

Arginina y cáncer: implicaciones en la regulación de la respuesta antitumoral

Johana Marcela Isaza Correa¹, Catalina María Vasco Gutiérrez², Margarita María Velásquez Lopera³

RESUMEN

Los informes de la literatura apoyan el papel de la arginina como mecanismo regulador de la respuesta inmune. Se ha descrito la correlación entre disminución de la arginina y reducción de la proliferación y la activación de los linfocitos T en trasplante hepático, trauma grave, sepsis y cáncer. Entre los efectos se describen la disminución en la expresión de la cadena CD3z (traducción de la señal de activación en el linfocito T). La disminución de la arginina está relacionada con la producción de arginasa 1 (ARG1) por parte de las células mieloides supresoras. Se han propuesto dos posibles mecanismos por medio de los cuales el aumento de la actividad de ARG1 podría estar actuando en un proceso tumoral. El primero es la disminución de la proliferación de los linfocitos y el freno del ciclo celular. El segundo es promover el crecimiento tumoral al transformar la arginina en precursores de poliaminas. Se presentan en este artículo los principales conceptos del papel de la arginina en la respuesta antitumoral.

PALABRAS CLAVE

Arginasa; Arginina; Linfocitos T; Óxido Nítrico Sintetasa; Respuesta Antitumoral

SUMMARY

Arginine and cancer: Implications in the regulation of antitumoral response

Recent findings support the potential role of arginine as a regulator of the immune response. Correlation between decreased arginine and decreased proliferation and activation of T lymphocytes has been described in liver transplantation, severe trauma, sepsis and cancer. Among the effects, decrease in the CD3z chain expression (activation signal in the T cell) has been described. Arginine is reduced in relation to the production of arginase 1 (ARG1) by myeloid suppressor cells. Two possible mechanisms have been postulated by which the increased activity of ARG1 could be acting on a tumor. The first is the reduction of lymphocyte proliferation and cell cycle arrest. The second is to promote tumor growth by transforming

¹ Bióloga, Universidad de Antioquia. Estudiante de Maestría, Universidad de Groningen, Holanda.

² Microbióloga y bioanalista. Profesora *ad honorem*, Sección de Dermatología. Centro de Investigaciones Dermatológicas (CIDERM), Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Dermatóloga y Doctora en Ciencias Básicas Biomédicas con énfasis en Inmunología, Universidad de Antioquia. Profesora, Sección de Dermatología. Coordinadora del Centro de Investigaciones Dermatológicas (CIDERM), Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Johana Marcela Isaza Correa; jomarisco@hotmail.com

Recibido: enero 31 de 2013

Aceptado: julio 08 de 2013

arginine in precursors of polyamines. We present in this article the main concepts on the role of arginine in antitumor response.

KEY WORDS

Antitumoral Response; Arginase; Arginine; Lymphocytes T; Nitric Oxide Synthase

INTRODUCCIÓN

La arginina se clasifica como un aminoácido semiesencial o condicional en infantes y niños en crecimiento, así como en adultos que sufren estrés catabólico o disfunciones del intestino delgado y el riñón, puesto que requieren ingerirla para complementar la síntesis endógena (1). Sin embargo, en adultos sanos se considera un aminoácido no esencial debido a que los requerimientos se suplen completamente por medio de la síntesis endógena de la citrulina, molécula secundaria en el ciclo de la úrea, que se forma en las vías metabólicas de prolina, glutamato o glutamina. Los aminoácidos no esenciales o condicionales son de alta prioridad funcional; se ha demostrado que la arginina es de vital importancia en la vasodilatación, la liberación de calcio, la neurotransmisión, la proliferación celular, la regeneración rápida de adenosina trifosfato, las actividades secretoras y la inmunidad (2,3).

La concentración normal de arginina en plasma varía entre 95 y 250 $\mu\text{mol/L}$. Varios hallazgos apoyan la importancia de la arginina en procesos como fertilidad, desarrollo neonatal, curación de heridas e integridad de los tejidos; incluso se ha informado que la metilación de la arginina contribuye a la patogénesis de enfermedades pulmonares (4). Por otro lado, se ha demostrado una fuerte asociación de concentraciones bajas de arginina con la aparición y/o la gravedad de estados patológicos como quemaduras, trauma, sepsis, ictericia, obesidad, úlceras diabéticas en las extremidades inferiores (5) y cáncer (4,6-8).

En 1980 Barbul y colaboradores reportaron los efectos inmunoestimuladores de suplementos con arginina al 1% en la dieta de ratas sometidas a estrés y lesiones tisulares (9); a partir de entonces se ha publicado que existe una relación entre la suplementación de arginina en la dieta y el aumento de la proliferación de linfocitos, la producción de citocinas y anticuerpos y la activación de las células citotóxicas (4,10).

