

Respuesta inmunológica a la exposición al arsénico inorgánico



DOI: <http://dx.doi.org/10.23857/dc.v7i5.2254>

Ciencias de la Salud
Artículo de investigación

Respuesta inmunológica a la exposición al arsénico inorgánico

Immune response to exposure to inorganic arsenic

Resposta imune à exposição ao arsênico inorgânico

Gabriela Morales-Barba ^I
gmorales2@utmachala.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0003-1409-5111>

Adriana Lam-Vivanco ^{II}
alam@utmachala.edu.ec
<http://orcid.org/0000-0003-1779-7469>

Maricela Segura-Osorio ^{III}
msegura@utmachala.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-1431-2529>

Liliana Cortez-Suárez ^{IV}
lcortez@utmachala.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-7835-5819>

Fulvia Sánchez-Sisalima ^V
mechita_sanchez94@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2905-5393>

Correspondencia: gmorales2@utmachala.edu.ec

***Recibido:** 25 de julio 2021 ***Aceptado:** 30 de agosto de 2021 * **Publicado:** 13 de septiembre de 2021

- I. Bioquímica Farmacéutica. Universidad Técnica de Machala, Ecuador.
- II. Magíster en Bioquímica Clínica, Bioquímica Farmacéutica- Universidad Técnica de Machala, Ecuador.
- III. Magíster en Medicina Forense, Bioquímica Farmacéutica- Universidad Técnica de Machala, Ecuador.
- IV. Doctora en Bioquímica y Farmacia, Diplomado en Docencia Universitaria, Magister en Salud Pública, PHD Doctora en Educación- Universidad Técnica de Machala, Ecuador.
- V. Máster en Seguridad y Salud Ocupacional, Medico, Ecuador.

Respuesta inmunológica a la exposición al arsénico inorgánico

Resumen

El arsénico inorgánico (As) es un elemento con potencial cancerígeno y con efectos tóxicos generalizados con diversos mecanismos de acción. Es un metaloide pro-oxidante que forma complejos estables con residuos de tiol vecinales en varias proteínas y aumenta los niveles de oxígeno reactivo (ROS) en varios tipos de células, incluidos macrófagos y linfocitos. El presente trabajo de investigación tiene como objetivo evaluar los efectos nocivos de la exposición al arsénico, frente a la respuesta inmunitaria. La evidencia epidemiológica y experimental demuestra que este metaloide altera la actividad del sistema inmunológico tanto del innato como del adaptativo; además altera la diferenciación, activación o proliferación de macrófagos humanos, células dendríticas y linfocitos T. También contribuye a los efectos deletéreos sistémicos asociados con enfermedades crónicas exposición ambiental. En particular, la inmunosupresión inducida por arsénico, se vincula con algunas patologías como el cáncer de la piel y alteraciones en órganos, por ejemplo: hígado, riñón, vejiga o pulmones; así mismo puede favorecer el desarrollo de enfermedades infecciosas y cánceres. La desintoxicación de especies reactivas de oxígeno genera el metabolito oxidado glutatión disulfuro (GSSG), que se reduce a GSH por medio de la acción de la glutatión reductasa, cuya función es detoxificar compuestos electrofónicos capaces de unirse al ADN. El método investigativo empleado es un estudio descriptivo e inductivo mediante la recopilación de información de fuentes científica que aporten en el cumplimiento del objeto de estudio.

Palabras claves: Arsénico; glutatión; sistema inmunológico; células T; HACRE.

Abstract

Inorganic arsenic (As) is an element with carcinogenic potential and generalized toxic effects with various mechanisms of action. It is a pro-oxidant metalloid that forms stable complexes with neighboring thiol residues in various proteins and increases reactive oxygen (ROS) levels in various cell types, including macrophages and lymphocytes. The present research work aims to evaluate the harmful effects of exposure to arsenic, against the immune response. Epidemiological and experimental evidence shows that this metalloid alters the activity of both the innate and adaptive immune systems; it also alters the differentiation, activation or proliferation of human macrophages, dendritic cells and T lymphocytes. It also contributes to the systemic deleterious effects associated with chronic environmental exposure. In particular, arsenic-induced immunosuppression is

Respuesta inmunológica a la exposición al arsénico inorgánico

associated with some pathologies such as skin cancer and organ disorders, for example: liver, kidney, bladder or lungs; Likewise, it can favor the development of infectious diseases and cancers. The detoxification of reactive oxygen species generates the oxidized metabolite glutathione disulfide (GSSG), which is reduced to GSH through the action of glutathione reductase, whose function is to detoxify electrophilic compounds capable of binding DNA. The investigative method used is a descriptive and inductive study by collecting information from scientific sources that contribute to the fulfillment of the object of study.

