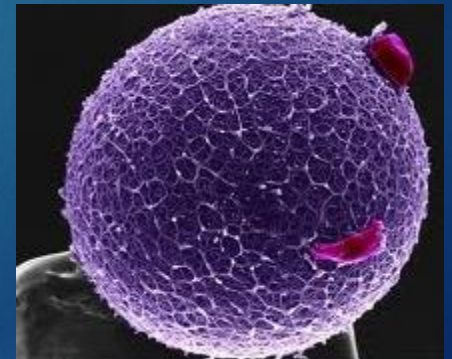
11-12 MARZO 2016

DRA. ADRIANA SCHWARTZ
MD GINECOLÓGO. PRESIDENTE AEPROMO
WWW.AEPROMO.ORG

GLUTATION Y SALUD CELULAR



El cuerpo humano es una máquina maravillosa de precisión, formada por 20 a 30 trillones de células que trabajan de una manera concertada.



GLUTATION Y SALUD CELULAR

- ▶ Desde que comenzó la revolución industrial se han fabricado más de 112.000 xenobióticos ajenos a la vida y se ha incrementado la propagación de ondas electromagnéticas y nuestro organismo no sabe qué hacer con esas moléculas que día a día las estamos incorporando a nuestro sistema.
- ▶ Hay más de 70 mil sustancias químicas artificiales en productos de uso corriente y se introducen en el mercado mil nuevas cada año.
- ▶ Con el devenir de la vida y según nos vamos haciendo adultos descienden los niveles de glutatión en el organismo, al parecer esta es una de las causas principales de que la defensas anti cáncer no funcionen adecuadamente, por ello restablecer estos niveles, aunque no padezcamos esta enfermedad es una buena técnica de prevención.

ESTRÉS OXIDATIVO

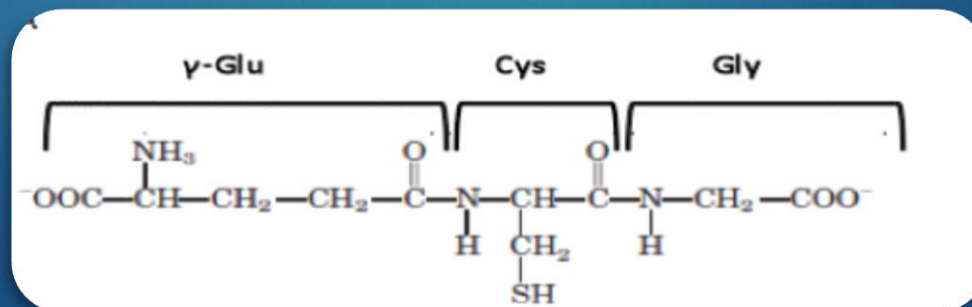
- ▶ El estrés oxidativo acelera los procesos degenerativos asociados al envejecimiento.
- ▶ Y puede también promover la formación de tumores al causar daño al DNA, activar los procarcinógenos y alterar los sistemas antioxidantes celulares.
- ▶ Las células entonces se ven forzadas a regenerarse y los telómeros, que son relojes que determinan el número de veces que cada célula puede replicarse, se aceleran debido a los daños ocasionados al ADN por RL precipitando la muerte celular programada (apoptosis).
- ▶ La naturaleza es muy sabia y ella balancea las cosas; para neutralizar los radicales libres y desintoxicar las células, el organismo fabrica una serie de enzimas antioxidantes, entre las más efectivas y multipropósito, se encuentra el GLUTATION.

GLUTATION Y SALUD CELULAR

- ▶ El GHS fue descubierto en 1888 por el científico francés De Ray-Paihade.
- ▶ El glutatión no es un nutriente esencial, ya que puede ser sintetizado a partir de los aminoácidos L-cisteína, ácido L-glutámico y glicina.
- ▶ El sulfhidrilo (tiol), grupo (SH) de la cisteína, sirve como donador de protones y es responsable de la actividad biológica del glutatión.
- ▶ La prestación de este aminoácido es el factor limitante en la síntesis de glutatión en las células porque la cisteína es escasa en los productos alimenticios.
- ▶ Por otra parte, si se libera, como el aminoácido libre, la cisteína es tóxica y de manera espontánea cataboliza en el tracto gastrointestinal y el plasma de la sangre.

