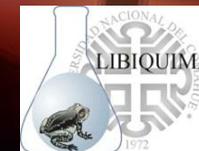


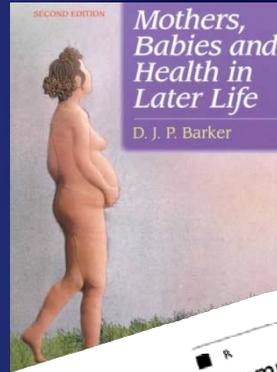


# 1° JORNADA NACIONAL DOHAD de la SAP

## Exposición ambiental de la tríada madre-placenta –feto y sus efectos a largo plazo

María Martha Quintana MSc. PhD.





SECOND EDITION  
**Mothers, Babies, and Health in Later Life**  
D. J. P. Barker

115  
D. J. P. BARKER  
MRC Environmental Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton General Hospital, Southampton, SO16 6DT, U.K.

REVIEW  
In utero programming of chronic disease

**Developmental plasticity and human health** hypothesis

Patrick Bateson<sup>1</sup>, David Barker<sup>2</sup>, Timothy Clutton-Brock<sup>3</sup>, Debal Deb<sup>4</sup>, Bruno D'Odorico<sup>5</sup>, Robert A. Foley<sup>6</sup>, Peter Gluckman<sup>7</sup>, Kath Godfrey<sup>8</sup>, Tom Kirkwood<sup>9</sup>, Marta Muzón-Lab<sup>10</sup>, John Muckamala<sup>11</sup>, Neil S. Muirais<sup>12</sup>, Patricia Monaghan<sup>13</sup>, Kamish G. Sponner<sup>14</sup>, & Sonia E. Sultan<sup>15</sup>

**Research**

**Comparative Developmental Neurotoxicity of Organophosphate Insecticides: Effects on Brain Development Are Separable from Systemic Toxicity**

Theodore A. Slotkin,<sup>1,2</sup> Edward D. Levin,<sup>1,2</sup> and Frederic J. Seidler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology and Cancer Biology, and <sup>2</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA

**Research | Articles**

**Fetal Chlorpyrifos Exposure: Adverse Effects on Brain Cell Development and Cholinergic Biomarkers Emerge Postnatally and Continue into Adolescence and Adulthood**

Dan Qiao, Frederic J. Seidler, Charlotte A. Tate, Mandy M. Cousins, and Theodore A. Slotkin

Reproductive Toxicology 31 (2011) 292-301  
Contents lists available at ScienceDirect  
**Reproductive Toxicology**  
journal homepage: [www.elsevier.com/locate/reprotox](http://www.elsevier.com/locate/reprotox)

