

POSIBLES BIOMARCADORES DE TUMORES GINECOLÓGICOS: LAS ENZIMAS METALO-ÓXIDORREDUCTASAS

Autores: Lidia González Méndez¹, Ahmed Amaury Ruiz Moré², Dra. Ana Victoria De la Torre Santos³, Elena Carvajal Ciomina⁴, Isabel De Armas Fernández⁵, Arturo Águila Águila⁶, Grupo inNOVAcEnz¹

¹Universidad de Ciencias Médicas. Santa Clara, Villa Clara. Cuba Dirección de Ciencia e Innovación Tecnológica, Departamento de Investigaciones Biomédicas. lidiagme@infomed.sld.cu

²Hospital Oncológico Celestino Hernández Robau, Villa Clara. Cuba

³Hospital Materno Mariana Grajales. Villa Clara. Cuba.

RESUMEN

La incidencia de tumores epiteliales ginecológicos y su diagnóstico, comúnmente en etapas avanzadas, ocasionan daños físicos, impactan en la salud reproductiva y producen afectaciones psicológicas en las mujeres, de ahí que reducir el tiempo en la detección constituya un gran reto para la Salud Pública. Los estudios sobre tumores de origen epitelial de localización ginecológica han generado el desarrollo de investigaciones traslacionales en las Ciencias Biomédicas, por tanto, el Objetivo del presente trabajo es la recopilación de información utilitaria enfocada al diseño de una investigación traslacional orientada a la búsqueda de biomarcadores enzimáticos para la predicción, diagnóstico y seguimiento de estas patologías. Tanto genes como proteínas y enzimas metalo-oxidoreductasas se entremezclan en el metabolismo tumoral, lo que sugiere Procedimientos: como la validación de métodos enzimáticos para su utilización a modo de paneles de biomarcadores tumorales, que empleados a los estudios tradicionales, podrían brindar Resultados relevantes: como disponer de biomarcadores predictivos, que faciliten y aumenten la sensibilidad del diagnóstico, predecir el pronóstico, y en un futuro identificar algunas dianas terapéuticas basadas en estas enzimas. El conocimiento y validación de diversos métodos enzimáticos de estudio aplicados a la patología tumoral permitirá la integración de cada resultado al entramado de reacciones, mecanismos de reconocimiento molecular y celular, así como de las vías de señalización, útiles para la comprensión de la enfermedad y sus métodos diagnósticos y terapéuticos. Conclusiones: la determinación de la actividad de las enzimas metalo-oxidoreductasas en suero es una tentativa para la implementación de biomarcadores líquidos para el diagnóstico temprano y el pronóstico de tumores ginecológicos.

Palabras clave: CÁNCER, METALO-OXIDORREDUCTASAS, CÉRVICO UTERINO, OVARIO, BIOMARCADORES, MÉTODOS ENZIMÁTICOS

ABSTRACT

The incidence of gynecological epithelial tumors and their diagnosis, commonly in advanced stages, cause physical damage, impact on reproductive health and produce psychological affectations in women, hence reducing the time of detection constitutes a great challenge for Public Health. Studies on tumors of epithelial origin of gynecological location have generated the development of translational research in Biomedical Sciences, therefore, the objective of this work is the collection of useful information focused on the design of a translational research oriented to the search for enzymatic biomarkers for the prediction, diagnosis and monitoring of these pathologies. Genes, proteins and metallo-oxidoreductase enzymes are intermingled in tumor metabolism, which suggests procedures such as the validation of enzymatic methods for use as panels of tumor biomarkers, which, in addition to traditional studies, could provide relevant results, such as predictive biomarkers that facilitate and increase the sensitivity of diagnosis, predict prognosis, and in the future identify some therapeutic targets based on these enzymes. The knowledge and validation of diverse enzymatic methods of study applied to tumor pathology will allow the integration of each result to the network of reactions, molecular and cellular recognition mechanisms, as well as signaling pathways, useful for the understanding of the disease and its diagnostic and therapeutic methods. Conclusions: the determination of the activity of metallo-oxidoreductase enzymes in serum is an attempt for the implementation of liquid biomarkers for early diagnosis and prognosis of gynecological tumors.

