

Papel de Nrf2 y estrés oxidativo en la progresión de esteatohepatitis no alcohólica a hepatocarcinoma

Role of Nrf2 and oxidative stress in progression from nonalcoholic steatohepatitis to hepatocarcinoma

Marco Antonio Loera-Torres,^{*} Katya Cárdenas-Zurita,[‡] Eduardo Ríos-García,[‡] Eira Cerda-Reyes,[§] José Antonio Morales-González[¶]

Palabras clave:

Nrf2, radicales libres, estrés oxidativo, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis hepática, hepatocarcinoma.

Keywords:

Nrf2, free radicals, oxidative stress, non-alcoholic steatohepatitis, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma.

RESUMEN

El estrés oxidativo y las reacciones de óxido-reducción se encuentran presentes en todos los procesos biológicos. En pacientes con síndrome metabólico, contribuyen al desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis y carcinoma hepatocelular, mediante procesos de lipotoxicidad, reclutamiento de citocinas, activación de células estelares, síntesis progresiva de colágena, DAMPs (patrón molecular asociado a lesiones), PAMPs (patrón molecular asociado a patógenos) y daño irreversible al ADN mitocondrial. Nrf2 es el factor de transcripción más importante en la regulación de la expresión de los genes de la respuesta antioxidante enzimática y juega un papel primordial en la respuesta citoprotectora ante la inflamación aguda y en la regeneración hepática. Sin embargo, se ha asociado también al desarrollo de quimiorresistencia y recurrencia tumoral. En este artículo, hacemos una revisión sobre la evidencia existente al respecto.

ABSTRACT

Oxidative stress and oxide-reduction reactions are present in all biological processes. In patients with metabolic syndrome, they contribute to the development of non-alcoholic steatohepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma, through processes of lipotoxicity, cytokine recruitment, activation of stellar cells, progressive synthesis of collagen, DAMPs (Damage-associated molecular pattern), PAMPs (Pathogen-associated molecular pattern molecules) and irreversible damage to mitochondrial DNA. Nrf2 is the most important transcription factor in regulating the expression of enzymatic antioxidant response genes and plays a major role in the cytoprotective response to acute inflammation and liver regeneration. However, it has also been associated with the development of chemoresistance and tumor recurrence. This article reviews the most recent evidence in this regard.

REACCIONES DE OXIDACIÓN Y REDUCCIÓN Y SU RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

Las reacciones de oxidación y reducción (Redox) se encuentran presentes en casi cualquier proceso biológico. Las interacciones entre oxidantes endógenos y exógenos, y los sistemas antioxidantes, tanto enzimáticos como no enzimáticos, tienen implicaciones fisiopatológicas fundamentales, desde el equilibrio ácido-base, procesos bioenergéticos, oxidación de ácido desoxirribonucleico

(ADN) y ácido ribonucleico (ARN), así como sus mutaciones, hasta un estado de excesiva oxidación relacionada con el desarrollo de enfermedades. En el metabolismo aeróbico, estas reacciones producen radicales libres. Los radicales libres son moléculas químicas inestables que tienen un electrón desapareado y se caracterizan por ser altamente reactivos con otras moléculas, son subproductos del metabolismo y oxidación de ácidos grasos en los peroxisomas, mitocondrias y retículo endoplásmico liso. Los radicales libres más comunes son anión superóxido (O_2^-), radical

* Departamento de Cirugía Hepatopancreatobiliar y Trasplante Hepático, Hospital Central Militar, México.

‡ Departamento de Cirugía General, Hospital Central Militar, México.

§ Departamento de Hepatología y Gastroenterología, Hospital Central Militar, México.

¶ Laboratorio de Medicina de Conservación. Sección de Estudios de Postgrado e Investigación.



Citar como: Loera-Torres MA, Cárdenas-Zurita K, Ríos-García E, Cerda-Reyes E, Morales-González JA. Papel de Nrf2 y estrés oxidativo en la progresión de esteatohepatitis no alcohólica a hepatocarcinoma. Cir Gen. 2022; 44 (1): 11-17. <https://dx.doi.org/10.35366/109314>

Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, CDMX, México.

