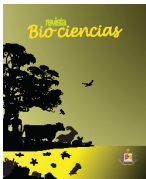


SIMPOSIO 1: EPIGENÉTICA Y GEN-AMBIENTE



El AhR: director y actor del sistema ubiquitin-proteosoma

Guillermo Elizondo Azuela

CINVESTAV, México D.F.

El receptor para aril hidrocarburos (AhR) es un factor de transcripción activado por ligando caracterizado originalmente como un sensor de contaminantes ambientales y mediador de la toxicidad química. Actualmente, además de su papel en procesos de desintoxicación, se han identificado varios procesos biológicos en los que el AhR desempeña un importante papel regulatorio. En particular, estudios recientes lo identifican como un modulador del Sistema Ubiquitina-Proteosoma (SUP) tanto a través de su fun-

ción transcripcional como de su actividad de E3 ligasa. En el presente simposio se mostrarán datos que muestran que el AhR regula de manera positiva la expresión de UbcM4, una enzima de tipo E2, así como la repercusión de ello sobre los niveles de sus sustratos p53 y c-fos, la apoptosis y proliferación celular. También se discutirán datos que muestran la interacción del AhR con NFκB (p65/RelA), su posible papel en la ubiquitinación y degradación de NFκB y sus efectos en la síntesis de citosinas inflamatorias.

Como citar este documento: Guillermo Elizondo Azuela. (2013). El AhR: Director y actor del sistema ubiquitin-proteosoma. IX Congreso Nacional de Toxicología. Nuevo Vallarta, Nayarit México. *Revista Bio Ciencias* 2(4) Supl 2: 22



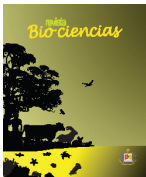
Daño producido por el diclorometano dependiente del fenotipo y genotipo de la enzima glutatión S-transferasa T-1

Libia Vega Loyo, Olvera Bello A.E., Estrada Muñiz E., Cruz R., Hernández Cadena L.

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Departamento de Toxicología. Av. IPN 2508, Zacatenco, GA Madero 07360, México D.F.

El diclorometano (DCM) es un hidrocarburo alifático halogenado que se utiliza ampliamente. Estudios de genotoxicidad en modelos animales e *in vitro* muestran que el DCM induce aberraciones cromosómicas (AC) e intercambio de cromátidas hermanas (ICH). Pruebas realizadas en nuestro laboratorio, mostraron que el DCM incrementa la frecuencia de ICH en linfocitos humanos expuestos *in vitro*. También se encontró una asociación positiva entre la actividad enzimática de la GSTT1 y la genotoxicidad inducida por la exposición a DCM (Olvera-Bello y cols., 2010). Por lo anterior, fue nuestro interés caracterizar el fenotipo de la enzima GSTT1 en una población mestiza mexicana, así como cuantificar los efectos genotóxicos inducidos por la exposición a DCM y asociarlos con la actividad enzimática de la GSTT1. Con este fin realizamos un estudio de cor-

te transversal en población Mexicana a partir de empleados de dos empresas; una de ellas utiliza DCM dentro de su proceso y la segunda no utiliza ningún sustrato conocido de la GSTT1 en ninguna parte de su proceso. La exposición laboral a DCM en una jornada completa fue de 12.3 mg/m³ determinada según el método propuesto por la Norma Oficial Mexicana NOM-STPS-010-1999. Estos individuos tuvieron, en promedio, 3 veces más ácido fórmico en orina que los individuos no expuestos. La actividad promedio de la GSTT1 en los individuos expuestos fue 4.9 veces mayor que en el grupo de individuos no expuestos (16.7 ± 2.8 vs. 3.4 ± 3.05 nmol/min/mg de proteína, respectivamente). Los cambios de actividad de la GSTT1 en los individuos expuestos a DCM pueden atribuirse a la cantidad de proteína específica GSTT1, ya que se observó *in vitro* que la



expresión del gen que codifica esta proteína se indujo en presencia de su sustrato específico (DCM), observándose una expresión dosis-dependiente. La frecuencia de ICH en los individuos expuestos a DCM fue 2.7 veces mayor que en los individuos no expuestos (6.45 ± 1.69 vs. 2.38 ± 4.08 , respectivamente). El daño genotóxico se asoció con la actividad de la GSTT1 y con la exposición al DCM. La concentración ambiental encontrada (4 veces por debajo del límite máximo permitido) produce daño al ADN y se puede considerar una concentración genotóxica, por lo que se recomienda modificar la norma oficial que regula los niveles máximos permitidos de exposición al DCM. La frecuencia del fenotipo silvestre (presencia del gen con alta actividad)

fue de 82% en hombres y 75% en mujeres, la frecuencia del fenotipo B (presencia del gen pero sin actividad) fue de 15% en hombres y 24% en mujeres, y la frecuencia del fenotipo nulo (sin presencia del gen y sin actividad) fue de 3% en hombres y 1% en mujeres. La frecuencia de los alelos A, B y 0 (gen con actividad alta, gen sin actividad y ausencia del gen, respectivamente) fue de 0.57, 0.28 y 0.15, respectivamente. Tanto la frecuencia del genotipo como de los alelos se encontró en equilibrio en la población no expuesta estudiada. No se encontró representado el fenotipo/genotipo nulo en la población expuesta y sólo se encontraron individuos con alta actividad de la GSTT1 en la población expuesta.

