

Artículos de revisión

Las enzimas metalo-óxidorreductasas: posibles biomarcadores de tumores ginecológicos

Metall-oxidoreductase Enzymes: Possible Biomarkers of Gynecological Tumors

Lidia González Méndez¹  Ahmed Amaury Ruíz Moré¹  Ana Victoria de la Torre Santos²  Elena Carvajal Ciomina¹  Isabel de Armas Fernández¹  Arturo Águila Águila³ 

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba

² Hospital Docente Asistencial Celestino Hernández Robau, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

³ Hospital Universitario Ginecobstétrico Mariana Grajales, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

Cómo citar este artículo:

Resumen

La incidencia de tumores epiteliales ginecológicos y su diagnóstico en etapas avanzadas ocasionan daños físicos, impactan en la salud reproductiva y producen afectaciones psicológicas en las mujeres. Reducir el tiempo de su detección constituye un gran reto para la Salud Pública. 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 mecanismos diagnósticos y terapéuticos. La determinación de la actividad de las enzimas metalo-óxidorreductasas en suero es una tentativa para la implementación de biomarcadores líquidos para el diagnóstico temprano y el pronóstico de tumores ginecológicos. El objetivo del presente trabajo es la recopilación de información actualizada acerca de los biomarcadores enzimáticos para la predicción, diagnóstico y seguimiento de los tumores epiteliales ginecológicos.

Palabras clave: biomarcadores de tumor, enzimas, diagnóstico, carcinoma, neoplasias de los genitales femeninos

Abstract

The incidence of gynecological epithelial tumors and their diagnosis in advanced stages cause physical damage, impact on reproductive health and produce psychological effects in women. Reducing the time of its detection constitutes a great challenge for public health. The knowledge and validation of various enzymatic study methods, applied to tumor pathology, will allow the integration of each result into the network of reactions, molecular and cellular recognition mechanisms, as well as signaling pathways, useful for understanding the disease and its diagnostic and therapeutic mechanisms. The determination of the activity of metallo-oxidoreductases enzymes in serum is an attempt to implement liquid biomarkers for the early diagnosis and prognosis of gynecological tumors. The aim of the research is the compilation of updated information about enzyme biomarkers for the prediction, diagnosis and follow-up of gynecological epithelial tumors.

Key words: biomarkers tumor, enzymes, diagnosis, carcinoma, genital neoplasms female

Recibido: 2021-09-30 10:21:09

Aprobado: 2021-11-19 11:54:57

Correspondencia: Lidia González Méndez. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara. lidiagme@infomed.sld.cu

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 Clara es una de las regiones más representativas.⁽¹⁾

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. 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 inNOVAcEnz.⁽²⁾ Este grupo gerenciado desde el Departamento de Investigaciones Biomédicas, de la Dirección de Ciencia e Innovación Tecnológica de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara se ajusta al nuevo concepto de Universidad-Empresa, construida en colectivos científicos, con propuestas novedosas y que ha protegido sus innovaciones.⁽³⁾

Las enzimas metalo-óxidorreductasas 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 factor de crecimiento derivado de plaquetas (vía EGF) (por sus siglas en inglés), 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 madre y cancerígenas.⁽⁴⁾

Las ciencias ómicas tienen gran importancia para el hallazgo de biomarcadores de cáncer y se describen los vínculos de algunas metalo-óxidorreductasas con el cáncer. Respaldado 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, se realizó esta revisión bibliográfica sobre biomarcadores enzimáticos, porque 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-óxidorreductasas biomarcadores de predicción, diagnóstico y pronóstico en pacientes con tumores epiteliales de diferentes localizaciones?

En las investigaciones traslacionales del Grupo inNOVAcEnz⁽²⁾ se proponen evaluar a las metalo-óxidorreductasas, 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 de ovario, cáncer de cérvix, metabolómica, proteómica, enzimas metalo-óxidorreductasas, ceruloplasmina, mieloperoxidasa, 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-óxidorreductasas 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, se realizó el diseño de una investigación traslacional, multidisciplinaria, multicéntrica, donde serían caracterizados los pacientes de Villa Clara en función de un grupo de biomarcadores que permitirán conocer el papel que juegan las metalo-óxidorreductasas 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-óxidorreductasas 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 del 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+):

La novedad del método radica en que mide la cantidad y la actividad de la 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 el tratamiento monoespecífico y a los 6 meses de terminado este tratamiento.