Key words: CANCER, METHALO-OXIDOREDUCTASE, UTERINE CERVICAL, OVARY, BIOMARKERS, ENZYMATIC METHODS.

INTRODUCCIÓN:

Uno de los grandes problemas que enfrenta el mundo moderno es la lucha contra el cáncer, debido a su alta incidencia y los altos índices de mortalidad. Cuba se suma a las estadísticas y Villa Clara¹ es una de las regiones más representativas.

En Cuba, las tasas más elevadas de incidencia de tumores ginecológicos en las mujeres son las localizaciones de mama, cuello uterino, cuerpo uterino y ovario; y dentro de las tasas de mortalidad por tumores ginecológicos, sobresalen mama, otras partes del útero y cuello de útero, superiores a nueve por cada 100 000 habitantes. Por tales motivos, uno de los grandes retos de la Salud Pública en Cuba es reducir el diagnóstico tardío del cáncer, lo que conlleva a la generación de estrategias para mejorar el diagnóstico y reducir la mortalidad.

Ante esta problemática de salud, con el interés de apoyar el diagnóstico y en un futuro poder identificar algunas dianas terapéuticas, surge entonces el grupo inNOVAcEnz², gerenciado desde el Departamento de Investigaciones Biomédicas, de la Dirección de Ciencia e Innovación Tecnológica de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, ajustándose al nuevo concepto de Universidad-Empresa, construida en colectivos científicos, con propuestas novedosas, y que ha protegido sus innovaciones³ (No. Registro 3027-09-2019) en Oficina Nacional de Derecho de Autor.

Las enzimas metalo-oxidoreductasas como la ceruloplasmina, catalasa, mieloperoxidasa y la superóxido dismutasa, se vinculan al estrés celular generalizado (estrés oxidativo, hipoxia, xenobióticos endógenos); se relacionan a mecanismos de activación de macrófagos, neutrófilos, y plaquetas (vía EGF), la producción de citoquinas IL-1, IL-6, IL-8, la activación de algunas metaloproteinasas de la matriz extracelular, y condicionan la activación de las siguientes vías de señalización en células madres y cancerígenas.

Las “ómicas” tienen gran importancia para el hallazgo de biomarcadores de cáncer y se describen los vínculos de algunas metalo-oxidoreductasas con el cáncer. Respaldo por elementos de enzimología experimental, de modo que ilustren las potencialidades docente-investigativas en torno a estos temas, en nuestra universidad, que pueden de hecho, hacerse extensivos a otras instituciones.

La patogénesis del cáncer ginecológico todavía continúa en estudio. No se dispone de marcadores de diagnóstico temprano suficientemente validados en series clínicas; estos serían útiles en el cribado, para identificar los pacientes con enfermedad aún

asintomática, o incluso en pacientes con riesgo alto de desarrollar un cáncer ginecológico en el futuro, que requieran un seguimiento estrecho.

Basado en que el cáncer es una enfermedad compleja, de difícil manejo y su incidencia continúa en ascenso, realizamos esta revisión bibliográfica sobre biomarcadores enzimáticos ya que para dar solución a este problema se hace necesario desarrollar otras herramientas útiles para fortalecer los medios diagnósticos disponibles que ayuden a la predicción, diagnóstico y seguimiento de pacientes con tumores epiteliales. ¿Constituyen la ceruloplasmina y las metalo-oxidoreductas biomarcadores de predicción, diagnóstico y pronóstico en pacientes con tumores epiteliales de diferentes localizaciones?

Por tales motivos, en las investigaciones traslacionales del Grupo inNOVAcEnz² proponemos evaluar a las metalo-oxidoreductasas como posibles biomarcadores para la prevención, diagnóstico y pronóstico de tumores epiteliales de diferentes localizaciones (tumores ginecológicos).

