



## **Geología médica y genética humana: interacción dinámica entre dos disciplinas.**

**Ratti S.G., Álvarez E.O.**

**Área de Farmacología. Departamento de Patología. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo. Instituto Universitario de Ciencias de la Salud (IUCS), Fundación H. Barceló, sede La Rioja, Argentina .**

La geología médica se define como la ciencia que trata de la relación entre factores geológicos naturales y la salud del hombre y animales, comprendiendo la influencia de los factores ambientales ordinarios en la distribución geográfica de los problemas sanitarios (1).

La geología médica fue introducida en la historia de la medicina por el propio Hipócrates

(460-377 DC), quién citó en sus trabajos:

“quien deseara investigar medicina apropiadamente...debe considerar igualmente las calidades de las aguas, por cuanto difieren entre sí por su sabor y peso, de igual forma contrastan mucho en calidad...”.

A lo largo de la historia se han descrito enfermedades de animales o del propio ser humano relacionado con una determinada área geográfica, pero no fue hasta el siglo XX que se publicaron estudios de mapas geográficos conectados con la distribución de las enfermedades según la roca o tipo de suelo.

En nuestro planeta los metales están presentes en la litosfera, que se distribuyen en forma heterogénea y bajo distintas formas químicas. Los yacimientos minerales son concentraciones estrictamente naturales y las acumulaciones aumentadas son usualmente objeto de interés para la explotación. En cambio, las concentraciones de fondo de metales presentes en rocas comunes, sedimentos y suelos son de importancia para la carga total de los metales en el ambiente. Las rocas son la piedra fundamental de la superficie planetaria y sus diferentes ensamblajes contienen 92 elementos químicos. Muchos elementos en bajas dosis son esenciales para la salud de las plantas, animales y la salud humana. Son ingeridos por el cuerpo humano mediante la dieta, el agua de la dieta y el aire respirado.

A través de procesos físicos y químicos de meteorización, las rocas se descomponen para formar los suelos, sobre los cuales se producen las cosechas. El agua para beber viaja a través de las rocas y suelos como parte del ciclo hidrológico y gran parte del polvo y algunos gases contenidos en la atmósfera son de origen geológico. Por ello, a través de la cadena alimenticia y la inhalación de polvos atmosféricos y gases, hay vínculos directos entre la geoquímica y la salud (2).

Entender la naturaleza y magnitud de las fuentes geológicas permite evaluar el riesgo planteado por los metales sobre el ambiente. Las concentraciones de metales pueden variar entre los diferentes tipos de rocas. Por ejemplo, las concentraciones de níquel y cromo son más altas en los basaltos que en los granitos, mientras que lo opuesto ocurre con el plomo. Estos tipos de lechos de roca se meteorizan fácilmente y los elementos se movilizan por el ambiente (3).

El vulcanismo y sus actividades relacionadas son los principales procesos que trasladan metales a la superficie de la tierra desde las capas más profundas. Las erupciones volcánicas redistribuyen los elementos como arsénico, berilio, cadmio, mercurio, plomo, radón, uranio y más de 72 elementos de los que se desconocen los efectos biológicos. Existen en promedio 60 volcanes sub-aéreos que pueden presentar erupción sobre la superficie de la tierra, libe-

rando metales al ambiente. El vulcanismo submarino es, aún, más significativo ya que se ha estimado que hay por lo menos 3000 campos de chimeneas en las dorsales oceánicas. Es interesante destacar que el 50% de las deposiciones de SO<sub>2</sub> se debe a la expulsión natural volcánica y que el 50% restante proviene de fuentes humanas (4).

Aproximadamente se conocen 25 elementos de ocurrencia natural que son esenciales para las plantas y la vida animal en cantidades traza que se definen así, porque la abundancia de los mismos en forma natural sobre la tierra es muy baja con concentraciones de mg/Kg. en la mayoría de los suelos.

Es conocido desde la antigüedad que el aumento de un elemento en el organismo humano deriva en profundas consecuencias en la salud. El estudio de estas concentraciones perjudiciales pertenece al campo de la toxicología. En esta área del conocimiento, se analizan los efectos que los depósitos de metales pesados causan en los sistemas biológicos provocando enfermedades graves, como se ha descrito para el aumento de arsénico en las aguas, ingesta de plomo, aumento de mercurio y selenio como consecuencia de la lluvia ácida y la acidificación asociada de los suelos absorbidos en la cadena alimentaria.

También se han descrito las consecuencias de la incorporación deficitaria de algunos elementos como es el caso del bocio endémico provocado por la falta de incorporación en el organismo de yodo en las zonas montañosas, en donde este elemento ha sido lavado a lo largo de la evolución geológica a través de las lluvias sin fuentes de reposición de este elemento.