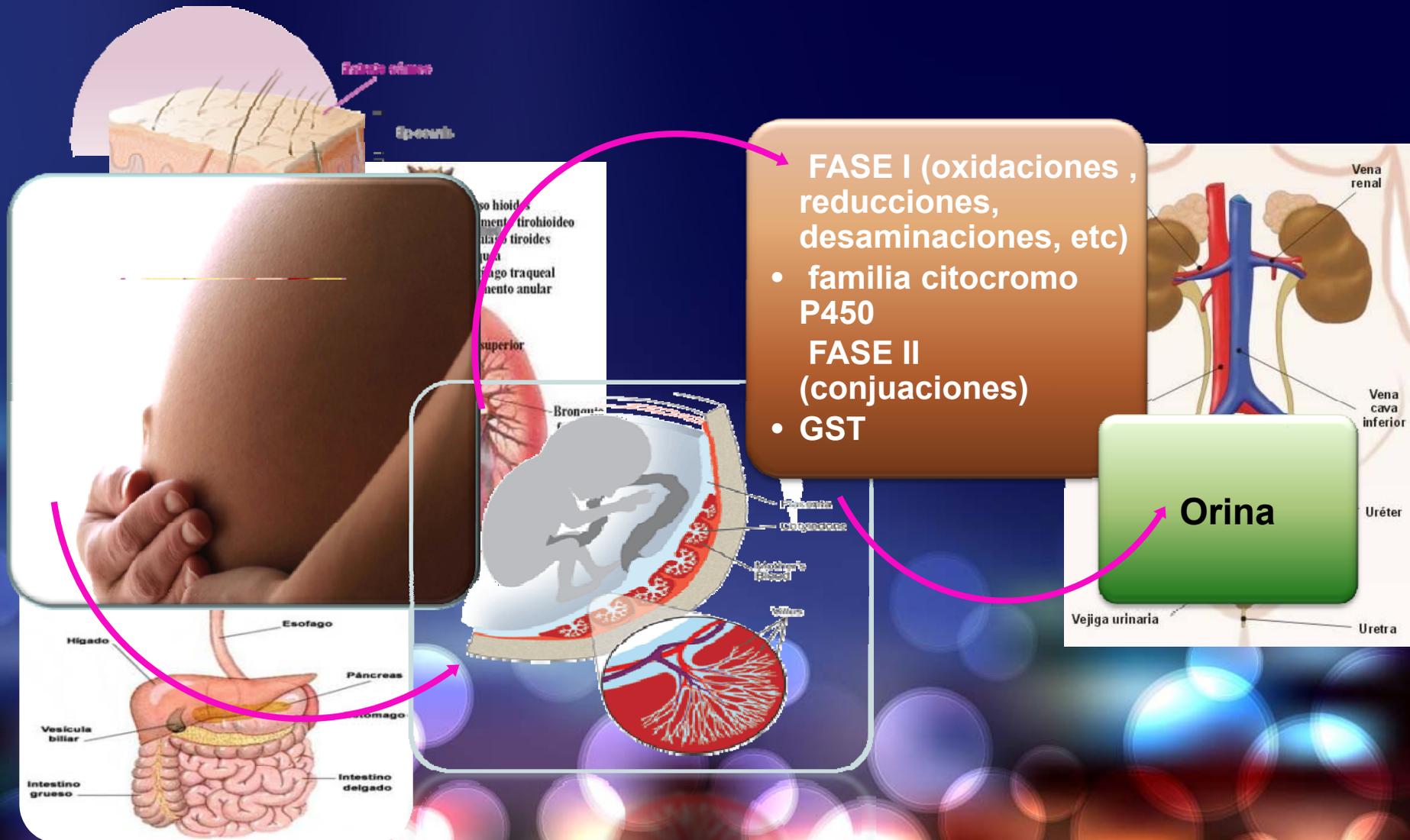
ELSEVIER

Review  
**Does early-life exposure to organophosphate insecticides lead to prediabetes and obesity?**  
Theodore A. Slotkin\*

“*Mothers, babies and health in later life*” (Barker 1994) y en “*in utero programming of chronic disease*” (Baker 1998 y 2004) plantea que la nutrición intraútero y la exposición a infecciones luego del nacimiento determinan la susceptibilidad de enfermar en la edad adulta.

Las exposiciones humanas a los insecticidas organofosforados son omnipresentes. Aunque se consideran neurotóxicos, la creciente evidencia apunta hacia la disrupción metabólica duradera por exposición a organofosforados en la vida temprana, contribuyendo a la mayor incidencia mundial de obesidad y diabetes (Slotkin 2002, 2003, 2006 y 2011)

