

Avance y Perspectiva

Revista de divulgación del CINVESTAV

Impacto en la expresión de genes relacionados con el efecto Warburg ante la exposición a un contaminante en la tilapia

Karina Galache · Sunday, October 29th, 2023

Categorías: Ciencias Naturales y de la Salud, Zona Abierta

En años recientes, uno de los principales problemas de los ecosistemas acuáticos es la contaminación por agentes xenobióticos, nombre que se le da a todos aquellos compuestos ajenos o extraños a los componentes normales en el organismo de los seres vivos. Por lo general son plaguicidas, metales, compuestos farmacéuticos, entre otros. Normalmente son productos de actividades antropogénicas como la urbanización y la industrialización alrededor del mundo también pueden surgir de forma natural, como los hidrocarburos. Tan solo en 2020 se reportó la existencia de 300,000 productos químicos disponibles comercialmente, los cuales pueden estar presentes en el medio ambiente (Figura 1).



Figura 1. La contaminación generalizada por agentes xenobióticos es un grave peligro para los ecosistemas acuáticos. Fuente: www.shutterstock.com

La problemática que generan los xenobióticos en el medio ambiente, está en función de su cantidad (concentración) y del tiempo de permanencia en el ambiente. Los sistemas más afectados son los acuáticos. En ellos, las principales fuentes de entrada son las descargas de efluentes industriales y urbanos que contienen gran cantidad de contaminantes orgánicos persistentes, de amplia movilidad ambiental y con características tóxicas, como por ejemplo el Benzo[a]pireno (B[a]P) (Figura 2).



Figura 2. Estructura orgánica del benzo[a]pireno. Fuente: Adaptado de Kasala et al., 2015.

El B[a]P pertenece a un grupo de sustancias químicas que se forman durante la incineración incompleta de carbón, petróleo, gas, madera, basura y otras sustancias orgánicas, como el tabaco al fumar y la carne asada al carbón. Es decir, las actividades humanas ordinarias pueden producir cantidades relevantes de B[a]P (Figura 3).



Figura 3. Actividades como asar pollo o pescado producen B[a]P. Fuente: www.theguardian.com/lifeandstyle., 2017.

La presencia del B[a]P en los organismos acuáticos es de gran preocupación debido a que posee efectos carcinogénicos, mutagénicos, teratogénicos y genotóxicos. Este hidrocarburo tiene características fisicoquímicas que permiten que se absorban por la piel y las mucosas, así como por

casi todos los órganos internos (por ejemplo, hígado y órganos reproductores), principalmente en aquellos órganos ricos en lípidos. El B[a]P también se asocia con la generación de aductos (complejo formado por la unión de un compuesto químico y una molécula biológica) en el ADN, lo que puede ocasionar daños importantes en la macromolécula. El B[a]P es considerado un compuesto modelo entre los contaminantes, debido a que genera los mismos efectos nocivos en animales y humanos.

Los sistemas acuáticos y el B[a]P

En los ecosistemas acuáticos, este compuesto puede adsorberse en partículas y acumularse por largos periodos en los sedimentos y aguas superficiales, permitiendo que los organismos acuáticos puedan entrar en contacto con él. En peces, la exposición con B[a]P puede llegar a provocar un impacto negativo en su desarrollo y reproducción, ocasionando anomalías morfológicas como falta de pigmento corporal, cifosis y ausencia de ojos en alevines, disfunción de la formación ósea, daño hepático, alteraciones en el sistema inmune, entre otros (Figura 4).



Figura 4. La exposición con B[a]P conlleva consecuencias negativas en el desarrollo de los peces, como la cifosis. Fuente: Zinani *et al.*, 2021.

El efecto Warburg y el contaminante B[a]P

Estudios recientes en otras especies, señalan que la exposición a B[a]P desencadena un fenómeno similar al *efecto Warburg*. El efecto Warburg es un sello distintivo de las células del cáncer que se caracteriza por una alteración en el metabolismo celular que provoca un aumento significativo de la captación de glucosa para la producción de energía en forma de ATP, a través de la vía fermentativa aún en presencia de oxígeno, y teniendo como consecuencia la generación de grandes cantidades de lactato en el medio celular. La fermentación es una vía poco eficiente en la producción de energía que las células emplean sólo en ausencia de oxígeno, pero durante el efecto Warburg las células cancerosas prefieren usar la fermentación como fuente de energía, incluso cuando cuentan con la presencia de oxígeno, en vez de una vía mitocondrial más eficiente como la fosforilación oxidativa, la cual es el proceso metabólico que emplean las células sanas en donde la energía es liberada por la oxidación de nutrientes para producir ATP (Figura 5).



