



Cáncer de pulmón y arsénico

Lung cancer and arsenic

Daniel Lerda^{1,2} , Pablo Gargantini^{1,2} 

1. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Córdoba.

2. Servicio de Biología Molecular, Clínica Universitaria Reina Fabiola.

Correspondencia: Daniel Lerda. email: daniellderda@curf.ucc.edu.ar.

Resumen

INTRODUCCIÓN: Esta revisión surge partir del primer estudio citogenético, realizado en Marcos Juárez (Provincia de Córdoba, Argentina), en donde la población había estado bebiendo agua que contenía más de 0,13 mg/l (0,13 ppm) de arsénico. En este trabajo llamó la atención la relación entre el cáncer de pulmón y el contenido de arsénico en el agua de consumo, debido a que las causas de muerte de esta población entre los años 1970-1988 mostraron un significativo aumento, siendo este hallazgo similar a otras investigaciones posteriores sobre el tema. La literatura revisada muestra que la exposición al arsénico ejerce efectos deletéreos para la salud, principalmente a través de la inducción de estrés oxidativo, alteraciones en la metilación del ADN, modificación de histonas y expresión de miARN; por lo que sería interesante determinar la presencia y consecuencia de estas alteraciones en las poblaciones afectadas por la contaminación del agua con arsénico, sin perder de vista otros agentes ambientales. Comprender como actúa y la promoción de la carcinogénesis relacionada con los procesos de biotransformación del arsénico sería importante para la detección y tratamiento en las personas afectadas.

Palabras claves: Arsénico, pulmón, cáncer, agua, contaminación, exposición.

Abstract

INTRODUCTION: This review arises from the first cytogenetic study, carried out in Marcos Juárez (Córdoba Province, Argentina), where the population had been drinking water containing more than 0.13 mg/l (0.13 ppm) of arsenic. In this work he called the attention to the relationship between lung cancer and the arsenic content in drinking water consumption, because the causes of death of this population between the years 1970-1988, showed a significant increase in lung cancer, this finding is similar to much research on the subject. The literature reviewed shows that exposure to arsenic exerts deleterious effects on health mainly through the induction of oxidative stress, alterations in DNA methylation, histone modification and miRNA expression and it would be interesting to determine the presence and consequence of these alterations in the populations affected by arsenic contamination of water without lose sight of other environmental agents. Understand how it acts and the promotion of carcinogenesis related to arsenic biotransformation processes would be important for detection and treatment in affected people.

Keywords: Arsenic, lung, cancer, water, pollution, exposed.

Introducción

El arsénico es omnipresente, se encuentra en la atmósfera, suelos, rocas, agua, y organismos, y es el vigésimo elemento más abundante en la corteza terrestre y el decimoquinto en el agua de mar¹. La masa total estimada de As en la corteza terrestre es de $4,01 \times 10^{16}$ kg, con un promedio de $6 \text{ mg.kg}^{-12,3}$. La liberación natural estimada de As de la litosfera por exhalaciones y erupciones volcánicas terrestres es de $1.715 \times 10^7 \text{ kg. año}^{-1}$, agregado a $4,87 \times 10^6 \text{ kg. año}^{-1}$ del vulcanismo submarino³. El arsénico puede ocurrir naturalmente en todos los compartimentos ambientales⁴, con presencia en >245 minerales⁵. Solo una pequeña parte de As que se encuentra en la naturaleza está en su forma elemental, mientras que inorgánico, como generalmente se lo encuentra, está combinado con otros elementos como el oxígeno, azufre y cloro^{6,7}. Los depósitos de hierro, plata, plomo, cobre, níquel, antimonio y cobalto contienen minerales de As de forma abundante⁸. La arsenopirita (FeAsS) es el mineral más común que contiene As, seguido de loropigmento (As_2S_3), rejalgar (As_4S_4) y loellingita (FeAs_2)⁸. En contraparte, la presencia de As en forma volátil es generalmente de baja ocurrencia en el medioambiente.

El arsénico es uno de los metales tóxicos más conocidos en el medio ambiente y se lo considera carcinógeno humano del grupo I para los seres humanos⁹. La contaminación de las aguas subterráneas con arsénico ha sido informada en diferentes partes del mundo, como Taiwán, México, Chile, Argentina, Tailandia, Estados Unidos, Canadá, Hungría, Japón, Bangladesh e India.

El arsénico, está ampliamente distribuido en la naturaleza, encontrándose en alimentos, partículas del suelo y aire, ya sea por causas naturales o como un subproducto de las actividades humanas¹⁰. Las causas naturales incluyen: erosión del suelo, rocas superficiales y áreas volcánicas formadas durante el período pre-andino, pre-rocoso de las montañas (desde el sur al norte de América), un hecho que explica por qué se ha detectado el mismo problema relacionado con As en Argentina, Chile (Antofagasta)¹¹ y EEUU (Oregón y Alaska)^{12,13}.

