

La expresión de 8-hidroxi 2'-desoxiguanosina en el cáncer

8-hydroxy 2'-deoxyguanosine expression in cancer

María Dolores Caballero-Sánchez¹, Pedro Antonio Hernández-Cruz², Jesús Hernández-Juárez³, Berenice Fernández-Rojas⁴

Fecha de recepción: 28 de enero de 2022

Fecha de aceptación: 14 de marzo de 2022

Resumen - La producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) se efectúa en todos los organismos. Las ERO regulan el ciclo celular y otros fenómenos biológicos que las hacen indispensables para la vida. Sin embargo, cuando existe un exceso de ERO y/o se reduce el sistema antioxidante, se induce el estrés oxidativo. Durante este proceso, las ERO pueden atacar a diversas biomoléculas y generar daño oxidativo. El radical hidroxilo, es una ERO muy reactiva que puede reaccionar con la guanina del ácido desoxirribonucleico (ADN), generando la molécula 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG), un marcador de daño oxidativo al ADN. Diversas investigaciones han demostrado que los pacientes con cáncer o modelos murinos de cáncer presentan niveles elevados de 8-OHdG en suero, orina, saliva y tejidos. Esta revisión literaria resume los principales hallazgos del 8-OHdG en los diversos tipos de cáncer y muestra la evidencia del uso potencial del 8-OHdG, como un biomarcador de daño oxidativo al ADN en el cáncer.

Palabras claves: 8-OHdG, daño oxidativo, cáncer.

Abstract - The production of reactive oxygen species (ROS) takes place in all organisms. ROS regulate the cell cycle and other biological phenomena that make them essential for life. However, when there is a ROS excess and/or the antioxidant system is reduced, oxidative stress is induced. During this process, ROS can attack various biomolecules and generate oxidative damage. The hydroxyl radical is a highly reactive ROS that can react with guanine in deoxyribonucleic acid (DNA), generating the molecule 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), a marker of oxidative damage to DNA. Some research have shown that cancer patients or mouse models of cancer have elevated levels of 8-OHdG in serum, urine, saliva, and tissues. This literature review summarizes the main findings of 8-OHdG in several types of cancer and shows the evidence for the potential use of 8-OHdG as a biomarker of oxidative DNA damage in cancer.

Keywords: 8-OHdG, oxidative damage, cancer.

¹ Maestra en Salud Pública. Estudiante de Doctorado. casaninstitucional@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4730-8822>. Laboratorio de Glicobiología, Genómica y Proteómica del cáncer. Centro de investigación, Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México-Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca. Ex-Hacienda de Aguilera S/N. San Felipe del Agua. C.P. 68120. Oaxaca de Juárez, Oaxaca, México.

² Doctor en Ciencias Bioquímicas. fuegoblanc@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7558-5395>

³ Doctor en Ciencias Químico-Biológicas. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología-Facultad de Odontología, Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca. Avenida Universidad S/N Colonia Cinco Señores, C.P. 68120, Oaxaca de Juárez, Oaxaca, México. jhdz0912@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5505-1097>

⁴ Doctora en Ciencias Bioquímicas. Laboratorio de Glicobiología, Genómica y Proteómica del cáncer. Centro de investigación, Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México-Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca. Ex-Hacienda de Aguilera S/N. San Felipe del Agua. C.P. 68120. Oaxaca de Juárez, Oaxaca, México. Autora de correspondencia. berenicefdezr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4679-4032>

INTRODUCCIÓN

El estrés oxidativo es un proceso generado por el desbalance entre la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO) y la defensa del sistema antioxidante (Yongzhao, Qian, Jialiang, Shuai y Weishi, 2022; Jelic, Mandic, Maricic y Srdjenovic, 2021). En el organismo, las ERO se producen de manera natural y de forma constante por el metabolismo de los nutrientes, de fármacos, el estallido respiratorio, la cadena de transporte de los electrones en la mitocondria, incluso de fuentes externas como el humo del cigarro, la contaminación, entre otras (Hayes, Dinkova-Kostova y Tew, 2020). Estas especies pueden dar origen a una reacción en cadena y producir otras ERO, incluso especies reactivas de nitrógeno (ERN). Las ERO y ERN tienen un papel importante en diversas vías metabólicas y de señalización celular, la presencia de estas especies coadyuva en el buen funcionamiento de las células (Cyr, Huckaby, Shiva y Zuckerbraun, 2020). Sin embargo, cuando existe un incremento de ERO y/o ERN, pueden reaccionar y atacar a diversas biomoléculas como las proteínas, lípidos, carbohidratos, ADN entre otras, causando alteraciones epigenéticas y la desregulación de genes supresores de tumores, así el daño oxidativo tiene un papel importante en la iniciación y progresión de los tumores (Jelic *et al.*, 2021; Checa y Aran, 2020).