Como citar este documento: Libia Vega Loyo, Olvera Bello A.E., Estrada Muñiz E., Cruz R., Hernández Cadena L. (2013). Daño producido por el diclorometano dependiente del fenotipo y genotipo de la enzima glutatión S-transferasa T-1. IX Congreso Nacional de Toxicología. Nuevo Vallarta, Nayarit México. *Revista Bio Ciencias* 2(4) Supl 2: 22-23



Exposición gestacional a arsénico inorgánico (Asi)

María Eugenia Gonsebatt Bonaparte, Ramos Chávez L.A., Valdovinos Flores C., Limón Pacheco J.

Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

La neurotoxicidad inducida por Asi se asocia a encefalopatías cuando la exposición es aguda y a alteraciones en el aprendizaje y la memoria cuando es crónica. En modelos de roedores se han demostrado alteraciones de comportamiento en el aprendizaje operativo, en la actividad motora y acumulación de errores en la prueba del laberinto, compatibles con la neurotoxicidad documentada en el hombre. El Asi es mono, di y hasta trimetilado por la enzima arsénico 3 metil transferasa en un proceso que consume grupos metilo y oxida glutatión (GSH). La cisteína es el aminoácido limitante en la síntesis de *ново* de GSH -el antioxidante celular más impor-

tante-. Hemos demostrado que el arsenito de sodio eleva los niveles de mRNA de xCT, la subunidad reguladora del transportador X_c^- -cistina-glutamato y del transportador de aminoácidos excitadores glutamato/ Na^+ /CySS, EAAC1, en hígado y estriado de ratones adultos mientras que cuando la exposición es gestacional a través de agua de bebida se observa una expresión significativamente aumentada en corteza e hipocampo de xCT y EAAC1, así como déficit en el reconocimiento espacial en machos, lo que sugiere que la exposición a arsénico in utero tiene consecuencias en el transporte de aminoácidos en regiones del SNC que participan en memoria y el aprendizaje.

Como citar este documento: María Eugenia Gonsebatt Bonaparte, Ramos Chávez L.A., Valdovinos Flores C., Limón Pacheco J. (2013). Exposición gestacional a arsénico inorgánico (Asi). IX Congreso Nacional de Toxicología. Nuevo Vallarta, Nayarit México. *Revista Bio Ciencias* 2(4) Supl 2: 23





Modificaciones epigenéticas: mecanismo de acción de contaminantes

Betzabet Quintanilla Vega

Departamento de Toxicología, CINVESTAV- IPN. Av. IPN 2508. Col. Zacatenco. México D.F., 07330. Tel. 55-57473800 ext. 5474, Correo-electrónico: mquintan@cinvestav.mx

La epigenética estudia los cambios en la expresión de genes que ocurren sin modificaciones en la secuencia del ADN, y que son heredables después de la división celular. Los mecanismos epigenéticos incluyen: metilación del ADN, modificación de histonas y microRNAs (miRNAs). La metilación del ADN es el mecanismo más estudiado e involucra la adición de un grupo metilo en el carbono 5 de la citosina, por acción de las DNA metiltransferasas (DNMT); las células mamíferas contienen del 3 al 5% de 5-metilcitosina (5mC). La metilación del ADN está involucrada en la regulación de la estructura y remodelación de la cromatina, inactivación del cromosoma X, impronta genómica, programación prenatal y transcripción génica. Generalmente, la hipermetilación de un promotor se asocia con un decremento en la expresión del gen y la hipometilación con un incremento en su expresión. La epigenómica ambiental es la relación entre el epigenoma y el ambiente, que incluye a factores exógenos como la dieta y la exposición a compuestos químicos. Los cambios epigenéticos inducidos ambientalmente pueden resultar en diferencias fenotípicas entre individuos que resultan en una susceptibilidad incrementada. Algunos factores ambientales han sido asociados a cambios epige-

néticos aberrantes, aunque es difícil establecer una relación causa-efecto con enfermedades. Así, patrones de metilación aberrantes en genes supresores de tumores u oncogenes se han asociado con el desarrollo del cáncer en individuos expuestos a varios contaminantes. Se ha observado una hipometilación global y de genes específicos asociados con la inflamación por la exposición al material particulado (PM₁₀ y PM_{2.5}). También se ha observado una relación entre la exposición al benceno y cambios en la metilación global, así como la hipometilación de oncogenes y genes de reparación del ADN, así como una hipermetilación de genes supresores de tumores. La exposición crónica al arsénico se ha asociado con un patrón de metilación alterado por eventos de hipo- e hipermetilación. De manera importante, el humo del cigarro modifica los patrones de metilación y la expresión de genes durante el desarrollo embrionario, efecto que puede ser responsable del asma infantil, enfermedad cardiovascular o función pulmonar disminuida. Por otro lado, las modificaciones epigenéticas en la vida intrauterina y temprana de los individuos por exposición a agentes exógenos (ej. PM, plomo) se proponen como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer.

