

LA ENZIMA CERULOPLASMINA Y LOS CUATRO ELEMENTOS DE LA GRECIA ANTIGÜA.

Ahmed Amaury Ruiz Moré¹, <https://orcid.org/0000-0003-1838-4607>, ahmedamaury9@gmail.com
Elena Carvajal Ciomina², <https://orcid.org/0000-0001-7158-2464>, elena.carvajal@nauta.cu
Lidia González Méndez³, <http://orcid.org/0000-0003-0583-1738>, lgmendez@nauta.cu
Universidad de Ciencias Médicas. Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Dirección de Ciencia e Innovación Tecnológica, Departamento de Investigaciones Biomédicas.
Autor para la correspondencia: ahmedamaury9@gmail.com

Resumen

La Ceruloplasmina es una enzima multifuncional que contiene cobre en su estructura; denominada como multiempleo por su capacidad de oxidar diversos sustratos y participar en variados procesos fisio-patológicos. Ante tales peculiaridades fue incentivante realizar una revisión bibliográfica con el objetivo de explicar la relación estructura-función de dicha enzima y su extrapolación a elementos de Historia Natural y Mitología. Para ello se consultaron sesenta referencias bibliográficas. De manera interesante la Ceruloplasmina se encarga de oxidar al hierro, mediado sus sitios de cobre. Coincidentemente, durante la historia de la civilización humana quedaron plasmadas las Edades de Cobre y de Hierro; ambos metales de transición, próximos en la Tabla Periódica. En definitiva, la ceruloplasmina es una proteína surgida en la aerobiosis y en condiciones donde se imponía la asimilación del hierro que, concomitantemente, también serviría para asimilar el oxígeno que venía prevaleciendo.

Palabras clave: ceruloplasmina, enzimas oxidasas, metales de transición, mitología, historia.

Abstract

Ceruloplasmin is a multifunctional enzyme that contains copper in its structure; it is called multi-employment because of its capacity to oxidize diverse substrates and to participate in several physio-pathological processes. In view of such peculiarities, a bibliographic review was carried out with the aim of explaining the structure-function relationship of this enzyme and its extrapolation to elements of Natural History and Mythology. For this purpose, sixty bibliographical references were consulted. Interestingly, Ceruloplasmin is responsible for oxidizing iron, mediating its copper sites. Coincidentally, during the history of human civilization, the Copper and Iron Ages were recorded; both transition metals, close in the Periodic Table. In short, Ceruloplasmin is a protein that arose in aerobiosis and in conditions where the assimilation of iron was imposed, which, concomitantly, would also serve to assimilate the prevailing oxygen.

Key words: ceruloplasmin, oxidase enzymes, transition metals, mythology, history.

Introducción

La evolución de la vida en la tierra ha perpetuado aquellos sistemas y procesos que permitieron la mejor adaptación a las condiciones medio-ambientales. Con la aparición y sobre-producción del oxígeno atmosférico, cambió el destino de la tierra primitiva. Esto condicionó el surgimiento de un grupo de moléculas complejas, de naturaleza proteica, capaces de permitir la asimilación del oxígeno y sus compuestos, además de atenuar sus efectos nocivos: las enzimas óxido-reductasas. Estas enzimas constituyen la Clase 1 en la Clasificación Internacional de Enzimas, la cual a su vez se divide en subclases muy variadas. Centraremos la actual revisión en la Ceruloplasmina (ferroxidasa-I; EC 1.16.3.1), por lo curiosa que resulta desde el punto de vista molecular, su versatilidad funcional, sus interacciones con otras proteínas (que son, inclusive, enzimas), su activación genética ante situaciones de estrés celular generalizado, y sus alteraciones como reactante de fase aguda y en diversas enfermedades que constituyen prioridad a nivel global, como la diabetes mellitus, las enfermedades cardiovasculares y pulmonares, y los tumores malignos.

La ceruloplasmina contiene en su estructura 6 átomos de cobre y su principal función fisiológica hasta entonces enunciada es la ferroxidasa, por su capacidad de oxidar el hierro, haciéndolo más “asimilable” para otras funciones celulares y sistémicas.

La estrecha relación que se manifiesta entre el Cu y el Fe llamó a nuestra reflexión que “en el universo todo se encuentra concatenado”, en nuestro planeta, su historia natural, incluyendo la del hombre como ser social.

