

# Trabajos Libres: Toxicología Reproductiva



## Expresión génica hepática en el pez cebra (*Danio rerio*) expuesto al fungicida clorotalonil

Sánchez-Garayzar A. B.<sup>1</sup>, Bahamonde P. A.<sup>2</sup>, Martyniuk C. J.<sup>2</sup>, Betancourt-Lozano M.<sup>1\*</sup>, Munkittrick. K. R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C. Unidad Mazatlán, Av. Sábalo-Cerritos s/n Mazatlán, Sinaloa C.P. 82100 Tel. (669) 9898700 Ext. 231. \*Correo electrónico: [mbl@ciad.mx](mailto:mbl@ciad.mx)

<sup>2</sup>Canadian Rivers Institute and Department of Biology, University of New Brunswick.

Clorotalonil es un fungicida ampliamente utilizado en cultivos agrícolas en el mundo y como tal, es un contaminante acuático prevalente. Sin embargo, los efectos de este fungicida en organismos acuáticos no han sido investigados a profundidad. El objetivo del presente estudio fue (1) determinar los efectos de la toxicidad de clorotalonil en peces cebra adultos (*Danio rerio*) y (2) caracterizar los efectos de clorotalonil en los patrones de expresión génica en el hígado del pez cebra utilizando dos concentraciones del fungicida diferentes, 0.007 mg/L (ambientalmente relevante) y 0.035 mg/L (subletal). Estas concentraciones fueron seleccionadas porque el rango de concentraciones probado en previos experimentos

mostró que la supervivencia del pez cebra fue significativamente diferente de los controles en concentraciones superiores a 0.035 mg/L. Los machos de pez cebra mostraron un decremento en el índice hepatosomático en ambas concentraciones. Se utilizaron microarreglos comerciales de *Danio rerio* (4x44k) de Agilent para identificar patrones de expresión en los hígados de pez cebra durante un bioensayo toxicológico de 96h. Los análisis de microarreglos revelaron que los individuos expuestos a las concentraciones 0.007mg/L y 0.035 mg/L de clorotalonil mostraron la regulación de procesos transcritómicos relacionados a división celular, reproducción, sistema inmune, daño al ADN y detoxificación.



**Cite this paper/Como citar este artículo:** Sánchez-Garayzar A. B., Bahamonde P. A., Martyniuk C. J., Betancourt-Lozano M., Munkittrick. K. R. (2016) Expresión génica hepática en el pez cebra (*Danio rerio*) expuesto al fungicida clorotalonil. *Revista Bio Ciencias* 3(4)(Supl): 74. <http://editorial.uan.edu.mx/BIOCIENCIAS/article/view/225/214>



## Salud integral de adolescentes de una comunidad agrícola de San Luis Potosí

Rodríguez- López A.<sup>1</sup>, Mejía-Saucedo R.<sup>1</sup>, Cossío-Torres P.<sup>1</sup>, Yáñez-Estrada L.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Avenida Venustiano Carranza No. 2405, Los Filtros, San Luis Potosí. 78210. SLP. México. Teléfono: +52 (444)8 26 23 00 Ext. 6643 \*Correo electrónico: lyanez@uaslp.mx

En un estudio realizado en adolescentes de una comunidad agrícola, por nuestro grupo de investigación del Laboratorio de Género, Salud y Ambiente, de la Facultad de Medicina de la UASLP, se demostró una asociación entre la exposición a una mezcla de plaguicidas organoclorados y organofosforados y alteraciones en los niveles séricos de hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH), progesterona, estradiol, y en las características del ciclo menstrual (CM). Aunado a lo anterior, reportes en la literatura han demostrado que el CM también puede verse afectado por otros factores tales como el estrés, ya que éste altera el eje hipófisis-hipotálamo, provocando un aumento en la concentración sérica de cortisol con una consecuente disminución de los niveles de FSH y LH, debido a un proceso de retroalimentación negativa; esto conlleva a generar ciclos anovulatorios o periodos de amenorrea. La Salud Integral

se logra cuando existe un equilibrio entre los factores físicos, mentales, emocionales y ambientales de las personas. Esto implica, que en el escenario que aquí se plantea, las alteraciones registradas en el CM pudiesen ser atribuibles además por la exposición a plaguicidas, a la falta de equilibrio entre los factores antes enlistados, de ahí que el objetivo del presente trabajo es: realizar un diagnóstico de la salud integral de adolescentes de una zona agrícola y a partir de éste, diseñar, implementar y evaluar un programa de intervención para alcanzar este equilibrio. El estudio se realizará en tres etapas: I) Evaluación de la Salud Integral (evaluación del CM, perfil hormonal, sistema inmune [debido a que este sistema también se ve afectado por la exposición a plaguicidas y son escasos los estudios en población no ocupacionalmente expuesta] y estado psicossocial), II) Programa de Intervención y III) Evaluación del Programa de Intervención.