Las fuentes producto de la actividad humana incluyen básicamente efluentes de plantas de fabricación de compuestos y fundiciones de metales no ferrosos, además muchos de los compuestos de arsénico se utilizan en la fabricación de productos para aplicaciones agrícolas como insecticidas, herbicidas, fungicidas, alguicidas, conservantes de madera, colorantes y hasta medicamentos para tratar teniasis en ovejas y ganado. Cabe señalar que

esta última fuente de Ases bastante importante en algunos países y los seres humanos están inevitablemente expuestos al mismo. Distintos estudios epidemiológicos confirmaron que la exposición al arsénico y sus compuestos pueden provocar efectos adversos en la salud humana. Desde hace tiempo se ha documentado una correlación positiva entre exposición a concentraciones altas de As en agua y cáncer o enfermedades de la piel¹⁴⁻¹⁶. La primera observación de la relación entre As y cáncer de piel fue por John Ayrton Paris, en Cornualles, Inglaterra (1820)¹⁷. En Argentina, las primeras observaciones las realizaron Goyenechea y Pusso entre 1917 y 1918¹⁸⁻²⁰. La ingestión del arsénico en los alimentos y el agua, puede provocar no solo alteraciones en la piel, problemas respiratorios, tumores hepáticos y vesicales, así como diabetes, enfermedades cardiovasculares y neurológicos²¹. Sin embargo, los compuestos de arsénico se han utilizado durante mucho tiempo en el tratamiento de la sífilis, disentería amebiana y tripanosomiasis²². Drogas arsenicales todavía se utilizan en el tratamiento de ciertas enfermedades tropicales como la enfermedad del sueño y la disentería amebiana en África. En veterinaria se utilizan medicamentos arsenicales para tratar enfermedades parasitarias, incluida la filariasis. Además, el trióxido de arsénico que se utiliza en medicina humana está indicado en adultos para la inducción de la remisión y consolidación de la leucemia promielocítica aguda (LPA) de riesgo bajo a intermedio y la LPA recidivante/refractaria. No se ha establecido la seguridad y eficacia del trióxido de arsénico en niños menores o igual a 17 años y no se disponen de datos en pacientes pediátricos menores a 5 años. Basados en la revisión de 82 artículos, McClintock y colaboradores²³ informaron sobre la exposición al As y los efectos relacionados con la salud de la población de América Latina, incluida la llanura Chaco-Pampeana, con 82 % de muestras que excedían el estándar de la OMS para el agua potable de $10 \text{ } \mu\text{g.L}^{-124}$. En consecuencia, los pueblos de América Latina han estado expuestos a concentraciones de As de hasta $> 2000 \text{ } \mu\text{g.L}^{-1}$, que es 200 veces más alto que el valor guía de la OMS²⁵ para agua de bebida. Este trabajo de revisión mostró un vínculo crítico entre los altos niveles de exposición crónica al As y los efectos adversos para la salud, incluidos diferentes tipos de cáncer, problemas reproductivos y cognitivos en los niños. Algunos estudios mostraron que los polimorfismos genéticos podrían influir en la susceptibilidad a las enfermedades a través de su modulación del metabolismo del As con participación de la metiltransferasa del As

(AS3MT), glutatión S-transferasa (GST) y genes del metabolismo de un carbono²³.

Recientemente Bundschuh y colaboradores²⁶ realizaron una extensa revisión de la presencia de este contaminante en agua superficial y subterránea en países de Latinoamérica, sugiriendo que tanto las fuentes de agua potable como de riego contienen niveles de As que afectan a un gran número de personas, especialmente en áreas sin sistemas centrales de suministro de agua. De los trabajos incluidos en la presente revisión, Trejo-Acevedo y colaboradores²⁷ midieron As en orina de niños en edad escolar (6-12 años) que vivían en regiones con gran actividad industrial, agrícola, producción de ladrillos y de eliminación de residuos, obteniendo un alto porcentaje con una concentración urinaria de As mayor a 50 µg/g creatinina. Del Razo, y colaboradores²⁸, además de cuantificar As y sus metabolitos de excreción en orina de población adulta, determinaron As en agua de bebida y parámetros bioquímicos relacionados con el diagnóstico de diabetes. Interesantemente estos autores describieron una asociación entre la exposición a As y el desarrollo de diabetes. En nuestra región a partir del primer estudio citogenético realizado en Marcos Juárez, Provincia de Córdoba²⁰- ciudad donde fueron detectados los primeros casos de arsenicismo crónico²⁹- llamó la atención del autor su relación con el cáncer de pulmón. Según datos aportados por el Ministerio de Salud Pública de Córdoba³⁰sobre las causas de muerte de la población de Marcos Juárez entre 1970-1988, mostraron un significativo aumento de muertes por cáncer de pulmón cuyos resultados insinuarían que podría deberse al contenido de arsénico en agua ingerido por la población en estudio. Este hallazgo lo asocia como responsable de la generación de alteraciones genéticas y epigenéticas en el cáncer de pulmón, aún con una exposición crónica en niveles por debajo del umbral actualmente aceptado de 10 µg.L⁻¹³¹. El pulmón, como así también la vejiga, el hígado y los riñones, son otros tejidos blanco principales de la carcinogénesis por arsénico^{31,32}. El cáncer de pulmón es de hecho la principal causa de muerte tras la ingestión crónica de arsénico, y este metaloide se considera un factor de riesgo para cáncer de pulmón en no fumadores^{31,33-35}. Además, la exposición al arsénico contribuye sinérgicamente con otros factores de riesgo como el humo de tabaco y antecedentes de enfermedad pulmonar^{36,37}. El subtipo histológico más frecuentemente observado en los tumores de pulmón inducidos por el arsénico son los carcinomas de células escamosas (SqCC) y carcinomas de células

pequeñas (SCC), que son inusuales en tumores que surgen en no fumadores^{36,38-41}. Los SqCC asociados con la exposición al arsénico exhiben patrones únicos de alteraciones genómicas, lo que aumenta la posibilidad de vías oncogénicas⁴¹.

