

# Trabajos Libres: Toxicología Molecular



## Modulación de la expresión de la paraoxonasa 1 (PON1) por plaguicidas en células de hepatocarcinoma humano (HepG2)

Ponce-Ruiz N.<sup>1</sup>, Ramírez-Chávez B.<sup>1</sup>, Rojas-García A.E.<sup>1</sup>, Bernal-Hernández Y.Y.<sup>1</sup>, Barrón-Vivanco B.S.<sup>1</sup>, Elizondo-Azuela G.<sup>2</sup>, Girón-Pérez M.I.<sup>1</sup>, Medina-Díaz I.M.

<sup>1</sup>Laboratorio de Contaminación y Toxicología Ambiental. Universidad Autónoma de Nayarit. C.P. 63000. Tepic, Nayarit, México. <sup>1</sup>Tel. +52 (311) 2118800 Ext. 8919, \*Correo electrónico: irmartha@hotmail.com <sup>2</sup>Departamento de Biología Celular. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN. México, D.F.

Los plaguicidas son sustancias que se destinan para el control de plagas. Los organofosforados (POFs) son los más utilizados en el mundo, debido a su alta eficiencia y baja persistencia ambiental. Durante su biotransformación, los POFs son bioactivados a sus metabolitos oxones, los cuales pueden ser hidrolizados por la enzima paraoxonasa 1 (PON1). Debido al importante papel de PON1 en la detoxificación de plaguicidas organofosforados. El objetivo del estudio fue evaluar el efecto del metil paratión (MP) y clorpirifos (CP) sobre la expresión del gen de *PON1* en células de hepatocarcinoma humano (HepG2). Cultivos celulares HepG2 se expusieron a diferentes concentraciones (2, 4, 6, 8  $\mu$ M) de MP y CP durante 24, 48 y 72 h. Se determinaron los niveles de expresión

(PCR-RT), actividad (aril esterasa) y proteína inmunoreactiva de PON1. Los resultados muestran que los tratamientos con MP y CP disminuyen la expresión, actividad y niveles de proteína de PON1. Se ha comprobado que el estrés oxidativo tiene un papel importante en la toxicidad de OP, lo cual resulta en un aumento de interleucinas inflamatorias y disminución en la actividad PON1. Con base en los resultados obtenidos, se evaluó el efecto del MP (8  $\mu$ M) y CP (6  $\mu$ M) durante 4, 8 y 12h sobre la expresión de IL6, IL1 $\beta$  y TNF $\alpha$ . Tanto el metil paratión como clorpirifos produjeron un aumento en la expresión de IL6, IL1 $\beta$  y TNF $\alpha$ , por lo que estos plaguicidas, podrían modular la expresión de *PON1* a través de un proceso que involucra la inducción de IL6, IL1 $\beta$  y TNF $\alpha$ .



**Cite this paper/Como citar este artículo:** Ponce-Ruiz N., Ramírez-Chávez B., Rojas-García A.E., Bernal-Hernández Y.Y., Barrón-Vivanco B.S., Elizondo-Azuela G., et al. (2016) Modulación de la expresión de la paraoxonasa 1 (PON1) por plaguicidas en células de hepatocarcinoma humano (HepG2). *Revista Bio Ciencias* 3(4)(Supl): 66. <http://editorial.uan.edu.mx/BIOCIENCIAS/article/view/223/212>



## Alteraciones en el ciclo celular por la exposición al plaguicida Temefos

Ramos-Espinosa P.A.<sup>1</sup>, Sordo-Cedeño M.<sup>1</sup>, Vázquez-Estrada G.<sup>1</sup>, Medina-Díaz IM<sup>2</sup>, Rojas-García A. E.<sup>2</sup>, Ostrosky-Wegman P<sup>1</sup>, Salazar-Martínez A.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Sede Circuito Escolar, Ciudad Universitaria, México D.F., C.P. 04510. Teléfono: 5622-3157. <sup>2</sup>Laboratorio de Contaminación y Toxicología Ambiental. Universidad Autónoma de Nayarit. Correo electrónico: [anamsm@biomedicas.unam.mx](mailto:anamsm@biomedicas.unam.mx)

