

ADDENDA

RESÚMENES DE PRESENTACIONES ORALES DE LAS XXXVI JORNADAS ARGENTINAS INTERDISCIPLINARIAS DE TOXICOLOGÍA

Taller

Biomarcadores de genotoxicidad. Aplicaciones y resultados, el relato de los becarios

Biomarcadores de genotoxicidad en madres de niños con anomalías congénitas en la Provincia de Santa Fe **Genotoxicity biomarkers in mothers of newborns with congenital anomalies in Santa Fe Province**

Colussi, Carlina L.¹; Zanetti, Ana²; Racigh, Nora³; Lunghi, Juan⁴; Peralta, Laura⁵; Barrionuevo, Adelia⁴; Gigli, Mariel⁶; Willimburgh, Verónica⁶; Poletta, Gisela¹; Simoniello, Fernanda¹

¹Cátedra de Toxicología, Farmacología y Bioquímica Legal, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral. Ciudad Universitaria, 3000, Santa Fe. ²Hospital SamCo "Dr. J. Ferré", Rafaela. Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe. ³Hospital de Niños "Dr. Alassia", Santa Fe. Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe. ⁴Hospital "Dr. J. Iturraspe", Santa Fe. Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe. ⁵Hospital "Dr. J.M. Cullen", Santa Fe. Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe. ⁶Hospital Provincial de Rosario, Rosario. Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe. carlicolussi@yahoo.com.ar

Las anomalías congénitas (AC) son defectos estructurales o funcionales que ocurren durante el período embrionario y pueden diagnosticarse antes, durante o posterior al nacimiento. Si bien pueden tener una causa multifactorial, en la mayoría de los casos es difícil identificar dichas causas. El objetivo del presente trabajo fue determinar la presencia de factores de riesgo y marcadores de genotoxicidad, en madres de recién nacidos sanos (controles) y con AC (casos) de la Provincia de Santa Fe. Se registraron AC mayores y que no fueran producto de un síndrome genético o cromosómico. Se llevó a cabo un estudio transversal, donde colaboraron los sectores de Neonatología, Obstetricia y Laboratorio de cinco hospitales públicos de la Provincia. Se les realizó una encuesta sobre datos sociodemográficos, laborales, conductuales, de salud de la madre y del niño; y se determinó –en linfocitos de sangre periférica de las madres–, el daño en el ADN a través del Ensayo Cometa (EC) y la contribución a dicho

daño por oxidación de bases pirimídicas en el ADN, utilizando la enzima endonucleasa III (sitios Endo). Se evaluaron 70 pacientes, 19 casos y 51 controles, pertenecientes a 10 departamentos de la Provincia. La media de edad fue de $25,4 \pm 5,9$ años. Las AC detectadas fueron craneofaciales (n=2), miembros (n=4), aparato genito-urinario (n=1), digestivas (n=3), del SNC (n=6), y de la pared abdominal (n=3). No se observó diferencia significativa para EC y sitios Endo cuando se consideraron como factor: edad, consumo de tabaco, alcohol y ácido fólico en el embarazo en los casos y controles. Se halló diferencia significativa en los sitios Endo en el grupo control –entre las que habían consumido ácido fólico y las que no–, y en el grupo de madres de casos entre las que eran fumadoras pasivas y las que no lo eran. El efecto antioxidante del ácido fólico disminuiría el daño al ADN en las madres de los controles, mientras que el tabaquismo pasivo influiría en los resultados observados en las madres de niños con AC. Es necesario no sólo continuar con la evaluación de genotoxicidad de este grupo poblacional vulnerable, sino también visibilizar los factores de riesgo conductuales y ambientales, para generar estrategias de acción que apunten a reducir los riesgos de AC, con el consecuente mejoramiento en salud pública.

Agradecimientos: a las madres participantes del estudio, y a los hospitales colaboradores.

Contribución del daño oxidativo al ADN a la genotoxicidad producida por plaguicidas y sus mezclas en neonatos de *Caiman latirostris* **Contribution of oxidative damage to DNA to genotoxicity produced by pesticides and their mixtures in neonates of *Caiman latirostris***

Odetti, Lucia M.^{1,2}; Simoniello, Ma. Fernanda¹; Poletta, Gisela L.^{1,2,3}

¹Cátedra de Toxicología, Farmacología y Bioquímica Legal, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral. Santa Fe, Argentina. Ciudad Universitaria, Paraje el Pozo, CP: 3000. ²Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). CABA, Argentina. Godoy Cruz 2290 CP: C1425FQB. ³Proyecto Yacaré, Laboratorio de Zoología Aplicada: Anexo Vertebrados (FHUC-UNL/MASPyMA). Santa Fe,