Keywords: Arsenic; glutathione; immune system; T cells; DO.

Resumo

O arsênio inorgânico (As) é um elemento com potencial carcinogênico e efeitos tóxicos generalizados com diversos mecanismos de ação. É um metalóide pró-oxidante que forma complexos estáveis com resíduos tiol vizinhos em várias proteínas e aumenta os níveis de oxigênio reativo (ROS) em vários tipos de células, incluindo macrófagos e linfócitos. O presente trabalho de pesquisa tem como objetivo avaliar os efeitos deletérios da exposição ao arsênio, contra a resposta imune. Evidências epidemiológicas e experimentais mostram que esse metalóide altera a atividade dos sistemas imunológico inato e adaptativo; também altera a diferenciação, ativação ou proliferação de macrófagos humanos, células dendríticas e linfócitos T. Também contribui para os efeitos deletérios sistêmicos associados à exposição ambiental crônica. Em particular, a imunossupressão induzida por arsênio está associada a algumas patologias, como câncer de pele e distúrbios de órgãos, por exemplo: fígado, rim, bexiga ou pulmões; Da mesma forma, pode favorecer o desenvolvimento de doenças infecciosas e cânceres. A desintoxicação de espécies reativas de oxigênio gera o metabólito oxidado glutathione dissulfeto (GSSG), que é reduzido a GSH pela ação da glutathione reductase, cuja função é desintoxicar compostos eletrofílicos capazes de se ligar ao DNA. O método investigativo utilizado é um estudo descritivo e indutivo por meio da coleta de informações de fontes científicas que contribuem para a realização do objeto de estudo.

Palavras-chave: Arsênico; glutathione; Sistema imunológico; Células T; FAZ.

Introducción

El sistema inmunológico mantiene las defensas naturales del organismo, frente a agentes nocivos. La inmunotoxicología es el tratado de las interacciones entre los xenobióticos y el sistema inmunitario así como de las incidencias que pueden tener algunas patologías oportunistas. Entre los elementos metálicos más tóxicos se encuentran los metales pesados como el plomo (Pb), el mercurio (Hg) y los metaloides como el arsénico (As) (Argentina, 2011; Ferrer, 2003; Toxicología, 2001).

El As es un metaloide de color gris plateado, quebradizo y amorfo, se oxida fácilmente en contacto con el aire húmedo y está presente en varias actividades antropogénicas tales como la agricultura, la metalurgia, la ganadería, la medicina, entre otras. Por sus propiedades letales se ha recorrido a este con fines desafortunados como los de naturaleza suicidas u homicidas. En su forma inorgánica, es altamente tóxico, en elevadas concentraciones produce arsenicosis o hidroarsenicismo que dan lugar a diferentes afectaciones relacionadas con la respuesta del sistema inmunitario como problemas respiratorios, enfermedades cardiovasculares, y efectos cancerígenos. Por ello, la OMS considera al arsénico como una de las sustancias de mayor precaución cuando se trata de la salud pública; el límite permitido en agua de consumo humano es de 10 $\mu\text{g/l}$ (Organización Mundial de la Salud, 2018; Ramírez, 2013; Reyes et al., 2016).

El arsénico se puede absorber por vía digestiva, respiratoria e incluso por vía tópica. La vía oral es la principal ruta de ingreso del arsénico, especialmente por ingesta de agua o alimentos. Los compuestos absorbidos se almacena principalmente en el hígado, bazo, pulmón, piel y tejido nervioso. Su mecanismo de acción trata sobre la fijación a los grupos sulfhidrilo de las proteínas tisulares y la inhibición de diversos mecanismos enzimáticos, en particular la fosforilación oxidativa. Los compuestos arsenicales son altamente tóxicos, el arsénico se incorpora a las uñas, cabello y piel al unirse a los grupos sulfhidrilos de la queratina, siendo estos tomados como biomarcadores de intoxicación por arsénico. Particularmente en estado trivalente la arsina afecta a los hematíes al inhibir el glutatión lo que produce hemólisis, para atravesar la barrera hematoencefálica; asimismo atraviesa la barrera placentaria, lo que tiene como consecuencia recién nacidos de bajo peso, con malformaciones o toxicidad fetal (Choque Josec, 2019).

La toxicidad del arsénico depende de su forma química; su forma trivalente (iAs^{3+}) es altamente reactiva e interacciona con grupos tioles de proteínas y sus metabolitos metilados son altamente citotóxicos. El arsénico tiene dos etapas de metilación; la reducción y metilación oxidativa; utiliza

Respuesta inmunológica a la exposición al arsénico inorgánico

glutación (GSH) como reductor y S-adenosil metionina (SAM) como dador de grupos metilos. La falta de estos reduce su detoxificación (Conicet, 2018; Schwerdtle et al., 2003).