Ante la motivación por éste fascinante conglomerado de interrelaciones en torno a la Ceruloplasmina, y las huellas dejadas por el Hombre en su paso por la Tierra, surge la idea de vincular múltiples ciencias, para describir la estructura molecular de la Ceruloplasmina como condicionante de sus múltiples funciones fisiológicas en humanos; enumerar las diversas enfermedades que causan alteraciones en los niveles de Ceruloplasmina y por último, relacionar la función ferroxidasa de la Ceruloplasmina con el descubrimiento y empleo por el hombre de los metales hierro y cobre en la etapa prehistórica y con elementos de la mitología.

Estructura de la Ceruloplasmina.

En 1948, una proteína azul de la fracción α_2 -globulina del suero humano, con actividad oxidasa por diaminas aromáticas y catecol, fue purificada por Holmberg and Laurell.¹ Fue denotada como la “sustancia azul de la sangre” por manifestar una intensa banda de absorción a 600 nm que le confiere el intenso color azul a la proteína.

Se considera el miembro más distintivo de la clase de oxidasas azules, por sus mecanismos de acción y la compleja naturaleza de sus sitios multi-cobre, de ahí que pertenezca a la

familia de las multi-cobre oxidasas, las cuales están entre las pocas enzimas capaces de unir oxígeno molecular con su completa reducción a agua.² Las multi-cobre oxidasas contienen múltiples sitios de unión a Cu con diferentes reactividades.³

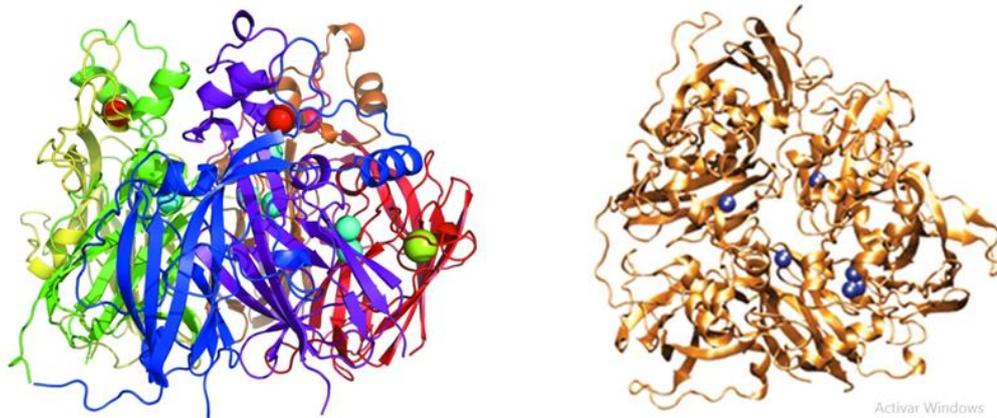


Figura 1. Dos modelos de estructura de la Ceruloplasmina. A la izquierda las esferas color azul claro representan los átomos de cobre (solo se aprecian 5 de estos); a la derecha, se representan como esferas color azul oscuro. Note la disposición del clúster trinuclear respecto a los restantes átomos de cobre. Tomado de: Biellia y Calabrese (2002).⁸

Los sitios azules típicos tienen todos cuatro ligandos, dos histidinas, una cisteína y una metionina; estos sitios tipo 1 (T1), unen un átomo de Cu en un ambiente especial, definido por la primera esfera de coordinación del metal y la matriz proteica que rodea este sitio. Este átomo de cobre tiene una geometría tetrahédrica más que tetragonal, preferida por los complejos de cobre de otro tipo.⁴ El sitio T1, una vez reducido a Cu¹⁺ es insensible a la reoxidación por oxígeno molecular. Esta restricción importante y general acerca de la reactividad de estos sitios es removida en las multicobre oxidasas debido a la presencia de un sitio uniendo oxígeno y otro reduciéndolo.

Todas contienen además de los centros azules de Cu, otros tres Cu conformando un sitio común de unión llamado clúster trinuclear.