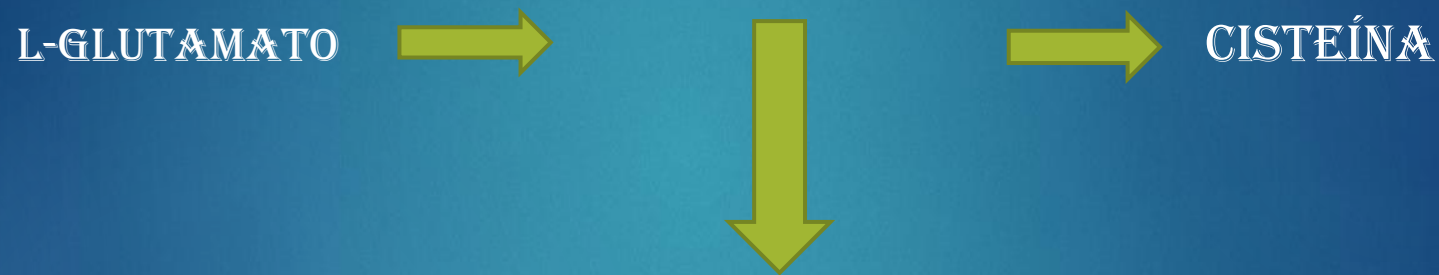
BIOSÍNTESIS DEL GLUTATION

- ▶ El tripéptido glutatión es sintetizado en el citoplasma celular por la acción de dos enzimas dependientes del adenosin trifosfato (ATP) que es quien dona energía a ambas enzimas.
- ▶ En primer lugar, la gamma-glutamilcisteína se sintetiza a partir del L-glutamato y la cisteína a través de la enzima gamma-glutamilcisteína sintetasa (también conocida como glutamato cisteína ligasa (GCL)). Esta reacción es el paso limitante en la síntesis de glutatión.
- ▶ En segundo lugar, la glicina se añade a la C-terminal de la gamma-glutamilcisteína a través de la enzima glutatión sintetasa.



Paso limitante en la síntesis del GSH

GAMMA-GLUTAMILCISTEÍNA SINTETASA



GAMMA-GLUTAMILCISTEÍNA

(GLUTAMATO CISTEÍNA LIGASA (GCL))

BIOSÍNTESIS DEL GLUTATION

- ▶ El glutatión existe en los estados reducido (GSH) y oxidado (GSSG).
- ▶ En la donación de un electrón, el glutatión se convierte en reactivo, pero reacciona rápidamente con otro glutatión reactivo para formar disulfuro de glutatión (GSSG).
- ▶ Recupera su forma reducida mediante la enzima Glutatión Reductasa, sobre su forma oxidada Disulfuro de Glutatión (GSSG)
- ▶ Es decir, el glutatión tiene la habilidad de donar un electrón de hidrógeno y neutralizar muchas formas de RL sin convertirse a su vez en un RL.

BIOSÍNTESIS DEL GLUTATION

- Esta reacción es posible debido a la concentración relativamente alta de glutatión en las células (de hasta 5 mM en el hígado). El GSH puede regenerarse a partir de GSSG por la enzima glutatión reductasa.
- En las células y tejidos sanos, más del 90 % de glutatión total está en la forma reducida (GSH) y menos del 10 % que existe en la forma disulfuro (GSSG).
- Un aumento de la proporción entre GSSG (disulfuro de glutatión) y GSH se considera un indicativo de estrés oxidativo.
- La relación normal entre la concentración de GSSG y GSH es de 1/10, variando la GSH entre 1 y 10 mM.