Argentina. Aristóbulo del Valle 8700, CP: 3000.

luodetti@hotmail.com

El yacaré overo (*Caiman latirostris*; Crocodylia, Alligatoridae) es una de las dos especies de cocodrilianos que habitan en la República Argentina, distribuyéndose en un área considerablemente amplia del centro-norte del país. Actualmente, muchas de las poblaciones naturales de caimanes se ven afectadas por la pérdida de hábitat como consecuencia de la expansión agrícola y están constantemente expuestas a plaguicidas. El presente estudio se planteó como objetivo, evaluar el daño oxidativo en sangre periférica de yacaré overo expuestos durante sus primeros meses de vida a formulaciones de glifosato (GLI), cipermetrina (CIP), clorpirifos (CPF) y la mezcla (M) de ellos en condiciones semi-naturales. Para ello se caracterizó el estado oxidativo mediante la determinación de las enzimas antioxidantes catalasa (CAT) y superóxido dismutasa, se determinó el daño oxidativo a lípidos a través de las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), y el daño oxidativo al ADN a través del ensayo cometa modificado por el agregado de las enzimas ENDO III y FPG. Se realizó una exposición a 100 neonatos (20 días de edad) procedentes de 5 nidos diferentes, y fueron distribuidos equitativamente en 5 tratamientos (20 individuos en cada grupo): control negativo (CN) tratado con agua potable; un grupo expuesto a CIP (Atanor® - 0,12%); uno expuesto a CPF (Lorsban* - 0,8%); otro a GLI (Roundup® Full II- 2 %) y un grupo expuesto a la mezcla de las tres formulaciones (2% + 0,12 % + 0,8 %). Los individuos estuvieron expuestos en condiciones semi-controladas durante tres meses y las concentraciones utilizadas fueron las recomendadas para su aplicación a campo en cultivos de soja. La toma de muestra de sangre fue realizada al finalizar el ensayo. Los resultados indicaron oxidación en las bases púrica en la formulación de GLI ($p=0,0159$) y oxidación en las bases pirimídicas en la formulación de GLI ($p=0,0079$), CIP ($p=0,0159$), CPF ($p=0,0238$) y M ($p=0,0159$) con respecto al CN. A su vez se encontraron diferencias significativas en el daño oxidativo a lípidos en GLI ($p=0,0499$) con respecto al CN. La interacción de las especies reactivas de oxígeno con el ADN y lípidos observado podría conducir a alteración de membranas y oxidación de bases junto con otras posibles consecuencias en la salud de estos individuos.

Agradecimientos: Proyecto Yacaré y Yacarés Santafesinos

(Gov. Sta. Fe/MUPCN), CONICET (PIP 11220130100478CO a GLP), UNL (CAI+D 2011 50120110100189 a GLP).

Triclosán: consideraciones para su evaluación genotóxica en un modelo *in vitro*

Triclosan: Considerations for its genotoxic assessment in an *in vitro* model

Schiariti Lampropulos, Victoria E.^{1,2}; López Nigro, Marcela M.^{1,2}; Carballo, Marta A.^{1,2}

¹Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Bioquímica Clínica, CIGETOX (Citogenética Humana y Genética Toxicológica). Junín 956, CABA (1113) (+5411)5950-8707. ²Universidad de Buenos Aires, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC).

vschiariti@docente.ffyb.uba.ar

El triclosán (5-chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy) phenol) es un agente sintético con elevado poder bactericida ampliamente utilizado en productos de uso personal e industrial (jabones antibacterianos, dentífricos, cosméticos). Existen evidencias científicas a partir de experimentos en animales que indican que podría actuar como disruptor endócrino e incluso ser hepatotóxico; sin embargo, aún se desconoce si pudiera presentar actividad genotóxica. La elevada hidrofobicidad del triclosán lo convierte en una sustancia de difícil manejo *in vitro*, razón por la cual no se cuenta en la literatura con estudios de este tipo hasta el momento. Por otra parte, estudios previos *in vivo* de nuestro grupo de trabajo con crucíferas como el berro (*Rorippa nasturtium-aquaticum*) y la rúcula común (*Eruca vesicaria*) han demostrado propiedades antigenotóxicas frente a citostáticos como la ciclofosfamida. Los objetivos del presente trabajo fueron: a) conducir una evaluación sobre la capacidad citotóxica y genotóxica potencial del triclosán en un modelo *in vitro*; b) determinar en el mismo modelo experimental si los jugos de berro y rúcula pueden ser utilizados como agentes protectores contra daño inducido por xenobióticos de uso en humanos (triclosán). El diseño experimental fue realizado en línea celular CHO-K1 (con mutación de p53) utilizando el test del MTT para la evaluación de capacidad citotóxica y como biomarcadores de efecto genotóxico el ensayo cometa alcalino y el ensayo citoma. Se trabajó con suspensiones de triclosán en concentraciones en el rango de 50 a 4000 μM , jugo de *Eruca vesicaria* en concentraciones equivalentes a una ingesta de entre 50 y 250 gramos (10, 20, 30, 40 y 50 mg/ml) y jugo de *Rorippa nasturtium-aquaticum*