Desarrollo

Arsénico

Las especies inorgánicas del arsénico, por ejemplo el arsenito (AsIII) y el arseniato (AsV), son las más perjudiciales para el ser humano; estos se ven expuestos principalmente en aguas de consumo diario asociados a sedimentos y rocas volcánicas, suelos y refinerías de metales. El arsénico es considerado un agente cancerígeno que llega a producir tumores. La exposición prolongada del arsénico inorgánico presente en aguas de consumo y en la dieta (en altas concentraciones) produce patologías crónicas, por ejemplo el HACRE (hidroarsenismo crónico regional endémico), puede llegar a producir otros síntomas como problemas en la piel, conjuntivitis, bronquitis, pulmonía, parálisis, deterioro del sistema nervioso y sistema digestivo (Carreras y Bovi, 2018; Coral et al., 2019; Mendoza et al., 2017; Rodríguez et al., 2017).

El impacto que provocan los compuestos arsenicales sobre el transporte epitelial por medio de la membrana celular, especialmente el transporte de sodio, a través de mediaciones electrofisiológicas de corriente de corto circuito [CCC] y diferencia de potencial [DP] por medio del modelo de Ussing. Según este modelo, el sodio penetra a las células transportadoras por la membrana que transfiriere dichas células con el medio externo, por difusión pasiva y selectiva, a favor de un gradiente de electroquímico y después es transportado activamente por una ATPasa (NatK), situado en la membrana basolateral de esas células hacia el medio interno. Los resultados conseguidos indican que los compuestos inhibieron el transporte de sodio; el arsénico (III), fue el compuesto que produjo la perturbación más grande seguido del ácido monometilarsónico (MMA) y ácido dimetilarsinoso (DMA)(Rivera, 2007).

La acción de dichos compuestos arsenicales sobre el transporte de sodio no es rápida, es necesario alrededor de tres horas en obtener la inhibición máxima. Es irreversible el lavado exhaustivo de la dermis no conduce a la recuperación, probablemente gracias a la asociación del arsénico con los grupos sulfhidrilos de la dermis. La absorción de compuestos arsenicales es dependiente de la solubilidad de estos. Los compuestos de arsénico pentavalente son solubles en agua y se absorben inmediatamente por las membranas mucosas, mientras que los compuestos trivalentes se absorben

Respuesta inmunológica a la exposición al arsénico inorgánico

más rápidamente por la dermis a razón de su liposolubilidad. Por lo tanto, las velocidades de captación celular y los resultados de concentraciones en tejido son sustancialmente disminuidos por las formas pentavalentes de arsénico; las formas trivalentes tienen menor incidencia (Rivera, 2007).

Toxicidad del arsénico

La toxicidad del arsénico depende de su forma, estado de oxidación, estado físico, solubilidad en medio biológica, además de los componentes nutricionales. Las principales vías de ingreso del arsénico al organismo son por medio de la piel, inhalación e ingestión. El 90 % del ingreso del arsénico inorgánico se da por vía oral; debido a que la contaminación por arsénico se da principalmente a través de aguas contaminadas, este ocasiona perjuicios en varios órganos y sistemas corporales. El arsénico se adhiere a la célula debido a su liposolubilidad, lo que permite la absorción celular; además es absorbido por vía gastrointestinal en relación con la solubilidad en agua. Una vez que se llega a una exposición de arsénico inorgánico, este se procesa dentro del hígado, y se produce un cambio del arsénico pentavalente al trivalente por medio de la reducción y metilación a (MMA) y (DMA) (De la Rosa Hernández, 2018; Ferrer, 2003; Lam vivanco et al., 2020; Medina-Pizzali et al., 2018).

Inmunotoxicidad del arsénico

La respuesta inmunológica específica empieza una vez que una célula presentadora de antígeno profesional (APC) está en presencia de un antígeno (Ag), acto seguido este es fagocitado y procesado por degradación de proteínas y es mostrado en la membrana junto a una molécula del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Esta activación crea la diferenciación de las células T y estas paralelamente inician cascadas de respuestas celulares que culminan con la supresión del Ag. La exposición a iAs inhibe la respuesta proliferativa de los linfocitos y modifica el perfil de citocinas secretada en función del tipo de estímulo que se adapte a las células. También disminuye la cantidad de células T ayudadoras (CD4) relacionadas con las células T citotóxicas (CD8) en personas expuestas, lo que conlleva a la inmunosupresión general. Además, conduce la secreción de factores inflamatorios como el factor de estimulación de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) asociados al desarrollo de cáncer, lo que resulta en inmunodeficiencia (Canalis et al., 2021; Vega, 2009).