Como citar este documento: Betzabet Quintanilla Vega. (2013). Modificaciones epigenéticas: mecanismo de acción de contaminantes. IX Congreso Nacional de Toxicología. Nuevo Vallarta, Nayarit México. *Revista Bio Ciencias* 2(4) Supl 2: 24





SIMPOSIO 2: TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA



Biomarcadores urinarios para el diagnóstico temprano del daño renal

Olivier Christophe Barbier

Departamento de Toxicología del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, San Pedro Zacatenco, Gustavo A. Madero, C.P. 07360 Ciudad de México, Distrito Federal. Tel. (55) 5747 3800. Correo electrónico: obarbier@cinvestav.mx

Las enfermedades renales son un problema de salud pública en México y el mundo, siendo una de las principales causas de atención hospitalaria. En los últimos años, varios biomarcadores de daño renal temprano han sido identificados. Por su gran sensibilidad y especificidad, estas moléculas son capaces de detectar el daño de manera temprana. Algunas de ellas son específicas del sitio donde ocurre la lesión (glomérulo, túbulos proximal o distal), específicas del tipo de daño inducido (estructural, funcional, inflamación, isquemia) y sobretodo, considerando la etiología de la enfermedad renal, aparecen antes de la manifestación clínica de la enfermedad y antes que el daño renal detectado sea irreversible. Entre los nuevos marcadores se pueden citar como ejemplo: 1) NGAL (*Neutrophil gelatinase associated lipocalin*), proteína expresada por las células renales como mecanismo protector durante el proceso inflamatorio, 2) KIM-1 (*Kidney Injury Molecule-1*),

proteína sobre-expresada en las células del túbulo proximal después del daño, 3) β -2-Microglobulina, una proteína filtrada libremente por el glomérulo, reabsorbida en el túbulo proximal pero que incrementa en la orina cuando este segmento se encuentra dañado. Otras moléculas consideradas como biomarcadores tempranos de daño renal, detectables en orina son por ejemplo: *Cistatina C*, *Clusterina*, *Osteopontina*, *Calbindina*, *GST- α* , *IP-10*, *TIMP-1*, *VEGF*, *AGP* y *EGF*. La gran ventaja de estos biomarcadores consiste en su cinética de aparición ya que se pueden encontrar en cuestión de horas después de un daño agudo renal, persisten durante un daño crónico y algunas se mantienen durante la reparación tisular. Así, en el caso de NGAL y KIM-1 se ha demostrado que después de una alteración de la hemodinámica cardíaca (infarto o trasplante) en un lapso de 2-3 horas, los niveles urinarios de estas moléculas se encuentran incrementados.

Como citar este documento: Olivier Christophe Barbier. (2013). Biomarcadores urinarios para el diagnóstico temprano del daño renal. IX Congreso Nacional de Toxicología. Nuevo Vallarta, Nayarit México. *Revista Bio Ciencias* 2(4) Supl 2: 24-25



Cambios bioquímicos del Zinc y metalotioneinas durante las cirugías experimentales

Eduardo Brambila Colombes

Laboratorio de Investigaciones Químico Clínicas, Posgrado en Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 14 Sur Esq Av San Claudio Edif 105A. San Manuel, Puebla, Pue. Tel. 229 5500 ext. 7483. Correo electrónico: eduardobrambila1@yahoo.com.mx

Posterior a un proceso quirúrgico se desarrolla una serie de cambios neurológicos, inflamatorios y metabólicos conocidos como "Respuesta de Estrés". Durante los cambios neurológicos se liberan hormonas catabólicas que permiten proveer sustratos energéticos

provenientes de carbohidratos, proteínas y lípidos. A la par, se desarrolla una respuesta inmune-inflamatoria en el sitio de la lesión conocida como reacción de fase aguda en donde se produce una reprogramación en la expresión de genes y cambios en el metabolismo en respuesta a la



señalización de citocinas inflamatorias. En la respuesta de fase aguda el zinc plasmático se redistribuye al tejido lesionado y a otros tejidos periféricos, especialmente a hígado. Durante este proceso, y previo a la redistribución de zinc, la concentración de metalotioneina tisular, hepática y cardíaca muestra incrementos, probablemente a causa de la presencia de hormonas y citocinas liberadas por células inflamatorias. Los cambios bioquímicos

presentados por el zinc pueden estar relacionados con la activación de metaloenzimas-zinc y factores de transcripción para la síntesis de proteínas de fase aguda, mientras que el incremento de las metalotioneinas funcionaría como un reservorio del metal y en la defensa antioxidante. Zinc y metalotioneinas forman parte importante de la respuesta de estrés en las cirugías, ayudando al retorno de la homeostasis en los organismos afectados.

Como citar este documento: Eduardo Brambila Colombres. (2013). Cambios bioquímicos del Zinc y metalotioneinas durante las cirugías experimentales. IX Congreso Nacional de Toxicología. Nuevo Vallarta, Nayarit México. *Revista Bio Ciencias* 2(4) Supl 2: 25



Mecanismo de daño y reparación hepática

María Concepción Gutiérrez Ruiz, Enríquez-Cortina C., Clavijo-Cornejo D., Palestino M., Bello O., Nuño N., López A., Souza V., Bucio L., Miranda R., Hernández-Pando R., Gómez-Quiroz L.E.

Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina Iztapalapa, México D.F. 09340. Tel. (55)58044730. Correo electrónico: mcgr@xanum.uam.mx