# Toxicocinética de los plaguicidas OF y NeoN



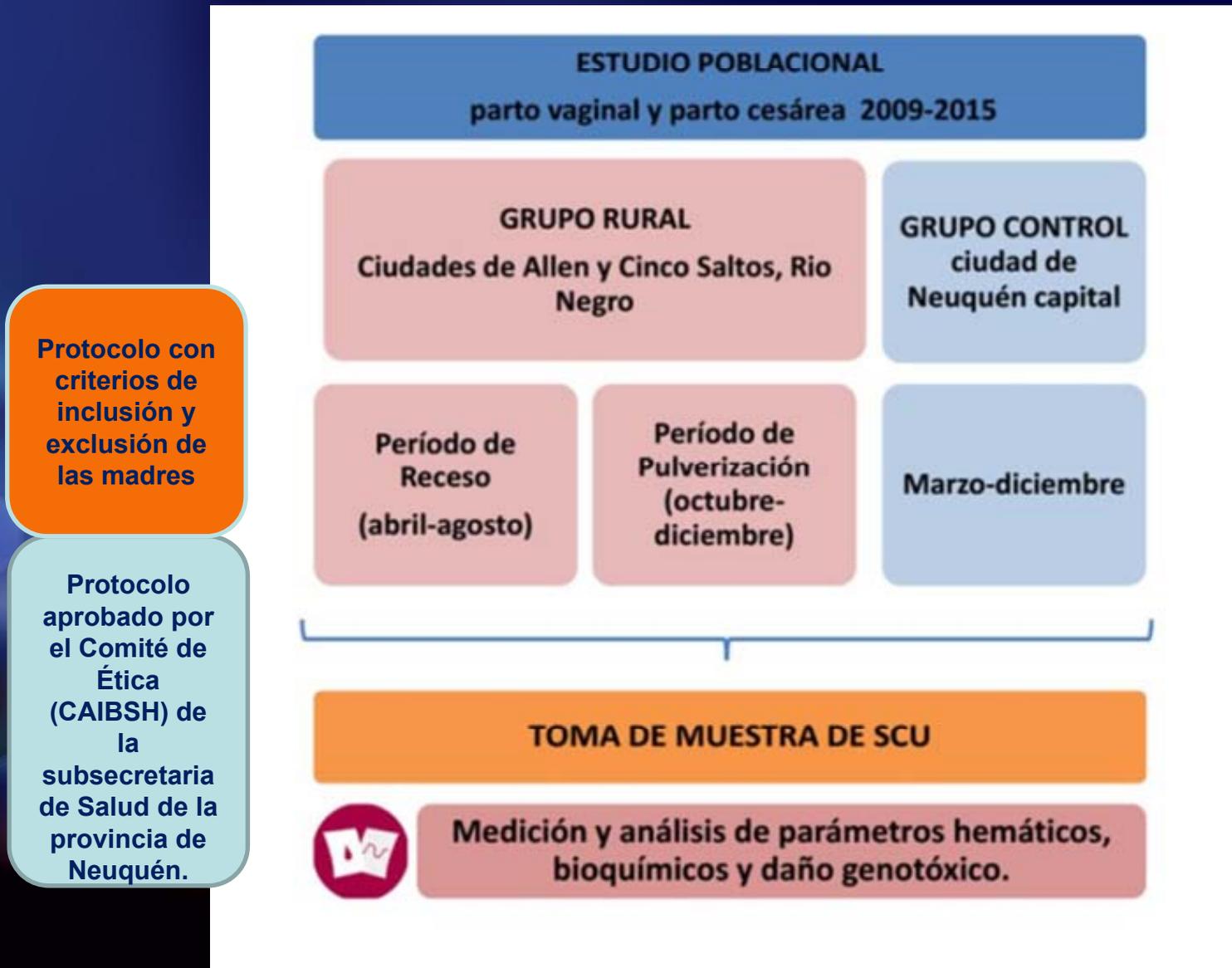
# Estudio poblacional

**Estudio comparativo de marcadores de estrés oxidativo, capacidad antioxidante y funcionalidad de elementos formes de sangre de cordón umbilical en la exposición ambiental a plaguicidas**

# El Alto Valle del Río Negro y Neuquén



# Diseño Experimental de Estudio Poblacional



# Resultados de Estudio Poblacional



# Parámetros morfométricos de las placentas

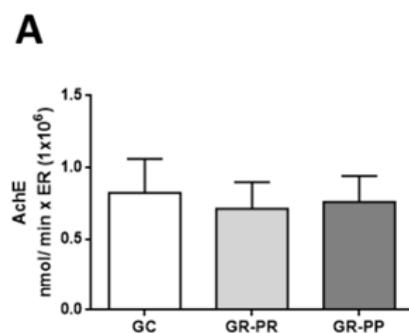
Tipo de parto	VAGINAL			CESÁREA		
	GC (n=19)	GR-PR (n=33)	GR-PP (n=22)	GC (n=19)	GR-PR (n=35)	GR-PP (n=23)
<b>Peso Placenta (g)</b>	518.7 ± 92.72	601.60 ± 117.8 <sup>c</sup>	610.0 ± 76.24 <sup>c</sup>	658.7 ± 146.1	691.0 ± 123.9	664.8 ± 87.71
<b>Índice Placentario</b>	0.15 ± 0.03	0.18 ± 0.02 <sup>d</sup>	0.18 ± 0.01 <sup>d</sup>	0.18 ± 0.02	0.20 ± 0.03	0.20 ± 0.02
<b>Edad gestacional (semanas)</b>	38.89 ± 1.66	38.50 ± 1.58	39.44 ± 0.82	38.17 ± 1.14	38.52 ± 0.88	38.55 ± 0.88