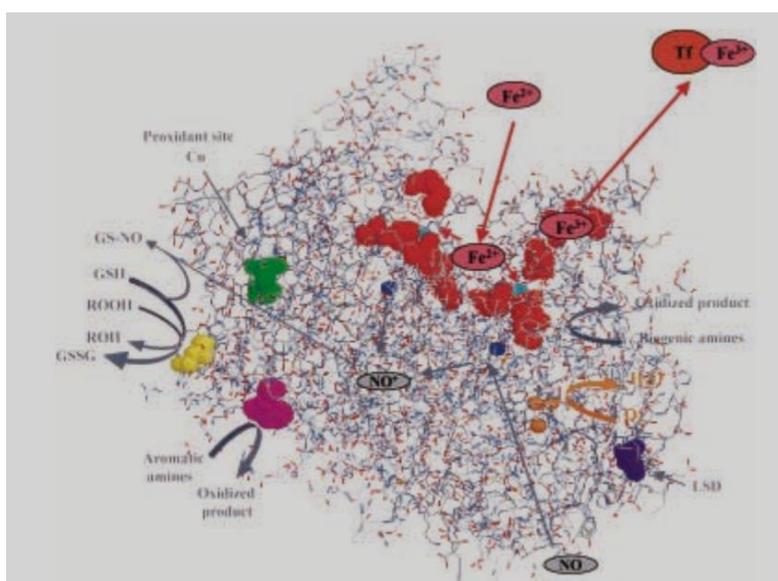
Estos tres Cu, en un sitio de Cu mononuclear tipo 2 (T2) y un par de iones Cu acoplados anti-ferromagnéticamente, o tipo 3 (T3), que se comportan como una simple unidad multimetálica. Esta única estructura para un sitio de Cu es exclusiva de las oxidasas azules y las capacita para catalizar la reducción de 4 electrones del dioxígeno a dos moléculas de agua por oxidaciones de sustratos de un solo electrón.² Durante la catálisis los átomos de cobre se comportan como un arreglo lineal de centros redox de una unidad funcional dentro de la cual el rol del sitio T1 es secuencial en la extracción y transferencia de un simple electrón desde el sustrato al clúster trinuclear que emplea los electrones adquiridos para reducir el oxígeno a agua. La unión del oxígeno al clúster trinuclear aumenta la fuerza de transporte de electrones con el sitio T1.⁵

La ceruloplasmina está formada por seis dominios, que contienen 6 átomos de Cu. Los tres Cu del clúster trinuclear ubicados en la interfase entre el primero y el último dominio, el 1 y el 6 respectivamente. Los restantes 3 átomos de cobre son centros mononucleares establecidos por sitios intra-dominios.⁶

Multifuncionalidad de la Ceruloplasmina.

Aunque la teoría un gen-una proteína-una función ha sido un paradigma dentro de la Bioquímica, esta proteína no hace tributo a la misma. Así, apareció el término proteínas 'multifuncionales' utilizado para designar proteínas con múltiples funciones.⁷

En la figura 2 se muestran dos modelos estructurales de la ceruloplasmina, donde se ubican topológicamente las diversas actividades enzimáticas capaces de llevar a cabo, ejemplos de su multifuncionalidad.



Leyenda de colores: ■ His426 del sitio pro-oxidante; ■ Cys699 del sitio peroxidásico; ■ W669 del sitio de unión de la p-fenilendiamina; ■ N119 cerca del sitio de unión de la dietilamida del ácido lisérgico (LSD); ■ residuos de sitios de uniones lábiles de Cu de los dominios 4 y 6; ■ residuos del sitio "holding" del dominio 6.

Figura 2. Carácter multifuncional de la Ceruloplasmina. Tomado de: Biellia y Calabrese (2002).⁸

Las proteínas multifuncionales son ahora mejor conocidas como "multiempleo" las cuales pueden cambiar su función, en respuesta a cambios en concentración de su ligando/sustrato, su localización diferencial y/o expresión diferencial. La evolución de estas proteínas se cree procede por diferentes mecanismos.⁷

La Ceruloplasmina en las alteraciones patológicas.

