

Departamento de Bioquímica  
del Instituto Español de Fisiología y Bioquímica  
Madrid  
(Prof. A. Santos Ruiz)

## Fisiopatología del glutation

### III. Procesos neoplásicos en aparato genital femenino

por J. Cebrián Casorrán, J. Lucas Gallego y A. Santos Ruiz

---

(Recibido para publicar el 17 de enero de 1953)

En publicaciones anteriores (7-8-9-10), dos de nosotros en colaboración con BRIEVA ANDRADE y ARGÜELLO RUFILANCHAS, nos hemos referido a las cifras del glutation total (G. T.) y sus fracciones oxidado (GS-SG) y reducido (G-SH) en la sangre y suero de individuos normales y de enfermos afectados de cáncer, tuberculosis y lúes, en los que observamos la disminución del GT y sus fracciones.

En este trabajo recogemos el resultado de nuestros experimentos en tejidos humanos normales y neoplásicos.

La bibliografía sobre este tema es escasa, y, en cuanto a las cifras en tejidos normales humanos, nula. Los diferentes trabajos consultados de BINET y WELLER (1), WOODWARD (12), FUJITA y NUMATA (4), DOHAN y WOODWARD (2), LOCATELLI (6), y otros autores, están hechos sobre tejidos normales de animales.

En tejidos patológicos YAOI y NAKAHARA (13) encuentran en el sarcoma de Roux pequeñas cantidades de glutation, en tanto que en otros tumores malignos observan cantidades elevadas.

Según VOETGLIN y THOMPSON (11), la cantidad de glutation en los tejidos de tumores malignos es elevada. ESTRADÉ (3) observa que la cantidad de glutation de los diversos tejidos de un animal canceroso decrece a medida que se desarrolla la neoplasia.

LECLOUX, VIVARIO y FIRKET (5) encuentran que las cifras de glutation son más altas en el sarcoma del ratón que en los tejidos normales y más bajas que en los tejidos embrionarios, lo que parece indicar que el glutation es tanto más elevado cuanto que el metabolismo celular es mayor.

### Material y métodos

Para la evaluación del glutatión de los tejidos hemos procedido a la obtención de un filtrado de los tejidos según se describe a continuación:

En una capsulita de vidrio, tarada, y que contiene 5 c.c. de ácido tricloroacético al 10 %, se colocan uno o dos gramos de tejido fresco y cortado en pequeños trocitos. Se pesa de nuevo la capsulita, y la diferencia nos dará la cantidad de tejido tomada. Se pasa el contenido a un pequeño mortero, al que se agregan 5 c.c. más de ácido tricloroacético y un poco de arena fina, lavada y calcinada, y se trituran los tejidos. El agotamiento del tejido se repite aún tres veces, empleando 5 c.c. de ácido tricloroacético cada vez. Una vez reunidos todos los extractos, se filtra. Hemos empleado cuatro gramos de tejido y un total de 50 c.c. de ácido tricloroacético con objeto de obtener mayor cantidad de filtrado, lo cual facilita las manipulaciones posteriores. Una vez obtenido el filtrado se procede a su valoración con arreglo a la técnica descrita en las publicaciones citadas de SANTOS RUIZ y LUCAS GALLEGO.

Las determinaciones se han realizado en piezas de tejidos normales procedentes de vagina, útero (cuerpo y cuello), endometrio, trompa uterina, cuerpo lúteo, ovario y placenta y en piezas de tejidos patológicos procedentes de epiteloma de vagina, epiteloma de cuello de útero, epiteloma de cuerpo de útero, epiteloma de trompa.

### Resultados y discusión

En el cuadro I se expresan los valores medios de las distintas determinaciones del GT y sus fracciones, expresados en miligramos por 100 gramos de tejidos, correspondientes a tejidos normales.

CUADRO I

	GSH	GS SG	G. Total
Vagina	13'36	17'88	31'24
Útero cuello	16'20	11'20	27'40
Útero cuerpo	16'00	10'00	26'00
Endometrio	21'00	—	21'00
Trompa uterina	21'70'	5'84	27'54
Ovario	10'40	12'00	22'40
Cuerpo lúteo	11'00	10'66	21'66
Placenta	12'20	9'00	21'20

En el cuadro II se recogen los cocientes resultantes de dividir las cifras medias de GS-SG obteniendo en cada tejido entre las cifras correspondientes de GSH, las de dividir las cifras de GSH entre las de GS-SG, las de dividir el GT entre el GSH y las de dividir el GT entre el GS-SG.