De esta manera, se identifica si una persona ha estado expuesta al arsénico. La presencia del arsénico puede dar lugar a la aparición de ciertos tipos de cáncer en órganos como: hígado, riñón, vejiga o

Respuesta inmunológica a la exposición al arsénico inorgánico

pulmones, ya que el arsénico, en el ámbito inmunológico, impide la respuesta proliferativa de las células mono nucleadas de sangre periférica y altera la secreción de citosinas de las células activadas en función del tipo de estímulo con que se encuentren mitogénico inespecífico (inmunidad celular) o antigénico específico (inmunidad humoral), dado que en primer lugar actúan las CD como células presentadoras de antígenos primarias que vinculan la inmunidad innata (causando inflamación) con la inmunidad adaptativa, quienes una vez activadas por agentes infecciosos o antígenos de células tumorales, las células dendríticas migran hacia los ganglios linfáticos periféricos donde activan las células T y promueven su polarización.

El arsénico estimula la inmunidad adaptativa celular por lo que reduce la proporción de células T ayudadoras (CD4) en relación con la cantidad de células T citotóxicas (CD8) [CD4/CD8], además modifica la vía de diferenciación de las células Th hacia el tipo Th1 y varía el estado de fosforilación de algunas proteínas directamente unidas al receptor de célula T (TCR), lo que conduce a alterar la cascada de transducción de señal dependiente del TCR e interfiere con las señales de activación de los linfocitos T, lo que los lleva hacia la apoptosis y, en última instancia, hacia la falta de una respuesta inmunitaria adecuada, ya que el metaloide altera la actividad del sistema inmunológico tanto innato como adaptativo. El arsénico altera la diferenciación, activación o proliferación de macrófagos humanos, células dendríticas y linfocitos T. La inmunotoxicidad por arsénico es el resultado de lesiones oxidativas intracelulares que han modulando la expresión génica basal o provocando daño en el ADN.

Los monocitos son los precursores fundamentales, tanto de macrófagos, en especial a lo largo de estados inflamatorios. Una funcionalidad primordial de macrófagos es engullir y digerir microbios, desperdicios celulares y células cancerosas por fagocitosis. En respuesta a una infección o mal tisular, los macrófagos secretan un espectro significativo de citocinas según con su ámbito local. La exposición crónica al arsénico afecta de manera significativa (Bellamri et al., 2018).

El trióxido (ATO) inhibe la diferenciación de los monocitos de sangre periférica humana. El arsénico en agua de consumo contaminada se relaciona con la expresión elevada de CD14 en monocitos, además de niveles plasmáticos aumentados de citocinas proinflamatorias, como el TNF, e IL-8. Se ha demostrado en estudios actuales que el arsénico altera las funcionalidades de la microglía, o sea los macrófagos residentes que se hallan en el sistema nervioso central. Las células dendríticas son células presentadoras de antígenos que relacionan la inmunidad innata con la inmunidad adaptativa.

Respuesta inmunológica a la exposición al arsénico inorgánico

En bajas concentraciones, el arsenito no inhibe la función de las CD maduras para activar la proliferación de células T humanas *in vitro*, aunque inhibe de manera significativa la secreción de *IL-12p70* e *IL-23*, interleucinas que mejoran la polarización de las células T, a concentraciones elevadas; el arsénico inhibe la diferenciación de CD mieloides al inducir necrosis de monocitos; y reduce la actividad fagocítica de las células dendríticas inmaduras (Bellamri et al., 2018).

Efectos del arsénico en las células inmunitarias

Macrófagos y células dendríticas (DC)C

Los macrófagos y las CD son fagocitos profesionales que controlan la inmunidad innata y regula la vigilancia inmunológica contra infecciones y cánceres. Los monocitos constituyen los principales precursores tanto de macrófagos como células dendríticas en desarrollo, especialmente durante estados inflamatorios. Los monocitos migran en tejidos donde se diferencian en fagocitos maduros. Una función principal de los macrófagos es engullir y digerir microbios, desechos celulares y células cancerosas por fagocitosis. En respuesta a una infección o daño tisular, los macrófagos secretan un gran espectro de citocinas de acuerdo con su entorno local (Bellamri et al., 2018).

La exposición crónica al arsénico altera significativamente la diferenciación *ex vivo* de los monocitos de sangre periférica en macrófagos maduros. Los macrófagos derivados de monocitos de individuos expuestos al arsénico con lesiones cutáneas exhiben una capacidad de adhesión celular reducida, F-actina (actina filamentosa), producción de óxido nítrico y actividad fagocítica (Bellamri et al., 2018).

