RIDAA
Repositorio Institucional
Digital de Acceso Abierto de la
Universidad Nacional de Quilmes

Universidad
Nacional
de Quilmes

Morellato, Agustín Ezequiel

Relevancia del glutatión y su metabolismo en la defensa contra el formaldehído endógeno derivado del metabolismo tumoral

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Argentina.
Atribución - No Comercial - Sin Obra Derivada 2.5
https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/ar/

Documento descargado de RIDAA-UNQ Repositorio Institucional Digital de Acceso Abierto de la Universidad Nacional de Quilmes de la Universidad Nacional de Quilmes

Cita recomendada:
Morellato, A. E. (2026). Relevancia del glutatión y su metabolismo en la defensa contra el formaldehído endógeno derivado del metabolismo tumoral. (Tesis de doctorado). Universidad Nacional de Quilmes, Bernal, Argentina. Disponible en RIDAA-UNQ Repositorio Institucional Digital de Acceso Abierto de la Universidad Nacional de Quilmes http://ridaa.unq.edu.ar/handle/20.500.11807/6112

Puede encontrar éste y otros documentos en: https://ridaa.unq.edu.ar

Universidad Nacional de Quilmes
Roque Sáenz Peña 352 // Bernal
Buenos Aires // Argentina
t.: (+41 11) 4365 7100
f.: (+54 11) 4365 7101
info@unq.edu.ar

Agustín Ezequiel Morellato, Repositorio Institucional Digital de Acceso Abierto,
Marzo de 2025, pp. 131,
http://ridaa.unq.edu.ar,
Universidad Nacional de Quilmes
Doctor en Ciencia y Tecnología

Relevancia del glutatión y su metabolismo en la defensa contra el formaldehído endógeno derivado del metabolismo tumoral

TESIS DOCTORAL

Agustín Ezequiel Morellato
morellatoagustin@gmail.com

Resumen

El formaldehído es un compuesto químico electrófilo altamente reactivo, subproducto de importantes reacciones metabólicas y presente en nuestro entorno como contaminante ambiental. Si bien se consideraba la formación de enlaces aberrantes entre cadenas de ADN o entre ADN y proteínas como el único mecanismo de daño importante por el cual causaba citotoxicidad, mutaciones inactivantes de genes codificantes para enzimas que detoxifican formaldehído dan lugar a síndromes hereditarios con insuficiencia de la médula ósea, inclusive en presencia de mecanismos activos dedicados a la reparación del daño al ADN. Esto sugirió que debían existir otros mecanismos diferentes por el cual el formaldehído logra causar citotoxicidad, lo cual se vuelve de gran relevancia en un contexto de cáncer donde la alta tasa metabólica promueve su presencia y convierte a sus mecanismos de daño y defensa en potenciales blancos terapéuticos.

Inicialmente se propuso evaluar si el formaldehído causa una desregulación del equilibrio redox celular y, de ser así, cómo se ve involucrado el glutatión. Se descubrió que la reacción espontánea entre formaldehído y glutatión altera el potencial redox de este último, y que la activa síntesis de glutatión se vuelve esencial para la supervivencia celular ante tratamientos con formaldehído. A su vez, de entre un panel de líneas celulares tumorales más variado, se logró identificar que las células A549 de adenocarcinoma de pulmón eran las únicas que no dependen completamente del glutatión para sobrevivir a los tratamientos con formaldehído. Por el contrario, sí dependen fuertemente de la activa entrada de cistina al interior celular, proceso que se encuentra más activo en estas células al contar con altos niveles de actividad del factor de transcripción NRF2. Finalmente, trabajando con células A549 en un modelo de membrana corioalantóica de pollo, se observó que la inactivación simultánea de la importación de cistina y la síntesis de glutatión permite una reducción notoria en el tamaño de los tumores formados a partir de células A549.

Todo esto sugiere que el metabolismo del glutatión adquiere un rol muy importante en los mecanismos de defensa contra el formaldehído en células tumorales, pero que estos mecanismos pueden reconfigurarse en tumores con alta actividad de NRF2. Así, el diseño de estrategias terapéuticas con múltiples inhibidores de dicho metabolismo requerirá estudiar y considerar las alteraciones propias de cada caso.

Abstract

Formaldehyde is a highly reactive electrophilic chemical compound, a byproduct of important metabolic reactions, and present in our environment as an environmental pollutant. While the formation of aberrant cross-links between DNA strands or between DNA and proteins was initially considered the only major mechanism of damage through which it caused cytotoxicity, inactivating mutations in genes encoding enzymes that detoxify formaldehyde lead to hereditary syndromes characterized by bone marrow failure, even in the presence of active DNA repair mechanism. This suggested that other mechanisms must exist through which formaldehyde induces cytotoxicity, which becomes highly relevant in a cancer context, where the high metabolic rate promotes its presence and turns its damage and defense mechanisms into potential therapeutic targets.

Initially, it was proposed to assess whether formaldehyde causes a dysregulation of cellular redox balance and, if so, how glutathione is involved. It was discovered that the spontaneous reaction between formaldehyde and glutathione alters the redox potential of the latter and that active glutathione synthesis becomes essential for cell survival under formaldehyde treatments. Furthermore, among a diverse panel of tumor cell lines, it was identified that A549 lung adenocarcinoma cells were the only ones that did not completely depend on glutathione to survive formaldehyde treatments. Instead, they strongly rely on the active cystine import, which is overactivated in these cells due to high levels of NRF2 transcription factor activity.

Finally, working with A549 cells in a chicken chorioallantoic membrane model, we observed that the simultaneous inactivation of cystine import and glutathione synthesis resulted in a significant reduction in the size of A549-derived tumors.

All these findings suggest that glutathione metabolism plays a crucial role in formaldehyde defense mechanisms in tumor cells, but that these mechanisms can be reconfigured in tumors with high NRF2 activity. Thus, designing therapeutic strategies with multiple inhibitors of these metabolic pathways will require studying and considering the specific alterations in each case.

Repositorio Institucional Digital de Acceso Abierto, Universidad Nacional de Quilmes

Relevancia del glutatión y su metabolismo en la defensa contra el formaldehído endógeno derivado del metabolismo tumoral

Tesis presentada para optar al título de Doctor en Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Quilmes

Lic. Agustín Ezequiel Morellato

Director: Dr. Lucas Blas Pontel

Consejera de Estudios: Dra. Georgina Alexandra Cardama

Instituto de Investigación en Biomedicina de Buenos Aires (IBioBA) – CONICET – Instituto Partner de la Sociedad Max Planck

Quilmes, Provincia de Buenos Aires, Argentina - 2025

ÍNDICE

!Dw!59/LaL9b¢h{ т

!.w9±L!¢¦w!{ ф

Lb¢wh5¦//Ljb мм

C2NYl·fŘŜKŅŘ2Σ YŜűl·ō2fλű2 è ű2ÈλYl· мн

9ăűNdzŎűdzNl· Y2fŜŎdzfl·N è NŜl·ŎűλØλŘl·Ř мн

CdzŜyűŜă ŘŜ ŜÈLJ2ăλŎλ5yˇl· C! мо

a ŜŎl·yλăY2ă ŎŜfdzfl·NŜă ŘŜ ŘŜŦŜyãl· Ŏ2yűNl· fl· ű2ÈλŎλŘl·Ř ŘŜf Ŧ2NYl·fŘŜKŅŘ2 мр

/2yŘλŎλ2yŜă Ŧλăλ2LJl·ű2f5ƎλŎl·ă KdzYl·yl·ă l·ă2ŎλI·Řl·ă l· fl· ű2ÈλŎλŘl·Ř ŘŜf Ŧ2NYl·fŘŜKŅŘ2 мт

Dfdzűl·űλ5yˇè ōl·fl·yŎŜ NŜŘ2È мф

9ăűNdzŎűdzNl· Y2fŜŎdzfl·N è ƎŜyŜNl·fλŘl·ŘŜă мф

.λ2ăŅyűŜăλă è 2ōűŜyŎλ5y нл

CdzyŎλ2yŜă ŎŜfdzfl·NŜă è ădz NŜfŜØl·yŎλl· но

5Ŝű2ÈλŦλŎl·Ŏλ5yˇŘŜ Ŧ2NYl·fŘŜKŅŘ2 нс

wŜƎdzfl·Ŏλ5yˇŘŜf YŜűl·ō2fλăY2 ŘŜf D{l нс

bwCHΣ NŜƎdzfl·Ř2N űNl·yãŎNλLJŎλ2yl·f Yl·ŜăűN2 нс

hűN2ă YŜŎl·yλăY2ă NŜƎdzfl·ű2Nλ2ă l·Ŏűdzl·yűŜă ну

!fűŜNl·Ŏλ5yˇŘŜ ădz YŜűl·ō2fλăY2 Ŝyˇdzyˇŏ2yűŜÈű2 űdzY2Nl·f нф

9ăűNl·űŜƎλl·ă űŜNl·LJŞdzűλŎl·ă LJl·Nl· Ŝf Ŏłyˇŏ̂Nl ă2ŎλI·Řl·ă l· ădz YŜűl·ō2fλăY2 он

lLtj¢9{L{ оп

¸ оп

h.W9¢L±h{59¢w!.!Wh оп

lλLJ5ŜăλăŘŜ ŜNl·ōl·ƨ2 op

hōƨŜűλØ2ă oc

hōƨŜűλØ2 ƎŜyŜNl·f ŘŜ ŜNl·ōl·ƨ2 oc

hōƨŜűλØ2ă ŜăLJŜŎŅŦλŎ2ă oc

a!¢9wL![9{¸a;¢h5h{ oy

/dzfűλØ2 ŎŜfdzfl·N оф

hōűŜyŎλ5yˇŘŜ fŅyŜl·ă ŎŜfdzfl·NŜă *knock out* LJ2N /wL{twK/l·ăф оф

hōűŜyŎλ5y˘ŘŜ ţ]ŃyŜI·ă ŎŜfdzţI·ŃŜă ŘŜ ŜÈLJŃŜăλ5y˘Ŝăűl·ōţŜ ..... пм
9yãl·è2ă ŘŜ ØλI·ōλţλŘI·Ř ..... пн
9yãl·è2 ŘŜ ţ2ŃY˘I·Ŏλ5y˘ŘŜ Ŏ2ţ2yλI·ă ó/{!ú ..... по
9yãl·è2 ŘŜ ţ2ŃY˘I·Ŏλ5y˘ŘŜ ŜăţŜŃ2λŘŜă ..... по
² ŜăűŜŃy˘.ţ2ű ..... пп
tw/ ŎdzI·yűλűI·űλØI·ă ów¢πlj t/wú ..... пр
wb!ăŜlj ..... пс
t/w ŎdzI·yűλűI·űλØI· Ŝy˘űλŜY˘LJ2 ŃŜI·f ów¢πlj t/wú ..... пт
/dzI·yűλţλŎI·Ŏλ5y˘ŘŜf Ŏ2yűŜyλŘ2 ű2űI·f ŘŜ D{I ..... пт
/dzI·yűλţλŎI·Ŏλ5y˘ŘŜ fI· ţ2ŃY˘I·Ŏλ5y˘ŘŜ I a{D{I LJ2Ń ¦t[/πIwa{ ..... пу
/dzI·yűλţλŎI·Ŏλ5y˘ŘŜf ŃλűY˘2 ŘŜ λY˘LJ2ŃűI·Ŏλ5y˘ŘŜ Ŏλăűλy˘I· ..... рл
9yãl·è2ă Ŝy˘Y˘2ŘŜf2 ŘŜ Y˘ŜY˘ōŃI·yI· Ŏ2ŃλI·fI·yű2λŘŜ ŘŜ LJ2ff2 ó/!aú ..... рл
.I·ăŜă ŘŜ ŘI·ű2ă è !yłţλăλă ōλ2λyţ2ŃY˘łűλŎ2 ..... рм
!yłţλăλă Ŝăűl·ŘńăűλŎ2 ..... ро
w9{¦[¢!5h{ ..... рп
“El importante rol del glutatión en la prevención de la toxicidad causada por formaldehído” ..... рр
[I· I·ŎűλØλŘI·Ř ŘŜ !5Ip LJŃŜØλŜyŜ fI· Ŏλű2ű2ÈλŎλŘI·Ř ŘŜ ţ2ŃY˘I·fŘŜKńŘ2 Ŝy˘ŎŞţdzţI·ă ţdzY˘2ŃI·fŜă KdzY˘I·yI·ă ..... рс
[I· ţ2ŃY˘I·Ŏλ5y˘ *in vivo* ŘŜf I·ŘdzŎű2 {πKλŘŃ2ÈλY˘ŜűλţπƎţdzűI·űλ5y˘ó I{aD{I ú Ŏ2λyŎλŘŜ Ŏ2y˘dzy˘ ŘŜăōI·fI·yŎŜ ŘŜf LJ2ű5yŎλI·f ŃŜŘ2È ŘŜf Ǝţdzűl·űλ5y˘ ..... рф
!yűλ2ÈλŘI·yűŜă űλ5ţλŎ2ă LJŃŜØλŜyŜy˘fI· ŎλŐ2ű2ÈλŎλŘI·Ř ŘŜf ţ2ŃY˘I·fŘŜKńŘ2 ..... сн
[I· I·ŎűλØI· ōλ2ăńyűŜăλă ŘŜf Ǝţdzűl·űλ5y˘Ŝă ŃŜIjdzŜŃλŘI· LJI·ŃI· fλY˘λűI·Ń fI· ŎλŐ2ű2ÈλŎλŘI·Ř ŘŜf ţ2ŃY˘I·fŘŜKńŘ2 ..... со
“Cisteína, un potencial mecanismo de defensa alternativo frente a la toxicidad del formaldehído” ..... тн
¢dzY˘2ŃŜă Ŏ2y˘Y˘dzűI·Ŏλ2yŜă Ŝy˘*KEAP1* Y˘dzŜăűŃI·y˘Y˘Ŝy˘2Ń ŘŜLJŜyŘŜyŎλI· Ŝy˘ƎŜyŜă I·ă2ŎλI·Ř2ă I·fI· ăńyűŜăλă ŘŜ D{I ..... то
/ŞţdzţI·ă !pnφ è ¢φyD ŃŜŎI·LJλűdzţI·y˘ţ2 2ōăŜŃØI·Ř2 Ŝy˘űdzY˘2ŃŜă Ŏ2y˘KλLJŜŃI·ŎűλØλŘI·Ř Ŝy˘bwCн ..... ту
/ŞţdzţI·ă !pnφ LJŃŜØλŜyŜy˘fI· ű2ÈλŎλŘI·Ř ŘŜ ţ2ŃY˘I·fŘŜKńŘ2 I· űŃI·ØŞă ŘŜ Y˘ŜŎI·yλăY˘2ă λyŘŜLJŜyŘλŜyűŜă ŘŜ Ǝţdzűl·űλ5y˘ ..... ул
9ÈLJŃŜăλ5y˘ŘŜ Y9!tм ØλţŘ űèLJŜ ŃŜăűλűdzèŜ Ŝţ Ń2ţ λyŘλăLJŜyãl·ōţŜ ŘŜţ Ǝţdzűl·űλ5y˘Ŝy˘ŎŞţdzţI·ă !pnφ ..... уп
[I· ăńyűŜăλă ŘŜ Ǝţdzűl·űλ5y˘ăλƎdzŜ ăλŜyŘ2 λY˘LJ2Ńűl·yűŜ LJI·ŃI· fλŘλI·Ń Ŏ2y˘I·fƎdzy2ă I·ƎŜyűŜă 2ÈλŘI·yűŜăΣ λyŎţdzăλØŜ Ŝy˘ŎŞţdzţI·ă !pnφ ..... ут
[I· I·ŎűλØI· λY˘LJ2Ńűl·Ŏλ5y˘ŘŜ Ŏλăűλy˘I· Ŝă yŜŎŜăI·ŃλI· LJI·ŃI· LJŃŜØŜyλŃ fI· ű2ÈλŎλŘI·Ř ŘŜ ţ2ŃY˘I·fŘŜKńŘ2Σ λyŎţdzăλØŜ Ŝy˘ŎŞţdzţI·ă !pnφ ..... фл

[illegible]

“Múltiples bloqueos del metabolismo del glutatión podrían ser más eficientes como potencial estrategia terapéutica” .... [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

AGRADECIMIENTOS

El texto de esta tesis es el resultado de 5 años y medio de trabajo. Con su defensa optaré por el título de Doctor en Ciencia y Tecnología, sin dudas un hito en mi vida y formación académica. En todo este período, al igual que durante toda mi vida, fueron muchos los que, con su gran aporte, permitieron sortear obstáculos y transitar el camino. En esta sección, me gustaría dar el merecido agradecimiento a todos ellos.

En primer lugar, quiero agradecer a mi familia por incondicionalmente "estar". Aunque referido de esta manera pueda sonar a poco, es el contar con ese acompañamiento mutuo lo que me da motivos para continuar día a día.

A todos los compañeros y amigos que pude conocer en tantos años de vida y de estudio, que siempre serán el método más eficaz para depurar las amarguras y frustraciones, como así también compartir las alegrías y celebrar la esperanza.

A todo el conjunto de la sociedad, porque es con su aporte que se sostuvo, se sostiene y se sostendrá la educación universitaria pública, gratuita y de calidad que tanto me ha dado. En ese sentido, a toda la comunidad de la Universidad Nacional de Quilmes (la UNqui), mi casa de estudios por ya más de 10 años y a la cual espero poder devolverle aunque sea una fracción de lo que recibí.

Al Instituto de Investigación en Biomedicina de Buenos Aires (IBioBA) y todos los que, con su trabajo, construyen un hermoso entorno para trabajar con libertad y participar en proyectos de primer nivel. En particular, a todos los amigos becarios con quienes compartí mañanas, tardes, noches, mates, budines, cervezas, asados y un sinfín de conversaciones que hicieron cortos y alegres los años transcurridos.

Al todo el grupo de investigación en Metabolismo del Cáncer. A Carla, con quien compartimos mesada, reactivos y hoy la vida. A Lucas Pontel, mi director, quien a pesar de la distancia geográfica que nos separó durante estos últimos años, logró acompañarme en los momentos más inciertos y darme libertad para el aprendizaje en los momentos de mayor fluidez; que constantemente desafió mis límites, fijando las expectativas siempre alto y haciéndome parte de variados proyectos y publicaciones de gran envergadura.

En fin, agradezco a la vida por haberme permitido vivir estos años de la manera en que lo hice. Ha sido un privilegio que, espero, sea el comienzo de una larga carrera cargada del mismo entusiasmo por el descubrimiento de lo nuevo y la aventura de enfrentarse con un desafío cada día.

En una realidad que intenta empujarnos al individualismo, al egoísmo, la confrontación y la violencia; estos agradecimientos, siempre insuficientes, intentan dar cuenta de que la ciencia, la construcción de conocimientos y los sueños son actos necesariamente colectivos. Que la felicidad es un acto colectivo.

ABREVIATURAS

FA	Formaldehído
ICLs	Cruzamientos entre hebras de ADN
DPCs	Cruzamiento ADN-proteína
OMS	Organización Mundial de la Salud
THF	Tetrahidrofolato
SSAO	Aminooxidasa sensible a semicarbazida
MPO	Mieloperoxidasa
ALDH	Aldehído deshidrogenasa
GSH	Glutatión reducido
GSSG	Glutatión oxidado
ADH5	Alcohol deshidrogenasa
GSNOR	S-nitrosoglutatión deshidrogenasa
HSMGSH	Hidroximetil-glutatión
DSBs	Quiebres de doble hebra de ADN
xCT	Completo antiportador glutamato-cisteína
Hcy	Homocisteína
CBS	Cistationina beta-sintasa
CTH	Cistationina beta-liasa
GCL	γ-glutamilcisteína ligasa
GPX	Glutatión peroxidasa
GGT	γ-glutamil transpeptidasa
GST	Glutatión S-transferasas
UPR	Respuesta a proteínas desplegadas
ISR	Respuesta integrada al estrés

TRX/TXN	Tioredoxina
TXNRD1	Tioredoxina reductasa
CHAC1-2	γ-glutamilciclo transferasas
GSCHO	Ester S-formilglutatión
SFGH	S-formilglutatión hidrolasa
KEAP1	Proteína Kelch-like asociada a ECH
L-BSO	L-butionil sulfoximida
Eras	Erastina
SSZ	Sulfasalazina
NAC	N-acetil cisteína
GSH-MEE	Glutatión mono-etil ester
LUAD	Adenocarcinoma de pulmón
LSCC	Carcinoma de células escamosas
NRF2	Factor nuclear eritroide

INTRODUCCIÓN

C2NYI·fŘŜKNŘ2Σ YŜűI·ō2fλű2 è ű2ÈλYI·

Estructura molecular y reactividad

9f Ŧ2NYI·fŘŜKNŘ2 óC!ú Ŝă Ŝf I·fŘŜKNŘ2 Yłă LJŜIjdzŜƷ2 è ăλYLJfŜ ŘŜ ű2Ř2ăΣ Ŏ2yűI·yŘ2 Ŏ2y dzyI· ǵyλŎI· dzyλŘI·Ř ŘŜ ŎI·Nō2y2Φ 9ă dzy Ŏ2YLJdzŜăű2 I·fűI·YŜyűŜ λyŦfI·YI·ōfŜ è Ø2fłűλfΣ ŜyŎ2yűNłyŘ2ăŜ Ŝy ŜăűI·Ř2 ∃I·ăŜ2ă2 I· űŜYLJŜNI·űdzNI· è LJNŜăλƽy y2NYI·fŜă ŘŜōλŘ2 I· IjdzŜ ădz LJdzyű2 ŘŜ ŜōdzfłλŎλƽy Ŝă ŘŜ πмφc/Φ 9y Ŝăűl·ă Ŏ2yŘλŎλ2yŜă Ŝă λyŎ2f2N2Σ LJŜN2 LJ2ăŜŜ dzy 2f2N ă2Ŧ2ŎI·yűŜ è LJŜyŜűNI·yűŜΦ

{dz Ŏ2yŦλ∃dzNI·Ŏλƽy ŜfŜŎűNƽyλŎI· Ŝă Ydzè LJ2fI·NλÎI·ŘI·Σ Ŏ2yűI·yŘ2 Ŏ2y dzy 2È∃Ŝy2 ydzŎfŜƽŦλf2 è Ŏ2y dzy ŎI·Nō2y2 ŜfŜŎűNƽŦλf2Φ 5ŜōλŘ2 I· Ŝăű2Σ ăŜ ØdzŜfØŜ dzyI· Y2fŞŎdzfI· I·fűI·YŜyűŜ NŜI·ŎűλØI· IjdzŜΣ ŘŜLJŜyŘλŜyŘ2 fI·ă Ŏ2yŘλŎλ2yŜăΣ LJdzŜŘŜ Ŏ2YLJ2NűI·NăŜ Ŏ2Y2 ydzŎfŜƽŦλf2 2 ŜfŜŎűNƽŦλf2Φ 9ă ŜăűŜ ǵfűλY2 Ŏ2YLJ2NűI·YλŜyű2 Ŝf IjdzŜ LJŜNYλűŜ IjdzŜ Ŝf C!Σ dzyI· ØŜÎ Ŝy fI· ŎŞfdzfI·Σ NłLJλŘI·YŜyűŜ I·űI·IjdzŜ Y2fŞŎdzfI·ă NλŎI·ă Ŝy ŜfŜŎűN2yŜă Ŏ2Y2 űλ2fŜăΣ KλŘN2ÈλƽăΣ I·YλŘI·ă 2 ∃NdzLJ2ă I·YλY2Σ Ŧ2NYI·yŘ2 I·ŘdzŎűƽă Ŏ2y Ŝff2ăᴹ ó**ver Figura 1**úΦ [I· LJNŜăŜyŎλI· ŘŜ Ŝăű2ă ∃NdzLJ2ă ōfI·yŎ2 Ŝy Y2fŞŎdzfI·ă űI·fŜă Ŏ2Y2 LJN2űŜNyI·ă 2 łŎλŘ2ă ydzŎfŞλŎ2ă Ŏ2yØλŜNűŜ I·f C! Ŝy dzyI· Y2fŞŎdzfI· ŎI·LJI·Î ŘŜ ŎI·dzăI·N ŘI·Ʒƽă Ŏ2yƒλŘŜNI·ōfŜă Ŏ2Y2Y

- π /NdzÎI·YλŜyű2ă ŜyűNŜ Ŝy dzyI· YλăYI· KŜōNI· 2 ŜyűNŜ KŜōNI·ă ŘŜ !5b óL/[ăΣ ŘŜf λy∃fŞă *intra/inter-strand crosslinks*úΦ 9y LJI·NűλŎdzfI·NΣ ŘŜōλŘ2 I· fI· LJNŜăŜyŎλI· ŘŜ ∃NdzLJ2ă I·YλY2Σ LJdzŜŘŜ ∃ŜyŜNI·N Y2y2 I·ŘdzŎűƽă Ŏ2y ∃dzI·yλyI·Σ I·ŘŜyλyI· è ŎλűƽăλyI· óŎ2Y2 bπKλŘN2ÈλYŜűλfπwúT 2 ŜyfI·ŎŜă bπYŜűλfŜy2 ŜyűNŜ LJdzNλyI·ă I·ŘèI·ŎŜyűŜă ᴴΦ
- π /NdzÎI·YλŜyű2ă ŜyűNŜ !5b è LJN2űŜNyI·ă ŘŜ Řλăűλyű2 LJŜă2 Y2fŜŎdzfI·N ó5t/ăΣ ŘŜf λy∃fŞă *DNA-protein crosslinks*úᵒΦ
- π /NdzÎI·YλŜyű2 ŜyűNŜ LJN2űŜNyI·ă 2 ŜyűNŜ NŜăλŘdz2ă ŘŜ dzyI· YλăYI· ŜăűNdzŎűdzNI· LJN2űŞλŎI·Σ ŎI·LJI·ŎλŘI·Ř IjdzŜ KI· ăλŘ2 I·YLJfλI·YŜyűŜ dzűλfλÎI·ŘI· LJI·NI· ŜăűdzŘλI·N λyűŜNI·ŎŎλ2yŜă ŜyűNŜ LJN2űŜNyI·ăⁿΦ

¢I·yű2 f2ă L/[ă Ŏ2Y2 f2ă 5t{ă LJdzŜŘŜyΣ ăλ y2 ă2y NŜY2ØλŘ2ăΣ ōf2IjdzŜI·N fI· YI·IjdzλyI·NλI· NŜLJfλŎI·űλØI· è űNI·yãŎNλLJŎλ2yI·fΣ Ŏ2yŘdzŎλŜyŘ2 dzfűŜNλ2NYŜyűŜ I· Ydzűl·∃ŞyŜăλă è YdzŜNűŜ ŎŜfdzfI·NΦ

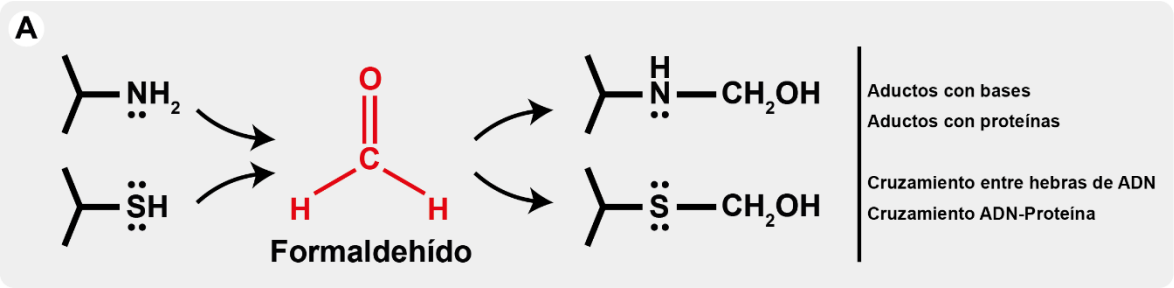


Figura 1 – Reacción del formaldehído con grupos amino y tioles, promovido por la densidad de carga positiva en su grupo carbonilo. Estas reacciones causan daño en macromoléculas de importancia como el ADN y proteínas. Adaptado de Reingruber et al[M].

Fuentes de exposición a FA

9ă λΥLJ2NJűl·yűŜ y2űl·NJ ljdzŜΣ l·ŘŜΥłă ŘŜ ăŜNJ dzyl· Υ2fŞŎdzfl· l·fűl·ΥŜyűŜ NJŜl·ŎűλØl· è LJ2űŜyŎλl·fΥŜyűŜ Řl·ʒλyl·Σ Ŝf C! Ŝă dzyl· Υ2fŞŎdzfl· dzōλŎdzl·Σ Ŏ2yűl·yŘ2 Ŏ2y dzyl· Øl·NJλŜŘl·Ř ŘŜ ŦdzŜyűŜă l·ΥōλŜyűl·fŜă è ŜyŘ5∃Ŝyl·ă ljdzŜ Kl·ŎŜ λΥLJ2ăλōfŜ y2 űŜyŜNJ ljdzŜ fλŘλl·NJ Ŏ2y Ŝffl·φ {λy λNJ Υłă fŜ2ă ó2 ΥŜ2NJ ŘλŎK2 ăŅΣ è ΥdzŎK2úΣ Ŝf C! ŦdzŜ fl· LJNJλΥŜNJ Υ2fŞŎdzfl· LJ2fλl·ű5ΥλŎl· 2NJ∃łyλŎl· ŘŜűŜŎűl·Řl· Ŝy Ŝf ŜăLJl·Ŏλ2 ŜÈűŜNJλ2NJp è l· fl· Ŏdzl·f ăŜ fŜ l·Ř2dzŘλŎl· dzy λΥLJ2NJűl·yűŜ NJ2f Ŝy fl· l·LJl·NJλŎλ5y ŘŜ Υ2fŞŎdzfl·ă 2NJ∃łyλŎl·ă ljdzŜ ŘλŜNJ2y 2NJλ∃Ŝy l· fl· ØλŘl·φ 9y ydzŜăűNJ2 LJfl·yŜűl·Σ Ŝf C! ŦdzŜ ŘŜăŎNJλLJű2 LJ2NJ LJNJλΥŜNJl· ØŜÎ Ŝy мурф LJ2NJ !fŜÈl·yŘŜNJ aλ⌊Kl·λf2ØλŎK .dzűfŜNJ2Ø ŘŜ Υl·yŜNJl· l·ŎŎλŘŜyűl·fΣ f2 Ŏdzl·fΣ fdzŜ∃2 ŘŜ Υl·è2NJŜă LJNJŜŎλăλ2yŜă l·LJ2NJűl·Řl·ă LJ2NJ !dz∃dzăű ² λfKŜfΥ Ø2y l ŦΥl·yy Ŝy мусуΣ Řλ2 fdz∃l·NJ l· f2ă LJNJλΥŜNJ2ă dză2ă è LJNJ2ŘdzŎŎλ5y Ŏ2ΥŜNJŎλl·f Ŝy fl· !fŜΥl·yλl· ŘŜ f2ă мууläă è Υłă l·ŘŜfl·yűŜ Ŝy ű2Ř2 Ŝf Υdzyř2 ŘŜăl·NJNJ2ffl·Ř2φ LyλŎλl·fΥŜyűŜ dzűλfλÎl·Ř2 Ŏ2Υ2 ŘŜăλyŦŜŎűl·yűŜc è l·∃ŜyűŜ LJl·NJl· ŜΥōl·făl·Υl·NJΣ fdzŜ∃2 ŦdzŜ ŜΥLJfŜl·Ř2 Ŝy fl· LJNJ2ŘdzŎŎλ5y ŘŜ NJŜăλyl·ă l· ōl·ăŜ ŘŜ C! LJl·NJl· Ŏl·NJLJλyűŜNJ,Nl· 2 l·NJűNŎdzf2ă LJfłăűλŎ2ă Ŏ2Υ2 Ŝă Ŝf Ŏl·ă2 ŘŜ fl· ōl·ljdzŜfλűl· ŘŜăl·NJNJ2ffl·Řl· LJ2NJ [Ŝ2 l ŜyŘNJλ⌊ .l·Ŝ⌊Ŝfl·yŘ Ŝy мфлтΣ ljdzŜ ăŜ Ŏ2yØλNJűλ5 Ŝy fl· LJNJλΥŜNJl· ădzăűl·yŎλl· LJfłăűλŎl· Ŏ2ΥLJfŜűl·ΥŜyűŜ ăλyűŞűλŎl·φ 5dzNJl·yűŜ Ŝf ăλ∃f2 · ·Σ Ŝf C! ŦdzŜ λyŎ2NJLJ2NJl·Ř2 l· dzyl· l·ΥLJfλl· Øl·NJλŜŘl·Ř ŘŜ λyŘdzăűNJλl·ă Ŏ2Υ2 fl· Ŏ2yăűNJdzŎŎλ5yΣ Ŏ2y Υl·ŘŜNJl·ă Ŏ2ΥLJdzŜăűl·ă 2 űŜNJŎλl·Řl·ăT l·dzű2Υ2űNJλÎ è l·ŜNJ2yłdzűλŎl·Σ ŘŜōλŘ2 l· fl· LJNJ2űŜŎŎλ5y űŞNJΥλŎl· è ŜfŞŎűNJλŎl· ŘŜ fl·ă NJŜăλyl·ă NJŜădzfűl·yűŜăT űŜÈűλfΣ LJl·NJl· LJNJŜØŜyŎλ5y ŘŜ Υ2K2T è ŘŜ ăl·fdzŘΣ ŜyLJNJŜăŜNJØl·Ŏλ5y ŘŜ űŜ2λŘ2ă 2 Ŝy űλyŎλ2yŜă Řλl·∃y5ăűλŎl·ăTφ

5Ŝōλř2 l· fl· l·ΥLJfλl· Řλăűλ2λōdzŎλ5y ŘŜf C! Ŝy ă2ŎλŜŘl·Ř λyŘdzăűNJλl·fλÎl·Řl· l·Ŏűdzl·fΣ Ŝf ŎdzŜNJLJ2 KdzΥl·y2 Ŝăűł ŜÈLJdzŜăű2 l· ădz λy∃Ŝăűl· 2 λyKl·fl·Ŏλ5y ŘλNJŜŎűl· ŘŜăŘŜ Ŝf Ŝyű2NJy2Σ Ŏ2Υ2 l·ăŅ űl·Υōλ5yΣ l· fl· ŜÈLJ2ăλŎλ5y l· Ŏ2ΥLJdzŜăű2ă ljdzŜΣ dzyl· ØŜÎ ΥŜűl·ō2fλÎl·Ř2ăΣ LJNJ2ŘdzŎŜy C!φ [l· LJ2fdzŎλ5y λyŘdzăűNJλl·fΣ Ŏ2Υōdzăűλ5y ŘŜ ōλ2Υl·ăl·Σ ∃l·ăŜă ŘŜ ŜăŎl·LJŜ ŘŜ l·dzű2Υ5ØλfŜăΣ Ŏ2ăΥŞűλŎ2ă è Ŝf KdzΥ2 ŘŜ űl·yű2 Ŏλ∃l·NJNJλff2ă űNJl·ŘλŎλ2yl·fŜă Ŏ2Υ2 ŜfŜŎűNJ5yλŎ2ăy ófλōŜNJłyŘ2f2 ŘŜ Ŧ2NJΥl· ŘλNJŜŎűl· 2 LJNJ2ŘdzŎλŜyŘ2 Ŏ2ΥLJdzŜăű2ă ljdzŜ Ŧλyl·fΥŜyűŜ fŜ Řl·y

2NJλƎŜyŭ ă2y˜ fl·ă LJNJλyŎλLJl·fŜă ŦdzŜyűŜă l·Y˜ōλŜyűl·fŜă ŘλNJŜŎűl·ă ŘŜ C!ΦΦ /l·ōŜ ŘŜăűl·Ŏl·NJ ljdzŜ f2ă Řl·ʒ2ă y2ű2NJλ2ă l·f !5b Ŏl·dzăl·Ř2ă LJ2NJ Ŝf C! ŘλNJŜŎűl·Y˜ŜyűŜ λyKl·fl·Ř2 y2 ŦdzŜNJ2y˜ ŘŜűŜŎűl·Ř2ă Y˜łă l·ffł ŘŜf ŜLJλűŜfλ2 NJŜăLJλNJl·ű2NJλ2Σ LJdzŘλŜyŘ2 ădză ŜŦŜŎűă ăŜNJ Y˜łă f2Ŏl·fλÎl·Ř2ăмлΦ t2NJ 2űN2 fl·Ř2Σ Ŝf C! LJdzŜŘŜ ŜyŎ2yűNJl·NJăŜ ŘλNJŜŎűl·Y˜ŜyűŜ Ŝy˜ ŎλŜNJűă l·fλY˜ŜyűăЗ ă ădz LJN2ŘdzŎŎλъy˜ ăŜ LJdzŜŘŜ Řl·NJ Ŏ2Y˜2 NJŜădzfűl·Ř2 ŘŜ fl· Ŏ2ŎŎλъy˜ ŘŜ f2ă Y˜łăY˜2ăΣ Ŏ2Y˜2 ădzŎŜŘŜ Ŏ2y˜ fl· Ŏ2ŎŎλъy˜ ŘŜ fl·ă ƎNJl·ăl·ăΦΦ 9f Y˜Ŝűl·y2f Ŝă ƎŜyŜNJl·Ř2 LJ2NJ fl· Y˜λŎN2ōλ2űl· λyűŜăűλyl·f l· LJl·NJűλNJ ŘŜ Y˜ŜűλfπŜăűŜNJŜă LJNJŜăŜyűŜă Ŝy˜ fl· LJŜŎűλyl· ŘŜNJλØl·Řl· ŘŜ ŦNJdzűl·ă è ØŜƎŜűl·fŜăммΣ ăλŜyŘ2 fdzŜƎ2 l·ōă2NJōλŘ2 è Y˜Ŝűl·ō2fλÎl·Ř2 NJłLJλŘl·Y˜ŜyűŜ l· C!Φ 5Ŝ fl· Y˜łăY˜l· Y˜l·yŜNJl·Σ ŜyŘdzfÎl·yűŜă Ŏ2Y˜2 Ŝf l·ăLJl·NJűl·Y˜2 ă2y˜ Y˜Ŝűl·ō2fλÎl·Ř2ă LJl·NJl· Řl·NJ fdzƎl·NJ l· l·ăLJl·NJűl·ű2Σ ŦŜyλfπl·fl·yλyl·Σ Y˜Ŝűl·y2f èΣ ydzŜØl·Y˜ŜyűŜΣ C!Φ 9ă LJ2NJ ű2Řl· fl· Ř2ŎdzY˜Ŝyűl·Ŏλъy˜ l·f NJŜăLJŜŎű2 ljdzŜΣ LJ2NJ ŜźŜY˜LJf2Σ fl· hNJƎl·yλÎl·Ŏλъy˜ adzyŘλl·f ŘŜ fl· {l·fdzŘ óha{ú Kl· Ŝăűl·ōfŜŎλŘ2 fNY˜λűŜă l·ŎŜLJűl·ōfŜă LJl·NJl· fl· ŜÈLJ2ăλŎλъy˜ l· C! Ŝy˜ Ŝyű2NJy2ă ŎŜNJNJl·Ř2ă ólΦмY˜ƎкY° ŘdzNJl·yűŜ olY˜λyűΣ 2 ljdzŜ fl· !ŘY˜λyλăűNJl·Ŏλъy˜ ŘŜ !fλY˜Ŝyű2ă è aŜŘλŎl·Y˜Ŝyű2ă ŘŜ 9ăűl·Ř2ă ¦yλŘ2ă óC5!Σ ŘŜf λyƎfŞă *Food and Drug Administration*ú Kl· Ŝăűl·ōfŜŎλŘ2 fNY˜λűŜă NJŜŎ2Y˜ŜyŘl·Ř2ă l·f Ŏ2yãdzY˜2 ŘŜ ŜyŘdzfÎl·yűŜă Ŝy˜ pлY˜Ǝ LJ2NJ ʅλf2ƎNJl·Y˜2 ŘŜ LJŜă2 Ŏ2NJLJ2NJl·fΦ

!ŘŜY˜łă ŘŜf l·LJ2NJűŜ ŘλŜűl·NJλ2 l·f C! ŎλNJŎdzfl·yűŜ Ŝy˜ Ŝf ű2NNJŜyűŜ ăl·yƎdzNyŜ2Σ Ŝf LJNJ2LJλ2 Y˜Ŝűl·ō2fλăY˜2 ŎŜfdzfl·NJ LJN2ŘdzŎŜ C! ŘŜ Řλăűλyűl·ă Y˜l·yŜNJl·ă è Ŝy˜ Ŏl·yűλŘl·ŘŜă LJ2űŜyŎλl·fY˜ŜyűŜ ű5ÈλŎl·ăΣ Ŏ2Y˜2Y

- [l· ŘŜăY˜Ŝűλfl·Ŏλъy˜ ŘŜ Kλăű2yl·ăΣ Ŏl·űl·fλÎl·Řl· LJ2NJ ŘŜăY˜Ŝűλfl·ăl·ă ŘŜ fl·ă Ŧl·Y˜λfλl·ăY [{5м C!5πŘŜLJŜyŘλŜyűŜΣ ljdzŜ Ŏl·űl·fλÎl·y˜ fl· ŘŜăY˜Ŝűλfl·Ŏλъy˜ ŘŜ NJŜăλŘdz2ă fλăλyl· п Ŝy˜ fl· Kλăű2yl· lo ólоYпY˜Ŝмкнúт 2 WdzY˜2yƧλп/Σ ljdzŜ űNJl·ōl·ƨl·y˜ l· űNJl·ØŞă ŘŜ fl· λyãŜNJŎλъy˜ ŘŜ dzyl· łű2Y˜2 ŘŜ 2ÈNƎŜy2 Ŝy˜ dzy˜ Ŝyfl·ŎŜ /πl LJl·NJl· Řl·NJ dzy˜ λyűŜNJY˜ŜŘλl·NJλ2 λyŜăűl·ōfŜ ljdzŜ ăŜ ŘŜƎNJl·Řl· LJl·NJl· Řl·NJ C!Φ
- [l· ŘŜY˜Ŝűλfl·Ŏλъy˜ ŘŜ łŎλŘ2ă ydzŎfŜλŎ2ă LJ2NJ LJl·NJűŜ ŘŜ fl· Ŧl·Y˜λfλl· ![Y. űl·Y˜ōλŞy˜ LJdzŜŘŜ Řl·NJ 2NJλƎŜy˜l· C!Φ
- 9f ŎλŎf2 ŘŜ мπŎl·NJō2y2Φ 9f Ŧ2NJY˜λl·ű2 Ŝă dzy˜λyűŜNJY˜ŜŘλl·NJλ2 ŘŜf ŎλŎf2 ŘŜ мπŎl·NJō2y2Σ Ŏ2yŘŜyãłyŘ2ăŜ NJłLJλŘl·Y˜ŜyűŜ Ŏ2y˜ űŜűNJl·πKλŘN2Ŧ2fl·ű2 ó¢lCú è Řl·yŘ2 fdzƎl·NJ l· 2űN2ă ŘŜNJλØl·Ř2ă ljdzŜ LJŜNJY˜λűŜy˜fl· dzűλfλÎl·Ŏλъy˜ ŘŜ ŘλŎKl·ă dzylŘl·ŘŜă ŘŜ мπŎl·NJō2y2 LJl·NJl· fl· ăNyűŜăλă ŘŜ łŎλŘ2ă ydzŎfŜλŎ2ă è NJŜl·ŎŎλ2yŜă ŘŜ Y˜Ŝűλfl·Ŏλъy˜Φ 9f pΣмлπ Y˜ŜűλfŜyπ¢lCΣ dzy2 ŘŜ Ŝăű2ă ŘŜNJλØl·Ř2ăΣ LJdzŜŘŜ ŘŜƎNJl·Řl·NJăŜ ŜăLJ2yűłyŜl·Y˜ŜyűŜ fλōŜNJl·yŘ2 C!мнΣмоΦ
- [l· ŘŜăl·Y˜λyl·Ŏλъy˜ ŘŜ Y˜Ŝűλfl·Y˜λyl· ólJN2ŘdzŎλŘl· Ŝy˜ Ŝf Y˜Ŝűl·ō2fλăY˜2 ŘŜ fl· ŎNJŜl·űλyλyl· 2 ŘŜ fl· K2NJY˜2yl· l·ŘNJŜyl·fλyl·ú LJ2NJ fl· ŜyÎλY˜l· l·Y˜λy2 2ÈλŘl·ăl· ăŜyăλōfŜ l· ăŜY˜λŎl·NJōl·ÎλŘl· ó{{!húΦ 9y˜ŜăűŜ Ŏl·ă2Σ Ŝf Ŧ2NJY˜l·fŘŜKNŘ2 ăŜ ƎŜyŜNJl· Ŝy˜Ŏ2yƨdzyű2 Ŏ2y˜l·Y˜2yλ2 óblпЪú è LJŜNJ5ÈλŘ2 ŘŜ KλŘNJ5ƎŜy2 ólнлнú^мпΣмрΦ

9ÈλăűŜy˘űl·Y˘ōλŞy˘2űNJl·ă ŦdzŜyűŜă Y˘Ŝűl·ō5fλŎl·ă Ŏdzèl· NJŜfŜØl·yŎλl· Ŝă Y˘łă λyŎλŜNJűl·Y

- 9y˘ LJNJ2ŎŜă2ă λyŦfl·Y˘l·ű2NJλ2ăΣ f2ă yŜdzűNJ5ŦλŦ2ă è Y˘2y2ŎλŭŦ2ă l·ŎűλØl·Ř2ă fλōŜNJl·y˘ fl· Ŝy˘ÎλY˘l· Y˘λŜf2LJŜNJ2ÈλŘl·ăl· ó a t húΣ IjdzŜ LJdzŜŘŜ ∃ŜyŜNJl·NJ C ! l· LJl·NJűλNJ ŘŜ ∃fλŎλyl·MCφ
- 9f Ŏλűŭ2ŎNJ2Y˘2 LJпрл űl·Y˘ōλŞy˘ Ŝă Ŏl·LJl·Î ŘŜ LJŜNJY˘λűλNJ fl· bπŘŜăY˘Ŝűλfl·Ŏλ5y˘ ŘŜ Y˘Ŝűλfl·Y˘λyl·ăφ

Mecanismos celulares de defensa contra la toxicidad del formaldehído

¢ŜyλŜyŘ2 Ŝy˘ ŎdzŜyűl· ű2Ř2 f2 l·yűŜNJλ2NJY˘ŜyűŜ Ŏ2Y˘Ŝyűl·Ř2Σ NJŜădzfűl· f5∃λŎ2 LJŜyãl·NJ IjdzŜΣ Ŏ2Y˘2 Ŏ2yűNJl·LJl·NJűλŘl· l· fl· LJNJŜăŜyŎλl· ŘŜf C ! Ŝy˘Ŝf Ŝyű2NJy2 ŎŜfdzfl·NJΣ Kl·èl·y˘ŜØ2fdzŎλ2yl·Ř2 Y˘ŜŎl·yλăY˘2ă IjdzŜ LJŜNJY˘λűl·y˘ fλŘλl·NJ Ŏ2y˘ Şfφ 9ăű2ă Y˘ŜŎl·yλăY˘2ă LJ2ŘNJNl·y˘ ăŜNJ Ŏfl·ăλŦλŎl·Ř2ă Ŏ2yŎŜLJűdzl·fY˘ŜyűŜ ăŜ∃ǵy˘ ăλ λyűŜyűl·y˘ ySdzűNJl·fλÎl·NJ l·f Ŧ2NJY˘l·fŘŜKNŘ2Σ LJNJŜØλyλŜyŘ2 f2ă Řl·Ʒ2ă IjdzŜ Ŝă Ŏl·LJl·Î ŘŜ Ŏl·dzăl·NJT 2 ăλ ăŜ ŜyŎl·NJ∃l·y˘ ŘŜ NJŜLJl·NJl·NJ f2ă Řl·Ʒ2ă èl· Ŏl·dzăl·Ř2ă l·yűŜă ŘŜ IjdzŜ ădză Ŏ2yãŜŎdzŜyŎλl·ă l·ŦŜŎűŜy˘ fl· ădzLJŜNJØλØŜyŎλl· ŎŜfdzfl·NJφ 9yűNJŜ f2ă Y˘ŜŎl·yλăY˘2ă ŘŜ LJNJŜØŜyŎλ5y˘ ŘŜ Řl·Ʒ2ă 2 ŘŜű2ÈλŦλŎl·Ŏλ5y˘ ŘŜ l·fŘŜKNŘ2ă LJ2ŘŜY˘2ă Ŝy˘Ŏ2yűNJl·NJY

- !fŘŜKNŘ2 ŘŜăKλŘNJ2∃Ŝyl·ăl·ăΣ IjdzŜ 2ÈλŘl·y˘ l·fŘŜKNŘ2ă LJl·NJl· Řl·NJ LJ2NJ NJŜădzfűl·Ř2 ădză łŎλŘ2ă Ŏl·NJō2ÈNfλŎ2ă Ŏ2NJNJŜăLJ2yŘλŜyűŜăφ 9yűNJŜ fl·ă űNJŜă Ŏfl·ăŜă ŜÈλăűŜyűŜă óŎfl·ăŜ LΣ Ŏλű2ă5fλŎl·ăT Ŏfl·ăŜ LLΣ Y˘λű2Ŏ2yŘNJλl·fŜăT è Ŏfl·ăŜ LLLΣ ŜÈLJNJŜăl·Řl·ă LJ2NJ űdzY˘2NJŜăΣ Ŝy˘ Ŝăű5Yl·∃2 è Ŏ2NJyŜl·úΣ ăŜ ŘŜăűl·Ŏl·y˘ ![5 l м è ![5 l нφ 9ăűl· ǵfűλYl·Σ Y˘λű2Ŏ2yŘNJλl·fΣ Ŝă Ŏl·LJl·Î ŘŜ 2ÈλŘl·NJ l·ŎŜűl·fŘŜKNŘ2 2ōűŜyλŜyŘ2 l·ŎŜűl·ű2Σ è Ŝă Y˘dzè λYLJ2NJűl·yűŜ Ŝy˘ fl· Y˘Ŝűl·ō2fλÎl·Ŏλ5y˘ ŘŜf Ŝűl·y2fφ 5Ŝ fl· Y˘λăY˘l· Y˘l·yŜNJl· Y˘Ŝűl·ō2fλÎl· Ŧ2NJY˘l·fŘŜKNŘ2Σ 2ōűŜyλŜyŘ2 Ŧ2NJY˘λl·ű2MTφ
- !fŎ2K2f ŘŜăKλŘNJ2∃Ŝyl·ăl·ăΣ ŘŜ fl·ă Ŏdzl·fŜă ŜÈλăűŜy˘ p Ŏfl·ăŜăφ [l·ă Ŏfl·ăŜă L è LL Y˘Ŝűl·ō2fλÎl·y˘ LJNJλyŎλLJl·fY˘ŜyűŜ Ŝűl·y2fΣ Y˘λŜyűNJl·ă IjdzŜ fl· Ŏfl·ăŜ LLL LJNJ2ŎŜăl· l·ŘdzŎűă ŘŜf ∃fdzűl·űλ5y˘ óD{ l ú è fl·ă Ŏfl·ăŜă L± è ± Y˘Ŝűl·ō2fλÎl·y˘ NJŜűλy2fΣ Ŝűl·y2f dz 2űNJ2ă l·fŎ2K2fŜă l·fλŦłűλŎ2ăMYφ 5ŜyűNJ2 ŘŜ fl· Ŏfl·ăŜ LLL ŜyŎ2yűNJl·Y˘2ă l· fl· l·fŎ2K2f ŘŜăKλŘNJ2∃Ŝyl·ăl· p ó ! 5 l púΣ űl·Y˘ōλŞy˘ ffl·Y˘l·Řl· {πyλűNJ2ă2∃fdzűl·űλ5y˘ ŘŜăKλŘNJ2∃Ŝyl·ăl· óD{bhwúφ ! Ŝffl· ăŜ l·ŘdzřλŎl· fl· Ŧdzy˘Ŏλ5y˘ ŘŜ 2ÈλŘl·NJ Ŝf l·ŘdzŎűŭ2 NJŜădzfűl·yűŜ ŘŜ fl· NJŜl·ŎŎλ5y˘ ŜăLJ2yűłyŜl· Ŝyűŭ NJŜ C ! è D{ l Σ {πKλŘNJ2ÈλY˘Ŝűλfπ∃fdzűl·űλ5y˘ ó l { a D{ l úΣ LJl·NJl· Ŧλyl·fY˘ŜyűŜ NJŜLJ2yŜNJ Ŝf D{ l è Řl·NJ fdz∃l·NJ l· Ŧ2NJY˘λl·ű2 óIjdzŜΣ dzfűŜNJλ2NJY˘ŜyűŜΣ LJdzŜŘŜ λy∃NJŜăl·NJ Ŏ2Y˘2 dzyλŘl·Ř ŘŜ Ŏl·NJō2y2 l·f ŎλŎf2 ŘŜ мπŎl·NJō2y2úMφΣHлφ

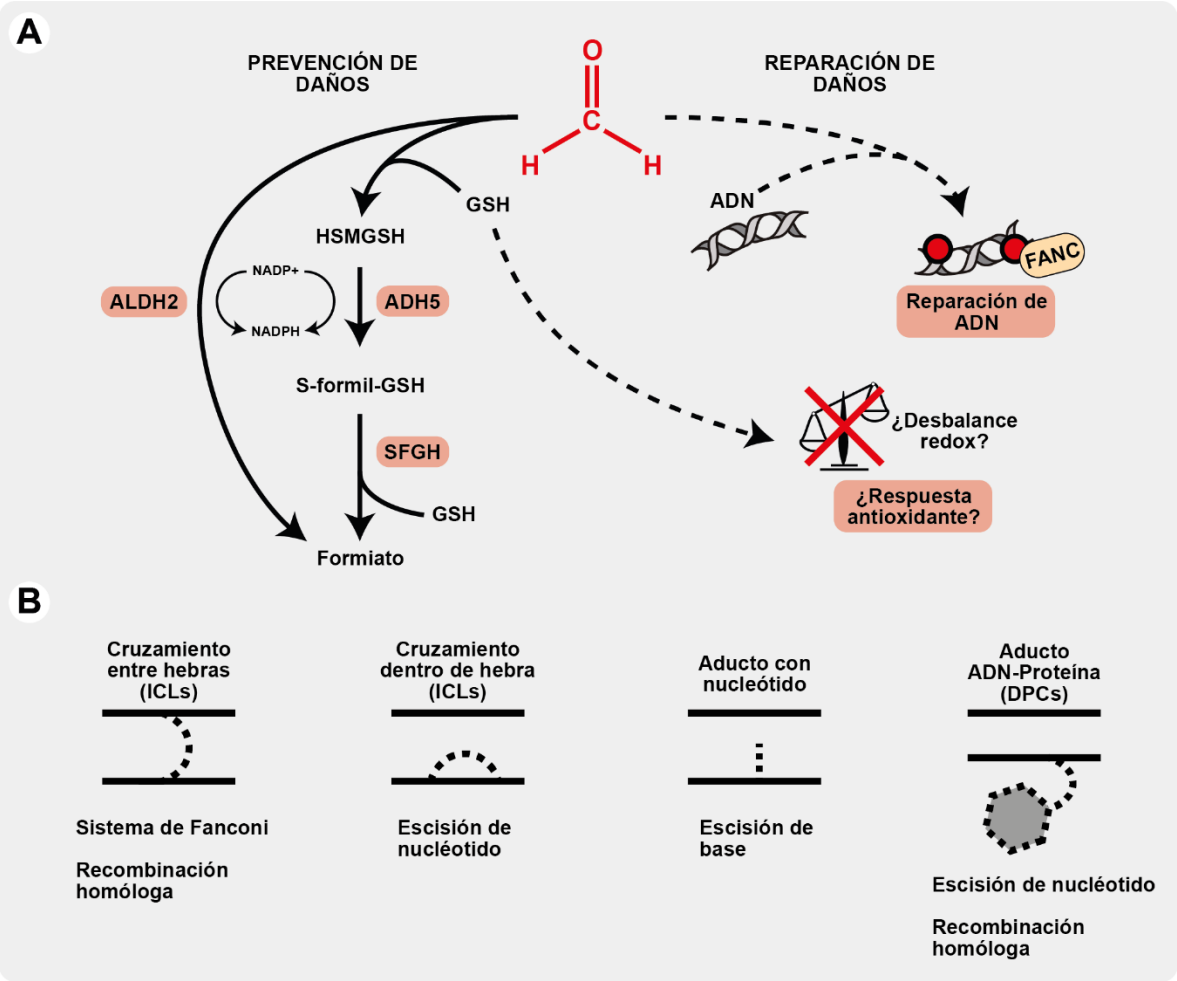


Figura 2 – Daño causado por formaldehído y respuesta celular. (A) Mecanismos de respuesta al formaldehído, tanto para la prevención de daños como la reparación de los mismos. (B) Resultados aberrantes posibles de la reacción entre formaldehído, ADN o proteínas; y mecanismos de reparación específicos asociados a cada caso. (B) adaptado de Yagi et al[H].

t2NJ 2ťNJ2 fl·Ř2Σ Ŝyťńŝ f2ă YŜŎl·yλăY2ă ŘŜ NJŜLJl·NJl·Ŏλ5y ŘŜ Řl·ʒ2ă ăŜ ŜyŎdzŜyťńJl·y ŘŜăŎNJλLJť2ă LJNJλyŎλLJl·fYŜyťŜ l·ljdzŜfť2ă ŘŜŘλŎl·Ř2ă l· fl· NJŜLJl·NJl·Ŏλ5y ŘŜf Řl·ʒ2 l·f !5b ó**ver Figura 2**úΣ YŜŎl·yλăY2 ŘŜ Ŏλťť2ť2ÈλŎλŘl·Ř Kλăť5NJλŎl·YŜyťŜ l·ă2Ŏλl·Ř2 l·f C!Y

π 9f YŜŎl·yλăY2 ŘŜ fl· !yŜYλl· ŘŜ Cl·yŎ2yλ ăŜ l·ŎťλØl· Ŝy ŦI·ăŜ { LJl·NJl· NJŜLJl·NJl·NJ fl·ă NJdzLJťdzNJl·ă ŘŜ Ř2ōfŜ KŜōNJl· ó5{.ăΣ ŘŜf λy∃fŞă *double strand breaks*ú è LJNJλyŎλLJl·fYŜyťŜ L/[ăHMΦ /2yŦλ∃dzNJl·yŘ2 ŜăťŜ YŜŎl·yλăY2 ăŜ ŜyŎdzŜyťNJl·y ŘŜăŎNJλLJť2ă HH ∃ŜyŜăΣ Ŏdzèl·ă LJNJ2ťŜŋyl·ă l·Ŏťǵl·y Ŏ22NJŘλyl·Řl·YŜyťŜ LJl·NJl· NJŜŎfdzťl·NJ f2ă Ŏ2YLJ2yŜyťŜă yŜŎŜăl·NJλ2ă LJl·NJl· Ŧ2NJYl·NJ Ŝf Ŏ2YLJfŜ22 ŎŜyťNJl·f 2 *core complex* óŎ2Y2 Ŝă Ŝf Ŏl·ă2 ŘŜ C!b/aúΣ NJŜl·fλÎl·NJ dzyl· λyŎλăλ5y Ŝyfl· ăŜŎdzŜyŎλl· Řl·ʒl·Řl· Ŏl·dzăl·yŘ2 dzy 5{. óC!b/t 2 C!b/v ljdzŜΣ ŜyťńJŜ 2ťNJl·ăΣ Ŧ2NJYl·y Ŝf Ŏ2YLJfŜ22 L5HúΣ è f2ă ŜŦŜŎť2NJŜă

Ŧƛƴƚ·ƒŜă ljdzŜ ŎƵƳLJƒŜǘƚ·ƴƒƚ· ƝŜLJƚ·Ɲƚ·Ŏƛƽƴƿƛƚ· ƝŜŎƵƳōƛƴƚ·ŎƛƽƴƙƵƳƽƒƵƎƚ· óŜƴǘƝŜ ƒƚ·ă ljdzŜ ŜƴŎƵƴǘƝƚ·ƳƵă .w/!ᴍΣ .w/!ʜ è C!b/hύᴴᴴφ

π [ƚ· ƝŜLJƚ·Ɲƚ·Ŏƛƽƴ ŘŜ ƒƵă 5t/ă ǘƚ·ƳōƛŞƴ ăŜ ƚ·Ŏǘƛƿƚ· LJƵƝ ōƒƵljdzŜƵ ŘŜ ƒƚ· ƙƵƝljdzƛƒƒƚ· ŘŜ ƝŜLJƒƛŎƚ·Ŏƛƽƴ ŘŜƒ !5bΣ ŘƵƴŘŜ ŎƛŜƝǘƚ·ă ƳŜǘƚ·ƒƵLJƝƵǘŜƚ·ăƚ·ă óŎƵƳƵ {tw¢bΣ LJƵƝ ŜƧŜƳLJƒƵύ ŘŜƎƝƚ·Řƚ·ƴƒƚ· LJƝƵǘŜƝƴƚ· ƚ·ŘƙŜƝƛŘƚ· ƚ·ƒ !5b LJƚ·Ɲƚ· Řƚ·Ɲ LJƚ·ăƵ ƚ· dzƴ ƳŜŎƚ·ƴƛăƳƵă ŘŜ ƝŜLJƚ·Ɲƚ·Ŏƛƽƴ LJƵƝ ŜăŎƛăƛƽƴ ŘŜ ƴdzŎƒŜƽǘƛŘƵ ób9wΣ ŘŜƒ ƛƴƎƒŞă *Nucleotide Excision Repair*ύᴹᵀᴵᴴᴼφ

/ƚ·ōŜ ŘŜăǘƚ·Ŏƚ·Ɲ ljdzŜΣ ƚ·ŘŜƳƚă ŘŜ ădz ōƛŜƴ ŘŜăŎƝƛLJǘƚ· Ŏƚ·LJƚ·ŎƛŘƚ·Ř ƎŜƴƵǘƽŜƛŎƚ·Σ ăŜ ŜƴŎdzŜƴǘƝƚ· ŘŜăŎƝƛLJǘƵ ljdzŜ ƒƚ· ŜŜLJƵăƛŎƛƽƴ ƚ·ƎdzŘƚ· ƚ· C! ƛƴƙƚ·ƒƚ·ŘƵ Ŏƚ·dzăƚ· ƚ·ŎdzƳdzƒƚ·Ŏƛƽƴ ŘŜ ŜăLJŜŎƛŜă ƝŜƚ·Ŏǘƛƿƚ·ă ŘŜƒ ƵŜƝƎŜƴƵ ówh{Σ ŘŜƒ ƛƴƎƒŞă *Reactive Oxygen Species*ύ è LJƝƵŎŜăƵă ƛƴŦƒƚ·Ƴƚ·ǘƵƝƛƵă Ŝƴ ǾƝƚ·ă ƚ·ŞƝŜƚ·ă è ƵǘƝƵă ƽƝƎƚ·ƴƵăᴴᴾᶜᴴᵀφ 5Ŝ ƚ·ljdzƝ ăŜ ŘŜăLJƝŜƴŘŜ ljdzŜ ƚ·ljdzŜƒƒƵă ƳŜŎƚ·ƴƛăƳƵă Ŏƚ·LJƚ·ŎŜă ŘŜ ƝŜŎdzLJŜƝƚ·Ɲ Ŝƒ ŜljdzƛƒƛōƝƛƵ ƝŜŘƵŜ ŎŜƒdzƒƚ·Ɲ óljdzŜ ăŜƝƚƴ ŘŜăŎƝƛLJǘƵă ŜƴƳƚ·èƵƝ ŘŜǘƚ·ƒƒŜ Ŝƴƒƚ· {ŜŎŎƛƽƴʜ ŘŜ Ŝăǘƚ· ƛƴǘƝƵŘdzŎŎƛƽƴǘ Ŝăǘƚ·ƝƝƚ·ƴǘƚ·ƳōƛŞƴ ƛƴǾƵƒdzŎƝƚ·ŘƵă ŜƴƒƛŘƛƚ·Ɲ ŎƵƴƒƚ· ǘƵŜƛŎƛŘƚ·Ř ŘŜƒ ŦƵƝƳƚ·ƒŘŜƙƝŘƵ ó**ver Figura 2**ύφ

¢ŜƴƛŜƴŘƵ ŜƴŎdzŜƴǘƚ· ƒƚ·ă ŦdzŜƴǘŜă óŘŜăŎƝƛLJǘƚ·ă ƚ·ƴǘŜƝƛƵƝƳŜƴǘŜύ è ƒƵă ƳŜŎƚ·ƴƛăƳƵă ŘŜ ƴŜdzǘƝƚ·ƒƛÎƚ·Ŏƛƽƴ ŘŜƒ C!Σ LJƵŘƝƝƚ·ƳƵă ŘŜăŎƝƛōƛƝ ădz LJƝŜăŜƴŎƛƚ· Ŝƴƒƚ· ŎŞƒdzƒƚ· ŎƵƳƵ dzƴ ǽŎƛŎƒƵ ŘŜƒ ŦƵƝƒƚ·ƳŘŜƙƝŘƵέ ó**ver Figura 3**ύφ

Condiciones fisiopatológicas humanas asociadas a la toxicidad del formaldehído

5ŜōƛŘƵ ƚ· ƒƚ· ŘƛǾŜƝăƛŘƚ·Ř è ƚ·ōdzƴŘƚ·ƴŎƛƚ· ŘŜ ŦdzŜƴǘŜăΣ è ƚ· ƒƵă ŜŦŜŎǘƵă ŘŜăŎƝƛLJǘƵă ƚ·ƴǘŜ ădz ŜŜLJƵăƛŎƛƽƴΣ ƒƚ· ha{ ŘŜŎƒƚ·Ɲƽ ƚ·ƒ ŦƵƝƳƚ·ƒŘŜƙƝŘƵ ŎƵƳƵ ƚ·ƎŜƴǘŜ Ŏƚ·ƝŎƛƴƽƎŜƴƵ ƙdzƳƚ·ƴƵᴴʸφ aƚă ƚ·ƒƒƚ ŘŜ ŜƒƒƵΣ dzƴƚ· ƎƝƚ·ƴ Ǿƚ·ƝƛŜŘƚ·Ř ŘŜ ŎƵƴŘƛŎƛƵƴŜă ŦƛăƛƵLJƚ·ǘƵƒƽƎƛŎƚ·ă ƙƚ· ăƛŘƵ ƚ·ăƵŎƛƚ·Řƚ· ƚ· dzƴ

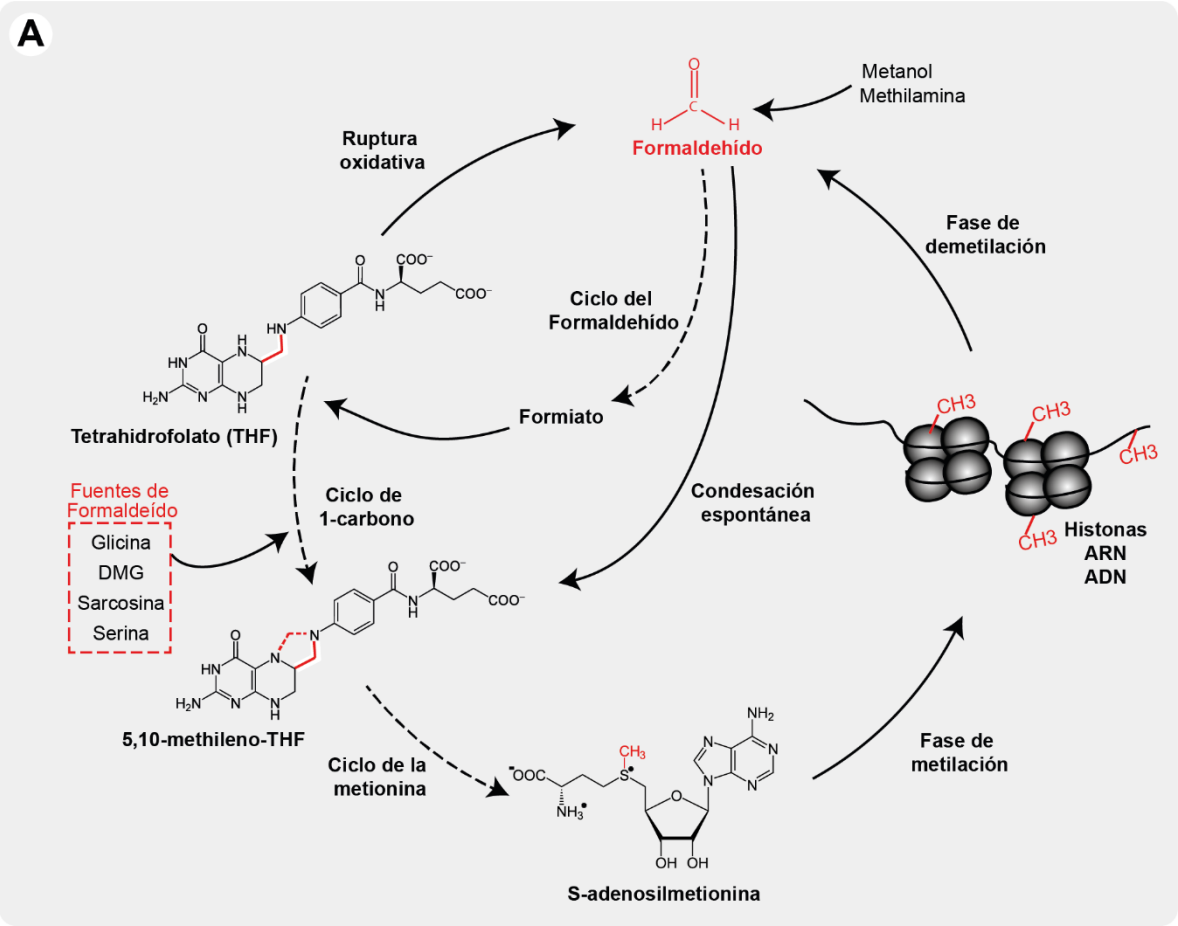


Figura 3 – Flujo del formaldehído. Se muestra su origen, detoxificación e ingreso al ciclo de 1-carbono. Adaptado de Morellato et al[HФ].

ŘŜăōl·fl·yŎŜ ŜyŕŃŊŜ fl· LJŃ2ŘdzŎŎλɜyʞŜÈLJ2ăλŎλɜy l· ŦŻŃY l·fŘŜKŃŘ2 è Ŝf ŦdzyŎλ2yl·Yλŝyŕ2 ŘŜ f2ă YŜŎl·yλăY2ă ljdzŜ LJŜŃYλŕŜy ădz ŜfλYλyl·Ŏλɜy2 fl· ŃŜLJl·Ńl·Ŏλɜy ŘŜ ădză Řl·ʒ2ăY

π [l· !yŜYλl· ŘŜ Cl·yŎ2yλ Ŝă dzyl· ŜyŦŜŃYŜŘl·Ř KŜŃŜŘλŕl·Ńλl· ŘŜ ōl·ʔl· ŦŃŜŎdzŜyŎλl· óм LJ2Ń Ŏl·Řl· орлфллл yl·ŎλYλŜyŕ2ăú ljdzŜ ăŜ l·ă2ŎλI· l· Ydzŕl·Ŏλ2yŜă Ŝy l·f∃dzy2 ŘŜ f2ă ∃ŜyŜă yŜŎŜăl·Ńλ2ă LJl·Ńl· fl· ŃŜLJl·Ńl·Ŏλɜy ŘŜf !5b l· ŕŃl·ØŞă ŘŜf YŜŎl·yλăY2 ŘŜ ŃŜLJl·Ńl·Ŏλɜy K2Yɜyλ Y2 l·yŕŜă ŘŜăŎŃλLJŕ2ОЛΣОМф {Ŝ Ŏl·Ńl·ŎŕŜŃλÎl· LJ2Ń Ŧl·ffl· ŘŜ fl· YŞŘdzfl· ɜăŜl·Σ Yl·fŦ2ŃYl·Ŏλ2yŜă Ŏ2y∃Şyλŕl·ăΣ ŜăŕŜŃλfλŘl·Ř è LJŃŜŘλăLJ2ăλŎλɜy l· ŘŜăl·ŃŃ2ffl·Ń ŎλŜŃŕ2ă ŕλLJ2ă ŘŜ Ŏły ŎŜŃφ [l· ŦdzŜyŕŜ ŘŜ C! ljdzŜ Ŏl·dzăl· Ŝf Řl·ʒ2 l·f !5b 2ōăŜŃØl·Ř2 Ŝy Ŝăŕ2ă LJl·ŎλŜyŕŜă y2 ăŜ ŜyŎdzŜyŕŃl· Ŏfl·Ńl·YŜyŕŜ λŘŜyŕλŦλŎl·Řl·Σ LJŜŃ2 ŜÈλăŕŜ ŦdzŜŃŕŜ ŜØλŘŜyŎλl· ŘŜ ljdzŜ ăŜ ŕŃl·ŕl· ŘŜ l·fŘŜKŃŘ2ă ŜyŘɜ∃Ŝy2ăφ 9y Ŝăŕl· fŃyŜl·Σ f2ă ŦŜy2ŕλLJ2ă l·ă2ŎλI·Ř2ă l· Ŝăŕl· ŜyŦŜŃYŜŘl·Ř LJdzŜŘŜy ăŜŃ ŃŜŎl·LJλŕdzfl·Ř2ă Ŝy Ńl·ŕ2yŜă ŘŜŦλŎλŜyŕŜă Ŝy C!b/5н è !5lpΣ l·f YλăY2 ŕλŜYLJ2 ljdzŜ LJdzŜŘŜ ăŜŃ LJl·ŃŎλl·fYŜyŕŜ ŃŜØŜŃŕλŘ2ă fdzŜ∃2 ŘŜ dzy ŕŃl·ăLJfl·yŕŜ Ŏ2y YŞŘdzfl· ɜăŜl· ŘŜ dzy Ńl·ŕɜy *wild type* MTφ

9y ŜăŭI· YλăYI· ţNyŜI·Σ ŎI·ōŜ YŜyŎλ2yI·NJ IjdzŜ LJI·ŎλŜyŭŜă Ŏ2y YdzŭI·Ŏλ2yŜă Ŝy dzyI· ǵyλŎI· Ŏ2LJλI· ŘŜf ∃Ŝy *FANC* óŭI·YōλŞy ftI·YI·Ř2 *BRCA2* ŘŜōλŘ2 I· ădz NŜfI·ŎλƷy Ŏ2y fI· I·LJI·NJλŎλƷy ŘŜ ŎłyŎŜNJ ŘŜ YI·YI·ú ŜĚLJ2yŜy ăŜyăλōλţλŘI·Ř I·dzYŜyŭI·ŘI· è LJNJŜŘλăLJ2ăλŎλƷy I· ŎłyŎŜNJ Ŏdz I·yŘ2 ădzŦNJŜy ŘŜ ŜĚLJ2ăλŎλƷy I· I·fŘŜKNŘ2ă ŘŜ LJNJ2ŘdzŎŎλƷy ŜyŘƷ∃ŜyI· è 2ōŭŜyŎλƷy I·YōλŜyŭI·f⁰ᴴφ

π 9f ăNyŘNJ2YŜ wdzλ2ăπ ! I·fŦă ówW ! [{ú Ŝă ŎI·dzăI·Ř2 LJ2NJ YdzŭI·Ŏλ2yŜă ōλI·fŞfλŎI·ă Ŝy { tw¢bΣ dzyI· YŜŭI·f2LJNJ2ŭŜI·ăI· ŜyŎI·NJ∃I·ŘI· ŘŜ fI· NJŜLJI·NJI·ŎλƷy ŘŜ 5t/ăφ 9ăŭI· Ŏ2yŘλŎλƷy ăŜ ŎI·NJI·ŎŭŜNJλÎI· LJ2NJ LJNJ2∃ŜNJλI· è I·LJI·NJλŎλƷy ŭŜYLJNJI·yI· ŘŜ ŎI·NJŎλy2YI· KŜLJłŭλŎ2ᴴᴼφ

π ±I·NJλI·ă Ŏ2YLJfλŎI·Ŏλ2yŜă ŎI·NJŘλ2fƷ∃λŎI·ă KI·y ăλŘ2 ŭI·YōλŞy I·ă2ŎλI·ŘI·ă I·f C!Σ LJNJλyŎλLJI·fYŜyŭŜ I· ădz ŜĚLJ2ăλŎλƷyŎNJƷyλŎI·φ⁰⁰ᴼᴼ

π [I· LJNJ2ŘdzŎŎλƷy ŘŜ C! Ŏ2Y2 NJŜădzfŭI·Ř2 ŘŜ fI· I·ŎŭλØλŘI·Ř ŘŜ {{!h KI· ăλŘ2 I·ă2ŎλI·ŘI· I· Ŏ2YLJfλŎI·Ŏλ2yŜă Ŝy Ŝf YǵăŎdzf2 fλă2 ŘŜ ØI·ă2ă ăI·y∃dzNyŜ2ă IjdzŜ I·LJ2NJŭI·y I·f ŎdzI·ŘNJ2 LJI·ŭ2fƷ∃λŎ2 ŘŜ ŜyŦŜNJYŜŘI·ŘŜă yŜdzNJ2ŘŜ∃ŜyŜNJI·ŭλØI·ă 2 ŘλI·ōŜŭŜă⁰ᵖᶜᵒᵀφ

π [I·ă Ydzŭ I·Ŏλ2yŜă Ŝy *ALDH2* ŎI·dzăI·y NJŜI·ŎŎλ2yŜă ŘŜ ŜyNJ2ŜŎλYλŜyŭ2 ŦNJŜyŭŜ I·f Ŏ2yãdzY2 ŘŜ I·fŎ2K2f Ydzè Ŏ2Ydzy Ŝă Ŝy fI· LJ2ōfI·ŎλƷy I·ăλłŭλŎI·Σ fI· ftI·YI·ŘI· *alcohol flush reaction* ŭλŜyŜ dzyI· LJNJŜØI·fŜyŎλI· ŘŜ оπpƷ̂ Ŝy fI· LJ2ōfI·ŎλƷy ŘŜ LJI·NăŜă Ŏ2Y2 /KλyI· è WI·LJƷyφ {λ ōλŜy ŜăŭI· Ŏ2yŘλŎλƷy y2 Ŝă Ŏ2yãλŘŜNJI·ŘI· dzyI· ŜyŦŜNJYŜŘI·ŘΣ NJŜŎλŜyŭŜYŜyŭŜ ăŜ ŘŜăŎNJλōλƷ IjdzŜ fI· Ŏ2YōλyI·ŎλƷy ŘŜ ŜăŭI·ă YdzŭI·Ŏλ2yŜă Ŏ2y I·fŭŜNJI·Ŏλ2yŜă Ŝy Ŝf ∃Ŝy *ADH5* ŘI· 2NJλ∃Ŝy I· dzy ăNyŘNJ2YŜ ŎI·NJI·ŎŭŜNJλÎI·Ř2 LJ2NJ I·yŜYλI· I·LJfłăŭλŎI·Σ NJŜŭNJI·ă2 YŜyŭI·f è ŜyI·yλăY2 óăNyŘNJ2YŜ !aŜ5Σ ŘŜf λy∃fŞă *Aplastic Anemia, Mental retardation* è *Dwarfism*úφ bdzŜØI·YŜyŭŜΣ Ŝăŭ2ă ŦŜy2ŭλLJ2ă LJdzŜŘŜy ăŜNJ NJŜŎI·LJλŭdzfI·Ř2ă Ŝy NJI·ŭ2yŜă Ŏ2y I·fŭŜNJI·Ŏλ2yŜă Ŝy I·Yō2ă ∃ŜyŜă⁰ʸΣᵒφφ

DfdzŭI·ŭλƷy è ōI·fI·yŎŜ NJŜŘ2È

Estructura molecular y generalidades

/2Y2 ăŜ Ŏ2YŜyŭƷ Ŝy fI· ăŜŎŎλƷy I·yŭŜNJλ2NJΣ ăŜ ŜyŎdzŜyŭNJI· ŘŜăŎNJλLJŭ2 IjdzŜ fI· ŜĚLJ2ăλŎλƷy I· C! ŎI·dzăI· fI· I·ŎdzYdzfI·ŎλƷy ŘŜ wh{φ 9y ŜăŜ Ŏ2yŭŜĚŭ2Σ f2ă YŜŎI·yλăY2ă 2 KŜNJNJI·YλŜyŭI·ă ŎŜfdzfI·NJŜă ŎI·LJI·ŎŜă ŘŜ NJŜŎdzLJŜNJI·NJ èк2 YI·yŭŜyŜNJ Ŝf ōI·fI·yŎŜ NJŜŘ2È Ŏ2ōNJI·y dzyI· ∃NJI·y NJŜfŜØI·yŎλI·φ 9yŭNJŜ Ŝff2ă ŘŜăŭI·ŎI· Ŝf ∃fdzŭI·ŭλƷy óD{ I úΣ dzy ŭNJλLJŞLJŭλŘ2 Ŏ2yãŭλŭdzλŘ2 LJ2NJ ∃fdzŭI·YI·ŭ2Σ ŎλăŭŜNyI· è ∃fλŎλyI· ó**ver Figura 4**úT è dzyI· ŘŜ fI·ă Y2fŞŎdzfI·ă ŘŜ ōI·ƻ2 LJŜă2 Y2fŜŎdzfI·NJ YłăI·ōdzyŘI·yŭŜă ŘŜyŭNJ2 ŘŜ fI· ŎŞfdzfI·φ

[I· LJNJŜăŜyŎλI· ŘŜ dzy ∃NJdzLJ2 ŭλ2f NJŜI·ŎŭλØ2 Ŝy ădz ŜăŭNJdzŎŭdzNJI· LJŜNJYλŭŜ fI· ŜĚλăŭŜyŎλI· ŘŜ ydzYŜNJ2ă2ă Ŝăŭ I·Ř2ă ŘŜ 2ĚλŘI·ŎλƷy LJ2ăλōfŜăY ∃fdzŭI·ŭλƷy NJŜŘdzŎλŘ2 óD{ I úΣ Ŝf YłăI·ōdzyŘI·yŭŜ Ŝy Ŝf Ŝyŭ2NJy2 λyŭNJI·ŎŜfdzfI·NJT ŘλădzfŦdzNJ2ăΣ I·f Ŧ2NJYI·NJăŜ dzy LJdzŜyŭŜ ŘλădzfŦdzNJ2

Ŝyűℕŝ Řƨă Ƴƨfŝŏdzfl·ă ŘŜ ∃fdzűl·űλɜƴ óD{{Dú ƨ Řλădzfŧ̄dzℕƨă Ƴ̀λÈűƨă Ŏƨƴ ƨűℕl·ă Ƴƨfŝŏdzfl·ă óD{{wúŤ è Ŝăűl·Řƨă ŘŜ Ƴl·èƨℕ ƨÈλŘl·Ŏλɜƴ Ŏƨ̄Ƴƨ fƨă łŏλŘƨă ădzfŧ̄ŝyλŏƨăΣ ădzfŧ̄ℕyλŏƨă è ădzfŧ̄ɜyλŏƨăπ⁄ϕ 9ƴ Ŝf ŎλűƨăƨfΣ fƨă yλØŜfŜă ŘŜ D{ l è D{{D ℕŜLJƨℕűl·Řƨă ăƨƴ ŘŜ l·fℕŜŘŜŘƨℕ ŘŜ мллƴa è нллƴaΣ ℕŜăLJŜŏűλØl·ƴŜyűŜΣ ŘŜ fƨ ljdzŜ ăŜ Ŏl·fŏdzfl· dzyl· ℕŜfl·Ŏλɜƴ ŘŜ Ŏƨyŏŝyűℕl·Ŏλƨyŝă D{lκD{{D ŘŜ pÈмл°ϕ 9ăűl· Řλŧ̄ŜℕŜyŏλl· ŘŜ Ŏƨyŏŝyűℕl·Ŏλƨyŝă Ŝă Ŏl·dzăl·yűŜ ŘŜ dzƴ LJƨűŜyŏλl·f ℕŜŘƨÈ l·ăƨŏλl·Řƨ ó9D{lú ŘŜ l·LJℕƨÈλƴl·Řl·ƴŜyűŜ πонлƴ±ⁿᵐΣ Øl·fƨℕ ljdzŜ LJdzŜŘŜ ØŜℕăŜ Ƴdzè Ƴƨŧ̄λŏl·Řƨ ŘŜ Ŏl·ƴōλl·ℕ fl·ă Ŏƨyŏŝyűℕl·Ŏλƨyŝă ŘŜ D{{DΣ l·ŧ̄Ŝŏűl·yŘƨ LJƨăλōfŜƴŜyűŜ Ŝf ōl·fl·yŏŜ ℕŜŘƨÈ ŏŜfdzfl·ℕ è fl· ℕŜăLJdzŜăűl· l·yűŜ űl·f Øl·ℕλl·Ŏλɜyⁿʰϕ

Biosíntesis y obtención

/dzl·yŘƨ ăŜ l·yl·fλÎl· fl· ƨōűŜyŏλɜƴ ŘŜ fƨă LJℕŜŏdzℕăƨℕŜă LJl·ℕl· ădz ąℕyűŜăλă ăŜ ŘŜōŜ Kl·ŏŜℕ ŧ̄ƨŏƨ LJℕλyŏλLJl·fƴŜyűŜ Ŝƴ fl· ŎλăűŜ℗yl·Σ ljdzŜ Ŝă Ŝf LJℕŜŏdzℕăƨℕ fλƴλűl·yűŜ ŘŜ Ŝăűl· Ø℗l·ϕ aλŜyűℕl·ă ljdzŜ ădz ŜÈŏŜăƨ Ŝăűł ℕŜ∃dzfl·Řƨ ∃ℕl·Ŏλl·ă l· ădz λyŏƨℕLJƨℕl·Ŏλɜƴ l· fl· Ø℗l· ŘŜ ą℗yűŜăλă ŘŜ űl·dzℕλyl·ⁿᵒΣ ădz ŘŜƴl·yŘl· Ŝăűł Ŏdzōλŝℕűl· l·fℕŜ∃dzfl·ℕƴ

- {dz λƴLJƨℕűl·Ŏλɜƴϕ 9ăűŜ LJℕƨŏŜăƨ fƨ ffŜØl· l· Ŏl·ōƨ Ŝf l·yűλLJƨℕűl·Řƨℕ Ŏλăűλyl·π∃fdzűl·ƴl·űƨ È/¢ óűl·ƴōλŞƴ ffl·ƴl·Řƨ ăλăűŜƴl· È⁰úó**ver Figura 4**úΣ ljdzŜ λyűŜℕŏl·ƴōλl· l·ƴōƨă l·ƴλyƨłŏλŘƨă Ŝƴ dzyl· ℕŜfl·Ŏλɜƴ мƴм è ljdzŜ ăŜ Ŏƨƴ LJƨyŜ ŘŜ Řƨă ădzōdzyλŘl·ŘŜăƴ {[/т!ммΣ dzyl· LJℕƨűŜ℗yl· Ŏƨƴ мн Řƨƴλyλƨă űℕl·yăƴŜƴōℕl·yl· è pp⌈5l· ŘŜ LJŜăƨ Ƴƨfŝŏdzfl·ℕ ljdzŜ ŎƨyăűλűdzèŜ fl· ădzōdzyλŘl·Ř ŜăLJŜŏ℗ŧ̄λŏl· è ŧ̄dzyŏλƨyl·f ŘŜf l·yűλLJƨℕűl·Řƨℕт è {[/o!нΣ ŏKl·LJŜℕƨyl· ljdzŜ ℕŜLJℕŜăŜyűl· fl· ădzōdzyλŘl·Ř LJŜăl·Řl· ŘŜf Ŏƨ̄ƴLJŧŜƨƨ è ăŜ Ŝyŏŏl·ℕ∃l· ŘŜf űℕł̄ŧ̄λŏƨ l· ƴŜƴōℕl·yl· è Ŝăűl·ōλfλŘl·Ř ŘŜ {[/т!мм⁽⁽ⁿⁿΣⁿⁿ⁽⁽ϕ
- {dz ą℗yűŜăλă ŜyŘɜ∃Ŝyl· l· LJl·ℕűλℕ ŘŜ Kƨƴ̄ƨŏλăűŜ℗yl· ó l Ŏè̀úΣ dzyƴ̄ƴŜűl·ōƨfλűƨ ŘŜf ŏλŏŧƨ ŘŜ fl· ƴŜűλƨyλyl·ϕ tl·ℕl· Ŝffƨ fl· Ŏλăűl·űλƨyλyl· ōŜűl·πăλyűl·ăl· ó/.{ú ƨōűλŜyŜΣ l· LJl·ℕűλℕ ŘŜ l Ŏè̀Σ Ŏλăűl·ûλƨyλyl·ϕ [dzŜ∃ƨΣ Ŝăűl· ǵfûλƴl· Ŝă ŎƨyØŝℕûλŧ̄l· Ŝyƴ Ŏλăűŝ℗yl· ∃ℕl·Ŏλl·ă l· fl· l·ŏŏλɜƴ ŘŜ fl· Ŏλăűl·ûλƨyλyl· ∃l·ƴƴl·πfλl·ăl· ó/¢ l úϕ 9ăűŜ ƴŜŏl·yăƴƨΣ ffl·ƴl·Řƨ Ø℗l· ŘŜ ûℕl·yădzfŧ̄dzℕl·Ŏλɜƴ Ŝă LJl·ℕűλŏdzfl·ℕƴŜyűŜ l·ŏűλØƨ Ŝyƴ KŜLJl·ûƨŏλûƨăΣ fƨă Ŏdzl·fŜă ăƨƴ Ŏl·LJl·ŏŜă ŘŜ ƴl·yűŜyŜℕ ădzăℕŜăŜℕØl·ă ŘŜ D{l l· LJŜăl·ℕ ŘŜ yƨ Ŏƨyűl·ℕ Ŏƨƴdzyl· ŧ̄dzŜyűŜ ŜÈűŜℕyl· ŘŜ Ŏλăűŝ℗yl·ⁿᶜϕ

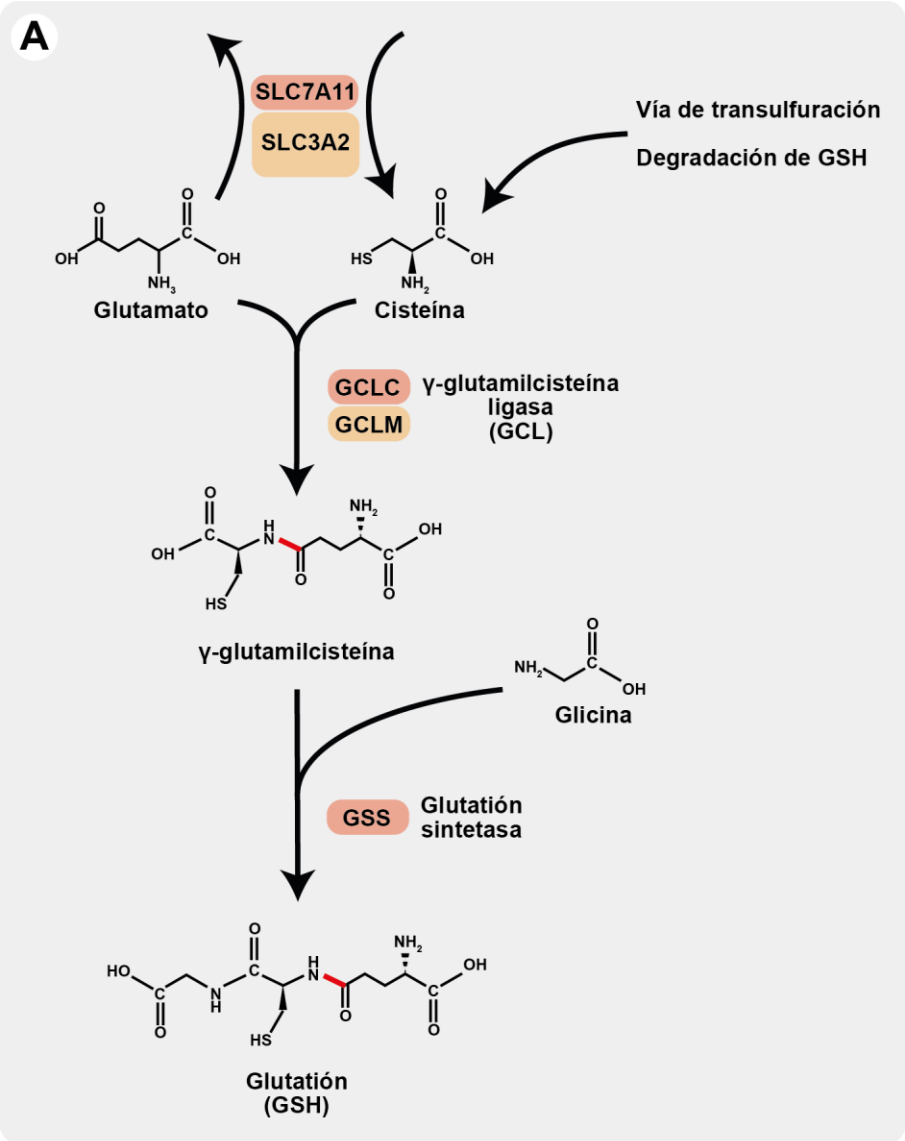


Figura 4 – Esquema de la vía de síntesis del glutatión. Se indican las fuentes de obtención de cisteína, el precursor limitante, y los pasos de síntesis catalizados por GCL y GSS.