**Cite this paper/Como citar este artículo:** Rodríguez- López A., Mejía-Saucedo R., Cossío-Torres P., Yáñez-Estrada L. (2016) Salud integral de adolescentes de una comunidad agrícola de San Luis Potosí. *Revista Bio Ciencias* 3(4)(Supl): 16. <http://editorial.uan.edu.mx/BIOCIENCIAS/article/view/225/214>



## Evaluación del efecto del temefos sobre la capacidad endócrina del folículo antral ovárico

Millán-Mejía L. E.<sup>1</sup>, Hernández-Ochoa I.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Toxicología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV-IPN), Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, Col. San Pedro Zacatenco, México, D.F. 07360. Tel: +52 (55) 57473800 Ext. 5421. \*Correo electrónico: mihernandez@cinvestav.mx

El temefos (fosforotioato de O,O,O,O-tetrametil- O,O'-tio-di-p-fenilo) es un plaguicida organofosforado no sistémico, empleado en campañas de salud pública para el control del mosquito *Aedes aegypti*, principal agente transmisor del dengue. Aunque se ha propuesto que el temefos posee muy baja toxicidad, se sabe que después de ser bio-transformado en sistemas celulares metabólicamente activos causa efectos citotóxicos. El folículo antral es la unidad endócrina y metabólicamente activa del ovario que produce hormonas esteroideas (prostagénos, andrógenos y estrógenos) y que posee al ovocito que garantiza la fertilidad femenina. Se sabe que uno de los metabolitos del temefos, el 4,4'-sulfonildifenol o bisfenol-S, en células de testículo disminuye la secreción de testosterona y los transcritos de las enzi-

mas *Cyp17a1* y *Hsd17b1* que participan en la síntesis de dicha hormona. Con estos antecedentes, es de nuestro interés investigar el posible efecto adverso del temefos sobre la capacidad endócrina del folículo antral y con ello establecer si el ovario es un blanco de toxicidad de este plaguicida. Se realizarán cultivos primarios de folículos antrales ováricos de ratón en presencia de 0-10 mM de temefos durante 7 días. Se monitoreará el crecimiento del folículo antral, mediante su medición diaria con un microscopio invertido. Se determinarán los niveles de mRNA de las enzimas esteroidogénicas, la *Star*, *Cyp11a1*, *Cyp17a1*, *Hsd3b1*, *Hsd17b1* y *Cyp19a1*, en los folículos por la técnica de qPCR, así como los niveles hormonales (andrógenos y estrógenos) en el medio generado de los cultivos, con el uso de kits comerciales.



Cite this paper/Como citar este artículo: Millán-Mejía L. E., Hernández-Ochoa I. (2016) Evaluación del efecto del temefos sobre la capacidad endócrina del folículo antral ovárico. *Revista Bio Ciencias* 3(4)(Supl): 16. <http://editorial.uan.edu.mx/BIO-CIENCIAS/article/view/225/214>



## Evaluación del polimorfismo genético *CYP2D6\*4* y su asociación con biomarcadores de daño reproductivo y neurotoxicidad en fumigadores expuestos a plaguicidas

Álvarez-Puentes G.A.<sup>1</sup>, Quintanilla-Vega B.<sup>2</sup>, Solís-Heredia M.J.<sup>2</sup>, Medina-Díaz I.M.<sup>1</sup>, Bernal-Hernández Y.Y.<sup>1</sup>, Barrón-Vivanco B.S.<sup>1</sup>, Rojas-García A.E.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Contaminación y Toxicología Ambiental, Universidad Autónoma de Nayarit, Ciudad de la Cultura S/N, Centro, 63155. Tepic, Nay. Tel. (311) 2118800 Ext. 8919 \*Correo electrónico: [aerg81@gmail.com](mailto:aerg81@gmail.com) <sup>2</sup>Departamento de Toxicología, CINVESTAV-IPN.

