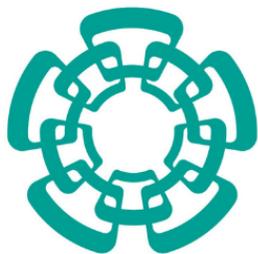


Toximpósio

"La toxicología frente a nuevos retos"

20 y 21 de julio de 2023

Memorias



Cinvestav



**Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (CINVESTAV),
Unidad Zacatenco. Ciudad de México
Auditorio José Adem**



Toximpósio



Comité Organizador

(CINVESTAV – Depto. Toxicología)

Dra. Libia Vega Loyo

Dra. María Isabel Hernández Ochoa

Dra. María Betzabet Quintanilla Vega

M. en C. Aylín Larrañaga Parrado

M. en C. Marvin Josué Paz Sabillón

Comité Revisor

Dra. Laura Arreola Mendoza
(CIEMAD-IPN)

Dr. Vianney Ortíz Navarrete
(CINVESTAV - Depto. Biomedicina)

Dr. Jesús Alberto Olivares Reyes
(CINVESTAV - Depto. Bioquímica)

Dr. José Manuel Hernández Hernández
(CINVESTAV - Depto. Biología Celular)

Dra. Damaris Albores García
(CINVESTAV - Depto. Farmacobiología)

Dr. Edmundo Bonilla González
(UAM - Depto. Ciencias de la Salud)

Dra. Veronica Mireya Rodríguez Córdova
(UNAM - Instituto de Neurobiología)

Dra. Adriana Mendoza Rodríguez
(UNAM - Facultad de Química)



Cinvestav

Toximposio

20 julio



"La toxicología frente a nuevos retos"

8:45 - 9:00

Inauguración

Conferencia Magistral

9:00 - 10:00

Dra. Elaine Faustman, Department of Epidemiology, University of Washington, Seattle, Washington
Developing an "Exposome" for Children's Cohort Studies: Challenges and Successes in Applying new Methods for Assessment, Integration, and Analytics

Ponencia Invitada

10:00 - 10:30

Dra. Damaris Albores García, Environmental Health Sciences Department, Florida International University- Departamento de Farmacobiología- CINVESTAV Coapa
Exposición Ambiental a Plomo y Predisposición a Adicciones

10:30 - 12:00

Presentaciones de Carteles

Presentaciones Orales

12:00 - 12:15

M. en C. Fredy Sanchez Cano
Silica Nanoparticles Decrease Glutamate Uptake in Blood-Brain Barrier Components

12:15 - 12:30

M. en C. María I. Martínez Hernández
Participación de la Microglía en la Neurotoxicidad Del Mn en la Corteza Cerebelar

12:30 - 12:45

M. en C. Andrea Cázares Morales
Efectos Neurotóxicos de la Exposición a Microplásticos en el Desarrollo del Pez Cebra

12:45 - 13:00

M. en C. Laura I. Méndez Aldana
Los Transportadores de Glutamina de Células de Glioblastoma como Blancos Moleculares de Acción Antineoplásica

13:00 - 13:15

M. en C. Omar B. Rivera Maya
Caracterización de los Niveles Proteicos de ARC y BDNF Dependientes de la Vía D1R/PKA/CREB en un Modelo de Células de SH-SY5Y con Fenotipo Neuronal Humano.

13:15 - 13:30

M. en C. Juan C. Rubio Gutiérrez
Relación de la Exposición Ambiental a Elementos Potencialmente Tóxicos (EPTs) con el Metabolismo Óseo en una Población de Adolescentes (11-18 Años) de la Región Centro del Estado de Tlaxcala.

13:30 - 13:45

M. en C. Belén Barajas López
Determinación de la Exposición a Bisfenol A (BPA) Mediante una Técnica de Extracción en Orina Humana.

13:45 - 14:00

Laura J. Reyes Ayala
Las Aflatoxinas

14:00 - 14:15

Dra. Elodia Rojas Lima
Exposición a Mezclas de Metales y su Asociación con la Función Renal en Adolescentes Tlaxcaltecas

14:15 - 14:30

M. en C. Ana C. Palafox Gómez
Intervención Nutricional para Corregir la Glucotoxicidad y la Resistencia a la Insulina en Pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico: Efectos Metabólicos y Reproductivos

14:30 - 14:45

M. en C. Cristian M. Zamora González
La Exposición Subcrónica y Pregestacional a Dosis Bajas del Larvicida Organofosforado Temefos puede Generar Efectos a Nivel Uterino

14:45 - 16:00

Receso

Ponencia Invitada

16:00 - 16:30

Dra. S. Aidee Solorio Rodríguez, Environmental Health Science and Research Bureau, Canadá
Aplicación de la Transcriptómica en la Nanotoxicología: Nuevas Estrategias y Herramientas Predictivas



Cinvestav

Toximposio

"La toxicología frente a nuevos retos"



Presentaciones Carteles

20 de julio de 2023

M. en C. Marijose Gonzalez de los Santos

Efectos de las Nanopartículas Metálicas en la Placenta y en el Desarrollo Embrionario/Fetal

M. en C. Nadiecha Hernández Ayala

Desregulación de los Sistemas Cerebrales del Estrés Durante la Abstinencia tras la Exposición Repetida a Tolueno

M. en C. Marvin Josué Paz Sabillón

La Exposición Prenatal a Mezcla De Metales/Metaloides Disminuye la Capacidad de Reparación del ADN en Recién Nacidos de la Zona Metropolitana del Valle de México

Gabriela Mishell Moreno Bustamante

Alteración del Desarrollo del Embrión por la Fertilización con Espermatozoides de Ratas Expuestas al Plaguicida Temefos

M. en C. Enrique Netro Quezada

Efecto Citotóxico del Ácido Anacárdico 6-Pentadecil Salicílico en las Líneas Celulares de Cáncer de Colon HCT-116 Y RKO

Gabriela Muñoz Osnaya

Evaluación de la Genotoxicidad del Ácido 6-Pentadecil Salicílico en Diferentes Tipos Celulares

Carlos Daniel Ortiz Ramírez

Macrófagos THP-1 Modifican Respuesta de Células A549 Expuestas a un Extracto de Humo de Marihuana

Iliana Angélica Tostado Fernández

Evaluación de las Alteraciones Mitocondriales en Ratas gestantes expuestas a Fluoruro en Tejido Renal

M. en C. Aylín Larrañaga Parrado

Alteración del Metiloma Espermático por la Exposición a Plaguicidas Organofosforados: Metil Paratión y Metamidofos

M. en C. Andrea Lizette Caro Herbert

Alteraciones en la Foliculogénesis y Viabilidad del Ovocito por la Exposición al Plaguicida Temefos

M. en C. Bolaji Oyenike Oyetayo

Glutamate-Dependent Dynamic DNA Methylation in Müller Cells: Signaling Mechanisms and Involvement in Excitotoxicity



Toximposio

21 julio

"La toxicología frente a nuevos retos"



Conferencia Magistral

9:00 - 10:00

Dra. Y. Irasema Chirino López, FES Iztacala, UNAM
Safety of Nanomaterials in Food for Human Consumption

Ponencia Invitada

10:00 - 10:30

Dra. Isabel Alvarado Cruz, University of Arizona Cancer Center, USA
Cuando la Reparación del ADN Falla: Mecanismos de Genotoxicidad

10:30 - 12:00

Presentaciones de Carteles

Presentaciones Orales

12:00 - 12:15

M. en C. Esaú Montañez Rodríguez
Estudio Morfológico y Morfométrico del Riñón Fetal de Rata Durante una Exposición Intergeneracional a Fluoruro

12:15 - 12:30

M. en C. Jessica Baldriche Acosta
Daño Renal por la Exposición Inhalatoria Subcrónica a Endotoxina en un Modelo de rata

12:30 - 12:45

Dr. Sabino H. Avila Rojas
Efectos de la Exposición a Fluoruro Sobre la Homeostasis Mitocondrial en el Riñón Fetal

12:45 - 13:00

M. en C. Ana K. Pantaleón Gómez
Papel del Receptor 24p3 en la Nefrotoxicidad Tubular Distal Inducida por Cadmio

13:00 - 13:15

M. en C. Subair Temitayo Idris
Glial Neurotransmitter Transporters in Retinal Müller Cells: Role in Excitotoxicity

13:15 - 13:30

M. en C. Janisse Silva Parra
Role of Aryl Hydrocarbon Receptor in GLAST Regulation

13:30 - 13:45

M. en C. Andrea Y. Ocharán Mercado
Efecto de la Exposición a Fluoruro en la Regulación del Intercambiador Cistina/Glutamato

13:45 - 14:00

M. en C. María R. García Aguilar
La Quinurenina Atenúa la Despolarización Mitocondrial y la Muerte Neuronal Inducida por la Exposición a Rotenona Independientemente de la Inducción de Parkina Mediada por el AhR en células SH-SY5Y Diferenciadas

14:00 - 14:15

M. en C. José J. Guzmán Mendoza
Evaluación de la Citotoxicidad de Nanotubos de Carbono Bioconjugados con un Péptido Derivado de la Fucosiltransferasa IV y su Efecto Inmunoprolifáctico en un Modelo Murino de Cáncer de Ovario

14:15 - 14:30

M. en C. David S. Hernández Toledano
Impacto de los Dialquilfosfatos sobre el Citoesqueleto y Migración Celular de Macrófagos Murinos a través de las GTPasas

14:30 - 14:45

Premiación y Clausura



Cinvestav

Toximpósio

"La toxicología frente a nuevos retos"



Presentaciones Carteles

21 de julio de 2023

Dr. Victor H. Serrano Perez

La Intoxicación Crónica por Disolventes Orgánicos: La Importancia del Diagnóstico Oportuno

Paul P. Alcala Gonzalez

Efecto de la Exposición Repetida a Temefos Sobre el Metaboloma en Ratas Adultas

M. en C. Babatunde Oluwafemi Adetuyi

Pre-Clinical Toxicity of the 6-Pentadecyl Salicylic Acid (6SA), and the Nanoparticles System used to Deliver 6SA in a Mouse Model

Lilian Alejandra Pérez Pérez

Evaluación de la Hepatotoxicidad del Temefos en Ratas Macho Adultas

M. en C. Eduardo Rojas Prado

Efectos Reproductivos Masculino y Femenino en Ratones F1 por Exposición Intrauterina a Clorpirifos

Dr. Porfirio A. Ruiz Hurtado

Flavonoides Derivados de un Propóleo Mexicano con Potencial Actividad Gastroprotectora

M. en C. Ailemys Curbelo Valiente

La Exposición al Temefos Ocasiona Efectos sobre la Capacitación Espermática y Reacción Acrosomal en un Modelo de Rata