Los plaguicidas son ampliamente utilizados para el control de enfermedades y plagas, siendo liberados al ambiente en muchas ocasiones sin que se conozca su verdadero efecto tóxico. Se ha sugerido que la población se encuentra continuamente expuesta a estos compuestos, ya sea ocupacionalmente (directa), o por su ingesta en los vegetales (indirecta). Temefos es un insecticida organofosforado utilizado como el larvicida de elección para controlar el vector transmisor del dengue. Si bien se tiene conocimiento de la baja toxicidad en exposiciones agudas en mamíferos, la información sobre su potencial tóxico es limitada, así como el de sus metabolitos en ex-

posiciones crónicas. El hígado es un órgano donde ocurren la mayor parte de las reacciones de biotransformación de los xenobióticos. En algunos casos los metabolitos pueden tener mayor toxicidad que el compuesto parental. El objetivo de este trabajo es evaluar el efecto del plaguicida temefos en la línea celular hepática HepG2, en exposiciones subcrónicas (48 y 72 h). Los resultados preliminares muestran que el Temefos a la concentración de 10  $\mu\text{M}$  no induce citotoxicidad (doble tinción con Anexina-V y 7AAD). En el ciclo celular se observó un arresto en la fase G2/M a las 48 h. Estos hallazgos sugieren que temefos puede alterar la proliferación celular.



**Cite this paper/Como citar este artículo:** Ramos-Espinosa P.A., Sordo-Cedeño M., Vázquez-Estrada G., Medina-Díaz IM, Rojas-García A. E., Ostrosky-Wegman P, et al. (2016) Alteraciones en el ciclo celular por la exposición al plaguicida Temefos. *Revista Bio Ciencias* 3(4)(Supl): 67. <http://editorial.uan.edu.mx/BIOCIENCIAS/article/view/223/212>



## **El Metamidofos induce estrés oxidativo en células mononucleares humanas: El papel protector de la PON1**

Ramírez-Vargas M.A.<sup>2</sup>, Rojas-García A.E.<sup>1</sup>, Huerta-Beristáin G.<sup>2</sup>, Moreno-Godínez M.E.<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Contaminación y Toxicología Ambiental, Universidad Autónoma de Nayarit, <sup>2</sup>Laboratorio de Toxicología y Salud Ambiental, Universidad Autónoma de Guerrero, <sup>3</sup>Unidad Académica de Ciencias Químico-Biológicas, Av. Lázaro Cárdenas s/n, Ciudad Universitaria Chilpancingo, Guerrero, México. C. P.39070. Tel. +52 (747)4725503, \*Correo electrónico: emoreno@hotmail.com

La inducción de estrés oxidativo (EO) se ha propuesto como un mecanismo por el cual los plaguicidas organofosforados (OP) ejercen su toxicidad. El Metamidofos (MET) es un OP, ampliamente utilizado en México, diversos estudios han demostrado que el grado de EO varía en función del tiempo y dosis de exposición, y por la actividad de enzimas detoxificantes, como la paraoxonasa 1 (PON1) enzima implicada en el metabolismo de los OP. El objetivo del presente trabajo fue determinar si el MET induce EO en células mononucleares humanas de sangre periférica (PBMCs) y si el geno-fenotipo de la PON1 pueden modificar el EO, para ello se utilizaron cultivos de PBMCs de individuos con diferentes variantes polimórficas (-108T/C, L55M, Q192R) y fenotipos de

PON1, los cultivos se expusieron a diferentes dosis del MET (0-80 mg/L) por 24 h. La citotoxicidad se evaluó por la retención de rojo neutro y MTT, el daño oxidativo por la determinación de especies reactivas del oxígeno (ROS) y por la cuantificación de malondialdehído (MDA). Los resultados muestran que el MET induce citotoxicidad a dosis  $\geq 40$  mg/L, mientras que a dosis de 3, 10 o 20 mg/L inducen el incremento en ROS y MDA. La adición de plasma autólogo con actividad de PON1 a los cultivos inhibe los efectos citotóxicos y de EO inducidos por el MET, sin que estos se modifique por las variantes en el geno-fenotipo estudiados. Lo cual sugiere que el MET puede inducir EO como un mecanismo de toxicidad y que la PON1 puede modificar dichos efectos.



**Cite this paper/Como citar este artículo:** Ramírez-Vargas M.A., Rojas-García A.E., Huerta-Beristáin G., Moreno-Godínez M.E. (2016) El Metamidofos induce estrés oxidativo en células mononucleares humanas: El papel protector de la PON1. *Revista Bio Ciencias* 3(4)(Supl): 68. <http://editorial.uan.edu.mx/BIOCIENCIAS/article/view/223/212>



## Metamidofos incrementa las especies reactivas de oxígeno e induce daño genotóxico en células MCF10A

Olea-Flores M.<sup>1</sup>, Parra-Rojas I.<sup>2</sup>, Calderón-Aranda E.S.<sup>3</sup>, Huerta-Beristain G.<sup>1</sup>  
Castañeda-Saucedo E.<sup>4</sup>, Moreno-Godínez M.E.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Toxicología y Salud Ambiental, Universidad Autónoma de Guerrero (UAGro). <sup>2</sup>Laboratorio de Obesidad y Diabetes, UAGro. <sup>3</sup>Laboratorio de Inmunotoxicología y Mecanismos Moleculares de Toxicidad, CINVESTAV. <sup>4</sup>Laboratorio de Biología Celular del Cáncer, UAGro. Tel. +52(747)1066764.