Toxicidad

La mayor parte de la toxicidad del arsénico resulta de su capacidad para interactuar con grupos sulfhidrilo de proteínas y para sustituir el fósforo en una variedad de reacciones bioquímicas⁴². El arsénico *in vitro* reacciona con grupos sulfhidrilos de proteínas para inactivar enzimas, como la dihidrolipoildeshidrogenasa (DLD) y tiolasa, lo que produce una inhibición en la oxidación del piruvato y la betaoxidación de ácidos grasos⁴³. La toxicidad del As depende de su especiación en el siguiente orden: [As(III)] > [As(V)] > órgano arsenical (que contiene algún enlace químico entre átomos de arsénico y carbono)⁴⁴. Además, su toxicidad varía ampliamente con su estado de oxidación.

El arsénico comúnmente existe en formas inorgánicas y orgánicas, como trivalente [As(III)] y pentavalente [As(V)]. Sin embargo, la especie [As(III)], incluidos los compuestos metilados - monometilarsénico (MMA) y dimetilarsénico (DMA) - son más tóxicos que las especies [As(V)]. Esto último se debe a que los compuestos metilados [As(III)] son más reactivos con las biomoléculas tisulares que sus contrapartes [As(V)]⁴⁵ (Figura. 1).

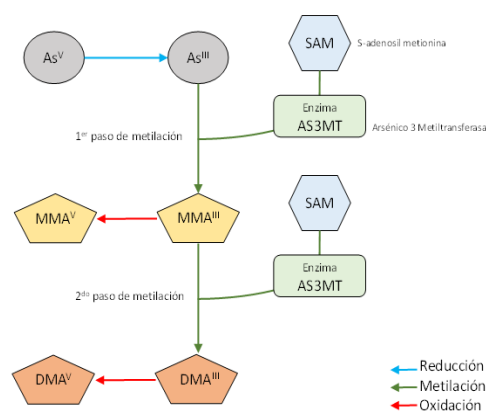


Figura 1. Vía de metabolización del arsénico. Adaptado de "Apata, M., Pfeifer, S.P. *Heredity* 124, 253–262 (2020)".

Según la OMS (2001), las especies inorgánicas son generalmente más tóxicas que las orgánicas. Además, el arsenito [As(III)] es 10 veces más tóxico que el arseniato [As(V)], y 70 veces más

tóxico que las especies metiladas (MMA y DMA). Mientras que las especies metiladas son moderadamente tóxicas y la arsenobetaína (AsB) y arsenocolina (AsC) no son tóxicas⁴⁶. Por lo tanto, para una precisa evaluación de riesgos para la salud humana y el medio ambiente, la identificación y cuantificación de las especies de arsénico es esencial, especialmente los más tóxicos, en lugar de informar simplemente las concentraciones totales del mismo, como ha sido la norma durante varias décadas. Es importante conocer el comportamiento del arsénico para desarrollar herramientas a los efectos de fortalecer las medidas de remediación para mitigar este y otros contaminantes de suelos, sedimentos y agua.

Clastogenicidad

El arsénico y los compuestos que contienen arsénico también se ha demostrado que son potentes clastógenos tanto *in vivo* como *in vitro*⁴⁷⁻⁵⁰. Pueden, por ejemplo, inducir intercambio de cromátidas hermanas y aberraciones cromosómicas tanto en células de humanos que han estado expuestos, como en células de roedores en cultivo *in vitro*^{51-55,20}. También se ha demostrado que los compuestos de arsénico inducen la amplificación de genes, detienen las células en mitosis, inhiben la reparación del ADN e inducen la expresión del proto-oncogen c-fos y el estrés oxidativo de la enzima hemoxygenasa (catabolismo del hemo) en células de mamíferos⁵⁶⁻⁵⁹, y han sido implicados como promotores y comutagenos para una variedad de agentes⁶⁰.

Carcinogenicidad

La carcinogénesis del arsénico está relacionada con su proceso de biotransformación. Cuando el arsénico entra en el cuerpo, induce una serie de reacciones de reducción, oxidación y metilación⁶¹. Especies arsenicales pentavalentes (AsV o arseniato) se reducen a especies trivalentes (AsIII o arsenito) en una reacción dependiente de glutatión (GSH)⁶², seguido de metilación oxidativa que da como resultado ácido monometilarsenoso (MMAIII), metilarsenato (MMAV) o dimetilarsenato (DMAV)⁶³⁻⁶⁵. Algunos de los metabolitos metilados generados en el proceso de desintoxicación pueden ser, de hecho, carcinógenos más potentes que las especies inorgánicas no metiladas⁶⁶⁻⁶⁸. El arseniato interfiere con las reacciones de fosforilación y compete con el transporte de fosfato, mientras que el arsenito puede reaccionar con los grupos