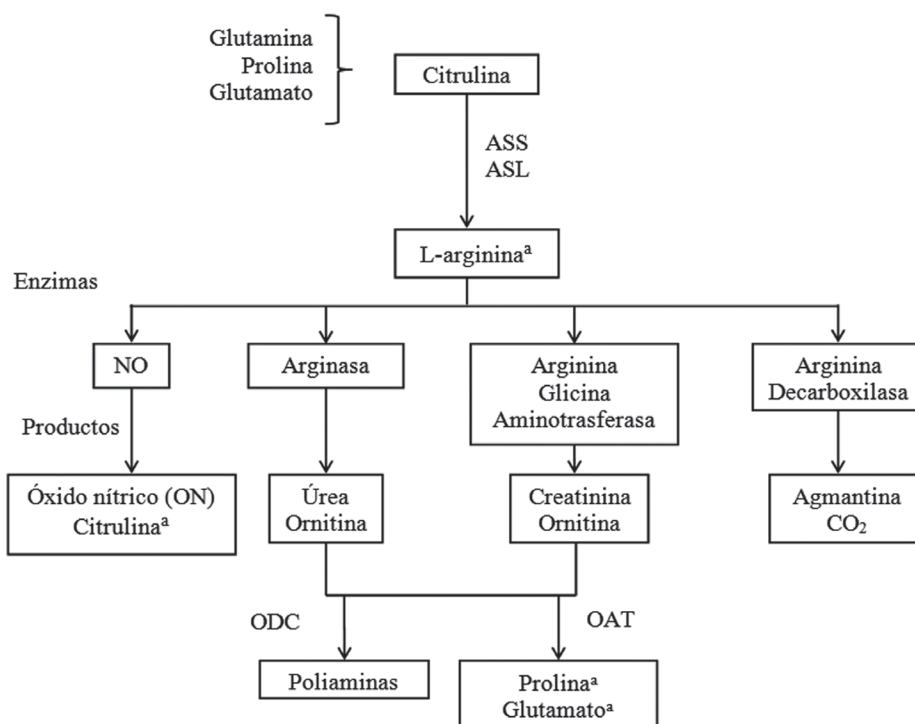
El metabolismo de este aminoácido es complejo y altamente regulado, y no está completamente entendido; por ello, esta revisión pretende presentar los principales hallazgos referentes al rol de la L-arginina en cáncer. Primero se describen sus procesos metabólicos y su papel en la activación de los linfocitos T, dado su rol en la génesis de tumores. Luego se discuten las alteraciones de este aminoácido que han sido asociadas al desarrollo de neoplasias malignas y se indaga sobre el papel de las células mieloides supresoras (CMS) en este proceso. Por último, se describe la posibilidad de la manipulación del metabolismo de la arginina como herramienta terapéutica en cáncer.

METABOLISMO DE LA ARGININA Y SU RELACIÓN CON LA RESPUESTA DEL LINFOCITO T

La arginina puede ser sintetizada en el hígado mediante el ciclo de la ornitina o de la úrea; también en el riñón a partir de la citrulina procedente del intestino y de un donante de nitrógeno, que habitualmente es el ácido aspártico. El intestino delgado transforma los aminoácidos de la dieta, incluyendo la glutamina a citrulina, acción llevada a cabo por las enzimas argininosuccinato-sintetasa (ASS) y argininosuccinato-liasas (ASL); una vez producida, la arginina es liberada a la circulación y transportada a los tejidos para su metabolismo. Son cuatro las enzimas encargadas de su transformación en las células de los mamíferos: la óxido-nítrico-sintetasa (ONS), la arginasa (ARG), la arginina-glicina-aminotransferasa (AGAT) y la arginina-decarboxilasa (ADC) (figura 1). La ONS y la ARG son las de mayor actividad enzimática y se encuentran en varias isoformas, cada una de ellas codificada por un gen distinto; de la ONS se conocen tres: una neuronal (ONS1), una inducible (ONSi u ONS2) y una epitelial (ONS3); la arginasa, por su parte, presenta dos isoformas: la citosólica (ARG1) y la mitocondrial (ARG2), esta última expresada constitutivamente (tabla 1) (2,3,10,11). El importante papel de la arginina en la respuesta inmune no se da por acción directa, sino por efecto de los productos que se derivan de su catabolismo. La ONS transforma la arginina en óxido nítrico (ON) y citrulina, mientras que la ARG la transforma en úrea y ornitina (figura 1).

Tabla 1. Isoformas de las dos principales vías de metabolización de la arginina

Enzima	¿Dónde se expresa?	¿Qué lo induce?
ARG 1	Enzima citosólica, hígado.	Citocinas perfil Th 2
ARG 2	Enzima mitocondrial, se expresa principalmente en tejidos de riñón, cerebro, intestino delgado, glándulas mamarias.	Se expresa constitutivamente
NOS 1	Tejido neuronal	Se expresa constitutivamente en niveles bajos
NOS 2	Inducible en macrófagos y otras células	LPS y citocinas Th 1
NOS 3	Endotelial	Se expresa constitutivamente en niveles bajos



^a Incorporación de proteínas
 ASS: argininosuccinato-sintetasa
 ASL: argininosuccinato-liasas
 ODC: ornitina-descarboxilasa
 OAT: ornitina-aminotransferasa
 (Adaptado de Morris SM, 2004)

Figura 1. Vías metabólicas de la arginina

El ON sintetizado por la forma inducible de ONS se ha asociado principalmente con la actividad citotóxica y citostática de los macrófagos en respuesta a las células tumorales y a ciertos patógenos. Mientras que la ornitina, producto de la actividad de la enzima ARG, es la principal precursora de poliaminas como la espermidina, la espermina y la putrescina, pequeñas moléculas catiónicas que inician la reparación de los tejidos en la fase tardía de la respuesta inflamatoria al regular negativamente la liberación de citocinas proinflamatorias, incrementar la producción de colágeno y promover la progresión del ciclo celular, el crecimiento celular y la homeostasis (12). Por su parte, la citrulina con mediación de la enzima peptidilarginina-deaminasa puede influir en la inflamación y la carcinogénesis (13).