METODOLOGÍA

Se utilizaron distintas bases de datos: PubMed, SciELO y otros buscadores como Free Medical Journals, Pubmed Central, Ebsco e Hinari, aunque también utilizaron otros sitios de internet: Google, Google Académico. Los términos de búsqueda fueron “Biomarcadores”, “Investigación Traslacional”, “Métodos enzimáticos”, “Cáncer Ovario”, “Cáncer Cérvix”, “Metabolómica”, “Proteómica”, “Enzimas Metalo-oxidoreductasas”, “Ceruloplasmina”, “Mieloperoxidasa”, “Ceruloplasmina”, “Catalasa”, combinados con “Biomarcador precoz”, “Diagnóstico” y “Pronóstico”. Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de definir el concepto de biomarcadores tumorales, así como una revisión ampliada de marcadores de las enzimas metalo-oxidoreductasas como promisorios biomarcadores de cáncer ginecológico en la práctica clínica actual para la prevención, diagnóstico y seguimiento, así como de las posibilidades en un futuro de utilizar estas enzimas como dianas terapéuticas.

Basado en estas revisiones, realizamos el diseño de una investigación traslacional, multidisciplinaria, multicéntrica, donde serán caracterizados los pacientes de Villa Clara en función de un grupo de biomarcadores que nos permitirán conocer el papel que juegan las metalo-oxidoreductasas en la patogenia, diagnóstico y pronóstico de diferentes cánceres de origen epitelial en cualquier estadio de la enfermedad. Validar los métodos de ensayo de las metalo-oxidoreductasas en muestras de suero, plasma y medio

intrahemático, además validar los métodos histoquímicos vs. inmunohistoquímicos disponibles y de referencia.

MÉTODOS ENZIMÁTICOS ESTANDARIZADOS EN SUERO.

En el Laboratorio de Bioquímica de Proteínas. Departamento de Investigaciones Biomédicas se desarrolló la validación de los métodos Ceruloplasmina (CP), mediante su Actividad ferroxidasa con Fe^{2+}); también serán validados los métodos de la Catalasa (CAT), mediante la formación de complejos peroxomolibdicos; de la superóxido dismutasa (SOD), por auto-oxidación de la hematoxilina; y de la mieloperoxidasa (MPO), utilizando como sustrato la o-dianisidina. Estos métodos, además, fueron implementados en las Prácticas de Laboratorio correspondientes al Módulo “Enzimas” que integra el currículo de los Residentes de Bioquímica Clínica.

NOVEDAD del método (CP) Actividad ferroxidasa con Fe^{2+}): mide cantidad y actividad de enzima, mayor sensibilidad (de 10 a 15 veces mayor), es un método rápido, inocuo, permite la modelación de estudios cinéticos y el acercamiento a los mecanismos de acción.

Los tiempos de tomas de muestras serán: al diagnóstico, al mes de terminado tratamiento oncoespecífico y a los 6 meses de terminado el tratamiento oncoespecífico.

MÉTODOS HISTOQUÍMICA ENZIMÁTICA PROPUESTOS

Coloración con azul TURNBULL (Fe^{3+}) y la coloración por método PEARL (Fe^{2+}) para medir la expresión de la actividad Ferroxidasa de la ceruloplasmina en tejido tumoral. para detectar la expresión de la mieloperoxidasa, y las trampas extracelulares de neutrófilos se empleará coloración con bencidina y la convencional eosina/hematoxilina para la cloración y tipificación de los leucocitos. Será evaluado también el infiltrado leucocitario en el tumor y en la zona peritumoral.

De conjunto, se evaluarán los patrones de metaloxidorreductasas y su correlación con los biomarcadores humorales y citohistológicos ya establecidos, de modo que permitan complementar y reforzar el diagnóstico y pronóstico de los tumores epiteliales.

DESARROLLO

Biomarcadores

En la actualidad, en la Oncología es una premisa encontrar un biomarcador ideal, útil para diferentes objetivos: prevención, tumoral y recaída, diagnóstico, predicción de la

evolución, pronóstico y de la respuesta al tratamiento individualizado e inclusión en Ensayos Clínicos, fácil de obtener y de medir, no muy caro, no invasivo, preciso y que muestre alta sensibilidad y elevada especificidad⁴.

