

Efectos carcinogénicos de los complejos de iones metálicos.

C. Barastegui Almagro.

Departamento de Anatomía Humana. Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona. C/. Casanova, 143. Barcelona-36

Abstract.

Carcinogenetic effects of metallic ion complexes.

The different stages of genetic information (DNA replication, RNA synthesis and protein synthesis), require metallic ions in each process. Metallic ion are essential for various aspects of genetic regulation. Nevertheless, variations in their concentrations can produce errors in this regulation, not only in DNA and RNA synthesis, but also in protein synthesis.

Although general mechanisms which explain the carcinogenetic activity do not appear to exist, a whole series of explanations have been suggested at cellular and sub-cellular level. Studies seem to concentrate on the molecular changes in the DNA structure by the metals.

In this paper a whole series of studies are discussed. These studies are being carried out by the Human Anatomy Department of the Faculty of Medicine in Barcelona, in relation to the kinetics and mechanism of action of certain metal complexes of Cobalt^{III} ion.

Introduction.

La información genética que utiliza un organismo vivo para su crecimiento y reproducción está contenida primordialmente en las moléculas del DNA de la cromatina nuclear (WATSON, J.D, 1974).

Precisamente, la secuencia de bases nitrogenadas en los ácidos nucleicos se traduce en una secuencia de aminoácidos, esto es, en una **proteína**. Las diferentes etapas de la información genética (replicación del DNA, síntesis del RNA y síntesis proteica) requieren iones metálicos en cada uno de los procesos.

Aunque no parecen existir mecanismos generales que expliquen la actividad carcinogénica de los compuestos metálicos, se ha sugerido toda una serie de aproximaciones a nivel celular y subcelular. Estudios recientes parecen centrarse en los cambios moleculares producidos por los metales sobre la estructura del DNA.

De modo esquemático, podemos decir que la **síntesis de DNA** (proceso de replicación) precisa de iones metálicos que juegan un papel importante en la acción de las diferentes enzimas implicadas en el proceso. Así, la DNA-polimerasa lleva incorporada Zn^{++} y precisa de cationes divalentes tales como Mg^{++} , Mn^{++} y Co^{++} . El Mn^{++} parece ser que actúa sobre los lugares de elongación de la enzima. Las propiedades de la enzima con iones Co y Zn parecen ser similares (ROBERTS, J, J y PASCOE, J. M., 1972).

En la **síntesis proteica** se requiere asimismo de la participación de iones metálicos, que son necesarios para asegurar la correcta incorporación de aminoácidos para formar proteínas.

Como puede verse, los iones metálicos son esenciales en varios aspectos en la regulación genética. Sin embargo, variaciones en su concentración pueden llegar a producir errores en esta regulación no sólo en la síntesis de DNA y RNA, sino también en la síntesis proteica.

En este sentido, existe la hipótesis de que los iones metálicos pueden producir cáncer debido a que inducen **mutaciones genéticas**. Ello sería debido a las interacciones entre los iones metálicos y las macromoléculas celulares, especialmente con el DNA.

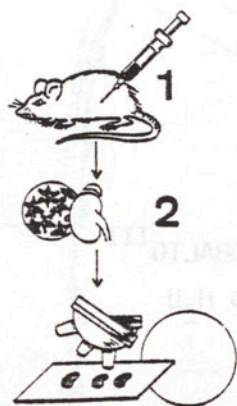
Material y Método.

Las sustancias de síntesis de que se dispone son compuestos de coordinación tetraminados de ión Cobalto^{III}, alguno de los cuales posee isomería óptica con estructura cis-octaédrica. (*)

Como características principales de estos productos cabría resaltar:-

- Su carácter excepcionalmente no iónico en solución acuosa, comprobable mediante medidas de conductibilidad. Ello prevee su fácil difusión a través de membranas.
- Su capacidad de transformación, mediante reacciones de anionización, de las especies "diaquo" en otras con otro anión como ligando; por ejemplo: fosfato.

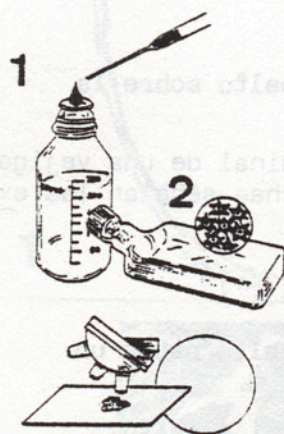
(*) Estos productos han sido sintetizados en el Departamento de Química Inorgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de Barcelona. Tesis Doctoral Dr. Juan García González. 1977



EXPERIMENTACION "IN VIVO".