Durante mucho tiempo el abuso del uso de plaguicidas ha ocasionado daños al medio ambiente y problemas de salud al hombre, tanto al que consume los alimentos tratados como al que los aplica en sus cultivos. El estado de Nayarit es uno de los principales estados agrícolas del país, por lo que el uso de plaguicidas es un factor importante para garantizar la obtención de los productos del cultivo. Además, en los últimos años se ha incrementado el uso de estos compuestos para el control de vectores que transmiten enfermedades. Si bien los efectos agudos ocasionados por la exposición a plaguicidas han sido estudiados ampliamente, poca información existe en relación a los efectos crónicos. En este proyecto se evaluará el polimorfismo genético *CYP2D6\*4* y su asociación con el daño reproductivo y neurotóxico en una población de personas que se dedican a la fumigación

en el estado de Nayarit, México. Además, se realizará un estudio transversal, descriptivo y analítico, en el mismo grupo de estudio. La genotipificación del polimorfismo *CYP2D6\*4* se realizará mediante PCR-TR utilizando el sistema TaqMan. La calidad espermática se evaluará mediante los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la integridad del DNA de los espermatozoides mediante la prueba de Ensayo de la Estructura de la Cromatina Espermática (SCSA, por sus siglas en inglés) por citometría de flujo. La neurotoxicidad se evaluará mediante la actividad de la acetilcolinesterasa, utilizando un método colorimétrico y por variables obtenidas mediante un cuestionario estructurado. Finalmente se realizarán los análisis de asociación para conocer si la presencia del polimorfismo *CYP2D6\*4* modula la toxicidad por la exposición a plaguicidas en la población de estudio.



**Cite this paper/Como citar este artículo:** Álvarez-Puentes G.A., Quintanilla-Vega B., Solís-Heredia M.J., Medina-Díaz I.M., Bernal-Hernández Y.Y., Barrón-Vivanco B.S., Rojas-García A.E. (2016) Evaluación del polimorfismo genético *CYP2D6\*4* y su asociación con biomarcadores de daño reproductivo y neurotoxicidad en fumigadores expuestos a plaguicidas. *Revista Bio Ciencias* 3(4)(Supl): 16. <http://editorial.uan.edu.mx/BIOCIENCIAS/article/view/225/214>



## Estandarización del análisis de semen humano en el laboratorio de toxigenómica

Urióstegui-Acosta M.<sup>1</sup>, Ramírez-Venancio K.<sup>1</sup>, Zayas-Balderas M.<sup>1</sup>, Velazco-Gutiérrez M.<sup>1</sup> González-Calixto C.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad Académica de Ciencias Naturales-Universidad Autónoma de Guerrero, <sup>2</sup>Unidad Académica de Enfermería-Universidad Autónoma de Guerrero. Carretera Nacional Chilpancingo-Petaquillas, Ex rancho El Shalako. Tel.+52 (747)1432455. \*Correo electrónico: [mayruturiostegui@gmail.com](mailto:mayruturiostegui@gmail.com)

En las últimas décadas se han generado debates sobre si la calidad de semen de los varones en edad reproductiva está cambiando a lo largo del tiempo. En México el 54% de los varones tienen problemas de fertilidad. En Guerrero de un 10-15% de las parejas tienen dificultad para embarazarse. Estudios han reportado que la exposición ambiental y ocupacional se ha asociado con alteraciones en la calidad espermática. Estandarizar los parámetros de calidad espermática (viabilidad, motilidad, morfología y cuenta) en humanos en el Laboratorio de Toxigenómica de la UACN-UAGro de reciente creación, en donde se trabaja la línea en

Toxicología Reproductiva. Los resultados obtenidos de este trabajo muestran que parámetros de calidad espermática (macroscópicos y microscópicos) de los pacientes sanos están en el rango establecido por la OMS, contribuyendo en la aportación de datos de gran utilidad en el estudio clínico integral de la infertilidad masculina y principalmente que el Laboratorio de Toxigenómica de reciente generación en la UAGro-UACN, posee un buen control de calidad interno teniendo la certeza que los resultados de futuras investigaciones sean confiables. Este proyecto tiene el apoyo económico de la UAGro, proyecto semilla, otorgado a la Dra. Urióstegui-Acosta.