El hígado está expuesto frecuentemente a sustancias tóxicas, entre ellas diversos fármacos, que inducen estrés oxidante que puede ocasionar daño celular. Sin embargo, este órgano presenta una habilidad importante para restaurar y reparar su estructura y función después de una agresión, ya que libera factores de crecimiento en respuesta al daño. Entre ellos, el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y su receptor c-Met juega un papel relevante en el control del estrés oxidante, ya que regula la activación de factores de transcripción claves para la expresión de genes de respuesta antioxidante y de sobrevivencia como son el factor nuclear- κ B (NF- κ B) y el Nrf2, siendo la regulación de la homeostasis del glutatión (GSH) una de sus respuestas más importantes. El tratamiento con dosis altas de isoniazida y rifampicina contra la tuberculosis es utilizado en la actualidad, sin embargo el riesgo de daño hepático es

elevado. El objetivo del trabajo fue evaluar el efecto antioxidante y antiapoptótico del HGF en la hepatotoxicidad inducida por isoniazida y rifampicina. Ratones BALB/c fueron tratados con rifampicina (150 mg/kg, i.g.) más isoniazida (75mg/kg, i.g.) por 7 días. La actividad de ALT, la esteatosis y los marcadores de estrés oxidante fueron determinados. El tratamiento con HGF recombinante previno los efectos dañinos, activando las vías de señalización de Erk1/2 y PKC- δ , así como la síntesis de GSH. La inhibición de HGF endógeno con un anticuerpo antiHGF (i.v.) incrementó el daño oxidativo y la disminución de GSH producidos por los fármacos. HGF demostró ser un agente protector contra la hepatotoxicidad producida por los fármacos antituberculosos que podría ser considerado como un agente adyuvante en el tratamiento de la tuberculosis. (CONACyT 166042, PROMEP-SEP 912011-14611762).

Como citar este documento: María Concepción Gutiérrez Ruiz, Enríquez-Cortina C., Clavijo-Cornejo D., Palestino M., Bello O., Nuño N., López A., Souza V., Bucio L., Miranda R., Hernández-Pando R., Gómez-Quiroz L.E. (2013). Mecanismo de daño y reparación hepática. Nuevo Vallarta, Nayarit México. *Revista Bio Ciencias* 2(4) Supl 2: 26





SIMPOSIO 3: NANOTOXICOLOGÍA



Nanomateriales: propiedades e implicaciones toxicológicas

Andrea De Vizcaya-Ruiz

Departamento de Toxicología, Cinvestav-Zacatenco, México D.F.

Los nanomateriales (NM) tienen propiedades fisicoquímicas únicas, incluyendo mecánicas, químicas, eléctricas y de superficie que dependen directamente de su tamaño, estructura y funcionalización, lo que les permiten ser utilizados en diversas aplicaciones. En los últimos años su demanda ha generado un aumento exponencial en la síntesis y producción de NM, por lo cual los humanos estamos cada vez más expuestos al consumir, producir o manejar este tipo de materiales. Las propiedades de los NM influyen en su reactividad biológica, y por lo tanto en su potencial toxicidad. La principal vía de exposición durante la síntesis y manufactura de los NM es la vía inhalatoria y una vez dentro del organismo, pueden acumularse o eliminarse del organismo en función de su tamaño, forma y reactividad. Estudios en modelos experimentales *in vitro* (modelos celulares) e *in vivo* (modelos en animales) han

establecido que los NM pueden actuar por varios mecanismos para inducir toxicidad. Se han reportado alteraciones en organelos como el lisosoma y la mitocondria, y la interacción con macromoléculas celulares como proteínas y DNA, en ocasiones moduladas por la generación de especies reactivas de oxígeno, dando lugar a procesos inflamatorios, genotóxicos y citotóxicos que pudieran repercutir en la salud, por lo que es de suma importancia desarrollar materiales seguros. Por esto, es fundamental realizar la caracterización de sus propiedades fisicoquímicas en relación a la reactividad biológica, la evaluación de la respuesta celular y posible toxicidad, y la implementación de prácticas seguras durante la síntesis, diseño y manufactura de los NM, para un adecuado uso de los mismos en aplicaciones tecnológicas, siendo la Nanotoxicología el área del conocimiento que puede apoyar esta necesidad.

Como citar este documento: Andrea De Vizcaya-Ruiz. (2013). Nanomateriales: propiedades e implicaciones toxicológicas. IX Congreso Nacional de Toxicología. Nuevo Vallarta, Nayarit México. *Revista Bio Ciencias* 2(4) Supl 2: 26-27



Biocompatibilidad de nanomateriales duros y blandos: evidencias sobre su toxicidad y perspectivas sobre sus aplicaciones biomédicas

Teresa de Jesús Palacios Hernández

Área de Biología, Departamento de Ciencias Biológicas, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla. 21 Sur 1103, Barrio de Santiago. C. P. 72410. Tel. +52 (222) 229-9400 ext. 7494.
Correo electrónico: teresadejesus.palacios@upaep.mx

En este trabajo se exponen las técnicas de síntesis, caracterización física y espectroscópica y actividad biológica de nanomateriales (NMs) de composición y estructura diversos, tales como nanopartículas de óxidos metálicos (CuO, Co₃O₄, Fe₃O₄), biocerámicos (hidroxiapatita

dopada con europio) y polímeros orgánicos (alginato de calcio), con aplicaciones potenciales en la práctica médica. Los NMs fueron obtenidos a partir de descomposición térmica, coprecipitación y microemulsión. Todos los NMs han sido caracterizados exhaustivamente por técnicas físicas



y espectroscópicas de diversa índole (TEM, SEM, XRD, AFM, FTIR, UV-Vis, EDS, LVEM, Microscopía de Contraste de Fases, DLS, etc.), y se han observado estructuras diversas tales como nanoesferas, nanocubos y nanobarras, con tamaños de partícula comprendidos entre 5-200 nm. Los NMs fueron caracterizados biológicamente en modelos *in vitro* empleando cultivos bacterianos y células humanas (MIC, ICCELLigence, MTT, Azul Coomassie, Micronúcleos). Se observó baja toxicidad en todos los casos, sugiriéndose de esta manera su aplicación biomédica posterior a la conclusión de su caracterización. En esta ponencia se discuten

los resultados obtenidos hasta este momento por el grupo de investigación. Palacios-Hernández T., Hirata-Flores G. A., Contreras-López O. E., Mendoza-Sánchez M. E., Valeriano-Arreola I., González-Vergara, E., Méndez-Rojas, M.A. 2012. Synthesis of Cu and Co metal oxide nanoparticles from thermal decomposition of tartrate complexes. *Inorg. Chem. Acta.* 392, 277-282. Proyectos de investigación en nanotoxicología en colaboración con el CUVyTT, IFUAP, FCQ (BUAP), UDLAP, NCI-NIH, SAIC-Frederick NIH, CNYN-UNAM, con apoyo económico de la Dirección de Investigación UPAEP e instituciones participantes.

