

## REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 1515-3460

Buenos Aires

Ovejero Solá J. Etileno, el hormón del otoño y de las frutas maduras como inductor de apoptosis. Una propuesta terapéutica. *Rev Arg Med* 2018;6[1]:12-14

Recibido: 12 de abril de 2017.

Aceptado: 22 de enero de 2018.

Sanatorio El Carmen, Salta, Salta, Argentina.

# ETILENO, EL HORMÓN DEL OTOÑO Y DE LAS FRUTAS MADURAS COMO INDUCTOR DE APOPTOSIS. UNA PROPUESTA TERAPÉUTICA

## ETHYLENE, THE HORMONE OF AUTUMN AND OF RIPE FRUIT AS AN INDUCTOR OF APOPTOSIS. A THERAPEUTICAL PROPOSAL

José Ovejero Solá

### RESUMEN

El rol protagónico crítico que desempeñan las poliaminas durante la duplicación y diferenciación celular ha alentado el estudio y desarrollo de inhibidores metabólicos que pudieran tener efectos antineoplásicos. Pese a que las cadenas metabólicas de las poliaminas y el etileno están interrelacionadas, con metionina como precursor común, sus efectos son antagónicos. Durante la tumorigénesis, los niveles de poliaminas y sus derivados están aumentados en muchos tumores epiteliales humanos. Los oncogenes *ras*, *jun* y *fos* inducen carcinogénesis por la vía de las poliaminas. El 90% de los pacientes con cáncer excretan por orina niveles elevados de acetyl espermidina, una poliamina conjugada. El etileno, una fitohormona natural en forma de gas, induce maduración de las frutas y abscisión de las hojas de las plantas mediante la interacción con receptores citoplasmáticos de respuesta inhibitoria. El receptor 1 al etileno ha sido identificado en células de mamíferos. El etileno ha sido utilizado en medicina humana como anestésico, pero es inflamable. Etefón, un liberador líquido de etileno, es muy bien absorbido por el tracto gastrointestinal. La dosis letal 50 en ratas y las mínimas dosis que tienen efectos en humanos han sido bien estudiadas así como su farmacocinética y su toxicidad. Recientemente se ha elaborado un liberador sólido de etileno, de grado comestible, RipeStuff, que reúne todos los requisitos para ser considerado una posible fuente de etileno oral en un intento de mantener un estado constante de mayor apoptosis en tejidos neoplásicos en pacientes.

**PALABRAS CLAVE.** Etileno, antineoplásicos vegetales, abscisión, apoptosis.

### ABSTRACT

*The critical role of polyamines in cell growth and differentiation has led to the development of antagonistic polyamines pathways pro-drugs that could be anticancer agents. Although biosynthetic pathways of polyamines and ethylene are interrelated (S adenosine methionine as a common precursor), their physiological functions are antagonistic. During tumor genesis process, expression levels of polyamines enzymes change resulting in high polyamine levels in many human epithelial tumors. Ras, Jun and Fos oncogenes induce carcinogenesis via polyamines pathway. High levels of conjugated polyamine acetyl spermidine is excreted in urine in 90% of cancer patients. Ethylene, a natural occurrence phytohormone gas, induces ripening fruit and abscission in plants via molecular receptors mediated pathways. Ethylene receptor 1 has been identified in mammal cells. As an anesthetic gas, ethylene has been used in human medicine, but is a flammable gas. Etephon, a liquid ethylene releaser, has in vitro cytotoxic effect on human cancer cells. Etephon is extensively absorbed via gastrointestinal tract, LD 50 in rats and LOAEL human doses, toxicity and pharmacokinetic has been widely studied in animals and in humans. A food grade, environmentally friendly biological powder that can release ethylene (RipeStuff™) was presented recently. This solid ethylene releaser may be considered a proapoptotic in cancer treatment, keeping constant proapoptotic conditions in metastatic and recurrent cancer patients.*

**KEY WORDS.** Ethylene, antineoplastic vegetables, abscission, apoptosis.

El autor manifiesta no poseer conflictos de intereses.

### AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

José Ovejero Solá. Sanatorio El Carmen. Av. Belgrano 891-899, 4400 Salta. Salta, Argentina. Tel.: (0387) 431-1555. Correo electrónico: joseovejero1@gmail.com

## Introducción

Entre la mística y la razón, desde los albores mismos de nuestra evolución como especie, hemos enfrentado enfermedades y heridas, nos hemos adaptado al cambiante medio que nos rodea y nos hemos beneficiado de sus recursos. Siempre buscando respuestas.