La exposición de metaloides aumenta la secreción de las quimiocinas proinflamatorias CXCL2 y CCL18 y disminuye la expresión de varios marcadores de macrófagos, incluida la metaloproteinasas 7, 9 y 12. Además, los macrófagos exhiben una respuesta proinflamatoria mejorada a la endotoxina lipopolisacárido (LPS). La exposición prolongada al arsénico a través del agua potable contaminada también se correlaciona positivamente con una alta expresión de CD14 en monocitos y con niveles plasmáticos elevados de citocinas proinflamatorias, incluido TNF α , e IL-8 (Bellamri et al., 2018).

Se ha demostrado en estudios recientes que el arsénico altera las funciones de la microglía, que son los macrófagos residentes que se encuentran en el sistema nervioso central. Las células de Langherans, que son bastante similares a las CD dérmicas, se detectan específicamente en la piel en lesiones de individuos expuestos a la contaminación. Aunque el arsénico puede alterar claramente las células T inducidas por la activación DC, queda por determinar un efecto específico del metaloide sobre la presentación de antígenos por las CD demostrado (Dutta et al., 2015).

Respuesta inmunológica a la exposición al arsénico inorgánico

Linfocitos

Los linfocitos T y B median las respuestas celulares y humorales de la inmunidad adaptativa, respectivamente. La activación de los linfocitos T por las CD estimula su proliferación y diferenciación en varios subtipos de células T auxiliares CD4 + y células citotóxicas T CD8 +. Se ha demostrado en numerosos estudios que el arsénico altera notablemente tanto el número como función de los linfocitos T humanos. Específicamente, la exposición crónica al arsénico se correlaciona con disminución de los porcentajes de células T CD4 + de sangre periférica y de las proporciones CD4 / CD8 en niños y adultos y con una proliferación *ex-vivo* reducida de linfocitos T activados. La expresión de diversas citocinas proinflamatorias, factores de crecimiento y las quimiocinas se regulan positivamente en linfocitos sanguíneos no estimulados aislados de individuos expuestos al arsénico; sin embargo, la secreción *ex vivo* de *IL-2* de linfocitos activados con fitohemaglutinina o concanavalina-A se ha correlacionado con los niveles de arsénico en orina (Bellamri et al., 2018).

Los experimentos *in vitro* han confirmado que la baja y las concentraciones de arsenito no citotóxico reprimen significativamente tanto la proliferación como la *IL-2* secreción de células T humanas activadas. Además, el metaloide inhibe selectivamente la diferenciación de linfocitos T helper específicamente en reprimir la expresión de *IL-17*, una citoquina que aumenta las defensas antiinfecciosas, pero también promueve la inflamación en varias enfermedades autoinmunes. La inhibición *in vitro* de células T la proliferación depende del sexo, es decir, la inhibición es más potente en sangre periférica linfocitos aislados de hembras. En el útero, la exposición al arsénico también disminuye el porcentaje de células T CD4 + en la sangre del cordón umbilical y altera la función tímica en los recién nacidos. De hecho, estudios recientes llevados a cabo en modelos murinos mostraron que la exposición crónica al arsénico afecta la diferenciación de los precursores de células T reguladoras tímicas (Bellamri et al., 2018).

Exposición a dosis bajas de arsenito (<0.1 mL / L) en el agua potable durante 30 días aumenta la cantidad de CD4 + CD25 +. Los linfocitos B, o células B, median la inmunidad humoral al producir y secretar anticuerpos. A diferencia de las células T, el impacto del arsénico en las células B humanas sigue siendo completamente caracterizado. A bajas concentraciones (0,1 a 2 μ M), el arsenito no tiene ningún efecto o es moderado efectos sobre la respuesta *in vitro* de células formadoras de anticuerpos de inmunoglobulina M dependiente de CD40L de linfocitos B vírgenes en humanos, mientras que

Respuesta inmunológica a la exposición al arsénico inorgánico

esta concentración de arsenito reduce marcadamente la misma respuesta de las células B murinas (Bellamri et al., 2018).

Metodología

El presente estudio de investigación se basa en un análisis descriptivo e inductivo, se analizó el accionar del arsénico inorgánico, en el desarrollo de una intoxicación por el consumo de agua contaminada con arsénico inorgánico en cantidades no permisibles con el consecuente; desarrollo de una respuesta inmunológica, para lo cual se realizó la búsqueda mediante la recopilación de información de fuentes científico - bibliográficas.

Discusión

La exposición crónica del arsénico en agua potable contaminada se ha aliado de manera positiva con la metilación del ADN en las células mononucleares de la sangre periférica en adultos. Además, en varios estudios se han demostrado de forma notable que los niveles más elevados de metilación del ADN se miden en individuos con mayor exposición al arsénico. El crecimiento de la exposición al arsénico disminuye o “perfecciona” los niveles de metilación de diversos genes implicados en las funcionalidades celulares, como el metabolismo de los lípidos y la regulación del pH intracelular (Bellamri et al., 2018).

