



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS  
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

**UNIDAD ZACATENCO**

**DEPARTAMENTO DE TOXICOLOGÍA**

**“Evaluación de la genotoxicidad del ácido 6-pentadecil salicílico en  
diferentes tipos celulares”**

**TESIS**

que presenta

**Biol. Gabriela Alejandra Muñoz Osnaya**

Para obtener el grado de

**MAESTRA EN CIENCIAS**

**EN LA ESPECIALIDAD DE TOXICOLOGÍA**

**Directora de tesis**

Dra. Libia Vega Loyo

Ciudad de México

Febrero, 2024

Este trabajo se realizó en el Laboratorio de Citogenética e Inmunotoxicología del Departamento de Toxicología del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, bajo la dirección de la Dra. Libia Vega Loyo. Esta tesis se financió con el proyecto Ciencia de Frontera 2019 – 21067 del Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías y se contó con el apoyo económico del CONAHCyT a través de la beca de Maestría No. 801618.

## AGRADECIMIENTOS

A la directora de tesis, la Dra. Libia Vega Loyo por permitirme ser parte de su grupo de trabajo, por proporcionarme lo necesario para finalizar satisfactoriamente este posgrado y ante todo por su confianza.

A la M. en C. Elizabet Estrada Muñiz, Auxiliar de Investigación del Departamento de Toxicología por el apoyo técnico y asesorías durante el proceso de estandarización de técnicas utilizadas en este trabajo de investigación y por el tiempo brindado.

A mis asesoras, la Dra. María Betzabet Quintanilla Vega y a la Dra. Irma Romero Álvarez por todas sus recomendaciones y comentarios acerca de este trabajo, así como por su apoyo.

Al Dr. David Hernández Toledano y a la Biol. Jessyca García Jiménez por el apoyo técnico durante la estandarización del ensayo de MN.

Al Técnico Académico Monserrat Sordo Cedeño por la asesoría técnica brindada para el manejo del ensayo cometa y por su comprensión y tiempo.

A Jaime David Rico Malfavon por el soporte técnico para mantener funcionando el sistema de captura de imágenes en el microscopio.

A la Dra. Patricia Ostrosky por su hospitalidad y consejo.

Agradezco al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías por otorgarme el apoyo económico que me permitió realizar este posgrado.

Agradezco al CINVESTAV y al Departamento de Toxicología por permitirme usar sus instalaciones y recursos para realizar mis estudios de maestría.

Agradezco a la M. en C. Gabriela Moreno Bustamante por la ayuda dada en toda la maestría, a la Ing. Natalia Troncoso Guerrero y la Ing. Jimena Muñoz Osnaya por presentarme las herramientas para iniciar este posgrado y a la Biol. Mayra Velázquez Arpero por su tiempo y paciencia.

Agradezco sobre todo a mis padres por proveerme de lo necesario para continuar mi preparación académica, por alentarme a ser mejor persona, por cuidarme y protegerme.

## Resumen

El cáncer es un problema de salud pública de gran importancia, y la búsqueda de tratamientos eficaces con menores efectos secundarios es una prioridad para las instituciones. La quimioterapia recurre a la inducción de daño al ADN para disminuir la proliferación de las células tumorales, afectando tanto a células sanas como a células tumorales, y produciendo efectos deletéreos en los pacientes. El extracto de *Amphipterygium adstringens* (cuachalalate) ha sido utilizado en la medicina tradicional para tratar varios padecimientos gástricos, entre ellos el cáncer de estómago. En esta especie, se ha reconocido que, los ácidos anacárdicos son metabolitos con actividad antitumoral, y dentro de ellos el ácido 6-pentadecil salicílico (6SA) es el más abundante. Dado que se busca que los nuevos antineoplásicos ofrezcan mayor seguridad para los pacientes, el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto genotóxico del 6SA en células de adenocarcinoma mamario humano (MCF-7) y células tumorales de la glándula mamaria de ratón (4T1) para establecer su potencial genotóxico.

El 6SA presentó una concentración inhibitoria de la viabilidad al 50% (IC<sub>50</sub>) de 33.6 y 59.0 µM en las células MCF-7 y 4T1, respectivamente. Se evaluó el daño genético del 6SA mediante el ensayo cometa con reto (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) en ambas líneas celulares usando las IC<sub>50</sub> correspondientes y se observó un aumento significativo en el daño al ADN comparado con las células sin tratamiento. Se determinó la frecuencia de micronúcleos que el 6SA produjo en cada línea celular. El daño al ADN fue significativamente menor en las células 4T1 en comparación con las células MCF-7. Con estos resultados concluimos que las células humanas son más sensibles al efecto genotóxico del 6SA que las de ratón y que el 6SA tiene un efecto genotóxico moderado.

## Abstract

Cancer is a public health problem of great importance, and the search for effective treatments with fewer side effects is a priority for institutions. Chemotherapy uses the induction of DNA damage to reduce the proliferation of tumor cells, affecting both healthy cells and tumor cells, and producing deleterious effects in patients. *Amphipterygium adstringens* (cuachalalate) extract has been used in traditional medicine to treat various gastric conditions, including stomach cancer. In this species, it has been recognized that anacardic acids 1 are metabolites with antitumor activity, and within them 6-pentadecyl salicylic acid (6SA) is the most abundant. Since the new antineoplastic drugs are intended to offer greater safety for patients, The objective of this study was to evaluate the genotoxic effect of 6SA on human mammary adenocarcinoma cells (MCF-7) and mouse mammary gland tumor cells (4T1) to establish its genotoxic potential.

6SA presented a 50% viability inhibitory concentration ( $IC_{50}$ ) of 33.6 and 59.0  $\mu$ M in MCF-7 and 4T1 cells, respectively. 6SA genetic damage was assessed by the comet challenge ( $H_2O_2$ ) assay in both cell lines using the corresponding  $IC_{50}$ s and a significant increase in DNA damage was observed compared to untreated cells. The frequency of micronuclei that 6SA produced in each cell line was determined. DNA damage was significantly lower in 4T1 cells compared to MCF-7 cells. With these results we conclude that human cells are more sensitive to the genotoxic effect of 6SA than mouse cells and that 6SA has a moderate genotoxic effect.

## Índice General

	Página
<b>RESUMEN.....</b>	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>V</b>
<b>ÍNDICE GENERAL.....</b>	<b>VI</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>VIII</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS.....</b>	<b>IX</b>
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>X</b>
<b>1 INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>15</b>
1.1    CÁNCER.....	15
1.1.1 <i>Características</i> .....	15
1.1.2 <i>Incidencia</i> .....	15
1.2    QUIMIOTERAPIA.....	16
1.2.1 <i>Agentes alquilantes</i> .....	16
1.2.2 <i>Cisplatino y sus análogos</i> .....	16
1.2.3 <i>Antimetabolitos</i> .....	16
1.3    EFECTOS ADVERSOS DE LA QUIMIOTERAPIA.....	17
1.4    DAÑO GENÉTICO.....	18
1.4.1 <i>Mecanismos de reparación</i> .....	18
1.4.2 <i>Evidencia de daño en el ADN</i> .....	19
1.4.3 <i>Alternativas en el tratamiento contra el cáncer y sus ventajas</i> ..	19
1.5    CUACHALALATE.....	20
1.5.1 <i>Características y usos</i> .....	20
1.5.2 <i>Metabolitos principales</i> .....	20
1.5.3 <i>Ácido 6-pentadecil salicílico</i> .....	21
1.6    JUSTIFICACIÓN.....	25
1.7    HIPÓTESIS.....	26
1.8    OBJETIVOS.....	26
1.8.1 <i>Objetivo general</i> .....	26
1.8.2 <i>Objetivo particular</i> .....	26
<b>2. MÉTODOS.....</b>	<b>27</b>
2.1    ESTRATEGIA EXPERIMENTAL.....	27
2.2    MATERIALES Y REACTIVOS.....	27
2.3    CULTIVO DE CÉLULAS 4T1.....	28
2.4    CULTIVO DE CÉLULAS MCF-7.....	29
2.5    TRATAMIENTOS.....	30
2.6    ENSAYOS DE VIABILIDAD CELULAR.....	30
2.6.1 <i>Viabilidad celular por metabolismo del MTT</i> .....	30

2.6.2 Viabilidad celular por incorporación de rojo neutro .....	31
2.7 ENSAYO DE FORMACIÓN DE MICRONÚCLEOS POR BLOQUEO DE CITOCINESIS	32
2.7.1 Procedimiento .....	32
2.8 ENSAYO COMETA O ELECTROFORESIS ALCALINA DE CÉLULAS INDIVIDUALES CON DESAFÍO.....	33
2.8.1 Procedimiento .....	34
2.9 ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	35
<b>3 RESULTADOS .....</b>	<b>36</b>
<b>4 DISCUSION.....</b>	<b>48</b>
<b>5 CONCLUSIONES .....</b>	<b>53</b>
<b>6 PERSPECTIVAS.....</b>	<b>54</b>
<b>7 REFERENCIAS.....</b>	<b>55</b>
<b>8 ANEXOS.....</b>	<b>62</b>
<b>9 PRODUCTOS DEL TRABAJO.....</b>	<b>69</b>

## Índice de figuras

	<b>Página</b>
Figura 1. Efectos deletéreos de la quimioterapia.....	17
Figura 2. Ácido 6-pentadecil salicílico .....	21
Figura 3. Mecanismo de acción propuesto de los AA .....	23
Figura 4. Mecanismo de acción de Tip60 y efecto propuesto del 6SA.....	24
Figura 5. Estrategia experimental.....	27
Figura 6. Efecto del 6SA en la actividad mitocondrial por biotransformación de MTT. .....	37
Figura 7. Efecto del 6SA en la viabilidad celular por incorporación de rojo neutro. ....	39
Figura 8. Efecto genotóxico del 6SA por el ensayo cometa. ....	42
Figura 9. Frecuencia de MN inducidos por el tratamiento con 6SA. ....	44
Figura 10. Efecto del 6SA sobre la cinética de reparación en el adn de células MCF- 7.....	46
Figura 11. Cinética de reparación de daño inducido por 6SA en el ADN de células 4T1. ....	47



## Índice de tablas

	<b>Página</b>
Tabla 1. Valores de $IC_{50}$ obtenidos por diferentes ensayos con 6SA en diferentes líneas celulares. ....	40
Tabla 2. $IC_{50}$ de AAs en diferentes tipos celulares humanos.....	51

## ABREVIATURAS

<b>3MA</b>	Ácidos triterpenoides, 3 $\alpha$ - hidroximasticadienónico
<b>5-FU</b>	5-fluorouracilo
<b>6SA</b>	Ácido 6-pentadecil salicílico
<b>AA</b>	Ácidos anacárdicos
<b>ATM</b>	Ataxia telangiectasia mutada
<b>ATR</b>	Ataxia telangiectasia relacionada con Rad3
<b>BER</b>	Reparación por escisión de base
<b>CbPt</b>	Carboplatino
<b>Cyt-B</b>	Citocalasina B
<b>DDR</b>	Respuesta al daño del ADN
<b>DMSO</b>	Dimetil sulfóxido
<b>DNA-PK</b>	Proteína quinasa dependiente de ADN
<b>DSB</b>	Rupturas de doble cadena
<b>ECACC</b>	Colección europea de cultivos celulares autenticados
<b>HAT</b>	Enzimas histona acetiltransferasa
<b>IARC</b>	Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer
<b>IC<sub>50</sub></b>	Concentración inhibitoria de la viabilidad al 50%
<b>LMA</b>	Leucemia mielógena aguda
<b>MA</b>	Ácido masticadienónico
<b>MN</b>	Micronúcleos
<b>MTT</b>	Bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio
<b>NER</b>	Reparación por escisión de nucleótidos
<b>NHU</b>	N-hidroxiurea
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PBMC</b>	Células mononucleadas de sangre periférica humana
<b>PBS</b>	Solución amortiguadora de fosfatos
<b>PIIK</b>	Fosfatidilinositol-3
<b>SFB</b>	Suero fetal bovino
<b>SMD</b>	Síndrome mielodisplásico
<b>SSB</b>	Reparación de rompimientos de una hebra

# 1 Introducción

## 1.1 Cáncer

El término cáncer se refiere a un conjunto de lesiones neoplásicas, es decir, el resultado de la proliferación anormal de distintos tipos de tejido celular, que se reproducen de una manera un tanto autónoma y donde la expresión génica se encuentra alterada, a esto se le conoce como neoplasia y estas pueden ser benignas o malignas (Cooper, 2000).

### 1.1.1 Características

Las células cancerosas tienen capacidades diferentes a las células normales (Hornberg, 2006). Siendo las características predominantes de las células cancerosas: 1) el mantenimiento de la señalización proliferativa, donde se esquiva la señalización apoptótica y por lo tanto, hay una resistencia a la muerte celular, 2) la inducción de angiogénesis sostenida, 3) evasión de los supresores del crecimiento, 4) activación de invasión a tejidos sanos y metástasis, 5) reprogramación del metabolismo energético, 6) inflamación, 7) evasión de la destrucción por medio del sistema inmune, 8) inestabilidad y mutación del genoma, ya que al afectarse genes supresores o de mantenimiento del control en el ciclo celular resulta en la habilitación de la inmortalidad replicativa (Hanaha & Weiberg, 2011; Hornberg, 2006).

### 1.1.2 Incidencia

El cáncer se ha convertido en el principal problema de salud pública a nivel mundial de acuerdo con los registros de la Sociedad Americana del Cáncer que, junto con la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), estimaron 19.3 millones de nuevos casos de cáncer y 10 millones de muertes por esta enfermedad tan solo en el 2020 y esperan un aumento de hasta 30.2 millones de nuevos casos en el 2040 (OMS, 2020; Ma *et al.*, 2021). Los cánceres con mayor incidencia son el cáncer de mama (11.7%), el de pulmón (11.4%), el colorrectal (10%) y el de próstata (7.3%), según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2020), mientras que en Latinoamérica y el Caribe, los cánceres más comunes son el de próstata

(15%), el de mama (14%), el colorrectal (9%), el de pulmón (7%) y el de estómago (5%), previendo un aumento en la incidencia de un 67% en el 2040 con 2.41 millones de casos nuevos al año (Piñeros *et al.*, 2022; OMS, 2020).

## 1.2 Quimioterapia

En presencia de un daño en el ADN que no puede ser reparado, las células activan vías de respuesta para promover la eliminación por muerte apoptótica/necrótica o iniciar puntos de control del ciclo celular anulando la reparación del ADN. Este proceso de toma de decisiones a nivel molecular es la base en el uso de fármacos que actúan directa o indirectamente sobre el genoma, potencializando el daño y promoviendo la destrucción de las células cancerosas (Bhosle & Hall, 2009; Ren *et al.*, 2017; Roos *et al.*, 2016). Puesto que los antineoplásicos tienen como blanco principal el ADN, se clasifican dependiendo del tipo de daño que producen.

### 1.2.1 Agentes alquilantes

Los agentes alquilantes son un grupo de compuestos químicos electrófilos que transfieren covalentemente grupos alquilo cargados positivamente a los átomos de oxígeno, nitrógeno, fósforo (centros nucleofílicos, grupos básicos cargados negativamente) presentes en las bases nitrogenadas del ADN, principalmente en la posición N7 de la guanina (Sreerama, 2014; Swift & Golsteyn, 2014).

### 1.2.2 Cisplatino y sus análogos

El cisplatino y sus análogos (carboplatino y oxaliplatino) son moléculas inorgánicas a base de platino que forman aductos en el ADN mediante enlaces covalentes entre el platino y el N7 de la adenina/guanina o entrecruzamientos intracatenarios entre guaninas adyacentes, impidiendo la replicación y transcripción del ADN, conduciendo a la presencia de rupturas de doble cadena (DSB, por sus siglas en inglés) (Swift & Golsteyn, 2014).

### 1.2.3 Antimetabolitos

Los antimetabolitos son fármacos que actúan inhibiendo procesos biosintéticos esenciales (impiden la replicación del ADN) o incorporándose a

macromoléculas, como el ADN y el ARN pues poseen una estructura química semejante a los nucleótidos, bloqueando la replicación del ADN al no poder ser reconocidos adecuadamente por las polimerasas (Longley *et al.*, 2003; Swift & Golsteyn, 2014).

### 1.3 Efectos adversos de la quimioterapia

Si bien el objetivo de los agentes citotóxicos es interferir en la proliferación celular causando daño al ADN, la administración sistémica de los medicamentos de quimioterapia se asocia con toxicidad, esto debido a que no son específicos contra las células cancerosas y pueden afectar a las células sanas, es decir, no son selectivos, comprometiendo a aquellos tejidos con una alta tasa de replicación y produciendo una amplia gama de reacciones adversas graves (Ren *et al.*, 2017; Zitvogel *et al.*, 2008).

Los efectos deletéreos abarcan una gran cantidad de sistemas, siendo los más comunes los presentados en la figura 1 (Bhosle & Hall, 2009; Kiwerska & Szyfter, 2019).

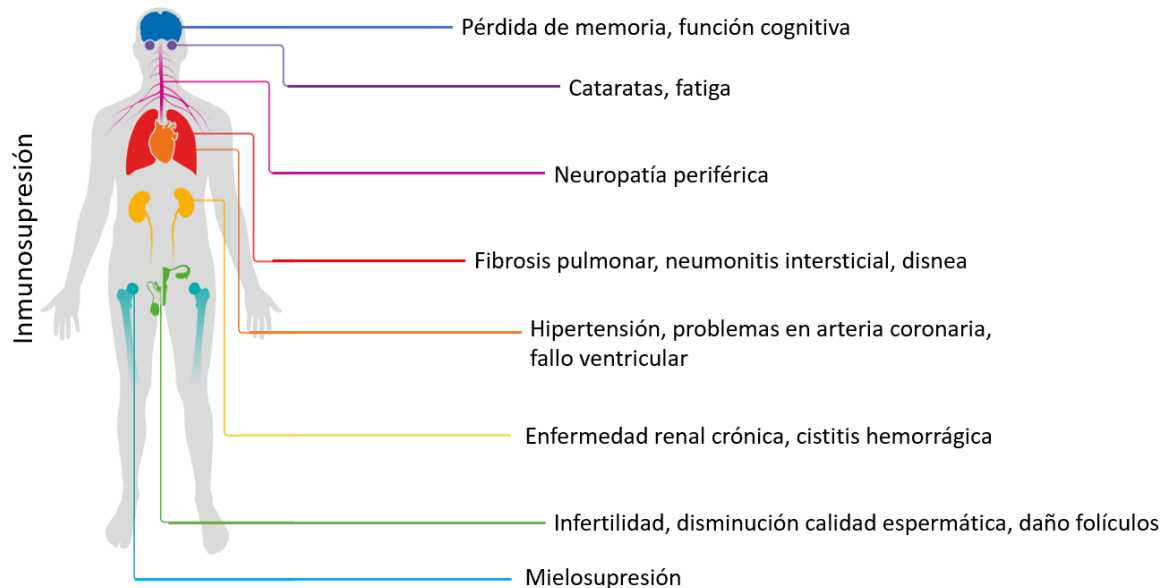


Figura 1. Efectos deletéreos de la quimioterapia.