Afortunadamente, los sistemas biológicos poseen un sistema compensatorio antioxidante capaz de prevenir su producción excesiva y evitar que se genere el daño oxidativo. El desequilibrio entre la producción de ERO, ERN y el sistema antioxidante genera el estrés oxidativo. Este a su vez se encuentra asociado con diversas patologías de relevancia clínica, como las enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares, inmunológicas, metabólicas y los diversos tipos de cáncer (Yang y Lian, 2020; Dubois-Deruy, Peugnet, Turkieh y Pinet, 2020). En estas enfermedades, se han podido identificar marcadores de daño oxidativo. Entre ellos, el 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) (Figura 1) como un biomarcador de daño oxidativo al ADN. El objetivo de esta revisión es resumir los principales hallazgos de la expresión de 8-OHdG en diversos tipos de cáncer.

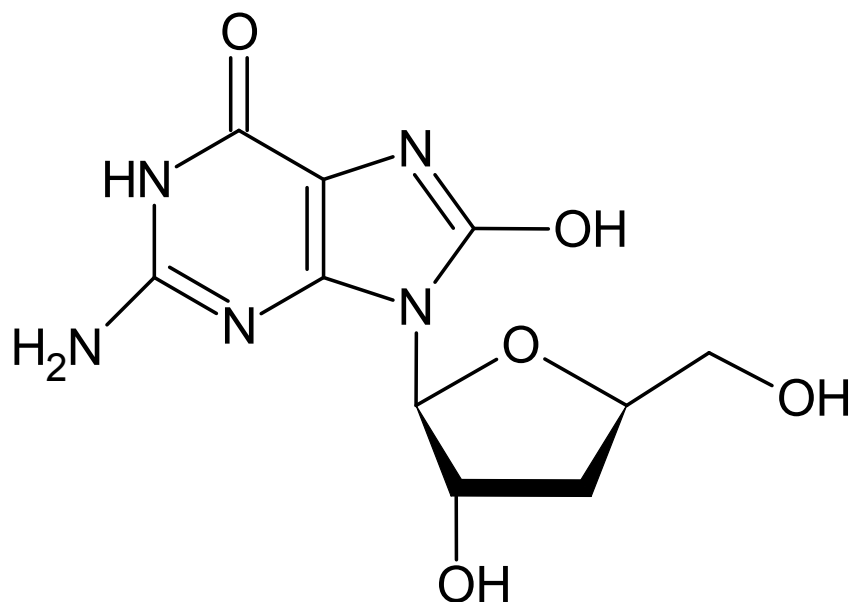


Figura 1. Estructura química de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG), un biomarcador de daño oxidativo del ADN.

8-HIDROXI 2'-DESOXIGUANOSINA (8-OHDG)

En 1984, Kasai y Nishimura fueron los primeros investigadores en informar sobre esta molécula. A partir de entonces, numerosos artículos han derivado de su estudio. Esta molécula se produce por la reacción del ADN con el radical hidroxilo ($\bullet\text{OH}$), el cual es una ERO muy dañina que ataca a la mayoría de las moléculas orgánicas. De hecho, *in vivo*, es una de las ERO más reactiva que se produce por la reacción del radical superóxido con el peróxido de hidrógeno en presencia de metales como el hierro y el cobre (Reacción de Fenton) (Gulcin, 2020); también se produce por rompimiento homolítico del peróxido de hidrógeno en una reacción catalizada por la radiación UV, y a través de la reacción del radical superóxido con el ácido hipocloroso o por la reacción del radical superóxido con el peróxido de hidrógeno (reacción Haber-Weiss), entre otras (Đuračková, 2014, p. 7-8). El $\bullet\text{OH}$ suele tener una vida media de 1 ns, no tiene la capacidad de difundirse, pero causa daño oxidante dentro de un radio pequeño de su sitio de producción (Gulcin, 2020; Chatgililoglu, Ferreri, Krokidis, Masi y Terzidis, 2021). Tiene la capacidad de reaccionar con las bases nitrogenadas del ADN, como la guanina. Esta reacción deriva en la producción de 2'-desoxiguanosina y posteriormente con la producción de 8-OHDG (Figura 2) (Qing et al., 2019), generándose así, la formación de aductos del ADN que pueden causar mutaciones por apareamiento incorrecto y que tienen una estrecha relación con el desarrollo y progresión de tumores, envejecimiento celular y algunas enfermedades degenerativas (Barciszewska, Giel-Pietraszuk, Perrigue y Naskręt-Barciszewska, 2019; Qing *et al.*, 2019). Algunos autores han sugerido a la molécula de 8-OHDG como un biomarcador confiable de daño oxidativo (Nandakumar, Nataraj, James, Krishnan y Mahesh, 2020; Valavanidis, Vlachogianni y Fiotakis, 2009).

