

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Facultad de Estomatología
Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana

FUNCIONES DE LA VITAMINA E. ACTUALIZACIÓN

*Dra. Carmen Febles Fernández,¹ Lic. Carmen Soto Febles,² Dr. Alberto Saldaña Bernabeu³
y Dra. Bárbara E. García Triana⁴*

RESUMEN: La vitamina E agrupa diferentes compuestos, dentro de los cuales se incluyen los tocoferoles y los tocotrienoles. El más importante en la especie humana es el RRR- α -tocoferol. Una de las funciones más importantes atribuidas a la vitamina E es su acción antioxidante. No obstante, se han observado otras no relacionadas con esta acción. Entre estas se encuentran sus efectos sobre la proliferación celular y la acción fagocítica en el sistema inmune, que a su vez se relacionan con el efecto de esta vitamina como mensajero del estado oxidativo celular. Paralelamente, existen evidencias de su relación con la apoptosis. En este trabajo pretendemos profundizar en estas funciones de la vitamina E por sus enormes potencialidades de utilización en la terapia de enfermedades médicas y estomatológicas.

DeCS: VITAMINA E/inmunología; ANTIOXIDANTES; APOPTOSIS.

Las vitaminas han engrosado el arsenal terapéutico como factores preventivos de enfermedades carenciales. Además actualmente, gracias al descubrimiento de las propiedades eliminadoras de radicales libres de muchas de ellas, se han ampliado sus posibilidades de empleo en variados trastornos.

La vitamina E es una de las más usadas con fines antioxidantes. Por lo controverti-

do de su papel, pretendemos abordar los conocimientos más recientes acerca de sus propiedades químicas y estructurales, así como algunos de sus efectos biológicos, lo que permitirá entender con mayor claridad el estado actual y las perspectivas de su uso en animales y en humanos.

El término vitamina E agrupa diferentes compuestos, dentro de los cuales se incluyen los tocoferoles y los tocotrienoles.

¹ Estomatóloga General. Profesora Asistente de Bioquímica.

² Licenciada en Bioquímica. Profesora Instructora de Bioquímica.

³ Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Auxiliar de Fisiología.

⁴ Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica. Profesora Auxiliar de Química.

El más importante en la especie humana es el RRR- α -tocoferol. La vitamina E consta de 2 partes principales: un anillo complejo cromano y una larga cadena lateral. Se encuentra en una gran variedad de alimentos y es una de las vitaminas de más amplia distribución. Sus fuentes fundamentales son los aceites de soja, maní, algodón y girasol. La mantequilla, el huevo y los guisantes secos tienen también un alto contenido de este compuesto. Los chícharos, garbanzos, las lentejas y los cereales tales como el trigo, la avena y el arroz integral contienen la vitamina.¹

Se ha recomendado una ingestión diaria de 3 a 4 mg de esta vitamina en los lactantes, 8 mg para la mujer y 10 mg para el hombre.²

A partir de estos antecedentes, hemos decidido realizar una actualización acerca del papel antioxidante de la vitamina E, su acción sobre el sistema inmunológico, así como su relación con la apoptosis y su influencia en el estado oxidativo de la célula.

La vitamina E como antioxidante

La reactividad de la vitamina E con los radicales orgánicos peroxilo se asocia con las propiedades redox del anillo cromano y es la responsable de su capacidad antioxidante.³

La vitamina funciona *in vivo* como un antioxidante que protege a los lípidos tisulares del ataque por los radicales libres. Los radicales peroxilos (LOO^0), pueden generarse, por ejemplo, a partir de los ácidos grasos poliinsaturados de los fosfolípidos de las membranas o en las lipoproteínas después de la pérdida de hidrógenos (proceso llamado iniciación) y la adición de una molécula de oxígeno. Se han informado en la literatura constantes de

velocidad para la reacción de los tocoferoles con varios radicales peroxilo que van desde 1×10^4 hasta $1 \times 10^9 \text{ mol L}^{-1} \text{ s}^{-1}$.⁴