Se ha realizado en diferentes cepas de rata: Sprague-Dawley y ratas hibridos (BNxWAG) a las que se inyectó una dosis 0.01 mg/ml en solución oleosa del producto en la vejiga urinaria y a nivel submucoso (1).

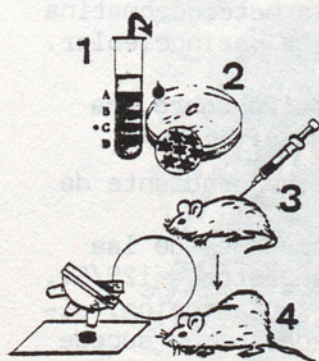
Al cabo de 30 días se sacrificó el animal y se fijaron las muestras de vejiga urinaria, que fueron luego sometidas a una reacción específica a base de sulfuro de plata para detectar, en forma de precipitado, el ión metálico del complejo (2) (reacción de TIMM.)



EXPERIMENTACION "IN VITRO"

Cultivos celulares de línea continua de células HeLa se incubaron durante 60 minutos con 0.1 mg/ml, con objeto de estudiar la cinética del producto a través de membranas y su distribución por los distintos compartimentos celulares.

Igualmente es este caso el material fijado fue sometido a la reacción del sulfuro de plata para detectar los precipitados.



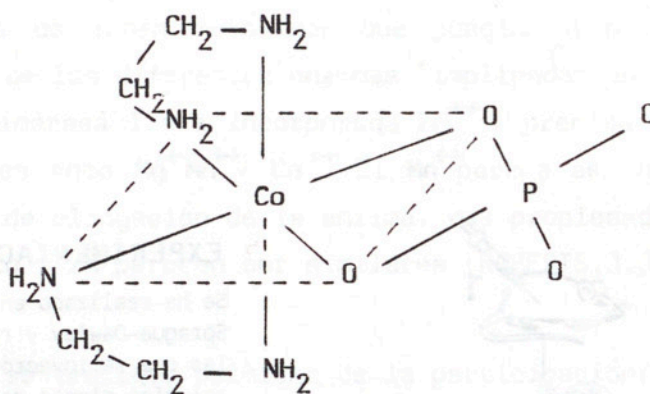
EXPERIMENTACION "IN VITRO" & "IN VIVO"

La separación de la fracción C de "cuerpos embrioides" de teratocarcinoma, mediante gradientes de Ficoll, nos permite aislar células con una alta capacidad de diferenciación.(1)

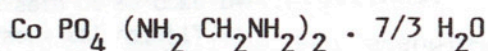
Esta fracción ha sido mantenida en cultivo durante unas 4 horas y en contacto con una concentración del producto de 0.1 mg/ml en la incubación. (2) Para luego se inyecta da subcutáneamente en el animal (3) hasta desarrollar un tumor.

FIGURA 1

El producto ensayado en estos estudios presenta la siguiente configuración química:



FOSFATO de bis-ETILENDIAMIN COBALTO^{III}



La Metodología queda expuesta en la Figura 1.

Resultados.

- **Acción experimental de los complejos de Cobalto sobre la vejiga urinaria de rata. FIGURA 2**

- 1.- Aspecto general de una sección longitudinal de una vejiga inyectada, al cabo de 30 días. Las flechas señalan las ex crecencias tumorales.
- 2.- Célula atípica de la mucosa urinaria.
- 3.- Visión general de una formación tumoral (*)

- **Acción experimental de los complejos de Cobalto sobre un cultivo de células HeLa. FIGURA 3**

- 1.- Aspecto general de las células HeLa en el cultivo.
- 2.- Electromicrografía que muestra la cinética de distribución de los complejos de Co, al cabo de 1 hora de incubación. Es característica la distribución por la heterocromatina de la membrana nuclear y por la cromatina perinucleolar.

- **Acción experimental de los complejos de Cobalto sobre una población BS1 de células de Teratocarcinoma. FIGURA 4**

- 1.- Población BS1, aislada en la **banda C** de un gradiente de Ficoll, e incubada durante 4 horas con Co.
- 2.- Tumor obtenido tras la implantación suncutánea de las células EB BS1 post-incubación con Co en ratones 129/Sv. No se obtienen, pasados los 20 días de implantación, diferenciaciones celulares, al contrario de lo que sucede cuando las células se inyectan sin haber sido incubadas con el complejo metálico.

