

¿Están el arsénico y la ruta Fanconi entrecruzados?

Peremartí, Jana¹; Marcos, Ricard^{1,2}; Hernández, Alba^{1,2}

¹Grup de Mutagènesi, Departament de Genètica i de Microbiologia, Facultat de Biociències, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain; ²CIBER Epidemiología y Salud Pública, ISCIII, Spain

El arsénico (As) es un metaloide proveniente de fuentes naturales o antropogénicas que se encuentra ampliamente diseminado en el medio ambiente. La mayor vía de exposición en humanos es a través del agua potable contaminada con elevadas dosis de As, hecho especialmente importante en países como India, Bangladesh, China, México, Chile o Argentina, entre otros, debido a las condiciones geológicas y/o a las actividades industriales desarrolladas en la zona. La exposición humana al As se ha relacionado con varias enfermedades tales como dermatitis, neuropatías, enfermedades pulmonares, problemas cardiovasculares o diabetes, así como con un gran número de cánceres en distintos órganos (piel, riñón, vejiga, hígado y pulmón). Sin embargo, aún existen muchas incertezas acerca de los efectos genotóxicos que son capaces de ocasionar los compuestos de As, así como los mecanismos mediante los cuales éstos generan sus efectos.

Entre muchas de los efectos genotóxicos que se le atribuyen al As se incluye la capacidad de generar aductos en el DNA. Sin embargo, el papel del As como agente generador de enlaces cruzados intercatenarios (ICLs) no se ha explorado todavía, ni tampoco se conoce si las rutas de reparación que intervienen en la eliminación de este tipo de daño juegan un papel relevante en la toxicidad mediada por el As.

En este trabajo se han utilizado líneas celulares deficientes para algún gen Fanconi (FA) -sensibles a los ICLs- así como sus líneas isogénicas corregidas (FAcorr) para valorar si algunos de los compuestos de As más comunes son capaces de generar ICLs. Para ello, se llevó a cabo un ensayo de supervivencia tras los tratamientos con diferentes dosis de As^{III}, As^V, MMA^{III}, MMA^V y ATO, además de analizar por citometría de flujo si el arsénico induce la parada del ciclo celular en G2, característica de las células FA tratadas con inductores de ICLs. La ubiquitinación del gen FANCD2 de la ruta FA –necesaria para reparar los ICLs- se utilizó para valorar si esta ruta interviene en la reparación de alguno de los tipos de daño ocasionado por los diferentes compuestos de As. Por otra parte, se ha utilizado el ensayo de supervivencia a la mitomicina C (MMC) en las líneas FA/FAcorr previamente expuestas a dosis bajas de As durante una semana para así determinar si éste es capaz de interferir en la reparación de los ICLs como mecanismo de acción genotóxica. Nuestros resultados indican que la ruta FA juega un papel en la reparación del daño generado por los distintos compuestos de arsénico, que las líneas FA muestran menor supervivencia que las líneas FAcorr y que los compuestos de As son capaces de generar el bloqueo en la fase G2 con un efecto dosis-dependiente, poniendo de manifiesto que los ICLs y las rutas de reparación FA y HR son factores a tener en cuenta en el riesgo asociado a la exposición humana al arsénico.