GLUTATION Y SALUD CELULAR

- ▶ Los antioxidantes constituyen un eje de protección ante la producción de especies reactivas, estas incluyen las de tipo enzimático y las no enzimáticas.
- ▶ El Glutati3n (GSH) en su forma reducida es un tipo no enzimático, y es una de las primeras l3neas de defensa ante el da3o oxidante.
- ▶ Las funciones biol3gicas del GSH involucran su participaci3n como: antioxidante, neuromodulador, detoxificante, por lo que su deficiencia es importante en la aparici3n de enfermedades neurodegenerativas y c3ncer.

GLUTATION Y SALUD CELULAR

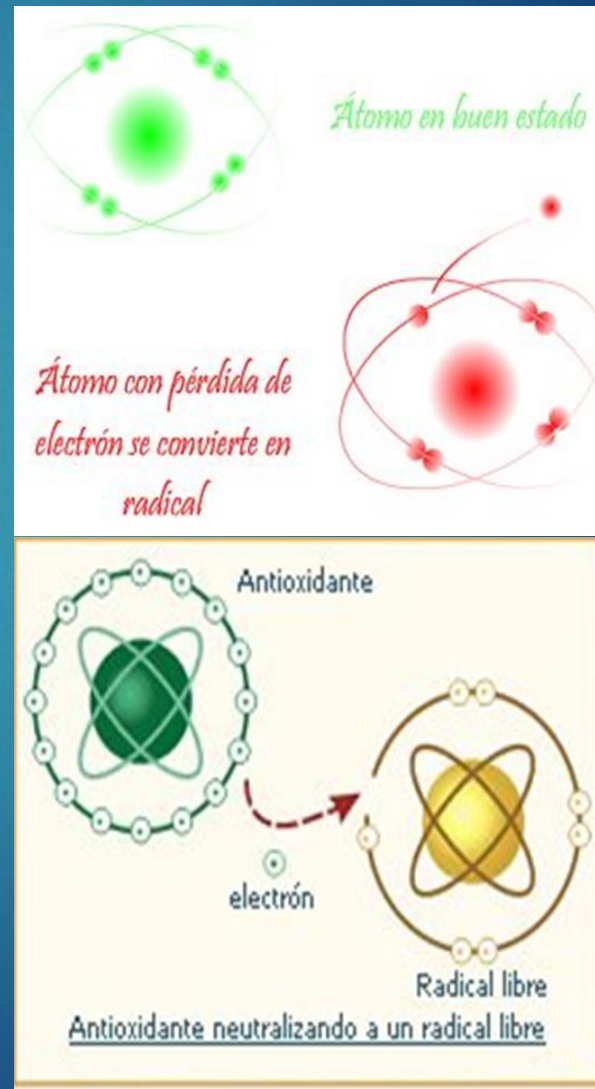
- ▶ El Glutati3n se encuentra en concentraciones promedio de 12mM en c3lulas de mam3feros. Tiene importantes funciones como antioxidante y es parte importante de la detoxificaci3n de xenobi3ticos.
- ▶ Es esencial para la proliferaci3n celular y tiene un papel importante en la apoptosis, ya que la disminuci3n de la cantidad de glutati3n es permisiva para la activaci3n de las caspasas y la progresi3n de los mecanismos de apoptosis.
- ▶ Una funci3n muy importante es mantener el potencial de 3xido reducci3n.

Ballatori N, Krance SM, Notenboom S, Shi S, Tieu K, Hammond CL (2009) Glutathione dysregulation and etiology and progression of human diseases. *Biol. Chem* 390:191-214.