El trabajo con biomarcadores trae consigo muchas ventajas prácticas, como el hecho de que pueden ser detectados en fluidos, es decir, pueden ser obtenidos de una forma mínimamente invasiva. Además, estos ensayos son relativamente baratos comparados con procedimientos radiológicos, histológicos y endoscópicos usualmente empleados en los hospitales, pero deben ser utilizado combinados con estos exámenes.

La tendencia actual va encaminada a desarrollar la Medicina de Precisión, la cual pretende identificar qué aproximación diagnóstico-terapéutica será la más efectiva y en qué pacientes, basados en los conocimientos moleculares, a través del diagnóstico clínico (aproximación clínica) - diagnóstico patológico (aproximación patológica) y el diagnóstico molecular (oncología de precisión) para realizar oncología personalizada⁵.

Aunque existen decenas de marcadores que están siendo estudiados para el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de los distintos tumores, ninguno ha demostrado suficiente evidencia para recomendar su uso rutinario en cualquier cáncer y sus etapas, debido a que muchos de estos también pueden verse alterados en patologías benignas o fisiológicas del ser humano⁶.

El verdadero valor clínico en ginecología reside en el seguimiento de las pacientes, tanto para detectar una recidiva temprana como para evaluar la efectividad del tratamiento. En general, los marcadores tumorales y los marcadores biológicos pueden ser la clave para reducir la mortalidad por cáncer a nivel mundial. Por lo que, nos proponemos esta revisión bibliográfica para analizar los biomarcadores más utilizados en la práctica clínica en el área de ginecología⁶.

PRINCIPALES METALO-OXIDORREDUCTASAS PROMISORIAS COMO BIOMARCADORES DE CÁNCER

Aunque los procesos bioquímicos suelen integrarse en un sistema biológico, analizaremos separadamente algunas metalo-enzimas cuya actividad oxidativa se modifica con el cáncer.

La **Mieloperoxidasa** (MPO) es la reina de la familia de peroxidasas; está localizada en los neutrófilos y monocitos de mamíferos. Ésta cataliza la oxidación del cloruro y reducción del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) para formar el ácido hipocloroso (HOCl), una

especie reactiva del oxígeno que juega un rol citotóxico contra bacterias y virus en sitios de inflamación y en los fagosomas⁷. Las evidencias entre las relaciones de la MPO, la inflamación y el cáncer van en crecimiento. Es uno de los componentes claves de las llamadas trampas extracelulares de neutrófilos (NETs). Las NETs son formadas durante la muerte celular específica de los neutrófilos, caracterizado por la liberación de cadenas de ADN asociadas con histonas y otras 20 proteínas^{8, 9}.

Por otra parte, la **Ceruloplasmina** (CP) es una enzima multifuncional: ayuda a la transferrina a unir hierro, al cual oxida desde Fe^{2+} a Fe^{3+} , mediado su actividad ferroxidasa, complementada con otra actividad oxidásica hacia numerosas aminas aromáticas y fenoles. Elevados niveles se encuentran en varias enfermedades, entre las que se distingue el cáncer^{9, 10}.

La **Catalasa** (CAT) es la segunda actividad enzimática más abundante (después de la SOD), la cual atenúa los niveles de EROs que acompañan a diversos desórdenes patológicos como cáncer^{9, 11}.

Otra de las metalo-oxidasas es la **Superóxido dismutasa** (SOD), una familia de metalo-isoenzimas que contienen cobre, zinc, manganeso o hierro; catalizan la conversión del anión superóxido en H_2O_2 y O_2 , de ahí que sea considerada una enzima antioxidante “barrendera”^{9,12}.

Además de las enzimas mencionadas anteriormente, existe otro grupo de proteínas que logran relacionar la infección, la inflamación y otros múltiples procesos como las neoplasias. Entre estas se encuentran la proteína C reactiva, la α -1 glucoproteína ácida, la albúmina, la transferrina y la propia ceruloplasmina, denominadas todas reactantes de fase aguda.