María Fernanda Reynoso García

Efecto del Insecticida Organofosforado Clorpirifós en Tejido de Gónadas de Ratón (Mus Musculus)

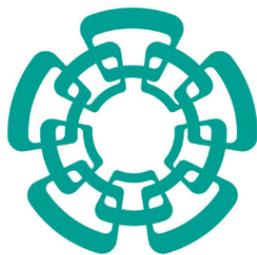
Azucena Castañeda Gutiérrez

Daño Tisular Hepático Asociado a la Exposición a Xenobióticos

Toximpósio

"La toxicología frente a nuevos retos"

Presentaciones Orales



Cinvestav





Toxísimposio



EFFECTO DE LA EXPOSICIÓN A FLUORURO EN LA REGULACIÓN DEL INTERCAMBIADOR CISTINA/GLUTAMATO

Andrea Ocharán-Mercado, Luisa C. Hernández-Kelly y Arturo Ortega

Laboratorio de Neurotoxicología, Departamento de Toxicología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Av. IPN 2508, San Pedro Zacatenco, 07300 CDMX, México

El fluoruro es un contaminante ambiental, en la última década se ha descrito la neurotoxicidad de este ion asociado a déficit cognitivo. La neurotransmisión glutamatérgica participa los procesos cognitivos; cualquier alteración de las proteínas involucradas en estas sinapsis altera los procesos de aprendizaje. Las células gliales junto con las neuronas presinápticas y postsinápticas son uno de los 3 componentes esenciales para regular la neurotransmisión glutamatérgica. En las células gliales existen diversas familias de transportadores de glutamato encargadas de mantener las óptimas concentraciones de glutamato, entre las cuales destacan la familia de los transportadores de aminoácidos excitadores (EAAT) y la del intercambiador de cistina/glutamato (xCT). Una de las etapas más importantes de regulación para el intercambiador es a nivel postranscripcional, en la cual, las proteínas de unión a RNA como HuR desempeñan un papel fundamental en la estabilidad de su mRNA, promoviendo su estabilidad y por lo tanto, su traducción. En condiciones de estrés oxidante, como la exposición a fluoruro, se requiere de los EAATs y xCT para la síntesis de glutatión. La producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) participa en la patogenia de las enfermedades neurodegenerativas y a su vez es uno de los principales mecanismos de toxicidad descritos para el fluoruro. En condiciones de estrés oxidante se presenta una liberación importante de Glu asociada a la entrada de cistina por el intercambiador xCT, desencadenando el fenómeno de excitotoxicidad. En este trabajo se realizaron tratamientos con fluoruro evidenciando cambios en los niveles del mRNA, proteína y actividad del intercambiador xCT, concluyendo que el fluoruro es una neurotoxina que afecta la neurotransmisión glutamatérgica.



EVALUACIÓN DE LA CITOTOXICIDAD DE NANOTUBOS DE CARBONO BIOCONJUGADOS CON UN PÉPTIDO DERIVADO DE LA FUCOSILTRANSFERASA IV Y SU EFECTO INMUNOPROFILÁCTICO EN UN MODELO MURINO DE CÁNCER DE OVARIO

Guzmán-Mendoza JJ^{*1}, Sánchez-Ramírez B², Cigarroa-Mayorga OE³, Orrantia-Borunda E⁴, Talamás-Rohana P.¹

¹Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, CDMX;

²Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua;

³UPIITA-Instituto Politécnico Nacional, CDMX; and ⁴Centro de Investigación en Materiales Avanzados, Chihuahua.

El cáncer de ovario (OvCa) es el cáncer ginecológico con la mayor letalidad. La investigación se ha centrado en encontrar tratamientos alternativos, una opción prometedora es la nanoimmunoterapia. En este contexto, la proteína fucosiltransferasa-IV (FUT4) ha sido identificada como una posible diana terapéutica debido a su sobreexpresión en el OvCa. El objetivo de este trabajo fue diseñar, caracterizar y evaluar la citotoxicidad y el potencial inmunoprotector de nanotubos de carbono (CNTs) bioconjugados con péptidos derivados de FUT4. Se identificaron *in silico* epítopes antigénicos de FUT4 con afinidad a MHC-I y -II. Luego, los CNTs se bioconjugaron con los epítopes (f-CNTs), se realizó la caracterización fisicoquímica, citotóxica y se evaluó su eficacia *in vivo*. La bioconjugación se confirmó mediante métodos fisicoquímicos. En cuanto a la citotoxicidad, los f-CNTs no mostraron cambios significativos en la viabilidad celular, apoptosis o producción de ROS en comparación con CNTs crudos (UP-CNTs) o purificados no conjugados (P-CNTs). Se evaluó el citoesqueleto de actina en células SKOV-3 y macrófagos, observando que los f-CNTs indujeron cambios morfológicos sugerentes de activación en macrófagos, lo cual no ocurrió con las células SKOV-3. Además, en un modelo experimental de OvCa, se encontró que los animales inmunizados con f-CNTs mostraron un retraso en el desarrollo tumoral y mayor supervivencia. La inmunofenotipificación sugiere la participación de linfocitos T citotóxicos y macrófagos M1 en la protección conferida. Estos resultados demuestran que los f-CNTs presentan baja citotoxicidad, además de mostrar un efecto inmunoprotector en un modelo de OvCa. Estos hallazgos respaldan a los f-CNTs como un sistema nanoacarreador seguro para su exploración como nanoimmunoterapia en el OvCa.



Toximposio



CHARACTERIZATION OF U373MG ASTROCYTOMA CELLS AND MODULATION OF ITS GLUTAMINE UPTAKE ACTIVITY BY THE EFFECT OF THE 6 PENTADECYL SALICYLIC ACID

Méndez L.I.¹ Hernández-Kelly L.C.R.¹ and Ortega A.¹

¹Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional

Glioblastomas (GBM) are a type of brain tumors that are characterized by a devastating prognosis. The malignancy of GBM relays on the high metabolic activity, adaptability, and high rate of proliferation of these transformed cells that take advantage of the high glucose and glutamine availability in the central nervous system to grow and survive. One characteristic of the chemotherapy-resisting tumors is its high dependence on glutamine to replenish its anabolic pathways, for this reason, we propose to explore the use of alternative drugs to treat cancer that might target glutamine transporters and specific enhanced signaling pathways within transformed cells without compromising the entire organ. The 6 pentadecyl salicylic acid (6SA) is a compound derived from traditional medicinal plants that has been linked to anticancer and anti-inflammatory activities. The described mechanisms of action of 6SA are its function as histone acetyltransferase inhibitor and its effect on the regulation of the phosphorylation of ERK, JNK and p38 pathways. Through functional L-[³H] Glutamine uptake assays and RT-qPCR we were able to characterize the alanine/serine/cysteine transporter 2 (ASCT2, SLC1A5) as the main active transporter in the U373MG human glioma cell line. Furthermore, the kinetic parameters obtained through the Michaelis Menten equation demonstrate that both the Vmax and Km values change after the exposure of U373MG cells to 6SA, indicating that glutamine uptake in these cells appears to be increased in the first minutes probably mediated by PKA, but also through neutral red viability assays we showed a prononce decrease of viability by 3h of exposure to this compound. Our results suggest that 6SA might prove to be a novel alternative to prevent the sustained proliferation of these glutamine-demanding cells.



Toximposio



EFFECTOS DE LA EXPOSICIÓN A FLUORURO SOBRE LA HOMEOSTASIS MITOCONDRIAL EN EL RIÑÓN FETAL

Sabino Hazael Avila-Rojas¹, Esaú Montañez-Rodríguez¹, Iliana Angélica Tostado-Fernández¹, Olivier Christophe Barbier¹

¹ Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Departamento de Toxicología (CINVESTAV-IPN)

La exposición prolongada a fluoruro (F⁻) representa un problema de salud, que afecta a distintos órganos, como el riñón. Asimismo, al final de la gestación, el riñón fetal incrementa significativamente sus requerimientos energéticos, los cuales van acompañados de cambios en la bioenergética mitocondrial. Para satisfacer esta demanda energética, las mitocondrias se someten a procesos de síntesis (biogénesis), fusión, fisión y depuración (mitofagia). No obstante, su interrupción puede comprometer la función del órgano. A la fecha, estudios han descrito los efectos del F⁻ sobre la mitocondria en la etapa infantil y adulta, pero se desconoce su efecto durante la gestacional. Por lo tanto, el presente trabajo está encaminado en evaluar dichos procesos mitocondriales.

Para ello, se utilizaron ratas Wistar hembras (200-220g) que se distribuyeron en 3 grupos: (i) control, (ii) animales tratados con 2.5 mg F⁻/kg/día vía oral durante 20 días previos y 19 días posteriores al apareamiento, y (iii) animales tratados con 5 mg F⁻/kg/día bajo las condiciones previamente mencionadas. Al término de la exposición, se extrajeron los fetos para la recolección de los riñones fetales.

La exposición a F⁻ (5 mg/kg) redujo los niveles proteicos del marcador de biogénesis mitocondrial (TFAM), mientras que incrementó los niveles de los marcadores de fisión, fusión y mitofagia (DRP1, MFN2 y p-PINK, respectivamente). Por microscopia electrónica se encontró que la exposición a F⁻ favoreció la presencia de lisosomas, la hinchazón de crestas mitocondriales y la formación de “donas” mitocondriales.

En conjunto, los resultados sugieren que la exposición a F⁻ deteriora la biogénesis y promueve la depuración de mitocondrias dañadas a través del trabajo conjunto de la mitofagia y la fisión. No obstante, ciertas mitocondrias adquieren la forma de “dona” probablemente como mecanismo para evitar su depuración. Adicionalmente, resulta de interés si estos cambios impactan sobre la función renal a mediano y largo plazo.

Agradecimientos

Se agradece al CONAHCYT por la beca posdoctoral otorgada al Dr. Sabino Hazael Avila Rojas. Se agradece al Biol. Juan Carlos León-Contreras y al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” por la ayuda brindada para la realización de las microscopías electrónicas.



Toximposio



INTERVENCIÓN NUTRICIONAL PARA CORREGIR LA GLUCOTOXICIDAD Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO: EFECTOS METABÓLICOS Y REPRODUCTIVOS

M. en C. Ana Cecilia Palafox Gómez; Dra. Esther López-Bayghen Patiño

Departamento de Toxicología, CINVESTAV

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un desorden endócrino-reproductivo que afecta mujeres en edad reproductiva (15%), y cursa con hiperandrogenismo, ovario poliquístico y oligo/anovulación. Al estar altamente expuestas a la glucotoxicidad (exceso de carbohidratos), estas pacientes desarrollan hiperinsulinemia constante, resistencia a la insulina (RI) y disfunción metabólica, agravando la infertilidad.