# Biomarcador de referencia

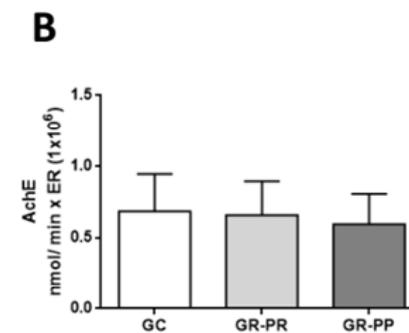
## Parto Vaginal

## Parto Cesárea

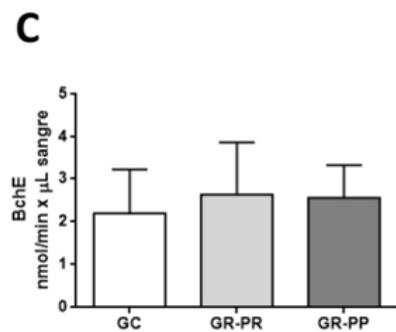
AchE



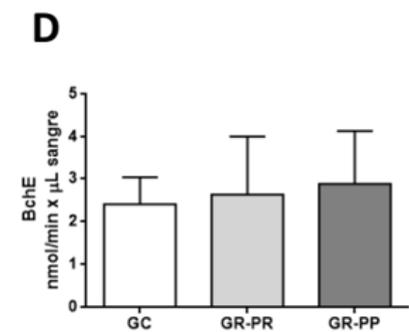
AchE



BchE



BchE



Biomarcadores de exposición a plaguicidas organofosforados. Actividades de acetilcolinesterasa (AchE) y butirilcolinesterasa (BchE) en SCU según tipo de parto. La actividad enzimática se evaluó en SCU en el grupo control y en el grupo rural durante el período de receso de pulverizaciones (GR-PR) y el período de pulverizaciones (GR-PP) en partos vaginales y cesáreas. A y B actividad de AchE. Los resultados se expresan como nmol / min x ER (1x10<sup>6</sup>). Los gráficos muestran la actividad media ± DE. C, D actividad de BchE. Los resultados se expresan como nmol / min x μL de sangre. Los gráficos muestran la actividad media ± DE. La diferencia entre los grupos se evaluó con ANOVA, seguido de la prueba de comparación múltiple de Tukey, NS.

# Parámetros antropométricos del los neonatos

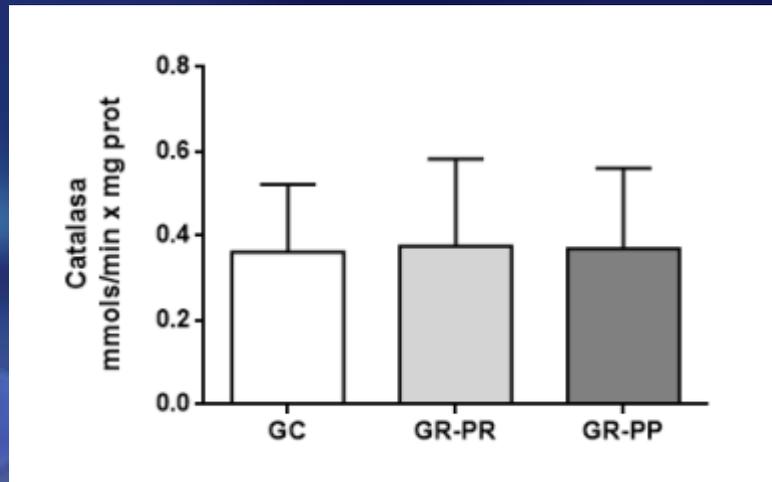
Tipo de parto	VAGINAL			CESÁREA		
Grupos	GC (n=19)	GR-PR (n=33)	GR-PP (n=22)	GC (n=19)	GR-PR (n=35)	GR-PP (n=23)
Variables						
Peso Neonato (kg) <sup>a</sup>	3.38± .63	3.38 ± 0.39	3.37 ± 0.40	3.66 ± 0.59	3.39 ± 0.39	3.27 ± 0.23 <sup>b</sup>
Talla Neonato (cm) <sup>a</sup>	47.85±2.82	45.62 ± 3.32	47.33 ± 3.13	46.83 ± 4.44	47.96 ± 3.07	46.15 ± 2.92
Perímetro cefálico (cm) <sup>a</sup>	32.42 ± 2.42	30.95 ± 2.67	31.84 ± 3.44	34.41 ± 1.83	34.14 ± 1.79	34.43 ± 2.33

## Análisis de balance oxidativo

- ❖ En parto vaginal las madres y sus recién nacidos muestran signos de estrés oxidativo (Raijmakers et al., 2003; Watanabe et al., 2013).
- ❖ Las cesáreas programadas pueden representar un grupo más homogéneo que los partos vaginales.