#### 1.4 Daño genético

El daño al ADN en las células sanas tiene como consecuencia la alteración de funciones replicativas que impactan en las tasas de apoptosis, dando como resultado funciones celulares deterioradas, disminución de la cantidad de células o la transformación de éstas en neoplasias malignas (Shuga *et al.*, 2011). La inestabilidad genómica genera alteraciones de tipo estructural en el ADN, que van desde la producción de aductos con cualquier componente de las bases nitrogenadas, entrecruzamiento entre dos bases opuestas, formación de dímeros de pirimidina, inserción de bases incorrectas durante la replicación del ADN y la generación de DSB (Maréchal & Zou, 2013; Shuga *et al.*, 2011).

El daño genético puede ocurrir a nivel de un gen (mutación puntual, una delección/inserción) o a nivel del cromosoma (translocaciones, aneuploidías) y aunque las células poseen mecanismos de reparación adecuados al tipo de daño al ADN, estos no son completamente efectivos y no siempre ocurren antes de la replicación celular. Dependiendo de la gravedad del daño, estos mecanismos pueden ser ineficientes y conducir finalmente a la transformación maligna de células sanas o la destrucción de células cancerosas (Hopkins *et al.*, 2022; Shuga *et al.*, 2011).

##### 1.4.1 Mecanismos de reparación

La reparación del ADN es un mecanismo crítico para mantener la estabilidad genómica y se divide en cinco tipos dependiendo del daño que se detecta, generalmente manifestado como un DSB o un bloqueo en la horquilla de replicación. Las vías de reparación incluyen: 1) reparación directa; 2) reparación por escisión de base; (BER), 3) reparación por escisión de nucleótidos (NER); 4) reparación de desajustes y 5) reparación de rompimientos de una (SSB) o dos hebras (Choudhuri *et al.*, 2021; Roos *et al.*, 2016).

La respuesta al daño al ADN depende de tres sistemas de sensores capaces de detectar tempranamente estas alteraciones y se basan en la fosforilación

de proteínas por medio de al menos uno de los tres miembros de la familia de las cinasas relacionadas con la fosfatidilinositol-3 (PIIK) participando no solo en la detección del daño en el ADN sino en el reclutamiento de proteínas de reparación del ADN, la activación de vías de señalización del control de la supervivencia y prevención de la progresión celular (Roos *et al.*, 2016; Shaik *et al.*, 2020). Estos sensores tempranos se conocen como ataxia telangiectasia mutada (ATM), ataxia telangiectasia relacionada con Rad3 (ATR) y proteína quinasa dependiente de ADN (DNA-PK) (Ross *et al.*, 2016).

#### 1.4.2 Evidencia de daño en el ADN

La formación de micronúcleos (MN) está relacionado con la presencia de DSB debido a un daño extenso en el ADN o a una reparación ineficiente del mismo dando como resultado un reordenamiento e intercambio cromosómicos asimétrico. Los micronúcleos (MN) son fragmentos cromosómicos o cromosomas enteros que se retrasan en la anafase por defectos en la segregación de cromosomas y por lo tanto, no se incluyen en el núcleo principal durante la telofase, se caracterizan por estar envueltos por la membrana nuclear y se asemejan en apariencia pero no en tamaño al núcleo de la célula (Fenech, 2007, Luzhna *et al.*, 2013).

Diferentes estudios indican que los MN son biomarcadores de daño genético y se ha demostrado que el ensayo de MN se puede utilizar como una herramienta para predecir el riesgo, detección, diagnóstico e indicador de respuesta al tratamiento contra el cáncer, así como en la evaluación de la genotoxicidad de diferentes fármacos (Bhatia & Kumar, 2013; Luzhna *et al.*, 2013).

#### 1.4.3 Alternativas en el tratamiento contra el cáncer y sus ventajas

Los compuestos naturales son sustancias biológicamente activas presentes en plantas, hongos, bacterias u organismos marinos y se clasifican con respecto a su estructura y composición química, entre los más comunes se encuentran los terpenos, carotenoides, compuestos fenólicos/ácidos fenólicos,

flavonoides, estilbenos, cumarinas, taninos y alcaloides (Majolo *et al.*, 2019; Rejhová *et al.*, 2018).

Un ejemplo de ello, son los compuestos presentes en el cuachalalate (*Amphipterygium adstringens* (Schltdl.) Standl.), árbol endémico de Centroamérica propio de ambientes caducifolios cercanos a la zona del Pacífico, que se utiliza en la medicina tradicional para tratar múltiples afecciones (Castillo-Juárez *et al.*, 2007; Guzmán-Pozos *et al.*, 2014).

## 1.5 Cuachalalate

### 1.5.1 Características y usos

La corteza del cuachalalate se utiliza para tratar padecimientos como colelitiasis, fiebre, hipercolesterolemia, inflamación, úlceras gástricas, enfermedades de vías respiratorias y urinarias, como antiséptico, antimicrobiano, cicatrizante y contra el cáncer gastrointestinal (Olivera-Ortega *et al.*, 1999; Pérez-Contreras *et al.*, 2022). Recientemente, se han comprobado científicamente algunas de las propiedades reportadas desde la medicina tradicional, como la actividad antiinflamatoria, gastroprotectora, antimicrobiana, cicatrizante y antitumoral (Pérez-Contreras *et al.*, 2022).

### 1.5.2 Metabolitos principales

De entre los principales compuestos bioactivos presentes en la corteza del cuachalalate podemos encontrar los ácidos triterpenoides, 3 $\alpha$ -hidroximasticadienónico (3MA) y masticadienónico (MA), compuestos de tipo fenólico de cadena larga como los ácidos anacárdicos (AA) y el aldehído anacárdico (Castillo-Juárez *et al.*, 2007; Pérez-Contreras *et al.*, 2022; Sotelo-Barrera *et al.*, 2022).

La estructura base de los AA es un ácido salicílico sustituido con una cadena alquílica saturada o insaturada que tiene de 15 a 17 carbonos, siendo el ácido 2-hidroxi-6-pentadecil benzonico ( $C_{22}H_{36}O_3$ ), conocido como ácido 6-pentadecil salicílico (6SA) el más abundante (Hemshekhar *et al.*, 2012; Pradhan *et al.*, 2019).



### 1.5.3 Ácido 6-pentadecil salicílico

El 6SA es un ácido hidroxibenzoico derivado de un ácido salicílico (Figura 2), con un peso molecular de 348.5 g/mol, un pKa de 4.8 y punto de ebullición de 93 °C. por su naturaleza lipídica y su cadena de quince carbonos es parcialmente soluble en etanol y dimetil sulfóxido (DMSO) (Pubchem, 2021).

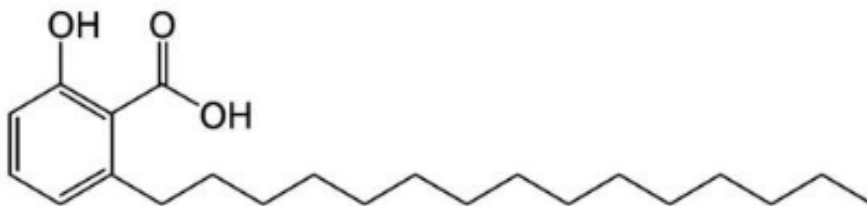


Figura 2. Ácido 6-pentadecil salicílico (Tomado de Pubchem).

### 1.5.4 Actividad biológica del 6SA

Los reportes de actividad biológica del 6SA se remontan a inicios de la década de los 90's, donde el principal efecto estudiado fue su capacidad antifúngica, inhibiendo el desarrollo de esporas de *Colletotrichum capsici* (Prithiviraj *et al.*, 1997). En 1999, Kubo y colaboradores describieron su actividad antimicrobiana contra *Helicobacter pylori*, posteriormente corroborado por Castillo-Juárez y cols. (2007) que identificaron que la mezcla de AA mostró una potente actividad anti-*H. pylori* dependiente de la dosis, así mismo, Rivero-Cruz y cols., en el 2011, indican un efecto similar sobre *Streptococcus mutans* y *Porphyromonas gingivalis*.

En estudios *in vitro* en líneas celulares de cáncer de mama (BT-20) y cervicouterino (HeLa) se demostró la citotoxicidad del 6SA (Kubo *et al.*, 1993), así como un efecto antiproliferativo en células de cáncer de próstata LNCaP (Tan *et al.*, 2012). En el 2015, Alam y cols. (2015), reportaron efectos diferenciales en la inducción de apoptosis por el 6SA en células mononucleadas de sangre periférica humana (PBMC), eritrocitos

policromáticos de médula ósea de ratones BALB/c y líneas celulares humanas transformadas de cáncer gástrico (AGS) y leucemia (K562) en concentraciones de 30 a 150  $\mu\text{g/mL}$ . La reducción de la viabilidad en las células transformadas por el 6SA se indujo por activación de la vía de la apoptosis dependiente de caspasas 8, mientras que en las PBMCs no se observó citotoxicidad en las mismas condiciones, permitiendo concluir que el 6SA presenta selectividad sobre las células cancerosas y calcular los valores de concentración inhibitoria de la viabilidad al 50% ( $\text{IC}_{50}$ ) en células AGS (41.6  $\mu\text{M}$ ), K562 (25.4  $\mu\text{M}$ ) y PBMCs (140  $\mu\text{M}$ ), indicando que las células transformadas son más sensibles a los efectos citotóxicos del 6SA que las células sanas o no transformadas.

Por otro lado, Galot-Linaldi y cols. (2021) y Gnanaprakasam y cols. (2021) evaluaron el efecto del tratamiento con 6SA y la poliquimioterapia con otros antineoplásicos de uso clásico, como taxol, carboplatino (CbPt) y 5-fluorouracilo (5-FU), en ratones BALB/c con tumores de mama inducidos con células 4T1 y observaron una reducción del tamaño y volumen del tumor primario y la metástasis al pulmón con los tres tratamientos, siendo más efectivo el tratamiento con la combinación de 6SA y CbPt.

Con lo que respecta a la actividad genotóxica del 6SA, Alam y cols. (2015) identificaron que el 6SA produce daño al ADN en las líneas celulares transformadas AGS y K562 y en las PBMC de individuos sanos (0.3 a 150  $\mu\text{M}$ ). Se determinó que el 6SA es un compuesto genotóxico relativamente débil al compararse con el taxol y que la genotoxicidad del 6SA era mucho menor en células normales en comparación con las células tumorales. A pesar de estos estudios, aún se desconoce el mecanismo de acción del 6SA que induce tanto muerte celular como daño al ADN en las células.

El mecanismo de acción de los AA más estudiado es la inhibición de la actividad de las enzimas histona acetiltransferasa (HAT) como p300/CBP (Figura 3). Estas enzimas catalizan la transferencia covalente del grupo acetilo

del acetyl Coenzima A a la amina de la cadena lateral de la lisina de las histonas, esta modificación influye en la remodelación de la cromatina facilitando el acceso al ADN. La enzima p300/CBP está relacionada con la transformación maligna pues participa en la activación de vías de señalización relacionadas con el crecimiento celular, las vías de regulación por estrógeno y en la vía de respuesta al daño del ADN orquestado principalmente por la proteína p53 (Shanmugam *et al.*, 2021; Sun *et al.*, 2010).

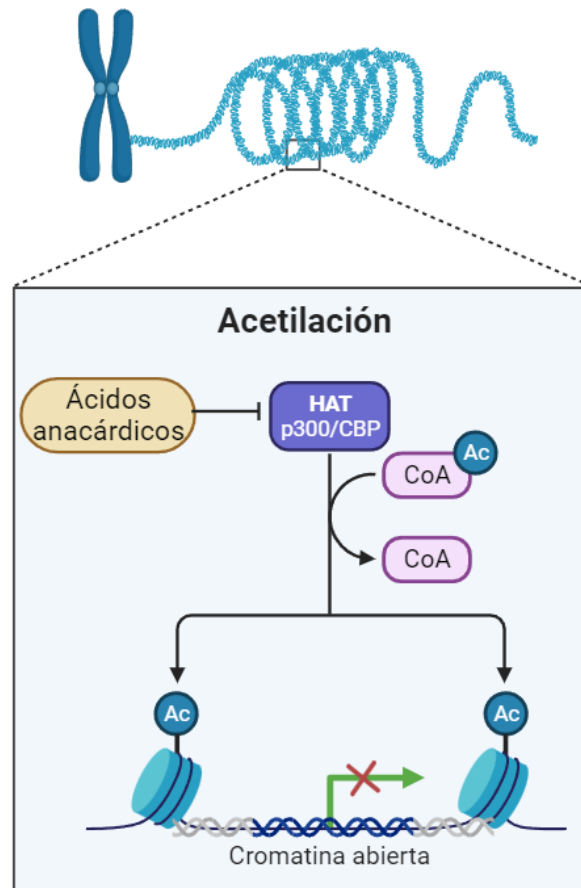


Figura 3. Mecanismo de acción propuesto de los AA

El 6SA es un inhibidor de la HAT Tip60, proteína reguladora de la respuesta apoptótica y esencial en la reparación de DSB. Tip60 se requiere para activar a ATM, que fosforila proteínas de respuesta al daño como p53 (Shanmugam *et al.*, 2021, Sun *et al.*, 2005; Sun *et al.*, 2010). Cuando se pierde la función de

Tip60, no se concluye la reparación efectiva del daño al ADN y se inicia la apoptosis (Figura 4) (Pradhan *et al.*, 2019; Sun *et al.*, 2010).

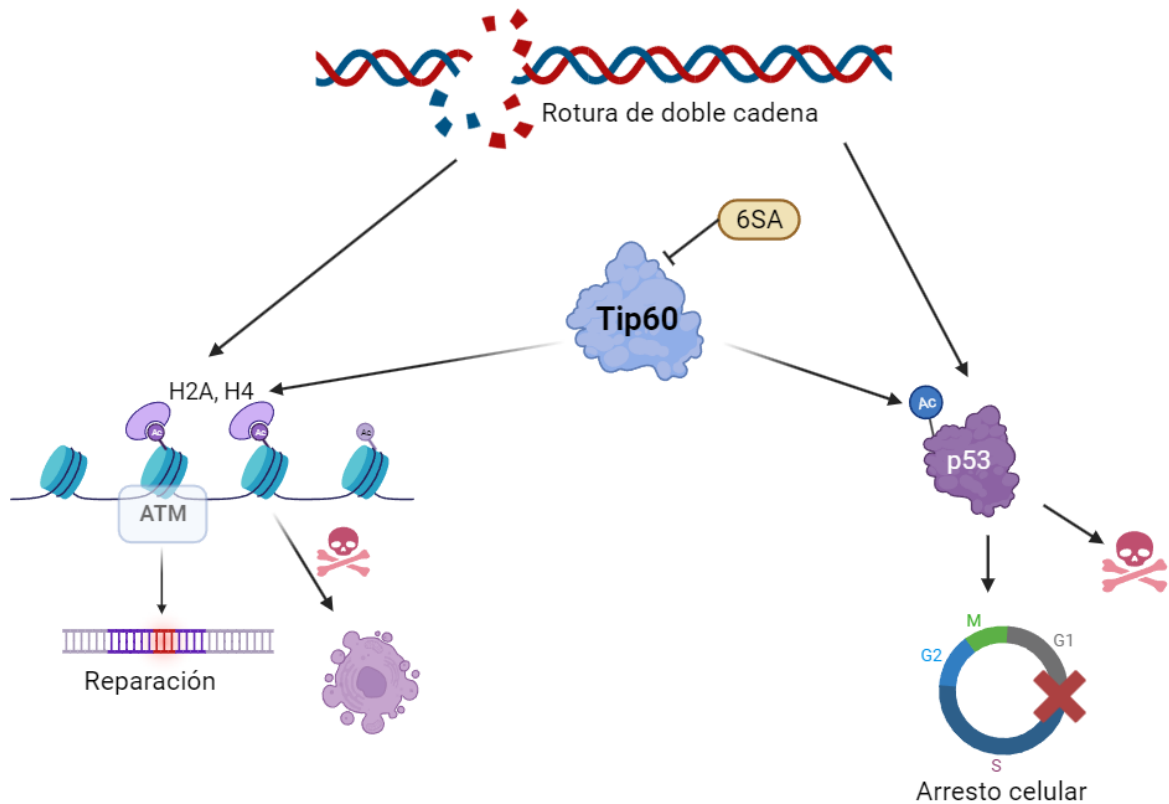


Figura 4. Mecanismo de acción de Tip60 y efecto propuesto del 6SA

A pesar de que se conoce el potencial farmacológico del 6SA y su mecanismo de acción molecular sobre la histona acetiltransferasa, no existen reportes suficientes sobre el efecto genotóxico que este compuesto puede ejercer de manera directa sobre el ADN o de manera indirecta al modificar los mecanismos de reparación del ADN entre células cancerígenas/transformadas y no transformadas/sanas. Es importante estudiar estos efectos si se pretende un uso farmacológico del compuesto para poder contribuir con información sobre el riesgo asociado al uso de este tipo de moléculas y sus ventajas y desventajas como fármaco antineoplásico.

## 1.6 Justificación

El cáncer se ha convertido en el principal problema de salud pública a nivel mundial y los fármacos disponibles no son selectivos y producen múltiples efectos deletéreos, tales como la inmunosupresión y la mielotoxicidad, lo que ha incentivado la búsqueda de tratamientos más específicos contra células tumorales. Recientemente, el 6SA ha sido evaluado como un agente antineoplásico pues presenta efectos antiproliferativos y citotóxicos en células transformadas a concentraciones que no afectan a las células normales, también por su participación en la regulación de la respuesta de células del sistema inmune, por su capacidad coadyuvante en el tratamiento de poliquimioterapia contra el cáncer de mama y por presentar selectividad entre células transformadas y sanas.

Debido a que el posible mecanismo de acción del 6SA estaría basado en la modificación de patrones de acetilación relacionados con el reconocimiento y reparación de daño en el ADN, es muy relevante establecer la capacidad genotóxica del compuesto en diferentes tipos celulares para generar información que pueda utilizarse para evaluar el riesgo/beneficio de utilizar al 6SA como fármaco antineoplásico en pacientes de cáncer de mama.

## 1.7 Hipótesis

La exposición a 6SA provocará daño genético en células transformadas asociado con la reducción de la viabilidad, siendo más sensibles las células humanas que las de murino.

## 1.8 Objetivos

### 1.8.1 Objetivo general

Determinar la sensibilidad al daño genético en diferentes tipos celulares transformados por exposición a 6SA.

### 1.8.2 Objetivo particular

Evaluar la citotoxicidad del 6SA en células humanas de adenocarcinoma mamario (MCF-7) y en células tumorales de la glándula mamaria de ratón (4T1) mediante ensayos de metabolismo del MTT e incorporación de rojo neutro.