Métodos enzimáticos estandarizados

En las pacientes con cáncer ginecológico, evaluaremos biomarcadores enzimáticos en suero utilizando métodos enzimáticos estandarizados como:

Catalasa: método discontinuo, espectrofotométrico, por formación de complejos peroximolibdicos¹¹.

Ceruloplasmina: método discontinuo, espectrofotométrico, con medición de la actividad ferroxidasa por formación de complejos isotiocianicos. Oficina Nacional de Derecho de Autor. No. Registro 3027-09-2019.

Superóxido dismutasa: método continuo, espectrofotométrico por inhibición de la autooxidación de la hematoxilina.

Mieloperoxidasa: método continuo, espectrofotométrico por oxidación de la o-dianisidina¹².

Para evaluar el infiltrado leucocitario en el tumor y en el tejido normal adyacente, se utilizan marcadores histoquímicos (HQ). Se utilizarán dos propuestas innovadoras de métodos histoenzimáticos:

Ceruloplasmina: familia de p-fenilendiaminas, o-dianisidina y Azul de Turnbull/Pearl.

Mieloperoxidasa: H₂O₂/guayacol u o-dianisidina.

Superóxido Dismutasa: guayacol/vitaminaE/luz UV realizaremos es una adaptación del método de Beyer y Fridovich¹³.

Actividad Mieloperoxidasa en neutrófilos. Tinción en sangre ¹⁴ y tejido.

La determinación de MPO en neutrófilos se realiza por el método de Graham. Esto permite evaluar en mejor grado la expresión de MPO de los neutrófilos¹⁴.

Existen diferentes enfoques y métodos para medir el estrés oxidativo en muestras de pacientes con cáncer. Se realizó una revisión de los diferentes biomarcadores utilizados dentro de ellos, la Catalasa, Superóxido dismutasa, Ceruloplasmina Mielopoxidasa con resultados similares a los reportados en los estudios descritos anteriormente. Actualmente existen diferentes métodos y mucha variabilidad de los datos entre los diferentes laboratorios. Por lo que sugieren un meta-análisis de múltiples estudios relacionados con el estrés oxidativo⁹.

METALO-OXIDORREDUCTASAS COMO BIOMARCADORES

Biomarcadores para la detección precoz del cáncer de ovario.

Las células cancerosas están sometidas a estrés oxidativo intrínseco, que altera su actividad metabólica y reduce la apoptosis. Se ha demostrado que el cáncer de ovario epitelial manifiesta un estado prooxidante persistente, como lo demuestra la regulación positiva de varias enzimas oxidantes clave en los tejidos y células en el cáncer epitelial de EOC¹⁵.

El descubrimiento de la expresión de MPO en células y tejidos ováricos cáncer epitelial de ovario (EOC) fue sorprendente, ya que solo se expresa en células de origen mielóide. Curiosamente, se informó que la combinación de MPO sérica y hierro libre podría servir

como biomarcador para la detección precoz del cáncer de ovario¹⁵. Aún no se ha desarrollado un método de detección robusto basado en perfiles moleculares para el cáncer de ovario, porque la enfermedad presenta una amplia gama de variaciones morfológicas, clínicas y genéticas durante su progresión¹⁵.

Además, la combinación de niveles séricos de MPO y hierro con los mejores biomarcadores, mediante la creación de un modelo de regresión logística, demostró que pueden aumentar los valores predictivos generales. En conjunto, la MPO sérica y el hierro libre tienen un papel en la fisiopatología del cáncer de ovario, lo que los califica que pueden para como biomarcadores para la detección temprana y el pronóstico del cáncer de ovario¹⁵.

Metalo-oxidoreductasas como biomarcadores diagnóstico y pronóstico

En pacientes con cáncer de cérvix en etapas primarias, I, II, III, y en etapas avanzadas, fueron evaluados los niveles de ceruloplasmina en suero, observándose un incremento de los niveles de ceruloplasmina comparado con el grupo de voluntarios sanos. Estos niveles se incrementan gradualmente con la invasión de la enfermedad. Además, se observó una significativa elevación de la concentración de ceruloplasmina durante el tratamiento con quimioterapia comparado con los niveles al diagnóstico¹⁶.