De 35 pacientes infértiles con SOP, atendidas en el Instituto Ingenu, que presentaron RI, signos de síndrome metabólico (SM) y con ciclo fallido de Fertilización in vitro (FIV), a las que se propuso controlar la glucotoxicidad y la hiperinsulinemia mediante la inducción de cetosis, 12 completaron la intervención nutricional, y un siguiente ciclo de FIV. La intervención nutricional tuvo una duración de 14 ± 11 semanas y la cetosis nutricional se logró en 13.4 ± 8.1 días. El consumo de carbohidratos disminuyó de 208 ± 50.5 a 41.71 ± 10.1 g/día, resultando en disminución significativa del peso corporal (-7.9 ± 1.1 kg); glucosa en ayuno (-11.4 ± 3.5 mg/dl); triglicéridos (-43.8 ± 11.6 mg/dl); insulina (-11.6 ± 3.6 mIU/ml) y del índice HOMA-IR (-3.28 ± 1.27). Al corregir la RI, las pacientes iniciaron un siguiente ciclo FIV. Al comparar los parámetros reproductivos entre ambos ciclos, no hubo diferencia significativa en número de ovocitos, tasa de fertilización y embriones viables producidos. Interesantemente, si hubo una mejora significativa en la tasa de implantación embrionaria (83.3 vs 8.3%), embarazo clínico (66.7 vs 0%), y en embarazo en curso/recién nacido vivo (66.7% vs 0%). El crecimiento endometrial mostró una tendencia hacia la mejora en el grosor al momento de la transferencia, lo que puede explicar la mejor tasa de embarazo exitoso.

La inducción de cetosis nutricional en pacientes SOP disminuyó la RI, permitiendo que en el nuevo ciclo FIV, las tasas de embarazo y recién nacido vivo mejoraran significativamente.



Toximpósio



EFFECTOS NEUROTÓXICOS DE LA EXPOSICIÓN A MICROPLÁSTICOS EN EL DESARROLLO DEL PEZ CEBRA

Andrea Cázares Morales¹ , Andrea De Vizcaya Ruiz² , Denhí Schnabel Peraza³

¹Departamento de Toxicología, CINVESTAV-IPN, Avenida Instituto Politécnico Nacional 2508, 07360, Ciudad de México, México

²Departamento de Salud Ambiental y Ocupacional, Universidad de California Irvine, 856 Health Science Road, Room 3547, 92697-1830, Irvine, Estado Unidos.

³ Instituto de Biotecnología, UNAM, Avenida Universidad 2001, 62210, Cuernavaca, México.

La exposición a microplásticos (MPs) es inevitable. Estudios recientes han encontrado MPs en el cuerpo humano, incluyendo sangre periférica y placenta, indicando exposición durante el desarrollo embrionario. Aunque se considera que los MPs tienen baja toxicidad, investigaciones recientes señalan alteraciones en el desarrollo con consecuencias en etapas posteriores de la vida. En este estudio se expusieron embriones a MPs: polietileno (PE), polipropileno (PP), poliestireno (PS), cloruro de polivinilo (PVC) y polietileno tereftalato (PET). Se evaluaron parámetros como supervivencia, tasa de eclosión y motilidad hasta las 120 horas postfertilización (hpf). Los MPs no afectaron la supervivencia, la tasa de eclosión, ni provocaron malformaciones. Sin embargo, a las 24 hpf, los embriones expuestos a PE y PVC mostraron una disminución en la actividad motora, mientras que la exposición a PP y PET indujeron una mayor actividad; indicando alteraciones en la inervación del músculo. En las larvas, los MPs redujeron la respuesta de escape, siendo los efectos más pronunciados a las 72 y 96 hpf con los MPs de PS, PET y PVC, aunque en la mayoría de los casos se observó una recuperación a las 120 hpf. Todas las larvas evaluadas tenían capacidad de nado, por lo que los MPs solo alteraron su respuesta a los estímulos físicos de manera dependiente al tipo de polímero de los MPs y los lixiviados asociados. En conclusión, se encontró que los MPs de PS, PVC y PE son las partículas más tóxicas para el sistema neural de embriones y larvas de pez cebra, pudiendo tener consecuencias en ejecución de tareas para protegerse, alimentarse y reproducirse. Estos hallazgos resaltan la importancia de tomar medidas preventivas para reducir la contaminación por MPs, en específico de PS, PVC y PE, ya que se infiere que estos efectos neurotóxicos se podrían observar en otras especies, incluyendo los humanos.



Toximposio



DETERMINACIÓN DE LA EXPOSICIÓN A BISFENOL-A (BPA) MEDIANTE UNA MICROTÉCNICA DE EXTRACCIÓN EN ORINA HUMANA

Barajas B., Cebrián ME., García RM.

Departamento de Toxicología, Laboratorio de compuestos orgánicos volátiles, CINVESTAV-IPN, Ciudad de México

El BPA [2,2-bis(4-hidroxifenil) propano] es un compuesto sintético usado principalmente en la fabricación de contenedores de agua, biberones, en el recubrimiento de contenedores para alimentos o en material dental y médico. Trabajos en exposición humana señalan su presencia ubicua. Debido a sus características de disruptor endocrino puede afectar el metabolismo, la función reproductiva e incluso la progresión del cáncer. El objetivo de este trabajo fue determinar BPA en orina humana mediante una técnica rápida, eficiente y viable en cromatografía de gases y espectrometría de masas (GC-MS). La extracción de las muestras fue líquido-líquido con acetonitrilo; la purificación del extracto fue utilizando una fase sólida en dispersión (dSPE) con sales QuEChERS (CH₃COONa y MgSO₄); posteriormente, la concentración del analito a través de la evaporación del extracto y la derivatización de este último para completar el tratamiento de la muestra. Para hidrolizar los metabolitos y obtener la concentración total de BPA se utiliza de manera previa al método la incubación de la orina con la enzima glucuronidasa; sin esta hidrólisis, se obtiene la fracción libre (sin metabolizar) del analito. Este método proporcionó una recuperación >70%, con una precisión >90%, una linealidad con un coeficiente de correlación (R^2) de 0.995, con un límite de detección (LD) de 0.02 ng/ml y al mismo tiempo una disminución en la generación de residuos. La metodología descrita fue aplicada a 400 muestras de orina procedente de mujeres no lactantes y no embarazadas, residentes de la región norte de México. El BPA libre fue detectado en la mayoría de las muestras (85%) en un rango de 1.93 a 51.72 ng/ml y el BPA total fue detectado en casi todas las muestras (98%) en un rango de 1.95 a 451.00 ng/ml. Los resultados indican que mediante este método se pudo determinar la exposición a BPA en muestras de orina de forma eficiente.



Toximpósio



IMPACTO DE LOS DIALQUILFOSFATOS SOBRE EL CITOESQUELETO Y MIGRACIÓN CELULAR DE MACRÓFAGOS MURINOS A TRAVÉS DE LAS GTPASAS

David Sebastián Hernández-Toledano¹, Libia Vega¹

¹Departamento de Toxicología. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, Col. San Pedro Zacatenco, CP. 07360, (55)5747 3800 Ext 5427

Los compuestos organofosforados (OP) son sustancias sintéticas que inhiben la enzima acetilcolinesterasa, lo que les confiere efectos neurotóxicos agudos. Sin embargo, investigaciones recientes han demostrado que estos compuestos tienen diversos blancos moleculares, lo que podría explicar su participación en el desarrollo de diferentes enfermedades después de una exposición crónica. Entre estos blancos se encuentran las proteínas del citoesqueleto, como la actina y la tubulina.

Estudios previos han revelado que los pesticidas OP y sus metabolitos inespecíficos dialquilfosfatos (DAP) pueden afectar procesos celulares relacionados con el citoesqueleto, como la movilidad, el tráfico vesicular y la fagocitosis, además de alterar vías de señalización celular importantes.

Por lo tanto, en este trabajo se evaluó el efecto del malatión (un plaguicida OP) y sus metabolitos DAP en la funcionalidad del citoesqueleto en macrófagos expuestos a diferentes concentraciones (0.01-10 μ M). Los resultados mostraron que tanto el malatión como los metabolitos DAP redujeron la polimerización de actina y retrasaron el inicio de la polimerización de tubulina *in vitro*. En los macrófagos, estos compuestos indujeron cambios morfológicos, como elongación celular y formación de estructuras de actina como pseudópodos y filopodios. Además, se observó que los metabolitos DMTP y DMP estimularon significativamente la migración celular durante un ensayo de cierre de herida.

Estos cambios en el citoesqueleto y la migración celular sugirieron la participación de las GTPasas pequeñas, proteínas reguladoras del citoesqueleto de actina y tubulina. Aquí encontramos que los metabolitos DAP DMTP y DMP activaron a las GTPasas Rac1 y Cdc42, y su inhibición evitó los efectos observados sobre el citoesqueleto.

Estos resultados indican que los DAP, especialmente el metabolito DMP, pueden interferir en funciones celulares asociadas al citoesqueleto mediante la activación de las GTPasas Rac1 y Cdc42. Estas GTPasas podrían representar blancos moleculares no-colinérgicos implicados en los efectos tóxicos de los compuestos OP.

Agradecimientos

A la M. en C. Elizabet Estrada Muñoz y a la M. en C. María del Rosario García Aguilar por las asesorías y apoyo técnico y al CONACyT por el financiamiento para la realización de este proyecto (153468)



Toximposio



ESTUDIO MORFOLÓGICO Y MORFOMÉTRICO DEL RIÑÓN FETAL DE RATA DURANTE UNA EXPOSICIÓN INTERGENERACIONAL A FLUORURO

Esáu Montañez Rodríguez¹, Sabino Hazael Avila Rojas¹, Olivier Christophe Barbier¹

¹Departamento de Toxicología, Centro de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

El fluoruro (F⁻) se distribuye de manera natural en la corteza terrestre y en los mantos acuíferos. Igualmente, ciertas actividades antropogénicas representan una fuente de exposición a F⁻. En México, como en otros países, se ha observado que la exposición a F⁻ puede derivar en problemas de salud en niños y adultos que afectan a diversos órganos, entre ellos el riñón. Se ha demostrado que el F⁻ posee la capacidad de atravesar la barrera placentaria y, asimismo, ejercer efectos deletéreos en diversos órganos, como el cerebro, por ejemplo, pero no se ha demostrado el papel que este tóxico puede jugar en el desarrollo y/o funcionalidad del riñón fetal.

Se planteó un modelo intergeneracional de rata Wistar expuesta durante 40 días antes y durante la gestación por vía oral a dos dosis de F⁻ (2.5 y 5.0 mg/kg) evaluando los parámetros biométricos, bioquímicos e histológicos renales en los fetos.