en concentraciones que representan un consumo de entre 66 y 200 gramos (13,2; 20; 26,4; 33 y 40 mg/ml). Todos los tratamientos fueron realizados durante 24 horas. En el caso de los jugos de berro y rúcula, no presentaron citotoxicidad ($p > 0,05$ versus control negativo), ni efecto genotóxico en ninguna de las concentraciones ensayadas ($p > 0,05$ versus control negativo). Para triclosán se obtuvo una curva de viabilidad celular y una IC50 cuya interpretación fue bastante compleja, y resultados de genotoxicidad preliminares que sugieren que no existiría un efecto genotóxico en el rango de 400 a 700 μM .

El presente trabajo ha sido realizado en el marco del proyecto UBACYT 20020130100326BA

Poblaciones expuestas a arsénico en agua de bebida y su relación con el daño oxidativo en el ADN

Populations exposed to arsenic in drinking water and its relation to oxidative damage in DNA

Quiroga, Ana M.^{1,5}; Leonarduzzi, Emilia⁵; Lunguni, Ivana⁵; Grigolato, Raul⁵; Sigrist, Mirna²; Olmos, Valentina³; Cabagna-Zenklusen, Mariana⁴; Simoniello, Ma. Fernanda⁵.

¹Cát. Toxicología y Qca. Legal, FCEQyN, UNaM; ²PRINARC, FIQ, UNL; ³Cát. Toxicología y Qca. Legal, FFyB, UBA. ⁴Cát. Morfología, FBCB, UNL. ⁵Cát. Toxicología, Farmacología y Bioq. Legal, FBCB, UNL.

amq1808@hotmail.com

Las aguas subterráneas de la zona oeste de la provincia Santa Fe contienen de modo natural arsénico (As) en diferentes concentraciones. El 26 % de la población provincial vive en regiones cuya concentración de As en agua de bebida es superior a las recomendaciones de la OMS. El consumo crónico de agua con arsénico es un serio problema para la salud debido a su poder carcinógeno, neurotóxico y a su toxicidad a nivel vascular, al ingerirse en concentraciones mayores de 10 $\mu\text{g As/L}$ en agua. El tiempo de manifestación de las comorbilidades es variable y está relacionado a la sensibilidad individual, estado nutricional, ingesta diaria, concentración de As en agua y tiempo de exposición. El objetivo fue caracterizar la exposición a As en tres localidades de la región centro-oeste de Santa Fe considerando las concentraciones del metaloide en agua de bebida y la excreción en orina; evaluando aspectos vinculados a la alimentación, mediciones antropométricas, parámetros bioquímico-

clínicos y daño oxidativo al ADN. Participaron del estudio 143 habitantes de las localidades de Providencia (Pr), Humboldt (H) y Santa Clara de Sagüer (SC). Se utilizó una encuesta que permitió identificar variables socio-demográficas, de salud, laborales y nutricionales. Se determinaron parámetros bioquímicos (hematológicos y químicos) y las bases pirimidínicas oxidadas mediante la aplicación del Ensayo Cometa en sangre periférica modificado por el agregado de la enzima endonucleasa III (Sitios Endo). Los resultados muestran que en agua de pozo el contenido de As oscila entre 14 y 161 $\mu\text{g/L}$ y en las muestras de orina entre 10,30 y 121,74 $\mu\text{g/g}$ de creatinuria. En su mayoría, los participantes tienen un bajo consumo de frutas y hortalizas con alto riesgo cardiovascular asociado a circunferencia de cintura y un elevado porcentaje de dislipemias. El consumo de agua segura fue del 78% en H, 70% en Pr y del 60% en SC. Los Sitios Endo muestran diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) entre H, Pr y SC. Cuando se evaluaron sexo, edad, uso de plaguicidas y hábito de fumar como factores de confusión no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$ en todos los casos). Estas comunidades se encuentran en riesgo de exposición al As en agua, observándose que dicho consumo podría poner en riesgo su salud. Además, existe un elevado consumo de alimentos ricos en grasas y un bajo consumo de alimentos fuentes de antioxidantes lo que justifica iniciar estrategias de educación alimentaria.