Hacia fines del cuarto milenio anterior a nuestra era, surge de nosotros una de las más poderosas herramientas evolutivas de la humanidad, el lenguaje escrito; conservamos antiquísimos registros de los primeros intentos de terapias farmacológicas con derivados de las plantas. En lengua cuneiforme sumeria, la misma palabra significa “medicina” y “vegetal” (1).

La relación entre la materia animal y la materia vegetal excede por lejos los límites de la alimentación, la farmacopea y la industria. El casi mágico intercambio de gases entre nuestros alvéolos pulmonares y las estomas de un árbol, una constante reanimación química recíproca, nos predispone a aceptar una relación a escala molecular que nos iguala con los vegetales en la química de la vida.

La farmacopea oncológica se ha enriquecido con fármacos antineoplásicos de origen vegetal: alcaloides de la vinca, camptotecinas, epipodofilotoxinas y taxanos.

## Métodos

Al intentar elevarnos sobre hombros de gigantes (2), alcanzamos una posición de privilegio, que nos permite ver con claridad todo lo ya recorrido y nos alienta a voltear y mirar trémulamente adelante, buscando y especulando con nuevas posibilidades. Esta amalgama entre análisis retrospectivo e imaginación puede resultar tan provechosa como cualquier experimento, para obtener respuestas y soluciones pragmáticas.

Múltiples enfoques y teorías surgen sobre la fisiopatología del cáncer, genómica, proteómica, oncogenes, receptores y citoquinas. Me conformaré con uno conceptualmente muy accesible para el médico clínico: el desequilibrio entre la multiplicación y la muerte de las células. Intentaré correlacionar, dogmáticamente, los meristemos vegetales con las islas de células madre en los mamíferos.

Al ampliar mi enfoque, observo las poliaminas –descubiertas por Antony Leewenhoek, el primero de los cazadores de microbios, en 1678–: son compuestos nitrogenados presentes en las células de todos los seres vivos, se las describe como policatiónicas, es decir, con carga positiva y por tanto con marcada afinidad a unirse con compuestos polianiónicos, como el ADN, el ARN y las proteínas de nuestras células, y los modifican.

En las plantas, la máxima concentración de poliaminas se observa justo antes de la duplicación del ADN. En células eucariotas intervienen en los procesos de multiplicación y diferenciación. En escala molecular, son segundos men-

sajeros de cadenas metabólicas mediadas por hormonas, citoquinas y sus respectivos receptores.

Desde hace 50 años se relaciona las poliaminas con el cáncer; el grado de malignidad de un tumor parece relacionarse directamente con la expresión del gen que codifica para ornitina descarboxilasa y, por lo tanto, para la síntesis de poliaminas. Oncogenes como *ras*, *jun* y *fos* inducen carcinogénesis por la vía de las poliaminas. El 90% de nuestros pacientes oncológicos excreta por orina niveles elevados de acetil espermidina, una poliamina conjugada, como expresión bioquímica del papel protagónico de las poliaminas en la enfermedad que los aqueja.

Reconociendo en la metionina un origen metabólico común entre las poliaminas y el etileno, sus efectos moleculares y fisiológicos son totalmente antagónicos.

El etileno es el hormón natural de las plantas que induce senescencia y abscisión de hojas y flores, maduración de los frutos e inhibe el crecimiento de las yemas; lo hace mediante apoptosis en meristemos. La apoptosis, término adoptado recientemente en biología (3), en griego antiguo significa “algo que se desprende y cae”.

El proceso resulta esencial para mantener el equilibrio homeostático tisular. Esta forma de muerte celular programada presenta similitudes morfológicas y funcionales muy marcadas entre células del reino animal y del reino vegetal; parece ser un proceso evolutivo ancestral muy conservado.

El etileno, a escala molecular, interactúa con seis receptores ubicados en el sistema reticuloendotelial. Todos ellos son estructuralmente muy parecidos a los receptores de citoquinas y son reguladores negativos de las funciones celulares de supervivencia: son apoptóticos. En algunas especies, cinco de los receptores son redundantes.

El receptor al etileno 1 ha sido identificado en levaduras y en células de mamíferos (4).