sulfhidrido de las proteínas, dando como resultado inhibición de muchas vías bioquímicas⁶⁹. Además, está bien establecido que se generan radicales libres durante el proceso del metabolismo del arsénico⁷⁰⁻⁷⁴ al interferir con enzimas que controlan el estado redox y la producción de glutatión. Compuestos de arsénico, especialmente especies trivalentes, inhiben la protección de las células contra los daños de oxidación⁷⁵. Además, el arsénico induce una rápida despolarización de la membrana mitocondrial, junto con deleciones y depleciones del ADN mitocondrial que contribuyen a la carcinogenicidad en humanos^{76,77}. Bajo estas condiciones, se considera que las mitocondrias son el sitio principal de la formación del anión superóxido ($\bullet\text{O}_2^-$)⁷⁰. Después de la formación de $\bullet\text{O}_2^-$ en el estrés oxidativo inducido por arsénico, se genera una cascada de especies reactivas de oxígeno (ROS), como peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radical hidroxilo ($\bullet\text{OH}$)⁷¹. El radical hidroxilo es una de las ROS más impactante y reacciona con el ADN para producir 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (marcador del daño oxidativo en el ADN)^{72,78}. Además, el agotamiento del glutatión inducido por el arsénico puede aumentar su toxicidad a través del daño relacionado con ROS^{72,79} (Figura. 2).

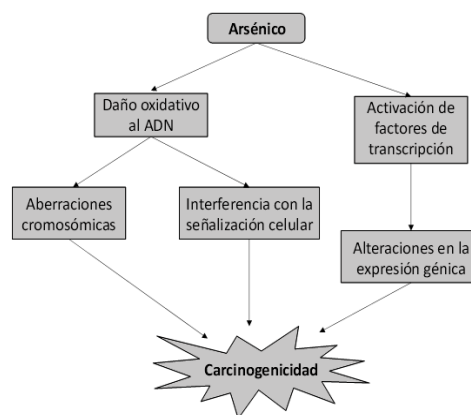


Figura 2. Mecanismos patológicos implicados en la carcinogenicidad inducida por arsénico. Adaptado de "Singh AP, Goel RK, Kaur T. *Toxicology International*. 2011 Jul;18(2):87-93."

Mecanismo molecular

Niveles moderados de arsénico activan la vía EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) en pulmones y otros órganos diana de la carcinogénesis por arsénico, como el hígado^{69,80}. Además, el arsénico inducido por las ROS activa la vía de señalización Wnt- β -catenina (que se ha demostrado que promueve el cáncer de pulmón), y estimulan la angiogénesis a

través de AKT y ERK1/2⁸¹⁻⁸³. En tejido pulmonar murino, el arsénico interfiere con la expresión y los niveles de proteína de componentes de la maquinaria de reparación del ADN, como APE1, LIG1, OGG1, PARP1⁸⁴. Además, la dimetilarsenato (DMAV) ha sido capaz de inducir rotura de la hebra de ADN específico de pulmón en ratones, por la producción de ROS mediada por arsénico⁸⁵. Se ha demostrado que el arsénico aumenta la frecuencia de micronúcleos (material genético no incorporado correctamente a las células hijas durante la división celular) en células cultivadas de vías respiratorias pequeñas de humanos⁸⁶. Comparando los tumores de individuos no expuestos, las pérdidas de ADN en el locus cromosómico 1q21.1 y las ganancias en 19q13.31 y 19q13.33 se observaron en carcinomas de células escamosas de pulmón (SqCC) en individuos expuestos a arsénico no fumadores⁴¹. En células epiteliales pequeñas de la vía aérea, el arsénico aumenta la expresión de genes relacionados con el cáncer y niveles de proteínas, como C-MYC, C-HA-RAS y C-FOS; y disminuye la expresión de la proteína integrina 4 en comparación con células no expuestas⁸⁶.

Alteración de la expresión génica por la toxicidad del arsénico

El nivel de toxicidad del arsénico depende del nivel de exposición, y para los humanos varía según la región geográfica. Por ejemplo, Karagas y colaboradores⁸⁷ informaron exposición de bajo nivel de arsénico (10 ppb) para la población de New Hampshire (Estados Unidos); mientras que, en cierta región de Bengala Occidental (India) se observó un nivel más alto (200 ppb) de exposición⁸⁸; y Smith y colaboradores⁸⁹, encontraron un nivel muy alto (750–800 ppb) de exposición una población del norte de Chile. La literatura actual sugiere que la exposición crónica al arsénico puede alterar la expresión de una serie de genes involucrados en diferentes procesos fisiológicos importantes. A los efectos de la claridad, hemos clasificado estos genes, en función de los roles fisiológicos que actúan en el sistema humano como: (a) genes metabolizadores, (b) genes de respuesta al estrés, (c) genes relacionados con la apoptosis y la respuesta al daño, (d) genes reguladores del ciclo celular y (e) genes implicados en la señalización celular y factor de crecimiento alterado⁸⁸. Es de destacar que se ha asociado la exposición al arsénico con alteraciones específicas a nivel epigenético, como modificaciones en la metilación del ADN y patrones de expresión de microARN (miARN – pequeñas especies de

ARN no codificantes que regulan la expresión génica).

