

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Chan, M., Bautista, E., Alvarado, I., Quintanilla, B., & Segoviab, J. (2017). *Inorganic mercury prevents the differentiation of SH-SY5Y cells: Amyloid precursor protein, microtubule associated proteins and ROS as potential targets*. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 41, pp. 119-128.

Resumen. La exposición al mercurio (Hg) ocurre a través de diferentes vías y formas, incluido el metilmercurio (MeHg) de los mariscos y el arroz, el etilmercurio (EtHg) y el mercurio elemental (Hg⁰) de las amalgamas dentales y la minería artesanal de oro. Una vez que llegan al cerebro, todas estas formas se transforman en Hg inorgánico (I-Hg), donde se bioacumula y permanece por largos períodos. El Hg es un neurotóxico muy conocido y se ha estudiado que sus efectos más dañinos se presentan durante el desarrollo del cerebro, cuando se producen eventos celulares clave, tales como la diferenciación celular. Un número considerable de estudios reportan un deterioro de la diferenciación neuronal debido a la exposición al MeHg; sin embargo, los efectos del I-Hg, una forma importante de Hg encontrada en el cerebro, han recibido menos atención. En este estudio, decidimos examinar los efectos de la exposición a I-Hg (5, 10 y 20 μ M) sobre la diferenciación de las células SH-SY5Y inducidas por ácido retinoico (RA, 10 μ M). Observamos una extensión de los procesos neuronales y el aumento de la expresión de marcadores neuronales (MAP2, tubulina- β III y Tau). Después de la estimulación con el AR, todos estos efectos se redujeron con la coexposición al I-Hg. Un resultado interesante fue que el I-Hg incrementó los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) y óxido nítrico (NO) aunados a mayores niveles de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y dimetilarginina dimetilaminohidrolasa 1 (DDHA1). Destaca el hecho de que el I-Hg disminuyó los niveles de la óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS). Además, el I-Hg redujo los niveles de tirosina hidroxilasa (TH) y la proteína precursora amiloidea (APP), una proteína recientemente involucrada en la diferenciación neuronal. Estos datos sugieren que la exposición a I-Hg

perjudica la diferenciación celular y apuntan a nuevos objetivos potenciales de la toxicidad del Hg, tales como la señalización de APP y de NO.

Abstract. Exposure to mercury (Hg) occurs through different pathways and forms including methylmercury (MeHg) from seafood and rice, ethylmercury (EtHg), and elemental Hg (Hg₀) from dental amalgams and artisanal gold mining. Once in the brain all these forms are transformed to inorganic Hg (I-Hg), where it bioaccumulates and remains for long periods. Hg is a well-known neurotoxicant, with its most damaging effects reported during brain development, when cellular key events, such as cell differentiation take place. A considerable number of studies report an impairment of neuronal differentiation due to MeHg exposure, however the effects of I-Hg, an important form of Hg found in brain, have received less attention. In this study, we decided to examine the effects of I-Hg exposure (5, 10 and 20 μ M) on the differentiation of SH-SY5Y cells induced by retinoic acid (RA, 10 μ M). We observed extension of neuritic processes and increased expression of neuronal markers (MAP2, tubulin- β III, and Tau) after RA stimulation, all these effects were decreased by the co-exposure to I-Hg. Interestingly, I-Hg increased the levels of reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) accompanied with increased levels of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and, dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1 (DDHA1). Remarkably I-Hg decreased levels of nitric oxide synthase neuronal (nNOS). Moreover I-Hg reduced the levels of tyrosine hydroxylase (TH) and amyloid precursor protein (APP) a protein recently involved in neuronal differentiation. These data suggest that the exposure to I-Hg impairs cell differentiation, and point to new potential targets of Hg toxicity such as APP and NO signaling.