Figura 5. Comparación de la producción de ATP entre una célula normal y una célula cancerosa. Fuente: Devic., 2016.

Algunas publicaciones han explorado los efectos negativos del B[a]P en peces, pero los estudios en especies de importancia ecológica y comercial desconocen los efectos de este contaminante en el metabolismo en especies de agua dulce como la Tilapia del Nilo.

Estudiar mecanismos metabólicos asociados con la carcinogenicidad de B[a]P en especies de interés comercial, es importante para conocer los efectos nocivos de este contaminante y las implicaciones que tienen dentro del metabolismo y la salud de estos organismos. Analizar sus efectos a nivel molecular, como los cambios en la expresión génica, permite observar como con una lupa, lo que ocurre a un nivel bajo de organización biológica. Este tipo de estudios puede

proporcionar información sobre las posibles consecuencias en la salud de los organismos (Figura 6), a través de la medición del incremento o la disminución de la expresión de los genes en un organismo ante un evento determinado. Estos cambios pueden tener consecuencias negativas en los organismos. La observación de las variaciones de magnitud en la expresión de los genes puede ayudar a identificar respuestas tempranas, ligadas a cambios metabólicos asociados con el desarrollo de cáncer en peces e indentificar posibles factores de riesgo humano por consumo de especies contaminadas.



Figura 6. Representación de *Oreochromis niloticus* y la detección de respuestas tempranas de los cambios en la magnitud de los genes. Fuente: Adaptado de CONAPESCA., 2017.

Tilapia del Nilo: pez de importancia comercial

Oreochromis niloticus (*O. niloticus*) conocida como tilapia del Nilo es una de las principales especies producidas en granjas acuícolas en México y una de las de mayor popularidad, con un consumo per cápita de 1.5 kg anuales (Figura 6). Este pez tropical ha demostrado ser una especie factible para estudios ecotoxicológicos debido a que posee las siguientes características: la tasa de crecimiento es elevada, la reproducción en cautiverio es sencilla, posee una gran resistencia a enfermedades y prácticas de manejo, y puede metabolizar eficientemente compuestos tóxicos.

A pesar de que el B[a]P es un contaminante ampliamente estudiado, se conoce poco sobre su impacto en el metabolismo y su asociación con el efecto Warburg en peces de importancia comercial. Esto es de suma relevancia para entender los mecanismos de acción del B[a]P en rutas bioquímicas claves como la glicólisis y su asociación con el cáncer.

Análisis de los efectos del B[a]P a nivel molecular

En este reporte se presenta la identificación y selección de genes de una base de datos de un estudio transcriptómico previo realizado en tilapias adultas macho donde los peces se trataron con repetidas inyecciones intraperitoneales (*i.p.*) de una dosis de 3mg/kg de B[a]P durante un periodo de exposición subcrónico (Collí-Dulá y colaboradores, 2018). Las muestras de hígado fueron colectadas a los 2, 8, 26 y 56 días de exposición. En el estudio mencionado, se realizó un análisis bioinformático para identificar cambios en la expresión de cientos o miles de genes involucrados en el metabolismo energético a los 26 días de exposición, con el objetivo de identificar respuestas tempranas, ligadas a efectos metabólicos asociados con el desarrollo de carcinogénesis en organismos de gran importancia como *O. niloticus*.

Los genes seleccionados de la base de datos fueron: hexosa 6 fosfato deshidrogenasa (*h6pd*), fosfofructoquinasa (*pfkm*), fructosa-1,6-bisfosfatasa 1 (*fbp1*), lactato deshidrogenasa B (*ldhb*) y succinato deshidrogenasa B (*sdhb*) (Tabla 1). A continuación brevemente explicamos la importancia de estos genes.

Tabla 1. Genes seleccionados y su participación en las vías bioquímicas en donde se ha reportado que están involucrados.

❌ Fuente: Adaptado de Prince *et al.*, 2017.

❌

Fuente: Blog Biomodel., 2004.

❌

Adaptado de Blog Bioquímica., 2015

❌ Adaptado de Zhao *et al.*, 2020.

❌

Adaptado de Moosavi *et al.*, 2020.