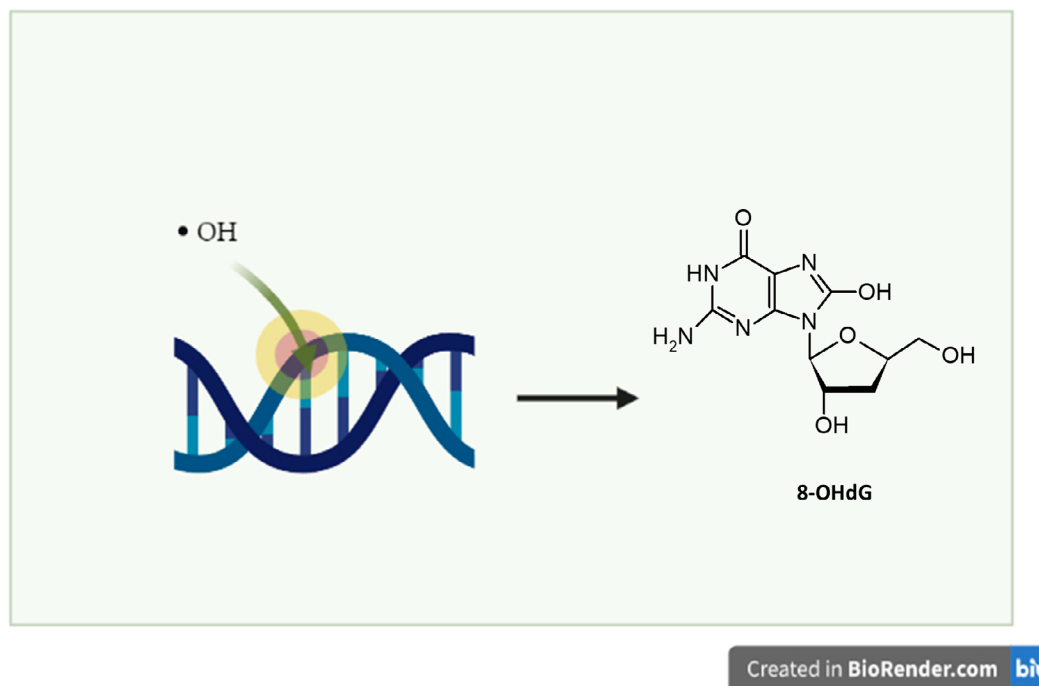


Figura 2. Formación de 8-OHDG. El radical hidroxilo (OH), es una especie reactiva del oxígeno (ERO) muy reactiva con una vida media de 1 ns. Reacciona con diversas biomoléculas como la base nitrogenada de la guanina del ADN. Tras su reacción se forma el 8-OHDG.

EL 8-OHDG Y SU EXPRESIÓN EN EL CÁNCER

Diversos estudios han demostrado el daño oxidativo al ADN medido a través de la expresión del 8-OHdG en los pacientes con cáncer pudiera tener utilidad en la práctica clínica. De tal manera que en las siguientes líneas se describirán de manera sencilla los hallazgos que se tienen sobre la expresión de esta molécula en los diferentes tipos de cáncer. Se informará brevemente que en los pacientes con tumores malignos la 8-OHdG se encuentra elevada o sobreexpresada en: diferentes tejidos, orina, plasma y saliva en comparación con la expresión observada en sujetos control sanos.

En niños con leucemia linfóide y leucemia mieloide, el 8-OHdG presenta niveles elevados en orina (Yang *et al.*, 2009). Por su parte, otro estudio evidenció que los niveles plasmáticos del 8-OHdG están incrementados en pacientes con cáncer colorrectal y que el nivel plasmático de las enzimas antioxidantes disminuye (Chang, Wang, Zhao y Pan, 2008). Resultados similares se encontraron en la orina de pacientes en etapas avanzadas de carcinoma de genitales femeninos que no recibían tratamiento médico (Yamamoto *et al.*, 1996).

En adición a lo anterior, ahora se sabe que los niveles salivales del 8-OHdG están aumentados en los pacientes con cáncer oral de células escamosas y otros desórdenes orales potencialmente malignos (Bahar, Feinmesser, Shpitzer, Popovtzer y Nagler, 2007); (Nandakumar, Nataraj, James, Krishnan y Mahesh, 2020).

Por el contrario, en las lesiones precancerosas de pacientes con leucoplasia oral, la expresión del 8-OHdG se mantiene sin cambios (Yoshida *et al.*, 2019), lo cual sugiere que la sobreexpresión de esta molécula pudiera estar restringida únicamente a las células cancerígenas de la cavidad oral. No obstante, también se ha informado que la expresión del 8-OHdG en pacientes con carcinoma de células escamosas no incrementa (Yoshifuku, A., Fujii, K., & Kanekura, T. 2018), lo cual está en contraposición a lo descrito líneas arriba en este párrafo.