En murinos se ha descrito una fuerte asociación entre el patrón de citocinas inducido por los linfocitos T activados y la expresión diferencial de las enzimas ONS2 y ARG1: la primera es inducida por citocinas del perfil Th1 (como IFN- γ , IL-2 e IL-12) y la segunda, por un perfil de citocinas Th2 (IL-4, IL-13) (figura 2) (14). Por su parte, la ONS2 metaboliza un potente inhibidor de la ARG, conocido como NOHA (Ng-hidroxi-L-arginina), producto intermedio en la síntesis de ON. Además, se ha informado la capacidad del ON para alterar por nitración o nitrosilación la capacidad enzimática de la ODC (ornitina Descarboxilasa) y la SAMDC (S-adenosilmetionina Descarboxilasa), enzimas de gran importancia en la transformación de ornitina en poliaminas (9,12); es así como en un modelo de trasplante corneal en ratones se especula que la arginasa inhibe la síntesis de ON por agotamiento del sustrato y las citocinas inflamatorias inducen la apoptosis de las células endoteliales de la córnea en una forma dependiente de ON. Varias líneas tumorales, incluyendo las del carcinoma de pulmón no microcítico y del carcinoma de mama expresan arginasa y se ha propuesto como mecanismo para producir algunas poliaminas necesarias para sostener la rápida proliferación de las células tumorales (9,12,14,15).

La correlación entre disminución de arginina y disminución de la proliferación y la activación de los linfocitos T se describió inicialmente en el trasplante de hígado (16), el trauma grave (17) y la sepsis (18,19). Se ha descrito la disminución en la expresión de la cadena CD3z (traducción de la señal de activación en

el linfocito T) como un mecanismo de regulación negativa de la respuesta funcional de los linfocitos T en mujeres embarazadas (20).

Otros hallazgos muestran que los granulocitos tienen el potencial de suprimir la respuesta inmune mediada por linfocitos T por medio de la vía de la ARG, como un mecanismo inmunorregulador posterior a un proceso inflamatorio (14). Choi y colaboradores (2009) compararon el efecto de la privación de arginina en cultivos celulares de linfocitos T y macrófagos murinos y observaron alteraciones muy significativas en la calidad y la magnitud de la respuesta de los linfocitos T y la expresión de los marcadores CD25, CD62L y CD28 (20).

Se sabe poco de los mecanismos que conducen a la reducción de la expresión de CD3z y la disfunción de las células T. En un estudio reciente se demostró que la deficiencia de L-arginina resulta en disminución de la proliferación y alteración de la función de las células; se encuentra que el agotamiento de L-arginina inhibe la expresión de diferentes antígenos de membrana, como es el caso de CD3z; además, dicha deficiencia dio lugar a la detención del ciclo celular en G0/G1 en células Jurkat y linfocitos T de sangre periférica (21). Es así como en la población CD8 son necesarios este aminoácido para la expresión óptima de CD3z y el uso de IL-2 para el desarrollo de una población de células de memoria; sin embargo, el efecto de la L-arginina en el agotamiento de células T humanas normales fue significativamente diferente (22). También se cree que la suplementación con dicho aminoácido en cultivos de células mononucleares de sangre periférica aumenta la respuesta de linfocitos T CD8 y la expresión de la cadena CD3z del receptor del linfocito T (TCR) a las 24, 48 y 72 horas (23).

EVIDENCIAS DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LA ARGININA EN CÁNCER

Se han propuesto dos posibles mecanismos por medio de los cuales el aumento de la actividad de ARG1 podría estar actuando en un proceso tumoral. El primero de ellos es la regulación negativa de la respuesta inmune frente al tumor (2,24), por disminución en la proliferación de los linfocitos, detención de la progresión del ciclo celular (25), regulación de la

función de los linfocitos T (20,26) y disminución en la expresión de la cadena CD3z en los linfocitos T (27). El segundo mecanismo sería promoviendo el crecimiento tumoral al transformar la arginina en precursores de poliaminas (2,24,28). Se reportó que la sobreexpresión de la ornitina descarboxilasa (ODC), enzima que metaboliza la ornitina en putrescina, tuvo como efecto la transformación de la línea celular NIH/3T3 y el aumento en el desarrollo del tumor

y en su capacidad invasiva (12). Se han informado niveles de poliaminas dos a tres veces más altos en cáncer de seno comparado con tejidos sanos; además, se propone que la proteína arginina metiltransferasa 6 (PRMT6) actúa como cofactor de transcripción reprimiendo a p21, que es supresor de tumor y se ha informado que detiene el ciclo celular durante la génesis tumoral del cáncer de mama (29,30) (tabla 2).