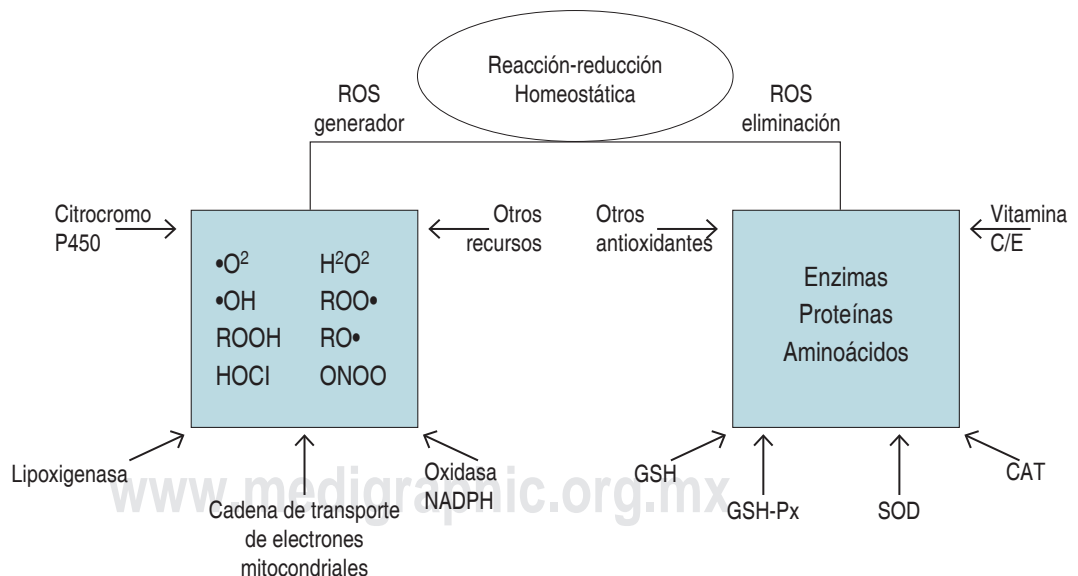
Recibido: 10/01/2022
Aceptado: 19/11/2022

hidroxilo (OH^-), radicales peroxilo (ROO^-) y radical alcoxi (RO^-), de los cuales el radical hidroxilo es el más potente, sustrae un átomo de hidrógeno del grupo metileno ($-\text{CH}_2-$) de los ácidos grasos, dejando una enlace libre en el átomo de carbono ($-\text{CH}^-$), iniciando una reacción en cadena, tomando hidrogeniones de las otras moléculas de ácidos grasos hasta que el sustrato es consumido totalmente o la reacción es detenida por una molécula antioxidante. Existen además otros radicales libres no asociados al oxígeno^{1,2} (Figura 1).

El estrés oxidativo se define como el desequilibrio entre la producción de moléculas oxidantes y la síntesis de moléculas antioxidantes, que conducen a daño tisular.^{3,4} En pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés), el estrés oxidativo causa disfunción o muerte de los hepatocitos, afectando enzimas involucradas en el metabolismo lipídico.⁵ Las células de Kupffer y los neutrófilos son los principales responsables de la producción hepática de radicales libres.⁶

La respuesta antioxidante es regulada por el factor nuclear $\kappa\beta$ ($\text{NF}\kappa\beta$), el factor de