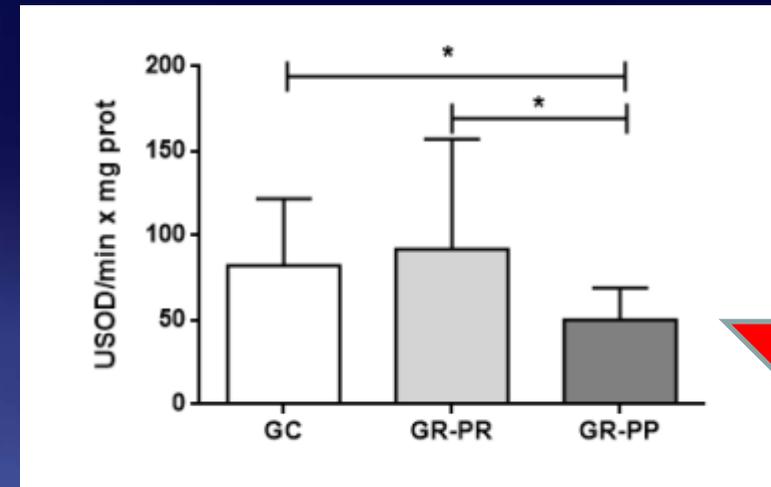
# Actividad de enzimas de defensa antioxidante de la SCU.

## Actividad de la catalasa



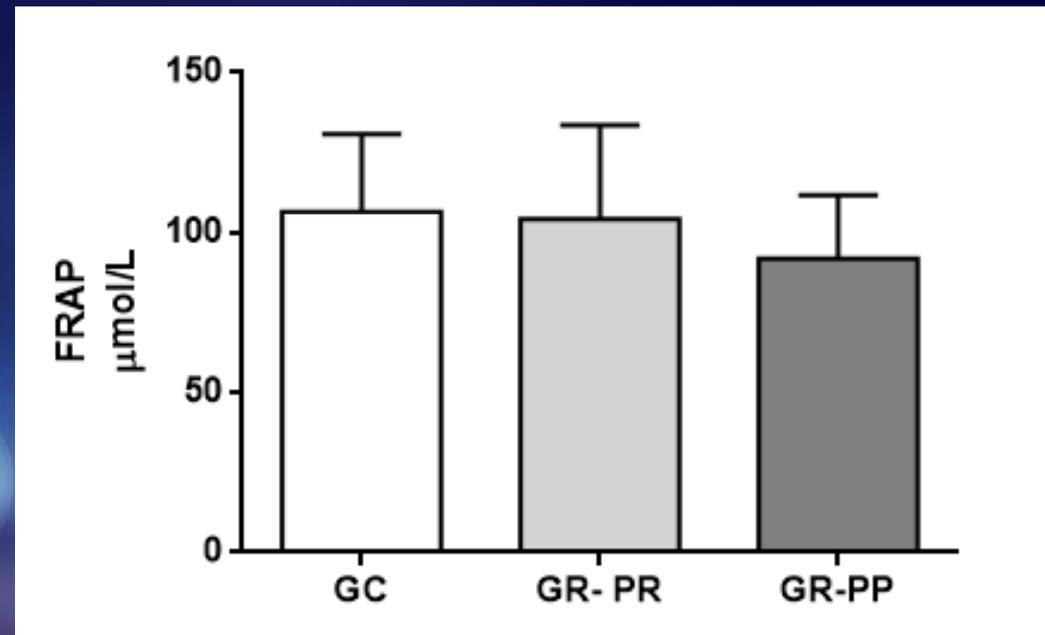
La actividad de la catalasa (CAT) se expresa como  $\mu\text{mol} / \text{min} \times \text{mg}$  de proteína. ANOVA, NS.

## Actividad de superóxido dismutasa



Actividad de superóxido dismutasa (SOD). La diferencia entre los grupos se evaluó mediante Kruskal Wallis Test seguido de Test de Comparación Múltiple de Dunn \*  $p = 0,0101$ .