Dentro de las primeras podemos destacar la metilación aberrante de Islas CpG en la región promotora del supresor de tumores (TSG) que está relacionado con el silenciamiento de genes, mientras que la desregulación de miARN está implicada en diversas patologías humanas, incluido el cáncer de pulmón⁹⁰⁻⁹³.

Conclusión

Millones de personas en todo el mundo están afectadas por el consumo de agua contaminada con arsénico y los efectos más graves aparecen después de mucho tiempo. La literatura revisada muestra que la exposición al arsénico ejerce efectos deletéreos para la salud principalmente a través de la inducción de estrés oxidativo, alteraciones en la metilación del ADN, modificación de histonas y expresión de miARN. Sería interesante determinar la presencia y consecuencia de estas alteraciones en las poblaciones afectadas por la contaminación del agua con arsénico sin perder de vista otros agentes ambientales.

Comprender como actúa y la promoción de la carcinogénesis relacionada con los procesos de biotransformación del arsénico es de suma importancia para la detección y tratamiento en las personas afectadas.

GLOSARIO TOXICOLÓGICO

Exposición: contacto realizado entre el agente (químico, físico o biológico) y el límite exterior de un organismo.

Cuantificación de la exposición: es la cantidad o concentración del agente en su medio portador (suelo, agua o aire) en los límites de intercambio del organismo, disponible para la absorción y la ingestión por un organismo.

Ingesta: describe la entrada de un agente en un organismo (por ingestión o inhalación) sin atravesar una barrera de absorción.

Captación: describe la absorción del agente en el sistema circulatorio de un organismo (por ejemplo, a través de la piel humana hacia la sangre).

Dosis: la cantidad de una sustancia disponible para interacciones con procesos metabólicos o receptores biológicamente significativos después de cruzar el límite exterior de un organismo, en términos de masa (de un agente) por peso corporal por período de tiempo, cuantifica tanto la ingesta como la absorción.

Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (US EPA, 1992, 2002, 2019).

Bibliografía

1. Herath I, Vithanage, M., Bundschuh, J., Prakash Maity, J., et al. (2016).

- Naturalarsenic in global groundwaters: distribution and geochemical triggers for mobilization. *Curr. Pollut. Rep.* 2 (1),68–89.
<https://doi.org/10.1007/s40726-016-0028-2>.
2. Taylor, S.R., McLennan, S.M., (1985). *The Continental Crust: Its Composition and Evolution*. Blackwell Scientific, Oxford, UK.
 3. Matschullat, J., (2000). Arsenic in geosphere – a review. *Sci. Total Environ.* 249, 297–312.[https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(99\)00524-0](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(99)00524-0).
 4. EFSA, (2009). Scientific opinion on arsenic in food. EFSA (European Food Safety Authority) Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). *EFSA J.* 7 (10), 1351. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.135>
 5. Cox, M.S., (1995). Arsenic Characterization in Soil and Arsenic Effects on Canola Growth. Louisiana State University (LSU) Historical Dissertations and Theses. 6003. https://digitalcommons.lsu.edu/gradschool_disstheses/6003. (Accessed 31 January 2021).
 6. O'Day, P.A., (2006). Chemistry and mineralogy of Arsenic. *Elements* 2, 77–83. <https://doi.org/10.2113/gselements.2.2.77>
 7. ATSDR, (2007a). Toxicological profile for Arsenic. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, Georgia, USA <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=22&tid=3>. (Accessed 31 January 2021).
 8. WHO, (2001). Arsenic and Arsenic Compounds (Environmental Health Criteria 224). Second ed. International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland https://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc_224/en/. (Accessed 31 January 2021).
 9. IARC, (2004). Arsenic in drinking-water. Some Drinking-water Disinfectants and Contaminants, Including Arsenic, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. vol. 84. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, pp. 41–267. <http://publications.iarc.fr/102>. (Accessed 31 January 2021).
 10. Tchounwou, P. Centeno, J and Patlolla A. (2004) Arsenic toxicity, mutagenesis, and carcinogenesis – a health risk assessment and management approach. *Molecular and Cellular Biochemistry* 255: 47–55.
 11. Ugarte, G. and S. Donoso (1978) Primary hepatic tumors in Chile, in: H. Remmer, H.M Bolt, P. Bamasch and H. Popper (Eds.), *Primary Liver Tumors*, MTP Press, Lancaster, pp. 165 -169.
 12. Morton, W.G. Starr, D. Pohl, J. Stoner, S. et al (1976) Skin cancer and water arsenic in Lane County, Oregon, *Cancer*, 37, 2523-2532.
 13. Harrington, J.M., J.P. Middaugh, D.L. Morse and J. Housworth (1978). A survey of a population exposed to high concentrations of arsenic in well water in Fairbanks, Alaska. *Am. J. Epidemiol*, 108, 377-385.
 14. Bencko, V. (1977) Carcinogenic, teratogenic and mutagenic effects of arsenic. *Environ. Health Perspect.* 19; 179-182.
 15. Tsuchiya, K. (1977). Various effects of arsenic in Japan depending on type of exposure. *Environ. Health Perspect.* 19: 35-42.
 16. Pershagen, G (1981). The carcinogenicity of arsenic. *Environ. Health Perspect.* 40: 93-100.
 17. Bishop, C and Kipling, M.D. (1978) Arsenic and cancer. *J. Soc. Occup. Med.* 28: 3-10.
 18. Goyenechea, M. (1917) Sobre la nueva enfermedad descubierta en Bell Ville. *Rev. Med. Rosario*, 6, 35.
 19. Pusso, A. (in Aymi, M.J.) (1918) La intoxicación crónica en nuestro país. Thesis, Córdoba. N° 514, 32.
 20. Lerda, D. (1994). Sister-Chromatid Exchange (SCE) among individuals chronically exposed to arsenic in