Franco R, Cidlowski JA (2009) Apoptosis and glutathione: beyond an antioxidant. *Cell Death Differ* 16:1303-1314

RADICAL LIBRE

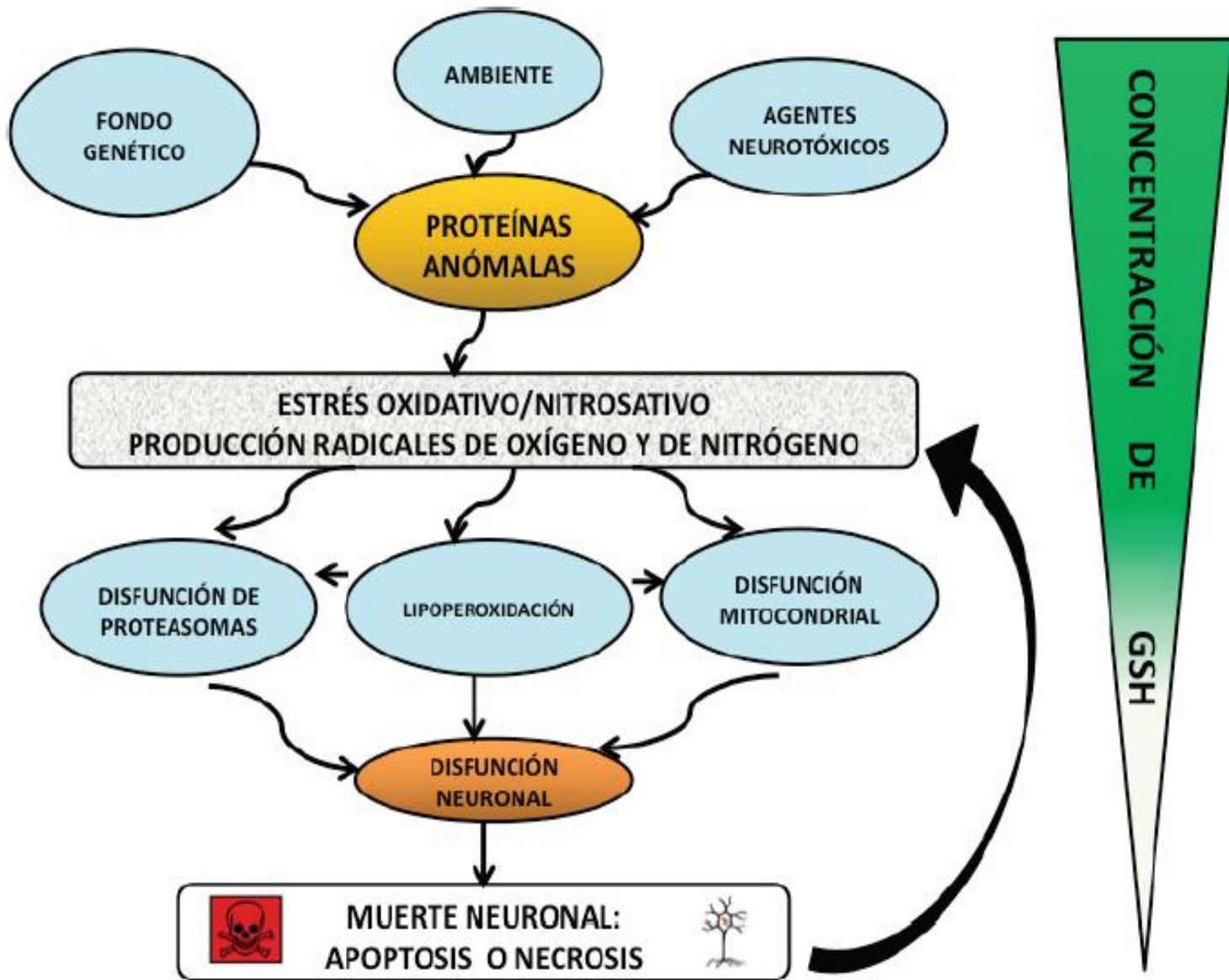
- ▶ Los radicales libres son moléculas o fragmentos moleculares con uno o dos electrones desapareados.
- ▶ Un electrón desapareado incrementa la reactividad química de un átomo y busca complementar su último orbital.
- ▶ Es por ello que tienen una vida muy corta, (millonésimas de segundos) y son altamente reactivos con otras moléculas.