transcripción AP-1 y la familia de factores asociados con el factor nuclear eritroide o de respiración (Nrf2), de los cuales Nrf2 es el regulador más importante de la expresión de genes involucrados en el sistema antioxidante enzimático. En condiciones normales Nrf2 es encontrado en el citoplasma adherido a KEAP1, una proteína de anclaje citosólico. Pero durante el aumento en el estrés oxidativo Nrf2 se separa de KEAP1 y es trasladada al núcleo, donde activa la transcripción genética de los sistemas antioxidantes, aumentando la expresión de superóxido dismutasa, catalasa, glutatión-peroxidasa 2, glutatión-reductasa, los sistemas tioredoxina, mieloperoxidasa, gamma-glutamylcisteína sintetasa y hemo-oxigenasa 1. La activación de Nrf2 hepatocelular juega un papel importante en la respuesta citoprotectora del hígado ante el estrés oxidativo. Múltiples estudios muestran que la concentración hepatocelular de Nrf2 se eleva durante procesos de estrés oxidativo crónicos y persistentes, inflamación aguda y de regeneración hepática.^{7,8}



Adaptado de: Li S, et al.³⁰

Figura 1: La reacción-reducción homeostática en el hígado.

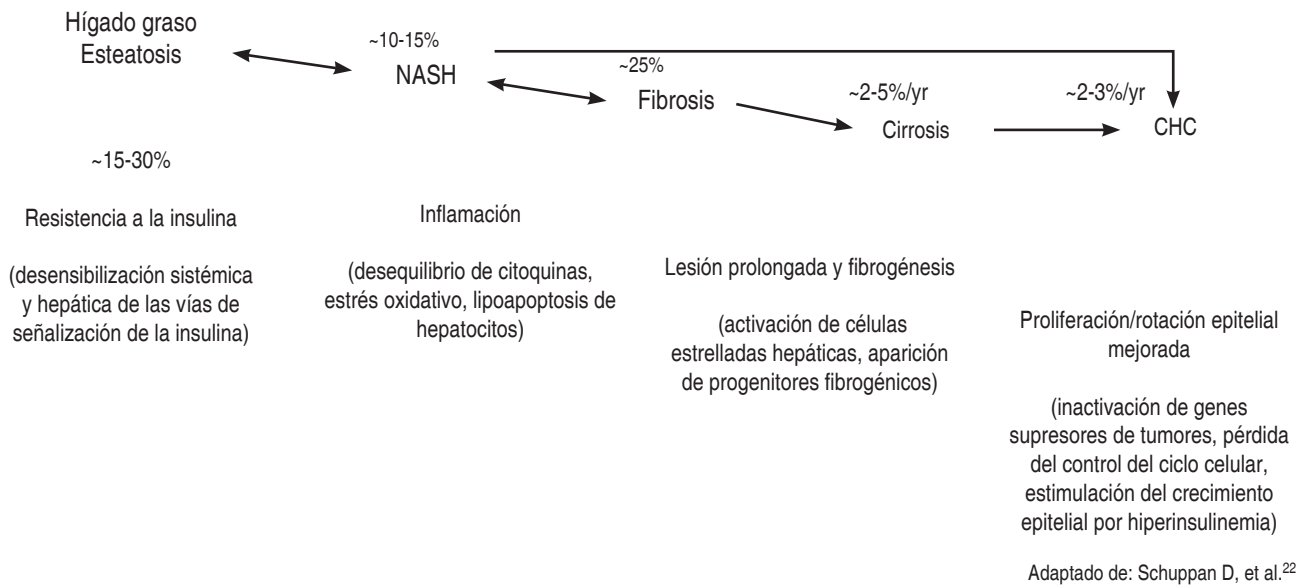


Figura 2: Espectro de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Riesgos estimados de progresión a carcinoma hepatocelular y esteatohepatitis no alcohólica.

CHC = carcinoma hepatocelular. NASH = esteatohepatitis no alcohólica.