El arsénico en el agua de bebida ingresa al organismo por vía oral y su absorción depende de la liposolubilidad del compuesto. Los compuestos arsenicales pentavalentes, por ser más liposolubles, poseen una incidencia de penetración mayor en las membranas biológicas. El reparto es dependiente de la duración del proceso y del tipo de compuesto arsenical implicado; el arsénico se deposita en el hígado, corazón, pulmones, riñones y piel. Como resultado del elevado contenido sulfhídrico de la queratina, ya que los compuestos arsenicales trivalentes son reactivos sulfhídricos, se constatan elevadas concentraciones en pelos y uñas. El arsénico es biometilado en el hígado en metabolitos con menor toxicidad como los ácidos metilarsténico y dimetilarsténico. En su impacto a largo plazo predomina la acción antimitótica y la inhibición de la síntesis del ácido ribonucleico y del ácido desoxirribonucleico (Litter, 2010).

Olmos y Ridolfi (2018) refieren que la producción de especies reactivas de oxígeno por parte del arsénico, podría tratarse de un mecanismo directo de inducción de peroxidación lipídica por parte del

Respuesta inmunológica a la exposición al arsénico inorgánico

arsenito o sus intermediarios metabólicos, producto de la inhibición de la actividad de enzimas como la glutatión reductasa y la tiorredoxina reductasa; estas protegen a la célula contra el deterioro oxidativo o podrían generarse gracias a la estimulación de las enzimas nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADH o NADPH oxidasas).

Lo cual coincide con Benedí (2019), que indican que si se modifican las condiciones redox de la célula, se va a inducir un mal oxidativo en las biomoléculas, los lípidos o las proteínas. El organismo tiene diversas especies antioxidantes cuya funcionalidad es contrarrestar los radicales libres y neutralizar los oxidantes. El sistema antioxidante endógeno se apoya en antioxidantes enzimáticos como la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPx) o las tiorredoxinas (Trx), que son fundamentales en el mantenimiento de la homeostasis redox celular (Benedí, 2019; Jaramillo et al., 2006; Martinez, 2005).

Vega (2009), en su estudio sobre mecanismos moleculares que la actividad inmunotóxica del iAs, señala que este puede tener como blanco moléculas concretas que regulan la diferenciación de las células T en 2 subpoblaciones las células CD4 (Th1) y CD8 (Th2); y sobre moléculas que participan en la activación de la cascada de transducción de señales, como las quinasas activadas por mitógenos (MAPK), quinasa N-terminal de c-Jun (JNK) y p38, la expresión de las moléculas CD8 y CD4 varía e indica que la rapidez de recambio de proteínas en la membrana se altera produciendo una señal de inmadurez de las células inmunitarias (Vega, 2009).

Tal como manifiesta Olmos y Ridolfi (2018), los mecanismo que ocasionan toxicidad son las respuestas de proteínas no plegadas que ocasiona el mal de la inmunidad humoral y celular referente a funcionalidad, otro es la vía de transducción de señalización de activación del complejo receptor de células T al aumentar los niveles de fosforilación de las quinasas Lck y Fyn. Además el arsénico reduce células T ayudadoras comparativamente de células citotóxicas; esta inmunosupresión ayuda a la carcinogénesis (Olmos y Ridolfi, 2018).

Se sugieren en varios estudios experimentales basados en la población humana que el arsénico tiene efectos inmunotóxicos potentes hacia las células inmunitarias humanas, como los macrófagos, células dendríticas y linfocitos T. La exposición al arsénico induce la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) intracelulares, en la variación de la señalización sensible a redox, daño del ADN, efectos epigenéticos e inhibición del inflamasoma. La inmunotoxicidad del arsénico, posiblemente

Respuesta inmunológica a la exposición al arsénico inorgánico

auxilia a los efectos deletéreos sistémicos asociados con patologías crónicas de exposición ambiental (Bellamri et al., 2018).

Conclusión

Se ha demostrado experimentalmente que la exposición al arsénico tiene varios efectos nocivos para la salud humana, por ejemplo, suprime la respuesta primaria de anticuerpos, disminuye la abundancia de macrófagos y neutrófilos, da lugar a la proliferación de la susceptibilidad a la infección, aumenta la mortalidad debida a bacterias, causa infecciones, aminora la adhesión de los macrófagos, reduce la producción de óxido nítrico (NO) y los índices quimiotácticos y fagocitóticos. Además, se ha evidenciado, en estudios de campo, los efectos de la exposición al arsénico ambiental a lo largo de un gradiente de contaminación, por ejemplo, la omisión de la función inmunológica. El arsénico es capaz de ejercer efectos tóxicos sobre las vías metabólicas al modular el sistema de defensa antioxidante e interrumpir la vía glucolítica y el periodo del ácido cítrico, mientras inhibe de esta forma la fosforilación oxidativa que produce alteraciones tempranas o tardías en los individuos (Lage et al., 2006).

