

APOPTOSIS EN LINFOCITOS INDUCIDA POR ARSÉNICO A TRAVÉS DE LA ACTIVACIÓN DE LCK Y FYN

Soto-Peña GA, y [Vega L.](#)

Sección Externa de Toxicología, CINVESTAV. Av. IPN 2508, Col. San Pedro Zacatenco, México D. F., 07360. Tel. 50613800 ext. 5472. lvega@cinvestav.mx

El arsénico (As) es un importante contaminante ambiental y un carcinógeno en humanos que puede producir inhibición o proliferación celular de manera dosis-dependiente (Gonsebatt *et al.*, 1992). Se ha reportado que el As tiene la capacidad tanto de activar como de inhibir una gran variedad de señales relacionadas con el crecimiento, la diferenciación y la apoptosis celular (Dong *et al.*, 2002). Ya se ha demostrado que la exposición a As produce alteraciones sobre la respuesta inmune humoral dependiente de células T y la respuesta inmune celular tanto *in vitro* como *in vivo* (Vega *et al.*, 2004; Soto-Peña *et al.*, 2006). La exposición a As altera la producción de IL-2 y la expresión de su receptor (Vega *et al.*, 1999). Debido a que la vía de señalización del complejo CD3/TCR juega un papel crítico en la regulación de las señales de activación de los linfocitos, decidimos estudiar el efecto del As sobre 2 cinasas implicadas en la vía de activación en linfocitos (lck y fyn) (Mustelin T y Tasken K 2003).

Se utilizaron células mononucleadas de bazo de ratón C57BL6N/129sv expuestas *in vitro* a 10 μM de NaAsO_2 y estimuladas con anti-CD3/CD28. En estas células se evaluó la fosforilación de lck y fyn, la viabilidad, la necrosis y la apoptosis inducida por el As a diferentes tiempos.

Encontramos que el tratamiento con As en linfocitos de bazo de ratón produjo un incremento en la proporción de células necróticas a partir de 30 min de tratamiento, con o sin estímulo mitogénico. Esta necrosis aumenta de manera tiempo-dependiente hasta las 72 h y es mayor en células estimuladas que en células en fase G_0 . A partir de las 12 h de tratamiento se observa un aumento significativo en el número de células apoptóticas que sobrepasa la inducción de necrosis a las 24 h. En estas células se observó que la fosforilación de lck y fyn aumenta a partir de 60 min de tratamiento con As en linfocitos en fase G_0 , y a partir de 5 min de tratamiento con As en linfocitos estimulados con anti-CD3/CD28. Este aumento en la fosforilación de lck y fyn se mantiene hasta las 72 h de tratamiento y está directamente relacionado con la inducción de apoptosis. Nuestros resultados sugieren que la exposición a NaAsO_2 en células mononucleadas de bazo de ratón puede afectar el proceso de activación de los linfocitos T mediante el aumento en el estado fosforilado de lck y fyn, produciendo apoptosis celular o anergia de los linfocitos, ya que se ha establecido que el nivel basal de fosforilación de lck y fyn se relaciona con ambos procesos, tanto apoptosis como anergia celular en linfocitos (Yu *et al.*, 2004; Thomas *et al.*, 2003). Este proyecto recibió financiamiento de CONACYT (48787-M).