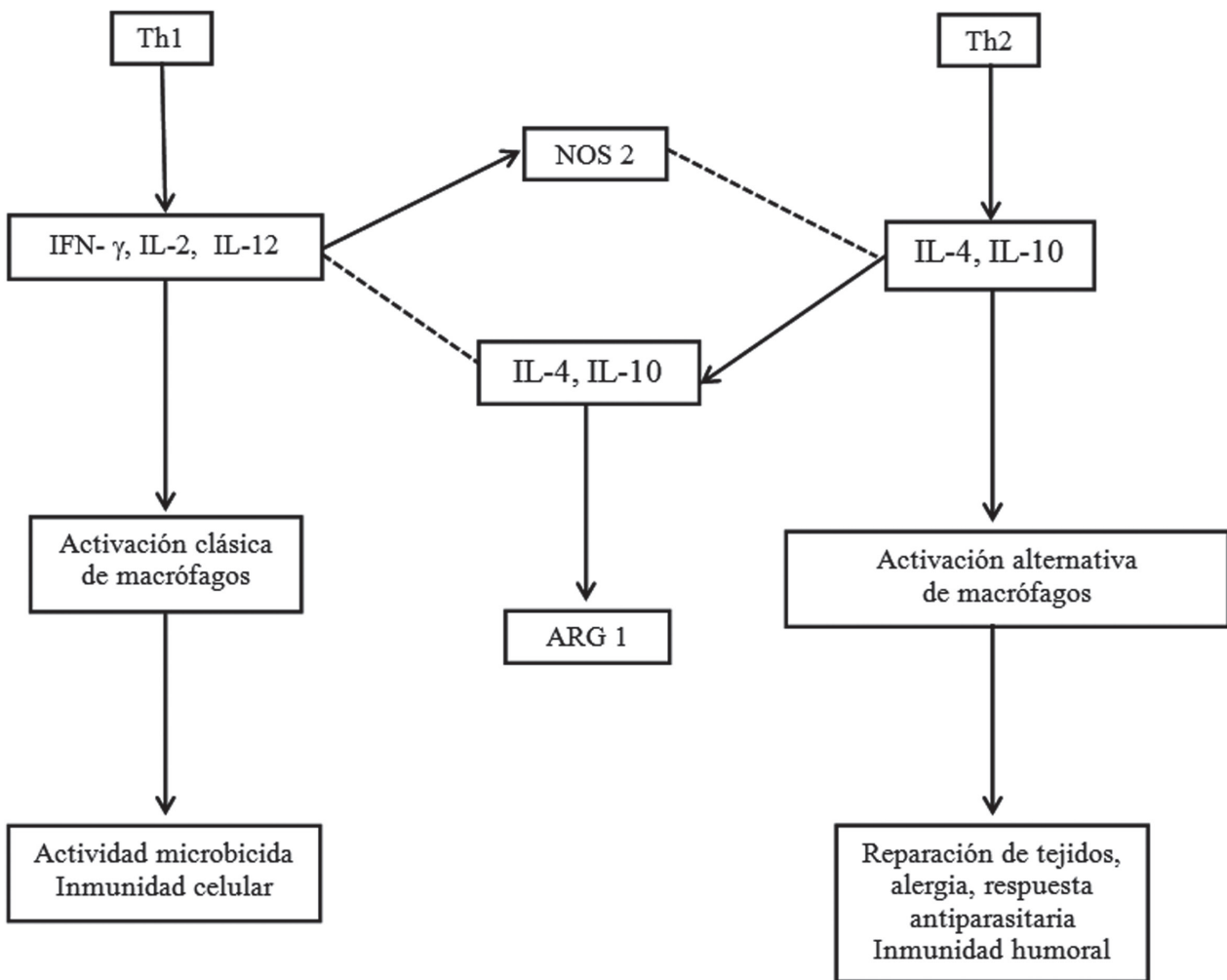


Figura 2. Acción de los perfiles de citocinas Th1 y Th2 sobre el tipo de metabolismo de L-arginina y su relación con la activación de los macrófagos y el tipo de respuesta inmune en murinos. Las líneas discontinuas indican inhibición. Adaptado de Peranzoni et al, 2007

Tabla 2. Ejemplos de alteraciones en el metabolismo de la arginina asociadas a enfermedades tumorales

Neoplasia	Reportes	Referencia
Adenocarcinoma de colon	Incremento de ODC	Wu G, et al. 2009 (6) Viola A, Bronte V. 2007 (26) Appleton J, et al. 2002 (35) Rodriguez PC, Ochoa AC.2008 (43)
Carcinoma de células renales	Incremento de ARG por CMS	Zea AH, et al. 2005 (28) Tate DJ, et al. 2012 (33)
Carcinoma hepatocelular	Disminución de la actividad ARG con respecto al tejido de hígado cirrótico y normal. Disminución de la expresión de la proteína y el RNAm	Hoechst B, et al. 2008 (42)
Carcinoma pulmonar de células grandes	Altas concentraciones de ARG1	Zakrzewicz D, et al. 2012 (4) Fujita S, et al. 2010 (48)
Carcinoma de colon	Incremento de la actividad de ARG	Kono K, et al. 1998 (39)
Carcinoma de células basales Carcinoma de células escamosas	Incremento de la actividad de ARG y niveles de ornitina en el tejido	Appleton J, et al. 2002 (35) Jiao ZJ, et al. 2012 (40)
Carcinoma de cabeza y cuello	Incremento de la actividad de ARG por CMS	Appleton J, et al. 2002 (35) Jiao ZJ, et al. 2012 (40)
Carcinoma gástrico	Incremento de la actividad de ARG	Mauskopf JA, et al. 2012 (16) Kono K, et al. 1998 (39)
Leucemias	Incremento de la actividad de ARG	Zea AH, et al. 2004 (25)
Carcinoma de próstata	Incremento de la actividad de ARG y sobreexpresión de NOS2 y ARG1	Gannon PO, et al. 2010 (46)
Carcinoma de seno	Incremento de la actividad de ARG. Inducción de apoptosis en linfocitos T por NOHA (producto intermedio de NOS-ON)	Viola A, Bronte V. 2007 (26) Rodriguez PC, et al. 2007 (29)