La ingesta crónica de iAs a través de aguas o alimentos contaminados ocasionan alteraciones en la piel debido a niveles altos de IgG e IgE, asociado a patologías como la arsenicosis que evidencian un recuento bajo de glóbulos blancos en la sangre periférica en comparación con individuos no expuestos, lo que desencadena efectos inhibitorios sobre su capacidad proliferativa. Además, conduce a la inmunosupresión, debido a la carencia de respuesta en la secreción de IL-2 y reducción de células T ayudadoras (CD4), lo que provoca infecciones, alergias, asma, patologías parasitarias, debido a la variación del estado basal de fosforilación de numerosas proteínas (Islam, 2015; Vega, 2007).

El GSH puede desintoxicar especies reactivas de oxígeno de manera directa además de ser un sustrato para la glutatión peroxidasa, que disminuye el peróxido de hidrógeno y los hidroperóxidos lipídicos. La desintoxicación de especies reactivas de oxígeno (ROS) genera el metabolito oxidado glutatión disulfuro (GSSG), que podría reducirse a GSH por medio de la acción de la glutatión reductasa. Las células tienen la posibilidad de soportar solo concentraciones bajas de cisteína (Cys), que es desequilibrado y se oxida inmediatamente a cistina (CySS) y produce radicales libres de oxígeno tóxicos. Hay diversos mecanismos por medio de los cuales el arsénico puede influir en las concentraciones de GSH y GSSG, estos son: (inducir la formación de ROS, que después son

Respuesta inmunológica a la exposición al arsénico inorgánico

desintoxicados por GSH; consumir GSH a lo largo de la reducción de As V a As III ; conformar complicados As / GSH, que son sustratos para los transportadores de membrana del casete de alianza a ATP que median el flujo de salida de las células y la inhibición de la glutatión reductasa, limitando de esta manera la regeneración de GSH de GSSG (Hall et al., 2013).

Referencias

1. Argentina, P. (2011). Acta Toxicológica de Argentina. Acta Toxicológica de Argentina, 19, 30-116.
2. Bellamri, N., Morzadec, C., Fardel, O., y Vernhet, L. (2018). Arsenic and the immune system
To cite this version : HAL Id : hal-01730835. 60-68.
3. Benedí, E. A. (2019). Complejos de Au(I) y Au(III): una posible alternativa a la quimioterapia actual (Número I). Universidad de Zaragoza.
4. Canalis, A. M., Pérez, R. D., Falchini, G. E., y Soria, E. A. (2021). Arsenotoxicidad aguda experimental en ratones Balb / c : marcadores orgánicos y compromiso esplénico. Biomédica, 41(1), 99-110.
5. Carreras Avila, N. M., y Bovi Mitre, M. (2018). Revista de Toxicología órgano oficial de la asociación española de toxicología. Revista de Toxicología, 35(2018), 11-17.
6. Choque Josec, A. H. (2019). Efectos tóxicos de los metales pesados sobre la flora, fauna y la salud humana en el Perú [Trabajo de suficiencia profesional. Universidad Nacional Del Altiplano Facultad De Ingeniería De Minas]. Repositorio institucionalURI: <http://repositorio.unap.edu.pe/handle/UNAP/12986>
7. Conicet, R. (2018). Arsénico en agua. Red de Seguridad Alimentaria (RSA-CONICET). “Informe final”, Argentina.
8. Coral Carrillo, K. V., Oviedo, J. E., Carrillo, D., y Martínez Fressneda, M. (2019). Arsénico en aguas, suelos y sedimentos de la Reserva Biológica de Limoncocha - Ecuador con fines de conservación. INNOVA Research Journal, 4(3), 158-169. <https://doi.org/10.33890/innova.v4.n3.2019.944>
9. De la Rosa Hernández, P. M. (2018). Efectos Toxicológicos : Arsénico. Visión criminológica-criminalística, 36-43
9. Ferrer, A. (2003). Intoxicación por metales. Anales del Sistema Sanitario de Navarra, 26(SUPPL. 1), 141-153. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272003000200008>