ESTADOS PROINFLAMATORIOS Y FIBROGÉNESIS INDUCIDA POR LIPOTOXICIDAD EN ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

La esteatohepatitis no alcohólica, es la enfermedad hepática más frecuente en el mundo y actualmente existe una tendencia en el incremento de trasplante hepático por cirrosis.⁹ Incrementa el espectro de daño convirtiendo la esteatosis hepática simple (NAFL, por sus siglas en inglés), sin evidencia de inflamación, en un patrón de fibrosis progresiva llamada esteatohepatitis (NASH). Es asociada directamente con resistencia a la insulina, obesidad, diabetes y dislipidemia, y se considera la principal manifestación hepática del síndrome metabólico.^{10,11} Tiene una prevalencia global de 59.1%¹² por diagnóstico a través de biopsia hepática, que aumenta a 95% en pacientes con obesidad mórbida.¹³⁻¹⁵ La enfermedad es asintomática y de lenta progresión, con avance entre cada grado de fibrosis por cada 7.1 años en pacientes con esteatohepatitis y 14.3 en pacientes con esteatosis simple, de los cuales 23% progresan a fibrosis y cirrosis,¹⁶ y hasta 7.6% pueden desarrollar carcinoma hepatocelular¹⁷ (Figura 2). En el continente americano, existe una correlación directa entre obesidad y enfermedad

por hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés), con una prevalencia de 80% en pacientes obesos.¹⁸ Un estudio transversal realizado en 2012 encontró una tasa de prevalencia de 84.1% de NAFLD diagnosticada por ultrasonido en pacientes menores de 60 años con síndrome metabólico¹⁹ (Figura 3).

La esteatohepatitis no alcohólica es el resultado de la suma de eventos y factores de riesgo que inician con el aumento de la concentración de ácidos grasos libres en la circulación portal debido a la sobrealimentación de los pacientes con obesidad, la cual produce un aumento de triglicéridos en hepatocitos y gluconeogénesis. La expansión del tejido adiposo aumenta la producción de adipocinas, la síntesis de citocinas proinflamatorias como la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP1), IL-6 e IL-8, disminuye los niveles de adiponectina, una adipocina contrarreguladora estimulada por la acumulación de lípidos en tejido adiposo e hígado, también aumentan las concentraciones de leptina circulante, promoviendo fibrogénesis por estimulación de células estelares. Por otro lado, las células de Kupffer producen proIL-1 β , IL-12 y TNF- α , las cuales se suman a la liberación de lipopolisacáridos (LPS) provenientes del microbioma intestinal y los inflamomas, que se definen como

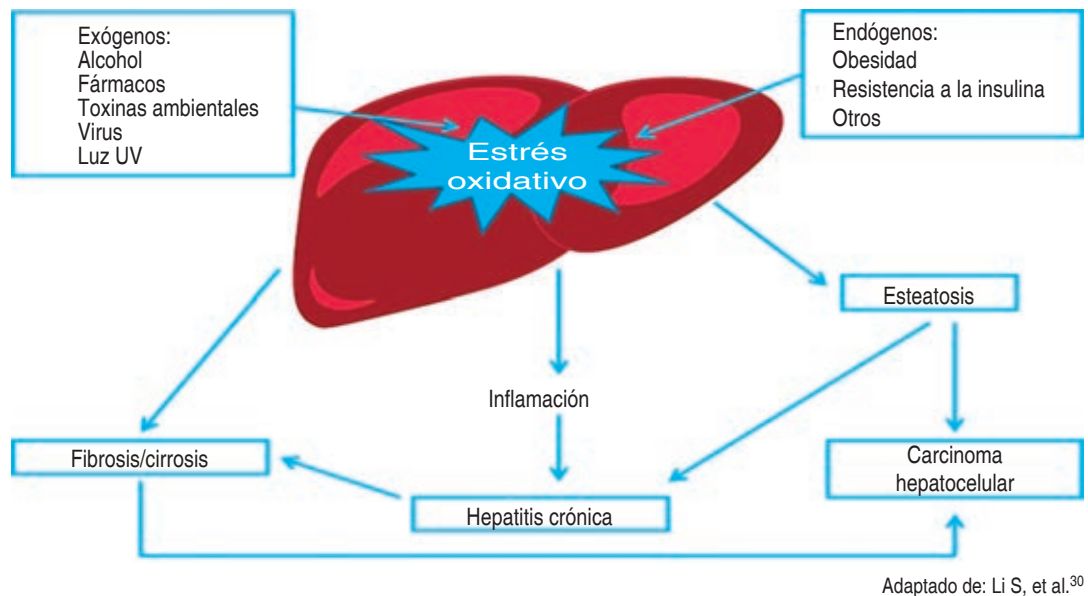


Figura 3: Esquema de mecanismos generales de estrés oxidativo inducido por múltiples factores en enfermedad hepática.