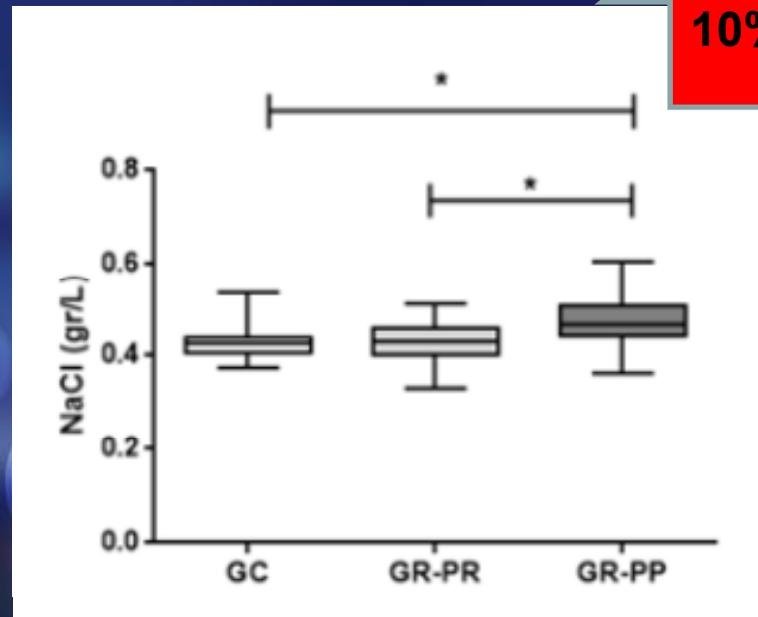
# Capacidad antioxidante total (FRAP) de plasma de SCU.



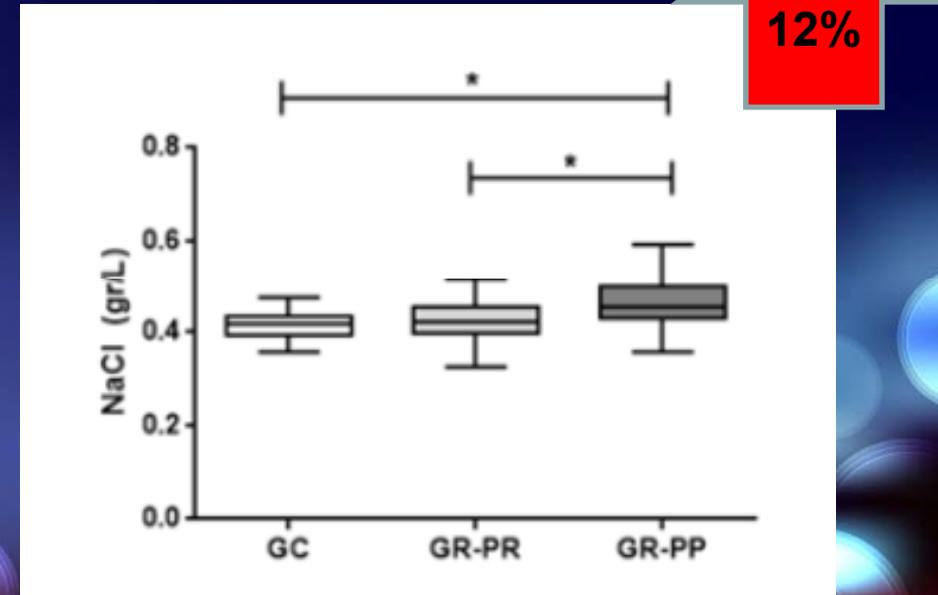
Los niveles de FRAP se expresan como  $\mu\text{mol/L}$ . ANOVA, NS.