Los resultados demuestran que la exposición a F⁻ reduce el peso fetal e incrementa la restricción del desarrollo fetal. Igualmente, el F⁻ reduce la concentración de la creatinina tanto en plasma fetal como en líquido amniótico; simultáneamente, los valores de osmolaridad del líquido amniótico disminuyen, sugiriendo un menor grado de desarrollo fetal, posiblemente relacionado al bajo peso fetal. A nivel histopatológico, se observa un menor desarrollo cualitativo, con una disminución en la presencia de glomérulos, contrastada por un incremento en la presencia de estructuras inmaduras en los grupos tratados con F⁻. De manera cuantitativa, el F⁻ inhibe el desarrollo la zona nefrogénica en comparación al grupo control, evidenciando un desbalance en el desarrollo. Por otra parte, el estudio por microscopia electrónica de las estructuras glomerulares y tubulares revela que a mayor dosis de F⁻ se identifica una mayor madurez glomerular y tubular, probablemente como un efecto compensatorio. En conjunto, los resultados confirman que el F⁻ compromete el desarrollo fetal y renal.



Toximpósio



NANOPARTÍCULAS DE DIÓXIDO DE SILICE DISMINUYEN LA CAPTURA DE GLUTAMATO EN COMPONENTES DE LA BARRERA HEMATOENCEFALICA

Fredy Sánchez-Cano , Luisa C. Hernández-Kelly y Arturo Ortega

Laboratorio de Neurotoxicología, Departamento de Toxicología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Av IPN 2508, 07300, San Pedro Zacatenco, Mexico

La barrera hematoencefálica (BH) protege y aísla al Sistema Nervioso Central (SNC). La BH tiene diversas funciones, entre las más importantes está el suministro de aminoácidos (AA). Para ello expresa transportadores de AA excitadores que permiten la entrada y/o salida de glutamato, neurotransmisor con propiedades excitotóxicas. La exposición a nanopartículas ambientales se ha relacionado con la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas. En este contexto, la importancia de comprender la fisiopatología de la BH y el transporte de moléculas potencialmente tóxicas, parece evidente. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de la exposición a nanopartículas de SiO₂ (NPs-SiO₂) sobre el transporte de glutamato en componentes de la BH. Se evaluó el efecto de las NPs-SiO₂ sobre la citotoxicidad y el transporte de glutamato. No se observó una disminución significativa de la viabilidad posterior a la exposición a diferentes concentraciones de NPs-SiO₂ y a diferentes tiempos. Después de una exposición a NPs-SiO₂ observamos una disminución de la captura de [³H]-D-Asp. En las células endoteliales, las NPs-SiO₂ disminuyen la captura en todas las concentraciones utilizadas, mientras que en astrocitos a partir de la concentración de 4.8 y hasta 10 µg/ml. La disminución en la captura de [³H]-D-Asp pudiese explicarse por la modificación de los parámetros cinéticos (K_M y V_{MAX}). De hecho, observamos un ligero aumento de la K_M, una disminución de la V_{MAX} y la consecuente disminución de la capacidad catalítica del transporte. Investigamos si el efecto de las nanopartículas es específico sobre alguno de los transportadores de glutamato, utilizando bloqueadores. Observamos una disminución significativa de [³H]-D-Asp en presencia de TBOA, inhibidor no selectivo de los EAAT, en ambas líneas celulares, no así con el inhibidor selectivo de EAAT2, lo que sugiere que EAAT1/GLAST pudiese ser el blanco de las NPs-SiO₂.

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por el proyecto Conacyt-Mexico grants 255087 y CF-2023-I-935



Toximpósio



DAÑO RENAL POR LA EXPOSICIÓN INHALATORIA SUBCRÓNICA A ENDOTOXINA EN UN MODELO DE RATA

Jessica Baldriche-Acosta¹, Marisela Uribe-Ramírez¹, Juana Narváez-Morales¹, Olivier Christophe Barbier¹ y Octavio Gamaliel Aztatzi-Aguilar¹

¹Departamento de Toxicología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, Col San Pedro Zacatenco, C.P. 07360, Ciudad de México, CDMX, MEXICO.

La exposición inhalatoria a material particulado atmosférico (PM) ocasiona afecciones cardiorrespiratorias, sin embargo, su efecto nefrotóxico es poco conocido. Se realizó una exposición subcrónica (4 semanas, 4 días/semana, 7.5min/día) a endotoxina (lipopolisacárido (LPS); Escherichia coli 055:B5) en ratas Sprague-Dawley macho, adultas (n=6), utilizando el sistema de exposición inhalatoria por nebulización in-Expose (SCIREQ). Se estableció un grupo control expuesto a agua estéril y tres grupos de exposición a las concentraciones atmosféricas de endotoxina de 2 UE/mg PM2.5, 300 UE/mg PM2.5 y un grupo mixto, expuesto a las concentraciones anteriores de forma alterna. Se determinaron indicadores del estado de salud de los animales (ej., peso corporal y presión arterial) y mediante jaula metabólica el consumo de agua, flujo urinario y niveles de glucosa en sangre en ayunas. Se tomaron muestras de suero y orina de cada semana para posteriormente estimar la tasa de filtración glomerular (TFG), cuantificando la creatinina sérica y urinaria. Los biomarcadores pulmonares, proteína surfactante A (SPA) y proteína secretora de células claras (CC16) se cuantificaron en tejido pulmonar, suero y orina. El daño renal se evaluó mediante la determinación de las moléculas Kim-1 y CB-D28K por Western Blot en homogeneizados de corteza renal. Los resultados más relevantes fueron la disminución en los niveles séricos y pulmonares de SPA y CC16 en los animales expuestos, con evidente excreción de ambas proteínas por vía urinaria. Respecto a la respuesta renal, hubo aumento en los niveles de Kim-1 y CB-D28K con hiperfiltración en las primeras semanas. Al término de la exposición la función renal parece comprometerse, con la disminución de la TFG en el grupo mixto. Estos resultados demostraron que la exposición inhalatoria a endotoxina causa afectaciones renales, evidenciadas por la presencia de biomarcadores de daño tisular y funcional en los animales expuestos, indicando una intercomunicación a través de un eje cardiopulmonar-renal.

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada desde septiembre de 2019 hasta agosto de 2023. Al Departamento de Toxicología del Cinvestav-IPN Zacatenco, por el acceso a los equipos e instalaciones.



PARTICIPACIÓN DE LA MICROGLÍA EN LA NEUROTOXICIDAD DEL MN EN LA CORTEZA CEREBELAR

María Isabel Martínez Hernández¹, Luisa C Hernández-Kelly¹, Mónica A. Torres Ramos², Leonor Pérez Martínez³ y Arturo Ortega Soto¹

¹Departamento de Toxicología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Ciudad de México

²Unidad Periférica de Neurociencias, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México

³Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuernavaca, Morelos, México.

Las células de microglía son los inmunocitos residentes en el Sistema Nervioso Central, su principal función es monitorear el microambiente cerebral y mantener la homeostasis. La eliminación de sinapsis redundantes inmaduras y funcionales es esencial para la formación de la red cerebral funcional. El incremento o disminución de la función microglial, ya sea en la liberación de factores pro o antiinflamatorios, cambios en la capacidad fagocítica o inactividad durante periodos críticos del neurodesarrollo es determinante para la óptima formación de redes neuronales. La glía radial de Bergmann de cerebelo, al igual que la microglía de cerebelo también tiene un papel importante durante la migración las neuronas granulares y participa activamente en la regulación de las sinapsis glutamatérgicas fibra paralela-célula de Purkinje. Se ha observado que el cerebelo es un potencial blanco para la neurotoxicidad por metales, por ejemplo, el manganeso (Mn). Estudios *in vitro* han demostrado que las células de la glía de Bergmann se ven afectadas por la exposición aguda a Mn, lo que disminuye la captura de glucosa de forma dependiente de ERK1/2, además, se ha demostrado que la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR podría ser un mecanismo de toxicidad por exposición a Mn. Por lo tanto, el desarrollo de modelos *in vitro* adecuados es fundamental para el establecimiento de mecanismos celulares y moleculares de neurotoxicidad. Aquí describimos un protocolo para aislar y caracterizar la microglía cerebelosa de ratones posnatales. Utilizamos microglía cerebelosa para caracterizar el efecto de la exposición a Mn sobre la viabilidad celular y la fagocitosis. Los resultados obtenidos, nos indican que, el Mn no afecta la viabilidad celular de la microglía, pero, modifican su capacidad fagocítica. Estos resultados amplían el conocimiento de la toxicidad del Mn en el cerebelo y fortalecen la teoría de la gliotoxicidad como eje de los efectos neurotóxicos de este metal.



Toximpósio



LA QUINURENINA ATENÚA LA DESPOLARIZACIÓN MITOCONDRIAL Y LA MUERTE NEURONAL INDUCIDA POR LA EXPOSICIÓN A ROTENONA INDEPENDIENTEMENTE DE LA INDUCCIÓN DE PARKINA MEDIADA POR EL AHR EN CÉLULAS SH-SY5Y DIFERENCIADAS

María del Rosario García Aguilar^a , Guillermo Elizondo Azuela^b , Libia Vega Loyo^{a*}

^aDepartamento de Toxicología, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional Av. IPN 2508 07360 Ciudad de México 07360.

^bDepartamento de Biología Celular, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional Av. IPN 2508 07360 Ciudad de México 07360.

*Correspondencia: lvega@cinvestav.mx

La exposición al plaguicida rotenona está fuertemente asociada con el desarrollo de la enfermedad de Parkinson (EP) al inducir daño mitocondrial. Para proteger a las neuronas de este daño, se activa un mecanismo llamado mitofagia, en el cual la proteína parkina juega un papel importante en el proceso de degradación selectiva de las mitocondrias dañadas. Se ha demostrado que la sobreexpresión de parkina protege contra los efectos parkinsonianos, por lo que se considera un importante blanco terapéutico. Estudios recientes informaron que el receptor de hidrocarburos arilo (AHR), induce la expresión de parkina, y la quinurenina, un ligando del AHR, promueve la neuroprotección en trastornos degenerativos. Sin embargo, el mecanismo por el cual la quinurenina ejerce estos efectos no se comprende completamente. En nuestro estudio evaluamos si la sobreexpresión de parkina mediada por la activación de quinurenina-AHR promueve el proceso de mitofagia y reduce la neurotoxicidad inducida por la rotenona en células SH-SY5Y diferenciadas a neuronas dopaminérgicas. Se determinaron los niveles de parkina, la muerte celular, el potencial de membrana mitocondrial (PMM) y la autofagia. Los resultados mostraron que el pretratamiento con quinurenina indujo la expresión de parkina de manera dependiente del AHR e inhibió la apoptosis neuronal inducida por la rotenona, así como la pérdida del PMM, junto con una disminución de la autofagia. Sin embargo, los efectos neuroprotectores de la quinurenina fueron independientes del AHR, lo que sugiere que la inducción de parkina no está relacionada con este efecto. Por otra parte, el tratamiento con quinurenina inhibió los receptores AMPA y NMDA, descritos como mediadores de excitotoxicidad, un mecanismo probable de la neurotoxicidad por rotenona porque la inhibición química de los receptores AMPA y NMDA redujo las mitocondrias dañadas y la sobreactivación previa de los receptores con sus ligandos específicos bloqueó el efecto de la quinurenina en las neuronas.