Métodos histoquímica enzimática propuestos

Coloración con azul TURNBULL (Fe³⁺) y la coloración por método PEARL (Fe²⁺) 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 metalo-óxidorreductasas 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 oncología, es una premisa, encontrar un biomarcador ideal que sea útil para diferentes objetivos: prevención, detección tumoral y recaída, diagnóstico, predicción de la evolución, pronóstico, y de la respuesta al tratamiento individualizado e inclusión en ensayos clínicos, que sea fácil de obtener y de medir, no muy caro, no invasivo, preciso y que muestre alta sensibilidad y elevada especificidad.⁽⁴⁾

El trabajo con biomarcadores trae consigo muchas ventajas prácticas, como es el hecho de que puedan ser detectados en fluidos, es decir, puedan ser obtenidos de una forma mínimamente invasiva. Además, estos ensayos son relativamente económicos 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 que pretende identificar qué aproximación diagnóstico-terapéutica será la más efectiva y en qué pacientes, basados en los conocimientos moleculares, por medio del diagnóstico clínico (aproximación clínica) - diagnóstico patológico (aproximación patológica) y el diagnóstico molecular (oncología de precisión) para realizar oncología personalizada.⁽⁵⁾

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 humano.⁽⁶⁾

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.

Principales metalo-óxidorreductasas promisorias como biomarcadores de cáncer

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

La mieloperoxidasa (MPO) es la reina de la familia de las peroxidases. Está localizada en los neutrófilos y monocitos de mamíferos. 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 fagosomas.⁽⁷⁾ Las evidencias entre las relaciones de la MPO, la inflamación y el cáncer van en crecimiento. Es uno de los componentes clave de las llamadas trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) (por sus siglas en inglés). 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+} , mediando su actividad ferroxidasa, complementada con otra actividad oxidásica hacia numerosas aminos 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 el cáncer.^(9,11)

Otra de las metalo-oxidases 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, se evaluarán los biomarcadores enzimáticos en suero, utilizando métodos enzimáticos estandarizados como:

Catalasa: método discontinuo, espectrofotométrico, por formación de complejos peroximolibdicos.⁽¹¹⁾

Ceruloplasmina: método discontinuo, espectrofotométrico, con medición de la actividad ferroxidasa por formación de complejos isotiocianicos.

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

Mieloperoxidasa: método continuo, espectrofotométrico por oxidación de la o-dianisidina.⁽¹²⁾

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: H_2O_2 /guayacol u o-dianisidina.

Superóxido dismutasa: guayacol/vitamina E/luz UV es una adaptación del método de Beyer y Fridovich.⁽¹³⁾

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 neutrófilos.⁽¹⁴⁾

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 mieloperoxidasa con resultados similares a los reportados en los estudios descritos con anterioridad. 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 oxidativo.⁽⁹⁾

Metallo-óxidorreductasas 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 en las células del carcinoma ovárico epitelial. (EOC) (por siglas en inglés).⁽¹⁵⁾

El descubrimiento de la expresión de MPO en células y tejidos ováricos del EOC fue sorprendente porque 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 ovario.⁽¹⁵⁾ 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 progresión.⁽¹⁵⁾ 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 ser como biomarcadores para la detección temprana y el pronóstico del cáncer de ovario.⁽¹⁵⁾

- Metallo-óxidorreductasas 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 diagnóstico.⁽¹⁶⁾

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 pronóstico.⁽¹⁶⁾

El estrés oxidativo juega un rol importante en la patogénesis del cáncer de ovario. El estudio preliminar mostró que el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en catalasa está fuertemente asociado con peor sobrevida en pacientes con cáncer de ovario. Fue identificado como predictor de sobrevida.⁽¹⁷⁾

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 ovario.⁽¹⁷⁾ 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 sensibles.⁽¹⁷⁾