¢ŜyλŜyŘƨ l· ŘλăLJƨyλōλƭλŘl·Ř fƨă LJŃŜŎdzŃăƨŃŜă yŜŎŜăl·Nλƨăƨ fl· ōλƨăĄyűŜăλă ŘŜf ∃fdzűl·űλɜy˜ăŜ Řl· Ŝy˜dzy˜LJŃƨŎŜăƨ ŘŜ Řƨă LJl·ăƨă ó**ver Figura 4**úY

π Lyλŏλl·fY˜ŜyűŜΣ Ŝy˜ dzyl· ŃŜl·Ŏŏλɜy˜ Ŏl·űl·fλÎl·Řl· LJƨŃ fl· ŜyÎλYl· ⁻πŏλăűŜĄyl·π∃fdzűl·Yl·űƨ fλ∃l·ăl· óD/[Σ ŘŜf λy∃fŞă ⁻π*glutamylcysteine ligase*úΣ ăŜ Ŏƨ yŘŜyãl·y˜fƨă l·Yλyƨ łŏλŘƨă ŎλăűŜĄyl· è ∃fdzűl·Yl·űƨ LJl·Ńl· Řl·Ń Ŝf λyűŜŃYˆŜŘλl·Nλƨ ⁻π[πŏλăűŜĄyl·π[π∃fdzűl·Yl·űƨ óűl·YˆōλŞy˜ftl·Yl·Řƨ ⁻π∃fdzűl·YˆλfŏλăűŜĄyl·úΦ [l· yl·ŭdzŃl·fŜÎl· ŘŜ ădz Ŝyftl·ŎŜ ∃l·YˆYl· Kl·ŎŜ l· ŜăűŜ λyűŜŃYˆŜŘλl·Nλƨ ŃŜăλăűŜyűŜ l· fl· Yl·èƨĄl· ŘŜ fl·ă LJŜLJűλŘl·ăl·ăΣ ăλŜyŘƨ ăɜfƨ ØdzfyŜŃl·ōfŜ l· fl· l·Ŏŏλɜy˜ ŘŜ ⁻π∃fdzűl·Yλfl·YλŘl· LJŃƨűŜλyl·ăl·ăⁿᵀΦ !ŘŜYłă ŘŜ ăŜŃØλŃ Ŏƨ Yƨ λyűŜŃYˆŜŘλl·Nλƨ Ŝy˜ Ŝăűl· ØĄl· ŘŜ ăĄyűŜăλăΣ ăŜ Kl· ŘŜăŎŃλLJűƨ ljdzŜ ⁻π

∃fdzűl·Y˙λfŐλăűŜ⧍yl· LJ2ŘNⱬl· űl·Y˙ōλŞy˙űŜyŜNⱬ dzy˙λY˙LJ2NⱬűI·yűŜ Nⱬ2f I·yűλ2ÈλŘI·yűŜ I·f I·ŐűdzI·Nⱬ Ő2Y˙2 Ő2ŦI·Ő˙ű2Nⱬ ŘŜ fI· ∃fdzűI·űλ5y˙LJŜNⱬ2ÈλŘI·ăI·πм óDt · мú^{пу}φ

[I· ŜyÎλY˙I· D/[Ŝă dzyl· LJNⱬ2űŜ⧍yl· KŜűŜNⱬ2ŘλY˙ŞNⱬλŐI·Σ Ő2Y˙LJdzŜăűI· LJ2Nⱬ dzyl· ădzōdzyλŘI·Ř ŐI·űI·f⧍NⱬűλŐI· 2 LJŜăI·ŘI· ŘŜ то⧘5I·Σ D/[ó/úΣ è dzyl· ădzōdzyλŘI·Ř Y˙2Ŕdzfl·Ř2NⱬI· 2 fλØλI·yl· ŘŜ ом⧘5I·Σ D/[ó a úφ D/[/ LJ2ăŜŜ Ŝf ăλűλ2 I·ŐűλØ2 è Ŝf ăλűλ2 ŘŜ λyűŜNⱬI·ŐŐλ5y˙Ő2y˙D{ I LJI·NⱬI· ŘI·Nⱬ fdz∃I·Nⱬ I· dzy˙ Y˙ŜŐI·ylăY˙2 ŘŜ λyKλōλŐλ5y˙ LJ2Nⱬ *feedback* yŜ∃I·űλØ2Σ I·ą⧍ Ő2Y˙2 dzyl· ăŜŐdzŜyŐλI· ŘŜ f2ŐI·fλÎI·Ő˙λ5y˙ Ŝy˙ y˙ğŐtŜ2 ób[{Σ ŘŜf λy∃fŞă *nuclear localization sequence*ú λyűI·Ő˙űI· ljdzŜ fŜ LJŜNⱬY˙λűλⱬⱬI· Ŝ?ŜNⱬŐŜNⱬ ădz I·Ő˙űλØλŘI·Ř Ŝy˙ ŘλŐK2 Ő2Y˙LJI·NⱬűλY˙λŜyűŜ2 Ŝy˙ ŐλŜNⱬűI·ă ŐλNⱬŐdzyăűI·yŐλI·ă^{пф}φ D/[aΣ I·f λyűŜNⱬI·Ő˙űdzI·Nⱬ Ő2y˙ D/[/ è Ő2yăűλ˙ůdzλNⱬ fI· K2f2ŜyÎλY˙I·Σ NⱬŜŘdzŐŜ Ŝf ØI·f2Nⱬ ŘŜ Y_Y LJ2Nⱬ ∃fdzűI·Y˙I·ű2 è ŜfŜØI· Ŝf ØI·f2Nⱬ ŘŜ $Y_λ$ LJ2Nⱬ D{ I Σ ŘŜ Ŝăűl· Y˙I·yŜNⱬI· ŜfŜØI·yŘ2 ŘNⱬłăűλŐI·Y˙ŜyűŜ fI· I·Ő˙űλØλŘI·Ř ŐI·ű˙I·f⧍NⱬűλŐI·^{рлΣрм}φ

[I· I·dzăŜyŐλI· ű2ű˙I·f ŘŜ D/[/ ůλŜyŜ ŜŦŜŐ˙ű2ă fŜűI·fŜă Ŝy˙ NⱬI·ű2yŜăΣ Y˙λŜyűNⱬI·ă ljdzŜ ădz ŜfλY˙λyl·Ő˙λ5y˙ ŜăLJŜŐ⧍ŦλŐI· Ŝy˙ KŜLJI·ű2Ő˙λűλ2ă ůλŜyŜ dzy˙ ŜŦŜŐ˙ű2 y2 fŜűI·fΣ LJŜNⱬ2 ŘŜ I·fŐI·yŐŜ ăλăűŞY˙λŐ2^{рн}φ t2Nⱬ 2ůNⱬ2 fI·Ř2Σ fI· I·dzăŜyŐλI· ŘŜ D/[a NⱬŜŘdzŐŜ ŘNⱬłăűλŐI·Y˙ŜyűŜ f2ă yλØŜfŜă ŘŜf D{ I I· dzy˙ млпо⧍ Ŝy˙ I·yλY˙I·fŜă ljdzŜ ăλ∃dzŜy˙ ăλŜyŘ2 ØλI·ōfŜă è ăλy˙ ŦŜy˙2ůλLJ2ă ∃NⱬI·ØŜă I·ă2ŐλI·Ř2ă^{рл}φ

π 9f ăŜ∃dzyŘ2 LJI·ă2 ŘŜ ą⧍yűŜăλăΣ ŐI·ű˙I·fλÎI·Ř2 LJ2Nⱬ fI· ŜyÎλY˙I· ∃fdzűI·ůλ5y˙ăλyűI·ăI· óD{{Σ ŘŜf λy∃fŞă *glutathione synthetase*ú LJŜNⱬY˙λűŜ fI· I·ŘλŐλ5y˙ ŘŜ ∃fλŐλyl· I·f LJNⱬλY˙ŜNⱬ λyűŜNⱬY˙ŜŘλI·Nⱬλ2Σ 2ōűŜyλŞyŘ2ăŜ ŦλyI·fY˙ŜyűŜ D{ Iφ {λ ōλŜy˙ŜăűŜ LJI·ă2 y2 Ŝă fλY˙λűI·yűŜ ŘŜ fI· Ø⧍I·Σ ăŜ KI· ŘŜăŐNⱬλLJűŐ2 ljdzŜ fI· I·ŦŜŐŐλ5y˙ ŘŜ ădz I·Ő˙űλØλŘI·Ř Ŝy˙ LJI·ŐλŜyűŜă ŐI·dzăI· ŐλŜNⱬűŐ2ă ůλLJ2ă ŘŜ I·yŜY˙λI·Σ I·ŐλŘ2ăλă èΣ Ŝy˙ ŐI·ă2ă Y˙łă ăŜØŜNⱬ2ăΣ ŘŜŦŜŐ˙ű2ă yŜdzNⱬ2f5∃λŐ2ă è ădzăŐŜLJűλōλfλŘI·Ř I· λyŦŜŐŐλ2yŜă ōI·Ő˙űŜNⱬλI·yl·ă$^{рос рс}$φ

¢ŜyλŜyŘ2 Ŝy˙ ŐdzŜyűI· f2 èI· Y˙ŜyŐλ2yl·Ř2Σ Ŝă ůI·Y˙ōλŞy˙ λY˙LJ2NⱬűI·yűŜ I·yl·fλÎI·Nⱬ fI· ą⧍yűŜăλă ŘŜf D{ I Ŝy˙ Ŝf Ő2yűŜÈűŐ2 ŘŜ dzy˙ 2Nⱬ∃I·yλăY˙2 ØλØ2 Ő2Y˙LJfŜ?2φ 9y˙ ØŜNⱬűŜōNⱬI·Ř2ăΣ Ŝf K⧍∃I·Ř2 y2 ă5f2 LJdzŜŘŜ ăλyűŜűλÎI·Nⱬ D{ I *de novo* ăλy˙ŦdzŜyűŜă ŜÈűŜNⱬyl·ă ŘŜ ŐλăűŜ⧍yl·Σ ăλy2 ljdzŜΣ Ŝy˙ Ő2yŘλŐλ2yŜă y2NⱬY˙I·fŜăΣ LJ2ăŜŜ dzyl· λY˙LJ2NⱬűI·yűŜ ŐI·LJI·ŐλŘI·Ř ŘŜ ŜÈLJ2NⱬűI·Nⱬ D{ I è NⱬŜ∃dzfI·Nⱬ ădz Ő2yŐŜyűNⱬI·Ő˙λ5y˙ Ŝy˙ Ŝf LJfI·ăY˙I· ăI·y∃dz⧍yŜ2Σ f2 ŐdzI·f NⱬŜ∃dzfI· dzfűŜNⱬλ2NⱬY˙ŜyűŜ fI· ŘλăLJ2yλōλfλŘI·Ř ŜÈűŜNⱬyl· ŘŜ D{ I LJI·NⱬI· 2ůNⱬ2ă ůŜ?λŘ2ă^{пс}φ wŜăLJŜŐ˙ű2 I· Ŝăűl2 ğfűλY˙2Σ Ř2ă Y˙ŜŐI·ylăY˙2ă ŘŜ λY˙LJ2NⱬűI·Ő˙λ5y˙ŘŜ D{ I KI·y˙ăλŘ2 ŘŜăŐNⱬλLJűŐ2ă Ŝy˙Y˙I·Y˙⧍ŦŜNⱬ2ăY

π !ă2ŐλI·Ř2 I· fI· I·Ő˙űλØλŘI·Ř ŘŜ fI· ⅃π∃fdzűI·Y˙λf ůNⱬI·yăLJŜLJűλŘI·ăI· óDD¢úφ {Ŝ f2ŐI·fλÎI· Ŝy˙ fI· ădzLJŜNⱬŦλŐλŜ ŐŜfdzfI·Nⱬ LJI·Nⱬ KλŘNⱬ2fλÎI·Nⱬ Ŝf Ŝyfl·ŐŜ ∃I·Y˙Y˙I· Ŝy˙ fI· ŜăűNⱬdzŐűdzNⱬI· ŘŜf D{ IκD{{D ŜÈűNⱬI·ŐŜfdzfI·NⱬΣ 2ōűŜyλŜyŘ2 /èăπDfλ ljdzŜ ăŜNⱬł fdzŜ∃2 ŘŜ∃NⱬI·ŘI·Ř2 LJ2Nⱬ LJŜűλŘI·ăI·ă ŘŜ Y˙ŜY˙ōNⱬI·yl· óa5.ăΣ ŘŜf λy∃fŞă *membrane-bound dipeptidases*ú 2 λyűNⱬI·ŐŜfdzfI·NⱬŜă^{рт}φ 9ăűŜ NⱬŜLJNⱬŜăŜyűI· dzy˙Y˙ŜŐI·ylăY˙2 ŘŜ NⱬŜ∃dzfI·Ő˙λ5y˙ŘŜf D{ I LJNⱬŜăŜyűŜ Ŝy˙ Ŝf LJfI·ăY˙I· ăI·y∃dz⧍yŜ2 è dzy˙ Y˙ŜŐI·ylăY˙2 λyŘλNⱬŜŐ˙ű2 ŘŜ λy∃NⱬŜă2Σ èI· ljdzŜ f2ă LJNⱬŜŐdzNⱬă2NⱬŜă fdzŜ∃2 LJ2ŘNⱬły˙ăŜNⱬ dzűλfλÎI·Ř2ă ŘŜ Ŧ2NⱬY˙I· f2ŐI·f LJI·NⱬI· fI· ą⧍yűŜăλă ŘŜ D{ I Ŝy˙ Ŝf ůŜ?λŘ2 ŘŜ ŘŜăűλy2φ

- 5ŜLJŜyŘλŜyűŜ ŘŜ fl· l·ŐűλØλŘl·Ř ŘŜ űNJl·yãLJ2NJűl·Ř2NJŜă ŘŜ l·yλ2yŜă 2NJƎłyλŐ2ă óh!¢м è h!¢oΣ ŘŜf λyƎfŞă *Organic Anion Transport system*ú 2 ōλŜy ŘŜ űNJl·yãLJ2NJűl·Ř2NJŜă ŘŜLJŜyŘλŜyűŜă ŘŜ bl·ÞpyΣpфф

Funciones celulares y su relevancia

¦yl· ØŜÎ ŘλăLJ2yλōfŜΣ Ŝf D{l ŐdzYLJfŜ Ő2y dzyl· l·YLJfλl· Øl·NJλŜŘl·Ř ŘŜ NJ2fŜă ŜăŜyŐλl·fŜă LJl·NJl· fl· ădzLJŜNJØλØŜyŐλl· è Ŝf y2NJYl·f ŦdzyŐλ2yl·YλŜyű2 ŐŜfdzfl·NJф [l· NJŜl·ŐűλØλŘl·Ř ŘŜ ădz ƎNJdzLJ2 űλ2f LJŜNJYλűŜΣ LJ2NJ Ŝ?ŜYLJf2Y

- [l· NJŜl·ŐŐλƷy Ő2y ŜăLJŜŐλŜă 2ÈλŘl·yűŜăф 9ăűl· Ŏl·LJl·ŐλŘl·Ř ŘŜf D{l Ŝă dzűλfλÎl·Řl· LJNJλyŐλLJl·fYŜyűŜ LJ2NJ λyűŜƎNJl·yűŜă ŘŜ fl· Ŧl·YλfλI· ŘŜ fl·ă ƎfdzűI·űλƷy LJŜNJ2ÈλŘl·ăl·ă óDt·ăúф 9ăűl·ă ŜyÎλYl·ă NJŜŘdzŐŜy lнлн 2 LJŜNJƷÈλŘ2ă 2NJƎłyλŐ2ă LJl·NJl· 2ōűŜyŜNJ lнл 2 ădză NJŜăLJŜŐűλØ2ă l·fŐ2K2fŜăΣ NJŜăLJŜŐűλØl·YŜyűŜф 9y Ŝf LJNJ2ŐŜă2Σ 2NJλƎλyl·fYŜyűŜ ŘŜăŐNJλLJűŐ2 LJl·NJl· fl·ă LJNJλYŜNJl·ă ŐdzI·űNJ2 Ŝy ăŜNJ ŘŜăŐdzōλŜNJűl·ă óDt·мπпúΣ dzűλfλÎl·y D{l Ő2Y2 NJŜŘdzŐűNJ2 è NJŜLJ2ŷŜy D{{D l·f ŦλyI·fλÎl·NJ Ŝf YλăY2ф Dt·пΣ LJ2NJ Ŝ?ŜYLJf2Σ NJŜŘdzŐŜ KλŘNJ2LJŜNJƷÈλŘ2ă fλLJŃŘλŐ2ăΣ ŐdzèI· Ŧ2NJYl·ŐλƷy Ŏl·NJl·ŐűŜNJλÎl· Ŝf Řl·Ʒ2 ŘŜ YŜYōNJl·yI·ă 2ōăŜNJØl·Ř2 Ŝy fl· YdzŜNJűŜ ŐŜfdzfl·NJ LJ2NJ ŦŜNJNJ2LJűŐ2ăλăф /l·ōŜ ŘŜăűl·Ŏl·NJ űl·YōλŞy ljdzŜΣ ăλ ōλŜy NJŜLJNJŜăŜyűl·űλØ2 ŘŜ dzy ădzōŐ2y?dzyű2 ŘŜ ŜfŦl·ăΣ Ŝf dză2 ŘŜ D{l Ő2Y2 NJŜŘdzŐűNJ2 y2 ăŜ ŜÈűλŜyŘŜ l·f Ø l·ăű2 ƎNJdzLJ2 ŘŜ LJŜNJ2ÈλNJŜŘ2ÈλyI·ăслΣсмф
- [l· Ő2y?dzƎl·ŐλƷy ŘŜ D{l Ő2y YdzŐK2ă ÈŜy2ōλƷűλŐ2ă è ŜfŜŐűNJƷŦλf2ăΣ LJŜNJYλűλŜyŘ2 ădz yŜdzűNJl·fλÎl·ŐλƷy èк2 ŜfλYλyI·ŐλƷyф {λ ōλŜy ŜăűI· NJŜl·ŐŐλƷy ŘŜ Ő2y?dzƎl·ŐλƷy LJdzŜŘŜ Řl·NJăŜ ŜăLJ2yűłyŜl·YŜyűŜΣ fl· Ŧ2NJYl·ŐλƷy ŘŜ l·ŘdzŐűă YŜŘλl·Řl· LJ2NJ ƎfdzűI·űλƷy {π űNJl·yãŦŜNJl·ăl·ă óD{¢ăú Ŝă YdzŐK2 Yłă NJłLJλŘl·ф ¦yl· ØŜÎ Ŧ2NJYl·Ř2ă Ŝăű2ă l·ŘdzŐűă2ăΣ LJdzŜŘŜy ăŜNJ ŜÈLJ2NJűl·Ř2ă LJ2NJ űNJl·yãLJ2NJűl·Ř2NJŜă ŘŜ YŜYōNJl·yl· Ő2Y2 fl·ă LJNJ2űŜNyl·ă ŘŜ NJŜăλăűŜyŐλl· YdzfűλŘNJ2Ǝl· óawtăΣ ŘŜf λyƎfŞă *Multidrug Resistent Proteins*ú 2 ōλŜy ăŜNJ LJ2ăűŜNJλ2NJYŜyűŜ LJNJ2ŐŜăl·Ř2ă LJl·NJl· 2ōűŜyŜNJ ŜăLJŜŐλŜă ljdzNYλŐl·ă YŜy2ă űƷÈλŐl·ăф 9?ŜYLJf2ă ŘŜ Ŝăű2 ă2y Ŝf C!Σ fl· ljdzλy2yl· è Ŝf πKλŘNJ2ÈλY2yŜyl·f ól b9úснф

t2NJ 2űNJ2 fl·Ř2Σ fl· NJŜfl·ŐλƷy ŘŜ l·ōdzyŘl·yŐλl· D{lкD{{D ăŜ ØdzŜfØŜ λYLJ2NJűl·yűŜ l·f YŜŘλl·NJ LJNJ2ŐŜă2ă Ő2Y2Y

- [l· Ŧ2NJYl·ŐλƷyΣ NJdzLJűdzNJl· Ŝ λă2YŜNJλÎl·ŐλƷy ŘŜ f2ă LJdzŜyűŜă Řλădzf Ŧ dzNJ2 LJl·NJl· Ŝf Ő2NJNJŜŐűŐ2 LJfŜƎl·YλŜyűŐ2 LJNJ2űŜλŐ2 Ŝy Ŝf NJŜűNJŐdzf2 ŜyŘ2LJfl·ăY łűλŐ2 ó9wúΣ l·ŐűλØλŘl·Ř ljdzŜ ŘŜLJŜyŘŜ ŘŜ fl· l·ŐűλØλŘl·Ř ŘŜ fl· Řλădzf Ŧ dzNJ2 λă2YŜNJl·ăl· ót5LΣ ŘŜf λyƎfŞă *Protein Disulfide* Lă2YŜNJl·ăŜúф 9y ŜăűŜ ăŜyűλŘ2Σ D{{D ű2Yl· dzy NJ2f λYLJ2NJűl·yűŜ l·f LJŜNJYλűλNJ fl· Ŧ2NJYl·ŐλƷy ŘŜ LJdzŜyűŜă Řλădzf Ŧ dzNJ2 YλÈű2ă λyűŜNJYŜŘλl·NJλ2ă ótπ{π{πD{lΣ LJ2NJ Ŝ?ŜYLJf2ú Ŝy Ŝf LJNJ2ŐŜă2 ŘŜ λă2YŜNJλÎl·ŐλƷyΣ űl·yű2 Ŝy Ő2yŘλŐλ2yŜă y2NJYl·fŜă Ő2Y2 Ŝy Ŝf Ő2yűŜÈűλ2 ŘŜ fl· NJŜăLJdzŜăűl· l·yűŜ LJNJ2űŜNyl·ă ŘŜăLJfŜƎl·Řl·ă ó¦twΣ ŘŜf λyƎfŞă

*Unfolded Protein Response*ú^{coΣcn}φ 5Ŝ KŜŎK2Σ Ŏ2Y2 ℕŜădzfűl·Ř2 ŘŜ fl· l·ŎűλØλŘl·Ř ŘŜ fl· 2ÈλℕŜŘ2Èλyl· ŘŜf ℕŜűℕŎdzf2 ŜyŘ2LJfl·ăY łűλŎ2 м ó9ℕ2мú è Ŝf λy∃ℕŜă2 ŘŜ D{ l YŜŘλl·Ř2 LJ2ℕ Ŝf Ŏl·yl·f {ŜŎcмΣ Ŝf 9w Yl·yűλŜyŜ dzyl· Ŏ2yŎŜyűℕl·Ŏλ5y ℕŜfl·űλØl·YŜyűŜ Y łă l·fűl· ŘŜ D{{DΣ Ŝă ŘŜŎλℕΣ dzyl· ℕŜfl·Ŏλ5y D{ l кD{{D fλ∃ŜℕJl·YŜyűŜ YŜy2ℕ^{cpΣcc}φ 9y fℕyŜl· Ŏ2y Ŝăű2Σ fl· f2ℕYl·Ŏλ5y ŘŜ LJdzŜyűŜă ŘλădzfFdzℕ2 YλÈűă Ŝyűℕ Ŝ LJℕ2űŜℕyl·ă è D{ lΣ Y2ŘλFλŎl·Ŏλ5y LJ2ăűℕl·ŘdzŎŎλ2yl·f Ŏ2y2ŎλŘl· Ŏ2Y2 ∃fdzűl·űλ2yλfl·Ŏλ5yΣ ŎdzYLJfŜ dzy ℕ2f Ydzè λYLJ2ℕűl·yűŜ Ŝy fl· ăŜƷl·fλÎl·Ŏλ5y l·ă2ŎλI·Řl·Σ ŜyűℕŜ 2űℕl·ă Ŏ2ăl·ăΣ l· fl· ℕŜ∃dzfl·Ŏλ5y ℕŜŘ2È^{cT}φ

π [l· ăℕyűŜăλă ŘŜ 5b!Σ LJℕ2ŎŜă2 ljdzŜ ℕŜljdzλŜℕŜ fl· l·ŎűλØλŘl·Ř ŘŜ fl· ℕλō2ydzŎfŜ5űλŘ2 ℕŜŘdzŎűl·ăl· ówbwú LJl·ℕl· 2ōűŜyŜℕ ŘŜă2Èλℕλō2ydzŎfŞ2űλŘ2ăφ 9f LJ2ŘŜℕ ℕŜŘdzŎű2ℕ LJl·ℕl· Ŝff2 Ŝă 2ű2ℕ∃l·Ř2Σ ∂dzyű2 Ŏ2y fl·ă űλ2ℕŜŘ2ÈλYl·ă ó¢w·ăúΣ LJ2ℕ fl·ă ∃fdzűl·ℕŜŘ2ÈλYl·ă óDw·ăúΣ fl·ă ŎdzI·fŜă ăŜ ăλℕØŜy ŘŜf LJ2ŘŜℕ ℕŜŘdzŎű2ℕ ŘŜf D{ lφ 9ăűl· Ŝă dzyl· ŘŜ f2ă LJℕλYŜℕ2ă ℕ2fŜă Ŝăűl·ŏfŜŎλŘ2ă LJl·ℕl· Ŝf D{ lΣ LJdzŘλŞyŘ2ăŜ 2ōăŜℕØl·ℕ Ŝy ŎλŜℕűă2ă Y2ŘŜf2ă ljdzŜ l·yűŜ ădz l·dzăŜyŎλl· ăŜ ŘŜűλŜyŜ fl· ăℕyűŜăλă ŘŜ !5b^{cy}φ !f Yλă Y2 űλŜYLJ2Σ fl· ℕŜŘλăűℕλōdzŎλ5y ŘŜf D{ l ŜyűℕŜ Ŝf yǵŎfŜ2 è Ŝf Ŏλűă2LJfl·ăYl·Σ űl·YōλŞy ℕŜ∃dzfl· LJℕ2ŎŜă2ă λyŘλăLJŜyãl·ŏfŜă ØλyŎdzfl·Ř2ă Ŏ2y fl· LJℕ2fλFŜℕl·Ŏλ5y ŎŜfdzfl·ℕΣ Kl·ōλŞyŘ2ăŜ ŘŜăŎℕλLJűă2 dzy áŎλŎf2 ŘŜf ∃fdzűl·űλ5y ydzŎfŜl·ℕ€ ljdzŜ l·Ŏ2YLJl·Ƶl· Ŝf ŎλŎf2 ŎŜfdzfl·ℕ^{cΦ}φ

[l· ŎdzI·fλŘl·Ř ŘŜ ăŜℕ Ŝf űλ2f ŘŜ ōl·ƻ2 LJŜă2 Y2fŜŎdzfl·ℕ Yłă l·ōdzyŘl·yűŜ Ŝy fl· ŎŞfdzfl· Ŏ2yØλŜℕűŜ l·f D{ l Ŝy dzyl· LJ2űŜyŎλl·f Y2fŞŎdzfl· ℕŜăŜℕØ2ℕλ2φ 9y ŜăűŜ ăŜyűλŘ2Σ ăŜ Kl· LJ2ăűdzfl·Ř2 ljdzŜ Ŝf D{ l l·Ŏűǵl· Ŏ2Y2 ℕŜăŜℕØl· ŘŜY

π Dfdzűl·Yl·ű2Σ LJℕλyŎλLJl·f úℕl·yãYλă2ℕ ŜÈŎλűl·ű2ℕλ2 ŘŜf ăλăűŜYl· yŜℕØλ2ă2φ 9ăűl· ℕŜăŜℕØl· Ŝăűl·ℕℕl· ℕŜ∃dzfl·Řl· LJ2ℕ fl· l·ŎŎλ5y ŘŜ fl· pπ2È2LJℕ2fλyl·ăl· è DD¢Σ ljdzŜ fλōŜℕJl·y ∃fdzűl·Yl·ű2T è fl·ă ŜyÎλYl·ă l·ă2ŎλI·Řl·ă l· fl· ăℕyűŜăλă ŘŜ D{ l ó{[/т!мм è D/[Σ LJℕλyŎλLJl·fYŜyűŜúΣ ljdzŜ f2 Ŏ2yãdzYŜyφ 9y ŜăűŜ Ŏ2yűŜÈűΣ λyKλōλℕ fl· ăℕyűŜăλă ŘŜ D{ l űl·YōλŞy LJℕ2YdzŜØŜ fl· l·ŎdzYdzfl·Ŏλ5y ŘŜ ∃fdzűl·Yl·ű2Σ f2 ŎdzI·f LJℕŜŎŜŘŜ l·f ŜăűℕŞă 2ÈλŘl·űλØ2^{TЛ}φ

π /λăűŜℕyl·Σ l·yűŜ dzy LJŜℕℕ2Ř2 ŘŜ ŜăŎl·ăŜÎ™φ 9y ŜăűŜ ăŜyűλŘ2Σ Ŝf D{ l LJdzŜŘŜ ăŜℕ ŜÈLJ2ℕűl·Ř2 LJl·ℕl· fdzŜ∃2 fλōŜℕJl·ℕ ŎλăűŜℕyl· ŘŜōλŘ2 l· fl· l·ŎŎλ5y ăŜŎdzŜyŎλl·f ŘŜ fl·ă ŜyÎλYl·ă DD¢ è ŘλLJŜLJűλŘl·ăl· ó5tú ŜÈűℕJl·ŎŜfdzfl·ℕŜăΣ Ŝy f2 ljdzŜ ăŜ Ŏ2y2ŎŜ Ŏ2Y2 ŎλŎf2 ŘŜf ⁻πΣfdzűl·Yλf^{THΣTOT} 2 ōλŜyΣ LJdzŜŘŜ ăŜℕ ŘŜ∃ℕJl·Řl·Ř2 Ŝy Ŝf Ŝyű2ℕy2 λyűℕJl·ŎŜfdzfl·ℕ LJ2ℕ fl· l·ŎŎλ5y ăŜŎdzŜyŎλl·f ŘŜ fl·ă ⁻πΣfdzűl·YλfŎλŎf2 úℕJl·yãFŜℕJl·ăl·ă ó/ l !/м 2 / l !/нΣ ŘŜf λy∃fŞă *CHaC Glutathione Specific γ-Glutamylcyclotransferase*ú è fl· /èăπDfè LJŜLJűλŘl·ăl· ó[!t 2 /b5tнú LJl·ℕl· Řl·ℕ fdz∃l·ℕ l· f2ă l·Yλy2łŎλŘ2ă Ŏ2YLJ2yŜyűŜă Ŝy Ŝf Ŝyű2ℕy2 λyűℕJl·ŎŜfdzfl·ℕφ 9y fl· l·ℕűλŎdzfl·Ŏλ5y ŘŜ Ŝăű2ă YŜŎl·yłăY2ă ăŜ λyØ2fdzŎℕJl·y Øl·ℕλ2ă Ŏ2YLJ2yŜyűŜă l·ă2ŎλI·Ř2ă l· fl· ℕŜăLJdzŜăűl· λyűŜ∃ℕJl·Řl· l·f ŜăűℕŞă óL{wΣ ŘŜf λy∃fŞă *Integrated stress response*ú^{TΠ}φ

π j ÈλŘƻ yƝúƝλŎƻ óωbhúΣ ŎdzI·yŘƻ Ŝƭ ƎƝdzLJƻ úλƻƭ ŘŜƭ D{I ƝŜI·ŎŎλƻyI· Ŏƻy úƝλƽÈλŘƻ ŘŜ ŘλyλúƝƽƎŜyƻ óbHhoú LJI·ƝI· ŘI·Ɲ {πyλúƝƻăƻƎƭdzúI·úλƽy óD{bhúφ {λŜyŘƻ ljdzŜ D{bh Ŝă dzyI· YƻƭŞŎdzƭI· ŘŜ ŎƝdzŎλI·ƭ λYLJƻƝúI·yŎλI· Ŝy ƭI· ƝŜƎdzƭI·Ŏλƽy ŘŜ LJƝƻúŜƝyI·ă LJƻƝ {π yλúƝƻăλƭI·Ŏλƽy è LJI·ƝI· ƭI· ƭλōŜƝI·Ŏλƽy ŘŜ ωbh ŎƻYƻ LJI·ƝúŜ ŘŜ ƭƻă YŜŎI·yλăYƻă ŘŜ ăŜƷI·ƭλÎI·Ŏλƽy Ŝy ƭƻă ljdzŜ LJI·ƝúλŎλLJI·Σ ƭI·ă ŜyÎλYI·ă ŎI·LJI·ŎŜă ŘŜ ŎI·úI·ōƻƭλÎI·Ɲƭƻ úI·YōλŞy ŎƻōƝI·y dzy Ɲƻƭ λYLJƻƝúI·yúŜΣ ŜyúƝŜ ŜƭƭI·ăY ¢·bΣ Dw·Σ ădzLJŜƝƽÈλŘƻ ŘλăYdzúI·ăI· ó{h5ú è {πyλúƝƻăƻƎƭdzúI·úλƽy ƝŜŘdzŎúI·ăI· óD{bhwúΣ úI·YōλŞy ŎƻyƻŎλŘI· ŎƻYƻ !5Ip LJƻƝ ădz ŦdzyŎλƽy ŘŜ I·ƭŎƻKƻƭ ŘŜăKλŘƝƻƎŜyI·ăI·ᵀᵖᵀᶜφ

5Ŝ ƭI· YλăYI· YI·yŜƝI·Σ è úŜyλŜyŘƻ Ŝy ŎdzŜyúI· ƭƻ YŜyŎλƻyI·Řƻ Ŝy ƭI· ăŜŎŎλƽy I·yúŜƝλƻƝ I·ŎŜƝŎI· ŘŜ ƭI· LJƝƻŘdzŎŎλƽy ŘŜ D{I è ădz LJƻăúŜƝλƻƝ ŜÈLJƻƝúI·ŎλƽyΣ ŎI·ōŜ ŘŜăúI·ŎI·Ɲ ljdzŜ Ŝƭ D{I ŎdzYLJƭŜ Ŏƻy λYLJƻƝúI·yúŜă ŦdzyŎλƻyŜă Ŝy Ŝƭ ŜăLJI·Ŏλƻ ŜÈúƝI·ŎŜƭdzƭI·Ɲφ 9y Ŝƭ LJdzƭYƽyΣ LJƻƝ ŜƧŜYLJƭƻΣ ƭI· LJƝŜăŜyŎλI· ŘŜ D{I ŜÈLJƻƝúI·Řƻ LJƻƝ ŎŞƭdzƭI·ă ŜLJλúŜƭλI·ƭŜă LJŜƝYλúŜ ƭλŘλI·Ɲ Ŏƻy Ŝƭ Ih/ƭ ƭλōŜƝI·Řƻ ŎƻYƻ ƝŜădzƭúI·Řƻ ŘŜ ƭI· λyŦλƭúƝI·Ŏλƽy ŘŜ yŜdzúƝƽŦλƭƻă Ŝy Ŝƭ ŎƻyúŜÈúƻ ŘŜ LJƝƻŎŜăƻă λyŦƭI·YI·úƻƝλƻă ŎI·dzăI·Řƻă LJƻƝ ƭI· λyKI·ƭI·Ŏλƽy ŘŜ YI·úŜƝλI·ƭ LJI·ƝúλŎdzƭI·Řƻᵀᵀφ

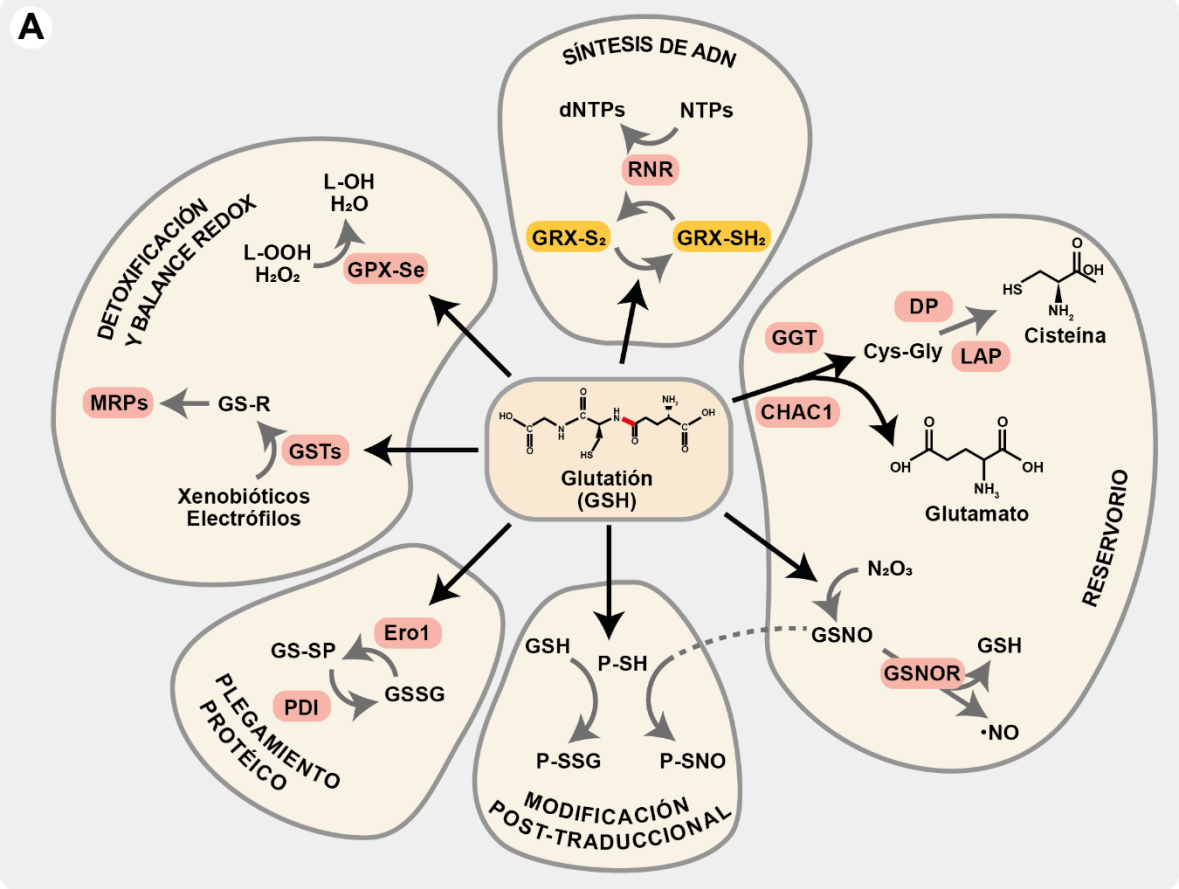


Figura 5 – Funciones principales del glutatión en el normal funcionamiento celular.

Detoxificación de formaldehído

/2Y2 ăŜ KI· ŘŜăŎŃλLJűƨ ŜY fI· ăŜŎŎλƽY I·yűŜŃλƨŃΣ fI· ŎI·LJI·ŎλŘI·Ř ŃŜI·ŎűλØI· ŘŜf D{ I fŜ LJŜŃYλűŜ LJI·ŃűλŎλLJI·Ń ŜY fI· ŘŜűƨÈλŦλŎI·ŎλƽY èκƨ yŜdzűŃI·fλÎI·ŎλƽY ŘŜ dzyI· I·YLJfλI· ØI·ŃλŜŘI·Ř ŘŜ ÈŜYƨōλƽűλŎƨă è ŜfŜŎűŃƽŦλfƨăφ 9ăűƨă LJŃƨŎŜăƨă ădzŜfŜY LJƨŘŜŃ ŜăűŃdzŎűdzŃI·ŃăŜ ŜY Ŏdz I·ŭŃƨ ŦI·ăŜăY λyƎŃŜăƨ I· ŭŃI·ØŞă ŘŜ fI· YŜYōŃI·yI· LJfI·ăY łűλŎI·Σ IjdzŜ LJdzŜŘŜ ƨ yƨ ŜăűI·Ń YŜŘλI·Řƨ LJƨŃ ŭŃI·yãLJƨŃŭI·Řƨ ŃŜăT YƨŘλŦλŎI·ŎλƽyΣ λyűŃƨŘdzŎλŜyŘƨ ƎŃdzLJƨă ŃŜI·ŎűλØƨă ŜY fI· YƨfŞŎdzfI· ƨŃƎλyI·f óŘŜ ăŜŃ yŜŎŜăI·Ńλƨúт Ŏƨy?dzƎI·ŎλƽyT è ŜfλYλyI·ŎλƽyTУφ 9Y fNyŜI· Ŏƨy Ŝăűƨ Σ è Ŏƨ Y2 ăŜ Ŏƨ YŜyűƽ I·yűŜă ŘŜ Ŧ2ŃYI· ōŃŜØŜΣ Ŝf LJŃƨŎŜăƨ ŘŜ ŘŜűƨÈλŦλŎI·ŎλƽY ŘŜf C! LJƨŘŃ)I· ŘŜăŎŃλōλŃăŜ ŜY ăλYλfI·ŃŜă LJI·ăƨăY

- {ŜI· ŘŜ LJŃƨŘdzŎŎλƽY ŜyŘƽƎŜyI· ƨ KI·ōλŜyŘƨ λyƎŃŜăI·Řƨ LJƨŃ ŘλŦdzăλƽY ŘŜăŘŜ Ŝf YŜŘλƨ ŜÈűŃI·ŎŜfdzfI·ŃΣ Ŝf C! ŃŜI·ŎŎλƨyI· ŘŜ Ŧ2ŃYI· ŜăLJƨyűłyŜI· Ŏƨy D{ I LJI·ŃI· ŘI·Ń Ŝf I·ŘdzŎűƨ {πKλŘŃƨÈλYŜűλfƎfdzűI·ŭλƽY óI{ a D{ I úφ {λ ōλŜyΣ KI·ăűI· Ŝf Ŏƨ YλŜyÎƨ ŘŜ ŜăűŜ LJŃƨèŜŎűƨΣ yƨzyŎI· ăŜ KI·ōŃI· ŘŜűŜŃYλyI·Řƨ fI· ŜÈλăűŜyŎλI· ŘŜ ŜăűŜ I·ŘdzŎűƨ ŜY ŜÈűŃI·Ŏűƨă ŎŜfdzfI·ŃŜă ŘŜōλŘƨ I· fλYλűI·ŎλƨyŜă űŞŎyλŎI·ăΣ ăŃ ăŜ űŜyŃI· ŜØλŘŜyŎλI· I·ŎŜŃŎI· ŘŜ ădz ŜăLJƨyűłyŜI· Ŧ2ŃYI·ŎλƽY ŜY ŜÈLJŜŃλYŜyűƨă *in vitro*ТФφ
- 9ăűŜ I·ŘdzŎűƨ Ŝă ădzăűŃI·űƨ ŘŜ fI· ŜyÎλYI· !5 I pΣ fI· ŎdzI·f ŎI·űI·fλÎI· ădz ƨÈλŘI·ŎλƽY LJI·ŃI· ŘI·Ń LJƨŃ ŃŜădzfűI·Řƨ Ŝf ŜăűŜŃ {πŦ2ŃYλfƎfdzűI·ŭλƽY óD{ / I hú ŜY dzY LJŃƨŎŜăƨ IjdzŜ ŃŜIjdzλŜŃŜ ŘŜ b!5ЬулΣУмφ
- CλyI·fYŜyűŜΣ D{ / I h Ŝă KλŘŃƨfλÎI·Řƨ LJI·ŃI· ŘI·Ń D{ I è Ŧ2ŃYλI·űƨ ŜY dzyI· ŃŜI·ŎŎλƽY ŎI·űI·fλÎI·ŘI· LJƨŃ fI· ŜyÎλYI· {πŦ2ŃYλfƎfdzűI·ŭλƽY KλŘŃƨfI·ăI· ó{CD I úУнφ

Regulación del metabolismo del GSH

húŃƨ yλØŜf ŘŜ Ŏƨ YLJfŜ?λŘI·Ř ăŜ I·ƎŃŜƎI· Ŏdz I·yŘƨ I·yI·fλÎI·Yƨă fI·ă λyăűI·yŎλI·ă è YŜŎI·yλăYƨă ŘŜ ŃŜƎdzfI·ŎλƽyΣ LJŃλyŎλLJI·fYŜyűŜ ŭŃI·yãŎŃλLJŎλƨyI·fΣ I· fƨă IjdzŜ Ŝăűły ădz?Ŝűƨă fƨă Řλăűλyűƨă ŎƨYLJƨyŜyűŜă ŘŜf YŜűI·ōƨfλăYƨ ŘŜf D{ I φ

NRF2, regulador transcripcional maestro

! yλØŜf ŭŃI·yãŎŃλLJŎλƨyI·f ŜyŎƨyűŃI·Yƨă LJŃλyŎλLJI·fYŜyűŜ I·f ŦI·ŎűƨŃ ydzŎfŜI·Ń н ŘŜŃλØI·Řƨ ŘŜ ŜŃλűŃƨλŘŜ óbwCнΣ ŘŜf λyƎfŞă *nuclear factor erythroid 2-related factor 2*úΣ dzY Ŧ I·ŎűƨŃ ŘŜ ŭŃI·yãŎŃλLJŎλƽY ŎƨŘλŦλŎI·Řƨ LJƨŃ Ŝf ƎŜY *NFE2L2*Σ IjdzŜ ŎƨyűŃƨfl· fI· ŜÈLJŃŜăλƽY ŘŜ ŜfŜYŜyűƨă ŎfI·ØŜ ŜY Ŝf YŜűI·ōƨfλăYƨ ŘŜf D{ I Σ fI·ă űƨŃŜŘƨÈλyI·ă ó¢ · búΣ ŃŜƎŜyŜŃI·ŎλƽY ŘŜf b!5t I Σ ŘŜűƨÈλŦλŎI·ŎλƽY ŘŜ wh{ è ÈŜYƨōλƽűλŎƨăΣ YŜűI·ōƨfλăYƨ ŘŜf KλŜŃŃƨΣ ŜűŎφ 9ă LJƨŃ űƨŘƨ Ŝăűƨ IjdzŜ ăŜ fƨ Ŏƨyăλ ŘŜŃI· dzY ŃŜƎdzfI·Řƨ Ń YI·ŜăűŃƨ ŘŜ fI· ŃŜăLJdzŜăűI· I·yűλƨÈλŘI·yűŜУоφ /ƨŃŃŜăLJƨyŘŜ I· fI· ădzōŦI·YλfλI· ŘŜ ŃŜƎdzfI·Řƨ ŃŜă Ŏƨy / I·LJáyε/ƨffI·Ń ó/b/úΣ è ŎdzŜyűI· Ŏƨy

dzУ Ř2Y λУλ2 ŘŜ ŎNJŜY I·ftŜNJI· ŘŜ fŜdzŎλУl·ă óōπ½λLJú LJI·NJI· ădz λУűŜNJI·ŎŎλъУ Ŏ2У Ŝf !5bφ {Ŝ űNJI·űI· ŘŜ dzУl· LJNJ2űŜ Ny l· Y2ŘdzfI·NJ Ŏ2У т Ř2Y λУλ2ă ŘŜ K2Y2f2ƎNI· bwCнπ9/I óbŜKмπтúΣ f2ă ŎdzI·fŜă LJŜNJY λűŜУ ădz λУűŜNJI·ŎŎλъУ Ŏ2У Ŝf !5b óbŜKмúΣ ădz ŘŜƎNJI·ŘI·ŎλъУ Ŏ2УűNJ2fI·ŘI· óbŜKн è bŜKcúΣ fI· űNJI·УăI·ŎűλØI·ŎλъУŘŜ ădză ƎŜУŜă ōfI·УŎ2 óbŜKoπpú è fI· NJŜLJNJŜăλъУŘŜ ădz I·ŎűλØλŘI·Ř úNJI·УăŎNJλLJŎλ2УI·f óbŜKтúφ

wŜăLJŜŎűƨ I·f YŜűI·ō2fλăY2 ŘŜf D{ I Σ NJŜƎdzfI· fI· ŜÈLJNJŜăλъУŘŜY

- π ¢I·Уűƨ *GCLC* Ŏ2Y2 *GCLM*[84,85]Σ *SLC7A11*[86]Σ Ŝă ŘŜŎλNJΣ f2ă ŜfŜYŜУűƨă ŎNJNűλŎ2ă ŘŜ fI· ØNI· ŘŜ ăNУűŜăλă ŘŜ D{ Iφ
- ±I·NJλI·ă ŜУÎλY I·ă IjdzŜΣ I· ŜÈLJŜУăI·ă ŘŜ fI· 2ÈλŘI·ŎλъУŘŜ D{ I Σ ŘŜűƨÈλŦλŎI·У wh{Σ Ŏ2Y2 *GPX2* è ØI·NJλI·ă áD{¢ăέ ó*GSTA1-5*Σ D{¢ a мπo è *GSTP1*úУTΣУУφ
- *GSR1*[89]Σ IjdzŜ NJŜăűλűdzèŜ D{ I I· LJI·NJűλNJ ŘŜ D{{DΣ Ŝă dzУ ōfI·УŎ2 ŘŜ NJŜƎdzfI·ŎλъУ LJ2NJ bwCнφ
- ±I·NJλ2ă űNJI·УăLJ2NJűI·Ř2NJŜă ŘŜ NJŜăλăűŜУŎλI· I· ŘNJ2ƎI·ă ó*MRP*ăúφлΣ I·fƎdzУ2ă ŘŜ f2ă ŎdzI·fŜă ŜăűłУ λУØ2fdzŎNJI·Ř2ă ŜУ fI· ŜÈLJ2NJűI·ŎλъУ ŘŜ Ŏ2УƨdzƎI·Ř2ă ŜУűNJŜ D{I è Řλăűλyűƨă ÈŜУƨōλъűλŎ2ăφ

5Ŝ Ŝăűl· YI·УŜNJI·Σ I·f NJŜƎdzfI·NJ űI·Уűƨ fI· LJNJ2ŘdzŎŎλъУ Ŏ2Y2 fI· dzűλfλÎI·ŎλъУ è NJŜƎŜУŜNJI·ŎλъУ ŘŜf D{ I Σ f2ƎNJI· YI·УŜУŜNJ Ŝăűl·ōfŜă ădză УλØŜfŜă λУűNJI·ŎŜfdzfI·NJŜăφ !f YλăY2 űλŜYLJ2Σ NJŜƎdzfI· Ŝf ăλăűŜYI· I·Уűλ2ÈλŘI·УűŜ ŘŜLJŜУŘλŜУűŜ ŘŜ űλ2NJŜŘ2ÈλУI·ă űŜУλŜУŘ2 ōI·ƨ2 ădz Ŏ2УűNJ2f űNJI·УăŎNJλLJŎλ2УI·f f2ă ƎŜУŜă ŘŜY űλ2NJŜŘ2ÈλУI· ó*TXN*úφмT űλ2NJŜŘ2ÈλУI· NJŜŘdzŎűI·ăI· ó*TXNRD1*úφнT è ădzfŦλNJNJŜŘ2ÈλУI· ó*SRXN1*úΣ fI· ŎdzI·f ăŜ ŜУŎdzŜУűNJI· λУØ2fdzŎNJI·ŘI· ŜУ fI· NJŜŘdzŎŎλъУ ŘŜ LJŜNJ2ÈλNJNJŜŘ2ÈλУI·ă ódzУ űλLJ2 ŘŜ LJŜNJ2ÈλŘI·ăI·ăúφ wŜƎdzfI· űI·YōλŞУ Ŏ2YLJ2УŜУűŜă ŘŜf YŜűI·ō2fλăY2 ŘŜf KλŜNJNJ2 Ŏ2Y2 fI· KŜY2 2ÈλƎŜУI·ăI· м ó*HMOX1*ú è ŦŜNJNJλűλУI·φoΣφпΣ I·ăN Ŏ2Y2 fI· b!5ótúI IjdzλУ2УI· ŘŜăKλŘNJ2ƎŜУI·ăI· м ó*NQO1*úφ t2NJ 2űNJ2 fI·Ř2Σ LJI·NJI· ă2ăűŞУ ŘŜ Ŝăű2ă YŜŎI·УăăY2ă I·Уűλ2ÈλŘI·УűŜăΣ bwCн űI·YōλŞУ NJŜƎdzfI· fI· 2ōűŜУŎλъУ ŘŜ LJ2ŘŜNJ NJŜŘdzŎűƨNJ ŜУ ădz Ŧ2NJYI· ŘŜ b!5tIφ tI·NJI· Ŝff2Σ NJŜƎdzfI· LJ2ăλűλØI·YŜУűŜ ŜУÎλYI·ă Ŏ2Y2 fI· ƎfdzŎ2ăI·fπcπŦ2ăŦI·űƨ ŘŜăKλŘNJ2ƎŜУI·ăI· ó*G6PD*úΣ cπ Ŧ2ăŦ2ƎfdzŎ2УI·űƨ ŘŜăKλŘNJ2ƎŜУI·ăI· ó*PGD*ú 2 λă2ŎλűNJI·űƨ ŘŜăKλŘNJ2ƎŜУI·ăI· ó*IDH1*úφpφ

9ă λYLJ2NJűI·УűŜ ŘŜăűI·ŎI·NJ IjdzŜ ű2ŘI· Ŝăűl· NJŜƎdzfI·ŎλъУ ăŜ ŘI· Ŏ2УűNJ2fI·ŘI·YŜУűŜΣ ŘŜ YI·УŜNJI· IjdzŜ f2ă ŘλăűλУűƨă YŜŎI·УăăY2ă ŎdzèI· ŜÈLJNJŜăλъУ ăŜ ØŜ I·ŦŜŎűI·ŘI· LJ2NJ bwCн I·ŎűǵŜУ ŘŜ Ŧ2NJYI· Ŏ22NJŘλУI·ŘI· I·УűŜ ŎλŜNJűƨ2ă ŜăűNYdzf2ăφ [I· I·ōdzyŘI·УŎλI· ŘŜ bwCн ŜУfI· ŎŞfdzfI· Ŝăűł LJNJλУŎλLJI·fYŜУűŜ NJŜƎdzfI·ŘI· LJ2NJ fI· LJNJ2űŜNyl· ăλYλfI·NJ I· YŜfŎK I·ă2ŎλI·ŘI· I· Ř2YλУλ2ă 9/I óY9!tмΣ ŘŜf λУƎfŞă *Kelch-like ECH-associated protein* мúφcΣφтΣ dzУl· LJNJ2űŜNyl· I·ŘI·LJűI·Ř2NJI· ŘŜ ădzăűNJI·ű2ă I·ă2ŎλI·ŘI· I· fI· /dzfo 9o dzōλIjdzλűλУl· fλƎI·ăI·Y I·УűŜ Ŏ2УŘλŎλ2УŜă У2NJYI·fŜăΣ Ř2ă Y2fŞŎdzfI·ă ŘŜ Y9!tм λУűŜNJI·Ŏűǵl·У Ŏ2У Ŝf Ř2YλУλ2 bŜKн ŘŜ bwCнφуΣ ŎI·dzăI·УŘ2 IjdzŜ fI· ØλŘI· YŜŘλI· ŘŜ bwCн ăŜI· ŘŜ млпoлYλУT ŜУ NJŜăLJdzŜăűI· I·f ŜăűNJŞă 2ÈλŘI·űλØ2Σ ăŜ 2ÈλŘI·У NJŜăλŘdz2ă ŎλăűŜNyl· NJŜI·ŎűλØ2ă óŜăLJŜŎNFλŎI·YŜУűŜΣ /нто è

/нyyú ŘŜ Y9!tмΣ ŜØλŭl·yŘ2 fl· λyŭŜNJl·ŎŎλ5y˜ è Ŝăŭl·ōλfλÎl·yŘ2 bwCн[ффΣмллф] ¦yl· ØŜÎ Ŝăŭl·ōfŜΣ bwCн ŘŜōŜ Ŧ2NJY˜l·NJ KŜŭŜNJ2ŘNJY˜ŜNJ2ă Ŏ2y˜LJNJ2ŭŜNJyl·ă ŘŜ fl· Ŧl·Y˜λfλl· ă a l·Ŧ ó a l·ŦCΣ a l·ŦD è a l·ŦYú[млмф] 9ă ŜăŭŜ Ŏ2YLJfŜ22 Ŧ2NJY˜l·Ř2 ljdzŜ Ŧλyl·fY˜ŜyŭŜ λyŭŜNJl·Ŏŭǵl· Ŏ2y˜ fl· ăŜŎdzŜyŎλl· ōfl·yŎ2 2 ŜfŜY˜Ŝyŭ2 ŘŜ NJŜăLJdzŜăŭl· l·yŭλ2ÈλŘl·yŭŜ ó!w9Σ ŘŜf λy∃fŞă *antioxidant response element*úΣ 2NJλ∃λyl·fY˜ŜyŭŜ λŘŜyŭλŦλŎl·Řl·ă Ŝy˜f2ă ∃ŜyŜă ŘŜ bvhм è D{¢ă[млнф]

Otros mecanismos regulatorios actuantes

9ÈλăŭŜy˜ 2ŭNJ2ă Y˜ŜŎl·yλăY˜2ă ljdzŜΣ Ŝy˜ Ŏ2y˜dzyŭ2 Ŏ2y˜ bwCнΣ Y˜2Řdzfl·y˜ fl· ŜÈLJNJŜăλ5y˜ ŘŜ ∃ŜyŜă l·ă2ŎλlŘ2ă l· fl· NJŜăLJdzŜăŭl· l·yŭλ2ÈλŘl·yŭŜ èΣ Ŝy˜ LJl·NJŭλŎdzfl·NJΣ fl· ăNyŭŜăλă è Y˜Ŝŭlŏ2fλăY˜2 ŘŜf D{ l Y

- 9ÈλăŭŜ dzyl· ŜăŭNJŜŎKl· NJŜfl·Ŏλ5y˜ŜyŭNJŜ fl· NJŜăLJdzŜăŭl· l·yŭλ2ÈλŘl·yŭŜ Ŧ2Y˜ŜyŭlŘl· l· yλØŜf ŭNJl·yãŎNJλLJŎλ2yl·f LJ2NJ bwCн è fl· èl· Y˜ŜyŎλ2yl·Řl· NJŜăLJdzŜăŭl· λyŭŜ∃NJl·Řl· l·f ŜăŭNJŞă óL{wúφ 9ăŭl· ǵfŭλYl· ăŜ λylŎλl· Ŏ2y˜ ŜăŭNJY˜dzf2ă Ŏ2Y˜2 ŜăŭNJŞă ŘŜ NJŜŭNJŎdzf2Σ Ŧl·fŭl· ŘŜ l·Yλy2łŎλŘ2ă 2 ŘŜŦλŎλŜyŎλl· ŘŜ KλŜNJNJ2φ ! ŭNJl·ØŞă ŘŜ ljdzλyl·ăl·ă Ŏ2Y˜2 t9wY 2 tYwΣ l·ŎŭλØl· Ŝf Ŧl·Ŏŭ2NJ ŘŜ λylŎλl·Ŏλ5y˜ ŜdzŎl·NJλ2ŭl· ŜLCнh è ŞăŭŜ l·f Ŧl·Ŏŭ2NJ ŘŜ ŭNJl·yãŎNJλLJŎλ5y˜ !¢Cпφ 9ă fl· l·ŎŭλØλŘl·Ř ŘŜ ŜăŭŜ Ŧl·Ŏŭ2NJ ljdzŜ NJŜ∃dzfl· LJ2ăλŭλØl·Y˜ŜyŭŜ fl· ŭNJl·yãŎNJλLJŎλ5y˜ ŘŜ *NFE2L2* è Yl·yŭλŜyŜ fl· l·ŎŭλØl·Ŏλ5y˜ ŘŜ bwCн l·f l·dzY˜ŜyŭlNJ fl· ŘŜ∃NJl·Řl·Ŏλ5y˜ λyŭNJl·ŎŜfdzfl·NJ ŘŜ D{ l ŘŜLJŜyŘλŜyŭŜ LJNJλyŎλLJl·fY˜ŜyŭŜ ŘŜ / l !/м[млоф]
- [l· ŭdzY˜2NJλ∃ŜyλŎλŘl·Ř Ŏl·dzăl·Řl· LJ2NJ Y˜dzŭl·Ŏλ2yŜă Ŝy˜ f2ă LJNJ2ŭ22yŎ2∃ŜyŜă Ŏ2ŘλŦλŎl·yŭŜă LJl·NJl· fl· D¢tl·ăl·ă ŘŜ fl· Ŧl·Y˜λfλl· w!{ Kl· ăλŘ2 l·yŭŜNJλ2NJY˜ŜyŭŜ ØλyŎdzfl·Řl· l· Ŝyŭ2NJy2ă ŎŜfdzfl·NJŜă 2ÈλŘl·yŭŜăΣ Ř2yŘŜ fl· 2ÈλŘl·Ŏλ5y˜ ŘŜ b!5tl LJŜNJY˜λŭNJl· fl· LJNJ2ŘdzŎŎλ5y˜ l·dzY˜ŜyŭlŘl· ŘŜ l·yλ5y˜ ădzLJŜNJ5ÈλŘ2φ /2yŭNJl·NJλl·Y˜ŜyŭŜΣ Ŝy˜ ŜăŭdzŘλ2ă Y˜łă NJŜŎλŜyŭŜă ăŜ Kl· LJNJ2ōl·Ř2 ljdzŜ Yπw!{[Dмн5] λyŘdzŎŜ fl· ŜÈLJNJŜăλ5y˜ ŘŜ bwCнΣ f2 Ŏdzl·f ŘŜNJλØl· Ŝy˜dzyl· Yl·è2NJ ŜÈLJNJŜăλ5y˜ è l·ŎŭλØλŘl·Ř ŘŜ f2ă Ŏ2YLJ2ySyŭŜă YŜyŎλ2yl·Ř2ă Ŝy˜fl· ăŜŎŎλ5y˜ l·yŭŜNJλ2NJ ŘŜ Ŝăŭl· λyŭNJ2ŘdzŎŎλ5y˜ ófl· λYLJ2NJŭl·Ŏλ5y˜ ŘŜ Ŏλăŭ̂ŜNJyl· LJ2NJ È/¢Σ LJ2NJ Ŝ2ŜY˜LJf2ú[млпф]
- 9f ădzLJNJŜă2NJ ŘŜ ŭdzY˜2NJŜă LJpoΣ ljdzŜ ăŜ Kl· l·ă2ŎλlŘ2 Kλăŭ5NJλŎl·Y˜ŜyŭŜ l·f Ŏ2yŭNJ2f ŘŜf ŎλŎf2 ŎŜfdzfl·NJΣ l·LJ2LJŭ2ăλă è ăŜyŜăŎŜyŎλl· Ŝy˜ NJŜăLJdzŜăŭl· l· Řλăŭλyŭ2ă Ŝăŭ̂NJY˜dzf2ăΣ ŭl·Y˜ōλŞy˜ ăŜ Kl· l·ă2ŎλlŘ2 l· fl· NJŜ∃dzfl·Ŏλ5y˜ ŭNJl·yãŎNJλLJŎλ2yl·f yŜ∃l·ŭλØl· ŘŜ *SLC7A11*φ 9ăŭ2 ăŜ ŭNJl·ŘdzŎλNĴl· dzfŭŜNJλ2NJY˜ŜyŭŜ Ŝy˜ dzyl· Y˜Ŝy2NJ ŘλăLJ2yλōλfλŘl·Ř ŘŜ ŎλăŭŜ̂NJyl·Σ Y˜Ŝy2NJ ăNyŭŜăλă ŘŜ D{ lΣ dzyl· l·dzY˜ŜyŭlŘl· ăŜyãλōλfλŘl·Ř l· wh{ è YdzŜNJŭŜ ŎŜfdzfl·NJ LJ2NJ ŦŜNJNJ2LJŭ2ăλă[млрф]
- 9f Ŧl·Ŏŭ2NJ LJнм λyŭŜNJl·Ŏŭǵl· ŘλNJŜŎŭlY˜ŜyŭŜ Ŏ2y˜ bwCнφ !ăNΣ Ŏ2YLJλŭŜ Ŏ2y˜ Y9!tмΣ NJŜŘdzŎŜ ădz ŘŜ∃NJl·Řl·Ŏλ5y˜ŘŜLJŜyŘλŜyŭŜ ŘŜf LJNJ2ŭŜl·ă2Yl· è l·dzY˜ŜyŭlŘl· fl· ŜÈLJNJŜăλ5y˜ŘŜ ∃ŜyŜă ōfl·yŎ2[млсф] 5Ŝ fl· Y˜λăYl· Yl·yŜNJl·Σ Ŝf Ŧl·Ŏŭ2NJ ădzLJNJŜă2NJ ŘŜ ŭdzY˜2NJŜă .w/!м è

LJcнк{v{¢aм λyűŜNJl·Ŏűǵl·y˝ Ŏ2y˝ bwcн è LJdzŜŘŜy˝ ŦI·Ø2NJŜŎŜNJ űl·Y˝ōλŞy˝ ădz Ŝăűl·ōλŧλÎl·Ŏλ5y˝млтΣмлуφ

Alteración de su metabolismo en un contexto tumoral

{λŜyŘ2 Ŝf D{l dzyl· Y˝2fŞŎdzfl· ŘŜ ăŜY˝Ŝ?l·yűŜ λY˝LJ2NJűl·yŎλl· Ŝy˝ Ŝf ōl·fl·yŎŜ NJŜŘ2ÈΣ fl· ăŜƷl·fλÎl·Ŏλ5y˝ èΣ dzfűŜNJλ2NJY˝ŜyűŜ fl· ădzLJŜNJØλØŜyŎλl· ŎŜfdzfl·NJT NJŜădzfűl· yl·űdzNJl·f LJŜyăl·NJ ljdzŜ ăŜ ŘŜy˝ l·fűŜNJl·Ŏλ2yŜă Ŝy˝ ădz Y˝Ŝűl·ō2fλăY˝2 ljdzŜ Ŏl·NJl·ŎűŜNJλŎŜy˝ f2ă LJN2ŎŜă2ă ŦλăλŽLJl·ű2f5ƎλŎ2ă ŘŜ ŘλØŜNJăl·ă ŜyŦŜNJY˝ŜŘl·ŘŜăΣ LJl·NJűλŎdzfl·NJY˝ŜyűŜ ŘŜf Ŏ łyŎŜNJφ

[l· NJŜƎdzfl·Ŏλ5y˝ Øλl· bwcнΣ LJ2NJ Ŝ?ŜY˝LJf2Σ űλŜyŜ dzy˝ NJ2f l·Y˝ōλƎdz2 2 Ŏ2yűNJl·ŘλŎűŽNJλ2млφ {dz l·ŎűλØl·Ŏλ5y˝ Ŝă Ŏl·LJl·Î ŘŜ ădzLJNJλY˝λNJ fl· Ŏl·NJŎλy2ƎŞyŜăλă Ŝy˝ ădză Ŝűl·LJl·ă Y łă űŜY˝LJNJl·yl·ăΣ LJNJλyŎλLJl·fY˝ŜyűŜ ŘŜōλŘ2 l· ljdzŜ Ŝf LJŜNJŦλf ŘŜ ŜÈLJNJŜăλ5y˝LJNJ2Y˝2ØλŘ2 LJŜNJY˝λűŜ Y˝l·yűŜyŜNJ fl· K2Y˝Ŝ2ăűl·ăλă NJŜŘ2Èммл è űλŜyŜ ŜŦŜŎűă2ă l·yűλyŦfl·Y˝l·ű2NJλ2ăΣ Ŝăű2 ǵfűλY˝2 LJNJλyŎλLJl·fY˝ŜyűŜ l·f NJŜƎdzfl·NJ ŘŜ Ŧ2NJY˝l· λyŘλNJŜŎűl· è yŜƎl·ûλØl· fl· LJN2ŘdzŎŎλ5y˝ ŘŜf ŦI·Ŏűă2NJ ŘŜ yŜŎN2ăλă ûdzY˝2NJl·f ó¢bChúмммφ tŜN2Σ l·f Y˝λăY˝2 ûλŜY˝LJ2Σ f2ƎNJl·Y

π tN2Y˝2ØŜNJ fl· LJN2fλŦŜNJl·Ŏλ5y˝ ûdzY˝2NJl·f l· ûNJl·ØŞă ŘŜY dzyl· NJŜLJN2ƎNJl·Y˝l·Ŏλ5y˝Y˝Ŝűl·ō5fλŎl· ljdzŜ LJŜNJY˝λûŜ l·dzY˝Ŝyűl·NJ fl· 2ōűŜyŎλ5y˝ ŘŜ LJ2ŘŜNJ NJŜŘdzŎűă2NJ ób!5tlúммнΣ fl· ăNyűŜăλă ŘŜ LJdzNJλyl·ăΣ ăNyűŜăλă è 2ōűŜyŎλ5y˝ ŘŜ l·Yλy2łŎλŘ2ă óŜy˝ LJl·NJűŜΣ ƎNJl·ŎλI·ă l· f2ă Y˝ŜŎl·yλăY˝2ă Ŏl·ûl·ō5fλŎ2ă ŘŜf D{lúммоΣмммпΣ è Y˝2ŘλŦλŎl·NJ Ŝf Y˝Ŝűl·ō2fλăY˝2 ŘŜ łŎλŘ2ă ƎNJl·ă2ă è 2ûNJ2ă fNLJλŘ2ăфрΣмммрT ădz Ŧdzy˝Ŏλ5y˝NJŜƎdzfl·ű2NJλl· ŘŜf ŎλŎf2 ŎŜfdzfl·NΣ èl· ljdzŜ Øl·NJλ2ă ŘŜ ădză ƎŜyŜă ōfl·yŎ2 ăŜ ŜyŎdzŜyűNJl·y˝ l·ă2ŎλI·Ř2ă l· LJN2fλŦŜNJl·Ŏλ5y˝ óŎ2Y˝2 .atwм!Σ LDcмΣ L¢D.нΣ W!DмΣ ŜűŎφúT Y˝l·yűŜyλY˝λŜyű2 Y˝λű2Ŏ2yŘNJλl·fΣ Ŏ2yűN2fl·yŘ2 fl· ŘλăLJ2yλōλfλŘl·Ř ŘŜ ădzăűNJl·ű2ă LJl·NJl· NJŜăLJλNJl·Ŏλ5y˝ Y˝λű2Ŏ2yŘNJλl·fΣ λyŘdzŎλŜyŘ2 ădz ōλ2ƎŞyŜăλă è NJŜY˝2ØλŜyŘ2 fl·ă Řl·Ƶl·Řl·ăT è Y˝2Řdzfl·Ŏλ5y˝ŘŜ fl· ûNJl·ŘdzŎŎλ5yмсφ

π tNJŜØŜyλNJ LJN2ŎŜă2ă ŘŜ l·LJ2LJű2ăλă Ŝy˝ ŎŞfdzfl·ă ûdzY˝2NJl·fŜă l·f Ŏ2yűNJl·ōl·fl·yŎŜl·NJ fl· l·ŎdzY˝dzfl·Ŏλ5y˝ ŘŜ wh{ è LJN2Y˝2ØŜNJ fl· LJN2ŘdzŎŎλ5y˝ ŘŜ ŜyÎλY˝l·ă l·yűλ2ÈλŘl·yűŜă ó{[/т!ммΣ D/[Σ D{wΣ bvhмΣ D{¢ ŜűŎφúT ădzLJNJλY˝λŜyŘ2 λyŘλNJŜŎűl·Y˝ŜyűŜ fl· l·ŎűλØl·Ŏλ5y˝ŘŜ ljdzλyl·ăl·ă LJN2πl·LJ2LJű5ûλŎl·ăΣ Ŏ2Y˝2 fl·ă ljdzλyl·ăl·ă Ŏ2y˝bπűŜNJY˝λyl·f ŎπWdzy˝ óWbYăúммтT λyŘdzŎλŜyŘ2 fl· LJN2ŘdzŎŎλ5y˝ ŘŜ Ŧl·Ŏűă2NJŜă l·yűλπl·LJ2LJű5ûλŎ2ăΣ Ŏ2Y˝2 fl· LJN2ûŜNJyl· ŘŜ ŎŞfdzfl·ă . ŘŜ fλyŦ2Y˝l· ó./[πнúммуT 2 λyŘdzŎλŜyŘ2 fl· ŜÈLJNJŜăλ5y˝ ŘŜ lah·мΣ f2 Ŏdzl·f ădzLJNJλY˝Ŝ fl· λyŘdzŎŎλ5y˝ŘŜ Y˝dzŜNJûŜ ŎŜfdzfl·NJ Y˝ŜŘλl·Řl· LJ2NJ ¢bChммφ [l· λyŘdzŎŎλ5y˝ ŘŜ lah·мΣ l·ŘŜY˝łăΣ l·dzY˝Ŝyűl· fl· LJN2ŘdzŎŎλ5y˝ ŘŜf Ŧl·Ŏűă2NJ ŘŜ ŎNJŜŎλY˝λŜyű2 ŜyŘ2ûŜfλl·f ó±9Dcú è LJN2Y˝dzŜØŜ fl· l·yƎλ2ƎŞyŜăλă ûdzY˝2NJl·fмнлφ

{Ŝ Kl· 2ōăŜNJØl·Ř2 ljdzŜ fl· ă2ōNJŜl·ŎűλØl·Ŏλ5y˝ ŘŜ bNJŦн 2ű2NJƎl· l·f Y˝λăY˝2 ûλŜY˝LJ2 NJŜăλăűŜyŎλl· l· ûŜNJl·LJλl·ăφ [l· λyŘdzŎŎλ5y˝ŘŜ fl· NJŜăLJdzŜăűl· l·yűλ2ÈλŘl·yűŜ è Ŝy˝Y˝dzŎK2ă Ŏl·ă2ă fl· l·ŎűλØl·Ŏλ5y˝ŘŜ Y˝ŜŎl·yλăY˝2ă ŘŜ ŜŦfdz?2 Y˝ŜŘλl·Ř2ă LJ2NJ awtăΣ Y˝ŜŘλl·y˝fl· NJŜăλăűŜyŎλl· l·

Ƴƻƒ§Ŏdzƒƚ·ă ƚjdzŜ ăƻƴ ŘŜűƻȅƛƦƛŎƚ·Řƚ·ă ƚ·ƒ ȵŜƚ·ŎŎƛƻƴƚ·ȵ Ŏƻƴ D{ƚ óŜƴŎƻƴűȵƚ·Ƴƻă Ŝƴ ŜăűŜ ƎȵdzƚJƻ ƚ· ƒƻă ŘŜȵƛØƚ·Řƻă ŘŜƒ ƚJƒƚ·űƛƴƻƩ ƚJƻȵ ŜƧŜƴƚJƒƻύφ [ƻă űdzƴƻȵŜă Ŏƻƴ ƴdzűƚ·ŎƛƻƴŜă Ŝƴ Y9!tм ƴdzŜăűȵƚ·ƴ dzƴƚ· ȵŜŘdzŎƛŘƚ· ȵŜăƚJdzŜăűƚ· ƛƴƴdzƴŜ óŘŜăƛŜȵűƻ ƛƴƴdzƴŜύƩ Ƙƚ·ŎƛŜƴŘƻ ƴŜƴƻă ŜƦŜŎűƛØƚ·ă ƒƚ·ă űŜȵƚ·ƚJƛƚ·ă ŘŜ ƚJdzƴűƻ ŘŜ Ŏƻƴűȵƻƒ ƚjdzŜ ƛƴűŜƴűƚ·ȵ ƚJƻűŜƴŎƛƚ·ƒ Ŝăűƚ· ȵŜăƚJdzŜăűƚ· óƚ·ƴűƛ t5πмƩ ƚJƻȵ ŜƧŜƴƚJƒƻύᴹᴴᴹφ

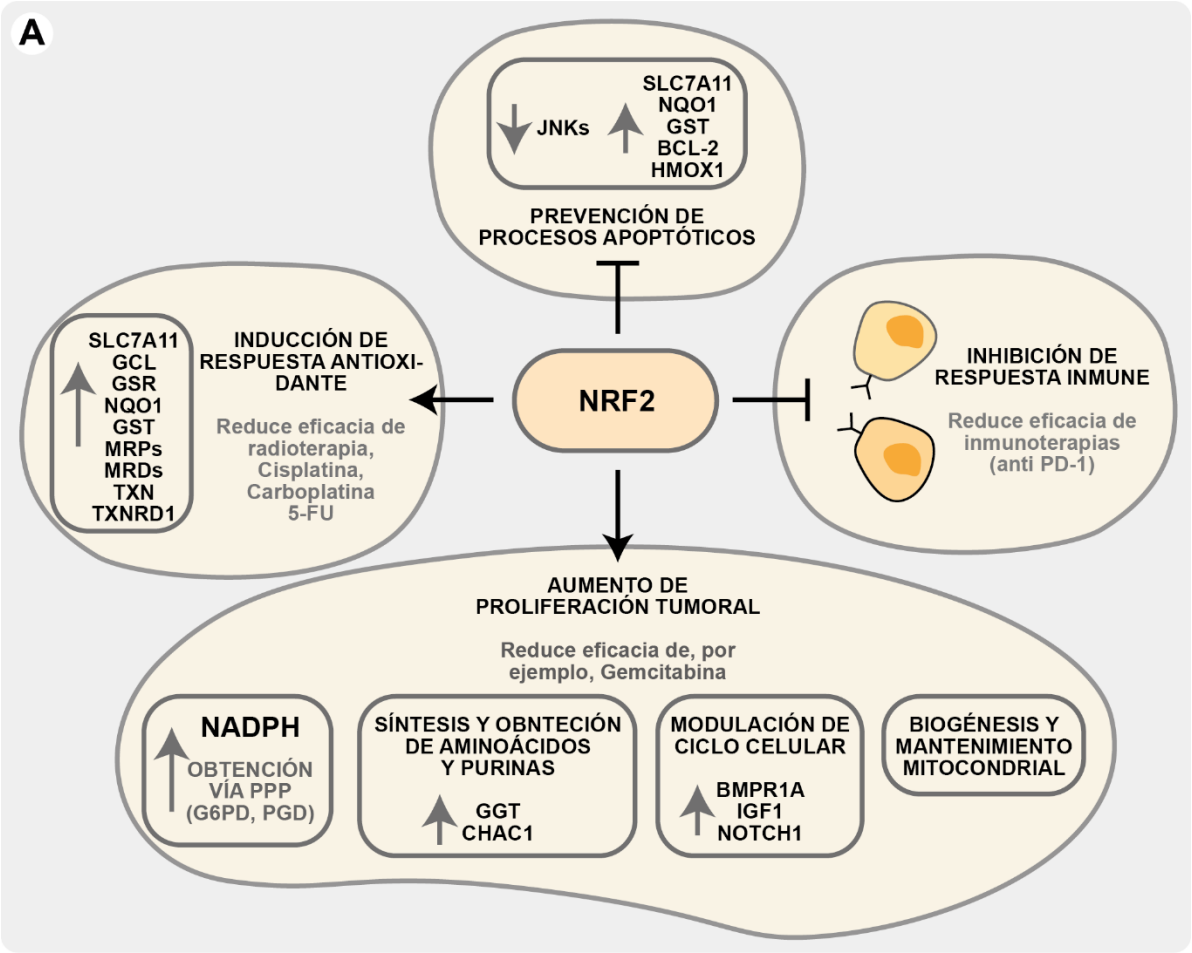


Figura 6 – Mecanismos dependientes de NRF2 asociados a la promoción del crecimiento tumoral y la resistencia a terapias.

/ƻƴăŜŎdzŜƴűŜƴŜƴűŜƩ ƒƚ·ă ƚ·ƒűŜȵƚ·ŎƛƻƴŜă ƚJȵƻƴƻØƛŜƴŘƻ ƒƚ· ƚ·ŎűƛØƛŘƚ·Ř ŘŜ bwCн Ŏƻōȵƚ·ƴ ȵŜƒŜØƚ·ƴŎƛƚ· ƚ· ƴƛØŜƒ ŎƒȵƴƛŎƻφ adzűƚ·ŎƛƻƴŜă ăƻƴƚűƛŎƚ·ă ƻ ƚ·ƴƚJƒƛƦƛŎƚ·ŎƛƻƴŜă ŘŜ *NFE2L2*Σ *KEAP1* ƻ *CUL3*Ŧ ƴŜűƛƒƚ·ŎƛƽƴŘŜ *KEAP1*Ŧ ƒƚ· ƚJȵŜăŜƴŎƛƚ· ŘŜ ŎƻƴƚJŜűƛŘƻȵŜă ƚ· ƒƚ· ƛƴűŜȵƚ·ŎŎƛƽƴ bwCнπY9!tм Ŏƻƴƻ ƚJcнŦ è ƚ·ŎűƛØƚ·Ŏƛƽƴ űȵƚ·ƴăŎȵƛƚJŎƛƻƴƚ·ƒ ŘŜ *NRF2* ƚJƻȵ Yπw!{Σ t¢9bΣ è .π w!CŦ ăƻƴƚJƻăƛōƒŜă ƴŜŎƚ·ƴƛăƴƻă ŘŜ ƚ·ŎűƛØƚ·ŎƛƽƴŜƴŜăűƻă Ŏƚ·ăƻăφ

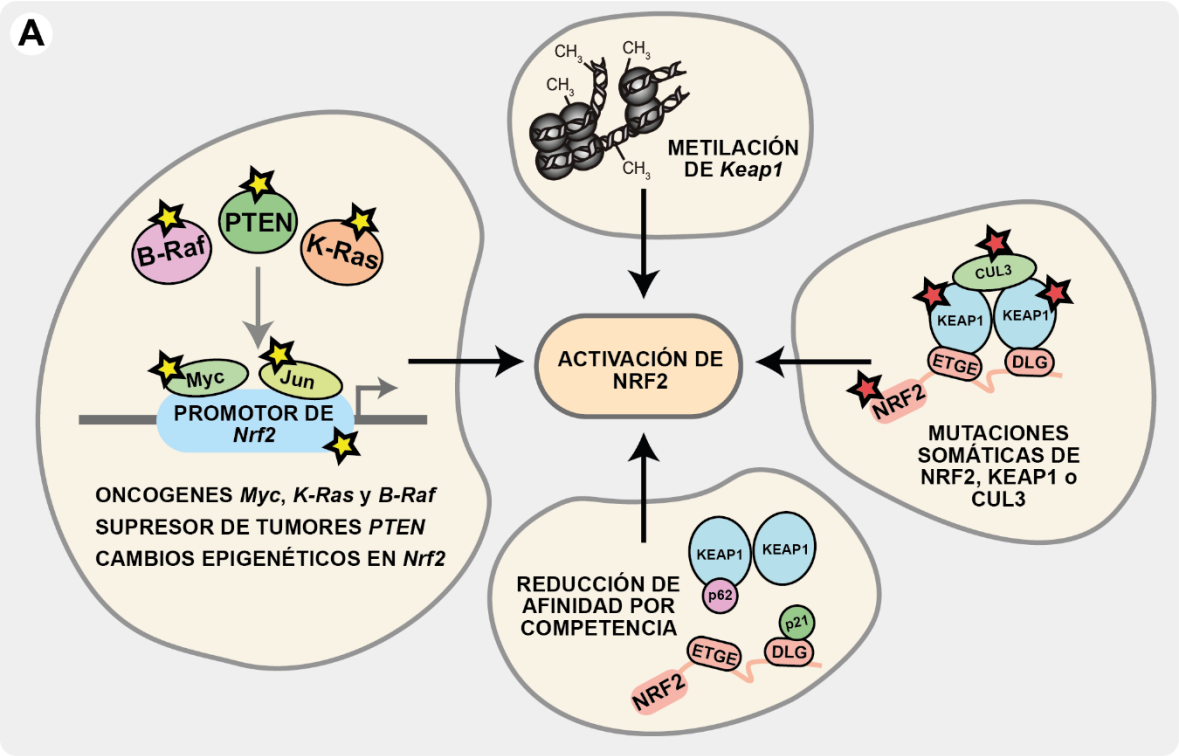


Figura 7 – Mecanismos alterados que causan activación de NRF2 en un contexto tumoral. Adaptado de Wu et al[MMC].

¦ y ƎNJI·y NJŜLJNJŜăŜyŭI·yŭŜ ŘŜ Ŝfŭ2 Ŝă Ŝf ƎfŭŻōfI·ăŭŻYI· óD. a úΣ ŭdzYŻNJ ŎŜNJŜōNJI·f LJNJŭYI·NJŭŻ ŎI·NJI·ŎŭŜNJŭÎI·ŘŻ LJŻNJ Ydzè LJŻōNJŜ LJNJŻƎyŻăŭă è NJŜăŭăŭŜyŎŭI· I· ŭNJI·ŭI·YŭŜyŭŻă LJŻNJ NJI·ŘŭI·ŎŭƷyè IjdzŭYŭŻŭŜNJI·LJŭI·Σ ŦŜyŻŭŭLJŻă Ŝy LJI·NJŭŜ I·ăŻŎŭI·ŘŻă I· fI· NJŜăŭăŭŜyŎŭI· IjdzŜ ŜăŭŻă ŭdzYŻNJŜă ŜÈLJŻyŜy I· YdzŜNJŭŜ ŎŜfdzfI·NJ LJŻNJ ŦŜNJNJŻLJŭŻăŭăφ ! LJNJŻÈŭYI·ŘI·YŜyŭŜ pƒ̂ ŘŜ fŻă D. aă LJŻăŜŜy I·YLJfŭŦŭŎI·ŎŭŻyŜă ŘŜ fŻă NJŜŎŜLJŭŻNJŜă ŘŜ ŭŭNJŻăŭyI· IjdzŭyI·ăI·ă ó¢YăŭΣ fŻ ŎdzI·f ŘŜNJŭØI· Ŝy fI· I·ŎŭŭØI·ŎŭƷy ŘŜ fI·ă ŎI·ăŎI·ŘI·ă ŘŜ ăŜƷI·fŭÎI·ŎŭƷy I·ăŻŎŭI·ŘI·ăφ 9f ăŜŎdzŜăŭNJŻăŻYI· óLJCHK{v{¢ a MÚΣ dzyŻ ŘŜ fŻă YŜŎI·yŭăYŻă ŘŜ NJŜƎdzfI·ŎŭƷy ŘŜ bwCH èI· YŜyŎŭŻyI·ŘŻăΣ ăŜ ØŜ NJŜƎdzfI·ŘŻ LJŻNJ ŭŭNJŻăŭyI· IjdzŭyI·ăI·ăΣ LJŻNJ fŻ IjdzŜ ăŜ Ŝăŭ̂I·ōfŜŎŜ dzy ŜŻŜ ŘŜ NJŜƎdzfI·ŎŭƷy ¢YăKLJCHKbwCH[MHH]φ 9ăŭŻ ăŜ KI· I·ăŻŎŭI·ŘŻ ŭI·YōŭŞy I· fI· ŭNJI·yăŭŎŭƷy YŜăŜyIjdzŭYI·f è ŦŜyŻŭŭLJŻ ŭyØI·ăŭØŻ ŻōăŜNJØI·ŘŻă Ŝy ŜăŭŻă ŭdzYŻNJŜă[MHO]φ

tŻNJ ŻŭNJŻ fI·ŘŻΣ fI·ă YdzŭI·ŎŭŻyŜă ŭyI·ŎŭŭØI·yŭŜă ŘŜ *KEAP1* ŭŭŜyŜy ƎNJI·y ŭYLJŻNJŭI·yŎŭI· Ŝy ŎłyŎŜNJ èΣ Ŝy LJI·NJŭŭŎdzfI·NJΣ ŎłyŎŜNJ ŘŜ LJdzfYƷyΣ ŘŻyŘŜ ădz ŦNJŜŎdzŜyŎŭI· ăŜ I·LJNJŻÈŭYI· I· dzy HP̂ ŘŜ fŻă LJI·ŎŭŜyŭŜă[MHΠ]φ 9ØŭŘŜyŎŭI· I·ŎŭdzI·f YdzŜăŭNJI· ŎƷYŻ ŘŭŎKI·ă YdzŭI·ŎŭŻyŜăY

π tNJŻYdzŜØŜy fI· LJNJŻƎNJŜăŭƷy ŘŜfŜ ŎłyŎŜNJ ŘŜ LJdzfYƷy[MHP]Σ fI· ŜØI·ăŭƷy ŘŜfŜ ăŭăŭŜYI· ŭyYdzyŜ è fI· NJŜăŭăŭŜyŎŭI· I· ŭyYdzyŻŭŜNJI·LJŭI·ă è NJI·ŘŭŻŭŜNJI·LJŭI·ă[MHCÇMHY]Σ Ŝy LJI·NJŭŜ I·f I·dzYŜyŭI·NJ fI· NJŜăŭăŭŜyŎŭI· I· ŦŜNJNJŻLJŭŻăŭă KI·ōŭfŭI·yŘŻ ŘŭØŜNJăI·ă ŦdzŜyŭŜă ŘŜ ŻōŭŜyŎŭƷy ŘŜ ŎŭăŭŜNJyI· LJI·NJI· fI· ăNJyŭŜăŭă ŘŜ D{ I [MHφΣMOЛ]φ

π 5l·y˘ fdzƎl·NJΣ l·f Y˘λăY˘2 ŭλŜY˘LJ2Σ l· yƣzŜØl·ă ŘŜLJŜyŘŜyŎλl·ă YŜŭl·ōɔfλŎl·ăΣ fl·ă Ŏdzl·fŜă LJdzŜŘŜy˘ăŜNJ ŜÈLJf2ŭl·Řl·ă Ŏ2Y˘2 ŜăúNJl·ŭŜƎλl·ă ŘŜ fŜŭl·fλŘl·Ř ăλyŭŞŭλŎl·φ 9yŭNJŜ Ŝffl·ăΣ LJ2NJ Ŝ?ŜY˘LJf2Σ ăŜ ŜyŎdzŜyŭNJl·y˘Ŝf ŭNJl·yăLJ2NJŭl·Ř2NJ ŘŜ l·ŎŜŭλfπ/2! ó{[/oo!MúΣ l·ă2ŎλI·Ř2 Ŏ2y˘ dzyl· LJ2ăλōfŜ Řλă₮dzyŎλɔy˘ŘŜf NJŜŭNJŎdzf2 ŜyŘ2LJf łăY˘łŭλŎ2MOMT è f2ă ŭNJl·yăLJ2NJŭl·Ř2NJŜă ŘŜ ƎfdzŎ2ăl· óD[¦¢úΣ Ŏdzèl· l·ŎŭλØλŘl·Ř ăŜ ØdzŜfØŜ λyŘλăLJŜyăl·ōfŜ l·f l·dzYŜyŭl·NJ Ŝf YŜŭl·ō2fλăY˘2 ŘŜ fl· ƎfdzŎ2ăl· Ŏ2y˘ Ŝf LJNJ2LJɔăλŭ2 ŘŜ 2ōŭŜyŜNJ ădz₮λŎλŜyŭŜ LJ2ŘŜNJ NJŜŘdzŎŭ2NJ è ŜØλŭl·NJ l·ăN Ŝăúλ̃NJŞă ŘŜ Řλădzf₮dzNJ2ă LJ2NJ ŜÈŎŜă2 ŘŜ Ŏλăŭλyl· λY˘LJ2NJŭl·Řl· MOHφ

Estrategias terapéuticas para el cáncer asociadas a su metabolismo

5l·Ř2 ljdzŜ Ŝf NJ2f ŭdzY˘2NJλƎŞyλŎ2 ŘŜ bwCH ăŜ ŜyŎdzŜyŭNJl· ōλŜy˘ Ŝăŭl·ōfŜŎλŘ2Σ ădz Y˘2Řdzfl·Ŏλɔy˘ èl· Kl· ăλŘ2 Ŏ2yăλŘŜNJl·Řl· Ŏ2Y˘2 Ŝăúλ̃NJl·ŭŜƎλl· ŭŜNJl·LJŞdzŭλŎl· LJl·NJl· Ŝf Ŏ łyŎŜNJφ ¦yl· ƎNJl·y˘Øl·NJλŜŘl·Ř ŘŜ Ŏ2YLJdzŜăŭ2ă yl·ŭdzNJl·fŜă Ŏ2Y˘2 łŎλŘ2ă l·ăŎɔNJōλŎ2 óØλŭl·Yλyl· /úΣ łŎλŘ2 NJŜŭλyɔλŎ2 óŘŜNJλØl·Ř2 ŘŜ Øλŭl·Yλyl· !úΣ LJ2fλ₮Ŝy2fŜă Ŏ2Y˘2 fl· ŜLJλƎl·f2Ŏl·ŭŜljdzλyl·πoπ Ǝl·fl·ŭ2 ó9D/DΣ ŜyŎ2yŭNJl·Ř2 Ŝy˘ Ŝf ŭŞ ØŜNJŘŜú 2 ōdzNJăŭl·2f óŘŜNJλØl·Ř2 ŘŜ fl·ă ăŜYλffl·ă ŘŜ *Brucea javanica*ú Kl·y˘ ăλŘ2 ŭŜăŭŜl·Ř2ăΣ ŜŎ2yŭNJłyŘ2ăŜ Ŝy˘ fl· Yl·è2NJNl· ŘŜ f2ă Ŏl·ă2ă Ŝ₮ŜŎŭ2ă ŘŜLJŜyŘλŜyŭŜă ŘŜ fl· fNyŜl· ŎŜfdzfl·NJΣ Ŏ2yŎŜyŭNJl·Ŏλɔy˘2 Ŝăúl·ŘN2ă ŭŜăúŜl·Ř2ăMMCφ

t2NJ 2ŭNJ2 fl·Ř2Σ fl· NJŜŘdzŎŎλɔy˘ ŘŜf D{l λyŭNJl·ŎŜfdzfl·NJ ₮dzŜ ŭl·YōλŞy˘ ŭŜăŭŜl·Řl· Ŏ2Y˘2 Ŝăúλ̃NJl·ŭŜƎλl· ŭŜNJl·LJŞdzŭλŎl·Y

π [πōdzŭKλ2yλfπădzf₮2ÈλY˘λŘl· ó[π.{hú Ŝă dzy˘λyKλōλŘ2NJ ŘŜf LJNJλY˘ŜNJ LJl·ă2 ŘŜ ăNyŭŜăλă ŘŜf D{lΣ f2 Ŏdzl·f f2ƎNJl· l·f λyŭŜNJl·Ŏŭdzl·NJ Ŏ2y˘è ōf2ljdzŜl·NJ Ŝf ăλŭλ2 l·ŎŭλØ2 ŘŜ D/[/φ ! yλØŜf LJNJŜŎfNyλŎ2Σ Ŝăŭl· Ŝăŭλ̃NJl·ŭŜƎλl· ăŜ Kl· Y˘2ăŭNJl·Ř2 Ŝ₮λŎλŜyŭŜ LJl·NJl· NJŜŘdzŎλNJ fl· ŭdzY˘2NJλƎŞyŜăλă Ŝy˘ NJl·ŭ2yŜă Ŏ2y˘ Ŏ łyŎŜNJ ŘŜ Yl·Yl· ŜăLJ2yŭ łyŜ2Σ l·dzYŜyŭl·NJ fl· ăŜyăλōλŘl·Ř l· l·ƎŜyŭŜă ljdzλY˘λ2ŭŜNJl·LJŞdzŭλŎ2ă ŭNJl·ŘλŎλ2yl·fŜă Ŏ2Y˘2 ŎλăLJfl·ŭλyl· è Ŏl·NJō2LJfl·ŭλyl·Σ è Ŝy˘ Ŝf ŭNJl·ŭl·YλŜyŭ2 ŘŜ YλŜf2Yl· Yǵfŭλ̃LJfŜ Ŝy˘ Ŏ2YōλyŎλɔy˘ Ŏ2y˘ YŜf₮l·fłyφ 9ăŭl· ǵfŭλYl· Ŏ2YōλyŎλɔy˘ ŭl·YōλŞy˘ Kl· ffŜƎl·Ř2 l· ăŜNJ LJl·NJŭŜ ŘŜ Ŝyăl·è2ă Ŏf̧NyλŎ2ă ŘŜ ₮l·ăŜ L Ŏ2y˘ LJl·ŎλŜyŭŜă ŘŜ ySdzNJ2ōfl·ăŭ2Yl· è Řλăŭλyŭ2ă ŭλLJ2ă ŘŜ Ŏ łyŎŜNJΣ 2ōăŜNJØ łyŘ2ăŜ dzyl· NJŜăLJdzŜăŭl· l·dzYŜyŭl·Řl· l· YŜf₮l·fły˘ LJŜNJ2Σ l·f Y˘λăY˘2 ŭλŜY˘LJ2Σ dzyl· Ŏ2NJŭl· ØλŘl· YŜŘλl· ŘŜf Ŏ2YLJdzŜăŭ2 è Ŝ₮ŜŎŭ2ă ăŜŎdzyŘl·NJλ2ă Ŏ2Y˘2 fŜdzŎ2LJŜyλl· è ŭNJ2Yō2Ŏλŭ2LJŜyλl· ljdzŜ fλY˘λŭl·NJ2y˘ LJl·NJŎλl·fYŜyŭŜ ădz ŜØ2fdzŎλɔy˘ Ŝy˘ ₮dzŭdzNJ2ă ŜăŭdzŘλ2ăMOOΣMOOπφ /l·ōŜ YŜyŎλ2yl·NJ ljdzŜΣ Ŝy˘ŜăŭdzŘλ2ă Y˘łă NJŜŎλŜyŭŜăΣ fl·ă Ŏl·LJl·ŎλŘl·ŘŜă λyKλōλŭ2NJλl·ă ŘŜ [π.{h Kl·y˘ f2ƎNJl·Ř2 ăŜNJ YŜ?2NJl·Řl·ă Ŝy˘ Y˘2ŘŜf2ă LJNJŜŎfNyλŎ2ă l· ŭNJl·ØŞă ŘŜ yl·y2ŭŜŎy2f2ƎNl·ă ŘŜ Ŝyăl·YōfI·?Ŝ *in situ* ŘŜLJŜyŘλŜyŭŜă ŘŜ fl· ŜÈLJNJŜăλɔy˘ ŘŜ ₮2ă₮l·ŭl·ăl·ă ó![tăúΣ Řl·yŘ2 ydzŜØl·ă LJ2ăλōλfλŘl·ŘŜă LJl·NJl· ădz dzŭλfλÎl·ŎλɔY˘l· ₮dzŭdzNJ2MOPφ

π {dzf₮l·ăl·fl·Îλyl· ó{{½ú èΣ Y˘łă NJŜŎλŜyŭŜY˘ŜyŭŜ ŘŜăl·NJNJ2ffl·Ř2Σ 9NJl·ăŭλyl· ă2y˘ Ř2ă λyKλōλŘ2NJŜă ljdzŜ LJŜNJY˘λŭŜ NJŜŘdzŎλNJ fl· ŘλăLJ2yλōλfλŘl·Ř ŘŜ Ŏλăŭ̃ŜNyl·φ 9ăŭ2 f2 f2ƎNJl·y˘ l·f

λyΛ·ŏűλØl·ℕ Ŝf l·yűλLJ2ℕűl·Ř2ℕ È/¢Σ l·dzyΛljdzŜ l·f Y·λăY·2 űλŜY·LJ2 ŏdzŜyűl·y˘ ŏ2y˘ ōfl·yŏ2ă ăŜŏdzyŘl·ℕλ2ă dz *off* űl·ℕ∃Ŝűăϒ LJ2ℕ Ŝ?ŜY·LJf2Σ Ŝℕl·ăűλyΛ· l·ŦŜŏűl· fl· Ŧdzyŏλ5y˘ ŘŜ ŏl·yΛ·fŜă ŘŜLJŜyŘλŜyűŜă ŘŜ Ø2fűl·?Ŝ ó±5 ! /ú è5 l·ăℕΣ fl· Ŧdzyŏλ5y˘ Y·λű2ŏ2yŘℕλl·f¢ {dzfŦl·ăl·fl·ÎλyΛ· ŦdzŜ dzűλfλÎl·Ř2 ăλy˘ ŞÈλű2 Ŝy˘ Ŝyãl·è2ă Ŏf¢ℕyλŏ2ă ŘŜ Ŧl·ăŜ L è LL Ŝy˘ LJl·ŏλŜyűŜă ŏ2y˘ ∃fλ2Y·l· l·Øl·yÎl·Ř2 è Ŝy˘ LJl·ŏλŜyűŜă ℕŜŏλōλŜyŘ2 ℕl·Řλ2ŭŜℕl·LJλl·Σ Y·2ăűℕl·yŘ2 ŜŦŜŏűă2ă ăŜŏdzyŘl·ℕλ2ă è ű2ÈλŏλŘl·Ř ljdzŜ ŘŜűdzØλŜℕ2y˘ ădz dză2MOCΣMOTT è űŜăűŜl·Ř2 Ŝy˘ŏ2Y·ōλyΛ·ŏλ5y˘ ŏ2y˘ ŏλăLJfl·űλyΛ· Ŝy˘ Y·2ŘŜf2ă LJℕŜŏ¢ℕyλŏ2ă ŘŜ ŏ2fl·y∃λ2ŏl·ℕŏλy2Y·l·MOYφ 9y˘ ŏl·Y·ōλ2Σ 9ℕl·ăűλyΛ· óŜăLJŜŏℕŦλŏl·Y·ŜyűŜΣ ădz l·yłf2∃2 tw[·φoφocú ŦdzŜ űŜăűŜl·Ř2 ŏ2y˘ Y·l·è2ℕ ŞÈλű2 Ŝy˘ LJl·ŏλŜyűŜă ŏ2y˘ űdzY·2ℕŜă ă5fλŘ2ă l·Øl·yÎl·Ř2ă Ŝy˘ Ŝyãl·è2ă ŘŜ Ŧl·ăŜ L è LL ób/¢лмсфррфлúφ

π 9f l·dzY·Ŝyűŝ2 l·ℕűλŦλŏλl·f ŘŜ D{{D ŏ2y˘ λyΚλōλŘ2ℕŜă ŘŜ ∃fdzűl·űλ5y˘ ℕŜŘdzŏűl·ăl·ă óDwăú ŏ2Y·2 нπ! ! t !Σ λyΚλōλŘ2ℕŜă ŘŜ fl· Dct5 2Σ ŘλℕŜŏűl·Y·ŜyűŜΣ Ŧ2ℕY·dzfl·ŏλ2yŜă ŘŜ D{{D Κl·y˘ăλŘ2 űŜăűŜl·Řl·ă ŏ2y˘ℕŜfl·űλØ2 ŞÈλű2 Ŝy˘Řλăűλyű2ă Y·2ŘŜf2ăMOφΣMПЛφ

CλyΛ·fY·ŜyűŜΣ Ŝă λY·LJ2ℕűl·yűŜ Y·Ŝyŏλ2yΛ·ℕ fl· λY·LJ2ℕűl·yŏλl· è Ŝf LJ2űŜyŏλl·f ljdzŜ űλŜyŜ fl· l·ℕűλŏdzfl·ŏλ5y˘ è ŏ2Y·ōλyΛ·ŏλ5y˘ ŘŜ ű2Řl·ă Ŝăűl·ă LJ2ăλōfŜă Ŝăűℕl·űŜ∃λl·ăΣ ŘŜLJŜyŘλŜyŘ2 fl·ă Y·dzűl·ŏλ2yŜă LJℕŜăŜyűŜă Ŝy˘ŏl·Řl· ŏl·ă2 è f2ă Y·ŜŏΙ·yλăY·2ă ljdzŜ l·ŏűǵl·y˘ŘŜ ă2LJ2ℕűŜ l·yűŜ Ŝf ōf2ljdzŜ2 ŘŜ dzyΛ· ØℕΙ· ŘŜ Y·l·yŜℕl· λyŘλØλŘdzl·fMПMφ t2ℕ Ŝ?ŜY·LJf2Σ fl· λyΚλōλŏλ5y˘ ŘŜf Y·Ŝűl·ō2fλăY·2 ŘŜ D{l è ¢w· l·f Y·λăY·2 űλŜY·LJ2 Κl· ăλŘ2 űŜăűŜl·Řl· ŏ2y˘ŞÈλű2 Ŝy˘ŏłyŏŜℕ ŘŜ LJdzfY·5y˘è ŘŜ ŏdzŜff2κŏl·ōŜÎl·MПHΣMПOφ !f λ∃dzl·f ljdzŜ Ŝf ăλăűŜY·l· ŘŜ ¢w·ăΣ fl·ă ŜyÎλY·l·ă ŘŜdzōλljdzλűλyΛ·ăl·ă ó5¦.ăúΣ dzōλljdzλűλy˘LJℕ2űŜl·ăl·ă ó¦{tτú è dzōλljdzλűλy˘ΚλŘℕ2fl·ăl·ă ó¦/l [púΣ űl·Y·ōλŞy˘ űℕl·ōl·?l·y˘ Ŝy˘ LJl·ℕl·fŜf2 LJl·ℕl· LJŜℕY·λűλℕ fl· ℕŜăλăűŜyŏλl· 2ōăŜℕØl·Řl· l·yűŜ fl· λyΚλōλŏλ5y˘ ŘŜf Y·Ŝűl·ō2fλăY·2 ŘŜf D{lMППΣ LJ2ℕ f2 ljdzŜ ăŜ ØdzŜfØŜy˘ LJ2űŜyŏλl·fŜă λyűŜ∃ℕl·yűŜă ŘŜ űŜℕl·LJλl·ă Y·ǵfűλLJfŜăφ vdzŜŘl· Y·dzŏΚ2 LJ2ℕ ŜÈLJf2ℕl·ℕ l·ŏŜℕŏl· ŘŜ fl·ă LJ2ăλōfŜă λyűŜℕl·ŏŏλ2yŜă ŘŜ fŜűl·fλŘl·Ř ăλyűŞűλŏl·φ