Determinar el daño genético del 6SA en células MCF-7 y 4T1 mediante el uso del ensayo cometa.

Evaluar la tasa de reparación por exposición al 6SA en células transformadas.

Determinar el daño citogenético del 6SA en células transformadas mediante el ensayo de micronúcleos por bloqueo de citocinesis.

## 2. Métodos

### 2.1 Estrategia experimental

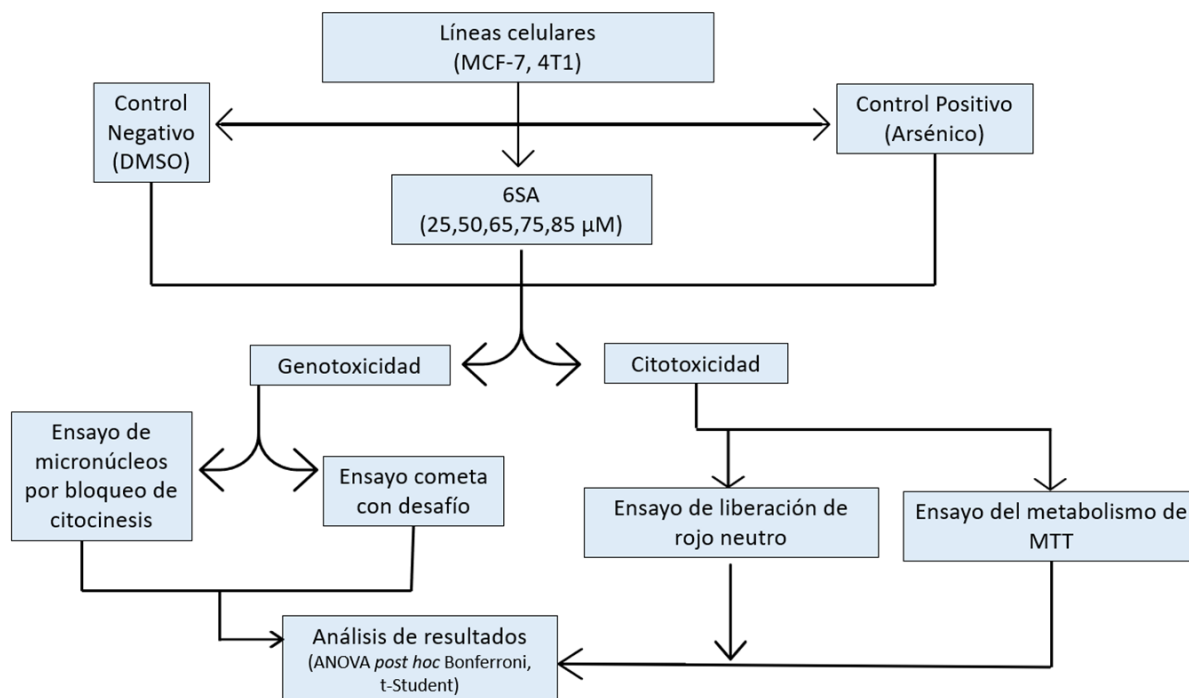


Figura 5. Estrategia experimental

### 2.2 Materiales y reactivos

El 6SA (C<sub>15</sub>:0, peso molecular: 348.5 g/mol y una pureza de 98%) se adquirió de Calbiochem (San Diego, CA, USA), el DMSO, el ácido acético, el etanol y el metanol provienen de J.T. Baker (Phillipsburg, NJ, USA) y el arsenito de sodio (NaAsO<sub>2</sub>) de InvitrogenLife Technologies (Carlsbad, CA, USA). El bromuro de 3-(4,5- dimetiliazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol (MTT, CAS: 298-93-1), el rojo neutro (CAS: 553-24-2) y la solución amortiguadora de HEPES se adquirieron de Sigma-Aldrich. La citocalasina B (CytB, CAS: 14930-96-2), la solución de Giemsa (CAS: 51811-82-6), la solución de cloruro de potasio 0.075 M, (CAS: 7447-40-7), el medio de montaje Entellan (D107961) y el taxol fueron adquiridos de Sigma Chemicals (St. Louis, MO, USA).

Los medios de cultivo modificado de Dulbecco (DMEM) y RPMI-1640, el suero bovino fetal (SFB), la L-glutamina, los aminoácidos no esenciales, la estreptomina y la penicilina se adquirieron de Invitrogen Life Technologies (Carlsbad, CA, USA). La solución de azul tripano (CAS: 72-57-1) y la solución de tripsina-EDTA (MFCD00130286) fueron adquiridos en Sigma-Aldrich.

### 2.3 Cultivo de células 4T1

Las células tumorales 4T1 provienen de una neoplasia maligna de la glándula mamaria de ratón BALB/c con alta capacidad invasiva y con desarrollo de metástasis espontánea. Es un modelo para estudiar cáncer de mama en etapa cuatro por su diseminación progresiva a otros órganos, así mismo, presentan una morfología epitelial, un crecimiento tipo adherente y un tiempo de duplicación de 12.6 h (Pulaski & Ostrand-Rosenberg, 2001). Estas células se les considera un subtipo basal, es decir, triple negativo, ya que no responden a una terapia hormonal por deficiencia en la expresión de los receptores a estrógeno, receptores a progesterona y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (Takiguchi *et al.*, 2021).

#### 2.3.1 Procedimiento

Las células 4T1 se cultivaron en medio RPMI-1640 suplementado con SFB al 10% y 1% de antibiótico/antimicótico (100x) a 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub>. Al alcanzar la confluencia del 80% se procedió a subcultivarlas en una proporción de 1:6 a 1:8. Se removió el medio y se realizó un lavado con PBS, posteriormente se agregaron 300 µl de una solución de tripsina (0.5% v/v) y 400 µl de PBS y se incubaron por 1 min a 37 °C/5% CO<sub>2</sub> para desprender las células de la placa de cultivo, esto se corroboró usando un microscopio invertido de contraste de fases. Terminado este tiempo, se agregaron 3 mL de medio de cultivo para formar una suspensión celular, misma que se recuperó en un tubo y se centrifugó a 1500 rpm por 5 min, se descartó el sobrenadante y se resuspendió en 5 mL de medio de cultivo. Se realizaron los cálculos correspondientes para establecer la densidad celular y la viabilidad, usando una cámara de Neubauer



y solución de azul de tripano (1:1). La renovación del medio se basó en la densidad celular, siendo cada dos a tres días por semana (ECACC).

#### 2.4. Cultivo de células MCF-7

Las células MCF-7 se derivan de un adenocarcinoma mamario proveniente de una mujer caucásica de 69 años. Las células presentan una morfología y características de un epitelio diferenciado, con síntesis de estradiol, con un crecimiento tipo adherente y un tiempo de duplicación de entre 30 a 48 h (ECACC). Estas células pertenecen al subtipo luminal A, se caracterizan por presentar receptores a estrógeno y progesterona, respondiendo adecuadamente a terapias hormonales (Comsa *et al.*, 2015).

##### 2.4.1 Procedimiento

El medio de cultivo que se utilizó para incubar esta línea celular fue DMEM modificado, suplementado con L-glutamina 2 mM, 1% de aminoácidos no esenciales, SFB al 10% y 1% de antibiótico/antimicótico (100x); una vez alcanzada una confluencia de entre 70 a 80% se procedió a subcultivar en una proporción de 1:3 a 1:6, descartando el medio y realizando varios lavados con PBS, para después adicionarle 350 µl de solución de tripsina (0.5% v/v) y 400 µl de PBS a 37 °C por 1 min a 37 °C/5% CO<sub>2</sub>. El desprendimiento de las células se monitoreó con un microscopio invertido de contraste de fases. Finalmente, se adicionaron 3 mL de medio de cultivo. Se transfirió la solución celular a un tubo y se centrifugó a 1500 rpm por 5 min, se descartó el sobrenadante y se resuspendió en 5 mL de medio de cultivo.

Se realizaron los cálculos correspondientes para establecer la densidad celular y la viabilidad, usando una cámara de Neubauer y solución de azul de tripano (1:1). La renovación del medio se basó en la densidad celular, siendo una o dos veces por semana (ECACC).

## 2.5 Tratamientos

Se realizaron soluciones de trabajo de 6SA disuelto en DMSO, se utilizó el arsenito de sodio como control positivo de citotoxicidad y genotoxicidad y DMSO como control negativo. Se utilizaron concentraciones finales de 25, 50, 65, 75 y 85  $\mu\text{M}$  de 6SA en los ensayos de viabilidad celular y 30 y 50  $\mu\text{M}$  en los ensayos cometa y el ensayo de formación de MN por bloqueo de citocinesis, agregándose en 50  $\mu\text{l}$  por pozo en placas de cultivo previamente sembradas con el número de células/pozo de cada tipo celular y tipo de ensayo.

Todos los tratamientos se realizaron por triplicado y en tres ocasiones diferentes.

## 2.6 Ensayos de viabilidad celular

### 2.6.1 Viabilidad celular por metabolismo del MTT

#### 2.6.1.1 Principio

Este ensayo se fundamenta en la reducción enzimática del MTT a formazán por la enzima succinato deshidrogenasa mitocondrial principalmente. La capacidad respiratoria de las células se considera una medida indirecta de viabilidad celular (Mosmann, 1983).

#### 2.6.1.2 Procedimiento

Se sembraron 5000 células por pozo en una placa de fondo plano de 96 pozos en 200  $\mu\text{l}$  de medio completo y se incubaron por 24 h a 37 °C y 5% de  $\text{CO}_2$  en cámara húmeda. Posteriormente se agregaron los tratamientos en 50  $\mu\text{l}$  (6SA, vehículo y control negativo) y se incubaron las células por 48 h más. Terminado el tiempo de exposición se retiró el sobrenadante de los pozos y se agregaron 20  $\mu\text{l}$  de una solución de MTT (5 mg/ml en PBS estéril) y se incubaron por 3 h más en las mismas condiciones. A continuación, se retiró la solución y se adicionaron 100  $\mu\text{l}$  de DMSO, se agitó para disolver los cristales de formazán y se determinó la absorbancia de los pozos a una longitud de onda de 492 nm y 620 nm usando un espectrofotómetro de microplacas. Se substrajo el valor

de la absorbancia basal del medio y la placa a los valores experimentales y se consideró el valor de absorbancia del control de vehículo (DMSO 0.34%) como el 100% de viabilidad.

### 2.6.2 Viabilidad celular por incorporación de rojo neutro

La técnica de incorporación de rojo neutro para determinar viabilidad se basa en que los lisosomas en las células viables pueden incorporar el colorante dependiendo de su pH. Los lisosomas íntegros mantienen las características fisicoquímicas adecuadas para incorporar y retener el colorante, mientras que las membranas dañadas de los lisosomas no podrán retener el colorante (Zuang, 2001; Repetto *et al.*, 2008).

#### 2.6.2.1 Procedimiento

Se sembraron 5000 células por pozo en una placa de fondo plano de 96 pozos en 200  $\mu$ l de medio completo y se incubaron por 24 h a 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub> en cámara húmeda. Posteriormente, se agregaron los tratamientos en 50  $\mu$ l (6SA, vehículo y control negativo) y se incubaron las células por 48 h más. Terminado el tiempo de exposición se retiró el sobrenadante de los pozos y se agregaron 25  $\mu$ l de una solución de rojo neutro (25  $\mu$ g/mL en PBS estéril) y se incubaron por 4 h más en las mismas condiciones. A continuación, se retiró la solución y se procedió a lavar la placa por triplicado adicionando 100  $\mu$ l de PBS estéril a pH 7. Subsecuentemente se agregaron 100  $\mu$ l de una solución de agua/etanol/ácido acético recién preparada (49:50:1 a 4 °C) y se agitó por 10 min para disolver los cristales de rojo neutro. Se determinó la absorbancia de los pozos a una longitud de onda de 540 nm usando un espectrofotómetro de microplacas. Se substrajo el valor de la absorbancia basal del medio y la placa a los valores experimentales y se consideró el valor de absorbancia del control de vehículo (DMSO 0.34%) como el 100% de viabilidad.

## 2.7 Ensayo de formación de micronúcleos por bloqueo de citocinesis

El ensayo de micronúcleos por bloqueo de citocinesis (CBMN) es una prueba estándar en toxicología genética, permite evaluar diversas formas de daño genético, principalmente la micronucleación. Las roturas de ADN no reparadas o mal reparadas, los defectos del cinetocoro y la hipometilación de las secuencias centroméricas/pericentroméricas son conocidos como mecanismos moleculares de formación de micronúcleos (MN). El principio del ensayo es generar la inhibición de la citocinesis mediante la adición de citocalasina B en las células que se están replicando, de esta manera, el material genético que se rodea de membrana nuclear después de la mitosis se mantiene junto y se pueden identificar los cuerpos de material genético que se separaron de los dos núcleos principales por no poder ser retraídos por el huso mitótico, ya sea porque carecen de cinetocoro o por que se rezagan durante la mitosis por tener alguna modificación en su estructura. La frecuencia de MN se cuantifica sólo en las células binucleadas (Fenech, 2007) y son un indicador de daño genético con relevancia biológica al asociarse con el incremento de riesgo de inducir cáncer en poblaciones humanas (Bhatia *et al.*, 2013).

### 2.7.1 Procedimiento

La técnica se realizó como fue descrito por Fenech en 2007; las células se sembraron sobre cubreobjetos redondos en cajas de cultivo de 12 pozos a una densidad de 5000 células/pozo y se incubaron a 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub> en cámara húmeda por 24 h y se trataron con 6SA, arsenito de sodio como control positivo (2.5 µM en agua destilada) y DMSO como control negativo (0.034%) por 24 h. A las 44 h de cultivo se agregó Cyt-B (6 µg/mL) y se incubó por 28 h más. Finalizado el tiempo de los tratamientos, se retiró el medio de cultivo y se agregaron 500 µl de KCl 0.075 M a temperatura ambiente y se mantuvo por 10 min. Posteriormente, se retiró la solución centrifugando por 5 min a 1500 rpm y se adicionaron 500 µl de solución de Carnoy (metanol/ácido acético 3:1

v/v) a 4 °C por 10 min. Los cubreobjetos se retiraron de los pozos y se colocaron en otra caja completamente seca y limpia. Los cubreobjetos se tiñeron con una solución acuosa del colorante Giemsa con modificación de Wolbach al 10% por 15 min y se adicionó 1 mL de PBS, pH 7.2 por 5 min. Transcurrido este tiempo, se retiró el colorante/PBS y se enjuagaron los cubreobjetos con PBS (6.8 pH) por 1 min y se finalizó con un enjuague con agua corriente para dejar secar y fijar los cubreobjetos en un portaobjetos con medio de montaje Entellan.

Se registró la proporción de MN por cada 2000 células binucleadas con un microscopio de campo claro, usando los criterios establecidos por Thomas y Fenech (2011) para clasificar los MN y los distintos tipos de alteraciones genéticas que se observaron.

## 2.8 Ensayo cometa o electroforesis alcalina de células individuales con desafío

El ensayo cometa es un método sensible y rápido para detectar rompimientos de cadenas de ADN en células individuales. Este ensayo se basa en la capacidad de los bucles/fragmentos de ADN cargados negativamente de ser arrastrados a través de un gel de agarosa en respuesta a un campo eléctrico, donde el ADN dañado migrará lejos del cuerpo nucleoide que contiene el ADN no dañado debido a la diferencia de tamaño de las biomoléculas, asemejándose a la estructura de un cometa, donde la denominada “cola” es directamente proporcional al porcentaje de ADN que se ha fragmentado en una célula en particular (Olive & Banáth, 2006).

Una modificación al ensayo original permite determinar cuantitativamente la capacidad funcional de la respuesta de reparación al daño del ADN, detectando la cinética de los procesos de reparación en las células a diferentes momentos después del tratamiento con un agente conocido que daña el ADN, a esto se le conoce como ensayo cometa con desafío (Glei & Schlörmann, 2016).

### 2.8.1 Procedimiento

Para el ensayo cometa, la preparación de los portaobjetos es importante, por lo que se debe de realizar un lavado previo con jabón neutro para después ser enjuagados con etanol, esto con el objetivo de remover cualquier presencia de grasa en su superficie. Una vez evaporado el etanol, se procedió a cubrir el portaobjetos agregando 150  $\mu$ l de agarosa regular (0.5%) para su posterior deshidratación en una estufa a 50 °C por 30 min.

Posteriormente, se embebieron 20 000 células en 75  $\mu$ l de agarosa de bajo peso molecular (0.5%) y se adicionó la totalidad de la solución en el centro de la laminilla y se cubrieron con un cubreobjetos estándar. Las laminillas fueron refrigeradas a 4 °C por 5 min, finalizado el tiempo, se retira el cubreobjetos y se les añade una capa más de 75  $\mu$ l de agarosa de bajo peso molecular (0.5%), cubriéndolas y colocadas a 4 °C por 5 min. Una vez solidificadas, se retiró el cubreobjetos y se introdujeron en Kôplins con una solución de lisis (30 ml NaCl 2.5 M, 5 ml EDTA 100 mM, tris 10 mM-pH 10, aforada con agua destilada) más 10% DMSO y 1% de tritón X-100 enfriada a 4 °C, por 1 hora a 4 °C.

Terminado el tiempo de lisis, las laminillas fueron referidas a una cámara de electroforesis con buffer de corrida (NaOH 10M, EDTA 200 mM, pH 10 aforado con agua destilada) por 20 min. La electroforesis fue llevada a cabo bajo las siguientes condiciones: 300 mA constantes (0.8 v/cm) y 25 V durante 20 min. Se procedió a neutralizar con una solución de Tris pH 7.4 por 10 min y las laminillas fueron fijadas con etanol absoluto por 1 min y después se dejaron secar al aire y se almacenaron.

Para la lectura de las laminillas, se les agregó 20  $\mu$ l de bromuro de etidio (0.4  $\mu$ g/ml) y se cubrieron con cubreobjetos de 24 x 60 mm. Para el análisis se utilizó un microscopio de fluorescencia, registrando el momento de la cola (producto del porcentaje del ADN en el cometa (intensidad) y la media de la longitud de la cola) en 25 núcleos por laminilla, usando el software Comet Assay IV®.

Para la evaluación de la cinética de reparación, se prepararon dos laminillas para el ensayo cometa, correspondiendo a las muestras de células sin exposición a 6SA y células con un pretratamiento de 6SA. Posteriormente, se provocó un daño en las células mediante un tratamiento de 10  $\mu$ l de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (100 mM) por 10 min, realizándose una laminilla para el análisis inmediato del deterioro celular (T<sub>0</sub>). Para la preparación de las dos laminillas restantes, ya finalizados los 10 min se procedió a centrifugar por 1 min a 5000 rpm, descartando el sobrenadante y adicionando 1 ml de medio de cultivo, los tubos fueron incubados a 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub> por 30 (T<sub>30</sub>) y 60 min (T<sub>60</sub>), respectivamente. Como control positivo se prepararon laminillas adicionadas con 10  $\mu$ l de N-hidroxiurea (NHU) (1  $\mu$ M), ya que es un inhibidor de la ribonucleótido reductasa, y por lo tanto, inhibe la síntesis de ADN.