CARACTERIZACIÓN DE LA VÍA D1R/PKA/CREB/ARC Y BDNF EN UN MODELO DE CÉLULAS DE SH-SY5Y CON FENOTIPO NEURONAL HUMANO

Omar Benjamin Rivera-Maya¹, Christian D. Ortiz-Robles², Luisa Clara Hernández-Kelly¹, Emma S. Calderón-Aranda¹.

¹Departamento de Toxicología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Ciudad de México, México, ²Unidad de Biomedicina, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México, Edo. México

Las funciones cognitivas son ejecutadas por la eficiencia de la transmisión sináptica en el Sistema Nervioso Central (SNC) a través de la participación de distintos neurotransmisores que modulan la síntesis de proteínas como el Factor Neurotrófico Derivado de Cerebro (BDNF) y la Proteína Asociada a Citoesqueleto Regulada por Actividad (Arc), ambas con roles esenciales en la plasticidad neuronal. La transcripción de éstos es regulada por el Factor de Transcripción de Unión a Elementos de Respuesta a cAMP (CREB) dependiente de la Proteína Cinasa dependiente de cAMP (PKA). La transcripción de Arc y BDNF es modulado por el receptor de dopamina tipo 1 (D1R) a través del eje molecular D1R/PKA/CREB. Considerando la relevancia de la dopamina y su vía de transducción y señalización intracelular en el desarrollo de las alteraciones cognitivas, y para evaluar el efecto de la neuroinflamación y factores externos asociados al desarrollo de estas alteraciones, es necesario contar con un modelo celular con fenotipo neuronal humano y que exprese este receptor. Por lo anterior, el objetivo de este trabajo es establecer y caracterizar un modelo celular en donde sea posible evaluar el efecto de diferentes factores sobre la vía de activación intracelular asociada a D1R (D1R/ PKA, CREB/ Arc y BDNF. Para ello se evaluaron por Western Blot, microscopía de contraste de fases y ELISA los niveles de las proteínas activas PKA y CREB y de las proteínas BDNF y Arc reguladas a través de la activación del D1R. Se utilizaron células de neuroblastoma humano SH-SY5Y no diferenciadas y células SH-SY5Y parcialmente diferenciadas a un fenotipo neuronal. La caracterización se realizó: 1) morfológicamente y por la expresión de sinapsina, 2) la inducción de la vía D1R/PKA/CREB por: a) la activación de PKA, b) la activación de CREB, 3) la expresión de proteína de BDNF y Arc, en cultivos de células estimuladas con un agonista específico del receptor D1R (SKF-38393). Hasta el momento, los resultados sugieren que tanto las células de neuroblastoma humano SH-SY5Y no diferenciadas y células SH-SY5Y parcialmente diferenciadas a un fenotipo neuronal, expresan DR1 y la vía de señalización intracelular asociada a este es funcional.

Agradecimientos

Desarrollado con el apoyo A1-S3291 de Conacyt).



Toximposio



PAPEL DEL RECEPTOR 24p3 EN LA NEFROTOXICIDAD TUBULAR DISTAL INDUCIDA POR CADMIO

Ana Karen Pantaleón-Gómez^a y Olivier Christophe Barbier^a

^aCentro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Departamento de Toxicología (CINVESTAV-IPN), Av. IPN No. 2508 Col., San Pedro Zacatenco, México CP 07360, México.

El cadmio (Cd) es un metal cuya exposición ocurre principalmente a través del consumo de tabaco y de la ingesta de agua y alimentos contaminados. Una vez dentro del organismo, el Cd forma complejos con la metalotioneína (CdMT) que a su vez se distribuyen hacia el riñón y se acumulan en el túbulo proximal (TP), sitio donde el Cd ejerce su toxicidad. A pesar de que el túbulo distal (TD) no ha sido descrito por su capacidad de reabsorción proteica, algunos estudios evidencian la reabsorción del complejo CdMT a través del receptor 24p3 (24p3R). Por lo anterior, es de nuestro interés evaluar los mecanismos de toxicidad ejercidos por el Cd en el TD y conocer el papel del 24p3R en la nefrotoxicidad tubular distal.

Para ello se realizaron 4 grupos empleando ratones macho C57BL/6J: Ctrl, Genta, Genta/CdMT-1 y Genta/CdMT-2 .

A nivel glomerular se cuantificaron tanto la nefrina como la creatinina plasmática y en ambos biomarcadores se observó una disminución en el grupo Genta/CdMT-2 con respecto al grupo Ctrl. Así mismo, se evaluó la expresión de calbindina D_{28K} y el cotransportador de sodio-cloro (NCC), ambos biomarcadores del TD, los cuales disminuyeron significativamente en los grupos Genta/CdMT-1 y Genta/CdMT-2 con respecto al grupo Ctrl.

En conclusión, los resultados sugieren que el grupo Genta/CdMT-1 es el apropiado para llevar a cabo la evaluación del daño distal inducido por el CdMT así como el papel que desempeña el 24p3R. Considerando que dicha dosis tiene efecto sobre el TD pero no muestra efectos sobre otros segmentos de la nefrona.



Toximposio



THE SODIUM-DEPENDENT GLUTAMATE TRANSPORT IN A HUMAN RETINA GLIA CELL LINE

Temitayo I. Subair, Luisa C. Hernández-Kelly, Arturo Ortega

Laboratorio de Neurotoxicología, Departamento de Toxicología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Av. IPN 2508, San Pedro Zacatenco, 07300 CDMX, México

Abstract

Environmental exposure to xenobiotics has been reported to alter retinal physiology both in young and adult populations with exposure to chemicals such as methylmercury and blue light imparting the retinal physiology and the visual process leading to diseases like myopia, age-related macular degeneration, and diabetic retinopathy. The retina is regarded as a glutamatergic machinery, as it involves the release of glutamate (Glu) for visual function. Glu is the main excitatory neurotransmitter in the CNS, exerts its actions through the activation of specific receptors and transporters, with the entire layer of the retina involved in glutamatergic signaling through the neuronal network of the retina. Glu is recycled in an uptake-release fashion mainly by the excitatory amino acid transporters 1 and 2 (EAAT1-2) and the Glu-cysteine exchanger (xCT).

Müller glial cells are the primary glial cells of the retina and participate in the uptake and recycling of Glu. However, an imbalance in Glu homeostasis is known to lead to an increase in its extracellular concentration causing neuronal death, a process known as excitotoxicity.

This study is aimed at evaluating Glu transporters under excitotoxic Glu concentrations, using the human retina Müller cell line Mio-M1. The results show that under excitotoxic Glu, a time and dose-dependent decrease in [³H] D-Aspartate uptake is observed while the MTT assay revealed no significant cell death associated to Glu exposure. GLAST/EAAT1 accounted for about 70% of Glu uptake while Glt-1/EAAT2 was around 24% in the retinal Müller cells. Subsequent results with the aid of pharmacological blockers and activators such as DHK and dbcAMP revealed that Glt-1/EAAT2 might not be involved in Glu turnover. These results favor the notion of the critical involvement of Müller cells in retinal physiology.

Acknowledgment

This work was by grants from Conacyt (255087 to TIS and 55287 to AO)



Toximposio



LA EXPOSICIÓN SUBCRÓNICA Y PREGESTACIONAL A DOSIS BAJAS DEL LARVICIDA ORGANOFOSFORADO TEMEFOS PUEDE GENERAR EFECTOS TÓXICOS A NIVEL UTERINO Y DURANTE EL DESARROLLO FETAL

¹Zamora-González. C., ¹Caro-Herbert. A., ¹Rojas-Prado. E., ¹García-Zepeda S., ²DVM SamMiranda-C., ¹HernándezOchoa I

¹Departamento de Toxicología. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (Cinvestav) del Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México.

²Unidad de Producción y Experimentación de Animales de Laboratorio (UPEAL) del Cinvestav.

El Temefos (Tem) es un larvicida organofosforado empleado en campañas de prevención de dengue, fiebre Chikunguya y Zika. Su uso es recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) debido a su baja toxicidad en mamíferos. Sin embargo, en estudios empleando dosis inferiores a las recomendadas por la OMS hemos encontrado efectos reprotóxicos, tales como la disminución en el número de folículos y la fragmentación de embriones. Por lo tanto, empleando ratones hembra CD-1 de 4 a 5 semanas de edad, expuestas oralmente a 0, 15 o 150 μg de Tem/kg/d durante 4 ciclos estrales, evaluamos algunos efectos tanto a nivel uterino previo a la gestación (día gestacional 0 (DG0) como en distintos puntos de esta. Los ratones del grupo DG0 únicamente recibieron el tratamiento de Tem, mientras que los ratones de los otros grupos, una vez finalizado el tratamiento, fueron aleatoriamente colocadas con machos para ser preñadas y eutanizadas al día 5 (DG5) o al día 17 (DG17) para evaluar los efectos en la implantación de blastocistos y el desarrollo fetal, respectivamente. En cortes de útero de los ratones del grupo DG0 determinamos que en el grupo expuesto a 150 μg de Tem/kg/d existe una mayor porción de células con ADN fragmentado, lo que significa que el Tem podría generar la apoptosis de células del tejido uterino. Por otro lado, en el grupo DG5 observamos una disminución del número de sitios de implantación de blastocistos. Finalmente, en los fetos del grupo DG17 observamos que la exposición pre gestacional al Tem genera una disminución en el peso fetal y placentario. Además, en los grupos expuestos se observó un aumento en las reabsorciones embrionarias y en fetos con restricción de crecimiento intrauterino, lo que nos permite sugerir que la exposición pregestacional a Tem podría generar efectos durante el desarrollo fetal.