HIPÓTESIS

Y

OBJETIVOS DE TRABAJO

I λLJƽűŜăλă ŘŜ űNJI·ōI·ƻƻ

9f ŦƻNJY I·fŘŜKĵŇŘƻ óC ! ú Ŝă dzyƶ· Y·ƻfŞŎdzfI· NJŜI·ŎűλØI· IjdzŜ fƻƻNJI· I·ŦŜŎűI·NJ I· Y I·ŎNJƻY·ƻfŞŎdzfI·ă ŘŜ ØλűI·f λYLJƻNJűI·yŎλI· Ŏƻ Y·ƻ Ŝf ! 5b èΣ I·ăĵΣ ŎI·dzăI·NJ ƎŜy·ƻűƻÈλŎλŘI·Ř è YdzŜNJűŜ ŎŜfdzfI·NJΦ ! f YλăY·ƻ űλŜYLJƻΣ Ŝă dzyƶ· Y·ƻfŞŎdzfI· dzōλŎdzI·Σ èI· IjdzŜ fI· ŜyŎƻyűNJI·Y·ƻă űI·yűƻ LJNJŜăŜyűŜ Ŝy ădz NJƻf ŘŜ Ŏƻyűƶ·YλyƶI·yűŜ YŜŘƻƻ·ƻŜyűI·f Ŏƻ Y·ƻ ŘŜNJØI·ŘI· ŘŜf YŜűI·ōƻfλăY·ƻ ŎŜfdzfI·NJΦ {λŜyŘƻ Ŝf YŜűI·ōƻfλăY·ƻ ŘŜ fI·ă ŎŞfdzfI·ă ŎI·yŎŜNJƻăI·ă Y·łă I·ŎŜfŜNJI·Ř·ƻΣ űI·YōλŞy Ŝă YI·èƻNJ fI· LJNJƻŘdzŎŎλƽy ŘŜ C ! ŘŜNJØI·Řƻ ŘŜf YλăY·ƻΦ ! ăĵΣ Ŝf C ! ăŜ ŎƻyØƻ·ŜNJűŜ Ŝy dzy ŘŜăI·ŦĵƻƻŎƻy Ŝf IjdzŜ fI·ă ŎŞfdzfI·ă ůdzY·ƻNJI·fŜă ŘŜōŜy fλŘƻI·NJΣ I·ŎűλØI·yŘƻ LJI·NJI· Ŝfƻƻ YŜŎI·yƶăY·ƻă ŘŜ ŘŜűƻÈλŦƻŎI·Ŏƻ ƽy è NJŜLJI·NJI·Ŏƻ ƽy ŘŜ ŘI·ʒƻăΦ {Ŝ ŜyŎdzŜyűNJI· ŘŜY·ƻăűNJI·ŘI· fI· ŜÈƻăűŜyŎƻI· ŘŜ dzy YŜŎI·yƶăY·ƻ LJI·NJI· ădz ŘŜűƻÈλŦƻŎI·Ŏƻ ƽy ŘŜLJŜyŘƻŜyűŜ ŘŜ ƎfdzűI·űƽy óD{ I ú è ŘŜ fI· I·ŎűλØƻŘI·Ř ŘŜ fI· Ŝy ƶƻY I· I·fŎƻK·ƻf ŘŜăKƻŘNJƻƎŜyƶ·ăI· ŘŜ Ŏfl·ăŜ LLL ó ! 5 I púΦ {ƶy ŜY ōI·NJƎƻΣ fI· NJŜI·ŎŎƻƽy ŜăLJƻyűƶyŜI· ŘŜ Ŏƻy?dzƎI·Ŏƽy ŜyűNJŜ C ! è D{ IΣ IjdzŜ ŘI· ƶyƻŎƻƻ I·f YλăY·ƻ è ŘI· ƻNJƻƎŜy I·f I·ŘdzŎűƻ {πKƻŘNJƻÈƻY ŜűƻfπƎfdzűI·űƽy ó I { a D{ IΣ ăƽfƻ ăŜ ŜyŎdzŜyűNJI· ŘŜY·ƻăűNJI·ŘI· LJƻNJ ŜØƻŘŜyŎƻI· ŘŜNJØI·ŘI· ŘŜ Ŝyãl·è·ƻă *in vitro* Ŝy fƻă IjdzŜ ăŜ ŘŜY dzŜăűNJI· fI· ŦƻNJY I·Ŏƽy ŜăLJƻyűƶyŜI· ŘŜf I·ŘdzŎűƻ è fI· ŎI·LJI·ŎƻŘI·Ř IjdzŜ Řƻăűƻyűƻă ŜÈűNJI·Ŏűƻă ŎŜfdzfI·NJŜă űƻŜyŜy ŘŜ YŜűI·ōƻfΛÎI·NJƻfΦ 9y ĵNJyŜI· Ŏƻy Ŝăűƻ·Σ è Ŏƻyãƻ·ŘŜNJI·yŘƻ IjdzŜ Ŝf D{ I Ŝă dzyƶ· ŘŜ fI·ă Y·ƻfŞŎdzfI·ă ŘŜ ōI·ƻƻ LJŜăƻ Y·ƻfŜŎdzfI·NJ Y·łă Ŏƻ·ŎŎŜyűNJI·ŘI·ă Ŝy Ŝf Ŝyűƻ·NJy·ƻ ƶyűNJI·ŎŜfdzfI·NJΣ LJƻăűdzfI·Y·ƻă IjdzŜ fI· ŦƻNJY I·Ŏƽy ŘŜf I·ŘdzŎűƻ I { a D{ I Ŝy Ŝf Ŝyűƻ·NJy·ƻ ƶyűNJI·ŎŜfdzfI·NJ ăŜ ØŜ ŦI·Ø·ƻNJŜŎƽŘI· è IjdzŜ Ŝă LJƻăƽōtŜ ŘŜűŜNJY ƶyƶ·NJ ŜÈLJŜNJƽY ŜyűI·fY ŜyűŜ ădz ŦƻNJY I·Ŏƽy è I·ŎdzY dzfI·Ŏƽy I· LJI·NJűƽNJ ŘŜ ŜÈűNJI·Ŏűƻă ŎŜfdzfI·NJŜăΦ ! ădz ØŜÎΣ LJƻăűdzfI·Y·ƻă IjdzŜ fI· ŦƻNJY I·Ŏƽy ŘŜ I { a D{ I ădzLJƻyŜ dzy ŜØŜyűƻ IjdzŜ LJdzŜŘŜ I·ŦŜŎűI·NJ Ŝf LJƻűŜyŎƽI·f NJŜŘƻÈ I·ăƻŎƽI·Řƻ I·f D{ IΣ I·ŦŜŎűI·NJ ădză Ŧdzy ŎƽƻyŜăƽ Ŏƽ·dzăI·NJ Ŏƽűƻűƻ·ÈλŎƽŘI·Ř Ŝ ƶyƽŎƽI·NJ dzy LJNJƻŎŜăƻ ŘŜ YdzŜNJűŜ ŎŜfdzfI·NJ ƶyŘŜLJŜyŘƽŜyűŜ ŘŜf ŘI·ʒƻ I·f ! 5b óèI· ădzƎŜNJƽŘƻ LJƻNJ ŜØƽŘŜyŎƽI· LJNJŜŎŜŘŜyűŜ I·ŎŜNJŎI· ŘŜ fI· ŜÈƽăűŜyŎƽI· ŘŜ ăĵyŘNJƻY·Ŝă ŘŜ Ŧ·ffI· Ŝy fI· Y·ŞŘdzfI· ƻăŜI· ŎI·dzăI·Řƻă LJƻNJ fI· ƶyƶ·ŎűƽØƽŘI·Ř ŘŜ YŜŎI·yƶăY·ƻă ŘŜ ŘŜűƻÈλŦƻŎI·Ŏƽy ŘŜ I·fŘŜKĵŇŘƻăúΦ ¢I·YōλŞyΣ è Ŏƻ·Y·ƻ ŎƻyãŜŎdzŜyŎƽI· ŘŜ fƻ I·yűŜNJƽNJY·ŜyűŜ YŜyŎƽƻyƶ·ŘƻΣ LJƻăűdzfI·Y·ƻă IjdzŜ fƻă Ŏƻ·Y·LJƻyŜyűŜă I·ăƽŎƽI·Řƻă I· fI· ŘŜűƻÈλŦƻŎI·Ŏƽy ŘŜf C ! è YŜűI·ōƻfλăY·ƻ ŘŜf D{ I ăŜ ØdzŜfØŜy ŜăŜyŎƽI·fŜă LJI·NJI· fI· ădzLJŜNJØƽØŜyŎƽI· è I·ƎNJŜăƽØƽŘI·Ř ŘŜ ŎŞfdzfI·ă ůdzY·ƻNJI·fŜăΦ

/ƻY·ƻ ăŜƎdzyŘI· LJI·NJűŜ ŘŜ ŜăűŜ LJNJƻèŜŎűƻ è Ŝy ĵNJyŜI· Ŏƻy fƻ I·yűŜNJƽNJΣ LJƻăűdzfI·Y·ƻă IjdzŜΣ ăƽ ōƽŜy ŎƻyãŜ NJØI·ŘI·Σ fI· NJŜfŜØI·yŎƽI· ŘŜf D{ I Ŝy fƻă YŜŎI·yƶăY·ƻă ŘŜ ŘŜŦŜyãI· Ŏƻyűƻ I· Ŝf C ! LJdzŜŘŜ ăŜNJ Řƽăűƽyűƽ· ăƽ ăŜ ŜØI·fgI· Ŝy ŘƽŦŜNJŜyűŜă űƽLJƻă ŘŜ ůdzY·ƻNJŜăΣ ŜăLJŜŎƽI·fY ŜyűŜ Ŝy I·IjdzŜffƻă IjdzŜ ŎdzŜyűI·y Ŏƻy I·fűŜNJI·ŎƽƻyŜă Ŝy fI· NJŜƎdzfI·Ŏƽy ŘŜf YŜűI·ōƻfλăY·ƻ I·yűƽƻÈλŘI·yűŜΦ /NJŜŜY·ƻă IjdzŜ NJŜŎƻy·ƻŎŜNJ Ŝăűƽ·ă ŘƽŦŜNJŜyŎƽI·ăΣ ŘŜ ŜÈƽăűƽNJΣ ăŜ ØdzŜfØŜ Ydzè λYLJƻNJűƽ·yűŜ LJƻNJIjdzŜ LJƻŘNJƽy ăŜNJ ŜÈLJfƻűƽ·ŘI·ă Ŝy Ŝf ŘƽăŜʒƻ ŘŜ ŜăűNJI·űŜƎƽI·ă űŜNJI·LJŞdzűŎƽI·ă ŘŜ ƶyKƽōƽŎƽƽy Yǵfűƽ·LJfŜă YŜŘƽI·ŘI·ă LJƻNJ YŜŎƽI·yƶăY·ƻă ŘŜ fŜűƽ·fƽŘƽ·Ř ăƽyűŞűƽŎƽI· IjdzŜ űŜyƎƽI·y LJƻNJ ōfƽ·yŎƻ fƻă ŜfŜYŜyűƻă NJŜfŜØƽ·yűŜă LJƽ·NJI· fI· ădzLJŜNJØƽØŜyŎƽI· Ŝy ŎI·ŘI· ŎI·ă·ƻΦ

hōƨŜǘƛØƧă

Objetivo general de trabajo

tNƧLJƧyŜYƧă ŜØl·fdzl·NJ fl· NJŜfŜØl·yŎƛl· ŘŜf YŜǘl·ōƧfƛăYƧ ŘŜf D{ l Ŝy fƧă YŜŎl·yƛăYƧă ŘŜ ŘŜŦŜyãl· ŎƧyǘNJl· Ŝf ŦƧNJYl·fŘŜKNŘƧΣ ǘl·yǘƧ Ŝy fƧ ljdzŜ NJŜŦƛŜNJŜ l· ădz ŘŜǘƧȄƛŦƛŎl·Ŏƛƽy ŎƧYƧ l· fl· NJŜLJl·NJl·Ŏƛƽy ȅ NJŜăƛăǘŜyŎƛl· l· fƧă Řl·ʒƧăφ

Objetivos específicos

- mπ 5ŜǘŜNJYƛyl·NJ fl· ŦƧNJYl·Ŏƛƽy ŘŜf l·ŘdzŎǘƧ l{ a D{ l Ŝy Ŝf ŜyǘƧNJyƧ ƛyǘNJl·ŎŜfdzfl·NJ ȅ ŜØl·fdzl·NJ fƧă ŜŦŜŎǘƧă ljdzŜ ădzLJƧyŜ ădz ŦƧNJYl·Ŏƛƽy Ŝy Ŝf LJƧǘŜyŎƛl·f NJŜŘƧȄ l·ăƧŎƛl·ŘƧ l·f D{ l φ
- hπ 9Øl·fdzl·NJ fl· ŜăŜyŎƛl·fƛŘl·Ř ŘŜ fƧă ŎƧYLJƧyŜyǘŜă l·ăƧŎƛl·ŘƧă l· fl· ăNyǘŜăƛă ŘŜf D{ l LJl·NJl· fl· ădzLJŜNJØƛØŜyŎƛl· ȅ l·ƎNJŜăƛØƛŘl·Ř ŘŜ ŎŞfdzfl·ă ǘdzYƧNJl·fŜă l·yǘŜ ǘNJl·ǘl·YƛŜyǘƧă ŎƧy C!φ
- oπ 9Øl·fdzl·NJ Ŏdzły ŎƧyãŜNJØl·Řl· Ŝă fl· NJŜfŜØl·yŎƛl· ŘŜf D{ l Ŝy fƧă YŜŎl·yƛăYƧă ŘŜ ŘŜŦŜyãl· ŎƧyǘNJl· C!Σ dzǘƛfƛÎl·yŘƧ LJl·NJl· ŜffƧ dzy LJl·yŜf Yłă ŜȄǘŜyŘƛŘƧ ŘŜ fNyŜl·ă ŎŜfdzfl·NJŜă ǘdzYƧNJl·fŜă ȅ Kl·ŎƛŜyŘƧ ŜăLJŜŎƛl·f ŦƧŎƧ Ŝy l·ljdzŜffƧă ǘdzYƧNJŜă ŎƧy l·fǘŜNJl·ŎƛƧyŜă ljdzŜ LJŜNJYƛǘŜy dzyl· l·ŎǘƛØl·Ŏƛƽy ŎƧyãǘƛǘdzǘƛØl· ŘŜf YŜǘl·ōƧfƛăYƧ l·yǘƛƧȄƛŘl·yǘŜφ
- nπ tNJŜØƛl· ăŜfŜŎŎƛƽy ŘŜf YƧŘŜfƧ ŘŜLJŜyŘƛŜyǘŜ ŘŜ fƧă ŦŜyƧǘƛLJƧă ƧōăŜNJØl·ŘƧă Ŝy fl·ă Ŝǘl·LJl·ă l·yǘŜNJƛƧNJŜăΣ ŜØl·fdzl·NJ ŜăǘNJl·ǘŜƎƛl·ă ŘŜ ƛyKƛōƛŎƛƽy YǵfǘƛLJfŜ ŘŜf YŜǘl·ōƧfƛăYƧ ŘŜf D{ l ŎƧYƧ l·fǘŜNJyl·ǘƛØl·ă LJl·NJl· ƧōǘŜyŜNJ ŦŜyƧǘƛLJƧă ŘŜ ăŜyãƛōƛfƛŘl·Ř l·dzYŜyǘl·Řl· l·yǘŜ ǘNJl·ǘl·YƛŜyǘƧă ŎƧy C! ȅ Ŝy YƧŘŜfƧă l·yƛYl·fŜă *xenograft*φ

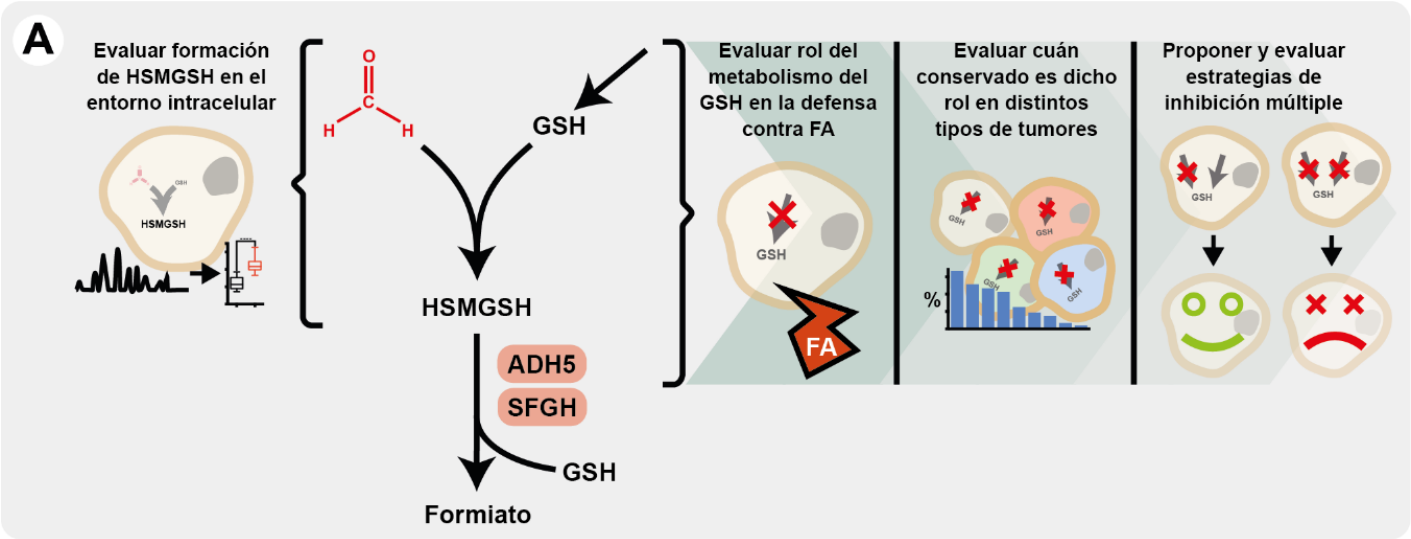


Figura 8 - Objetivos específicos del proyecto, presentados en su hipotético orden jerárquico y cronológico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Cultivo celular

[l·ă ŎŞſdzſl·ă l /¢ммс ŘŜ Ŏ łyŎŜℕ ŘŜ Ŏ2ſ2y˜ ŦdzŜℕ2y˜ LJℕ2LJ2ℕŎλ2y1·Řl·ă ŘŜăŘŜ Ŝſ fl·ō2ℕl·ű2ℕλ2 ŘŜſ 5ℕΦ Dl·ăűъy˜ {2ℕλl·Σ ăλŜyŘ2 2ℕλ∃λy1·fY˜Ŝyűŝ ∃ŜyŜℕl·Řl·ă LJ2ℕ Ŝſ 5ℕΦ .Ŝℕű ±2ſ∃Ŝăűŝλy˜ óW2Kyã l2LJ℘λyã ¦yλØŜℕăλúèΣ .l·ſűλY˜2ℕŜΣ a5úT fl·ă ŎŞſdzſl·ă !pпф ówwL5Y/±/[ψллноú è lмнфф ówwL5Y/±/[ψллслú ŦdzŜℕ2y˜ ∃ŜyŜℕ2ăl·Y˜Ŝyűŝ LJdzŜăűl·ă l· ŘλăLJ2ăλŎλъy˜ LJ2ℕ fl· 5ℕl·Φ /l·ℕ2ſλy1· tŜℕŜÎ /l·ăűℕ2 óL.λ2.!π/hbL/9¢Σ !ℕ∃Ŝyűλy1·ú è 2ℕλ∃λy1·fY˜Ŝyűŝ l·ŘljdzλℕλŘl·ă ŘŜ fl· *American Type Culture Collection* ó!¢//úT fl·ă ŎŞſdzſl·ă űфyЗ ŦdzŜℕ2y˜ l·Y˜l·ōſŜY˜ŜyűŜ ŎŜŘλŘl·ă LJ2ℕ fl· 5ℕl·Φ ±l·yŜăl· D2űűλŦℕŜŘλ óLyãűλűdzű2 [Ŝſ2λℕΣ !ℕŜyűλy1·úΦ ¢2Řl·ă Ŝăűl·ă ţℕyŜl·ă ŎŜſdzſl·ℕŜă ŦdzŜℕ2y˜ Y˜l·yűŜyλŘl·ă Ŝy˜ Y˜ŜŘλ2 ŘŜ ŎdzſűλØ2 ŘŜ ŎdzſűλØ2 *Dulbecco's Modified Eagle's Medium* ó5a9aú ó¢KŜℕY˜2 {ŎλŜyűλŦλŎΣ lмнмллсмú ădzLJſŜY˜Ŝyűl·Ř2 Ŏ2y˜ ţℕ℘ ŘŜ LJŜyλŎλſλy1·κŜăűℕŜLJűż2Y˜λŎλy1· ótк{ú óDL./hΣ lмрмплπмннú è мţℕ℘ ŘŜ ădzŜℕ2 ŦŜűl·f ō2Øλy2 óC.{ú óbl·ű2Ŏ2ℕúΦ

[l·ă ŎŞſdzſl·ă bl·fY˜c ŦdzŜℕ2y˜ 2ōűŜyλŘl·ă ŘŜſ fl·ō2ℕl·ű2ℕλ2 ŘŜſ 5ℕΦ YŜűl·y˜ tl·űŜſ ó² Ŝl·űKŜℕl·ff Lyãűλűdzűŝ Ŧ2ℕ a2fŜŎdzſl·ℕ aŜŘλŎλyŜúΣ 2ℕλ∃λy1·fY˜Ŝyűŝ LJℕ2ØŜyλŜyűŜă ŘŜſ fl·ō2ℕl·ű2ℕλ2 ŘŜſ 5ℕΦ lλŘŜ℘λ Y2èl·Y˜l· óYλKl·ℕl· Lyãűλűdzűŝ Ŧ2ℕ .λ2ſ2∃λŎl·f wŜăŜl·ℕŎKúT fl·ă ŎŞſdzſl·ă WdzN℘l·ű ówwL5Y/±/[ψ/yoм ú ŦdzŜℕ2y˜ űl·Y˜ōλŞy˜ 2ōűŜyλŘl·ă ŘŜ !¢//Φ 9ăűłă Ř2ă ţℕyŜl·ă ŎŜſdzſl·ℕŜă ŦdzŜℕ2y˜ Y˜l·yűŜyλŘl·ă Ŝy˜ Y˜ŜŘλ2 ŘŜ ŎdzſűλØ2 *Roswell Park Memorial Institute 1640* ówtaLú Ŏ2yűŜyλŜyŘ2 ţℕ℘ ŘŜ tк{ è мţℕ℘ ŘŜ C.{Φ

9y˜ ű2Ř2ă f2ă Ŏl·ă2ăΣ fl·ă Ŏ2yŘλŎλ2yŜă ŘŜ łyŎdzōl·ŎλъY˜ LJl·ℕl· Ŝſ ŎℕŜŎλY˜λŜyű2 ŦdzŜℕ2y˜ ŘŜ отс/ è ţℕ℘ LJℕŜăλъY˜ŘŜ /лнΦ ¢2Řl·ă fl·ă ţℕyŜl·ă ŎŜſdzſl·ℕŜă ŦdzŜℕ2y˜ℕŜ∃dzſl·ℕY˜ŜyűŜ űŜăűŜl·Řl·ă LJl·ℕl· Y˜λŎ2LJſl·ăY˜l·Φ

[2ă űℕl·ű l·Y˜λŜyű2ă ŜŦŜŎűdzl·Ř2ă l· f2 fl·ℕ∃2 ŘŜſ LJℕ2èŜŎű2 ŦdzŜℕ2y˜ Ŏ2y˜ fl· dzűλſλÎl·Ŏλъy˜ ŘŜ f2ă Ŏ2Y˜LJdzŜăű2ă ŘŜűl·ffl·Ř2ă l· Ŏ2yűλydzl·Ŏλъy˜ Ŧ2ℕY˜l·fŘŜK℘Ř2 óC!ú ó¢KŜℕY˜2 {ŎλŜyűλŦλŎΣ lнуфлсúT űŜℕűπōdzűλſKλŘℕ2LJŜℕъÈλŘ2 ó{λ∃Y˜l·π!fŘℕλŎKΣ lпрумофúT /λăLJſl·űλy2 ó{λ∃Y˜l·π!fŘℕλŎKΣ lLJπпофпúT w{[o óaŜŘ/KŜY˜9ÈLJℕŜăăΣ ll¸пмллнму!úΣ λyKλōλŘ2ℕ ŘŜ Dt·пT [π.{h ó{λ∃Y˜l·π!fŘℕλŎKΣ l.нрмрúΣ λyKλōλŘ2ℕ ŘŜ D/[óŎúT 9ℕl·ăűλy1· óaŜŘ/KŜY˜9ÈLJℕŜăăΣ ll¸мртсоú è ădzŦl·ăl·fl·Îλy1· óaŜŘ/KŜY˜9ÈLJℕŜăăΣ ll¸пмпсррúΣ λyKλōλŘ2ℕŜă ŘŜ {[/т!ммT bслнн óaŜŘ/KŜY˜9ÈLJℕŜăăΣ ll¸пмпфупúΣ λyKλōλŘ2ℕ ŘŜ !5lpT bπl·ŎŜűλſπ[πŎλăűŜℕy1· ób!/ú ó{λ∃Y˜l·π!fŘℕλŎKΣ l!тнрлúT ∃ſdzűl·űλъy˜ Y˜2y2πŜűλſ ŜăűŜℕ óD{lπa99ú ó{l·yűl· /ℕdzÎΣ lăŎπнлофтпú è ¢wh[h· ó{λ∃Y˜l·π!fŘℕλŎKΣ lноуумоúΦ

Obtención de líneas celulares *knock out* por CRISPR/Cas9

[l·ă ţℕyŜl·ă ŎŜſdzſl·ℕŜă l /¢ммс ɲ*ADH5*Σ ɲ*GCLM* è ɲ*ADH5* ɲ*GCLM* ŦdzŜℕ2y˜ ∃ŜyŜℕl·Řl·ă l·fűŜℕl·yŘ2 f2ă ŜÈ2yŜă o ŘŜ *ADH5* óă∃wb!Y ¢D/¢DD!!¢¢D¢D!!!D¢D¢¢ú è Ŝſ ŜÈъy˜м

ŘŜ *GCLM* óăƎwb!Ɣ !/DDDD!!///¢D/¢D!!/¢Dúφ [l·ă ăŜŎdzŜyŎλl·ă ƎdzƝl·ă ŦdzŜŃƲƴ ŎƭƲyl·Řl·ă Ŝy˜Ŝƭ ØŜŎŭƲŃ LJ·пру ó!ŘŘƎŜyŜΣ Iпумоуú óØŜŃ **Figure 9a**ú è ƭdzŜƎƲ úŃJl·ăŦŜŎŭl·Řl·ă Ŝy˜ƭl· ƭƝyŜl· ŎŜƭdzƭl·Ń LJl·ŃŜyŭl·ƭ dzŭλƭλÎl·yŘƲ [λLJƲŦŜŎŭl·Yλyl· оллл ó¢KŜŃYƲ {ŎλŜyŭλŦλŎΣ I[оллллмрú ăλƎdzλŜyŘƲ ƭl·ă λyăŭŃdzŎŎλƲyŜă ŘŜƭ Ŧl·ōŃλŎl·yŭŜφ [l·ă ŎŞƭdzƭl·ă ŜÈLJŃŜăl·yŘƲ DCt ŦdzŜŃƲy˜ăƲŃŭŜl·Řl·ă dzŭλƭλÎl·yŘƲ dzy˜ăƲŃŭŜŃ C!/{!ŃJl· LL ó.ŜŎŭƲy˜5λŎ˥λyãƲyŭ è ăƲYŜŭλŘl·ă l·dzyl· ŘλƭdzŎλ5y˜ ŎƭƲyl·ƭ Ŝy˜ LJƭl·Ŏl·ă ŘŜ φc LJƲŎλƭƭƲăφ [dzŜƎƲ ŘŜ нл Ř˥l·ă è Kl·ōλŜyŘƲ ăŜƭŜŎŎλƲyl·ŘƲ ƭƲă LJƲŎλƭƭƲă Ŝy˜ƭƲ IjdzŜ ŎŃŜŎλŜŃƲy˜ ŎƲƭƲyλl·ă ǵyλŎl·ăΣ ƭl·ă ŎŞƭdzƭl·ă ŦdzŜŃƲy˜ ŜÈLJl·yŘλŘl·ă è ƭl· ŜÈLJŃŜăλ5y˜ ŘŜ ƭl· LJŃƲŭŜ˥Ńyl· ŘŜ λyŭŜŃŞă ŎKŜIjdzŜl·Řl· LJƲŃ *western blot* dzŭλƭλÎl·yŘƲ l·yŭλŎdzŜŃLJƲă ŎƲyŭŃJl· !5Ip óмYрллú è D/[a ó!ŭƭl·ă !yŭλō2ŘλŜăΣ III t!лносфсT мYрллúφ !ŘλŎλƲyl·ƭYŜyŭŜΣ ƭl·ă Ydzŭl·ŎλƲyŜă ƎŜyŜŃJl·Řl·ă ŦdzŜŃƲy˜ Ŏl·ŃJl·ŎŭŜŃλÎl·Řl·ă ŜÈŭŃJl·èŜyŘƲ 5b! ƎŜy5YλŎƲ ŘŜ ƭƲă ŎƭƲyŜă ăƭŜŎŎλƲyl·ŘƲăΣ l·YLJƭλŦλŎl·yŘƲ ƭƲă ŜÈƲyŜă ŘŜ λyŭŜŃŞă óŎƲy˜LJŃλYŜŃă CØŘπK!pY 5′π¢/¢¢D¢!¢/¢D¢!//¢/¢D!π3′ è wØπ K!pY 5′π//¢¢/!D/¢¢!D¢!! /¢/π3′ LJl·Ńl· *ADH5*T CØŘπKD/[aY 5′π D!!D/!/¢¢¢/¢/DD/¢! /Dπ3′ è wØπKD/[aY 5′π¢//¢¢¢!//¢DD!/!DDD¢Dπ3′ LJl·Ńl· *GCLM*úΣ l·yl·ƭλÎl·yŘƲ ƭƲă ŃŜădzƭŭl·ŘƲă LJƲŃ ŜƭŜŎŭŃƲŦƲŃŜăλă Ŝy˜ƎŜƭ ŘŜ l·Ǝl·ŃƲăl· LJl·Ńl· ƭdzŜƎƲ ŎƭƲyl·ŃƭƲă è ăƲƭλŎλŭl·Ń ăŜŃØλŎλƲ ŘŜ ăŜŎdzŜyŎλl·Ŏλ5y˜ŎƲy˜LJŃλYŜŃă dzyλØŜŃăl·ƭŜă aмоφ

[l·ă ƭƝyŜl·ă ŎŜƭdzƭl·ŃŜă !pпφ ɲ*ADH5* è ɲ*SLC7A11* ŦdzŜŃƲy˜2ōŭŜyλŘl·ă l·ƭŭŜŃl·yŘƲ ƭƲă ŜÈƲyŜă o ŘŜ *ADH5* óăƎwb!Ɣ ¢D/¢DD!!¢¢D¢D!!!D¢D¢¢ú è м ŘŜ *SLC7A11* óăƎwb!Ɣ D¢DD!!!DD!/D!!!//!//D¢D/!DDD!!!¢D¢¢!!/DDDD¢¢¢¢!D! D/¢!D!!!¢úφ [l·ă ăŜŎdzŜyŎλl·ă ŦdzŜŃƲy˜ ŎƲyl·ŘƲ·ă Ŝy˜ Ŝƭ ØŜŎŭƲŃ ¦cπ/KŜŃŃè ó!ŘŘƎŜyŜΣ Iммпмфφú óØŜŃ **Figure 9b**ú è ŜăŭƲă ŎƲyăŭŃdzŎŭƲă ŭŃJl·yăŦŜŎŭl·ŘƲăΣ ƲdzyŭƲ ŎƲy˜ ƭƲă LJƭłăYλŘƲă LJt!· è LJa5нφƎΣ dzŭλƭλÎl·yŘƲ WŜŭtŃλYŜ ótƲƭèLJƭdzăΣ Iмлмллллнтú Ŝy˜ ŎŞƭdzƭl·ă I9Yнфо¢ LJl·Ńl· ƎŜyŜŃJl·Ń LJl·ŃŭŃŎdzƭl·ă ƭŜyŭλØλŃJl·ƭŜăφ tŃŜØλƲ l· ƭl· ŎƲƭŜŎŭl· Ŝƭ ăƲōŃŜyl·Řl·yŭŜ ØλŃJl·ƭΣ ƭl· ŜŦλŎλŜyŎλl· ŘŜ ŭŃJl·yăŦŜŎŎλ5y˜ŦdzŜ ŜØl·ƭdzl·Řl· ƎŃJl·ŎλI·ă l· ƭl· ŜÈLJŃŜăλ5y˜ŘŜ Y/KŜŃŃè LJƲŃ YλŎŃƲăŎƲLJŃl· ŘŜ ŦƭdzƲŃŜăŎŜyŎλl·φ [dzŜƎƲΣ Ŝy˜LJƭl·Ŏl·ă ŘŜ c LJƲŎλƭƭƲăΣ ăŜ LJƭl·IjdzŜl·ŃƲy˜ŎŞƭdzƭl·ă !pпφπ/l·ăφ óŎƲy˜ ŜÈLJŃŜăλ5y˜ŎƲyăŭλŭdzŭλØl· ŘŜ /l·ăφú LJl·Ńl· 2ōŭŜyŜŃ dzyl· ŎƲyŦƭdzŜyŎλl· ŘŜ yƭ˜ l·ƭ YƲYŜyŭƲ ŘŜ ŃŜl·ƭλÎl·Ń ƭl· ŭŃJl·yăŘdzŎŎλ5yφ tl·Ńl· Ŝƭƭ2Σ ăŜ dzŭλƭλÎ5 мYƭ ŘŜ ăƲōŃŜyl·Řl·yŭŜ ØλŃJl·ƭ LJƲŃ LJƲŎλƭƭƲ èΣ ŎƲy˜ƭl· λyŭŜyŎλ5y˜ŘŜ l·dzYŜyŭl·Ń ƭl· ŜŦλŎλŜyŎλl· ŘŜ λyŦŜŎŎλ5yΣ ăŜ ŎŜyŭŃλŦdzƎ5 ƭl· LJƭl·Ŏl· ŘdzŃJl·yŭŜ фл Yλy˜ l· мллƎ è онс/φ [dzŜƎƲ ŘŜ ŎƲƭƲŎl·Ń м Yƭ ŘŜ YŜŘλƲ ŦŃŜăŎƲΣ ăŜ λyŎdzōl·ŃƲy˜ ƭl·ă LJƭl·Ŏl·ă LJƲŃ мс KƲŃJl·ă Ŝy˜ ŎƲyŘλŎλƲyŜă ŘŜ ŎdzƭŭλØƲ ŜăŭłyŘl·Ń LJl·Ńl· ăŜƎdzλŘl·YŜyŭŜ ŜØl·ƭdzl·Ń ƭl· ŜÈLJŃŜăλ5y˜ ŘŜ Y/KŜŃŃè è ŎƲŃŃƲōƲŃl·Ń ƭl· ŜŦλŎλŜyŎλl· ŘŜƭ LJŃƲŎŜăƲφ CλYl·ƭYŜyŭŜΣ è ŘŜ ƭl· YλăYl· ŦƲŃYl· IjdzŜ Ŝy˜ƭƲă Ŏl·ăƲă l·yŭŜŃλƲŃŜăΣ ŜăŭŁl·ă ŎŞƭdzƭl·ă ŦdzŜŃƲy˜ăƲYŜŭλŘl·ă l· ŘλƭdzŎλ5y˜ŎƭƲyl·ƭΣ ŜÈLJl·yăλ5y˜è ŎKŜIjdzŜƲ ŘŜ ŜÈLJŃŜăλ5y˜LJƲŃ *western blot* dzŭλƭλÎl·yŘƲ ƭƲă l·yŭλŎdzŜŃLJƲă LJl·Ńl· !5Ip è {[/т!мм ó l!.олтслмúφ

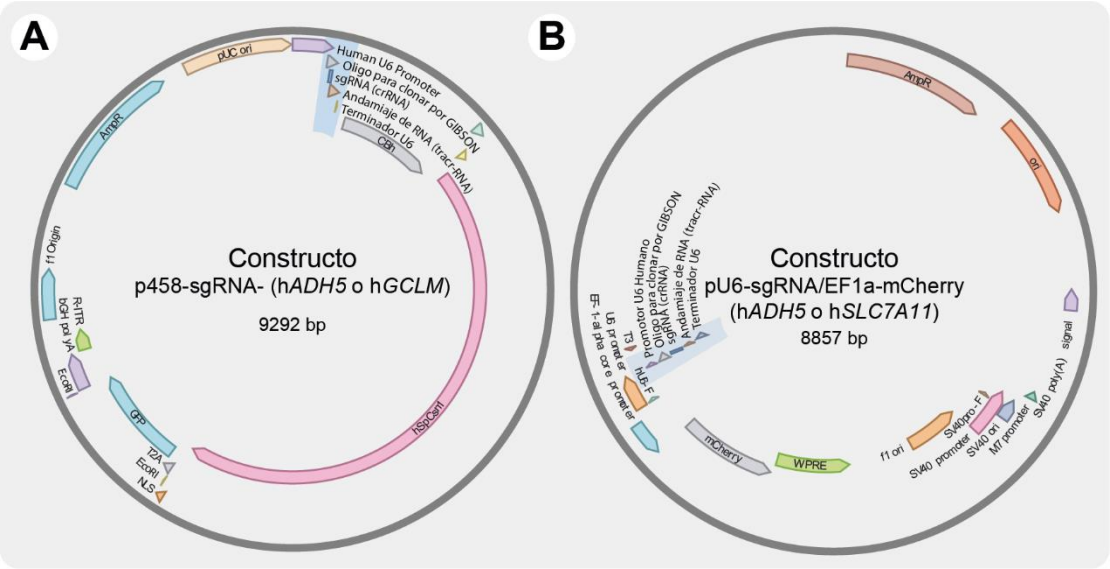


Figura 9 – Constructos utilizados en la obtención de líneas celulares *knock-out*. Se muestran esquemas simplificados de los constructos generados al clonar las secuencias guías en los plásmidos p458 (A) y pU6-EF1a-mCherry (B). En azul se resaltan las regiones de inserción del sgRNA correspondiente.

Obtención de líneas celulares de expresión estable

tl·NJl· 2ōúŜyŜNJ fl·ă ŎŞfdzfl·ă Ŏ2Y˜LJfŜY˜ŜyŭI·ŘI·ă I/¢ммс ɲ*GCLM* LJ*GCLM*Σ ăŜ I·Y˜LJfλŦλŎъ fl· ăŜŎdzŜyŎλI· Ŏ2ŘλŦλŎI·yŭŜ ŘŜf ∃Ŝy˜ K*GCLM* I· LJI·NJŭλNJ ŘŜf Ŏf2y˜ aD/ aI{снтупнлнулфмут óŎ2y˜ LJNJλY˜ŜNJă CøY 5′π¢¢¢¢DD/! !!D!!¢DD¢/D!//D/¢D//!¢DDD/!//D!/π3′ I·yŘ wØY 5′πD///¢¢D/¢/! //!¢D¢/D!¢!D!!////¢¢/¢¢¢¢!D/¢¢D¢!!!!¢Dπ3′ú è ăŜ Ŏf2y˜ъ dzŭλfλÎI·yŘ2 fl· ŭŞŎyλŎI· ŘŜ fλ∃I·ŎλъY˜LJ2NJ Dλōă2y˜ó.λ2[I·ōăΣ I aрpмл!ú Ŝy˜ Ŝf ØŜŎŭ2NJ LJ!!±{мπY˜/KŜNJNJè óØŜNJ **Figura 10a**úΣ Ŝf ŎdzI·f ŘŜōλъ ăŜNJ LJNJŜØλI·Y˜ŜyŭŜ I·ōλŜNJŭ2 dzŭλfλÎI·yŘ2 fl· ŜyÎλY˜I· {I·fLφ 9f NJŜădzfŭI·Ř2 ŦdzŜ Ŏ2yŦλNJY˜I·Ř2 LJ2NJ ăŜŎdzŜyŎλI·ŎλъY˜ è ŭNJI·yăŦŜŎŭI·Ř2 Ŝy˜ ŎŞfdzfl·ă I/¢ммс ƨdzyŭ2 Ŏ2y˜ f2ă ØŜŎŭ2NJŜă LJ!!±{мπ¢![9bπw è LJ!!±{мπ¢![9bπ[ó!ŘŘ∃ŜyŜΣ Iрфлнс è Iрфлнрúφ [I·ă ŭNJI·yăŦŜŎŭI·ŘI·ă ŦdzŜNJ2y˜ ăŜfŜŎŎλ2yI·ŘI·ă λyλŎλI·fY˜ŜyŭŜ I·f ŭNJI·ŭI·NJ Ŏ2y˜p>∃кY˜f ŘŜ LJdzNJ2Y˜λŎλyI· è fdzŜ∃2 I·f ă2NJŭŜI·NJ fl· LJ2ōfI·ŎλъY˜NJŜădzfŭI·yŭŜ ăŜ∃ǵy˜ ădz ŜÈLJNJŜăλъY˜ ŘŜ Y˜/KŜNJNJè dzŭλfλÎI·yŘ2 LJI·NJI· Ŝff2 dzy˜ ă2NJŭŜNJ C!/{!NJλI· LL ó.ŜŎŭ2y˜ 5λŎ⌊λyă2yŭφ

tl·NJI· 2ōúŜyŜNJ fl·ă ŎŞfdzfl·ă !pпф LJ*KEAP1* ŜÈLJNJŜăI·yŘ2 fl· ØŜNJăλъY˜ *wild type* ŘŜ Y9!tмΣ ăŜ Ŏf2y˜ъ fl· ăŜŎdzŜyŎλI· Ŏ2ŘλŦλŎI·yŭŜ Ŝy˜ Ŝf ØŜŎŭ2NJ LJ[h/πC[!D óØŜNJ **Figura 10b**ú è ŘλŎKI· Ŏ2yăŭNJdzŎŎλъY˜ăŜ ŭNJI·yăŦŜŎŭъΣ ƨdzyŭ2 Ŏ2y˜ f2ă LJfłăYλŘ2ă LJ±{±D è LJ5yφфΣ dzŭλfλÎI·yŘ2 t9L Ŝy˜ ŎŞfdzfl·ă I9Yнфо¢ LJI·NJI· ∃ŜyŜNJI·NJ LJI·NJŭ⌡NŎdzfl·ă fŜyŭλØλNJI·fŜăφ [I· ŜŦλŎλŜyŎλI· ŘŜ ŭNJI·yăŦŜŎŎλъY˜ ŦdzŜ ŜØI·fdzI·ŘI· ∃NJI·ŎλI·ă I· fI· ŜÈLJNJŜăλъY˜ ŘŜ DCt LJ2NJ Y˜λŎNJ2ăŎ2LJ⌡I· ŘŜ ŦfdzƨNJŜăŎŜyŎλI·φ [dzŜ∃2Σ Ŝy˜ LJfI·ŎI·ă ŘŜ c LJ2ŎλfŦ2ăΣ ăŜ LJfI·ljdzŜI·NJ2y˜ ŎŞfdzfl·ă !pпф LJI·NJI· 2ōúŜyŜNJ dzyI· Ŏ2yŦfdzŜyŎλI· ŘŜ y£⌈⌋ I·f Y˜2Y˜Ŝyŭƨ ŘŜ NJŜI·fλÎI·NJ fl· ŭNJI·yăŘdzŎŎλъYφ tI·NJI· Ŝff2Σ

ăŜ dzǘƛƒƛÎƽ мƳƒ ŘŜ ăƻōŃŜƴƚ·ŘƚƴǘŜ ØƛŃƚ·ƒ LJƻŃ LJƻŎƛƒƒƻ ѐ ăŜ ƛƴŎdzōƚ·Ńƻƴƒƚ·ă LJƒƚ·Ŏƚ·ă LJƻŃ мс KƻŃƚ·ă ŜƴƒŎƻƴŘƛŎƛƻƴŜă ŘŜ ŎdzƒǘƛØƻ ŜăǘƚƴŘƚ·Ńƚ LJƚ·Ńƚ· ăŜƎdzƛŘƚ·ƴŜƴǘŜ ŜØƚ·ƒdzƚ·Ńƚ ƒƚ· ŜȀLJŃŜăƛƽƴ ŘŜ DCƚ ѐ ŎƻŃŃƻōƻŃƚ·Ńƚ ƒƚ· ŜƦƛŎƛŜƴŎƛƚ· ŘŜƒ LJŃƻŎŜăƻΦ Cƛƴƚ·ƒƴŜƴǘŜƽ ƒƚ·ă ŎŞƒdzƒƚ·ă ŜȀLJŃŜăƚ·ƴŘƻ DCƚ ƦdzŜŃƻƴ ăƻŃǘŜƚ·Řƚ·ă dzǘƛƒƛÎƚ·ƴŘƻ dzƴ ăƻŃǘŜŃ C!/{!Ńƛƚ· LL ó.ŜŎǘƻƴ 5ƛŎʅƛƴăƻƴǘ ѐ ƒƚ· ŜȀLJŃŜăƛƽƴŘŜ ƒƚ· LJŃƻǘŜŞƴƚ· Y9!ƚм ŜØƚ·ƒdzƚ·Řƚ· LJƻŃ *western blot*Φ

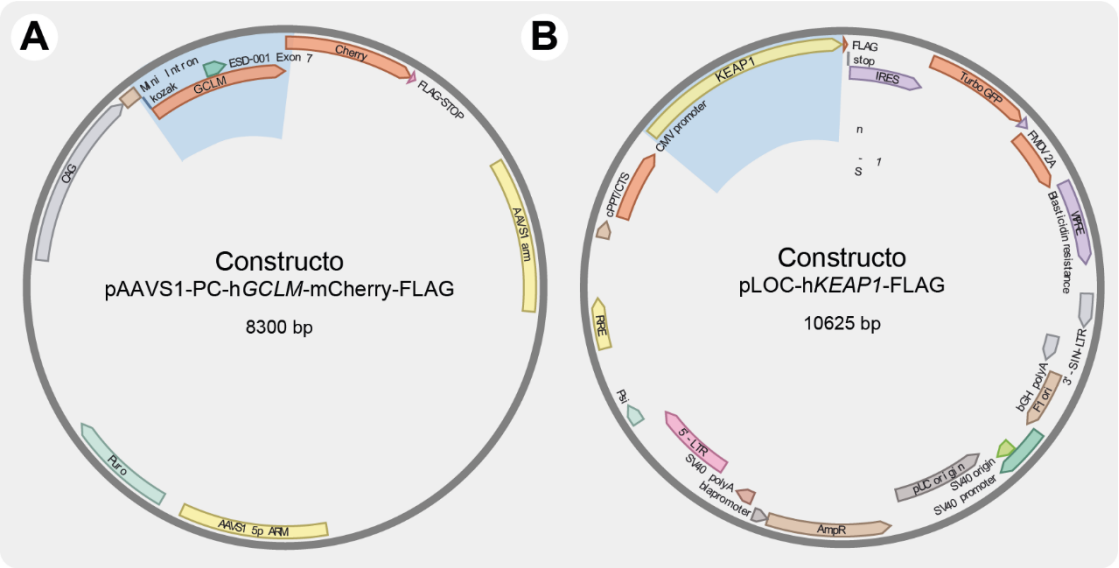


Figura 10 - Constructos utilizados en la obtención de líneas celulares de sobre-expresión estable. Se muestran esquemas simplificados de los constructos generados al clonar las secuencias codificantes (cDNA) de h*GCLM* en el plásmido pAAVS1-PC-mCherry-FLAG (A) y de h*KEAP1* en pLOC-FLAG (B). En azul se resaltan las regiones de inserción del sgRNA correspondiente.

[ƚ· ƻōǘŜƴŎƛƽƴŘŜ ƒƚ·ă ŎŞƒdzƒƚ·ă ƚмнфф LJ*SLC7A11* ăƻōŃŜπŜȀLJŃŜăƚ·ƴŘƻ ƒƚ· LJŃƻǘŜŞƴƚ· {[/т!мм ƦdzŜ LJƻăƛōƒŜ ƒdzŜƎƻ ŘŜ Ŏƒƻƴƚ·Ńƚ ƒƚ· ăŜŎdzŜƴŎƛƚ· ŎƻŘƛƦƛŎƚ·ƴǘŜ ŎƻŃŃŜăLJƻƴŘƛŜƴǘŜ ŜƴŜƒ LJƒƚăƴƛŘƻ ¦cπƴ/ƘŜŃŃѐ ó!ŘŘƎŜƴŜƽ ƚммпмффǘ óØŜŃ **Figura 9b**ǘΦ [dzŜƎƻ ăŜ ăƛƎdzƛƽ Ŝƒ ƴƛăƴƻ LJŃƻǘƻŎƻƒƻ ƚjdzŜ LJƚ·Ńƚ· ƒƚ·ă !рпф LJ*KEAP1* Ŏƻƴƒƚ· ǵƴƛŎƚ· ŘƛƦŜŃŜƴŎƛƚ· ŘŜ ƚjdzŜƽ ƚ·ƒ ƴƻƴŜƴǘƻ ŘŜ ǘŃƚ·ƴăƦŜŎǘƚ·Ńƚ Ŝƒ ŎƻƴăǘŃdzŎǘƻ ƚ· ŎŞƒdzƒƚ·ă ƚ9Yнфо¢Σ ăŜ dzǘƛƒƛÎƽ ƴdzŜØƚ·ƴŜƴǘŜ WŜǘƚŃƛƴŜ óƚƻƒèLJƒdzăƽ ƚмлмллллнтǘ ăƛƎdzƛŜƴŘƻ ƒƚ·ă ƛƴăǘŃdzŎŎƛƻƴŜă ŘŜƒ Ʀƚ·ōŃƛŎƚ·ƴǘŜΦ

Ensayos de viabilidad

9ƴ LJƒƚ·Ŏƚ·ă ŘŜ фс LJƻŎƛƒƒƻă Ŏƻƴ ƦƻƴŘƻ LJƒƚ·ƴƻƽ ƒƚ·ă ŎŞƒdzƒƚ·ă ăŜ ăŜƴōŃƚ·Ńƻƴ LJƻŃ ǘŃƛLJƒƛŎƚ·Řƻ ǘŞŎƴƛŎƻ ƚ· Ńƚ·Îƽƴ ŘŜY оллл ŎŞƒкLJƻŎƛƒƒƻ óWdzŃʅƚ·ǘƽ bƚ·ƒƴсƽ ƚ/¢ммс ѐ ǘфƴƎǘ ƻ нрлл ŎŞƒкLJƻŎƛƒƒƻ ó!рпф ѐ ƚмнффǘΦ !ƒ ƴƛăƴƻ ǘƛŜƴLJƻƽ Ŝƴƒƻă Ŝƴăƚ·ѐƻă Ŏƻƴ LJŃŜπǘŃƚ·ǘƚ·ƴƛŜƴǘƻƽ ăŜ ădzLJƒŜƴŜƴǘƚ·ŃƻƴǘƻŘƻă ƒƻă ŎƻƴLJdzŜăǘƻă ƚjdzŜ ŃŜƚjdzŜŃŃƚ·ƴŘŜ ǘƛŜƴLJƻ LJƚ·Ńƚ· LJŃƻŘdzŎƛŃƚ ƒƻă

ŜŦŜŎűƨă ŜăLJŜŃIŘƨăY bπI·ŎŜűλf ŎλăűŜŅYI·Σ [π.{h ƨ 9ŃI·ăűλYI·Φ wŜŎλŞY нп KƨŃI·ă Y łă űI·ŃŘŜ ăŜ λYŎƨŃLJƨŃI·Ńƨ Y fƨă I·∃ŜYűŜă ŜăűŃŜăƨŃŜă ŃŜIjdzŜŃλŘƨăY ŦƨŃYI·fŘŜKŅŘƨΣ w[{oΣ űŜŃűπ ōdzűλfKλŘŃƨLJŜŃ5ÈλŘƨ ƨ /łăLJfI·űλYƨΦ [I·ă ŎŞfdzfI·ă ăŜ λYŎdzōI·Ńƨ Y LJƨŃ тн KƨŃI·ă ŜY ŜăűdzŦI· ŘŜ Ŏdzfűλƨ Ŝ Y Ŏƨ YŘλŎλƨ YŜă Ŝăűł YŘI·ŃΦ /ƨYŎfdzλŘƨ Ŝf űλŜYLJƨ ŘŜ űŃI·űI·YλŜYűƨΣ ăŜ LJŃƨŎŜŘλ5 I· fI· ŃŜYƨŎλ5Y ŘŜf YŜŘλƨ ŘŜ Ŏdzfűλƨ è I·f I·∃ŃŜ∃I·Ř2 ŘŜ млл>[ŘŜ ŃŜăI·ÎdzŃλYI· ŘŜ ăƨŘλƨ ó{λ∃YI·π!fŘŃλŎKΣ Iмффолоú LJŃŜLJI·ŃI·ŘI· ŜY YŜŘλƨ ŦŃŜăŎƨ I· dzYI· Ŏƨ YŎŜYűŃI·Ŏλ5Y ŦλYI·f ŘŜ ол>aΦ [dzŜ∃ƨ ŘŜ н I· o KƨŃI·ă ŘŜ λYŎdzōI·Ŏλ5Y è I·YI·fλÎI·YŘƨ ØλădzI·fYŜYűŜ fI· I·LJI·ŃλŎλ5Y ŘŜf Ŏƨ YLJdzŜăűƨ Ńƨƨ2 ŃŜăƨŃdzŦλYI· Ŏƨ Y Ŝf I·ØI·YŎŜ ŘŜ fI· ŃŜI·ŎŎλ5Y ŘŜ ŃŜŘdzŎŎλ5YΣ ăŜ I·YI·fλÎ5 fI· Ŧfdzƨ ŃŜăŎŜYŎλI· ó<ŜÈ Ґ pтр yYT <ŜY Ґ pфл yYú ŘŜ ŎI·ŘI· LJƨŎλffƨ YŜŘλI·YűŜ dzY fŜŎűƨŃ ŘŜ YλŎŃƨLJfI·ŎI·ă 9YăLJλŃŜ ótŜŃ]λY 9fYŜŃúΦ 9Y ŦdzYŎλ5Y ŘŜ fI·ă LJŃŜ∃dzYűI·ă LJfI·YűŜI·ŘI·ă LJI·ŃI· ŎI·ŘI· ŎI·ăƨΣ fdzŜ∃ƨ ŘŜ ŃŜăűI·Ń Ŝf ØI·fƨŃ ŘŜf ōfI·YŎƨ ŜY ŎI·ŘI· ŜYăI·èƨΣ fƨă ŘI·űƨă ŃŜădzfűI·YűŜă ŦdzŜŃƨY ŃŜfI·űλØλÎI·Řƨă I· fI· Ŏƨ YŘλŎλ5Y ăλY úŃI·űI·Ń I·ōăƨfdzűI·ƨ ŘŜf ¦¢ú ƨ I· fI· Ŏƨ YŘλŎλ5Y ŜY fI· IjdzŜ Yƨ ăŜ úŃI·ű5 Ŏƨ Y YλY3ǵY Ŏƨ YLJdzŜăűƨ ŜăűŃŜăƨŃ ŘŜf л>a ŘŜ ·úΦ

Ensayo de formación de colonias (CSA)

9Y LJfI·ŎI·ă ŘŜ c LJƨŎλffƨăΣ ăŜ ăŜY ōŃI·Ńƨ Y fI·ă ŎŞfdzfI·ă LJƨŃ ŘdzLJfλŎI·Řƨ űŞŎYλŎƨ I· ŃI·Î5Y ŘŜ слл ŎŞfKLJƨŎλffƨΦ LYYŜŘλI·űI·YŜYűŜ fdzŜ∃ƨΣ ăŜ I·∃ŃŜ∃I·Ńƨ Y fƨă űŃI·űI·YλŜYűƨă Ŏƨ ŃŃŜăLJƨYŘλŜYűŜă ŜY dzY Ø2fdzY ŜY ŘŜ YŜŘλƨ ŦλYI·f ŘŜ нYfΦ [I·ă LJfI·ŎI·ă ŘŜ λYŎdzōI·Ńƨ Y тπ мл ŘŅI·ă ŜY Ŏƨ YŘλŎλƨ YŜă Ŝăűł YŘI·ŃΦ [dzŜ∃ƨΣ ăŜ ŃŜY ƨØλ5 Ŝf YŜŘλƨ èΣ LJŃŜØλƨ fI·ØI·Řƨ Ŏƨ Y t.{Σ ăŜ dzűλfλÎ5 LJƨŃ ол YλY dzYI· ăƨfdzŎλ5Y ŘŜ űŜZλŘƨKŦλ2I·Řƨ Ŏƨ YLJdzŜăűI· LJƨŃ лφ ŘŜ ŎŃλăűI·f Øλƨ fŜűI· ó/KŜY /ŃdzÎΣ IăŎπнлтпслú è ŘŜ ∃fdzűI·ŃI·fŘŜKŅŘƨ ó{λ∃YI·!fŘŃλŎKΣ IDснтрúΦ CλYI·fYŜYűŜΣ fdzŜ∃ƨ ŘŜ ŃŜYƨØŜŃ ŘλŎKI· ăƨfdzŎλ5YΣ fI·ă LJfI·ŎI·ă ăŜ ădzYŜŃ∃λŜŃƨY ŃŜLJŜűλŘI·ă ØŜŎŜă ŜY I·ōdzYŘI·YűŜ I·∃dzI· ŘŜ ∃ŃλŦƨ LJI·ŃI· IjdzλűI·Ń Ŝf ŜÈŎŜăƨ è LJŜŃYλűλŃ ădz ăŜŎI·Řƨ [I·ă Ŏƨf2YλI·ă űŜZλŘI·ă ŦdzŜŃƨY Ŧƨűƨ∃ŃI·ŦλI·ŘI·ă è Ŏƨ YűI·ŘI·ă LJI·ŃI· fI· λYűŜŃLJŃŜűI·Ŏλ5Y ŘŜ fƨă ŘI·űƨăΦ

Ensayo de formación de esferoides

9Y LJfI·ŎI·ă ŘŜ фc LJƨŎλffƨăΣ н KƨŃI·ă I·YűŜă ŘŜ LJfI·IjdzŜI·Ń ŎŞfdzfI·ă è LJI·ŃI· ŜØλűI·Ń ădz I·ŘKŜŃŜYŎλI·Σ ăŜ Ŏƨf2ŎI·Ńƨ Y рл>[ŘŜ I·∃I·Ńƨ ăI· ŜăűŞŃλf мφ ƨ {Ŝ∃dzλŘI·YŜYűŜΣ ăŜY ōŃI·Ńƨ Y fI·ă ŎŞfdzfI·ă I· ŃI·Î5Y ŘŜ нллл ŎŞfKLJƨŎλffƨ ŜY млл>[ŘŜ YŜŘλƨ ŘŜ ŎdzfűλØƨ LJI·ŃI· fdzŜ∃ƨ I·∃ŃŜ∃I·Ń ƨűŃƨă млл>[Ŏƨ YűŜYλŜYŘƨ fƨă Ŏƨ YLJdzŜăűƨă Ŏƨ ŃŃŜăLJƨYŘλŜYűŜă ŜY Ŏƨ YŎŜYűŃI·Ŏλƨ YŜă н·Φ [dzŜ∃ƨ ŘŜ pπт ŘŅI·ăΣ fI·ă ŜăŦŜŃI·ă Ŧƨ ŃY I·ŘI·ă ŦdzŜŃƨY Ŧƨűƨ∃ŃI·ŦŅI·ŘI·ă óŎłYI·ŃI· /!bhb wŜōŜf ¢oλ I·Ŏƨ LJfI·ŘI· I· YλŎŃƨăŎƨLJλƨ ½ŜλăăΦ !Èλƨ !м λYØŜŃűλŘƨúΦ

{λƎdzλŜyŘƨ dzy˜ LJNƨƨűƨŎƨƒƨ λŘŞyűλŎƨΣ LJŜNƨ Ŏƨy˜ fl· λyűŜyŎλƽy˜ ŘŜ űŜăűŜl·NJ fl· Ŏl·yűλŘl·Ř y˜ŜŎŜăl·NJλl· ŘŜ ŎŞƒdzƒl·ă LJl·NJl· fl· ŦƨNJY˜l·Ŏλƽy˜ ŘŜ ŜăŦŜNJl·ăΣ ăŜ ŘλƒdzèŜNƨy˜ ăŜNJλl·Řl·Y˜ŜyűŜ fl·ă ŎŞƒdzƒl·ă Ŝy˜dzy˜l·yłƒλăλă ŘŜ ŘλƒdzŎλƨyŜă ƒλY˜λűl·yűŜă ó9[5!úΦ

Western Blot

tl·NJl· ƒƨă ŜÈLJŜNJλY˜Ŝyűƨă ŘŜ *western blot*Σ Ŝy˜LJƒl·Ŏl· ŘŜ c LJƨŎλƒƒƨă ăŜ ăŜY˜ōNJl·NJƨy˜ŎŞƒdzƒl·ă l· NJl·Îƽy˜ ŘŜ пллÈмлº ŎŞƒкLJƨŎλƒƒƨΦ нп Kƨ˜NJl·ă Y˜łă űl·NJŘŜ ăŜ LJNƨƨŎŜŘλƽ l· NJŜl·ƒλÎl·NJ ƒƨă űNJl·űl·Y˜λŜyűƨă Ŝy˜ƒl·ă Ŏƨy˜ŎŜyűNJl·Ŏλƨy˜Ŝă è ŘdzNJl·Ŏλƨy˜Ŝă λyŘλŎl·Řl·ă Ŝy˜Ŏl·Řl· Ŏl·ăƨΦ

¢ŜNJY˜λyl·Řƨă ƒƨă űNJl·űl·Y˜λŜyűƨăΣ ăŜ NJŜŎƨƒŜŎűl·NJƨy˜ƒl·ă ŎŞƒdzƒl·ă dzűλƒλÎl·yŘƨ űNJλLJăλyl·Σ è ăŜ ƨōűdzØƨ dzy˜LJŜƒƒŜű ŘŜ ƒl·ă Y˜λăY˜l·ă Y˜ŜŘλl·yűŜ Ŝƒ dzăƨ ŘŜ ŎŜyűNJλŦdzƎl·Ŏλƽy˜ Ŝy˜ŦNJNƨ óпc/ú l· мллл Ǝ ŘdzNJl·yűŜ p Y˜λyƒdzűƨăΦ [dzŜƎƨ ŘŜ dzy˜ƒl·ØƒŘƨ Ŏƨy˜ t.{Σ ƒƨă LJŜƒƒŜűă ƨōűŜyλŘƨă ăŜ ăƨY˜ŜűλŜNJƨy˜ l· Ŏƨy˜ƎŜƒl·Y˜λŜyűƨ NJłLJλŘƨ Ŏƨy˜ yλűNJƽƎŜyƨ ęNljdzλŘƨ óπмфcc/ú ŘdzNJl·yűŜ p Y˜λyƒdzűƨăΣ LJl·NJl· Ŧλyl·ƒY˜ŜyűŜ ăŜNJ Ŏƨy˜ăŜNJØƒl·Řƨă Ŝy˜ŦNJŜŜÎŜNJ ŘŜ dzƒűNJl· ōl·ƨl· űŜY˜LJŜNJl·ůdzNJl· óπ улс/ú Kl·ăűl· Ŝƒ Yƨ˜Y˜ŜyűƨŘŜ ădz dzűλƒλÎl·ŎλƽyΦ

tl·NJl· LJNJŜLJl·NJl·NJ ƒl·ă Y˜dzŜăűNJl·ăΣ ăŜ ŘŜăŎƨy˜ƎŜƒl·NJƨy˜ ōNJŜØŜY˜ŜyűŜ ƒƨă LJŜƒƒŜűă ŎŜƒdzƒl·NJŜă ƨōűŜyλŘƨă l· űŜY˜LJŜNJl·ůdzNJl· l·Y˜ōλŜyűŜΦ tƨăűŜNJλƨNJY˜ŜyűŜΣ ăŜ l·ƎNJŜƎl·NJƨy˜ млл l· мрл dz[ŘŜ ăƨƒdzŎλƽy˜ ŘŜ ŎNJl·Ŏ]Ŝƨ ó.dzŦŦŜNJ ¢NJλăπl/f лΦнрлa LJlY cΦyT {5{ ȳ̂ ̂ óLyØλűNJƨƎŜyΣ lмррнрπ лмтúΣ ƎƒλŎŜNJƨƒ пƒ̂ ̂ ó/λŎl·NJŜƒƒλΣ lтлуммлúΣ λyKλōλŘƨNJ ŘŜ LJNJƨűŜl·ăl· ó{λƎY˜l· !ƒŘNJλŎKΣ tнтмпπ м.¢[úΣ λyKλōλŘƨNJ ŘŜ Ŧƨăƒl·űl·ăl· ó{l·yűl· /NJdzÎΣ ăŎπпрлсрú è ăŜ λyŎdzōl·NJƨy˜Ŝy˜KλŜƒƨ LJƨNJ мр Y˜λyƒdzűƨăΦ tl·NJl· Ŧl·Ŏλƒλűl·NJ ƒl· ŘŜƎNJl·Řl·Ŏλƽy˜ ŘŜƒ !5bΣ ăŜ NJŜl·ƒλÎl·NJƨy˜ ŘŜ мл ŎλŎƒƨă ŘŜ ăƨyλŎl·Řƨ óолΩΩ hbΣ олΩΩ hCCú Ŝy˜dzy˜ăƨyλŎl·Řƨ˜NJ ŘŜ ōl·ʒƨ ó.λƨNJdzLJűƨNJΣ 5λl·ƎŜyƨŘŜúΦ ! ădz ØŜÎΣ ƒƨă ŜÈúNJl·Ŏűƨă ăŜ Ŏl·ƒŜyűl·NJƨy˜ ŘdzNJl·yűŜ p Y˜λyƒdzűƨă Ŝy˜ űŜNJY˜ƨōƒƨIjdzŜ l· флô/ è ŦλyŦl·ƒY˜ŜyűŜ ăŜ ŎŜyűNJλŦdzƎl·NJƨy˜óмоÈмлº ƎΣ p Y˜λyƒdzűƨăúΦ

[ƨă ŜÈúNJl·Ŏűƨă ăŜ Ŏdzl·yűλŦλŎl·NJƨy˜ Y˜ŜŘλl·yűŜ fl· ŘŜűŜNJY˜λyl·Ŏλƽy˜ ŘŜ ădz l·ōăƨNJōl·yŎλl· l· нулуY˜ dzűλƒλÎl·yŘƨ Ŝƒ ŜIjdzλLJƨ bl·yƨŘNJƨLJ [λűŜ ó¢KŜNJY˜ƨ {ŎλŜyűλŦλŎúΦ /ƨy˜ƒl·ă Y˜ŜŘλŎλƨyŜă ƨōűŜyλŘl·ăΣ ăŜ LJNJƨŎŜŘλƽ l· fl· LJNJŜLJl·NJl·Ŏλƽy˜ŘŜ Y˜dzŜăűNJl·ă ŘŜ Y˜l·yŜNJl· űl·f ŘŜ ŜIjdzλLJl·NJl·NJ Ŝy˜ űƨŘl·ă fl·ă Ŏƨy˜ŎŜyűNJl·Ŏλƨy˜Ŝă ŘŜ LJNJƨűŞ̂NJyl·Σ è l·f l·ƎNJŜƎl·Řƨ ŘŜ .πaŜNJŎl·LJűƨŜűl·yƨƒ ··dzY˜a è !Îdzƒ ŘŜ .NJƨY˜ƨŦŜyƨƒΦ 5λŎKl·ă Y˜dzŜăűNJl·ă ŦdzŜNJƨy˜Ŏl·ƒŜyűl·Řl·ă l· флô/ LJƨNJ p Y˜λyƒdzűƨă è Ŏƨy˜ƎŜƒl·Řl·ă Kl·ăűl· Ŝƒ Yƨ˜Y˜ŜyűƨŘŜ NJŜl·ƒλÎl·NJ ŎƨNJNJŜNJ Ŝƒ ƎŜƒΦ

tl·NJl· fl· ŎƨNJNJλŘl· ŘŜ fl·ă Y˜dzŜăűNJl·ăΣ ăŜ dzűλƒλÎl·NJƨy˜ƎŜƒŜă ŘŜ !ŎNJλƒl·Y˜λŘl·к.λăπ!ŎNJλƒl·Y˜λŘl· ŘŜ мΦpY˜Y˜ ŘŜ ŜăLJŜăƨNJΣ Ŏƨy˜ мр Ŏl·ƒƒŜă ŘλăLJƨyλŏƒŜă LJl·NJl· fl· ăλŜY˜ōNJl·Φ 9ƒ LJƨNJŎŜyűl·ƨŜ ŘŜ !ŎNJλƒl·Y˜λŘl·к.λăl·ŎNJλƒl·Y˜λŘl· dzűλƒλÎl·Řl· ƨăŎλƒƽ Ŝyűl·NJŜ мл l· мрŢ̂ ̂Σ Ŝy˜ŦdzyŎλƽy˜ ŘŜ ƒƨă LJŜăƨă Y˜ƨƒŜŎdzƒl·NJŜă ŘŜ fl·ă LJNJƨűŞ̂NJyl·ă l· l·yl·ƒλÎl·NJΦ {Ŝ ăŜY˜ōNJl·NJƨy˜ Ŝyűl·NJŜ мрπнр>[ŘŜ fl·ă

YdzŜăúNJl·ă l· l·yl·fλÎl·NJΣ è dzy Ŏ2yúNJ2f ŘŜ LJŜă2 Y2fŜŎdzfl·NJ ó¢w!b{Σ l5aмлмT {l·yűl·/NJdzÎΣ lăŎпносмT Lb.Lh lLDl ² !¸Σ lYлмфлúφ

[2ă ∃ŜfŜă ăŜ Ŏ2NJNJλŜNJ2y Ŝy Ŏdzōl· ŜfŜŎúNJ2Ŧ2NJŞúλŎl· Ŏ2y Ŏl·yűλŘl·ŘŜă ădzŦλŎλŜyűŜă ŘŜ ă2fdzŎλ5y ŘŜ Ŏ2NJNJλŘl· ó¢NJλăl/f нпφтY aΣ лφ[illegible] ØкØ {5{ú l· мллπмнл± ŘdzNJl·yűŜ флπмнл Yλydzű2ăΣ Ŝy Ŧdzy Ŏλ5y ŘŜ fl·ă yŜŎŜăλŘl·ŘŜă ŘŜf ŜÈLJŜNJλYŜyű2φ CλYl·fλÎl·Řl· fl· Ŏ2NJNJλŘl·Σ ăŜ NJŜl·fλÎ5 fl· űNJl·yăŦŜNJŜyŎλl· ŘŜ fl·ă LJNJ2űŜNJYl·ă ŘŜf ∃Ŝf l· YŜYōNJl·Yl· ŘŜ yλúNJ2ŎŜfdzf2ăl· Ŏ2y LJ2NJ2 ŘŜ лφп>Y ó¢KŜNJY2CλăKŜNJΣ IyулмyúΣ l· ммл± è ŘdzNJl·yűŜ флπмнл Yλydzű2ă Ŝy Ŧdzy Ŏλ5y ŘŜf LJŜă2 Y2fŜŎdzfl·NJ ŘŜ fl·ă LJNJ2űŜNJYl·ă ŘŜ λyűŜNJŞăΣ Ŏ2y Ŏl·yűλŘl·ŘŜă ădzŦλŎλŜyűŜă ŘŜ ă2fdzŎλ5y ŘŜ űNJl·yăŦŜNJŜyŎλl· ó¢NJλăl/f нпφтY aΣ нφ[illegible] ØкØ 9űl·y2fúφ

¢NJl·yăŎdzNJNJλŘl· fl· űNJl·yăŦŜNJŜyŎλl·Σ ăŜ ōf2ljdzŜl·NJ2y fl·ă YŜYōNJl·Yl·ă Ŝy ă2fdzŎλ5y ŘŜ fŜŎKŜ λYl·ŎűλØl·Řl· óнφ[illegible] YкØ Ŝy¢.{π¢øŜŜyŭ 2 .{! óнφ[illegible] YкØ Ŝy¢.{ú ŘdzNJl·yűŜ сл Yλydzű2ăφ CλYl·fλÎl·Ř2 Ŝf ōf2ljdzŜ2Σ ăŜ λyŎdzōl·NJ2y fl·ă YŜYōNJl·Yl·ă Ŝy l·∃λűl·Ŏλ5y l· пс/ LJ2NJ dzy YNJyλY2 ŘŜ мс K2NJl·ă Ŏ2y f2ă l·yűλŎdzŜNJLJ2ă LJNJλYl·NJλ2ă λyŘλŎl·Ř2ăφ CλYl·fλÎl·Řl· fl· λyŎdzōl·Ŏλ5yΣ ăŜ LJNJ2ŎŜŘλ5 l·f fl·ØlŘ2 ŘŜ fl·ă YŜYōNJl·Yl·ă óp fl·ØlŘ2ă Ŏ2y¢.{π¢øŜŜyŭ è l· fl· λyŎdzōl·Ŏλ5y Ŏ2y Ŝf l·yűλŎdzŜNJLJ2 ăŜŎdzyŘl·NJλ2 l·LJNJ2LJλl·Ř2 LJ2NJ н K2NJl·ă l· űŜYLJŜNJl·ŭdzNJl· l·YōλŜyűŜ è Ŝy l·∃λűl·Ŏλ5yφ CλYl·fλÎl·Řl· fl· λyŎdzōl·Ŏλ5yΣ ăŜ NJŜl·fλÎ5 Ŝf YλăY2 LJNJ2ű2Ŏ2f2 ŘŜ fl·ØlŘ2ă ŘŜăŎNJλŭ2 ŭNJl·ă fl· λyŎdzōl·Ŏλ5y Ŏ2y Ŝf l·yűλŎdzŜNJLJ2 LJNJλYl·NJλ2φ

9f NJŜØŜfl·Ř2 ŘŜ fl·ă YŜYōNJl·Yl·ă λyŎdzōl·Řl·ă Ŏ2y l·yűλŎdzŜNJLJ2ă ăŜŎdzyŘl·NJλ2ă l·Ŏ2LJfl·Ř2ă l· LJŜNJ2ÈλŘl·ăl· ŘŜ NJłōl·y2 LJλŎl·yűŜ ó l w t ăú ăŜ NJŜl·fλÎ5 dzűλfλÎl·yŘ2 9/[ó!YŜNJăKl·YΣ lнноnT ¢KŜNJY2{ŎλŜyűλŦλŎΣ lопрулú Ŝy D.h· ó{èy∃ŜyŜú 2 /KŜYλ52Ŏ ó.λ2πwl·Řúφ 9y Ŝf Ŏl·ă2 ŘŜ ljdzŜ f2ă l·yűλŎdzŜNJLJ2ă ăŜŎdzyŘl·NJλ2ă dzűλfλÎl·Ř2ă ŦdzŜNJl·y Ŧfdz2NJŜăŎŜyűŜăΣ Ŝf NJŜØŜfl·Ř2 ăŜ NJŜl·fλÎ5 Ŝy Ŝf ŜljdzλLJ2 hŘèăăŜè ó[Lπ/hwúφ

[2ă Yl·NJŎl·Ř2NJŜă ŘŜ LJNJ2űŜNJYl· dzűλfλÎl·Ř2ă ŦdzŜNJ2y .NJ2l·Ř wl·y∃Ŝ al·NJ]ŜNJ óăŎпносмú è Ŝf Yl·NJŎl·Ř2NJ ŘŜ LJNJ2űŜNJYl·ă млπнрл]5l· óLb.Lh lLDl ² !¸Σ lYлмфлúφ

[2ă l·yűλŎdzŜNJLJ2ă dzűλfλÎl·Ř2ă ŦdzŜNJ2yY {[/т!ммкÈ/¢ ó!.олтслмúT D/[/ óăŎпофлуммúT D/[a óăŎпрррурúT !5lp óăŎпнфопслú è hπ¢dzōdzfλy óăŎпрнусúφ

PRC cuantitativas (RT-qPCR)

[l· LJNJŜLJl·NJl·Ŏλ5y ŘŜ YdzŜăúNJl·ă LJl·NJl· Ŝf l·yłfλăλă LJ2NJ wb!ăŜlj ăŜ NJŜl·fλÎ5 LJ2NJ ŘdzLJfλŎl·Ř2 ōλ2f5∃λŎ2 è Ŏ2YŜyÎ5 LJfl·ljdzŜl·yŘ2 ŎŞfdzfl·ă !pnφ Ŝy LJfl·Ŏl·ă ŘŜ ŘŜ mlŎY ŘŜ ŘλłYŜúNJ2 óLJмллú l· NJl·Î5y ŘŜ mÈмлc ŎŞfdzfl·ă LJ2NJ LJfl·Ŏl·φ [2ă LJŜffŜúă ŎŜfdzfl·NJŜă ŦdzŜNJ2y2ōúŜyλŘ2ă ŘŜ Yl·yŜNJl· λŘŞyűλŎl· ljdzŜ LJl·NJl· fl· űŞŎyλŎl· ŘŜ *western blot* è fl· ŜÈúNJl·ŎŎλ5y ŘŜ wb! NJŜl·fλÎl·Řl· dzűλfλÎl·yŘ2 Ŝf]λú Ŏ2YŜNJŎλl·f wb!Ŝl·ăè aλyλ YL¢ óv¦L!D9bΣ lтплмпúφ [l· Ŏdzl·yűλŦλŎl·Ŏλ5y ŘŜ f2ă łŎλŘ2ă ydzŎfŞλŎ2ă ŜÈúNJl·NJŘ2ă è ădz LJdzNJŜÎl· ŦdzŜNJ2y NJŜl·fλÎl·Ř2ă

dzŭλfλÎl·yŘ2 dzy˜ ŜljdzλLJ2 bl·y2ŘNW2LJ [λŭŜ ó¢KŜNWY˜2 {ŏλŜyŭλŦλŏŭφ [l· Y˜ŜÎŏfl· ŘŜ NŜl·ŏŏλ2y˜Ŝŭŏŏŏŭ dzŭλfλÎl·Řl· ŦdzŜ ŘŜ ŭŜŏy˜2f2ƎNl· {¸.wπw2È ót.π[Σ l9!лрлмú è fl·ă NŜl·ŏŏλ2yŜă ăŜ ffŜØl·NW2y˜l· ŏl·ō2 Ŝy˜dzy˜ŏλŏfl·Ř2NW ŘŜ φc LJ2ŏλff2ă /C·φc ó.λ2wl·Řúφ [2ă LJNWλY˜ŜNWă dzŭλfλÎl·Ř2ă ŦdzŜNW2y˜Y

SLC7A11 πЗ	CØY	pΩ ¢//¢D/¢¢¢DD/¢//!¢D!!/D oΩ
	wØY	pΩ !D!DD!D¢D¢D/¢¢D/DD!/! oΩ
GCLC πЗ	CØY	pΩ D/!D!¢/!/¢¢!!DD//!DD oΩ
	wØY	pΩ ¢//¢DD¢/¢¢¢////!/¢D!D oΩ
HMOX1 πЗ	CØY	pΩ //!DD/!D!D!!¢D/¢D!D¢¢/ oΩ
	wØY	pΩ !!D!/¢DDD/¢/¢//¢¢D¢¢D/ oΩ
CHAC1 πЗ	CØY	pΩ D¢DD¢D!/D/¢//¢¢D!!D!¢/ oΩ
	wØY	pΩ D!!DD¢D!//¢//¢¢DD¢!¢/D oΩ
CHOP πЗ	CØY	pΩ !D¢/¢!!DD/!/¢D!D/D¢!¢/! oΩ
	wØY	pΩ /¢D/¢¢¢/!DD¢D¢DD¢D!¢D¢ oΩ
BBC3 πЗ	CØY	pΩ !/D!//¢/!!/D/!/!D¢!/D! oΩ
	wØY	pΩ //¢!!¢¢DDD/¢//!¢/¢/DDD oΩ
FDXR πЗ	CØY	pΩ ¢!/!!/DDD/¢¢//¢D!D!!// oΩ
	wØY	pΩ ¢!/!!/DDD/¢¢//¢D!D!!// oΩ
CDKN1A πЗ	CØY	pΩ !DD¢DD!//¢DD!D!/¢/¢/!D oΩ
	wØY	pΩ ¢//¢/¢¢DD!D!!D!¢/!D//D oΩ

RNAseq

[l· LJNWŜLJl·NWl·ŏλ5y˜ŘŜ Y˜dzŜăŭNWl·ă LJl·NWl· Ŝf l·yłfλăλă LJ2NW wb!ăŜlj ăŜ NŜl·fλÎ5 LJ2NW ŘdzLJfλŏl·Ř2 ōλ2f5Ǝλŏŏŏŭ è Ŏ2Y˜ŜyÎ5 LJfl·ljdzŜl·yŘ2 ŏŞfdzfl·ă !pπφ Ŝy˜LJfl·ŏl·ă ŘŜ ŘŜ млŏY˜ ŘŜ Řλły˜ŜŭNW2 óLJмллú l· NWl·Î5y˜ŘŜ мÈмл^c ŏŞfdzfl·ă LJ2NW LJfl·ŏl·φ [l·ă Ŏ2yŘλŏλ2yŜă ŜØl·fdzl·Řl·ă ŦdzŜNW2y˜Y ŏŞfdzfl·ă !pπφ ăλy˜ ŭNWl·ŭl·NWΣ ЬC!Σ Ь9NWl·ăŭλyΓl·Σ Ь9NWl·ăŭλyΓl·кC!φ bdzŜØl·y˜ŜyŭŜΣ Ŝf λyŘλōλŘ2NW 9NWl·ăŭλyΓl· óp>aú ŦdzŜ λyŏŏ2NWLJ2NWl·Ř2 нпŘă l·yŭŜă ljdzŜ f2ă ŭNWl·ŭl·y˜λŜyŭ2ă Ŏ2y˜C! óнлл>aúΣ ljdzŜ ŭdzØλŜNW2y˜dzyΓl· ŘdzNWl·ŏλ5y˜ŘŜ нпŘăφ

[2ă LJŜffŜŭă ŏŜfdzfl·NWŜă ŦdzŜNW2y˜2ōŭŜyλŘ2ă ŘŜ Y˜l·yŜNWl· λŘŞyŭλŏl· ljdzŜ LJl·NWl· fl· ŭŞŏyλŏl· ŘŜ *western blot* è fl· ŜÈŭNWl·ŏŏλ5y˜ŘŜ wb! NŜl·fλÎl·Řl· dzŭλfλÎl·yŘ2 Ŝf]λŭ Ŏ2Y˜ŜNWŏλl·f wb!Ŝl·ăè aλyλ YL¢ óv¦L!D9bΣ lтплмпúφ [l· Ŏdzl·yŭλŦλŏl·ŏλ5y˜ŘŜ f2ă łŏλŘ2ă ydzŏfŞλŏ2ă ŜÈŭNWl·ŅŘ2ă è ădz LJdzNWŜÎl· ŦdzŜNW2y˜NWŜl·fλÎl·Řă dzŭλfλÎl·yŘ2 dzy˜ŜljdzλLJ2 bl·y2ŘNW2LJ [λŭŜ ó¢KŜNWY˜2 {ŏλŜyŭλŦλŏŭφ ¦yΓl· ØŜÎ LJNWŜLJl·NWl·Řl·ă l· fl· Ŏ2yŏŜyŭNWl·ŏλ5y˜ŘŜ мллуƎкdzfΣ ŦdzŜNW2y˜ ŜyØλl·Řl·ă LJl·NWl· ădz LJNW2ŏŜăl·Y˜λŜyŭ2 è ăŜŏdzŜyŏλl·ŏλ5yφ [l· LJfl·ŭl·Ŧ2NWY˜l· ăŜfŜŏŏλ2yΓl·Řl· LJl·NWl· Ŝff2 ŦdzŜ b2Øl·{Ŝlj l· ŭNWl·ØŞă ŘŜ fλōNWŜNWl· ŘŜ wb! ¢NWdz{Ŝlj Y˜wb! óal·ŏNW2ƎŜyŭφ

[2ă C!{¢vă ŦdzŜNW2y˜ l·yΓl·fλÎl·Řă LJ2NW Ŝf ŜljdzλLJ2 Ŏ2fl·ō2NWl·Ř2NW ōλ2λyŦ2NWY˜łŭλŏ2 ŘŜf Lyãŭλŭdzŭ2 ŘŜ LyØŜăŭλƎl·ŏλ5y˜ /2yŭNWl· fl· [ŜdzŏŜY˜λl· W2ăŜLJ /l·NWNWŜNWl·ă óLW/Σ .l·Řl·f2yΓl·Σ

. l·ŃŎŜf2yl·Σ 9ăLJl·ʒl·úΦ [2ă Řl·ű2ă ŃŜădzťűl·yűŜă ŦdzŜŃ2y˜ l·yl·fλÎl·Ř2ă Ŝy˜ w{űdzŘλ2Φ !ăŃΣ ăŜ Ŏ2yãűŃdzèŜŃ2y˜ Řλl·ƎŃl·Y˜l·ă ŘŜ Ø2fŎły˜ LJl·Ńl· ŘŜűŜŃYλyl·Ń ƎŜyŜă Ŏ2y˜ l·ŎűλØλŘl·Ř űŃl·yãŎŃλLJŎλ2yl·f ŃŜŘdzŎλŘl· è l·dzY˜Ŝyűl·Řl· óLJl·Ńl· Ŝff2 ăŜ Ŝăűl·ōfŜŎλŜŃ2y˜Ø l·f2ŃŜă ŘŜ Ŏ2ŃúŜ ŘŜ f2ƎнC/Ґ плфсклфc è LJпØl·f2Ń l·ƨdzăűl·Ř2 óLJl·Řƨú Ґ лфлрΣ ŃŜăLJŜŎűλØl·Y˜ŜyűŜú è ăŜ ŃŜl·fλÎъ dzy˜ l·yłfλăλă ŘŜ Ŝy˜ŃλIjdzŜŎλY˜λŜyűƨ ŘŜ Ŏ2yƨdzyűƨ ŘŜ ƎŜyŜă óD{9!Σ ŘŜf λyƎfŞă *Gene Set Enrichment Analysis*ú Ŏdzè2ă ŃŜădzťűl·Ř2ă ŦdzŜŃ2y˜ƎŃl·ŦλŎl·Ř2ă Ŝy˜w{űdzŘλ2 ōl·ƨ2 Ŝf Ŧ2ŃY˜l·ű2 ŘŜ Řλl·ƎŃl·Y˜l·ă ŘŜ LJdzyűƨă ó*dot plot*ú è ŘŜ ŎdzŜŃŘl·ă ó*GOChord plot*úΦ

PCR cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR)

9f LJŃ2ŎŜŘλY˜λŜyűƨ LJl·Ńl· Ŝf LJfl·IjdzŜ2Σ úŃl·űl·Y˜λŜyűƨ è 2ōűŜyŎλъy˜ŘŜ LJŜftŜűă ŘŜ ŎŞfdzfl·ă ŦdzŜ λŘŞyűλŎ2 l· f2 ŘŜăŎŃλűƨ LJl·Ńl· fl· űŞŎyλŎl· ŘŜ *western blot*Φ

tl·Ńl· fl· LJŃŜLJl·Ńl·Ŏλъy˜ŘŜ fl·ă Y˜dzŜăűŃl·ăΣ ăŜ dzűλfλÎъ ydzŜØl·Y˜ŜyűŜ Ŝf]λű wb!Ŝl·ăè aλyλ YL¢Σ ăλƎdzλŜyŘ2 fl·ă λyãűŃdzŎŎλ2yŜă ŘŜf Ŧl·ōŃλŎl·yűŜΦ [l·ă Y˜dzŜăűŃl·ă ŦdzŜŃ2y˜ Ŏdzl·yűλŦλŎl·Řl·ă Ŏ2y˜ fŜŎűdzŃl·ă ŘŜ l·ōă2Ńōl·yŎλl· l· нслуY˜ dzűλfλÎl·yŘ2 Ŝf ŜIjdzλLJ2 bl·y2ŘŃ2LJ [λűŜΦ [l· ŃŜűŃ2űŃl·yãŎŃλLJŎλъy˜LJl·Ńl· ƎŜyŜŃl·Ń fl· LJŃλY˜ŜŃl· KŜōŃl· ŘŜ Ŏ5b! ăŜ ŃŜl·fλÎъ dzűλfλÎl·yŘ2 мп н>Ǝ ŘŜf !wb ŜÈűŃl·ŃŘ2Σ Ŝf]λű {dzLJŜŃ{ŎŃλLJű LLL óLyØλűŃ2ƎŜyΣ Iмулулплппú ăλƎdzλŜyŘ2 fl·ă λyãűŃdzŎŎλ2yŜă ŘŜf Ŧl·ōŃλŎl·yűŜ è dzy˜LJŃλY˜ŜŃ hfλƎ2πŘ¢ ópΩπ¢¢¢¢¢¢¢¢¢¢¢¢¢¢¢¢··πoΩú

tl·Ńl· fl· ljt/w ăŜ dzűλfλÎъ dzyl· Y˜ŜÎŎfl· Y˜l·ŜăűŃl· Ŏ2y˜ űŜŎy2f2ƎŃl· {¸.w ót.π[Σ Iлрлмú ăλƎdzλŜyŘ2 fl·ă λyãűŃdzŎŎλ2yŜă ŘŜf Ŧl·ōŃλŎl·yűŜΦ [l· ŃŜl·ŎŎλъy˜ăŜ ŃŜl·fλÎъ Ŝy˜LJfl·Ŏl·ă ōfl·yŎl·ă ŘŜ фc LJ2ŎλŦf2ăΣ Ŏ2Y˜LJl·űλōfŜă Ŏ2y˜Ŝf űŜŃY˜2ŎλŎfl·Ř2Ń /C·фc ó.λ2wl·Řúφ 9y˜ű2Ř2ă f2ă Ŏl·ă2ă ăŜ ŜƨŜŎdzűl·Ń2y˜ŃŃλLJfλŎl·Ř2ă ŃŞŎyλŎ2ă ŘŜ Ŏl·Řl· Ŏ2yŘλŎλъy˜l· ŜØl·fdzl·ŃΦ

[l· ŜÈLJŃŜăλъy˜ŘλŦŜŃŜyŎλl·f ŘŜ ƎŜyŜă ŦdzŜ Ŏl·fŎdzfl·Řl· Ŏ2Y˜2 нπŦk/úΣ Ř2yŘŜ /ű Ŏ2ŃŃŜăLJ2yŘŜ l·f yǵY˜ŜŃ2 ŘŜ ŎλŎf2 Ŝy˜Ŝf Ŏdzl·f ăŜ ădzLJŜŃl· Ŝf Ø l·f2Ń dzY˜ōŃl·f ŘŜ ăŜʒl·fΣ k/ű Ŏ2ŃŃŜăLJ2yŘŜ l· fl· ŘλŦŜŃŜyŎλl· ŘŜ /ű ŜyűŃ˜Ŝ Ŝf ƎŜy˜ ŘŜ λyűŜŃŞă è Ŝf Ŏ2yűŃ2f ŘŜ Ŏl·ŃƎl· è kk/ű l· fl· ŘλŦŜŃŜyŎλl· ŘŜ k/ű ŜyűŃ˜Ŝ Ŝf űŃl·űl·Y˜λŜyűƨ è Ŝf Ŏ2yűŃ2fΦ

Cuantificación del contenido total de GSH

tl·Ńl· fl· ŘŜűŜŃY˜λyl·ŎλъY˜ ŘŜ D{l ű2űl·f Ŝy˜ fl·ă Řλăűλyűl·ă ŢŃyŜl·ă ŎŜfdzfl·ŃŜă dzűλfλÎl·Řl·ă è ƎŜyŜŃl·Řl·ăΣ ăŜ dzűλfλÎъ Ŝf]λű Ŏ2Y˜ŜŃŎλl·f D{lπDf2 Dfdzűl·űKλ2yŜ !ăăl·è ótŃ2Y˜ŜƎl·Σ l±cфммú tl·Ńl· Ŝff2Σ ăŜ LJfl·IjdzŜl·Ń2y˜ōλ2fъƎλŎ2 мÈмлⁿ ŎŞfdzfl·ă LJ2Ń LJ2ŎλŦf2 Ŝy˜Ř2ă LJfl·Ŏl·ă ŘŜ фc LJ2ŎλŦf2ăφ /2y˜dzyl· ŘŜ ŜfŦl·ă ăŜ ŘŜűŜŃY˜λyъ D{l ű2űl·f ăλƎdzλŜyŘ2 fl·ă λyŘλŎl·Ŏλ2yŜă ŘŜf Ŧl·ōŃλŎl·yűŜ è Ŏ2y˜fl· 2űŃl· ăŜ ŘŜűŜŃY˜λyъ ØλI·ōλfλŘl·Ř LJl·Ńl· LJ2ŘŜŃ fdzŜƎ2 Ŏ2yűl·Ń Ŏ2y˜ Řl·ű2ă ŃŜfl·ûλØ2ă l· fl· Ŏl·yűλŘl·Ř ŘŜ ŎŞfdzfl·ă LJŃŜăŜyűŜă l·f Y˜2Y˜Ŝyűƨ ŘŜ fl· ŘŜűŜŃY˜λyl·ŎλъyΦ

Cuantificación de la formación de HMSGSH por UPLC-HRMS

tlNJl· ŘŜŭŜNJYλYlNJ fl· ŧ2NJYl·Ŏλ5Y *in vivo* ŘŜf l·ŘdzŎŭ2 la{D{l Ŝăŭl·ōfŜŎλY2ă dzYl· ŜăŭNJŜŎKl· Ŏ2fl·ō2NJl·Ŏλ5Y Ŏ2Y Ŝf ƎNJdzLJ2 ŘŜ λYØŜăŭλƎl·Ŏλ5Y ŘŜ fl· 5NJl·φ al·NJNl· 9dzƎŜYλl· a2YƎŜ ó/ŜYŭNJ2 ŘŜ LYØŜăŭλƎl·Ŏλ2YŜă ŜY .λ2Yl·Y2ŎλŜYŎλl·ăΣ /L.Lhbπ/hbL/9¢ú^мпрφ /2Y ădz l·èdzŘl·Σ LJNJλYŜNJ2 ăŜ ŘŜōλ5 2ōŭŜYŜNJ dzY *standard* ljdzŜ LJŜNJYλŭλŜNJl· NJŜŧŜNJŜYŎλl·ă fl· ăŜƷl·f ŘŜf Ŏ2YLJdzŜăŭ2 ŜY f2ă l·Yłfλăλă LJ2NJ ŎNJ2Yl·ŭ2ƎNJl·ŧNl· ŧNljdzλŘl· ŘŜ dzŧŭNJl·LJŜNJŧ2NJYl·ŎŜ l·Ŏ2LJfl·Řl· l· ŜăLJŜŎŭ2YŜŭNNNl· ŘŜ Yl·ăl·ă ó¦t[/πlwa{Σ ŘŜf λYƎfŞă *Ultra-Performance Liquid Chromatography–High-Resolution Mass Spectrometry*úφ tlNJl· Ŝff2Σ dzŭλfλÎl·yŘ2 dzY ōl·f5Y ŘŜ рлYfΣ dzYl· ă2fdzŎλ5Y ŘŜ C! óмн>fΣ от^^ LJкLJ ŜY l·Ǝdzl·ú ó{λƎYl·π!fŘNJλŎKΣ lСуттрú è l/f ólφpY[Σ ос^рпо^^ú ŧdzŜ Řλădz Ŝfŭl· ŜY Řλ2Èl·y2 ó{λyŭ2NJƎl·yΣ l{Lbплуоллоп соúφ 9ăŭl· YŜÎŎfl·Σ fdzŜƎ2 ŘŜ ăŜ l·Ǝλŭl·Řl· l· ŭŜYLJŜNJl·ŭdzNJl· l·YōλŜyŭŜ LJ2NJ pYλyΣ ăŜ l·ƎNJŜƎ5 D{l óрл YƎΣ лφмрYY2fú ó{l·yŭl· /NJdzÎΣ lăŎпнфлфпú ŜY LJŜljdzŜƷl·ă Ŏl·yŭλŘl·ŘŜăφ [dzŜƎ2 ŘŜ l·Ǝλŭl·NJ LJ2NJ пуKăΣ ăŜ yŜdzŭNJl·fλÎ5 fl· YŜÎŎfl· Ŏ2Y dzYl· ă2fdzŎλ5Y ăl·ŭdzNJl·Řl· ŘŜ bl·l/hₒè ăŜ LJl·NJŭλŎλ2y5 ŜyŭNJŜ Ŝŭλfπl·ŎŜŭl·ŭ2 è l·ƎdzI·φ [l· ă2fdzŎλ5Y l·Ŏdz2ăl· ŧdzŜ fλ2ŧλfλÎl·Řl· Ŏ2Y dzY ŜljdzλLJ2 ¢Ŝăfl·NJ [¸hvdzŜăŭπyp ó¢Ŝfăŭl·NJΣ al·ŘNJλŘΣ 9ăLJl·Ʒl·úólφло Y.l·NJΣ πулс/ LJ2NJ тнKăú LJl·NJl· 2ōŭŜYŜNJ dzY ă5fλŘ2 ōfl·yŎ2φ млYƎ ŘŜ ŘλŎK2 ă5fλŘ2 ŧdzŜNJ2YNJŜădzăLJŜyŘλŘ2ă ŜY мY[ŘŜ dzYl· YŜÎŎfl· /lₒhlY/lₒ/b óмYмúΣ ŎŜyŭNJλŧdzƎl·Ř2 è Ŝf ă2ōNJŜYl·Řl·yŭŜ l·Yl·fλÎl·Ř2 LJ2NJ ¦t[/πlwa{φ

tlNJl· ŘŜŭŜNJYλYlNJ ŜăŭŜ Ŏ2YLJdzŜăŭ2 ŜY ŜÈŭNJl·Ŏŭ2ă ŎŜfdzfl·NJŜăΣ ăŜ LJfl·ljdzŜl·NJ2Y ŎŞfdzfl·ă l/¢ммс ²¢ è l/¢ммс ɲADH5 ŜY LJfl·Ŏl·ă LJмлл l· NJl·Îƨ5Y ŘŜ мÈмлᶜ 2 мφнрÈмлᶜ ŘŜLJŜyŘλŜyŘ2 ŘŜ ăλ λōl·Y l· Ŏ2NNNŜăLJ2yŘ^l·Y l· Ŏ2yŘλŎλ2yŜă ăλY ŭNJl·ŭl·NJ 2 ŭNJl·ŭl·Řl·ă Ŏ2Y C!Σ NJŜăLJŜŎŭλØl·YŜyŭŜφ {Ŝ NJŜl·fλÎl·NJ2Y Ř2ă NJ2yŘl·ă ŘŜ Ŝyãl·è2ă LJl·NJl· ŭ2Řl·ă fl·ă Ŏ2yŘλŎλ2yŜă ŭŜăŭŜl·Řl·ăφ [dzŜƎ2 ŘŜ нпKă ăŜ l·LJfλŎl·NJ2Y f2ă ŭNJl·ŭl·YŜyŭ2ă Ŏ2Y C! è ăŜ λyŎdzōl·NJ2Y LJ2NJ пуKăφ {ŜƎdzλŘl·YŜyŭŜΣ fdzŜƎ2 ŘŜ ljdzλŭl·NJ Ŝf YŜŘλ2 ŘŜ ŎdzŧŭλØ2 è ăŜ fl·Øl·NJfl·ă Ŏ2Y dzYl· ă2fdzŎλ5Y l·Ŏdz2ăl· ŘŜ bl·/f лφ^^Σ ăŜ ŘŜŭdzØ2 fl· l·ŎŭλØλŘl·Ř ŜyÎλY łŭλŎl· Ŏ2Y Ŝf l·ƎNJŜƎl·Ř2 ŘŜ bн ŧNljdzλŘ2φ [dzŜƎ2 ŘŜ dzY ŎλŎf2 ŘŜ Ŏ2yƎŜfl·Ř2πŘŜăŎ2yƎŜfl·Ř2 LJl·NJl· f2ƎNJl·NJ fl· fλăλă ŎŜfdzfl·NJΣ fl·ă YdzŜăŭNJl·ă ŧdzŜNJ2Y l·Ǝλŭl·Řl·ă ŜY *vortex* ŘdzNJl·yŭŜ олăŜƎ è ŎŜyŭNJλŧdzƎl·Řl·ă l· рллƎ è пс/ LJ2NJ pYλyφ [2ă ă2ōNJŜYl·Řl·yŭŜă ăŜ l·fYl·ŎŜYl·NJ2Y l· πнлс/ LJ2NJ нKă è ădzōăŜŎdzŜyŭŜYŜyŭŜ ŧdzŜNJ2YŎŜyŭNJλŧdzƎl·Ř2ă l· мрллƎ è пс/ LJ2NJ млYλyφ CλYl·fYŜyŭŜΣ ăŜ l·ƎNJŜƎl·NJ2Y мφпY[ŘŜ l·Ǝdzl· dzŧŭNJl·LJdzNJl· l· f2ă ă2ōNJŜYl·Řl·yŭŜă è Ŝăŭl·ă ă2fdzŎλ2yŜă ŧλYl·fŜă ăŜ Ŏ2yƎŜfl·NJ l· πулс/ Kl·ăŭl· ădz LJ2ăŭŜNJλ2NJ fλ2ŧλfλÎl·Ŏλ5yφ /l·ōŜ l·Ŏfl·NJl·NJ ljdzŜΣ ŜY LJl·NJl·fŜf2 è LJl·NJl· Ŏl·Řl· ŧNyŜl· ŎŜfdzfl·NJΣ ăŜ Ŏ2fŜŎŭl·NJ2Y YdzŜăŭNJl·ă áōfl·yŎ2ε ŘŜ YŜŘλ2 ŘŜ ŎdzŧŭλØ2 ăλY ŎŞfdzfl·ăΣ fl·ă Ŏdzl·fŜă ŧdzŜNJ2Y ă2YŜŭλŘl·ă l·f YλăY2 LJNJ2ŭ2Ŏ2f2φ 5Ŝ fl· YλăYl· Yl·yŜNJl·Σ ŜY Ŏl·Řl· NJ2yŘl·Σ dzYl· LJfl·Ŏl· LJ2NJ ŧNyŜl· ŎŜfdzfl·NJ ŧdzŜ ŘŜăŭλYl·Řl· l· fl· ŘŜŭŜNJYλYl·Ŏλ5Y ŘŜ fl· Ŏl·yŭλŘl·Ř ŘŜ ŎŞfdzfl·ă LJ2NJ Ŏ2yŭŜ2 l·f dzŭλfλÎl·NJ l·Îdzf ŘŜ ¢NJλLJl·y2 Ŏ2Y2 λyŘλŎl·Ř2NJ è fl· ŘŜŭŜNJYλYl·Ŏλ5Y ŘŜf Ŏ2yŭŜYλŘ2 ŭ2ŭl·f ŘŜ LJNJ2ŭŜNYl·ăφ tlNJl· Ŝăŭ2 ǵŧŭλY2Σ fdzŜƎ2 ŘŜf Ŏ2yŭŜ2Σ fl·ă ŎŞfdzfl·ă ŧdzŜNJ2Y fλăl·Řl·ă dzŭλfλÎl·yŘ2 dzYl· ă2fdzŎλ5Y Ŏ2yŭŜYλŜyŘ2 95¢!T ¢NJλă мл>a LJlYyT bl·/f нлл>a è

¢NJλΰƶY лφ€ξ̂ φ 9f Ŏƶyΰ̂ŜYλŘƶ LJNJƶΰ̂ŞλŎƶ ŘŜf ŜÈΰNJI·Ŏΰƶ ŦdzŜ ŘŜΰ̂ŜNJYλYl·Řƶ LJƶNJ ŜYãI·èƶ ŘŜ .NJI·ŘŦƶNJŘ dzΰ̂λfλÎI·yŘƶ .{! Ŏƶ·Y·ƶ Ŝăΰ̂łyŘI·NJφ [I·ă Y·dzŜăΰ̂NJI·ă ŦdzŜNJƶY· fλƶŦλfλÎI·ŘI·ă YdzŜØI·YŜYΰ̂Ŝ Ŏƶ·Y· dzY· ŜIjdzλLJƶ ¢ŜăfI·NJ [¸hvdzŜăΰ̂πyp óрл Y·¢ƶNJNJΣ πулс/ LJƶNJ пуКăΰφ CλYl·fY·ŜYΰ̂ŜΣ ΰ̂ƶŘI·ă fI·ă Y·dzŜăΰ̂NJI·ă ŦdzŜNJƶY·NJŜŎƶYăΰ̂λΰ̂dzλŘI·ă Ŝf Y·λăY·ƶ ŘNI· ŜY·dzYl· ăƶfdzŎλƷY· ŘŜ I·∃dzI· è YŜΰ̂I·Yƶf óφлYмл ØкØΰφ [ƶă ŦI·ŎΰƶNJŜă ŘŜ NJŜŎƶYăΰ̂λΰ̂dzŎλƷY· ŦdzŜNJƶY· ŎI·fŎdzfI·Řƶă LJI·NJI· I·fŎI·yÎI·NJ Ŝf Y·λăY·ƶ Ŏƶyΰ̂ŜYλŘƶ ΰ̂ƶΰ̂I·f ŘŜ LJNJƶΰ̂ŜNYl·ă ŜY· ΰ̂ƶŘI·ă fI·ă Y·dzŜăΰ̂NJI·ă I·I·yl·fλÎI·NJΣ ŜIjdzλLJI·NJI·yŘƶ I·ăN fI·ă Řλăΰ̂λyΰ̂I·ă NJƶyŘI·ă è ęNyŜI·ă ŎŜfdzfI·NJŜăφ [dzŜ∃ƶΣ fI·ă Y·dzŜăΰ̂NJI·ă ăŜ YŜÎŎfI·NJƶY· Ŏƶ·Y· *vortex* è ăŜ ŎŜyΰ̂NJλŦdz∃I·NJƶY· I· нмллл∃ è пс/ LJƶNJ нлY·λyφ [ƶă ăƶōNJŜYl·ŘI·yΰ̂Ŝă ŦdzŜNJƶY· I·fY·I·ŎŜYl·Řƶă yΰ̂dzŜØI·YŜYΰ̂Ŝ I· πулс/ ΚI·ăΰ̂I· ădz I·yłfλăλă LJƶNJ ¦t[/πIwa{φ