Debido a que se tomó como base el ensayo cometa, las condiciones y soluciones utilizadas en la lisis celular, la electroforesis, lectura y posterior análisis de las laminillas ya se han descrito.

## 2.9 Análisis de resultados

Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para identificar el comportamiento normal de los datos, seguido de un análisis de varianza por ANOVA de una vía con prueba *post-hoc* de Bonferroni o prueba t de Student. Los resultados se presentaron como la media  $\pm$  la desviación estándar (DE) de tres experimentos independientes por triplicado. Se utilizó el programa Graph PAD 8<sup>®</sup> para realizar las gráficas y el análisis estadístico considerando un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

### **3 RESULTADOS**

#### **3.1 Citotoxicidad del 6SA en células de cáncer de mama humanas y de ratón**

Para poder establecer una relación entre el efecto citotóxico y genotóxico del 6SA en las diferentes líneas celulares, se evaluó la viabilidad por metabolismo mitocondrial de MTT y por incorporación lisosomal de rojo neutro.

En las células MCF-7 se observó un aumento significativo ( $p < 0.05$ ) de la actividad mitocondrial (Figura 6A) con la concentración de 25  $\mu\text{M}$  de 6SA después de 48 h de exposición en comparación con el control negativo, y una disminución significativa a partir de la concentración de 65  $\mu\text{M}$  (Figura 6A). En las células 4T1 se presentó un aumento significativo en la actividad mitocondrial con las concentraciones más baja de 6SA, disminuyendo posteriormente a niveles inferiores al del control negativo con las concentraciones de 75 y 85  $\mu\text{M}$  (Figura 6B). Comparando los valores obtenidos en ambas líneas celulares transformadas, se observó que las células MCF-7 son más sensibles al efecto del 6SA que las células de ratón (Figura 6C).



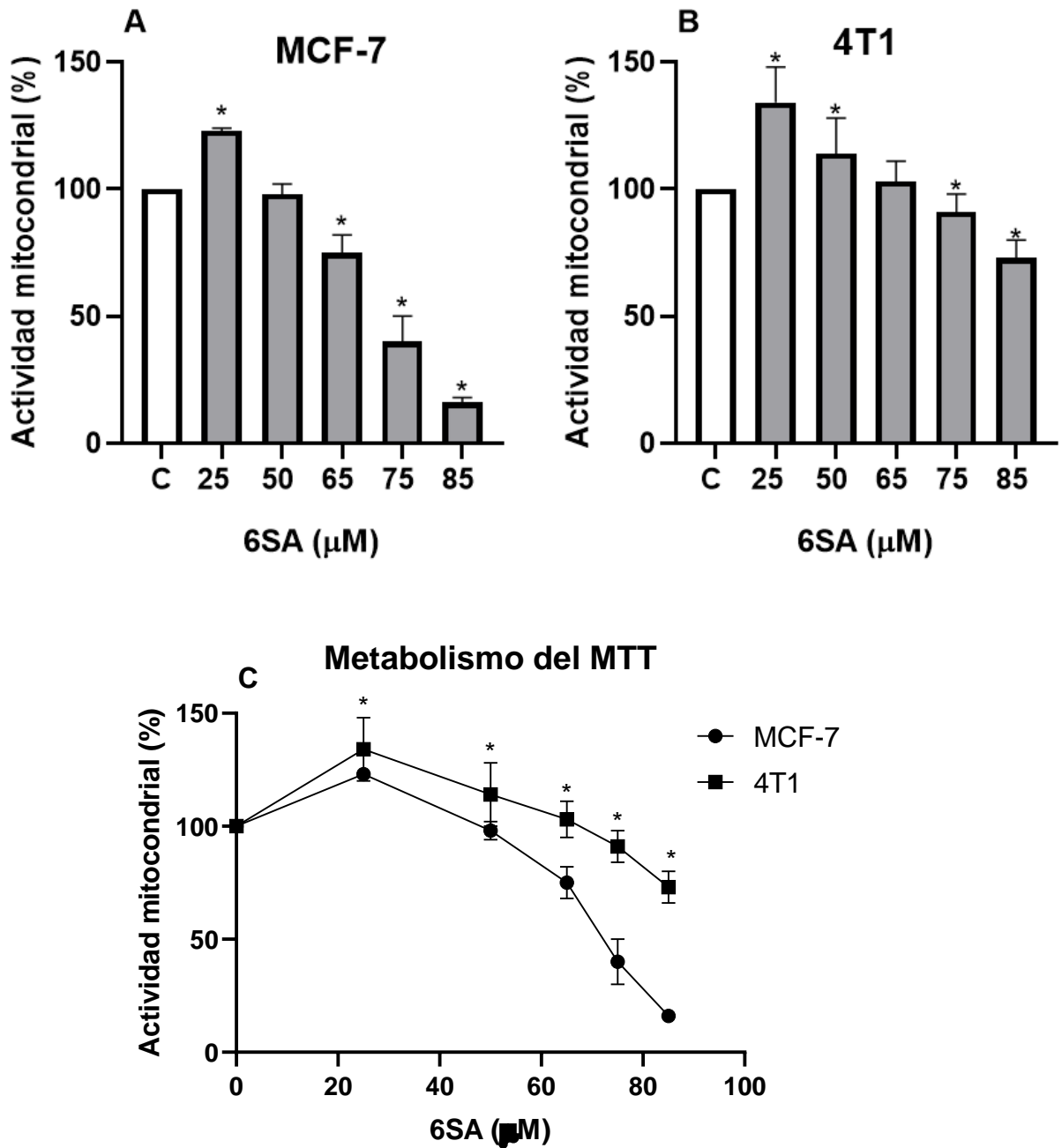


Figura 6. Efecto del 6SA en la actividad mitocondrial por biotransformación de MTT. Cinco mil células MCF-7 (A) y 4T1 (B) se sembraron en placas de 96 pozos, se incubaron a 37 °C con 5% de CO<sub>2</sub> en cámara húmeda por 4 h y se trataron con 6SA o DMSO (control negativo) por 48 h. Comparación de la actividad mitocondrial en ambas líneas celulares (C). Media ± DE (n = 3). \*p<0.05, ANOVA de una vía y *post hoc* Bonferroni vs. Control y MCF-7 vs. 4T1.

Debido a que la evaluación de la tasa respiratoria mitocondrial por metabolismo de MTT es una medida indirecta de la viabilidad, se decidió analizar la citotoxicidad del 6SA utilizando el ensayo de incorporación de rojo neutro bajo las mismas condiciones de concentración y tiempo de exposición al 6SA (Figura 7). Se observó que la viabilidad celular se redujo significativamente en las células MCF-7 desde la concentración más baja y no se recuperaron células vivas desde la concentración de 75  $\mu$ M (Figura 7A). Mientras que en las células 4T1 se observó esta disminución significativa en la viabilidad desde la concentración de 50  $\mu$ M (Figura 7B). Al comparar el efecto citotóxico del 6SA entre las dos líneas celulares, se observó que las células MCF-7 son más sensibles que las células 4T1 (Figura 7C).

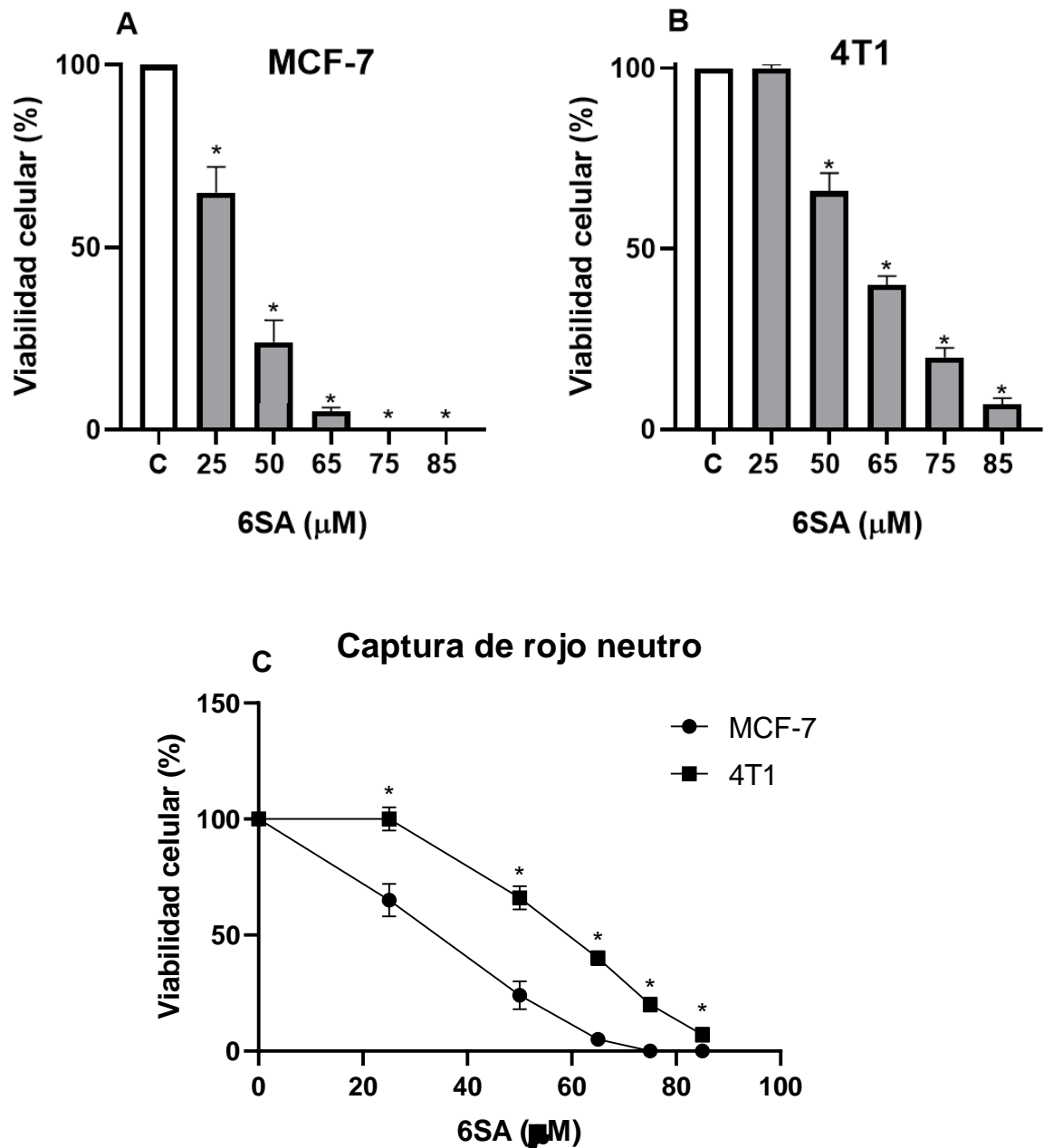


Figura 7. Efecto del 6SA en la viabilidad celular por incorporación de rojo neutro. Cinco mil células MCF-7 (A) y 4T1 (B) se sembraron en placas de 96 pozos, se incubaron a 37° C con 5% de CO<sub>2</sub> en cámara húmeda por 4 h y se trataron con 6SA o DMSO (control negativo) por 48 h. Comparación del efecto del 6SA sobre la viabilidad celular por incorporación de rojo neutro (C). Media  $\pm$  DE (n = 3). \*p<0.05, ANOVA de una vía, *post hoc* Bonferroni vs. control y MCF-7 vs. 4T1.

Con los datos anteriores se calculó el valor de las concentraciones inhibitorias de la viabilidad al 50% ( $IC_{50}$ ) mediante la regresión logística de cuatro parámetros (Tabla 1), con el que se observa que las células MCF-7 fueron las más sensibles al daño citotóxico por exposición al 6SA que las 4T1, pues requieren menor concentración de 6SA para alcanzar la  $IC_{50}$ .

Como se puede observar, la técnica de incorporación de rojo neutro (integridad de membranas lisosomales) fue más sensible para detectar citotoxicidad del 6SA que la técnica de metabolismo de MTT (actividad respiratoria mitocondrial), lo que puede sugerir que el efecto del 6SA sobre la tasa de respiración celular es menor que el efecto que produce sobre la integridad de la membrana de los lisosomas.

**Tabla 1. Valores de  $IC_{50}$  obtenidos por diferentes ensayos con 6SA en diferentes líneas celulares.**

Línea celular	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )	
	Incorporación rojo neutro	Metabolismo MTT
<b>MCF-7</b>	33.6 $\pm$ 4.45	72.46 $\pm$ 7.64
<b>4T1</b>	58.97 $\pm$ 8.32	99.45 $\pm$ 11.09

Datos reportados como la media  $\pm$  DE (n=3). Todos los valores de  $IC_{50}$ , independientemente del ensayo, fueron significativamente diferentes ( $p < 0.05$ ).

### **3.2 Genotoxicidad del 6SA en diferentes líneas celulares**

Una vez que se estableció la sensibilidad de las líneas celulares a la citotoxicidad del 6SA se utilizó una concentración cercana a la  $IC_{50}$  en ambas líneas celulares para establecer las diferencias en la sensibilidad de las líneas celulares hacia los efectos genotóxicos del 6SA. Se decidió utilizar las concentraciones de 30 y 50  $\mu$ M de 6SA en las células MCF-7 y 4T1, respectivamente, y evaluar la capacidad genotóxica del 6SA cuantificando la generación de rompimiento en el ADN mediante el ensayo cometa.

Se observó un daño basal al ADN en ambas líneas celulares, el cual aumentó de manera estadísticamente significativa, pues el incremento fue de un 151.55% en las células MCF-7 (Figura 8A) y de 45.85% en las células 4T1 (Figura 8B). Estos datos nos indican que el 6SA tuvo un efecto genotóxico sobre las diferentes células transformadas y que las de cáncer mamario humano fueron las más afectadas (Figura 8C).

Por otro lado, aunque se observa que el daño basal presente en las dos líneas celulares es mayor en las células MCF-7 que, en las 4T1, el efecto de la NHU es igual en ambos tipos celulares, lo que nos indica que ambas células presentan una estabilidad genómica semejante.

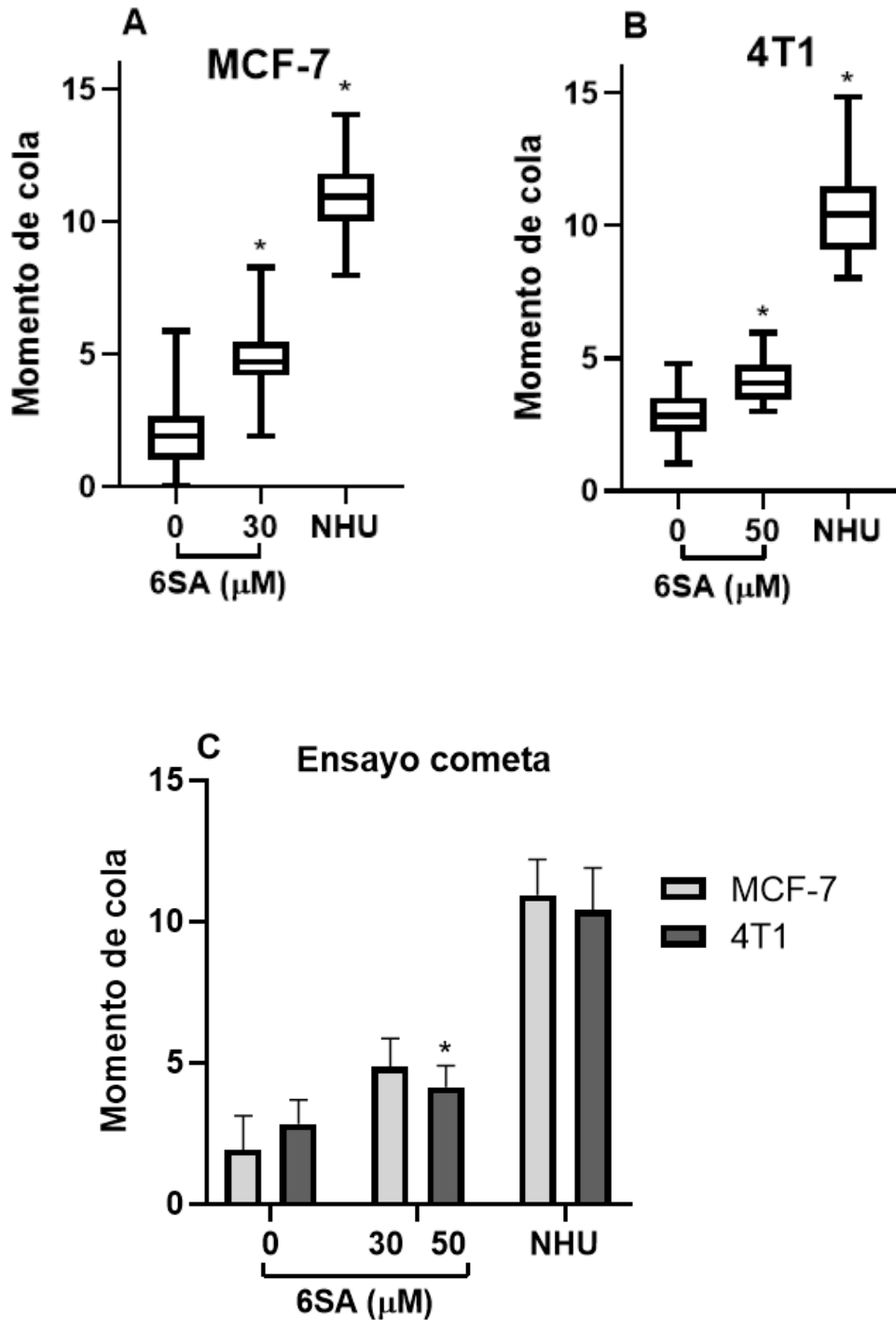


Figura 8. Efecto genotóxico del 6SA por el ensayo cometa. Se trataron 20,000 células MCF-7 **(A)** y 4T1 **(B)** con 30 y 50  $\mu\text{M}$  de 6SA, respectivamente, por 30 min. **C)** Comparación de la sensibilidad entre las líneas celulares. Momento de cola: % de ADN en la cola x longitud de la cola, NHU (1  $\mu\text{M}$ ); control de rompimientos totales. A y B: Mediana  $\pm$  Rango. \* $p < 0.05$ , prueba t de Student, vs. control. C: Media  $\pm$  DE (n=3). \* $p < 0.05$ , ANOVA de una vía, *post hoc* Bonferroni vs. tratamiento.

Debido a que el 6SA mostró tener actividad genotóxica se decidió analizar si esta genotoxicidad tenía consecuencias biológicas relevantes en las células evaluando la capacidad de inducción de MN, ya que se ha reportado en la literatura que la frecuencia de MN se asocia de manera directa con el riesgo de desarrollar cáncer en los individuos (Bonassi *et al.*, 2007).

