

2010 Diciembre, 2(2): 1-2

## EL DAÑO TISULAR POR SOBRECARGA DE COBRE ESTA MEDIADO POR ESTRES OXIDATIVO-NITRATIVO

Arnal N<sup>1</sup>, Hurtado de Catalfo G<sup>1</sup>, García M<sup>2</sup>, Galletti S<sup>2</sup>, Errecalde AL<sup>2</sup>, Tacconi de Alaniz MJ<sup>1</sup>, Marra CA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas (UNLP) e INIBIOLP (Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata), CCT-CONICET. <sup>2</sup> Cátedra de Citología, Histología y Embriología "A".

e-mail: [gehurtado@hotmail.com](mailto:gehurtado@hotmail.com)

### Introducción

La sobrecarga por cobre es un hecho mucho más usual que lo esperado debido a que en la mayoría de las ocasiones es sub-signológico y sub-sintomatológico y por lo tanto inaparente. La polución ambiental/industrial, el agua de bebida, algunos medicamentos empleados en tratamientos crónicos y las prótesis de cierto tipo de amalgamas, son algunos efectores de sobrecarga sistémica por cobre. Además, y tal como demostramos en trabajos anteriores, el uso de dispositivos intrauterinos y la exposición por razones profesionales (fumigadores agropecuarios, operarios de fábricas de electrónicos, pinturas y esmaltes, etc.) se agregan a la lista de causales de sobre-exposición. La sobrecarga de Cu está asociada a aterogénesis, displasias y neoplasias, fibrosis pulmonar, cirrosis y enfermedades neurodegenerativas.

### Objetivo

Estudiar los efectos de una sobrecarga de cobre moderada y sub-crónica en un modelo de ratas Wistar con el fin de establecer si provoca daños tisulares evidenciables por medio de estudio histopatológico, y si esos daños se hallan asociados a la producción de especies reactivas del oxígeno o del nitrógeno.

### Materiales y métodos

Se expusieron ratas Wistar machos adultas (180 g; n = 10) a sobrecarga oral de cobre a razón de 35 ppm durante 5 semanas, alimentándolas con una dieta semisintética. Durante el tratamiento se monitorearon los niveles de Cu y de proteínas homeostáticas en sangre de la cola, y de Cu en heces. Se sacrificaron los animales conjuntamente con un lote equivalente de ratas controles alimentadas con dieta standard (7 ppm de Cu). Se tomaron muestras de sangre, cerebro, riñones, pulmones, corazón, testículos, intestino delgado e hígado, para determinar niveles de Cu total y libre, ceruloplasmina (CR), metalotioneínas (MTs), y varios biomarcadores de daño por estrés oxidativo-nitrativo, conjuntamente con muestras representativas de algunos tejidos para su estudio microscópico previa tinción con hematoxilina-eosina. También se determinaron enzimas involucradas en la defensa antioxidante y sustancias antioxidantes endógenas.

### Resultados

La sobrecarga por cobre (equiparable en magnitud a la observada en humanos expuestos o en las enfermedades de Wilson o Menkes) provocó incrementos significativos ( $p < 0.01$ ) de los niveles de TBARs, carbonilos proteicos y [NOx] demostrando daño a lípidos, proteínas e inducción de la iNOS. Estas alteraciones se observaron conjuntamente con disminución del nivel de vitamina E, glutatión reducido y capacidad antioxidante total (FRAP) en todos los tejidos analizados. Los daños se reflejaron en sangre periférica, y fueron más importantes en los pulmones, cerebro y testículos que en el resto de los tejidos estudiados. Las proteínas homeostáticas CR y MTs se incrementaron con diferentes cinéticas de cambio en todos los tejidos, especialmente en hígado e intestino. El sistema de defensa antioxidante reaccionó de manera significativa incrementando la actividad de SOD, glutatión reductasa, glutatión peroxidasa y catalasa. A pesar de esta reacción compensatoria, se observaron daños histopatológicos consistentes principalmente en desorganización de la arquitectura tisular y focos cicatrizales (zonas post-necróticas) en el hígado, engrosamiento tabical y desorganización olveolar en pulmón, y extensos daños en túbulos seminíferos con depleción de las células de la hilera espermática.

*2010 Diciembre, 2(2): 2-2*

## Conclusiones

La aplicación Web *vPEG 1.0* es una infraestructura sobre la cual se planea integrar transcriptomas derivados de otras plataformas experimentales y nuevos algoritmos relacionados con la minería de datos de los mismos.