- drinking water. *Mutation research* 312: 111-120.
21. Goering PL, Aposhian HV, Mass MJ, Cebrian M, et al (1999). The enigma of arsenic carcinogenesis: Role of metabolism. *ToxicolSci* 49: 5–14.
 22. NAS: (1077) Arsenic. National Academy of Science, Washington DC,
 23. McClintock, T.R., Chen, Y., Bundschuh, J., Oliver, J.T., et al. (2012). Arsenic exposure in Latin America: biomarkers, risk assessments and related health effects. *Sci. Total Environ.* 429, 76–91. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.08.051>
 24. Nicolli, H.B., Suriano, J.M., Gómez Peral, M.A., Ferpozzi, L.H., et. al., (1989). Groundwater contamination with arsenic and other trace elements in an area of the Pampa, Province of Córdoba, Argentina. *Environ. Geol. Water Sci.* 14 (1), 3–16. <https://doi.org/10.1007/BF01740581>
 25. WHO, (2017). Guidelines for drinking-water quality. Incorporating The First Addendum, 4th edition World Health Organization, Geneva, Switzerland <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549950>. (Accessed 31 January 2021)
 26. Jochen Bundschuh, Jerusa Schneider, Mohammad AyazAlamc, Nabeel Khan Niazi, et al. (2021). Seven potential sources of arsenic pollution in Latin America and their environmental and health impacts. *Science of the Total Environment* 780 (2021) 146274
 27. Trejo-Acevedo A, Díaz-Barriga F, Carrizales L, Domínguez G, et al. (2009) Exposure assessment of persistent organic pollutants and metals in Mexican children. *Chemosphere*; 74:974–980.
 28. Del Razo, L.M., Garcia-Vargas, G.G., Valenzuela, O.L., Castellanos, E.H., et al., (2011). Exposure to arsenic in drinking water is associated with increased prevalence of diabetes: a cross-sectional study in the Zimapan and Lagunera regions in Mexico. *Environ. Health* 10, 73. <https://doi.org/10.1186/1476-069x-10-73>.
 29. Astolfi, E., A Maccagno, J.C. García Fernández, R. Vaccaro et. al. (1981) Relation between arsenic in drinking water and skin cancer. *Biol. Trace Element Res.* 3, 133-143.
 30. Córdoba Ministry of Public Health (1990) Causes of death in the Departments of the Córdoba Province. Period 1970-1988, Statistic Department Córdoba. Argentina
 31. Hubaux, R., Becker-Santos, D., Enfield, K., Rowbotham, D., Lam, S., Lam, W. and Martinez, V. Molecular features in arsenic-induced lung tumors. *Molecular cancer* 2013, 12:20.
 32. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF (2007) Lung cancer in never smokers—a different disease. *Nat Rev Cancer*, 7(10):778–790.
 33. Tapio S, Grosche B: (2006) Arsenic in the aetiology of cancer. *Mutat Res*, 612(3):215–246.
 34. Subramanian J, Govindan R (2007) Lung cancer in never smokers: a review. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007, 25(5):561–570.
 35. WHO: Evaluation of certain contaminants in food, World health organ tech Rep Ser. 959th edition. India; 2011:1–105. 115p. [http://whqlibdoc.who.int/trs/who_trs_959_eng.pdf].
 36. NRC (2001) (National Research Council): Arsenic in drinking water: 2001 update. Washington DC: The National Academy Press; 2001:244.
 37. Heck JE, Andrew AS, Onega T, Rigas JR et al (2009): Lung cancer in a U.S. Population with low to moderate arsenic exposure. *Environ Health Perspect* 2009, 117(11):1718–1723.
 38. Chen CL, Hsu LI, Chiou HY, Hsueh YM et al (2004): Ingested arsenic, cigarette smoking, and lung cancer risk: a follow-up study in arseniasis-endemic areas in taiwan. *JAMA*, 292(24):2984–2990.
 39. Toh CK, Gao F, Lim WT, Leong SS, et al: (2006) Never-smokers with lung cancer: Epidemiologic evidence of a distinct disease entity. *Journal of clinical oncology: official journal of the*