El etileno, componente natural de las plantas, es un gas inflamable y potencialmente explosivo, pero se lo usó en medicina humana, ya que es un medicamento de origen vegetal que se absorbe por nuestros tejidos y produce efectos sistémicos; es un anestésico débil. Se lo usa también para sincronizar la maduración de las frutas y verduras que comemos todos los días, está en la atmósfera en el otoño y el verano mientras respiramos.

En busca de liberadores de etileno más seguros y prácticos surge primero el etefón, ácido 2-cloroetilfosfónico, sintetizado en Rusia por Kabanchick y Possiskaya en 1946. Es un líquido amarillento, traslúcido, con un pH de 1,5 a 2,2, soluble en agua y estable por dos años. LD 50 en ratas: 2850 mg/kg. Un pH de 5 o mayor libera etileno.

La citotoxicidad de etefón fue estudiada en células carcinomatosas humanas *in vitro* (5). Estudios en animales demostraron que se absorbe por vía intestinal, se elimina por la orina y el aliento, no es cancerígeno ni mutágeno y no es neurotóxico. Es irritante para la piel y las mucosas.

Estudios en humanos (6) demostraron muy baja toxicidad por vía oral cuando se lo administra encapsulado, puede producir lagrimeo, urgencia miccional, y disminuye la actividad de la colinesterasa en glóbulos rojos. Se toleran dosis orales de 2,2 mg/kg por día durante 28 días y de 0,5 mg/kg por día durante 16 días. La dosis más baja que produce efectos en humanos (LOAEL) es de 1,8 mg/kg por día durante 28 días.

Un compuesto sólido, en polvo, de matriz termoplástica para la liberación controlada de gases ha sido recientemente estudiado y presentado por la Universidad de Queensland y la empresa Uniquest, el RipeStuff, marca registrada (7). Lo comercializan para el almacenamiento, transporte y administración de etileno durante el proceso de maduración sincronizada de frutas y verduras.

Los investigadores lo describen como de grado comestible y amigable con el medio ambiente. Se trata de un polvo que encapsula las moléculas de etileno, y lo libera bajo ciertas condiciones de humedad y temperatura. Se expende para hacer madurar las frutas y verduras durante su traslado a los mercados. Se presenta como el mejor candidato para un posible tratamiento con etileno por vía oral.

El concepto ReDO, Repurposing Drugs in Oncology (8), nos permite prescribir un fármaco ya autorizado y con indicaciones precisas, con otras intenciones terapéuticas.

El concepto “quimioterapia metronómica” (9) nos enseña a administrar quimioterápicos en dosis bajas pero en forma continua, con efectos antineoplásicos de menor toxicidad. En el momento de escribir este informe, abril de 2017, otoño austral, se había invitado a considerar el proyecto a directivos de una empresa dedicada a la elaboración de suplementos dietéticos de venta libre, y ya se encuentra en fase de planeamiento.

Tal vez en poco tiempo contemos con un inductor de apoptosis por vía oral, y así, con una nueva esperanza.

## Conclusiones

“El tratamiento del cáncer no es una tarea sencilla, pero se encontrará la solución. Más que otras muchas, será cuestión de ánimo, de imaginación, de honradez y de esfuerzo sostenido”.

—Jesse Greenstein (1954) [RAM](#)

---

## Referencias bibliográficas

1. Jacomé Roca A. Historia de los medicamentos. Kingler Ed. 5/2003 Bogotá
2. De Salisbury J. *Metalogicon* (III, 4) 1159
3. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26(4):239-57
4. Patil C, Walter P. Intracellular signaling from the endoplasmic reticulum to the nucleus: the unfolded protein response in yeast and mammals. *Curr Opin Cell Biol* 2001;13(3):349-55
5. Yurdakok B, Baydan E, Okur H, Gurcan IS. Cytotoxic effects of ethephon and maleic hydrazide in Vero, Hep2, HepG2 cells. *Drug Chem Toxicol* 2014;37(4):459-65
6. WHO-FAO Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. Roma, Italia. 16-25 de septiembre de 2002
7. Bhandari-Ho UQ. News, November 2012. <https://www.uq.edu.au/news/article/2012/11/new-technology-revolutionise-fresh-fruit-industry>
8. Pantziarka, et al. *E Cancer Medical Science* 2014;10;8:442
9. Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. *J Clin Invest* 2000;105(8):1045-7