Se ha demostrado que el ON, principal producto de la vía mediada por la ONS, estimula la angiogénesis tumoral y la permeabilización vascular en tumores sólidos. También se ha relacionado la ONS2 con la regulación de la actividad de la COX-2 (ciclooxigenasa 2), molécula que juega un papel importante en la progresión de varios tipos de cáncer por la vía de síntesis de prostaglandinas y la angiogénesis (2,5,10,30,31) (tabla 2). Para el caso del melanoma se ha encontrado que debido al bajo nivel de la enzima argininosuccinato-sintetasa (ASS) en las células tumorales, se crea una dependencia a la arginina exógena y que existen ventajas importantes en la terapia de privación de arginina

en comparación con la quimioterapia citotóxica convencional (22,24,30,32).

Además de la disminución en la expresión de la cadena CD3z, se han descrito otras alteraciones en la respuesta inmune frente al tumor asociadas al metabolismo de la arginina, por lo que la expresión de la arginasa y el agotamiento de la L-arginina se han convertido en una vía inmunosupresora potente (21). En muestras de pacientes con cáncer de pulmón en estadios III y IV, antes y después de la quimioterapia con cisplatino y etopósido, se reportó disminución en la producción de IFN- γ en células T y de otras citocinas

proinflamatorias (33) asociadas a la disminución en la expresión de la cadena CD3z (32,34).

CÉLULAS MIELOIDES SUPRESORAS (CMS)

Son una población heterogénea de células de origen mielóide que tiene por función regular negativamente la respuesta de los linfocitos T. Se ha informado que dichas células se generan a partir de precursores hematopoyéticos en respuesta a citocinas producidas por el tumor, entre ellas GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos), IL-3, VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), IL-10 y CSF-1 (factor estimulante de colonias de macrófagos). Estas citocinas no solo reclutan las CMS, sino que también favorecen su maduración como un mecanismo para evadir la respuesta inmune (35). Se ha reportado que las CMS se encuentran tanto en el microambiente tumoral como en la periferia, posiblemente generando un microambiente idóneo para que las células malignas proliferen y adquieran nuevas mutaciones que les permitan expandirse y evadir la inmunovigilancia del hospedero (23-25,28,36,37). Las CMS fueron descritas originalmente en cáncer de cabeza y cuello, y posteriormente se las caracterizó en carcinoma de células escamosas, cáncer de pulmón de células grandes, cáncer de seno, cáncer de colon y melanoma, en estos últimos como un factor clave en la inmunosupresión causada por defectos en las células T (35,38).

Las CMS son reguladoras de la respuesta antitumoral, representan un grupo de células con amplia plasticidad en términos de fenotipo y función, la subpoblación que tiene funciones inmunorreguladoras posee mecanismos supresores específicos del tumor que promueven la tolerancia tumoral en el modelo murino. Estas células han mostrado la capacidad de bloquear la función efectora de la célula T, inhibiendo la liberación de citocinas como IFN- γ y disminuyendo la expresión de la cadena CD3z del TCR; además, las CMS pueden disminuir las propiedades migratorias del linfocito T activado, como se ha informado en casos de cáncer de pulmón, y en el modelo murino promueven la angiogénesis en el tumor (37).

Los mecanismos de inhibición dependen del tipo de tumor; los más estudiados describen la capacidad para bloquear linfocitos CD4 y CD8 y la reacción antígeno-específica y no específica; también su acción en la inmunidad innata para bloquear la citotoxicidad

de las células NK, así como la activación de las células dendríticas y la función de los macrófagos (39). Se ha propuesto que los mecanismos por los cuales las CMS alterarían la función de los linfocitos T son dependientes de la actividad de ARG1 producida por los linfocitos. Entre los principales efectos desencadenados por la expresión de la enzima sobre los linfocitos T se informan la inhibición por contacto, la inducción de células T reguladoras (Treg) y de apoptosis, todos ellos con el claro propósito de regular negativamente la respuesta inmune frente al tumor (22,29,40-42). La inhibición por contacto requiere la presencia de las dos principales enzimas del metabolismo de arginina, ARG y NOS, en las CMS (43). Por otra parte, se informó que la inducción de apoptosis es dependiente de la alta producción de peroxinitritos, derivados del metabolismo de la arginina por NOS2, y las bajas concentraciones de arginina. La NOS2 y la ARG1 producidas por las CMS pueden actuar individual o sinérgicamente en la regulación negativa de la función de los linfocitos T (27).

Los principales efectos de la expresión de ARG1 por las CMS reportados por estos autores fueron la inhibición de la expresión del TCR y de la respuesta de células T antígeno específica (23). La disminución de la expresión de la cadena CD3z por efecto de las CMS con la consecuente inactivación de los linfocitos efectores y el silenciamiento de LT autorreactivos *in vitro* e *in vivo* también fueron informados en eczema crónico por Marhaba y colaboradores (2007) (44).