Toximposio



ROLE OF ARYL HYDROCARBON RECEPTOR IN GLAST REGULATION

Janisse Silva-Parra¹, Cecilia Palafox-Gómez¹, Esther López-Bayghen¹, Libia Vega¹, Guillermo Elizondo², Jaqueline Loeza-Loeza¹, and, Arturo Ortega¹

¹Departamento de Toxicología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Apartado Postal 14-740, Ciudad de México 07360, México

²Departamento de Biología Celular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Apartado Postal 14-740, Ciudad de México 07360, México

Glutamate (Glu) is the main excitatory amino acid transmitter in the Central Nervous System (CNS) of mammals and exerts its actions through specific plasma membrane receptors. Overstimulation of these receptors results in cell death by a process known as excitotoxicity, which is the biochemical signature of neurodegenerative diseases. A family of sodium-dependent Glu transporters expressed in both neurons and glial cells, is responsible for the removal of Glu from the synaptic cleft, preventing the excitotoxic insult. Glial glutamate transporters carry out more than 90% of the brain Glu uptake activity. Within the cerebellum, GLAST is the major Glu transporter. The aryl hydrocarbon receptor (AHR) is a ligand-dependent transcription factor, that integrates environmental signals and is capable to regulate gene expression in a direct and an indirect manner. Taking into consideration that *chglast* is negatively regulated by NF- κ B transcription factor, which is activated by the dioxin TCDD, an agonist of the AHR, we explored here the effect of TCDD exposure in GLAST regulation.

Using as a model primary cultures of chick cerebellar Bergmann glia cells, we were able to show that the activation of the AHR leads to a time and dose-dependent decrease in GLAST activity. Accordingly, *chglast* mRNA levels are also downregulated upon TCDD exposure with the involvement of NF- κ B, favoring the notion of an aryl hydrocarbon receptor-mediated *chglast* transcriptional repression.

These results favor the notion of an environmental-dependent regulation of Glu removal in glial cells and strengthen the role of glial cells in the etiology of neurodegenerative disorders.

Acknowledgments

Conacyt 255087 and CF-2023-I-935 to AO



EXPOSICIÓN A MEZCLAS DE METALES Y SU ASOCIACIÓN CON LA FUNCIÓN RENAL EN ADOLESCENTES TLAXCALTECAS

Rojas-Lima E¹., Ortega Romero M²., Rubio Gutiérrez J.C¹., Medeiros, M²., Narváez Morales J¹. Barbier O¹.

¹Departamento de Toxicología, Centro de Investigaciones y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional

²Hospital Infantil de México Federico Gómez

Antecedentes: La exposición a múltiples metales podría contribuir al desarrollo de la Enfermedad Renal Crónica (ERC). Tlaxcala es una entidad con una alta incidencia de ERC en población joven sin factores de riesgo tradicionales, por lo que es pertinente estudiar sus posibles causas ambientales.

Objetivo: Asociar la exposición a mezclas de metales con marcadores de función renal en una población de adolescentes del estado de Tlaxcala.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal que incluyó 914 sujetos sanos. Se determinaron las concentraciones urinarias de metales: aluminio (Al), vanadio (V), manganeso (Mn), cobre (Cu), zinc (Zn), arsénico (As), selenio (Se), estroncio (Sr), molibdeno (Mo), estaño (Sn), plomo (Pb), litio (Li), níquel (Ni), yodo (I) y bario (Ba), por espectrometría de masas acoplada inductivamente en plasma (ICP-MS). A través de un análisis de componentes principales, se identificaron las mezclas de metales (MM) y se asociaron con los marcadores de función renal: Tasa de filtración glomerular (eGFR) y la razón albúmina/creatinina (RAC), mediante modelos de regresión lineal y logística ajustados por confusores.

Resultados: La mediana de eGFR fue de 103.7mL/min/1.73m², (p25-p75:92.04-121.52) y el 18% de sujetos presentaron RAC_{30-300 mg/g-creatinina}. Las MM que se asociaron con el log-eGFR fueron: [V,As, Se(-)]($\beta=0.013$; IC95%:0.001;0.025)], [Al, Sn($\beta=0.023$; IC95%:0.012;0.035)], [Mn($\beta=-0.016$; IC95%:-0.027;-0.004)]; y con RAC:[Cu, Pb, Ba(OR_{RAC30-300vs.<30mg/g-creatinina} =1.35, IC95%: 1.14;1.60)].

Conclusiones: El análisis de mezclas provee una aproximación de la exposición a múltiples contaminantes y sus posibles interacciones metabólicas. Los resultados de este trabajo sugieren que las MM se relacionaron con alteraciones en la eGFR y la presencia de proteinuria en adolescentes aparentemente sanos.

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (Conhacyt) que financió este estudio(Pronaii 321320).



RELACIÓN DE LA EXPOSICIÓN AMBIENTAL A ELEMENTOS POTENCIALMENTE TÓXICOS (EPTS) CON EL METABOLISMO ÓSEO EN UNA POBLACIÓN DE ADOLESCENTES (11-18 AÑOS) DE LA REGIÓN CENTRO DEL ESTADO DE TLAXCALA.

Juan Carlos Rubio-Gutiérrez^{1*}, Ángel Barrera-Hernández¹, Manolo Ortega-Romero^{1,2}, Juana Morales-Narvaez¹, Pablo Méndez-Hernández^{3,4}, Mara Medeiros^{2,5} y Olivier Barbier¹

¹Departamento de Toxicología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (Cinvestav), Ciudad de México, México.

²Unidad de Investigación y Diagnóstico en Nefrología y Metabolismo Mineral Óseo, Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), Ciudad de México, México.

³Departamento de Calidad y Educación en Salud, Secretaría de Salud de Tlaxcala, Tlaxcala, México.

⁴Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma de Tlaxcala. Tlaxcala, México.

⁵Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México, México.

Introducción: El metabolismo mineral y óseo juega un papel importante en el balance adecuado de la calidad del hueso durante el desarrollo y crecimiento óseo (infancia y adolescencia). Un desequilibrio en este proceso, puede desencadenar consecuencias graves, así como alteraciones a largo plazo. Las alteraciones óseas también muestran una relación con múltiples factores como la exposición a elementos potencialmente tóxicos (EPTs), los cuales son un conjunto de elementos que, dependiendo sus concentraciones, pueden generar efectos tóxicos. **Objetivo:** evaluar la relación entre la exposición ambiental a EPTs y las posibles alteraciones en los parámetros del metabolismo óseo en la población de estudio. **Metodología:** Se enrolaron a 411 adolescentes aparentemente sanos (11-18 años) de 3 municipios del estado de Tlaxcala. Se evaluaron los parámetros óseos mediante Ultrasonido Cuantitativo (QUS), la vitamina D en suero por inmunoensayo, las concentraciones urinarias de los elementos Al, V, Mn, Cu, Zn, As, Se, Sr, Mo, Cd, Sn, Hg, Pb, Li, Be, Ni, I, Ba por ICP-MS, el F- por potenciometría y los biomarcadores del metabolismo mineral y óseo FGF23, PTH, OC, OPG, OPN y RANKL por MagPix. **Resultados:** La mediana de la población de estudio fue de 14 años. El 63.08% presentaron peso normal, 24.45% sobrepeso y 12.47% obesidad. Los parámetros óseos (SOSR y T, Valor ZR y la Vitamina D) resultaron estadísticamente significativos comparados por sexo ($P < 0.05$). En el 55.6% se observó una deficiencia de vitamina D y el 40.40% tuvieron insuficiencia. Finalmente, elementos como el As, Ni, Pb y Li presentaron porcentajes elevados de concentraciones superiores al límite de referencia 67.91%, 38.80%, 37.81% y 9.70%, respectivamente. **Conclusiones:** Los EPTs se encuentran ampliamente distribuidos y con concentraciones elevadas en la orina de los adolescentes. Las concentraciones urinarias de los biomarcadores del metabolismo mineral y óseo generaron resultados interesantes los cuales requieren de una mayor interpretación, sin embargo, se observan deficiencias en parámetros óseos tales como, los valores Z de radio y tibia y en la vitamina D.

Toximpósio

"La toxicología frente a nuevos retos"

**Presentaciones
Carteles**





Toximposio



LA EXPOSICIÓN AL TEMEFOS OCASIONA EFECTOS SOBRE LA CAPACITACIÓN ESPERMÁTICA Y REACCIÓN ACROSOMAL EN UN MODELO DE RATA

Ailemys Curbelo Valiente, Gabriela Mishell Moreno Bustamente, María de Jesús Solís Heredia, Betzabet Quintanilla Vega

Departamento de Toxicología, CINVESTAV, Avenida Instituto Politécnico Nacional, 2508, 07360 Ciudad de México, México

La fertilización se da por el reconocimiento y fusión de los gametos en el tracto reproductivo femenino, donde los espermatozoides adquieren hipermotilidad, proceso conocido como capacitación y en el que se da la fosforilación de tirosinas (p-Tyr) de proteínas. La capacitación es necesaria para que se produzca la reacción acrosomal (RA) y el reconocimiento de los gametos. El temefos es un plaguicida OF muy utilizado en México, clasificado como ligeramente tóxico por la OMS, que ha mostrado disminuir la calidad espermática y tasa de fertilización *in vivo* y alterar la RA y capacitación en ensayos *in vitro*. El objetivo de este trabajo es evaluar el mecanismo del temefos para altera la capacidad de fertilización de los espermatozoides. Ratas Wistar macho se expusieron a 10 y 100 mg/Kg/d/5 d; la eutanasia se realizó un día post-tratamiento (dpt) y los espermatozoides se extrajeron de la cola del epidídimo-conducto deferente y la sangre al día 0, 3 y 5-dpt para determinar la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE). Solo la dosis de 100 mg/Kg/d/5 d inhibió la actividad de la AChE (76% a los 5-dpt). Resultados preliminares muestran que la exposición a ambas dosis no afectó la calidad espermática y no disminuyó significativamente la tasa de fertilización. La capacitación se estandarizó incubando a los espermatozoides en medio HTF suplementado con 4% de BSA/37 °C/5% CO₂/5 h. La p-Tyr como indicador de capacitación espermática mostró un aumento en los animales control, mientras que a la dosis de 100 mg/Kg/d/5 d se observó una disminución. Los resultados del ensayo de clortetraciclina muestran que la dosis



EVALUACIÓN DE LA GENOTOXICIDAD DEL ÁCIDO 6-PENTADECIL SALICÍLICO EN DIFERENTES TIPOS CELULARES

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

Departamento de Toxicología, CINVESTAV. Av. IPN 2508, Zacatenco, Ciudad de México, México C.P. 07360. Tel: +525557473800x5472. *lvega@cinvestav.mx

El cáncer es un problema de salud pública, la búsqueda de tratamientos eficaces es una prioridad. La quimioterapia recurre a la inducción de daño al ADN previendo una disminución en la proliferación celular, pero carece de selectividad entre células sanas y dañadas, acompañado de efectos secundarios. El extracto de *Amphipterygium adstringens* (cuachalalate) ha sido utilizado para controlar el cáncer de estómago. Los ácidos anacárdicos son sus principales metabolitos, siendo el ácido 6-pentadecil salicílico (6SA) el de mayor presencia. El 6SA tiene efectos antineoplásicos, inmunoregulatorios, mieloprotectores y selectividad entre células transformadas y normales. 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) e identificar la sensibilidad entre células de humano y ratón. Los tratamientos con 6SA (25, 50, 65, 75, 85 μM) disminuyeron la viabilidad en ambos tipos celulares a partir de las concentraciones más bajas, con una IC₅₀ de 33.60 y 58.97 μM , respectivamente. Se presenta una reducción significativa de la actividad mitocondrial a 65-85 μM en MCF-7 y a 85 μM para 4T1. Se evaluó el daño genético mediante el ensayo cometa con reto (H₂O₂), observándose un aumento significativo en el daño al ADN comparado con células sin tratamiento, sin embargo, este disminuyó con respecto al tiempo. El daño biológicamente relevante fue determinado con la frecuencia de micronúcleos. Las células 4T1 tuvieron menos daño en el ADN y menos frecuencia de MN en comparación con las células MCF-7, siendo más sensibles las células humanas al efecto genotóxico del 6SA. Lo anterior nos indica que el 6SA tiene un efecto genotóxico que se repara con el tiempo, y sugiere que el mecanismo de acción antineoplásica del 6SA sobre células transformadas no es por interacción propia con el ADN.

