

El bagaje de las proteínas*

La toxicidad de las organotinas ligada a la interferencia con el proteasoma

Las organotinas han sido ampliamente utilizadas como plaguicidas agrícolas, agentes antifúngicos, estabilizadores del cloruro de polivinilo, catalizadores industriales y aditivos contra los efectos del clima en las pinturas para barcos. Estas sustancias químicas derivadas del estaño, que han sido detectadas en diversos sistemas ambientales, son lipofílicas y, por ende, capaces de volverse cada vez más concentradas a medida que suben en la cadena alimenticia. Un nuevo estudio sugiere que los efectos tóxicos de las organotinas sobre las células vivas son mediados en parte al inhibir la función del proteasoma, una estructura molecular que degrada las proteínas que el cuerpo no necesita o que están dañadas [EHP 117:379–386; Shi et al.].

En los organismos eucarióticos (animales, plantas, hongos, algas y plancton), más del 80% de las proteínas intracelulares se degradan a través de la vía mediada por el proteasoma. Al interferir con la función del proteasoma, las organotinas permiten que las proteínas se acumulen de manera inadecuada. Debido a que la función inmune normal y muchos

procesos celulares dependen de la vía del proteasoma, la interacción entre la organotina y el proteasoma podría contribuir a explicar algunos de los efectos adversos de las organotinas sobre la salud –particularmente el trastorno endocrino, la infertilidad y la disfunción inmune– que se han observado en los estudios de la fauna y la flora. Además, se ha propuesto que la exposición de los humanos a las organotinas puede ser un factor de riesgo para cáncer (puesto que inhiben la función citotóxica de las células asesinas naturales), neurotoxicidad, obesidad, alergias, asma y desarrollo reproductivo alterado.

Los investigadores proporcionan varias líneas de evidencia que sugieren que la trifeniltina (TPT), una organotina común, se liga al proteasoma y bloquea su actividad al inhibir irreversiblemente su actividad de degradación de las proteínas. Se demostró que la TPT tiene una mayor potencia a este respecto que otras siete organotinas examinadas por los autores. Los investigadores dedujeron que el estaño presente en la TPT interactúa con la treonina N-terminal de la subunidad proteasómica $\beta 5$, posiblemente proporcionando un

objetivo específico para las organotinas. Durante mucho tiempo se ha sabido que las organotinas inducen la necrosis; los autores proponen que esto puede ocurrir por muerte celular dependiente de la caspasa e independiente del daño al ADN. Además, los investigadores afirman que lo más probable es que las organotinas maten a las células por una vía independiente de p53.

Los nuevos hallazgos sugieren que los otros objetivos potenciales de las organotinas identificados previamente, como el factor de transcripción NF κ B y la proteína pro-apoptótica Bax, podrían encontrarse corriente abajo de la inhibición del proteasoma. Los investigadores plantean además que la inhibición de la actividad de la aromataasa observada en los humanos y animales expuestos a las organotinas –un efecto vinculado al desarrollo reproductivo alterado– puede deberse a la inhibición del proteasoma, porque esa inhibición provoca la suprarregulación de los factores que suprimen la transcripción del gen humano CYP19 aromataasa.

M. Nathaniel Mead

* Publicado originalmente en *Environmental Health Perspectives*, Volumen 117, Número 3, página A116.