Agradecimientos: ASACTEI 2010-097-16; CAID 2016 UNL

Genotoxicidad de plaguicidas en líneas celulares humanas

Genotoxicity of pesticides in human cells lines

Roma, Dardo A.^{1,2}; Aiassa, Delia E.²; Mañas Torres, Fernando J.¹

¹Laboratorio de Farmacología, Departamento de Clínica Animal, Facultad de Agronomía y Veterinaria, Universidad Nacional de Río Cuarto. Ruta Nac. 36 km 601(5800). Teléfono: 0358-4676428 (interno 8). ²Laboratorio de Genética y Mutagénesis Ambiental (GeMA), Departamento de Ciencias Naturales, Facultad de Ciencias Exactas, Físico-Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Río Cuarto. Ruta Nac. 36 km 601(5800). Teléfono: 0358-4676168.

dardoandres@gmail.com

La realización de estudios que definen los mecanismos de acción y/o los efectos citotóxicos y genotóxicos pueden ser realizados a distintos

niveles de complejidad. Los ensayos *in vitro* resultan de gran utilidad porque permiten detectar dichos efectos sobre diversos agentes en sistemas celulares. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la genotoxicidad *in vitro* del herbicida Roundup® ControlMax (equivalente a glifosato ácido 72% p/p) en la línea celular Hek-293, proveniente de células de riñón de embrión humano, a concentraciones reportadas en sangre y leche materna de personas expuestas (a través del consumo de alimentos con residuos del herbicida). Se probaron cinco concentraciones de Roundup® ControlMax: 0,0007; 0,007; 0,07; 0,7 y 3,5 µg/ml, durante tres tiempos de exposición: 1, 4 y 24 horas. Como control negativo se utilizó medio de cultivo RPMI y como control positivo H₂O₂: 20 µM. La viabilidad celular se analizó mediante el método de tinción por exclusión del colorante vital azul de Tripán. La genotoxicidad se evaluó a través del ensayo cometa empleando como parámetro el momento de la cola. En todos los tratamientos la viabilidad celular fue superior al 92%. Los resultados del ensayo cometa mostraron un aumento de daño al ADN estadísticamente significativo respecto del control negativo en tres de las concentraciones de Roundup® analizadas (0,07; 0,7 y 3,5 µg/ml), en todos los tiempos de exposición ($p \leq 0,001$; Test de Dunns). Se observó una correlación positiva entre daño genético y concentración, cuantificado a través del Test de Spearman ($r = 1$; $p \leq 0,01$). Los resultados ponen de manifiesto la capacidad del herbicida Roundup® ControlMax de generar daño genético en células humanas, a concentraciones similares que las reportadas para sangre y leche materna de humanos expuestos a través de la dieta.

Este trabajo fue realizado con financiamiento de la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad Nacional de Río Cuarto y CONICET.

Taller ATA/SIBSA
Trabajando para disminuir los riesgos de las amenazas ambientales por sustancias químicas

Biomarcadores: disminuyendo los márgenes de la incertidumbre
Biomarkers: Decreasing the margins of uncertainty

Simoniello, Ma. Fernanda

Cátedra de Toxicología, Farmacología y Bioq. Legal, FBCB, UNL
fersimoniello@yahoo.com.ar

La relación entre la exposición a una sustancia peligrosa y la incidencia de efectos adversos a la salud depende de factores como la toxicidad del contaminante, la duración de la exposición y la sensibilidad del receptor, y se puede cuantificar por medio de estudios epidemiológicos o toxicológicos. Casi todos los problemas de manejo de salud ambiental involucran algún grado de incertidumbre; la estimación de emisiones; el destino y transporte de los contaminantes; la exposición humana y los efectos a la salud humana o a los ecosistemas. La combinación de marcadores de exposición, efecto y susceptibilidad permiten disminuir los márgenes de dicha incertidumbre. Desde el año 2008, nuestro laboratorio ha aportado al estudio de los efectos generados por los plaguicidas tanto en biota nativa como en personas expuestas ocupacional o ambientalmente. Los marcadores de genotoxicidad han demostrado ser válidos y robustos sin embargo, es imprescindible incluir en la batería de ensayos determinaciones que permitan detectar la exposición de los xenobióticos. Las perspectivas de aplicar biomarcadores para evaluar la exposición y los efectos biológicos, como el daño al ADN y el estrés oxidativo, permiten mejorar la caracterización del riesgo individual.