Se determinó la frecuencia de MN en células binucleadas tratadas con concentraciones cercanas a la IC<sub>50</sub> para 6SA tanto en células MCF-7 como 4T1 y se utilizó el arsenito de sodio como control positivo. Se observó que el 6SA incrementó significativamente, la frecuencia de MN en las células humanas MCF-7 (Figura 9A), mientras que el incremento en la frecuencia de MN en las células de ratón 4T1 no fue significativo (Figura 9B).

También en este parámetro se pudo observar que las células MCF-7 fueron más sensibles que las células 4T1 (Figura 9C). Esta diferencia se observó desde la frecuencia basal de MN pues las células 4T1 tuvieron 51.54% menos de daño basal que las células MCF-7, y en la frecuencia de MN producidos por el arsenito de sodio, pues las células MCF-7 tuvieron 25.30 % más de MN que las células 4T1.

El daño que se observó en el ensayo cometa producido por el 6SA no se vio reflejado completamente como daño citogenético, pues la frecuencia de MN que se observó en ambas líneas celulares fue baja, lo que sugiere que el mecanismo de acción antineoplásica del 6SA sobre las células transformadas no es por interacción con el ADN, lo que representa una ventaja sobre otros compuestos antineoplásicos que generan daño al ADN sin importar si las células son sanas o tumorales y no producirían la generación de un nuevo tumor por el uso quimioterapéutico del 6SA.

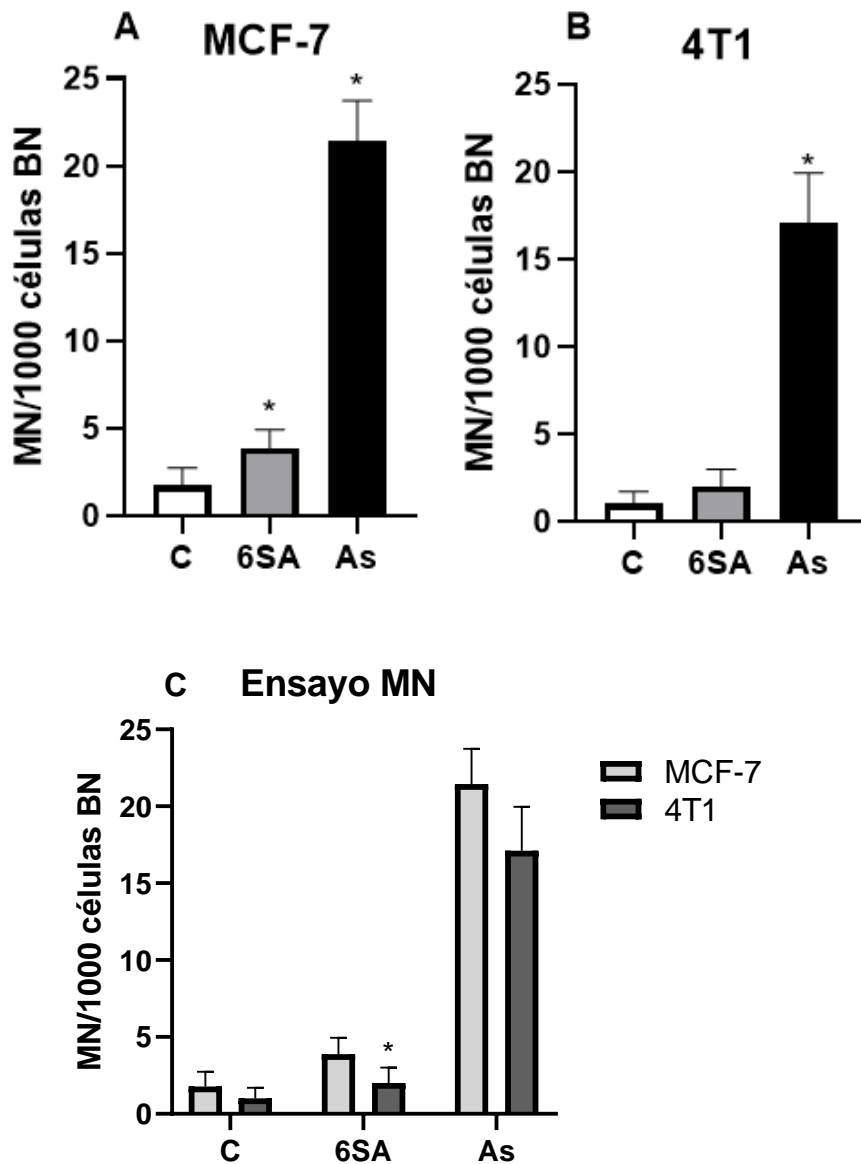


Figura 9. Frecuencia de MN inducidos por el tratamiento con 6SA. Se sembraron 5000 células por pozo y se incubaron por 24 h a 37 °C con 5% de CO<sub>2</sub> en cámara húmeda, se trataron por 72 h con 6SA 30 μM en MCF-7 **(A)** y 50 μM en 4T1 **(B)**. Frecuencia de MN/1000 células binucleadas. Media ± DE (n = 3). \*p<0.05, t de Student vs. control. **C)** Comparación de la sensibilidad entre líneas celulares. \*p<0.05, ANOVA de una vía, *post hoc* Bonferroni vs. Tratamiento.



### 3.3 Cinética de reparación del ADN

Debido a que se ha reportado que las proteínas HAT son un blanco de la acción inhibitoria del 6SA y a que observamos un incremento en la cantidad de daño basal en el ensayo cometa en ambas líneas celulares expuestas por 30 min a 6SA, quisimos comprobar si la presencia del 6SA reduce la capacidad de reparación del ADN, por lo que realizamos el ensayo cometa en su versión de desafío para evaluar la cinética de reparación del ADN.

Se indujo un daño en el ADN de las células con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, en células sin exposición a 6SA o con un pretratamiento de 6SA (correspondiente a la IC<sub>50</sub> de cada línea celular).

Se observó que el daño basal se incrementó por el desafío con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, y que se reparó conforme transcurrió el tiempo en las células MCF-7 (Figura 10). Cuando las células se pretrataron con 6SA (30 µM por 30 min) se observó que hay un aumento el doble en el momento de la cola, pasando de  $1.92 \pm 1.19$  a  $4.85 \pm 1.1$ ) con respecto a las células sin pretratamiento, sin embargo, este daño fue reparado llegando a niveles casi basales después de 60 min ( $5.50 \pm 1.0$ ). Con estos datos se sugiere que el proceso de reparación del ADN no se afectó por la presencia del 6SA, lo que indica que no se inhibió el reconocimiento del daño al ADN ni la capacidad de síntesis no programada de ADN en las células MCF-7.

Se realizó el mismo experimento en las células 4T1 utilizando 50 µM de 6SA por 30 min y se observó que el daño inducido por el peróxido de hidrógeno fue menor que en las células MCF-7 y que este daño también se reparó de manera eficiente después de 60 min (Figura 11). Cuando se pretrataron las células 4T1 con 6SA se observó que hubo un aumento de más del 60% en el daño en las células con respecto a las no tratadas, mismo que es reparado aproximándose a los niveles basales, iniciando con  $4.14 \pm 1.06$  y terminado el tiempo de 60 min con  $5 \pm 1.07$ . Con estos datos se sugiere que el proceso de reparación del ADN no se afectó por la presencia del 6SA, lo que indica que no se inhibió el

reconocimiento del daño al ADN ni la capacidad de síntesis no programada de ADN en las células 4T1.

La comparación de los efectos del 6SA producidos en la cinética de reparación del ADN en las dos líneas celulares nos indican que ninguna tiene sensibilidad hacia el 6SA, por lo que se puede sugerir que el 6SA no afecta los mecanismos de reconocimiento ni reparación del daño al ADN.

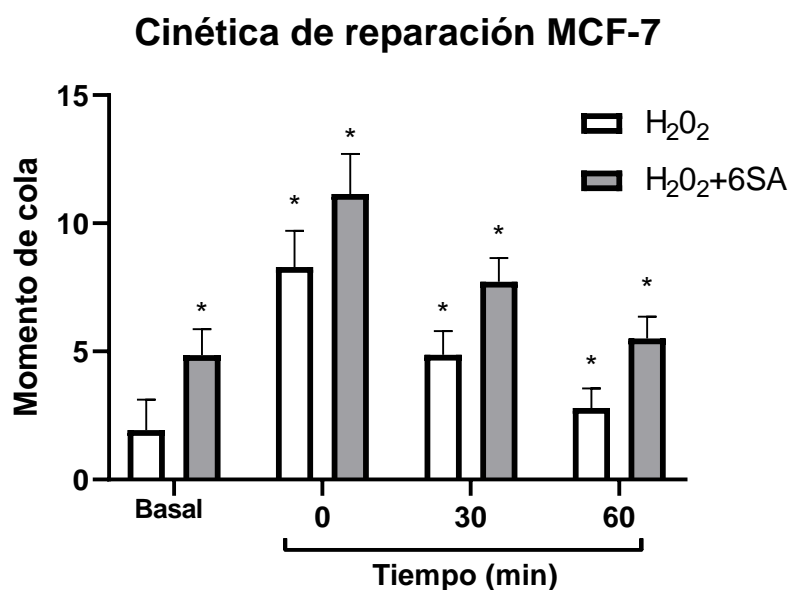


Figura 10. Efecto del 6SA sobre la cinética de reparación en el ADN de células MCF-7. 20,000 células previamente tratadas con 30  $\mu$ M de 6SA se expusieron a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (100 mM) por 10 min, para después sembrarlas en laminillas con agarosa regular complementadas con una mezcla de la muestra y agarosa de bajo peso molecular (0.5%). Se incubaron por 0, 30 y 60 min. Condiciones de lisis, solución de lisis/DMSO/Tritón X-100. Condiciones de la electroforesis, 300mA constantes, 25 V durante 20 min. Lectura mediante microscopía de fluorescencia (BX60 Olympus, 515 a 560 nm, 20x) y análisis con el software Comet Assay IV<sup>®</sup> Momento de cola: longitud de la cola x % de ADN en la cola. Media  $\pm$  DE (n = 3). \*p<0.05, prueba ANOVA vs. Tratamiento.

### Cinética de reparación 4T1

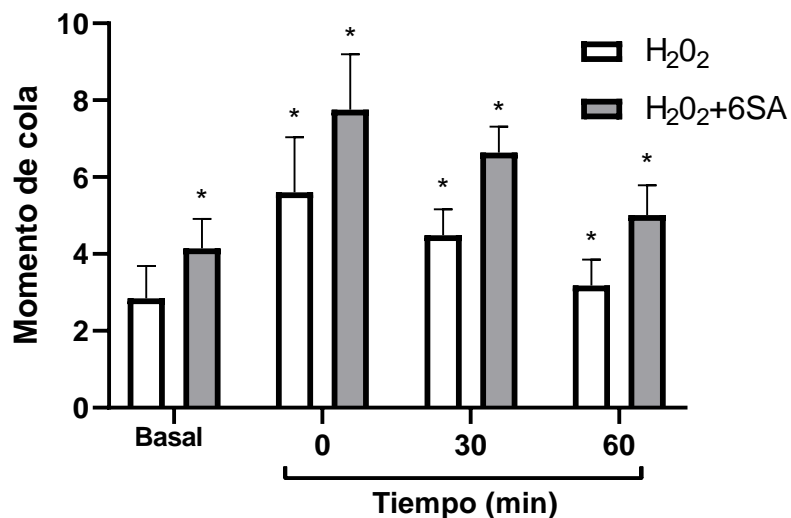


Figura 11. Cinética de reparación de daño inducido por 6SA en el ADN de células 4T1. 20,000 células previamente tratadas con 50  $\mu$ M de 6SA se expusieron a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (100 mM) por 10 min, para después sembrarlas en laminillas con agarosa regular complementadas con una mezcla de la muestra y agarosa de bajo peso molecular (0.5%). Se incubaron por 0, 30 y 60 min. Condiciones de lisis, solución de lisis/DMSO/Tritón X-100. Condiciones de la electroforesis, 300mA constantes, 25 V durante 20 min. Lectura mediante microscopía de fluorescencia (BX60 Olympus, 515 a 560 nm, 20x) y análisis con el software Comet Assay IV<sup>®</sup> Momento de cola: longitud de la cola x % de ADN en la cola. Media  $\pm$  DE (n = 3). \*p<0.05, prueba ANOVA vs. Tratamiento.

## 4 DISCUSION

Los AAs han recibido especial atención dentro del estudio de distintas enfermedades; el 6SA es un fitoquímico con actividad anticancerígena demostrada en modelos celulares con efectos inmunoreguladores y selectivos en modelos animales (Alam *et al.*, 2015; Galot-Linaldi *et al.*, 2021; Gnanaprakasam *et al.*, 2021).

En este trabajo determinamos que el 6SA tiene efectos citotóxicos diferentes sobre células MCF-7 y 4T1. Se observó que las células MCF-7 fueron más sensibles que las células murinas, lo que presenta una ventaja al querer extrapolar los efectos antineoplásicos del 6SA de modelos murinos a humanos, pues probablemente el efecto antitumoral descrito en modelos murinos sea mayor en estudios clínicos.

Los valores de IC<sub>50</sub> calculados en las líneas celulares MCF-7 y 4T1 se encuentran dentro del rango de valores que se han calculado en otras líneas celulares tumorales humanas, lo que indica que el 6SA tiene un mecanismo de acción semejante en este tipo de células.

La diferencia en selectividad del 6SA entre las células tumorales y normales podría estar relacionada con la cantidad de moléculas blanco presente en las células transformadas con respecto a las células normales. Datos previos indican que aberraciones en el patrón de acetilación está asociado con la aparición de distintos tipos de cáncer, y el aumento o disminución del nivel de modificación varía según el tejido comprometido, así mismo, la expresión anormal de HATs tiene como consecuencia la reestructuración de la cromatina por cambio en la distribución de la acetilación de histonas, afectando la expresión de genes relacionados con la tumorigénesis (Sun *et al.*, 2006; Wu *et al.*, 2020). Lo anterior podría estar relacionado con el mecanismo de acción reportado para los AA, el cual se basa en su capacidad inhibitoria de las enzimas HAT (Huang *et al.*, 2019).

Recientes investigaciones reportan que los niveles de acetilación en la histona 3, en los residuos H3K4ac y H3K9ac se correlacionan la invasión del tumor en cáncer de colon y de ovario, mientras que una regulación negativa en H3K18ac, H3K9ac, H3K4ac, H4K16ac se relacionan con el cáncer de mama y de ovarios debido a que interactúan con las regiones promotoras de genes asociados con la respuesta al estrógeno (Wu *et al.*, 2020).

Los fármacos antineoplásicos, incluidos ciertos agentes quimioterapéuticos, tales como los agentes alquilantes y aquellos a base de platino, se han relacionado con el desarrollo de cánceres secundarios, en particular el síndrome mielodisplásico (SMD) y la leucemia mielógena aguda (LMA), esto debido a que el mecanismo de acción es por medio de la inducción de muerte celular por daño al ADN, comprometiendo tanto células dañadas como sanas (Fung *et al.*, 2019), razón por la cual se estudió la capacidad genotóxica del 6SA en las dos líneas celulares.

Se observó que el 6SA puede incrementar la cantidad de DSB de manera basal en ambas líneas celulares, lo que indicaría un efecto directo sobre el ADN o un efecto en la capacidad de reconocimiento de daño o reparación del ADN, sin embargo, cuando se evaluó la cinética de reparación de un daño inducido por peróxido de hidrógeno se observó que ambas líneas celulares tenían la misma capacidad para reparar el daño al ADN pues en ambos casos se recobraron niveles de daño semejantes al basal después de una hora de reparación. Estos datos nos indicaron que el 6SA no interfiere con los mecanismos de identificación de daño y reparación del ADN, lo que confiere una ventaja al 6SA sobre otros compuestos antineoplásicos, ya que se sabe que los medicamentos de quimioterapia interfieren con la reparación del ADN y el reconocimiento de daños, lo que desencadena la respuesta al daño del ADN (DDR) en las células cancerosas (Cheng *et al.*, 2022).

Esta interferencia con los mecanismos de reparación del ADN contribuye a la eficacia de la quimioterapia para matar las células cancerosas, pero estudios han demostrado que los tumores pueden ser resistentes a los medicamentos basados en la DDR, lo que indica la importancia de apuntar a otras opciones que mejoren enormemente el tiempo de supervivencia y los resultados terapéuticos de los pacientes con cáncer (van den Boogaard *et al.*, 2022).

Por otro lado, la prueba de genotoxicidad de micronúcleos, que representa un daño al ADN con relevancia biológica pues se asocian con incremento de desarrollo de cáncer (Bonassi *et al.*, 2007; OECD, 2017) mostró que sólo las células humanas MCF-7 tuvieron un incremento leve en la frecuencia de MN, lo que podría indicar que el 6SA puede tener como blanco proteínas asociadas con el citoesqueleto al inducir aneuploidías.

Recientemente, se ha demostrado que los ácidos anacárdicos inhiben la formación de anillos de actina F, esta estructura dinámica compuesta de actina filamentosa (actina F) y la proteína motora miosina-2 desempeña un papel crucial en la división celular, particularmente durante la citocinesis, ya que el ensamblaje, ingreso, desmontaje y constricción del anillo contráctil de actina dependen de la polimerización de la actina F, proceso esencial para la adecuada separación de las células hijas durante la división celular. Los filamentos de actina también contribuyen a la orientación de la red de microtúbulos que forma el huso mitótico, que es crucial para el correcto ensamblaje y orientación del huso durante la división celular (Gibieza & Petrikaite, 2021; Zhao *et al.*, 2021).

**Tabla 2. IC<sub>50</sub> de AAs en diferentes tipos celulares humanos**

Línea celular		ÁA	IC <sub>50</sub> (μM)	Referencia
K562	Leucemia mielógena humana	Ácido 6-pentadecil salicílico (C15:0)	25.4	Alam <i>et al.</i> , 2015
AGS	Adenocarcinoma gástrico humano		41.6	
PBMC	Célula mononuclear de sangre periférica		140	
Hep-G2	Hepatocarcinoma humano	Ácido anacárdico (C15:1)	229 ± 2	Rea <i>et al.</i> , 2003
MDA-MB-231	Cáncer de mama triple negativo		88.6 ± 2.3	
Hs 578T	Cáncer de mama triple negativo		89.3 ± 5.2	
SK-MEL-28	Melanoma humano		164 ± 11	
5637	Carcinoma de vejiga humano		90.8 ± 3.2	
HT-29	Adenocarcinoma colorrectal humano	Ácido 6-[10(Z)-heptadecenil]	100	Dube <i>et al.</i> , 2021
PC-3	Adenocarcinoma de próstata humano	3-[7(Z)-pentadecenil] fenol	43.2 ± 6.0	

Se ha reportado que el mecanismo de acción del 6SA, puede ser su capacidad de inhibir enzimas HAT (Huang *et al.*, 2019), que participan tanto en el reconocimiento del daño al ADN como en distintos procesos de reparación, arresto celular e inducción de apoptosis (Sun *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2020), sin embargo, nuestros datos indican que el reconocimiento y reparación del daño al ADN no se modifican por la presencia del 6SA, lo que sugiere que la inducción de apoptosis en las líneas celulares tratadas con 6SA no se debe al daño al ADN (Sun *et al.*, 2006).

