

RESÚMENES DE TESIS

Estudio de factores que regulan la biotransformación del arsénico en poblaciones expuestas crónicamente

Olmos, Valentina

Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Toxicología y Química Legal. Junín 956, 7°, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (C1113AAD)

volmos@ffyb.uba.ar

La Argentina es uno de los países que se encuentra afectado por la presencia de altas concentraciones de arsénico (As) en sus recursos de agua subterránea. En muchas zonas del país, estas aguas constituyen la única fuente para el consumo humano. Los habitantes de dichas zonas se encuentran expuestos en forma crónica al As a través del agua de bebida y pueden desarrollar hidroarsenicismo crónico regional endémico (HACRE) e incluso derivar en cáncer. Sin embargo, es un hecho que no todas las personas expuestas al As desarrollan HACRE, ni todos los casos de HACRE derivan en cáncer.

Se piensa que la capacidad individual para biotransformar el As tiene un rol importante en la predisposición a desarrollar la enfermedad, así como en la aparición de los cánceres relacionados.

Los seres humanos muestran ciertas características para biotransformar el As que los diferencian de las otras especies de mamíferos (metabolismo metilante, eliminación de metabolitos monometilados). Asimismo, existe una gran variabilidad en la capacidad para metilar el As entre individuos. Esta variabilidad se ha asociado a diversos factores, tales como el género, la edad, el nivel de exposición, la etnia, el estado nutricional, la presencia de polimorfismo en genes codificantes de enzimas relacionadas con el metabolismo del As, entre otros. La influencia de estos factores, a su vez, se estudia en relación al desarrollo de diversos cánceres. El objetivo de este trabajo fue investigar la influencia de factores como el género, la edad y la presencia de polimorfismo genético, sobre el metabolismo del As en población humana con diferentes niveles de exposición al As.

Se incluyeron 234 individuos residentes de zonas de HACRE, con exposición confirmada al As. Se estudió la influencia del género, la edad y la condición de adulto o niño, la presencia de polimorfismo genético (en los ge-

nes *As³MT* y *MTHFR* codificantes de las enzimas arsenito metiltransferasa (*As³MT*) y la metilentetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*, respectivamente), y el nivel de exposición, sobre la capacidad de los individuos para metilar al As. El perfil metabólico urinario del As (conformado por el AsI ($As^{III} + As^V$), el ácido monometilarsónico (MMA) y el ácido dimetilarsínico (DMA)) se utilizó como indicador de la capacidad metilante. Se investigó la influencia de cada factor en forma individual y también de todos los factores en forma conjunta. Ambos análisis se llevaron a cabo en la población total y en grupos poblacionales segmentados por nivel de exposición.

Los resultados mostraron al género, a la condición de adulto o niño, a la presencia de polimorfismo en el gen *As³MT* y al nivel de exposición como factores influyentes en el perfil metabólico urinario del As. El género femenino, la condición de niño y el portar el genotipo silvestre en el gen *As³MT* fueron condiciones que aportaron a un perfil metabólico urinario favorable (mayor porcentaje de DMA urinario a expensas de menor porcentaje de MMA). También se comprobó que el nivel de exposición puede condicionar la influencia de los otros factores. La influencia favorable del genotipo silvestre sobre el perfil metabólico urinario del As se manifestó, principalmente, a niveles de exposición entre bajos y moderados (As urinario hasta 500 µg/g de creatinina). A medida que aumentó el nivel de exposición, la diferencia en el perfil de metabolitos urinarios entre portadores y no portadores del polimorfismo desapareció. Con el género femenino y la condición de niño ocurrió lo opuesto: las diferencias en el perfil metabólico urinario entre mujeres y varones o entre niños y adultos no se evidenciaron sino hasta que el nivel de exposición fue elevado (As urinario mayor a 500 µg/g de creatinina). Por otro lado, la edad (como variable continua) y la presencia de polimorfismo en el gen *MTHFR* no

mostraron influencia sobre el perfil metabólico urinario.

Los resultados encontrados en relación al género y a la condición de niño o adulto podrían explicarse teniendo en cuenta ciertas características diferenciales entre géneros o entre niños y adultos, relacionadas con el estatus metilante.

El estatus metilante está representado por los niveles de S-adenosil metionina (SAM), S-adenosil homocisteína (SAH) y de folato. La SAH es una potente inhibidora de varias metiltransferasas y su aumento podría estar relacionado con una menor actividad de la As³MT. Los niveles de SAH se relacionan directamente con los de homocisteína (HCis) y está descripto que las mujeres y los niños tienen menores niveles de HCis que los varones y los adultos, respectivamente, razón por la cual los primeros podrían expresar una mayor actividad de As³MT que los segundos.

Otra explicación que puede sumarse a la anterior está relacionada con la actividad de la

As³MT y su afinidad por cada sustrato. Al ser la misma enzima la encargada de los dos pasos de metilación del As, es esperable una competencia entre sus dos sustratos. Varios estudios demostraron la distinta afinidad de la As³MT por sus dos sustratos (AsI y MMA), hecho que contribuye a explicar la influencia del nivel de exposición en el perfil de metabolitos metilados.

De todos los factores estudiados, el único que puede ser efectivamente controlado, en un contexto de manejo de riesgo, es el nivel de exposición. Es decir que no solo debe disminuirse el nivel de exposición de la población, porque a menores exposiciones habrá menores daños, sino también porque ciertos subgrupos poblacionales verán afectada su capacidad de metabolizar favorablemente el As frente a exposiciones elevadas.

Tesis de doctorado, Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica

Directora de tesis: Prof. Dra. Edda C. Villaamil Lepori

Financiamiento: Proyecto UBACyT 20020100100394