Con relación a otros tipos de cáncer, se tiene la evidencia de que la expresión del 8-OHdG aumenta en pacientes con adenocarcinoma de esófago y hepatocarcinogénesis (Chuma *et al.*, 2008); (Räsänen, Sihvo, Ahotupa, Färkkilä y Salo, 2007). Precisamente, en este órgano, se han desarrollado varias investigaciones. Un ejemplo de ello es el estudio de Chuma y cols., en 2008, quienes describieron que a nivel hepático la sobreexpresión del 8-OHdG se considera un factor de riesgo de cáncer hepatocelular y de otros cánceres hepáticos. En un estudio desarrollado en Japón, 86 pacientes sometidos a una resección hepática por carcinoma hepatocelular expresaron de manera incrementada al 8-OHdG (Yugawa *et al.*, 2020). Esta molécula también se ha observado sobreexpresada en las biopsias de pacientes con hepatitis crónica infecciosa (Chuma *et al.*, 2008). Además, en modelos murinos de carcinoma hepatocelular se ha demostrado que 8-OHdG se encuentra sobreexpresada (Kakehashi *et al.*, 2020).

De manera similar, en un modelo murino de síndrome metabólico [Ratones Tsumura, Suzuki, obeso diabético (TSOD)], se estudió al 8-OHdG encontrándose que los ratones desarrollaban la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) antes de los 4 meses de edad y tumores hepáticos a los 12 meses. Al realizarse el análisis de las muestras del tejido hepático de los ratones se encontró que la molécula 8-OHdG estaba sobreexpresada. Antes estos resultados y otros no informados en esta revisión, los autores sugirieron que el incremento hepático de esta molécula es un evento temprano en la hepatocarcinogénesis asociada al síndrome metabólico, DM2 y esteatohepatitis (Kakehashi *et al.*, 2020).

Un dato clínico importante revelado en 2020 fue el hecho de que los niveles elevados del 8-OHdG en tejido hepático se asocian con una supervivencia menor de los pacientes con cáncer hepatocelular (Li *et al.*, 2012). De manera similar a lo anterior, se ha demostrado que los niveles plasmáticos de la 8-OHdG incrementan en los pacientes con carcinoma hepatocelular asociado al virus de hepatitis B (HBV-HCC) y que la supervivencia de los pacientes es baja (Liu *et al.*, 2020). En este mismo sentido, se logró demostrar que existe una relación positiva entre los niveles elevados de la 8-OHdG en el hígado del carcinoma hepatocelular (Ichiba *et al.*, 2003). Con base en estos últimos hallazgos, se ha llegado a sugerir a la 8-OHdG como un posible biomarcador y factor pronóstico en los pacientes con cáncer hepatocelular (Yugawa *et al.*, 2020).

Por otro lado, y de manera similar a lo observado en el cáncer hepático, se ha demostrado que la expresión de la 8-OHdG está incrementada tanto en el suero como en los tejidos de pacientes con carcinoma nasofaríngeo asociado al virus de Epstein-Barr (Hu *et al.*, 2020). También, se tiene la evidencia de que los pacientes en las etapas III y IV del carcinoma nasofaríngeo expresan niveles más elevados de la 8-OHdG que los pacientes en las etapas I y II del cáncer, además de tener una menor sobrevida (69 vs 81 meses). Tras estos resultados se ha sugerido que la molécula 8-OH-dG podría ser un biomarcador temprano de la enfermedad.

En el caso particular del cáncer de esófago, la expresión incrementada de la 8-OHdG en el esófago de los pacientes se ha considerado como un factor de riesgo y factor pronóstico de la enfermedad (He, Zhao, Wang, Zhang y Wang, 2014). Por otra parte, el alto contenido de 8-OHdG en suero y tejido tumoral resultó ser un factor de mal pronóstico para la supervivencia de los pacientes con carcinoma de ovario epitelial (Pylväs, Puistola, Laatio, Kauppila y Karihtala, 2011).

El cáncer de mama es otro ejemplo de cómo la expresión de la 8-OHdG se relaciona con el desarrollo de la enfermedad. En este sentido se ha demostrado que las mujeres con cáncer de mama tienen niveles séricos elevados de la 8-OHdG y que estos correlacionan linealmente con los niveles de los antígenos carcinoembrionario y del cáncer. Estos hallazgos son una evidencia del potencial clínico que pudiera tener la medición sérica de la 8-OHdG en mujeres con cáncer de mama. De manera muy interesante, los niveles séricos de la 8-OHdG fueron más elevados en la etapa invasiva temprana I, comparada con las otras etapas, por lo que se ha llegado a concluir que el aumento significativo de los niveles séricos de la 8-OHdG en pacientes con cáncer de mama podría usarse como un biomarcador no invasivo para detectar tempranamente a la enfermedad (Nour Eldin *et al.*, 2019). Resultados similares se encontraron previamente en el estudio de (Kuo *et al.*, 2007) que evaluó muestras de orina de pacientes con cáncer de mama.