A pesar de haber encontrado que el 6SA puede generar rompimientos en el ADN y micronúcleos, se puede clasificar como un genotóxico débil, pues en comparación con el arsenito de sodio, los efectos del 6SA son muy bajos, lo

que representaría otra ventaja del 6SA para que se utilice como un antineoplásico en humanos.

Por otro lado, nuestros resultados ponen en duda que el blanco principal del 6SA sean los mecanismos de reparación del ADN, puesto que el daño generado inicialmente en las células puede repararse por completo, aunque es de relevancia notar que el 6SA puede generar un daño al ADN pues incrementó el momento de la cola en las células tratadas solo con 6SA. En la literatura se ha reportado que el 6SA puede tener como blanco a proteínas como p300, Tip60, p53, BRCA1-BARD1 y KAT2B, todas ellas relacionadas a mecanismos de reparación del ADN (Zhao *et al.*, 2017; Park *et al.*, 2018; Bai *et al.*, 2023; Witus *et al.*, 2022; Vaddavalli *et al.*, 2022).

Se requieren más estudios *in vivo* e *in vitro* para determinar otros posibles blancos de los efectos del 6SA que puedan estar relacionados con la generación de rompimientos de ADN y la formación de micronúcleos que no dependan directamente del reconocimiento y reparación del daño al ADN.



## **5 CONCLUSIONES**

**5.1** El 6SA fue más citotóxico en la línea celular humana MCF-7 que en la línea celular murina 4T1.

**5.2** La exposición a la IC<sub>50</sub> de 6SA indujo MN sólo en las células humanas MCF-7 y no en las 4T1.

**5.3** El 6SA no interfiere en las vías de reconocimiento y reparación del daño al ADN en células MCF-7 y 4T1.

**5.4** Las células MCF-7 humanas son más sensibles a los efectos del 6SA que las células 4T1 murinas.

## **6 PERSPECTIVAS**

**6.1** Elucidar el mecanismo de acción del 6SA en las distintas vías de reparación del ADN, mediante la identificación de blancos moleculares cruciales y característicos de cada sistema.

**6.2** Comparar el efecto citotóxico y genotóxico del 6SA entre las células transformadas y cultivos primarios mamarios con el objetivo de identificar si el comportamiento difiere.

**6.3** Identificar blancos moleculares particulares en las células de cáncer de mama luminal A y basal, con el objetivo de comprender la sensibilidad de cada tipo celular al 6SA.

## 7 REFERENCIAS

Alam-Escamilla, D., Estrada-Muniz, E., Solís-Villegas, E., Elizondo, G., & Vega, L. (2015). Genotoxic and cytostatic effects of 6-pentadecyl salicylic anacardic acid in transformed cell lines and peripheral blood mononuclear cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 777, 43-53. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2014.11.008>

Bai, Y., Zhao, H., Liu, H., Wang, W., Dong, H., & Zhao, C. (2023). RNA methylation, homologous recombination repair and therapeutic resistance. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 166, 115409. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115409>

Bhatia, A., & Kumar, Y. (2013). Cancer cell micronucleus: an update on clinical and diagnostic applications. *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica*, 121(7), 569–581. <https://doi.org/10.1111/apm.12033>

Bhosle, J., & Hall, G. (2009). Principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surgery*, 27(4), 173-177.

Castillo-Juárez, I., Rivero-Cruz, F., Celis, H., & Romero, I. (2007). Anti-*Helicobacter pylori* activity of anacardic acids from *Amphipterygium adstringens*. *Journal of Ethnopharmacology*, 114(1), 72-77. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.07.022>

Cheng, B., Pan, W., Xing, Y., Xiao, Y., Chen, J., & Xu, Z. (2022). Recent advances in DDR (DNA damage response) inhibitors for cancer therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 230, 114109. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114109>

Choudhuri, S., Kaur, T., Jain, S., Sharma, C., & Asthana, S. (2021). A review on genotoxicity in connection to infertility and cancer. *Chemico-biological interactions*, 345, 109531. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109531>

Comşa, Ş., Cîmpean, A. M., & Raica, M. (2015). The Story of MCF-7 Breast Cancer Cell Line: 40 years of Experience in Research. *Anticancer Research*, 35(6), 3147–3154.

Cooper, G.M. (2000) *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd Edition, Sunderland (MA): Sinauer Associates, *The Development and Causes of Cancer*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963/>

Fenech, M. (2007). Cytokinesis-block micronucleus cytome assay. *Nature Protocols*, 2(5), 1084-1104. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.77>

Fung C, Bhatia S, Allan JM, et al. Second cancers. In DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2019:2155-2173

Galot-Linaldi, J., Hernández-Sánchez, K. M., Estrada-Muñiz, E., & Vega, L. (2021). Anacardic Acids from *Amphipterygium adstringens* Confer Cytoprotection against 5-Fluorouracil and Carboplatin Induced Blood Cell Toxicity While Increasing Antitumoral Activity and Survival in an Animal Model of Breast Cancer. *Molecules*, 26(11), 3241. <https://doi.org/10.3390/molecules26113241>

Glei, M., Schneider, T., & Schlörmann, W. (2016). Comet assay: an essential tool in toxicological research. *Archives of Toxicology*, 90(10), 2315-2336. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1767-y>

Gnanaprakasam, J. R., Estrada-Muñiz, E., & Vega, L. (2015). The anacardic 6-pentadecyl salicylic acid induces macrophage activation via the phosphorylation of ERK1/2, JNK, P38 kinases and NF-κB. *International Immunopharmacology*, 29(2), 808-817. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.08.038>

Gnanaprakasam, J. R., Estrada-Muñiz, E., & Vega, L. (2019). The antineoplastic agent anacardic 6-pentadecyl salicylic acid produces immunomodulation *in vivo* via the activation of MAPKs. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 376, 82-92. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.05.017>

Gnanaprakasam, J. R., López-Bañuelos, L., & Vega, L. (2021). Anacardic 6-pentadecyl salicylic acid induces apoptosis in breast cancer tumor cells, immunostimulation in the host and decreases blood toxic effects of taxol in an animal model. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 410, 115359. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115359>

Guzmán-Pozos, Areli M., & Cruz-Cruz, Efraín. (2014). Características físicas de frutos de cuachalalate (*Amphipterygium adstringens* (Schltdl.) Standl) de tres procedencias. *Fitotecnia Mexicana*, 37(3), 255-260. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S018773802014000300012&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S018773802014000300012&lng=es&tlng=es).

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

- Hemshekhar, M., Sebastin Santhosh, M., Kemparaju, K., & Girish, K. S. (2012). Emerging roles of anacardic acid and its derivatives: a pharmacological overview. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 110(2), 122–132. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00833.x>
- Hopkins, J. L., Lan, L., & Zou, L. (2022). DNA repair defects in cancer and therapeutic opportunities. *Genes & Development*, 36(5-6), 278-293. <https://doi.org/10.1101/gad.349431.122>
- Hornberg, J. J., Bruggeman, F. J., Westerhoff, H. V., & Lankelma, J. (2006). Cancer: a systems biology disease. *Biosystems*, 83(2-3), 81-90. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2005.05.014>
- Huang, M., Huang, J., Zheng, Y., & Sun, Q. (2019). Histone acetyltransferase inhibitors: An overview in synthesis, structure-activity relationship and molecular mechanism. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 178, 259–286. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.05.078>
- Kiwerska, K., & Szyfter, K. (2019). DNA repair in cancer initiation, progression, and therapy—a double-edged sword. *Journal of Applied Genetics*, 60(3), 329-334. <https://doi:10.1007/s13353-019-00516-9>
- Kubo, I., Ochi, M., Vieira, P.C., & Komatsu, S. (1993). Antitumor agents from the cashew (*Anacardium occidentale*) apple juice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 41, 1012-1015.
- Kubo, J., Lee, J. R., & Kubo, I. (1999). Anti-*Helicobacter pylori* agents from the cashew apple. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47(2), 533–537. <https://doi.org/10.1021/jf9808980>
- Longley, D. B., Harkin, D. P., & Johnston, P. G. (2003). 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews*. 1(5), 330–338. <https://doi.org/10.1038/nrc1074>
- Luzhna, L., Kathiria, P., & Kovalchuk, O. (2013). Micronuclei in genotoxicity assessment: from genetics to epigenetics and beyond. *Frontiers in Genetics*, 4, 131. <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00131>
- Ma, L., Zhang, M., Zhao, R., Wang, D., Ma, Y., & Li, A. (2021). Plant Natural Products: Promising Resources for Cancer Chemoprevention. *Molecules*, 26(4), 933. <https://doi.org/10.3390/molecules26040933>
- Majolo, F., Delwing, L. K. D. O. B., Marmitt, D. J., Bustamante-Filho, I. C., & Goettert, M. I. (2019). Medicinal plants and bioactive natural compounds for

cancer treatment: Important advances for drug discovery. *Phytochemistry Letters*, 31, 196-207. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2019.04.003>

Mosmann, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, 65(1-2), 55-63. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(83\)90303-4](https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4)

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; 167551. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Anacardic-acid> (Consultado Julio, 2022).

OECD (2017a). Overview of the set of OECD genetic toxicology test guidelines and updates performed in 2014–2015. Paris: Organization for Economic Cooperation and Development (ENV/JM/MONO(2016)33/REV1; OECD Series on Testing & Assessment, No. 238, second edition.

Olive, P. L., & Banáth, J. P. (2006). The comet assay: a method to measure DNA damage in individual cells. *Nature Protocols*, 1(1), 23-29. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.5>

Olivera Ortega, A. G., Soto Hernández, M., Martínez Vázquez, M., Terrazas Salgado, T., & Solares Arenas, F. (1999). Phytochemical study of cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*, Schiede ex Schlecht). *Journal of Ethnopharmacology*, 68(1-3), 109–113. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(99\)00047-1](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(99)00047-1)

Organización Mundial de la Salud (OMS). Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr> (Consultado Julio 2022).

Park, M., Upton, D., Blackmon, M., Dixon, V., Craver, S., Neal, D., & Perkins, D. (2018). Anacardic acid inhibits pancreatic cancer cell growth, and potentiates chemotherapeutic effect by Chmp1A - ATM - p53 signaling pathway. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2139-3>

Pérez-Contreras, C. V., Alvarado-Flores, J., Orona-Ortiz, A., Balderas-López, J. L., Salgado, R. M., Zacauala-Juárez, N., Krötzsch, E., & Navarrete, A. (2022). Wound healing activity of the hydroalcoholic extract and the main metabolites of *Amphipterygium adstringens* (cuachalalate) in a rat excision model. *Journal of Ethnopharmacology*, 293, 115313. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115313>

Piñeros, M., Laversanne, M., Barrios, E., Cancela, M. C., de Vries, E., Pardo, C., & Bray, F. (2022). An updated profile of the cancer burden, patterns and

trends in Latin America and the Caribbean. *Lancet regional health. Americas*, 13, 100294.

Pradhan, N., Kar, S., Parbin, S., Sengupta, D., Deb, M., Das, L., & Patra, S. K. (2019). Epigenetic dietary interventions for prevention of cancer. In: *Epigenetics of cancer prevention* (pp. 23-48). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100294>

Prithiviraj, B., Singh, U. P., Manickam, M., & Ray, A. B. (1997). Antifungal activity of anacardic acid, a naturally occurring derivative of salicylic acid. *Canadian Journal of Botany*, 75(1), 207-211. <https://doi.org/10.1139/b97-02>

Pulaski, B. A., & Ostrand-Rosenberg, S. (2001). Mouse 4T1 breast tumor model. *Current Protocols in Immunology*, 39(20), 1-16. <https://doi.org/10.1002/0471142735.im2002s39>

Rejhová, A., Opattová, A., Čumová, A., Slíva, D., & Vodička, P. (2018). Natural compounds and combination therapy in colorectal cancer treatment. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 144, 582–594. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.039>

Ren, N., Atyah, M., Chen, W. Y., & Zhou, C. H. (2017). The various aspects of genetic and epigenetic toxicology: testing methods and clinical applications. *Journal of Translational Medicine*, 15(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1218-4>

Repetto, G., del Peso, A., & Zurita, J. L. (2008). Neutral red uptake assay for the estimation of cell viability/cytotoxicity. *Nature Protocols*, 3(7), 1125–1131. <https://doi.org/10.1038/nprot.2008.75>

Rivero-Cruz, B. E., Esturau, N., Sánchez-Nieto, S., Romero, I., Castillo-Juárez, I., & Rivero-Cruz, J. F. (2011). Isolation of the new anacardic acid 6-[16' Z-nonadecenyl]-salicylic acid and evaluation of its antimicrobial activity against *Streptococcus mutans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Natural Product Research*, 25(13), 1282-1287. <https://doi.org/10.1080/14786419.2010.534996>

Roos, W. P., Thomas, A. D., & Kaina, B. (2016). DNA damage and the balance between survival and death in cancer biology. *Nature Reviews*, 16(1), 20–33. <https://doi.org/10.1038/nrc.2015.2>

Shanmugam, M. K., Dharmarajan, A., Warriar, S., Bishayee, A., Kumar, A. P., Sethi, G., & Ahn, K. S. (2021). Role of histone acetyltransferase inhibitors in cancer therapy. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, 125, 149-191. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2020.08.002>

Shuga, J., Hainaut, P., & Smith, M. T. (2011). Assessment of genetic damage in healthy and diseased tissue. IARC Scientific Publications, (163), 63–97. <https://doi.org/10.1016/0011-163.63.97>

Sotelo-Barrera, M., Cilia-García, M., Luna-Cavazos, M., Díaz-Núñez, J. L., Romero-Manzanares, A., Soto-Hernández, R. M., & Castillo-Juárez, I. (2022). *Amphipterygium adstringens* (Schltdl.) Schiede ex Standl (Anacardiaceae): An Endemic Plant with Relevant Pharmacological Properties. *Plants*, 11(13), 1766. <https://doi.org/10.3390/plants11131766>

Sreerama, L. (2014). Alkylating agents. *Encyclopedia of cancer*. Springer, Berlin, 1-6. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-27841-9\\_182-2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-27841-9_182-2)

Sun, Y., Jiang, X., & Price, B. D. (2010). Tip60: connecting chromatin to DNA damage signaling. *Cell Cycle*, 9(5), 930–936. <https://doi.org/10.4161/cc.9.5.10931>

Sun, Y., Jiang, X., Chen, S., & Price, B. D. (2006). Inhibition of histone acetyltransferase activity by anacardic acid sensitizes tumor cells to ionizing radiation. *FEBS Letters*, 580(18), 4353–4356. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.06.092>

Sun, Y., Jiang, X., Chen, S., Fernandes, N., & Price, B. D. (2005). A role for the Tip60 histone acetyltransferase in the acetylation and activation of ATM. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(37), 13182–13187. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504211102>

Swift, L. H., & Golsteyn, R. M. (2014). Genotoxic anti-cancer agents and their relationship to DNA damage, mitosis, and checkpoint adaptation in proliferating cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(3), 3403–3431. <https://doi.org/10.3390/ijms15033403>

Takiguchi, T., Takahashi-Yanaga, F., Ishikane, S., Tetsuo, F., Hosoda, H., Arioka, M., Kitazono, T., & Sasaguri, T. (2021). Angiotensin II promotes primary tumor growth and metastasis formation of murine TNBC 4T1 cells through the fibroblasts around cancer cells. *European journal of pharmacology*, 909, 174415. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174415>

Tan, J., Chen, B., He, L., Tang, Y., Jiang, Z., Yin, G., Wang, J., Jiang, X. 2012. Anacardic acid (6-pentadecylsalicylic acid) induces apoptosis of prostate cancer cells through inhibition of androgen receptor and activation of p53 signaling. *Chinese Journal of Cancer Research*, 24, 275–283. <https://doi.org/10.3978/j.issn.1000-9604.2012.10.07>



Thomas, P., & Fenech, M. (2011). Buccal micronucleus cytome assay. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 682, 235–248. [https://doi.org/10.1007/978-1-60327-409-8\\_17](https://doi.org/10.1007/978-1-60327-409-8_17)

Vaddavalli, P. L., & Schumacher, B. (2022). The p53 network: cellular and systemic DNA damage responses in cancer and aging. *Trends in Genetics*, 38(6), 598–612. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2022.02.010>

van den Boogaard, W. M. C., Komninos, D. S. J., & Vermeij, W. P. (2022). Chemotherapy Side-Effects: Not All DNA Damage Is Equal. *Cancers*, 14(3), 627. <https://doi.org/10.3390/cancers14030627>

Witus, S. R., Zhao, W., Brzovic, P. S., & Klevit, R. E. (2022). BRCA1/BARD1 is a nucleosome reader and writer. *Trends in Biochemical Sciences*, 47(7), 582–595. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2022.03.001>

Wu, D., Qiu, Y., Jiao, Y., Qiu, Z., & Liu, D. (2020). Small Molecules Targeting HATs, HDACs, and BRDs in Cancer Therapy. *Frontiers in oncology*, 10, 560487. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.560487>

Zhao, K., Jia, Y., Peng, J., Pang, C., Zhang, T., Han, W., Jiang, J., Lu, X., Zhu, J., & Qian, Y. (2019). Anacardic acid inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis in vitro and prevents ovariectomy-induced bone loss in vivo. *FASEB Journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 33(8), 9100–9115. <https://doi.org/10.1096/fj.201802575RR>

Gibieža, P., & Petrikaitė, V. (2021). The regulation of actin dynamics during cell division and malignancy. *American journal of cancer research*, 11(9), 4050–4069. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2021.11.009>

Zhao, W., Steinfeld, J. B., Liang, F., Chen, X., Maranon, D. G., Jian Ma, C., Kwon, Y., Rao, T., Wang, W., Sheng, C., Song, X., Deng, Y., Jimenez-Sainz, J., Lu, L., Jensen, R. B., Xiong, Y., Kupfer, G. M., Wiese, C., Greene, E. C., & Sung, P. (2017). BRCA1-BARD1 promotes RAD51-mediated homologous DNA pairing. *Nature*, 550(7676), 360–365. <https://doi.org/10.1038/nature24060>

Zitvogel, L., Apetoh, L., Ghiringhelli, F., & Kroemer, G. (2008). Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nature reviews. Immunology*, 8(1), 59–73. <https://doi.org/10.1038/nri2216>

Zuang V. (2001). The neutral red release assay: a review. *Alternatives to laboratory animals: ATLA*, 29(5), 575–599. <https://doi.org/10.1177/026119290102900513>