Por su parte Rotondo y colaboradores (2009) reportaron menor expresión intracelular de ARG1 en las CMS infiltrantes de tumor frente a las CMS intravasculares y peritumorales, en muestras de pacientes con cáncer de pulmón de células grandes. Se estudió la función de los PMN y la actividad relacionada de ARG1 en carcinoma pulmonar no microcítico, en el que linfocitos infiltrantes del tumor mostraron reducción de la proliferación en respuesta a la activación CD3/TCR. La inmunohistoquímica mostró que la infiltración del tumor por leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (PMN) reduce la ARG1 intracelular, en comparación con los PMN intravasculares o peritumorales, lo que sugiere un papel de liberación en el microambiente tumoral de ARG1 (45).

La inhibición de la acción de las CMS tanto *in vivo* como *in vitro*, por depleción de la subpoblación o uso de inhibidores de las enzimas metabolizadoras de

arginina como NOHA y sildenafil restaura la respuesta inmune, disminuyendo la proliferación de las células Treg y la tolerancia inducida por el tumor y restableciendo la proliferación de LT y la expresión de CD3z. Los hallazgos muestran que las CMS tienen capacidad para captar y presentar antígenos específicos del tumor a las células T reguladoras con requerimiento de arginasa; es así como se establece un rol para las CMS en la inducción de la tolerancia mediante la captación de antígenos (13,15,23,29,41,42).

PERSPECTIVAS CLÍNICAS Y APLICACIONES

La gran importancia del metabolismo de la arginina en la modulación de la respuesta inmune frente a algunos tumores convierte a sus enzimas y productos del catabolismo en un blanco terapéutico por excelencia. Se ha reportado que los inhibidores de ONS₂, (L-nitro-arginina metil-éster) (L-NAME) y sildenafil (de la familia de los inhibidores de fosfodiesterasa 5), y de la ARG1, como NOHA, restringen el crecimiento del tumor al reducir su volumen y vascularización e incrementan la respuesta inmune antitumoral al inhibir la funcionalidad de las CMS y restaurar la respuesta de los linfocitos T (13,18,27,43). Recientemente Gannon y colaboradores (2010) reportaron que el uso de andrógenos induce la expresión de ARG1 y ARG2 en líneas celulares derivadas de cáncer de próstata. También se ha demostrado que la terapia antiandrogénica reduce la expresión *in vitro* de ARG2 en el tumor primario de pacientes con este tipo de neoplasia (46).

Se ha encontrado la arginasa modulando la función del linfocito T por agotamiento del sustrato; en un modelo murino de trasplante de aloinjerto corneal, la inhibición de la arginasa *in vivo* aceleró el rechazo y en pequeñas dosis permitió la supervivencia de la piel en el trasplantado; es así como en la inmunología del trasplante de córnea la arginasa tiene un papel en la prevención del rechazo y posiblemente este efecto podría observarse en otros aloinjertos (44).

La suplementación de la dieta con arginina en dosis bajas (50 mg/kg/día) mostró efectos positivos en modelos murinos en cuanto a la disminución del número total de tumores y el aumento de la tasa de supervivencia de los ratones; sin embargo, otros hallazgos señalan que dicha suplementación puede inhibir o promover el crecimiento del tumor dependiendo del estadio en que se administre; se reportó que en cáncer

colorrectal la administración de arginina en las etapas iniciales inhibe el crecimiento tumoral, pero cuando el tumor está ya establecido, lo estimula (6,35,45). Por otra parte, la suplementación oral o enteral con arginina puede ser un apoyo en la inmunonutrición antes y después de cirugía gastrointestinal para ayudar a prevenir complicaciones posquirúrgicas (17).

Las concentraciones de arginina, ARG y ONS en la sangre periférica o los tejidos tumorales han mostrado tener relevancia clínica en cuanto a la progresión tumoral, el pronóstico y la supervivencia de pacientes con cáncer (46). Se proponen estos indicadores como una estrategia de seguimiento terapéutico (27). Se ha informado la disminución de la cadena CD3z como un marcador de pronóstico negativo y menor supervivencia (37,47), mientras que el aumento en la actividad de la ARG se ha señalado como un marcador de progresión en los cánceres de seno y colorrectal (27). Otros resultados muestran que el polimorfismo en 27 pb, del intrón 4 del gen eNOS está fuertemente asociado con la supervivencia de pacientes con cáncer pulmonar en etapa avanzada tratados con quimioterapia estándar (48).

También se ha reportado la reversión de la regulación negativa de la cadena CD3z en las células T tras la adición de inhibidores de la ARG1 como Nor-NOHA y PDE5 (fosfodiesterasa 5), entre otros, al incrementar la biodisponibilidad de la arginina en el medio (27,49,50). Se ha observado la reexpresión de la cadena CD3z *in vitro* en cultivos y líneas celulares tumorales como consecuencia de la regulación del metabolismo de la arginina (27,50). *In vivo* hay evidencias de un aumento de la respuesta inmune mediada por células como resultado de la regulación de este aminoácido semiesencial en modelos murinos y en humanos con trauma, sepsis y cáncer (5,7,10). Estos informes preliminares proponen la regulación del metabolismo de la arginina como una posible herramienta terapéutica contra el cáncer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morris SM. Arginine: beyond protein. *Am J Clin Nutr*. 2006 Feb;83(2):508S–512S.
2. Peranzoni E, Marigo I, Dolcetti L, Ugel S, Sonda N, Taschin E, et al. Role of arginine metabolism in immunity and immunopathology. *Immunobiology*. 2007 Jan;212(9-10):795–812.
3. Tapiero H, Mathé G, Couvreur P, Tew KD. I. Arginine. *Biomed Pharmacother*. 2002 Nov;56(9):439–45.