En un escenario diferente, como lo es el cáncer de pulmón, se ha demostrado que los niveles de la 8-OHdG en la orina de los pacientes aumentan en las etapas tempranas de la enfermedad, principalmente en los pacientes fumadores (Yano *et al.*, 2009).

En conjunto los resultados de los estudios previos sugieren a la 8-OHdG como un probable biomarcador temprano y factor pronóstico de algunos tipos de cáncer. El empleo de este compuesto como un probable biomarcador tendría la ventaja de que su determinación se haría en muestras que requieren de procedimientos mínimamente invasivos, como el suero, o no invasivos como la orina y la saliva (Figura 3). No obstante, la utilidad clínica de la 8-OHdG deberá evaluarse a profundidad en estudios clínicos ya que el daño oxidativo al ADN no es propio del cáncer.

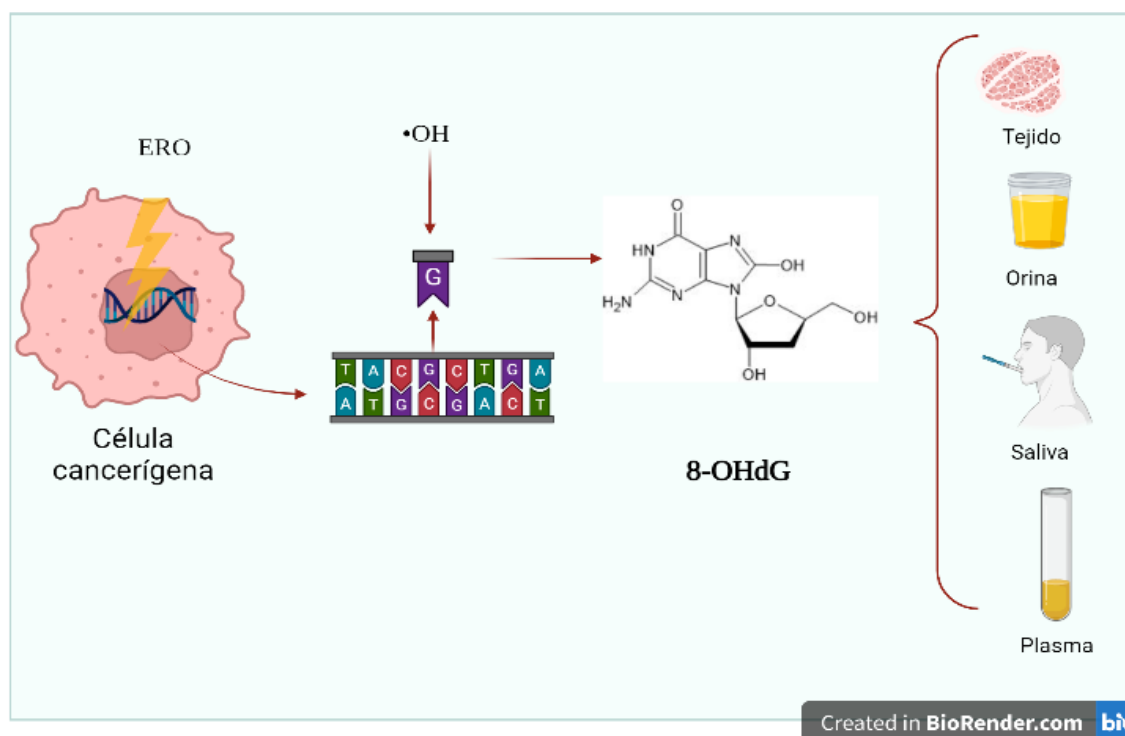


Figura 3. Resumen. En la célula cancerígena se encuentran niveles elevados de 8-OHdG, un marcador de daño oxidativo, en diversas muestras como: tejido de biopsias, orina, saliva y plasma de pacientes con diversos tipos de cáncer. Como se ha mencionado anteriormente, la molécula 8-OHdG se forma tras la reacción de la guanina con el radical hidroxilo, generado por estrés oxidativo.

¿QUÉ SUCEDE CON LA EXPRESIÓN DE LA 8-OHDG EN PERSONAS CON TRATAMIENTO?

Esta biomolécula también se ha evaluado en pacientes en quimioterapia y en quienes consumen antioxidantes (los compuestos que previenen EROs y por lo tanto el 8-OHdG). Respecto a los pacientes en quimioterapia, no se han observado cambios relevantes en la expresión de la 8-OHdG comparados con los niveles de la molécula antes del tratamiento, por lo que algunos autores consideran que el estrés oxidativo del ADN desempeña un papel directo en la etiología del cáncer (Kirhan *et al.*, 2020).