# Fragilidad osmótica de los eritrocitos de SCU.

45% hemólisis

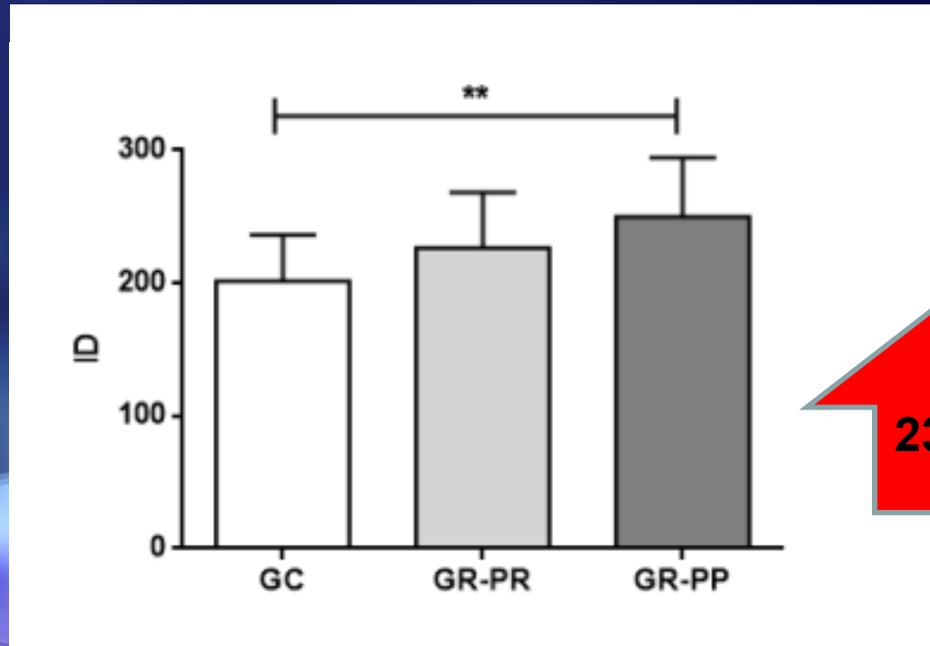


50 % hemólisis



Distribución de la concentración de NaCl para el 45% (A) y el 50% (B).. Las diferencias entre los grupos se evaluaron mediante ANOVA seguido por una prueba de comparación múltiple de Tukey. \*  $p < 0,007$  y \*  $p < 0,009$  respectivamente.