Esta alta reactividad es de gran importancia en las membranas, porque los tocoferoles al reaccionar con los radicales peroxilos lipídicos generan hidroperóxidos lipídicos relativamente estables. Los radicales tocoferilos interrumpen la reacción radicalica en cadena, por lo que protegen de la peroxidación lipídica. De hecho, en plasma y en eritrocitos, la vitamina E es el principal antioxidante liposoluble que protege los lípidos contra el daño oxidativo.⁵ El contenido de vitamina E determina la susceptibilidad al daño por agentes oxidantes tales como son los radicales hidroxilo, alcoxilo, peroxilo, el oxígeno singlete y quizás a varios complejos de metales unidos al oxígeno en los microsomas, hepatocitos u órganos enteros.⁶

Mediante el empleo de liposomas de fosfatidilcolina como modelos de membranas, Yamamoto y otros⁷ y Niki y otros⁸ encontraron que cuando la peroxidación lipídica se inicia por el radical peroxilo soluble en agua, el α -tocoferol es capaz de evitar la rápida peroxidación del liposoma hasta que se consume. Sin embargo, en microsomas hepáticos tratados con el mismo radical, la peroxidación lipídica comenzó después que el contenido de α -tocoferol de los microsomas había disminuido al 70 %. Se encontró que el atocoferol protegía a estos microsomas en menor grado, lo que sugiere la existencia de factores antioxidantes adicionales en estas membranas. Estos podrían ser grupos sulfhidrilos de las proteínas de las membranas.

La actividad eliminadora, secuestradora de oxígeno singlete, también se ha estudiado para los homólogos del tocoferol y se encontró que ocurre con constantes de velocidad de reacción de aproximadamente $1 \times 10^7 \text{ mol L}^{-1} \text{ s}^{-1}$, decreciendo en

el orden α -tocoferol > β -tocoferol > γ -tocoferol > δ -tocoferol. Esta actividad dependía de un grupo hidroxilo libre en la posición 6 del anillo cromano, porque un grupo éster o éter en esa posición eliminaba la actividad.

La vitamina E como mensajero del estado oxidativo de la célula

A partir de estudios realizados sobre el estado de oxidación de la célula, se llegó a la conclusión de que 3 reacciones celulares eran dependientes del α -tocoferol: la unión del factor de transcripción AP-1 al ADN, la inhibición de la proteína quinasa C y la proliferación celular. A partir de estos resultados, se llegó a la conclusión de la posible existencia de una proteína que une al α -tocoferol. Por cromatografía de afinidad⁹ se logró la purificación de 2 proteínas, una de 30kDa y la otra de 60kDa, las cuales fueron capaces de unir al α -tocoferol. Ha sido postulado que en concentraciones fisiológicas, el α -tocoferol se une con una proteína receptora, a su vez provoca la activación de AP-1, y luego, la activación de una proteína fosfatasa, que conduce a la desfosforilación de la proteína quinasa C. Esto trae como consecuencia la inhibición de la proteína quinasa C y por lo tanto, la inhibición final de la proliferación celular. Sin embargo, cuando hay una deficiencia de vitamina E, como puede presentarse durante el estrés oxidativo, ocurre una disminución de la unión del α -tocoferol al receptor proteico, una acción disminuida de la proteína fosfatasa, y una mayor actividad de la proteína quinasa C, y como resultado final, un aumento en la proliferación celular. En conclusión, el α -tocoferol parece actuar como mensajero del estado oxidativo de la célula y como un transductor capaz de informar a las células de su situación.¹⁰

Efectos de la vitamina E sobre el sistema inmunológico

Las bajas concentraciones de vitamina E se asocian con la desestabilización de las membranas de las células del sistema inmune, la disminución de la hipersensibilidad retardada¹¹ y con la disminución de la producción de inmunoglobulina.¹¹ Se asocia además con la disminución de la inmunidad mediada por células¹¹ y la producción de interleucina-2 (IL-2).¹² Estos efectos adquieren relevancia en el envejecimiento, ya que ha sido reconocido que en los mamíferos tiene lugar una disminución progresiva de la actividad del sistema inmune, a medida que se incrementa la edad.¹¹ Con la edad resultan alterados los niveles de las citoquinas IL-2 e IL-6. La IL-2 se encuentra disminuida, mientras que el incremento de la IL-6 ha sido asociado con un aumento del estrés oxidativo, relacionado a su vez con una deficiencia de vitamina E.

