



EL CADMIO COMO CONTAMINANTE REGULADOR DEL FENOTIPO TUMORAL: UN ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO

RAMÍREZ, IVONNEL,2,3. RUBIO, KARLA 1,2,4

1 LABORATORIO INTERNACIONAL EPIGEN, CONSEJO DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA DEL ESTADO DE PUEBLA (CONCYTEP).

2UNIVERSIDAD DE LA SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA.

3UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA DE PUEBLA.

ivonne.ramirez@upaep.edu.mx

4LABORATOIRE IMOPA, UNIVERSITÉ DE LORRAINE, CNRS, UMR73635, NANCY, FRANCE

INTRODUCCIÓN

Se estima que cada año ocurren cerca de 1.7 millones de muertes por neoplasias relacionadas con factores medioambientales [1]. En México, en el año 2020, ocurrieron alrededor de 90,222 muertes por cáncer y como principales factores de riesgo ambiental se encuentran, entre otros, el consumo de agua contaminada [2]. Particularmente, en el estado de Puebla se ha encontrado que las aguas tanto superficiales como subterráneas se encuentran altamente contaminadas con metales pesados como el cadmio [3-4]. El cadmio se ha descrito como un tóxico epigenético que puede promover el fenotipo tumoral mediante diferentes procesos moleculares.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se desconoce si la exposición a cadmio conlleva al desarrollo del fenotipo maligno mediante cambios en la estructura nucleolar o por la alteración de proteínas con propiedades *Liquid-Liquid Phase Separation (LLPS)*, importantes para mantener la topología y funcionalidad normal del núcleo celular.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál podría ser el efecto de la exposición a cadmio sobre la expresión de genes que mantienen la integridad subnuclear de las células humanas?

Objetivo general: Analizar los niveles de expresión de genes que codifican las proteínas LRRC23, HNRNPA1L2, FOXL2NB, RORA y CELF4 y describir la relación de su expresión alterada con las características fenotípicas de células humanas expuestas a cadmio.



MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática en la literatura para obtener dos firmas moleculares: (A) Nucleolus IDs, y (B) FUS-related IDs, con genes que codifican proteínas nucleolares y proteínas con propiedades LLPS respectivamente. Su localización y propiedades se validaron en *The Human Protein Atlas* y en *PhaSepDB*. Los niveles de expresión fueron obtenidos de dos bases de datos de secuenciación públicos (GSE134127 y EGAS00001000610) y se visualizaron mediante *heatmaps* e histogramas para líneas celulares tumorales de hígado ($n = 15$) y de mama ($n = 34$). Se evaluó la relación de expresión de ambos clústeres mediante análisis de correlación de *Pearson*. Los cambios de expresión significativos (prueba *t-student*) de células de cáncer de mama tratadas con cadmio contra las células control se observaron mediante un *volcano plot*. Se seleccionaron IDs de interés para realizar gráficos de supervivencia con *KM-Plotter* y determinar la probabilidad de supervivencia global de pacientes con cáncer de mama e hígado asociada a las firmas moleculares.

ASPECTOS BIOÉTICOS

No aplica.

RESULTADOS

En total se analizaron 66 IDs (42 en clúster A y 24 en clúster B). Se encontró una correlación significativa en la co-expresión de ambos clústeres en líneas celulares de cáncer de hígado ($r = 0.9$; $p < 0.0001$) y de mama ($r = 0.8$; $p < 0.0001$). Las células tratadas con cadmio mostraron una disminución en la expresión del 65% de los genes analizados (36/55) con respecto al control. Se delimitó una firma de 5 genes para evaluar su valor pronóstico, y se encontró que su expresión reducida se asocia con una baja supervivencia de pacientes con cáncer de mama (HR = 0.63; $p < 0.0001$) e hígado (HR = 0.64; $p = 0.012$).

Conclusión: La exposición a cadmio disminuye la expresión de genes que codifican para proteínas que mantienen la organización nuclear normal, su disminución se asocia con peor supervivencia. Por lo anterior, el cadmio podría ser un agente causal de la tumorigénesis.

Palabras clave: LLPS, núcleo, tóxico epigenético



REFERENCIAS

- [1] Organización mundial de la salud. [Who.int](https://www.who.int/). Comunicados de prensa. [Online]. [Consultado 21 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/>
- [2] Cancer today. [iarc.fr](https://gco.iarc.fr/today/). [Online]. [Consultado 21 de abril de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/> [3] Morales, G. S., Rodríguez, E. P., Shruti, V. C., Jonathan, M. P., Martínez, T. E. (2017). Metal concentrations in aquatic environments of Puebla River basin, Mexico: natural and industrial influences. *Environ Sci Pollut Res Int*, 24
- (3) doi:10.1007/s11356-016-8004-3. [4] Hernandez, A. G., Martinez, T. E., Rodriguez, E. P., Mendoza, P. J., Tabla, H. J., Escobedo, U. D., et al. (2019). Detection, provenance and associated environmental risks of water quality pollutants during anomaly events in River Atoyac, Central Mexico: A real-time monitoring approach. *Sci Total Environ*. 669:1019–32. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.0138.