## 8 Anexos

Hoja de seguridad del Arsenito de sodio

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC

# FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD

según el Reglamento (CE) nº. 1907/2006

Fecha de preparación 27-abr-2010

Fecha de revisión 20-oct-2023

Número de Revisión 11

### SECCIÓN 1: IDENTIFICACIÓN DE LA SUSTANCIA O LA MEZCLA Y DE LA SOCIEDAD O LA EMPRESA

#### 1.1. Identificador del producto

Descripción del producto:	<u>Sodium arsenite</u>
Cat No. :	S/2330/48
Sinónimos	Arsenous acid, sodium salt; Sodium arsenite; Sodium metaarsenite
Nº Index	033-002-00-5
Nº CAS	7784-46-5
Nº CE	232-070-5
Fórmula molecular	NaAsO2

#### 1.2. Usos pertinentes identificados de la sustancia o de la mezcla y usos desaconsejados

Uso recomendado	Productos químicos de laboratorio.
Usos desaconsejados	No hay información disponible

#### 1.3. Datos del proveedor de la ficha de datos de seguridad

Empresa	Entidad de la UE / nombre de la empresa Thermo Fisher Scientific Janssen Pharmaceuticaaan 3a 2440 Geel, Belgium
	Nombre de la entidad / negocio del Reino Unido Fisher Scientific UK Bishop Meadow Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RG, United Kingdom
Dirección de correo electrónico	begel.sdsdesk@thermofisher.com

#### 1.4. Teléfono de emergencia

Tel: +44 (0)1509 231166  
Chemtec US: (800) 424-9300  
Chemtec EU: 001-703-527-3887

### SECCIÓN 2: IDENTIFICACIÓN DE LOS PELIGROS

#### 2.1. Clasificación de la sustancia o de la mezcla

CLP clasificación - Reglamento (CE) n.º 1272/2008

Peligros físicos

FSUS2330

Página 1 / 13

## FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD

Sodium arsenite Fecha de revisión 20-oct-2023

A la vista de los datos disponibles, no se cumplen los criterios de clasificación

Peligros para la salud	
Toxicidad aguda oral	Categoría 2 (H300)
Toxicidad aguda cutánea	Categoría 2 (H310)
Toxicidad aguda por inhalación - Polvos y nieblas	Categoría 3 (H331)
Carcinogenicidad	Categoría 1A (H350)

Peligros para el medio ambiente	
Toxicidad acuática aguda	Categoría 1 (H400)
Toxicidad acuática crónica	Categoría 1 (H410)

Texto completo de las indicaciones de peligro: ver la sección 16

### 2.2. Elementos de la etiqueta



Palabras de advertencia Peligro

### Indicaciones de peligro

H350 - Puede provocar cáncer  
 H331 - Tóxico en caso de inhalación  
 H410 - Muy tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos  
 H500 + H510 - Mortal en caso de ingestión o en contacto con la piel

### Consejos de prudencia

P201 - Solicitar instrucciones especiales antes del uso  
 P313 - Consultar a un médico  
 P273 - Evitar su liberación al medio ambiente  
 P280 - Llevar guantes/ropa/protector facial/máscara de protección

Complementaria etiqueta de la UE  
 Restringido a usos profesionales

### 2.3. Otros peligros.

Tóxico para los vertebrados terrestres  
 Este producto no contiene ningún alérgeno del sistema endocrino conocido o sospechoso de serlo

## SECCIÓN 3: COMPOSICIÓN/INFORMACIÓN SOBRE LOS COMPONENTES

### 3.1. Sustancias.

Componente	Nº CAS	Nº CE	Porcentaje en peso	CLP clasificación - Reglamento (CE) n.º 1272/2008
Arsenito sódico	7784-48-5	EEC No. 232-070-9	99%	Cat. 1A (H350)

FSUS2330

Página 2 / 13

## FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD

Sodium arsenite Fecha de revisión 20-oct-2023

Peligros para la salud	
Toxicidad aguda oral	Categoría 3 (H302)
Toxicidad aguda cutánea	Categoría 2 (H310)
Toxicidad aguda por inhalación - Polvos y nieblas	Categoría 3 (H331)
Carcinogenicidad	Categoría 1A (H350)

### Nota

Nota 1: La concentración establecida o, en ausencia de dicha concentración, las concentraciones genéricas del presente Reglamento (tabla 3.1) o las concentraciones genéricas de la Directiva 1999/45/CE (tabla 3.2), son el porcentaje en peso del elemento metálico, calculado con respecto al peso total de la mezcla

Texto completo de las indicaciones de peligro: ver la sección 16

## SECCIÓN 4: PRIMEROS AUXILIOS

### 4.1. Descripción de los primeros auxilios.

Se necesita atención médica inmediata. Mostrar esta ficha de seguridad al médico de servicio.

#### Consejo general

Enjuagar inmediatamente con abundante agua, también bajo los párpados, durante al menos 15 minutos. Se necesita atención médica inmediata.

#### Contacto con los ojos

Lavar inmediatamente con abundante agua durante al menos 15 minutos. Se necesita atención médica inmediata.

#### Contacto con la piel

NO provocar el vómito. Llamar inmediatamente a un médico o a un centro de información toxicológica.

#### Inhalación

Transportar a la víctima al exterior. No utilizar el método boca a boca si la víctima ha ingerido o inhalado la sustancia; administrar la respiración artificial con ayuda de una mascarilla de borbolito dotada de una válvula unidireccional u otro dispositivo médico para reanimación respiratoria apropiado. Se necesita atención médica inmediata. Si no respira, realizar técnicas de respiración artificial.

#### Equipo de protección para el personal de primeros auxilios

Asegurarse de que el personal médico sea consciente de los materiales implicados, tomando precauciones para protegerse a sí mismos y para evitar extender la contaminación.

### 4.2. Principales síntomas y efectos, agudos y retardados.

No hay información disponible.

### 4.3. Indicación de toda atención médica y de los tratamientos especiales que deben dispensarse inmediatamente.

Tratar los síntomas.

## SECCIÓN 5: MEDIDAS DE LUCHA CONTRA INCENDIOS

### 5.1. Medios de extinción.

Medios de extinción apropiados  
 Agua pulverizada, dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), productos químicos secos, espuma resistente al alcohol.

Medios de extinción que no deben utilizarse por razones de seguridad

FSUS2330

Página 3 / 13

## FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD

Sodium arsenite Fecha de revisión 20-oct-2023

No hay información disponible.

### 6.2. Peligros específicos derivados de la sustancia o de la mezcla.

Muy tóxico. Su descomposición térmica puede dar lugar a la liberación de vapores y gases irritantes. Mantener el producto y el recipiente vacío alejado de fuentes de calor e ignición. No permitir que la escorrentía resultante de la lucha contra el incendio se introduzca en desagües o cursos de agua.

Productos de combustión peligrosos  
 Óxidos de sodio, Óxidos de arsénico.

### 6.3. Recomendaciones para el personal de lucha contra incendios.

Como en cualquier incendio, llevar un aparato de respiración autónomo de presión a demanda MSHAN/IOSH (aprobado o equivalente) y todo el equipo de protección necesario.

## SECCIÓN 6: MEDIDAS EN CASO DE VERTIDO ACCIDENTAL

### 6.1. Precauciones personales, equipo de protección y procedimientos de emergencia.

Llevar un equipo de protección respiratoria individual y un traje de protección. Evacuación al personal a zonas seguras. Asegurar una ventilación adecuada. Evitar la formación de polvo. Evitar el contacto con los ojos, la piel o la ropa.

### 6.2. Precauciones relativas al medio ambiente.

No arrojar a las aguas superficiales ni al sistema de alcantarillado. Evite que el material contamine el agua del sub suelo. Prevenir la penetración del producto en desagües. Debe avisarse a las autoridades locales si no se pueden contener vertidos importantes. No debe liberarse en el medio ambiente.

### 6.3. Métodos y material de contención y de limpieza.

Llevar un equipo de protección respiratoria individual y un traje de protección. Barrer y recoger en contenedores apropiados para su eliminación. Evitar la formación de polvo.

### 6.4. Referencia a otras secciones.

Consultar las medidas de protección en las listas de las secciones 8 y 13.

## SECCIÓN 7: MANIPULACIÓN Y ALMACENAMIENTO

### 7.1. Precauciones para una manipulación segura.

Usar sólo bajo un protector contra humos químicos. Llevar equipo de protección individual/máscara de protección. Evitar la formación de polvo. Evitar el contacto con los ojos, la piel o la ropa. No respirar el polvo. No ingerir. En caso de ingestión, buscar inmediatamente asistencia médica.

### Medidas higiénicas

Manipular respetando las buenas prácticas de higiene industrial y seguridad. Manténgase lejos de alimentos, bebidas y piensos. No comer, beber ni fumar durante su utilización. Retirar y lavar la ropa y los guantes contaminados, por dentro y por fuera, antes de volver a usarlos. Lavar las manos antes de los descansos y después de la jornada de trabajo.

### 7.2. Condiciones de almacenamiento seguro, incluidas posibles incompatibilidades.

Mantener los contenedores perfectamente cerrados en un lugar fresco, seco y bien ventilado. Guarde bajo una atmósfera inerte. Proteger de la humedad.

FSUS2330

Página 4 / 13

## FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD

Sodium arsenite Fecha de revisión 20-oct-2023

### 7.3. Usos específicos finales.

Uso en laboratorios

## SECCIÓN 8: CONTROLES DE EXPOSICIÓN/PROTECCIÓN INDIVIDUAL

### 8.1. Parámetros de control.

Límites de exposición  
 Lista fuente (s) ES Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales de España. INSTITUTO NACIONAL DE SEGURIDAD E HIGIENE EN EL TRABAJO (INSST). Límites de Exposición Profesional Para Agentes Químicos en España. Publicado inicialmente en 1999. Modificado anualmente. Última edición febrero 2019.

Componente	Unión Europea	Reino Unido	Francia	Bélgica	España
Arsenito sódico		STEL: 0,3 mg/m <sup>3</sup> 15 min TWA: 0,1 mg/m <sup>3</sup> 8 h Cat. 1A (H350)			TWA (VLAED): 0,01 mg/m <sup>3</sup> (8 horas)

Componente	Italia	Alemania	Portugal	Países Bajos	Finlandia
Arsenito sódico		Haut	TWA: 0,01 mg/m <sup>3</sup> 8 horas		TWA: 0,01 mg/m <sup>3</sup> 8 horas

Componente	Austria	Dinamarca	Bulgaria	Polonia	Noruega
Arsenito sódico			Haut/Haut TWA: 0,01 mg/m <sup>3</sup> 8 horas		TWA: 0,005 mg/m <sup>3</sup> 8 h Inat Haut

### Valores límite biológicos

Lista fuente (s)

Componente	Unión Europea	Reino Unido	Francia	España	Alemania
Arsenito sódico			Metabolitos (l'ingestione): Arsenic: 0,05 mg/kg arsénite (in the end of workweek)		

### Métodos de seguimiento

EN 14042:2003 Trato de identificación: Atmosferas en los lugares de trabajo. Directrices para la aplicación y uso de procedimientos para evaluar la exposición a agentes químicos y biológicos.

### Nivel sin efecto derivado (DNEL) / Nivel de efecto mínimo derivado (DMEL)

No hay información disponible

### Concentración prevista sin efecto (PNEC)

No hay información disponible.

FSUS2330

Página 5 / 13

# Hoja de seguridad del peróxido de hidrógeno

## HOJA DE DATOS DE SEGURIDAD PEROXIDO DE HIDROGENO

Rótulo NFPA



Rótulos UN



Fecha Revisión: 21/03/2005

### SECCIÓN 1: PRODUCTO QUÍMICO E IDENTIFICACIÓN DE LA EMPRESA

**Nombre del Producto:** PEROXIDO DE HIDROGENO  
**Sinónimos:** Dióxido de hidrógeno.  
**Fórmula:** H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**Número interno:**  
**Número UN:** 2015  
**Clase UN:** 5.1  
**Compañía que desarrolló la Hoja de Seguridad:** Esta hoja de datos de seguridad es el producto de la recopilación de información de diferentes bases de datos desarrolladas por entidades internacionales relacionadas con el tema. La alimentación de la información fue realizada por el Consejo Colombiano de Seguridad, Carrera 20 No. 39 - 62. Teléfono (571) 2886355. Fax: (571) 2884367. Bogotá, D.C. - Colombia.

**Teléfonos de Emergencia:**

### SECCIÓN 2: COMPOSICIÓN E INFORMACIÓN SOBRE INGREDIENTES

#### COMPONENTES

Componente	CAS	TWA	STEL	%
Peróxido de hidrógeno	7722-84-1	1.4 mg/m <sup>3</sup> (1 ppm) (ACGIH 2004)	N.R. (ACGIH 2004)	> 90

**Uso:** Blanqueadores de textiles, alimentos, papel, en la producción de químicos, plásticos, farmacéuticos, electroplateado, tratamiento de agua, refinado y limpieza de metales, combustible de cohetes, caucho para espuma, antiséptico, agente neutralizante en la destilación del vino, desinfectante de semillas.

### SECCIÓN 3: IDENTIFICACIÓN DE PELIGROS

#### VISIÓN GENERAL SOBRE LAS EMERGENCIAS:

¡Peligro! Oxidante fuerte. Corrosivo. Al contacto con otro material puede causar fuego. Puede ser dañoso si es ingerido. Puede causar efectos en el Sistema nervioso central, anomalías en la sangre, irritación severa en los tractos respiratorio y digestivo e irritación en la piel con posibles quemaduras. Al contacto con los ojos puede dar lugar a daños permanentes.

#### EFFECTOS ADVERSOS POTENCIALES PARA LA SALUD:

**Inhalación:** Sensación de ardor en la garganta, tos. Posible paro respiratorio y edema pulmonar.  
**Ingestión:** Corrosivo. Ardor en la garganta, dolor en el pecho, vómito, hemorragias. La formación espontánea de oxígeno en el esófago o estómago puede ocasionar heridas.  
**Piel:** Corrosivo a concentraciones mayores del 10%. Blanqueamiento de la piel y picazón.  
**Ojos:** Corrosivo. Enrojecimiento, dolor, visión borrosa. Puede causar daños irreparables en la retina y eventualmente ceguera. Efectos retardados hasta 1 semana después.  
**Efectos crónicos:** El contacto prolongado o repetido con la piel puede causar dermatitis. Los experimentos del laboratorio han dado lugar a efectos mutágenos. El contacto repetido puede causar daño córneo.

### SECCIÓN 4: PROCEDIMIENTOS DE PRIMEROS AUXILIOS

PEROXIDO DE HIDROGENO

CISPROQUIM 1

<b>Inhalación:</b>	Trasladar al aire fresco. Si no respira administrar respiración artificial. No usar el método boca boca. Si respira con dificultad suministrar oxígeno. Mantener a la víctima abrigada y en reposo. Buscar atención médica inmediatamente.
<b>Ingestión:</b>	Lavar la boca con agua. Si está consciente, suministrar abundante agua. No inducir el vómito, si éste se presenta inclinar la víctima hacia adelante. Buscar atención médica inmediatamente. Si está inconsciente no dar a beber nada.
<b>Piel:</b>	Lavar la zona afectada con abundante agua y jabón, mínimo durante 15 minutos. Retirar la ropa y calzado contaminados. Si la irritación persiste repetir el lavado. Buscar atención médica.
<b>Ojos:</b>	Lavar con abundante agua, mínimo durante 15 minutos. Levantar y separar los párpados para asegurar la remoción del químico. Si la irritación persiste repetir el lavado. Buscar atención médica.
<b>Nota para los médicos:</b>	Después de proporcionar los primeros auxilios, es indispensable la comunicación directa con un médico especialista en toxicología, que brinde información para el manejo médico de la persona afectada, con base en su estado, los síntomas existentes y las características de la sustancia química con la cual se tuvo contacto.
<b>SECCIÓN 5: MEDIDAS EN CASO DE INCENDIO</b>	
<b>Punto de inflamación (°C):</b>	N.A.
<b>Temperatura de autoignición (°C):</b>	N.A.
<b>Límites de inflamabilidad (%VW):</b>	40 - 100
<b>Peligros de incendio y/o explosión:</b>	No inflamable. Con el calor propicia la combustión espontánea de materiales combustibles. Libera oxígeno el cual intensifica y favorece la combustión.
<b>Medios de extinción:</b>	Solo utilizar agua. No utilizar espuma, producto químico seco, Dióxido de carbono o polvo.
<b>Productos de la combustión:</b>	N.R.
<b>Precauciones para evitar incendio y/o explosión:</b>	Mantener alejado de toda fuente de calor. No colocar junto a materiales combustibles, ni impurezas. Evitar golpes y fricción.
<b>Instrucciones para combatir el fuego:</b>	Evacuar o aislar el área de peligro. Restringir el acceso a personas innecesarias y sin la debida protección. Estar a favor del viento. Usar equipo de protección personal.
<b>SECCIÓN 6: MEDIDAS EN CASO DE VERTIDO ACCIDENTAL</b>	
Evacuar o aislar el área de peligro. Restringir el acceso a personas innecesarias y sin la debida protección. Estar a favor del viento. Usar equipo de protección personal. Ventilar el área. Eliminar toda fuente de ignición. Usar agua en forma de trazo para reducir los vapores.	
<b>SECCIÓN 7: MANEJO Y ALMACENAMIENTO</b>	
<b>Manejo:</b>	Usar siempre protección personal así sea corta la exposición o la actividad que va a realizar con el producto. Mantener estrictas normas de higiene, no fumar, ni comer en el sitio de trabajo. Usar las menores cantidades posibles. Conocer en donde está el equipo para la atención de emergencias. Leer las instrucciones de la etiqueta antes de usar el producto. Rotular los recipientes adecuadamente.
<b>Almacenamiento:</b>	Lugares ventilados, frescos y secos. Mantener lejos de fuentes de calor, chispa e ignición. Separar de materiales incompatibles. Rotular los recipientes adecuadamente y mantenerlos bien cerrados. Almacenar protegido de luz y a temperaturas inferiores a 35 °C. <b>CONTENEDORES:</b> Botellas de vidrio ámbar, garrafales, barriles de aluminio, barriles no retornables de polietileno con envoltura de fibra y acero; cartones y vagones sistema.
<b>SECCIÓN 8: CONTROLES DE EXPOSICIÓN Y PROTECCIÓN PERSONAL</b>	
<b>Controles de ingeniería:</b>	Ventilación local y general, para asegurar que la concentración no exceda los