La vitamina E también provoca una disminución de la producción de prostaglandinas.¹² La disminución de la hipersensibilidad retardada, de la respuesta inmune celular y de la producción de inmunoglobulinas durante un déficit de vitamina E, no parece estar asociada con la capacidad antioxidante de la vitamina, sino con el mencionado efecto sobre la inducción de la proliferación celular.¹¹

Efectos sobre la apoptosis

Desde hace años se viene investigando sobre el posible papel preventivo de la ingestión de vitamina E en relación con el cáncer. En este sentido resulta interesante el efecto de la vitamina E sobre el proceso denominado apoptosis. Este tipo de muer-

te celular puede estar involucrado en la eliminación de células tumorales y se caracteriza por la retención de la integridad estructural de las membranas y organelos, reducción del volumen celular, condensación de la cromatina, fragmentación nuclear y finalmente fragmentación celular en forma de cuerpos apoptóticos.¹³

La vitamina E, específicamente el succinato de α -tocoferol (α -TS), su forma más activa, puede inducir apoptosis directa o indirecta en células tumorales.¹⁴ Estos efectos de la vitamina E dependen de la dosis, el período de exposición y el tipo de células, ya que incluso se ha descrito la inducción de eventos antiapoptóticos en algunas células neoplásicas.¹⁵ Sin embargo, estudios realizados en animales y en humanos, a los que se les han suministrado altas dosis de vitamina E, no han podido demostrar la inducción de apoptosis en células normales. Este efecto selectivo sobre la apoptosis proporciona nuevas perspectivas sobre el uso de la vitamina E en la prevención del cáncer. El α -TS en una concentración de 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ es letal para las células del melanoma B-16 de murinos en un período de 24 horas en cultivo, pero en concentraciones menores (6-8 $\mu\text{g}/\text{mL}$), induce diferenciación celular e inhibición del crecimiento.¹⁶ El uso de mezclas de vitaminas produjo de manera consistente, efectos inhibitorios del crecimiento en dosis en

las que cada vitamina por separado no es suficiente para afectar el crecimiento de las células.¹⁷ Los mecanismos moleculares que se han propuesto para la inducción de la apoptosis por la vitamina E incluyen la conversión de la forma latente del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) a su forma activa biológicamente, que a su vez provoca la elevación de la expresión de c-jun, así como el incremento de la unión de AP-1 al ADN.¹⁴ Otra vía activada por la vitamina E es la ruta de señalización FAS/FAS ligando.¹⁴

Se ha informado en la literatura que el α -tocoferol proviene de la apoptosis inducida por luz ultravioleta en células de la epidermis.¹³

No existe evidencia de que la vitamina E interfiera con la muerte apoptótica que ocurre durante el proceso posterior al desarrollo y crecimiento celular normal.

Podemos concluir que la profundización en las variadas funciones de la vitamina E podrá ampliar en un futuro sus potencialidades de aplicación terapéutica, tanto en el campo de las enfermedades médicas como estomatológicas. La gran variedad de trastornos, en cuya fisiopatología desempeñan un papel central el estrés oxidativo, los mecanismos inmunológicos o el fenómeno de la apoptosis, ha incrementado el interés por el estudio de las propiedades farmacológicas de este compuesto.