Los mecanismos por los cuales la toxicidad o carencia de elementos provocan daño están bien caracterizados. Por ejemplo, una de las causas más comunes de la anemia es la deficiencia del hierro mientras que la toxicidad provocada por el exceso del mismo elemento es capaz de provocar hemocromatosis. En todos los casos de toxicidad o carencia de elementos como el ejemplo que fue mencionado, los efectos sobre las células son groseros y pueden visualizarse la mayoría de ellos con microscopía óptica.

### **Modelos de estudios de la interacción entre los elementos traza y los sistemas biológicos**

El zinc es requerido en forma esencial para la correcta acción catalítica de más de 300 enzimas. La suplementación con zinc en una línea celular deplecionada de este elemento causó una marcada atenuación en la expresión de IL-8 por parte de las células endoteliales en respuesta a la activación mediada por células del FNT (5, 6, 7). Este dato demostró que el zinc es un nutriente protector crítico para el mantenimiento de la integridad de las células endoteliales. También es un componente esencial de las biomembranas y necesario para el mantenimiento de la estructura y función de las mismas. Debido a las propiedades antioxidantes y a las propiedades estabilizadoras de membranas parece proveer de efectos antiaterogénicos del endotelio vascular y también por interferir en señales en las que está involucrada la apoptosis. El rol de antiaterogenicidad del zinc parece estar involucrado con la inhibición oxidativa en respuesta al estrés.

La disminución de zinc fue también involucrada en la sobre expresión de citoquinas y sus receptores en cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer que serían en parte responsables de la producción de la proteína precursora de  $\beta$ -amiloide (8). Todos estos estudios fueron realizados en modelos experimentales in vitro.

Hasta aquí se mencionaron pocos ejemplos de mecanismos de metabolismo intermedio celular en donde el elemento traza interacciona con los procesos biológicos. Pero esta interacción llega más lejos. El zinc al igual que otros elementos traza interacciona directamente con la molécula de ADN. El zinc estabiliza e induce la unión de dominios del ADN con factores de transcripción incluyendo los factores de transcripción en dedos de zinc, una gran familia de proteínas receptoras de hormonas en células eucariotas. Se ha estimado que más del 1% del total de los genes de mamíferos codifica para estas estructuras en dedos de zinc. Esto es debido al importante rol estabilizador que el zinc cumple en la interacción y unión proteína-proteína y a su vez en la interacción con la molécula de ADN.

Otros elementos traza han sido estudiados como componentes cruciales dentro del metabolismo intermedio celular. Por ejemplo, el selenio es un componente esencial del centro activo de la enzima glutatión-peroxidasa citosólica. Esta enzima fue la primera en ser reconocida dentro de la familia de selenoproteínas. Este grupo enzimático cataliza la destrucción de los lípidos esterificados de las hidroperoxidasas. De las cuatro selenoenzimas conocidas en mamíferos, la tipo I es la mejor estudiada y la encargada de catalizar la deionización de la L-tiroxina para formar la hormona 3,3',5-triiodotironina que es la hormona tiroidea biológicamente activa (9). Cambios en la concentración de selenio en sangre y cerebro ha sido comunicado en pacientes con enfermedad de Alzheimer y en tumores cerebrales (10). La función de la selenoproteína expresada en cerebro es la de transportar el selenio para ser incorporado al aminoácido selenocisteína, y hasta el momento se desconoce su rol en la función neuronal. La selenoproteína tipo I o TDR está presente en líneas celulares de cáncer con actividad aumentada. Se desconocen las consecuencias biológicas que cambios en la concentración de selenio podrían causar en la actividad protectora que ejerce la enzima TDR. Una hipótesis es que la célula cancerígena, ante la disminución de la concentración de selenio se maligniza por perder la capacidad de apoptosis. Estudios in vitro han demostrado que líneas celulares privadas de selenio pierden la citoprotección mediada por peroxidases selenio-dependiente ante injuria por estrés oxidativo (11).

Otros elementos traza que participan en el metabolismo intermedio celular son manganeso (12), cobre (13), vanadio (14).