Hexosa 6 fosfato deshidrogenasa (*h6pd*)

Es un gen que interviene en la vía de las pentosas fosfato (PPP) y se encarga de mantener el equilibrio redox de la relación NADP⁺/NADPH en el lumen del retículo endoplásmico (RE), así como mantener el balance en reacciones fundamentales para obtener una función celular normal.

Fosfofructoquinasa (*pfkm*)

Es importante en la vía de la glucosa debido a que está involucrado en la descomposición del glucógeno para proporcionar energía a las células musculares, llevando a cabo la fosforilación de la fructosa 6-fosfato en fructosa 1-6 bisfosfato.

Fructosa-1,6-bisfosfatasa 1 (*fbp1*)

Es una enzima clave en la vía de la gluconeogénesis, importante para mantener la homeostasis de la glucosa en las células, pues cataliza la escisión de fructosa 1-6 bisfosfato en fructosa-6-fosfato y fósforo inorgánico.

Lactato deshidrogenasa B (*ldhb*)

Participa en el ciclo del ácido láctico o ciclo de cori y se encarga de catalizar la conversión de lactato a piruvato con la reducción de NAD⁺ a NADH y viceversa.

Succinato deshidrogenasa B (*sdhb*)

Es clave en el ciclo de Krebs ya que codifica una de las 4 subunidades de la enzima SDH encargada de la oxidación del succinato y el acoplamiento de electrones a la ubiquinona en la cadena respiratoria.

Este estudio muestra que una concentración de B[a]P (3 mg/kg) en el medio ambiente durante un periodo de exposición subcrónico, puede propiciar cambios en la magnitud de cinco genes del metabolismo energético (*h6pd*, *pfkm*, *sdhb*, *ldhb* y *fbp1*) involucrados con el efecto Warburg en organismos de importancia económica en acuicultura, lo que puede indicar el desarrollo de células tumorales y efectos adversos en el organismo de esta especie.

Perspectivas

Aunque los resultados bioinformáticos demuestran que el B[a]P es capaz de causar desregulaciones en genes del metabolismo energético a los 26 días, que pueden estar asociadas con el efecto Warburg, es necesario evaluar los cambios de la expresión de estos genes durante diferentes tiempos de la exposición subcrónica mediante PCR en tiempo real (qPCR), así como realizar estudios a otros niveles de organización, por ejemplo: proteómico, metabolómico e histológico para confirmar cambios asociados con la carcinogénesis en los tejidos. ¿Qué efectos puede tener el B[a]P en exposiciones crónicas en el metabolismo en especies de importancia económica? ¿Qué

compuestos (metabolitos) son generados y cómo pueden asociarse con genes involucrados en el efecto Warburg y el metabolismo energético? ¿Qué repercusión pueden tener estos cambios en la magnitud de genes y del metabolismo en especies de importancia comercial y su asociación con salud humana? Estos planteamientos y sus respuestas futuras quizá proporcionen a las comunidades científica y en general, información importante para entender los efectos del B[a]P sobre el metabolismo energético en organismos acuáticos y su asociación con los procesos de carcinogenicidad de compuesto en *O. niloticus*, información relevante en investigaciones direccionadas al diagnóstico y tratamiento del cáncer en el ser humano, así como de contrarrestar la acción de éstos.

Referencias

Bustamante Amendaño Diana & May Mex Darling N, 2021. Tesis “Análisis de la expresión de genes del metabolismo energético asociados al efecto Warburg en respuesta a una exposición subcrónica de benzo[a]pireno en *Oreochromis niloticus*”.

Colli-Dula RC, Fang X, Moraga-Amador D, Albornoz-Abud N, Zamora-Bustillos R, Conesa A, Zapata-Perez O, Moreno D, Hernandez-Nuñez E. Transcriptome analysis reveals novel insights into the response of low-dose benzo(a)pyrene exposure in male tilapia. *Aquat Toxicol.* 2018 Aug;201:162-173. doi: 10.1016/j.aquatox.2018.06.005. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29913432.

Wu W, Zhao S. Metabolic changes in cancer: beyond the Warburg effect. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2013 Jan;45(1):18-26. doi: 10.1093/abbs/gms104. PMID: 23257292.

This entry was posted on Sunday, October 29th, 2023 at 8:18 pm and is filed under [Ciencias Naturales y de la Salud, Zona Abierta](#)

You can follow any responses to this entry through the [Comments \(RSS\)](#) feed. Both comments and pings are currently closed.