Agradecimientos

Laboratorio de Citogenética e Inmunotoxicología del Departamento de Toxicología del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, donde se realizó este trabajo. Al financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. Al apoyo económico del CONACyT a través de la beca de Maestría No. 801618.



Toximposio



PRE-CLINICAL TOXICITY OF THE 6-PENTADECYL SALICYLIC ACID (6SA), AND THE NANOPARTICLES SYSTEM USED TO DELIVER 6SA IN A MOUSE MODEL

Babatunde Oluwafemi Adetuyi¹, Elizabeth Estrada Muniz¹, Libia Vega Loyo¹, Margarita L. Alvarado-Noguez², Jaime Santoyo-Salazar²

¹Department of Toxicology, Centre for Research and Advance Studies of the National Polytechnic Institute, Mexico City, Mexico. Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, San Pedro Zacatenco, C.P. 07360, Gustavo A. Madero, Ciudad de México, Mexico

²Department of Physics, Centre for Research and Advance Studies of the National Polytechnic Institute, Mexico City, Mexico. Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, San Pedro Zacatenco, C.P. 07360, Gustavo A. Madero, Ciudad de México, Mexico.

The 6-pentadecyl salicylic acid (6SA) is the main anacardic acid obtained from the *Amphipterygium adstringens* tree's bark, used in the traditional medicine to treat various disease conditions. It confers cytoprotection against blood cell toxicity of classical antineoplastic agents and increases their antitumoural activity against breast cancer in animal models. However, there is no data regarding its toxic profile in animal models using the intravenous (iv) administration route. Hence, this research focused on the evaluation of the preclinical toxicity of 6SA and its nanoformulation.

A formulation of iron nanoparticles (NP), as a vehicle of 6SA, was produced by the coprecipitation method, and the resulting product was characterized. We evaluated the acute and subchronic toxicity of 6SA and the NP using BALB/c female mice of 6 – 8 weeks old. Animals were administered with NP in distilled water and 6SA in vehicle (DMSO, PBS and Tween 20; 2.0: 7.6: 0.4). We recorded the clinical changes and we evaluated the biochemical and hematological parameters at the end of the experiment.

NP were superparamagnetic and 12.5 nm in size. The LD₅₀ of 6SA was 1405 mg/kg. In the sub-chronic study, we observed no mortality, but a significant decrease ($p < 0.05$) in weight gain. There was a significant decrease in the basophil and monocyte counts in the treated animals, but no significant change in the lymphocyte, neutrophil and eosinophil counts when compared to the control. We also observed a significant decrease in glucose concentration in the treated animals, but no significant change in alanine amino transferase, urea, total protein and albumin, when compared to the control.

Acknowledgements

MSc Rosario Garcia, David Hernandez, Daniela Perez and Conacyt grant 21067.



Toximposio



GLUTAMATE-DEPENDENT DYNAMIC DNA METHYLATION IN MÜLLER CELLS: SIGNALING MECHANISMS AND INVOLVEMENT IN EXCITOTOXICITY

Oyetayo Bolaji, Hernández-Kelly Luisa, Ortega Arturo

Department of Toxicology, Centre for Research and Advance Studies of the National Polytechnic Institute, Mexico City, Mexico. Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, San Pedro Zacatenco, C.P. 07360, Gustavo A. Madero, Ciudad de México, Mexico

Glutamate is the primary excitatory neurotransmitter in the retinal network. A rapid removal of glutamate from the synaptic cleft is critical in this system for keeping extracellular glutamate concentrations below neurotoxic levels. Müller glial cells play an important role in retinal ganglion cells' protection through the uptake of glutamate. Glutamate transporters' expression is tightly regulated by glutamate at different levels for short and long periods. Transcriptional regulation is involved with the long-term response. Studies from our lab and many others have shown that this process is mediated by the activation of the AMPA subtype of glutamate receptors through a Ca²⁺/diacylglycerol-dependent Protein Kinase C/Ying Yang 1 signaling pathway. More recently, our group demonstrated a glutamate-mediated increase in 5-methylcytosine and a modulation in the expression and uptake activity of excitatory amino acid transporters 1 and 2 in primary cultures of chick cerebellar Bergmann glia cells and human-retinal Müller glia cell line under hypomethylating conditions. Using the well-established model of the human-retinal Müller glia cell line (MIO-M1), we explored the signaling cascades involved in Glu-mediated changes in 5- methylcytosine content in this contribution. The involvement of activation of Glu receptor AMPA and NMDA subtype was evident as described earlier in previous reports from the laboratory.



Toximposio



ALTERACIONES EN LA FOLICULOGÉNESIS Y VIABILIDAD DEL OVOCITO POR LA EXPOSICIÓN AL PLAGUICIDA TEMEFOS

Caro-Herbert Andrea Lizette, García-Zepeda Sihomara Patricia, Zamora-González Cristian, Rojas-Prado Eduardo, Hernández-Ochoa Isabel

Departamento de Toxicología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

El riesgo reproductivo que representa la exposición constante a plaguicidas es de vital importancia para la salud pública. El temefos [o, o, o, o'-tetrametil-o, o'-tio-di-p-fenileno], uno de los principales plaguicidas organofosforados destinados para el control de vectores transmisores de enfermedades, causa efectos citotóxicos, genotóxicos, teratogénicos y reproductivos. Particularmente, se ha descrito la inhibición en el crecimiento de los folículos antrales ováricos, disminución en la ovulación, alteración de los niveles hormonales y la fragmentación de blastómeros en distintos modelos biológicos. En el folículo ovárico existe una constante comunicación entre el ovocito y las células que lo rodean, que es importante para la maduración del ovocito, la fertilización y el desarrollo embrionario. En el presente trabajo planteamos como objetivo evaluar el efecto del temefos sobre la foliculogénesis, la viabilidad del ovocito, así como el estado de la comunicación en los complejos ovocito-células del cúmulo. Por lo que, ratones hembra CD-1 de edad reproductiva se expusieron a 15 y 150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de temefos durante cuatro ciclos estrales. Al finalizar la exposición se obtuvieron los ovarios y se realizaron cortes histológicos para el conteo de las distintas poblaciones de folículos. Adicionalmente, se aislaron los complejos ovocito-células del cúmulo para evaluar el estado de las uniones gap que comunican estos complejos. Los resultados muestran un aumento de 73.7% en el número de folículos antrales en el ovario y una disminución de 74.9% en la intensidad de fluorescencia en los ovocitos, lo que indica que la exposición a 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de temefos durante cuatro ciclos estrales altera la foliculogénesis y causa la inhibición en la comunicación de los complejos ovocito-células del cúmulo. Esto sugiere que el temefos causa efectos nocivos a nivel reproductivo y pone en riesgo la maduración del ovocito y su capacidad fértil, por lo que se requieren estudios adicionales para establecer su toxicidad.



Toximpósio



MACRÓFAGOS THP-1 MODIFICAN RESPUESTA DE CÉLULAS A549 EXPUESTAS A UN EXTRACTO DE HUMO DE MARIHUANA

Daniel Ortiz-Ramírez¹, Gamaliel Aztatzi-Aguilar², Irais Poblete-Naredo¹ y Arnulfo Albores¹

Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Departamento de Toxicología, Laboratorio de Metabolismo de Xenobióticos¹, Laboratorio de Toxicología de Contaminantes Atmosféricos y Estrés Oxidativo²

Las interleucinas (ILs) son inmunomoduladores que participan en la regulación de la inflamación, pudiendo originar efectos pro- o antiinflamatorios en los tejidos dependiendo de su perfil de secreción. La inhalación de humo de marihuana (HM) es la forma más común de consumo de drogas y puede causar una sintomatología de inflamación pulmonar, pero no se sabe cómo afecta la secreción de ILs en la región alveolar. En este estudio, se utilizó un extracto de HM (EHM) obtenido siguiendo los lineamientos establecidos por la ISO 3308:2012, para analizar su efecto en células pulmonares en cultivo a concentraciones toxicológicamente relevantes. Se emplearon dos modelos celulares, uno de monocultivo con células A549 y otro con células A549 y macrófagos THP-1 en co-cultivo, ya que se considera que este último puede representar mejor las interacciones de los xenobióticos en el sistema respiratorio. Se evaluó la viabilidad celular mediante MTT y cristal violeta, los niveles de ILs secretadas (tanto antiinflamatorias como proinflamatorias) con la tecnología Luminex® y la actividad de enzimas inflamatorias con ensayos colorimétricos. Los resultados mostraron que el EHM no afectó la viabilidad celular en el co-cultivo y que modificó la secreción de interleucinas, sugiriendo un posible efecto antiinflamatorio al aumentar las interleucinas IL-1ra e IL-10, un efecto contrario al observado en el monocultivo después de la exposición. Además, se observó una mayor actividad de arginasa (enzima antiinflamatoria) y una reducción en la actividad de mieloperoxidasa (enzima proinflamatoria) en el co-cultivo. Estos hallazgos sugieren un posible efecto protector de los macrófagos THP-1 para A549 durante la exposición al EHM usado en este estudio. Es recomendable analizar el posible mecanismo protector de las células THP-1 observado y la exposición directa a HM en estos modelos experimentales.



Toximposio



DESREGULACIÓN DE LOS SISTEMAS CEREBRALES DEL ESTRÉS DURANTE LA ABSTINENCIA TRAS LA EXPOSICIÓN REPETIDA A TOLUENO

Hernández-Ayala Nadiecha¹, Soberanes-Chávez Paulina², Cruz Silvia L¹.