El descubrimiento de la enfermedad aceruloplasminemia, una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la ausencia de esta proteína⁹ y sus manifestaciones clínicas la relacionan directamente con el metabolismo del hierro.¹⁰

Esta enzima incrementa su actividad oxidasa durante la inflamación, infección y lesión, lo cual sugiere actúa como antioxidante y como una proteína reactante de fase aguda. Elevados niveles se encuentran en varias enfermedades, como hepáticas y cáncer.¹¹⁻¹³

El pulmón es un sitio prominente de síntesis durante la inflamación, confinada a macrófagos pulmonares, y selectivamente durante el desarrollo y la hiperoxia, proveen una defensa antioxidante a los tejidos previo a su exposición a altas concentraciones de oxígeno.¹⁴ En la vasculatura, la síntesis de ceruloplasmina, confinada a células de origen monocítico, está también aumentada por citocinas pro-inflamatorias.¹⁵ Las condiciones que conducen a cambios sustanciales de las proteínas de fase aguda, en respuesta a un proceso inflamatorio, incluye la infección, trauma, cirugía, infarto y cáncer¹⁶ con sus metástasis.¹⁷

Como se aprecia, existe gran relación de esta enzima con el cáncer; de hecho, es bien conocido que el crecimiento y desarrollo del tumor está siempre acompañado de factores de estrés, como la hipoxia; el estrés oxidativo (acompañado de reacciones inflamatorias e inmunes) y un elevado nivel de xenobióticos endógenos. Se han identificado 96 genes esenciales para el surgimiento de los tumores, incluido el de pulmón, que se relacionan con la hipoxia;¹⁸ 35 de ellos se relacionaron a su vez con el estrés oxidativo en cáncer de pulmón.¹⁹ En células epiteliales de bronquio humano se confirmó que los xenobióticos inducen la formación de células tumorales.²⁰

De todos ellos solo 14 genes respondieron con una expresión aumentada ante los tres estímulos en conjunto: Aldh1a1, Abca1, Igf1, Igf2, Il10, Gas6, Fgfr1, Wnt5a, Pdk4, Per2, Pde4d, Mmp2, Acpp, y el Cp, que es precisamente el de la ceruloplasmina. Estos tres estímulos coexisten in vivo, de ahí que se agrupen bajo el término de “estrés celular generalizado”.²¹ La activación de estos factores es suficiente para reprogramar una célula somática normal en una célula progenitora pluri- y multi-potencial, activados todos bajo condiciones de hipoxia,²² estrés oxidativo²³ y en presencia de xenobióticos.²⁴ Lo anterior demuestra la importancia de la ceruloplasmina en la carcinogénesis, su desarrollo y metástasis, especialmente la pulmonar.

Interacciones hierro-cobre: ¿causalidad o casualidad?

Como es una cuproproteína con actividad ferroxidasa, la ceruloplasmina es una conexión entre los metabolismos de cobre y hierro; representa el punto final en el desarrollo paralelo de los sistemas basados en cobre y hierro de las células aerobias expuestas a la dañina reactividad de los metales, los cuales han empleado para supervivir a través de la selección natural.

El hierro es uno de los iones metálicos más esenciales en humanos.²⁵ Es un cofactor esencial de un número considerable de proteínas críticas que regulan todos los aspectos de la fisiología celular y corporal.²⁶⁻²⁸

El hierro está localizado mayormente dentro de los tejidos pulmonares y sus niveles extracelulares son regulados por proteínas como la transferrina (Tf), ferritina, lactoferrina, ceruloplasmina y lipocalina 2 (sideróforo que secuestra hierro), los cuales son producidos por leucocitos secretores y células epiteliales.²⁹

El eflujo de hierro celular está firmemente regulado por la ceruloplasmina plasmática cuya actividad ferroxidasa es requerida para estabilizar la ferroportina.³⁰ Además, la ceruloplasmina favorece la formación del complejo Fe-transferrina (Tf)³¹ que es a su vez reducido por la ferrireductasa STEAP3, un paso necesario para liberar hierro a la mitocondria para la síntesis del grupo hemo, presente en diversas enzimas y proteínas oxidasas, como la hemoglobina, las peroxidasas, la catalasa, la citoglobina y citocromos.