Estrés oxidativo

- ▶ El estrés oxidativo se origina por un desequilibrio entre las ERO (anión superóxido, radicales hidroxilo, y peróxido de hidrógeno) las ERN (óxido nítrico, dióxido de nitrógeno, y el peroxinitrito) y la capacidad antioxidante de la célula.
- ▶ El daño que estas sustancias provocan están relacionados con la carcinogénesis, aterosclerosis, neurodegeneración, etc.





Características del cáncer

El “sello” del cáncer Realidad oncológica

- ▶ La Autocapacidad de crecimiento
 - ▶ Insensibilidad a las señales exocelulares de control del crecimiento.
 - ▶ Evasión a la apoptosis.
 - ▶ Potencial replicativo ilimitado.
 - ▶ Capacidad angiogénica.
 - ▶ Capacidad de invasión y metastásis.
 - ▶ Fenotipo glucolítico (bioenergética)
- ▶ Ha logrado evadir el sist. Inmunológico y control del organismo.
 - ▶ El tejido peritumoral se pone al servicio del tumor y le suministra los nutrientes necesarios.
 - ▶ El huésped NO reconoce tener un problema.
 - ▶ Se trata de una enfermedad silente

CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DE LAS CÉLULAS CANCEROSAS

Las células cancerosas para sobrevivir requieren forzosamente cambiar sus características bioquímicas, entre las que destacan:

- Disminución de la enzima superóxido dismutasa manganeso dependiente (Mn-SOD), dejando a la Superóxido Dismutasa, cobre zinc dependiente (Cu-Zn SOD) como el único agente destructor del anión superóxido($O_2^{\bullet-}$)
- Tiene niveles de catalasa y SOD muy reducidos.
- Forman cantidades elevadas de anión superóxido ($O_2^{\bullet-}$)
- Inactivación de la enzima Cu-Zn SOD remanente.

CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DE LAS CÉLULAS CANCEROSAS

- ▶ La acumulación de grandes cantidades de $O_2^{\bullet-}$ incrementa la inhibición de la Catalasa, que podría depletarse, aumentando los niveles de H_2O_2
- ▶ Elevados niveles de oxidación del ADN con elevación de la 8.OHdG
- ▶ Alta tasa de lipoperoxidación (evidenciada por elevación del 4 hidroxí nonenal (4HNE))
- ▶ Ruptura de ADN
- ▶ Inhibición de la apoptosis

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS INVOLUCRADOS EN EL CÁNCER

- ▶ La energía producida en la mitocondria en forma de ATP lo hace a través del proceso llamado “ciclo de Krebs”, que requiere oxígeno para funcionar correctamente.
- ▶ Sin embargo, las células cancerosas tienden a usar otro proceso más sencillo que no requiere oxígeno y que ocurre fuera de la mitocondria llamado “glicolisis anaerobia”.
- ▶ Debido a que las células de cáncer “apagan” sus mitocondrias (no las utilizan para producir energía), esta puede ser una forma en que estas células evitan la muerte celular y se hacen inmortales.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS INVOLUCRADOS EN EL CÁNCER

- ▶ La desdiferenciación de células normales hacia el cáncer ocurre cuando experimentan deprivación del 60% o más del oxígeno, durante un extenso periodo de tiempo.
- ▶ Para sobrevivir cambian su patrón metabólico energético de la vía aeróbica por la fermentación anaeróbica de la glucosa, obteniendo 20 veces menos energía en forma de ATP (150kJ contra 2,870 kJ)
- ▶ La mayoría de los tumores sólidos tienen valores de PO₂ más bajos que los tejidos normales de origen.

