

Efecto de los oncogenes del VPH y la radiación UVB en la viabilidad celular, daño al ADN y arquitectura nuclear en un modelo pretumoral de carcinogénesis oral

Effect of HPV oncogenes and UVB radiation on cell viability, DNA damage, and nuclear architecture in a pretumoral model of oral carcinogenesis

TRABAJOS TERMINADOS
O AVANCES DE RESULTADOS

(Proyecto académico institucional)

Resumen

Introducción: Existen varios factores de riesgo asociados al cáncer de cabeza y cuello tales como el consumo del tabaco y del alcohol. Por otra parte, la radiación ultravioleta (RUV) se considera un factor de riesgo ambiental que actúa como co-factor en la carcinogénesis en labio sector cutáneo. Sin embargo, el impacto de la exposición a la radiación UV en los tejidos internos y su efecto en la carcinogénesis no se ha dilucidado por completo. La radiación UVB (RUVB) proveniente de diversos procedimientos de diagnóstico y tratamiento dental pueden contribuir además al cáncer de cabeza y cuello. La RUVB induce daño al ADN, lo que lleva a mutaciones en las células de la cavidad oral, y puede activar potencialmente infecciones latentes por el virus del Papiloma humano (VPH), contribuyendo a la carcinogénesis oral a través de los oncogenes del VPH. **Objetivo:** En este estudio, evaluamos las respuestas a la RUV en queratinocitos humanos infectados con oncogenes virales del VPH-18. **Metodología:** Se utilizaron la línea celular HaCaT de queratinocitos humanos no tumorales, y la línea HaCaT pre-tumoral transducida con los oncogenes E5, E6 y E7 del VPH18. Las mismas fueron sometidas a 0.05 J/cm² de UVB y se evaluó 24 horas después cómo los oncogenes contribuyen al daño al ADN, viabilidad y arquitectura nuclear. **Resultados:** Si bien la RUVB indujo niveles similares de daño al ADN en la línea celular parental de queratinocitos humanos HaCaT en comparación con las células HaCaT que contenían los oncogenes E5, E6 y E7 del VPH-18, estas últimas mostraron una mayor viabilidad y niveles reducidos de marcadores apoptóticos y necróticos en respuesta a la RUV. Tanto las células parentales HaCaT como las células HaCaT E5/E6/E7-18 mostraron alteraciones marcadas en el citoesqueleto de actina con la radiación UVBR, pero las células parentales HaCaT mostraron un fenotipo caracterizado por invaginaciones nucleares profundas, que fueron mucho menos frecuentes en las células HaCaT E5/E6/E7-18. **Discusión y conclusiones:** Los oncogenes del VPH, probablemente por sus efectos sobre las propiedades mecánicas y la organización del citoesqueleto en los queratinocitos humanos, contribuyen a mantener la arquitectura nuclear tras la exposición a la radiación UVBR.

AUTORÍA

- Jimena Hochmann¹
- Magdalena Millán²
- Felipe Parietti²
- Paola Hernández³
- Sofía Yocco⁴
- Miguel Arocena⁵

- 1 Departamento de Diagnóstico en Patología y Medicina Oral, Facultad de Odontología, Universidad de La República, General Las Heras 1925, Montevideo, Uruguay
- 2 Departamento de Biología Odontológica, Facultad de Odontología, Universidad de La República, General Las Heras 1925, Montevideo, Uruguay
- 3 Departamento de Genética, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Montevideo, Uruguay.



Palabras clave: VPH-18, radiación UVB, carcinogénesis oral

Abstract

Introduction: Several risk factors are associated with head and neck cancer, such as tobacco and alcohol use. Ultraviolet radiation (UVR) is considered an environmental risk factor that acts as a cofactor in carcinogenesis in the lip and skin. However, the impact of UV radiation exposure on internal tissues and its effect on carcinogenesis have not been fully elucidated. UVB radiation (UVB) from various dental diagnostic and treatment procedures may also contribute to head and neck cancer. UVB induces DNA damage, leading to mutations in cells of the oral cavity, and can potentially activate latent human papillomavirus (HPV) infections, contributing to oral carcinogenesis through HPV oncogenes. **Objective:** In this study, we evaluated UVR responses in human keratinocytes infected with HPV-18 viral oncogenes. **Methodology:** The non-tumorous human keratinocyte HaCaT cell line and the pre-tumor HaCaT cell line transduced with HPV-18 oncogenes E5, E6 and E7 were used. They were subjected to 0.05 J/cm² of UVB and 24 hours later the oncogene contribution to DNA damage, viability and nuclear architecture were evaluated. **Results:** Although UVB induced similar levels of DNA damage in the parental human keratinocyte HaCaT cell line compared to HaCaT cells containing HPV-18 oncogenes E5, E6 and E7, the latter showed higher viability and reduced levels of apoptotic and necrotic markers in response to UVB. Both parental HaCaT and HaCaT E5/E6/E7-18 cells showed marked alterations in the actin cytoskeleton upon UVBR irradiation, but parental HaCaT cells displayed a phenotype characterized by deep nuclear invaginations, which were much less frequent in HaCaT E5/E6/E7-18 cells. **Discussion and Conclusions:** HPV oncogenes, probably through their effects on the mechanical properties and organization of the cytoskeleton in human keratinocytes, contribute to maintain nuclear architecture after exposure to UVBR irradiation.

Key words: HPV-18, UVB radiation, oral carcinogenesis

REFERENCIAS

1. Autor