4. Zakrzewicz D, Zakrzewicz A, Preissner KT, Markart P, Wygrecka M. Protein Arginine Methyltransferases (PRMTs): Promising Targets for the Treatment of Pulmonary Disorders. *Int J Mol Sci.* 2012 Jan;13(10):12383–400.
5. Sipahi S, Gungor O, Gunduz M, Cilci M, Demirci MC, Tamer A. The effect of oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine and glutamine on wound healing: a retrospective analysis of diabetic haemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2013 Jan;14:8.
6. Wu G, Bazer FW, Davis TA, Kim SW, Li P, Marc Rhoads J, et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amin. Acids.* 2009 May;37(1):153–68.
7. Odunsi K, Mhawech-Fauceglia P, Andrews C, Beck A, Amuwo O, Lele S, et al. Elevated expression of the serine-arginine protein kinase 1 gene in ovarian cancer and its role in Cisplatin cytotoxicity in vitro. *PLoS One.* 2012 Jan;7(12):e51030.
8. Yang Y, Bedford MT. Protein arginine methyltransferases and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013 Jan;13(1):37–50.
9. Barbul A, Wasserkrug HL, Seifiter E, Rettura G, Levenson SM, Efron G. Immunostimulatory effects of arginine in normal and injured rats. *J Surg Res.* 1980 Sep;29(3):228–35.
10. Neilly PJ, Kirk SJ, Gardiner KR, Rowlands BJ. The L-arginine/nitric oxide pathway—biological properties and therapeutic applications. *Ulster Med J.* 1994 Oct;63(2):193–200.
11. Yang Y, Bedford MT. Protein arginine methyltransferases and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013 Jan;13(1):37–50.
12. Morris SM. Enzymes of arginine metabolism. *J Nutr.* 2004 Oct;134(10 Suppl):2743S–2747S; discussion 2765S–2767S.
13. Serafini P, Mgebhoff S, Noonan K, Borrello I. Myeloid-derived suppressor cells promote cross-tolerance in B-cell lymphoma by expanding regulatory T cells. *Cancer Res.* 2008 Jul 1;68(13):5439–49.
14. Mohanan S, Cherrington BD, Horibata S, McElwee JL, Thompson PR, Coonrod SA. Potential role of peptidylarginine deiminase enzymes and protein citrullination in cancer pathogenesis. *Biochem Res Int.* 2012 Jan;2012:895343.
15. Munder M, Eichmann K, Morán JM, Centeno F, Soler G, Modolell M. Th1/Th2-regulated expression of arginase isoforms in murine macrophages and dendritic cells. *J Immunol.* 1999 Oct 1;163(7):3771–7.
16. Sagrañes Naval G. Trasplante hepático experimental en el cerdo con hígado de donante a corazón parado. Efecto de la administración simultánea de sustancias citoprotectoras sobre la lesión por isquemia-reperusión. [tesis doctoral] Barcelona: Universitat de Barcelona; 2004.
17. Mauskopf JA, Candrilli SD, Chevrou-Séverac H, Ochoa JB. Immunonutrition for patients undergoing elective surgery for gastrointestinal cancer: impact on hospital costs. *World J Surg Oncol.* 2012 Jan;10:136.
18. Gökmen SS, Aygıt AC, Ayhan MS, Yorulmaz F, Gülen S. Significance of arginase and ornithine in malignant tumors of the human skin. *J Lab Clin Med.* 2001 May;137(5):340–4.
19. Capuano G, Rigamonti N, Grioni M, Freschi M, Bellone M. Modulators of arginine metabolism support cancer immunosurveillance. *BMC Immunol.* 2009 Jan;10:1.
20. Marik PE, Flemmer M. The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Oct;73(4):801–8.
21. Cohen J, Chin w DN. Nutrition and sepsis. *World Rev Nutr Diet.* 2013 Jan;105:116–25.
22. Kropf P, Baud D, Marshall SE, Munder M, Mosley A, Fuentes JM, et al. Arginase activity mediates reversible T cell hyporesponsiveness in human pregnancy. *Eur J Immunol.* 2007 Apr;37(4):935–45.
23. Choi B-S, Martinez-Falero IC, Corset C, Munder M, Modolell M, Müller I, et al. Differential impact of L-arginine deprivation on the activation and effector functions of T cells and macrophages. *J Leukoc Biol.* 2009 Feb;85(2):268–77.
24. Bronte V, Serafini P, Mazzoni A, Segal DM, Zanovello P. L-arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions. *Trends Immunol.* 2003 Jun;24(6):302–6.
25. Raber P, Ochoa AC, Rodríguez PC. Metabolism of L-arginine by myeloid-derived suppressor cells in cancer: mechanisms of T cell suppression and therapeutic perspectives. *Immunol Invest.* 2012 Jan;41(6-7):614–34.
26. Zea AH, Rodríguez PC, Culotta KS, Hernandez CP, DeSalvo J, Ochoa JB, et al. L-Arginine modulates CD3zeta expression and T cell function in activated human T lymphocytes. *Cell Immunol.* 2004;232(1-2):21–31.
27. Viola A, Bronte V. Metabolic mechanisms of cancer-induced inhibition of immune responses. *Semin Cancer Biol.* 2007 Aug;17(4):309–16.