Takizawa S, Matsushima K, Shinohara Y, Ogawa S, Komatsu N, Utsonomiya H, Watanabe K (1994) Immunohistochemical localization of glutathione peroxidase in infarcted human brain. *J Neurol Sci* 122:66-73

Janaky R, Ogita K, Pasqualotto BA, Bains JS, Oja SS, Yoneda Y, Shaw Ca (1999) Glutathione and signal transduction in the mammalian CNS. *J Neurochem* 73:899-902

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS INVOLUCRADOS EN EL CÁNCER

- ▶ La fermentación de la glucosa deja como residuos finales CO₂ y ácido láctico, generan un área de acidez importante.
- ▶ Macrófagos y células T interpretan la señal de acidez como daño puntual que requiere ser reparado.
- ▶ Se liberan entonces factores de crecimiento que estimulan las células a replicarse.
- ▶ A mayor cantidad de células cancerosas, mayor acidez, más factores de crecimiento, más células cancerosas, en un círculo vicioso que llevará hasta la muerte.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS INVOLUCRADOS EN EL CÁNCER

- ▶ Este ácido láctico poco a poco va transformando el medio interno y conduciéndolo a un PH ácido, lo cual consume la glutamina y hace descender el glutatión, a la vez consume las proteínas, porque son transformadas en glucosa por la vía de la gluconeogénesis, la cual sirve para alimento del tumor.
- ▶ Un tumor necesita 16 veces más glucosa que un tejido normal, para alimentarse.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS INVOLUCRADOS EN EL CÁNCER

- ▶ El cáncer es la única enfermedad conocida en la que los niveles de glutatión, que son normalmente bajos, están muy altos en el tumor no en el resto del organismo.
- ▶ Probablemente esto es debido a que el tumor es anaerobio y sus células no realizan el ciclo tricarbóxico, el cual es el mayor generador de radicales libres y por lo tanto no consumen su glutatión.
- ▶ Debido a ello el óxido nítrico permanece alto y produce una vasodilatación en los vasos sanguíneos del tumor con propensión a hemorragias masivas.
- ▶ Por otra serie de consideraciones, este ascenso del óxido nítrico inhibe la migración de los leucocitos hacia las células tumorales, lo cual favorece su expansión y formación de metástasis.

Cáncer y GSH



- ▶ Muchos tipos de tumores tienen altos niveles de glutatión, es un factor que las hace muy resistentes a la quimioterapia y radioterapia, sin embargo, las células cancerígenas han perdido la habilidad de auto regular funciones metabólicas y de crecimiento. Una de las cosas que no hacen bien es regular el metabolismo del glutatión.
- ▶ Cuando las células cancerígenas están sujetas a altas cantidades de precursores de glutatión o de glutatión, apagan su producción. Este proceso es llamado regulación negativa, las células sanas no reaccionan igual.
- ▶ De la misma forma en que bajar los niveles de glutatión en las células cancerígenas las hace mas susceptibles al daño, incluyendo quimioterapia y radioterapia, elevar los niveles de glutatión en las células sanas las hace mas resistentes a estos tratamientos.
- ▶ Esto lleva a menos efectos secundarios tales como nausea, vomito, diarrea, perdida de cabello, y leucopenia (perdida de glóbulos blancos).

Factor inducible por hipoxia (hipoxia inducible factor) [HIF]

- ▶ HIF es un factor de transcripción que regula la respuesta celular a la hipoxia y actúa como regulador de la homeostasis del oxígeno.
- ▶ Sabemos actualmente que el HIF y la hipoxia son los mayores determinantes en la angiogénesis y que, por ejemplo, regulan los procesos de invasión y metastización determinantes de la agresividad tumoral.
- ▶ Este factor de transcripción activa genes que codifican las proteínas aumentando la disponibilidad del oxígeno y permiten la adaptación metabólica en ausencia del mismo, controlando la expresión de decenas de productos implicados en la angiogénesis, la eritropoyesis, la glucólisis, la invasión, la apoptosis, el tono vascular, la regulación del pH, la homeostasis epitelial y la resistencia a los fármacos.

Semenza GL. HIF-1 and human disease: One highly involved factor. *Genes Dev.* 2000;14:1983-91.