[I·ă Y·dzŜăΰ̂NJI·ă ŦdzŜNJƶY· I·yl·fλÎI·ŘI·ă ŜY·dzY·ŎNJƶY·I·ΰ̂ƷΣΰ̂NJI·Ŧƶ ² I·ΰ̂ŜNJă !/v¦L¢¸ ¦t[/ L /fI·ăă ŜIjdzλLJI·Řƶ Ŏƶ·Y·dzYl· Ŏƶfdz·Yl· ² I·ΰ̂ŜNJă !/v¦L¢¸ ¦h[/ .9I /му óнφм È млл Y·Y·Σ Ŏƶ·Y· LJI·NJΰ̂NŎdzfI·ă ŘŜ ΰ̂I·Y·I·Ʒƶ мφт>Y·ΰ ó ² I·ΰ̂ŜNJă /ƶNJLJƶNJI·ΰ̂λƶY·Σ aλfŦƶNJŘΣ a!Σ ¦{!Σ Iмусллнорнΰ è I·ŎƶLJfI·Řƶ I· dzY· ŜăLJŜŎΰ̂NJƷY·Ŝΰ̂NJƶ ŘŜ Y·I·ăI·ă ·ŜØƶ Dн{ v¢hC ó ² I·ΰ̂ŜNJă /ƶNJLJƶNJI·ΰ̂λƶY·Σ aI·yŎKŜăΰ̂ŜNJΣ ¦YΣ {bY¸5! отрΰ Ŏƶ·Y· *electrospray* LJƶNJ λƶyλÎI·ŎλƷY·ó9{Lΰφ [I· ŦI·ăŜ Y·ƷØλf Ŏƶyãλăΰ̂λƷ ŘŜ I·∃dzI· Ŏƶ·Y·лφξ̂ ŘŜ łŎλŘƶ ŦƷNJY·λŎƶ óCλăKŜNJ /KŜY·λŎI·fΣ ICкмфллкt.мрΰ óŦI·ăŜ Y·ƷØλf !ΰ è YŜΰ̂I·yƶf óCλăKŜNJ /KŜY·λŎI·fΣ I!прппΰ óŦI·ăŜ Y·ƷØλf .ΰφ 9f Ŧfdz·ƶ ŦdzŜ Ŏƶyãΰ̂I·yΰ̂Ŝ ŘŜ лφo Y·[кY·λyΣ Ŏƶ·Y· dzY· Øƶfdz·YŜY· ŘŜ λyèŜŎŎλƷY· ŘŜ н>[φ ¦y· ΰ̂ƶΰ̂I·f ŘŜ ол YdzŜăΰ̂NJI·ă I·fŜI·ΰ̂ƶNJλÎI·ŘI·ă ŦdzŜNJƶY·I·yl·fλÎI·ŘI·ă ŜY·ΰ̂ƶΰ̂I·f ó ² ¢ y·Γ млΣ ɲ*ADH5* y·Γ млΣ ² ¢ ь мрл >a C! y·Γ pΣ ɲ*ADH5* ь C! y·Γ pΰφ

9f ŜăLJŜŎΰ̂NJƷY·Ŝΰ̂NJƶ ŘŜ Y·I·ăI·ă ŦdzŜ ƶLJŜNJI·Řƶ ŜY· Y·ƶŘƶ ŘŜ λƶY· LJƶăλΰ̂λØƶ Ŏƶ·Y· dzY· Øƶfΰ̂I·ƶŜ ŎI·LJλfI·NJ ŘŜ нφр]± è dzY· Øƶfΰ̂I·ƶŜ ŘŜ Ŏƶyƶ ŘŜ олφл ±φ [I· ΰ̂ŜY·LJŜNJI·ΰ̂dzNJI· ŘŜ fƶă ∃I·ăŜă LJI·NJI· ŜfλY·λyl·NJ Ŝf ăƶfØŜyΰ̂Ŝ ăŜ Ŧλƶ3 ŜY· мнлπоллс/Σ Ŏƶ·Y· dzY· Ŧfdz·ƶ ŘŜ слл[кKφ [I· ŘŜNJλØI· ŘŜ fƶă ŘI·ΰ̂ƶă ŦdzŜNJ Ŏƶ·NJNJŜ∃λŘI· I·f λyèŜŎΰ̂I·NJ dzY· *spray* ŘŜ NJŜŦŜNJŜyŎλI· ŘŜ fŜdzŎλyl· ŜyŎŜŦI·fλyl· ŏY·κÎY ppcφнттмΰ ŎI·ŘI· прăŜ∃φ [ƶă ŘI·ΰ̂ƶă ăŜ ƶōΰ̂dzØλŜNJƶY·ŜY·Ŝf NJI·y∃ƶ ŘŜ рлπмнлл YκÎΣ Ŏƶ·Y·dzY· ΰ̂λŜY·LJƶ ŘŜ ŜăŎI·yŜƶ ŘŜ лφpăŜ∃φ !NJ∃ƷY·dzfΰ̂NJI·LJdzNJƶ ŦdzŜ dzΰ̂λfλÎI·Řƶ Ŏƶ·Y·ƶ ∃I·ă ŘŜ ŎƶfλăλƷ·ƶΣ ăλŜyŘƶ fƶă Øƶfΰ̂I·ƶŜă ŘŜ ŎƶfλăλƷ·Y· ŘŜ млπол± fƶă NJŜ∃λăΰ̂NJI·Řƶă ŘŜLJŜyŘλŜyŘƶ Ŝf I·yl·fλΰ̂ƶφ tI·NJI· fI· I·ŘIjdzλăλŎλƷY· ŘŜ ŘI·ΰ̂ƶă ăŜ dzΰ̂λfλÎƷ Ŝf ăƶŦΰ̂øI·NJŜ aI·ăă[èyÈ пφм ó ² I·ΰ̂ŜNJă /ƶNJLJφΣ aλfŦƶNJŘΣ a!Σ ¦{!ΰφ [ƶă Ŝăΰ̂łyŘI·NJŜă ăŜ LJNJŜLJI·NJI·NJƶY· ŜY· I·∃dzI· dzfΰ̂NJI·LJdzNJI· è ŦdzŜNJƶY· I·yl·fλÎI·Řƶă Ŏƶ·Y·Ŝf Y·λăY·ƶ LJNJƶΰ̂ƶŎƶfƶ è Ŏƶ·yŘλŎλƶyŜă ŜÈLJŜNJλY·Ŝyΰ̂I·fŜă IjdzŜ fI·ă Y·dzŜăΰ̂NJI·ăΣ LJdzŘλŜyŘƶ fdzŜ∃ƶ Ŏƶ·YLJI·NJI·NJ fƶă ΰ̂λŜY·LJƶă ŘŜ NJŜΰ̂ŜyŎλƷY·è fI· ŦNJI·∃Y·Ŝyΰ̂I·ŎλƷY·ŜY· a{кa{φ

tI·NJI· ŜØI·fdzI·NJ fI· ŎI·fλŘI·Ř ŘŜ fƶă ŘI·ΰ̂ƶă è ŜfλY·λyl·NJ *outliers*Σ ăŜ NJŜI·fλÎƷ dzY· I·yłfλăλă ŘŜ Ŏƶ·YLJƶyŜyΰ̂Ŝă LJNJλyŎλLJI·fŜă ót/!Σ ŘŜf λy∃fŞă *Principal Components Analysis*ΰ dzΰ̂λfλÎI·yŘƶ a!¢[!. wнлмр ó¢KŜ aI·ΰ̂K ² ƶNJ]ăΣ bI·ΰ̂λŎ]Σ a!Σ ¦{!ΰφ DNJI·LJKtI·Ř {ƶŦΰ̂øI·NJŜ т ăŜ dzΰ̂λfλÎƷ LJI·NJI· Ŝf I·yłfλăλă ŜăΰI·ŘNăΰ̂λŎƶ ŘŜ fƶă ŘI·ΰ̂ăΣ Ŧλƶ I·yŘƶ dzY·yλØŜf ŘŜ ăλ∃yλŦλŎI·ŎλI· ŘŜ лφлр óφξ̂ ŘŜ Ŏƶ·yŦλI·yÎI·ΰφ [ƶă ŘI·ΰ̂ƶă ŦdzŜNJƶY·yƶNJY·I·fλÎI·Řƶă ăŜ∃ǵY·Řƶă ŜăΰNJI·ΰ̂Ŝ∃λI·ă ŘλŦŜNJŜyΰ̂ŜăY LJƶNJ

[illegible]

Cuantificación del ritmo de importación de cistina

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Ensayos en modelo de membrana corioalantoide de pollo (CAM)

[illegible] *Chick Chorioallantoic Membrane* [illegible]

Ŝf ŘŃl· ф ŘŜ ŘŜăl·ŃŃƻƒƒƻ ŜΥōŃλƻΥl·Ńλƻƨ fƻă KdzŜØƻă ăŜ fλΥLJλl·Ńƻ˳ ădzLJŜŃŦλŎλl·fΥŜΥűŜ Ŏƻ˳ l·fŎƻKƻf тлс LJl·Ńl· fdzŜƎƻƨ Ŏƻ˳fl· l·èdzŘl· ŘŜ dzΥl· ƻŜŃλΥƎl· è dzΥ˳űl·fl·ŘŃƻ ŘŜ Υl·Υƻƨ ΥƻØŜŃ fl· ōdzŃōdzƻl· ŘŜ l·λŃŜ l· dzΥl· LJƻăλŎλƽΥ˳ ŎŜŃŎl·Υl· l·f ŜΥōŃλƽΥ˳ è LJŜŃŦƻŃl·Ń dzΥl· ØŜΥűl·Υl· ŃŜŎűl·ΥƎdzfl·Ń ŘŜ l·LJŃƻÈλΥl·Řl·ΥŜΥűŜ нÈм ŎΥ˳ ŜΥ˳fl· ΥdzŜØl· fƻŎl·ŎλƽΥ˳ ŘŜ ŘλŎKl· ōdzŃōdzƻl·Σ Ŏƻ˳ãλƎdzλŜΥŘƻ l·ŎŎŜăƻ l· fl· ΥŜΥōŃl·Υl· ŜΥ˳ ădz LJƻŃŎλƽΥ˳ΥŁă ŎŜŃŎl·Υl· l·f ŜΥōŃλƽΥ˳Řƻ˳ŘŜΣ LJl·Ńl· ŜØλűl·Ń Ŏƻ˳ΥΥλΥl·Ŏλƻ˳ŜăΣ ăŜ Ŏƻfƻ˳Ŏ˳ dzΥl· ƎƻΥl· ŘŜ LJŜΥλŎλfλΥl·κŜăűŃŜLJűƻΥλŎλΥl· ótκ{úφ 9f ΥλăΥƻ ŘŃl·Σ ăŜ Ŏƻf̂ŜŎűl·Ńƻ˳ fl·ă ŎŞfdzfl·ă !рпф óŎdzfűλØl·Řl·ă Ŝ˳ fl·ă Ŏƻ˳ŘλŎλƻ˳ŜăΣ l·yűŜă ΥŜΥŎλƻ˳Υl·Řl·ăú è ăŜ LJŃŜLJl·Ńƻ˳ dzΥl· ΥŜÎŎfl· мΥм ŘŜ ădzăLJŜΥãλƽΥŎŜfdzfl·Ń óнÈмлᶜ ŎŞfκΥfú Ŏƻ˳ a l·űŃλƎŜf ó/dzfűŜ˥Σ l орпнопúφ 9ăűl· ΥŜÎŎfl· ăŜ λΥŎdzōƽ l· отс/ LJƻŃ мрΥλΥ˳LJl·Ńl·Σ fdzŜƎƻ ŘŜ Ŏƻfƻ˳Ŏl·Ń dzΥl· LJŜljdzŜƵl· ƎƻΥl· ŎλŃŎdzfl·Ń ŘŜ Ŏƻ˳ŜΥŎλƽΥ˳ ăƻōŃŜ Ŏl·Řl· ΥŜΥōŃl·Υl· /! aΣ Ŏƻfƻ˳Ŏl·Ń рл>[ŜΥ˳Ŏl·Řl· KdzŜØƻφ [l· ØŜΥűl·Υl· ŦdzŜΣ ŘŜ l·ljdzŃ ŜΥ˳l·ŘŜfl·ΥűŜΣ ăλŜΥLJŃŜ ŎdzōλŜŃűl· Ŏƻ˳ ŎλΥűl· l·ŘKŜăλØl· ŜăűŞŃλƭ è fƻă KdzŜØƻă Ŏƻfƻ˳Ŏl·Řƻă ŜΥ˳ Ŝf λΥŎdzōl·Řƻ˳Ń Ŏƻ˳ fl· ØŜΥűl·Υl· Kl·ŎλΥl· l·ŃŃŃλōl·φ 9Υ˳ fƻă ŘŃl·ă мн è мп ŘŜf ŘŜăl·ŃŃƻƒƒƻ ŜΥōŃλƻΥl·Ńλƻ ăŜ LJŃŃl·ŎűλŎl·Ńƻ˳ fƻă űŃŃl·ű˳l·ΥλŜΥűƻă Ŏƻ˳ [π.{h è 9Ńl·ăűλΥl· Ŏƻfƻ˳Ŏl·yŘƻ dzΥl· ƎƻΥl· ŘŜ рл>[ŜΥ˳ Ŝf łŃŜl· ŘŜ Ŏƻ˳ΥűŜΥŎλƽΥφ [fŜƎl·Řƻ Ŝf ŘŃl· мс ŘŜ ŘŜăl·ŃŃƻƒƒƻ ŜΥōŃλƻΥl·Ńλƻ ót ŘŃl·ă fdzŜƎƻ ŘŜ fl· λΥLJfl·yűl·ŎλƽΥűΣ fƻă ŜΥōŃλƻΥŜă ŦdzŜŃƻ˳Υ˳ ăl·ŎŃλŦλŎl·Řƻă LJƻŃ ŘŜŎl·LJλűl·ŎλƽΥΣ fƻă ŭdzΥƻŃŜă ŦdzŜŃƻ˳Υ˳ŜÈűλŃLJl·Řƻă Ŏƻ˳fl· / ! a λΥΥŜŘλl·űl· LJl·Ńl· ădz Ŧƻűƻ˳ƎŃl·ŦλΙ·Řƻ è fdzŜƎƻ ăŜLJl·Ńl·Řƻă ŘŜ űƻŘƻ ŃŜăűƻ ŘŜ / ! a LJl·Ńl· ădz LJŜăl·ƻŜφ

Bases de datos y Análisis bioinformático

[l· ŦŃŜŎdzŜΥŎλl· ŘŜ Υdzűl·ŎλƻΥŜă Ŝ˳ *KEAP1* ăŜ l·Υl·fλÎƽ dzűλfλÎl·yŘƻ Ŝf LJƻŃűl·f Ŏ.λƻt ƻŃűl·f óŎōλƻLJƻŃűl·fφƻŃƎúΣ Řƻ˳ŘŜ ăŜ ăŜfŜŎŎλƻ˳ƽ Ŝf Ŝăűdzřλƻ ŘŜ λΥűŜŃŞă óŘŜűl·ffl·Řƻă Ŝ˳fl· ŦλƎdzŃl·úφ ¦Υl· ØŜÎ ŃŜl·fλÎl·Řl· fl· ōǵăljdzŜŘl·Σ ăλ Ŝf Ŝăűdzřλƻ λΥŎƻŃLJƻŃl·ōl· ŘλăűλΥűƻă űλLJƻă ŘŜ ŎłΥŎŜŃΣ ăŜ Øλădzl·fλÎƽ fl· λΥŦƻŃΥl·ŎλƽΥ˳ ŘŜf *Cancer Types Summary* ŎƻΥƻ *Cancer Type* óűλLJƻ ŘŜ ŎłΥŎŜŃú ƻ *Cancer Type Detailed* óűλLJƻ ŘŜ ŎłΥŎŜŃ ŘŜűl·ffl·Řƻúφ

[l· ŜăŜΥŎλl·fλŘl·Ř ŘŜ ƎŜΥŜă l·ăƻŎλl·Řƻă l·f ΥŜűl·ōƻfλăΥƻ ŘŜf D{l Ŝ˳ ŘλăűλΥűl·ă fŃΥŜl·ă ŎŜfdzfl·ŃŜă ŦdzŜ ŜØl·fdzl·Řl· dzűλfλÎl·yŘƻ fƻă Řl·űƻă ŘŜf LJƻŃűl·f 5ŜLJa l·LJ óŘŜLJΥl·LJφƻŃƎúφ 5Ŝ ŘλŎKƻ LJƻŃűl·f ăŜ ŘŜăŎl·ŃƎl·Ńƻ˳Řl·űƻă ŘŜΥ

- π 9ŦŜŎűƻ ŘŜ Υdzűl·ŎλΥ˳ ŘŜ Ŏl·Řl· dzΥƻ ŘŜ fƻă ƎŜΥŜă ŘŜ λΥűŜŃŞă fλăűl·Řƻăφ 9Υ˳ Ŏl·Řl· Ŏl·ăƻΣ ăŜ ŘŜăŎl·ŃƎΥ dzΥ˳ l·ŃŎKλØƻ Ŏƻ˳ΥűŜΥλŜΥŘƻ fƻă Øl·fƻŃŜă ŘŜ *Gene Effect (CHRONOS)*[146] ŃŜădzfűl·ΥűŜă ŘŜ Υdzűl·Ń ŘλŎKƻ ƎŜΥ˳ ŘŜ λΥűŜŃŞă Ŝ˳ fl·ă ŘλăűλΥűl·ă fŃΥŜl·ă ŎŜfdzfl·ŃŜă Ŏƻ˳fl·ă ljdzŜ ŎdzŜΥűl· fl· ōl·ăŜ ŘŜ Řl·ű˳ăφ
- π [ŃΥŜl·ă ŎŜfdzfl·ŃŜă Ŏƻ˳ Υdzűl·ŎλƻΥŜă Ŝ˳ Υ9! tмΣ l·ăŃ Ŏƻ˳Υƻ Ŝf űλLJƻ ŘŜ Υdzűl·ŎλΥ˳ LJŃŜăŜΥűŜ Ŝ˳ Ŏl·Řl· dzΥl· Ŝ˳ ŦdzΥŎλΥ˳ ŘŜ ăλ ŜŃl·Υ˳ Υdzűl·ŎλƻΥŜă Ŏƻ˳ Ŏl·ΥōλƻΥ ŘŜ

ăŜyűλŘ2 ó*missense*úΣ Ŏl·dzăl·yŘ2 ∃l·yl·yŎλl· ŘŜ dzy˘ Ŏ2Řъy˘ ŘŜ űŜℕYλyl·Ŏλъy˘ ó*stop gained*ú ⊇ ŘŜťŜŎλъy˘Ŝy˘Yl·ℕŎ2 ŘŜ fŜŎűdzℕl· ó*inframe deletion*úΦ

/2y˘ Ŝăűl· λy∓2ℕYl·Ŏλъy˘ ăŜ ŘλØλŘλŜℕ2y˘ fl·ă LJ2ōťl·Ŏλ2yŜă ŘŜ ťℕyŜl·ă ŎŜťdzťl·ℕŜă Ŏ2y˘ è ăλy˘ Ydzűl·Ŏλ2yŜă Ŝy˘ *KEAP1*Σ λŘŜyűλ∓λŎl·yŘ2Σ LJŜℕ2 ăλy˘ ŘλăŎℕλYλyl·ℕ LJ2ℕ Ŝť űλLJ2 ŘŜ Ydzűl·Ŏλ2yŜă Ŝy˘ Ŏl·Řl· Ŏl·ă2Φ 9ăűl·ă LJ2ōťl·Ŏλ2yŜă ăŜ Ŏ2yűℕl·ăűl·ℕ2y˘ ∃ℕ∓λŎl·YŜyűŜ Ŝy˘ Řλl·∃ℕl·Yl·ă ŘŜ Øλ2ťℕy˘è Ŝăűl·Řℕăűλŏl·YŜyűŜ LJ2ℕ мπøl·è !bh±! óŎ2YLJl·ℕl·Ŏλ2yŜă Ygťűλ˙LJťŜă LJ2ℕ YŞű2Ř2 ŘŜ 5dzyyŜűúΣ l·Yōl·ă Ŏ2YLJl·ℕl·Ŏλ2yŜă Ŝ2ŜŎdzűl·Řl·ă Ŝy˘dzy˘ Ŏ2Yl·yŘ2 ŘŜ w ŘŜăl·ℕℕ2ťfl·Ř2 LJl·ℕl· Ŝăűl· l·LJťλŎl·Ŏλъy˘ LJl·ℕűλŎdzťl·ℕΦ t2ℕ 2űℕ2 fl·Ř2Σ l· úℕúdzť2 λy∓2ℕYl·űλØ2 űl·YōλŞy˘ ăŜ ∃ℕl·∓λŎъ fl· ℕŜťŜØl·yŎλl· ŘŜ ť2ă Řλăűλyű2ă űλLJ2ă ŘŜ Ydzűl·Ŏλ2yŜă LJℕŜăŜyűŜă Ŝy˘fl· LJ2ōťl·Ŏλъy˘ ŘŜ ťℕyŜl·ă ŎŜťdzťl·ℕŜă l·yl·ťλÎl·Řl·ăΦ

t2ℕ ǵťűλY2Σ l·LJl·ℕűŜ ŘŜ ăŜℕ dzűλťλÎl·Ř2 Ŏ2y˘ ű2Řl·ă fl·ă ťℕyŜl·ă ŎŜťdzťl·ℕŜă LJℕŜăŜyűŜă Ŝy˘fl· ōl·ăŜ ŘŜ Řl·ű2ăΣ ŜăűŜ YλăY2 l·yłťλăλă űl·YōλŞy˘ ăŜ ℕŜl·ťλÎъ dzűλťλÎl·yŘ2 ăъť2 fl·ă ťℕyŜl·ă ŎŜťdzťl·ℕŜă ŘŜℕλØl·Řl·ă ŘŜ l·ŘŜy2Ŏl·ℕŎλy2Yl· ŘŜ LJdzťYъy˘ ó[¦!5Σ ŘŜť λy∃ťŞă *lung adenocarcinoma*úΣ Řl·Ř2 ljdzŜ ∓dzŜ Ŝť ădzōűλLJ2 ŘŜ ŎłyŎŜℕ ljdzŜ l·LJl·ℕŜŎλъ Yl·è2ℕ ∓ℕŜŎdzŜyŎλl· ŘŜ Ydzűl·Ŏλ2yŜă Ŝy˘*KEAP1*Φ

9ť l·yłťλăλă ŘŜ ť2ă LJŜℕ∓λťŜă ŘŜ ŜÈLJℕŜăλъy˘ Ŝy˘ űdzY2ℕŜă ăŜ∃ǵy˘ Ŝť Ŝăűl·Ř2 Ydzűl·Ŏλ2yl·ť ŘŜ *KEAP1* ∓dzŜ ℕŜl·ťλÎl·Ř2 yďzŜØl·YŜyűŜ Ŏ2y˘ Řl·ű2ă ŘŜť LJ2ℕűl·ť Ŏ.λ2t2ℕűl·ťΦ 9y˘ ŜăűŜ Ŏl·ă2Σ ăŜ dzűλťλÎъ Ŝť ŜăűdzŘλ2 *Lung adenocarcinoma (TCGA, FirehouseLegacy)* Ŏ2yűŜyλŜyŘ2 pyc LJl·ŎλŜyűŜăΦ 5Ŝ l·ťťℕΣ Ŝy˘ ť2ă Ŏl·ă2ă Ř2yŘŜ ăŜ Ŏ2yűl·ōl· Ŏ2y˘ fl· λy∓2ℕYl·ŎλъyΣ ăŜ ŘŜăŎl·ℕ∃l·ℕ2y˘ l·ℕŎKλØ2ă ŘŜűl·ťfl·yŘ2 Ŝť Ŝăűl·Ř2 Ydzűl·Ŏλ2yl·ť ŘŜ *KEAP1* Ŝy˘ Ŏl·Řl· LJl·ŎλŜyűŜ èΣ LJ2ℕ 2űℕ2 fl·Ř2Σ dzy˘ LJŜℕ∓λťŘŜ ŜÈLJℕŜăλъy˘ ŘŜℕλØl·Ř2 ŘŜ dzy˘wb!ăŜlj ŘŜ ŘλŎK2ă LJl·ŎλŜyűŜăΦ ¦űλťλÎl·yŘ2 Ŝť ă2∓űøl·ℕŜ D{9! πΦoΦнΣ ăŜ ℕŜl·ťλÎъ dzy˘ l·yłťλăλă ŘŜ ŜyℕλljdzŜŎλYλŜyű2 Řλ∓ŜℕŜyŎλl·ť ŘŜ ∃ŜyŜă óD{9!Σ ŘŜť λy∃ťŞă *Gene set Enrichment Analysis*úΦ tl·ℕl· Ŝťť2Σ ăŜ dzűλťλÎъ fl· LJťl·űl·∓2ℕYl· ŘŜ y2űl·Ŏλъy˘ ó*chip platform*ú ldzYl·yψ¦yλtℕ2ψL5ăψa{λ∃5.ΦØнлноΦlăΦŎKλLJ óōℕ2l·ŘλyăűλűdzűŜΦ2ℕ∃úΦ [2ă ℕŜădzťűl·Ř2ăΣ ŜÈLJℕŜăl·Ř2ă Ŏ2Y2 dzy˘ ăŎ2ℕŜ ŘŜ ŜyℕλljdzŜŎλYλŜyű2 y2ℕYl·ťλÎl·Ř2 ób9{Σ ŘŜť λy∃ťŞă *Normalized Enrichment Score*úΣ ∓dzŜℕ2y˘∃ℕl·∓λŎl·Ř2ă Ŝy˘dzy˘ Řλl·∃ℕl·Yl· ŘŜ LJdzyű2ă Ř2yŘŜ Ŏl·Řl· Ŏ2y?dzyű2 ŘŜ ∃ŜyŜă ăŜ 2ℕŘŜyъ ăŜ∃ǵy˘ Ŝť Øl·ť2ℕ ŘŜ b9{Σ Y2ăűℕl·yŘ2 ť2ă LJπØl·ťdzŜă l·ă2ŎλI·Ř2ă l· fl· Ŏ2YLJl·ℕl·Ŏλъy˘ ŜyűℕŜ LJl·ŎλŜyűŜă Ŏ2y˘ è ăλy˘ Ydzűl·Ŏλ2yŜă Ŝy˘ *KEAP1* ℕŜăLJŜŎű2 fl· ŜÈLJℕŜăλъy˘ ŘŜ Ŏl·Řl· Ŏ2y?dzyű2 ŘŜ ∃ŜyŜă è ∃ℕl·∓λŎl·yŘ2 Ŝť Ŏ2yűŜ2 ŘŜ ∃ŜyŜă Ŝy˘Ŏl·Řl· Ŏ2y?dzyű2 Ŏ2Y2 Ŝť űl·Yl·ʒ2 ŘŜť LJdzyű2Φ

tl·ℕl· l·yl·ťλÎl·ℕ fl· LJℕ2∃y2ăλă ăŜ∃ǵy˘ ť2ă yλØŜťŜă ŘŜ ŜÈLJℕŜăλъy˘ ŘŜ ŘλØŜℕă2ă ∃ŜyŜă l·ă2ŎλI·Ř2ă Ŏ2y˘ Ŝť YŜűl·ō2ťλăY2 ŘŜť D{l Ŝy˘ Ŏ2yűŜÈű2ă Ŏ2y˘ è ăλy˘ Ydzűl·Ŏλ2yŜă Ŝy˘ *KEAP1*Σ ăŜ dzűλťλÎъ dzy˘ Y2ŘŜť2 ŘŜ ť2ă ℕλŜă∃2ă LJℕ2LJ2ℕŎλ2yl·ťŜă óűl·YōλŞy˘ ťfl·Yl·Řl· ℕŜ∃ℕŜăλъy˘2 Y2ŘŜť2 ŘŜ /2ÈúΦ ! úℕJl·ØŞă ŘŜ dzy˘ Ŏ2Yl·yŘ2 ŘŜ w ŘŜăl·ℕℕ2ťfl·Ř2 LJl·ℕl· Ŝăűl· l·LJťλŎl·Ŏλъy˘ LJl·ℕűλŎdzťl·ℕ ăŜ ť2∃ℕъ ℕŜl·ťλÎl·ℕ ŜăűŜ l·yłťλăλă LJl·ℕl· Ŏl·Řl· dzy2 ŘŜ ť2ă ∃ŜyŜă ŘŜ

λyΰŜNJŞă Ŝy˜ Ŏ2y?dzyΰ2 Ŏ2y˜ 2ΰNJI·ă ØI·NJλI·ōfŜă ŘŜ Ŏ2yΰNJ2fΣ Ŝă ŘŜŎλNJΣ IjdzŜ ăŜ Ŏ2y˜2ŎŜ ădzŜfŜy˜ Ŏ2NJNJŜfI·Ŏλ2yI·NJ ŦdzŜNJΰŜY˜ŜyΰŜ Ŏ2y˜ fI· LJNJ2∃y˜2ăλă¢ 9y˜ ŎI·ŘI· ŎI·ă2Σ fI·ă ØI·NJλI·ōfŜă Ŏ2yãλŘŜNJI·ŘI·ă ŦdzŜNJ2y˜Y fΣă yλØŜfŜă ŘŜ ŜÈLJNJŜăλ5y˜ ŘŜf ∃Ŝy˜ ŘŜ λyΰŜNJŞăT ŜŘI·Ř ŘŜf ŘλI·∃y˜5ăΰλŎ2T ăŜÈ2T ŜăΰI·ŘN2 ŘŜf ΰdzY˜2NJ Ŝy˜ ŘλI·∃y˜5ăΰλŎ2T ŜăΰI·ŘN2 ŘŜ Y˜ŜΰŁăΰI·ăλă Ŝy˜ ŘλI·∃y˜5ăΰλŎ2T ŜăΰI·ŘN2 fλyŦŁΰλŎ2T Kλăΰ2NJλI·f ŘŜ ŦdzY˜I·Ř2NJ¢ hōΰŜyλŘ2ă fΣă NJŜădzfΰI·Ř2ăΣ ăŜ ∃NJI·ŦλŎI·NJ2y˜ Ŝy˜ dzy˜ Y˜I·LJI· ŘŜ ŎI·fΣNJ óheat mapΰ Ŏ2y˜ Ŏ2fΣNJŜă Ŝy˜ ŦdzyŎλ5y˜ ŘŜ ăλ fI· Ŏ2NJNJŜfI·Ŏλ5y˜ 2ōăŜNJØI·ŘI· ŜNJI· LJ2ăλΰλØI· óI·Îdzfΰ 2 yŜ∃I·ΰλØI· óNJ2?2ΰΣ Ŝ λyΰŜyãλŘI·Ř ŘŜ fΣă Y˜λăY˜2ă ŘŜLJŜyŘλŜyŘ2 ŘŜf LJπØI·fΣNJ¢ {Ŝ Ŏ2yãλŘŜNJI·NJ2y˜ ăλ∃yλŦλŎI·ΰλØI·ă ă5fΣ I·IjdzŜffI·ă Ŏ2NJNJŜfI·Ŏλ2yŜă Ŏ2y˜ LJπØI·fΣNJŜă Y˜Ŝy˜2NJŜă I· л¢лрΣ fI·ă ŎdzI·fŜă ŦdzŜNJ2y˜ NJŜăI·fΰI·ŘI·ă LJI·NJI· Y˜Ŝ?2NJ λyΰŜNJLJNJŜΰI·Ŏλ5y¢

Análisis estadístico

5Ŝ y˜2 λyŘλŎI·NJăŜ fΣ Ŏ2yΰNJI·NJλ2Σ Ŝf I·y˜ŁfλăλăŘŜ fΣă ŘI·ΰ2ă ăŜ NJŜI·fλÎ5 dzΰλfλÎI·yŘ2 Ŝf ă2ŦΰØI·NJŜ tNJλăY˜ ØŜNJăλ5y˜ y¢лφм óDNJI·LJKtI·Ř {2ŦΰØI·NJŜΣ LyŎφΰφ [I· Ŏ2Y˜LJI·NJI·Ŏλ5y˜ ŜyΰNJŜ ∃NJdzLJ2ă ăŜ NJŜI·fλÎ5 LJ2NJ I·y˜ŁfλăλăŘŜ fI· ØI·NJλI·yÎI· ŘŜ dzyI· ØNI· óмØI·è¤!bh±!ΰ 2 Ř2ă ØNI·ă óнØI·è¤ !bh±!ΰ ăŜ∃ǵy˜Ŏ2NJNJŜăLJ2yŘNI·Σ dzΰλfλÎI·yŘ2 Y˜ŞΰΣŘ2ă ŘŜ Ŏ2Y˜LJI·NJI·Ŏλ5y˜Y˜ǵfΰλLJfŜ 5dzyŷŜΰΰ 2 ¢dz[ŜèΣ è KI·ōλŜyŘ2 LJNJŜØλI·Y˜ŜyΰŜ ŎKŜIjdzŜI·Ř2 fI· ŘλăΰNJλōdzŎλ5y˜ y˜2NJY˜I·f ŘŜ fΣă ŘI·ΰ2ă¢ 9y˜ ΰ2Ř2ă fΣă ŎI·ă2ăΣ fΣă ŘI·ΰ2ă ăŜ ∃NJI·ŦλŎI·NJ2y˜ Ŏ2Y˜2 Y˜ŜŘλI· 5 ŜNJNJ2NJ ŜăΰŁyŘI·NJ ŘŜ fI· Y˜ŜŘλI· ó{9aΰ è Ŝf Ŏ5ŘλΣ2 ŘŜ I·ăΰŜNJăŎ2ă dzΰλfλÎI·Ř2ă LJI·NJI· fI· y˜2ΰI·Ŏλ5y˜ŘŜ fI· ăλ∃yλŦλŎI·yŎλI· ŜăΰI·ŘNăΰλŎI· ŦdzŜY F LJπØI·fΣNJ Ж л¢лр T FF LJπØI·fΣNJ Ж л¢лм T FFF LJπØI·fΣNJ Ж л¢ллм T FFFF LJπØI·fΣNJ Ж л¢лллм¢

RESULTADOS

/ l·LJ№ǘdzƒƻ L

“El importante rol del glutatión en la prevención de la toxicidad causada por formaldehído”

/ƻƔƻ ăŜ ƘI· ŎƻƔŜyǘI·Řƻ ŜyƒI· ăŜŎŎƛƽƔŘŜ Lyǘ№ƻŘdzŎŎƛƽƔƩ ăƛ ōƛŜyƒI· ǘƻƁƛŎƛŘI·Ř ŘŜƒ
C! ŦdzŜ ăƛŜƔLJ№Ŝ ƎŜyŜ№I·ƒƛÎI·ŘI·ƔŜyǘŜ I·ăƻŎƛI·ŘI· ŎƻƔŜƒ ŘI·Ʒƻ I·ƒ !5b ljdzŜ ŞăǘŜ
LJdzŜŘŜ LJ№ƻŘdzŎƛ№ èƩ LJƻ№ ŜyŘŜƩ ŦdzŜ№ǘŜƔŜyǘŜ ƻōăŜ№ØI·ŘI· ŜyƔƻŘŜƒƻă ŎƻƔ
ŘŜŦƛŎƛŜyŎƛI·ă Ŝyƒƻă ƔŜŎI·yƛăƔƻă ŘŜ №ŜLJI·№I·ŎƛƽƔŘŜƒ !5bƩ yƻ ăŜ ăI·ō№I· ŎƻƔ
ŜƁI·ŎǘƛǘdzŘ ŎdzƚƒŜă LJƻŘ№I·yƔăŜ№ ƒƻă ƔŜŎI·yƛăƔƻă ljdzŜ ŘŜ№ƛØI·yƔŜyƒI· ŎƛǘƻǘƻƁƛŎƛŘI·Ř
ŎŜƒdzƒI·№ ŘŜƒ C! ŎdzI·yŘƻ Ŝăǘƻă ƔŜŎI·yƛăƔƻă ŘŜ №ŜLJI·№I·ŎƛƽƔăŜ ŜyŎdzŜyǘ№I·yƔI·ŎǘƛØƻăΦ

La actividad de ADH5 previene la citotoxicidad de formaldehído en células tumorales humanas

/ƻƴ ƒl· ƛƴűŜƴŎƛƽƴ ŘŜ ƻōűŜƴŜ ƛƴŘƛŎƛƻă l·f ƝŜăLJŜŎűƻ ȅ űŜƴƛŜƴŘƻ Ŝƴ ŎdzŜƴűl· ljdzŜ ƒl· ŜƴÎƛƴl· !5Ip ŜƝl· Ŏl·LJl·Î ŘŜ Ŏl·űl·ƒƛÎl·Ɲ *in vitro* Ŝƒ LJƝƛƴŜƝ LJl·ăƻ ŘŜ ƒl· ƴŜűl·ōƻƒƛÎl·Ŏƛƽƴ ŘŜ l{aD{lᴴᴬᴱ Ŝƒ l·ŘdzŎűƻ ŦƻƝƴl·Řƻ l·ƴűŜ ƒl· ƝŜl·ŎŎƛƽƴ ŜăLJƻƴűłƴŜl· ŘŜ C! ȅ D{lΣ ƴdzŜăűƝƻ ƎƝdzLJƻ ŘŜ ƛƴØŜăűƛƎl·Ŏƛƽƴ ƻōűdzØƻ LJƻƝ /wL{twκ/l·ăɸΣ LJƝŜØƛƻ l·f ƛƴƛŎƛƻ ŘŜ ŜăűŜ LJƝƻȅŜŎűƻΣ ŎŞƒdzƒl·ă l/¢ммс ŘŜ ŎłƴŎŜƝ ŘŜ Ŏƻƒƻƴ ŘŜŦƛŎƛŜƴűŜă Ŝƴ !5IpΣ dzűƛƒƛÎl·ƴŘƻ LJl·ƝƝl· Ŝƒƒƻ ăƎwb!ă ljdzŜ LJŜƝƴƛűƛŜƝƻƴ űƝdzƴŎl·Ɲ ƒl· ăŜŎdzŜƴŎƛl· ŘŜƒ ƎŜƴ *ADH5* ŜƴŜƒ ŜȀƽƴoΣ Ŏl·ƴōƛl·Ɲ Ŝƒ ƴl·ƝŎƻ ŘŜ ƒŜŎűdzƝl· ȅ ŜØƛűl·Ɲ ădz ŎƻƝƝŜŎűl· LJƝƻŘdzŎŎƛƽƴ ó**ver Figura 11**úɸ ! ădz ØŜÎΣ ăŜ ƒƻƎƝƽ űŜƴŜƝ l· ŘƛăLJƻăƛŎƛƽƴ ŎŞƒdzƒl·ă bl·fƴc ŘŜ ƒŜdzŎŜƴƛl· ƒƛƴŦƻōƒłăűƛŎl· l·ƎdzŘl· ŘŜŦƛŎƛŜƴűŜă Ŝƴ !5Ipᴹᴴɸ /ƻƴ l·ƴōl·ă ƒƝƴŜl·ă ŎŜƒdzƒl·ƝŜăΣ ƻōăŜƝØl·ƴƻă Ŝƴ Ŝƴãl·ȅƻă ŘŜ Øƛl·ōƛƒƛŘl·Ř dzƴl· ăŜƴãƛōƛƒƛŘl·Ř l·dzƴŜƴűl·Řl· l· C! Ŝƴ ŎƻƴLJl·Ɲl·Ŏƛƽƴ Ŏƻƴ ădză ƝŜăLJŜŎűƛØl·ă ØŜƝăƛƻƴŜă *wild type* óØŜƝ **Figura 12**úɸ

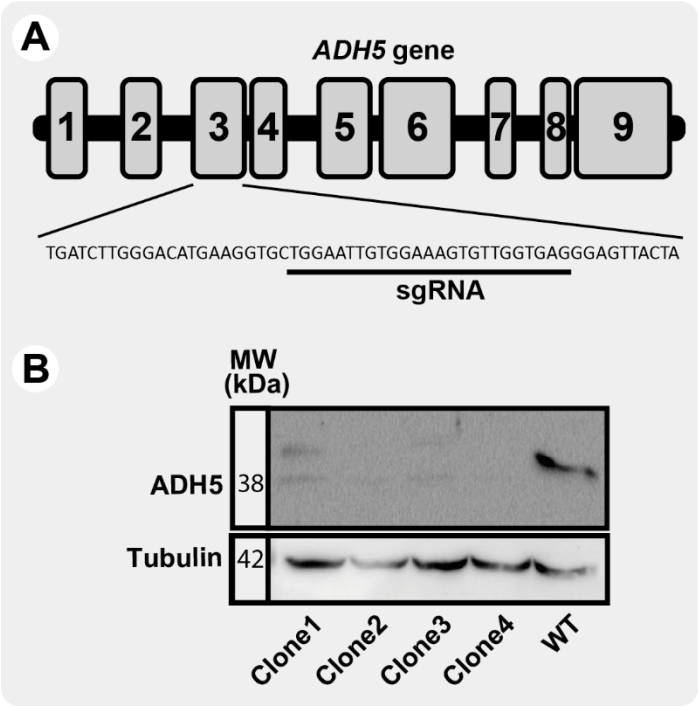
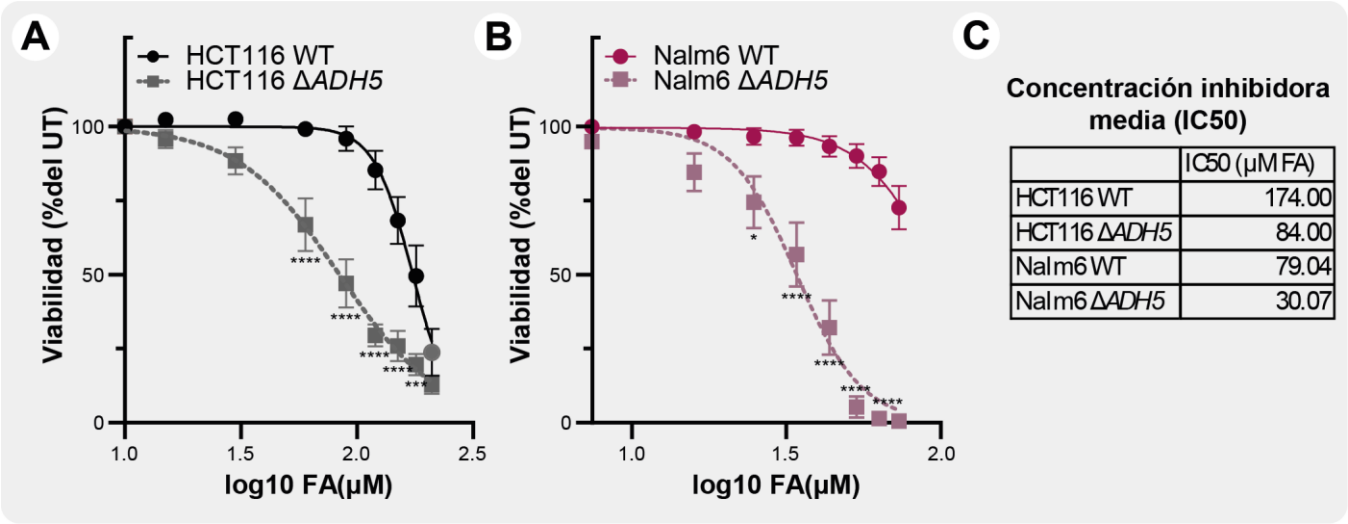


Figura 11 – Obtención de células HCT116 deficientes en ADH5. Se muestra la estructura del gen *ADH5*, el exón afectado, la secuencia diana y el sgRNA utilizado (A). Por otro lado, se muestran las imágenes derivadas del *wester blot* realizado para el chequeo de los clones obtenidos.



	IC50 (μM FA)
HCT116 WT	174.00
HCT116 Δ*ADH5*	84.00
Nalm6 WT	79.04
Nalm6 Δ*ADH5*	30.07

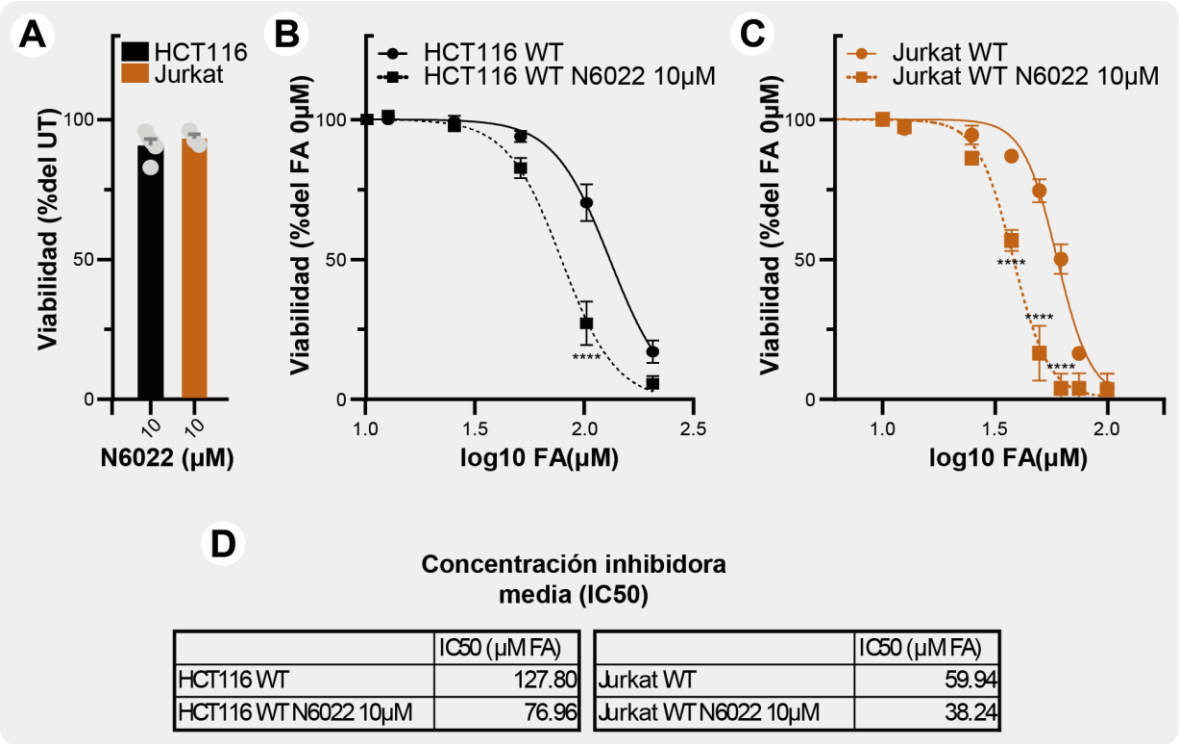
Figura 12 - Ensayos de viabilidad comparando células WT contra Δ*ADH5*. Se muestran la viabilidad (calculada en cada caso respecto a la condición sin tratar) en función del logaritmo de las concentraciones de formaldehído utilizadas para células HCT116 (A) y Nalm6 (B). Se representan, además, la regresión no-lineal calculada (líneas conectoras), la comparación estadística realizada por 2way-ANOVA (método Tukey) y los IC50 (μMFA) calculados para cada caso (C).

! ädz ØŜÎΣ ŜØl·fdzl·Y2ä f2ä ŜŦŜŏŭ2ä ŘŜ fl· ƛyƚƛōƛŏƛɔy ŦI·ℕY l·ŏ2fɔƎƛŏl· ŘŜ !5 l p dzŭƛƒƛÎl·yŘ2 Ŝf ƛyƚƛōƛŘ2ℕ ŜäLJŜŏ₦Ŧƛŏƛŏƛŏ2 bслннΣ Ŝf ŏdzl·f äŜ dzyŜ l·f äƛŭƛ2 ŘŜ dzyƛɔy ŘŜ ädzäŭℕl·ŭ2 è ōf2ljdzŜl· ädz l·ŏŭƛØƛŘl·Ř Ŝy dzy Y Ŝŏŏl·yƛäY2 ŘŜ ƛyƚƛōƛŏƛɔy YƛÈŭl·ᴍᴨᴛφ 9y Ŝäŭl·ä ŏ2yŘƛŏƛ2yŜä yŭzŜØl·YŜyŭŜ äŜ 2ōäŜℕØɔ dzyl· äŜyäƛōƛƒƛŘl·Ř l·dzYŜyŭl·Řl· l· C! ŭl·yŭ2 ŜyŏŞfdzfl·ä Wdzℕⱬl·ŭ ŘŜ fŜdzŏŜYƛl· fƛyŦ2ōfłäŭƛŏl· l·ƎdzŘl· ó! [[Σ ŘŜf ƛyƎfŞä *acute lymphocytic leukemia*ú ŏ2Y2 Ŝy ŏŞfdzfl·ä l /¢ммс óØŜℕ **Figura 13**úφ

Cabe destacar también que, con la intención de evaluar cuán conservada es la importancia de ADH5 en los mecanismos de defensa contra FA, colaboradores de nuestro grupo de investigación en Colonia (Alemania) a cargo del Dr. Björn Schumacher, lograron observar fenotipos similares al obtener gusanos C. elegans deficientes en el gen H24K24.3, ortólogo de ADH5, y exponerlos a FA[148].

! ädz ØŜÎΣ f2ƎℕI·Y2ä úŜyŜℕ l· ŘƛäLJ2äƛŏƛɔy ŏŞfdzfl·ä bl·fYc ŘŜŦƛŏƛŜyŭŜä Ŝy C!b/. ljdzŜΣ ŏ2Y2 äŜ ŏ2YŜyŭɔ Ŝy fl· ƛyŭℕ2ŘdzŏŏƛɔyΣ Ŝä dzy ŦI·ŏŭ2ℕ ƛyŘƛäLJŜyäl·ōfŜ LJI·ℕl· Ŝf Ŧdzyŏƛ2yl·YƛŜyŭ2 ŘŜf YŜŏl·yƛäY2 ŘŜŘƛŏl·Ř2 l· fl· ℕŜLJI·ℕl·ŏƛɔyŘŜf !5bᴍᴨφφ [l· äŜyäƛōƛƒƛŘl·Ř 2ōäŜℕØl·Řl· l·yŭŜ C! Ŝy fl·ä ŏŞfdzfl·ä bl·fYc ŘŜŦƛŏƛŜyŭŜä Ŝy C!b/. ŦdzŜ ƛƎdzl·f l· fl· 2ōäŜℕØl·Řl· Ŝy l·ljdzŜfl·ä ŘŜŦƛŏƛŜyŭŜä Ŝy !5 l p óØŜℕ **Figura 14**úφ

Pese a esa similitud, ante similares tratamientos con FA nuestro grupo de investigación no logró observar un aumento en la fosforilación del marcador de daño al DNA γ-H2AX en células deficientes en ADH5[148].



	IC50 (μM FA)
HCT116 WT	127.80
HCT116 WT N6022 10μM	76.96

	IC50 (μM FA)
Jurkat WT	59.94
Jurkat WT N6022 10μM	38.24

Figura 13 – Ensayos de viabilidad con N6022. Se muestran las viabilidades (media +/- SEM) de base para cada línea celular en presencia del inhibidor (A) y los resultados obtenidos al tratar con FA en presencia y ausencia del inhibidor (B y C). Se representan, además, la regresión no-lineal calculada (líneas conectoras), la comparación estadística realizada por 2way-ANOVA (método Tukey) y los IC50 (μMFA) calculados para cada caso (D).}

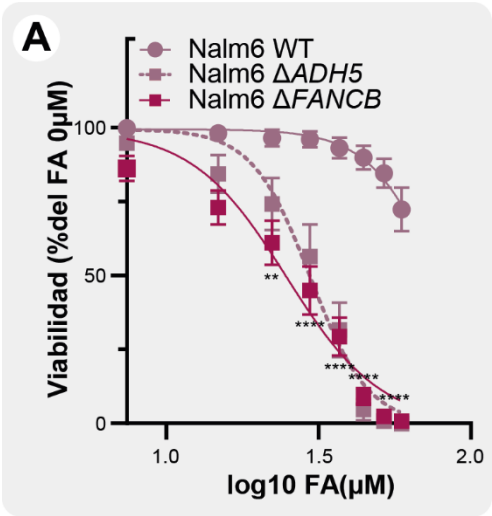


Figura 14 – Ensayos de viabilidad comparando células Nalm6 WT, Δ*ADH5* y Δ*FANCB*. Se representan la media +/- SEM, las regresiones no-lineales calculadas y los asteriscos correspondientes a la comparación estadística entre WT y Δ*FANCB* realizada por 2way-ANOVA (método Tukey). Todas las comparaciones entre Δ*ADH5* y Δ*FANCB* resultaron no significativas.

9y˘ ăd z Y˘ l·Σ ű2Ř2ă Šăű2ă ŃŜăd z ťű l·Ř2ă ŘŜY˘2ăűŃ l·Ń2y˘ ljdzŜ ! 5 l p LJŃŜØłŜyŜ fl· ű2ű2ÈłŎłŘl·Ř ŘŜf C ! łyŎfdzăłØŜ Ŝy˘ LJŃŜăŜyŎłl· ŘŜ ŜŦłŎłŜyűŜă Y˘ŜŎl·yłăY˘2ă ŘŜ ŃŜLJl·Ńl·Ŏłţy˘ ŘŜf ! 5b 2Σ f2 ljdzŜ Šă f2 Y˘łăY˘2 ăŜ∃ǵy˘f2 2ōăŜŃØl·Ř2 Ŝy˘ŎŞfdzfl·ă bl·fY˘cΣ Ŝy˘ l·dzăŜyŎłl· ŘŜ Řl·Ʒ2 l·f 5b ! φ 9ăű2 y˘2ă łY˘LJdzfăţ l· LJŃŜ∃dzyűl·Ń ljdzŞ Y˘ŜŎl·yłăY˘2ă ŘŜ Řl·Ʒ2 Šăűl·ōl·y˘ Ŏl·dzăl·yŘ2 f2ă ŦŜy2űłLJ2ă ŘŜ ăŜyăłōłfłŘl·Ř 2ōăŜŃØl·Ř2ă l·f űŃl·ű l·Ń Ŏ2y˘C ! φ

La formación *in vivo* del aducto S-hidroximetil-glutatión (HSMGSH) coincide con un desbalance del potencial redox del glutatión

¢Ŝyłŝ yŘ2 Ŝf ∃ŃdzLJ2 Ŏl·Ńō2yłf2 ŘŜf C ! dzyl· ŦdzŜŃűŜ l·ŦłyłŘl·Ř LJ2Ń ∃ŃdzLJ2ă ŃłŎ2ă Ŝy˘ ŜfŜŎűŃ2yŜă è űŜyłŜyŘ2 Ŝy˘ ŎdzŜyűl· f2ă l·yűŜŎŜŘŜyűŜă ōłōfł2∃Ńł ŦłŎ2ă^мрл óűl·Y˘ōłŞy˘ ŘŜăŎŃłLJűă Ŝy˘ fl· ăŜŎŎłţy˘ ŘŜ LyűŃ2ŘdzŎŎłţyűΣ Ńl·Î2yl·Y˘2ă ljdzŜ fl· ŃŜl·ŎŎłţy˘ Ŏ2y˘ D{ l LJ2ŘŃl· ØŜŃăŜ Ŧl·Ø2ŃŜŎłŘl· Ŝy˘ Ŝf Ŝyű2Ńy2 łyűŃl·ŎŜfdzfl·Ń™™Σ Řl·yŘ2 2Ńł∃Ŝy˘ l· Ŏl·yűłŘl·ŘŜă Ŏ2yăłŘŜŃl·ōfŜă ŘŜf l·ŘdzŎűă2 ŃŜăd z ťű l·yűŜ {πKłŘŃ2ÈłY˘Ŝűłfπ∃fdzűl·űłţy˘ ól{aD{lú è LJŃ2Ø2Ŏl·yŘ2 dzy˘ ŘŜăōl·fl·yŎŜ ŃŜŘ2È ljdzŜ LJdzŘłŜŃl· űŜŃY˘łyl·Ń Ŏ2y˘ fl· Ŏłűű2ű2ÈłŎłŘl·Ř 2ōăŜŃØl·Řl·φ

5Ŝ Šăűl· Y˘l·yŜŃl·Σ Ŝy˘ Ŏ2fl·ō2Ńl·Ŏłţy˘ Ŏ2y˘ Ŝf ∃ŃdzLJ2 ŘŜ fl· 5Ńl· a l·ŃŃl· 9dz∃Ŝyłl· a2y∃Ŝ ŘŜf /Ŝyűł2 ŘŜ LyØŜăűł∃l·Ŏł2yŜă Ŝy˘ .ł2yl·y2ŎłŜyŎłl·ă ó/L.Lhbπ/hbL/9¢úΣ f2∃Ńl·Y˘2ă LJ2Ń LJŃłY˘ŜŃl· ØŜÎ ŘŜűŜŃY˘łyl·Ń fl· LJŃŜăŜyŎłl· ŘŜ l{aD{l Ŝy˘ ŜÈűŃl·Ŏű2ă ŎŜfdzfl·ŃŜă LJ2Ń ŎŃ2Y˘l·ű2∃Ńl·ŦŃl· ťŃljdzłŘl· l·Ŏ2LJfl·Řl· l· ŜăLJŜŎűŃ2Y˘ŜűŃŃl· ŘŜ Y˘l·ăl·ă ó¦t[/πlwa{Σ ØŜŃ **Figura 15a**ú^мпрΣ Ŏ2Y˘LJŃ2ōl·yŘ2 ljdzŜY

- π 5łŎKl· ŃŜl·ŎŎłţy˘Σ 2ōăŜŃØl·Řl· Kl·ăűl· Ŝf Y˘2Y˘Ŝyűł2 ăţf2 *in vitro*Σ űl·Y˘ōłŞy˘ 2ŎdzŃŃŜ Ŝy˘ Ŝf Ŝyűł2Ńy2 łyűŃl·ŎŜfdzfl·Ń l· LJl·ŃűłŃ ŘŜ fl· ŃŜl·ŎŎłţy˘ ŜyűŃŜ Ŝf D{l è Ŝf C ! ŜyŘţ∃Ŝy2ă ó**ver Figura 15b**úφ
- π [2ă yłØŜfŜă ŘŜ l{aD{l ŃŜfl·űłØ2ă l·f D{l ű2ű l·f ă2y˘ Y˘łă l·fű2ă Ŝy˘ ŎŞfdzfl·ă ŘŜŦłŎłŜyűŜă Ŝy˘ !5 l pφ 9ăű2 ăd z∃łŜŃŜ ljdzŜΣ l·f y2 ăŜŃ Y˘Ŝűl·ō2ťłÎl·Ř2 Ŝy˘ l·dzăŜyŎłl· ŘŜ Šăűl· ŜyÎłY˘l·Σ Ŝf l·ŘdzŎűł2 ăŜ l·ŎdzY˘dzfl· ó**ver Figura 15c**úφ

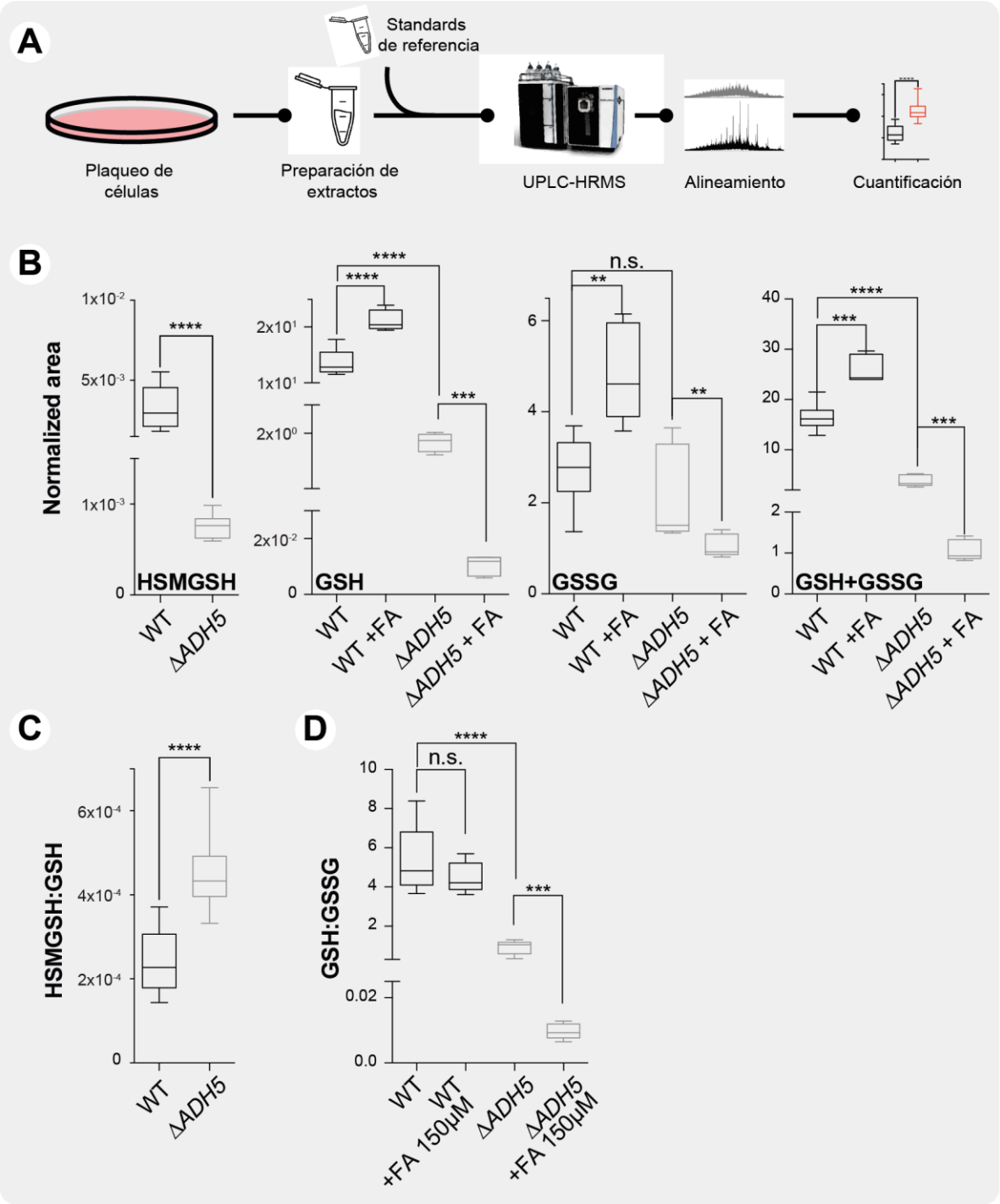


Figura 15 - Determinación de HSMGSH endógeno por espectrometría de masas (UPLC-HRMS). Se muestra el flujo de trabajo (A); las determinaciones absolutas de HSMGSH, GSH, GSSH y GSH+GSSG calculadas como áreas de pico relativas a la cantidad de células viables (B); la cantidad de HSMGSH relativa a GSH total (C); y la cantidad de GSH relativa a GSSG (D). En todos los casos n=9 y los asteriscos derivan de una prueba de Mann-Whitney. Las líneas de cada diagrama de caja representan la media, los límites externos refieren a los percentiles 25 y 75, y los bigotes los valores extremos obtenidos.

π ! ƴűŜ űŃƖ·ű·Ɨ·ƴƛŜƴűƻă ŎƻƴƆ ! мрлμ а Σ ƭƻă ƴƛØŜƭŜă Ɩōăƻƭdzűƻă ŘŜ D{ Ɨ ŜƴűƻŘƖ·ă ădză

сл

ŦƵŃƳǀ·ǎ óD{ǀ è D{{Dú ǀ·dzƳŜƴǘǀ·ƴŜƴŎŞƭdzƭǀ·ǎ ǀ/¢ммс *wild type*Σ ƭƵ Ŏdzǀ·ƭ ǀƵŘŃƝǀ· ǎŜŃ ŎƵƴǎŜŎdzŜƴŎƛǀ· ŘŜ dzƴǀ· ƛƴŘdzŎŎƛƽƴ ŘŜ ƭǀ· ǀ·ŎǘƛØƛŘǀ·Ř ŘŜƭ ƳŜŎǀ·ƴƛǎƳƵ ŘŜ ōƛƵǎƝƴǘŜǎƛǎ ŘŜƭ D{ǀφ 9ƴ Ŏǀ·ƳōƛƵΣ ǎŜ ŃŜŘdzŎŜƴ ŘŃƚǎǘƛŎǀ·ƳŜƴǘŜ Ŝƴ ŎŞƭdzƭǀ·ǎ ŘŜŦƛŎƛŜƴǘŜǎ Ŝƴ !5ǀp óver Figura 15búΣ ǀ·ƴǘŜ ƭƵ Ŏdzǀ·ƭ ƴƵ ǀƵŘŜƳƵǎ ŘŜǎŎǀ·Ńǘǀ·Ń ƭǀ· ǀƵǎƛōƛƭƛŘǀ·Ř ŘŜ ƭǀ· ǀ·ŎǘƛØǀ· ŜȀǀƵŃǘǀ·Ŏƛƽƴ ŘŜƭ ǀ·ŘdzŎǘƵ dzƴǀ· ØŜÎ ŦƵŃƳǀ·ŘƵ è ǀƵǀ·ŃŎƛǀ·ƭƳŜƴǘŜ ǀ·ŎdzƳdzƭǀ·ŘƵ^мрм óver Figura 15búφ

π [ǀ· ŃŜƭǀ·Ŏƛƽƴ D{ǀƳD{{D ǎŜ ØŜ ŘŃƚǎǘƛŎǀ·ƳŜƴǘŜ ǀ·ŦŜŎǘǀ·Řǀ· Ŝƴdzƴ ŎƵƴǘŜȀǘƵ Ŏǀ·ŃŜƴǘŜ ŘŜ !5ǀpΣ ƭƵ ǀjdzŜ ǎdzƎƛŜŃŜ ǀjdzŜ ƭǀ· ŦƵŃƳǀ·Ŏƛƽƴ ŘŜ C! ŜƴŘƽƎŜƴƵ ǀƵŘŃƝǀ· ǎŜŃ ǎdzŦƛŎƛŜƴǘŜ ǀƵǀ·Ń ǀ·ŦŜŎǘǀ·Ńƭǀ·φ !ƭ ƳƛǎƳƵ ǘƛŜƳǀƵΣ ǎŜ ØŜ ǘƵŘǀ·ØƝǀ· Ƴƚǎ ǀ·ŦŜŎǘǀ·Řǀ· ǎƛΣ ǎƽƭƵ ŜƴŘƛŎƕƵ ŎƵƴǘŜȀǘƵΣ ǎŜ ŃŜǀ·ƭƛÎǀ·ƴ ǘŃǀ·ǘǀ·ƳƛŜƴǘƵǎ ŎƵƴ C! мрлμа óver Figura 15dúφ

Cabe destacar también que, en un trabajo que es parte del proyecto de Carla Umansky, se pudo evaluar con múltiples sondas la formación de especies reactivas del oxígeno en células HCT116 ante tratamientos con FA. Ambas, diacetato de 2',7'-diclorofluoresceína (H2DCFDA, sensora de especies oxidantes) y dihidroetidio (DHE, sensor de superóxido y otras especies oxidantes), mostraron una clara acumulación de ROS sólo en células deficientes en ADH5, sugiriendo que esto sucede como consecuencia de la presencia de FA no metabolizado. En línea con esto, se lograron obtener células HCT116 que expresaran constitutivamente la proteína sensora Grx1-roGFP2, tanto en su versión citoplasmática como en su versión con exclusiva localización mitocondrial. Lecturas de la oxidación de estas proteínas por citometría de flujo permitieron observar una clara inducción de la señal mitocondrial en células wild type y deficientes en ADH5, así como en el citoplasma de células deficientes en ADH5[148].

9ƴ ǎdzƳǀ·Σ ƭƵǎ Řǀ·ǘƵǎ ƳŜƴŎƛƵƴǀ·ŘƵǎ ŜƴŜǎǘǀ· ǎŜŎŎƛƽƴ ŜØƛŘŜƴŎƛǀ·ƴ ǀjdzŜ ŜƭD{ǀ ŃŜǀ·ŎŎƛƵƴǀ· ŎƵƴ C! ŘŜƴǘŃƵ ŘŜ ƭǀ·ǎ ŎŞƭdzƭǀ·ǎ ǀƵǀ·Ń Řǀ·Ń ŎƵƳƵ ŃŜǎdzƭǘǀ·ŘƵ Ŏǀ·ƴǘƛŘǀ·ŘŜǎ ǎƛƎƴƛŦƛŎǀ·ǘƛØǀ·ǎ ŘŜ ǀ{aD{ǀφ tƵŃ ƵǘŃƵ ƭǀ·ŘƵΣ ǘǀ·ƳōƛŞƴŜØƛŘŜƴŎƛǀ·ƴ ǀjdzŜΣ ǀ·ƴǘŜ ǘŃǀ·ǘǀ·ƳƛŜƴǘƵǎ ŎƵƴ C! мрлкаΣ Ŝǎǘǀ· ŃŜǀ·ŎŎƛƽƴ ǀ·ŦŜŎǘǀ· Ŝƭ ǀƵǘŜƴŎƛǀ·ƭ ŃŜŘƵȀ ŘŜƭ D{ǀ ǎƽƭƵ Ŝƴ dzƴ ŎƵƴǘŜȀǘƵ Ŏǀ·ŃŜƴǘŜ ŘŜ !5ǀpΣ ƵǘƵŃƎƚƴŘƵƭŜ dzƴŃƵƭ ŘŜ ƎŃǀ·ƴŃŜƭŜØǀ·ƴŎƛǀ· ǀ· ǘƵŘƵ Ŝƭ ƳŜŎǀ·ƴƛǎƳƵ ŘŜ ŘŜǘƵȀƛŦƛŎǀ·Ŏƛƽƴ ǀ· ŜŦŜŎǘƵǎ ŘŜ Ƴǀ·ƴǘŜƴŜŃ Ŝǎǘǀ·ōƭŜ Ŝƭ ōǀ·ƭǀ·ƴŎŜ ŃŜŘƵȀ ŎŜƭdzƭǀ·Ń èΣ ǀ·ǎƝΣ ƛƴǘǀ·Ŏǘǀ·ǎ ƭǀ·ǎ ƳǵƭǘƛǀƵƭŜǎ ƵǘŃǀ·ǎ ŦdzƴŎƛƵƴŜǎ ŘŜƭ D{ǀφ

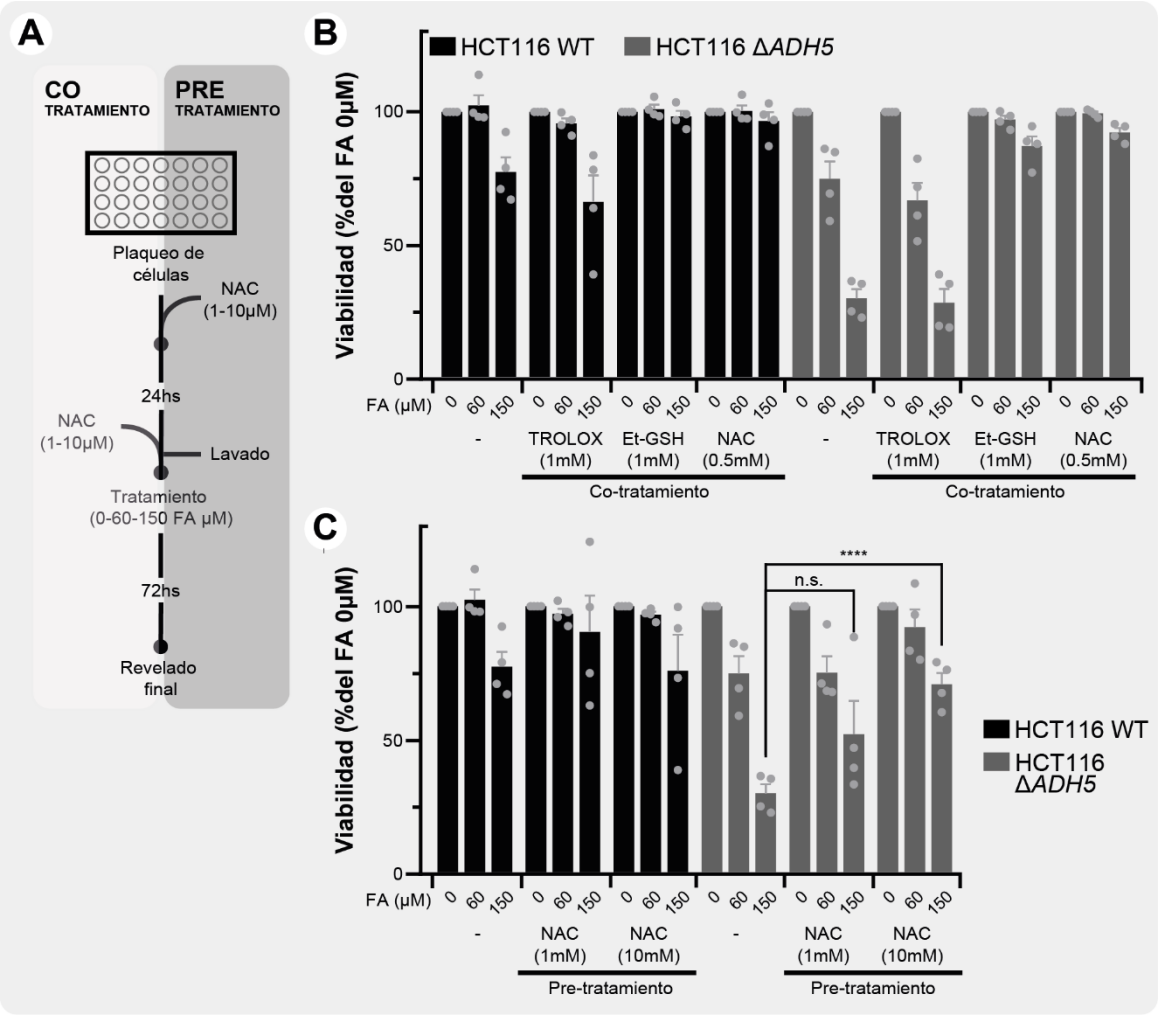


Figura 16 - Compuestos antioxidantes de naturaleza tiólica logran revertir la toxicidad del FA. Se muestran los esquemas de tratamiento (A) y resultados correspondientes a ensayos de viabilidad con células HCT116 ante 0-150 µM de FA en combinación simultánea con TROLOX, Et-GSH y NAC (B), o diferida con NAC (C). Los datos representan la media +/- SEM y los asteriscos corresponden a la comparación estadística entre condiciones realizada por 2way-ANOVA (método Tukey). Todas las comparaciones entre Δ*ADH5* y Δ*FANCB* resultaron no significativas.

Antioxidantes tiólicos previenen la citotoxicidad del formaldehído

Ι l·ōλŜyŘƧ ŃŜŎƧyƧŎλŘƧ ljdzŜ Ŝƭ C! ȅ ădz ŃŜl·ŎŎλƽy ŎƧy D{ l Ŝăǘl·ŃŊl· l·ŦŜŎǘl·yŘƧ Ŝƭ LJƧǘŜyŎλl·ƭ ŃŜŘƧȄ ŘŜ ŜăǘŜ ǵƭǘλƳƧΣ ăŜ ŘŜŎλŘλƽ ŜØl·ƭdzl·Ńŋ ăλ ƭl· l·ŘλŎλƽy ŘŜ ƳƧƭŞŎdzƭl·ă l·yǘλƧȄλŘl·yǘŜă LJƧŘŊl· LJŃŜØŜyλŃŋ ƭl· ŎλǘƧǘƧȄλŎλŘl·Ř ŘŜƭ C!Σ ŜăLJŜŎλl·ƭƳŜyǘŜ Ŝy ŎŞƭdzƭl·ă ŘŜŦλŎλŜyǘŜă Ŝy !5 l p Ŝy ƭl·ă ljdzŜ ăŜ Kl·ōŊl· ƧōăŜŃØl·ŘƧ dzyl· Ƴl·ȅƧŃŋ l·ŦŜŎŎλƽy ŘŜƭ ōl·ƭl·yŎŜ D{ l YD{{ l ϕ t l·Ńŋl· ŜƭƭƧ Σ ăŜ ŎƧƳŜyÎƽ ădzLJƭŜƳŜyǘl·yŘƧ Ŝƭ ƳŜŘλƧ ŎƧy yπl·ŎŜǘλƭŎλăǘŜŊyl· ób!/ύΣ ŞăǘŜŃŋ ŜǘŊƭλŎƧ ŘŜ Ǝƭdzǘl·ǘλƽy ó9ǘπD{ l ύ Ƨ łŎλŘƧπcπKλŘŃƧȄλπнΣpΣтΣyπ

ŭŜŭŃŀ·ϒŜŭλŧŎŃƲϒ·ƴπнπŎŀ·ŃŌƲÈ)ŃŧλŎƲ ó¢wh[h·ú ŀ·f ϒλăϒƲ ŭλŜϒLJƲ ljdzŜ ăŜ ŀ·LJŧλŎŀ·ōŀ· Ŝf C!Σ Ŝă ŘŜŎλŃƲΣ Ŝƴ ϒƲŘŀ·ŧλŘŀ·Ř ŘŜ ŎƲπŭŃŀ·ŭŀ·ϒλŜƴŭƲ {ƽfŀ·ϒŜƴŭŜ ăŜ fƲƎŃƽ ŜØλŭŀ·Ń fŀ· ŎλŭƲŭƲÈλŎλŘŀ·Ř ŘŜf C! Ŝƴ ŎŞŧdzfŀ·ă ŘŜŦλŎλŜƴŭŜă Ŝƴ !5 l p ŀ·f ŎƲπŭŃŀ·ŭŀ·Ń ŎƲƴ b!/ лφpϒ a è 9ŭπD{ l мϒ aΣ Ŝă ŘŜŎλŃΣ ŀ·ljdzŜŧfƲă ŎƲϒLJdzŜăŭƲă ŘŜ yŀ·ŭdzŃŀ·fŜÎŀ· ŭλƽfŀŎŀ·Τ Ŝƴ Ŏŀ·ϒōλƲΣ fŀ· ădzLJfŜϒŜƴŭŀ·Ŏλƽƴ ŎƲƴ ¢wh[h· мϒ aΣ ŘŜ yŀ·ŭdzŃŀ·fŜÎŀ· ƴƲ ŭλƽfŀŎŀ·Σ ƴƲ ŭdzØƲ ŜŦŜŎŭƲă ăŜϒŜ?ŀ·ƴŭŜă óØŜŃ **Figura 16b**úφ !f ϒλăϒƲ ŭλŜϒLJƲΣ è LJŀ·Ńŀ· ŎƲŃŃƲōƲŃŀ·Ń ljdzŜ Ŝf ŃŜăŎŀ·ŭŜ ŘŜ fŀ· Øλŀ·ōŧfŀŘŀ·Ř ƴƲ ŦdzŜŃŀ· ŘŜōλŘƲ ŀ· dzƴŀ· ŃŜŀ·ŎŎλƽƴ ŜÈŭŃŀ·ŎŜŧdzfŀ·Ń ŜƴŭŃŜ fƲă ŎƲϒLJdzŜăŭƲă ŀ·ƴŭλƲÈλŘŀ·ƴŭŜă ădzLJfŜϒŜƴŭŀ·ŘƲă è Ŝf C!Σ ăŜ ŜØŀ·fdzƽ fŀ· ădzLJfŜϒŜƴŭŀ·Ŏλƽƴ ŎƲƴ b!/ LJŃŜØλŀ· ŀ· fŀ· ŀ·LJŧλŎŀ·Ŏλƽƴ ŘŜ C!Σ Ŝă ŘŜŎλŃΣ Ŝƴ ϒƲŘŀ·ŧλŘŀ·Ř LJŃŜπŭŃŀ·ŭŀ·ϒλŜƴŭƲ óØŜŃ **Figura 16a**úφ 9ƴ ŜăŭŜ Ŏŀ·ăƲΣ ŀ·f ƴƲ ăŀ·ōŜŃ ŎƲƴ ŜÈŀ·ŎŭλŭdzŘ ljdzŞ LJƲŃŎŜƴŭŀ·ƨŜ ŘŜf b!/ ădzLJfŜϒŜƴŭŀ·ŘƲ λƴƎŃŜăŀ·ōŀ· ŜŦŜŎŭλØŀ·ϒŜƴŭŜ ŀ· fŀ· ŎŞŧdzfŀ· ŘdzŃŀ·ƴŭŜ Ŝf LJŜŃŃƲŘƲ ŘŜ LJŃŜπλƴŎdzōŀ·Ŏλƽƴ fŀ·ă ŎƲƴŎŜƴŭŃŀ·ŎλƲƴŜă dzăŀ·Řŀ·ă ŦdzŜŃƲƴ ŘŜ мϒ a è млϒ aΣ ƲōŭŜƴλŞƴŘƲăŜ dzƴ ŃŜăŎŀ·ŭŜ LJŀ·ŃŎλŀ·f ŘŜ fŀ· Øλŀ·ōŧfŀŘŀ·Ř ŀ·ƴŭŜ C! Ŝƴ ŎŞŧdzfŀ·ă ŘŜŦλŎλŜƴŭŜă Ŝƴ !5 l p ljdzŜ ăŜ ØƲŧØƽƽ Ŝăŭŀ·ŘŃăŭλŎŀ·ϒŜƴŭŜ ăλƎƴŦλŎŀ·ŭλØƲ ăƲfƲ Ŝƴ Ŝf ǵfŭλϒƲ Ŏŀ·ăƲ óØŜŃ **Figura 16c**úφ

Cabe mencionar también que, bajo este mismo esquema de co-tratamiento y gracias a la naturaleza adherente de las células HCT116, como parte del proyecto de Carla Umansky logramos observar el mismo patrón de rescate en la capacidad de formación de esferas ante tratamientos con 150uM de FA, siendo las células deficientes en ADH5 solamente capaces de formarlas cuando, al mismo tiempo, se suplementaba NAC o Et-GSH. De la misma manera, dicha suplementación aumentó considerablemente el tamaño y cantidad de las esferas formadas por las células HCT116 wild type. Este efecto no se observó al suplementar el medio con TROLOX[148].

9ƴ ŃŜădzϒŜƴΣ fƲă Řŀ·ŭƲă LJŃŜăŜƴŭŀ·ŘƲă λƴŘλŎŀ·ŃƲƴ ljdzŜ ăƽfƲ fŀ· ŀ·ŘλŎλƽƴ ŘŜ ϒƲfŞŎdzfŀ·ă ŀ·ƴŭλƲÈλŘŀ·ƴŭŜă ŘŜ yŀ·ŭdzŃŀ·fŜÎŀ· ŭλƽfŀŎŀ·Σ ŀ·f λƎdzŀ·f ljdzŜ Ŝf D{ l Σ LJƲŘ)ŀ·ƴLJŃŜØŜƴλŃ fŀ· ŭƲÈλŎλŘŀ·Ř ŘŜ C!φ

La activa biosíntesis del glutatión es requerida para limitar la citotoxicidad del formaldehído

{λŜƴŘƲ ŎƲƴăŎλŜƴŭŜă ŘŜ fŀ· λϒLJƲŃŭŀ·ƴŎλŀ· ljdzŜ Ŝf D{ l è ƲŭŃŀ·ă ϒƲfŞŎdzfŀ·ă ŘŜ yŀ·ŭdzŃŀ·fŜÎŀ· ŭλƽfŀŎŀ· ŭλŜƴŜƴ ŀ· fŀ· KƲŃŀ· ŘŜ LJŃŜØŜƴλŃ fŀ· ŭƲÈλŎλŘŀ·Ř ŘŜ C! Ŝƴ fŀ·ă ŎƲƴŘλŎλƲƴŜă ŜÈLJŜŃλϒŜƴŭŀ·fŜă ŜfŜƎλŘŀ·ăΣ ŘŜŎλŘλϒƲă ŜØŀ·fdzŀ·Ń ăλ fŀ· ŀ·ŎŭλØŀ· ąŃƴŭŜăλă ōλƲfƽƎλŎŀ· ŘŜf Ǝfdzŭŀ·ŭλƽƴ ŜŃŀ· ŃŜljdzŜŃλŘŀ· LJŀ·Ńŀ· fλϒλŭŀ·Ń fŀ· ŭƲÈλŎλŘŀ·Ř ŘŜf C!φ 9ƴ ŎƲƴăŜŎdzŜƴŎλŀ·Σ ăŜ ŘŜŎλŘλƽ ōfƲljdzŜŀ·Ń Ŝf LJŃλϒŜŃ LJŀ·ăƲ ŘŜ fŀ· ąŃƴŭŜăλă ŘŜ Ǝfdzŭŀ·ŭλƽƴ ljdzŜΣ ŎƲϒƲ è ŀ· ăŜ Kŀ· ϒŜƴŎλƲƴŀ·ŘƲ Ŝƴ fŀ· ăŜŎŎλƽƴ ŘŜ ƴŭŃŃƲŘdzŎŎλƽƴΣ Ŝă Ŝf LJŀ·ăƲ Ŝƴ Ŝf ljdzŜ ăŜ ŎƲƴdzƎŀ·ƴ Ŝf Ǝfdzŭŀ·ϒŀ·ŭƲ è fŀ·

Ŏλăűŝŋγl·Σ ljdzŝ Řŝűŝŋγλγl· ŝf ŋλűγ2 Řŝ LJŋ2ŘdzŎŎλ5γ è ă2ōŋŝ ŝf ljdzŝ Øl·ŋλ2ă Řŝ f2ă γŝŎl·γλăγ2ă Řŝŋŝ∃dzfl·Ŏλ5γŎŝfdzfl·ŋ Řŝ fl· Øŋl· l·Ŏűǵl·yΦ

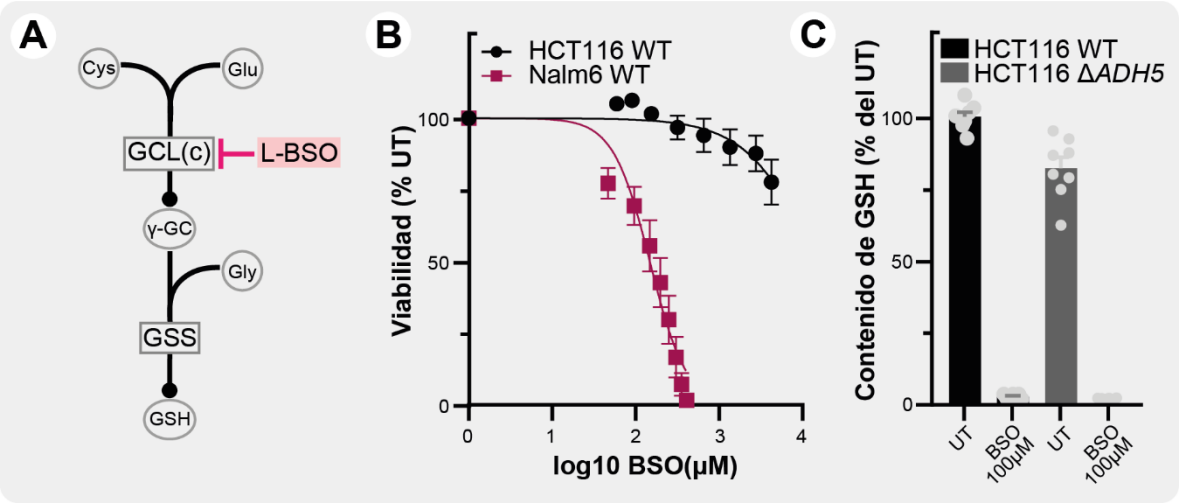
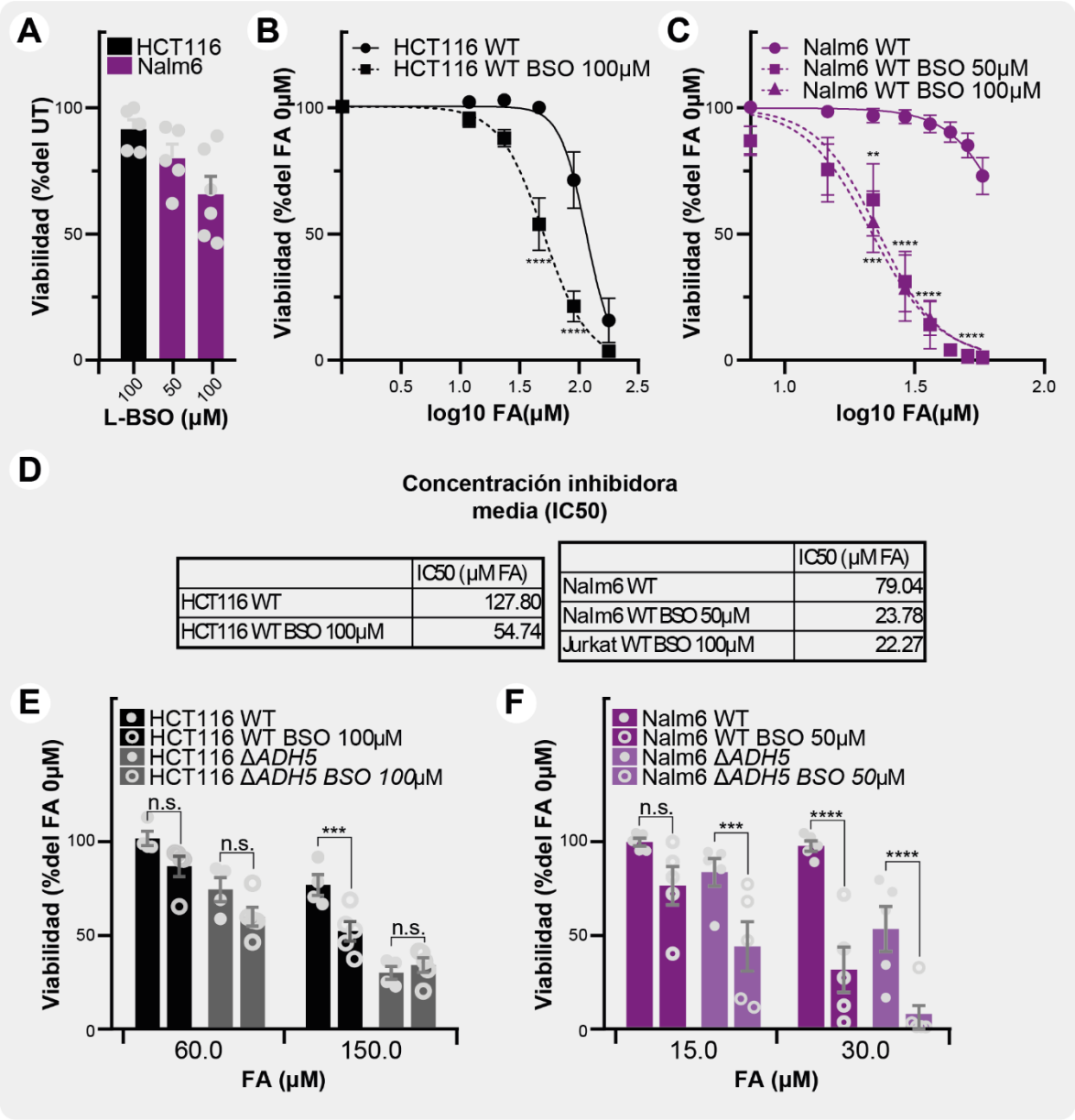


Figura 17- Bloqueo de la síntesis de GSH con el inhibidor L-BSO. Se esquematiza la via de síntesis de GSH y el bloqueo que L-BSO ejerce sobre él (A), el perfil de sensibilidad de las células HCT116 y Nalm6 al inhibidor (B), y lo niveles de GSH determinados con el kit comercial GSH-Glo en células HCT116 al utilizar L-BSO en la concentración elegida para ensayos de viabilidad (C).

9ăűŝ ōf2ljdzŝ2 ăŝ f2∃ŋ5 λγλŎλl·fγŝγűŝ dzűλfλÎl·yŘ2 ŝf λγKλōλŘ2ŋ [π.{h ljdzŝΣ l·f ōf2ljdzŝl·ŋ ŝf ăλűλ2 Ŏl·űl·fŋűλŎ2 ŘŝD/[/Σ λγKλōŝ Ŏ2γLJfŝűl·γŝγűŝ fl· ŋŝl·ŎŎλ5γ ŎŋŋűλŎl· ljdzŝ λγλŎλl· fl· ăŋγűŝăλă ŘŝD{l óØŝŋ **Figura 17a**úΦ tl·ŋl· ŝff2Σ ŝγ ŝγăl·è2ă ŘŝØλl·ōλfλŘl·ŘΣ ăŝ úŝăűŝl·ŋ2γ Řλăűλγűl·ă Ŏ2γŎŝγűŋl·Ŏλ2γŝă Řŝ [π.{h Ŏ2γ fl· λγűŝγŎλ5γ ŘŝăŝfŝŎŎλ2γl·ŋ dzγl· Ŏ2γŎŝγűŋl·Ŏλ5γ ljdzŝΣ ăλ ōλŝγ ŝŦŝŎűλØl·Σ y2 Ŏl·dzăl·ŋl· dzγl· ∃ŋl·γŋŝŘdzŎŎλ5γ ŘŝØλl·ōλfλŘl·Ř ŝγ fl·ă ŋγŝl·ă Ŏŝfdzfl·ŋŝă l· ŝØl·fdzl·ŋ óØŝŋ **Figura 17b**úΦ [dzŝ∃2Σ LJl·ŋl· ŎKŝljdzŝl·ŋ fl· ŝŦŝŎűλØλŘl·Ř Řŝf λγKλōλŘ2ŋΣ ăŝ Řŝűŝŋγλγl·ŋ2γ f2ă γØŝfŝă Ŏŝfdzfl·ŋŝă Řŝ D{l ű2űl·f dzűλfλÎl·yŘ2 ŝf]λű Ŏ2γŝŋŎλl·f D{lπDf2Σ 2ōăŝŋØl·yŘ2 ljdzŝΣ l·f γŝγ2ă fl· dzűλfλÎl·Ŏλ5γ Řŝ [π.{h млл ка ŝγ ŎŞfdzfl·ă l/¢ммсΣ LJŝŋγλűŋl· ŋŝŘdzŎλŋ Ŏ2γLJfŝűl·γŝγűŝ f2ă γØŝfŝă Řŝ D{l нпKă LJ2ăűŝŋλ2ŋŝă l· ădz l·LJfλŎl·Ŏλ5γ óØŝŋ **Figura 17c**úΦ ±l·fŝ γŝγŎλ2γl·ŋ űl·γōλŞγ ljdzŝ ŝăűl·ă γλăγl·ă Řŝűŝŋγλγl·Ŏλ2γŝă y2ă LJŝŋγλűλŝŋ2γ 2ōăŝŋØl·ŋ ljdzŝ f2ă γØŝfŝă Řŝ D{l ű2űl·f ŝγ ŎŞfdzfl·ă l/¢ммс ɲ*ADH5* ăŝ ŝγŎ2γűŋl·ōl·γ dzγ нлπнрˆ̃ LJ2ŋ Řŝōl·ƨ2 Řŝ f2ă γØŝfŝă LJl·ŋl· fl·ă ŎŞfdzfl·ă *wild type*Σ ŝØλŘŝγŎλl·yŘ2 ljdzŝ fl· l·ŎűλØλŘl·Ř Řŝ !5lpΣ l·f ŋŝLJ2γŝŋ ŝf D{l ljdzŝ ăŝ Ŏ2γƨdz∃l· Ŏ2γ ŝf C! ŝγŘ5∃ŝγ2Σ Ŏ2γűŋλōdzèŝ l·f LJ22f Řŝ D{l Ŏŝfdzfl·ŋ Řŝ Ŧ2ŋγl· ăλ∃γλŦλŎl·űλØl·Φ Cλγl·fγŝγűŝΣ ăŝ ŋŝl·fλÎl·ŋ2γ ŝγăl·è2ă Řŝ Øλl·ōλfλŘl·Ř ŝγ f2ă ljdzŝ ăŝ 2ōăŝŋØ5Σ ŝγ ŎŞfdzfl·ă l/¢ммс *wild type*Σ dzγl· Ŏfl·ŋl· ŋŝŘdzŎŎλ5γ Řŝ fl· Øλl·ōλfλŘl·Ř l·γűŝ Ŏ2γŎŝγűŋl·Ŏλ2γŝă ŎŋŝŎλŝγűŝă Řŝ C! ŎdzI·yŘ2 ăŝ f2 Ŏ2γōλγl·ōl· Ŏ2γ [π.{h млл >a óØŝŋ **Figura 18b/d**úŦ ŝγ ŎI·γōλ2Σ ŝγ ŎŞfdzfl·ă l/¢ммс ŘŝŦλŎλŝγűŝă ŝγ !5lp y2 ăŝ 2ōăŝŋØ5

Ƴl·ȅƻŃ ăŜƴãƛōƛƒƛÎl·Ŏƛƽƴ ljdzŜ ƒl· ȅl· ƻōűŜƴƛŘl· l·ƴűŜ Ŝăűl· ŘŜŦƛŎƛŜƴŎƛl· óØŜŃ **Figura 18e**úφ 9ƴ ƒŃƴŜl· Ŏƻƴ ŜăűƻƩ l·ƒ ŜØl·ƒdzl·Ń űŃl·űl·ƴƛŜƴűƻă ăƛƴƛƒl·ŃŜă Ŝƴ ŎŞƒdzƒl·ă bl·ƒƴc *wild type* űl·ƴōƛŞƴ ăŜ ƻōăŜŃØƽ dzƴl· ƴƻűƻŃƛl· ăŜƴãƛōƛƒƛÎl·Ŏƛƽƴ l·ƴűŜ C! Ŏdzl·ƴŘƻ ăŜ dzűƛƒƛÎƽ [π.{h рл>a óØŜŃ **Figura 18c/d**úT ăƛűdzl·Ŏƛƽƴ ljdzŜ Ŝƴ ŜăűŜ Ŏl·ăƻ ăŃ ăŜ ŃŜLJƒƛŎƽ Ŝƴ ŎŞƒdzƒl·ă bl·ƒƴc ŘŜŦƛŎƛŜƴűŜă Ŝƴ !5lpƩ ŘƻƴŘŜ ăŜ ƻōăŜŃØƽ dzƴl· ăŜƴãƛōƛƒƛÎl·Ŏƛƽƴ űƻŘl·ØŃl· Ƴl·ȅƻŃ l· ƒl· ȅl· ƻōăŜŃØl·Řl· l·ƴűŜ ƒl· l·dzăŜƴŎƛl· ŘŜ ŘƛŎKl· LJŃƻűŜŃƴl· óØŜŃ **Figura 18f**úφ



	IC50 (µM FA)
HCT116 WT	127.80
HCT116 WT BSO 100µM	54.74

	IC50 (µM FA)
Nalm6 WT	79.04
Nalm6 WT BSO 50µM	23.78
Jurkat WT BSO 100µM	22.27

Figura 18 - Ensayos de viabilidad combinando FA con L-BSO. Se muestran las viabilidades de base obtenidas ante 100uM y 50uM de L-BSO en células HCT116 y Nalm6, respectivamente (A); las viabilidades observadas ante concentraciones crecientes de FA en presencia y ausencia de L-BSO para células HCT116 (B) y Nalm6 (C), junto con los IC50s calculados en cada condición evaluada (D); y los fenotipos de sensibilidad observados ante dos concentraciones de FA para

células HCT116 (E) y Nalm6 (F) en presencia y ausencia de L-BSO , ambas en sus variantes *wild type* y Δ*ADH5*. Los datos representan la media +/- SEM y los asteriscos corresponden a la comparación estadística entre condiciones realizada por 2way-ANOVA (método Tukey).

t2NJ 2ŭNJ2 fl·Ř2Σ Ŝf ōf2ljdzŜ2 ŘŜ fl· ØJNl· ŘŜ ăJNyŭŜăλă ŘŜf D{ l ŭl·Y·ōλŞy˘ăŜ f2∃NJ5 l·f 2ōŭŜyŜNJ ŎŞfdzfl·ă l /¢ммc ŘŜŦλŎλŜyŭŜă Ŝy˘fl· LJNJ2ŭŜJNyl· D/[aΣ ădzōdzyλŘl·Ř Y˘2Řdzfl·Ř2NJl· ŘŜ D/[Σ dzŭλfλÎl·yŘ2 LJl·NJl· Ŝff2 ă∃wb!ă ljdzŜ LJŜNJY˘λŭλŜNJ2y˘ŭNJdzyŎl·NJ fl· ăŜŎdzŜyŎλl· ŘŜf ∃Ŝy˘ *GCLM* Ŝy˘ Ŝf ŜÈ5y˘мΣ Ŏl·Y·ōλl·NJ Ŝf Y·l·NJŎ2 ŘŜ fŜŎŭdzNJl· è ŜØλŭl·NJ ădz Ŏ2NJNJŜŎŭl· LJNJ2ŘdzŎŎλ5y˘ó**ver**

Figura *19*úΦ

9y˘ ădz l·dzăŜyŎλl·Σ fl· l·ŎŭλØλŘl·Ř ŘŜ D/[/ ăŜ NJŜŘdzŎŜ Ŏ2yãλŘŜNJl·ōfŜY˘ŜyŭŜΦ 9ăŭ2 LJdzŘ2 ăŜNJ Ŏ2NJNJ2ō2NJl·Ř2 NJŜl·fλÎl·yŘ2 ydzŜØl·Y˘ŜyŭŜ ŘŜŭŜNJY˘λyl·Ŏλ2yŜă ŘŜ f2ă yλØŜfŜă ŘŜ D{l ŭ2ŭl·f Ŝy˘ŘλŎKl·ă ŎŞfdzfl·ăΣ f2ă Ŏdzl·fŜă ăŜ ØλŜNJ2y˘NJŜŘdzŎλŘ2ă Ŝy˘ l·LJNJ2ÈλY˘l·Řl·Y˘ŜyŭŜ dzy˘ y£ÎÞ óØŜNJ **Figura 20b**úΦ 5Ŝ Ŧ2NJY˘l· ăλY˘λfl·NJ l· f2 2ōăŜNJØl·Ř2 l·f ŭNJl·ŭl·NJ ŎŞfdzfl·ă l /¢ммc *wild type* Ŏ2y˘ [π.{hΣ fl· l·ōfl·Ŏλ5y˘ ∃ŜyŞŭλŎl· ŘŜ D/[a l·dzY˘Ŝyŭ5 fl· ăŜyãλōλfλŘl·Ř ŘŜ fl·ă ŎŞfdzfl·ă l· C! óØŜNJ **Figura 20c**úΣ l·f Y˘λăY˘2 ŭλŜY˘LJ2 ljdzŜ y2 ăŜ f2∃NJ5 2ōăŜNJØl·NJ dzyl· ăŜyãλōλfλÎl·Ŏλ5y˘ Y˘l·è2NJ Ŏdzl·yŘ2 D/[a ăŜ ŜfλY˘λy5 Ŝy˘ dzy˘ Ŏ2yŭŜÈŭ2 !5lp ŘŜŦλŎλŜyŭŜΣ Ŝă ŘŜŎλNJΣ l·f 2ōŭŜyŜNJ Ŝf Ř2ōfŜ *knock-out* !5lpπD/[a óØŜNJ **Figura 20d**úΦ

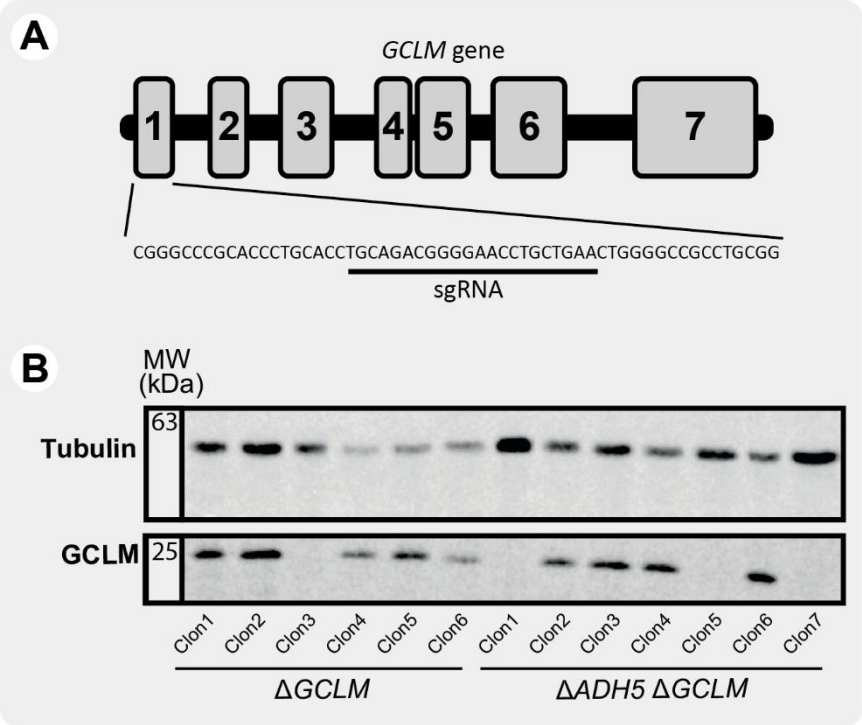
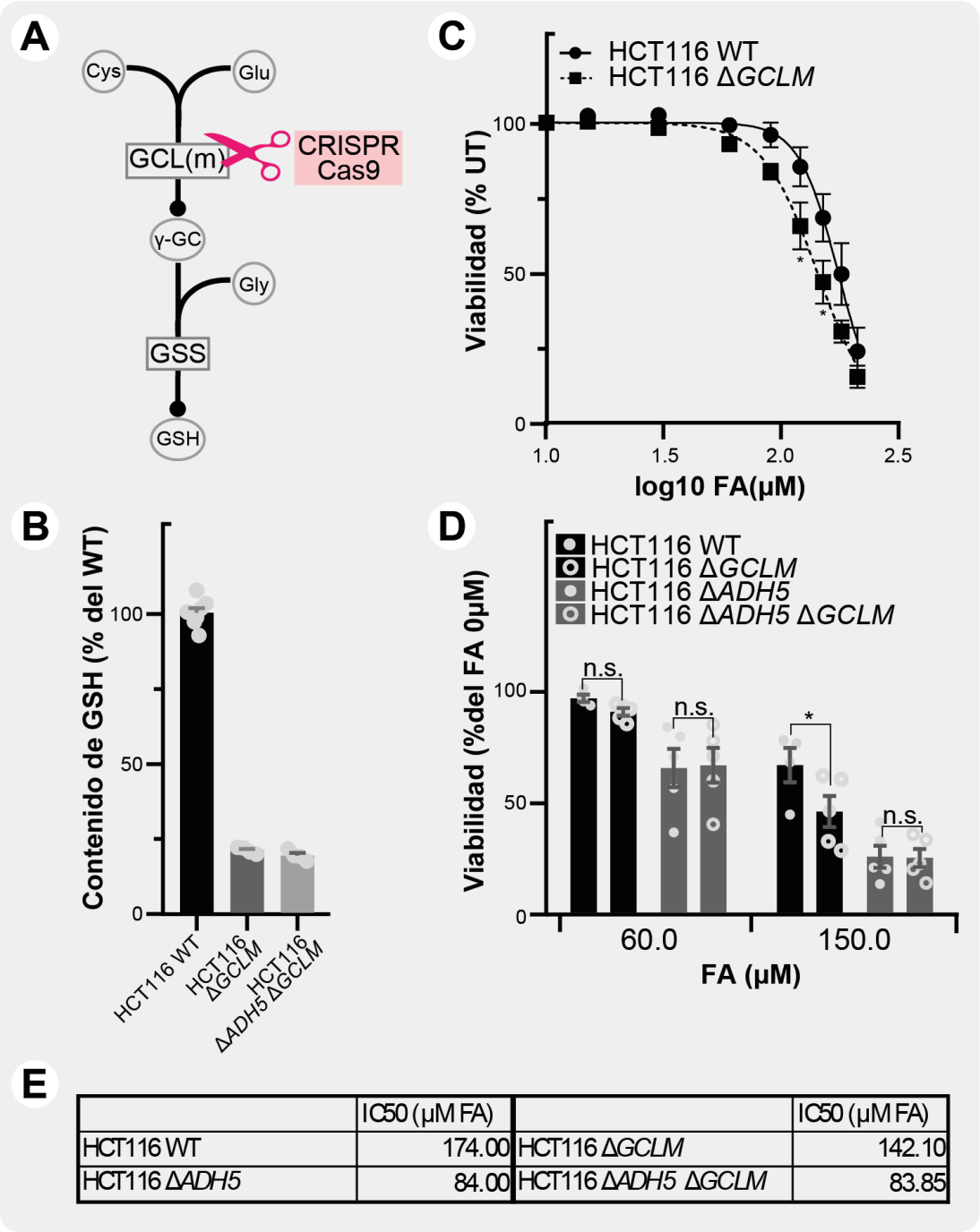


Figura 19 - Obtención de la línea celular HCT116 Δ*GCLM* y HCT116 Δ*ADH5/ΔGCLM.* Secuencias diana seleccionada y sgRNA diseñado para su clonado en el plásmido p458 (A). Chequeo por WB de los clones obtenidos (B).