(*) Estos resultados han sido publicados en el Boletín de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad de Buenos Aires, Vol. 11, No. 1, 1977.



FIGURA 2

FIGURA 3

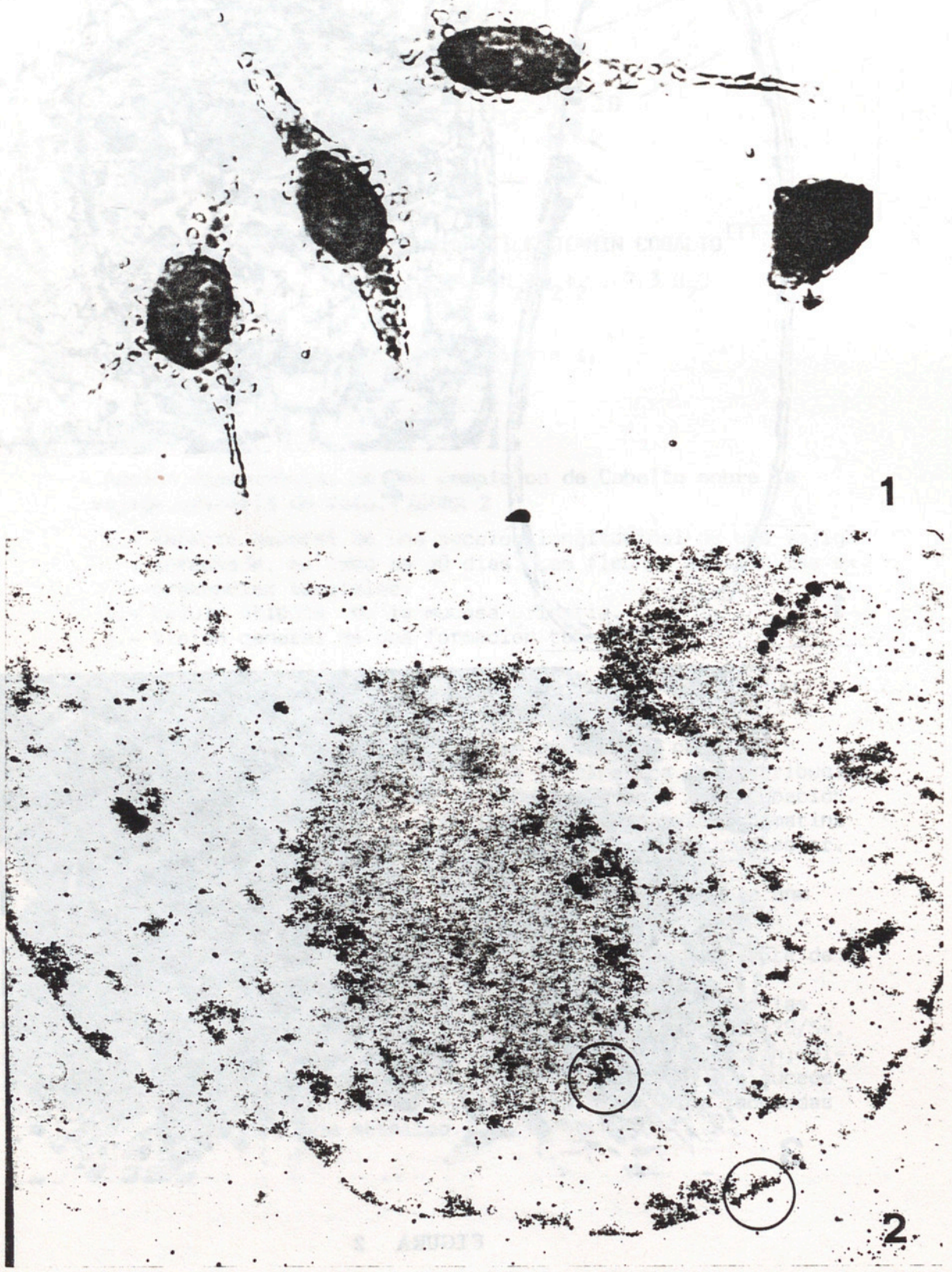
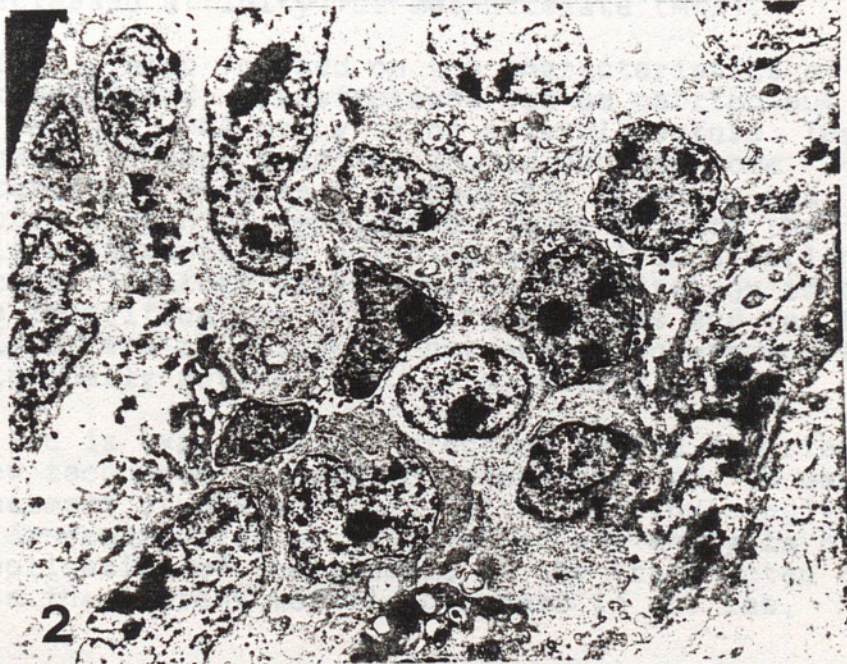
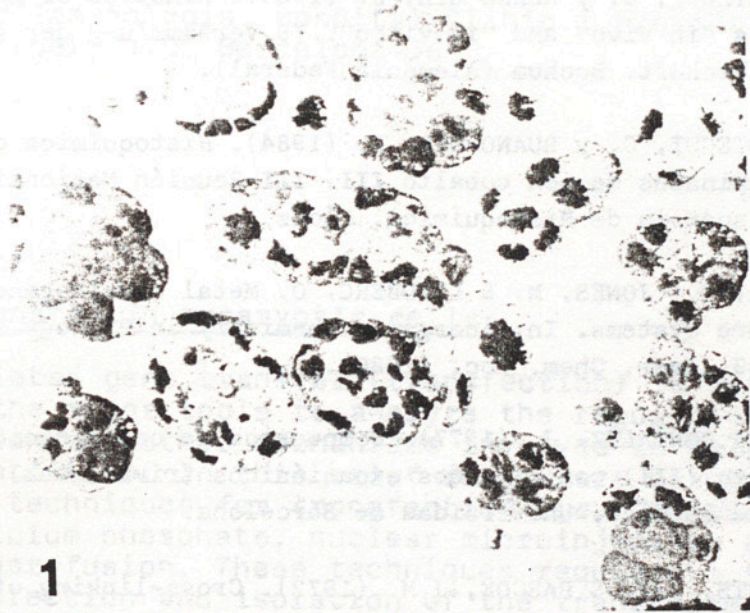