PEROXIDO DE HIDROGENO  
CISPROQUIM 2

límites de exposición ocupacional o se mantenga lo más baja posible. Considerar la posibilidad de encerrar el proceso. Garantizar el control de las condiciones del proceso. Suministrar aire de reemplazo continuamente para suplir el aire removido. Disponer de duchas y estaciones lavapies.	
<b>EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL</b>	
<b>Protección de los ojos y rostro:</b>	Usar las gafas o anteojos de seguridad apropiados para productos químicos según lo descrito por las regulaciones de la OSHA en 29 CFR 1910.133 o en el Estándar Europeo EN166.
<b>Protección de piel:</b>	Guantes largos, botas y ropa de protección impermeables al producto.
<b>Protección respiratoria:</b>	Respirador con filtro para vapores inorgánicos. Un programa de protección respiratoria que resuelva los requisitos de la OSHA 29 CFR: 1910.134 y del ANSI Z88.2 o del Estándar Europeo EN 149 debe ser seguido siempre que el lugar de trabajo condicione el uso de un respirador.
<b>Protección en caso de emergencia:</b>	Equipo de respiración autónoma (SCBA) y ropa de protección TOTAL.
<b>SECCIÓN 9: PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS</b>	
<b>Apariencia, olor y estado físico:</b>	Líquido incoloro con ligero olor.
<b>Gravedad específica (Agua=1):</b>	1.2 a 20°C
<b>Punto de ebullición (°C):</b>	141
<b>Punto de fusión (°C):</b>	-11
<b>Densidad relativa del vapor (Aire=1):</b>	1.0
<b>Presión de vapor (mm Hg):</b>	18.3 a 30°C
<b>Viscosidad (cp):</b>	1.245 a 20°C
<b>pH:</b>	5.1
<b>Solubilidad:</b>	Soluble en agua y alcohol.
<b>SECCIÓN 10: ESTABILIDAD Y REACTIVIDAD</b>	
<b>Estabilidad química:</b>	Estable bajo condiciones normales de presión y temperatura.
<b>Condiciones a evitar:</b>	Choque mecánico, sustancias incompatibles, luz, fuentes de ignición, generación de polvo, exceso de calor.
<b>Incompatibilidad con otros materiales:</b>	Materiales combustibles, agentes reductores, iones metálicos, materiales oxidables, hierro, cobre, latón, bronce, cromo, cinc, plomo, plata, manganeso.
<b>Productos de descomposición peligrosos:</b>	Oxígeno, Gas de hidrógeno, agua.
<b>Polymerización peligrosa:</b>	N.R.
<b>SECCIÓN 11: INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA</b>	
DL50 (oral, ratas) = 376 mg/kg. Efectos: peritonitis, cambio en la cuenta de leucocitos. DL50 (piel, ratas) = 4.06 g/kg LC50 (inhalación, ratas) = 2 g/m3 en 4h. Efectos: sobre los pulmones, tórax; embolia pulmonar.	
No es listado como Carcinógeno por la ACGIH, IARC, NIOSH, NTP y OSHA.	
Ensayos en ojos: Una dosis de concentración entre 5 - 30% de Peróxido de hidrógeno en los ojos de los conejos causó cataratas.	
Mutagenicidad: Presenta cambios en el DNA para la bacteria (E. Coli) y mutaciones en la Saccharomyces cerevisiae.	
<b>SECCIÓN 12: INFORMACIÓN ECOLÓGICA</b>	
CL50 (trucha) = 40 ppm/m3 en agua salada CL50 (Daphnia Magna) = 0.007 g/L durante 24h.	
<b>SECCIÓN 13: CONSIDERACIONES DE DISPOSICIÓN</b>	

PEROXIDO DE HIDROGENO  
CISPROQUIM 3

El material derramado puede ser recogido y recuperado, o diluíse con abundante agua y desecharse según normatividad.	
<b>SECCIÓN 14: INFORMACIÓN SOBRE TRANSPORTE</b>	
Etiqueta amarilla de sustancia comburente, clase UN 5.1, grupo II. No transportar con ningún tipo de sustancia química. Prevenir los comburendores del tipo líquido y del calor.	
<b>SECCIÓN 15: INFORMACIÓN REGLAMENTARIA</b>	
1. Ley 769/2002. Código Nacional de Tránsito Terrestre. Artículo 32. La carga de un vehículo debe estar debidamente empacada, rotulada, embaldada y cubierta conforme a la normatividad técnica nacional.	
2. Los residuos de esta sustancia están considerados en: Ministerio de Salud. Resolución 2309 de 1986, por la cual se hace necesario dictar normas específicas complementarias para la correcta gestión de los residuos que generan los residuos sólidos y concretamente lo referente a residuos especiales.	
3. Ministerio de Transporte. Decreto 1009 del 31 de julio de 2002. Por el cual se reglamenta el manejo y transporte terrestre automotor de mercancías peligrosas por carretera.	
4. Ministerio de Transporte. Resolución número 3800 del 11 de diciembre de 1998. Por el cual se adopta el diseño y se establecen los mecanismos de distribución del formato único del manifiesto de carga.	
<b>SECCIÓN 16: OTRAS INFORMACIONES</b>	
La información relacionada con este producto puede ser utilizada al dársele en combinación con otros materiales o en otros procesos. Es responsabilidad del usuario la interpretación y aplicación de esta información para su uso particular.	
<b>Bibliografía</b>	

PEROXIDO DE HIDROGENO  
CISPROQUIM 4



**Hydrogen Peroxide,**  
**30%**  
**BAKER ANALYZED ACS**  
**Reagent**

Product No. 2186  
Specifications current as of: Jun 8  
2011

TEST	SPECIFICATION
Exceeds A.C.S. Specifications	
Meets Reagent Specifications for testing USP/NF monographs	
Assay (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	30.0 - 32.0 %
Color (APHA)	max. 10
Residue after Evaporation	max. 0.002 %
Titrate Acid (meq/g)	max. 0.0006
Trace Impurities (in ppm):	
Chloride (Cl)	max. 3
Nitrate (NO <sub>3</sub> )	max. 2
Phosphate (PO <sub>4</sub> )	max. 2
Sulfate (SO <sub>4</sub> )	max. 5
Ammonium (NH <sub>4</sub> )	max. 5
Trace Impurities (in ppb):	
Copper (Cu)	max. 50
Iron (Fe)	max. 100
Heavy Metals (as Pb)	max. 1000
Lead (Pb)	max. 100
Nickel (Ni)	max. 50

For Laboratory, Research or Manufacturing Use

## SECCIÓN 1: IDENTIFICACIÓN DE LA SUSTANCIA O LA MEZCLA Y DE LA SOCIEDAD O LA EMPRESA

### 1.1. Identificador del producto

Descripción del producto: **Hydroxyurea**  
Cat No. : **151680000; 151680050; 151680250**  
Sinónimos Hydroxycarbamide  
Nº CAS 127-07-1  
Fórmula molecular C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

### 1.2. Usos pertinentes identificados de la sustancia o de la mezcla y usos desaconsejados

Uso recomendado Productos químicos de laboratorio.  
Usos desaconsejados No hay información disponible

### 1.3. Datos del proveedor de la ficha de datos de seguridad

#### Empresa

Entidad de la UE / nombre de la empresa  
Thermo Fisher Scientific  
Janssen Pharmaceuticalaan 3a, 2440 Geel, Belgium

Nombre de la entidad / negocio del Reino Unido  
Fisher Scientific UK  
Bishop Meadow Road,  
Loughborough, Leicestershire LE11 5RG, United Kingdom

Dirección de correo electrónico [bege1.sdsdesk@thermofisher.com](mailto:bege1.sdsdesk@thermofisher.com)

### 1.4. Teléfono de emergencia

Para obtener información en **EE.UU.**, llame al: 001-800-227-6701  
Para obtener información en **Europa**, llame al: +32 14 57 52 11

Número de emergencia, **Europa**: +32 14 57 52 99  
Número de emergencia, **EE.UU.**: 001-201-796-7100

Número de teléfono de **CHEMTREC**, **EE.UU.**: 001-800-424-9300  
Número de teléfono de **CHEMTREC**, **Europa**: 001-703-527-3887

## SECCIÓN 2: IDENTIFICACIÓN DE LOS PELIGROS

### 2.1. Clasificación de la sustancia o de la mezcla

CLP clasificación - Reglamento (CE) n° 1272/2008



## FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD

Hydroxyurea

Fecha de revisión 21-sep-2023

<b>Peligros físicos</b>	
A la vista de los datos disponibles, no se cumplen los criterios de clasificación	
<b>Peligros para la salud</b>	
Mutagenicidad en células germinales	Categoría 1B (H340)
Toxicidad para la reproducción	Categoría 1A (H360D)
<b>Peligros para el medio ambiente</b>	
A la vista de los datos disponibles, no se cumplen los criterios de clasificación	

Texto completo de las Indicaciones de peligro: ver la sección 16

### 2.2. Elementos de la etiqueta



**Palabras de advertencia** Peligro

**Indicaciones de peligro**  
 H340 - Puede provocar defectos genéticos  
 H360D - Puede dañar al feto

**Consejos de prudencia**  
 P201 - Solicitar instrucciones especiales antes del uso  
 P308 + P313 - EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: Consultar a un médico

**Complementaria etiqueta de la UE**  
 Restringido a usos profesionales

### 2.3. Otros peligros

Este producto no contiene ningún alterador del sistema endocrino conocido o sospechoso de serlo

## SECCIÓN 3: COMPOSICIÓN/INFORMACIÓN SOBRE LOS COMPONENTES

### 3.1. Sustancias

Componente	N° CAS	N° CE	Porcentaje en peso	CLP clasificación - Reglamento (CE) n° 1272/2008
Hydroxyurea	127-07-1	EEC No. 204-821-7	98	Muta. 1B (H340) Repr. 1A (H360D)

Texto completo de las Indicaciones de peligro: ver la sección 16

ACR15168

Página 2 / 12

## FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD

Hydroxyurea

Fecha de revisión 21-sep-2023

Utilizar el equipo de protección individual obligatorio. Asegurar una ventilación adecuada. Mantener alejadas a las personas y en dirección contraria al viento en una fuga o vertido. Evitar la formación de polvo. Evitar el contacto con la piel, los ojos y la inhalación de los vapores.

### 6.2. Precauciones relativas al medio ambiente

Para obtener más información ecológica, ver el apartado 12. No debe liberarse en el medio ambiente.

### 6.3. Métodos y material de contención y de limpieza

Utilizar el equipo de protección individual obligatorio. Evitar la formación de polvo. Barrer y recoger en contenedores apropiados para su eliminación.

### 6.4. Referencia a otras secciones

Consultar las medidas de protección en las listas de las secciones 8 y 13.

## SECCIÓN 7: MANIPULACIÓN Y ALMACENAMIENTO

### 7.1. Precauciones para una manipulación segura

Usar sólo bajo un protector contra humos químicos. Llevar equipo de protección individual/máscara de protección. Evitar la formación de polvo. No respirar el polvo. Evitar el contacto con los ojos, la piel o la ropa. No ingerir. En caso de ingestión, buscar inmediatamente asistencia médica.

### Medidas higiénicas

Manipular respetando las buenas prácticas de higiene industrial y seguridad. Manténgase lejos de alimentos, bebidas y piensos. No comer, beber ni fumar durante su utilización. Retirar y lavar la ropa y los guantes contaminados, por dentro y por fuera, antes de volver a usarlos. Lavar las manos antes de los descansos y después de la jornada de trabajo.

### 7.2. Condiciones de almacenamiento seguro, incluidas posibles incompatibilidades

Mantener en un lugar seco. Mantener el recipiente herméticamente cerrado. Mantener refrigerado.

### 7.3. Usos específicos finales

Uso en laboratorios

## SECCIÓN 8: CONTROLES DE EXPOSICIÓN/PROTECCIÓN INDIVIDUAL

### 8.1. Parámetros de control

Límites de exposición  
 Este producto, tal y como se ha suministrado, no contiene ningún material peligroso con límites de exposición laboral establecidos por los organismos reguladores específicos de la región

Componente	Austria	Dinamarca	Suiza	Polonia	Noruega
Hydroxyurea				YWA, GD1 mg/m³ 8 godzinach	

ACR15168

Página 4 / 12

## FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD

Hydroxyurea

Fecha de revisión 21-sep-2023

## SECCIÓN 4: PRIMEROS AUXILIOS

### 4.1. Descripción de los primeros auxilios

**Contacto con los ojos** Se necesita atención médica inmediata. Enjuagar inmediatamente con abundante agua, también bajo los párpados, durante al menos 15 minutos.

**Contacto con la piel** Se necesita atención médica inmediata. Lavar inmediatamente con abundante agua durante al menos 15 minutos.

**Ingestión** NO provocar el vómito. Llamar inmediatamente a un médico o a un centro de información toxicológica.

**Inhalación** Transportar a la víctima al exterior. Se necesita atención médica inmediata. No utilizar el método boca a boca si la víctima ha ingerido o inhalado la sustancia; administrar la respiración artificial con ayuda de una mascarilla de botella dotada de una válvula unidireccional u otro dispositivo médico para reanimación respiratoria apropiado. Si no respira, realizar técnicas de respiración artificial.

**Equipo de protección para el personal de primeros auxilios** Asegurarse de que el personal médico sea consciente de los materiales implicados, tomando precauciones para protegerse a sí mismo y para evitar extender la contaminación.

### 4.2. Principales síntomas y efectos, agudos y retardados

No hay información disponible.

### 4.3. Indicación de toda atención médica y de los tratamientos especiales que deben dispensarse inmediatamente

Notas para el médico Tratar los síntomas.

## SECCIÓN 5: MEDIDAS DE LUCHA CONTRA INCENDIOS

### 5.1. Medios de extinción

**Medios de extinción apropiados** Agua pulverizada. Dióxido de carbono (CO2). Producto químico seco. espuma química.

**Medios de extinción que no deben utilizarse por razones de seguridad** No hay información disponible.

### 5.2. Peligros específicos derivados de la sustancia o de la mezcla

Su descomposición térmica puede dar lugar a la liberación de vapores y gases irritantes. Mantener el producto y el recipiente vacío alejados de fuentes de calor e ignición.

### 5.3. Recomendaciones para el personal de lucha contra incendios

Como en cualquier incendio, llevar un aparato de respiración autónomo de presión a demanda MSHANIOSH (aprobado o equivalente) y todo el equipo de protección necesario.

## SECCIÓN 6: MEDIDAS EN CASO DE VERTIDO ACCIDENTAL

### 6.1. Precauciones personales, equipo de protección y procedimientos de emergencia

ACR15168

Página 3 / 12

## FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD

Hydroxyurea

Fecha de revisión 21-sep-2023

### Valores límite biológicos

Este producto, tal como se suministra, no contiene ningún material peligroso con límites biológicos establecidos por los organismos reguladores regionales específicos.

### Métodos de seguimiento

EN 1042:2003 Trabajo de identificación: Atmosferas en los lugares de trabajo. Directrices para la aplicación y uso de procedimientos para evaluar la exposición a agentes químicos y biológicos.

### Nivel sin efecto derivado (DNEL) / Nivel de efecto mínimo derivado (DMEL)

No hay información disponible

### Concentración prevista sin efecto (PNEC)

No hay información disponible.

### 8.2. Controles de la exposición

#### Medidas técnicas

Usar sólo bajo un protector contra humos químicos. Asegurarse de que haya estaciones de lavado de ojos y duchas de seguridad cerca de la ubicación de la estación de trabajo. Siempre que sea posible, deberán adoptarse medidas técnicas de control tales como el aislamiento o confinamiento del proceso, la introducción de cambios en el proceso o los equipos para reducir al mínimo la liberación o el contacto, y el uso de sistemas de ventilación adecuadamente diseñados, dirigidas a controlar los materiales peligrosos en su fuente.

#### Equipos de protección personal

**Protección de los ojos** Antiparras (Norma de la UE - EN 166)

**Protección de las manos** Guantes protectores

Material de los guantes	Tiempo de penetración	Espesor de los guantes	Norma de la UE	Guante de los comentarios
Goma de nitrilo Neopreno Caucho natural PVC	Consulte las recomendaciones del fabricante	-	EN 374	(requisito mínimo)

**Protección de la piel y el cuerpo** Utilizar guantes y ropas de protección adecuados para evitar la exposición de la piel.

Inspeccione los guantes antes de su uso. Por favor, observe las instrucciones en cuanto a la permeabilidad y el tiempo de adelanto que son provistos por el proveedor de los guantes. (Consulte al fabricante / proveedor para obtener información). Asegurarse de que los guantes son adecuados para la tarea química compatibilidad, destreza, condiciones de funcionamiento.

También tener en cuenta las condiciones locales específicas bajo las cuales el producto es utilizado, tal como el Oubree los guantes con cuidado para evitar contaminación de la piel.

**Protección respiratoria** Cuando los trabajadores se enfrentan a concentraciones superiores al límite de exposición, deben utilizar respiradores certificados apropiados. Para proteger a quien lo lleva, el equipo de protección respiratoria debe ajustarse.

ACR15168

Página 5 / 12

## Hoja de seguridad ácido 6-pentadecil salicílico



<b>Date of issue:</b>	14.01.2015	<b>Version:</b>	1.0
<b>Company</b>	EMD Millipore Corporation   290 Concord Road, Billerica, MA 01821, United States of America   General Inquiries: +1-978-715-4321   Monday to Friday, 9:00 AM to 4:00 PM Eastern Time (GMT-5)		
	Millipore S.A.S. (Merck Millipore European Headquarters)   39 Route Industrielle de la Hardt, Molsheim 67120, France   General Inquiries: +39 (0) 33 90 46 90 00   Monday to Friday, 8:00 AM to 4:00 PM Central European Time (GMT+1)		
<b>Emergency telephone number</b>	800-424-9300 CHEMTREC (USA) +1-703-527-3887 CHEMTREC (International) 24 Hours/day; 7 Days/week		
<b>Catalogue No.:</b>	D56765		
<b>Product name:</b>	Anacardic Acid		
<b>REACH Registration Number:</b>	A registration number is not available for this substance as the substance or its use are exempted from registration according to Article 2 REACH Regulation (EC) No 1907/2006, the annual tonnage does not require a registration or the registration is envisaged for a later registration deadline.		

This item is not a hazardous substance and does not contain hazardous ingredients, substances with European Community workplace exposure limits or substances of very high concern (SVHC) above their respective disclosure limits. Hence a safety data sheet is not required according to Regulation (EC) No. 1907/2006 (REACH) and also not available in this case.

The information has been generated by EDP and bears no signature.



## 9 Productos del trabajo

Participación en el primer Toximposio 2023 con la presentación de cartel.

Muñoz-Osnaya Gabriela, Estrada Muñiz Elizabet, Vega Loyo Libia. Evaluación de la genotoxicidad del ácido 6-pentadecil salicílico en diferentes tipos celulares. Realizado 20 y 21 de julio de 2023 en CINVESTAV Zacatenco, Ciudad de México.

 **Toximposio**   
"La toxicología frente a nuevos retos"

Otorga la presente  
CONSTANCIA

**Gabriela A. Muñoz Osnaya, Libia Vega Loyo**

Por su participación en el Toximposio 2023  
con la presentación del cartel:

***Evaluación de la genotoxicidad del ácido 6-pentadecil salicílico  
en diferentes tipos celulares***

  
Dra. Libia Vega Loyo  
Encargada del despacho de la Jefatura del  
Departamento de Toxicología

  
Dra. María Isabel Hernández Ochoa  
Coordinadora Académica del  
Departamento de Toxicología