complejos proteicos que actúan como sensores y mediadores de inflamación relacionados con patrones de secuencias específicas de diferentes patógenos o patrones de daño, como lo son los PAMPs y DAMPs. Éstos activan receptores tipo Toll-4 (TLR4) en el hígado, incrementando la síntesis de caspasa 1 (Cas1) e induciendo así la maduración de citocinas proinflamatorias IL-1 β e IL-8. La producción de factores proinflamatorios por las plaquetas y células de Kupffer estimula a las células estelares, o células de Ito, en el espacio de Disse para proliferar y transformarse en miofibroblastos. Posteriormente, las células estelares “activadas” se autoestimulan para incrementar la producción de TGF- β y TNF- α , activando por vía paracrina a las células estelares adyacentes, perpetuando la fibrogénesis, aun cuando el daño inicial ha cesado. El resultado es inflamación persistente, fibrosis y apoptosis de los hepatocitos, mediados por un interrelacionado proceso de lipotoxicidad, reclutamiento de citocinas, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo²⁰ (Figura 4).

ESTRÉS OXIDATIVO Y DAÑO AL ADN EN NASH

El estrés oxidativo también produce alteraciones epigenéticas al ADN mitocondrial y nuclear.

En condiciones normales, el daño oxidativo a los nucleósidos mantiene un balance entre la oxidación del ADN y su reparación. Pero en condiciones de alto estrés oxidativo, el daño es irreversible y la concentración tisular de ADN dañado aumenta. Este desequilibrio tiene una asociación positiva con el proceso de envejecimiento, carcinogénesis y NASH. El principal producto del daño al ADN por estrés oxidativo es 8-hidroxi-desoxi-guanosina (8-OHdG), el cual ha sido descrito como un biomarcador temprano de daño tisular. Takahashi y colaboradores²¹ examinaron, a través de inmunohistoquímica, estrés oxidativo hepatocelular en muestras de hígado sano y con NASH. La proporción de 8-OHdG hepatocelular fue superior en las biopsias hepáticas con NASH que en las normales (NASH contra control 64 vs 37%, respectivamente, $p < 0.05$). No encontraron correlación entre la expresión de 8-OHdG y los hallazgos histológicos de esteatosis, necroinflamación, abombamiento o fibrosis, lo que se traduce en la posibilidad de esteatohepatitis, incluso en biopsias reportadas como normales; en este estudio, encontraron también una asociación positiva entre la expresión nuclear de Nrf2 con los niveles hepatocelulares de 8-OHdG en pacientes con NASH ($r: 0.65, p < 0.01$).²²

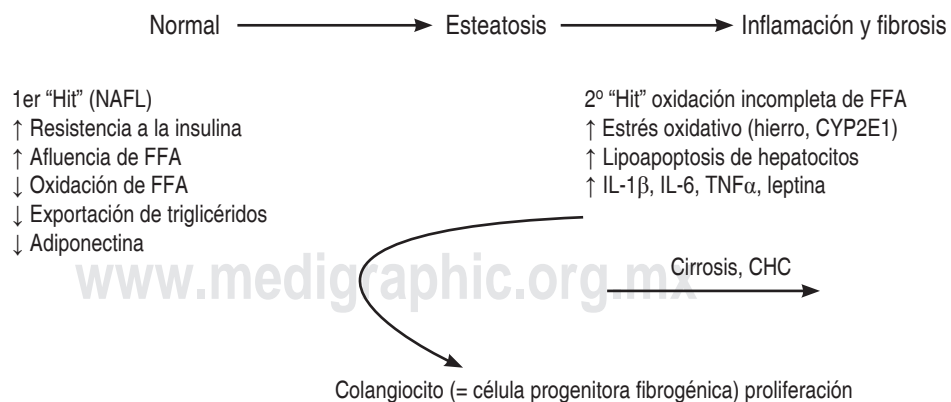
PAPEL DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