Este concepto fue confirmado 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 enfermedad.⁽¹⁷⁾

En otro estudio, realizado en cáncer de ovario, se demostró asociación del polimorfismo del gen catalasa C262T con riesgo incrementado de cáncer de ovario.⁽¹⁸⁾

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 cribado, diagnóstico y monitoreo de cáncer de ovario, mientras que los niveles de la superóxido dismutasa se encontraban disminuidos.⁽¹⁹⁾

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 suero.⁽¹⁹⁾

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 cáncer.⁽²⁰⁾

La sobreexpresión de EcSOD inhibe el crecimiento tumoral y las metástasis, lo que indica su 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 cáncer.⁽²⁰⁾

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 uterino.⁽²¹⁾

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 celular.⁽²¹⁾

Al concluir esta investigación traslacional se podrán obtener impactos científicos relevantes como al 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, la creación de un panel de metalo-óxidorreductasas 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-óxidorreductasas.

CONCLUSIONES

Los tumores ginecológicos tienen mal pronóstico debido a que muchas veces se detectan tardíamente. Por tal motivo, es importante encontrar biomarcadores enzimáticos tempranos, 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 de 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-óxidorreductasas como biomarcadores en pacientes con tumores epiteliales de diferentes localizaciones. (CEMTE-I). Código: UCM-VC/UNIB/2020-01. Fue 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 Mariana Grajales de Villa Clara, Cuba.

Grupo InNOVAcEnz: Dra. Liliana Navarro Moreno, Dra. Jenisey Prada Santana, Dr. José Ramón Valdés Utrera, Dr. Orlando Chaviano Herrera, Lic. Yamilet García Navas, DrC. Mayda Morales González, Lic. Luis Alberto Del Sol Fabregat, MSc. Jorge Luis Cabrera Gómez, Ing. Eduardo Barreto Fui, Dr. Raysel García Pérez, Dra. Elizabeth Álvarez Guerra, Dra. Elizabeth Machín Parapar.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses relacionados con el estudio.

Los roles de autoría:

1. Conceptualización: Lidia González Méndez, Ahmed Amaury Ruíz Moré, Ana Victoria de la Torre Santos.

2. Curación de datos: Lidia González Méndez, Ahmed Amaury Ruíz Moré, Ana Victoria de la Torre Santos. 3. Análisis formal: Lidia González Méndez, Ahmed Amaury Ruíz Moré, Ana Victoria de la Torre Santos.

4. Adquisición de fondos: Universidad de Ciencias Médicas Villa Clara. Dirección de Ciencia y Técnica, Departamento de Investigaciones Biomédicas. Villa Clara.

5. Investigación: Lidia González Méndez, Ahmed Amaury Ruíz Moré, Ana Victoria de la Torre Santos, Elena Carvajal Ciomina, Isabel de Armas Fernández, Arturo Águila Águila.

6. Metodología: Lidia González Méndez, Ahmed Amaury Ruíz Moré, Ana Victoria de la Torre Santos, Elena Carvajal Ciomina, Isabel de Armas Fernández, Arturo Águila Águila.

7. Administración del proyecto: Lidia González Méndez.

8. Recursos: Elena Carvajal Ciomina, Isabel de Armas Fernández, Arturo Águila Águila.

9. Software: Elena Carvajal Ciomina, Isabel de Armas Fernández, Arturo Águila Águila.

10. Supervisión: Lidia González Méndez, Ahmed Amaury Ruíz Moré, Ana Victoria de la Torre Santos.

11. Validación: Lidia González Méndez, Ahmed Amaury Ruíz Moré, Ana Victoria de la Torre Santos.

12. Visualización: Ahmed Amaury Ruíz Moré.

13. Redacción del borrador original: Lidia González Méndez, Ahmed Amaury Ruíz Moré, Ana Victoria de la Torre Santos.

14. Redacción revisión y edición: Lidia González Méndez, Ahmed Amaury Ruíz Moré, Ana Victoria de la Torre Santos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centro de Estudios de Población y Desarrollo. Estudios y Datos de la Población Cubana [Internet]. La Habana: Oficina Nacional de Estadísticas e Información; 2020 [citado 20 Abr 2021]. Disponible en: https://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 [Internet]. Matanzas: FORMADOC; 2020 [citado 13 Feb 2021]. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/elam/files/2020/06/CO NVOCATORIA-EVENTO-VIRTUAL-FORMADOC-2020.pdf>