En este estudio también se evaluaron los niveles de ceruloplasmina en pacientes con cáncer de ovario, evidenciándose significativa disminución de los niveles de ceruloplasmina antes de la quimioterapia, comparado con los niveles de ceruloplasmina después del tratamiento, concluyendo que los niveles de ceruloplasmina se elevan concurrentemente con la progresión de la enfermedad, motivo por el cual puede ser utilizada la CP como biomarcador pronóstico¹⁶.

El estrés oxidativo juega un rol importante rol en la patogénesis del cáncer de ovario. En estudio preliminar mostró que polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en catalasa está fuertemente asociado con peor la sobrevida en pacientes con cáncer de ovario. Fue identificado como predictor de sobrevida¹⁷.

Se han identificado numerosos SNP asociados con el cambio de función en enzimas antioxidantes que incluyen CAT, GPX1, GSR, y SOD2. Además, se ha informado de la asociación entre polimorfismos genéticos en genes con actividad antitumoral y aquellos implicados en el ciclo celular en el cáncer de ovario¹⁷. Las células EOC quimioresistentes manifestaron niveles elevados de CAT, GPX e iNOS y niveles reducidos de GSR, SOD y NAD (P) H oxidasa en comparación con sus homólogos sensibles¹⁷.

Este concepto fue confirmado aún más por la observación de que la inducción de mutaciones puntuales en células EOC sensibles aumentaba su resistencia a la quimioterapia. Además, una combinación de antioxidantes con quimioterapia sensibilizó significativamente a las células a la quimioterapia. La identificación de objetivos para la quimioresistencia con biomarcador y / o potencial de detección tendrá un impacto significativo para el tratamiento de esta enfermedad¹⁷.

En otro estudio, realizado en cáncer de ovario, se demostró asociación del polimorfismo del gen catalasa C262T con riesgo incrementado de cáncer de ovario¹⁸.

En pacientes con cáncer de ovario se observaron niveles significativamente elevados de ceruloplasmina (CP) en suero, sugiriendo que pudiera ser utilizado como un biomarcador para el screening, diagnóstico y monitoreo de cáncer de ovario, mientras que los niveles de la superóxido dismutasa se encontraban disminuidos¹⁹.

Un estudio documentó un nuevo camino para evaluar el cáncer de ovario, identificándose como biomarcadores los niveles elevados de ceruloplasmina (CP) y de α -2 macroglobulina en suero¹⁹.

Una significativa asociación entre la baja expresión de la concentración de la enzima superóxido dismutasa (EcSOD) con una reducción de la supervivencia de pacientes con cáncer. Sugiere, además que la pérdida de la regulación redox extracelular es promotora de un microambiente propicio para la progresión del cáncer²⁰.

La sobreexpresión de EcSOD inhibe el crecimiento tumoral y las metástasis, lo que indica un papel como supresor tumoral. Esta revisión se centra en la comprensión actual de los mecanismos de desregulación y la función supresora de tumores de la EcSOD en el cáncer²⁰.

En mujeres con diagnóstico de Atipias celulares y Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I (NIC I) se determinaron los niveles de actividad enzimática superóxido dismutasa y catalasa. En el grupo de pacientes con NIC I se evidenció una disminución estadísticamente significativa de SOD y CAT, lo cual podría considerarse un cofactor importante en la progresión de las lesiones en el cérvix uterino²¹.

Si bien este tipo de lesión se considera un estadio precoz de la enfermedad, que puede regresar espontáneamente hacia la curación, es importante referir que las ERO pueden contribuir a la persistencia del VPH y progresión a lesiones de alto grado. El desbalance

a favor de los pro-oxidantes podría conllevar a modificaciones en importantes biomoléculas que causan daño y muerte celular²¹.

Al concluir esta investigación traslacional podremos obtener impactos científicos relevantes como disponer de biomarcadores predictivos, de diagnóstico y pronóstico. Se podrían esclarecer los mecanismos fisiopatológicos que implican dichas enzimas en el cáncer en los diferentes estadios del cáncer. Creación de un panel de metalo-oxidorreductasas para complementar y reforzar el diagnóstico histopatológico del cáncer y pudiera constituir una brecha para el tratamiento del cáncer tomando como dianas farmacológicas las metalo-oxidorreductasas.

