

La inhibición de los factores nucleares 1 α y 4 α como mecanismo de carcinogénesis del arsénico

Vila, Laura¹; Pastoret, Anna¹; 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 inorgánico (i-As) es un carcinógeno ambiental que afecta a millones de personas en el mundo. Estudios epidemiológicos muestran un aumento en la incidencia de cáncer de hígado en poblaciones expuestas de forma crónica, pero sus mecanismos de carcinogénesis siguen sin haber sido descritos claramente. Los factores nucleares hepáticos 1 y 4 alfa (HNF1 α y HNF4 α) son los miembros más importantes de una red de transcripción, esencial para el mantenimiento de la arquitectura hepática. Cambios en la expresión de estos dos factores se asocian con el desarrollo de tumores en el hígado. Con el fin de evaluar si el i-As es capaz de comprometer la expresión del HNF1 α y HNF4 α como mecanismo de carcinogénesis, tanto la línea celular HepG2 como un modelo animal (hámster) se expusieron crónicamente a dosis ambientalmente relevantes de arsenito de sodio (hasta 10 μ M *in vitro*, y 15 mg/L *in vivo*). Los resultados muestran una subexpresión constante de los HNFs bajo un escenario de exposición en que las HepG2 (i) adquirieron resistencia a la apoptosis, (ii) perdieron propiedades específicas de tejido -subexpresión de *AldoB*, *Pepck* y *Cyp1a2*, inicio de la transición epitelio/mesénquima e hipersecreción de las metaloproteinasas 2 y 9- y (iii) no pudieron mantener equilibrado su programa de autorenovación -desregulación de C-MYC, OCT3/4, LIN28 y NOTCH2-.

Tras estas observaciones, y debido a la fuerza que está cobrando últimamente la hipótesis de que el i-As afecta selectivamente a las células madre para dar lugar a las células madre cancerosas (CSCs) capaces de originar y hacer progresar un tumor, las CSCs y las células adultas diferenciadas (ACCs) de las HepG2 crónicamente expuestas se han separado mediante la técnica de las *magnetic beads*. La expresión de los HNFs y de los marcadores de diferenciación se ha evaluado en las dos poblaciones de células por separado. Los resultados indican, por un lado, que la exposición crónica al i-As reduce el porcentaje de CSCs del cultivo mientras que, por el otro, provoca la desdiferenciación de las ACCs para -presumiblemente- acabar dando lugar a nuevas CSCs.

En conjunto, nuestros resultados demuestran que la inhibición crónica de los HNFs juega un papel importante en los efectos observados indicadores de cáncer. Además, el efecto diferencial observado en las dos poblaciones de células pone sobre la mesa un mecanismo de acción con fuertes implicaciones en el uso del arsénico como agente antitumoral.