CUADRO II

	GS-SG/GSH	GSH/GS-SG	GT/GSH	GT/GS-SG
Vagina	1'33	0'74	2'33	1'74
Utero cuello	0'69	1'44	1'69	2'44
Utero cuerpo	0'62	1'60	1'62	2'60
Endometrio	—	—	1'00	—
Trompa uterina	0'26	3'71	1'26	4'71
Ovario	1'15	0'86	2'15	1'86
Cuerpo lúteo	0'96	1'02	1'96	2'02
Placenta	0'73	1'35	1'73	2'35

Si comparamos las cifras medias obtenidas para cada tejido de los examinados, observamos que el que tiene más glutatión total es la vagina con 31'24 miligramos %. Esta es seguida por las trompas uterinas con 27'56 miligramos y luego por el útero. En éste se ha tratado de diferenciar tres partes: cuello, cuerpo y endometrio. Las dos primeras con 27'40 miligramos y 26 miligramos %, respectivamente, acusan poca diferencia, cosa lógica ya que se trata de la misma estructura histológica para ambas. La pequeña diferencia que existe entre ellas pudiera ser debida a la mayor irrigación vascular que presenta el cuello y que se traduce por un ligero aumento del glutatión oxidado. Respecto al endometrio, solamente se ha realizado una determinación, siendo de señalar en este caso, la ausencia de glutatión oxidado.

El tejido que contiene menos glutatión total es el ovario, ya que presenta una cifra media de 22'40 miligramos para el ovario y 21'66 para el cuerpo lúteo.

El glutatión reducido predomina, en general, sobre el oxidado, como lo demuestran los índices GSH/GS-SG; sin embargo, por los índices GS-SG/GSH se ve que en la vagina y ovario hay predominio de GS-SG.

Es de observar que en la placenta, a pesar de ser un órgano fetal, las cifras halladas son semejantes a las obtenidas para el cuerpo lúteo.

El cuadro III se refiere a las cifras medias de GT y sus fracciones en los tejidos patológicos analizados, y el cuadro IV, se refiere a los cocientes obtenidos por igual procedimiento que el empleado para hallar los cocientes del cuadro II.

CUADRO III

	G-SH	GS-SG	GT
Epitelioma de vagina	7'00	7'00	14'00
» » cuello de útero	13'00	7'82	20'82
Carcinoma de cuerpo de útero	13'00	10'00	23'00
» » de trompa	6'00	7'00	13'00

CUADRO IV

	GS-SG/GSH	GSH/GS-SG	GT-GHS	GT GS-SG
Epitelioma de vagina	1	1	2	2
» » cuello uterino	0'60	1'66	1'60	2'66
Carcinoma » cuerpo »	0'60	1'66	1'60	2'66
» » trompa	1'16	0'85	2'16	1'85

Para el estudio de los resultados obtenidos en los tejidos patológicos, procedemos a comparar las cifras de tales tejidos con los correspondientes normales. El cuadro V, comprende los valores medios de vagina normal, y el cuadro VI, los índices correspondientes.

CUADRO V

	GSH	GS-SG	G. Total
Vagina normal	13'36	17'88	31'24
» epitelioma	7'00	7'00	14'00

CUADRO VI

	GS-SG/GSH	GSH/GS-SG	GT/GSH	GT-GS-SG
Vagina normal	1'33	0'74	2'33	1'74
» epitelioma	1'00	1'00	2'00	2'00

Se observa que en el caso de epitelioma hay una disminución evidente (50 %) del glutatión total, en relación con el hallado en la vagina normal. Los índices son poco demostrativos.

Los resultados comparativos del cuello de útero normal y de epitelioma de cuello de útero se observan en los cuadros VII y VIII.

CUADRO VII

	GSH	GS-SG	GT
Cuello uterino normal	16'20	11'20	27'40
Epitelioma de cuello de útero	13'00	7'82	20'82

CUADRO VIII

	GS-SG/GSH	GSH/GS-SG	GT-GSH	GT/GS-SG
Cuello uterino normal	0'69	1'44	1'69	2'44
Epitelioma de cuello de útero	0'60	1'66	1'60	2'66

El epitelioma de cuello de útero tiene un 76 % del glutatión total del cuello de útero normal. Esta cifra nos demuestra que el glutatión está indudablemente disminuído, en relación con los tejidos normales. Los índices no tienen variaciones importantes con relación a los del tejido normal, pues las cifras de las variaciones del glutatión se encuentran disminuídas proporcionalmente.

Los valores medios del glutatión en el cuerpo del útero normal y en los procesos patológicos malignos del mismo, están expuestos en el cuadro IX y en el cuadro X los índices obtenidos.

CUADRO IX

	GSH	GS-SG	G. Total
Cuerpo uterino normal	16'00	10'00	26'00
» » carcinoma	13'00	10'00	23'00

CUADRO X

	GS-SG/GSH	GSH/GS-SG	GT/GSH	GT/GS-SG
Cuerpo uterino normal	0'62	1'60	1'62	2'60
» » epitelioma	0'60	1'66	1'60	2'66

Es de notar que el carcinoma de cuerpo uterino ofrece las mismas particularidades que el de cuello, ya que el glutatión total es un 88 % del valor normal. Asimismo los índices no son demostrativos, pues sólo se aprecia una ligera elevación del cociente GSH/GS-SG.