CONCLUSIONES

Los tumores ginecológicos tienen mal pronóstico debido a que muchas veces se detectan tardíamente. Por tal motivo, es importante encontrar un biomarcadores enzimáticos precoces, así como biomarcadores e histoquímica convencional que refuercen el diagnóstico, y permitan un adecuado seguimiento desde múltiples perspectivas. El estudio de los genes ha tenido muchos seguidores, pero el análisis de la expresión de proteínas y sus niveles de actividad en biofluidos y tejidos, avanza a pasos agigantados. Las enzimas, al ser mediadores de la mayoría de las reacciones metabólicas, se han estudiado desde todos los perfiles “ómicos” por ser en el metabolismo tumoral y su microambiente, donde convergen eventos como glucólisis anaerobia, hipoxia, estrés oxidativo e inflamación. Las recomendaciones se basan en la inclusión de paneles enzimáticos en el diagnóstico y pronóstico tumores ginecológicos, pues potencian la sensibilidad y especificidad clínica de los ensayos. Estas son temáticas de primer orden en el abordaje de esta entidad patológica.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se realizó en la etapa de diseño y aprobación del Proyecto “Evaluación de la ceruloplasmina y otras metalo-oxidorreductasas como biomarcadores en pacientes con tumores epiteliales de diferentes localizaciones” (CEMTE-I). Código: UCM-VC/UNIB/2020-01, financiado por el Departamento de Investigaciones Biomédicas, Dirección de Ciencia e Innovación Tecnológica de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, con la colaboración del grupo InNOVAcEnz de la UCM-VC y de los investigadores de los hospitales Celestino Hernández Robau y Materno Mariana Grajales de Villa Clara, Cuba.

REFERENCIAS

- ¹ Estudios y Datos de la población cubana. Centro de Estudios de Población y Desarrollo. Oficina Nacional de Estadísticas e Información; 2020. [consultado el 20 de abril de 2021]. Disponible en: http://www.onei.gob.cu/sites/default/files/00_estudios_y_datos_2019_publicacion_completa.pdf
- ². González L., Ruiz AA., Carvajal E. Sistema de Gestión de estudios traslacionales sobre biomarcadores enzimáticos de cáncer. I Encuentro FORMADOC. III Feria Nacional Ciencia para Todos 2020. Matanzas. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/elam/files/2020/06/CONVOCATORIA-EVENTO-VIRTUAL-FORMADOC-2020.pdf>
- ³. Contreras Villavicencio D, Suárez Gutiérrez E, Moreno Cruz M, Correa Álvarez P. Propiedad intelectual para la gestión de ciencia, tecnología e innovación en empresas estatales cubanas. 2017;(23):147-69. [consultado el 20 de abril de 2021] Disponible en: <https://revistas.uexternado.edu.co/index.php/propin/article/view/4980>
- ⁴ González Larriba J.L. Actualización en Biomarcadores Predictores de respuesta a fármacos La visión del Oncólogo. Fundación Madrileña. XIII" Update in surgical pathology". Madrid, Nov 30 – Dic 1, 2017. [consultado el 22 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.seap.es/documents/10157/1557222/Biomarcadores+predictivos.+La+visión%20del+oncólogo.+Definitiva.+ppt.pdf/08ee919d-c764-4980-81aa-785b0c2b2209>
5. Aydogan B, Radosevich JA, editors. Precision Medicine in Oncology. Hoboken, Nueva Jersey: Wiley-Blackwell; 2020; 61.
- ⁶. María Olivares A, Carolina Pereyra D, Richardson D, Reyes O. Marcadores tumorales y su valor en ginecología. Cienc Salud. 2020; 4(1):27–47. [consultado el 20 de abril de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.22206/cysa.2020.v4i1.pp27-47>
- ⁷. Fouad Y, Aanei C. Revisiting the hallmarks of cancer. Am J Cancer Res 2017; 7, 1016–1036. [consultado el 20 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5446472/>