Por otro lado, el hígado toma de la dieta el Cu^{2+} , unido a la albúmina, e importado a la célula predominantemente a través de transportadores CTR1 y CTR2.³² Después se une inicialmente al glutatión que lo cede a diversas chaperonas de Cu que lo distribuyen a diferentes compartimientos intracelulares.³³ Los reguladores claves de estos procesos son las bombas ATP7 (A y B) junto a la ceruloplasmina, las mencionadas chaperonas y metalotioneinas.^{34,35}

Para comprender un poco más las interacciones de estos metales es importante abordar algunos aspectos de su estructura atómica y propiedades.³⁶

Ambos son metales de transición, cuyos átomos tienen el electrón diferenciante en el subnivel d del penúltimo nivel y, en general, tienen dos electrones en el subnivel s del último nivel, de manera, que la configuración general que los caracteriza es $(n-1)d^{1-10}ns^2$. En algunos elementos de transición en lugar de dos electrones en el último subnivel s, puede existir solamente uno, por la tendencia a lograr un subnivel d semicompleto $(n-1)d^5$ o completo $(n-1)d^{10}$ como ocurre en la primera serie de transición con el cromo y el cobre, respectivamente, y en la segunda con el molibdeno y la plata.

Los elementos de transición se encuentran ubicados al centro de la Tabla Periódica de 18 columnas. Entre los pertenecientes al mismo período se observa semejanza de propiedades en sentido horizontal, debido a que generalmente mantienen una configuración del último nivel igual para todos, ns^2 .

Los elementos de transición presentan números de oxidación positivos y variables. Esto se debe a que pueden perder o compartir electrones del último y penúltimo niveles, pues la

diferencia de energía entre los subniveles $(n-1)d$ y ns son pequeñas. Así, el cobre puede tener número de oxidación $1+$ y $2+$, y el hierro $2+$, $3+$ y $5+$.

Debido a sus configuraciones electrónicas los elementos de transición tienen la capacidad de compartir múltiples valencias con diferentes ligandos, de naturaleza inorgánica u orgánica formando complejos coordinados, que en muchas ocasiones son coloreados. Estos se componen de enlaces débiles, llamados de coordinación, y en ocasiones lo media el covalente. Éste tipo de enlace está ampliamente representado en la ceruloplasmina, como se hubo explicado, en los sitios T1, T2 y T3 y en el clúster trinuclear.

El hierro y el cobre en la historia de las civilizaciones humanas y la mitología.³⁷

Tal parece que ésta enzima, con su estructura y multifuncionalidad, viniera revelando pasajes de la evolución de la vida en nuestro planeta como consecuencia de las condiciones cambiantes, a través de su Historia Natural. Ésta reproduce elementos claves como su capacidad de oxidar compuestos orgánicos empleando oxígeno (pero con la acción mediadora de átomos de Cu). Oxida además, el hierro, cuyos organismos superiores necesitan en su estado férrico para hacer funcionales sus sistemas enzimáticos, entre ellos los citocromos y la hemoglobina; para garantizar la respiración aerobia y el metabolismo energético asociado a las cadenas transportadoras de electrones. Lo anterior apunta a su rol clave en el desarrollo de la vida en los límites entre la anaerobiosis y la aparición del oxígeno y su posterior adaptación para asimilarlo. Esto igualmente nos hace pensar que la aparición del Cu en los sistemas biológicos redox antecedió a la del hierro.

De manera similar ocurrió con la civilización humana, donde primero se descubrió y aplicó el Cu y luego el Fe, lo cual, es una consecuencia de la reactividad de los mismos, las condiciones de la geosfera terrestre y su estructura atómica, además de factores antroposociales. Así, el hombre se fue apoderando de métodos para transformar su medio de vida, se desarrolla la ciencia, la técnica se va perfeccionando, y junto a ellas las civilizaciones van progresando. A continuación se exponen brevemente dos de las "Edades" enmarcadas dentro de la Prehistoria que delimitaron una etapa determinante en el desarrollo de las sociedades humanas.

Edad de Cobre.

Es un período de la Prehistoria ubicado entre el Neolítico (Edad de la Piedra) y la Edad del Bronce. El cobre fue uno de los primeros metales que usó el hombre, utilizándolo en su estado natural, el cobre nativo. Las primeras evidencias de cobre manufacturado se hallaron en Anatolia, llamada también Asia Menor, cercano al 6500 a.C. esto era posible debido a que este metal es muy maleable y dúctil. El objeto de cobre fundido más antiguo que se conoce procede de los Montes Zagros y se data en el 4100 a.C. La técnica del cobre no

tardó por difundirse por todo el Próximo Oriente, coincidiendo con el nacimiento de las primeras civilizaciones de la zona, incluso de otras partes del Viejo Mundo (Asia, Europa y África).