28. Yan X, Takahara M, Xie L, Gondo C, Setsu N, Oda Y, et al. Arginine metabolism in soft tissue sarcoma. *J Dermatol Sci.* 2011 Mar;61(3):211–5.
29. Zea AH, Rodriguez PC, Atkins MB, Hernandez C, Signoretti S, Zabaleta J, et al. Arginase-producing myeloid suppressor cells in renal cell carcinoma patients: a mechanism of tumor evasion. *Cancer Res.* 2005 Apr 15;65(8):3044–8.
30. Rodriguez PC, Quiceno DG, Ochoa AC. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression. *Blood.* 2007 Feb 15;109(4):1568–73.
31. Munder M, Schneider H, Luckner C, Giese T, Langhans C-D, Fuentes JM, et al. Suppression of T-cell functions by human granulocyte arginase. *Blood.* 2006 Sep 1;108(5):1627–34.
32. Phalke S, Mzoughi S, Bezzi M, Jennifer N, Mok WC, Low DHP, et al. p53-Independent regulation of p21Waf1/Cip1 expression and senescence by PRMT6. *Nucleic Acids Res.* 2012 Oct;40(19):9534–42.
33. Tate DJ, Patterson JR, Velasco-Gonzalez C, Carroll EN, Trinh J, Edwards D, et al. Interferon-gamma-induced nitric oxide inhibits the proliferation of murine renal cell carcinoma cells. *Int J Biol Sci.* 2012 Jan;8(8):1109–20.
34. Serafini P, Borrello I, Bronte V. Myeloid suppressor cells in cancer: recruitment, phenotype, properties, and mechanisms of immune suppression. *Semin Cancer Biol.* 2006 Feb;16(1):53–65.
35. Appleton J. Arginine: Clinical potential of a semi-essential amino acid. *Altern Med Rev.* 2002 Dec;7(6):512–22.
36. Yoon J-K, Frankel AE, Feun LG, Ekmekcioglu S, Kim KB. Arginine deprivation therapy for malignant melanoma. *Clin Pharmacol.* 2013 Jan;5:11–9.
37. Kono K, Ichihara F, Iizuka H, Sekikawa T, Matsumoto Y. Expression of signal transducing T-cell receptor zeta molecules after adoptive immunotherapy in patients with gastric and colon cancer. *Int J Cancer.* 1998 Oct 29;78(3):301–5.
38. Jiao Z-J, Gao J-J, Hua S-H, Chen D-Y, Wang W-H, Wang H, et al. Correlation between circulating myeloid-derived suppressor cells and Th17 cells in esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2012 Oct 14;18(38):5454–61.
39. Cizak L, Kosmaczewska A, Werynska B, Sztęblich A, Jankowska R, Frydecka I. Impaired zeta chain expression and IFN-gamma production in peripheral blood T and NK cells of patients with advanced lung cancer. *Oncol Rep.* 2009 Jan;21(1):173–84.
40. Hoechst B, Ormandy LA, Ballmaier M, Lehner F, Krüger C, Manns MP, et al. A new population of myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients induces CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) T cells. *Gastroenterology.* 2008 Jul;135(1):234–43.
41. Rodríguez PC, Ochoa AC. Arginine regulation by myeloid derived suppressor cells and tolerance in cancer: mechanisms and therapeutic perspectives. *Immunol Rev.* 2008 Apr;222:180–91.
42. Rotondo R, Barisione G, Mastracci L, Grossi F, Orengo AM, Costa R, et al. IL-8 induces exocytosis of arginase 1 by neutrophil polymorphonuclears in nonsmall cell lung cancer. *Int J Cancer.* 2009 Aug 15;125(4):887–93.
43. Gannon PO, Godin-Ethier J, Hassler M, Delvoye N, Aversa M, Poisson AO, et al. Androgen-regulated expression of arginase 1, arginase 2 and interleukin-8 in human prostate cancer. *PLoS One.* 2010 Jan;5(8):e12107.
44. Fu H, Khan A, Coe D, Zaher S, Chai J-G, Kropf P, et al. Arginine depletion as a mechanism for the immune privilege of corneal allografts. *Eur J Immunol.* 2011 Oct;41(10):2997–3005.
45. Rodríguez PC, Ochoa AC. Arginine regulation by myeloid derived suppressor cells and tolerance in cancer: mechanisms and therapeutic perspectives. *Immunol Rev.* 2008 Apr;222:180–91.
46. Wang S-R, Hou S, Wang A, Chang Y-J, Liu C-T, Tsay GJ, et al. The significance of arginase I administration on the survival of mice bearing NS-1 myeloma cells. *J Surg Res.* 2009 Jan;151(1):28–32.
47. Whiteside TL. Down-regulation of zeta-chain expression in T cells: a biomarker of prognosis in cancer? *Cancer Immunol Immunother.* 2004 Oct;53(10):865–78.
48. Fujita S, Masago K, Hatachi Y, Fukuhara A, Hata A, Kaji R, et al. Genetic polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene correlate with overall survival in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with platinum-based doublet chemotherapy. *BMC Med Genet.* 2010 Jan;11:167.
49. Rodriguez PC, Quiceno DG, Ochoa AC. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression. *Blood.* 2007 Feb 15;109(4):1568–73.
50. Rodríguez PC, Ochoa AC. T cell dysfunction in cancer: role of myeloid cells and tumor cells regulating amino acid availability and oxidative stress. *Semin Cancer Biol.* 2006 Mar 15;16(1):66–72.