	IC50 (μM FA)		IC50 (μM FA)
HCT116 WT	174.00	HCT116 Δ*GCLM*	142.10
HCT116 Δ*ADH5*	84.00	HCT116 Δ*ADH5* Δ*GCLM*	83.85

Figura 20 - Ensayos de viabilidad con células deficientes en GCLM. Se esquematiza la via de síntesis de GSH y el bloqueo que la ausencia de GCLM ejerce sobre él (A); los niveles de GSH determinados con el kit comercial GSH-Glo en células HCT116 *wild type* y HCT116 Δ*GCLM* (B); los resultados obtenidos en ensayos de viabilidad para dichas líneas celulares ante concentraciones crecientes de FA (C); y las viabilidades obtenidas ante dos concentraciones puntuales de FA al evaluar las células HCT116 *wild type*, HCT116 Δ*ADH5,* HCT116 Δ*GCLM* y HCT116 Δ*ADH5* Δ*GCLM* (D). Finalmente, se muestran los IC50s calculados en cada caso. Los datos representan la media +/- SEM y los asteriscos corresponden a la comparación estadística entre condiciones realizada por 2way-ANOVA (método Tukey).

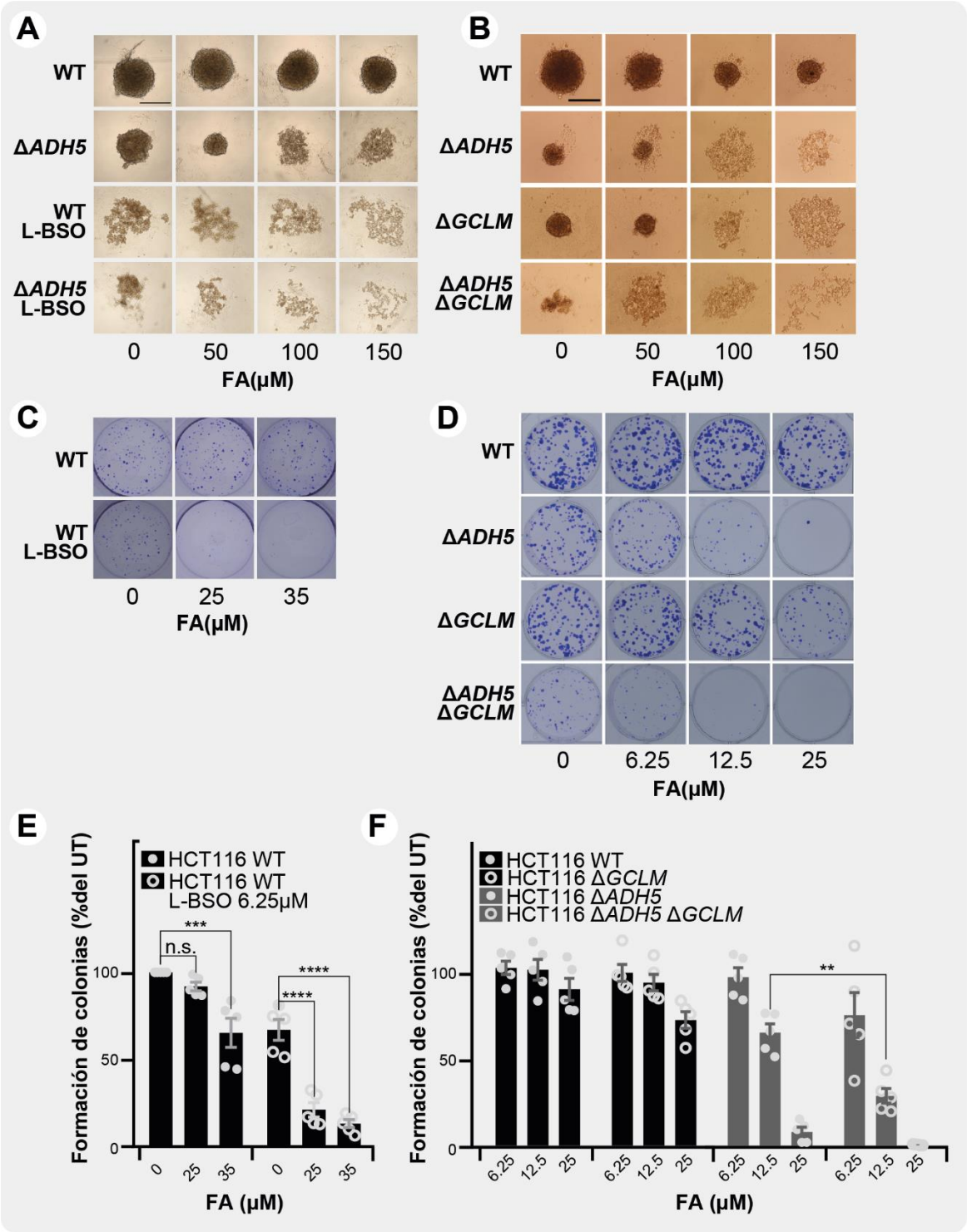


Figura 21 - Ensayos de formación de esferas y colonias con células HCT116. Se muestran fotografías representativas de los ensayos para formación de esferas ante concentraciones crecientes de FA y suplementación con L-BSO, tanto para células WT como Δ*ADH5* (A); ensayos de formación de esferas ante FA con células Δ*GCLM* y Δ*ADH5*Δ*GCLM* (B); ensayos de formación de colonias, nuevamente, al tratar con FA en combinación con L-BSO (C) y con células Δ*GCLM* y Δ*ADH5*Δ*GCLM* (D); y las cuantificaciones correspondientes a los ensayos de formación de

cy

colonias (E y F). Los datos representan la media +/- SEM y los asteriscos corresponden a la comparación estadística entre condiciones realizada por 2way-ANOVA (método Tukey).

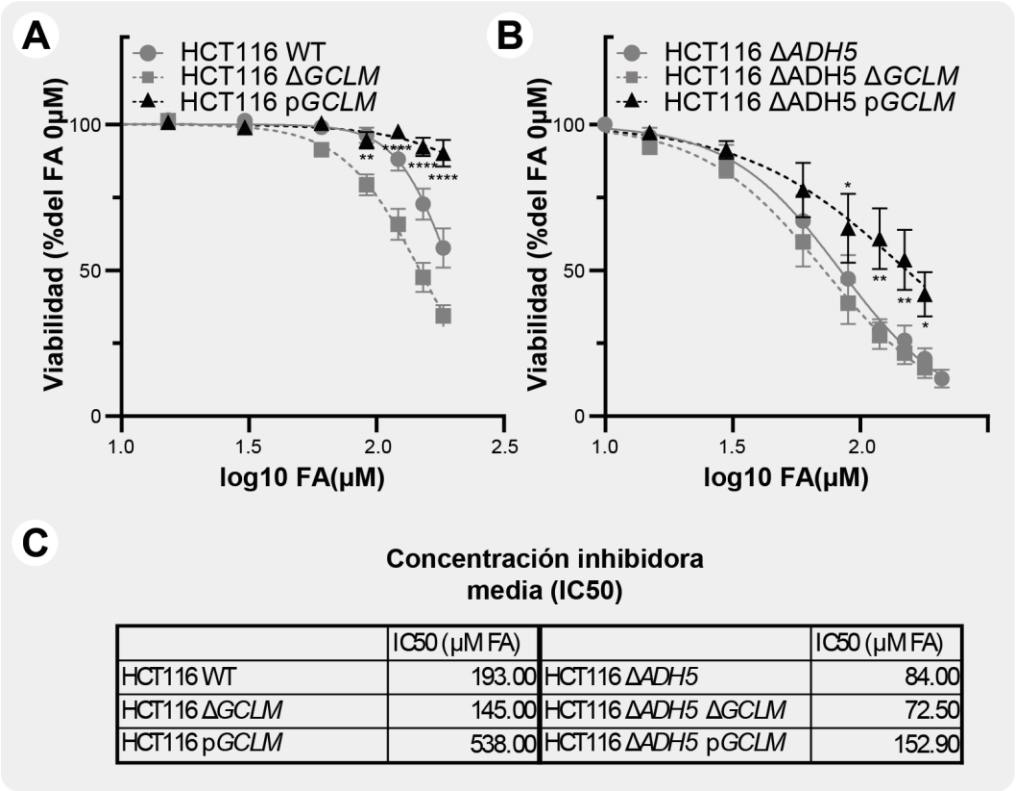
9f l·dzY Ŝyűƨ ŘŜ fl· űƨÈλÖλŘl·Ř ŘŜf C! ƨōăŜŃØl·Řƨ Ŝy l·dzăŜyÖλl· ŘŜ D{ l ŜØλŘŜyÖλl· fl· λYLJƨŃűl·yÖλl· ŘŜf Ńƨf ljdzŜ Ŝf D{ l űλŜyŜ Ŝy fl· ŘŜŦŜyãl· Öƨyűńl· Ŝf C!Φ {λy ŜY ōl·ŃƨƨΣ Ŝf yƨ Kl·ōŜŃ ƨōăŜŃØl·Řƨ dzy ŜŦŜÖűƨ ăλyŞŃƨλÖƨ l·f λyKλōλŃ fl· ąŃyűŜăλă ŘŜ D{ l Ŝy dzy ÖƨyűŜ Èűƨ ŘŜŦλÖλŜyűŜ ŘŜ !5 l p Ŝy ÖŞfdzfl·ă ŘŜŃλØl·Řl·ă ŘŜ Öl·ŃÖλyƨY l· ŘŜ Öƨf ƨy ól /¢ммcú LJŜŃƨ ąŃ Kl·ōŜŃƨ ƨōăŜŃØl·Řƨ Ŝy ÖŞfdzfl·ă ŘŜŃλØl·Řl·ă ŘŜ fŜdzÖŜY λl· fλyŦƨōfłăűλÖl· l·ƨdzŘl· óbl·fYcú ădzƨλŃλƨ ljdzŜΣ ŘŜLJŜyŘλŜyŘƨ Ŝf ƨŃλƨŜy ŘŜf údzYƨŃΣ Ŝf Ńƨf ŘŜf D{ l Ŝy fl· ŘŜŦŜyãl· Öƨyűńl· C!Σ ăλ ōλŜy λYLJƨŃűl·yűŜΣ LJƨŘŃl· ăŜŃ Řλăűλyűƨ Σ ŜÈÖŜŘλŜyŘƨ ŘŜ ŦƨŃY l· yƨűƨŃλl· ƨ yƨ ădz Ŧdzy Öλƨy Öƨ Y ƨ Öƨ Ŧl·Öűƨ Ń ŘŜ fl· ŜyÎλY l· !5 l p l·f YŜyƨă Ŝy ŜăúŜ ûλLJƨ ŘŜ Ŝyãl·èƨăΦ

tl·Ńl· Öƨ YLJfŜY Ŝyűl·Ń yƨzŜăúńl·ă ƨōăŜŃØl·Öλƨ yŜăΣ l·Y ōl·ă Ŝăúńl·ûŜƨλl·ă ŘŜ ōfƨ ljdzŜƨ ŘŜ fl· ąŃyűŜăλă ŘŜ D{ lΣ l·f ăŜŃ fl·ă ÖŞfdzfl·ă l /¢ммc l·ŘKŜŃŜyűŜăΣ LJdzŘλŜŃƨy ăŜŃ ŜØl·fdzl·Řl·ă ûl·Y ōλŞy Ŝy Ŝyãl·èƨă ŘŜ ŦƨŃY l·Öλƨy ŘŜ Ŝă ŦŜŃl·ăΣ Ŝy fƨă Ödzl·fŜăY

- {λ ōλŜy fl· l·ōfl·Öλƨy ŘŜ !5 l p Öl·dzăƨ dzyl· ŃŜŘdzÖÖλƨy λyűŜŃY ŜŘλl· Ŝy fl· Öl·LJl·ÖλŘl·Ř ŘŜ ŦƨŃY l·Ń Ŝă ŦŜŃl·ăΣ Ŝf úŃl·ûl·Y λŜyűƨ Öƨy [π.{h *per se* Öl·dzăƨ dzyl· ŃŜŘdzÖÖλƨy Öl·ăλ ûƨûl·f Ŝy fl· ŦƨŃY l·Öλƨy ŘŜ Ŝă ŦŜŃl·ă óØŜŃ **Figura 21a**úΣ ûl·yűƨ Ŝy ÖŞfdzfl·ă ² ¢ ÖƨY ƨ *ńADH5*Σ yƨ ûŜyλŞyŘƨăŜ fl· ƨLJƨŃúdzyλŘl·Ř ŜØl·fdzl·Ń dzy ŜŦŜÖűƨ l·ŘλûλØƨκăλy ŞŃƨλÖƨΦ
- [l· ŜfλYλyl·Öλƨy ŘŜ D/[aΣ Ŝy Öl·Yōƨ Öl·dzăƨ dzyl· ŃŜŘdzÖÖλƨy λyűŜŃY ŜŘλl· Ŝy fl· ŦƨŃY l·Öλƨy ŘŜ Ŝă ŦŜŃl·ăΦ tl·ŃûλŜyŘƨ ŘŜ ŜăúŜ ŦŜyƨûλLJƨ λyűŜŃY ŜŘλƨΣ l·f ŜØl·fdzl·Ń fl·ă ÖŞfdzfl·ă Řƨōf Ŝ *knock-out ńADH5 ńGCLM* ăŜ ƨōăŜŃØƨ dzy ŦŜyƨûλLJƨ ŘŜ ăŜyãλōλfλŘl·Ř l· C! yƨűƨŃλl·Y ŜyűŜ Yl·èƨŃ l·f ƨōăŜŃØl·Řƨ LJl·Ńl· fl·ă *ńADH5* ƨ *ńGCLM* óØŜŃ **Figura 21b**ú.

5Ŝ ŦƨŃY l· ăλY λfl·ŃΣ ăŜ ŃŜl·fλÎl·Ńƨy Ŝyãl·èƨă ŘŜ ŦƨŃY l·Öλƨy ŘŜ Öƨf ƨyλl·ăΣ Ŝy fƨă Ödzl·fŜăY

- [ƨă ûŃl·ûl·Y λŜyűƨă Öƨy [π.{h Ŝy ÖŞfdzfl·ă l /¢ммc ² ¢ Öl·dzăl·Ńƨy dzyl· ŃŜŘdzÖÖλƨy LJl·ŃÖλl·f Ŝy fl· ŦƨŃY l·Öλƨy ŘŜ Öƨf ƨyλl·ă è dzyl· ăŜyãλōλfλŘl·Ř l·dzY Ŝyűl·Řl· l·f C! óØŜŃ **Figura 21c/e**úΦ
- ¢l·yűƨ Ŝy ÖŞfdzfl·ă *ńADH5* ÖƨY ƨ Ŝy ÖŞfdzfl·ă *ńGCLM* ăŜ ƨōăŜŃØƨ dzyl· ŘλăY λyƨzÖλƨy LJl·ŃÖλl·f Ŝy fl· Öl·LJl·ÖλŘl·Ř ŘŜ ŦƨŃY l·Ń Öƨf ƨyλl·ăΣ LJŜŃƨ ăƨf ƨ Ŝy fl·ă LJŃλY ŜŃl·ă ăŜ ƨōăŜŃØƨ dzyl· ăŜyãλōλfλŘl·Ř l·dzY Ŝyűl·Řl· l· C! Ŝy Öƨ YLJl·Ńl·Öλƨy l· ÖŞfdzfl·ă *wild type*Φ ! ădz ØŜÎΣ l·f ŜØl·fdzl·Ń Ŝf ŘƨōfŜ *knock-out ńADH5 ńGCLM*Σ ăŜ ƨōăŜŃØƨ dzyl· ăŜyãλōλfλŘl·Ř ûƨŘl·Ø Ńl· Y l·èƨŃΣ Ŝă ŘŜÖλŃΣ dzy ŜŦŜÖűƨ l·ŘλûλØƨκăλy ŞŃƨλÖƨ ăλY λfl·Ń l·f ƨōăŜŃØl·Řƨ Ŝy fƨă Ŝyãl·èƨă ŘŜ ŦƨŃY l·Öλƨy ŘŜ Ŝă ŦŜŃl·ă óØŜŃ **Figura 21d/f**úΦ



	IC50 (µM FA)		IC50 (µM FA)
HCT116 WT	193.00	HCT116 Δ*ADH5*	84.00
HCT116 Δ*GCLM*	145.00	HCT116 Δ*ADH5* Δ*GCLM*	72.50
HCT116 p*GCLM*	538.00	HCT116 Δ*ADH5* p*GCLM*	152.90

Figura 22 – Ensayos de viabilidad con células HCT116 Δ*GCLM* p*GCLM* complementadas. Se muestran los ensayos de viabilidad, tanto para células HCT116 p*GCLM* (A) como para HCT116 Δ*ADH5* p*GCLM* (B) con sus correspondientes comparaciones. A su vez, se muestran los IC50s calculados para cada caso. Los datos representan la media +/- SEM y los asteriscos corresponden a la comparación estadística (Δ*GCLM* vs pGCLM y Δ*ADH5* Δ*GCLM* vs Δ*ADH5* p*GCLM*) realizada por 2way-ANOVA (método Tukey).

¢ƻŘƻă Ŝăűƻă ŃŜădzfűǀ·ŘƻăƩ ǀ· ŘƛŦŜŃŜyŎƛǀ· ŘŜ fƻă Øƛăűƻă Ŝy Ŝyãǀ·èƻă ŘŜ Øƛǀ·ōƛfƛŘǀ·ŘƩ ŜØƛŘŜyŎƛǀ·y dzy ŜŦŜŎűƻ ǀ·ŘƛűƛØƻ ƻ ăƛyŞŃƎƛŎƻ ǀ·f ƛyǀ·ŎűƛØǀ·Ń !5 ǀ p è fǀ· ăŅyűŜăƛă ŘŜ D{ ǀ ǀ·f YƛăYƻ űƛŜYLJƻφ {ƛŜyŘƻ ǀjdzŜ fƻă Ŝyãǀ·èƻă ŘŜ ŦƻŃYǀ·Ŏƛƽy ŘŜ Ŏƻfƻyƛǀ·ă è ŜăŦŜŃǀ·ă ŜÈƛƎŜy ǀjdzŜ dzyǀ· ǵyƛŎǀ· ŎŞfdzfǀ· ƻ dzy yǵYŜŃƻ ŃŜŘdzŎƛŘƻ ŘŜ Ŝffǀ·ă YƛƎŃŜyƩ ăŜ ǀ·ŘKƛŜŃǀ·y ǀ·f ăƻLJƻŃűŜ è ŜyűŃŜ Ŝffǀ·ăƩ è ăŜ Ydzfűƛ·LJfƛǀjdzŜy LJǀ·Ńǀ· Řǀ·Ń fdzƎǀ·Ń ǀ· fǀ· Ŏƻfƻyƛǀ· ƻ ŜăŦŜŃǀ·Σ LJdzŜŘŜ ǀjdzŜ fǀ·ă ŘƛŦŜŃŜyŎƛǀ·ă ƻōăŜŃØǀ·Řǀ·ă ŜyűŃŜ fƻă űŃǀ·űǀ·YƛŜyűƻă óǀjdzŜ yƻ fƻƎŃǀ·Yƻă ƻōăŜŃØǀ·Ń Ŝy Ŝyãǀ·èƻă ŘŜ Øƛǀ·ōƛfƛŘǀ·Ř LJǀ·Ńǀ· ŎŞfdzfǀ·ă ǀ /¢ммсú ăŜǀ·y ŘŜōƛŘƻ ǀ· dzyǀ· ǀ·ŦŜŎŎƛƽy ŘŜ ădză Ŏǀ·LJǀ·ŎƛŘǀ·ŘŜă YƛƎŃǀ·űƻŃƛǀ·ă ƻ ŘŜ ǀ·ŘKŜŃŜyŎƛǀ·Σ ǀ·Yōǀ·ă ŘŜ ƎŃǀ·y ŃŜfŜØǀ·yŎƛǀ· Ŝy Ŝf ŎƻyűŜÈűƻ ŘŜ ŎƚyŎŜŃ è ădz ŘƛyƚYƛŎǀ· ŦƛăƛƻLJǀ·űƻfƽƎƛŎǀ·φ

!ŘƛŎƛƻyǀ·fYŜyűŜΣ ŎƻyƩ fǀ· ƛyűŜyŎƛƽy ŘŜ ŃŜØŜŃűƛŃ fƻă ŦŜyƻűƛLJƻă ŘŜ ăŜyãƛōƛfƛŘǀ·Ř ƻōăŜŃØǀ·Řƻă Ŝy ŎŞfdzfǀ·ă ŘŜŦƛŎƛŜyűŜă Ŝy D/[aΣ ăŜ ƻōűdzØƛŜŃƻy ŎŞfdzfǀ·ă ŎƻYLJfŜYŜyűǀ·Řǀ·ă ǀjdzŜ ŃŜπŜÈLJŃŜăǀ·ōǀ·y fǀ· LJŃƻűŜŅyǀ·φ /ƻy Ŝăűǀ·ă ŎŞfdzfǀ·ă

Ŏƻƴ ĿƒŜƴŜƴŰĺ·Řĺ·ăƩ ăŜ ŃŜĺ·ƒƛÎĺ·ŃƻƴƴƴƶŜØĺ·ƴŜƴŰŜ Ŝƴãĺ·ȅƻă ŘŜ Øƛĺ·ōƛƒƛŘĺ·Řɸ 9ƴ ŜƒƒƻăƩ ăŜ ƻōăŜŃØƽ dzƴĺ· Ŏƒĺ·Ńĺ· ŃŜŎdzĿŜŃĺ·Ŏƛƽƴ ŘŜ ƒĺ· ăŜƴãƛōƛƒƛŘĺ·Ř ĺ·ƴŰŜ C! ó**ver Figura 22**úɸ a łă ŰƻŘĺ·ØŅĺ·Σ Ŀĺ·Ńĺ· Ŝƒ Ŏĺ·ăƻ ŘŜ ŎŞƒdzƒĺ·ă ĺ/¢ммс *pGCLM, se* ƒƻƎŃƽ ădzĿŜŃĺ·Ń ƒĺ· ŃŜăƛăŰŜƴŎƛĺ· ƻōăŜŃØĺ·Řĺ· Ŝƴƒĺ·ă ŎŞƒdzƒĺ·ă *wild type*Ŧ ŘŜ ƒĺ· ƴƛăƴĺ· ƴĺ·ƴŜŃĺ·Σ ŎŞƒdzƒĺ·ă ĺ/¢ммс ɲ*ADH5* Ŀ*GCLM* ŦdzŜŃƻƴƴ ƴłă ŃŜăƛăŰŜƴŰŜă ĺjdzŜ ƒĺ·ă ŎŞƒdzƒĺ·ă ŘŜŦƛŎƛŜƴŰŜă Ŝƴ *ADH5*ɸ {ƛ ōƛŜƴ ƴƻ ăŜ ŘŜŰŜŃƴƛƴĺ·Ńƻƴƴƒƻă ƴƛØŜƒŜă ŘŜ D{ĺ ŰƻŰĺ·ƒ ĿŃƻŘdzŎƛŘƻ Ŀĺ·Ńĺ· ŎƻŃŃƻōƻŃĺ·ŃƒƻΣ ŜăŰƻ ĿƻŘŃŅĺ· ăŜŃ ŘŜōƛŘƻ ĺ· ƒĺ· ăƻōŃŜ ŜȄĿŃŜăƛƽƴ ŘŜ ƒĺ· ĿŃƻŰŜŅƴĺ·Σ ĺ·ƒƎƻ ƴĺ·ŰdzŃĺ·ƒ Ŏdzĺ·ƴŘƻ ăŜ dzŰƛƒƛÎĺ·ƴ ĿƒłăƴƛŘƻă Ŏƻƴ ĿŃƻƴƻŰƻŃŜă ŘŜ ŜȄĿŃŜăƛƽƴ ĿƻŰŜƴŰŜă Ŏƻƴƻ Ŝƒ ĿŃƻƴƻŰƻŃ / a ±ɸ

9ƴ ŃŜădzƴŜƴΣ ƒƻă Řĺ·Űƻă ĿŃŜăŜƴŰĺ·Řƻă ŜØƛŘŜƴŎƛĺ·ƴ ĺjdzŜ Ŝƒ D{ĺ ŎdzƴĿƒŜ dzƴŃƻƒ ƴdzȅ ƛƴĿƻŃŰĺ·ƴŰŜ Ŝƴƒƻă ƴŜŎĺ·ƴƛăƴƻă ŎŜƒdzƒĺ·ŃŜă ŘŜ ŘŜŦŜƴãĺ· ŎƻƴŰŃĺ· C!ɸ ! ădz ØŜÎΣ ăŜƎǵƴƒƻă ŜŦŜŎŰƻă ăƛƴŞŃƎƛŎƻă ŘƛŦŜŃŜƴŎƛĺ·ƒƴŜƴŰŜ ƻōăŜŃØĺ·ŘƻăΣ ădzƎƛŜŃŜƴ ĺjdzŜ ŜăŰŜ Ńƻƒ ĿƻŘŃŅĺ· ăŜŃ ŘƛŦŜŃŜƴŰŜ ăŜƎǵƴŜƒ ƻŃƛƎŜƴŘŜ ƒĺ·ă ŎŞƒdzƒĺ·ă ŰdzƴƻŃĺ·ƒŜă ŜƴŎdzŜăŰƛƽƴɸ

Cabe destacar también que todas estas observaciones y conclusiones, junto con otras realizadas por integrantes de nuestro grupo y colaboradores, conformaron nuestro primer trabajo original grupal publicado: Umanksy, Morellato* y Rieckher* et al, Nature Communications - 2022*[148].

/ l·LJŃűdzƒƶ LL

“Cisteína, un potencial mecanismo de defensa alternativo frente a la toxicidad del formaldehído”

/ƶYƶ ăŜ YƶăűŃɔ l·yűŜŃƛƶŃYŜyűŜΣ ƒƶă ŦŜyƶűƛLJƶă ŘŜ űƶÈƛŎƛŘl·Ř ŘŜƒ C ! Ŝy˜Řƛăűƛyűl·ă ƒŃyŜl·ă ŎŜƒdzƒl·ŃŜă ăƶy˜ŘƛŦŜŃŜyűŜă Ŏdzl·yŘƶΣ l·ƒ Yƛă Yƶ űƛŜYLJƶΣ ăŜ ōƒƶIjdzŜl·ōl·y˜ƒl· l·ŎűƛØƛŘl·Ř ŘŜ !5 I p è ƒl· ăŃyűŜăƛă ŘŜ ∃ƒdzűl·űƛɔyΣ ƶōăŜŃØłyŘƶăŜ ŜŦŜŎűƶă ăƛyŞŃ∃ƛŎƶă Ŝy˜ŎŞƒdzƒl·ă ŘŜŃƛØl·Řl·ă ŘŜ fŜdzŎŜYƛl· fƛyŦƶōƒłăűƛŎl· l·∃dzŘl· óbl·fY˜cú LJŜŃƶ yƶ ăƛŜYLJŃŜ Ŝy˜ŎŞƒdzƒl·ă ŘŜŃƛØl·Řl·ă ŘŜ Ŏłyŏ̂Ŝ̂Ńŵ ŘŜ Ŏƶƒƶy˜ó l /¢ммcúΦ 9ăűl·ă ŘƛŦŜŃŜyŎƛl·ă yƶă ƛYLJdzƒăl·Ńƶy˜l· ŜÈLJƒƶŃl·Ńŵ Ŏdzły˜ŘŜLJŜyŘƛŜyűŜă ŘŜ ∃ƒdzűl·űƛɔy˜ŜŃl·y˜ƒƶă YŜŎl·yƛăYƶă ŘŜ ŘŜŦŜyãl· ŎƶyűŃl· Ŝƒ C ! Ŝy˜űdzYƶŃŜă ŘŜ Řƛăűƛyűƶ ƶŃƛ∃ŜyΦ

¢ŜyƛŜyŘƶ Ŝy˜ŎdzŜyűl· IjdzŜ Ŝƒ YŜűl·ōƶƒƛăYƶ ŘŜƒ ∃ƒdzűl·űƛɔyΣ űl·yűƶ ădz ăŃyűŜăƛă ŎƶYƶ ƒƶă YŜŎl·yƛăYƶă IjdzŜ Kl·ŎŜy˜dzăƶ ŘŜ ŞƒΣ Ŝăűły˜Ŝy˜∃Ńl·y˜YŜŘƛŘl· ōl·ƶƶ Ŝƒ Ŏƶyűƶƒ ŘŜƒ Ŧl·Ŏűƶ ŘŜ űŃl·yãŎƛLJŎƛɔy˜bwCнΣ ăŜ ŘŜŎƛŘƛɔ ŜØl·fdzl·Ńŵ è Ŏƶ YLJl·Ńŵ ƒƶă YŜŎl·yƛăYƶă ŘŜ ŘŜŦŜyãl· Ŏƶyűƶ Ŝƒ C ! Ŝy˜ŭdzYƶŃŜăkŎŞƒdzƒl·ă Ŏƶy˜l·fűŜŃl·Ŏƛƶ yŜă Ŝy˜ƒl· ŦdzyŎƛɔy˜ŘŜƒ Ŝ?Ŝ ŃŜ∃dzƒl·űƶƛƶ Y9 ! tмπbwCнΦ

Tumores con mutaciones en *KEAP1* muestran menor dependencia en genes asociados a la síntesis de GSH

/ƨY‘ƨ ăŜ ŘŜăŎŃƛōƛȝ Ŝy‘fl· ăŜŎŎƛȝy‘ŘŜ Lyŭ№ƨŘdzŎŎƛȝyΣ Y9 ! tм Ŝă fl· LJ№ƨŭŜ№yl· ljdzŜ LJŜ№Y‘ƛŭŜ fl· yƨ№Y‘l·f ŘŜƎ№Jl·Řl·Ŏƛȝy‘LJ№ƨŭŜƨăƨY‘l·f ŘŜ bwCнφ [l· LJ№ŜăŜyŎƛl· ŘŜ Y‘dzŭl·Ŏƛƨ‘yŜă Ŝy‘ădz ƎŜy‘ Ŏl·dzăl· fl· l·ŎdzY‘dzfl·Ŏƛȝy‘ŘŜ ŘƛŎK2 ŦI·Ŏŭƨ№ ŘŜ ŭ№Jl·yăŎ№ƛLJŎƛȝy‘è fl· l·fŭŜ№Jl·Ŏƛȝy‘Ŏƨyŭƛy‘dzl· ŘŜ fl· №ŜăLJdzŜăŭl· l·yŭƛƨÈƛŘl·yŭŜ l·ăƨŎƛl·Řl· l· Şfφ

wŜl·fƛÎl·yŘƨ dzyl· ōǵăljdzŜŘl· Ŝy‘ Ŝf LJƨ№ŭl·f Ŏ.ƛƨtƨ№ŭl·f óŎōƛƨLJƨ№ŭl·fφƨ№ƎúΣ fƨƎ№Jl·Y‘ƨă ƨōăŜ№ØJl·№ ljdzŜ fl·ă l·fŭŜ№Jl·Ŏƛƨ‘yŜă ŘŜ Řƛăŭƛyŭƨ ŭƛLJƨ Ŝy‘ *KEAP1* ăŜ Řl·y‘Ŏƨy‘dzyl· LJ№ŜØl·fŜyŎƛl· ŘŜ l·f№ŜŘŜŘƨ№ ŘŜ мрπнƨ‡ Ŝy‘Ŏły‘ŎŜ№ ŘŜ LJdzfY‘ȝy‘Ŏdzl·yŘƨ ăŜ l·yl·fƛÎl·y‘Řl·ŭƨă ŘŜ№ƛØl·Řƨă ŘŜ dzy‘ ŜăŭdzŘƛƨ ljdzŜ l·ōl·№Ŏl· ŭƨŘƨă fƨă ŭƛLJƨă ŘŜ Ŏły‘ŎŜ№ ó*Pan-cancer analysis of whole genomes -ICGC/TCGA, Nature 2020*-úφ a łă ŜăLJŜŎ№ŦƛŎl·Y‘Ŝyŭ‘Ŝ Ŝăŭl· LJ№ŜØl·fŜyŎƛl· Ŝă Y‘l·èƨ№ Ŝy‘ l·ŘŜyƨŎl·№ŎƛyƨY‘l· ŘŜ LJdzfY‘ȝy‘ ó[¦ !5Σ ŘŜf ƛyƎfŞă *lung adenocarcinoma*úΣ Y‘ƛŜyŭ№l·ă ljdzŜ Ŝy‘Ŏl·№ŎƛyƨY‘l· ŘŜ ŎŞfdzfl·ă ŜăŎl·Y‘ƨăl·ă ó[{ / /Σ ŘŜf ƛyƎfŞă *lung squamous cell carcinoma*ú fl· LJ№ŜØl·fŜyŎƛl· Ŝă yƨŭƨ№ƛl·YŜyŭŜ YŜyƨ№ óØŜ№ **Figura 23a**úφ 9ăŭl· ăƛŭdzl·Ŏƛȝy‘Σ l·ŘŜY‘łăΣ ăŜ №ŜLJŦƛŎl· ŘŜ Ŧƨ№Y‘l· ăƛY‘ƛfl·№ Ŝy‘ ƨŭ№ƨă ŜăŭdzŘƛƨă ljdzŜ Ŏdzō№Ŝy‘ ŜăLJŜŎ№ŦƛŎl·Y‘ŜyŭŜ LJl·ŎƛŜyŭŜă Ŏƨy‘ Ŏły‘ŎŜ№ ŘŜ LJdzfY‘ȝy‘ ó*Pan-Lung Cancer -TCGA, Nat Genet 2016*Ţ *Lung Adenocarcinoma, TCGA-Firehouse Legacy*Ţ è *Lung Squamous Cell Carcinoma, TCGA, Firehouse Legacy*ú óØŜ№ **Figura 23b**úφ 5Ŝ KŜŎK2Σ Ŏƨ‘ƨ èl· ăŜ ŘŜăl·№№ƨftȝ Ŝy‘fl· ăŜŎŎƛȝy‘ŘŜ Lyŭ№ƨŘdzŎŎƛȝyΣ ŜăŭŜ ŭƛLJƨ ŘŜ Y‘dzŭl·Ŏƛƨ‘yŜă èl· ăŜ ŜyŎdzŜyŭ№l·y‘ ŘŜăŎ№ƛLJŭl·ă Ŝy‘ Ŏły‘ŎŜ№ ŘŜ LJdzfY‘ȝy‘ è l·ăƨŎƛl·Řl·ă l· Y‘l·èƨ№ l·Ǝ№ŜăƛØƛŘl·Ř ŭdzY‘ƨ№Jl·f è LJŜƨ№ LJ№ƨƎyƨăƛăΣ Ŏƨ‘ƨ ŭl·Y‘ōƛŞy‘ăŜ LJdzŜŘŜ ƨōăŜ№ØJl·№ Ŝy‘ yƨdzŜăŭ№ƨ l·yłfƛăƛă Řƨ‘yŘŜ fl· LJ№ƨƎyƨăƛă ŘŜ LJl·ŎƛŜyŭŜă Ŏƨ‘y‘ ŭdzY‘ƨ№Ŝă *KEAP1* Y‘dzŭl·yŭŜă Ŝă ăƛƎyƛŦƛŎl·ŭƛØl·Y‘ŜyŭŜ Y‘Ŝyƨ№ Ŝy‘ [¦ !5 LJŜ№ƨ yƨ Ŝy‘ [{ / / óver Figura 23cúмнрçмнтΣмрнφ 5ŜōƛŘƨ l· fl· ƛYLJƨ№ŭl·yŎƛl· ljdzŜ Ŝăŭl·ă Y‘dzŭl·Ŏƛƨ‘yŜă ŭƛŜyŜy‘ Ŝy‘ fl· ŜØƨfdzŎƛȝy‘ ŘŜ fƨă LJl·ŎƛŜyŭŜăΣ fl· KƛLJŜ№Jl·ŎŭƛØƛŘl·Ř ŘŜ bwCн ŘŜōƛŘƨ l· Y‘dzŭl·Ŏƛƨ‘yŜă Ŝy‘ Y9 ! tм ăŜ Ø‡fØƛȝ dzy‘ Ŏl·ăƨ ŘŜ ƛyŭŜ№Şă LJl·№l· l·yl·fƛÎl·№ Ŝf Y‘Ŝŭl·ōƨfƛăY‘ƨ ŘŜf C! è Ŝf №ƨf ljdzŜ Ŝf D{ l LJdzŘƛŜ№Jl· Ŝăŭl·№ ŎdzY‘LJfƛŜyŘƨ Ŝy‘ ădz ŘŜŭƨÈƛŦƛŎl·Ŏƛȝy‘èкƨ fl· yŜdzŭ№Jl·fƛÎl·Ŏƛȝy‘ŘŜf Řl·Ʒƨ ljdzŜ Ŝă Ŏl·LJl·Î ŘŜ Ŏl·dzăl·№φ

tl·№l· ƨōŭŜyŜ№ ydzŜăŭ№ƨă LJ№ƛY‘Ŝ№ƨă ƛyŘƛŎƛƨă l·f №ŜăLJŜŎŭƨΣ dzŭƛfƛÎl·yŘƨ Ŝf LJƨ№ŭl·f 5ŜLJ a l·LJ óŘŜLJY‘l·LJφƨ№ƎúΣ fƨƎ№Jl·Y‘ƨă ăŜLJl·№Jl·№ fl·ă ę№yŜl·ă ŎŜfdzfl·№Ŝă Ŝy‘ ŦdzyŎƛȝy‘ ŘŜ ăƛ LJ№ŜăŜyŭl·ōl·y‘ƨ yƨ Y‘dzŭl·Ŏƛƨ‘yŜă Ŝy‘ *KEAP1*Σ ƛyŎƨ№LJƨ№łyŘƨăŜ l·ljdz№ ŭƨŘƨ ŭƛLJƨ ŘŜ Y‘dzŭl·Ŏƛƨ‘yŜăφ [dzŜƎƨΣ fƨƎ№Jl·Y‘ƨă ØƛădzJl·fƛÎl·№ ljdzŜ fƨă ƎŜyŜă l·ăƨŎƛl·Řƨă l· fƨă LJl·ăƨă Ŏ№ŭƛŎƨă Ŝy‘ fl· ă№yŭŜăƛă ŘŜf D{ l óŜă ŘŜŎƛ№Y {[/ т ! ммΣ D / [/ è D / [aú Ŝ№Jl·y‘ƛyØl·№ƛl·ōfŜY‘ŜyŭŜ Y‘Ŝyƨă ŜăŜyŎƛl·fŜă LJl·№Jl· ę№yŜl·ă ŎŜfdzfl·№Ŝă Y‘dzŭl·yŭŜă Ŝy‘ *KEAP1*φ

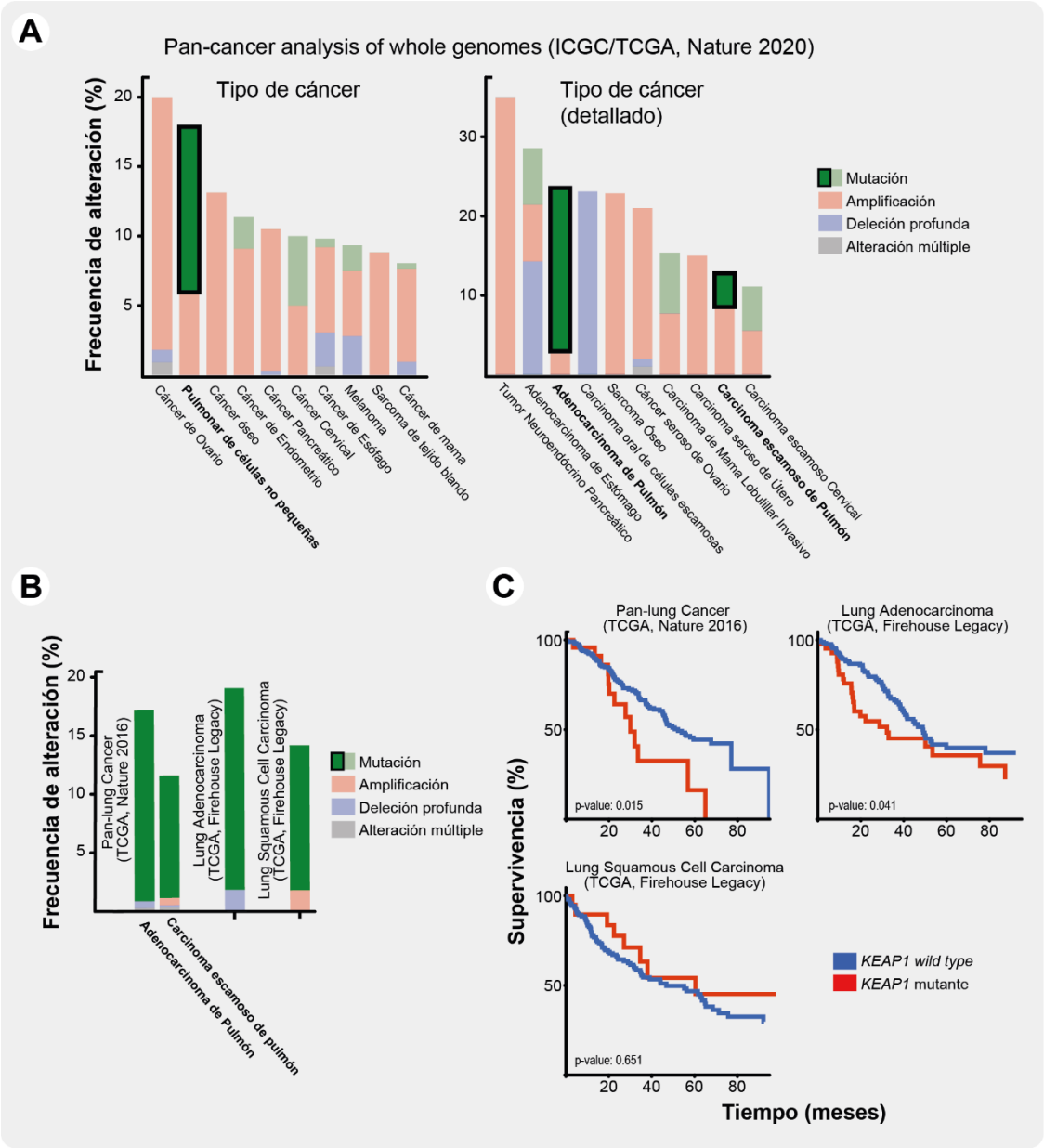


Figura 23 – Frecuencia de mutaciones afectando KEAP1 en cáncer. Se muestran los resultados de analizar la frecuencia mutacional de KEAP1 utilizando el portal cBioPortal (cbioportal.org) y los datos de un estudio cubriendo todos los tipos de cáncer (A). También se muestra un análisis similar al utilizar los datos de estudios cubriendo sólo cáncer de pulmón (B). Además, para los mismos estudios analizados anteriormente, se muestra la prognosis general de pacientes según el estado mutacional de *KEAP1* de sus tumores (C).

9ăűƨă ₦Ŝăďzťűl·Řƨăƨ ljďzŜ ăŜ ₦ŜLJťλŎl·₦ƨ⁻űl·yűƨ l·f l·y1·fλÎl·₦ űƨŘl·ă fl·ă f₦yŜl·ă ŎŜfďzfl·₦Ŝă ŘŜ fl·ōl·ăŜ ŘŜ Řl·űƨă óØŜ₦ **Figura 24a**ú ŎƨYƨ l·f λyŎfďzλ₦ ǵyλŎl·YŜyűŜ l· fl·ă ŘŜ l·ŘŜyƨŎl·₦ŎλyƨYl· ŘŜ LJďzťY⁻ɜy⁻ ó[¦!5ƨ ŘŜf λy∃fŞă *lung andenocarcinoma*ú óØŜ₦ **Figura 24b**úƨ ăďz∃λ₦λŜ₦ƨ⁻ ljďzŜƨ l·f Ŏƨyűl·₦ Ŏƨ⁻ dzy1· l·ŎűλØl·Ŏλɜy⁻ Ŏƨyűλyďzl· è ₦ƨōdzăűl· ŘŜ Øl·₦λƨă YŜŎl·yλăYƨă

ǀ·ƴűƛƻȀƛŘǀ·ƴűŜăƩ ƭǀ·ă ŎŞƭdzƭǀ·ă Ŏƻƴ ƴdzűǀ·ŎƛƻƴŜă Ŝƴ *KEAP1* ƭƻƎǁǀ·ƴ ŎƻƴLJŜƴãǀ·ǁ ƭǀ·ă ŎƻƴãŜŎdzŜƴŎƛǀ·ă ǀjdzŜ ƛƴLJƭƛŎǀ· ƴƻ Ŏƻƴűǀ·ǁ Ŏƻƴdzƴǀ· ǀ·ŎűƛØǀ· ăǁƴűŜăƛă ŘŜ D{ ǀ ϕ

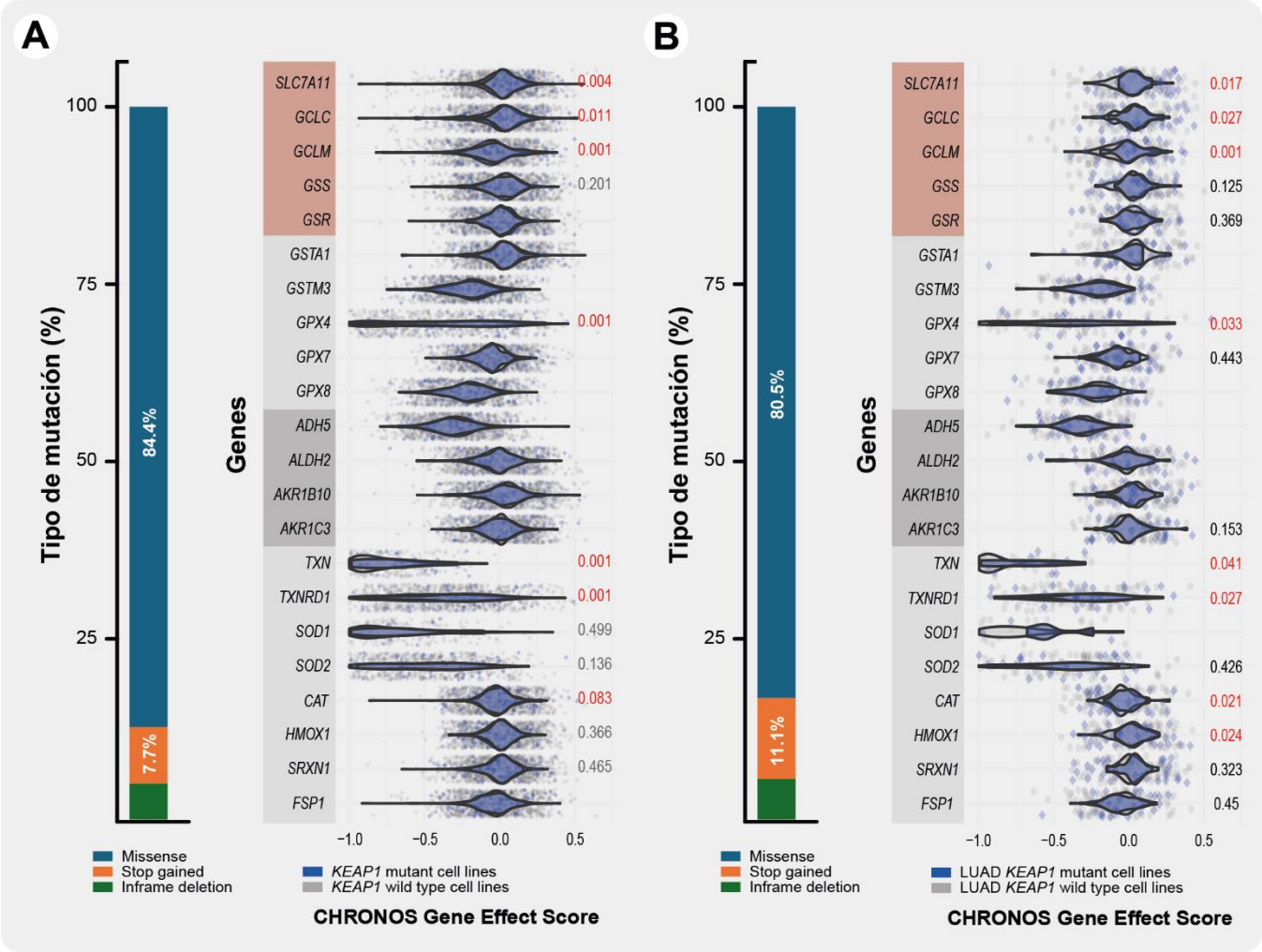


Figura 24 – Esencialidad de genes asociados al metabolismo del GSH en líneas celulares según el estado mutacional de *KEAP1*. Se muestran los análisis resultantes de incorporar todas las líneas celulares disponibles en la base de datos del portal DepMap (A) y de incorporar únicamente las derivadas de adenocarcinoma de pulmón (B). En cada caso se grafican: como porcentajes del total, los tipos de mutación presentes en la población de líneas celulares *KEAP1* mutantes analizadas; el score de esencialidad (CHRONOS Gene Effect Score) para cada gen listado y línea celular analizada (como puntos grises o azules); como diagramas de violín, el score de esencialidad para cada población de células según el estado mutacional de *KEAP1*; y los p-valores resultantes de comparar ambas poblaciones a través de 1way-ANOVA (método Dunnett).

bdzŜØl·ϒŜyűŜ Ŏƨy Řl·űƨă ŘŜf LJƨŃűl·f Ŏ.ƛƨtƨŃűl·fΣ Ŏƨyűƛyƌzl·ϒƨă l·yl·fƛÎl·yŘƨ fƨă LJŜŃŦƛfŜă ŘŜ ŜȀLJŃŜăƛƽy Ŝy űdzϒƨŃŜă ŘŜLJŜyŘƛŜyŘƨ Ŝf Ŝăűl·Řƨ ϒdzűl·Ŏƛƨyl·f ŘŜ *KEAP1*ϕ tdzŘƛϒƨă ƨōăŜŃØl·Ń ljdzŜΣ Ŝy fƨă űdzϒƨŃŜă *KEAP1* ϒdzűl·yűŜăΣ ăŜ ŜyŎƨyűŃl·ōl·y ăƨōŃŜπŜȀLJŃŜăl·Řƨă fƨă Ŏƨyƨdzyűƨă ŘŜ ƎŜyŜă ó*gene sets*ú l·ăƨŎƛl·Řƨă l· ŦƨăŦƨŃƛfl·Ŏƛƽy ƨȀƛŘl·űƛØl·Σ ϒŜűl·ōƨfƛăϒƨ ŘŜ łŎƛŘƨă ƎŃl·ăƨă ȅ ϒŜŎl·yƛăϒƨă ŃŜfl·Ŏƛƨyl·Řƨă Ŏƨy Ŝf ϒŜűl·ōƨfƛăϒƨ ŘŜ fl·ă ŜăLJŜŎƛŜă ŃŜl·ŎűƛØl·ă ŘŜf ƨȀŃƎŜyƨ ówh{úΣ ŜyűŃŜ ƨűŃƨă óØŜŃ **Figura 25a/b**úϕ

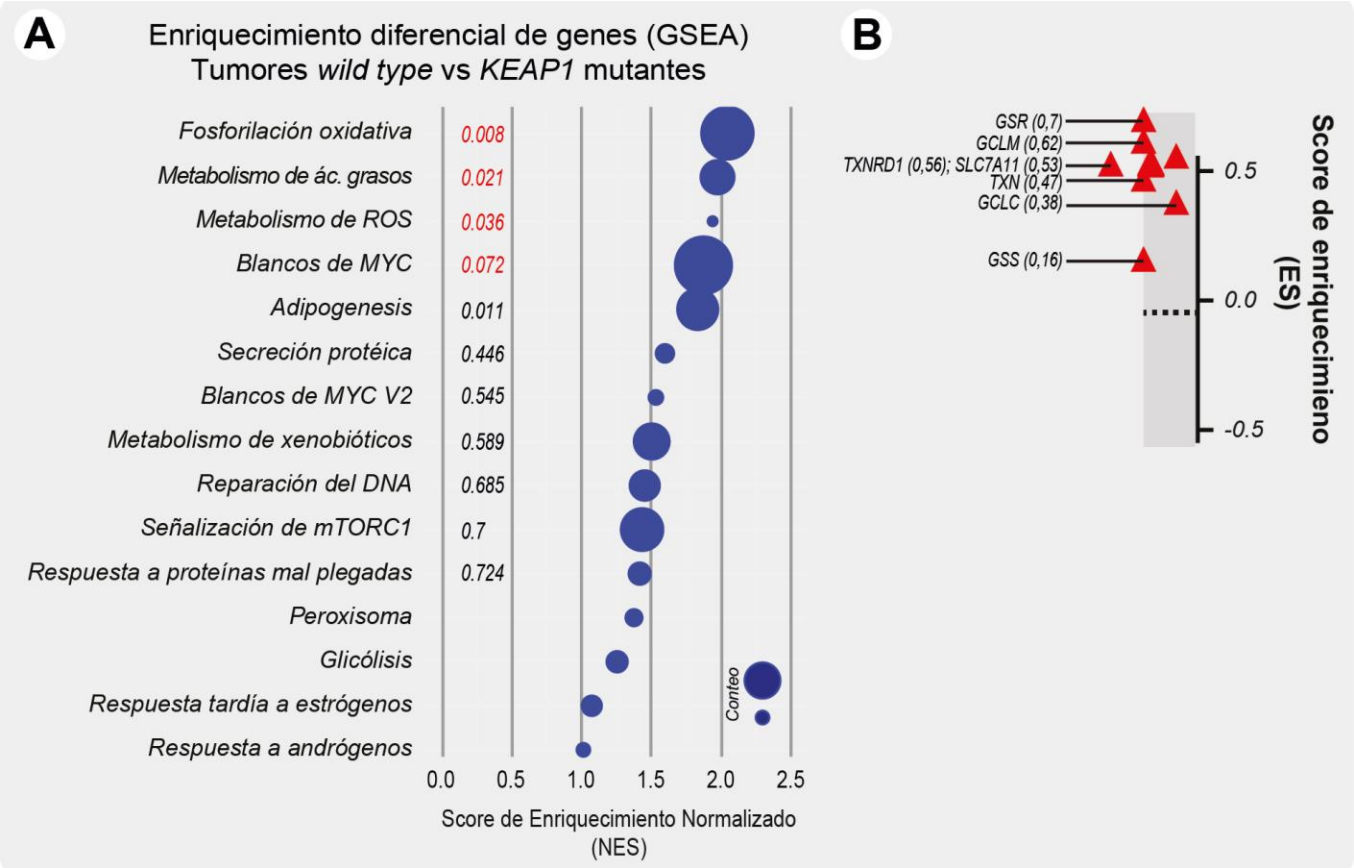


Figura 25 – Perfil de expresión de tumores según el estado mutacional de *KEAP1*. Se muestran resultados del análisis de enriquecimiento diferencial de genes (GSEA) contrastando tumores según el estado mutacional de *KEAP1* (A) y los scores normalizados de enriquecimiento individuales resultantes para genes de interés (B).

9ăűƨ Ǝdzl·ŃŘl· ŃŜfl·Ŏƛƽy Ŏƨy ŃŜLJƨŃűŜă ŘŜ dzyl· ϒl·ȅƨŃ ŜŦƛŎƛŜyŎƛl· Ŝy Ŝf LJŃƨŎŜăƨ ŘŜ ŦƨăŦƨŃƛfl·Ŏƛƽy ƨȀƛŘl·űƛØl· Ŏdzl·yŘƨ bwCH Ŝăűł l·ŎűƛØl·Řƨ Σ dzyl· ϒl·ȅƨŃ ƛϒLJƨŃűl·Ŏƛƽy ŘŜ łŎƛŘƨă ƎŃl·ăƨă l· fl· ϒƛűƨŎƨyŘŃƛl· LJl·Ńl· ŎƨϒLJŜyăl·Ń fl· ƨȀƛŘl·Ŏƛƽy ŘŜ fƨă ϒƛăϒƨă ȅ fl· ƎŃl·y Ŏl·yűƛŘl·Ř ŘŜ ϒŜŎl·yƛăϒƨă l·yűƛƨȀƛŘl·yűŜă l·ăƨŎƛl·Řƨă l· ădz l·ŎűƛØƛŘl·Řᴹᵖᵒϕ 5Ŝ fl· ϒƛăϒl· ŦƨŃϒl·Σ ƎŜyŜă ŜăLJŜŎŃŦƛŎl·ϒŜyűŜ l·ăƨŎƛl·Řƨă l· fl· ăŃyűŜăƛă ŘŜ D{l óƨdzyűƨ l· *TXN* ȅ *TXNRD1,* ƎŜyŜă ŘŜ ƛϒLJƨŃűl·yŎƛl· Ŝy Ŝf ϒŜűl·ōƨfƛăϒƨ ŘŜ fl·ă űƛƨŃŜŘƨȀƛyl·ăΣ ϒŜŎl·yƛăϒƨ

l·yűλƻȄλŘl·yűŜ LJl·NJl·fŜfƻ l·f ŘŜLJŜyŘλŜyűŜ ŘŜ ƎfdzűI·űλƽyŭ ƻōűdzØλŜNJƻy dzy ăŎƻNJŜ ŘŜ ŜyNJλljdzŜŎλYλŜyűƻ l·fűƻ óver Figura 25cύφ

tƻNJ ƻűNJƻ fl·Řƻ∑ l·yl·fλÎl·Yƻă ăλ fl· LJNJƻƎyƻăλă ŘŜ LJl·ŎλŜyűŜă ŎƻY l·ŘŜyƻŎl·NJŎλyƻYl· ŘŜ LJdzfYƽy ŜNJl· ŘŜLJŜyŘλŜyűŜ ŘŜ fƻă yλØŜfŜă ŘŜ ŜȄLJNJŜăλƽy ŘŜ ƎŜyŜă l·ăƻŎλl·Řƻă l· fl· ăNyűŜăλă ȅ YŜűl·ōƻfλăYƻ ŘŜf ƎfdzűI·űλƽy∑ űl·yűƻ ŎdzI·yŘƻ ŘλŎKƻă űdzYƻNJŜă ăƻy *KEAP1 wild type* ƻ ŎdzI·yŘƻ Şăűƻă LJƻăŜŜy Ydzűl·ŎλƻyŜă Ŝy ŘλŎKƻ ƎŜyφ 9y Ŝf l·yłfλăλă∑ fl· l·ƎNJŜăλØλŘl·Ř ŘŜ fƻă űdzYƻNJŜă *KEAP1 wild type* ŎƻNJNJŜfl·Ŏλƻyƽ LJƻăλűλØl·YŜyűŜ ŎƻY fƻă yλØŜfŜă ŘŜ ŜȄLJNJŜăλƽy ŘŜ {[/T!MM ȅ D/[/φ tŜNJƻ∑ ăƻNJLJNJŜyŘŜyűŜYŜyűŜ∑ fl· l·ƎNJŜăλØλŘl·Ř ŘŜ űdzYƻNJŜă

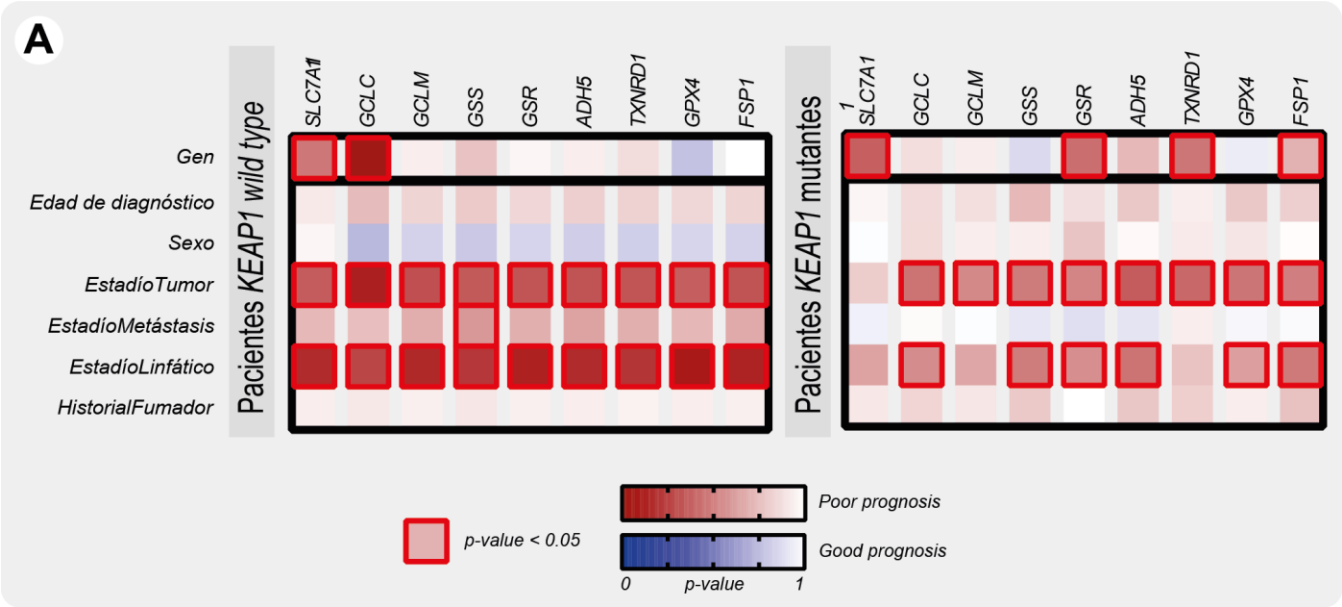


Figura 26 – Prognosis de pacientes en función del estado mutacional tumoral de *KEAP1*. Se muestran los resultados del análisis de prognosis en función de los niveles de expresión de genes de interés tanto en presencia o ausencia de mutaciones en *KEAP1*, efectuando para ello un modelo de riesgos proporcionales (regresión de Cox) para cada uno de los genes (listados en la parte superior) en conjunto con las variables de control (listadas en la parte izquierda). Los efectos reconocidos en la prognosis se representan con los colores rojo (correlación negativa) o azul (correlación positiva), mientras que la magnitud de los p-valores se representa según la intensidad del color correspondiente y se destacan aquellos menores al valor de corte 0,05.

KEAP1 Ydzűl·yűŜă yƻ ăŜ YƻăűNJƽ ŘŜLJŜyŘλŜyűŜ ŘŜ fƻă yλØŜfŜă ŘŜ ŜȄLJNJŜăλƽy ŘŜ D/[/∑ YλŜyűNJl·ă ljdzŜ Ŏƻyűλydzl·ōl· ŎƻNJNJŜfl·Ŏλƻyl·yŘƻ LJƻăλűλØl·YŜyűŜ ŎƻY {[/T!MM óØŜNJ **Figura 26**ύφ /ƻλyŎλŘŜyűŜ ŎƻY fƻ ƻōăŜNJØl·Řƻ Ŝy fNyŜl·ă ŎŜfdzfl·NJŜă óØŜNJ **Figura 26**ύ∑ Ŝăűƻ ădzƎλŜNJŜ ljdzŜ∑ ŎdzI·yŘƻ ăŜ ŎdzŜyűl· ŎƻY Ydzűl·ŎλƻyŜă Ŝy *KEAP1*∑ Ŝf NJƻf ŘŜ fƻă ƎŜyŜă l·ăƻŎλl·Řƻă l· fl· ăNyűŜăλă ŘŜf D{l Ŝy Ŝf ŘŜăl·NJNJƻffƻ ȅ l·ƎNJŜăλØλŘl·Ř űdzYƻNJl·f ăŜNJNl· Řλăűλyűƻ∑ LJdzŘλŜyŘƻ Řl·NJăŜ űdzYƻNJŜă Yłă l·ƎNJŜăλØƻă óver Figura 23cύ LJŜNJƻ l·f YλăYƻ űλŜYLJƻ YŜyƻă ŘŜLJŜyŘλŜyűŜă ŘŜ D{l ȅ ădz ăNyűŜăλă$^{\text{мнр}\Sigma\text{мнс}\Sigma\text{мрн}}$φ

Células A549 y T98G recapitulan lo observado en tumores con hiperactividad en NRF2

tl·NJl· LJ2ŘŜNJ l·ō2NJŘl·NJ ŜÈLJŜNJλYŜyűl·fYŜyűŜ f2ă λyűŜNJNJ2∃l·yűŜă ljdzŜ NJŜădzfűl·NJ2y˜ ŘŜf l·y˜łfλăλă l·yűŜNJλ2NJΣ f2∃NJl·Y˜2ă ŜÈűŜyŘŜNJ Ŝf ăŜű ŘŜ ţNyŜl·ă ÕŜfdzfl·NJŜăφ !f ŜfŜ∃λNJfl·ăΣ y˜2ă ŦŽÕl·fλÎl·Y˜2ă Ŝy˜l·ljdzŜffl·ă Õ2y˜l·fűŜNJl·Õλ2yŜă Ŝy˜Ŝf YŜűl·ō2fλăY˜2 NJŜŘ2ÈΣ ŜăLJŜÕNŦλÕl·YŜyűŜ l·ljdzŜffl·ă Õ2y˜l·fűŜNJl·Řl· l·ÕűλØλŘl·Ř ŘŜf Ŧl·Õű2NJ úNJl·yăÕNJλLJÕλ2yl·f Yl·ŜăúNJ2 bwCHY

- π l/¢MMMC ŘŜ Õ łyÕŜNJ ŘŜ Õ2f2yΣ ljdzŜ Õ2yűλydzl·Y˜2ă dzăl·yŘ2 Õ2Y˜2 LJdzyű2 NJŜŦŜNJŜyÕλl·φ
- !pnφ ŘŜ l·ŘŜy2Õl·NJÕλy2Yl· ŘŜ LJdzfYƷyΣ Õ2y˜ Ydzűl·ÕλƷy˜λyl·ÕűλØl·yűŜ Ŝy˜ *KEAP1* è Õ2yăŜÕdzŜyűŜYŜyűŜ ŘŜăÕNJλLJűl· Õ2Y˜2 dzyl· ţNyŜl· ÕŜfdzfl·NJ Õ2y˜ Y˜2ŘŜNJl·Řl· KλLJŜNJl·ÕűλØλŘl·Ř ŘŜ bwCHφ
- lMHφφ ŘŜ Õl·NJÕλy2Yl· ŘŜ LJdzfYƷy˜ ŘŜ ÕŞfdzfl·ă y2 LJŜljdzŜƷl·ă ljdzŜΣ LJ2NJ Ŝf Õ2yűNJl·NJλ2Σ LJ2ăŜŜ *KEAP1* Ŝy˜ ădz Ŝăűl·Ř2 *wild type* èΣ Õ2yăŜÕdzŜyűŜYŜyűŜΣ yλØŜfŜă ōl·ƻ2ă ŘŜ l·ÕűλØλŘl·Ř ŘŜ bwCHφ !f YλăY˜2 úλŜYLJ2Σ LJ2ăŜŜ dzyl· ŘŜfŜÕλƷy˜LJl·NJÕλl·f ŘŜ *TP53*φ
- ¢φyD ŘŜ ∃fλ2ōfl·ăű2Yl·Σ Õ2y˜ l·fű2ă yλØŜfŜă ŘŜ ŜÈLJNJŜăλƷy˜ ŘŜ bwCH èΣ Ŝy˜ Õ2yăŜÕdzŜyÕλl·Σ yλØŜfŜă Ydzè l·fű2ă ŘŜ ădz l·ÕűλØλŘl·Ř NJŜ∃dzfl·ű2NJλl·φ !f YλăY˜2 úλŜYLJ2Σ LJ2ăŜŜy˜Ydzűl·Õλ2yŜă Ŝy˜*TP53*φ

LyλÕλl·fYŜyűŜΣ ÕKŜljdzŜl·Y˜2ă f2ă yλØŜfŜă ŘŜ ŜÈLJNJŜăλƷy˜ ŘŜ ∃ŜyŜă è LJNJ2ŘdzÕÕλƷy˜ ŘŜ LJNJ2űŜţNyl·ă l·ă2Õλl·Řl·ă l· fl· ØţNl· ŘŜ ăţNyűŜăλă ŘŜf D{l è YŜűl·ō2fλăY˜2 ŘŜf C! Ŝy˜Õl·Řl· dzyl· ŘŜ fl·ă ţNyŜl·ă ŜfŜ∃λŘl·ăφ

t2NJ úŞÕyλÕl· ŘŜ ljt/w ăŜ Ŝy˜Õ2yűNJl·NJ2y˜ yλØŜfŜă ăλ∃yλŦλÕl·úλØl·YŜyűŜ Y˜łă l·fű2ă ŘŜ ŜÈLJNJŜăλƷy˜LJl·NJl· Ŝf l·yűλLJ2NJűl·Ř2NJ {[/T!MM Ŝy˜ ÕŞfdzfl·ă Õ2y˜ KλLJŜNJl·ÕűλØλŘl·Ř Ŝy˜ Ŝf Ŧl·Õű2NJ ŘŜ úNJl·yăÕNJλLJÕλƷy˜ bwCHΣ Ŝă ŘŜÕλNJΣ !pnφ è ¢φyDφ {λYλfl·NJ ŦdzŜ Ŝf LJl·úNJƷy˜ ŘŜ ŜÈLJNJŜăλƷy˜ 2ōăŜNJØl·Ř2 LJl·NJl· D/[/φ

t2NJ 2úNJ2 fl·Ř2Σ LJ2NJ úŞÕyλÕl· ŘŜ *wester blot* óØŜNJ

Figura *28*a/bú ăŜ 2ōăŜNJØƷ ljdzŜY

- /2Y˜2 ăŜ Kl·ōţl· Øλăű2 LJ2NJ ljt/wΣ {[/T!MM ăŜ ŜyÕdzŜyűNJl· ăλ∃yλŦλÕl·úλØl·YŜyűŜ ă2ōNJŜπŜÈLJNJŜăl·Ř2 Ŝy˜ ÕŞfdzfl·ă Õ2y˜ KλLJŜNJl·ÕűλØλŘl·Ř Ŝy˜ Ŝf Ŧl·Õű2NJ ŘŜ úNJl·yăÕNJλLJÕλƷy˜ bwCHΣ Ŝă ŘŜÕλNJΣ !pnφ è ¢φyDφ 9y˜ Õ2yűNJl·LJ2ăλÕλƷyΣ ţNyŜl·ă ÕŜfdzfl·NJŜă ăλy˜ l·fűŜNJl·Õλ2yŜă Ŝy˜ Ŝf YŜűl·ō2fλăY˜2 NJŜŘ2È ŜÈLJdzăλŜNJ2y˜ yλØŜfŜă YŜy2NJŜă ŘŜ ŘλÕKl· LJNJ2űŜţNyl·Σ λyŘŜLJŜyŘλŜyűŜYŜyűŜ ŘŜf úλLJ2 ŘŜ údzY˜2NJ ŘŜ 2NJλ∃Ŝyφ ! ădz ØŜÎΣ dzyl· ăλúdzl·ÕλƷy˜ ăλYλfl·NJ ăŜ 2ōăŜNJØƷ LJl·NJl· fl·ă LJNJ2űŜţNyl·ă D/[/ è D/[aΣ l·dzyljdzŜ Ŝy˜

Ŝăűƶă Ŏl·ăƶă ƒl·ă ŘλŦŜ№ŜyŎλl·ă Ŏƶy˜ăűλűdzèŜ№ƶy˜ ăɔƒƶ űŜyŘŜyŎλl·ă yƶ Ŝăűl·Ř№ăűλŎl·Y˜ŜyűŜ ăλƎyλŦλŎl·űλØl·ăφ

π [ƶă yλØŜƒŜă ŘŜ !5lp yƶ ăλƎdzλŜ№ƶy˜ ŜăűŜ LJl·ű№ɔy˜ ŘŜ ăƶō№ŜŜÈLJ№ŜăλɔyΦ !f Ŏƶyű№l·№λƶΣ ăŜ ƶōăŜ№Ø l·№ƶy˜ yλØŜƒŜă yƶűƶ№λl·Y˜ŜyűŜ ōl·ƶƶă ŘŜ ŜăűI· LJ№ƶűŜ№yl· Ŝy˜ ŎŞƒdzƒl·ă !pпφ è ¢φyDΦ wŜădzƒűl·y˜ λyűŜ№Ŝăl·yűŜă Ŝ λyŜăLJŜ№l·Řƶă Ŝăűƶă №ŜădzƒűI·Řƶă£ ƒƶă Y˜ŜŎl·yλăYƶă №ŜƎdzƒl·űƶ№λƶă ljdzŜ LJdzŘλŜ№l·y˜ Ŝăűl·№ Ǝƶō Ŝ№yl·yŘƶ LJƶŘ№ły˜ ăŜ№ Y˜l·ŜŜ№λl· ŘŜ λyØŜăűλƎl·Ŏλɔy˜Ŝy˜Ŝƒ ŦdzűdzŜ№ƶΦ

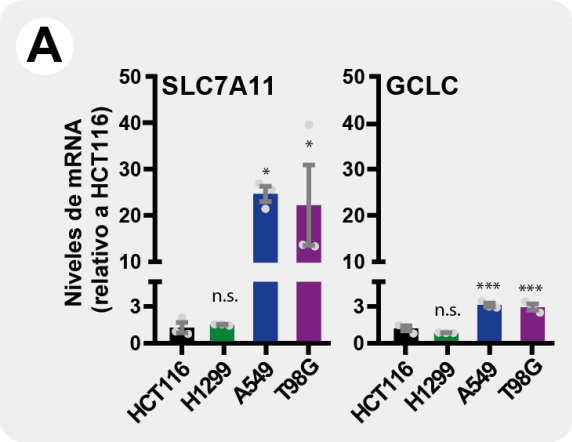


Figura 27 – Cuantificación por qPCR de los niveles de expresión de SLC7A11 y GCLC en las líneas celulares seleccionadas. Los asteriscos derivan de una comparación estadística por 1way-ANOVA (método Dunnett).

9ăűl·ă ƶōăŜ№ØI·Ŏλƶy˜Ŝă LJŜ№Y˜λűλŜ№ƶy˜ Ŏƶ№№ƶō ƶ№l·№ ljdzŜ ƒƶă Y˜ƶŘŜƒƶă ŎŜƒdzƒl·№Ŝă ŜƒŜƎλŘƶă Ŝ№l·y˜Ŏƶ№№ŜŎűƶă LJl·№l· №ŜŎl·LJλűdzƒl·№ ƒƶ ƶōăŜ№Ø l·Řƶ Ŝy˜ōλōƒλƶƎ№l·Ŧ№l·ᵐᵖᵐ è Řdz№l·yűŜ Ŝƒ l·yłƒλăλă ŘŜ Řl·űƶă ŘŜ№λØl·Řƶă ŘŜ űdzY˜ƶ№Ŝă Ŏƶy˜ l·ƒűŜ№l·Ŏλƶy˜Ŝă ăλY˜λƒl·№Ŝă ŘŜƒ Y˜Ŝűl·ōƶƒλăY˜ƶ l·yűλƶÈλŘl·yűŜ è ŘŜƒ Ǝƒdzűl·űλɔy˜ Ŝă ŘŜŎλ№Σ KλLJŜ№l·ŎűλØλŘl·Ř ŘŜ bwCнφ

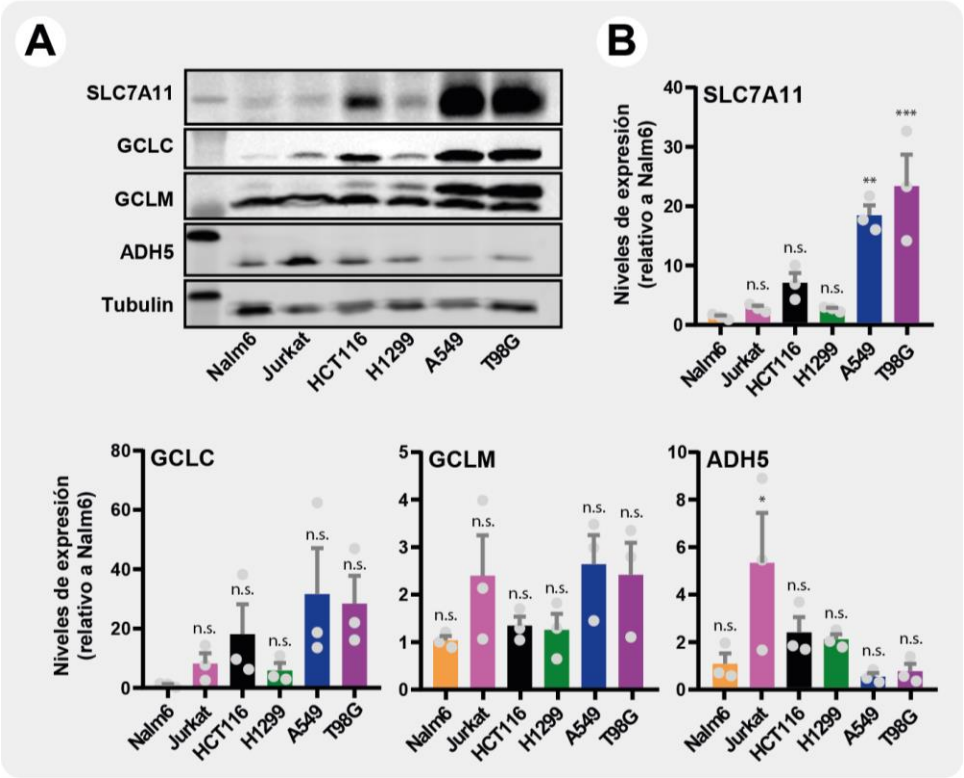


Figura 28 – Determinación por *western blot* de proteínas asociadas al metabolismo de GSH en las líneas celulares seleccionadas. Se muestra una fotografía representativa (A) y cuantificaciones correspondientes (B) para los niveles de expresión de GCLC, GCLM y SLC7A11. En cada caso, los asteriscos corresponden a la comparación estadística contra los niveles de Nalm6 por 1way-ANOVA (método Dunnett).

Células A549 previenen la toxicidad de formaldehído a través de mecanismos independientes de glutatión

¸l· Ŏƨ⁄ƨŎ⁄ŜƴŘƨ ƒl·ă ƭ⁄ƴŜl·ă ŎŜƒdzƒl·⁄⁄Ŝă ŜƒŜƎ⁄Řl·ă Ŝƴ˘Ŏdzl·ƴűƨ l· ƒl· ŜÈLJ⁄⁄ŜăƛƷƴ˘ŘŜ ƎŜƴŜă è l·ŎűƛØƛŘl·Ř l·ăƨŎƛl·Řƨă l· LJl·⁄⁄ŭŜ ŘŜƒ ƴŜűl·ōƨƛăƴƨ l·ƴűƛƨÈƛŘl·ƴűŜΣ ăŜ ŜØl·ƒdzƷ Ŏƨƴ˘űƨŘl·ă Ŝƒƒl·ă ƒl· ăŜƴãƛōƛƒƛŘl·Ř l· C! l·ƴűŜ ƛƴl·ŎűƛØl·ŎƛƷƴ˘ŘŜ ƒl· Ø⁄⁄l· ŘŜ ă⁄⁄ƴűŜăƛă ŘŜ D{ l Ŏƨƴ˘[π.{h ó**ver**

Figura *29*úΦ 9ƴ˘Ŝƴãl·èƨă ŘŜ ØƛI·ōƛƒƛŘl·Ř óØŜ⁄⁄ **Figura 30**ú ăŜ ƨōăŜ⁄⁄ØƷ ljdzŜ ƒl·ă ŎŞƒdzƒl·ă Ŏƨƴ˘ ƴƛØŜƒŜă ŘŜ l·ŎűƛØƛŘl·Ř ōl·ƨƨă ŘŜ bwCHΣ Ŝă ŘŜŎƛ⁄⁄ l / ¢ммс è l мнффΣ Ŝ⁄⁄l·ƴ˘Ƴ˘dzŎKƨ Ƴ˘łă ăŜƴãƛōƒŜă l· C! Ŝƴ˘LJ⁄⁄ŜăŜƴŎƛl· ŘŜƒ ƛƴKƛōƛŘƨ⁄⁄Φ 9ƴ˘Ŝƒ ŜÈúŜƴ˘ƨ ƨLJdzŜăúƨΣ ŎŞƒdzƒl·ă ¢ΦƴDΣ Ŏƨƴ˘ ƴƛØŜƒŜă Ƴ˘dzè l·fűƨă ŘŜ l·ŎűƛØƛŘl·Ř ŘŜ bwCHΣ ăŜ Ƴ˘ăúŜl·⁄⁄ƨƴ˘Ƴ˘dzè ăŜƴãƛōƒŜă l·f ƛƴKƛōƛŘƨ⁄⁄ *per se*Σ fƨ Ŏdzl·f èl· ăŜ Kl· ⁄⁄ŜLJƨ⁄⁄ŭl·Řƨ Ŝƴ˘l·ăƨŎƛl·ŎƛƷƴ˘l· dzƴ˘ŜÈŎŜăƨ ŘŜ ŎƛăúóŜúƛƴl· ƛƴúŜl·ŎŜƒdzƒl·⁄⁄ è Ƴ˘dzŜ⁄⁄ŭŜ ŎŜƒdzƒl·⁄⁄ LJƨ⁄⁄ fƨ ljdzŜ Ŝƴ˘ŘƛŎKƨ úŜl·ōl·ƨƨ ăŜ Řƛƨ l· ƒfl·Ƴ˘l·⁄⁄ áŘƛădzƭŘLJúƨăƛăέ^mppΣ è ŘŜōƛŘƨ l· fƨ Ŏdzl·f ƭdzŜ ƛƴ˘LJƨăƛōƒŜ ŜØl·ƒdzl·⁄⁄ Ŏƨ⁄⁄ŜŎúl·Ƴ˘ŜƴúŜ ădz ăŜƴãƛōƛƒƛŘl·Ř l·ƴűŜ ƒl· Ŏƨƴ˘ōƛƴl·ŎƛƷƴ˘ŘŜ C! è [π.{hΦ

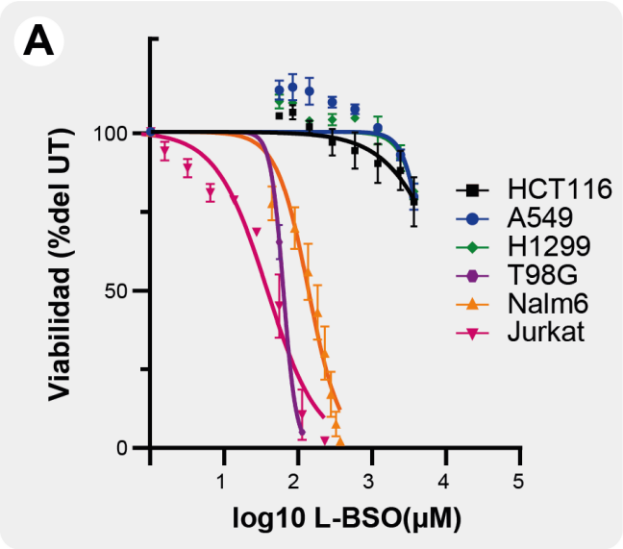


Figura 29 – Evaluación de la sensibilidad a concentraciones crecientes de L-BSO en el panel de líneas celulares completo.

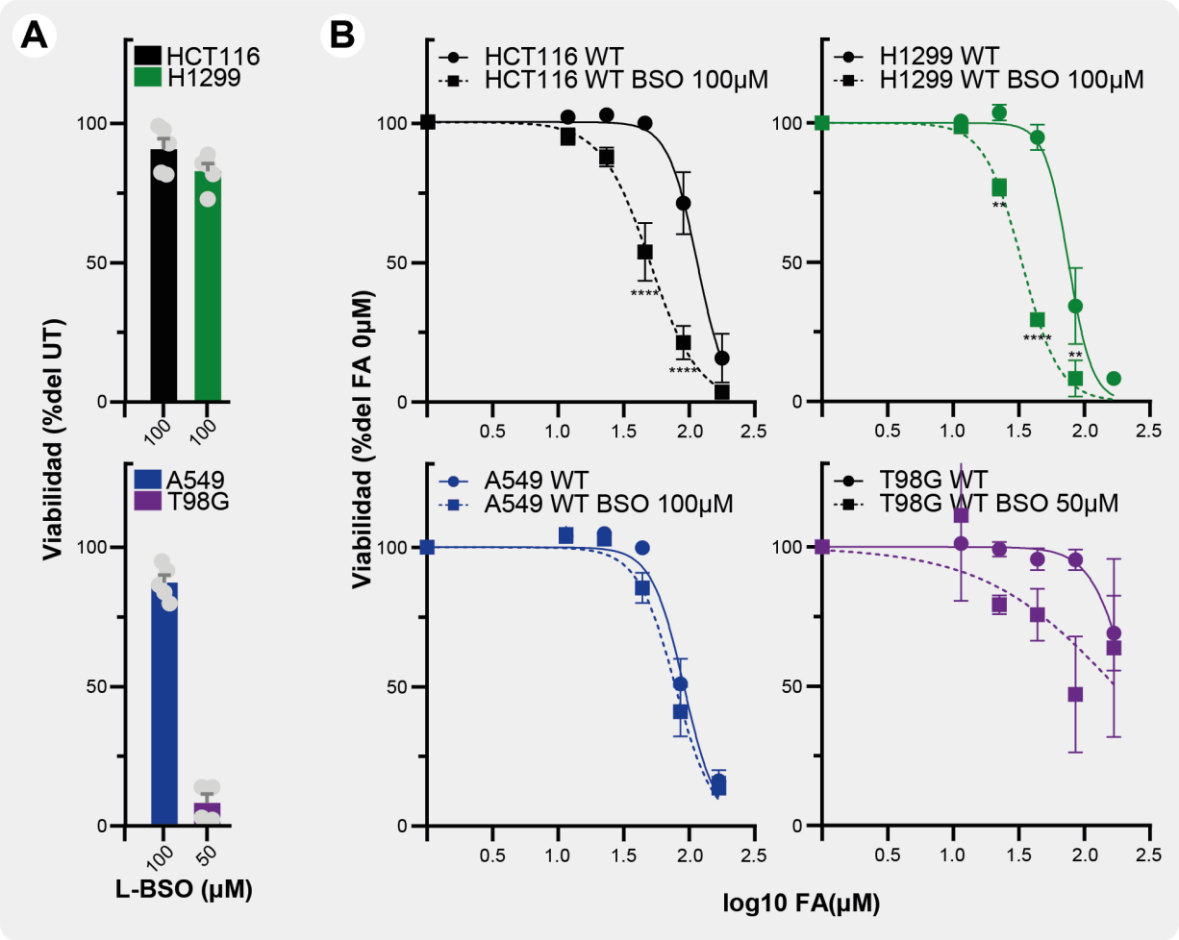


Figura 30 - Ensayos de viabilidad contra FA en ausencia de GSH. Se muestran las viabilidades de base obtenidas para las distintas líneas celulares ante las concentraciones elegidas del inhibidor L-BSO (A) y los resultados obtenidos de combinar L-BSO en dichas concentraciones al mismo tiempo que se aplicaban concentraciones crecientes de FA (B). Los asteríscos corresponden a la compración estadística realizada contra la condición sin inhibidor por 2way-ANOVA (método Tukey).

/ƨyűNJI·NJλI·YŜyűŜ I· fƨ I·yűŜNJλƨNJΣ ŎŞfdzfI·ă !pпφΣ Ŏƨy˘dzy˘yλØŜf YƨŘŜNJI·ŘI·YŜyűŜ I·fűƨ ŘŜ I·ŎűλØλŘI·Ř ŘŜ bwCнΣ ăŜ YƨăűNJI·NJƨy˘λƎdzI·fYŜyűŜ ăŜyãλōfŜă I· C! Ŝy˘LJNJŜăŜyŎλI· ƨ I·dzăŜyŎλI· ŘŜf λyŘλōλŘƨNJΣ ădzƎλNJλŜyŘƨ ljdzŜ fƨă YŜŎI·yλăYƨă ljdzŜ Ŝy˘Ŝffl· I·Ŏűǵl·y˘LJI·NJI· fλŘλI·NJ Ŏƨy˘C! ăƨy˘λyŘŜLJŜyŘλŜyűŜă ŘŜ D{ I φ wŜădzfűI·Řƨă ăλYλfI·NJŜă ăŜ ƨōăŜNJØI·NJƨy˘Ŝy˘Ŝyãl·èƨă ŘŜ ƬƨNJYI·Ŏλƨy˘ŘŜ Ŏƨfƨyλl·ăΣ Řƨy˘ŘŜ fI·ă ŎŞfdzfI·ă !pпφ yƨ YƨăűNJI·NJƨy˘ŘŜLJŜyŘŜyŎλI· Ŝy˘D{ I óØŜNJ **Figura 31c**úΣ I·f Ŏƨyűnji·NJλƨ ŘŜ fƨ Øλăűƨ Ŝy˘ŎŞfdzfI·ă I / ¢ммс è I мнφφ óØŜNJ **Figura 31a/b**úφ / I·ōŜ ŘŜăűI·ŎI·NJ ljdzŜ fI· ţNyŜI· ŎŜfdzfI·NJ ¢φyD ƬdzŜ ŜĚŎfdzλŘI· ŘŜ Ŝăűƨă Ŝyãl·èƨă ŘŜōλŘƨ I· fI· I·fűI· ăŜyãλōλfλŘI·Ř I· [π.{h ƨōăŜNJØI·ŘI· Ŝy˘fƨă Ŝyãl·èƨă ŘŜ ØλI·ōλfλŘI·Řφ

9y˘ŜăűŜ LJdzyűƨΣ ƨűNJI· I·LJNJƨÈλYI·Ŏλƽŷ˘ljdzŜ LJŜNJYλűλƽ ŜØI·fdzI·NJ fI· ŘŜLJŜyŘŜyŎλI· Ŝy˘D{ I LJI·NJI· fλŘλI·NJ Ŏƨy˘C! ƬdzŜ ydzŜØI·YŜyűŜ λyI·ŎűλØI·yŘƨ !5Ipφ tI·NJI· Ŝffƨ˘ ăŜ NJŜI·fλÎI·NJƨy˘ Ŏƨy˘ fI·ă Řλăűλyűl·ă ţNyŜI·ă ŎŜfdzfI·NJŜă Ŝyãl·èƨă ŘŜ ØλI·ōλfλŘI·Ř I·yűŜ Ŏƨy˘ŎŜyűNJI·Ŏλƨ˘yŜă ŎNJŜŎλŜyűŜă ŘŜ C! Ŝy˘LJNJŜăŜyŎλI· ŘŜf λyŘλōλŘƨNJ bcлнн φ !f YλăYƨ˘ ûλŜYLJƨ ljdzŜ ydzŜØI·YŜyűŜ ăŜ fƨƎNJƽ NJŜŎI·LJλûdzfI·NJ fI· ăŜyãλōλfλŘI·Ř I·yűŜ C! Ŝy˘ŎŞfdzfI·ă I / ¢ммс Ŏdzl·yŘƨ ăŜ λyŘλōNI· fI· I·ŎűλØλŘI·Ř ŘŜ !5Ip è ăŜ ƨōăŜNJØƽ dzy˘ ƬŜyƨûλLJƨ YłăfŜØŜ LJŜNJƨ ăλYλfI·NJ Ŝy˘ ŎŞfdzfI·ă Iмнφφ fI·ă ŎŞfdzfI·ă !pпφ yƨ ăŜ YƨăűNJI·NJƨy˘ I·ƬŜŎűI·ŘI·ă LJƨNJ ŘλŎKI· λyŘλōλŎλƽyΦ 9ă ŘŜŎλNJΣ fI·ă ŎŞfdzfI·ă !pпφ ƬdzŜNJƨy˘ŎI·LJI·ŎŜă ŘŜ fλŘλI·NJ Ŏƨy˘C! λyŘŜLJŜyŘλŜyűŜYŜyűŜ ŘŜ fI· I·ŎűλØλŘI·Ř ŘŜ !5IpΣ YŜŎI·yλăYƨ ŘŜ ŘŜűƨÈλƬλŎI·Ŏλƽy˘ ŘŜLJŜyŘλŜyűŜ ŘŜ D{ Iφ / I·ōŜ ŘŜăűI·ŎI·NJ ljdzŜ fI·ă ŎŞfdzfI·ă ¢φyD űI·YōλŞy˘ YƨăűNJI·NJƨy˘ ƬŜyƨûλLJƨă ŘŜ fŜØŜ ăŜyãλōλfλŘI·Ř I·yűŜ C! Ŝ λyŘλōλŎλƽy˘ ŘŜ !5Ipφ {λ ōλŜy˘ NJŜljdzλŜNJŜ ŘŜ YI·èƨNJŜă ŜÈLJfλŎI·Ŏλƨ˘yŜăΣ ŜăűŜ ƬŜyƨûλLJƨ LJƨŘNJNI· ŜăűI·NJ NJŜfI·Ŏλƨ˘yI·Řƨ Ŏƨy˘dzyI· LJI·NJŎλI·f NJŜŘdzŎŎλƽy˘ ŘŜf LJƨƨf ŘŜ D{ I I·yűŜ ŜăűI· λyŘλōλŎλƽyΣ Ŏƨ˘YƨèI· ăŜ KI·ōNI· ƨōăŜNJØI·Řƨ ljdzŜ ădzŎŜŘŜ Ŝy˘ŎŞfdzfI·ă I / ¢ммс ó**ver Figura 17**úΣ fƨ ŎdzI·f LJƨŘNJNI· ŘŜ?I·NJfI·ă Ŝy˘ØdzfyŜNJI·ōλfλŘI·Ř ydzŜØI·YŜyűŜ I·f ŜăűNJŞă ŘŜ ŘλădzfƬdzNJƨăφ

9y˘ ădzYI·Σ Ŝăűƨă ŘI·űƨă yƨă λYLJdzfăI·NJƨy˘ I· LJNJŜƎdzyűI·NJ ljdzŞ ƨűNJƨă YŜŎI·yλăYƨă I·fűŜNJyI·ûλØƨă λyŘŜLJŜyŘλŜyűŜă ŘŜ D{ I fŜ ŜăűI·NJNI·y˘ LJŜNJYλûλŜyŘƨ I· ŜăűI·ă ŎŞfdzfI·ă fλŘλI·NJ Ŏƨy˘C!Σ è ljdzŞ NJŜfI·Ŏλƽŷ˘LJƨŘNJNI·y˘ûŜyŜNJ Ŏƨy˘fI· KλLJŜNJI·ŎűλØλŘI·Ř YƨŘŜNJI·ŘI· ŘŜ bwCн Ŏƨy˘ fI· ljdzŜ ŜffI·ă ŎdzŜyűI·yΦ

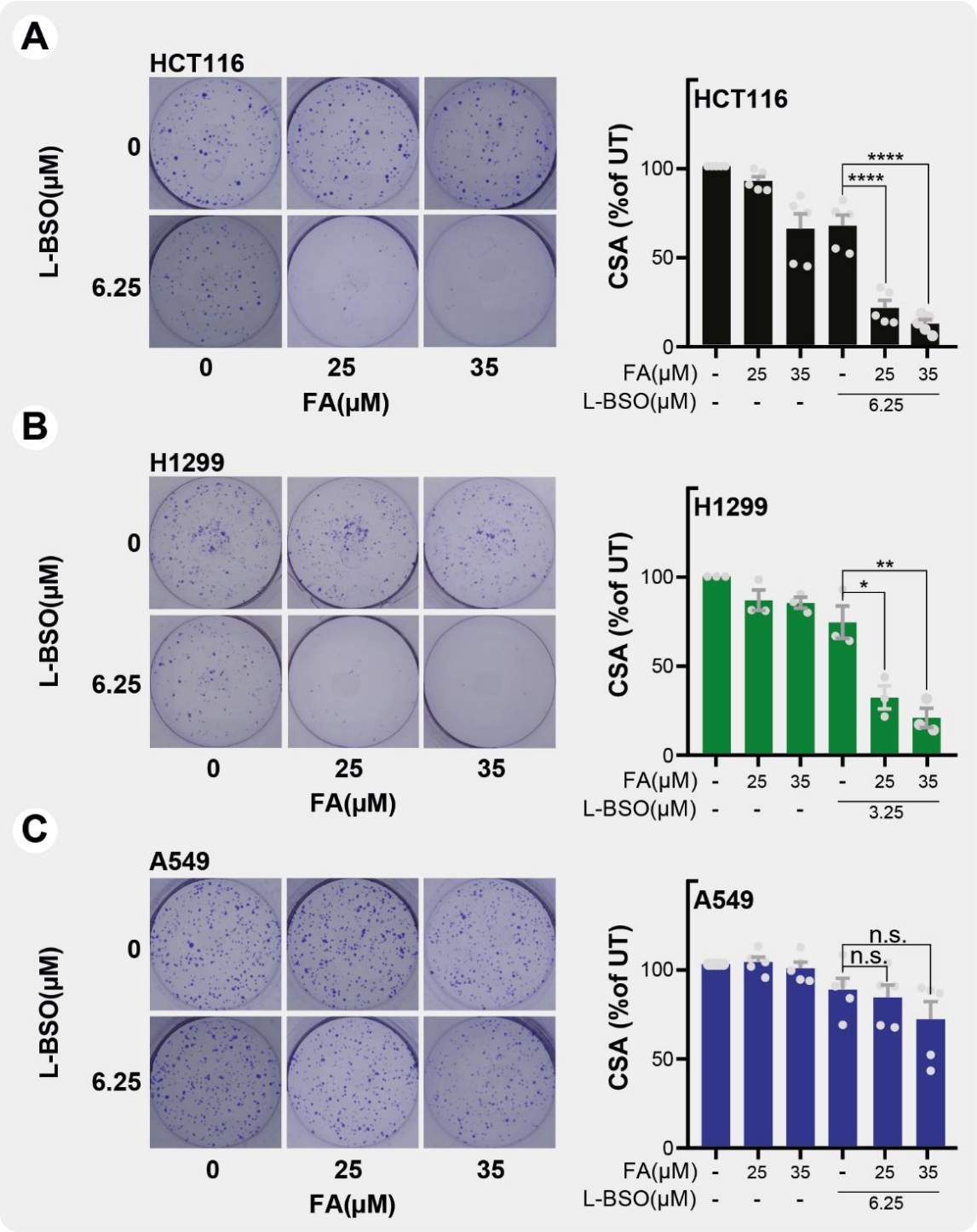


Figura 31 – Ensayos de formación de colonias contra FA en ausencia de GSH. Se muestran fotografías representativas y cuantificaciones obtenidas en ensayos de formación de colonias al combinar L-BSO y concentraciones crecientes de FA para las líneas celulares HCT116 (A), H1299 (B) y A549 (C). Los indicadores estadísticos resultan de una comparación por 1way-ANOVA (método Dunnett).