Respuesta inmunológica a la exposición al arsénico inorgánico

10. Hall, M. N., Niedzwiecki, M., Liu, X., Harper, K. N., Alam, S., Slavkovich, V., Ilievski, V., Levy, D., Siddique, A. B., Parvez, F., Mey, J. L., van Geen, A., Graziano, J., y Gamble, M. V. (2013). Chronic arsenic exposure and blood glutathione and glutathione disulfide concentrations in Bangladeshi adults. *Environmental Health Perspectives*, 121(9), 1068-1074. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205727>
11. Islam, L. N. (2015). Immunotoxic Effects of Arsenic Exposure. *Handbook of Arsenic Toxicology*, 493-519. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-418688-0.00021-6>
12. Jaramillo, F., Rincón, A. R., Posadas del Río, F. A. (2006). *Toxicología Básica*.
13. Lage, C. R., Nayak, A., y Kim, C. H. (2006). Arsenic ecotoxicology and innate immunity. *Integrative and Comparative Biology*, 46(6), 1040-1054. <https://doi.org/10.1093/icb/icl048>
14. Lam vivanco, A., Torres Espinoza, J., Centeno Sandoval, M., y Santos Luna, J. (2020). Citotoxicidad del arsénico en trabajadores mineros expuestos, análisis constitucional- marco medio ambiente. *Polo del Conocimiento*, 5(12), 279-294. <https://doi.org/10.23857/pc.v5i12.2047>
15. Litter, M. I. (2010). Actualización la problemática del arsénico en la Argentina : el HACRE. *Rev. Soc. Argent. Endocrinol. Ginecol. Reprod.(SAEGRE)*, XVII(2), 5-10. http://www.saegre.org.ar/revista/numeros/2010/n2/actualizacion_n2.pdf
16. Martínez González, V. (2005). Biomonitorización genotóxica de poblaciones humanas expuestas ambientalmente al arsénico. En Tesis Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona Facultat.
17. Medina Pizzali, M., Robles, P., Mendoza, M., y Torres, C. (2018). Artículo de Revisión Arsenic Intake : Impact in Human Nutrition and Health. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 35(1), 93-102. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.351.3604.93>
18. Mendoza Cano, O., Sánchez Piña, R. A., Barrón Quintana, J., Cuevas Arellano, H. B., Escalante Minakata, P., y Solano Barajas, R. (2017). Riesgos potenciales de salud por consumo de agua con arsénico en Colima, México. *Salud Pública de México*, 59(1), 34. <https://doi.org/10.21149/8413>
19. Olmos, V., y Ridolfi, A. S. (2018). Revisión Hydroarsenicism : Mechanisms of action related to arsenic toxicity. *Acta Toxicol. Argent.*, 26(1), 32-44.

Respuesta inmunológica a la exposición al arsénico inorgánico

20. Organización Mundial de la Salud. (2018, febrero 15). Arsénico. OMS. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/arsenic>
21. Ramírez, A. V. (2013). Exposición ocupacional y ambiental al arsénico. Actualización bibliográfica para investigación científica. *AIDS policy & law*, 74(3)(4), 237-247. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832013000300014&lng=es&tlng=en
22. Reyes, Y. C., Vergara, I., Torres, O. E., Díaz, M., y Gonzáles, E. E. (2016). Resolutions Adopted at the General Session of the VIII All India Pediatric Conference at Vellore on the 21st December, 1956. *The Indian Journal of Pediatrics*, 24(1), 14. <https://doi.org/10.1007/BF02796157>
23. Rivera Castro, C. A. (2007). Interacción de arsénico con membranas celulares. Universidad de Concepción.
24. Rodríguez Martínez, H. L., Peña Manjarrez, M., Gutiérrez Reyes, A. V., González Trevizo, C. L., Montes Fonseca, S. L., y López Avalos, G. G. (2017). Biorremediación de arsénico mediada por microorganismos genéticamente modificados. *Revista Terra Latinoamericana*, 35(4), 353. <https://doi.org/10.28940/terra.v35i4.220>
25. Schwerdtle, T., Ingo, W., Mackiw, I., y Hartwig, A. (2003). Inducción del daño oxidativo del ADN por el arsenito y sus metabolitos metilados trivalentes y pentavalentes en células humanas cultivadas y ADN aislado. 24(5), 967-974.
26. Toxicología, E. (2001). *Revista de Toxicología* ISSN : 0212-7113 Asociación Española de Toxicología España Lafuente Gimenez , Ma . Anunciación ; Paternáin , José Luis ; Hardisson , Arturo Asociación Española de Toxicología Cómo citar el artículo Número completo Más información de. 18, 165-169.
27. Vega, L. (2007). El sistema inmune como blanco de los efectos de contaminantes ambientales.
28. Vega, L. (2009). Mecanismos moleculares de los efectos biológicos del arsénico. *Mensaje bioquímico*, 33.

©2021 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).