8. Khan MA, Philip LM, Cheung G, Vadakepeedika S, Grasemann H, Swezey N, et al. Regulating NETosis: Increasing pH Promotes NADPH Oxidase-Dependent NETosis. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2018;5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2018.00019>
9. Katerji M, Filippova M, Duerksen-Hughes P. Approaches and methods to measure oxidative stress in clinical samples: Research applications in the cancer field. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:1279250. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2019/1279250>
10. Hammoud A, Kirstein N, Mournetas V, Darracq A, Broc S, Blanchard C et al. Murine embryonic stem cell plasticity is regulated through klf5 and maintained by metalloproteinase mmp1 and hypoxia. *PLoS ONE* 2016; 11:e0146281. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146281>
11. Ruiz AA., Boffill MA., Bermúdez D., González L., Carvajal E., De Armas I. Estandarización de la actividad intrahemática de la enzima catalasa, mediante la formación de complejos peroxomolibdicos. I Congreso Virtual de Ciencias Básicas Biomédicas, 20 de junio del 2020. Disponible en: <http://www.cibamanz2020.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2020/paper/view/388/338>
12. Graff G, Gamache DA, Brady MT, Spellman JM, Yanni JM. Improved myeloperoxidase assay for quantitation of neutrophil influx in a rat model of endotoxin-induced uveitis. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1998;39(3):169–78. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1056-8719\(98\)00023-9](https://doi.org/10.1016/s1056-8719(98)00023-9)
13. Beyer WF Jr, Fridovich I. Assaying for superoxide dismutase activity: some large consequences of minor changes in conditions. *Anal Biochem*. 1987;161(2):559–66. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(87\)90489-1](https://doi.org/10.1016/0003-2697(87)90489-1)
14. Hryniewicz R, Bebnowska D, Niedzwiedzka P. Myeloperoxidase and Lysozymes as a Pivotal Hallmark of Immunity Status in Rabbits. *Animals* 2020, 10, 1581: 4. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ani10091581>
15. Saed GM, Morris RT, Fletcher NM. New insights into the pathogenesis of ovarian cancer: Oxidative stress. In: Devaja O, Papadopoulos A, editors. *Ovarian Cancer - From Pathogenesis to Treatment*. London, England: InTech; 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.5772/intechopen.73860>

16. Matlab NS, Jasim RH. Assessment of the cellular balance for production of oxidants – antioxidants in serum samples of patients with advanced stages of cancer tumors [Internet]. Joac.info. [consultado el 20 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.joac.info/ContentPaper/2017/3-13.pdf>.
17. Belotte J, Fletcher NM, Saed MG, Abusamaan MS, Dyson G, Diamond MP, et al. A single nucleotide polymorphism in catalase is strongly associated with ovarian cancer survival. PLoS One. 2015;10(8):e0135739. [consultado el 20 de abril de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135739>.
18. Moradi M-T, Khazaei M, Khazaei M. The effect of catalase C262T gene polymorphism in susceptibility to ovarian cancer in Kermanshah province, Western Iran. J Obstet Gynaecol. 2018;38(4):1–5. [consultado el 20 de abril de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1381672>
19. Pasha K, Reddy DM, Kumar RB, et al. Study of oxidative stress and antioxidant status in ascitic patients with ovarian cancer in comparison to liver cirrhosis patients. MOJ Proteomics Bioinform. 2017;6(1):225-228. [consultado el 20 de abril de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.15406/mojpb.2017.06.00186>
20. Griess B, Tom E, Domann F, Teoh-Fitzgerald M. Extracellular superoxide dismutase and its role in cancer. Free Radic Biol Med. 2017;112:464–79. [consultado el 20 de abril de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.08.013>
21. Heredia Ruiz D, Herrera Martínez M, Fernández Caraballo D, López Ocampo LG, Gómez Monteagudo MB, González Rodríguez EF. Sistema antioxidante enzimático en mujeres con diagnóstico de Atipias celulares y Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I. Rev cuba investig bioméd [Internet]. 2019;38(4). [consultado el 20 de abril de 2021] Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002019000400009&lng=es.