Por otro lado, se han empleado antioxidantes para intentar reducir la producción de EROs y subsecuentemente, reducir el daño oxidativo al ADN. Por ejemplo, una investigación realizada en animales evaluó a la troxerutina (un antioxidante derivado del flavonoide rutina presente en los cítricos y otros alimentos) como un agente anticancerígeno contra el carcinoma hepatocelular. Entre los resultados, se encontró que el consumo del antioxidante (100 mg/kg, 5 días/semana durante 8 semanas) suprimió la expresión de la 8-OHdG, además de presentar el efecto anticancerígeno contra el carcinoma hepatocelular inducido por dimetilnitrosamina en ratas Wistar (Subastri *et al.*, 2018). En otro estudio, las muestras de tejido de pacientes con cáncer de próstata se utilizaron para evaluar la expresión de la 8-OHdG. La expresión de esta molécula se evaluó en los tejidos provenientes de dos grupos de pacientes con base en la ingesta de una cápsula con placebo (sin antioxidante) o de 100 mg de extracto de granada (con antioxidantes) tomada diariamente por 52 semanas.

Los tejidos del grupo que consumió el placebo mostraron niveles de 8-OHdG más elevados que los tejidos de los pacientes que consumieron el extracto de granada (Jarrard *et al.*, 2021). Este estudio demuestra la importancia de controlar tanto el estrés oxidativo como su daño oxidante mediante el consumo de antioxidantes. Los antioxidantes son sustancias que previenen la formación de ERO y contrarrestan los efectos nocivos de las ERO (Gulcin, 2020). Sus fuentes son diversas y los solemos consumir en las frutas y verduras, en las bebidas como el té, chocolate, café o el vino. Incluso, el consumo de los antioxidantes resulta ser importante para prevenir diversas enfermedades.

CONCLUSIÓN

El 8-OHdG se encuentra sobreexpresado en diversos tipos de cáncer, como el de mama, colorrectal, esófago, hepático, de ovario, entre otros. La evidencia que en este trabajo se describe, muestra que los niveles de 8-OHdG están generalmente elevados en las etapas tempranas del cáncer, por tal motivo, algunos autores lo sugieren como un potencial biomarcador temprano de esta enfermedad. Sin embargo, se requieren más estudios clínicos para corroborar esta hipótesis.

REFERENCIAS

CAPÍTULO DE LIBRO

1. Ďuračková Z. (2014) Free Radicals and Antioxidants for Non-Experts. En: Laher I. (Ed.) *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants* (1-4239). Berlin, Heidelberg: Springer Reference. **DOI:** https://doi.org/10.1007/978-3-642-30018-9_2

ARTÍCULOS

2. Bahar, G., Feinmesser, R., Shpitzer, T., Popovtzer, A. & Nagler, R. M. (2007). Salivary analysis in oral cancer patients: DNA and protein oxidation, reactive nitrogen species, and antioxidant profile. *Cancer*, 109(1), 54-59. **DOI:** <https://doi.org/10.1002/cncr.22386>
3. Barciszewska, A. M., Giel-Pietraszuk, M., Perrigue, P. M. & Naskręt-Barciszewska, M. (2019). Total DNA Methylation Changes Reflect Random Oxidative DNA Damage in Gliomas. *Cells*, 8(9), 1065. **DOI:** <https://doi.org/10.3390/cells8091065>
4. Chang, D., Wang, F., Zhao, Y. S. & Pan, H. Z. (2008). Evaluation of oxidative stress in colorectal cancer patients. *Biomedical and Environmental Sciences: BES*, 21(4), 286-289. **DOI:** [https://doi.org/10.1016/S0895-3988\(08\)60043-4](https://doi.org/10.1016/S0895-3988(08)60043-4)
5. Chatgililoglu, C., Ferreri, C., Krokidis, M. G., Masi, A., & Terzidis, M. A. (2021). On the relevance of hydroxyl radical to purine DNA damage. *Free Radical Research*, 55(4), 384-404. **DOI:** <https://doi.org/10.1080/10715762.2021.1876855>
6. Checa, J., & Aran, J. M. (2020). Reactive Oxygen Species: Drivers of Physiological and Pathological Processes. *Journal of Inflammation Research*, 13, 1057-1073. **DOI:** <https://doi.org/10.2147/JIR.S275595>
7. Chuma, M., Hige, S., Nakanishi, M., Ogawa, K., Natsuzaka, M., Yamamoto, Y. & Asaka, M. (2008). 8-Hydroxy-2'-deoxy-guanosine is a risk factor for development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic

- hepatitis C virus infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 23(9), 1431-1436. **DOI:** <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05502.x>
8. Cyr, A., Huckaby, L., Shiva, S., & Zuckerbraun, B. (2020). Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Critical care clinics*, 36(2), 307-321. **DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.009>
 9. Dubois-Deruy, E., Peugnet, V., Turkieh, A., & Pinet, F. (2020). Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants*, 9(9), 864. **DOI:** <https://doi.org/10.3390/antiox9090864>
 10. Gulcin İ. (2020). Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Archives of Toxicology*, 94(3), 651-715. **DOI:** <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02689-3>
 11. Hayes, J., Dinkova-Kostova, A. & Tew, K. (2020). Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell*, 38(2), 1: 31. **DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.06.001>
 12. He, H., Zhao, Y., Wang, N., Zhang, L. & Wang, C. (2014). 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine expression predicts outcome of esophageal cancer. *Annals of Diagnostic Pathology*, 18(6), 326-328. **DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2014.08.008>
 13. Hu, J., Li, Y., Li, H., Shi, F., Xie, L., Zhao, L., Tang, M., Luo, X., Jia, W., Fan, J., Zhou, J., Gao, Q., Qiu, S., Wu, W., Zhang, X., Liao, W., Bode, A. M. & Cao, Y. (2020). Targeting Epstein-Barr virus oncoprotein LMP1-mediated high oxidative stress suppresses EBV lytic reactivation and sensitizes tumors to radiation therapy. *Theranostics*, 10(26), 11921-11937. **DOI:** <https://doi.org/10.7150/thno.46006>
 14. Ichiba, M., Maeta, Y., Mukoyama, T., Saeki, T., Yasui, S., Kanbe, T., Okano, J.-I., Tanabe, Y., Hirooka, Y., Yamada, S., Kurimasa, A., Murawaki, Y. & Shiota, G. (2003). Expression of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Liver International*, 23(5), 338-345. **DOI:** <https://doi.org/10.1034/j.1478-3231.2003.00868.x>
 15. Jarrard, D., Filon, M., Huang, W., Havighurst, T., DeShong, K., Kim, K., Konety, B. R., Saltzstein, D., Mukhtar, H., Wollmer, B., Suen, C., House, M. G., Parnes, H. L. & Bailey, H. H. (2021). A phase II randomized placebo-controlled trial of pomegranate fruit extract in men with localized prostate cancer undergoing active surveillance. *The Prostate*, 81(1), 41-49. **DOI:** <https://doi.org/10.1002/pros.24076>
 16. Jelic M., Mandic A., Maricic S. & Srdjenovic BU. (2021). Oxidative stress and its role in cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 17(1), 22-28. **DOI:** 10.4103/jcrt.JCRT
 17. Kakehashi, A., Suzuki, S., Ishii, N., Okuno, T., Kuwae, Y., Fujioka, M., Gi, M., Stefanov, V. & Wanibuchi, H. (2020). Accumulation of 8-hydroxydeoxyguanosine, L-arginine and Glucose Metabolites by Liver Tumor Cells Are the Important Characteristic Features of Metabolic Syndrome and Non-Alcoholic Steatohepatitis-Associated Hepatocarcinogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7746. **DOI:** <https://doi.org/10.3390/ijms21207746>
 18. Kasai, H. & Nishimura, S. (1984). Hydroxylation of deoxyguanosine at the C-8 position by ascorbic acid and other reducing agents. *Nucleic Acids Research*, 12(4), 2137-2145. **DOI:** <https://doi.org/10.1093/nar/12.4.2137>
 19. Kirhan, I., Kas, F., Taskiran, H., Buyukhatipoglu, H., Gönel, A. & Koyuncu, I. (2020). Evaluation of Micro-RNA Levels, Apoptosis and Oxidative Stress Markers in Patients Recieving Chemotherapy. *Combinatorial*