Edad de Hierro.

El hierro es el cuarto elemento más abundante en la corteza terrestre, sin embargo su utilización práctica comenzó 7000 años más tarde que el cobre y 2500 años después del bronce. La Edad de Hierro es el último de los tres principales períodos en el sistema de las tres edades, utilizado para clasificar las sociedades prehistóricas. La fecha de su aparición, duración y contexto varía según la región estudiada, al igual que el resto de las Edades; la primera evidencia, correspondiente con un nivel tecnológico data del siglo XII a.C. en varios lugares como el Oriente Próximo, la India y Europa. En América nunca hubo una Edad de Hierro pues las tecnologías para trabajarlo fueron introducidas por la colonización europea. Como queda explicado la tecnología de los metales se ha desarrollado progresivamente y, de manera estrechamente ligada, la Química sigue el mismo destino, abarcando los elementos no metálicos y los compuestos del carbono.

Así, ante la necesidad de representar los elementos químicos surge la representación por símbolos. Para los metales conocidos en la Antigüedad se emplearon los mismos símbolos que para representar los astros, con los cuales se consideraban íntimamente relacionados. Desde estos tiempos el hombre creó mitos mediante los cuales asociaba cada cosa, cada fenómeno natural, con dioses y figuras humanas.³⁸

Por otra parte, el Sistema Solar es exponente de las posiciones relativas de Marte y Venus. Es notorio entre ellos se haya nuestro planeta Tierra, con su satélite natural, la Luna. Esto se corresponde dentro del sistema de los “siete celestes” con el hierro y el cobre, que en el sistema periódico de los elementos químicos tienen interpuestos dos elementos. Con posterioridad, estos nombres originaron los correspondientes a los días de la semana en varias lenguas romances, martes y viernes, que igualmente tienen dos días por el medio.³⁸

Como se aprecia en la Tabla 1, los símbolos que se empleaban para representar el hierro y el cobre se corresponden con los del sexo masculino y femenino respectivamente, coincidiendo con la capacidad que tiene uno y otro para interactuar y garantizar la continuidad de la especie humana, mediante la complementación de gametos de uno y otro tipo. El símbolo comúnmente utilizado para el sexo femenino es un círculo con una flecha orientada al noreste; es una versión estilizada del dios Marte, representando una lanza y un escudo. Marte tuvo dos hijos con Venus, cuyo símbolo, coincidente con el del sexo femenino, se representa por un círculo con una cruz debajo: el llamado Espejo de mano de Venus, en torno a lo cual hay muchas obras de arte.

Símbolo	Nombre	Cuerpo celeste	Día de la semana
	Oro	Sol	Domingo
	Plata	Luna	Lunes
	<u>Hierro</u>	Marte	Martes
	Mercurio	Mercurio	Miércoles
	Estaño	Júpiter	Jueves
	<u>Cobre</u>	Venus	Viernes
	Plomo	Saturno	Sábado

Tabla 1. Símbolos alquímicos de algunos elementos químicos, y la asignación de cuerpos celestes y días de la semana. Tomado de: Pérez F (2013).³⁸

En el caso de los metales mencionados, la ceruloplasmina es un ejemplo curioso donde estos se complementan para permitir el flujo de electrones (gametos, en el caso de los sexos) de una especie química (el hierro, representado por el símbolo de Marte) a otra (el cobre, representado por el símbolo de Venus). Además, la interacción entre la ceruloplasmina y el ión ferroso garantiza igualmente la perpetuación de los organismos que dependen del oxígeno para vivir.

Algo interesante es la existencia e interacción de las cuatro sustancias fundamentales: aire, tierra, agua, fuego; enunciados por los filósofos griegos (del 630-430 a.C.) Tales de Mileto, Anaxímenes, Heráclito de Efeso y Empédocles.³⁸ Estos cuatro “elementos” están representados en la ceruloplasmina: el cobre en su estructura y el hierro que oxida, se encuentran en minerales y forman parte de los cuatro planetas terrestres del Sistema Solar: Mercurio, Tierra, Venus y Marte; el oxígeno que emplea en su actividad oxidásica se relaciona con el aire, el agua que se forma del mismo, y la energía necesaria para el proceso oxidativo, representada por el flujo de electrones, sería el fuego.

