

## **Efecto de contaminantes ambientales sobre el crecimiento celular en modelos biológicos que expresan la proteína HBx del virus de la Hepatitis B**

Deza, Z(1); Coli, L(1); Ridruejo, E(1,2,3); Alvarez, L(1,3).

(1) Laboratorio de efectos biológicos de contaminantes ambientales. Departamento de Bioquímica Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina; (2) Jefe de la Sección de hepatología, Departamento de Medicina. Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina; (3) CONICET.

Contacto: [laura6alvarez@yahoo.com.ar](mailto:laura6alvarez@yahoo.com.ar)

Introducción: La infección por el virus de hepatitis B (VHB) constituye un problema de salud mundial dado su alto nivel de viremia persistente y principal causa de desarrollo de patologías hepáticas. Su presencia en el hígado genera inflamación crónica la cual produce ciclos de reparación y remodelado tisular, desregulando el crecimiento celular. Presenta la proteína HBx, indispensable para su replicación y por lo tanto la persistencia de la inflamación, esta proteína es transactivadora de vías virales y celulares. La exposición a los contaminantes ambientales pesticidas organoclorados (Hexaclorobenceno, HCB) o insecticidas neonicotinoides (Imidacloprid, IMI), los cuales presentan actividad de disruptores endocrinos, alteran el crecimiento celular hepático. En trabajos previos demostramos in vivo e in vitro, que el HCB favorece el desarrollo tumoral hepático y el IMI desregula el crecimiento hepático, ambos producen alteraciones en la homeostasis tiroidea, alteran vías proliferativas, apoptóticas e inflamatorias. Dichas alteraciones en hígados con infecciones preexistentes de VHB podrían ser mucho más severas, desconociéndose en profundidad su mecanismo de acción. Objetivo: Estudiar el efecto del HCB e IMI sobre la regulación del crecimiento celular in vitro de células hepáticas que expresan la proteína HBx del VHB. MyM: Células Huh-7 o Huh7 transfectadas con el gen HBx (Huh-7/HBx) fueron tratadas con HCB (0,05; 0,5 y 5 uM) o IMI (0,01; 0,1; 1 y 10 uM), 4 y/o 24hs. Estadístico, ANOVA 2 vías, \* $p < 0.05$  post Test, Tukey Test. Evaluamos: 1-proliferación: PCNA, Western Blot (WB). 2-apoptosis: caspasa-3 y citocromo-c (WB). 3-Parámetros inflamatorios: TGF- $\beta$ 1 (PCR) y Cox-2 (WB). Resultados: En células Huh-7/HBx, PCNA y TGF-B1 aumentaron 43% y 38% respectivamente, respecto de Huh-7. El tratamiento con HCB en células Huh7 generó un aumento significativo de PCNA (35%), de TGF-B1 (28%), de Caspasa-3 y de Citocromo-c (31% y 29% respectivamente) de manera dependiente de la dosis. Cox-2 aumentó 30% respecto al control. Al tratar con HCB células Huh-7/HBx, todos los parámetros fueron potenciados significativamente: PCNA aumentó (52%), TGF-B1 (54%), citocromo-c (47%) y Cox-2 (45%) respecto al control. El tratamiento con IMI en células Huh-7 género una disminución significativa de PCNA (26%), de TGF-B1 (27%), de Cox-2 (48%), de Caspasa-3 activa (87%) y de Cit-c (35%); respecto del control a

tiempos largos, siendo proliferativo a tiempos cortos, aumento PCNA un 65%. Al tratar con IMI células Huh-7/HBx a tiempos largos se observó que para PCNA y Caspasa-3 la disminución significativa en la expresión se potenció (35% y 41%, respectivamente) en relación al tratamiento de Huh-7. Cox-2 mostró un efecto similar. Conclusión: El tratamiento con HCB e IMI en modelos in vitro que expresan HBx potencian la desregulación del crecimiento en los procesos proliferativos y apoptóticos. TGF-B1 podría estar involucrada en el mecanismo de acción activado por los contaminantes y la proteína HBx. Conclusión: El tratamiento con HCB e IMI en modelos in vitro que expresan HBx potencian la desregulación del crecimiento en los procesos proliferativos y apoptóticos. TGF-B1 podría estar involucrada en el mecanismo de acción activado por los contaminantes y la proteína HBx.