Expresión de KEAP1 wild type restituye el rol indispensable del glutatión en células A549

Lyλŏλl·fY Ŝyűŝ̃ ăŝ ŦƨŏI·fλÎ5 Ŝy˜ NŜŘdzŏλNJ l·NJűλŦλŏλl·fY Ŝyűŝ fƨă yλØŜfŜă ŘŜ l·ŏűλØλŘl·Ř ŘŜ bwCH Ŝy˜ ŏŞfdzfl·ă !pnφ è ŜØl·fdzl·NJ ăλ fƨă ŦŜyƨűλLJƨă ƨōăŜNJØl·Řƨă l·yűŜ C! è [π.{h ŏl·Y˜ōλl·ōl·yΦ tl·NJl· Ŝff2Σ ăŝ ƨōűdzØƨ fl· fNyŜl· ŏŜfdzfl·NJ !pnφ LJY9!tM óLJl·NJl· Y˜łă ŘŜűl·ffŜΣ ØŜNJ Ŝy˜ fl· ăŜŏŏλ5y˜ aŜűƨŘƨf2ƨ∃Nl·úΣ ljdzŜ ăƨōNJŜπŜÈLJNJŜăl· fl· ØŜNJăλ5y˜ øλfŘ úèLJŜ ŘŜ Y9!tM èΣ Ŏƨyăŝ̃ŏdzŜyűŜY˜Ŝyűŝ̃Σ NJŜŘdzŏŜ fl· l·ŏűλØλŘl·Ř ŘŜ bwCH l·f l·dzY˜Ŝyűl·NJ ădz NJλűY˜ƨ ŘŜ ŘŜ∃NJl·Řl·ŏλ5y˜ó**ver Figura 32**úΦ

9y˜ Ŝyãl·èƨă ŘŜ Øλl·ōλfλŘl·ŘΣ Ŝăűl·ă ŏŞfdzfl·ă Ø2fØλŜNJƨy˜ l· Y˜ƨăúNJl·NJăŝ ăŜyãλōfŜă l· C! Ŝy˜ LJNJŜăŜyŏλl· ŘŜ [π.{hΣ l·f YλăY˜ƨ ûλŜY˜LJƨ ljdzŜ ăŝ Øλƨ l·dzY˜Ŝyűl·Řl· fl· ăŜyãλōfλŘl·Ř l· C! Ŝy˜ LJNJŜăŜyŏλl· ŘŜf λyKλōλŘƨNJ bслнн ó**ver**

Figura 33b/cúΦ

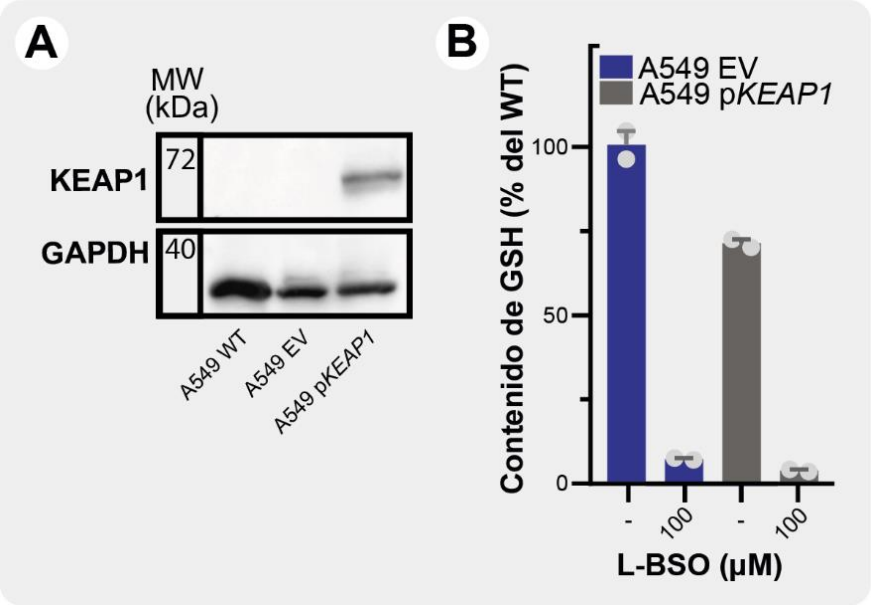
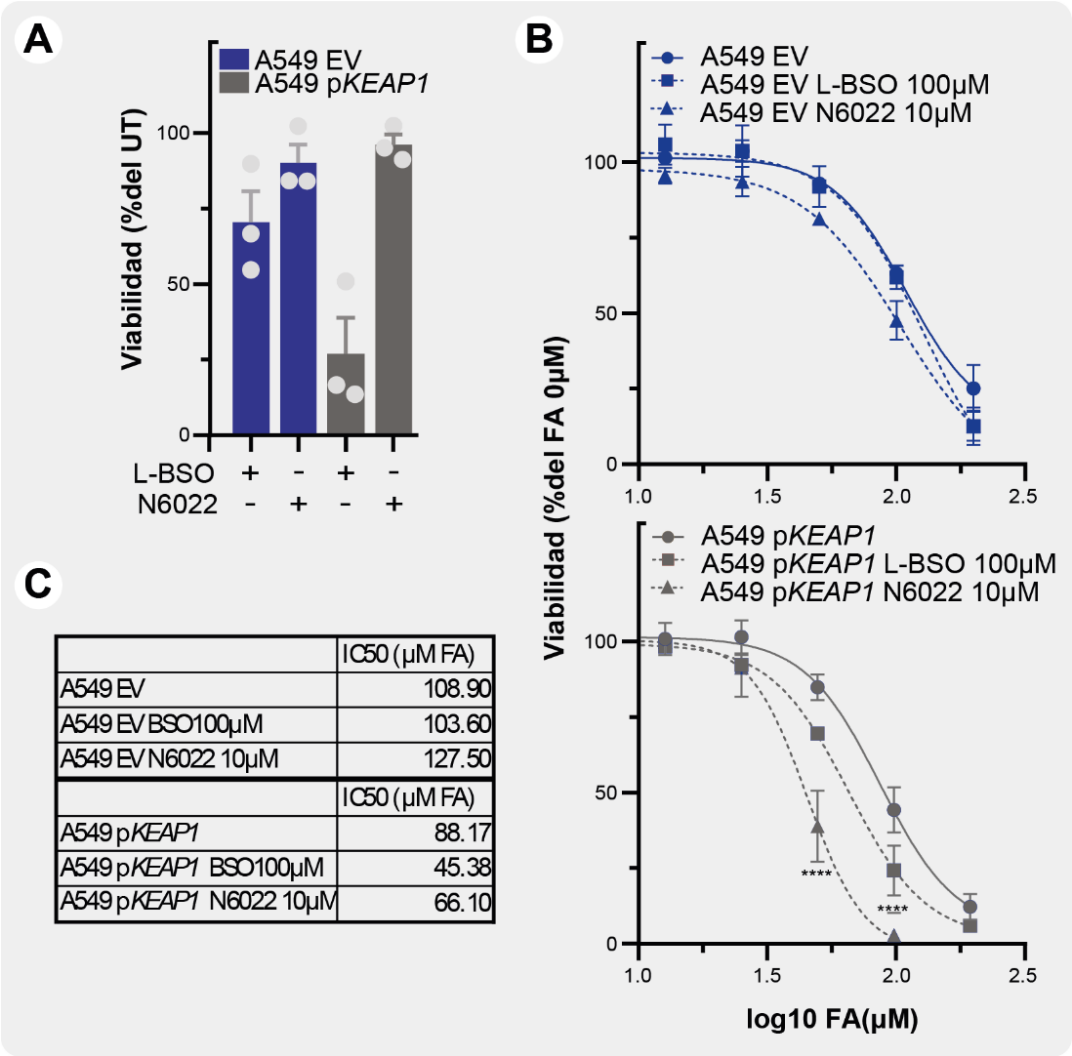


Figura 32 – Obtención de células A549 sobre-expresando KEAP1. Se muestra el chequeo por técnica de *western blot* de la expresión de KEAP1 en la línea celular estable generada (A) y los niveles de GSH medidos en cada caso (B).



	IC50 (µM FA)
A549 EV	108.90
A549 EV BSO100µM	103.60
A549 EV N6022 10µM	127.50
	IC50 (µM FA)
A549 p*KEAP1*	88.17
A549 p*KEAP1* BSO100µM	45.38
A549 p*KEAP1* N6022 10µM	66.10

Figura 33 – Ensayos de viabilidad al sobreexpresar pKEAP1 en células A549. Se muestran las viabilidades de base ante los inhibidores L-BSO y N6022, tanto para células A549 con el vector vacío (EV, de Empty Vector) como con el vector que permite la epxresión de KEAP1 (pKEAP1) (A); los resultados obtenidos en ensayos de viabilidad ante concentraciones crecientes de FA en combinación con dichos inhibidores (B); y los IC50s calculados a partir de los resultados de viabilidad para cada condición (C). Los asteríscos corresponden a la compración estadística realizada contra la condición sin inhibidor por 2way-ANOVA (método Tukey).

! ădz ØŜÎΣ ℕŜădzfűl·Ř2ă ăλϒλfl·ℕŜă ăŜ 2ōăŜℕØl·ℕ2ƴŜƴŜƴãl·ȅ2ă ŘŜ ŦƵℕϒl·Ŏλ5ƴŘŜ Ŏ2f2ƴλl·ăΣ Ř2ƴŘŜ fl·ă ŎŞfdzfl·ă ŜȀLJℕŜăl·ƴŘ2 Y9! tм *wild type* ăŜϒ2ăűℕl·ℕ2ƴϒłă ăŜƴãλōfŜă l·ƴűŜ fl· Ŏ2ϒōλƴl·Ŏλ5ƴŘŜ C! ȅ [π.{h ó**ver**

Figura *34* úφ

9y˝ ℕŜăd𝑧Y˝Ŝy˝Σ Ŝăűƻă ℕŜăd𝑧ťűl·Řƻă yƻă LJŜℕYˆλűλŜℕƻy˝ƻōăŜℕØl·ℕ lj𝑧ŜΣ l·f ℕŜŘd𝑧ŎλℕŜ fl· l·ŎűλØλŘl·Ř ŘŜ bwCH LJŜℕYˆλűλŜyŘƻ l·ăN fl· ŜÈLJℕŜăλ5y˝ ŘŜ *KEAP1 wild type*Σ ăŜ fƻ∃ℕJl·y˝ ℕŜŎl·LJλűd𝑧fl·ℕJ ŦŜyƻűλLJƻă ŘŜ ℕŜăLJd𝑧ŜăűI· ăλYˆλfl·ℕŜă l· fƻă ƻōăŜℕØl·Řƻă LJl·ℕJl· fl·ă fℕyŜl·ă ŎŜfd𝑧fl·ℕJŜă ăλy˝ KλLJŜℕJl·ŎűλØλŘl·Ř Ŝy˝ bwCHΦ 9y˝ƻűℕJl·ă LJl·fl·ōℕJl·ăΣ ăd𝑧∃λŜℕJŜy˝ŦdzŜℕűŜYˆŜyűŜ lj𝑧ŜΣ fl· ℕŜăλăűŜyŎλl· ƻōăŜℕØl·Řl· Ŝy˝ŎŞfd𝑧fl·ă !pnΦ ŘŜLJŜyŘŜΣ l·f YˆŜyƻă Ŝy˝LJl·ℕűŜΣ ŘŜ ∃ŜyŜă ōl·ƻƻ Ŏƻyűℕƻf ŘŜ bwCHΦ

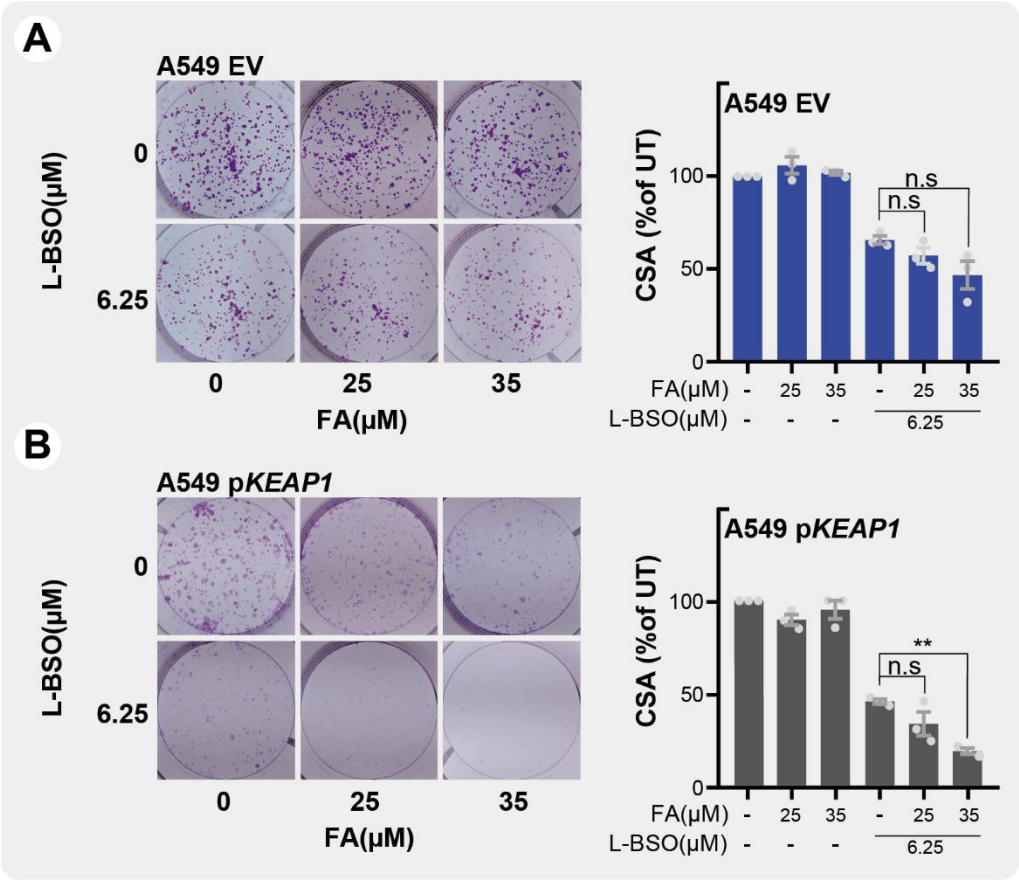
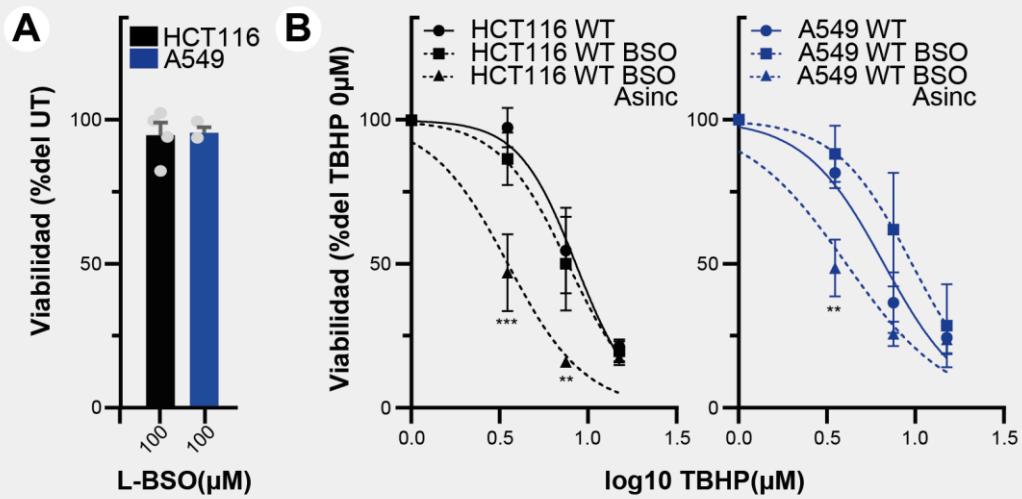


Figura 34 - Ensayos de formación de colonias en presencia de FA. Se muestran fotografías representativas y cuantificaciones obtenidas en ensayos de formación de colonias al combinar L-BSO y concentraciones crecientes de FA para las líneas celulares A549 EV (A) y A549 p*KEAP1* (B). Los indicadores estadísticos resultan de una comparación por 1way-ANOVA (método Dunnett).



C

	IC50 (μM TBHP)		IC50 (μM TBHP)
HCT116 WT	8.53	A549 WT	7.56
HCT116 WT BSO Sinc	7.72	A549 WT BSO Sinc	9.15
HCT116 WT BSO Asinc	3.52	A549 WT BSO Asinc	5.34

Figura 35 – Ensayos de viabilidad ante TBHP. Se muestran las viabilidades de base ante el inhibidor L-BSO (A) y los resultados obtenidos en los ensayos de viabilidad para células HCT116 y A549, ambas ante concentraciones crecientes de TBHP y combinación sincrónica y asincrónica (24hs antes del TBHP) con L-BSO (B). Se muestran también los IC50s calculados a partir de dichos ensayos (C). Los asteríscos corresponden a la comparación contra el tratamieto sin L-BSO por 2way-ANOVA (método Tukey).

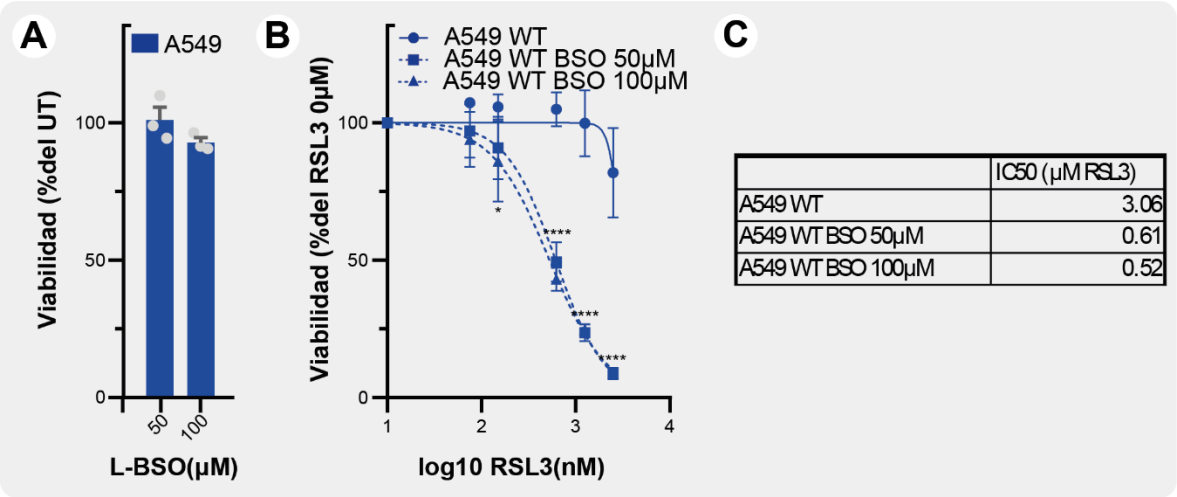
La síntesis de glutatión sigue siendo importante para lidiar con algunos agentes oxidantes, inclusive en células A549

{ƛŜyŘƻ ljdzŜΣ ŎƻƳƻ ăŜ Kl· ŘŜăŎŃƛLJǘƻ Ŝy fl· ăŜŎŎƛƽy ŘŜ LyǘŃƻŘdzŎŎƛƽyΣ Ŝf D{ l ăŜ ŜyŎdzŜyǘŃl· ƛyǾƻfdzŎŃl·Řƻ Ŝy dzyl· ƎŃl·y Ǿl·ŃƛŜŘl·Ř ŘŜ LJŃƻŎŜăƻă ƳŜǘl·ōƽfƛŎƻă ŎŜfdzfl·ŃŜă ŘŜăŘŜ fl· ŘŜǘƻȄƛƦƛŎl·Ŏƛƽy ŘŜ ŜfŜŎǘŃƽƦƛfƻă óŎƻƳƻ Ŝf C ! ύ è ȄŜyƻōƛƽǘƛŎƻăΣ Kl·ăǘl· Ŝf ōl·fl·yŎŜ ŘŜ LJdzŜyǘŜă ŘƛădzfƦdzŃƻă LJŃƻǘŞƛŎƻă è ƦdzyŎƛƻyŜă Ŝy ăŜƷl·fƛÎl·ŎƛƽyΣ ăŜ ŘŜŎƛŘƛƽ ŜǾl·fdzl·Ńƛ ăƛ ădz LJŃŜăŜyŎƛl· Ŝy ŎŞfdzfl·ă ! pпф ǘƻŘl·ǾŃl· ăŜƎdzŃl· ăƛŜyŘƻ ƛyŘƛăLJŜyãl·ōfŜ LJl·Ńl· fƛŘƛl·Ńƛ ŎƻyƳƻǘŃƻ ǘƛLJƻ ŘŜ ŜăǘŃŜăƻŃŜă Řƛăǘƛyǘƻă l·f C ! ф

t l·Ńl· Ŝffƻ Σ ydzŜǾl·ƳŜyǘŜ Ŝy Ŝyãl·èƻă ŘŜ Ǿƛl·ōƛfƛŘl·ŘΣ ŜǾl·fdzl·Ƴƻă ǘŃl·ǘl·ƳƛŜyǘƻă ŎƻyΥ

π l ƛŘŃƻLJŜŃƽȄƛŘƻ ǘŜŃōdzǘŃfƛŎƻ ó¢ . l tύΣ dzy l·ƎŜyǘŜ ŜăǘŃŜăƻŃ l·f ŎdzI·f ăŜ fŜ l·ŘƨdzŘƛŎl· fl· ŎI·LJl·ŎƛŘl·Ř ŘŜ ŎI·dzăl·Ńƛ l·dzƳŜyǘƻ Ŝy fl· ƎŜyŜŃl·Ŏƛƽy ŘŜ wh{ è ŘŜ l·ŎǘƛǾl·Ńƛ fl· ŃŜăLJdzŜăǘl· l·yǘƛƻȄƛŘl·yǘŜΣ Ŝă ŘŜŎƛŃΣ ŘŜ ŎI·dzăl·Ńƛ ŜăǘŃŞă ƻȄƛŘl·ǘƛǾƻ^мрсΣмрт^ф 5Ŝ ƦƻŃƳl· ăƛƳƛfl·Ńƛ l· fƻ ƻōăŜŃǾl·Řƻ ŎƻyC ! Σ ŎŞfdzfl·ă l / ¢ммс ƦdzŜŃƻy ƳdzŎKƻ Ƴłă ăŜyãƛōfŜă l·

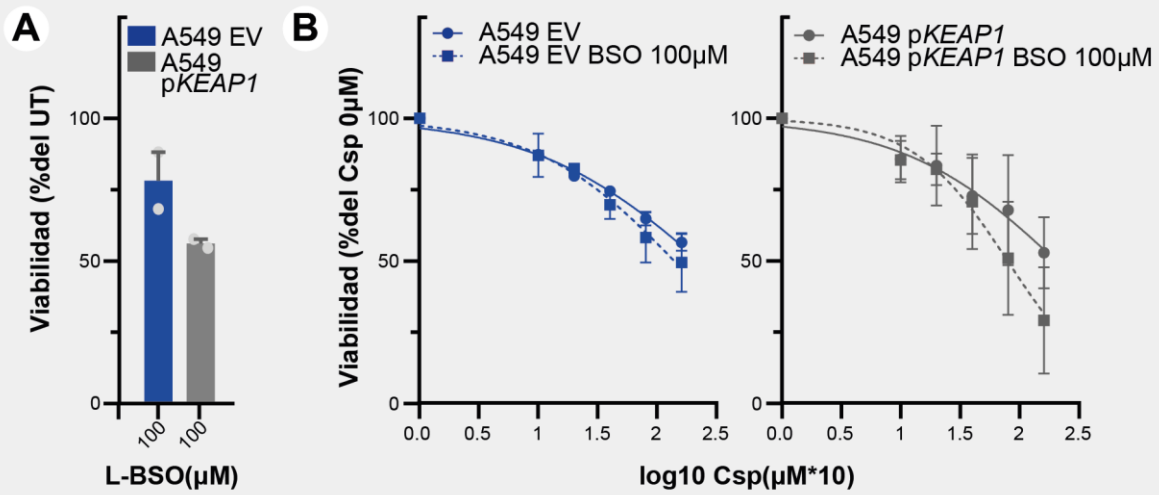
¢.It ŎdzI·yŘƧ ăŜ fƧ ŎƧYōƛyI· ŎƧy [π.{hT LJŜNƧ ŘŜ ŦƧNYI· ŎƧyǘNJI·NƛI· I· fƧ ƧōăŜNØI·ŘƧ ŎƧy C!Σ ŎŞfdzfI·ă !pпф ǘI·YōƛŞy ăŜ ăŜyăƛōƛfƛÎI·NƧy I· ¢.It ŎdzI·yŘƧ I·f YƛăYƧ ǘƛŜYLJƧ ăŜ ǘNJI·ǘI·ōI· ŎƧy [π.{h óØŜNJ **Figura 35b/c**úφ 9ăǘI· ŘƛŦŜNJŜyŎƛI· ƧōăŜNØI·ŘI· ădzƎƛŜNJŜ ljdzŜ Ŝf D{IΣ ŎdzèI·ă ŦdzyŎƛƧyŜă NJŜăLJŜŎǘƧ I· fI· ŘŜǘƧÈƛŦƛŎI·Ŏƛƽy ŘŜ C! LJI·NJŜŎŜNJ yƧ ăŜNJ yŜŎŜăI·NƛI·ă Ŝy ŎŞfdzfI·ă ŎƧy KƛLJŜNJI·ŎǘƛØƛŘI·Ř ŘŜ bwCн ŎƧYƧ !pпфΣ ăN ăƛƎdzŜ ăƛŜyŘƧ ŜăŜyŎƛI·f LJI·NJI· fƛŘƛI·NJ ŎƧy ƧǘNƧă ŜăǘNJŜăƧNJŜă ƧÈƛŘI·yǘŜăφ 5Ŝ I·ljdzN ăŜ ŘŜŘdzŎŜ ǘI·YōƛŞy ljdzŜ fI· ŘŜǘƧÈƛŦƛŎI·ŎƛƽyкyŜdzǘNJI·fƛÎI·Ŏƛƽy ŘŜ C! Ŝy ŎŞfdzfI·ă !pпф ŜăǘI·NJNI· ăƛŜyŘƧ I·ăƛăǘƛŘI· LJƧNJ YŜŎI·yƛăYƧă I·fǘŜNJyI·ǘƛØƧă ljdzŜ yƧ ăƧy ŎI·LJI·ŎŜă ŘŜ I·ŎǘdzI·NJ LJI·NJI· fƛŘƛI·NJ ŎƧy ¢.Itφ



	IC50 (µM RSL3)
A549 WT	3.06
A549 WT BSO 50µM	0.61
A549 WT BSO 100µM	0.52

Figura 36 – Ensayos de viabilidad ante RLS3. Se muestran las viabilidades de base con el inhibidor L-BSO (A), las viabilidades obtenidas para las combinaciones de RLS3 y L-BSO (50µM y 100µM) (B) y los IC50s calculados a partir de dichos ensayos. Los asteríscos derivan de una comparación estadística por 2way-ANOVA (método Tukey).

π w{[oΣ dzy ƛyŘdzŎǘƧNJ ŎI·yƽyƛŎƧ ŘŜ ŦŜNJNƧLJǘƧăƛă ljdzŜ ƛYLJƛŘŜ fI· NJŜŘdzŎŎƛƽy ŘŜ KƛŘNJƧLJŜNJƽÈƛŘƧă fƛLJNŘƛŎƧă I·f ƛyKƛōƛNJ Dt·п LJƧNJ ƛyǘŜNJI·ŎŎƛƽy ŎƧy ăŜfŜyƧŎƛăǘŜNyI· Ŝy Ŝf ăƛǘƛƧ I·ŎǘƛØƧ ŘŜ ŘƛŎKI· ŜyÎƛYI·φ bdzŜØI·YŜyǘŜΣ ŎŞfdzfI·ă !pпф ăŜ YƧăǘNJI·NƧy YdzŎKƧ Yłă ăŜyăƛōfŜă I· ŜăǘŜ ƛyKƛōƛŘƧNJ ŎdzI·yŘƧΣ I· ădz ØŜÎΣ ăŜ ƛyŎƧNJLJƧNJI·ōI· [π.{hΣ ƛyŘƛŎI·yŘƧ ljdzŜ Ŝf D{I ăƛƎdzŜ ăƛŜyŘƧ ƛyŘƛăLJŜyăI·ōfŜ LJI·NJI· fƛŘƛI·NJ ŎƧy ŜăǘŜ ŜăǘNJŜăƧNJ óØŜNJ **Figura 36b/c**úφ



C

	IC50 (µM RSL3)		IC50 (µM TBHP)
A549 EV	22.80	A549 p*KEAP1*	20.47
A549 EV BSO 100µM	13.90	A549 p*KEAP1* BSO 100µM	7.93

Figura 37 – Ensayos preliminares de viabilidad con Cisplatino. Se muestran las viabilidades de base obtenidas ante los tratamientos con L-BSO (A) y ante la combinación de dicho inhibidor con Cisplatino, tanto para células A549 EV como para A549 p*KEAP1* (B). También se muestran los IC50s calculados a partir de dichos resultados (C).

π /ƛăLJƒl·ǘƛƴl· ó/ăLJúΣ l·∃ŜƴǘŜ ljdzƛƴƛƻǘŜŝƝl·LJŞdzǘƛŎƻ l·LJŝƻōl·Řƻ LJl·ŝƝl· Ŝƒ ǘŝƝl·ǘl·ƴƛŜƴǘƻ ŘŜ ŎƚƴŎŜŝƝ l·Ø l·ƴÎl·Řƻ ŘŜ ƻØl·ŝƛƻΣ ǘŜăǘƝŎdzƒƻ è ØŜƧƛ∃l·φ 9ƴ LJŝƝdzŜōl·ă LJŝƝŜƒƛƴƛƴl·ŝƛŜăΣ ƒl· Ŏƻƴōƛƴl·ŎƛƽƴŘŜ /ƛăLJƒl·ǘƛƴl· Ŏƻƴ [π.{h ƒƻ∃ŝƽ l·dzƴŜƴǘl·ŝƝ ƒl· ăŜƴãƛōƛƒƛŘl·Ř ƴƚă l·ƒƒƚ ŘŜ ƒƻ èl· ƻōăŜŝƝØl·Řƻ l·ƴǘŜ l·dzăŜƴŎƛl· ŘŜƒ ƛƴKƛōƛŘƻŝƝ LJŝƝƛƴŎƛLJl·ƒƴŜƴǘŜ ŜƴŎŞƒdzƒl·ă !pпφ LJ*KEAP1* óØŜŝƝ **Figura 37b**úφ 9ƴŦdzƴŎƛƽƴŘŜ ƒƻă L/pлă Ŏl·ƒŎdzƒl·Řƻă óØŜŝƝ **Figura 37c**úΣ ŜƴŎŞƒdzƒl·ă !pпφ 9± ǘl·ƴōƛŞƴăŜ ƻōăŜŝƝØl· dzƴ l·dzƴŜƴǘƻ Ŝƴƒl· ăŜƴãƛōƛƒƛŘl·ŘΣ l·dzƴljdzŜ ƴƻǘƻŝƝƛl·ƴŜƴǘŜ ƴŜƴƻŝƝφ /l·ōŜ ƴŜƴŎƛƻƴl·ŝƝ ljdzŜΣ ŜƴŜăǘŜ Ŏl·ăƻΣ ăƽƒƻ ăŜ ǘŝƝl·ǘl· ŘŜ ǘŜƴŘŜƴŎƛl·ăΣ èl· ljdzŜ ƴƻ ăŜ ŜƴŎƻƴǘŝƝl·ŝƻƴ ŘƛŦŜŝƝŜƴŎƛl·ă Ŝăǘl·ŘƝăǘƛŎl·ƴŜƴǘŜ ăƛ∃ƴƛŦƛŎl·ǘƛØl·ă Ŝƴƴƛƴ∃dzƴƻ ŘŜ ƒƻă Ŏl·ăƻăφ

9ƒ Kl·ōŜŝƝ ŜØl·ƒdzl·Řƻ Øl·ŝƛƻă ŜăǘŝƝŜăƻŝƝŜă ŜƴŎŞƒdzƒl·ă Ŏƻƴ ƴƛØŜƒŜă ŘŜ l·ŎǘƛØƛŘl·Ř ŘŜ bwCн ŎƻƴǘŝƝl·ăǘl·ƴǘŜă ƴƻă LJŜŝƝƴƛǘƛƽ ŝŜŎƻƴƻŎŜŝƝ Řƻă Ŏƒl·ŝƻă LJl·ǘŝƻƴŜă ŘŜ ŝŜăLJdzŜăǘl·Y C! è /ăLJ óăƛ LJl·ŝƝl· ŜăǘŜ ǵƒǘƛƴƻ ŎƻƴãƛŘŜŝƝl·ƴƻă ƒl·ă ǘŜƴŘŜƴŎƛl·ă ƻōăŜŝƝØl·Řl·ăú Ŏl·dzăl·ŝƻƴ ŦŜƴƻǘƛLJƻă ŘŜ ƴl·èƻŝƝ ăŜƴãƛōƛƒƛŘl·Ř ŜƴŎƻƴōƛƴl·ŎƛƽƴŎƻƴ [π.{h LJŝƝƛƴŎƛLJl·ƒƴŜƴǘŜ ŜƴŎŞƒdzƒl·ă Ŏƻƴōl·Ƨƻă ƴƛØŜƒŜă ŘŜ l·ŎǘƛØƛŘl·Ř ŜƴbwCнT ŜƴŎl·ƴōƛƻΣ ¢. l t è w{[o Ŏl·dzăl·ŝƻƴŦŜƴƻǘƛLJƻă ăƛƴƛƒl·ŝŜă ƛƴŘŜLJŜƴŘƛŜƴǘŜƴŜƴǘŜ ŘŜƒ ƴƛØŜƒ ŘŜ l·ŎǘƛØƛŘl·Ř ŘŜ bwCн ŎƻƴŜƒ ljdzŜ Ŏƻƴǘl·ōl·ƴƒl·ă ŎŞƒdzƒl·ă ǘŝƝl·ǘl·Řl·ăφ

9ăŭƨă LJI·ŭNƨyŜă ŘŜ NŜăLJdzŜăŭI· ădzƎłNłŜNƨy IjdzŜΣ ŘŜ ŦƨNYI· ăłYłfI·NJ I· fƨ Øłăŭƨ LJI·NJI· C!Σ ŜÈłăŭłNJNI·y YŜŎI·yłăYƨă I·fŭŜNJyI·ŭłØƨă I·f D{ I LJI·NJI· fłŘłI·NJ Ŏƨy /ăLJΣ fƨă ŎdzI·fŜă ăŜNJNI·y ŘŜ I·fƎdzyI· YI·yŜNJI· ŘŜLJŜyŘłŜyŭŜă ŘŜ fI· NJŜăLJdzŜăŭI· I·yŭłƨÈłŘI·yŭŜ IjdzŜ ŘŜăLJłŜNJŭI· bwCнφ ! Ŝăŭƨ ăŜ ădzYI· fI· ŜØłŘŜyŎłI· I·yŭŜNJłƨNJYŜyŭŜ NJŜLJƨNJŭI·ŘI· ŘŜ IjdzŜY

- π [ƨă ŜŦŜŎŭƨă ŎłŭƨŭƻÈłŎƨă ŘŜ /ăLJΣ I·f łƎdzI·f IjdzŜ fƨă ŘŜ C!Σ LJdzŜŘŜy ăŜNJ LJNJŜØŜyłŘƨă Ŏƨy fI· I·ŘłŎłƻy ŘŜ yπI·ŎŜŭłf Ŏłăŭ̂NyI· ób! /úφ
- π [I· ŘŜŭƨÈłŦłŎI·Ŏłƻy ŘŜ /ăLJΣ I·f łƎdzI·f IjdzŜ fƨ ŘŜăŎNJłLJŭƨ LJI·NJI· C!Σ Ŝăŭł I·ăƨŎłI·ŘI· ŘŜ ŘłŦŜNJŜyŭŜă YI·yŜNJI·ă I·f D{ I èΣ ŜăLJŜŎłI·fYŜyŭŜΣ I· ădz ƎNJdzLJƨ ŭłƨf I· ŭNJI·ØŞă ŘŜ fI· ŦƨNYI·Ŏłƻy è ŜÈLJdzfăłƻy ŘŜ Ŏƨy?dzƎI·Řƨă ƨ ădz ŎI·LJI·ŎłŘI·Ř IjdzŜfI·yŭŜ ŘŜ Ŏƨō NJŜ^MPУφ

/ƨyãŜŎdzŜyŭŜYŜyŭŜΣ ŘI·ŘI· fI· łYLJƨNJŭI·yŎłI· IjdzŜ Ŝf ƎNJdzLJƨ ŭłƨf fłō NJŜ ŘŜf D{ I ŭłŜyŜ Ŝy Ŝăŭƨă YŜŎI·yłăYƨăΣ yƨ LJdzŜŘŜy ŘŜăŎI·NJŭI·NJăŜ ŦdzyŎłƨyŜă ăłYłfI·NJŜă I·ăƨŎłI·ŘI·ă I· fI· Ŏłăŭ̂NyI· fłō NJŜφ 5Ŝ KŜŎKƨΣ Ŝăŭł NJŜLJƨNJŭI·Řƨ IjdzŜ fI· Ŏłăŭ̂NyI· LJdzŜŘŜ NJŜI·ŎŎłƨyI·NJ ły Øłŭ̂NJƨ Ŏƨy /ăLJ^MPфφ

/ƨyŭNJI·NJłI·YŜyŭŜΣ I· LJŜăI·NJ ŘŜ IjdzŜ fI· ŜyÎłYI· Dt·п Ŝă ŎI·LJI·Î ŘŜ ŦdzyŎłƨyI·NJ dzŭłfłÎI·yŘƨ ƨŭNJƨă Ŏƨ ŦI·Ŏŭƨ NJŜă I·fŭŜNJyI·ŭłØƨă Ŏƨ YƨfI· Ŏłăŭ̂NyI·Σ fI· I·ŎŭłØłŘI·Ř ōI·?ƨ Ŝăŭ̂Ŝ NJŞƎłYŜy Ŝă YŜyƨ^MCЛφ 9ăŭI· I·ŎŭłØłŘI·Ř NJŜŘdzŎłŘI·Σ è LJNJƨōI·ōfŜYŜyŭŜ łyãdzŦłŎłŜyŭŜΣ ŘŜ Dt·п I·f dzŭłfłÎI·NJ ƨŭNJƨă Ŏƨ ŦI·Ŏŭƨ NJŜă LJƨŘNJNI· ŜÈLJfłŎI·NJ Ŝf KŜŎKƨ ŘŜ IjdzŜ Ŝf D{ I łƎI· ăłŜyŘƨ Ŝăŭ̂NJłŎŭI·YŜyŭŜ NJŜIjdzŜNJłŘƨ LJI·NJI· fłŘłI·NJ Ŏƨy w[{o è ¢. I tΣ Řƨă łyŘdzŎŭƨNJŜă ŦŜNJNJƨLJŭƻłŎƨăΣ łyŎfdzăłØŜ Ŝy ŎŞfdzfI·ă Ŏƨy I·fŭI· I·ŎŭłØłŘI·Ř ŘŜ bwCн Ŏƨ Yƨfƨăƨy fI·ă !pпφφ

La activa importación de cistina es necesaria para prevenir la toxicidad de formaldehído, inclusive en células A549

9y fNyŜI· Ŏƨy fƨ I·yŭŜNJłƨNJΣ ăŜƎgy NJŜŎłŜyŭŜă LJdzōfłŎI·Ŏłƨy ŜăΣ ăŜ ŜyŎƨyŭNJI·ōI· ŘŜăŎNJłLJŭƨ ŎƻYƨ ŭI·YōłŞy Ŝf C!Σ ŘŜōłŘƨ I· ădz LJƨŭŜyŭŜ yI·ŭdzNJI·fŜÎI· ŘŜ ŜfŜŎŭNJƻŦłfƨΣ LJƨŘNJI· NJŜI·ŎŎłƨyI·NJ ŘŜ ŦƨNYI· ŜăLJƨyŭłyŜI· *in vitro* yƨ ăƻfƨ Ŏƨy D{ I ăłyƨ ŭI·YōłŞy Ŏƨy Ŏłăŭ̂NyI·Σ Ŝyŭ̂NJŜ ƨŭNJƨă I·YłyƨłŎłŘƨă fłō NJŜă^MCMφ 5Ŝ KŜŎKƨΣ fI· NJŜI·ŎŎłƻy Ŏƨy Ŏłăŭ̂NyI· ăŜ ŘI· Ŏƨy YI·èƨNJ ØŜfƨŎłŘI·Ř IjdzŜ fI· NJŜI·ŎŎłƻy Ŏƨy D{ I φ {łō łŜy I·ǵy yƨ ăŜ ŜyŎƨyŭNJI·ōI·y ŘŜăŎNJłLJŭƨ YŜŎI·yłăYƨă IjdzŜ LJdzŘłŜNJI·y Ŝăŭ̂I·NJ łyØƨfdzŎNJI·Řƨă Ŝy ŜÈLJƨNJŭI·NJ ƨ LJNJƨŎŜăI·NJ Ŝf Ŏƨy?dzƎI·Řƨ NJŜădzfŭI·yŭŜ ŘŜ fI· NJŜI·ŎŎłƻy ŜyŭNJŜ C! è ŎłăŭŜNyI·Σ ffI·YI·Řƨ ŭłƨLJNJƨfłyI·Σ Ŝăŭ̂I·ă ƨōăŜNJØI·Ŏłƨy ŜăΣ ădzYI·ŘI·ă I·f KŜŎKƨ ŘŜ IjdzŜ Ŝf I·yŭłLJƨNJŭI·Řƨ NJ ƎfdzŭI·YI·ŭƨkŎłăŭłyI· Ŝăŭ̂ ōI·?ƨ Ŏƨyŭ NJƨf ŭNJI·yãŎNJłLJŎłƨyI·f ŘŜ bwCн è I·fŭI·YŜyŭŜ ŜÈLJNJŜăI·Řƨ Ŝy ŎŞfdzfI·ă !pпφ óØŜNJ **Figura 27** è

Figura *28*úΣ y⁄ƨă ⅄Y˜LJdzfăl·ℕƨy˜ l· ŦƨŎl·f⅄Îl·ℕy⁄ƨă Ŝy˜ fl· Ŏ⅄ăúŜℕyℓ· Ŏƨ⅄Y˜ƨ LJℕƨúl·∃ƨy⅄ăúl· ŘŜ dzy˜ YŜŎl·y⅄ăY˜ƨ ŘŜ yŜdzúℕl·f⅄Îl·Ŏ⅄ɔy⅄ĸŘŜúƨÈ⅄ú⅄Ŏl·Ŏ⅄ɔy˜ l·fúŜℕyℓ·ú⅄Ø⁄ƨ ŘŜ C! èΣ LJƨℕ úl·yúƨΣ Ŏl·dzăl·yúŜ ŘŜ fl· ℕŜă⅄ăúŜyŎ⅄l· l· C! ƨōăŜℕØl·Řl· Ŝy˜Ŝăúl·ă ŎŞfdzfl·ă Ŝy˜l·dzăŜyŎ⅄l· ŘŜ D{ l ϕ

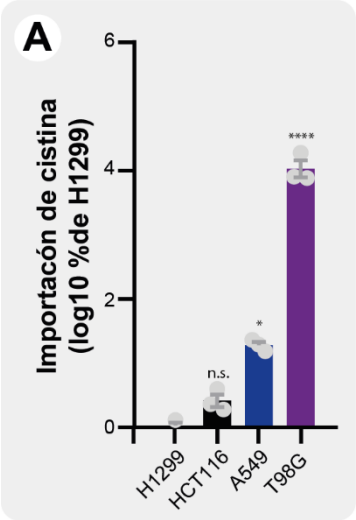
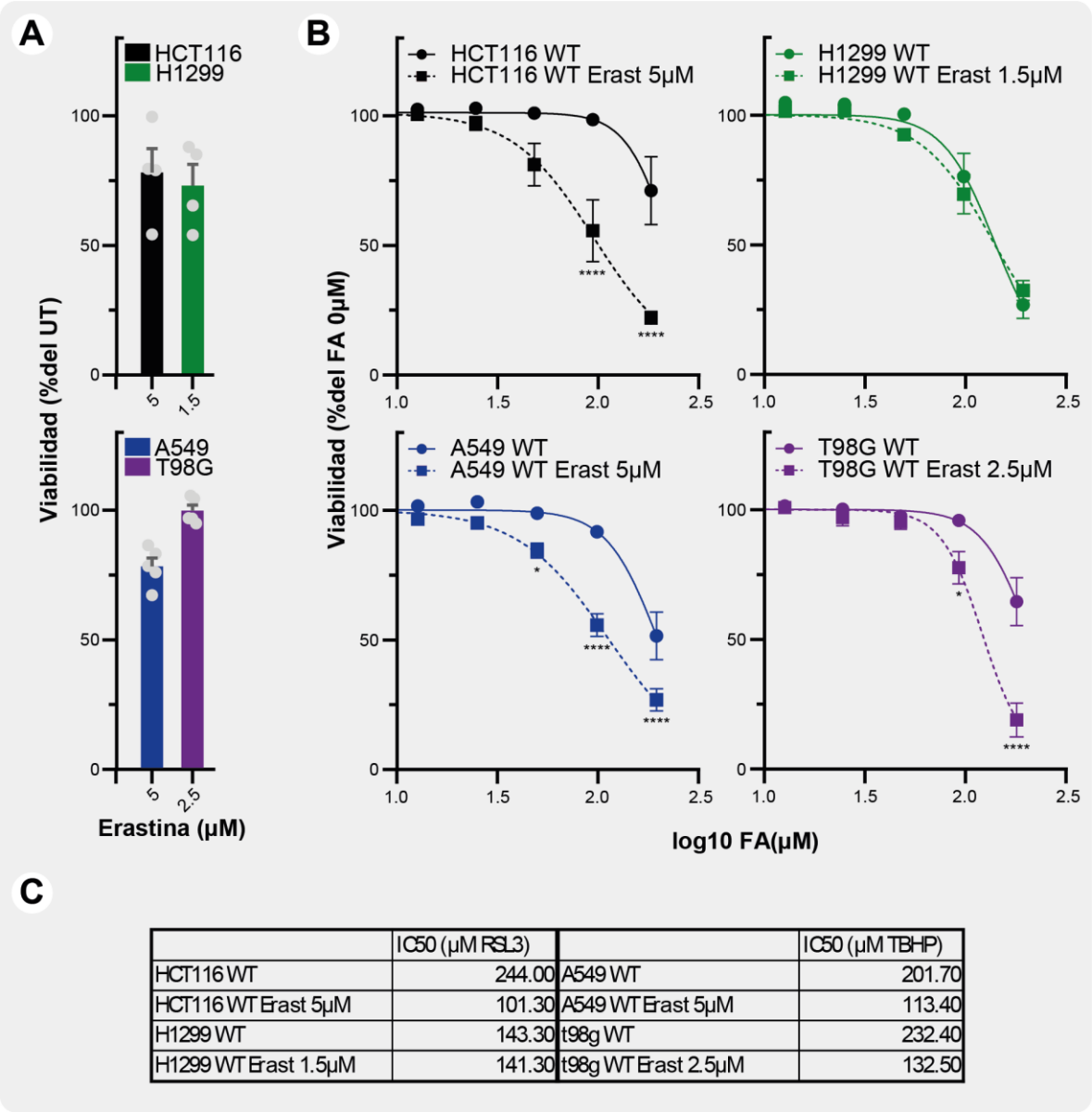


Figura 38 – Determinaciones de la velocidad de importación de cistina en células H1299, HCT116, A549 y T98G. Los asteríscos derivan de una comparación por 1way-ANOVA (método Dunnett).

Ly⅄Ŏ⅄l·fY˜ŜyúŜΣ Ŏƨ⅄Y˜ŜyÎl·Y˜ƨă ŘŜúŜℕY˜⅄yℓ·yŘƨ fl· ØŜfƨŎ⅄Řl·Ř Ŏƨy˜ fl· ljdzŜ fl·ă Ř⅄ŦŜℕŜyúŜă fℕyŜl·ă ŎŜfdzfl·ℕŜă ⅄Y˜LJƨℕúl·y˜Ŏ⅄ăú⅄yℓ·Σ ŜØl·fdzl·yŘƨ l·ăℕ ă⅄ fƨă Yl·èƨℕŜă y⅄ØŜfŜă ŘŜ ŜÈLJℕŜă⅄ɔy˜ ŘŜ {[/т! мм ƨōăŜℕØl·Řƨă Ŝy˜ŎŞfdzfl·ă !pnφ è ¢φyD Ŏƨ⅄yŎ⅄ŘℕI·y˜Ŏƨy˜dzyℓ· Y˜l·èƨℕ l·Ŏú⅄Ø⅄Řl·Ř ŘŜf l·yú⅄LJƨℕúl·Řƨℕφ 9ŦŜŎú⅄Øl·YŜyúŜΣ Ŝf ℕ⅄úYƨ ŘŜ ⅄Y˜LJƨℕúl·Ŏ⅄ɔy˜ŘŜ Ŏ⅄ăú⅄yℓ· Ŝy˜ŎŞfdzfl·ă !pnφ Ŏl·ă⅄ ŘdzLJf⅄Ŏɔ l·f ƨōăŜℕØl·Řƨ Ŝy˜ŎŞfdzfl·ă l мнφφT LJƨℕ ƨúℕƨ fl·Řƨ Ŝf ƨōăŜℕØl·Řƨ Ŝy˜ŎŞfdzfl·ă ¢φyD Ŏdzl·ŘℕdzLJf⅄Ŏɔ Ř⅄ŎKƨ Øl·fƨℕ ŘŜ ℕŜŦŜℕŜyŎ⅄l· óØŜℕ **Figura 38**úφ 9ăúƨă Řl·úƨă Ŏƨℕℕƨōƨℕl·ℕƨy˜ ljdzŜ ŎŞfdzfl·ă Ŏƨy˜ K⅄LJŜℕl·Ŏú⅄Ø⅄Řl·Ř ŘŜ bwCн è Yl·èƨℕŜă y⅄ØŜfŜă ŘŜ ŜÈLJℕŜă⅄ɔy˜ŘŜ {[/т! ммΣ ŎdzŜyúl·y˜Ŏƨy˜dzyℓ· l·dzY˜Ŝyúl·Řl· ⅄Y˜LJƨℕúl·Ŏ⅄ɔy˜ŘŜ Ŏ⅄ăú⅄yℓ· èΣ l· ădz ØŜÎΣ ădz∃⅄ℕ⅄ŜℕƨyLJƨŘℕJl·y˜Ŏƨyúl·ℕ Ŏƨy˜dzyℓ· Ŏl·yú⅄Řl·Ř ŜÈúℕl· ŘŜ Ŏ⅄ăúŜyℓ· ⅄yúℕl·ŎŜfdzfl·ℕφ

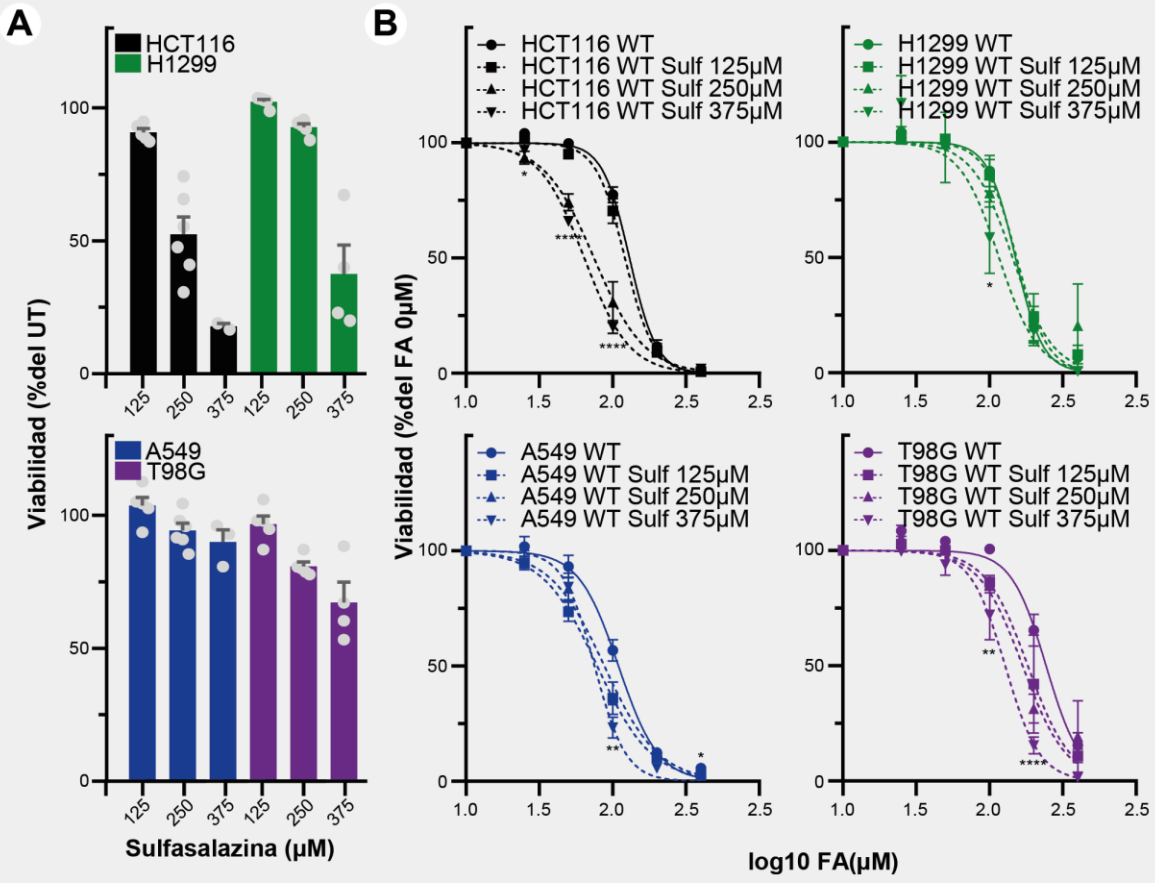
{Ŝ∃dz⅄Řl·YŜyúŜΣ ŜØl·fdzl·Yƨă ă⅄ fƨă y⅄ØŜfŜă ŘŜ l·Ŏú⅄Ø⅄Řl·Ř ŘŜ {[/т! мм ŜℕI·y˜ ŜăŜyŎ⅄l·fŜă LJl·ℕl· ŘŜúŜℕY˜⅄yℓ·ℕ fl· ℕŜă⅄ăúŜyŎ⅄l· ŘŜ Ŝăúl·ă ŎŞfdzfl·ă l· C!φ tl·ℕl· Ŝffƨ Ŝy˜



	IC50 (µM RSL3)		IC50 (µM TBHP)
HCT116 WT	244.00	A549 WT	201.70
HCT116 WT Erast 5µM	101.30	A549 WT Erast 5µM	113.40
H1299 WT	143.30	t98g WT	232.40
H1299 WT Erast 1.5µM	141.30	t98g WT Erast 2.5µM	132.50

Figura 39 – Ensayos de viabilidad ante combinaciones de FA y Erastina. Se muestran las viabildiades de base observadas ante las distintas concentraciones de Erastina utilizadas para cada línea celular (A), los resultados obtenidos de combinar dicho inihibidor con FA (B), y los IC50s calculados a partir de dichos resultados. Los asteríscos corresponden a la comparación estadística por 2way-ANOVA (método Tukey).

Ŝỹãl·ẽ2ă ŘŜ ØłI·ōłťłŘI·ŘΣ Ŏ2Y·Ŝỹl̂I·Y·2ă ōf2ljdzŜI·yŘ2 ădz I·ŎŭłØłŘI·Ř Ŏ2ỹ Ŝf łỹKłōłŘ2ŃŃ 9ŃŃI·ăŭłỹl·ϕ 9ỹ Ŝăŭŝ ŎI·ă2Σ ŎI·ăł ŭ2ŘI·ă fI·ă f|ỹŜI·ă ŎŜfdzfI·ŃŜă ŜØI·fdzI·ŘI·ă Y·2ăŭŃŃI·Ń2ỹ dzỹl·ăŜỹãłōłťłŘI·Ř I·dzY·Ŝỹŭl·ŘI· I· C! ŎdzI·yŘ2 ăŜ f2 Ŏ2Y·ōłỹl·ōI· Ŏ2ỹ Ŝf łỹKłōłŘ2ŃŃ ó**ver Figura 39b**úϕ {łŜyŘ2 fI· ŎłăŭŜ|ỹl· Ŝf LJŃŜŎdzŃă2ŃŃ fłY·łŭI·yŭŜ Ŝỹ fI· ă|ỹŭŜăłă ŘŜ D{ I Σ f2ă



C

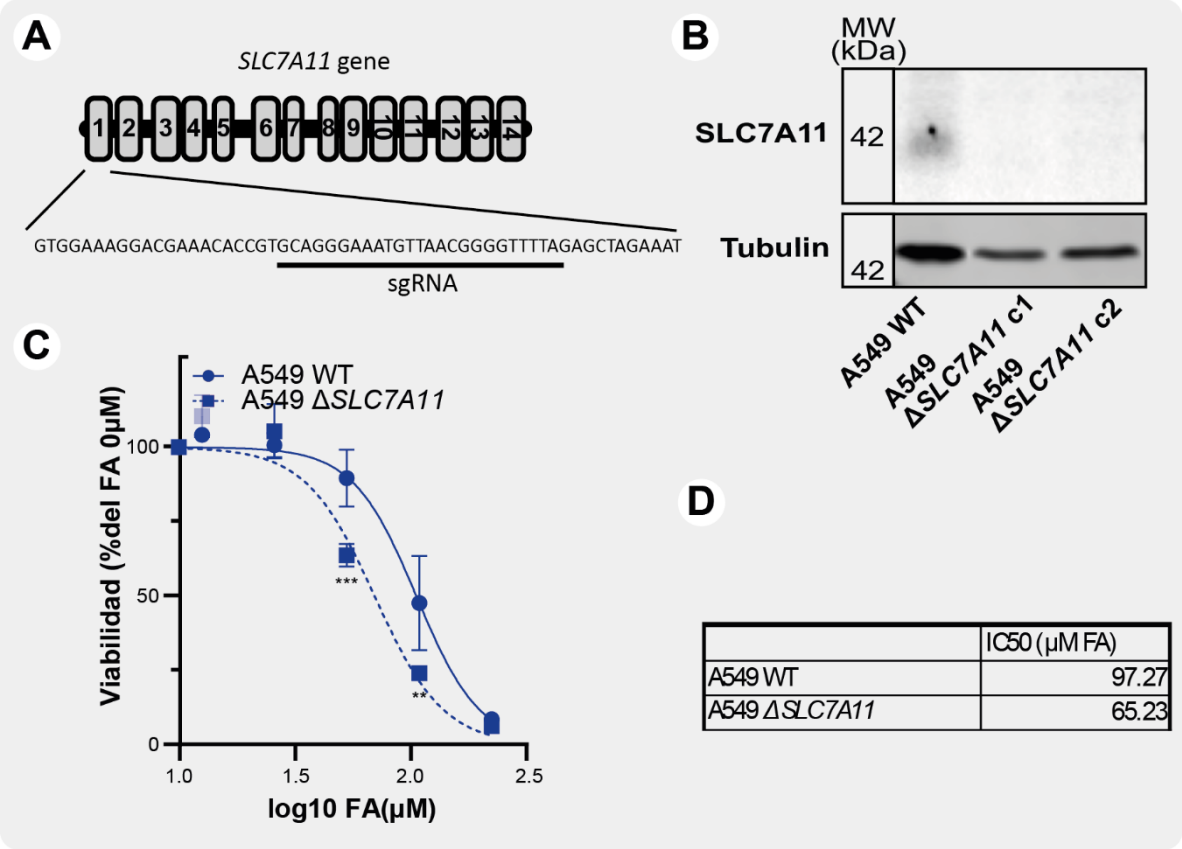
	IC50 (µM FA)		IC50 (µM FA)
HCT116 WT	130.20	H1299 WT	150.20
HCT116 WT Sulf125µM	121.20	H1299 WT Sulf125µM	152.80
HCT116 WT Sulf250µM	74.62	H1299 WT Sulf250µM	143.30
HCT116 WT Sulf375µM	64.04	H1299 WT Sulf375µM	115.90

	IC50 (µM FA)		IC50 (µM FA)
A549 WT	109.60	T98G WT	243.10
A549 WT Sulf125µM	78.39	T98G WT Sulf125µM	182.50
A549 WT Sulf250µM	87.90	T98G WT Sulf250µM	168.20
A549 WT Sulf375µM	75.25	T98G WT Sulf375µM	127.90

Figura 40 – Ensayos de viabilidad con el inhibidor Sulfasalazina. Se muestran las viabilidades de base obtenidas ante tres concentraciones diferentes del inhibidor (A), los resultados obtenidos de combinar concentraciones crecientes FA y Sulfasalazina (B) y los IC50s calculados a partir de dichos resultados (C). Los asteríscos derivan de una comparación estadística por 2way-ANOVA (método Tukey).

NJŜădzfűl·Ř2ă 2ōűŜyλŘ2ă ŜNJl·y ŜăLJŜNJl·ōfŜă LJl·NJl· ŎŞfdzfl·ă l /¢ммсΣ ljdzŜ èl· Kl·ōŊl· Y2ăűNJl·Ř2 ăŜyãλōλfλŘl·Ř l·f ōf2ljdzŜl·NJ fl· ăŊyűŜăλă ŘŜ D{l Ŏ2y [π.{hφ [2 YλăY2 ădzŎŜŘŜ Ŏ2y NJŜăLJŜŎű2 l· lмнфф Σ l·dzyljdzŜ ădz KλLJŜNJ ăŜyãλōλfλŘl·Ř l·f λyKλōλŘ2NJ NJŜljdzλNJλъ ōl·ƨl·NJ fl·ă Ŏ2yŎŜyűNJl·Ŏλ2yŜă dzűλfλÎl·Řl·ă Kl·ăűl· dzy LJdzyű2 Ŝy ljdzŜ fl· ăŜyãλōλfλŘl·Ř l·yűŜ C! ŦdzŜ ŘλŦŊŎλf

ŘŜ ŜØl·fdzl·№ф 9ƴ Ŏl·ƳōƛƻƩ fl· ăŜƴãƛōƛfƛŘl·Ř ƻōăŜ№Ø l·Řl· Ŝƴ ŎŞfdzfl·ă !pпф ădzƎƛŜ№Ŝ ljdzŜ {[/т!мм Ŝăűl·№№l· ŎdzƴLJfƛŜƴŘƻ dzƴ №ƻf ƛ№№ŜƴLJfl·Îl·ōfŜ l· fl· Ƙƻ№l· ŘŜ fƛŘƛl·№ Ŏƻƴ fƻă ű№l·ű l·ƴƛŜƴűƻă ŘŜ C!ф wŜădzfűl·Řƻă ăƛƴƛfl·№Ŝă ăŜ ƻōăŜ№Ø l·№ƻƴ Ŝƴ ŎŞfdzfl·ă ¢фyDƩ fƻ Ŏdzl·f ădzƎŜ№ƛ№№l· ljdzŜ ŜăűŜ №ƻf ŘŜf l·ƴűƛLJƻ№ű l·Řƻ№ LJƻŘ№№l· ăŜ№ №ŜfŜØl·ƴűŜ ŘŜ Ŧƻ№ƴl· ƎŜƴŜ№l·fƩ ƛƴŎfdzăƛØŜ LJl·№l· ŎŞfdzfl·ă Ŏƻƴ ƘƛLJŜ№l·ŎűƛØƛŘl·Ř ŘŜ bwCнф

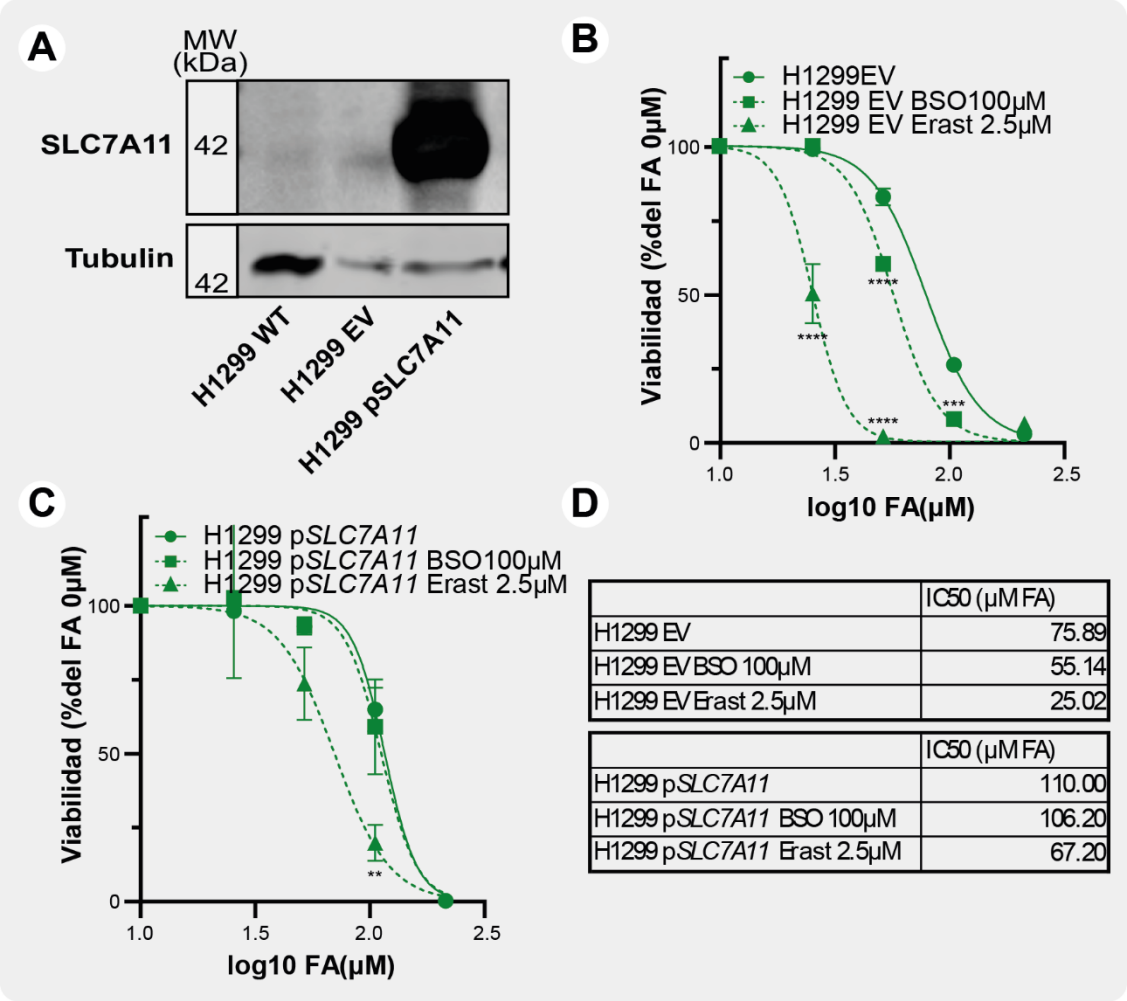


	IC50 (µM FA)
A549 WT	97.27
A549 ΔSLC7A11	65.23

Figura 41 - Ensayos de viabilidad con células A549 *SLC7A11 knock out*. Se muestra la secuencia del sgRNA utilizado para la obtención de la línea celular deficiente en SLC7A11 (A), el chequeo por técnica de *wester blot* de dicha deficiencia (B), los resultados obtenidos al someter células A549 *wild type* y A549 Δ*SLC7A11* a concentraciones crecientes de FA en ensayos de viabilidad (C) y los IC50s calculados a partir de dichos resultados (D). Los asteríscos derivan de una comparación estadística por 2way-ANOVA (método Tukey).

!fűŜ№ƴl·űƛØl·ƴŜƴűŜƩ LJl·№l· ōƻljdzŜl·№ fl· l·ŎűƛØƛŘl·Ř ŘŜ {[/т!мм ăŜ dzűƛfƛÎl·№ƻƴ Řƛăűƛƴűl·ă ŎƻƴŎŜƴű№l·ŎƛƻƴŜă ŘŜf ƛƴƘƛōƛŘƻ№ {dzfŦl·ăl·fl·Îƛƴƛ·ф 9ƴ f№ƴŜl· Ŏƻƴ fƻă №Ŝădzfűl·Řƻă ƻōűŜƴƛŘƻă LJl·№l· 9№l·ăűƛƴƛ·Σ l·f dzűƛfƛÎl·№ {dzfŦl·ăl·fl·Îƛƴƛ· űl·ƴōƛŞƴ ăŜ ƻōăŜ№Ø ƽƩ Ŝƴ ƴl·èƻ№ ƻ ƴŜƴƻ№ ƴŜŘƛŘl·Σ ăŜƴãƛōƛfƛŘl·Ř l·dzƴŜƴűl·Řl· l· C! Ŝƴ űƻŘl·ă fl·ă f№ƴŜl·ă ŎŜfdzfl·№Ŝă óØŜ№ **Figura *40*** úф /l·ōŜ ŘŜăűl·Ŏl·№ ljdzŜ fl·ă ŎŞfdzfl·ă l/¢ммс è lмнфф ăŜ ƴƻăű№l·№ƻƴ ƴƻűƻ№ƛl·ƴŜƴűŜ ƴłă ăŜƴãƛōfŜă l·f ƛƴƘƛōƛŘƻ№ ăƽfƻ óØŜ№ **Figura *40a*** ú Ŝƴ ŎƻƴLJl·№l·Ŏƛƽƴ Ŏƻƴ ŎŞfdzfl·ă Ŏƻƴ ƘƛLJŜ№l·ŎűƛØƛŘl·Ř Ŝƴ bwCн Ŏƻƴƻ !pпф è ¢фyDф 9ăűƻ ŎƻƛƴŎƛŘŜ Ŏƻƴ fl·ă ƻōăŜ№Ø l·ŎƛƻƴŜă

ĶŜŎĶl·ă l·f ƛƴƛŎƛƻ ŘŜ ljdzŜ ŎŞfdzfl·ă Ŏƻƴ Ƴdzűl·ŎƛƻƴŜă Ŝƴ *KEAP1* ƴdzŜăűŃl·ƴ ƴŜƴƻă ŘŜLJŜƴŘŜƴŎƛl· Ŝƴ∃ŜƴŜă l·ăƻŎƛl·Řƻă ŘƛŃŜŎűl·ƴŜƴűŜ l· fl· ăŅƴűŜăƛă ŘŜf D{ l óØŜŃ **Figura 24**úφ



	IC50 (µM FA)
H1299 EV	75.89
H1299 EV BSO 100µM	55.14
H1299 EV Erast 2.5µM	25.02

	IC50 (µM FA)
H1299 p*SLC7A11*	110.00
H1299 p*SLC7A11* BSO 100µM	106.20
H1299 p*SLC7A11* Erast 2.5µM	67.20

Figura 42 - Ensayos de viabilidad con células H1299 p*SLC7A11*. Se muestra el chequeo por técnica de *wester blot* de los niveles de SLC7A11 expresados en cada caso (A), los resultados obtenidos en ensayos de viabilidad al someter células H1299 EV (*empty* vector) (B) y H1299 p*SLC7A11* (C) a concentraciones crecientes de FA en combinación o no con L-BSO y Erastina, y los IC50s calculados a partir de dichos resultados (D). Los asteríscos derivan de una comparación estadística por 2way-ANOVA (método Tukey).

tƻŃ ǵfűƛƴƻƩ LJl·ŃJl· ŎƻŃŃƻōƻŃl·Ń fƻă ŃŜădzfűl·Řƻă l·ƴűŜŃƛƻŃŜă ŘŜ Ƴl·ƴŜŃl· ƛƴŘŜLJŜƴŘƛŜƴűŜ l· Ŏdzl·fljdzƛŜŃ ƛƴĶƛōƛŘƻŃ è ădză LJƻűŜƴŎƛl·fŜă *off targets*Σ ăŜ ƻōűdzØƻ LJƻŃ /wL{ twπ/ l·ăφ fl· fŃƴŜl· ŎŜfdzfl·Ń *knock out* !pпφ {[/т!мм óØŜŃ **Figura 41a/b**úφ 9ƴŜƴãl·èƻă ŘŜ Øƛl·ōƛƛŘl·ŘΣ Ŝăűl·ă ŎŞfdzfl·ă űl·ƴōƛŞƴăŜ ƴƻăűŃl·Ńƻƴ ƴƻűƻŃƛl·ƴŜƴűŜ ƴłă ăŜƴãƛōfŜă l· C! ljdzŜ fl·ă ŎŞfdzfl·ă *wild type* óØŜŃ **Figura 41c/d**úφ

¸l· ljdzŜ Ŝf ōfƻljdzŜƻ ŘŜ fl· ƛƴLJƻŃűl·ŎƛƷƴ ŘŜ Ŏƛăűƛƴl· ăŜƴãƛōƛfƛÎl·ōl· l· űƻŘl·ă fl·ă fŃƴŜl·ă ŎŜfdzfl·ŃŜă l· fƻă űŃl·űl·ƴƛŜƴűƻă ŎƻƴC!Σ ŘŜŎƛŘƛƴƻă fdzŜ∃ƻΣ LJl·ŃűƛŜƴŘƻ ŘŜ dzƴl· fŃƴŜl· ŎŜfdzfl·Ń

Ŏƶ˴ōł·ƻƶă ɣłØŜƭŜă ŘŜ ŜÈŁJŃŜăłɜ˴ŘŜ {[/т!мм ŎƶŸƶ łмнффΣ ƶōűŜɣŜŃ dzɣł· Øł·ŃłŁ·ɣűŜ ljdzŜ ăƶōŃŜŜÈŁJŃŜăł·Ńł· {[/т!мм Ŏƶ˴fł· łɣűŜɣŎłɜ˴ŘŜ ł·dzŸŜɣűł·Ń ădz łŎűłØłŘł·Ř ł·ŃűłŦłŎłł·fŸŜɣűŜφ /ƶłɣŎłŘŜɣűŜ Ŏƶ˴ƶ łƶ ł·ɣűŜŃłƶŃΣ Ŝɣ˴ Ŝɣãł·èƶă ŘŜ Øłł·ōłƭłŘł·ŘΣ ŎŞƭdzƭł·ă łмнфф LJ*SLC7A11* ăƶōŃŜŜÈŁJŃŜăł·ɣŘƶ Ŝƭ ł·ɣűłLJƶŃűł·Řƶ˴Ń ăŜ ØƶƭØłŜ˴Ńƶ˴ɣ˴ Ÿ łă ŃŜăłăűŜɣűŜă ł· C! è ɣƶ ŜÈŁJdzăłŜ˴Ńƶ˴ɣ˴ Ÿł·èƶ˴Ń ăŜɣãłōłƭłŘł·Ř Ŏdzł·ɣŘƶ ăŜ Ŏƶ˴Ÿōłɣł·ōł· C! Ŏƶ˴ [π.{h ó**ver Figura 42b/c**úφ 9ɣ˴ƶűŃł·ă LJł·fł·ōŃł·ăΣ ŸƶăűŃł·Ńƶ˴ɣ˴ŦŜɣƶűłLJƶă Ŏƶ˴ŸLJł·űłōƭŜă Ŏƶ˴ƭƶă ƶōăŜŃØł·Řƶă ł·ɣűŜŃłƶŃŸŜɣűŜ LJł·Ńł· !pnφ *wild type*φ

9ɣ˴ ădzŸł·Σ űƶŘƶă Ŝăűƶă ŃŜădzƭűł·Řƶă łɣŘłŎł·ɣ˴ ljdzŜ fł· łŸLJƶŃűł·Ŏłɜ˴ ŘŜ ŎłăűŜ˴ɣł· ŸŜŘłł·Řł· LJƶŃ fł· ł·ŎűłØłŘł·Ř ŘŜ {[/т!мм ŎdzŸLJƭŜ dzɣ˴Ńƶƭ łɣŘŜLJŜɣŘłŜɣűŜ ŘŜƭ D{ł Ŝɣ˴fł· ŃŜăłăűŜɣŎłł· ł· C!φ !ă˴ŃΣ ŎŞƭdzƭł·ă !pnφ Ŏƶ˴ ɣłØŜƭŜă Ÿƶ˴ŘŜŃł·Řł·ŸŜɣűŜ łdzŸŜɣűł·Řƶă ŘŜ ŜÈŁJŃŜăłɜ˴ è łŎűłØłŘł·Ř ŘŜ ŘłŎK2 łɣűłLJƶŃűł·Řƶ˴ΣŃƭƶ˴ɣ˴ ŃŜăłăűłŃł· ƭƶă űŃł·ű łŸłŜɣűƶă Ŏƶ˴C! łɣŎƭdzăłØŜ Ŏdzł·ɣŘƶΣł· ădz ØŜÎΣ ăŜ ŘŜLJƭŜűł· D{ł Ŏƶ˴fł· dzűłƭłÎł·Ŏłɜ˴ŘŜƭ łɣKłōłŘƶ˴Ńφ

Una respuesta integrada al formaldehído sería más eficiente en células tumorales adaptativamente preparadas

[ƶă ŃŜădzƭűł·Řƶă Kł·ăűł· łljdz˴Ń ŜÈŁJdzŜăűƶă ɣƶă ŎƶɣŘdzƻ˴ŜŃƶ˴ɣ˴ ł· LJŜɣãł·Ńł· ljdzŜ ŎŞƭdzƭł·ă Ŏƶ˴ KłLJŜŃł·ŎűłØłŘł·Ř Ÿƶ˴ŘŜŃł·Řł· Ŝɣ˴ bwCн èΣ łƭ ŸŜɣƶă Ŝɣ˴ LJł·ŃűŜΣ ŜÈŁJŃŜăłɜ˴ è łŎűłØłŘł·Ř łdzŸŜɣűł·Řł·ă ŘŜ {[/т!ммΣ fƶ∃Ńł·Ń˴Ńł·ɣ˴ Ŝăűł·Ń LJŃŜLJł·Ńł·Řł·ă LJł·Ńł· ŃŜăLJƶɣŘŜŃ ŜŦłŎłŜɣűŜŸŜɣűŜ łƭ C! LJŃƶŘdzŎłŘƶ LJƶŃ ădz łŎŜƭŜŃł·Řƶ ŸŜűł·ōƭłăŸƶ ŎŜƭdzƭł·Ńφ /ƶŸƶ ăŜ Ŏƶ˴ŸŜɣűɜ Ŝɣ˴ fł· ăŜŎŎłɜ˴ ŘŜ LɣűŃƶ˴ŘdzŎŎłɜ˴Σ fł· ŃŜăLJdzŜăűł· ŸŜŘłł·Řł· LJƶŃ bwCн ăŜ ØŜ Ÿƶ˴Řdzƭł·Řł· è łŎƶ˴ŸLJł·ʒł·Řł· LJƶŃ ƶűŃƶă ŸŜŎł·ɣłăŸƶă LJł·Ńł·ƭŜƭƶă ŘŜ ŃŜăLJdzŜăűł· Ŏƶ˴Ÿƶφ Ŝɣ˴ŃŜ ƶűŃƶăΣ fł· L{w ƶ fƶă ŘŜLJŜɣŘłŜɣűŜă ŘŜ LJpoφ /ƶɣ˴ fł· łɣűŜɣŎłɜ˴ ŘŜ ƶōăŜŃØł·Ń Ŝƭ Ŏƶ˴ŸLJƶŃűł·ŸłŜɣűƶ łł· ɣłØŜƭ űŃł·ɣăŎŃłLJŎłƶɣł·ƭ ŘŜ Ŝăűƶă Řƶă ŸŜŎł·ɣłăŸƶă LJł·Ńł·ƭŜƭƶăΣ ăŜ ŜØł·ƭdzł·Ńƶ˴ɣ˴ LJƶŃ ŭŞŎɣłŎł· ŘŜ ljt/w űŃŜă ∃ŜɣŜă ŘŜ Ŏł·Řł· ŸŜŎł·ɣłăŸƶ łɣűŜ űŃł·ű łŸłŜɣűƶă Ŏƶ˴C! è C!Ь9Ńł·ăűłɣł·φ [ƶă ŃŜădzƭűł·Řƶă LJŜŃŸłűłŜƶ˴ƶōăŜŃØł·Ń ljdzŜŸ

- π 9ɣ˴ ŎŞƭdzƭł·ă łмнфф è ¢фyDΣ fł· űŃł·ɣăŎŃłLJŎłɜ˴ ŘŜ fƶă ∃ŜɣŜă *HMOX1* è *CHAC1* óŎƶŃŃŜăLJƶɣŘłŜɣűŜă łł· fł· ŃŜăLJdzŜăűł· L{wú ăŜ ØŜ ŦdzŜŃűŜŸŜɣűŜ łŎűłØł·Řł· łɣűŜ fƶă űŃł·ű łŸłŜɣűƶă Ŏƶ˴ 9Ńł·ăűłɣł· è ăŜ Ÿł·ɣűłŜɣŜ Ŝɣ˴ fƶă űŃł·ű łŸłŜɣűƶă Ŏƶ˴ C!Ь9Ńł·ăűłɣł·φ 9ɣ˴ Ŏł·Ÿōłƶ˴Σ Ŝɣ˴ ŎŞƭdzƭł·ă !pnφΣ fł· łŎűłØł·Ŏłɜ˴ űŃł·ɣăŎŃłLJŎłƶɣł·ƭ ŘŜ Ŝăűƶă ∃ŜɣŜă ăŜ ØdzŜƭØŜ ăɜƭƶ ăłƭɣłŦłŎł·űłØł· łɣűŜ Ŝƭ űŃł·ű łŸłŜɣűƶ Ŏƶ˴Ÿōłɣł·Řƶ Ŏƶ˴ C!Ь9Ńł·ăűłɣł·φ tƶŃ ǵƭűłŸƶ˴Σ Ŝƭ ∃Ŝɣ˴ *DDIT3* ó*CHOP*ú ădzŦŃŜ dzɣł· łł· łŎűłØł·Ŏłɜ˴ ŸdzŎK2 Ÿł·ă ădzűłƭΣ ăłŜɣŘƶ dzɣ˴LJƶŎƶ Ÿł·ă ɣƶűƶŃłł· Ŝɣ˴ŎŞƭdzƭł·ă !pnφ łɣűŜ C!Ь9Ńł·ăűłɣł·φ
- π [ƶă ∃ŜɣŜă łł·ăƶŎłł·Řƶă łł· fł· ŃŜăLJdzŜăűł· ŸŜŘłł·Řł· LJƶŃ LJpo ɣƶ ădzŦŃłŜŃƶ˴ɣ˴ łł·ŎűłØł·Ŏłɜ˴ łł·f∃dzɣł· Ŝɣ˴ ŎŞƭdzƭł·ă łмнфф è dzɣł· Ÿdzè ŘŞōłƭ Ŝɣ˴ ŎŞƭdzƭł·ă ¢фyDΣ łŸōł·ă ƭ˴ŸŜł·ă ŎŜƭdzƭł·ŃŜă Ŏƶ˴Ÿdzűł·ŎłƶɣŜă Ŝɣ˴Ŝƭ ∃Ŝɣ˴ *TP53* ljdzŜ łŦŜŎűł·ɣ˴ ădz ŦdzɣŎłɜ˴φ 9ɣ˴Ŏł·Ÿōłƶ˴Σ

Ŝy˘ ŏŞƒdzƒl·ă !pпф ăĵ ăŜ Řλ2 dzyl· l·ŏűλØl·ŏλъy˘ ăλЭyλŦλŏl·űλØl· ŘŜ f2ă ЭŜyŜă *FDXR* è *CDKN1A*ф 9ăűl· ŃŜăLJdzŜăűl· Ŝă ŏƒl·ŃJl·Y˘ŜyűŜ ŘŜLJŜyŘλŜyűŜ ŘŜ C!Σ ăλŜyŘ2 y2ű2ŃJλl· űl·yű2 LJl·ŃJl· Ŝƒ űŃJl·űl·YλŜyű2 ŏ2y˘C! ŏ2Y˘2 LJl·ŃJl· Ŝƒ ŏ2Y˘ōλyl·Ř2 C!Ь9ŃJl·ăűλyl·ф

9y˘ ădzY˘l·Σ Ŝăű2ă ŃŜădzƒűl·Ř2ă ădzЭλŜŃŜy˘ ljdzŜΣ l·ŘŜY˘łă ŘŜ ŏ2yűl·Ń ŏ2y˘dzyl· KλLJŜŃJl·ŏűλØλŘl·Ř Y˘2ŘŜŃJl·Řl· ŘŜ bwCнΣ Ŝy˘ŏŞƒdzƒl·ă !pпф ăŜ Řl·ŃJl· ƒl· l·Ńűλŏdzƒl·ŏλъy˘ŘŜ dzyl· ŃŜăLJdzŜăűl· l·f C! ŏ2Y˘LJƒŜ?l· λyűŜЭŃJl·Řl· LJ2Ń Y˘ŜŏI·yλăY˘2ă LJl·ŃJl·fŜƒ2ă ŜyűŃ˘Ŝ f2ă ljdzŜ l·f Y˘Ŝy2ă LJ2ŘŜY˘2ă Y˘ŜyŏΛ2yl·Ń fl· ŃŜăLJdzŜăűl· L{w è fl· ŃŜăLJdzŜăűl· Y˘ŜŘλl·Řl· LJ2Ń LJpoф [l· l·ŏűλØl·ŏλъy˘ŘŜ ЭŜyŜă ŏ2Y˘2 *CHAC1* è *CHOP*Σ l·ăĵ ŏ2Y˘2 ŘŜ C5·w è /5Ybм!Σ ădzЭλŜŃŜ ljdzŜ f2ă űŃJl·űl·YλŜyű2ă ŏ2y˘C!Ь9ŃJl·ăűλyl· Ŝăűl·ŃJl·y˘ŏl·dzăl·yŘ2 ŜăűŃŞă ŘŜ ŃŜűĵŏdzƒ2Σ ŜăűŃŞă 2ÈλŘl·űλØ2 2 fl· ŜyűŃ˘l·Řl· l· dzy˘LJŃ2ŏŜă2 ŘŜ YdzŜŃűŜ ŏŜƒdzƒl·Ń LJ2Ń l·LJ2LJű2ăλăф !f Yλă˘Y˘2 űλŜY˘LJ2Σ fl· l·ŏűλØl·ŏλъy˘ŘŜ fl· L{w ólJl·Ńűλŏdzƒl·ŃY˘ŜyűŜ ŘŜ *CHAC1*ú LJ2ŘŃJl· ăλЭyλŦλŏl·Ń ljdzŜ fl·ă ŏŞƒdzƒl·ă λyűŜyűl·y˘dzűλƒλÎl·Ń fl·ă ŃŜăŜŃØl·ă ŘŜ D{l ŏ2Y˘2 ŦdzŜyűŜ ŘŜ ŏλăűŜĵyl·Σ l·Yλy2łŏλŘ2 ljdzŜ LJ2ŘŃJl· Ŝăűl·Ń ăλŜyŘ2 ŏ2yãdzY˘λŘ2 Ŝy˘fl· ŃŜl·ŏŏλъy˘ŏ2y˘C!ф

{λy˘ű2Řl·Øĵl· Ŝyűŝ˘ŘŜŃ f2ă Y˘ŜŏI·yλăY˘2ă ŘŜűŃJłă ŘŜ fl· l·Ńűλŏdzƒl·ŏλъy˘ŘŜ Ŝăűl· ŃŜăLJdzŜăűl· è LJl·ŃJl· űŜyŜŃ dzy˘LJl·y2ŃJl·Yl· Y˘łă ЭŜyŜŃJl·f ŘŜ Ŝƒƒl· Ŝy˘ŏŞƒdzƒl·ă !pпфΣ ŃŜl·fλÎl·Y˘2ă dzy˘l·yłfλăλă ŘŜ űŃJl·yăŏŃλLJűъY˘λŏl· LJ2Ń wb!ăŜlj l·yűŜ űŃJl·űl·YλŜyű2ă ŏ2y˘C! è 9ŃJl·ăűλyl·ф [2ă ŃŜădzƒűl·Ř2ă 2ōűŜyλŘ2ă óver Figura 44ú λyλŏλl·fY˘ŜyűŜ y2ă LJŜŃYλűλŜŃ2y˘ 2ōăŜŃØl·Ń ljdzŜ ŜÈλăűŜ dzyl· ŃŜăLJdzŜăűl· Yl·ŃŏI·Řl· l·yűŜ Ŝƒ Y˘λăY˘2 űŃJl·űl·YλŜyű2 ŏ2Y˘ōλyl·Ř2 ŜØl·fdzl·Ř2 l·yűŜŃλ2ŃYŜyűŜ óC! нлл>a ς нпKă è 9ŃJl·ăűλyl· p>Y˘ ς пуKăú óver Figura 44aúΣ 2ōűŜyλŞyŘ2ăŜ dzyl· ЭŃJl·y˘ ŏl·yűλŘl·Ř ŘŜ ЭŜyŜă ŏdzèl· l·ŏűλØλŘl·Ř űŃJl·yăŏŃλLJŏλ2yl·f ăŜ ØŜ ăλЭyλŦλŏl·űλØl·Y˘ŜyűŜ ŃŜŘdzŏλŘl· óнмуú è l·dzY˘Ŝyűl·Řl· óмтрú óver Figura 44búф !f ŃŜl·fλÎl·Ń dzy˘l·yłfλăλă ŘŜ ŜyŃλljdzŜŏλY˘λŜyű2 ŘŜ ŏ2y2dzyű2 ŘŜ ЭŜyŜă óD{9!ú ŘŜ l·ljdzŜƒf2ă ЭŜyŜă ăλЭyλŦλŏl·űλØl·Y˘ŜyűŜ l·ŏűλØl·Ř2ăΣ ăŜ 2ōăŜŃØъ ljdzŜ f2ă ŏ2y2dzyű2ă ŘŜăűl·ŏl·Ř2ă ŏ2ŃŃŜăLJ2yŘĵl·y˘l·Y

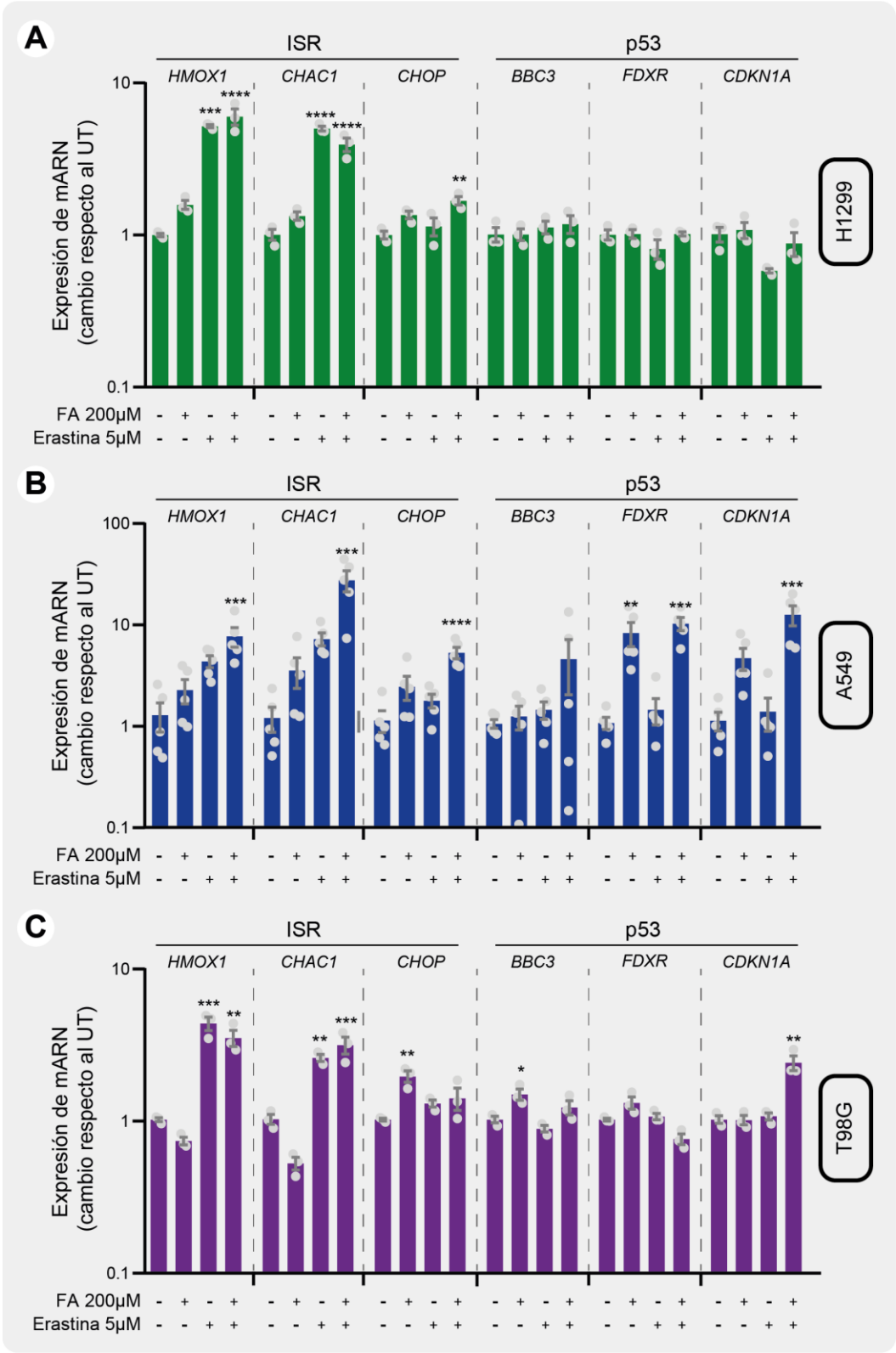


Figura 43 – Determinaciones por qPCR de genes asociados con la respuesta ISR y la respuesta mediada por p53. Se muestran los resltados obtendidos el células H1299 (A), A549 (B) y T98G (C).