Conclusiones

La ceruloplasmina presenta una estructura peculiar conformada por seis átomos de cobre que generan en el entorno intramolecular de la cadena polipeptídica ambientes especiales. Estos posibilitan la multifuncionalidad de la ceruloplasmina, siendo sin lugar a dudas, la capacidad de oxidar al hierro en su estado ferroso, la actividad fisiológica fundamental atribuida a ésta enzima metalo-oxidasa.

Son múltiples las enfermedades que transitan con alteraciones de la ceruloplasmina, pues además es una proteína reactante de fase aguda, entre ellas se destacan las que tienen una base inflamatoria, las infecciones y las neoplasias.

Las interacciones de los átomos de cobre con el hierro constituyen elementos interesantes, pues ambos metales de transición a través de la Historia Natural de nuestro planeta, incluyendo el surgimiento de la vida, y el camino recorrido por el hombre a través de diferentes civilizaciones, son ejemplos del vínculo inalienable entre ellos.

Referencias bibliográficas

1. Holmberg C, Laurell C. Investigation serum copper. II. Isolation of the copper containing protein, and a description of some its properties. *Acta Chem Scand* 1948; 2: 550–556.
2. Farver O, Pecht I. Electron transfer reactions in multi-copper oxidases. En: *Multi-Copper Oxidases*, pp. 355–389, Messerschmidt A. (ed.), World Scientific Publication, Singapore; 1997.
3. Solomon E, Sundaram U, Machonkin T. Multicopper oxidase and oxygenases. *Chem Rev* 1996; 96: 2563– 2605.
4. Holm R, Kennepohl P, Solomon E. Structural and functional aspects of metal site in biology. *Chem Rev* 1996; 96: 2239–2314.
5. Farver O, Wherland S, Pecht I. Intramolecular electron transfer in ascorbate oxidase is enhanced in the presence of oxygen. *J Biol Chem* 1994; 269: 22933–22936.
6. Takahashi N, Ortel T, Putnam F. Singlechain structure of human ceruloplasmin: the complete amino acid sequence of the whole molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 81: 390–394.
7. Jeffery C. Moonlighting proteins. *Trends Biochem Sci* 1999; 24: 8–11.
8. Biellia P, Calabrese L. Structure to function relationships in ceruloplasmin: a ‘moonlighting’ protein. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59,1413–1427.
9. Harris Z, Takahashi Y, Miyajima H, Serizawa M, MacGillivray R, Gitlin J. Aceruloplasminemia: molecular characterization of a novel disorder of iron metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 92: 2539–2543.
10. Takahashi Y, Miyajima H, Shirabe S, Nagataki S, Suenaga A, Gitlin J. Characterization of a nonsense mutation in the ceruloplasmin gene resulting in diabetes and neurodegenerative disease. *Hum Mol Genet* 2016; 5: 81–84.
11. Amin S, Adhikari N, Jha T. Structure-activity relationships of HDAC8 inhibitors: Non-hydroxamates as anticancer agents. *Pharmacol Res* 2018; 131, 128–142.