\*Correo electrónico: [emoreno20@hotmail.com](mailto:emoreno20@hotmail.com)

La FAO (2014) estima que en México 12 millones de mujeres viven en zonas rurales, de las cuales el 40% se dedica a la agricultura, quedando ocupacionalmente expuestas a plaguicidas de tipo organofosforado (OF). El Metamidofos (MET), es un OF, clasificado como un plaguicida altamente tóxico (IB). Un mecanismo por el cual los OP inducen daño al DNA es por la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) lo que puede generar daño a biomoléculas como el DNA. El objetivo de este trabajo fue evaluar si el metamidofos induce citotoxicidad, ge-

notoxicidad y ROS, en una línea celular de epitelio de glándula mamaria, no tumorigénicas (MCF10A). La citotoxicidad se evaluó mediante el método de MTT, los niveles de ROS se determinaron con una sonda fluorogénica (CellROX Green) y el daño genotóxico mediante el ensayo cometa alcalino. MET es capaz de disminuir en un 10 % la viabilidad celular de MCF10A a concentraciones de 10 a 500 mg/L. Así mismo, el MET incrementó los niveles de ROS y de daño al DNA comparados con el control basal a concentraciones de 10, 20, 40, 80 y 100mg/L de MET.



Cite this paper/Como citar este artículo: Olea-Flores M., Parra-Rojas I., Calderón-Aranda E.S., Huerta-Beristain G., Castañeda-Saucedo E., Moreno-Godínez M.E. (2016) Metamidofos incrementa las especies reactivas de oxígeno e induce daño genotóxico en células MCF10A. *Revista Bio Ciencias* 3(4)(Supl): 69. <http://editorial.uan.edu.mx/BIOCIENCIAS/article/view/223/212>



## Evaluación de las proteínas g-H2AX y p53 en células tratadas con el plaguicida Temefos

Vázquez-Estrada G.<sup>1</sup>, Sordo-Cedeño M.<sup>1</sup>, Ramos-Espinosa P.A.<sup>1</sup>, Medina-Díaz IM<sup>2</sup>,  
Rojas-García A. E.<sup>2</sup>, Ostrosky-Wegman P<sup>1</sup>, Salazar-Martínez A.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Sede Circuito Escolar, Ciudad Universitaria, México D.F., C.P. 04510. Teléfono: 5622-3157.

<sup>2</sup>Laboratorio de Contaminación y Toxicología Ambiental. Universidad Autónoma de Nayarit.  
Correo electrónico: [anamsm@biomedicas.unam.mx](mailto:anamsm@biomedicas.unam.mx)

Temefos es un plaguicida organofosforado, ampliamente utilizado para el control del mosquito *Aedes aegypti*, vector transmisor del dengue. Es recomendado por la OMS como el larvicida de elección. El objetivo de este estudio es evaluar proteínas asociadas al daño al DNA inducidas por el plaguicida temefos. La proteína H2AX, cuya fosforilación (g-H2AX) se encuentra directamente asociada a rupturas de doble cadena en el DNA y la proteína p53, asociada a diversos mecanismos de prevención y reparación del daño al DNA. Una línea celular de linfoblas-

tos transformados, se trató con 10 µM del plaguicida temefos durante 1.5, 3 y 24 horas. Posteriormente se analizó la inducción de la expresión de las proteínas g-H2AX y p53 por citometría de flujo. Los resultados preliminares muestran que aumenta g-H2AX en los tiempos cortos de exposición a temefos (1.5 h y 3 h) respecto al control (DMSO). Mientras que la proteína p53, aumenta a las 3 h de exposición. Estos resultados sugieren que temefos podría causar rupturas de doble cadena en el DNA, que posteriormente pueden ser reparadas.



**Cite this paper/Como citar este artículo:** Vázquez-Estrada G., Sordo-Cedeño M., Ramos-Espinosa P.A., Medina-Díaz IM, Rojas-García A. E., Ostrosky-Wegman P, *et al.* (2016) Evaluación de las proteínas g-H2AX y p53 en células tratadas con el plaguicida Temefos. *Revista Bio Ciencias* 3(4)(Supl): 70. <http://editorial.uan.edu.mx/BIOCIENCIAS/article/view/223/212>