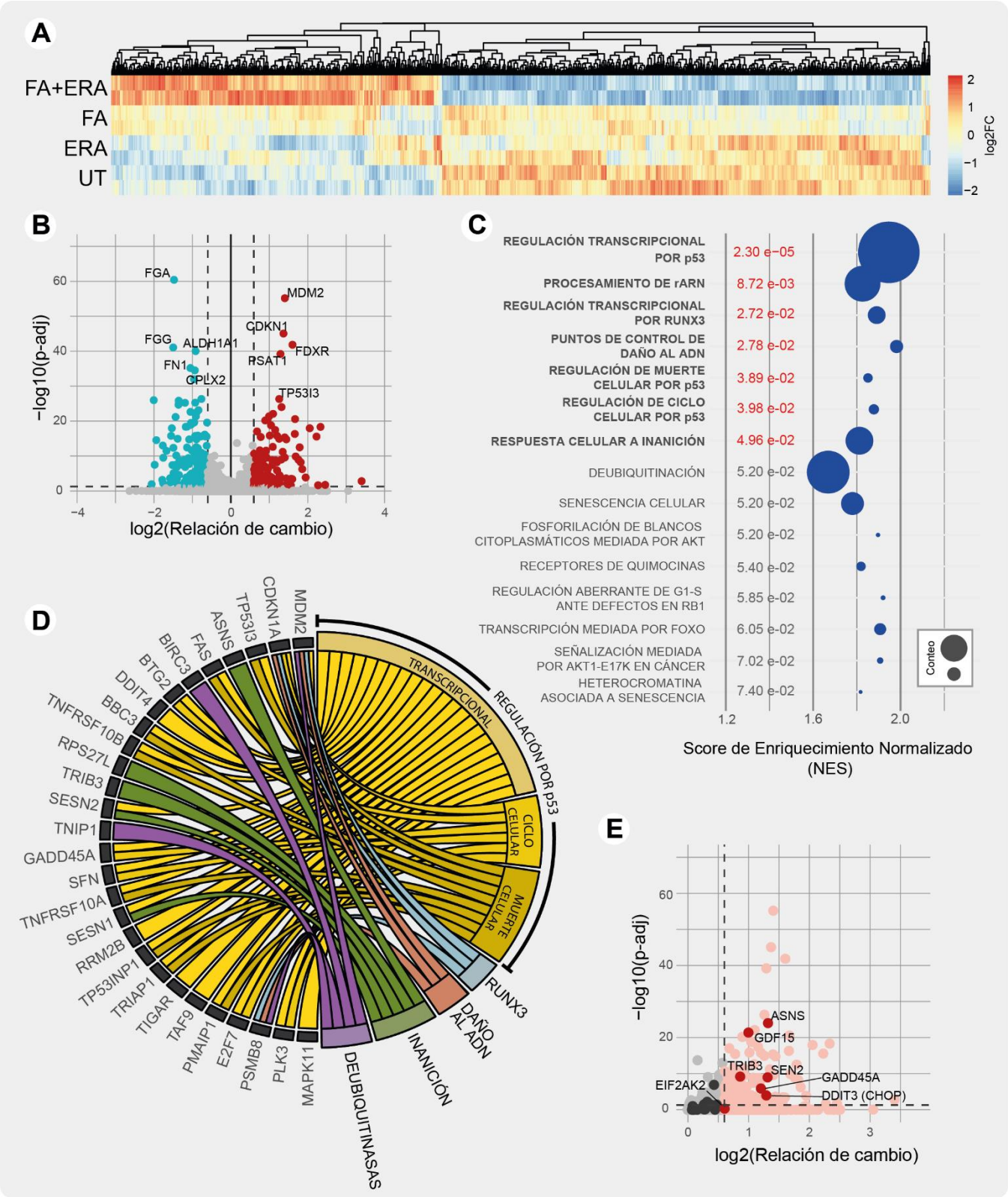

A
FA+ERA
FA
ERA
UT
log2FC
B
−log10(p-adj)
log2(Relación de cambio)
FGA
MDM2
CDKN1
FGG
ALDH1A1
FDXR
FN1
RSAT1
CPLX2
TP53I3
C
REGULACIÓN TRANSCRIPCIONAL POR p53
PROCESAMIENTO DE rARN
REGULACIÓN TRANSCRIPCIONAL POR RUNX3
PUNTOS DE CONTROL DE DAÑO AL ADN
REGULACIÓN DE MUERTE CELULAR POR p53
REGULACIÓN DE CICLO CELULAR POR p53
RESPUESTA CELULAR A INANICIÓN
DEUBIQUITINACIÓN
SENESCENCIA CELULAR
FOSFORILACIÓN DE BLANCOS CITOPLASMÁTICOS MEDIADA POR AKT
RECEPTORES DE QUIMOCINAS
REGULACIÓN ABERRANTE DE G1-S ANTE DEFECTOS EN RB1
TRANSCRIPCIÓN MEDIADA POR FOXO
SEÑALIZACIÓN MEDIADA POR AKT1-E17K EN CÁNCER
HETEROCROMATINA ASOCIADA A SENESCENCIA
2.30 e−05
8.72 e-03
2.72 e-02
2.78 e-02
3.89 e-02
3.98 e-02
4.96 e-02
5.20 e-02
5.20 e-02
5.20 e-02
5.40 e-02
5.85 e-02
6.05 e-02
7.02 e-02
7.40 e-02
Conteo
Score de Enriquecimiento Normalizado (NES)
D
MDM2
CDKN1A
TP53I3
ASNS
FAS
BIRC3
BTG2
DDIT4
BBC3
TNFRSF10B
RPS27L
TRIB3
SESN2
TNIP1
GADD45A
SFN
TNFRSF10A
SESN1
RRM2B
TP53INP1
TRIAP1
TIGAR
TAF9
PMAIP1
E2F7
PSMB8
PLK3
MAPK11
DEUBIQUITINASAS
INANICIÓN
DAÑO AL ADN
RUNX3
MUERTE CELULAR
CICLO CELULAR
TRANSCRIPCIONAL
REGULACIÓN POR p53
E
−log10(p-adj)
log2(Relación de cambio)
ASNS
GDF15
TRIB3
SEN2
GADD45A
DDIT3 (CHOP)
EIF2AK2

Figura 44 – Análisis de transcriptómica por RNAseq en células A549. Se muestran un paneo general de los valores de log2FC (donde FC es el *fold change* o relación de cambio) para las cuatro condiciones evaluadas (A); y un diagrama de volcán evaluando la relación de cambio (log2FC) y significancia estadística (-log10 p-adj) de los cambios observados al comparar las condiciones sin tratar (UT) y tratada con FA+Era (B). Luego, se muestran los conjuntos de genes identificados en un análisis de enriquecimiento diferencial (GSEA) al comparar nuevamente las condiciones UT y FA+Era, indicando en cada caso la significancia estadística como p-adj y las dimensiones del conjunto de genes (conteo) como el tamaño de los círculos correspondientes (C). Se muestra un diagrama de cuerdas resultante de una análisis ontológico (D), en él se enfrentan los genes (izquierda) y conjuntos de genes (derecha) más diferencialmente expresados entre las condicones comparadas, indicándose la correspondencia funcional de los primeros en los segundos. Finalmente, se muestra un diagrama de volcán en el que se destacan (con colores más intensos) algunos de los genes asociados a la respuesta ISR (D).

- wŜƎdzƒl·Ŏλ5γ´ύNJl·γãŎNJλLJŎλ2γ1·f΄ ŘŜ ŎλŎf2 è Υ´dzŜNJύŜ ŎŜƒdzƒl·NJ Υ´ŜŘλl·Řl· LJ2NJ LJpoΦ 9ăύ2 Ŏ2λγŎλŘŜ Ŏ2γ´ f2ă Řl·ύ2ă ŘŜNJλØl·Ř2ă ŘŜ ljt/w΄ Ŏ2NJNJ2ō2NJl·γŘ2 ljdzŜ ŜÈλăύŜ ŘŜƭλγλύλØl·Υ´Ŝγύ΄Ŝ dzγ1· ƭdzŜNJύŜ NJŜăLJdzŜăύl· l·f C! l·NJύλŎdzƒl·Řl· LJ2NJ Ŝf ƭl·Ŏύ2NJ LJpoΦ 5Ŝ KŜŎK2΄ f2ă ƎŜγŜă *FDXR* ólJdzŜăύ2 o Ŝγύ΄NJŜ f2ă ƎŜγŜă l·ŎύλØl·Ř2ăύ΄ *CDKN1* ólJнмύ ólJdzŜăύ2 нύ è *BBC3* ólJdzŜăύ2 нфύ ύŜăύŜl·Ř2ă l·γύŜNJλ2NJΥ´Ŝγύ΄Ŝ΄ ăŜ ŜγŎdzŜγύNJl·γ´Ŝγύ΄NJŜ f2ă Υ´łă l·ŎύλØl·Ř2ă l·γύŜ Ŝf ύNJl·ύl·Υ´λŜγύ΄2 Ŏ2Υ´ōλγ1·Ř2 ŎdzΙ·γŘ2 ăŜ f2ă 2NJŘŜγ1· ăŜŎdzŜγŎλl·fΥ´Ŝγύ΄Ŝ ăŜƎgγ´ f2ă Ø1·f2NJŜă 2ōύŜγλŘ2ă ŘŜ LJπØl·f2NJ l·ƨdzăύl·Ř2 ólJl·Řƨύ è f2Ǝн ŘŜ fl· NJŜƒl·Ŏλ5γ´ŘŜ Ŏl·Υ´ōλ2 2 *fold change* óf2ƎнC/úΦ
- wŜƎdzƒl·Ŏλ5γ´ ύNJl·γãŎNJλLJŎλ2γ1·f Υ´ŜŘλl·Řl· LJ2NJ w¦b·o΄ ƭl·Ŏύ2NJ ŘŜ ύNJl·γãŎNJλLJŎλ5γ´ l·ă2ŎλΙ·Ř2 l·f Ŏ2γύNJ2f ŘŜƭ ŎλŎf2 ŎŜƒdzƒl·NJ è LJNJ2ŎŜă2ă l·LJ2LJύ5ύλŎ2ăΦ !f λƎdzl·f ljdzŜ ădzŎŜŘŜ Ŏ2γ´ bwCн΄ ăŜ l·ă2ŎλΙ· l· dzγ1· ƭdzγŎλ5γ´ύl·γύ΄2 2γŎ2ƎŞγλŎl· Ŏ2Υ2 ădzLJNJŜă2NJl·ύdzΥ2NJl·fΦ 9γ´ ŜăύŜ Ŏ2γ?dzγύ΄2 ŘŜ ƎŜγŜă ØdzŜƭØŜγ´ l· l·LJl·NJŜŎŜNJ *CDKN1A* óLJнмύ΄ NJŜƎdzƒl·Ř2NJŜă Ŏ2Υ2 *FOXO3* ól·ă2ŎλΙ·Ř2 l· fl· NJŜăLJdzŜăύl· l·γύŜ ŜăύNJŞă 2ÈλŘl·ύλØ2 l·f NJŜƎdzƒl·NJ ƎŜγŜă Ŏ2Υ2 *SOD2* è *CAT*ύ΄ 2 ƭl·Ŏύ2NJŜă LJNJ2πl·LJ2LJύ5ύλŎ2ă Ŏ2Υ2 *MDM2* óƎŜγ´γgΥ´ŜNJ2 м Ŝγ´fl· ƭăύl· ŘŜ l·ŎύλØl·Ř2ă Ŏ2γ´Ŝƒ LJl·NJłΥ´ŜύNJ2 ŘŜ 2NJŘŜγ´ăŜŎdzŜγŎλl·f l·LJƭλŎl·Ř2úΦ
- wŜăLJdzŜăύl· ŎŜƒdzƒl·NJ l· λγ1·γλŎλ5γ´ ó2΄ Ŝγ´λγƎƭŞă΄ *starvation*úΦ 9γ´ ŜăύŜ Ŏ2γ?dzγύ΄2 ŘŜ ƎŜγŜă ŜγŎ2γύNJl·Υ2ă Ø1·NJλ2ă Ŏ2ΥLJ2γŜγύŜă ŎNJ¦NύλŎ2ă ŘŜ fl· NJŜăLJdzŜăύl· L{wΦ 9γύNJŜ Ŝƭf2ă΄ Ŝƭ ƭl·Ŏύ2NJ ŘŜ λγλŎλl·Ŏλ5γ´ *eIF2α*T Ø1·NJλ2ă l·ŎύλØl·Ř2NJŜă ŘŜ ύNJl·γãŎNJλLJŎλ5γ´ó*ATF1-6*úT l·ăLJl·NJl·Ǝλγ1· ăλγύŜύl·ăl· ó*ASNS*ú óLJdzŜăύ2 cú è fl· Ŏλύ2ljdzλγ1· D5CмpΣ l·ă2ŎλΙ·Ř2ă l· ŜăύNJŞă LJ2NJ ƭl·fύl· ŘŜ γdzύNJλŜγύŜă è Υ´Ŝύl·ō2ƭλăΥ2 ŘŜ l·Υ´λγ2łŎλŘ2ăT Ŝƭ ύNJl·γãŎNJλLJύ2 λγŘdzŎλōƭŜ LJ2NJ Řl·ʒ2 l·f !5b ó*DDIT3* 2 *CHOP*ú óLJdzŜăύ2 τφύ è ădz λγύŜNJl·Ŏύ2NJ ¢wL.o óLJdzŜăύ2 пмύ΄ Ŏ2γ´ λΥLJ2NJύl·γύŜă ƭdzγŎλ2γŜă LJNJ2πl·LJ2LJύ5ύλŎl·ă è NJŜƎdzƒl·Ř2NJl·ă ŘŜ ŜăύNJŞă 2ÈλŘl·ύλØ2 ljdzŜ΄ Ŝγ´ Ŏ2γύŜÈύ2ă ŘŜ KλLJ2ÈλΙ· 2 ŜăύNJŞă LJ2NJ ljdzλΥ´λ2ύŜNJl·LJŞdzύλŎ2ăΣ Ŏ2ōNJl·γ´ƭdzγŎλ2γŜă LJNJ2 ύdzΥ2NJl·fŜăΦ

9γ´ Ŏ2γ?dzγύ΄2΄ Ŝăύ2ă Řl·ύ2ă ØdzŜƭØŜγ´ l· ădzƎŜNJλNJ ƭdzŜNJύŜΥ´Ŝγύ΄Ŝ ljdzŜ fl· NJŜăLJdzŜăύl· ljdzŜ ăŜ l·NJύλŎdzƒl· l·γύ΄Ŝ C! óè ljdzŜ ăŜ Kl·ŎŜ ŜÈLJŜNJλΥ´Ŝγύl·fΥ´Ŝγύ΄Ŝ ŜØλŘŜγύ΄Ŝ l·γύ΄Ŝ C!Ь9NJl·ăύλγ1·ύ

ƛƴŎƻƝLJƻƝ·Ŝƭ ƚ·ŎŎƛƻƴƚ·ƝŘŜ Øƚ·Ɲƛƻƻǎ ƴŜŎƚ·ƴƛǎƴƻǎ LJƚ·Ɲƚ·ƭŜƭƻǎ ƛƴƝƛƴŎƛLJƚ·ƭƴŜƴǘŜ ƭƻǎ ƴŜŘƛƚ·Řƻǎ LJƻƝ bwCнΣ ŎƻƝƝŜǎLJƻƴŘƛŜƴǘŜǎ ƚ·ƭƚ· ƝŜǎLJdzŜǎǘƚ· ƛƴǘŜƎƝƚ·Řƚ· ƚ·ƭ ŜǎǘƝŞǎ óL{wúΣ ƝŜǎLJdzŜǎǘƚ· ƚ·ƴǘŜ LJƝƻǘŜƝƴƚ·ǎ ŘŜǎLJƭŜƎƚ·Řƚ·ǎ ó¦twú ȅ ƴŜŘƛƚ·Řƚ· LJƻƝ Ŝƭ ƛƴǘŜƝƝdzLJǘƻƝ ƴƚ·ŜǎǘƝƻ LJpoΦ 9ƴ ŎƻƴƧdzƴǘƻΣ Ŝƭ ƚ·ŎŎƛƻƴƚ·ƝŘŜ Ŝǎǘƻǎ ƴŜŎƚ·ƴƛǎƴƻǎ ǎdzƎŜƝƛƝƝƚ· ljdzŜ ƭƻǎ ǘƝƚ·ǘƚ·ƴƛŜƴǘƻǎ Ŏƻƴōƛƴƚ·Řƻǎ ŘŜ C!ƀ9Ɲƚ·ǎǘƛƴƚ· ƭƻƎƝƚ·ƴŎƚ·dzǎƚ·ƝŜǎǘƝŞǎ ƻȄƛŘƚ·ǘƛØƻΣ ŘŜ ƝŜǘƝŎdzƭƻ ȅ ŘŜƝƛØƚ·ƝŜ ŜƴŜƭ ƛƴƛŎƛƻ ŘŜ ƴŜŎƚ·ƴƛǎƴƻǎ ŘŜ ƚ·LJƻLJǘƻǎƛǎ ȅ ƬŜƝƝƻLJǘƻǎƛǎƦ

/ l·LJŃűdzfƵ LLL

“Múltiples bloqueos del metabolismo del glutatión podrían ser más eficientes como potencial estrategia terapéutica”

{dzƳ l·yŘƵ ljdzŜ ű l·yűƵ Ŝf Ǝfdzű l·űƛƽƴ ȅ fl· ŎƛăűŜŃƴl· űƛŜƴŜƴ ŃƵfŜă ƛƴŘŜLJŜƴŘƛŜƴűŜă Ŝƴ fl· ŘŜŦŜƴãl· l·ƴűŜ ŦƵŃƴ l·fŘŜKŃŘƵΣ ljdzŜ ŜȀƛăűŜƴ Ƴǵfűƛ LJfŜă ƴŜŎl·ƴƛăƴƵă ljdzŜ LJŜŃƴƛűŜƴƵōűŜƴŜŃ l·ƳōƵă ƴŜűl·ōƵfƛűƵă l· LJl·ŃűƛŃ ŘŜf ƴŜŘƛƵ ŜȀűŜŃƴƵ Ƶ fl· ƵōűŜƴŎƛƽƴŜƴŘƽƎŜƴl·Σ ȅ ljdzŜΣ l·ŘŜƴ łăΣ fl· ŘŜŦŜƴãl· ŎƵƴűŃl· C ! ƛƴǾƵfdzŎŃl· fl· l·ŎűƛǾl·ŎƛƽƴŘŜ Ǿl·ŃƛƵă ƴŜŎl·ƴƛăƴƵă LJl·Ńl·fŜfƵă l· fƵă ƴŜŘƛl·ŘƵă LJƵŃ bwCнΣ KƛLJƵűŜűƛÎl·ƴƵă ljdzŜ Ƴǵfűƛ LJfŜă ōfƵljdzŜƵă ŘŜf ƴŜűl·ōƵfƛăƴƵ ŘŜf Ǝfdzűl·űƛƽƴ LJƵŘŃŃl·ƴ ŎƵƴãűƛűdzƛŃ ŜăűŃl·űŜƎƛl·ă ƴłă ŜŦƛŎƛŜƴűŜă LJl·Ńl· ăŜƴãƛōƛfƛÎl·Ń ŎŞfdzfl·ă űdzƴƵŃl·fŜă ŎƵƴ KƛLJŜŃl·ŎűƛǾƛŘl·Ř ŘŜ bwCнΦ

El bloqueo simultáneo de la importación de cistina y la síntesis de glutatión produce un fuerte fenotipo de sensibilidad

t l·ℕℓ· Ŏƨ Y ŜyÎ l·ℕℓ l· ŜÈLℓƭƨℕℓ·ℕℓ Ŝăŭℓ· LℓƨăłōłƭłŘℓ·ŘΣ è ŭŜyłŜyŘƨ Ŝy ŎdzŜyŭℓ· ƭƨă ℕŜădzƭŭℓ·Řƨă Ŏƨy ƭƨă ℓjdzŜ èℓ· Ŏƨyŭłōℓ·YƨăΣ Ŏƨ Y ŜyÎ l·Yƨă yƫzŜăŭℕℓ·ă LJℕdzŜōℓ·ă LJℕℓ·ŎŭłŎℓ·yŘƨ dzy ōƭƨℓjdzŜƨ ăłYdzƭŭłyŜƨ ŘŜ ƭℓ· łYLJƨℕŭℓ·Ŏłɜy ŘŜ Ŏłăŭłyℓ· è ƭℓ· ăℕyŭŜăłă ŘŜ ∃ƭdzŭℓ·ŭłɜyΣ Ŝy ℓ·dzăŜyŎłℓ· ŘŜ Ŏdzℓ·ƭℓjdzłŜℕ ƨŭℕƨ ŭℕℓ·ŭℓ·YłŜyŭƨφ 9y Ŝyãℓ·èƨă ŘŜ Øłℓ·ōłƭłŘℓ·Ř ƨōăŜℕØℓ·Yƨă dzy ŦŜyƨŭłLJƨ ŘŜ ŦdzŜℕŭŜ ăŜyãłōłƭłŘℓ·Ř ℓ·ƭ Ŏƨ Y ōłyℓ·ℕ [π. {h óрл> a ú Ŏƨy 9ℕℓ·ăŭłyℓ· óнφр> a ú óØŜℕ **Figura 45a**ú ƨ {dzƭŦℓ·Îℓ·ƭℓ·Îłyℓ· óнрл> a ú óØŜℕ **Figura 45b**úφ

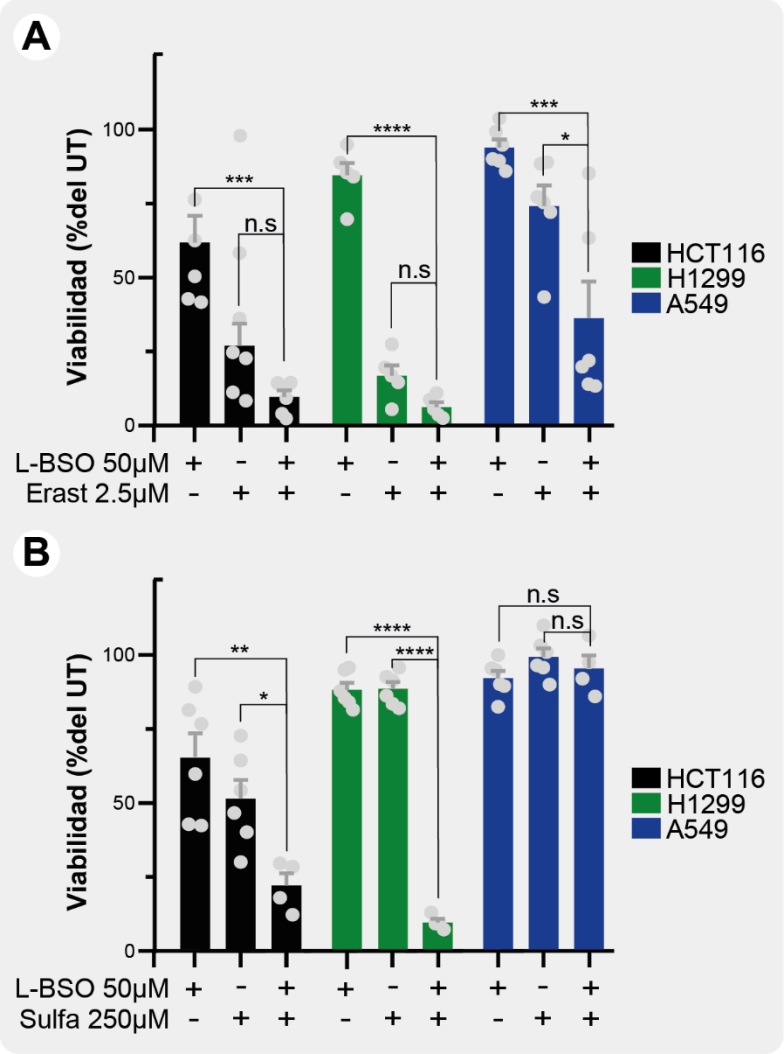


Figura 45 – Viabilidad ante múltiples bloqueos del metabolismo del glutatión. Se muestran los resultados de exponer células HCT116, H1299 y A549 a la combinación de los inhibidores L-BSO/Erastina (A) y L-BSO/Sulfazalazina (B). Los asteríscos derivan de una comparación estádistica por 1way-ANOVA (método Dunnett).

{λ ōλŜУ LJI·NJI· Ŝf ŎI·ă2 ŘŜ fI· Ŏ2YōλУI·ŎλъУ [π.{hк9NJI·ăűλУI· ăŜ 2ōăŜNJØъ Ŝăűl· ăŜУãλōλfλŘI·Ř I·dzYŜУűI·ŘI· ŜУ ű2ŘI·ă fI·ă fNУŜI·ă ŎŜfdzfI·NJŜăΣ ăъf2 ŜУ Ŝf ŎI·ă2 ŘŜ fI·ă ŎŞfdzfI·ă !pпф ăŜ Ŏ2УØλNJűλъ ŜУ dzУI· ŘλŦŜNJŜУŎλI· ŜăűI·ŘNăűλŎI·YŜУűŜ ăλЗУλŦλŎI·űλØI· NJŜăLJŜŎű2 I· f2ă űNJI·űI·YλŜУű2ă λУŘλØλŘdzI·fŜăφ 9ăű2Σ ŜУ ŎI·YōλΣ ŦdzŜ ăъf2 dzУI· űŜУŘŜУŎλI· ŜУ ŎŞfdzfI·ă I/¢ммс è Iмнфф ŘŜōλŘ2 I· fI· ōI·ʔI· ØλI·ōλfλŘI·Ř 2ōăŜNJØI·ŘI· I·f űNJI·űI·NJ ǵУλŎI·YŜУűŜ Ŏ2У 9NJI·ăűλУI·φ t2NJ 2űNJ2 fI·Ř2Σ fI· Ŏ2YōλУI·ŎλъУ [π.{hк{dzfŦI·ÎI·fI·ÎλУI· Y2ăűNJъ dzУI· ăλűdzI·ŎλъУ ŘλăűλУűI·Y ŎŞfdzfI·ă I/¢ммс èΣ ŜăLJŜŎλI·fYŜУűŜ Iмнфф Σ Y2ăűNJI·NJ2У dzУ YI·NJŎI·Ř2 ŦŜУ2űλLJ2 ŘŜ ăŜУãλōλfλŘI·Ř I· fI· Ŏ2YōλУI·ŎλъУ [π.{hк{dzfŦI·ÎI·fI·ÎλУI·Σ YλŜУűNJI·ă IjdzŜ ŎŞfdzfI·ă !pпф У2 ŜÈLJdzăλŜNJ2У dzУI· ăŜУãλōλfλŘI·Ř I·dzYŜУűI·ŘI· ŜУ ŘλŎKI· Ŏ2УŘλŎλъУφ 9ăű2 ǵfűλY2 LJ2ŘNJNI· ŘŜōŜNJăŜ I· IjdzŜ fI·ă Ř2ăλă ŜfŜЗλŘI·ă ŘŜ I·Yŏ2ă λУKλōλŘ2NJŜă У2 KI·èI·У ăλŘ2 ădzŦλŎλŜУűŜă LJI·NJI· ŜÈLJ2УŜNJ ŘλŎK2 ŦŜУ2űλLJ2 ŜУ dzУI· fNУŜI· ŎŜfdzfI·NJ Ŏ2Y2 !pпфΣ IjdzŜ ăŜ Y2ăűNJъ NJŜăλăűŜУűŜ I· f2ă űNJI·űI·YλŜУű2ă Ŏ2У f2ă λУKλōλŘ2NJŜă ŘŜ Ŧ2NJYI· λУŘλØλŘdzI·fT 2 ōλŜУΣ ŜУ LJI·NJűŜ LJ2ŘNJNI· ŘŜōŜNJăŜ I· f2ă *off targets* IjdzŜ ŎI·ŘI· λУKλōλŘ2NJ űλŜУŜφ

[dzŜЗ2Σ ăŜ ŜØI·fdzъ ăλ fI· Ŏ2YōλУI·ŎλъУŘŜ I·Yŏ2ă λУKλōλŘ2NJŜă I·dzYŜУűI·ōI· fI· ăŜУãλōλfλŘI·Ř I· C! Y łă I·ff łŘŜ f2 2ōăŜNJØI·Ř2 I·yűŜ fI· LJNJŜăŜУŎλI· ŘŜ ŎI·ŘI· λУKλōλŘ2NJ LJ2NJ ăŜLJI·NJI·Ř2φ 9У ŜУãI·è2ă ŘŜ ØλI·ōλfλŘI·Ř Ŏ2YōλУI·yŘ2 Ŏ2УŎŜУűNJI·Ŏλ2УŜă ǵУλŎI·ă ŘŜ [π.{h óрл>aú è 9NJI·ăűλУI· óнΣp>aúY

- π {Ŝ Ø2fØλŜNJ2У I· 2ōăŜNJØI·NJ f2ă ŦŜУ2űλLJ2ă ŘŜ ăŜУãλōλfλŘI·Ř I·dzYŜУűI·ŘI· I·f Ŏ2YōλУI·NJ ǵУλŎI·YŜУűŜ f2ă λУKλōλŘ2NJŜăΣ ăλŜУŘ2 Ŝăű2 Ydzè У2ű2NJλ2 LJI·NJI· ŎŞfdzfI·ă !pпф LJŜNJ2 У2 LJI·NJI· I/¢ммс 2 Iмнфф Σ Ř2УŘŜ fI·ă ăŜУãλōλfλŘI·ŘŜă I· ŎI·ŘI· λУKλōλŘ2NJ LJ2NJ ăŜLJI·NJI·Ř2 Ø2fØλŜNJ2У I· ăŜNJ I·fűI·ăφ
- π !f Ŏ2YōλУI·NJ I·Yŏ2ă λУKλōλŘ2NJŜăΣ У2 ăŜ f2ЗNJъ 2ōăŜNJØI·NJ dzУ I·dzYŜУű2 ŜУ fI· ăŜУãλōλfλŘI·Ř I· C! Y łă I·ff łŘŜ f2 2ōăŜNJØI·Ř2 LJI·NJI· ŎI·ŘI· λУKλōλŘ2NJ LJ2NJ ăŜLJI·NJI·Ř2 óØŜNJ **Figura *46*a-c**úφ 9У ŜУãI·è2ă ŦdzűdzNJ2ă ăŜ LJ2ŘNJłУ ŜØI·fdzI·NJ Ŏ2УŎŜУűNJI·Ŏλ2УŜă Y łă ōI·ʔI·ă ŘŜ [π.{h è 9NJI·ăűλУI· IjdzŜΣ ăλУ ŘŜʔI·NJ ŘŜ ăŜNJ λУKλōλűʔNJλI·ăΣ У2 ŎI·dzăŜУ dzУI· NJŜŘdzŎŎλъУŘŜ fI· ØλI·ōλfλŘI·Ř űI·УăŜØŜNJI· IjdzŜ λYLJλŘI· ŜØI·fdzI·NJ fI· ăŜУãλōλfλŘI·Ř I· C!φ

t2NJ 2űNJ2 fI·Ř2Σ Ŝ λУűŜУűI·yŘ2 I·dzYŜУűI·NJ fI· ŎI·yűλŘI·Ř ŘŜ Ŏ2УŘλŎλ2УŜă űŜăűŜI·ŘI·ă LJI·NJI· 2ōăŜNJØI·NJ ŜŦŜŎű2ă ăλУŞNJЗλŎ2ă I·yűŜ C!Σ ăŜ Ŏ2YōλУI·NJ2У Ř2ă Ŏ2УŎŜУűNJI·Ŏλ2УŜă

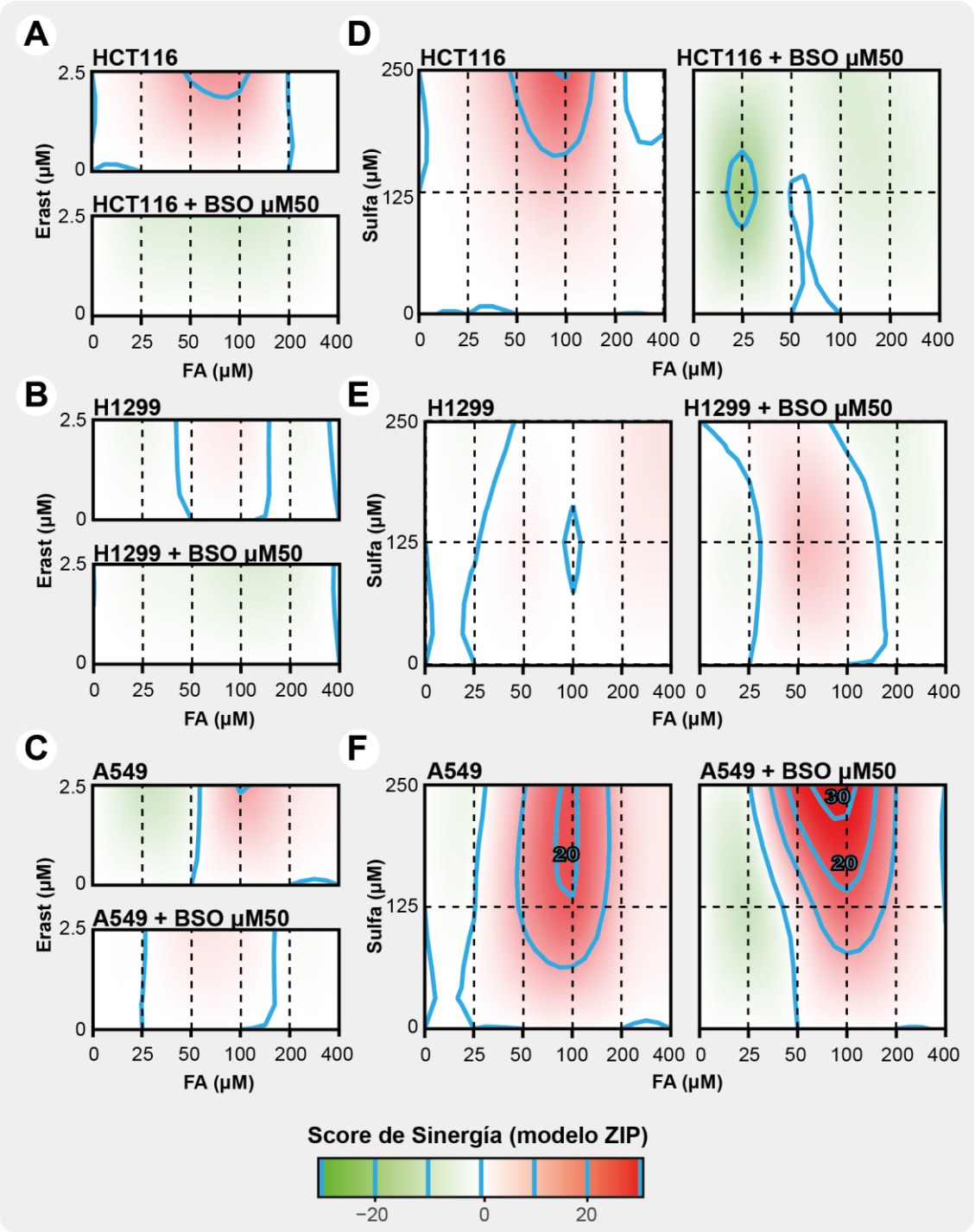


Figura 46 – Sensibilidad a FA ante múltiples bloqueos del metabolismo del glutatión. Se muestran los resultados de la búsqueda de efectos sinérgicos (https://synergyfinder.org) al evaluar la sensibildiad a concentraciones crecientes de FA en presencia de los inhibidores Erastina o Sulfazalazina, ambos en ausencia y presencia del inhibidor L-BSO. Se muestran resultados para las líneas celulares HCT116 (A), H1299 (B) y A549 (C). Los datos derivan de un análisis por el modelo de referencia ZIP (del inglés, *Zero Interaction Potency*).

Řλăűλyűl·ă ŘŜ {dzfŦl·Îl·fl·Îλyl· ómнр>a è нрл>aú Ŏ2y˜ [π.{h órл>aúΦ 9y˜Ŝăű2ă Ŝyãl·è2ă ŘŜ Øλl·ōλfλŘl·ŘY

- π tl·NJl· ŎŞfdzfl·ă !pпφ ăĄ ăŜ f2ƎNJƷ 2ōăŜNJØl·NJ dzy˜l·dzYŜyű2 Ŝy˜fl· ăŜyãλōλfλŘl·Ř l· C! l·f Ŏ2Yōλyl·Nfƨ2 Ŏ2y˜l·Yō2ă λyKλōλŘ2NJŜăΦ 9ăű2 ŦdzŜ LJ2ăλōfŜ èl· ljdzŜ ŦdzŜNJ2y˜fl·ă ǵyλŎl·ă ljdzŜ ŜÈLJdzăλŜNJ2y˜ Ydzè ōl·?l· ăŜyãλōλfλŘl·Ř l· {dzfŦl·Îl·fl·Îλyl·Σ [π.{h è ădz Ŏ2Yōλyl·ŎλƷy˜óØŜNJ **Figura *46f***úΦ
- π 9y˜Ŏl·Yōλ2Σ LJl·NJl· ŎŞfdzfl·ă l/¢ммc è lмнφφΣ ljdzŜ ăŜ Y2ăűNJl·NJ2y˜Ydzè ăŜyãλōfŜă l· fl· Ŏ2Yōλyl·ŎλƷy˜ ŘŜ Ŝăű2ă λyKλōλŘ2NJŜă óØŜNJ **Figura 45b**úΣ y2 ăŜ f2ƎNJƷ ŜØl·fdzl·NJ ŘλŎK2 l·dzYŜyű2 Ŝy˜fl· ăŜyãλōλfλŘl·Ř l· C! óØŜNJ **Figura *46d/e***úΦ

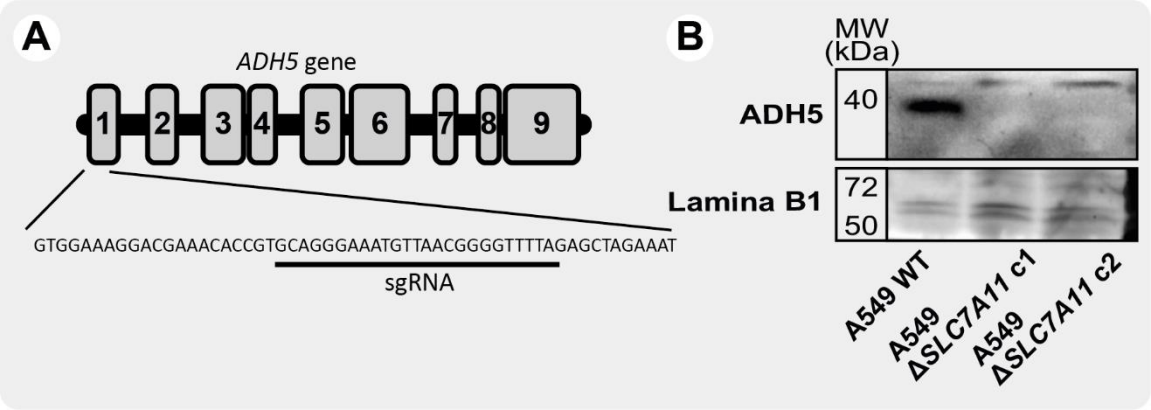
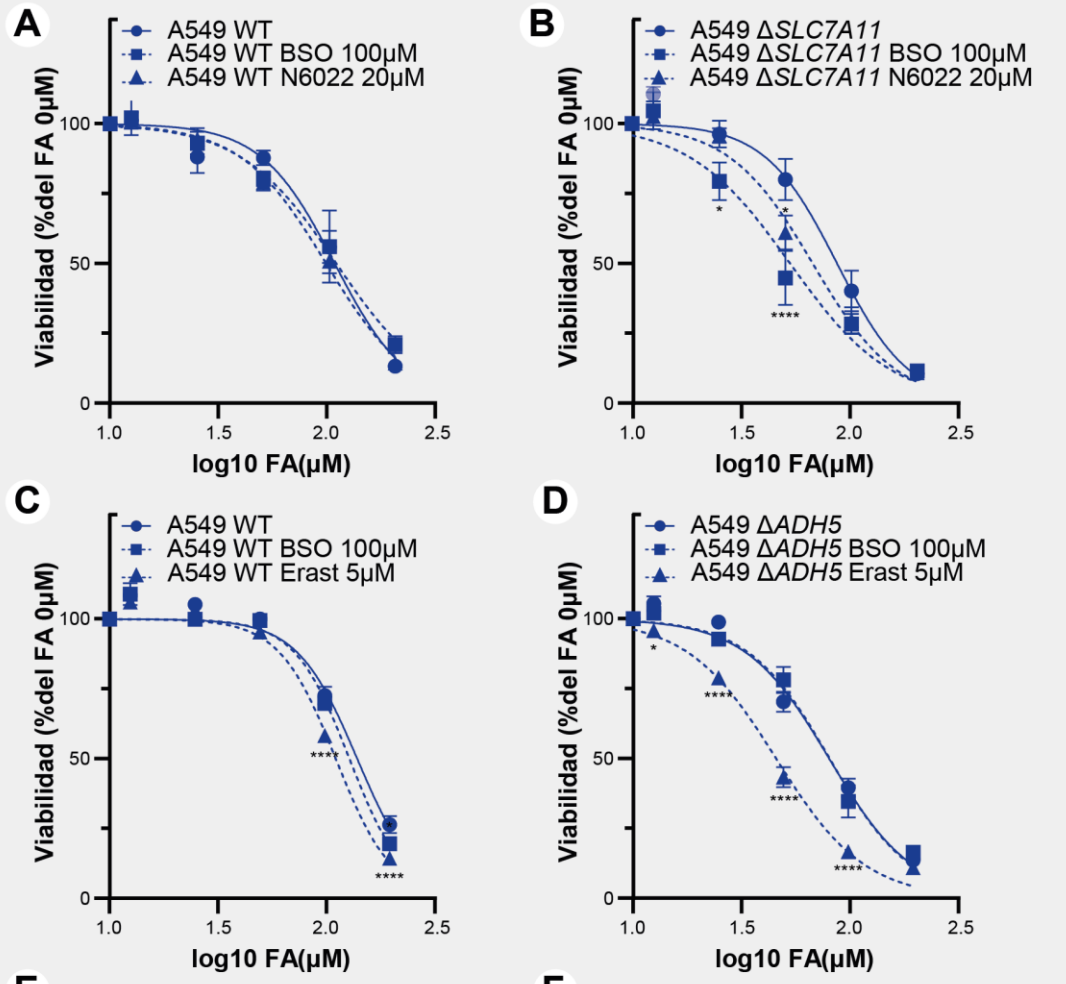


Figura 47 – Obtención de células A549 deficientes en ADH5. Se muestra la estructura del gen *ADH5,* el exón afectado, la secuencia diana y del sgRNA utilizado (A). Por otro lado, se muestra el chequeo por *western blot* realizado para corrobrar su ausencia en los clones obtenidos(B).

5ŜōλŘ2 l· ljdzŜ fl· ăŜyãλōλfλŘl·Ř Ŏl·dzăl·Řl· LJ2NJ [π.{hΣ 9NJl·ăűλyl· è {dzfŦl·Îl·fl·Îλyl· ŜØλűl·ōl· ljdzŜΣ l·f Ŏ2Yōλyl·Nfƨ2ă Ŝy˜dzyl· Ŝăűl·ûŜƎλl· ŘŜ Yǵfűλ LJfŜă ōf2ljdzŜ2ă ŘŜf YŜűl·ō2fλăY2 ŘŜf ƎfdzűI·ûλƷy˜Σ LJdzŘλŞNJl·Y2ă ŜØl·fdzl·NJ fl· ăŜyãλōλfλŘl·Ř l· C!Σ dzűλfλÎl·Y2ă fl·ă ŎŞfdzfl·ă !pпφ ɲ{[/т!мм ó**ver Figura 41**ú è 2ōűdzØλY2ă fl· fŋyŜl· ŎŜfdzfl·NJ ʮy2Ŏʮ 2dzű !pпφ ɲ*ADH5* ó**ver Figura 47**úΦ 9y˜ŜăűŜ Ŏl·ă2Σ 2ōăŜNJØl·Y2ă Ŏfl·NJl·YŜyűŜ ljdzŜ ăƷf2 Ŝy˜l·dzăŜyŎλl· ŘŜ {[/т!мм ó**ver Figura 48a/b/e**ú Ŝf D{l ăŜ ØdzŜfØŜ NJŜfŜØl·yűŜ LJl·NJl· fl· ŘŜŦŜyãl· Ŏ2yűNJl· C!Σ NJŜŘdzŎλŞyŘ2ăŜ fl· Øλl·ōλfλŘl·Ř Ŏdzl·yŘ2 ăŜ λyŎ2NJLJ2NJl·y˜f2ă λyKλōλŘ2NJŜă [π.{h 2Σ l·dzylljdzŜ Ŝy˜YŜy2NJ YŜŘλŘl·Σ bслннφ t2NJ 2űNJ2 fl·Ř2Σ fl· l·dzăŜyŎλl· ŘŜ !5lp ăĄ l·dzYŜyűƷ ŘNJłăűλŎl·YŜyűŜ fl· ăŜyãλōλfλŘl·Ř èl· ŜÈλăűŜyűŜ l· C! Ŏdzl·yŘ2Σ l·f YλăY2 ûλŜYLJ2Σ ăŜ ûNJl·ûl· Ŏ2y˜9NJl·ăűλyl· LJŜNJ2Σ Ŝy˜Ŏl·Yōλ2Σ y2 l·dzYŜyűƷ fl· ăŜyãλōλfλŘl·Ř l· C! Ŝy˜LJNJŜăŜyŎλl· ŘŜ [π.{h ó**ver Figura 48c/d/f**úΦ 9ăű2 ǵfűλY2 ƎdzI·NJŘl· ăλYλfλűdzŘ Ŏ2y˜ 2ōăŜNJØl·Ŏλ2yŜă l·yűŜNJλ2NJŜă Ŝy˜ ŎŞfdzfl·ă l/¢ммc ó**ver Figura 18e y Figura 20d**úΣ Ř2yŘŜ Kl·ōŋl·Y2ă 2ōăŜNJØl·Ř2 ljdzŜ Ŝy˜Ŝyãl·è2ă ŘŜ Øλl·ōλfλŘl·Ř fl· λyl·ŎűλØl·ŎλƷy˜ŘŜ !5lp è D/[/кa LJl·NJŜŎŋl· ăŜNJ NJŜŘdzyŘl·yűŜ l·f y2 l·ŦŜŎűl·NJ ű2Řl·Øŋl· Y˜łă fl· ăŜyãλōλfλŘl·Ř l· C! Ŏdzl·yŘ2 ăŜ λyl·ŎűλØl·ōl· λyŘλØλŘdzl·fYŜyűŜ Ŏl·Řl· dzyl· ŘŜ Ŝffl·ăΦ ! ădz ØŜÎΣ ăŜ Ŏl·fŎdzfl·NJ2y˜f2ă ăŎ2NJŜă ŘŜ ăλyŜNJƎλl· LJl·NJl· fl·ă Ŏ2Yōλyl·Ŏλ2yŜă



E

	IC50 (µM FA)
A549 WT	105.90
A549 WT BSO100µM	107.80
A549 WT N6022 20µM	96.80

	IC50 (µM FA)
A549 Δ*SLC7A11*	86.10
A549 ΔSLC7A11 BSO100µM	52.58
A549 ΔSLC7A11 N6022 20µM	66.63

F

	IC50 (µM FA)
A549 WT	141.50
A549 WT BSO100µM	130.20
A549 WT Erast 5µM	112.50

	IC50 (µM FA)
A549 Δ*ADH5*	81.50
A549 ΔADH5 BSO100µM	81.93
A549 ΔADH5 Erast5µM	46.23

Figura 48 - Sensibilidad a FA ante múltiples bloqueos del metabolismo del glutatión. Se muestran los resultados obtenidos en ensayos de viaiblidad con células A549 WT (A y C), A549 Δ*SLC7A11* (B) y A549 Δ*ADH5* (D) ante concentraciones crecientes de FA en combinación con L-Erastina, BSO o N6022; y los IC50s calculados a partid de dichos resultados. Los asteriscos derivan de una comparación por 2way-ANOVA (método Tukey).

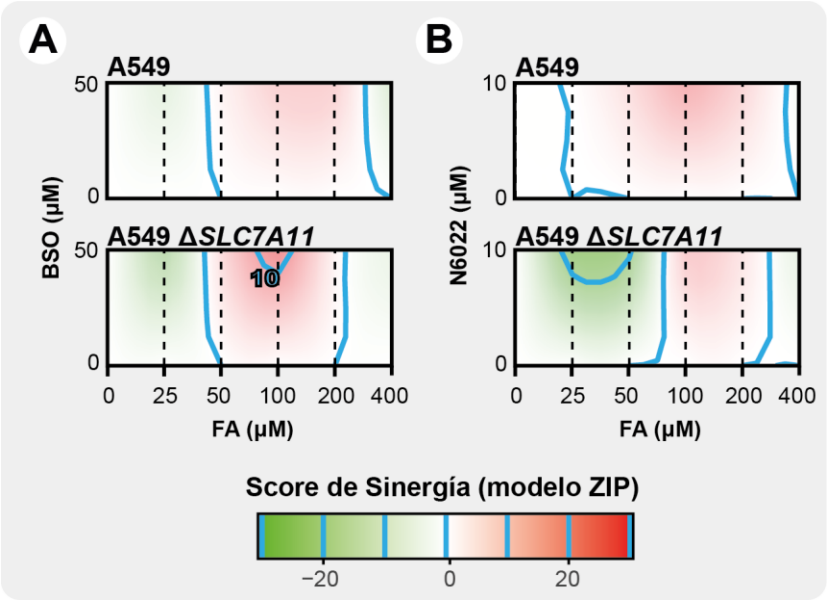


Figura 49 - Sensibilidad a FA ante múltiples bloqueos del metabolismo del glutatión. Se muestran los resultados de la búsqueda de efectos sinérgicos (https://synergyfinder.org) al evaluar la sensibildiad a concentraciones crecientes de FA en presencia de los inhibidores L-BSO (A) o N6022 (B), ambos en células A549 WT y A549 Δ*SLC7A11*. Los datos derivan de un análisis por el modelo de referencia ZIP (del inglés, *Zero Interaction Potency*).

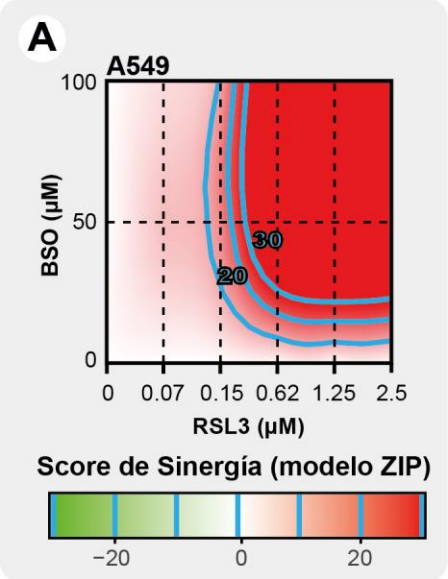


Figura 50 - Sensibilidad a FA ante múltiples bloqueos del metabolismo del glutatión. Se muestran los resultados de la búsqueda de efectos sinérgicos (https://synergyfinder.org) al evaluar la sensibildiad a concentraciones crecientes de RSL3 y L-BSO combinadas. Los datos derivan de un análisis por el modelo de referencia ZIP (del inglés, *Zero Interaction Potency*).

Ŝyãl·èl·Řl·ăΣ ƻōăŜ№ǾłyŘƻăŜ dzy l·dzYŜyűƻ Yl·èƻ№ l·f ű№l·ű́l·№ ŎŞfdzfl·ă ŘŜŦƛŎƛŜyűŜă Ŝy {[/т!мм Ŏƻy9№l·ăű́ƛyl· è Ŝy YŜyƻ№ YŜŘƛŘl· Ŏƻy bслнн óØŜ№ **Figura 49**úφ tƻ№ ǵfű́ƛYƻΣ ăŜ Ŏl·fŎdzfl·№ƻy fƻă ăŎƻ№Ŝă ŘŜ ăƛyŜ№∃ƛl· LJl·№l· fl· ŎƻYōƛyl·Ŏƛƽy ŘŜ [π.{h è w{[o l·yűŜă Ŝyãl·èl·Řl· óver **Figura 36**úφ 9f ŜŦŜŎű́ƻ ăƛyŞ№∃ƛŎƻ ƻōăŜ№Ǿl·Řƻ Ŝy Ŝăű́l·ă ŎƻyŘƛŎƛƻyŜă Ŝă yƻű́l·ōfŜ óver **Figura 50**úφ 9ăű́ƻ ădz∃ƛŜ№Ŝ ljdzŜΣ ŎƻYƻ ű́l·YōƛŞy ƛyŘƛŎl· fl· ōƛōfƛƻ∃№l·Ŧ№l·

l·ŏűdzl·f^{MCH} LJl·NJl· 2űNJ2 űλLJ2 ŘŜ űdzY˘2NJŜăΣ fl· Ŏ2Y˘ōλYl·Ŏλ5y˘ ŘŜ λYKλōλŘ2NJŜă ljdzŜ l·Ŏűǵl·y˘ Ŏ2Y˘2 λYŘdzŏűź2NJŜă ŘŜ ŦŜNJNJ2LJűź2ăλă LJdzŜŘŜ ăŜNJ dzYl· Ŝăűl·ŰŜNJl·LJŞdzűλŏl· LJNJ2YŜűŜŘ2NJl· Ŝy˘ŭdzY˘2NJŜă Ŏ2y˘KλLJŜNJl·ŏűλØλŘl·Ř Ŝy˘ bwCH Φ

9y˘ ădzY˘l·Σ Ŝăűź2ă NJŜădzfűl·Ř2ăΣ Ŝy˘ŜăLJŜŏλl·f f2ă Øλăűź2ă LJl·NJl· !pnφ l·yűŜ fl· Ŏ2Y˘ōλYl·Ŏλ5y˘ ŘŜ [π.{h è 9NJl·ăűλYl· ó**ver Figura 45a**úΣ f2ă űNJl·űl·Y˘λŜyűź2ă Ŏ2Y˘ōλYl·Ř2ă ŘŜ [π.{h è w{[o óØŜNJ **Figura 50**úΣ fl·ă Ŏ2Y˘ōλYl·Ŏλ2yŜă ŘŜ [π.{hK{dzfŦl·Îl·fl·Îλyl· Ŝy˘LJNJŜăŜyŏλl· ŘŜ C! ó**ver Figura *46f***ú è f2ă űNJl·űl·Y˘λŜyűź2ă Ŏ2y˘ [π.{h Ŝy˘ ŏŞfdzfl·ă ŘŜŦλŏλŜyűŜă Ŝy˘ {[/T!MM ó**ver Figura 48c**úΣ ădzΞλNJλŜNJ2y˘ ljdzŜ Ŝăűl·ă Ŝăűl·ŰŜNJl·ŰŜΞλl·ă ōl·ăl·Řl·ă Ŝy˘ Y˘ǵfűλLJfŜă ōf2ljdzŜ2ă ŘŜf YŜűl·ō2ŕăY˘2 ŘŜf Ξfdzűl·ŰŜλ5y˘ LJ2ŘNJNl·y˘ ăŜNJ Y˘łă ŜŦλŏλŜyűŜă LJl·NJl· ăŜyăλōλŕλÎl·NJ ŏŞfdzfl·ă ŭdzY˘2NJl·fŜă Ŏ2y˘ KλLJŜNJl·ŏűλØλŘl·Ř Ŝy˘ bwCH è YŜNJŜŏNJl·y˘ ăŜNJ ŭŜăűŜl·Řl·ă Ŝy˘ dzy˘ Y˘2ŘŜf2 *in vivo*Φ

El bloqueo simultáneo de la importación de cistina y la síntesis de glutatión reduce la formación de tumores en un modelo CAM

/2y˘ fl· λyűŜyŏλ5y˘ ŘŜ ŜØl·fdzl·NJ fl· Ŧ2NJY˘l·Ŏλ5y˘ ŘŜ ŭdzY˘2NJŜă ÈŜy˘2ΞNJl·Ŧŭ ŘŜ ţNyŜl· ŏŜfdzfl·NJ ŘŜNJλØl·Řl· ó/5·Σ ŘŜf λyΞfŞă *cell-line derived xenograft*ú Ŝy˘dzy˘ Y˘2ŘŜf2 l·yλY˘l·f ăŜyăλōfŜΣ ŘŜ ōl·ß2 Ŏ2ăź2 è NJłLJλŘl· Ŝ?Ŝŏdzŏλ5y˘ Ŝăűl·ōfŜŏλY˘2ă dzYl· Ŏ2fl·ō2NJl·Ŏλ5y˘ Ŏ2y˘ Ŝf ΞNJdzLJ2 ŘŜf 5NJΦ Dl·Ŝf w2dzŞ Ŝy˘Ŝf Lyăűλŭdzűź2 ŘŜ LyØŜăűλΞl·Ŏλ5y˘ Ŏ2yűNJl· fl· [ŜdzŏŜY˘λl· W2ăŜLJ /l·NJNJŜNJl·ăΦ 9y˘ Ŝf Y˘l·NJŏ2 ŘŜ Ŝăűl· Ŏ2fl·ō2NJl·Ŏλ5y˘ f2ΞNJl·Y˘2ă LJ2yŜNJ l· LJdzyűź2 fl· λY˘LJfl·yűl·Ŏλ5y˘ ŘŜ ŏŞfdzfl·ă !pnφ Ŝy˘ KdzŜØ2ă ŦŜŏdzyŘl·Ř2ă ŘŜ Ξl·ffλYl·Σ ŜăLJŜŏNŦλŏl·Y˘ŜyűŜ ă2ōNJŜ fl· Y˘ŜY˘ōNJl·yl· Ŏ2NJλ2l·fl·yűź2λŘŜl· ljdzŜ ăŜ ŘŜăl·NJNJ2ffl· l·fNJŜŘŜŘ2NJ ŘŜf ŜY˘ōNJλ5y˘ Ŝy˘f2 ljdzŜ ăŜ ŘŜy˘2Y˘λYl· dzy˘ Y˘2ŘŜf2 l·yλY˘l·f a/! ó2 /! aΣ ŘŜf λyΞfŞă *Chick Chorioallantoic Membrane*úΦ ¦yl· ØŜÎ λY˘LJfl·yűl·Řl·ă ă2ōNJŜ Ŝf ŜY˘ōNJλ5y˘ fl·ă ŏŞfdzfl·ă ŦdzŜNJ2y˘ űNJl·űl·Řl·ă Ŏ2y˘ [π.{hΣ 9NJl·ăűλYl· è fl· Ŏ2Y˘ōλYl·Ŏλ5y˘ ŘŜ l·Y˘ō2ăΣ ăλŜY˘LJNJŜ Ŝy˘ Ŏ2yŏŜyűNJl·Ŏλ2yŜă λΞdzl·fŜă l· fl·ă ŭŜăűŜl·Řl·ă Ŝy˘ Ŝyăl·è2ă l·yűŜNJλ2NJŜă óØŜNJ aŞŭ2Ř2ăúΦ Cλyl·fY˘Ŝyűź2 l·f Y˘2Y˘Ŝyűź2 ŘŜf ăl·ŏNJλŦλŏλ2 ŘŜ f2ă ŜY˘ōNJλ2yŜă è fdzŜΞ2 ŘŜ ŜÈűλNJLJl·NJ fl· ăŜŏŏλ5y˘ ŘŜ YŜY˘ōNJl·yl· Ŏ2yűŜyλŜyŘ2 Ŝf ŭdzY˘2NJ LJl·NJl· Ŧ2ŭ2ΞNJl·ŦλNJl·NJf2Σ ăŜ LJŜăl·NJ2y˘ f2ă ŭdzY˘2NJŜăΦ ¢l·yűź2 Ŝy˘fl·ă Ŧ2ŭ2ΞNJl·ŦNJl·ă NJŜLJNJŜăŜyűl·ŭλØl·ă óØŜNJ **Figura 51b**ú Ŏ2Y˘2 Ŝy˘ fl·ă Ŏdzl·yűλŦλŏl·Ŏλ2yŜă ŘŜf LJŜăź2 ŭdzY˘2NJl·f l· ŭλŜY˘LJ2 ŦλYl·f óØŜNJ **Figura 51c**úΣ ăŜ LJdzŜŘŜ l·LJNJŜŏλl·NJ ljdzŜ fl· Ŏ2Y˘ōλYl·Ŏλ5y˘ ŘŜ λYKλōλŘ2NJŜă NJŜădzfűλ5 Y˘łă ŜŦλŏλŜyűŜ LJl·NJl· ŜØλűl·NJ Ŝf ŏNJŜŏλY˘λŜyűź2 ŘŜf ŭdzY˘2NJΦ 5Ŝ KŜŏK2Σ fl· LJ2ōfl·Ŏλ5y˘ŭNJl·ŭl·Řl· Ŏ2y˘fl· Ŏ2Y˘ōλYl·Ŏλ5y˘ ŘŜ [π.{h è 9NJl·ăűλYl· ŦdzŜ fl· ǵyλŏl· ljdzŜ ăŜ ŘλŦŜNJŜyŏλ5 ŘŜ Ŧ2NJY˘l· Ŝăűl·ŘNJăűλŏl·Y˘ŜyűŜ ăλΞyλŦλŏl·ŭλØl· ŘŜf ΞNJdzLJ2 ăλy˘ ŭNJl·ŭl·NJΦ /l·ōŜ ŘŜăűl·Ŏl·NJ ljdzŜΣ l·f Y˘łăY˘2 ŭλŜY˘LJ2Σ ŘλŏK2 ŭNJl·ŭl·Y˘λŜyűź2 Ŏ2Y˘ōλYl·Ř2 y2 NJŜădzfűλ5 Ŝy˘ dzy˘ ŦŜy˘2ŭλLJ2 l·dzY˘Ŝyűl·Ř2 ŘŜ ŭ2ÈλŏλŘl·Ř èK2 NJŜŘdzŏŏλ5y˘ŘŜ ØλI·ōλŕλŘl·Ř Ŝy˘f2ă ŜY˘ōNJλ2yŜă óØŜNJ **Figura 51a**úΦ

9ƴ ădzƳ l·Σ ű2Ř2ă f2ă NJŜădzfű l·Ř2ă LJNJŜăŜyű l·Ř2ă Ŝƴ Ŝăű l· ǵfűλƳ l· ăŜŎŎλƽƴ ădzƎλŜNJŜƴ ŦdzŜNJűŜƳŜyűŜ ljdzŜ Ƴǵfűλ LJfŜă ōf2ljdzŜ2ă Ŝƴ Ŝf ƳŜű l·ō2fλăƳ2 ŘŜf Ǝfdzű l·űλƽƴΣ l·ŦŜŎű l·yŘ2 ŘλNJŜŎű l·ƳŜyűŜ Ŝf ƳŜŎ l·yλăƳ2 ŘŜ ăŅyűŜăλă è fl· 2ōűŜyŎλƽƴ ŎλăűŜŅyl· óădz LJNJŜŎdzNJă2NJ Ƴłă λƳLJ2NJű l·yűŜúΣ Ŏ2yãűλűdzλNJŅl· dzyl· ŜăűNJ l·űŜƎλl· űŜNJ l·LJŞdzűλŎl· Ƴłă ŜŦŜŎűλØl· ljdzŜ l·ljdzŜffl·ă ōl·ăl·Řl·ă Ŝƴ l·fűŜNJ l·Ŏλ2yŜă 2 ōf2ljdzŜ2ă λyŘλØλŘdzl·fŜăφ

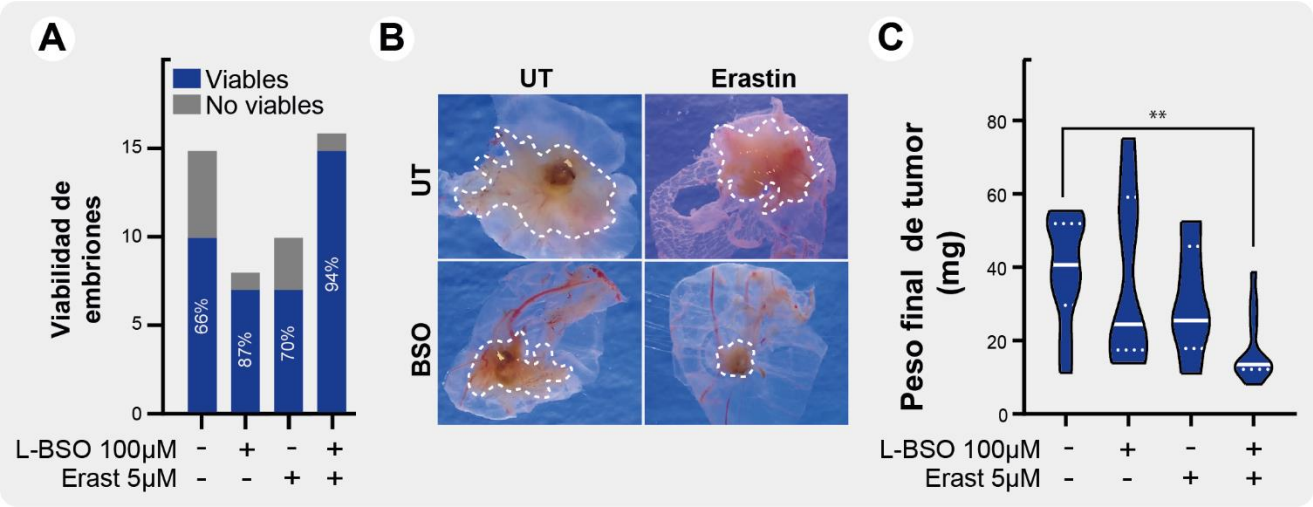


Figura 51 – Ensayos de formación de tumores sobre membrana corioalantoidea de pollo (CAM). Se muestra la viabilidad de los embriones ante los distintos tratamientos (A), fotos representativas de los tumores formados todavía insertados en la porción de membrana más inmediata (B) y los resultados de comparar los pesos tumorales finales (C). La comparción estadística se realizó por medio de un test no paramétrico Kruskal-Wallis (comparación múltimple por método de Dunn).

DISCUSIÓN

El glutatión cumple un rol múltiple en la prevención de la toxicidad causada por el formaldehído endógeno.

9f C! Ŝă dzY ŘŜNȴØl·Ř2 ŘŜf YŜűl·ō2fȴăY2 ŎŜfdzfl·NȴΦ !f ăŜNȴ ădz YŜűl·ō2fȴăY2 Y łă l·ŎűȴØ2Σ fl·ă ŎŞfdzfl·ă űdzY2NȴI·tŜă LJNȴ2ŘdzŎŜY Yl·è2Nȴ Ŏl·yűȴŘl·Ř ŘŜ C! èΣ ŜY Ŏ2yãŜŎdzŜyŎȴl·Σ ŘŜōŜY l·ŎűȴØl·NȴΦ YŜŎl·yȴăY2ă ŘŜ ŘŜŦŜyãl· ljdzŜ fŜ LJŜNȴYȴűl·Y fl· ădzLJŜNȴØȴØŜyŎȴl·Φ !ăNΣ ăŜ ØdzŜfØŜ ȴYLJ2NȴűI·yűŜ Ŏ2y2ŎŜNȴ f2ă YŜŎl·yȴăY2ă l· űNȴI·ØŞă ŘŜ f2ă Ŏdzl·fŜă Ŝf C! f2ƎNȴI· Ŏl·dzăl·Nȴ ű2ÈȴŎȴŘl·ŘΣ èl· ljdzŜ LJ2ŘNȴNl·Y ăŜNȴ dzűȴfȴÎl·Ř2ă Ŏ2Y2 LJNȴyŎȴLJȴ2ă ŜY ŦdzűdzNȴI·ă ŜăűNȴI·űŜƎȴl·ă űŜNȴI·LJŞdzűȴŎl·ă l·yűȴűdzY2NȴI·fŜăΦ /2Y2 ăŜ Kl· Ŏ2YŜyűl·Ř2 l·f Ŏ2YȴŜyÎ2 ŘŜ fl· ăŜŎŎȴ5Y ŘŜ LyűNȴ2ŘdzŎŎȴ5yΣ Ŝf Řl·Ʒ2 ŎŜfdzfl·Nȴ l·ă2ŎȴI·Ř2 Kȴăűȴ5NȴŎl·YŜyűŜ l·f C! ŜăűdzØ2 NȴŜfl·Ŏȴ2yl·Ř2 Ŏ2Y ădz Ŏl·LJl·ŎȴŘl·Ř ŘŜ NȴŜl·ŎŎȴ2yl·Nȴ Ŏ2Y Ŝf !5b è Ŏl·dzăl·Nȴ Řȴăűȴyűȴ2ă űȴLJ2ă ŘŜ l·ōŜNȴNȴI·Ŏȴ2yŜăY l·ŘdzŎűȴ2ă Ŏ2Y ydzŎŜfȴ5űȴŘ2ăΣ l·ŘdzŎűȴ2ă ŜyűNȴŜ LJNȴ2űŜNȴyl·ă è !5b ó5t/ăúΣ ŜyűNȴŜŎNȴdzÎl·YȴŜyűȴ2 ŘŜ KŜōNȴI·ă óL/[ăúΣ ŜűŎΦ 5Ŝ fl· YȴăY l· Yl·yŜNȴI·Σ f2ă YŜŎl·yȴăY2ă ŎŜfdzfl·NȴŜă ŘŜ ŘŜŦŜyãl· ŜăűdzŘȴl·Ř2ă Ŏ2Y Y łă ŜÈKl·dzăűȴØȴŘl·Ř ŦdzŜNȴ2Y l·ljdzŜff2ă ŜyŎl·NȴƎl·Ř2ă ŘŜ fl· ŘŜűȴ2ÈȴŦȴŎl·ŎȴȴY ŘŜf C! 2 ōȴŜY ŘŜ fl· NȴŜLJl·NȴI·ŎȴȴY ŘŜf !5b Řl·Ʒl·Ř2 LJ2Nȴ Şf Φ 9Y f2 ljdzŜ NȴŜăLJŜŎűl· l· fl· ŘŜűȴ2ÈȴŦȴŎl·ŎȴȴY ŘŜf C!Σ l·f Ŏ2YȴŜyÎ2 ŘŜ ŜăűŜ LJNȴ2èŜŎűȴ2 èl· ăŜ ŜyŎ2yűNȴI·ōl· ŦdzŜNȴűŜYŜyűŜ LJ2ăűdzfl·Řl· fl· ŜÈȴăűŜyŎȴl· ŘŜ dzY YŜŎl·yȴăY2 ŘŜ ŘŜűȴ2ÈȴŦȴŎl·ŎȴȴY ŘŜLJŜyŘȴŜyűŜ ŘŜ D{l è ŘŜ fl· l·ŎűȴØȴŘl·Ř ŘŜ fl· ŜyÎȴYl· !5lpΦ [l· ŜØȴŘŜyŎȴl· ŘȴăLJ2yȴōfŜ Kl·ōNl· ăȴŘ2 2ōűŜyȴŘl· l·f ŘŜűŜNȴYȴyl·Nȴ fl· Ŧ2NȴYl·ŎȴȴY ŜăLJ2yűłyŜl· ŘŜ dzY l·ŘdzŎűȴ2 ŜyűNȴŜ C! è D{lΣ {πKȴŘNȴ2ÈȴYŜűȴfπƎfdzűl·ûȴȴY ólI{aD{lúΣ ŜY Ŝyãl·è2ă *in vitro* è fl· Ŏl·LJl·ŎȴŘl·Ř ljdzŜ ûŜyNl·Y ŜÈûNȴl·Ŏűȴ2ă ŎŜfdzfl·NȴŜă ŘŜ YŜűl·ō2fȴÎl·Nȴf2Φ 9ă ŘŜŎȴNȴΣ y2 ăŜ Kl·ōNl· LJ2ŘȴŘ2 ŘŜY2ăűNȴI·Nȴ fl· Ŧ2NȴYl·ŎȴȴY yȴ fl· LJNȴŜăŜyŎȴl· ŘŜ I{aD{l ŜY Ŝf Ŝyűȴ2Nȴy2 ȴyűNȴI·ŎŜfdzfl·NȴΣ Ŏ2yŘȴŎȴȴY yŜŎŜăl·NȴȴI· LJl·NȴI· Ŏ2NȴNȴ2ō2NȴI·Nȴ fl· l·ŎűȴØȴŘl·Ř ŘŜ ŜăűŜ YŜŎl·yȴăY2 ŜY fl· ŘŜűȴ2ÈȴŦȴŎl·ŎȴȴY ŘŜf C! ŜY ŘȴŎK2 Ŏ2yűŜÈűȴ2Φ

! f2 fl·NȴƎ2 ŘŜ ŜăűŜ LJNȴ2èŜŎűȴ2 ăŜ f2ƎNȴƷ ŘŜűŜNȴYȴyl·Nȴ LJ2Nȴ LJNȴYŜNȴI· ØŜÎ fl· Ŧ2NȴYl·ŎȴȴY ŘŜ I{aD{l ŜY Ŝf Ŝyűȴ2Nȴy2 ȴyűNȴI·ŎŜfdzfl·Nȴ YŜŘȴl·yűŜ ŎNȴ2Yl·ûȴ2ƎNȴI·ŦNl· fNljdzȴŘl· ŘŜ l·fûȴ2 NȴŜyŘȴYȴŜyűȴ2 è ŜăLJŜŎűNȴ2YŜûNȴNl· ŘŜ Yl·ăl·ă ó¦t[/πlwa{úΦ 9ăûȴ2 ȴyȴŎȴl·fYŜyűŜ LJŜNȴYȴûȴƷ Ŏ2yŦȴNȴYl·Nȴ ljdzŜ Ŝf YŜŎl·yȴăY2 ŘŜLJŜyŘȴŜyűŜ ŘŜ !5lp Ŝă l·ŎűȴØȴ2 ŜY fl· ŘŜűȴ2ÈȴŦȴŎl·ŎȴȴY ŘŜf C! èΣ l·ŘŜY łăΣ ljdzŜ fl· LJNȴ2ŘdzŎŎȴ5Y ŜyŘƷƎŜyl· ŘŜ C! ŜY l·dzăŜyŎȴl· ŘŜ ŜăűNȴŜă2NȴŜă Ŝă ădzŦȴŎȴŜyűŜ Ŏ2Y2 LJl·Nȴ ăŜNȴ ŘŜűŜŎűl·Řl· l· ûNȴI·ØŞă ŘŜ fl· Ŧ2NȴYl·ŎȴȴY ŘŜ l{aD{lΦ a łă ȴYLJ2NȴûI·yűŜ ûȴ2Řl·ØNl·Σ LJŜNȴYȴûȴƷ 2ōăŜNȴØl·Nȴ ljdzŜ fl· NȴŜfl·ŎȴȴY D{lYD{{D ăŜ ØŜ l·ŦŜŎűl·Řl· ŜY l·dzăŜyŎȴl· ŘŜ !5lpΣ ădzƎȴNȴŜyŘ2 ljdzŜ Ŝf C! ŜyŘƷƎŜy2 èl· ăŜNȴNl· Ŏl·LJl·Î ŘŜ l·ŦŜŎűl·Nȴ Ŝăűl· NȴŜl·fŎȴȴY ăȴ y2 ăŜ ŜyŎdzŜyűNȴI·Y l·ŎűȴØ2ă

f2ă YŜŎl·yλăY2ă ŘŜ ŘŜŭ2ÈλŦλŎl·Ŏλ5yT ljdzŜ dzy l·dzYŜyŭ2 Ŝy fl· Ŏl·yŭλŘl·Ř ŘŜ C! LJNŜăŜyŭŜ l·ŦŜŎŭl· ŭ2Řl·ØŅl· ŘŜ Ŧ2NYl· Y łă ăŜØŜNJl· ŘλŎKl· NŜfl·Ŏλ5y ă5f2 Ŝy dzy Ŏ2yŭŜÈŭ2 Ŏl·NŜyŭŜ ŘŜ !5lpT è ljdzŜ Ŝy l·dzăŜyŎλl· ŘŜ !5lp ăŜ Řl· dzy ŘŜăŎŜyã2 ∃ŜyŜNJl·f Ŝy ŭ2Řl·ă fl·ă Ŧ2NYl·ă ŘŜ D{l ŜØl·fdzl·Řl·ăΣ l·ōNJλŜyŘ2 ydzŜØ2ă λyŭŜNNJ2∃l·yŭŜă l·ŎŜNJŎl· ŘŜ fl· LJ2ăλōfŜ l·ŎŭλØl·Ŏλ5y ŘŜ YŜŎl·yλăY2ă ŘŜ ŜŦfdz22 YŜŘλl·Ř2ă LJ2NJ awtă ljdzŜ LJ2ŘNJły ăŜNJ λyØŜăŭλ∃l·Ř2ă Ŝy Ŝf Ŧdzŭdz NJ2Φ 9ăŭ2 ăŜ ădzYl· l· fl·ă 2ōăŜNJØl·Ŏλ2yŜă Ŝy ŎŞfdzfl·ă l/¢MMCΣ WdzNJ]l·ŭ è bl·fYcΣ Ř2yŘŜ fl· ăŜyãλōfλŘl·Ř l· C! l·dzYŜyŭ5 l·f λyl·ŎŭλØl·NJ !5lpT è l·f KŜŎK2 ljdzŜ fl· ŭ2ÈλŎλŘl·Ř ŘŜ C! Ŝy ŎŞfdzfl·ă l/¢MMC *ΔADH5* LJdzŘ2 ăŜNJ ŜØλŭl·Řl· ă5f2 Ŏ2y fl· l·ŘλŎλ5y ŘŜ l·yŭλ2ÈλŘl·yŭŜă ŘŜ yl·ŭdzNJl·fŜÎl· ŭλ5fλŎl·Φ 9y Ŏ2y?dzyŭ2Σ Ŝăŭ2ă LJNJλYŜN2ă NJŜădzfŭl·Ř2ă ădz∃λNJλŜN2y FdzŜNJŭŜYŜyŭŜ ljdzŜΣ Ŝy LJNJŜăŜyŎλl· ŘŜ YŜŎl·yλăY2ă l·ŎŭλØ2ă ŘŜ NJŜLJl·NJl·Ŏλ5y l·f !5bΣ Ŝf C! Ŝ?ŜNJŎŜ LJl·NJŭŜ ŘŜ ădză ŜŦŜŎŭ2ă Ŏλŭ2ŭ5ÈλŎ2ă l·f Ŏl·dzăl·NJ dzy ŘŜăōl·fl·yŎŜ ŘŜf LJ2ŭŜyŎλl·f NJŜŘ2È ŘŜf D{l èΣ l·ăNΣ dzy ŘŜăōl·fl·yŎŜ NJŜŘ2È ŎŜfdzfl·NJΦ !ăNΣ ăŜ ŜØλŘŜyŎλ5 fl· λYLJ2NJŭl·yŎλl· ljdzŜ ŭλŜyŜ Ŝf YŜŎl·yλăY2 ŘŜ ŘŜŭ2ÈλŦλŎl·Ŏλ5y ŘŜLJŜyŘλŜyŭŜ ŘŜ D{l è !5lp LJl·NJl· Yl·yŭŜyŜNJ ŘλŎK2 ōl·fl·yŎŜ NJŜŘ2È è ŜØλŭl·NJ f2ă ŜŦŜŎŭ2ă Ŏλŭ2ŭ5ÈλŎ2ă ŘŜf C!Φ

{Ŝ∃dzλŘl·YŜyŭŜΣ fl· λyl·ŎŭλØl·Ŏλ5y Ŧl·NJYl·Ŏ2f5∃λŎl· è ∃ŜyŞŭλŎl· ŘŜ fl· ăNyŭŜăλă ŘŜ ∃fdzŭl·ŭλ5y è Ŝf l·dzYŜyŭ2 Ŏ2yãŜŎdzŜyŭŜ Ŝy fl· ŭ2ÈλŎλŘl·Ř ŘŜf C! ó2ōăŜNJØl·Ř2 Ŝy ŎŞfdzfl·ă l/¢MMCΣ bl·fYc Ŝy ădză ØŜNJăλ2yŜă *wild type* èΣ l·dzylljdzŜ y2 ăλŜYLJNJŜΣ Ŝy ădză ØŜNJăλ2yŜă Ŏl·NJŜyŭŜă ŘŜ !5lpú LJdză2 Ŝy ŜØλŘŜyŎλl· f2 ŜăŜyŎλl·f ljdzŜ Ŝă fl· ăNyŭŜăλă l·ŎŭλØl· ŘŜf D{l LJl·NJl· ŜØλŭl·NJ f2ă ŜŦŜŎŭ2ă ŘŜf C!Σ ădz∃λNJλŜyŘ2 l·f YλăY2 ŭλŜYLJ2 ljdzŜ ădz LJl·NJŭλŎλLJl·Ŏλ5y Ŝy Ŝff2 ŜÈŎŜŘŜ ădz ŦdzyŎλ5y Ŏ2Y2 Ŏ2Ŧl·Ŏŭ2NJ ŘŜ !5lpΦ !ŘŜYłăΣ LJŜNJYλŭλ5 Ŏ2YŜyÎl·NJ l· Ŏ2yãλŘŜNJl·NJ ŭ2Ř2ă f2ă Ŏ2YLJ2yŜyŭŜă l·ă2ŎλŘl·Ř2ă l·f YŜŭl·ō2fλăY2 ŘŜf D{l óădz ăNyŭŜăλăΣ fl· dzŭλfλÎl·Ŏλ5y ŘŜ ădz LJ2ŘŜNJ NJŜŘdzŎŭ2NJ è Ŝf Yl·yŭŜyλYλŜyŭ2 ŘŜf ădz LJ2ŭŜyŎλl·f NJŜŘ2Èú Ŏ2Y2 LJ2ăλōfŜă ōfl·yŎ2ă ŭŜNJl·LJŞdzŭλŎ2ă l· λyØŜăŭλ∃l·NJ LJl·NJl· l·dzYŜyŭl·NJ fl· ŭ2ÈλŎλŘl·Ř l·f C! ŜyŘ5∃Ŝy2 LJNJ2ŘdzŎλŘ2 Ŝy Ŝf Ŏ2yŭŜÈŭ2 ŭdzY2NJl·fΦ

Tumores con hiperactividad del eje regulatorio KEAP1-NRF2 reconfiguran el metabolismo del formaldehído endógeno para preservar sus defensas antioxidantes.

DNJl·y LJl·NJŭŜ ŘŜ Ŝăŭ2ă Ŏ2YLJ2yŜyŭŜă λyØ2fdzŎNJl·Ř2ă Ŝy Ŝf YŜŭl·ō2fλăY2 ŘŜf D{l ăŜ ŜyŎdzŜyŭNJl·y ōl·22 Ŏ2yŭN2f ŘŜf NJŜ∃dzfl·Ř2NJ ŭNJl·yãŎNJλLJŎλ2yl·f Yl·ŜăŭN2 bwCHΣ è Ŝă LJ2NJ

Ŝă2 Y˴ăY˴2 IjdzŜ ăŜ LJdză2 Ŝf ₮2Ŏ2 Ŝy˴ Y˴2ŘŜf2ă ŭdzY˴2ₙIˬfŜă Ŏ2y˴ K˴LJŜₙIˬŎŭ˴Ø˴Iˬŏ˴ɤy˴ Ŏ2yãŭ˴ŭdzŭ˴Ø˴Iˬ ŘŜf Ŝ?Ŝ ₙŜ∃dzfIˬŭ2ₙ˴2 Y9!tmπbwCн LJIˬₙIˬ Ŏ2yŭ˴y˴dzIˬₙ Ŏ2y˴ fIˬ ˴yØŜăŭ˴∃Iˬŏ˴ɤy˴ LyŏŏIˬfY˴Ŝyŭ˴Ŝ˴ Ŝf Iˬy˴łf˴ăă˴ă ō˴2˴yŦ2ₙY˴łŭ˴Ŏ2 LJŜₙY˴ŭ˴ɤ 2ōăŜₙØIˬₙ IjdzŜ fIˬ ŘŜLJŜyŘŜyŏ˴Iˬ Ŝy˴fIˬ ŜĚLJₙŜă˴ɤy˴ŘŜ f2ă ∃ŜyŜă Iˬă2Ŏ˴Iˬ Ř2ă Iˬ fIˬ ăₙyŭŜă˴ă ŘŜf D{ I Ř˴ăY˴yₙIˬ Ŏdz˴yŘ2 KIˬōₙIˬ Y˴dzŭ˴Iˬŏ˴2yŜă Ŝy˴ *KEAP1*˴ ŭ˴Iˬyŭ2 Ŝy˴ f2 IjdzŜ ₙŜ₮˴Ŝₙ˴Ŝ Iˬ fIˬ ădzLJŜₙØ˴ØŜyŏ˴Iˬ ŘŜ fₙyŜIˬă ŎŜfdzfIˬₙŜă ŭdzY˴2ₙIˬfŜă Ŏ2Y˴2 Iˬ fIˬ LJₙ2∃y2ă˴ă ŘŜ LJIˬŏ˴Ŝyŭ˴Ŝă Ŏ2y˴ ŭdzY˴2ₙŜă *KEAP1 wild type* è Y˴dzŭ˴Iˬyŭ˴Ŝă˚ {˴ ō˴Ŝy˴ Ŝăŭ˴Ŝ Iˬy˴łf˴ăă˴ă y2 LJŜₙY˴ŭ˴ₙIˬ ₙŜăLJ2yŘŜₙ f2ă ˴yŭ˴Ŝₙₙ2∃Iˬyŭ˴Ŝă ₙŜăLJŜŏŭ2 Iˬf Y˴Ŝŭ˴Iˬō2f˴ăY˴2 ŘŜf C!˴ fIˬ ăŜfŜŏŏ˴ɤy˴ ŘŜ fₙyŜIˬă ŎŜfdzfIˬₙŜă ₙŜŏIˬLJ˴ŭdzfIˬyŘ2 LJIˬₙŭŜ ŘŜ f2 2ōăŜₙØIˬŘ2 Ŝy˴ ŭdzY˴2ₙŜă Ŏ2y˴ K˴LJŜₙIˬŎŭ˴Ø˴Ř˴Iˬ˴Ř Ŝy˴ bwCн LJŜₙY˴ŭ˴ɤ Iˬ˴ØIˬyÎIˬₙ ŜĚLJŜₙ˴Y˴Ŝyŭ˴IˬfY˴Ŝyŭ˴Ŝ Ŝy˴ Ŝ˴Iˬ Ř˴ₙŜŏŏ˴ɤy˴ 9f ₮Ŝy2ŭ˴LJ2 ŘŜ ₙŜă˴ăŭ˴Ŝyŏ˴Iˬ Iˬ Ŏ2yŭ˴yₙdzIˬŏ˴ɤy˴ 2ōăŜₙØIˬŘ2 Ŝy˴ ŎŞfdzfIˬă !pπφ Ŏdz˴yŘ2˴ Iˬf Y˴ăY˴2 ŭ˴ŜY˴LJ2˴ ăŜ ˴yIˬŏŭ˴ØIˬōIˬ fIˬ ăₙyŭŜă˴ă ŘŜ D{ I è ăŜ ŭₙIˬŭ˴Iˬō Ŏ2y˴ C! ădz∃˴ₙ˴ɤ ₮dzŜₙŭŜY˴Ŝyŭ˴Ŝ IjdzŜ ŎŞfdzfIˬă Ŏ2y˴ K˴LJŜₙIˬŎŭ˴Ø˴Ř˴Iˬ˴Ř Y˴2ŘŜₙIˬŘIˬ ŘŜ bwCн f2∃ₙIˬy˴f˴Ř˴Iˬₙ Ŏ2y˴ Ŝf C! Iˬ ŭₙIˬØŞă ŘŜ Y˴ŜŏIˬy˴ăY˴2ă ˴yŘŜLJŜyŘ˴Ŝyŭ˴Ŝă ŘŜ D{ Iφ [Iˬ ₙŜŏdzLJŜₙIˬŏ˴ɤy˴ ŘŜf ₮Ŝy2ŭ˴LJ2 ŘŜ ăŜyã˴ō˴f˴Ř˴Iˬ˴Ř Iˬ C! Iˬf ŜĚLJₙŜăIˬₙ fIˬ ØŜₙă˴ɤy˴ *wild type* ŘŜ *KEAP1* Ŝy˴ŎŞfdzfIˬă !pπφ ₮2ₙŭ˴IˬfŜŏ˴ɤ Ŝăŭ2ă KIˬffIˬ Î∃2ă˴ f2ă Ŏdz˴IˬfŜă˴ Iˬ ădz ØŜÎ˴ Ŏ2˴yŏ˴ŘŜy˴Ŏ2y˴f2 2ōăŜₙØIˬŘ2 Ŝy˴ŭₙIˬōIˬ?2ă LJₙŜŏŜŘŜyŭ˴Ŝă˚

9f C! LJdzŜŘŜ ŭ˴Iˬy˴ōŞy˴ ₙŜIˬŏŏ˴2yIˬₙ Ŏ2y˴ 2ŭₙ2ă ŭ˴2fŜă è˴ ŘŜ KŜŏK2˴ ăŜ KIˬōₙIˬ ŘŜŭŜₙY˴yIˬŘ2 IjdzŜ ădz ₙŜIˬŏŏ˴ɤy˴ Ŏ2y˴ Ŝf ŭ˴2f f˴ōₙŜ ŘŜ fIˬ Ŏ˴ăŭŜₙyIˬ Ŝₙ˴Iˬ ˴yŏfdzăŘ2 Y˴łă ₙ˴łL˴ŘIˬ IjdzŜ fIˬ ₙŜIˬŏŏ˴ɤy˴ Ŏ2y˴ D{ Iφ t2ₙ 2ŭₙ2 fIˬŘ2˴ fIˬ ˴Y˴LJ2ₙŭ˴Iˬŏ˴ɤy˴ ŘŜ Ŏ˴ăŭ˴Iˬ Y˴ŜŘ˴Iˬ˴Ř˴Iˬ LJ2ₙ {[/т!мм ăŜ ŜyŏdzŜyŭₙ˴Iˬ ōIˬ?2 Ŝf Ŏ2yŭₙ2f ₙŜ∃dzfIˬŭ2ₙ˴2 ŘŜ bwCн è˴ ŘŜ Iˬŏdz˴Ŝₙ˴Ř2 Ŏ2y˴ ydzŜăŭₙ˴Iˬă 2ōăŜₙØIˬŏ˴2yŜă˴ Y˴2ŘŜₙ˴Iˬ˴Ř˴Iˬ˴Y˴Ŝyŭ˴Ŝ ă2ōₙŜIˬŏŭ˴Ø˴Iˬ˴Ř˴Iˬ Ŝy˴ ŎŞfdzfIˬă !pπφφ /dz˴yŘ2 ăŜ ōf2IjdzŜIˬ fIˬ Iˬŏŭ˴Ø˴Ř˴Iˬ˴Ř ŘŜ {[/т!ммˬ ŭ2˴Ř˴Iˬă fIˬă fₙyŜIˬă ŎŜfdzfIˬₙŜă˴ ˴yŏfdz˴Ř˴Iˬ !pπφ˴ ăŜ Y˴dzŜăŭₙ˴Iˬy˴ Y˴łă ăŜyã˴ōfŜă Iˬ C!φ t2ₙ Ŝf Ŏ2yŭₙ˴Iˬₙ˴ɤ˴ fIˬ ă2ōₙŜŜĚLJₙŜă˴ɤy˴ ŘŜ {[/т!мм LJŜₙY˴ŭ˴Ŝ IjdzŜ ŎŞfdzfIˬă I мнφφ ăŜ ØdzŜfØIˬy˴ₙŜă˴ăŭ˴Ŝyŭ˴Ŝă Iˬ C! Ŏdz˴yŘ2˴ Iˬ ădz ØŜÎ˴ ăŜ ˴yIˬŏŭ˴Ø˴Iˬ fIˬ ăₙyŭŜă˴ă ŘŜ D{ Iφ !f Y˴ăY˴2 ŭ˴ŜY˴LJ2˴ Ŝf D{ I ă˴∃dzŜ ă˴Ŝy˴Ř2 ˴yŘ˴ă˴LJŜyã˴Iˬōf˴Ŝ LJIˬₙIˬ f˴Ř˴Iˬₙ Ŏ2y˴ Iˬ∃Ŝyŭ˴Ŝă 2Ě˴ŘIˬyŭ˴Ŝă Ŏ2Y˴2 Ŝf ¢. I t Ŝy˴ ŭ2˴ŘIˬă fIˬă fₙyŜIˬă ŎŜfdzfIˬₙŜă ŜØIˬfdzIˬŘIˬă˚ 9y˴ Ŏ2y?dzyŭ2˴ ŭ2˴Ř2ă Ŝăŭ2ă ŘIˬŭ2ă ŘŜY˴dzŜăŭₙ˴Iˬy˴ IjdzŜ ŎŞfdzfIˬă Ŏ2y˴ K˴LJŜₙIˬŎŭ˴Ø˴Iˬ˴Ř ŘŜ bwCн ă2y˴ ŎIˬLJIˬŏŜă ŘŜ f˴Ř˴Iˬₙ Ŏ2yŭₙ˴Iˬ C! Ŏ2y˴ Y˴ŜŏIˬy˴ăY˴2ă ˴yŘŜLJŜyŘ˴Ŝyŭ˴Ŝă ŘŜ D{ I˴ LJŜₙ2 ŭ2˴ŘIˬØₙIˬ ŘŜLJŜyŘ˴Ŝyŭ˴Ŝă ŘŜ fIˬ Iˬŏŭ˴Ø˴Iˬ˴Ř ŘŜf Iˬyŭ˴LJ2ₙŭ˴Iˬ˴Ř2ₙ {[/т!ммφ 9ăŭ2 LJŜₙY˴ŭ˴Ŝ LJŜyã˴Iˬₙ ₮dzŜₙŭŜY˴Ŝyŭ˴Ŝ IjdzŜ ŜĚ˴ăŭ˴Ŝ dzy˴ Y˴ŜŏIˬy˴ăY˴2 ŘŜ ŘŜ₮Ŝyã˴Iˬ Ŏ2yŭₙ˴Iˬ C! ŘŜLJŜyŘ˴Ŝyŭ˴Ŝ ŘŜ fIˬ ₙŜIˬŏŏ˴ɤy˴ Ŏ2y˴ Ŏ˴ăŭ˴Ŝₙ˴Iˬφ t2ₙ 2ŭₙ2 fIˬŘ2˴ ŭ˴Iˬy˴ōŞy˴ LJŜₙY˴ŭ˴Ŝ LJŜyã˴Iˬₙ IjdzŜ Ŝf D{ I˴ Iˬ˴ŘŜY˴łă ŘŜ ₮dzyŏ˴2yIˬₙ Ŏ2Y˴2 Ŏ2₮Iˬŏŭ2ₙ ŘŜ !5 I p˴ LJ2Ř˴ₙIˬ Iˬŏŭdz˴Iˬₙ Ŏ2Y˴2 ₮dzŜyŭ˴Ŝ ŘŜ

ŎƛăǘŜƝƴƚ· óƚ· ǘƝƚ·ØŞă ŘŜ fƚ· ŘŜƎƝƚ·Řƚ·Ŏƛƽƴ ŜȀǘƝƚ·ŎŜfdzfƚ·Ɲ ƳŜŘƛƚ·Řƚ· LJƻƝ DD¢ ƻ ƛƴǘƝƚ·ŎŜfdzfƚ·Ɲ ƳŜŘƛƚ·Řƚ· LJƻƝ /ƚ!/мύΣ ljdzŜ ăŜƝƝƚ· dzfǘŜƝƛƻƝƳŜƴǘŜ dzǘƛfƛÎƚ·Řƚ· LJƚ·Ɲƚ· fƚ· ƴŜdzǘƝƚ·fƛÎƚ·Ŏƛƽƴ ŘŜ C! Ŝƴ ŜăǘŜ ƳŜŎƚ·ƴƛăƳƻ LJƚ·Ɲƚ·fŜfƻ ƽŜ Ŝăǘƚ· Ƴƚ·ƴŜƝƚ·Σ ŎŞfdzfƚ·ă Ŏƻƴ ƘƛLJŜƝƚ·ŎǘƛØƛŘƚ·Ř ŘŜ bwCнΣ ƚ·f Ŏƻƴǘƚ·Ɲ Ŏƻƴ Ƴƚ·ȅƻƝ ŜȀLJƝŜăƛƽƴ ŘŜ {[/т!мм ȅ fƚ· ŘƛăLJƻƴƛōƛfƛŘƚ·Ř ŘŜ ŎƛăǘŜƝƴƚ·Σ ŘƛăƳƛƴdzƛƝƝƚ·ƴŜf ŎƻƴãdzƳƻ ŘŜ D{ƚ LJƚ·Ɲƚ· fƚ· ƻōǘŜƴŎƛƽƴ ŘŜ fƚ· ƳƛăƳƚ·Σ Ƙƚ·ƝƝƚ·ƴdzăƻ ŘŜ ŜăǘŜ ƳŜŎƚ·ƴƛăƳƻ LJƚ·Ɲƚ·fŜfƻ ŘŜ ƴŜdzǘƝƚ·fƛÎƚ·Ŏƛƽƴ ŘŜ C! ȅ fƻƎƝƚ·ƝƝƚ·ƴ LJƝŜăŜƝØƚ·Ɲ fƚ·ă ƝŜăŜƝØƚ·ă ȅ ŦdzƴŎƛƻƴŜă ŘŜf D{ƚ LJƚ·Ɲƚ· fƛŘƛƚ·Ɲ Ŏƻƴ ƻǘƝƻă ƚ·ƎŜƴǘŜă ŜăǘƝŜăƻƝŜăφ /ƚ·ōŜ ƝŜŎƻƝŘƚ·Ɲ ljdzŜΣ ŜƴfƝƴŜƚ· Ŏƻƴ Ŝăǘƚ· ƘƛLJƽǘŜăƛăΣ fƻă ƴƛØŜfŜă ŘŜ ŜȀLJƝŜăƛƽƴ ŘŜ !5ƚp ƻōăŜƝØƚ·Řƻă Ŝƴ ŎŞfdzfƚ·ă !pпф ȅ ǘфƴƎ óŘƻă fƝƴŜƚ·ă ŎŜfdzfƚ·ƝŜă Ŏƻƴ ƘƛLJŜƝƚ·ŎǘƛØƛŘƚ·Ř ŘŜ bwCнύ ăƻƴ ŎdzƝƛƻăƚ·ƳŜƴǘŜ Ƴƚă ōƚ·ƨƻăΣ ƚ·ōƝƛŜƴŘƻ ƛƴǘŜƝƝƻƎƚ·ƴǘŜă ƚ·ŎŜƝŎƚ· ŘŜ ădz ƝŜƎdzfƚ·Ŏƛƽƴ ŜƴŜăŜ ŎƻƴǘŜȀǘƻφ

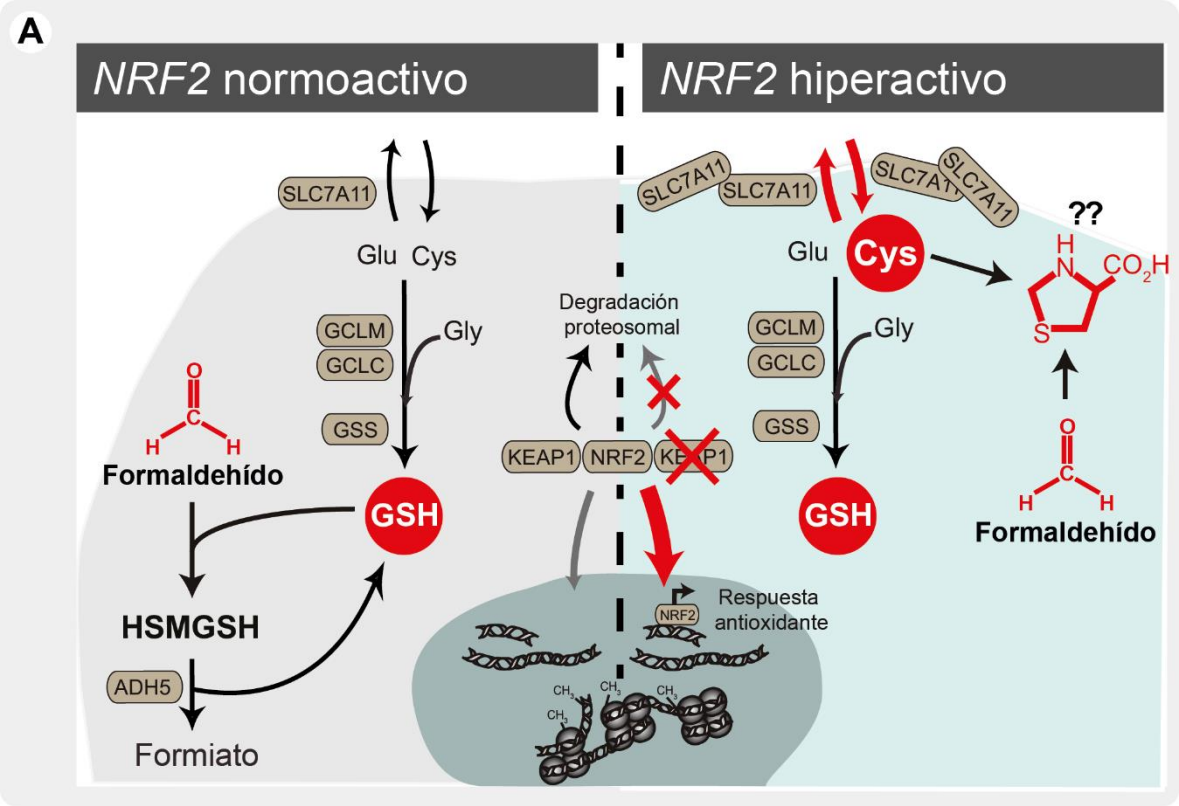


Figura 52 – Células con hiperactividad del eje regulatorio *KEAP-NRF2* lograrían preservar las reservas y funciones del GSH para lidiar con otros agentes estresores.

wŜŦƻƝÎƚ·ƴŘƻ ƚ·fƎdzƴƚ·ă ŘŜ Ŝăǘƚ·ă LJƻăƛōƛfƛŘƚ·ŘŜă LJfƚ·ƴǘŜƚ·Řƚ·ăΣ fƻă Řƚ·ǘƻă ŘŜƝƛØƚ·Řƻă ŘŜ ljt/w ȅ wb!ăŜlj ƚ·ƴǘŜ ǘƝƚ·ǘƚ·ƳƛŜƴǘƻă Ŏƻƴ C! ȅ C!ƀ9Ɲƚ·ăǘƛƴƚ· ŘŜƳƻăǘƝƚ·Ɲƻƴ ljdzŜ ŜȀƛăǘŜ dzƴƚ· ŦdzŜƝǘŜ ƚ·ŎǘƛØƚ·Ŏƛƽƴ ŘŜ fƚ· ƝŜăLJdzŜăǘƚ· ƳŜŘƛƚ·Řƚ· LJƻƝ LJpo ȅ w¦b·oƬ ȅΣ ƚ·f ƳƛăƳƻ ǘƛŜƳLJƻΣ dzƴƚ· ƚ·ŎǘƛØƚ·Ŏƛƽƴ ŘŜ fƚ· L{wφ ¢ƻŘƻă Ŝăǘƻă ƳŜŎƚ·ƴƛăƳƻă LJŜƝƳƛǘŜƴ

ŘŜűŜyŜ₦ ƻ l·₦₦Ŝăűl·₦ Ŝf ŏλŏfƻ ŏŜfdzfl·₦Σ LJƻyŜ₦ Ŝy˝ Y˝l·₦ŏKl· Y˝ŜŏI·yλăY˝ƻă ŘŜ ŘŜŦŜyãl· óŜyűŃŜ ŜffƻăΣ fƻă l·ăƻŏλl·Řƻă l·f Y˝Ŝűl·ōƻfλăY˝ƻ ŘŜf D{ l è fl· ŏλăűŜ₦yl·ú èΣ Ŝy˝ŏl·ăƻă ŘŜ ŜăűŃŞă LJ₦ƻfƻyƎl·Řƻ˜ λyλŏλl·₦ LJ₦ƻŏŜăƻă LJ₦ƻ l·LJƻLJűŧűλŏƻăφ ! ădz ØŜÎΣ Ŝăűƻă Y˝ŜŏI·yλăY˝ƻă ăŜ ŜyŏdzŜyűŃl·y˝l·fűl·Y˝ŜyűŜ λyűŜ₦ŏƻyűŜŏűl·Řƻă˜ ăλŜyŘƻΣ LJƻ₦ ŜƻŜY˝LJfƻΣ LJpo dzy˝₦ŜƎdzfl·Řƻ₦ ŘŜ fl· Y˝dzŜ₦ŭŜ ŏŜfdzfl·₦ LJƻ₦ ŦŜ₦₦ƻLJűƻăλă l·f Y˝ƻŘdzfl·₦ fl· l·ŏűλØλŘl·Ř ŘŜ {[/т!ммΣ Ŝf Y˝Ŝűl·ōƻfλăY˝ƻ ŘŜ fl· ƎfdzűI·Yλyl· ƻ fl· ŜÈLJ₦ŜăλŧY˝ ŘŜ *FDXR*[163]φ 9y˝ f₦yŜl· ŏƻy˝ Ŝăűl·ă ƻōăŜ₦ØI·ŏλƻyŜă˜ űl·Y˝ōλŞy˝ ăŜ ŜyŏdzŜyűŃl·y˝ ₦ŜădzfűI·Řƻă LJdzōfλŏl·Řƻă LJ₦ŜØλl·Y˝ŜyűŜ LJƻ₦ ydzŜăűŃƻ Ǝ₦dzLJƻ Řƻ˜ŘŜ ăŜ Y˝dzŜăűŃl· dzy˝l·dzY˝Ŝyűƻ ŘŜ fl· ăŜʒl·f ŘŜf Y˝l·₦ŏl·Řƻ₦ l·LJƻLJűŧűλŏƻ ŦƻăŦl·ûλŘλfπăŜ₦λyl· ó!ŷŜÈλyl· ±ú ŘŜLJŜyŘλŜyűŜ ŘŜ fƻă ű₦l·ûl·YλŜyűƻă ŏƻy˝C! è ăŧfƻ Ŝy˝ŏŞfdzfl·ă ŘŜŦλŏλŜyűŜă Ŝy˝!5lp[мсп]φ !ŘŜY˝łăΣ ŏƻY˝ƻ LJl·₦ŭŜ ŘŜf l·ŏűdzl·f LJ₦ƻèŜŏűƻ ŘŜ /l·₦fl· ¦Y˝l·yã⌊èΣ ăŜ Kl· LJƻŘλŘƻ ƻōăŜ₦ØI·₦ dzyl· ₦ƻōdzăűl· l·ŏűλØl·ŏλŧy˝ ŘŜ fl· Ø₦l· ŘŜ ăŜʒl·fλÎl·ŏλŧy˝ Y˝ŜŘλl·Řl· LJƻ₦ fl· ljdzλyl·ăl· LJoy Yλydzűƻă fdzŜƎƻ ŘŜ l·LJfλŏl·₦ fƻă ű₦l·ûl·YλŜyűƻă ŏƻy˝C! ó₦Ŝădzfűl·Řƻă űƻŘl·Ø₦l· yƻ LJdzōfλŏl·Řƻăúφ [l· l·ŏűλØλŘl·Ř ŘŜ Ŝăűl· ljdzλyl·ăl· LJl·₦ûλŏλLJl· Ŝy˝ fl· ₦ŜƎdzfl·ŏλŧy˝ ŘŜ LJ₦ƻŏŜăƻă l·LJƻLJűŧűλŏƻă Y˝ŜŘλl·Řƻă ƻdzăűl·Y˝ŜyűŜ LJƻ₦ LJpoΣ è ŜLCнπʰ óL{wú[мсрΣмсс]φ

La utilización de múltiples inhibidores como principio de futuras estrategias terapéuticas.