12. Kim J, Kim J, Bae J. ROS homeostasis and metabolism: a critical liaison for cancer therapy. *Exp Mol Med* 2016; 48:e269.
13. Kardos J, Héja L, Simon A, Jablonkai I, Kovács R, Jemnitz K. Copper signalling: causes and consequences. *Cell Commun Signall* 2018; 16:71.
14. Fleming R, Whitman I, Gitlin J. Induction of ceruloplasmin gene expression in rat lung during inflammation and hyperoxia. *Am J Physiol* 2015; 260: L68–L74.
15. Mazumder B, Fox P. Delayed translational silencing of ceruloplasmin transcript in gamma interferon-activated U937 monocytic cells: role of the untranslated region. *Mol Cell Biol* 2017; 19: 6898–6905.
16. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448–454.
17. Andrews G. Studies of plasma zinc, copper, caeruloplasmin, and growth hormone: with special reference to carcinoma of the bronchus. *J Clin Pathol* 2014; 32:325–333.
18. López P, Alcaina Y, Tapia N, Sabour D, Arauzo M, Sainz D et al. Hypoxia induces pluripotency in primordial germ cells by HIF1 α stabilization and Oct4 deregulation. *Antioxid Redox Signal* 2015; 22, 205–223.
19. Saijo H, Hirohashi Y, Torigoe T, Horibe R, Takaya A, Murai A et al. Plasticity of lung cancer stem-like cells is regulated by the transcription factor HOXA5 that is induced by oxidative stress. *Oncotarget* 2016; 7, 50043–50056.
20. Liu Y, Lu R, Gu J, Chen Y, Zhang X, Zhang L et al. Aldehyde dehydrogenase 1A1 up-regulates stem cell markers in benzo[a]pyrene-induced malignant transformation of BEAS-2B cells. *Environ Toxicol Pharmacol* 2016; 45, 241–250.
21. Netzer N, Gatterer H, Faulhaber M, Burtscher M, Pramsöhler S, Pesta D. Hypoxia, oxidative stress and fat. *Biomolecules* 2015; 5, 1143–1150.
22. Bae K, Dai Y, Vieweg J, Siemann D. Hypoxia regulates SOX2 expression to promote prostate cancer cell invasion and sphere formation. *Am J Cancer Res* 2016; 6, 1078–1088.
23. Chang Q, Chen B, Thakur C, Lu Y, Chen F. Arsenic-induced sublethal stress reprograms human bronchial epithelial cells to CD61–cancerstem cells. *Oncotarget* 2014; 5, 1290–1303.
24. Jang J, Wang Y, Kim S, Lalli M, Kosik K. Nrf2, a regulator of the proteasome, controls self-renewal and pluripotency in human embryonic stem cells. *Stem Cells* 2014; 32, 2616–2625.
25. Salazar R. Metabolismo del hierro, inflamación y obesidad. *Saber* 2015; Vol. 27 N° 1: 5-16. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/284447986>.
26. Grodick M, Segal H, Zwang T, Barton J. DNA-mediated signaling by proteins with 4Fe-4S clusters is necessary for genomic integrity. *J Am Chem Soc* 2014; 136(17):6470-6478.

27. Zhao L, Xia Z, Wang F. Zebrafish in the sea of mineral (iron, zinc, and copper) metabolism. *Front Pharmacol* 2014; 5, 33.
28. Loreal O, Cavey T, Bardou E, Guggenbuhl P, Ropert M, Brissot P. Iron, hepcidin, and the metal connection. *Front Pharmacol* 2014; 5, 128.
29. Cloonan S, Mumby S, Adcock I, Choi A, Chung K, Quinlan G. Iron-y of Iron Overload and Iron Deficiency in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2017; 196, 9.
30. Drakesmith H, Nemeth E, Ganz T. Ironing out ferroportin. *Cell Metab* 2015; 22, 777–787.
31. Cabantchik Z. Labile iron in cells and body fluids: Physiology, pathology, and pharmacology. *Front Pharmacol* 2014; 5, 45.
32. Tsai C, Liebig J, Tsigelny I, Howell S. The copper transporter 1 (CTR1) is required to maintain the stability of copper transporter 2 (CTR2). *Metallomics* 2015; 7:1477–1487.
33. Bhattacharjee A, Chakraborty K, Shukla A. Cellular copper homeostasis: current concept son its interplay with glutathione homeostasis and its implication in physiology and human diseases. *Metallomics* 2017; 9:1376-88.
34. Jack H, Kaplan J, Maryon E. How mammalian cells acquire copper: an essential but potentially toxic metal. *Biophys J* 2016; 110:7-13.
35. Scheiber I, Bruha R, Dusek P. Pathogenesis of Wilson disease. En: Czloukowska A, Schilsky M, edt: *Handbook of clinical neurology*, vol. 142, cap.5: Elsevier B.V.; 2017.
36. Pérez J, Fernández J, Pimentel D. Procedimiento general para la ubicación de los elementos químicos en la tabla periódica de 18 columnas. *Pedagogía Universitaria* 2016; 21,1.
37. SChoeffler K. Human´s civilizations throught the history. *Am J Soc Antropol* 2017; 3,145-153.
38. Pérez F. *Los elementos químicos*. Ed. Gente Nueva: La Habana, Cuba; 2013.