SUMMARY: Vitamin E comprises different compounds such as tocopherols and tocotrienols. The most important in the human species is RRR- α -tocopherol. One of the main functions attributed to vitamin E is its antioxidant action. However, other functions have been observed that are not connected with this action, as its effects on cellular proliferation and the fagocytic action in the immune system that is related at the same time to the effect of this vitamin as a messenger of the oxidative cellular state. Parallel, there are other evidences of its relationship with apoptosis. In this paper we intend to go deep into these functions of vitamin E due to its great potentialities to be used in the therapy of medical and dental diseases.

Subject headings: VITAMIN E/immunology; ANTIOXIDANTS; APOPTOSIS.

Referencias bibliográficas

1. Pita G. Funciones de la vitamina E en la nutrición humana. *Rev Cubana Aliment Nutr* 1997;11:46-57.
2. Porrota C, Hernández M, Argüelles JM, Proenza M. Recomendaciones nutricionales para la población cubana. *Rev Cubana Aliment Nutr* 1992;6:132-41.
3. Sies H, Stahl W. Vitamins E and C, β -carotene, and other carotenoids as antioxidants. *Am J Clin Nutr* 1995;62(Suppl):13155-215.
4. Niki E. Antioxidants in relation to lipid peroxidation. *Chem Phys Lipids* 1987;44:227-53.
5. Burton GW, Joyce A, Ingold KU. First proof that vitamin E is the major lipid-soluble, chain breaking antioxidant in human blood plasma. *Lancet* 1982;2:327-8.
6. Cadenas E, Ginsberg M, Rabe U, Sies H. Evaluation of α -tocopherol antioxidant activity in microsomal lipid peroxidation as detected by low-level chemiluminescence. *Biochem J* 1984;223:755-9.
7. Yamamoto Y, Haga S, Niki E. Oxidation of lipids. Oxidation of methyl linoleate in aqueous dispersions. *Bull Chem Soc Jpn* 1984;59:1260-4.
8. Niki E, Kawakani A. Synergistic inhibition of oxidation of phosphatidylcholine liposome in aqueous dispersion by vitamin E and vitamin C. *Bull Chem Soc Jpn* 1985;58:1971-5.
9. Nalecz KA, Nalecz MJ, Azzi A. Isolation of tocopherol-binding proteins from the cytosol of smooth muscle A7r5 cells. *Eur J Biochem* 1992;209:37-42.
10. Azzi A, Boscoboinik D, Marilley D, Özer NK, Stäuble B, Tasinato A. Vitamin E: sensor and an information transducer of the cell oxidation state. *Am J Clin Nutr* 1995;62:1337-46.
11. Ershler WB. Interleukin-6: A cytokine for gerontologists. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:176-81.
12. Meydani SN, Haytek M. Vitamin E and the immune response. En: Chandra RK, ed. *International Conference on Nutrition, Immunity, and Illness in the Elderly* St Johns, Newfoundland: ARTS Biomedical Publ, 1992:105-28.
13. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-57.
14. Kline K, Yu W, Zhao B. Vitamin E succinate: mechanisms of action as tumor cell growth inhibitor. En: Prasad KN, Santamaria L, Williams RM, eds. *Nutrients in cancer prevention and treatment*. Totowa: Humana, 1995:39-55.
15. Toth B, Patil K. Enhancing effect of vitamin E on murine intestinal tumorigenesis by 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride. *JNCI* 1983;70:1107-11.
16. Prasad KN, Edwards-Prasad J. Effect of tocopherol (vitamin E) acid succinate on morphological alterations and growth inhibition in melanoma cells in culture. *Cancer Res* 1982;42:550-5.
17. Prasad KN, Kumar R. Effect of individual antioxidant vitamins alone and in combination on growth and differentiation of human non-tumorigenic and tumorigenic parotid acinar cells in culture. *Nutr Cancer* 1996;26:11-9.

Recibido: 12 de abril de 2001. Aprobado: 10 de julio de 2001.

Dra. *Carmen Febles Fernández*. Facultad de Estomatología. Ave. Salvador Allende, esquina a Ayestarán, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.