En los cuadros XIII y XIV, se observa que en las trompas uterinas se presentan con relieves más acusados, todas las variantes que hemos señalado para los tumores malignos de cuello y cuerpo de útero posiblemente por ser el órgano que contiene normalmente más glutatión, y permitir, de ese modo, un mayor margen de variación.

Así se observa que el epitelioma sólo alcanza un 50 % del valor normal, lo que está en consonancia con el resultado de las otras localizaciones.

CUADRO XIII

	GSH	GS-SG	G. Total
Trompa uterina normal	21'70	5'84	27'54
» » epiteloma	6'00	7'00	13'00

CUADRO XIV

	GS-SG/GSH	GSH/GS-SG	HGT/GSH	GT/GS-SG
Trompa uterina normal	0'26	3'71	1'26	4'71
» »	1'16	0'85	2'16	1'85

La disminución del GT y sus fracciones en los tumores malignos analizados, está en desacuerdo con los trabajos de YAOI y NAKAHARA (13) y los de VOETGLIN y THOMPSON (11).

Como consecuencia de sus experiencias VOETGLIN y THOMPSON (l. c.), admiten la posibilidad de que haya una absorción del glutathion por los tejidos cancerosos a expensas del glutathion del resto de los tejidos. Este mismo criterio sustentan LEGLOUX, VIVARIO y FIRKET. Nosotros no podemos mantener esta hipótesis porque hemos obtenido cifras de glutathion bajas en los tumores malignos estudiados y porque en la sangre y suero de los enfermos con tumores malignos también son bajas las cifras de glutathion, según han comprobado SANTOS RUIZ, LUCAS GALLEGO y BRIEVA ANDRADE.

### Resumen

En los tejidos normales del aparato genital femenino, las cifras de glutathion total varían entre 10'50 mgr. por 100 gr. de tejido para el endometrio y 15'62 mgr. para la vagina.

En los tejidos a que se refiere el aparato anterior existe predominio del glutathion reducido con valores medios entre 5'50 mgr. y 10'85 mgr. excepte en la vagina y ovario que hay predominio del glutathion oxidado.

En los tejidos afectados de epiteloma y carcinoma existe una disminución del glutathion total, que en algunas localizaciones como en el epiteloma de vagina su valor es igual al 44'81 % del tejido normal correspondiente. En los tumores malignos la distribución del glutathion en sus fracciones no ofrece particularidad alguna.

### Summary

Total glutathione in normal tissue of the female genital tract ranges, in mg. per 100 gr. of tissue, from 10.5 in endometrium to 15.6 in vagina. Reduced glutathione predominates, ranging from 5.5 to 10.8, except in vagina and ovary. Less total glutathione has been found in tumoral tissues; in vaginal epithelioma the average value observed is 45 per cent

of that of the corresponding normal tissue. No change in the relative proportions of glutathione fractions in tumoral tissues has been observed.

### Bibliografía

- (1) BINET y WELLER. : *Le glutathion*. Paris, 1937.
- (2) DOHAN y WOODWARD : *J. Biol Chem.*, 129,
- (3) ESTRADA : Tesis de Touloux, 1928.
- (4) FUJITA y NUMATA : *Biochem. Z.*, **277**, 289, 1935 ; **299** 262, 1938.
- (5) LECLOUX, VIVARIO y FIRKET : *C. R. Soc. Biol.*, **97**, 1823, 1927
- (6) LOCATELLI : *Ricerche e studi med., Sep.*, 85-86, , 1944.
- (7) SANTOS RUIZ y LUCAS GALLEGO : *Medicina*. Septiembre 1943.
- (8) SANTOS RUIZ, A., LUCAS GALLEGO, J. y BRIEVA ANDRADE, A. : *Medicina*. Marzo 1945.
- (9) SANTOS RUIZ, A., LUCAS GALLEGO, J. y ARGÜELLO RUFILANCHAS, F. : *R. esp. Fisiol.*, **4**, 1, 1948.
- (10) SANTOS RUIZ, A., LUCAS GALLEGO, J. y ARGÜELLO RUFILANCHAS, F. : *R. esp. Fisiol.*, **4**, 157, 1948.
- (11) THOMPSON y VOEGTLIN : *J. Biol. Chem.*, **70**, 801, 1926.
- (12) WOODWARD : *Biol Chem.*, **109**, 1, 1935.
- (13) YAOI y NAKAHARA : *Gann.*, **20**, 51, 1926.