Todo lo que se sabe sobre la fisiopatología de NASH ha permitido formular la teoría de “multiple hits”, en la que los factores dietéticos, genéticos y epigenéticos, sumados a la obesidad, derivan en elevación de los niveles séricos de ácidos grasos libres y colesterol, desarrollando resistencia a la insulina, proliferación de los adipocitos y cambios en el microbioma intestinal. La resistencia a la insulina en tejidos empeora la disfunción de los adipocitos, induce lipólisis y promueve la liberación de adipocinas y citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6; lo cual contribuye al mantenimiento del estado de insulinoresistencia. En el hígado, el aumento de ácidos grasos libres y los cambios en el microbioma provocan aumento en la síntesis y acumulación de triglicéridos, junto con disfunción mitocondrial por el incremento del estrés oxidativo y la producción de radicales libres de oxígeno, lo que promueve la inflamación hepática. Otro factor importante relacionado es el eje intestino-hígado. Algunos estudios han demostrado que el consumo de dietas altas en grasas deteriora la barrera intestinal. El aumento de permeabilidad del intestino delgado permite la traslocación de moléculas que contribuyen a la activación del inflamósoma e incrementa el estrés del retículo endoplásmico.²¹ El hígado graso muestra elevación en la susceptibilidad

ante la peroxidación lipídica con incremento de especies reactivas de oxígeno como respuesta, causando mutaciones en el ADN. Aunado a esto, algunos factores genéticos juegan un papel en la patogenia. Las variaciones en proteínas como la adiponutrina (PNPLA3) y la superfamilia 2 transmembranal 6 (TM6SF2) se han visto implicadas en las alteraciones en metabolismo lipídico y el aumento de la esteatosis hepática. El hígado de pacientes con obesidad es más susceptible a la carcinogénesis como resultado de daño de la producción de ATP, sumado a un mecanismo de apoptosis defectuoso y desregulación energética y/o balance hormonal, hipoxia e inflamación sistémica.

Ambos, el estrés del retículo endoplásmico y la disfunción mitocondrial, generan apoptosis y fibrosis, procesos que provocan el desarrollo de esteatosis hepática y NASH. El deterioro en la función autofágica puede ser un factor causal en el desarrollo de hepatocarcinoma en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. En condiciones normales, funciona como un mecanismo de muerte celular y también es un mecanismo de adaptación al daño. Asimismo, la autofagia controla el rompimiento de lípidos contenidos en los depósitos hepatocelulares; debido a esto, su deterioro puede causar esteatosis hepática e incapacidad de inhibir el crecimiento de células tumorales.²³

En la vía de señalización del estrés oxidativo se ven envueltas algunas proteínas como: la *inositol-requiring enzyme 1 α* (IRE1 α), las cina-



Adaptado de: Schuppan D, et al.²²

Figura 4: Mecanismos patogénicos durante la progresión a esteatosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica. Abreviaturas: NAFL = esteatosis hepática simple; CHC = carcinoma hepatocelular. FFA = ácidos grasos libres.

sas de ARN y el retículo endoplásmico (PKR y PERK, por sus siglas en inglés, respectivamente), así como el factor activado de transcripción 6α (ATF6α, por sus siglas en inglés). Cuando estas moléculas detectan niveles elevados de estrés en el retículo endoplásmico, activan mecanismos compensadores mediados por proteínas. El estrés puede desencadenar la cascada de muerte celular. Además, el estrés crónico en el retículo endoplásmico produce más especies reactivas de oxígeno que disparan la inflamación del hepatocito a través del factor nuclear κβ (NF-κβ) y las vías de la cinasa Jun-N terminal (JNK).^{21,24}