Como citar este documento: Teresa de Jesús Palacios Hernández. (2013). Biocompatibilidad de nanomateriales duros y blandos: evidencias sobre su toxicidad y perspectivas sobre sus aplicaciones biomédicas. IX Congreso Nacional de Toxicología. Nuevo Vallarta, Nayarit México. *Revista Bio Ciencias* 2(4) Supl 2: 27



Nanotoxicología: implicaciones en el desarrollo de nanoalimentos funcionales

Aracely Angulo Molina

Universidad de las Américas, Puebla, México.

Las nanopartículas de magnetita poseen propiedades físicas y químicas que les permite funcionar como una plataforma para proteger, transportar y mejorar la bioactividad de principios activos. Esto se puede lograr a través del acoplamiento de la molécula bioactiva a la superficie de la nanopartícula, proceso conocido como funcionalización. Los análogos de la vitamina E inducen de manera selectiva la muerte de una amplia variedad de células tumorales con efectos mínimos o nulos en células normales. Sin embargo, algunos son susceptibles a las enzimas estererasas presentes en células tumorales perdiendo su bioactividad. La susceptibilidad de los análogos al ataque enzimático pudiera evitarse a través de su funcionalización a nanopartículas de magnetita, generando un nanoalimento funcional. Esta aplicación no ha sido descrita para análogos de vitamina E en cáncer y tampoco se conocen los efectos tóxicos potenciales. En este trabajo se evaluó la importancia de la caracterización fisicoquímica y su relación con la actividad anticancerígena,

biodistribución y citotoxicidad de nanoalimentos constituidos de nanopartículas de magnetita funcionalizadas con análogos de vitamina E en modelos *in vitro* e *in vivo*. Para ello se sintetizaron por el método de coprecipitación nanopartículas de magnetita, las cuales fueron funcionalizadas con el análogo de la vitamina E. Las nanopartículas se caracterizaron por TEM, SAED, DRX, FT-IR, TGA y DLS. Posteriormente se evaluó su efecto *in vitro* en células de cáncer de cérvix y en células normales, encontrando un efecto citotóxico dosis y tiempo dependiente selectivo en las células tumorales ($p < 0.05$). Para la evaluación *in vivo* se utilizó un modelo de melanoma en ratones desnudos. La administración intratumoral disminuyó el volumen tumoral dosis dependiente ($p < 0.05$). Se presentaron cambios en la expresión de antígenos tumorales y en parámetros bioquímicos de toxicidad hepática. Se concluye que los nanoalimentos de análogos de vitamina E y magnetita tienen un uso potencial en la terapia anticancerígena de cáncer de cérvix y melanoma.

Como citar este documento: Aracely Angulo Molina. (2013). Nanotoxicología: implicaciones en el desarrollo de nanoalimentos funcionales. IX Congreso Nacional de Toxicología. Nuevo Vallarta, Nayarit México. *Revista Bio Ciencias* 2(4) Supl 2: 28





SIMPOSIO 4: TOXICOLOGÍA AMBIENTAL



El grosor de la íntima media como biomarcador de riesgo cardiovascular en población infantil expuesta a arsénico inorgánico

Luz María Del Razo Jiménez¹, Osorio-Yañez C.¹, Ayllon-Vergara J.C.², Aguilar-Madrid G.³, Arreola-Mendoza L.⁴, Barrera-Hernández A.¹, Sánchez-Peña L.C.¹, De Vizcaya Ruiz A.¹

¹Departamento de Toxicología, Cinvestav-IPN, ²Hospital Español, ³Unidad de Investigación y Salud en el Trabajo, IMSS, ⁴Biociencias e Ingeniería CIEMAD-IPN. Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, Col. San Pedro Zacatenco, 07360, D.F. Tel. (55) 5747 3307. Correo electrónico: ldelrazo@cinvestav.mx

Los efectos cardiovasculares relacionados con la exposición a arsénico inorgánico (Asi) han sido ampliamente descritos en población adulta. Sin embargo, no existen estudios epidemiológicos que estén enfocados en la exposición a Asi y su relación con la enfermedad cardiovascular en niños. La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial que inicia en la infancia y puede permanecer asintomática hasta la edad adulta, donde las manifestaciones clínicas podrían ocurrir. El aminoácido dimetilarginina asimétrica (ADMA), es una molécula endógena que disminuye la concentración de óxido nítrico, una molécula anti aterosclerótica, y ADMA está relacionado con el aumento del espesor del diámetro de la capa íntima media carotídea o cIMT. El cIMT es un marcador clínicamente establecido que correlaciona con la aterosclerosis temprana

o preclínica. Nuestro objetivo fue evaluar la asociación entre el cIMT, la concentración plasmática de ADMA, las concentraciones de las moléculas de adhesión endotelial sVCAM-1 y sICAM-1, en niños expuestos crónicamente a Asi. Se llevó a cabo un estudio de corte transversal con 107 niños y 92 niñas, en un intervalo de edad de 3 a 14 años en Zimapán Hidalgo; se evaluó la concentración de As especiada en orina (AsT) como biomarcador de exposición. La exposición a Asi aumentó el cIMT y las concentraciones de ADMA en la población de estudio. Debido a su asociación con el cIMT, la evaluación de la concentración de ADMA podría ser clínicamente aplicable en poblaciones expuestas a Asi, mostrando evidencia de los efectos cardiovasculares de la exposición a éste metaloide en etapas tempranas de la vida.