FIGURA 4



BIBLIOGRAFIA

BARASTEGUI, C.; MONZO, M. y RUANO-GIL, D. (1984). Effects of the cobalt complex on the differentiation of embryonal carcinoma cells. 79 Versammlung der Anatomische Gesellschaft, Bochum (Alemania Fed.)

BARASTEGUI, C. y RUANO-GIL, D. (1984). Kinetics of the cobalt complexes "in vivo" and "in vitro". 79 Versammlung der Anatomische Gesellschaft. Bochum (Alemania Federal).

BARASTEGUI, C. y RUANO-GIL, D. (1984). Histoquímica de complejos tetraminados de ion cobalto III. III Reunión Nacional de la Sociedad Española de Histoquímica. Cádiz.

COSTA, M.; JONES, M. & LINDBERG, O. Metal carcinogenesis in tissue culture systems. In: inorganic chemistry in Biology and Medicine. Cap. 3. Amer. Chem. Soc. (1980).

GARCIA GONZALEZ, J. (1977). Compuestos de coordinación aminados de cobalto (III) con ligandos oxoaniónicos trivalentes. Tesis. Facultad de Química. Universidad de Barcelona.

ROBERTS, J.J. & PASCOE, J.M. (1972). Cross-linking of complementary strands of DNA in mammalian cell by antitumor platinum compounds. Nature. 235.

WATSON, J.D. (1974). Biología molecular del gen. Fondo Educativo Interamericano. Mexico