**Cite this paper/Como citar este artículo:** Urióstegui-Acosta M., Ramírez-Venancio K., Zayas-Balderas M., Velazco-Gutiérrez M., González-Calixto C. (2016) Estandarización del análisis de semen humano en el laboratorio de toxigenómica. *Revista Bio Ciencias* 3(4)(Supl): 78. <http://editorial.uan.edu.mx/BIOCIENCIAS/article/view/225/214>



## Efecto de la exposición aguda a vinclozolina sobre la función hepática y la integridad de la barrera hemato-testicular en la rata macho adulta

Galot-Linaldi J.<sup>1</sup>, Ortega-Olvera J.M.<sup>2</sup>, Escobar-Wilches D.C.<sup>1</sup>, Verdín-Betancourt F.A.<sup>1</sup>, Cruz-Hurtado M.<sup>1</sup>, Vargas-Corona G.<sup>1</sup>, Muriel P.<sup>3</sup>, López-González M.L.<sup>1</sup>, Sierra-Santoyo A.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Toxicología, <sup>2</sup>Departamento de Fisiología y <sup>3</sup>Departamento de Farmacología, Cinvestav-IPN. Av. IPN No. 2508, Col. Zacatenco. México D.F. Tel. +52 (55) 5747 3800.

\*Correo electrónico: [asierra@cinvestav.mx](mailto:asierra@cinvestav.mx)

La vinclozolina (V) es un fungicida utilizado ampliamente en frutas y verduras. Está clasificado como un disruptor endocrino ya que inhibe el receptor de andrógenos (RA). La barrera hemato-testicular (BHT) es una estructura susceptible de ser afectada debido a que su formación depende del RA y está formada por proteínas de las uniones estrechas (UE). No hay información disponible del efecto de la exposición aguda de V sobre la integridad de la BHT y la función hepática. El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de la exposición aguda a V sobre la función hepática y la integridad de la BHT en ratas Wistar macho adultas. Ratas macho adultas fueron tratadas con una sola dosis de V (100 mg/kg) vía oral. Después de 24 h los animales se anestesiaron, uno de los testículos se sometió a un ensayo de permeabilidad con Biotina y en el otro por

inmunocitoquímica, se analizaron las proteínas de la BHT, se extrajo el hígado y la sangre para determinar la lipoperoxidación, el glucógeno, los metabolitos de testosterona, el glutatión y la actividad de enzimas hepáticas. La V no afectó la lipoperoxidación hepática, las actividades de la fosfatasa alcalina y la  $\gamma$ -GTP, ni la concentración sérica de glutatión pero, aumentó 4.6 veces el contenido de glucógeno hepático y la concentración sérica de la  $16\beta$ -hidroxitestosterona (3.6-veces), y disminuyó la actividad de la ALT. El análisis de permeabilidad no indicó daño en la BHT y la inmunolocalización de las proteínas de la UE ZO-1, ZO-2, Claudina-11 y Ocludina no se alteró. Los resultados de este estudio indican que una exposición aguda a V afecta el metabolismo de carbohidratos y de testosterona y provoca daño tisular en el hígado, pero no es suficiente para causar daño en la BHT.



**Cite this paper/Como citar este artículo:** Galot-Linaldi J., Ortega-Olvera J.M., Escobar-Wilches D.C., Verdín-Betancourt F.A., Cruz-Hurtado M., Vargas-Corona G., *et al.* (2016) Efecto de la exposición aguda a vinclozolina sobre la función hepática y la integridad de la barrera hemato-testicular en la rata macho adulta. *Revista Bio Ciencias* 3(4)(Supl): 79. <http://editorial.uan.edu.mx/BIOCIENCIAS/article/view/225/214>



## Efecto del malatión en la maduración *in vitro* de complejos ovocitos células del cúmulo (COCs) porcinos y su asociación con el estrés oxidante

Flores-Martínez D.L.<sup>1\*</sup>, Betancourt-Rule M.<sup>1</sup>, Souza Arroyo V.<sup>1</sup>, Teteltila-Silvestre M.<sup>1</sup>, Rosales Cruz D.P.<sup>1</sup>, Casas-Hernández E.<sup>1</sup>, Bonilla-González E.<sup>1</sup>, González-Márquez H.<sup>1</sup>, Gutiérrez-Ruiz C.<sup>1</sup>, Ramírez-Noguera P.<sup>2</sup>, Ducolomb-Ramírez Y.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias de la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. Lab. Biología Celular. Dpto. Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. San Rafael Atlixco 186, C.P. 09340 México, DF. Tel. +52 (58044729), \*Correo electrónico: [lis\\_diane@hotmail.com](mailto:lis_diane@hotmail.com), <sup>2</sup>Laboratorio de Toxicología Celular (L-9), Unidad de Investigación Multidisciplinaria, Facultad de Estudios Superiores-Cuautitlán, UNAM.