En nuestro laboratorio se estudian mecanismos de regulación génica. Nosotros basamos nuestras hipótesis en que la interacción del ADN con el medio es mucho más dinámica y plástica que lo que se ha descrito hasta ahora. Es razonable especular que una estructura como el ADN se serviría de mecanismos adaptativos que le permitiría mantener su integridad en medios donde los elementos no presentan el equilibrio óptimo en sus concentraciones para la célula. Estos mecanismos podrían haber surgido recientemente en la evolución, en especies como la nuestra, que constantemente migran hacia ambientes que se diferencian geográficamente del hábitat en el que surgió la especie originalmente y cuya máxima expresión de esta conducta se observa en el hombre. En este sentido, estamos estudiando los posibles elementos que podrían modificar la expresión de un gen comparando dos poblaciones que se diferencian entre sí por ubicarse en dos regiones con características geológicas diferentes en la provincia de La Rioja: la región 1 caracterizada geográficamente por ser una zona árida y que tomamos como control y la región 2 caracterizada por ser montañosa con presencia de minas metálicas y otros elementos. La expresión fenotípica del gen seleccionado, el HSR, se encontró alterada en la región 2 (15, 16, 17, 18). El estudio de la interacción entre los elementos traza y el genoma y la comprensión de estos mecanismos es una poderosa herramienta de conocimiento que proyecta la posibilidad de manipulación de estos elementos para fines terapéuticos.

## **Agradecimientos**

Este trabajo contó con el apoyo de la Secretaria de Ciencia, Técnica y Posgrado de la Universidad Nacional de Cuyo y del IUCS, Fundación Barceló, sede La Rioja.

## **Bibliografía**

1. Selinus Olle: Geología Médica: Una especialidad emergente. Terre, Vol. 1(1), (A1-A8), 2004.
2. Browie S.H.U., Webb J.S.: Environmental geochemistry and health, Royal Society London, 216, 1980.
3. Foster H.D.: Health, disease and the enviroment. CRC Press, Boca Raton, 516, 1992.
4. Trornton I.: Applied environmental geochemistry. Academic Press, 1983.
5. Kudrin A.V.: Trace elements in regulation of NF-kB activity. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 2000, 14:129-142.
6. Connel P., Young V.M., Toborek M., Cohen D.A., Barve S., McClain C.J. and Henning B.: Zinc attenuates tumor necrosis factor-mediated activation of transcription factors in endothelial cells. J Am Coll Nutr, 1997, 16:411-417.
7. Cuajungco M.P. and Lees G.J.: Zinc and Alzheimer'disease: is there a direct link? Brain

- Res Rev, 1997, 23:219-236.
8. Cuajungco M.P. and Lees G.J.: Zinc metabolism in the brain: relevance to human neurodegenerative disorders. *Neurobiol Dis*, 1997, 4:137-169.
  9. Zachara B.A.: Mammalian selenoproteins. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*, 1992, 6(3):137-151.
  10. Chen J., Berry M.J.: Selenium and selenoproteins in the brain and brain disease. *J Neurochem* Jul, 2003, 86(1):1-12.
  11. Kretz-Remy C., Mehlen P., Mirault M.E. and Arrigo, A.P.: Inhibition of  $\text{k}\beta$ -phosphorylation and degradation and subsequent NF- $\text{k}\beta$  activation by glutathione peroxidase overexpression. *J Cell Biol*, 1996, 133:1083-1093.
  12. Krall J., Bagley A.C., Mullenbach G.T., Hallelwell R.A. and Lynch R.E.: Superoxide mediates the toxicity of paraquat for cultured mammalian cells. *J Biol Chem*, 1988, 263:1910-1914.
  13. Percival S.S.: Copper and immunity. *Am J Clin Nutr*, 1998, 67(supl):1069S-1073S.
  14. Stern A., Yin X., Tsang S.S., Davison A. and Moon J.: Vanadium as a modulator of cellular regulatory cascades and onco-gene expression. *Biochem Cell Biol*, 1993, 71:103-112.
  15. Ratti S.G., Rearte S., Colla M.I., Fuenzalida R., Miranda L., Oyola E., Robledo M.L., Alvarez E.O.: Estudio de la expresión fenotípica del gen HSR (hand skill relative) en una muestra de niños con escolaridad primaria en La Rioja. *Medicina* 2004, 64(Supl II):353.
  16. Ratti S., Rearte S., Alvarez E.O.: Phenotypic characterization attributable to the HSR gene in children from La Rioja (Argentina): expresión by gender. *Biocell*, 2005, 29:376.
  17. Ratti S., Rearte S., Alvarez E.O.: Handedness, Brain asymmetry, and writing capacity in children from 2 regions of La Rioja (Argentina): an association analysis. *Biocell*, 2005, 29:376.
  18. Ratti S., Rearte S., Alvarez E.O.: Perspectivas filogenéticas del uso de la mano, asimetría cerebral y capacidad de lecto-escritura. *Rev Med Univ*, 2006, Vol. 2 N°2. <http://revista.medicina.edu.ar>