- American Society of Clinical Oncology, 24(15):2245–2251.
40. Toh CK, Lim WT: Lung cancer in never-smokers. *J ClinPathol* 2007, 60(4):337–340.
41. Chen CL, Chiou HY, Hsu LI, Hsueh YM, et al (2010), Chen CJ: Ingested arsenic, characteristics of well water consumption and risk of different histological types of lung cancer in northeastern taiwan. *Environ Res*, 110(5):455–462.
42. Martínez VD, Buys TP, Adonis M, Benitez H, et al (2010) Arsenic-related DNA copy-number alterations in lung squamous cell carcinomas. *Br J Cancer* 2010, 103(8):1277–1283.
43. Li JH, Rossman TC: (1989) Inhibition of DNA ligase activity by arsenite: A possible mechanism of its comutagenesis. *MolToxicol* 2: 1–9,
44. Belton JC, Benson NC, Hanna ML, Taylor RT (1985) Growth inhibition and cytotoxic effects of three arsenic compounds on cultured Chinese hamster ovary cells. *J Environ Sci Health* 20A: 37–72,
45. Fergusson, J.E., (1990). *The Heavy Elements: Chemistry, Environmental Impact and Health Effects*. Pergamon Press, Oxford, UK
46. Kalman, D., Dills, R., Steinmaus, C., Yunus, M., et al (2014). Occurrence of trivalent monomethyl arsenic and other urinary arsenic species in a highly exposed juvenile population in Bangladesh. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 24, 113–120. <https://doi.org/10.1038/jes.2013.14>
47. Kumaresan, M., Riyazuddin, P., (2001). Overview of speciation chemistry of Arsenic. *Curr. Sci.* 80, 837–846. <https://www.jstor.org/stable/24105734>
48. Jacobson Kram D, Montalbano D (1985). The reproductive effects assessment group's report on the mutagenicity of inorganic arsenic. *Environ Mutagen* 7: 789–804,
49. Jha AN, Noditi M, Nilsson R, Natarajan AT: (1992) Genotoxic effects of sodium arsenite on human cells *Mutat Res* 284: 215–221,
50. Hartmann A, Speit G: (1994) Comparative investigations of the genotoxic effects of metals in the single cell gel assay and the sister-chromatid test. *Environ Mol Mutagen* 23:299–305,
51. Wang Z, Rossman TG: In: L.W. Cheng (ed). (1996). *The Toxicology of Metals*, Vol. 1. CRC Press, Boca Raton, Fl, pp 221–243
52. Barrett JC, Lamb PW, Wang TC, Lee TC (1989) Mechanisms of arsenic-induced cell transformation. *Biol Trace Elem Res* 21: 421–429,
53. Vega L, Gonsebatt ME, Ostrosky-Wegman P: (1995) Aneugenic effect of sodium arsenite on human lymphocytes in vitro: An individual susceptibility effect detected. *Mutat Res* 334: 365–373,
54. Nakamuro K, Sayato Y: (1981) Comparative studies of chromosomal aberration induced by trivalent and pentavalent arsenic. *Mutat Res* 88: 73–80,
55. Natarajan AT, Boei JJ, Darroudi F, Van Diemen PC, et al (1996) Current cytogenetic methods for detecting exposure and effects of mutagens and carcinogens. *Environ Health Perspect* 104(suppl 3): 445–458,
56. Gonsebatt ME, Vega L, Salazar AM, Monteror, et al (1997): Cytogenetic effects in human exposure to arsenic. *Mutat Res* 386: 219–228,
57. Ramirez P, Eastmond DA, Laclette JP, Ostrosky-Wegman P: (1997) Disruption of microtubule assembly and spindle formation for the induction of aneuploid cells by sodium arsenite and vanadium pentoxide. *Mutat Res* 386: 291–298,
58. Huang SC, Lee TC: (1998) Arsenite inhibits mitotic division and perturbs spindle dynamics in HeLa S3 cells. *Carcinogenesis* 19: 889–896,
59. Huang SC, Huang C-YF, Lee TC (2000) Induction of mitosis-mediated apoptosis by sodium arsenite in HeLa S3 cells. *BiochemPharmacol* 60: 771–780,
60. Jingbo Pi, Hiroshi Y, Yoshito K, Guifan S, et al (2002) Evidence for induction of oxidative stress caused by chronic