Kaelin WG Jr. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:673-82.

Factor inducible por hipoxia (hipoxia inducible factor) [HIF]

- ▶ Estas adaptaciones a la hipoxia vuelven a los tumores más difíciles de tratar y con mayor resistencia a las terapias. Esta capacidad de adaptación de la hipoxia por las células malignas es fundamental para el crecimiento tumoral.
- ▶ La hipoxia tumoral por sí sola es un importante factor epigenético de la regulación de la proteína HIF-1α.
- ▶ Además de inhibir al HIF-1α, la hipoxia genera radicales libres de oxígeno, que son capaces de estabilizar la proteína HIF-1α y de inducir los genes HIF (factor inducible por hipoxia) y VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial).

Kaelin WG. ROS: really involved in oxygen sensing. *Cell Metabolism*. 2005;1:357-8.

Muzandu K, Shaban Z, Ishizuka M, Kasusaka A, Fujita S. Nitric Oxide enhances catechol estrogen induced oxidative stress in LNCaP cells. *Free Radical Research*. 2005;39:389-98.

Estrategia frente al tumor

- ▶ Cualquier tratamiento implica determinar muy bien cuando y con qué se va actuar.
- ▶ La elevación de los neutrófilos suelen ser los mensajeros de progresión tumoral.
- ▶ Sugiero pedir un perfil inmunitario: CD8, CD4 y células NK. Si están bajos sugiero iniciar con un programa dirigido a modular el sistema inmune.
- ▶ Si además tenemos un PCR ultrasensible positivo con TGF- β altos se le coloca en un programa anti-inflamatorio.
- ▶ No hay que molestar al tratamiento principal.
- ▶ La prioridad es la destrucción del tumor y no la protección de huésped.
- ▶ Evaluar bien el tipo de tumor y QT

Ozono y tumor

- ▶ El ozono y los ERO guardan una estrecha relación con el metabolismo tumoral glicolítico.
- ▶ El tratamiento de los cánceres obliga a una modificación en la alimentación hacia la cetosis y baja en calorías.
- ▶ La muerte tumoral se produce por apoptosis/necrosis .
- ▶ La 1ª precisa de energía y RL, esto SOLO lo suministra la mitocondria y la energía la debería suministrar el ozono.

Glutación y Ozono

- ▶ Si además de glutación hacemos aplicaciones continuas de ozono durante varios meses la médula ósea será capaz de inducir nuevas generaciones de “eritrocitos superdotados” con incremento en el contenido de 2,3-DPG, de las enzimas antioxidantes, así como una elevación de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD), esto puede posibilitar una profunda modificación de las actividades funcionales conduciendo a los tejidos tumorales de un estado hipóxico a normóxico.
- ▶ Si esto pasa, cambiará dramáticamente el microambiente tumoral llevando a las células neoplásicas a un estado inactivo o muy vulnerable.

Glutación tiene múltiples funciones:

- ▶ Es esencial en el sistema inmunológico para ejercer todo su potencial, por ejemplo, la modulación de la presentación de antígenos a los linfocitos, lo que influye en la producción de citoquinas y el tipo de respuesta (celular o humoral) que se desarrolla,
- ▶ Aumenta la proliferación de los linfocitos, lo que aumenta la magnitud de la respuesta,
- ▶ Aumenta la actividad de eliminación de las células T citotóxicas y las células NK, y la regulación de la apoptosis, manteniendo así el control de la respuesta inmune.
- ▶ El GSH se encarga de que la Hb esté disponible para el transporte del O₂.

FUNCIONES DEL GLUTATION

- ▶ El GSH ayuda a disminuir la mucosidad y la inflamación de las vías aéreas, especialmente en enfermedades obstructivas como el asma y bronquitis.
- ▶ Ayuda a combatir los RL producidos por la combustión del tabaco, contribuyendo a la desintoxicación de los pulmones.
- ▶ El GSH desacelera los procesos de envejecimiento y puede contribuir a mejorar los signos y síntomas de algunas enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, Parkinson y Esclerosis Múltiple.
- ▶ El GSH quelata (hacerlos inertes) los metales pesados (mercurio, cadmio, arsénico y hierro) los hace solubles en agua y facilita así su excreción.
- ▶ El GSH suaviza los efectos de la quimioterapia y radioterapia.