Como citar este documento: Luz María Del Razo Jiménez, Osorio-Yañez C., Ayllon-Vergara J.C., Aguilar-Madrid G., Arreola-Mendoza L., Barrera-Hernández A., Sánchez-Peña L.C., De Vizcaya Ruiz A. (2013). El grosor de la íntima media como biomarcador de riesgo cardiovascular en población infantil expuesta a arsénico inorgánico. IX Congreso Nacional de Toxicología. Nuevo Vallarta, Nayarit México. *Revista Bio Ciencias* 2(4) Supl 2: 28-29





Estudio integral de déficits en la función cognitiva y rendimiento escolar en niños mexicanos de primer grado escolar con bajas concentraciones de plomo en la sangre

Gonzalo Gerardo García Vargas¹, Katarzyna Kordas², Richard L. Canfield², Patricia López², Jorge L. Rosado², Mariano E. Cebrián², Javier Alatorre Rico², Dolores Ronquillo², Marisela Rubio Andrade², Rebecca J. Stoltzfus².

¹Facultad de Medicina, Universidad Juárez del Estado de Durango; Av. Las Palmas y Sixto Ugalde S/N, Col. Revolución, Gómez Palacio Durango, C.P. 35050, Tel. 871-7145122 ext. 119, Correo electrónico: ggarcia.vargas@gmail.com; ²Cornell University USA; Departamento de Fisiología Celular, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de Nutrición "Salvador Zubirán"; Escuela de Nutrición, Universidad Autónoma de Queretaro; Departamento de Toxicología, CINVESTAV-IPN; Departamento de Psicología, UNAM.

Los niveles elevados de plomo en la sangre (PbS) en niños se asocian con las puntuaciones más bajas en las pruebas de la función cognitiva. Estudios recientes han reportado relaciones inversas entre la exposición a Pb de por vida y el funcionamiento. Se utilizó un diseño transversal, se analizó la relación entre concurrentes concentraciones de plomo en sangre de los niños [media (SD) de 11,4 µg/dL (6,1)] y su desempeño en 14 pruebas de funciones cognitivas globales o específicas. Las relaciones sanguíneas de plomo-cognición se modelaron usando métodos lineales y no lineales. Después de ajustar por covariables, se observó que niveles mayores de PbS se asociaron con un peor rendimiento cognitivo en varias

pruebas cognitivas. Regresiones lineales segmentadas revelaron efectos significativos de plomo, pero sólo para los segmentos definidos por una concentración de plomo en sangre concurrente por debajo de 10-14 µg/dL. Una de las implicaciones de estos hallazgos es que a la edad de 7 años, incluso en la ausencia de información sobre la exposición al plomo en la infancia y la primera infancia, un resultado con plomo en la sangre de 10 µg/dL no debe ser considerado seguro. Junto con otros hallazgos recientes, estos resultados se suman a la base empírica de la ayuda disponible para evaluar la adecuación de las directrices de tamizado actuales y para motivar a los esfuerzos en la prevención primaria de exposición al plomo en los niños.

Como citar este documento: Gonzalo Gerardo García Vargas, Katarzyna Kordas, Richard L. Canfield, Patricia López, Jorge L. Rosado, Mariano E. Cebrián, Javier Alatorre Rico, Dolores Ronquillo, Marisela Rubio Andrade, Rebecca J. Stoltzfus. (2013). Estudio integral de déficits en la función cognitiva y rendimiento escolar en niños mexicanos de primer grado escolar con bajas concentraciones de plomo en la sangre. IX Congreso Nacional de Toxicología. Nuevo Vallarta, Nayarit México. *Revista Bio Ciencias* 2(4) Supl 2: 29



Inmunotoxicidad inducida por co-ocurrencia de micotoxinas de alimentos

Héctor R. Rubinstein

CIBICI-CONICET. Fac. Cs. Químicas. Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Las micotoxinas son compuestos tóxicos, producidos sobre diferentes sustratos y bajo ciertas condiciones ambientales, durante el metabolismo secundario de más de 350 especies de hongos filamentosos pertenecientes principalmente a los géneros micotóxicogénicos *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Alternaria*,