DOBLE PAPEL DEL COMPLEJO KEAP1/NRF2 EN CARCINOGENESIS HEPÁTICA

Nrf2 participa en varias funciones biológicas, tales como: metabolismo y regulación de la respuesta a xenobióticos, autofagia y apoptosis, síntesis de pentosas y generación de NADPH, mantenimiento del equilibrio Redox, lipogénesis, síntesis de colesterol, gluconeogénesis, glucólisis, oxidación y degradación de ácidos grasos. También tiene un papel fundamental como factor de transcripción citoprotector por la activación de la respuesta celular antioxidante, considerándose así el mecanismo principal para la supervivencia de la célula y supresora de tumores. Sin embargo, muchos estudios señalan que puede promover no sólo la supervivencia normal de la célula, sino de las células tumorales también, resultando en la progresión de enfermedad neoplásica. La hiperactivación de Nrf2 también protege a la célula tumoral de estrés oxidativo, quimioterapia y radioterapia. En condiciones fisiológicas, la vía de Nrf2 se estimula con la elevación de estrés oxidativo y es inhibida en cuanto el estímulo desaparece; pero en condiciones patológicas, la regulación de Nrf2 se altera, haciendo a la célula vulnerable ante el daño. Estudios experimentales en ratones sin Nrf2 muestran incremento en la incidencia de neoplasmas y metástasis con exposición a humo de tabaco, pentaclorofenol y paracetamol como estímulos oncogénicos.²⁵

Por otro lado, se han encontrado múltiples mutaciones genéticas asociadas con la disrupción de la vía de señalización que promueven la progresión de carcinoma hepatocelular. En un estudio de muestras de 87 pacientes

diagnosticados con carcinoma hepatocelular se encontraron mutaciones recurrentes en 8% de los genes que transcriben para KEAP1. Otras mutaciones asociadas son TP53 en 18%, CTNNB1 en 10%, C16orf62 en 8%, MLL4 en 7 y 5% en el gen RAC2.^{25,26} Respecto a Nrf2, un estudio identificó la mutación NFE2I2 en 6.4% de un grupo de 125 pacientes con carcinoma hepatocelular.²⁷

Un estudio de cohorte de 107 pacientes con hepatocarcinoma seguido a seis años encontró que la reducción en la expresión de KEAP1 en el citoplasma del hepatocito y sobreexpresión nuclear de Nrf2 (Nrf2+/KEAP1-) se asocia con una mayor recurrencia y peor pronóstico con sólo 40% de supervivencia libre de enfermedad a 80 meses de tratamiento con resección hepática.^{28,29}

CONCLUSIONES

El estrés oxidativo juega un papel fundamental en la fisiopatología de la fibrosis, cirrosis y carcinogénesis en el hígado. Nrf2 tiene un doble papel; por un lado, funciona como un citoprotector principal regulando la síntesis de enzimas antioxidantes; por otro lado, la sobreexpresión protege no sólo células sanas, sino células tumorales también del ataque de radicales libres de oxígeno, favoreciendo el crecimiento tumoral, recurrencia, así como quimio y radio resistencia, siendo esta dualidad objeto de estudio, para la fisiopatología de otras enfermedades hepáticas y como pieza fundamental para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento a nivel molecular de NASH y su progresión.

REFERENCIAS

1. Sies H, Berndt C, Jones D. Oxidative stress. *Annu Rev Biochem.* 2017; 86: 715-748.
2. Betteridge J. What is oxidative stress? *Metabolism.* 2000; 49: 3-8.
3. Sies H. Oxidative stress: introductory remarks. In: Sies H, ed., *Oxidative stress*, London: Academic. 1985, pp. 1-8.
4. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence. *Lancet.* 1994; 344: 721-724.
5. Serviddio G, Bellanti F, Vendemiale G. Free radical biology for medicine: learning from nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med.* 2013; 65: 952-968.
6. Diesen D, Kuo P. Nitric oxide, and redox regulation in the liver. Part I. General considerations on redox biology in hepatitis. *J Surg Res.* 2010; 162: 95-109.