# Índice de daño genotóxico en SCU

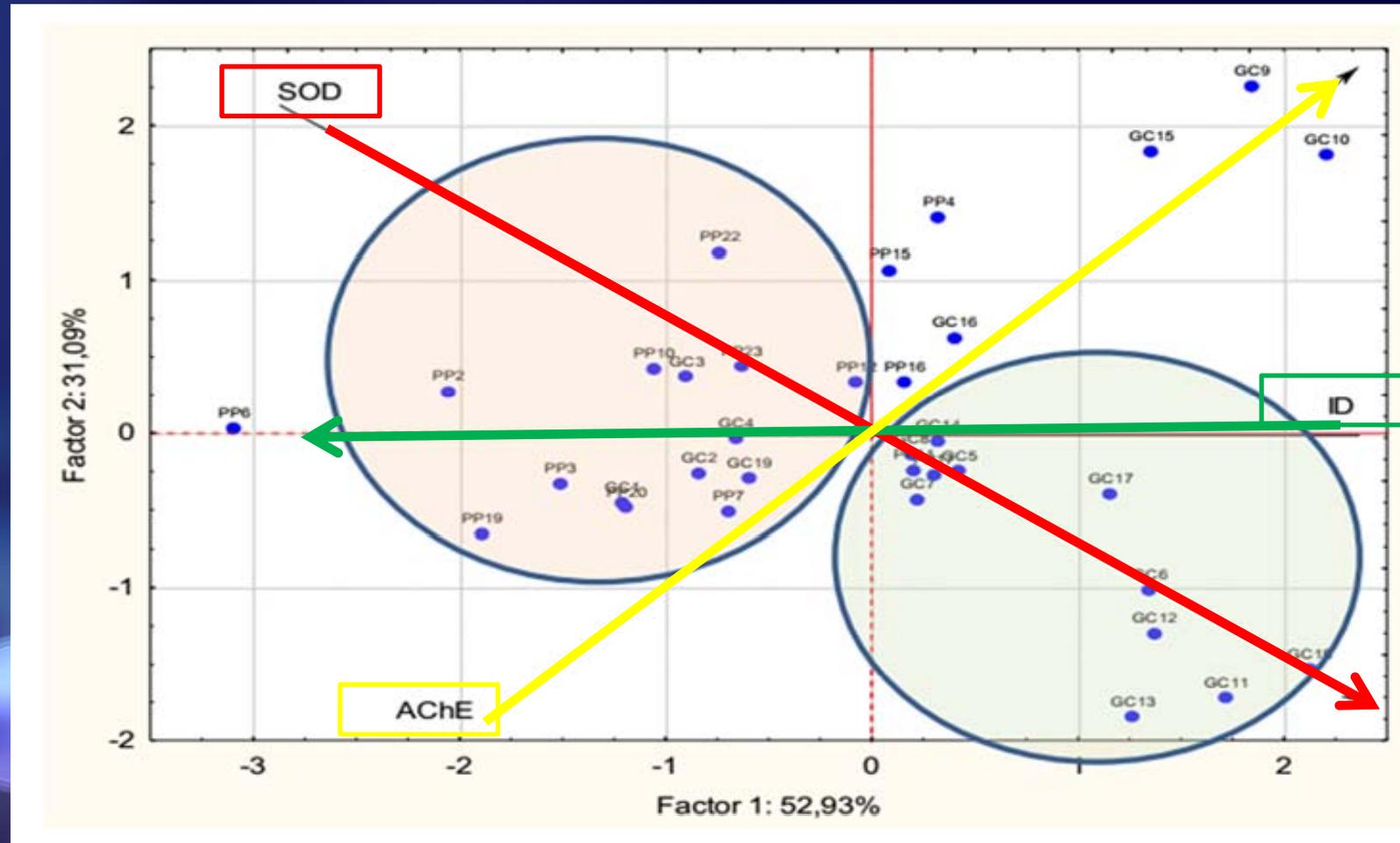


Índice de daño (ID) de SCU en el grupo control (GC) y el grupo rural durante período de receso de pulverizaciones (GR-PR) y período de pulverizaciones (GR-PP) en partos por cesárea. .ANOVA seguido por una prueba de comparación múltiple de Tukey. \*\*  $p < 0,0026$

# Matriz de correlación múltiple (n= 34).

Correlaciones n=34			
Variables	AChE	ID	SOD
AchE	1,000	-0,4224 p=0,013	0,0682 P=0,702
ID	-0,4224 p=0,013	1,000	-0,3572 p=0,038
SOD	0,0682 P=0,702	-0,3572 p=0,038	1,000

# Análisis de componentes principales



- ❖ Menor actividad de SOD asociada a un mayor ID en las muestras de mujeres de zona rural que dieron a luz en época de pulverización (GR-PP)
- ❖ Mayor actividad de SOD asociada a un bajo ID en GC
- ❖ El eje AChE no separa los dos grupos (GC y GR-PP)

# Conclusiones de Estudio Poblacional



# Efectos encontrados de la exposición ambiental prenatal en sangre de cordón umbilical de poblaciones rurales del Alto Valle de Río Negro, Argentina



El desbalance redox provocado por la exposición ambiental en el compartimento materno y/o fetal afectaría el desarrollo intrauterino.

# Perspectivas



**El desarrollo de las diferentes actividades del ser humano afecta a los ecosistemas de manera significativa y compromete la salud, el bienestar y la sustentabilidad del medio ambiente.**

**Myers S The Lancet 390(10114):2860-2868, Nov  
2017**

# Agradecimientos

- ❖ *A todas las madres que participaron del muestreo.*
- ❖ *A los médicos: Silvia Santa Cruz. Sanatorio de Industrias Químicas (Cinco Saltos-Río Negro), Gabriel Álvarez, Celeste Muntaner del Hospital Castro Rendón (Neuquén), Marcela Curioni. Clínica San Lucas (Neuquén).*
- ❖ *Subsidios: UNCOMA, CONICET*
- ❖ *Beca FONCYT, PRH 33 2007. 2009-2012.*
- ❖ *LIBIQUIMA, FAIN, UNCO. Neuquén, Argentina.*
- ❖ *FACIMED. UNCO. Cipolletti. Río Negro, Argentina.*



A close-up photograph of a newborn baby's face, eyes closed, being gently held in clear blue water. The baby's skin is wet and glistening. A person's hands, one with a ring, are visible supporting the baby's head and neck. The background shows ripples in the water and a reflection of the sky.

**MUCHAS GRACIAS!!!**

# Conclusiones Finales

- ❖ Residir en áreas de aplicación intensiva de plaguicidas durante el embarazo induce cambios significativos en los elementos formes de SCU.
- ❖ Hemos demostrado el impacto en eritrocitos en la respuesta osmótica y la defensa antioxidante, así como en el daño del ADN linfocitario de SCU.

El desarrollo de las diferentes actividades del ser humano afecta a los ecosistemas de manera significativa y compromete la salud, el bienestar y la sustentabilidad del medio ambiente.

Myers S The Lancet 390(10114):2860-2868, Nov 2017