FUNCIONES DEL GSH



- ▶ Con un suministro adecuado de GSH, los enfermos afrontan mejor el estrés oxidativo inducido por el HIV.
- ▶ Con niveles elevados de GSH se restauran algunas funciones del hígado y mejora la protección contra complicaciones de la diabetes.
- ▶ Contarresta los efectos dañinos del acetaldehído que es el mayor producto del metabolismo del alcohol y el responsable de la mayoría de los daños de largo plazo.
- ▶ El GSH ayuda a combatir el cansancio y la fatiga crónica del Síndrome de Fatiga Crónica y fibromialgia.
- ▶ La buena salud del cristalino demanda altas cantidades de GSH.
- ▶ El hígado, corazón y pulmones tb. tienen alta demanda de GSH.

FUNCIONES DEL GLUTATION

- ▶ La buena salud del embarazo y la lactancia requiere tb niveles muy altos de GSH.
- ▶ Al mismo tiempo el GSH protege el tejido cerebral y actúa para reciclar la Vit E, que tiene la habilidad de reducir la acidez del cerebro previniendo el daño que ocasionan los RL.
- ▶ El cerebro es el órgano más susceptible a los ataques de productos oxidativos por gramo que cualquier otro órgano, por ser el tejido que más oxígeno y glucosa demanda.
- ▶ La mala noticia es que producimos niveles óptimos de GSH hasta los 20 años, a partir de ahí disminuye 10 % por año, por lo tanto, es mucho más susceptible al ataque de RL

FUNCIONES Y BENEFICIOS DEL GLUTATION

- ▶ Niveles alto de GSH incrementan el Factor de Crecimiento Insulínico (IGF-1) Tipo 1, por lo tanto, desacelera la apoptosis celular programada.
- ▶ Aumenta la producción de la DHEA (hormona de la juventud) dándole vigor al organismo.
- ▶ Disminuye el Factor de necrosis tumoral y de la inflamación.
- ▶ Disminuye la presencia de la Proteína C Reactiva implicada en los procesos inflamatorios.
- ▶ Regula la activación del NF-KB (Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras Kappa de las células B activadas), implicado en muchas patologías crónicas y degenerativas y en el desarrollo inmunológico inadecuado.

ADMINISTRACIÓN

- ▶ El Glutati3n lo podemos administrar fundamentalmente por v3a endovenosa.
- ▶ 600mg diluidos en 50 cc de suero fisiol3gico mezclado con 1 gr de Vit C .
- ▶ La frecuencia la determinar3 el estr3s oxidativo en que se encuentre el individuo, pero va de una a dos veces en semana.
- ▶ En c3ncer por ejemplo la frecuencia ser3 de dos veces en semana, 20 sesiones.
- ▶ Se puede administrar inmediatamente despu3s de la autohemoterapia mayor.



SIN GLUTATION...



- ▶ Cada célula de su cuerpo moriría prematuramente.
- ▶ Todo el sistema de (Inmunológico) de su cuerpo se rendiría y dejaría de funcionar.
- ▶ Su hígado, que limpia todas las toxinas que usted ingiere o inhala, podría dejar de realizar esta función, ya que el Glutación es el responsable de la desintoxicación.
- ▶ La vida a base de oxígeno (como la humana), sería imposible.
- ▶ **EL GLUTATIÓN ES LA MOLÉCULA CLAVE FUNDAMENTAL PARA LA VIDA, SALUD, RENDIMIENTO FÍSICO Y LONGEVIDAD DE CADA CÉLULA HUMANA.**

MUCHAS GRACIAS