7. Koek G, Liedorp P, Bast A. The role of oxidative stress in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Chim Acta*. 2011; 412: 1297-1305.
8. Morales-González A, Bautista M, Morales-González JA. Nrf2 modulates cell proliferation and antioxidants defenses during liver regeneration induced by partial hepatectomy. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017; 10: 7801-7811.
9. Malik SM, de Vera ME, Fintes P, et al. Liver transplantation and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 15532-15538.
10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Disease. *Hepatology*. 2018; 67: 328-357.
11. Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella M, et al. Insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *Curr Pharm Des*. 2010; 16: 1941-1951.
12. Loomba R, Sanyal A. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10: 686-690.
13. Tsai E, Lee T. Diagnosis, and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis, including noninvasive biomarkers and transient elastography. *Clin Liver Dis*. 2018; 22: 73-92.
14. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64: 73-84.
15. Subichin M, Clanton J, Makuszewski M, et al. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patient undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2015; 11: 137-141.
16. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13:643-654, e641-e649; quiz e639-e640.
17. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes, and a multidisciplinary team. *J Hepatol*. 2014; 60: 110-117.
18. López-Velázquez JA, Silva-Vidal K, Ponciano-Rodríguez G, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in Americas. *Ann Hepatol*. 2014; 13: 166-178.
19. Castro-Martínez MG, Banderas-Lares DZ, Ramírez-Martínez JC, et al. Prevalencia de hígado graso no alcohólico en individuos con síndrome metabólico. *Cir Cir*. 2012; 80: 128-133.
20. Manne V, Handa P, Kowdley K. Pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2018; 22: 23-37.
21. Takahashi Y, Kobayashi Y, Kawata K, et al. Does hepatic oxidative stress enhance activation of nuclear factor-E2-related factor in patients with nonalcoholic steatohepatitis? *Antioxid Redox Sign*. 2014; 20: 538-543.
22. Schuppan D, Schattenberg JM. Non-alcoholic steatohepatitis: pathogenesis and novel therapeutic approaches. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28: 68-76.
23. Dina G, Tiniakos J, Reeves H. Fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: the pathologist view. Chapter 4. Alcohol and cancer. *Advances in experimental Medicine and biology* 1032.
24. Sayiner M, Lam B, Golabi P, Younossi Z. Advances, and challenges in the management of advanced fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Ther Adv Gastroenterol*. 2018; 11: 1-12.
25. Schuppan D, Surabattula R, Wang X. Determinants of fibrosis progression and regression in NASH. *J Hepatol*. 2018; 68: 238-250.
26. Menegon S, Columbano A, Giordano S. The dual roles on Nrf2 in Cancer. *Trends Mol Med*. 2016; 22: 578-593.
27. Clearly SP, Jeck WR, Zhao X, et al. Identification of driver genes in hepatocellular carcinoma by exome sequencing. *Hepatology*. 2013; 58: 1693-1702.
28. Guichard C, Amaddeo G, Imbeaud S, et al. Integrated analysis of somatic mutations and focal copy-number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet*. 2012; 44: 694-698.
29. Chen J, Yu Y, Ji T, et al. Clinical implication of Keap1 and phosphorylated Nrf2 expression in hepatocellular carcinoma. *Cancer Medicine*. 2016; 5: 2678-2687.
30. Li S, Tan HY, Wang N, et al. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *Int J Mol Sci*. 2015; 16: 26087-26124. <https://doi.org/10.3390/ijms161125942>

Consideraciones y responsabilidad ética: privacidad de los datos. De acuerdo a los protocolos establecidos en nuestro centro de trabajo, se declara que se han seguido los protocolos sobre la privacidad de datos de pacientes y preservado su anonimato.

Financiamiento: no se recibió apoyo financiero para la elaboración de este trabajo.

Conflicto de intereses: ninguno de los autores tiene conflicto de intereses en la realización de este estudio.

Correspondencia:

Dr. Marco Antonio Loera-Torres

E-mail: loeratorres@gmail.com