

02/2012

## **Arsénico y células madre, ¿es el cáncer el destino de esta relación? (Premi Aposta UAB 2011)**



Al arsénico causa cáncer de piel, vejiga, pulmón, hígado y riñón. Sin embargo, más de 200 millones de personas en el mundo siguen expuestas al arsénico que de manera natural se encuentra presente en el suelo y el agua de muchas regiones. Además, el arsénico también se usa en determinados compuestos terapéuticos. Este proyecto reconocido con un Premio Aposta de la UAB en su primera edición pretende determinar qué relación tiene el arsénico con la aparición de células madre cancerosas, capaces de generar un tumor, a partir de células madre normales (de gran interés en caso de embarazo, pues el arsénico atraviesa la placenta) i a partir de células adultas de los tejidos (lo que condicionaría el uso de arsénico en medicamentos).

Se estima que más de 200 millones de personas a lo largo del mundo siguen expuestas a arsénico sin que las autoridades tomen las medidas necesarias para remediarlo, a pesar de que se conoce sobradamente que el arsénico causa cáncer de piel, vejiga, pulmón, hígado y riñón. Al ser un elemento que de manera natural se encuentra presente en el suelo y el agua de muchas regiones del mundo, en la mayoría de casos esta exposición ocurre a lo largo de toda la vida de los residentes en esas regiones, mediante el consumo de agua que obtienen de pozos o fuentes contaminados con elevadas dosis de arsénico. La cantidad de personas expuestas y la gravedad de los efectos que ocasiona hacen de la exposición por arsénico un problema de salud mundial, hasta el punto que la OMS ha considerado la situación “el envenenamiento masivo más grande de la historia”.

Paradójicamente, además y, precisamente debido a que el arsénico es un compuesto muy tóxico, en los últimos años se ha extendido el uso de uno de sus derivados, comercializado como Trisenox, como agente quimioterapéutico. Esta nueva fuente de exposición ocurre en un escenario de desconocimiento acerca de los posibles efectos secundarios asociados a la terapia, ya que la comunidad científica todavía no ha podido establecer con claridad como el arsénico causa sus efectos.

Recientes estudios en el campo de la biología de las células madre visualizan los tumores como una masa de células de diferente naturaleza, con estructura más o menos jerárquica, donde sólo una pequeña proporción de células, las células madre cancerosas (llamadas así debido a que comparten una serie de características con las células madre normales) puede iniciar el tumor. Todavía no está claro si estas células madre cancerosas provienen de células madre normales del tejido que han sufrido un proceso de transformación maligna o de si, por el contrario, provienen de células diferenciadas que han sufrido un proceso de desdiferenciación.

Diversos estudios llevados a cabo por nuestro grupo (y también otros investigadores) tanto in vitro (con células en cultivo) como in vivo (con animales de experimentación) nos llevan a pensar que lo que estaría haciendo el arsénico para causar cáncer es “atacar” las células madre, desequilibrando así la capacidad de auto-renovación de estas células y bloqueando su diferenciación para acabar “convirtiéndolas” en células madre cancerosas capaces de originar

un tumor. Además, nuestros últimos hallazgos nos indican que un grupo de factores de transcripción que se ven afectados tras una exposición por arsénico, llamados "factores nucleares hepáticos", pudieran estar jugando un papel central en la generación de las células madre cancerosas en el hígado, en este caso provocando la desdiferenciación de células adultas.

Es en este contexto en el que se enmarca el proyecto que hemos planteado, donde pretendemos determinar, por un lado, si el arsénico es capaz de originar células madre cancerosas a partir de las células madre normales de un tejido y, por otro lado, si el arsénico también es capaz de originar células madre cancerosas a partir de células adultas diferenciadas. Para ello, hemos establecido un diseño experimental novedoso en el que líneas celulares normales y tumorales, adultas y embrionarias, se someterán a un tratamiento de arsénico de larga duración (de media, 20 semanas). A lo largo de esta exposición, se valorará como evoluciona el fenotipo tumoral del cultivo y se separará la población de células madre de la población de células adultas diferenciadas mediante la original técnica de las Magnetic Beads, para después determinar que procesos relacionados con la generación de células madre cancerosas están teniendo lugar en cada una de las dos poblaciones celulares.

Los procesos de diferenciación que tienen lugar durante el desarrollo embrionario, a cargo de las células madre embrionarias, son esenciales para el correcto desarrollo del individuo. De confirmarse que el arsénico "ataca" específicamente a la población de células madre, repercutiría de forma importante en el colectivo de embarazadas expuestas, ya que implicaría que el arsénico, que se conoce que es capaz de atravesar la barrera placentaria para llegar hasta el embrión, determinaría, ya desde ese momento, el "destino" de esas células, el "destino" de ese embrión, hacia un cáncer en la etapa adulta.

Por otro lado, de confirmarse que el arsénico es capaz de "convertir" células adultas en células madre cancerosas, condicionaría muchísimo el uso de compuestos de arsénico como agente quimioterapéutico en la terapia anti-tumoral, ya que el arsénico estaría reduciendo eficazmente la masa tumoral a corto plazo, pero a expensas de producir un efecto de desdiferenciación en las células supervivientes que, a largo plazo, pudiera desencadenar la aparición de nuevas células madre cancerosas.

En definitiva, este proyecto pretende incrementar el conocimiento científico acerca de los mecanismos mediante los cuales el arsénico es capaz de provocar cáncer, particularizando en el papel que las células madre y los "factores nucleares hepáticos" juegan en ese proceso. Así, buscamos acumular evidencias que nos permitan regular el uso y la exposición por arsénico en las poblaciones afectadas, para que éstas estén, consecuentemente, mejor protegidas. Creemos firmemente que nuestros trabajos pueden tener un beneficio sobre el conocimiento, pero también sobre las personas que sufren el problema.

**Alba Hernández Bonilla**

[Alba.Hernandez@uab.cat](mailto:Alba.Hernandez@uab.cat)

[View low-bandwidth version](#)