3. Contreras DM, Suárez E, Moreno MM, Correa PF. Propiedad intelectual para la gestión de ciencia, tecnología e innovación en empresas estatales cubanas. Rev Prop Inmat [revista en Internet]. 2017 [citado 11 Dic 2021];17(23):[aprox. 20p]. Disponible en: <https://revistas.uexternado.edu.co/index.php/pro pin/article/view/4980>

4. González JL. Actualización en Biomarcadores Predictores de respuesta a fármacos: la visión del Oncólogo [Internet]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2017 [citado 12 May 2021]. Disponible en: https://www.seap.es/documents/10157/1557222/Biomarcadores_predictivos._La_vision_del_oncologo._Definitiva._ppt.pdf/08ee919d-c764-4980-81aa-785b0c2b2209

5. Aydogan B, Radosevich JA. Precision Medicine in Oncology. Nueva Jersey: Wiley Blackwell; 2020

6. Olivares AM, Pereyra DC, Richardson D, Reyes O. Marcadores tumorales y su valor en ginecología. Cienc Salud [revista en Internet]. 2020 [citado 7 May 2021];4(1):[aprox. 15p]. Disponible en: <https://doi.org/10.22206/cysa.2020.v4i1.pp27-47>

7. Fouad YA, Aanei C. Revisiting the hallmarks of

cancer. *Am J Cancer Res.* 2017;7(5):1016-36

8. Khan MA, Philip LM, Cheung G, Vadakepeedika S, Grasmann H, Swezey N, et al. Regulating NETosis: Increasing pH Promotes NADPH Oxidase-Dependent NETosis. *Front Med.* 2018;5(1):19

9. Katerji M, Filippova M, Duerksen P. Approaches and methods to measure oxidative stress in clinical samples: Research applications in the cancer field. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;27(9):250

10. Hammoud AA, 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(1):e0146281

11. Ruiz AA, Bofill 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. Primer Congreso Virtual de Ciencias Básicas Biomédicas [Internet]. Manzanillo: Universidad de Ciencias Médicas de Granma; 2020 [citado Ene 23]. Disponible en: <https://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. *Pharmacol Toxicol Methods.* 1998;39(3):169-78

13. Beyer WF, Fridovich I. Assaying for superoxide dismutase activity: some large consequences of minor changes in conditions. *Anal Biochem.* 1987;161(2):559-66

14. Hryniewicz R, Bebnowska D, Niedzwiedzka P. Myeloperoxidase and Lysozymes as a Pivotal Hallmark of Immunity Status in Rabbits. *Animals.* 2020;10(9):1581

15. Saed GM, Morris RT, Fletcher NM. New insights into the pathogenesis of ovarian cancer: Oxidativ stress. En: Devaja O, Papadopoulos A. *Ovarian Cancer From Pathogenesis to Treatment.* London: InTech; 2018 [citado 18 Nov 2020]. 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. *J Applicable Chemistry.* 2017;7(3):290-300

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

18. Moradi MT, 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):562-66

19. Pasha K, Reddy DM, Kumar RB, Qamar A, Srinivasulu M, Suseela K, et al. Study of oxidative stress and antioxidant status in ascitic patients with ovarian cancer in comparison to liver cirrhosis patients. *MOJ Proteoms Bioinf.* 2017;6(1):225-8

20. Griess B, Tom E, Domann F, Teoh M. Extracellular superoxide dismutase and its role in cancer. *Free Radic Biol Med.* 2017;112(1):464-79

21. Heredia D, Herrera M, Fernández D, López LG, Gómez MB, González EF. Sistema antioxidante enzimático en mujeres con diagnóstico de Atipias celulares y Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I. *Rev Cubana Inves Bioméd [revista en Internet].* 2019 [citado 28 Ene 2021];38(4):[aprox. 15p]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002019000400009&lng=es