Claviceps y *Stachybotris*. Estos compuestos pueden causar enfermedades e incluso la muerte en animales y personas, cuando son introducidos naturalmente por ingestión, absorción a través de la piel, o inhalación. Dentro de las micotoxinas de distribución mundial que representan el mayor riesgo para la salud humana y animal se



encuentran las AFs [aflatoxina B₁ (AFB₁) y AFs totales] y FBs [fumonisina B₁ (FB₁) y FBs totales] con importante incidencia en zonas con climas tropicales o subtropicales de América, África y Asia. La ingestión diaria y constante de pequeñas cantidades de micotoxinas a través de la dieta, provoca la inducción o modulación de patologías en los animales y el hombre, ya que puede causar efectos carcinogénicos, mutagénicos, teratogénicos, inmunotóxicos, hepatotóxicos, nefrotóxicos, dermatotóxicos, neurotóxicos, estrogénicos, hemorrágicos, diabetogénicos, etc, dependiendo de la micotoxina. La mezcla de AFB₁ y FB₁ es una de las combinaciones que ha recibido mayor atención en los últimos años, debido a que la co-ocurrencia de estas micotoxinas en cereales es un problema mundial, y se ha asociado a la alta incidencia de CHC en humanos. Los efectos inmunotóxicos de mezclas de micotoxinas pueden adquirir mayor importancia con respecto a la acción individual de estos compuestos, actuando las toxinas de manera relacionada o independiente sobre diferentes mecanismos involucrados en la respuesta inmune innata y adaptativa. Trabajos realizados en nuestro laboratorio sugieren fuertemente que los efectos de las micotoxinas sobre la producción de citoquinas, podría polarizar la respuesta inmune adaptativa

local y sistémica hacia una respuesta antiinflamatoria tipo Th2, como así también que, en forma individual o combinadas, disminuyen la capacidad citolítica y la expresión de FAS-L en las células inmunes, siendo más importantes los efectos inducidos por la mezcla de AFB₁ y FB₁. Hemos demostrado la participación del estrés oxidativo en los efectos inmunotóxicos inducidos por los tratamientos con micotoxinas (principalmente en las células expuestas a AFB₁ y FB₁ combinadas), la participación de H₂O₂ en el mecanismo utilizado por AFB₁ para inducir la expresión de FAS y, la independencia del estrés oxidativo en el efecto producido por FB₁. Además, AFB₁ y en combinación inducen la expresión de TNF-R1 de manera independiente a la inducción de estrés oxidativo, mientras que FB1 no afecta la expresión de dicho receptor en una línea celular de hepatocitos. Por otro lado la exposición de los hepatocitos a mezclas de AFB₁ y FB₁ aumenta la inducción de la expresión de CYP1A, dependiente de AhR, incrementando la biotransformación de AFB₁ favoreciendo la toxicidad y hepatocarcinogenicidad de esta micotoxina. La acción combinada de las micotoxinas afectaría en mayor medida la inmunovigilancia antitumoral, y favorecería el escape de las células transformadas y la progresión tumoral.

Como citar este documento: Héctor R. Rubinstein. (2013). Inmunotoxicidad inducida por co-ocurrencia de micotoxinas de alimentos. IX Congreso Nacional de Toxicología. Nuevo Vallarta, Nayarit México. *Revista Bio Ciencias* 2(4) Supl 2: 30





SIMPOSIO 5: ECOTOXICOLOGÍA



Fluctuaciones estacionales de cianotoxinas y de tóxicos persistentes en los lagos de Chapultepec: repercusiones en la cadena trófica

Armando Vega López

Laboratorio de Toxicología Ambiental, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN. Av. Wilfrido Massieu s/n, Unidad Profesional "Adolfo López Mateos", México D.F. C.P. 07738 México. Tel. (+52 55) 5729-6300 ext. 52320
Correo electrónico: avegadv@yahoo.com.mx

Generalmente los estudios ecotoxicológicos se limitan a la descripción de las relaciones entre biomarcadores con un determinado tipo de xenobióticos. No obstante, en organismos silvestres existen muchas interacciones con los factores abióticos que en ocasiones se desconocen o son difíciles de interpretar. Esto denota la necesidad de estudiar de manera conjunta el impacto de los tóxicos en varias especies de diferentes niveles tróficos y de organización en una misma especie. Se han estudiado por más de dos años los efectos de los metales pesados (MP), hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), compuestos fenólicos (CF), compuestos disruptores endocrinos (CDE), plaguicidas organofosforados (PO), halometanos (HM) y las microcistinas (MC) presentes en los lagos de la 2ª Sección del Bosque de Chapultepec en el fitoplancton y en tres especies de peces nativos mediante técnicas estadísticas univariadas y multivariadas. Se demostró que el fitoplancton funciona como reservorio de tóxicos pero también sufre el efecto tóxico de MP y de HAP que provocó alteraciones en la productividad primaria y en otros eslabones de la red trófica. El fitoplancton contribuye también a la formación de sedimentos ricos en MP, HAP y MC. Estudios realizados en el laboratorio demostraron que los niveles de MP y de HAP presentes en la columna de agua de ambos lagos favorecen la proliferación de fitoplancton con predominio de cianobacterias pero los niveles de oxidación de sus biomoléculas impactan de manera especial a los peces

omnívoros que poseen mecanismos de adaptación más eficientes que los peces carnívoros. En contraste, en las especies carnívoras habitantes del lago más contaminado se observó que la respuesta pro-oxidante y antioxidante, el elemento de respuesta a metales, la disrupción endocrina y la activación de isoenzimas del CYP450 se debe a los daños producidos por MP, CF y HAP presentes en los sedimentos. La disrupción endocrina sucedió desde alteraciones el eje hipotálamo-pituitaria. En los peces carnívoros del lago menos contaminado se detectaron fenómenos de adaptación que reducen la actividad de las isoenzimas involucradas en la bioactivación de PO e incrementan su detoxificación estando inversamente relacionados con el envejecimiento de la acetil colinesterasa. Sin embargo, en estos especímenes los CDE activan de manera eficiente el elemento de respuesta a estrógenos hasta alcanzar la síntesis de proteínas en machos que son características de las hembras. Los HM se biotransformaron por isoenzimas del CYP450 como el CYP 2E1 y la isoforma theta de la glutatión s-transferasa causando estrés oxidativo. Las MC redujeron la actividad de la protein fosfatasa que es esencial para la producción de energía elemental para muchos procesos metabólicos. Estos hallazgos son un primer indicio de alteraciones de los flujos energéticos en los ecosistemas acuáticos por efecto de los tóxicos; sin embargo, es un verdadero desafío expresarlos en términos de intercambio energético.