El malatión es un insecticida altamente tóxico. En células somáticas produce estrés oxidante (EOx) y no hay estudios a nivel reproductivo que demuestren este efecto. El objetivo de este estudio fue evaluar si el malatión produce EOx en la maduración *in vitro* (MIV) de COCs porcinos y si el Trolox tiene un efecto antioxidante. La MIV se realizó con concentraciones de 0, 750 y 1000  $\mu\text{M}$  de malatión. Se evaluó la expresión de las enzimas antioxidantes y se cuantificaron las especies reactivas de oxígeno (EROS), la oxidación de proteínas (OP) y lipoperoxidación

(LPO). Para evaluar el efecto antioxidante, los COCs se sometieron a un pre-tratamiento con Trolox. Para la maduración de los ovocitos se evaluaron las etapas meióticas. La expresión de SOD, G6PD y GST mostraron un aumento con ambas concentraciones, y GSH-Px y CAT disminuyeron. Las EROS, OP y LPO aumentaron. El Trolox disminuyó las EROS, OP y LPO y aumentó los de ovocitos en metafase II en comparación con los tratados sólo con malatión. Las EROS afectaron la maduración de los ovocitos y el Trolox fue capaz de atenuar el daño oxidativo producido por el malatión.



Cite this paper/Como citar este artículo: Flores-Martínez D.L., Betancourt-Rule M., Souza Arroyo V., Teteltila-Silvestre M., Rosales Cruz D.P., Casas-Hernández E. *et al.* (2016) Efecto del malatión en la maduración *in vitro* de complejos ovocitos células del cúmulo (COCs) porcinos y su asociación con el estrés oxidante. *Revista Bio Ciencias* 3(4)(Supl): 80. <http://editorial.uan.edu.mx/BIOCIENCIAS/article/view/225/214>



## Un nuevo marcador potencial de exposición al fungicida antiandrogénico vinclozolina

Sierra-Santoyo A.<sup>1</sup>, López-González M.L.<sup>1</sup>, Escobar-Wilches D.C.<sup>1</sup>, Cruz-Hurtado M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Toxicología, Cinvestav-IPN. Av. Instituto Politécnico Nacional No. 2508, Col. Zacatenco. CP 07360, México D. F. Tel: 55 5747-3800 ext. 5425. Correo electrónico: asierra@cinvestav.mx

La vinclozolina (V) es un fungicida autorizado en nuestro país para ser utilizado en frutas y verduras. Está clasificado como un disruptor endocrino, debido a la capacidad de inhibir competitivamente al receptor de andrógenos. En la rata, la V se degrada por medios no enzimáticos y enzimáticos a por lo menos 9 metabolitos. La 3,5-dicloroanilina ó M3 ha sido usado como marcador de exposición en humanos pero, éste no es específico y se puede generar durante el análisis. El objetivo de este trabajo fue comparar el metabolismo de la V en la rata y el humano. Se determinó la cinética de eliminación en orina de la V y sus metabolitos en rata y por medio de un ensayo enzimático *in vitro*, se determinó el patrón metabólico de la V utilizando microsomas hepáticos de humano. Las principales moléculas de eliminación

en orina fueron los metabolitos denominados M5 (88%), M1 (5%), M3 (4%) y la V (2.6%). El metabolito M5 se detectó fácilmente hasta el día 9 después de la administración con un  $t_{1/2elim}$  de 18 h. Por otro lado, se detectaron e identificaron dos metabolitos de la reacción *in vitro* con microsomas humanos, estos correspondieron a M4 y M7, sin embargo, estos son inestables a pH fisiológico y se convierten gradualmente a M5. En los ensayos también se detectaron a los metabolitos M1 y M2, los cuales, son producto de la hidrólisis no enzimática. Los resultados de este estudio indican que los humanos metabolizan a la V de manera similar a la rata. El metabolito M5 es estable químicamente, específico y ofrece una elevada sensibilidad para su determinación, por lo tanto, puede ser utilizado como marcador de exposición a la V en el humano.



Cite this paper/Como citar este artículo: Sierra-Santoyo A., López-González M.L., Escobar-Wilches D.C., Cruz-Hurtado M. (2016) Un nuevo marcador potencial de exposición al fungicida antiandrogénico vinclozolina. *Revista Bio Ciencias* 3(4)(Supl): 81. <http://editorial.uan.edu.mx/BIOCIENCIAS/article/view/225/214>