- exposure of Chinese residents to arsenic contained in drinking water. *Environ Health Perspect* 110: 331–336,
61. Cavigelli M, Li WW, Lin A, Su B, Yushioka K, et al (1996) The tumor promoter arsenite stimulates AP-1 activity by inhibiting a JNK phosphatase. *EMBO J* 15: 6269–6279,
 62. Ebert F, Weiss A, Bultemeyer M, Hamann I, et al (2011) Arsenicals affect base excision repair by several mechanisms. *MutatRes*, 715(1–2):32–41.
 63. Nemeti B, Regonesi ME, Tortora P, Gregus Z: (2010) Polynucleotide phosphorylase and mitochondrial ATP synthase mediate reduction of arsenate to the more toxic arsenite by forming arsenylated analogues of ADP and ATP. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology* 117(2):270–281.
 64. Drobna Z, Styblo M, Thomas DJ (2009). Purification of arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase from rat liver cytosol. *CurrProtocToxicol*. 42(4.34):1–13.
 65. Rossman TG: (2003) Mechanism of arsenic carcinogenesis: an integrated approach. *Mutat Res*. 533(1–2):37–65.
 66. Rossman TG, Klein CB: (2011) Genetic and epigenetic effects of environmental arsenicals. *Metalomics* 3(11):1135–1141.
 67. Cullen WR, Reimer KJ: (1989) Arsenic speciation in the environment. *Chem Rev* 89:713.
 68. Styblo M, Drobna Z, Jaspers I, Lin S, et al (2002). The role of biomethylation in toxicity and carcinogenicity of arsenic: a research update. *Environ Health Persp* 110:767
 69. Thomas DJ, Styblo M, Lin S: (2001). The cellular metabolism and systemic toxicity of arsenic. *ToxicolApplPharmacol*, 176(2):127–144.
 70. Sung TI, Wang YJ, Chen CY, Hung TL, et al (2012) Increased serum level of epidermal growth factor receptor in liver cancer patients and its association with exposure to arsenic. *Sci Total Environ* 424:74–78
 71. Jomova K, Jenisova Z, Feszterova M, Baros S et al (2011) Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease. *J ApplToxicol* 2011, 31(2):95–107.
 72. Shi H, Shi X, Liu KJ: (2004) Oxidative mechanism of arsenic toxicity and carcinogenesis. *Mol Cell Biochem* 255(1–2):67–78.
 73. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, et al (2006) Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *ChemBiol Interact*. 160(1):1–40.
 74. Kitchin KT, Ahmad S: (2003) Oxidative stress as a possible mode of action for arsenic carcinogenesis. *ToxicolLett* , 137(1–2):3–13.
 75. Kessel M, Liu SX, Xu A, Santella R, et al (2002) Arsenic induces oxidative DNA damage in mammalian cells. *Mol Cell Biochem* , 234–235(1–2):301–308.
 76. Miller WH Jr, Schipper HM, Lee JS, Singer J, et al (2002) Mechanisms of action of arsenic trioxide. *Cancer Res.*, 62(14):3893–3903.
 77. Partridge MA, Huang SX, Hernandez-Rosa E, Davidson M et al (2007): Arsenic-induced mitochondrial DNA damage and altered mitochondrial oxidative function: implications for genotoxic mechanisms in mammalian cells. *Cancer Res* 67(11):5239–5247.
 78. Ruiz-Ramos R, Lopez-Carrillo L, Rios-Perez AD, De Vizcaya-Ruiz A, et al (2009) Sodium arsenite induces ROS generation, DNA oxidative damage, HO-1 and c-Myc proteins, NF-kappaB activation and cell proliferation in human breast cancer MCF-7 cells. *Mutat Res*, 674(1–2):109–115.
 79. Matsui M, Nishigori C, Toyokuni S, Takada J, et al (1999) The role of oxidative DNA damage in human arsenic carcinogenesis: detection of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in arsenic-related Bowen's disease. *J Invest Dermatol*. 113(1):26–31.
 80. Cohen SM, Arnold LL, Eldan M, Lewis AS, et al (2006) Methylated arsenicals: the implications of metabolism and carcinogenicity studies in rodents to human risk assessment. *Crit Rev Toxicol*. 36(2):99–133

81. Andrew AS, Mason RA, Memoli V, Duell EJ: (2009) Arsenic activates EGFR pathway signaling in the lung. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology* 109(2):350–357.
82. Liu LZ, Jiang Y, Carpenter RL, Jing Y, (2011) Role and mechanism of arsenic in regulating angiogenesis. *PLoS One*. 6(6): e20858.
83. Wang R, Xia L, Gabrilove J, Waxman S, et al (2012) Down-regulation of Mcl-1 through GSK-3beta activation contributes to arsenic trioxide-induced apoptosis in acute myeloid leukemia cells. *Leukemia*:10. doi:10.1038/leu.2012.180.
84. Zhang Z, Wang X, Cheng S, Sun L, et al (2011) Reactive oxygen species mediate arsenic induced cell transformation and tumorigenesis through Wnt/beta-catenin pathway in human colorectal adenocarcinoma DLD1 cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011, 256(2):114–121.
85. Osmond MJ, Kunz BA, Snow ET: (2010) Age and exposure to arsenic alter base excision repair transcript levels in mice. *Mutagenesis*, 25(5):517–522.
86. Yamanaka K, Okada S: (1994) Induction of lung-specific DNA damage by metabolically methylated arsenics via the production of free radicals. *Environ Health Perspect*, 102(Suppl 3):37–40.
87. Wen G, Calaf GM, Partridge MA, Echiburu-ChauC, et al (2008) Neoplastic transformation of human small airway epithelial cells induced by arsenic. *Mol Med.*, 14(1–2):2–10
88. M.R. Karagas, T.A. Stukel, T.D. Tosteson, (2002) Assessment of cancer risk and environmental levels of arsenic in New Hampshire, *Int. J. Hyg. Environ. Health* 205 85–94.
89. P. Ghosh, M. Banerjee, S. De Chaudhuri, R. Chowdhury, J.K. et al (2007) Comparison of health effects between individuals with and without skin lesions in the population exposed to arsenic through drinking water in West Bengal, India, *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 17 (2007) 215–223.
90. A.H. Smith, A.P. Arroyo, D.N. Mazumder, M.J. Kosnett, A.L. et al (2000) Arsenic-induced skin lesions among Atacameño people in Northern Chile despite good nutrition and centuries of exposure, *Environ. Health Perspect.* 108 617–620.
91. Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N: (2008) Mechanisms of posttranscriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nat Rev Genet.*, 9(2):102–114.
92. Iorio MV; Croce CM (2012) microRNA involvement in human cancer. *Carcinogenesis* 33(6):1126–1133.
93. Nair VS, Maeda LS, Ioannidis JP: (2012) Clinical outcome prediction by microRNAs in human cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*, 104(7):528–540.
94. Calin GA, Croce CM: (2006) MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer* 6(11):857–866.