Como citar este documento: Armando Vega López. (2013). Fluctuaciones estacionales de cianotoxinas y de tóxicos persistentes en los lagos de Chapultepec: repercusiones en la cadena trófica. IX Congreso Nacional de Toxicología. Nuevo Vallarta, Nayarit México. *Revista Bio Ciencias* 2(4) Supl 2: 31





Los compuestos orgánicos persistentes y su toxicidad en los ambientes costeros

Alfonso Vázquez Botello

Instituto de Ciencias del Mar y Limnología, Universidad Nacional Autónoma de México.
Correo electrónico: pomito69@gmail.com

Uno de los grupos de contaminantes que provoca mayor deterioro ambiental son los contaminantes orgánicos persistentes (COPs) debido a su permanencia durante largo tiempo en el ambiente, su carcinogenicidad y la producción de efectos negativos tanto en los diversos ecosistemas, como en la salud humana. Los plaguicidas organoclorados (POCs), los PCB's, las dioxinas y furanos forman parte de este grupo; son compuestos muy tóxicos, poco solubles en agua, resistentes a la degradación fotoquímica, biológica y química durante largo período, por lo que persisten en varios medios y pueden ser transportados grandes distancias a regiones, donde incluso nunca han sido utilizados. Al ser lipofílicos, tienden a acumularse en los tejidos grasos de los organismos, lo cual permite su bioacumulación y/o biomagnificación a lo largo de la

cadena alimenticia, involucrando una gama amplia de niveles tróficos, siendo una amenaza para los ecosistemas costeros y para el hombre. Varios de estos xenobióticos han sido considerados como disruptores endocrinos, alterando la reproducción de diversas especies y por ende el funcionamiento y el equilibrio ecológico. Los COP's están asociados a ecosistemas acuáticos y costeros, debido a sus propiedades hidrofóbicas y tendencia a acumularse en materia particulada suspendida y en los sedimentos, y estos últimos, son usualmente considerados como depósito temporal de dichos contaminantes. Debido a su complejidad y estabilidad química, el análisis de ellos lo efectúan muy pocos laboratorios en México, con lo cual su presencia al no ser determinada representa un alto riesgo para las zonas costeras del país.

Como citar este documento: Alfonso Vázquez Botello. (2013). Los compuestos orgánicos persistentes y su toxicidad en los ambientes costeros. IX Congreso Nacional de Toxicología. Nuevo Vallarta, Nayarit México. *Revista Bio Ciencias* 2(4) Supl 2: 32



Diez años del programa de monitoreo ambiental en la sonda de Campeche y sur del Golfo de México, para evaluar la salud y los efectos toxicológicos de las actividades antropogénicas en dos especies de peces bentónicos

Omar Zapata Pérez

Departamento de Recursos del Mar, Laboratorio de Ecotoxicología Acuática, CINVESTAV Unidad Mérida. Km 6 Antigua carretera a Progreso, A.P. 73, Cordemex, 97310, Mérida, Yuc., Méx. Tels: (999) 942-94-00 Fax: (999) 981-29-23.
correo electrónico: ozapata@mda.cinvestav.mx

Sin duda, que uno de los grandes retos de la sociedad científica está orientado a detectar los problemas de contaminación ambiental y sus efectos en los organismos. En un esfuerzo por diagnosticar la salud de los organismos acuáticos de la Sonda de Campeche y en el Sur del Golfo de México, iniciamos desde el año 2002, un

programa de monitoreo ambiental y estudios toxicológicos en dos especies de peces bentónicos de diferentes sitios del Golfo de México. Hasta la fecha se han colectado más de tres mil doscientos cincuenta hígados de bagres (*Ariopsis felis*) y lenguados (*Syacium gunteri*) y diferentes biomarcadores bioquímicos, moleculares e histológicos, han



sido analizados y comparados. Los resultados mostraron diferencias estadísticas significativas en la expresión el gen CYP1A, GST y VTG, así como, en la concentración de metabolitos de HAPs. Es importante mencionar que de forma general, la expresión de los genes CYP1A, GST, y VTG ha sido más alta en los peces colectados en las Lagunas de Mecoacán y Términos. Sorprendentemente, los

resultados del análisis histológico mostró que siete peces machos colectados en la Laguna de Términos, durante la temporada de lluvias, tuvieron serias anomalías en las gónadas, ya que estos peces mostraron tener al mismo tiempo en sus gónadas, células reproductivas de machos (espermatogonias) y de hembras (ovocitos) en un alto grado de proceso de vitelogénesis.

Como citar este documento: Omar Zapata Pérez. (2013). Diez años del programa de monitoreo ambiental en la sonda de Campeche y sur del Golfo de México, para evaluar la salud y los efectos toxicológicos de las actividades antropogénicas en dos especies de peces bentónicos. Nuevo Vallarta, Nayarit México. *Revista Bio Ciencias* 2(4) Supl 2: 32-33