- Chemistry & High Throughput Screening*, 23(1), 17-27. **DOI:** <https://doi.org/10.2174/1386207323666191224111348>
20. Kuo, H. W., Chou, S. Y., Hu, T. W., Wu, F. Y. & Chen, D. J. (2007). Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) and genetic polymorphisms in breast cancer patients. *Mutation research*, 631(1), 62-68. **DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2007.04.009>
 21. Li, S., Wang, X., Wu, Y., Zhang, H., Zhang, L., Wang, C., Zhang, R., & Guo, Z. (2012). 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine expression predicts hepatocellular carcinoma outcome. *Oncology Letters*, 3(2), 338-342. **DOI:** <https://doi.org/10.3892/ol.2011.477>
 22. Liu, H. H., Fang, Y., Wang, J. W., Yuan, X. D., Fan, Y. C., Gao, S., Han, L. Y. & Wang, K. (2020). Hypomethylation of the cyclin D1 promoter in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Medicine*, 99(20), e20326. **DOI:** <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020326>
 23. Nandakumar, A., Nataraj, P., James, A., Krishnan, R. & Mahesh, K. M. (2020). Estimation of Salivary 8-Hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) as a Potential Biomarker in Assessing Progression towards Malignancy: A Case-Control Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 21(8), 2325-2329. **DOI:** <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.8.2325>
 24. Nour Eldin, E., El-Readi, M. Z., Nour Eldein, M. M., Alfalki, A. A., Althubiti, M. A., Mohamed Kamel, H. F., Eid, S. Y., Al-Amodi, H. S. & Mirza, A. A. (2019). 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine as a Discriminatory Biomarker for Early Detection of Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, 19(2), e385-e393. **DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.12.013>
 25. Pylväs, M., Puistola, U., Laatio, L., Kauppila, S. & Karihtala, P. (2011). Elevated serum 8-OHdG is associated with poor prognosis in epithelial ovarian cancer. *Anticancer Research*, 31(4), 1411-1415.
 26. Qing, X., Shi, D., Lv, X., Wang, B., Chen, S. & Shao, Z. (2019). Prognostic significance of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in solid tumors: A meta-analysis. *BMC Cancer*, 19(1), 997. **DOI:** <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6189-9>
 27. Räsänen J.V., Sihvo E.I.T., Ahotupa M.O., Färkkilä M.A. & Salo J.A. (2007). The expression of 8-hydroxydeoxyguanosine in oesophageal tissues and tumours. *European Journal of Surgical Oncology*, 33(10), 1164-1168. **DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.03.003>.
 28. Subastri, A., Suyavaran, A., Preedia Babu, E., Nithyananthan, S., Barathidasan, R. & Thirunavukkarasu, C. (2018). Troxerutin with copper generates oxidative stress in cancer cells: Its possible chemotherapeutic mechanism against hepatocellular carcinoma. *Journal of cellular physiology*, 233(3), 1775-1790. **DOI:** <https://doi.org/10.1002/jcp.26061>
 29. Valavanidis, A., Vlachogianni, T. & Fiotakis, C. (2009). 8-hydroxy-2' -deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *Journal of Environmental Science and Health. Part C, Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews*, 27(2), 120-139. **DOI:** <https://doi.org/10.1080/10590500902885684>
 30. Yamamoto, T., Hosokawa, K., Tamura, T., Kanno, H., Urabe, M. & Honjo, H. (1996). Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) levels in women with or without gynecologic cancer. *Journal of Obstetrics and*

Gynaecology Research, 22(4), 359-363. **DOI:** <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.1996.tb00989.x>

31. Yang, S., & Lian, G. (2020). ROS and diseases: role in metabolism and energy supply. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 467(1-2), 1-12. **DOI:** <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03667-9>
32. Yang, Y., Tian, Y., Yan, C., Jin, X., Tang, J. & Shen, X. (2009). Determinants of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in Chinese children with acute leukemia. *Environmental Toxicology*, 24(5), 446-452. **DOI:** <https://doi.org/10.1002/tox.20447>
33. Yano, T., Shoji, F., Baba, H., Koga, T., Shiraishi, T., Orita, H. & Kohno, H. (2009). Significance of the urinary 8-OHdG level as an oxidative stress marker in lung cancer patients. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 63(1), 111-114. **DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.04.014>
34. Yongzhao Z., Qian X., Jialiang L., Shuai J. & Weishi L. (2022). Oxidative Stress in Intervertebral Disc Degeneration: New Insights from Bioinformatic Strategies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, Article ID 2239770. **DOI:** <https://doi.org/10.1155/2022/2239770>
35. Yoshida, T., Terabe, T., Nagai, H., Uchida, F., Hasegawa, S., Nagao, T., Miyabe, S., Ishibashi-Kanno, N., Yamagata, K., Warabi, E., Gosho, M., Yanagawa, T. & Bukawa, H. (2019). Association between p62 expression and clinicopathological characteristics in oral leukoplakia. *Clinical and Experimental Dental Research*, 5(4), 389-397. **DOI:** <https://doi.org/10.1002/cre2.193>
36. Yoshifuku, A., Fujii, K., & Kanekura, T. (2018). Comparison of oxidative stress on DNA, protein and lipids in patients with actinic keratosis, Bowen's disease and squamous cell carcinoma. *The Journal of Dermatology*, 45(11), 1319-1323. **DOI:** <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14631>
37. Yugawa, K., Itoh, S., Yoshizumi, T., Yoshiya, S., Takeishi, K., Toshima, T., Harada, N., Ikegami, T., Kohashi, K., Oda, Y. & Mori, M. (2020). Prognostic impact of 8-hydroxy-deoxyguanosine and its repair enzyme 8-hydroxy-deoxyguanosine DNA glycosylase in hepatocellular carcinoma. *Pathology International*, 70(8), 533-541. **DOI:** <https://doi.org/10.1111/pin.12952>



Título: "Istmonautas: la cena" [stills]

Artista: Nelson Medina

Técnica: Arte-acción & comida intervenida

Medidas: variables

Año: 2014