Agradecimientos: ASACTEI 2010-097-16; CAID 2016 UNL

Taller
Desafíos para controlar la inocuidad de los alimentos

Conclusiones preliminares del grupo de trabajo GIAH-agroquímicos (Red de Seguridad Alimentaria CONICET)
Preliminary conclusions of the GIAH-agrochemical working group (CONICET Food Safety Network)

Aiassa, Delia E.^{1,10}; Cristos, Diego S.^{2,10}; Fuchs, Julio S.^{3,10}; Loewy, Ruth M.^{4,10}; Marino, Damián J.^{5,10}; Miglioranza, Karina^{6,10}; Peluso, María Leticia^{5,10}; Rovedatti, María Gabriela^{7,10}; Simoniello, María Fernanda^{8,10}; Wolansky, Marcelo J.^{3,10}; Wunderlin, Daniel A.^{9,10}; Pardo, Javier¹⁰; Van Gelderen, Carlos J.¹⁰

¹Grupo de Investigación GeMA, Universidad Nacional de Río Cuarto, Prov. de Córdoba. ²Instituto de Tecnología de Alimentos (ITA-CIA), INTA, Hurlingham, Prov. de Buenos Aires. ³Instituto de Química Biológica IQUIBICEN, CONICET / Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, CABA. ⁴Universidad Nacional del Comahue, Neuquén, Prov. de Neuquén. ⁵Centro de Investigaciones del Medio Ambiente, CIMA-CONICET / Universidad Nacional La Plata, La Plata, Prov. de Buenos Aires. ⁶Instituto IIMYC, CONICET / Universidad Nacional de Mar

del Plata, Prov. de Buenos Aires. ⁷Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, CABA. ⁸Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, UNL, Santa Fe, Prov. de Santa Fe. ⁹Instituto ICYTAT, CONICET / Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Prov. de Córdoba. ¹⁰Grupo de Investigación Ad Hoc Agroquímicos, Red de Seguridad Alimentaria, RSA-CONICET. mjwolansky@qb.fcen.uba.ar

En 2016 la Red de Seguridad Alimentaria (RSA, CONICET) incorporó un Grupo ad hoc de investigación sobre el impacto colateral de los agroquímicos utilizados en la producción alimentaria sobre la salud humana y ambiental (GIAH-Agroquímicos). En 2017 elaboramos un documento en respuesta a una solicitud de asesoramiento de la *Comisión de Recursos Naturales y Conservación del Ambiente Humano* (Cámara de Diputados de la Nación, CDN). La consulta consistió de 8 puntos relacionados a una ponderación de tipo costo/beneficio de las estrategias de control de plagas que se utilizan en el país, la adecuación de las tecnologías de aplicación de agroquímicos, los sistemas de producción, la información científica disponible sobre la relación causa-efecto entre la exposición a plaguicidas y trastornos de la salud humana, y la suficiencia de los marcos regulatorios actuales para la prevención de riesgos de toxicidad por exposición alimentaria a residuos de los productos plaguicidas. Los úl-

timos puntos constituyeron el principal foco de atención del GIAH-Agroquímicos. En esta presentación sintetizaremos nuestras conclusiones preliminares. Este GIAH se encontró limitado para realizar un análisis científico completo del estado del arte en este tema debido a la insuficiencia de los datos que se requieren para conducir una evaluación integral del riesgo de toxicidad por exposición a agroquímicos en humanos. La evidencia generada por los grupos locales de investigación y los documentos elaborados por comités de expertos internacionales sugieren que, al menos en algunos casos (poblaciones vulnerables), la exposición acumulativa a residuos de agroquímicos no siempre sigue las predicciones teóricas de los marcos regulatorios vigentes. En esta primera consideración de la inocuidad de los alimentos comercializados en el mercado de consumo interno, proponemos la necesidad urgente de una articulación eficaz entre los entes de gobierno (Salud, Ambiente, Educación, Trabajo, Desarrollo Humano, Economía), el sector académico y el sector productivo, que optimice las capacidades de monitoreo preventivo, el análisis de datos, el cumplimiento de los marcos normativos, el uso racional de tecnologías de control de plagas, y la identificación de áreas técnicas-científicas prioritarias que requieren programas de financiación permanente.