

28/01/2016

El daño oxidativo en el DNA facilita la aparición de tumores asociados a la exposición al arsénico



El arsénico inorgánico es un carcinógeno en humanos, es decir, provoca o favorece la aparición de cáncer, y lo hace mediante múltiples mecanismos de acción. Esta tesis doctoral ha estudiado concretamente la relación entre la generación de daño oxidativo en el DNA y la carcinogénesis asociada a la exposición de arsénico. Se ha comprobado la importancia de un gen relacionado con la reparación del daño oxidativo en el DNA y por tanto, se ha puesto de manifiesto el riesgo asociado a las personas con alteraciones en este gen, lo que las hace más susceptibles a sufrir cánceres relacionados a la exposición al arsénico.

Autor: iStockphoto/alexskopje.

El arsénico inorgánico se presenta como un carcinógeno muy bien establecido en humanos. Millones de personas se encuentran expuestas a él en todo el mundo, fundamentalmente a través del agua de consumo contaminada por este compuesto. Aunque existen múltiples mecanismos de acción por los que el arsénico puede ejercer sus efectos como carcinógeno, es la generación de daño oxidativo en el DNA a partir de las especies reactivas de oxígeno derivadas en su proceso de metabolización a fin de ser eliminado en el organismo, donde se

presenta como uno de los mecanismos importantes a la hora de explicar la aparición de los fenómenos tumorales asociados a su exposición.

En este contexto, el objetivo principal de esta tesis ha sido demostrar la conexión existente entre la presencia de daño oxidativo y la carcinogénesis asociada a una exposición a arsénico inorgánico. Para alcanzar este objetivo se ha implementado una estrategia innovadora de trabajo en que se emulan las condiciones de exposición ambiental a las que se encuentran expuestas las poblaciones humanas.

Concretamente, esta estrategia se basa en desarrollar un modelo de exposición crónica *in vitro* a concentraciones no tóxicas de arsénico inorgánico. Además, se ha utilizado un modelo celular particular constituido por dos líneas celulares de fibroblastos embrionarios de ratón genéticamente iguales, una de las cuales es deficiente en la reparación de las lesiones oxidantes del DNA, presentando la anulación del gen *Ogg1*, siendo éste uno de los genes principales en la vía de reparación del daño oxidativo en el DNA.

A lo largo de este periodo de exposición crónica a concentraciones de 0,5, 1 y 2 μ M de arsenito sódico, se evaluaron diferentes parámetros en ambas líneas celulares, cuyos valores fueron comparados con sus correspondientes controles temporales. Dichos parámetros miden los niveles acumulados de daño oxidativo reflejados en la presentación de base nitrogenada guanina oxidada (8-OH-dG), la capacidad de reparar el daño generado en el DNA, el estudio de posibles mecanismos de adaptación a la toxicidad ejercida por el arsénico y, finalmente, la adquisición de la identidad tumoral en ambas líneas celulares a lo largo de un proceso de exposición al arsenito sódico que duró alrededor de un año.

Los resultados obtenidos apoyan la hipótesis reflejada en el objetivo principal. Así, las líneas celulares deficientes en el gen *Ogg1* crónicamente expuestas al arsénico muestran una acumulación progresiva de daño oxidativo en el DNA, mientras que el incremento de este daño no se detecta en la línea salvaje. Paralelamente, la eficiencia de los mecanismos de reparación del daño inducido en el DNA se ve afectada en ambas líneas celulares, manifestándose así la actividad cocarcinógena del arsénico. En lo referente a la adquisición de la identidad tumoral, encontramos que el arsénico es capaz de inducir esta identidad de manera temprana en la línea deficiente, lo que indicaría que el daño oxidativo en el DNA juega un papel fundamental en la carcinogénesis asociada a la exposición. Así, las células deficientes en el gen *Ogg1*, manifiestan la aparición de esta identidad a las 30 semanas de exposición, caracterizada por cambios morfológicos, un incremento en su capacidad de crecimiento, un descontrol en su estado de diferenciación como células embrionarias, el incremento en la secreción de metaloproteasas de la matriz extracelular, la adquisición de la capacidad de crecer independiente de anclaje, y la capacidad de promover el crecimiento tumoral y la metástasis como fenómeno *in vitro*.

A modo de conclusión, esta tesis demuestra, principalmente y por primera vez, que el fondo genético referente al gen *Ogg1* y la inducción de la lesión en el DNA (8-OH-dG) son factores relevantes en el proceso de carcinogénesis asociada al arsénico. Indirectamente, el trabajo pone de manifiesto el riesgo asociado a los individuos con polimorfismos en el gen *Ogg1*, haciéndolos más susceptibles a la aparición de los efectos genotóxicos y carcinógenos derivados de la exposición, y por tanto con un riesgo incrementado de padecer los cánceres relacionados a la exposición al arsénico.

Jordi Bach Grier

Departamento de Genética y Microbiología

jordi.bach.grier@gmail.com

Referencias

“Estudi in vitro del paper del dany oxidatiu com a mecanisme d’acció en la carcinogènesi associada a l’arsènic”, tesis doctoral de Jordi Bach Grier, dirigida por Ricard Marcos Dauder y Alba Hernández Bonilla y leída en el Departamento de Genética y Microbiología.

[View low-bandwidth version](#)