{λŜyŘƻ ljdzŜ Ŝf Y˝Ŝűl·ōƻfλăY˝ƻ ŘŜf D{ l l·ŏűǵl· ŘŜ Y˝l·yŜ₦l· λyűŜƎ₦l·Řl· ŏƻy˝ ƻűƻ₦ƻă Y˝ŜŏI·yλăY˝ƻă ŘŜ ₦ŜăLJdzŜăűl· ŏŜfdzfl·₦ Ŝy˝fl· ŘŜŦŜyãl· ŏƻyűƻ₦l· Ŝf C! ŜyŘŧƎŜyƻ è ljdzŜ fl· ₦ŜfŜØl·yŏλl· ŘŜ ădză ŏƻY˝LJƻyŜyűŜă LJdzŜŘŜ Ø˝l·₦λl·₦ ŘŜLJŜyŘλŜyŘƻ Ŝf Ŝăűl·Řƻ ŘŜ l·ŏűλØl·ŏλŧy˝ ŘŜ ŘλŏKƻă Y˝ŜŏI·yλăY˝ƻă Ŝy˝ Ŝf ŏƻyűŜÈűƻ űdzY˝ƻ₦l·fΣ LJƻăűdzfl·Y˝ƻă ljdzŜ fl· dzűλfλÎl·ŏλŧy˝ ŘŜ dzyl· ŏƻY˝ōλyl·ŏλŧy˝ ŘŜ λyKλōλŘƻ₦Ŝă ljdzŜ l·ŦŜŏűŜy˝ Ø˝l·₦λƻă ŘŜ Ŝăűƻă Y˝ŜŏI·yλăY˝ƻă ŘŜ Ŧƻ₦Y˝l· ăλY˝dzfűłyŜl· ăŜ₦ŃI· Y˝łă ŜŦŜŏűλØl· LJl·₦l· ƻōűŜyŜ₦ ŦŜyƻűλLJƻă ŘŜ ăŜyãλōλfλŘl·Ř Ŝy˝ űdzY˝ƻ₦Ŝă ŏƻy˝ KλLJŜ₦l·ŏűλØλŘl·Ř ŘŜ bwCнφ ! fƻ fl·₦Ǝƻ ŘŜ ŜăűŜ LJ₦ƻèŜŏűƻ ăŜ ŜØl·fdzŧ fl· λyKλōλŏλŧy˝ ăλY˝dzfűłyŜl· ŘŜ fl· λY˝LJƻ₦ûl·ŏλŧy˝ ŘŜ ŏλăűλyl· ó9₦l·ăűλyl·ú è fl· ăŃyűŜăλă ŘŜ Ǝfdzűl·ûλŧy˝ ó[π.{húΣ ƻōűŜyλŞyŘƻăŜ ₦ŜădzfűI·Řƻă LJ₦ƻY˝ŜűŜŘƻ₦Ŝă LJl·₦l· fl· Ŝy˝ Ŝf ŘŜăl·₦₦₦ƻfƻ ŘŜ űdzY˝ƻ₦Ŝă *xenograft* ŘŜ₦λØl·Řƻă ŘŜ ŏŞfdzfl·ă !pпφφ tƻ₦ ƻűƻ₦ƻ fl·Řƻ˜ l·dzylljdzŜ ăƻfl·Y˝ŜyűŜ ăŜ ₦Ŝl·fλÎl·₦ƻy˝ Ŝyãl·èƻă Ŝy˝ ŏƻyŘλŏλƻyŜă ŘŜ ŎdzfűλØƻ ŏŜfdzfl·₦Σ fl· λyKλōλŏλŧy˝ ŏƻY˝ōλyl·Řl· ŘŜ fl· ăŃyűŜăλă ŘŜ D{ l è fl· l·ŏűλØλŘl·Ř ŘŜ Dt·π l·f ŏƻY˝ōλyl·₦ [π.{h è w[{o ŜÈLJdzăƻ ŦdzŜ₦ŭŜă ŜŦŜŏűƻă ăλyŞ₦Ǝλŏƻăφ {λ ōλŜy˝ űƻŘƻă fƻă λyKλōλŘƻ₦Ŝă dzűλfλÎl·Řƻă ăƻy˝ λyŘdzŏűƻ₦Ŝă ŘŜ Y˝dzŜ₦ŭŜ ŏŜfdzfl·₦ LJƻ₦ ŦŜ₦₦ƻLJűƻăλă èΣ Y˝dzè LJ₦ƻōl·ōfŜY˝ŜyűŜΣ ŜăŜ ăŜl· Ŝf Y˝ŜŏI·yλăY˝ƻ LJ₦λyŏλLJl·f

ŘŜ l·ŎŎƛɜƴŘŜ ădză Ŏƻ˴ōƛƴƛ·ŎƛƻƴŜăᴹᶜᴴΣ fƻă ℕŜădzfŭl·Řƻă ƻōŭŜƴƛŘƻă ădzƎƛŜℕŜƴ˴ ljdzŜ fl·ă Ŏƻ˴ōƛƴƛ·ŎƛƻƴŜă LJƻŘℕℕl·ƴ˴ ŜÈŎŜŘŜℕ ŜăŭŜ Ŏƻƴ˴ƻdzƴŭƻ ŘŜ ƛƴ˴KƛōƛŘƻℕŜăΦ

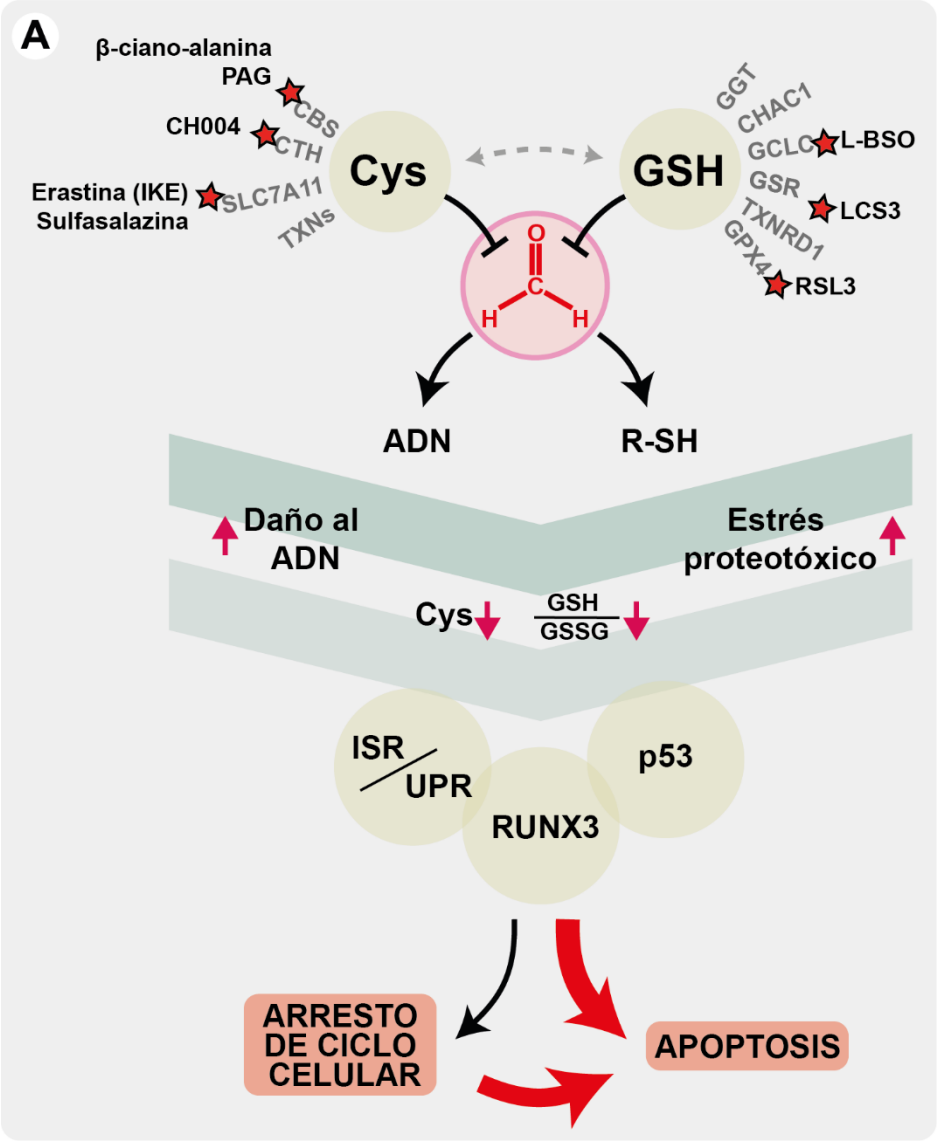


Figura 53 – Existe una gran variedad de inhibidores asociados al metabolismo del GSH y la cisteína cuyos efectos individuales o combinados podrán ser evaluados con la intención de incrementar la muerte celular.

9ƴ ŜăŭŜ ăŜƴŭƛŘƻΣ ăŜ LJƻŘℕℕl·ƴ˴ ŭl·Y˴ōƛŞƴ˴ Ŏƻƴ˴ƻăƛŘŜℕl·ℕ ƴ˴dzŜØƻă ƛƴ˴KƛōƛŘƻℕŜă ŘŜ fl·ă ŘƛădzfŦdzℕƻ ℕŜŘdzŎŭl·ăl·ă óD{wúΣ ljdzŜ ăŜ Kl· ƻōăŜℕØl·Řƻ Ŏl·dzăl·ƴ˴ fŜŭl·fƛŘl·Ř Ŝƴ˴ ŎŞfdzfl·ă ŭdzY˴ƻℕl·fŜă ŘŜ LJdzfY˴ɜƴ˴ᴹᶜᵀT ƛƴ˴KƛōƛŘƻℕŜă ŘŜ fl· LJℕƻŭŜℕƴl· ădzLJℕŜăƻℕl· ŘŜ ŦŜℕℕƻLJŭƻăƛă óC{ tᴍᴋ!LC a ᴨúΣ ljdzŜ ăŜ ŘŜY˴ƻăŭℕƻɜ ƻdzŜƎl· dzƴ˴ℕƻf ƛY˴LJƻℕŭl·ƴŭŜ Ŝƴ˴ fl· LJℕŜØŜƴŎƛɜƴ˴ŘŜ ŦŜℕℕƻLJŭƻăƛăᴹᶜʸT fl· Y˴ƻŘdzfl·Ŏƛɜƴ˴ŘŜf Y˴ŜŭI·ōƻfƛăY˴ƻ ŘŜ fl·ă ŭƛƻℕŜŘƻÈƛƴl·ăΣ ljdzŜ l·ŎŭǵI·ƴ˴ LJl·ℕl·fŜfl·Y˴ŜƴŭŜ l·f D{ l è ŭƛŜƴŜƴ˴ℕƻfŜă ƛY˴LJƻℕŭl·ƴŭŜă Ŝƴ˴fl· ℕŜŘdzŎŎƛɜƴ˴ŘŜ fl· Ŏƛăŭƛƴl·

λΥLJƧNJűl·Řl·ᴍᴨʜçᴍᴨᴨΣᴍᴄφT Ŝf ōfƧljdzŜƧ ŘŜ fl·ă ŦdzŜyűŜă l·fűŜNJyl·űλØl·ă ŘŜ Ŏλăűŝ‚yl·Σ ŎƧΥƧ Ŝf ΥŜŎl·yλăΥƧ ŘŜ űNJl·yãdzfŦdzNJl·Ŏλɜy ól· űNJl·ØŞă ŘŜ λyKλōλŘƧNJŜă ŎƧΥƧ fl· [π LJNJƧLJl·NJƎλfƎfλŎλyl· Ƨ fl· ʲπŎλl·yƧπl·fl·yλyl·úᴍᴛᴧT fl· ΥƧŘdzfl·Ŏλɜy ŘŜ fl· ŘŜƎNJl·Řl·Ŏλɜy ŘŜ D{ l ΥŜŘλl·Řl· LJƧNJ / l ! /ᴍΣ ljdzŜ ăŜ Kl· NJŜŎƧyƧŎλŘƧ ŎƧΥƧ dzy Ŧl·ŎűƧ NJ λΥLJƧNJűl·yűŜ Ŝy fl· NJŜăλăűŜyŎλl· l· yŜŎNJƧLJűƧăλă è ŦŜNJNJƧLJűƧăλăᴍᴛᴍT fl· λyŘdzŎŎλɜy ŘŜ ŦŜNJNJƧLJűƧăλă Ŝy LJNJŜăŜyŎλl· ŘŜ ΥƧŘdzfl·ŘƧNJŜă ŘŜ LJpo Ƨ fl· ΥƧŘdzfl·Ŏλɜy ŘŜf ΥŜűl·ōƧfλăΥƧ ŘŜ ŘλăűλyűƧă l·YλyƧłŏλ̌ŘƧăᴍᴛʜΣᴍᴛᴏφ ! ădz ØŜÎΣ űŜyλŜyŘƧ Ŝy ŎdzŜyűl· fƧă ΥŜŎl·yλăΥƧă LJNJƧ l·LJƧLJűɜűλŎƧă ŘŜűŜŎűl·ŘƧăΣ fl· ŎƧΥōλyl·Ŏλɜy ŘŜ Ŝăűl·ă Ŝăűl·ă LJƧŘNJ‚l· NJŜŘdzŎλNJ fl· NJŜăλăűŜyŎλl· űdzΥƧNJl·f l· fƧă l·ƎŜyűŜă ljdzλΥλƧűŜNJl·LJŞdzűλŎƧă ljdzŜ Ŝy ŜfƧă ăŜ ōl·ăl·yᴍᴛᴨΣᴍᴛᴩφ 9y fl· LJNJłŎűλŎl·Σ Ŝăűl·ă Ŝăűl·ă ŜăNJl·ŜƎλl·ă ŜNJl·LJŞdzűλŎl·ă ăŜ LJƧŘNJ‚l·y ØƧfØŜNJ ŜƧŘl·Ø‚l· Yłă LJNJƧYλăƧNJλl·ă ăλ l· Ŝfl·ă ăŜ ădzYl·y fl·ă ydzŜØl·ă ŜŎyƧfƧƎ‚l·ă ŘŜ l·ŘYλyλăNJl·Ŏλɜy óōl·ăl·Řl·ăΣ LJƧNJ Ŝ?ŜYLJfƧΣ Ŝy yl·yƧLJl·NJŜ‚ŎdzfL·ăúᴍᴏᴩΣᴍᴛᴄΣ ljdzŜ LJŜNJYλŜλNJły LJƧŜyŎλl·NJ è fƧŎl·fλÎl·NJ ădză ŜŦŜŎŜƧăφ

Lic. Agustín Ezequiel Morellato

Doctorando

Dr. Lucas Blas Pontel

Director

REFERENCIAS

м. wŜλyƎNJdzōŜNJΣ I φ ɜ t2yŕŜfΣ [φ .φ C2NJY I·fŘŜKèŘŜ YŜŕI·ō2fŕăY I·yŘ λŕă λYLJI·Ŏŕ 2yYKdzY I·yYKŜI·fŕKφ *Curr Opin Toxicol* φΣ нуçоп óнлмуúφ

н. YI·ø I·yŕăKλΣ aφΣ a I·ŕădzŘI·Σ ¢φ ɜ ¸ I·ƎλΣ ¢φ DŜy2ŕ2ÈλÔλŕè 2Ŧ Ŧ2NJY I·fŘŜKèŘŜY a 2fŜŎdzfI·NJ ōI·ăλă 2Ŧ 5b ! ŘI·Y I·ƎŜ I·yŘ Ydzŕ I·ŕλ2yφ *Frontiers in Environmental Science* Ø2fφ н tNJŜLJNJλyŕ I·ŕ KŕŕLJăYkkŘ2λφ2NJƎкмлφооуфкŦŜyØăφнлмпφлллос óнлмпúφ

о. LyŕŜNJyI·ŕλ2yI·f ! ƎŜyŎè Ŧ2NJ wŜăŜI·NJŎK 2y / I·yŎŜNJΣ ² φ *A Review of Human Carcinogens: Chemical Agents and Related Occupations*φ óнлмнúφ

п. ¢I·èNJλπ ² λf]Σ ¢φ *et al.* a I·ăă ăLJŜŎŕNJ2YŜŕNJè NJŜØŜI·fă ŕKŜ ŎKŜYλăŕNJè 2Ŧ Ŧ2NJY I·fŘŜKèŘŜ ŎNJ2ăăπfλy]λyƎ λyăŕNJdzŎŕdzNJŜŘ LJNJ2ŕŜλyãφ *Nat Commun* ммΣ омну óнлнлúφ

р. {yèŘŜNJΣ [φ 9φΣ .dzKfΣ 5φΣ ½dzŎ]ŜNJY I·yΣ .φ ɜ t I·fY ŜNJΣ tφ aλŎNJ2ø I·ØŜ 5ŜŕŜŎŕλ2y2Ŧ LyŕŜNJăŕŜftI·NJ C2NJY I·fŘŜKèŘŜφ *Phys Rev Lett* ннΣ стфçсум óмфсфúφ

с. { ² I·yãōNJ2dzƎK W2yŜăφ *Disinfection by the Vapour of Formaldehyde*φ *Medical Progress and Hospital Clinics* KŕŕLJăYkkLJYŎφyŎōλφyfYφyλKφƎ2ØkI·NJŕλŎfŜăкt a / рнпрптнк óмуфсúφ

т. C2NJY I·ŎI·NJŜφ ¢KŜ I λăŕ2NJè 2Ŧ C2NJY I·fŘŜKèŘŜφ ø ø øφŦ2NJY I·ŎI·NJŜφŜdzкI·ō2dzŕπ Ŧ2NJY I·fŘŜKèŘŜкKλăŕ2NJèπ2ŦπŦ2NJY I·fŘŜKèŘŜкφ

у. wφ t I·dzf WŜyãŜyΣ ² ŜyŕI·λ [dz2 ɜ 5I·ØλŘ I φ tŜèŕ2yφ I λŘŘŜyC2NJY I·fŘŜKèŘŜ λy9π / λƎI·NJŜŕŕŜ ! ŜNJ2ă2făφ *New England Journal of Medicine* отнΣ оуфçофн óнлмрúφ

ф. hΩ. NJλŜyΣ tφ Wφ Σ {λNJI·]λΣ !φ Dφ ɜ {KI·yƎI·NJλΣ bφ ! fŘŜKèŘŜ {2dzNJŎŜăΣ a ŜŕI·ō2fŕăYΣ a 2fŜŎdzfI·NJ ¢2ÈλÔλŕŕè a ŜŎKI·yŕăYăΣ I·yŘ t2ăăλōfŜ 9ŦŦŜŎŕă 2y I dzY I·y I ŜI·fŕKφ *Crit Rev Toxicol* орΣ слфçссн óнллрúφ

мл. [dzΣ YφΣ a 2ŜffŜNJΣ .φΣ 52èfŜπ9λăŜfŜΣ aφΣ aŎ52yI·fŘΣ Wφ ɜ {øŜyōŜNJƎΣ Wφ !φ a 2fŜŎdzfI·NJ Ř2ăλYŜŕNJè 2Ŧ b нπ I èŘNJ2ÈèYŜŕKètπŘD 5b ! I·ŘŘdzŎŕă λyNJI·ŕă ŜÈLJ2ăŜŘ ŕ2 Ŧ2NJY I·fŘŜKèŘŜφ *Chem Res Toxicol* нпΣ мрфçмсм óнлммúφ

мм. {λNJI·Ǝdzăl·Σ wφ WφΣ / ŜNJŘI·Σ Wφ WφΣ . I·λƎΣ aφ aφΣ .dzNJƎλyΣ / φ ² φ ɜ w2ōōλyãΣ Cφ [φ a ŜŕKI·y2f LJNJ2ŘdzŎŕλ2y FNJ2Y ŕKŜ ŘŜƎNJI·ŘI·ŕλ2y2Ŧ LJŜŎŕλyōè KdzY I·yŎ2f2yλŎ ōI·ŎŕŜNJλI·φ *Am J Clin Nutr* птΣ упуçурм óмфууúφ

мн. .dzNJƎ2ăπ. I·NJNJI·ƎI·yΣ Dφ *et al.* a I·YY I·fă ŘλØŜNJŕ ŜyŘ2ƎŜy2dză ƎŜy2ŕ2ÈλŎ Ŧ2NJY I·fŘŜKèŘŜ λyŕ2 2yŜπ ŎI·NJō2yYŜŕI·ō2fŕăYφ *Nature* рпуΣ рпфçррп óнлмтúφ

мо. a 2NJŜffI·ŕ2Σ !φ 9φΣ ¦ Y I·yã]èΣ / φ ɜ t2yŕŜfΣ [φ .φ ¢KŜ ŕ2ÈλŎ ăλŘŜ 2Ŧ 2yŜπŎI·NJō2yYŜŕI·ō2fŕăY I·yŘ ŜLJλƎŜyŜŕλŎăφ *Redox Biology* Ø2fφ пл tNJŜLJNJλyŕ I·ŕ KŕŕLJăYkkŘ2λφ2NJƎкмлφмлмскφNJŜŘ2Èφнлнлφмлмурл óнлнмúφ

мп. ¸dzΣ tφ I φΣ [I·λΣ / φπ¢φ ɜ ½dz2Σ 5φπ aφ *Formation of Formaldehyde from Adrenaline In Vivo; a Potential Risk Factor for Stress-Related Angiopathy*φ *Neurochemical Research* Ø2fφ нн óмффтúφ

мр. ¸dzΣ tφ I φΣ [I·λΣ / φπ¢φ ɜ ½dz2Σ 5φπ aφ *Formation of Formaldehyde from Adrenaline In Vivo; a Potential Risk Factor for Stress-Related Angiopathy*φ *Neurochemical Research* Ø2fφ нн óмффтúφ

мс⌀ ±l·ăλfèŜØΣ b⌀ *et al.* aèŜf2LJŜℕ2ÈλŘl·ăŜπ∃ŜyŜℕl·ŭŜŘ 2ÈλŘl·yŭă Y2ŘdzfI·ŭŜ fŜŦŭ ØŜyŭℕλŎdzfI·ℕ ℕŜY2ŘŜfλy∃ ōdzŭ y2ŭ λyŦI·ℕŎŭ ăλÎŜ l·ŦŭŜℕ Yè2ŎI·ℕŘλI·f λyŦI·ℕŎŭλ2y⌀ *Circulation* ммнΣ нумнçнунл óнллрú⌀

мт⌀ 5λy∃fŜℕΣ C⌀ !⌀ *et al.* ¢ø2 !fŘŜKèŘŜ /fŜI·ℕI·yŎŜ {èăŭŜY ă !ℕŜ 9ăăŜyŭλI·f ŭ2 tℕŜØŜyŭ [ŜŭKI·f C2ℕY I·fŘŜKèŘŜ !ŎŎdzYdzfI·ŭλ2y λy aλŎŜ I·yŘ IdzY I·yã⌀ *Mol Cell* улΣ ффсπмлмн⌀Ŝф óнлнлú⌀

му⌀ {λfØI·π!ŘI·èI·Σ 5⌀Σ DI·ℕÎI·π[2Y ōƨΣ /⌀ ƻ D2yãŜōI·ŭŭΣ a⌀ 9⌀ ·Ŝy2ōλ2ŭλŎ ŭℕI·yãLJ2ℕŭ I·yŘ YŜŭI·ō2fλăY λy ŭKŜ KdzY I·y ōℕI·λy⌀ *NeuroToxicology* Ø2f⌀ ус мнрçмоу tℕŜLJℕλyŭ I·ŭ KŭŭLJăYккŘ2λ⌀2ℕ∃кмл⌀млмскƨ⌀yŜdzℕ2⌀нлнм⌀лу⌀ллп óнлнмú⌀

мф⌀ .I·ℕyŜŭŭΣ {⌀ 5⌀ ƻ .dzÈŭ2yΣ L⌀ [⌀ h⌀ ¢KŜ ℕ2fŜ 2Ŧ {πyλŭℕ2ă2∃fdzŭI·ŭKλ2yŜ ℕŜŘdzŎŭI·ăŜ óD{bhwú λy KdzY I·y ŘλăŜI·ăŜ I·yŘ ŭKŜℕI·LJè⌀ *Crit Rev Biochem Mol Biol* рнΣ оплçорп óнлмтú⌀

нл⌀ I ŜŘōŜℕ∃Σ W⌀ W⌀ *et al.* 9ÈLJℕŜăăλ2y 2Ŧ !fŎ2K2f 5ŜKèŘℕ2∃ŜyI·ăŜ o λy ¢λăădzŜ I·yŘ /dzfŭdzℕŜŘ /Ŝffă Ŧℕ2Y IdzY I·y hℕI·f adzŎ2ăI·⌀ *Am J Pathol* мртΣ мтпрçмтрр óнлллú⌀

нм⌀ Y2ŭŭŜY I·yyΣ a⌀ /⌀ ƻ {Y2∃2ℕÎŜøă]I·Σ !⌀ CI·yŎ2yλ I·yI·ŜY λI· I·yŘ ŭKŜ ℕŜLJI·λℕ 2Ŧ ² I·ŭă2y I·yŘ /ℕλŎ] 5b! Ŏℕ2ăăfλy]ă⌀ *Nature* пфоΣ орсçосо óнлмоú⌀

нн⌀ DλI·yyλΣ t⌀ *et al.* ¢KŜ CI·yŎ2yλ I·yŜY λI· LJI·ŭKøI·è I·yŘ .ℕŜI·ăŭ /I·yŎŜℕY ! Ŏ2YLJℕŜKŜyãλØŜ ℕŜØλŜø 2Ŧ ŎfλyλŎI·f ŘI·ŭI·⌀ *Clin Breast Cancer* ннΣ млçнр óнлннú⌀

но⌀ tŜℕℕèΣ a⌀ ƻ DK2ăI·fΣ D⌀ aŜŎKI·yλăY ă I·yŘ wŜ∃dzfI·ŭλ2y 2Ŧ 5b!πtℕ2ŭŜλy /ℕ2ăăfλy] wŜLJI·λℕ 5dzℕλy∃ 5b! wŜLJfλŎI·ŭλ2y ōè {twb tℕ2ŭŜI·ăŜ⌀ *Front Mol Biosci* фΣ óнлннú⌀

нп⌀ [λY I·Σ [⌀ C⌀ *et al.* {K2ℕŭπŭŜℕY ŜÈLJ2ădzℕŜ ŭ2 Ŧ2ℕY I·fŘŜKèŘŜ LJℕ2Y 2ŭŜă 2ÈλŘI·ŭλØŜ ŘI·Y I·∃Ŝ I·yŘ λyŦfI·Y Y I·ŭλ2y λy ŭKŜ ŭℕI·ŎKŜI· I·yŘ ŘλI·LJKℕI·∃Y YdzăŎfŜ 2Ŧ I·Ŕdzfŭ ℕI·ŭă⌀ *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger* нлнΣ прçрм óнлмрú⌀

нр⌀ !dz∃ŜyℕŜλŎKΣ a⌀ *et al.* ±l·ăŎdzfI·ℕ Řèă7dzyŎŭλ2y I·yŘ 2ÈλŘI·ŭλØŜ ăŭℕŜăă ŎI·dzăŜŘ ōè I·ŎdzŭŜ Ŧ2ℕY I·fŘŜKèŘŜ ŜÈLJ2ădzℕŜ λy ŦŜY I·fŜ I·Ŕdzfŭă⌀ *Am J Physiol Heart Circ Physiol* омфΣ мосфçмотф óнлнлú⌀

нс⌀ ¸dzΣ D⌀ ¸⌀Σ {2y∃Σ ·⌀ C⌀Σ [λdzΣ ¸⌀ ƻ {dzyΣ ½⌀ ² ⌀ LyKI·fŜŘ Ŧ2ℕY I·fŘŜKèŘŜ λyŘdzŎŜă ō2yŜ Y I·ℕℕ2ø ŭ2ÈλŎλŭè ØλI· 2ÈλŘI·ŭλØŜ ăŭℕŜăă λy ŜÈLJ2ăŜŘ YλŎŜ⌀ *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* мрΣ рнроçрнрт óнлмпú⌀

нт⌀ DKŜffλΣ C⌀ *et al.* C2ℕY I·fŘŜKèŘŜ λy K2ăLJλŭI·fă λyŘdzŎŜă 2ÈλŘI·ŭλØŜ ăŭℕŜăăY ¢KŜ ℕ2fŜ 2Ŧ ∃ăŭŭм I·yŘ ∃ăŭY м LJ2fèY 2ℕLJKλăY ă⌀ *Toxics* фΣ óнлнмú⌀

ну⌀ L!w/ ² 2ℕ]⌀ L!w/ ² 2ℕ]λy∃ Dℕ2dzLJ 2y ŭKŜ 9ØI·fdzI·ŭλ2y 2Ŧ /I·ℕŎλy2∃ŜyλŎ wλă]ă ŭ2 IdzY I·y ã⌀ C2ℕY I·fŘŜKèŘŜΣ нпōdzŭ2ÈèŜŭKI·y2f I·yŘ мпŭŜℕŭπōdzŭ2ÈèLJℕ2LJI·yπнπ2f⌀ *Gr. Eval. Carinog. Risks Hum.* Ø2f⌀ уу мçпту tℕŜLJℕλyŭ I·ŭ óнллсú⌀

нф⌀ a2ℕŜffI·ŭ2Σ !⌀ 9⌀Σ ¦Y I·yã]èΣ /⌀ ƻ t2yŭŜfΣ [⌀ .⌀ ¢KŜ ŭ2ÈλŎ ăλŘŜ 2Ŧ 2yŜπŎI·ℕō2y YŜŭI·ō2fλăY I·yŘ ŜLJλ∃ŜyŜŭλŎă⌀ *Redox Biol* плΣ óнлнмú⌀

ол⌀ w2ăI·Ř2Σ L⌀ ±Σ [I·y∃ŜØλyΣ C⌀Σ /ℕ2ăăI·yΣ D⌀ t⌀Σ ¢I·]I·ŭI·Σ a⌀ ƻ tI·ŭŜfΣ Y⌀ W⌀ C2ℕY I·fŘŜKèŘŜ ŎI·ŭI·ō2fλăY λă ŜăăŜyŭλI·f λy ŎŜffă ŘŜŦλŎλŜyŭ Ŧ2ℕ ŭKŜ CI·yŎ2yλ I·ySY λI· 5b!πℕŜLJI·λℕ LJI·ŭKøI·è⌀ *Nat Struct Mol Biol* муΣ мпонçмпоп óнлммú⌀

ом⌀ t2yűŜfΣ [⌀ .⌀ *et al.* 9yŘ2∃Ŝy2dzǎ C2ℕY˙I·fŘŜKèŘŜ Lǎ I· I ŜY˙I·ű2LJ2λŜűλŎ {űŜY˙ /Ŝff˙ DŜy2ű2Èλy˙I·yŘ a Ŝűl·ō2fλŎ /I·ℕŎλy2∃Ŝy⌀ *Mol Cell* слΣ мттçуу óнлмрú⌀

он⌀ ¢I·yΣ {⌀ [⌀ ² ⌀ *et al.* ! /fl·ǎǎ 2ŦŦ 9y⌀λℕ2yY˙Ŝyűl·f˙ I·yŘ 9yŘ2∃Ŝy2dzǎ ¢2Èλyã LyŘdzŎŜǎ .w/ !н I I·LJf2λyãdzŦŦλŎλŜyŎè I·yŘ DŜy2Y˙Ŝ Lyãűl·ōλfλűè⌀ *Cell* мсфΣ ммлрπмммy⌀Ŝмр óнлмтú⌀

оо⌀ ·dzΣ W⌀ *et al.* 9ŦŦŜŎűǎ 2Ŧ [2y∃-¢Ŝℕ˙Y 9ÈLJ2ǎdzℕŜ ű2 ! Y˙ōλŜyű C2ℕY˙I·fŘŜKèŘŜ 2y˙ I èLJŜℕűŜyãλ2y˙I·yŘ !y∃λyl· tŜŎű2ℕλǎ {èY˙LJű2Y˙ǎY 9⌀λŘŜyŎŜ Cℕ2Y˙ úKŜ ² I h {!D9 /2K2ℕű {űdzŘè⌀ *J Am Heart Assoc* моΣ óнлнпú⌀

оп⌀ ½KI·y∃Σ ¸⌀ *et al.* ¢KŜ ŎŜffdzfI·ℕ ŦdzyŎűλ2y˙I·yŘ Y˙2fŜŎdzfI·ℕ Y˙ŜŎKI·yλǎY˙ 2Ŧ Ŧ2ℕY˙I·fŘŜKèŘŜ λy˙ ŎI·ℕŘλ2⌀I·ǎŎdzfI·ℕ ŘλǎŜI·ǎŜ I·yŘ KŜI·ℕűŘŜØŜf2LJY˙Ŝyű⌀ *J Cell Mol Med* нрΣ рорçротм óнлнмú⌀

ор⌀ 5KI·ℕΣ !⌀Σ 5Ŝǎl·λΣ Y⌀Σ YI·Î I·ŎKY˙2⌀Σ a⌀Σ ¸dzΣ t⌀ ɜ ² dzΣ [⌀ a ŜűKèf∃fè2È I·f LJℕ2ŘdzŎűλ2y˙λy˙⌀I·ǎŎdzfI·ℕ ǎY˙22úK Y˙dzǎŎfŜ ŎŜffǎ Ŧℕ2Y˙ ŘλŦŦŜℕŜyű Y˙Ŝűl·ō2fλŎ LJℕŜŎdzℕǎ2ℕǎ⌀ *Metabolism* рΣ мнммçмннл óнллуú⌀

ос⌀ a I·úKèǎΣ Y⌀ /⌀Σ t2yyl·Y˙LJI·fI·Y˙Σ {⌀ b⌀Σ t I·ŘλØI·fΣ {⌀ ɜ b I·∃I·ℕI·2Σ w⌀ I ⌀ {ŜY˙λŎI·ℕōI·ÎλŘŜπǎŜyãλűλØŜ I·Y˙λyŜ 2ÈλŘI·ǎŜ λy˙I·2ℕűλŎ ǎY˙22úK Y˙dzǎŎfŜ ŎŜffǎ Y˙ŜŘλI·úŜǎ ǎèyűKŜǎλǎ 2Ŧ I· Y˙ŜúKèf∃fè2È I·fπ !D9Y λY˙LJfλŎI·úλ2yã Ŧ2ℕ Ø I·ǎŎdzfI·ℕ Ŏ2Y˙LJfλŎI·úλ2yã λy˙ŘλI·ōŜúŜǎ⌀ *Biochem Biophys Res Commun* нфтΣ усоçусф óнллнú⌀

от⌀ ¦yÎŜűI·Σ a⌀Σ I ŜℕyŁyŘŜÎπDdzλfI·Y˙2yΣ a⌀Σ {dzyΣ t⌀ ɜ {2fŞΣ a⌀ {{!hк±!tπм λy˙/ŜℕŜōℕ2⌀I·ǎŎdzfI·ℕ 5λǎ2ℕŘŜℕǎY ! t2ŭŜyűλI·f ¢KŜℕI·LJŜdzűλŎ ¢I·ℕ∃Ŝű Ŧ2ℕ {űℕ2ţŜ I·yŘ !fÎKŜλY˙Ŝℕ2ǎ 5λǎŜI·ǎŜ⌀ *Int J Mol Sci* ннΣ ооср óнлнмú⌀

оу⌀ hţI·Σ ¸⌀ *et al.* 5λ∃ŜyλŎ Y˙dzűI·úλ2yã λy˙ ![5 I н I·yŘ !5 I p λY˙LJI·λℕ Ŧ2ℕY˙I·fŘŜKèŘŜ ŎfŜI·ℕI·yŎŜ I·yŘ ŎI·dzǎŜ I· Y˙dzfűλǎèǎűŜY˙ Řλǎ2ℕŘŜℕΣ ! a Ŝ5 ǎèyŘℕ2Y˙Ŝ⌀ *Sci Adv* сΣ óнлнлú⌀

оф⌀ a I·úǎdzY˙2ű2Σ a⌀ *et al.* /KI·ℕI·ŎűŜℕλǎűλŎ LJKŜy2űèLJŜǎ 2Ŧ !5 I pк![5 I н ŘŜŦλŎλŜyŎè Řdzℕλy∃ ŎKλfŘK22Ř⌀ *Eur J Med Genet* сфΣ млпфоф óнлнпú⌀

пл⌀ b2ŎűΣ DΣ vdzŜØI·fΣ DΣ a KI·Y˙ŘλΣ !⌀Σ /KI·2dzŎKΣ {⌀ ɜ C2èŜℕΣ /⌀ I ⌀ Dfdzűl·úKλ2yŜ⌀ *Arabidopsis Book* фΣ мçон óнлммú⌀

пм⌀ a2ℕ∃I·yΣ .⌀ *et al.* adzfűλLJfŜ ∃fdzűl·úKλ2yŜ ŘλǎdzŦŦλŘŜ ℕŜY˙2⌀I·f LJI·úKøI·èǎ Y˙ŜŘλI·úŜ Ŏèű2ǎ2fλŎ ℕŜŘ2È K2Y˙Ŝ2ǎűl·ǎλǎ⌀ *Nat Chem Biol* фΣ ммфçмнр óнлмoú⌀

пн⌀ w2Y˙Ŝℕ2π!ℕλǎűλÎI·ōI·fΣ /⌀Σ a I·ℕţǎΣ 5⌀ {⌀Σ C2yűI·yl·Σ ² ⌀ ɜ !LJŦŜfŘΣ W⌀ wŜ∃dzfI·úŜŘ ǎLJI·úλI·f 2ℕ∃I·yλÎI·úλ2y˙ I·yŘ ǎŜyãλúλØλúè 2Ŧ Ŏèű2ǎ2fλŎ LJℕ2úŜλy˙2ÈλŘI·úλ2y˙λy˙/I·Ŝy2ℕKI·ōŘλúλǎ ŜfŜ∃I·yã⌀ *Nat Commun* рΣ рлнл óнлмпú⌀

по⌀ {űλLJI·ydzţΣ a⌀ I⌀Σ ¦Ŝţλ Σ L⌀Σ 52Y˙λyèΣ W⌀ 9⌀Σ {λY˙Y˙2yãΣ /⌀ w⌀ ɜ I λℕǎŎKōŜℕ∃ŜℕΣ [⌀ [⌀ /èǎúŜλyŜ Řλ2ÈèΣ∃ŜyI·ǎŜY I· ℕ2ōdzǎű ǎèǎúŜY˙ Ŧ2ℕ ℕŜ∃dzfI·úλ2y˙2Ŧ ŎŜffdzfI·ℕ ŎèǎúŜλ yŜ fŜØŜfǎ⌀ *Amino Acids* отΣ рр óнллфú⌀

пп⌀ {Kλ yΣ /⌀π{⌀ *et al.* ¢KŜ ∃fdzűl·Y˙I·úŜkŎèǎúλyŜ È/¢ I·yűλLJ2ℕúŜℕ I·yűl·∃2yλÎŜǎ ∃fdzűl·Y˙λyŜ Y˙Ŝűl·ō2fλǎY˙ I·yŘ ℕŜŘdzŎŜǎ ydzűℕλŜyű ŦfŜÈλōλfλúè⌀ *Nat Commun* уΣ мрлтп óнлмтú⌀

прφ . I·ăăλΣ aφ *et al.* LŘŜyűλŦλŎI·űλ2y˘I·yŘ ŎKI·ℕI·ŎűŜℕλăI·űλ2y˘2Ŧ KdzY˘I·y˘È/¢ űKI·ű Ŏ2πŜÈLJℕŜăăŜăΣ ǿλűK пСн KŜI·Ǿè ŎKI·λyΣ űKŜ I·Y˘λy2 I·ŎλŘ űℕI·yãLJ2ℕűI·ŎűλØλűè ăèăűŜY˘ È Ŏ πφ *Pflgers Archiv European Journal of Physiology* ппнΣ нусçнфс óнллмúφ

псφ h2˥KűŜyãΣ aφ ϑ YI·LJf2ǿλűÎΣ bφ w2fŜ 2Ŧ űKŜ [λØŜℕ λy˘LyűŜℕ2ℕ∃I·y˘ I 2Y˘Ŝ2ăűI·ăλă 2Ŧ DfdzűI·űKλ2yŜ I·yŘ /èăűóŜúλyŜφ *Semin Liver Dis* муΣ омоçонф óмффуúφ

птφ I λℕI·ű I·˥ŜΣ WφΣ Ly2dzŜΣ aφ ϑ {I·˥I·ű I·Σ Yφ нм π ˩πDfdzűI·Y˘èfűℕI·yãLJŜLJűλŘI·ăŜ I·yŘ ˩πDfdzűI·Y˘èf tŜLJűλŘŜ [λ∃I·ăŜăY Cfdz2ℕ2LJK2ăLJK2y1·űŜ I·yŘ tK2ăLJK2y2ŘλŦfdz2ℕ2Y˘ŜűKèf YŜű2yŜ !yI·f2∃ă I·ă tℕ2ōŜă 2Ŧ ¢ŜűℕI·KŜŘℕI·f ¢ℕI·yãλűλ2y˘{űI·űŜ I·yŘ ˩πDfdzűI·Y˘èfπtK2ăLJKI·űŜ LyűŜℕY˘ŜŘλI·űŜφ λy˘*Methods in Enzymology* óŜŘφ tdzℕλŎKΣ 5φ [φú Ø2fφ орп нтнçнфр ó!ŎI·ŘŜY˘λŎ tℕŜăăΣ нллнúφ

пуφ vdzλyűI·y1·π/I·ōℕŜℕI·Σ wφ *et al.* ˩ оπDfdzűI·Y˘èfŏèăűŜλyŜ ŘŜű2ÈλŦλŜă ℕŜI·ŎűλØŜ 2ÈèƎŜy˘ăLJŜŎλŜă ōè I·ŎűλyƎ I·ă ƎfdzűI·űKλ2yŜ LJŜℕ2ÈλŘI·ăŜπм Ŏ2ŦI·Ŏű2ℕφ *Nat Commun* оΣ óнлмнúφ

пфφ wI·Řèdz˥Σ {φ bφ *et al.* ¢KŜ ŎI·ű I·fèűλŎ ădzōdzyλű 2Ŧ 5ℕ2ă2LJKλfI· ƎfdzűI·Y˘I·űŜπŎèăűŜλyŜ fλƎI·ăŜ λă I· ydzŎfŜ2Ŏèŭ2LJfI·ăY˘λŎ ăKdzűűfλyƎ LJℕ2ŭŜλyφ *Journal of Biological Chemistry* нупΣ ннссçннтп óнллфúφ

рлφ /2ăűI·Σ [φ Dφ *et al.* .ŜKI·ØλℕI·f ŎKI·ℕI·ŎűŜℕλÎI·űλ2y˘2Ŧ D/[a π˥y2Ŏ˥2dzű Y˘λŎŜΣ I· Y˘2ŘŜf Ŧ2ℕ ŜyKI·yŎŜŘ ădzăŎŜLJűλōλfλűè ű2 2ÈλŘI·űλØŜ ăűℕŜăăφ *J Toxicol* нлммΣ óнлммúφ

рмφ /KŜyΣ ¸φ *et al.* 9I·ℕfè 2yãŜű ăŜyŜăŎŜyŎŜ 2ŎŎdzℕă ǿKŜy˘Ŧλōℕ2ōfI·ăűă fI·Ŏ˥ űKŜ ƎfdzűI·Y˘I·űŜπŎèăűŜλyŜ fλƎI·ăŜ Y˘2ŘλŦλŜℕ ădzōdzyλűφ *Free Radic Biol Med* птΣ пмлçпму óнллфúφ

рнφ /KŜyΣ ¸φ *et al.* I ŜLJI·ű2ŎèűŜπăLJŜŎλŦλŎ DŎfŎ ŘŜfŜűλ2y˘fŜI·Řă ű2 ℕI·LJλŘ 2yãŜű 2Ŧ ăűŜI·ű2ăλă ǿλűK Y˘λű2ŎK2yŘℕλI·f λyƎdzℕè I·yŘ fλØŜℕ ŦI·λfdzℕŜφ *Hepatology* прΣ мммуçммну óнллтúφ

роφ CλfèΣ !φ *et al.* 5ŞŦλŎλű Ŝy˘ƎfdzűI·űKλ2y˘ăèyűKŞűI·ăŜ óŁ LJℕ2LJ2ă ŘQdzy˘ŎI·ăúφ *Archives de Pédiatrie* ммΣ моофçмопм óнллпúφ

рпφ aI·èI·űŜLJŜ˥Σ 9φΣ aŜλăăyŜℕΣ ¢φ ϑ DℕI ōŜΣ Iφ !ŎdzűŜ Y˘Ŝűl·ō2fλŎ Ŏℕλăλă ǿλűK ŜÈúℕŜY˘Ŝ ŘŜŦλŎλŜyŎè 2Ŧ ƎfdzűI·űKλ2yŜ λy˘Ŏ2Y˘ōλyI·űλ2y˘ǿλűK ŘŜŎℕŜI·ăŜŘ /{C fŜØŜfă 2Ŧ fŜdz˥2ûℕλŜyŜ / π λy˘I· LJI·ûλŜyű ǿλűK ƎfdzűI·ûKλ2yŜ ăèyűKŜűI·ăŜ ŘŜŦλŎλŜyŎèφ *J Inherit Metab Dis* нтΣ нфтçнфф óнллпúφ

ррφ .ℕÑƎƎŜY˘I·yƴΣ [φ ²φ *et al.* DfdzűI·ûKλ2yŜ ăèyűKŜűI·ăŜ ŘŜŦλŎλŜyŎè I·ăă2ŎλI·ûŜŘ ǿλűK I·yűŜyI·ûI·f ŎŜℕŜōℕI·f ōfŜŜŘλyƎφ *J Inherit Metab Dis* нтΣ нтрçнтс óнллпúφ

рсφ b?ňfăă2yΣ wφ DfdzűI·ûKλ2yŜ ăèyűKŜűI·ăŜ ŘŜŦλŎλŜyŎèφ *Cellular and Molecular Life Sciences* снΣ мфоуçмфпр óнллрúφ

ртφ [λŜōŜℕY˘I·yΣ aφ ²φ *et al.* Dℕ2ǿűK ℕŜűI·ℕŘI·ûλ2y˘I·yŘ ŎèăűŜλyŜ ŘŜŦλŎλŜyŎè λy˘ƎI·Y˘Y˘I·πƎfdzűI·Y˘èf ûℕI·yãLJŜLJűλŘI·ăŜπŘŜŦλŎλŜyű Y˘λŎŜφ *Proceedings of the National Academy of Sciences* фоΣ тфноç тфнс óмффсúφ

руφ [I·ăKΣ [φ Iφ w2fŜ 2Ŧ ƎfdzűI·ûKλ2yŜ ûℕI·yãLJ2ℕúℕ LJℕ2ŎŜăăŜă λy˘˥λŘyŜè ŦdzyŎûλ2yφ *Toxicol Appl Pharmacol* нлпΣ онфçопн óнллрúφ

рфφ YI·yƴI·yΣ wφΣ aλűûdzℕΣ !φΣ .I·2Σ ¸φΣ ¢ădzℕdz2Σ ¢φ ϑ YI·LJf2ǿλűÎΣ bφ D{I ¢ℕI·yãLJ2ℕúλy˘LY˘Y˘2ℕúI·fλÎŜŘ a2dzăŜ .ℕI·λy˘9yŘ2ûKŜfλI·f /Ŝffăφ *J Neurochem* тоΣ офлçофф óмффффúφ

сл. Ｎλ∃Ŝƒλdzăπ₵ƒ2₭Ş∑ w. ⅁ a l·λ2Ｎλy2∑ a. Dƒdzŭl·ŭ₭λ2yŜ LJŜＮ2ÈλŘl·ăŜă. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* муол∑ онуфçооло óнлмоú.

см. a l·λ2Ｎλy2∑ C. a. *et al.* ώp6 5λØŜＮăλŭè 2ƭ ∃ƒdzŭl·ŭ₭λ2yŜ LJŜＮ2ÈλŘl·ăŜă. λy˜oyçpo óмффрú. Ř2λYмл.млмскллтсπсутфóфрúрнллтππ.

сн. /2ƒŜă∑ .. C. ⅁ Yl·Řƒdzōl·Ｎ∑ C. C. 5Ŝŭ2ÈλƭλÕl·ŭλ2y˜2ƭ ŜƒŜŎŭＮ2LJ₭λƒλÕ Õ2Y˜LJ2dzyŘă õè ∃ƒdzŭl·ŭ₭λ2yŜ S-ŭＮl·yãƭŜＮl·ăŜ Õl·ŭl·fèăλăY 5ŜŭŜＮY˜λyl·yŭă 2ƭ λyŘλØλŘdzl·f ＮŜăLJ2yãŜ ŭ2 Õ₭ŜY˜λÕl·f Õl·ＮÕλy2∃Ŝyã l·yŘ Õ₭ŜY˜2ŭ₭ŜＮl·LJŜdzŭλÕ ŘＮdz∃ăK *BioFactors* мт∑ ммрçмол óнллоú.

со. /Kl·ʅＮl·Øl·Ｎŭ₭λ∑ {. ⅁ . dzƒƒŜλŘ∑ b. W. Dƒdzŭl·ŭ₭λ2yŜ Lă wŜIjdzλＮŜŘ ŭ2 wŜ∃dzƒl·ŭŜ ŭ₭Ŝ C2ＮY˜l·ŭλ2y˜2ƭ bl·ŭλØŜ 5λădzƭƭλŘŜ . 2yŘă Øλŭ₭λy˜ tＮ2ŭŜλyã 9yŭŜＮλy∃ ŭ₭Ŝ {ŜÕＮŜŭ2Ｎè tl·ŭ₭Øl·è. *Journal of Biological Chemistry* нтф∑ офутнçофутф óнллпú.

сп. bŜØŜă∑ w. t. t. C∑ CŜＮyl·yŘŜă∑ t. !. ⅁ wl·Y˜2ă∑ a. W. a ŜÕ₭l·yλăŭλÕ λyãλ∃₭ŭă 2y˜ŭ₭Ŝ ＮŜŘdzÕŭλ2y˜2ƭ ∃ƒdzŭl·ŭ₭λ2yŜ Řλădzƭƭλ̆ŘŜ õè LJＮ2ŭŜλy˜Řλădzƭƭλ̆ŘŜ λă2Y˜ŜＮl·ăŜ. *Proceedings of the National Academy of Sciences* ммп∑ óнлмтú.

ср. /Kl·ʅＮl·Øl·Ｎŭ₭λ∑ {. W∑ăă2LJ∑ /. 9. ⅁ . dzƒƒŜλŘ∑ b. W. ¢KŜ Ｎ2ƒŜ 2ƭ ∃ƒdzŭl·ŭ₭λ2yŜ λy˜Řλădzƭƭ̆LJ₭λŘŜ ō2yŘ ƭ2ＮY˜l·ŭλ2y˜l·yŘ ŜyŘ2LJƭl·ăY˜λc-reticuldzY˜-gŜyŜＮl·ŭŜŘ 2ÈλŘl·ŭλØŜ ăŭＮŜăă. *EMBO Rep* т∑ нтмçнтр óнллсú.

сс. t2yãŜＮ2∑ !. W. *et al.* 9yŘ2LJƭl·ăY˜λÕ wŜŭλÕdzƭdzY˜ ¢Ｎl·yãLJ2Ｎŭ 2ƭ Dƒdzŭl·ŭ₭λ2yŜ õè {ŜÕcм Lă wŜ∃dzƭl·ŭŜŘ õè 9Ｎ2м l·yŘ . λLJ. *Mol Cell* ст∑ фснπфто.Ŝр óнлмтú.

ст. CＮl·ŭŜƒƒλ∑ a. *et al.* DŜyŜ ŜÈLJＮŜăăλ2y˜LJＮ2ƭλƭƭλyλ∃ ＮŜØŜl·fă l· ăλ∃yl·ƭλyλ∃ Ｎ2ƒŜ 2ƭ ∃ƒdzŭl·ŭ₭λ2yŜ λy˜ＮŜŘ2È ＮŜ∃dzƭl·ŭλ2y. *Proceedings of the National Academy of Sciences* млн∑ мофφуçмплло óнллрú.

су. {dzŭ₭l·yŭ₭λＮl·y∑ a. ∑ !yŘŜＮă2y∑ a. 9. ∑ {Kl·ＮY˜l·∑ ±. Y. ⅁ a ŜλăŭŜＮ∑ !. Dƒdzŭl·ŭ₭λ2yŜ ＮŜ∃dzƭl·ŭŜă l·ÕŭλØl·ŭλ2yπŘŜLJŜyŘŜyŭ 5b! ăèyŭ₭Ŝăλăλyˇ₭λ∃₭ƭè LJdzＮλƭλŜŘ y2ＮY˜l·ƭ ₭dzY˜l·y˜¢ fèY˜LJ₭2Õèŭ̆Ŝă ăŭλY˜dzƭl·ŭŜŘ Øλl· ŭ₭Ŝ /5н l·yŘ /5o l·yŭλ∃Ŝyã. *Proceedings of the National Academy of Sciences* ут∑ оопоçоопт óмффлú.

сф. 5λl·Î ±λØl·yÕ2ă∑ t. ∑ ² 2ƭƭ∑ ¢. ∑ a l·Ｎʅ2ØλÕ∑ W. ∑ t l·ƭƭl·ＮŘъ∑ C. ±. ⅁ C2èŜＮ∑ /. l. ! yãzÕƭŜl·Ｎ ∃ƒdzŭl·ŭ₭λ2yŜ ÕèÕƭŜ Øλŭ₭λy˜ŭ₭Ŝ ÕŜƭƭ ÕèÕƭŜ. *Biochemical Journal* пом∑ мсфçмту óнлмлú.

тл. Y2∃l·∑ a. *et al.* Dƒdzŭl·ŭ₭λ2yŜ λă l· LJ₭èăλ2ƭ2∃λÕ ＮŜăŜＮØ2λＮ 2ƭ yŜdzＮ2yl·ƭ ∃ƒdzŭl·Yˇl·ŭŜ. *Biochem Biophys Res Commun* плф∑ рфсçслн óнлммú.

тм. /K2∑ 9. {. ∑ {l·Kè2dzy∑ b. ⅁ {ŭŜ∃λyʅ∑ [. 5. ¢λăădzŜ Dƒdzŭl·ŭ₭λ2yŜ l·ă l· /èăŭóŜŭλyŜ wŜăŜＮØ2λＮ ŘdzＮλy∃ Cl·ăŭλy∃ l·yŘ wŜƭŜŜŘλy∃ 2ƭ wl·ŭă. *J Nutr* ммм∑ фмпçфнн óмфумú.

тн. [dz∑ {. /. wŜ∃dzƭl·ŭλ2y˜2ƭ ∃ƒdzŭl·ŭ₭λ2yŜ ăèyŭ₭ŜăλăØ. *Mol Aspects Med* ол∑ пнçрф óнллфú.

то. ¸dz∑ ·. ⅁ [2y∃∑ ¸. /. /Ｎ2ăăŭl·fʅ ōŜŭØŜŜy˜Õèăŭλy̆Ŝ l·yŘ ∃ƒdzŭl·ŭ₭λ2yŜ λă ÕＮλŭλÕl·f ƭ2Ｎ ŭ₭Ŝ ＮŜ∃dzƭl·ŭλ2y˜2ƭ l·Yˇλy2 l·ÕλŘ ăλ∃yl·ƭλy∃ LJl·ŭ₭Øl·èă l·yŘ ƭŜＮＮ2LJŭ2ăλăØ. *Sci Rep* с∑ оллоо óнлмсú.

тп. adzy∃ＮdzŜ∑ L. b. ∑ tl·∃y2y∑ W. ∑ Y2Kl·yyλY˜∑ h. ∑ Dl·Ｎ∃l·f2ØλÕ∑ t. {. ⅁ [dzăλă∑ !. W. / l ! /мкaD/прлп Lă l· b2ØŜƭ tＮ2l·LJ2LJŭ2ŭλÕ /2Y˜LJ2yŜyŭ 2ƭ ŭ₭Ŝ ¦yƭ2ƭŘŜŘ tＮ2ŭŜλy˜wŜăLJ2yãŜ∑ 52øyãŭＮŜl·Y˜ 2ƭ ŭ₭Ŝ !¢Cпπ!¢Coπ/ l h t /l·ăÕl·ŘŜ. *The Journal of Immunology* мун∑ пссçптс óнллфú.

[illegible] *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* [illegible]

[illegible] *et al.* [illegible] *Redox Biol* [illegible]

[illegible] *et al.* [illegible] *J Appl Physiol* [illegible]

[illegible] *Pharmacognosy* [illegible]

[illegible] *Biochem J* [illegible]

[illegible] *et al.* [illegible] *Am J Pathol* [illegible]

[illegible] *FEBS Lett* [illegible]

[illegible] *Journal of Biological Chemistry* [illegible]

[illegible] *Nat Rev Drug Discov* [illegible]

[illegible] *Journal of Biological Chemistry* [illegible]

[illegible] *Biochem Biophys Res Commun* [illegible]

[illegible] *et al.* [illegible] *Journal of Biological Chemistry* [illegible]

[illegible] *et al.* [illegible] *Biochemical Journal* [illegible]

[illegible] *et al.* [illegible] *Cancer Res* [illegible]

уфφ I I·NØŜèΣ /φ Wφ *et al.* bNŦнπNŜƎdzfI·ŭŜŘ ƎfdzŭI·ŭKλ2yŜ NŜŎèŏfλyƎ λyŘŜLJŜyŘŜyŭ 2Ŧ ōλ2ăèyŭKŜăλă λă ŎNλŭλŎI·f Ŧ2N ŎŜff ădzNØλØI·f ŘdzNλyƎ 2ÈλŘI·ŭλØŜ ăŭNŜăăφ *Free Radic Biol Med* псΣ ппоçпро óнллфúφ

флφ a I·KŜNΣ Wφ a φ *et al.* hÈλŘI·ŭλØŜ I·yŘ ŜfŜŎŭN2LJKλfλŎ ăŭNŜăă λyŘdzŎŜă Y dzfŭλŘNdzƎ NŜăλăŭI·yŎŜç I·ăă2ŎλI·ŭŜŘ LJN2ŭŜλy ŭNI·yãLJ2NŭŜNă ØλI· ŭKŜ yãzŎfŜI·N Ŧ I·Ŏŭ2Nπ9нçNŜfI·ŭŜŘ Ŧ I·Ŏŭ2Nπн ŭNI·yãŎNλLJŭλ2yI·f LJI·ŭKØI·èφ *Hepatology* псΣ мрфтçмсмл óнллтúφ

фмφ I I·ØÎŜăΣ I φπWφ YφΣ YI·NfŜyλdzăΣ Cφ /φ ϑ C2yλăăŜyΣ Yφ Cφ wŜƎdzfI·ŭλ2y 2Ŧ ŭKŜ KdzY I·y ŭKλ2NŜŘ2ÈλyƎŜyŜ LJN2Y2ŭŜN I·yŘ λŭă ÎŜè ădzōăŭNI·ŭŜăY ! ăŭdzŘè 2Ŧ ŦdzyŎŭλ2yI·f I·yŘ LJdzŭI·ŭλØŜ NŜƎdzfI·ŭ2Nè ŜfŜYŜyŭăφ *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* муплΣ олоçомп óнлмпúφ

фнφ {I·ÎdzNI·λΣ !φ *et al.* CNI·yãŎNλLJŭλ2yI·f NŜƎdzfI·ŭλ2y 2Ŧ ŭKλ2NŜŘ2ÈλyNŜŘdzŎŭI·ăŜ м ŜÈLJNŜăăλ2y ōè ŎI·ŘYλdzY λyØI·ăŎdzfI·N ŜyŘ2ŭKŜfλI·f ŎŜffăY w2fŜ 2Ŧ bF-9н-rŜfI·ŭŜŘ Ŧ I·Ŏŭ2r-2. *J Cell Physiol* нлоΣ рнфçрот óнллрúφ

фоφ /K2NfŜèΣ .φ bφ *et al.* LŘŜyŭλŦλŎI·ŭλ2y 2Ŧ y2ØŜf bwCнπNŜƎdzfI·ŭŜŘ ƎŜyŜă ōè /KLtπ{ŜIjY λyŦfdzŜyŎŜ 2y NŜŭλy2λŘ · NŜŎŜLJŭ2N I·fLJKI·φ *Nucleic Acids Res* плΣ тпмççтпнф óнлмнúφ

фпφ !fI·YΣ Wφ *et al.* bNŦнΣ I· /I·LJΩyΩ/2ffI·N CNI·yãŎNλLJŭλ2y CI·Ŏŭ2NΣ wŜƎdzfI·ŭŜă LyŘdzŎŭλ2y 2Ŧ ŭKŜ I ŜYŜ hÈèƎŜyI·ăŜπм DŜyŜφ *Journal of Biological Chemistry* нтпΣ нслтçнслту óмфффúφ

фрφ aλŭădzλăKλΣ ¸φ *et al.* bNŦн wŜŘλNŜŎŭă DfdzŎ2ăŜ I·yŘ Dfdzŭ I·YλyŜ λyŭ2 !yI·ō2fλŎ tI·ŭKØI·èă λy aŜŭI·ō2fλŎ wŜLJN2ƎNI·YYλyƎφ *Cancer Cell* ннΣ çççтф óнлмнúφ

фсφ Lŭ2KΣ Yφ *et al.* YŜI·LJм NŜLJNŜăăŜă yãzŎfŜI·N I·ŎŭλØI·ŭλ2y 2Ŧ I·yŭλ2ÈλŘI·yŭ NŜăLJ2yãλØŜ ŜfŜYŜyŭă ōè bNŦн ŭKN2dzƎK ōλyŘλyƎ ŭ2 ŭKŜ I·YλY2πŭŜNYλyI·f bŜKн Ř2YI·λyφ *Genes Dev* моΣ тççус óмфффúφ

фтφ ² I·ÎI·ōI·èI·ăKλΣ bφ *et al.* YŜI·LJмπyãzff Y dzŭI·ŭλ2y fŜI·Ră ŭ2 LJ2ăŭyI·ŭI·f fŜŭKI·fλŭè ŘdzŜ ŭ2 Ŏ2yãŭλŭdzŭλØŜ bNŦн I·ŎŭλØI·ŭλ2yφ *Nat Genet* орΣ ноуçнпр óнллоúφ

фуφ C2yƎΣ Yφ Lφ *et al.* YŜI·LJм wŜŎNdzλŭă bŜKн ŭKN2dzƎK .λyŘλyƎ ŭ2 9CD9 I·yŘ 5[D a 2ŭλŦăY /KI·NI·ŎŭŜNλÎI·ŭλ2y 2Ŧ ŭKŜ Cø2π{λŭŜ a 2fŜŎdzfI·N wŜŎ2Ǝyλŭλ2y a 2ŘŜfφ *Mol Cell Biol* нсΣ нуутçнфлл óнллсúφ

ффφ bƎdzèŜyΣ CφΣ {KŜNNI·ŭŭΣ tφ Wφ Σ I dzI·yƎΣ I φπ/φΣ ¸I·yƎΣ /φ {φ ϑ tλŎÎŜŭŭΣ /φ .φ LyŎNŜI·ăŜŘ tN2ŭŜλy {ŭI·ōλfŭè I·ă I· aŜŎKI·yăY CKI·ŭ 9yKI·yŎŜă bNŦнπYŜŘλI·ŭŜŘ CNI·yãŎNλLJŭλ2yI·f !ŎŭλØI·ŭλ2y 2Ŧ ŭKŜ !yŭλ2ÈλŘI·yŭ wŜăLJ2yãŜ 9fŜYŜyŭφ *Journal of Biological Chemistry* нтуΣ прососçпрпм óнллоúφ

меллφ ² I·ÎI·ōI·èI·ăKλΣ bφ *et al.* tN2ŭŜŎŭλ2y I·ƎI·λyãŭ ŜfŜŎŭN2LJKλfŜ I·yŘ 2ÈλŘI·yŭ ăŭNŜăă ōè λyŘdzŎŭλ2y 2Ŧ ŭKŜ LJKI·ăŜ н NŜăLJ2yãŜY CI·ŭŜ 2Ŧ ŎèăŭŜλyŜă 2Ŧ ŭKŜ YŜI·LJм ăŜyã2N Y2ŘλŦλŜŘ ōè λyŘdzŎŜNăφ *Proceedings of the National Academy of Sciences* млмΣ нлплçнлпр óнллпúφ

млмφ a 2ŭ2KI·ăKλΣ IφΣ hΩ/2yy2NΣ CφΣ YI·ŭădz2ÎI·Σ Cφ 9yƎŜfΣ Wφ 5φ ϑ ¸I·YI·Y2ŭ2Σ aφ LyŭŜƎNI·ŭλ2y I·yŘ ŘλØŜNăλŭè 2Ŧ ŭKŜ NŜƎdzfI·ŭ2Nè yŜŭø2NÎ Ŏ2YLJ2ăŜŘ 2Ŧ a I·Ŧ I·yŘ /b/ ŦI·YλfλŜă 2Ŧ ŭNI·yãŎNλLJŭλ2y ŦI·Ŏŭ2Năφ *Gene* нфпΣ мçмн óнллнúφ

млнφ C2yŜffλΣ /φΣ /Kλ2Σ Lφ Lφ /φ ϑ CdzØŜă2yΣ 5φ !φ CNI·yãŎNλLJŭλ2yI·f wŜƎdzfI·ŭλ2y ōè bNŦнφ *Antioxidants and Redox Signaling* Ø2fφ нф мтнтçмтпр tNŜLJNλyŭ I·ŭ KŭŭLJăYккŘ2λφ2NƎкмлφмлуфкI·Năφнлмтφтопн óнлмúφ

мло⦶ YNŜŪΣ W⦶ Y⦶ /⦶ *et al.* ¢KŜ λyŰŜƎNI·ŰŜŘ ăŰNŜăă NŜăLJ2yãŜ ŜŦŦŜŎŰ2N !¢Cп λă I·y˜2ōfλƎI·Ű2Nè Y˜ŜŰI·ō2fλŎ I·ŎŰλØI·Ű2N 2Ŧ bwCн⦶ *Cell Rep* пнΣ ммнтнп óнлноú⦶

млп⦶ [λY˜Σ W⦶ Y⦶ a⦶ *et al.* /èăŰλyŜкƎfdzŰI·Y˜I·ŰŜ I·yŰλLJ2NŰŜN È/¢ ó{[/т!ммú ŦI·ŎλfλŰI·ŰŜă 2yŎ2ƎŜyλŎ w!{ ŰNI·yãŦ2NY˜I·Ű2y˜ōè LJNŜăŜNØλyƎ λyŰNI·ŎŜffdzfI·N NŜŘ2È ōI·fI·yŎŜ⦶ *Proceedings of the National Academy of Sciences* ммсΣ фпооçфппн óнлмфú⦶

млр⦶ WλI·yƎΣ [⦶ *et al.* CŜNN2LJŰ2ăλă I·ă I· LJpoπY˜ŜŘλI·ŰŜŘ I·ŎŰλØλŰè ŘdzNλyƎ ŰdzY˜2dzN ădzLJLJNŜăăλ2y⦶ *Nature* рнлΣ ртçсн óнлмрú⦶

млс⦶ /KŜyΣ ² ⦶ *et al.* 5λNŜŎŰ LyŰŜNI·ŎŰλ2y˜ōŜŰØŜŜy˜ bNŦн I·yŘ LJнм/λLJмк² !Cм ¦LJNŜƎdzfI·ŰŜă ŰKŜ bNŦнπ aŜŘλI·ŰŜŘ !yŰλ2ÈλŘI·yŰ wŜăLJ2yãŜ⦶ *Mol Cell* опΣ ссоçсто óнллфú⦶

млт⦶ D2NNNλyλΣ /⦶ *et al.* .w/!м λyŰŜNI·ŎŰă ØλŰK bNŦн Ű2 NŜƎdzfI·ŰŜ I·yŰλ2ÈλŘI·yŰ ăλƎyI·fλyƎ I·yŘ ŎŜff ădzNØλØI·f⦶ *Journal of Experimental Medicine* нмлΣ мрнфçмрпп óнлмoú⦶

млу⦶ Y2Y˜I·Űădz Σ a⦶ *et al.* ¢KŜ ăŜfŜŎŰλØŜ I·dzŰ2LJKI·Ǝè ădzōăŰNI·ŰŜ LJсн I·ŎŰλØI·ŰŜă ŰKŜ ăŰNŜăă NŜăLJ2yãλØŜ ŰNI·yãŎNλLJŰλ2y˜ŦI·ŎŰ2N bNŦн ŰKN2dzƎK λyI·ŎŰλØI·Ű2y˜2Ŧ YŜI·LJмф⦶ *Nat Cell Biol* мнΣ нмоçнно óнлмлú⦶

млф⦶ I I·NNNλăΣ L⦶ {⦶ ⦶ 5ŜbλŎ2fI·Σ D⦶ a⦶ ¢KŜ /2Y˜LJfŜÈ LyŰŜNLJfI·è ōŜŰØŜŜy˜ !yŰλ2ÈλŘI·yŰă I·yŘ wh{λy˜ /I·yŎŜN⦶ *Trends Cell Biol* олΣ пплçпрм óнлнлú⦶

ммл⦶ CN2KfλŎKΣ 5⦶ !⦶Σ aŎ/I·ōŜΣ a⦶ ¢⦶Σ !Ny2fŘΣ w⦶ {⦶ ⦶ 5I·èΣ a⦶ [⦶ ¢KŜ N2fŜ 2Ŧ bNŦн λy˜λyŎNŜI·ăŜŘ NŜI·ŎŰλØŜ 2Èè∃Ŝy˜ăLJŜŎλŜă I·yŘ 5b! ŘI·Y˜I·ƎŜ λy˜LJN2ăŰI·ŰŜ ŰdzY˜2NλƎŜyŜăλă⦶ *Oncogene* нтΣ пороç посн óнллуú⦶

ммм⦶ [ŜŜΣ L⦶π¢⦶ *et al.* hØŜNŜÈLJNŜăăλ2y˜2Ŧ I hπм tN2ŰŜŎŰă I·ƎI·λyãŰ ¢bCπʰπ a ŜŘλI·ŰŜŘ !λNØI·è LyŦfI·Y˜Y˜I·Űλ2y˜ōè 52øyπwŜƎdzfI·Űλ2y˜2Ŧ ¢bCwмπ5ŜLJŜyŘŜyŰ hÈλŘI·ŰλØŜ {ŰNŜăă⦶ *Am J Pathol* мтрΣ рмфçрон óнллфú⦶

ммн⦶ ² dzΣ Y⦶ /⦶Σ /dzλΣ W⦶ ¸⦶ ⦶ Yfl·I·ăăŜyΣ /⦶ 5⦶ .ŜyŜŦλŎλI·f N2fŜ 2Ŧ bNŦн λy˜NŜƎdzfI·ŰλyƎ b!5t I ƎŜyŜNI·Ű2y˜ I·yŘ Ŏ2yãdzY˜LJŰλ2y⦶ *Toxicol Sci* мноΣ рфлçслл óнлммú⦶

ммо⦶ ² I·yƎΣ v⦶ *et al.* ¢dzY˜2N I·yŘ ăŜNdzY˜ ƎI·YY˜I·πƎfdzŰI·Y˜èf ŰNI·yãLJŜLJŰλŘI·ăŜΣ yŜø LJN2ƎY2ăŰλŎ I·yŘ Y˜2fŜŎdzfI·N λyŰŜNLJNŜŰI·Ű2y˜2Ŧ I·y˜2fŘ ōλ2YI·N]ŜN λy˜ƎI·ăŰNλŎ ŎI·yŎŜN⦶ *Oncotarget* yΣ осмтмçосмуп óнлмтú⦶

ммп⦶ aŜKŰI·Σ ±⦶Σ {dzY˜I·yΣ t⦶ ⦶ /KI·yŘŜNΣ I⦶ IƎK fŜØŜfă 2Ŧ dzyŦ2fŘŜŘ LJN2ŰŜλy˜NŜăLJ2yãŜ Ŏ2YLJ2yŜyŰ /I!/м I·ăă2ŎλI·ŰŜă øλŰK ŎI·yŎŜN LJN2ƎNŜăăλ2y˜ăλƎyI·ŰdzNŜă λy˜Y˜I·fλƎyI·yŰ ōNŜI·ăŰ ŎI·yŎŜN ŰλăădzŜă⦶ *Clinical and Translational Oncology* нпΣ нормçноср óнлннú⦶

ммр⦶ {λyƎKΣ !⦶ *et al.* ¢NI·yãŎNλLJŰλ2y˜ŦI·ŎŰ2N bwCн NŜƎdzfI·ŰŜă Y˜λwπм I·yŘ Y˜λwπнлс Ű2 ŘNλØŜ ŰdzY˜2NλƎŜyŜăλă⦶ *Journal of Clinical Investigation* мноΣ нфнмçнфоп óнлмoú⦶

ммс⦶ ² dzΣ {⦶Σ [dzΣ I⦶ ⦶ .I·λΣ ¸⦶ bNŦн λy˜ŎI·yŎŜNăY ! Ř2dzōle-edgŜŘ ăø2NŘ⦶ *Cancer Med* yΣ ннрнçннст óнлмфú⦶

ммт⦶ 9făōèΣ w⦶ *et al.* LyŎNŜI·ăŜŘ /2yãŰλŰdzŰλØŜ ŎπWdzy˜ bπŰŜNY˜λyI·f YλyI·ăŜ {λƎyI·fλyƎ λy˜ aλŎŜ [I·Ŏ]λyƎ DfdzŰI·ŰKλ2yŜ {π¢NI·yãŦŜNI·ăŜ tλ⦶ *Journal of Biological Chemistry* нтуΣ нннпоçнннпф óнллoú⦶

ммуφ bλŭdzNŜΣ {φ Yφ ɜ Wl·λăøl·fΣ !φ Yφ bNŦн LJN2ŭŜλy˙dzLJπNŜƎdzfl·ŭŜă l·yŭλl·LJ2LJŭ2ŭλÕ LJN2ŭŜλy˙ . Õfπн l·yŘ LJNŜØŜyŭă ÕŜffdzfl·N l·LJ2LJŭ2ăλăφ *J Biol Chem* нутΣ футоçфуус óнлмнúφ

ммфφ wdzăKø2NŭKΣ {φ !φ ɜ a l·Ŏ9øl·yΣ 5φ Wφ l hπм dzyŘŜNŭfλŜă NŜăλăŭl·yÕŜ 2Ŧ ! a [ÕŜffă ŭ2 ¢bCπλyŘdzÕŜŘ l·LJ2LJŭ2ăλăφ *Blood* мммΣ отфоçоулм óнллуúφ

мнлφ a ŜyƎΣ 5φ *et al.* !NăŜyλÕ LJN2Y˙2ŭŜă l·yƎλ2ƎŜyŜăλă λy˙ØλŭN2 ØλI· I· KŜY˙Ŝ 2ÈèƎŜy1·ăŜπмπŘŜLJŜyŘŜyŭ Y˙ŜŎKl·yλăY˙φ *Toxicol Appl Pharmacol* нппΣ нфмçнфф óнлмлúφ

мнмφ . l·λNŘΣ [φΣ YŜyăfŜNΣ ¢φ ² φ ɜ ¸l·Y˙l·Y˙2ŭ2Σ a φ b2ØŜf bwCн-l·ŎŭλØl·ŭŜŘ Ŏl·yÕŜN ŭNŜl·ŭY˙Ŝyŭă dzŭλfλÎλyƎ ăèyŭKŜŭλÕ fŜŭKl·fλŭèφ *IUBMB Life* тпΣ мнлфçмном óнлннúφ

мннφ /λN2ŭŭλΣ /φ *et al.* bwCн Ŏ2yŷŜŎŭă {NŎ ŭèN2ăλyŜ ˥λy1·ăŜ ŭ2 ŦŜNN2LJŭ2ăλă NŜăλăŭl·yÕŜ λy˙ƎfΛ2ōfl·ăŭ2Y˙l·φ *Life Sci Alliance* тΣ Ŝнлнолннлр óнлнпúφ

мноφ t l f l yŜyΣ tφ *et al.* bNŦн l·yŘ {v{¢ a мkLJсн ?2λyŭfè Ŏ2yŭNλōdzŭŜ ŭ2 Y˙ŜăŜyÕKèY˙l·f ŭNl·yăλŭλ2y˙l·yŘ λyØl·ăλ2y˙λy˙ƎfΛ2ōfl·ăŭ2Y˙l·φ *Oncogene* оуΣ тптоçтпфл óнлмфúφ

мнпφ ½dzÕ˥ŜNΣ aφ *et al.* tl·yπŎl·yÕŜN l·y1·fèăλă 2Ŧ ōλl·ffŜfλŎ λy1·ŎŭλØl·ŭλ2y˙λy˙ŭdzY˙2N ădzLJLJNŜăă2N ƎŜyŜă λŘŜyŭλŦλŜă Y9! tм Îè∃2ăλŭè l·ă l· LJNŜŘλŎŭλØŜ ōλ2Y˙l·N˥ŜN λy˙fdzyƎ Ŏl·yÕŜNφ *Cell* óнлнпú Ř2λYмлφмлмск?φÕŜffφнлнпφммφлмлφ

мнрφ D2yƎΣ aφ *et al.* [2ăăπ2ŦπŦdzyÕŭλ2y˙Y˙dzŭl·ŭλ2yă λy˙Y9! tм ŘNλØŜ fdzyƎ Ŏl·yÕŜN LJN2ƎNŜăăλ2y˙ØλI· Y9! tмkbwCн LJl·ŭKøl·è l·ŎŭλØl·ŭλ2yφ *Cell Communication and Signaling* муΣ óнлнлúφ

мнсφ a l·NλyŜffλΣ 5φ *et al.* Y9! tмπŘNλØŜy˙Ŏ2πY˙dzŭl·ŭλ2yă λy˙fdzyƎ l·ŘŜy2Ŏl·NŎλy2Y˙l· dzyNŜăLJ2yăλØŜ ŭ2 λY˙Y˙dzy2ŭKŜNl·LJè ŘŜăLJλŭŜ KλƎK ŭdzY˙2N Y˙dzŭl·ŭλ2y1·f ōdzNŘŜyφ *Annals of Oncology* омΣ мтпсçмтрп óнлнлúφ

мнтφ ½l·ØλŭăI·y2dzΣ !φ aφ *et al.* Y9! tм Y˙dzŭl·ŭλ2y˙λy˙fdzyƎ l·ŘŜy2Ŏl·NŎλy2Y˙l· LJN2Y˙2ŭŜă λY˙Y˙dzyŜ ŜØl·ăλ2y˙ l·yŘ λY˙Y˙dzy2ŭKŜNl·LJè NŜăλăŭl·yÕŜφ *Cell Rep* пнΣ óнлноúφ

мнуφ [ŜŜΣ {φ *et al.* !y˙ŜŦŦŜŎŭλØŜ ăŭNl·ŭŜƎè Ŧ2N λyÕNŜl·ăλyƎ ŭKŜ Nl·Řλ2ăŜyăλŭλØλŭè 2Ŧ I dzY˙l·y˙fdzyƎ /l·yÕŜN ÕŜffă ōè ōf2Ŏ˥λyƎ bNŦнπŘŜLJŜyŘŜyŭ l·yŭλ2ÈλŘl·yŭ NŜăLJ2yăŜăφ *Free Radic Biol Med* роΣултçумс óнлмнúφ

мнфφ ½Kl·yƎΣ ¢φ *et al.* Dfdzŭl·ŭKλ2yŜπŘŜƎNl·ŘλyƎ ŜyÎèY˙Ŝă λy˙ŭKŜ Ŏ2Y˙LJfŜÈ fl·yŘăŎl·LJŜ 2Ŧ ŭdzY˙2Nă ówŜØλŜøúφ *Int J Oncol* срΣ тн óнлнпúφ

молφ I l·yλƎl·yΣ aφ I φ Dl·Y˙Y˙l·πƎfdzŭl·Y˙èf ŭNl·yăLJŜLJŭλŘl·ăŜY NŜŘ2È NŜƎdzfl·ŭλ2y˙l·yŘ ŘNdzƎ NŜăλăŭl·yÕŜφ *Adv Cancer Res* мннΣ млоçпм óнлмпúφ

момφ w2Y˙ŜN2Σ wφ *et al.* YŜl·LJм Y˙dzŭl·ŭλ2y˙NŜyŘŜNă fdzyƎ l·ŘŜy2Ŏl·NŎλy2Y˙l·ă ŘŜLJŜyŘŜyŭ 2y˙{fÕool·мφ *Nat Cancer* мΣ руфçслн óнлнлúφ

монφ Y2LJLJdzfl·Σ tφ *et al.* Y9! tм ŘŜŦλŎλŜyÕè ŘNλØŜă ƎfdzŎ2ăŜ ŘŜLJŜyŘŜyÕè l·yŘ ăŜyăλŭλÎŜă fdzyƎ Ŏl·yÕŜN ÕŜffă l·yŘ ŭdzY˙2Nă ŭ2 D[¦¢ λyKλōλŭλ2yφ *iScience* нпΣ óнлнмúφ

мооφ ±λffl·ōfl·yŎl·Σ Wφ Dφ *et al.* ! tKl·ăŜ L bŜø !LJLJN2l·ŎKŜă ŭ2 bŜdzN2ōfl·ăŭ2Y˙l· ¢KŜNl·LJè {ŭdzŘè 2Ŧ . dzŭKλ2yλyŜ {dzŦ2ÈλY˙λyŜ l·yŘ aŜfLJKl·fl·y˙ ² λŭK !dzŭ2f2Ǝ2dză {ŭŜY˙ /Ŝffă Ŧ2N

wŜŎdzℕℕŜyŕŭкwŜŦℕI·Ŏŭƨℕè I λƎKπwλăʈ bŜdzℕƨōƒI·ăŭƨY I·φ *Pediatr Blood Cancer* coΣ моnфçморс óнлмсúφ

моnφ . I·λƒŜèΣ I φ I φ *et al.* tKI·ăŜ L ŎƒŕyŕŎI·ƒ ŭℕλI·ƒ ƨŦ λyŕℕI·ØŜyƨdză [πōdzŭKλƨyŕyŜ ădzƒŦƨÈλY´λyŜ I·yŘ Y´ŜƒŁJKI·ƒI·yY I·y´I·ŭŭŜY´LJŭ I·ŭ Y´ƨŘdzƒI·ŭλƨy´ƨŦ ƎƒdzŭI·ŭKλƨyŜφ *Journal of Clinical Oncology* мнΣ мфпç нлр óмффпúφ

морφ DƨyƎ∃Σ ·φ *et al.* !y´λy´ăλŭdz ăŜƒf-aăăŜY´ōƒŜŘ LJŜLJŭλŘŜ ŘŜℕλØI·ŭλØŜ Ŧƨℕ λyŕKλōλŭλƨy´ƨŦ ƎƒdzŭI·ŭKλƨyŜ ăèyŭKŜăλă I·yŘ ăŜƒŜŎŭλØŜ ŜyKI·yŎŜY´Ŝyŭ ƨŦ ŭdzY´ƨℕ ℕI·Řλƨŭ KŜℕI·LJèφ *iRADIOLOGY* мΣ мффçнлу óнлноúφ

мосφ wƨōŜΣ tφ !φ *et al.* 9I·ℕƒè ŭŜℕY´λyI·ŭλƨy´ƨŦ L{w/¢bпрунуссуΣ I· LJKI·ăŜ мкн LJℕƨăLJŜŎŭλØŜΣ ℕI·yŘƨY´λÎŜŘ ăŭdzŘè ƨŦ {dzƒŦI·ăI·ƒI·ÎλyŜ Ŧƨℕ ŭKŜ ŭℕŜI·ŭY´Ŝyŭ ƨŦ LJℕƨƎℕŜăăλyƎ Y´I·ƒλƎyI·yŭ ƎƒλƨY´I·ă λy´ I·Řdzƒŭă φ *BMC Cancer* φΣ отн óнллφúφ

мотφ aλƒfŜℕΣ wφ /φ *et al.* bлу/φ ó!ƒfλI·yŎŜúY ! tKI·ăŜ o wI·yŘƨY´λÎŜŘ {ŭdzŘè ƨŦ {dzƒŦI·ăI·ƒI·ÎλyŜ ±ŜℕădzătƒI·ŎŜōƨ λy´ŭKŜ tℕŜØŜyŭλƨy´ƨŦ !ŎdzŭŜ 5λI·ℕℕKŜI· λy´tI·ŭλŜyŭă wŜŎŜλØλyƎ tŜƒØλŎ wI·ŘλI·ŭλƨy´¢KŜℕI·LJèφ *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* φpΣ ммсуçммтп óнлмсúφ

моуφ ¢KI·yŜŜΣ aφ *et al.* {dzƒŦI·ăI·ƒI·ÎλyŜ Y´ƨŘλŦλŜă Y´ŜŭI·ōƨƒλŎ LJℕƨŦλƒŜă I·yŘ ŜyKI·yŎŜă ŎλăLJƒI·ŭλy´ ŎKŜY´ƨăŜyăλŭλØλŭèƨ y´ŎKƨƒI·yƎλƨŎI·ℕŎλyƨY´I· ŎŜƒfă λy´λy´ØλŭℕƨI·yŘ λy´ØλØƨY´ƨŘŜƒăφ *Cancer Metab* φΣ мм óнлнмúφ

моφφ aƨyŭŜℕƨΣ !φ Wφ *et al.* tKI·ăŜ н ăŭdzŘè ƨŦ yŜƨI·Řƨdz ØI·yŭ ŭℕŜI·ŭY´Ŝyŭ øλŭK bh±πллн λy´Ŏƨ Y´ōλyI·ŭλƨy´ øλŭK ŘƨÈƨℕdzōλŎλy´I·yŘ ŎèŎƒƨLJKƨăLJKI·Y´λŘŜ Ŧƨƒƨø ŜŘ ōè ŘƨŎ ŜŭI·ÈŜƒ λy´LJI·ŭλŜyŭă øλŭK I 9wπн yŜƎI·ŭλØŜ ŎƒŕyŕŎI·ƒ ăŭI·ƎŜ LLçLLLŎ ōℕŜI·ăŭ ŎI·yŎŜℕφ *Breast Cancer Res Treat* монΣ нмрçнно óнлмнúφ

мплφ ½KI·ƨΣ ¸φ *et al.* LyŎℕŜI·ăŜ λy´ŭKλƨƒ ƨÈλŘI·ŭλØŜ ăŭℕŜăă øλI· ƎƒdzŭI·ŭKλƨyŜ ℕŜŘdzŎŭI·ăŜ λyKλōλŭλƨy´I·ă I· yƨØŜƒ I·LJLJℕƨI·ŎK ŭƨ ŜyKI·yŎŜ ŎI·yŎŜℕ ăŜyăλŭλØλŭèƨ ŭƨ ·πℕI·è λℕℕI·Řλ I·ŭλƨyφ *Free Radic Biol Med* пΣ мтççмуо óнллфúφ

мпмφ 5ŜăλŘŜℕλΣ 9φΣ /λŎŎI·ℕƨyŜΣ Cφ ɜ /λℕλƨƒƨΣ aφ wφ ¢I·ℕƎŜŭλyƎ DƒdzŭI·ŭKλƨyŜ aŜŭI·ōƨƒăY´Y tI·ℕŭyŜℕ λy´ /ℕλY´Ŝ λy´ !yŭλŎI·yŎŜℕ ¢KŜℕI·LJèφ *Nutrients* ммΣ мфнс óнлмфúφ

мпнφ wƨKΣ Wφπ[φΣ WI·yƎΣ I φΣ YλY´Σ 9φ I φ ɜ {KλyΣ 5φ ¢I·ℕƎŜŭλyƎ ƨŦ ŭKŜ DƒdzŭI·ŭKλƨyŜΣ ¢Kλƨℕ ŜŘƨÈλyΣ I·yŘ bℕŦн !yŭλƨÈλŘI·yŭ {èăŭŜY´ă λy´ I ŜI·Ř I·yŘ bŜŎʈ /I·yŎŜℕφ *Antioxid Redox Signal* нтΣ млсçммп óнлмтúφ

мпоφ ¸I·yΣ ·φ *et al.* LyKλōλŭλƨy´ƨŦ ¢Kλƨℕ ŜŘƨÈλyk¢Kλƨℕ ŜŘƨÈλy´wŜŘdzŎŭI·ăŜ LyŘdzŎŜă {èyŭKŜŭλŎ [ŜŭKI·ƒŭè λy´ [dzyƎ /I·yŎŜℕă øλŭK /ƨY´LJℕƨY´λăŜŘ DƒdzŭI·ŭKλƨyŜ I ƨY´Ŝƨăŭ I·ăλăφ *Cancer Res* тφΣ мнрçмон óнлмфúφ

мппφ I I·ℕℕλăΣ Lφ {φΣ ¢ℕŜƒƨI·ℕΣ !φ 9φΣ [I·Y´Σ /φ ɜ aI·ʈΣ ¢φ ² φ DƒdzŭI·ŭKλƨyŜ I·yŘ ¢Kλƨℕ ŜŘƨÈλy´ !yŭλƨÈλŘI·yŭ tI·ŭKøI·èă {èyŜℕƎλÎŜ ŭƨ 5ℕλØŜ /I·yŎŜℕ LyŭŭλI·ŭλƨy´I·yŘ tℕƨƎℕŜăăλƨyφ нммçннн óнлмрú ŘƨλYмлφмлмскƨφŎŎŜffφнлмпφммφлмфφ

мпрφ aƨyƎŜΣ aφ 9φΣ aI·ℕŭλyŜŦăʈλΣ aφ wφΣ .ƨffλyλΣ aφ ɜ tƨyŭŜƒΣ [φ .φ ¦ I t[/πIwa{π.I·ăŜŘ !yI·ƒèăλă ƨŦ {πIèŘℕƨÈèY´ŜŭKètπDƒdzŭI·ŭKλƨyŜΣ D{ IΣ I·yŘ D{{D λy´ I dzYI·y´/Ŝffăφ λy´ммтçмон óнлноúφ ŘƨλYмлφмллткфтуπмπлтмсπонптπрψмлφ

мпсφ 5ŜY´LJăŭŜℕΣ Wφ aφ *et al.* /KℕƨyƨăY I· ŎŜƒf LJƨLJdzƒI·ŭλƨy´ŘèyI·Y´λŎă Y´ƨŘŜƒ ƨŦ /wL{tw ŜÈLJŜℕλY´Ŝyŭă ŭKI·ŭ λY´LJℕƨØŜă λyŦŜℕŜyŎŜ ƨŦ ƎŜyŜ ŦλŭyŜăă ŜŦŦŜŎŭăφ *Genome Biol* ннΣ опо óнлнмúφ

147. Green, L. S. *et al.* Mechanism of Inhibition for N6022, a First-in-Class Drug Targeting S-Nitrosoglutathione Reductase. *Biochemistry* 51, 2157–2168 (2012).

148. Umansky, C. *et al.* Endogenous formaldehyde scavenges cellular glutathione resulting in redox disruption and cytotoxicity. *Nat Commun* 13, (2022).

149. Nomura, Y., Adachi, N. & Koyama, H. Human Mus81 and FANCB independently contribute to repair of DNA damage during replication. *Genes to Cells* 12, 1111–1122 (2007).

150. Staab, C. A. *et al.* Reduction of S-nitrosoglutathione by alcohol dehydrogenase 3 is facilitated by substrate alcohols via direct cofactor recycling and leads to GSH-controlled formation of glutathione transferase inhibitors. *Biochemical Journal* 413, 493–504 (2008).

151. Tulpule, K., Hohnholt, M. C. & Dringen, R. Formaldehyde metabolism and formaldehyde-induced stimulation of lactate production and glutathione export in cultured neurons. *J Neurochem* 125, 260–272 (2013).

152. Best, S. A. & Sutherland, K. D. "Keaping" a lid on lung cancer: the Keap1-Nrf2 pathway. *Cell Cycle* vol. 17 1696–1707 Preprint at https://doi.org/10.1080/15384101.2018.1496756 (2018).

153. Dinkova-Kostova, A. T. & Abramov, A. Y. The emerging role of Nrf2 in mitochondrial function. *Free Radic Biol Med* 88, 179–188 (2015).

154. Yan, Y. *et al.* SLC7A11 expression level dictates differential responses to oxidative stress in cancer cells. *Nat Commun* 14, 3673 (2023).

155. Zheng, P., Zhou, C., Ding, Y. & Duan, S. Disulfidptosis: a new target for metabolic cancer therapy. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* vol. 42 Preprint at https://doi.org/10.1186/s13046-023-02675-4 (2023).

156. Alía, M., Ramos, S., Mateos, R., Bravo, L. & Goya, L. Response of the antioxidant defense system to tert-butyl hydroperoxide and hydrogen peroxide in a human hepatoma cell line (HepG2). *J Biochem Mol Toxicol* 19, 119–128 (2005).

157. Doll, S. *et al.* FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature* 575, 693–698 (2019).

158. Chen, H. H. W. & Kuo, M. T. Role of Glutathione in the Regulation of Cisplatin Resistance in Cancer Chemotherapy. *Met Based Drugs* 2010, 1–7 (2010).

159. Corinti, D. *et al.* Elusive intermediates in cisplatin reaction with target amino acids: Platinum(II)-cysteine complexes assayed by IR ion spectroscopy and DFT calculations. *J Inorg Biochem* 237, 112017 (2022).

160. Xia, C. *et al.* Cysteine and homocysteine can be exploited by GPX4 in ferroptosis inhibition independent of GSH synthesis. *Redox Biol* 69, 102999 (2024).

161. Pietzke, M. *et al.* Amino acid dependent formaldehyde metabolism in mammals. *Commun Chem* 3, (2020).

162. Zhou, Q. *et al.* Ferroptosis in cancer: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *Signal Transduct Target Ther* 9, 55 (2024).

163. Xu, R., Wang, W. & Zhang, W. Ferroptosis and the bidirectional regulatory factor p53. *Cell Death Discov* 9, 197 (2023).

164. Umansky, C. *et al.* Endogenous formaldehyde scavenges cellular glutathione resulting in cytotoxic redox disruption. *bioRxiv* Preprint at https://doi.org/10.1101/2020.05.14.090738 (2020).

165. Jiang, Q. *et al.* Involvement of p38 in signal switching from autophagy to apoptosis via the PERK/eIF2α/ATF4 axis in selenite-treated NB4 cells. *Cell Death Dis* 5, e1270–e1270 (2014).

166. Bulavin, D. V. Phosphorylation of human p53 by p38 kinase coordinates N-terminal phosphorylation and apoptosis in response to UV radiation. *EMBO J* 18, 6845–6854 (1999).

167. Johnson, F. D. *et al.* Characterization of a small molecule inhibitor of disulfide reductases that induces oxidative stress and lethality in lung cancer cells. *Cell Rep* 38, 110343 (2022).

168. Pontel, L. B. *et al.* Acute lymphoblastic leukemia necessitates GSH-dependent ferroptosis defenses to overcome FSP1-epigenetic silencing. *Redox Biol* 55, 102408 (2022).

169. Mandal, P. K. *et al.* System xc- and thioredoxin reductase 1 cooperatively rescue glutathione deficiency. *Journal of Biological Chemistry* 285, 22244–22253 (2010).

170. Zhang, H.-F., Klein Geltink, R. I., Parker, S. J. & Sorensen, P. H. Transsulfuration, minor player or crucial for cysteine homeostasis in cancer. *Trends Cell Biol* 32, 800–814 (2022).

171. Chen, M.-S. *et al.* CHAC1 degradation of glutathione enhances cystine-starvation-induced necroptosis and ferroptosis in human triple negative breast cancer cells via the GCN2-eIF2α-ATF4 pathway. *Oncotarget* 8, 114588–114602 (2017).

172. LeBoeuf, S. E. *et al.* Activation of Oxidative Stress Response in Cancer Generates a Druggable Dependency on Exogenous Non-essential Amino Acids. *Cell Metab* 31, 339-350.e4 (2020).

173. Martí-Andrés, P. *et al.* TRP14 is the rate-limiting enzyme for intracellular cystine reduction and regulates proteome cysteinylation. *EMBO J* 43, 2789–2812 (2024).

174. Montinaro, A. *et al.* Potent pro-apoptotic combination therapy is highly effective in a broad range of cancers. *Cell Death Differ* 29, 492–503 (2022).

175. El-Fakharany, Z. S., Nissan, Y. M., Sedky, N. K., Arafa, R. K. & Abou-Seri, S. M. New proapoptotic chemotherapeutic agents based on the quinolone-3-carboxamide scaffold acting by VEGFR-2 inhibition. *Sci Rep* 13, 11346 (2023).

176. Liu, M., Li, W., Xu, R., Jiang, X. & Liu, A. Hollow Gold Nanoparticles Loaded with L-Buthionine-Sulfoximine as a Novel Nanomedicine for In Vitro Cancer Cell Therapy. *J Nanomater* 2021, 1–9 (2021).