¹Departamento de Farmacobiología, Cinvestav, Unidad Sede Sur, Ciudad de México.

²Laboratorio de Neurofisiología Molecular, Departamento de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Ciudad de México

El tolueno es la droga inhalable más utilizada en México y el cese de su consumo repetido causa el síndrome de abstinencia. Este síndrome favorece recaídas de consumo debido al estado emocional negativo ocasionado por la desregulación de los sistemas de respuesta al estrés. Este sistema está formado por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y la amígdala extendida conformada por la amígdala central (CeA) y el lecho del núcleo de la estría terminal (BNST). Se ha descrito que las hembras son más propensas a recaer con respecto a los machos. El objetivo de este trabajo fue determinar las diferencias sexuales en los sistemas de respuesta al estrés, a través del análisis del HHA y el ARNm del factor liberador de corticotropina (CRF) en la amígdala extendida durante la abstinencia a tolueno. Se utilizaron ratas Wistar hembras y machos expuestas a tolueno (8000 ppm, 30 min, 2x/día/4 semanas) o a aire. A las 24 h de abstinencia se evaluaron: la conducta tipo ansiedad, peso de las glándulas suprarrenales, niveles séricos de corticosterona (CORT) y ARNm de CRF en el núcleo paraventricular hipotalámico (PVN), así como de la CeA y el BNST. Durante la abstinencia a tolueno aumentó la conducta tipo ansiedad en hembras y machos. También incrementaron los niveles de CORT y ARNm de CRF en la CeA y en el BNST en las hembras durante la fase de proestro. Se encontraron diferencias basales en el peso de las glándulas suprarrenales y en la conducta tipo ansiedad en las hembras al compararlas con los machos. No se observaron diferencias sexuales producto de la exposición repetida a tolueno. Nuestros resultados sugieren que el tolueno podría producir un síndrome de abstinencia en ratas hembra y machos como consecuencia de la desregulación del sistema de la amígdala extendida, pero no del eje HHA.



Toximposio



EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES MITOCONDRIALES EN RATAS GESTANTES EXPUESTAS A FLUORURO EN TEJIDO RENAL

Iliana A. Tostado Fernández^a, Sabino A. Ávila Rojas^a, Esaú Montañez Rodríguez^a, Juan C. León Contreras^b y Olivier C. Barbier^a

^aDepartamento de Toxicología, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN (CINVESTAV-IPN), CDMX 07360, México

^bInstituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, CDMX 14080, México

El fluoruro es una sustancia tóxica común en el medio ambiente que puede tener efectos negativos en la salud, como fluorosis dental y esquelética, alteraciones endocrinas, del sistema inmunitario, y daño hepático y renal.

Durante el embarazo, se producen cambios fisiológicos importantes para suministrar nutrientes esenciales al feto. En el riñón, estos cambios incluyen un aumento en tamaño y en la tasa de filtración glomerular. Por lo tanto, este estudio tiene como objetivo evaluar el daño renal en ratas gestantes expuestas al fluoruro.

El análisis histopatológico de los tejidos renales reveló un mayor número de glomérulos constreñidos en los grupos de ratas gestantes en comparación con los no gestantes, y se observaron depósitos hialinos en los túbulos proximales en el grupo expuesto a una alta dosis de fluoruro durante el embarazo. También se encontró una presencia moderada de infiltrado celular en los tejidos del grupo no gestante expuesto a una alta dosis de fluoruro, y una mayor infiltración en los grupos de ratas gestantes expuestas al fluoruro.

En términos de función renal, se evaluaron los niveles de creatinina en plasma, se encontró una disminución significativa en los niveles de creatinina en las ratas gestantes en comparación con el grupo de control y los grupos expuestos que no estaban gestando. Además, mediante la técnica de Western-blot, se analizaron biomarcadores de daño renal, como Calbindina D28k, y se observó un aumento significativo en el grupo de ratas gestantes expuestas a una dosis moderada de fluoruro en comparación con los grupos de control gestantes y no gestantes.

Al evaluar la actividad enzimática total de SOD, se observó una disminución significativa en los grupos expuestos al fluoruro en comparación con el grupo de control gestante. Esto también se mantuvo al evaluar la actividad específica de SOD2, y se encontró una disminución adicional en el grupo de ratas gestantes expuestas a una alta dosis de fluoruro en comparación con su grupo de control.



Toximposio



EVALUACIÓN DE LA HEPATOTOXICIDAD DEL TEMEFOS EN RATAS MACHO ADULTAS

Pérez-Pérez, Lilian Alejandra,¹ Uribe-Ramírez, Marisela, López-González, Ma. de Lourdes,¹ Muriel-De la Torre, Pablo², Laura Dayana Buendía-Montaño² y Sierra-Santoyo, Adolfo¹

¹Departamento de Toxicología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Cd. México

²Departamento de Farmacología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Cd. México

El Temefos es un plaguicida organofosforado utilizado para combatir mosquitos transmisores de enfermedades como el dengue, el Zika y el chikungunya. Durante las campañas de abatización, el temefos es añadido en depósitos de agua a concentraciones que no superen 1 mg/L. El temefos se absorbe rápidamente y casi en su totalidad, se acumula en tejido adiposo y se metaboliza ampliamente a por lo menos a 18 metabolitos intermediarios con diferente potencial toxicológico. Actualmente se ha mostrado que el temefos afecta la función hepática. El objetivo de este estudio fue evaluar la hepatotoxicidad del temefos en la rata macho adulta. Se expusieron a ratas Wistar macho adulto a temefos emulsificado en solución salina a las dosis de 1, 10 y 100 mg/kg/d por 5 días por vía oral. A las 24 h después de la última administración los animales se eutanizaron por asfixia con CO₂, posteriormente se les extrajo el hígado y la sangre por punción cardiaca para la obtención de suero. La exposición a temefos produjo un aumento de las actividades enzimáticas de la AST, ALT y LDH a la dosis de 100 mg/kg/d en el suero. También aumentó la concentración sérica de los triglicéridos y los lípidos totales a la dosis de 10 mg/kg/d, la de los lípidos de baja densidad a las dosis de 10 y 100 mg/kg/d y la de colesterol y los lípidos de alta densidad, así como de las bilirrubinas totales a la dosis de 100 mg/kg/d. Los niveles de la proteína del LXR- α no se afectaron a ninguna de las dosis, pero los del PPAR- α si disminuyeron a la dosis de 100 mg/kg/d. Las concentraciones hepáticas del GSH y GSSG no se afectaron a ninguna de las dosis, pero si la tasa GSH/GSSG y la de MDA a la dosis de 100 mg/kg/d. El análisis de los niveles de lípidos hepáticos indicó un aumento significativo a las 3 dosis de temefos probadas. Los resultados obtenidos hasta ahora indican que el temefos genera un daño hepático y afecta su función, alterando principalmente el balance lipídico.



Toximposio



EFFECTOS DE LAS NANOPARTÍCULAS METÁLICAS EN LA PLACENTA Y EN EL DESARROLLO EMBRIONARIO/FETAL

Marijose González-De los Santos, Isabel Hernández-Ochoa

Departamento de Toxicología, CINVESTAV, Avenida Instituto Politécnico Nacional, 2508, 07360 Ciudad de México, México

Las nanopartículas (NPs) metálicas (partículas menores a 100 nm) se utilizan en una gran variedad de productos que forman parte de nuestra vida diaria, ya que se han introducido en el mercado a través de diferentes productos como alimentos, ropa, cosméticos, electrodomésticos y tratamiento de aguas residuales, entre otros. Productos de los cuales, mujeres en edad reproductiva y embarazadas se encuentran expuestas diariamente. La exposición diaria a NPs preocupa debido al probable efecto negativo en el desarrollo. Sin embargo, la información disponible de los efectos de las NPs metálicas en el desarrollo no se ha recopilado de manera amplia. Se realizó una revisión narrativa que aporta información sobre la transferencia de doce NPs metálicas en tejido placentario, efectos en la placenta y en el embrión/feto. Los efectos de las NPs dependen de sus características fisicoquímicas, como el tamaño de partícula, modificación de la superficie y la solubilidad. Se documenta que las NPs metálicas generan más daño al embrión/feto cuando las exposiciones son realizadas en periodos tempranos del embarazo, afectando indirectamente al producto a través de una disfunción de la barrera placentaria. También se documenta que las NPs modifican la integridad anatómica de la barrera placentaria, reduciendo el área funcional e impactando negativamente en el tamaño y peso fetal, e incrementando las reabsorciones fetales. La disfunción placentaria generada por la exposición a NPs metálicas se relaciona con la disminución en la invasión y migración de las células extravelosas invasivas mediada por autofagia, disminuyendo la capacidad de remodelar las arterias espirales uterinas, reduciendo la cantidad de sangre, así como el oxígeno y demás nutrientes que pueden llegar al producto y sostener el rápido crecimiento fetal. En conclusión, las NP metálicas generan daño en el desarrollo, pero los mecanismos moleculares de toxicidad no se han establecido completamente.



Toximposio



ALTERACIÓN DEL DESARROLLO DEL EMBRIÓN POR LA FERTILIZACIÓN CON ESPERMATOZOIDES DE RATAS EXPUESTAS AL PLAGUICIDA TEMEFOS

Gabriela Moreno-Bustamante, Ailemys Curbelo-Valiente, María de Jesús Solís-Heredia, Betzabet Quintanilla-Vega

Departamento de Toxicología, CINVESTAV, Avenida Instituto Politécnico Nacional, 2508, 07360 Ciudad de México, México

La aplicación del larvicida organofosforado temefos a los contenedores de almacenamiento de agua es uno de los métodos más utilizados para la prevención de enfermedades transmitidas por vectores. Se han reportado efectos adversos por la exposición al temefos, entre ellos, disminución en la motilidad y viabilidad espermáticas y en la tasa de fertilización, así como alteraciones en el desarrollo embrionario por exposición *in vivo* e *in vitro* al larvicida. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la exposición a dosis bajas de temefos en ratas macho sobre el desarrollo temprano del embrión. Se administraron dos dosis de temefos, 10 y 100 mg/Kg/día (esta última es la LOAEL establecida por la OMS) administrado por sonda gástrica durante 5 días. Se colectaron los espermatozoides de la cola del epidídimo-conducto deferente un día post tratamiento (dpt) y se colectó sangre para determinar la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) como biomarcador de exposición y toxicidad a los 0, 3 y 5-dpt. La AChE no se inhibió a la dosis de 10 mg/Kg/día, mientras que presentó una disminución de 76% en el grupo de 100 mg/Kg/día. Los parámetros de calidad espermática, estructura de la cromatina espermática y tasa de fertilización no mostraron diferencia significativa en ambas dosis. Sin embargo, la evaluación del desarrollo embrionario resaltó que en el grupo de 100 mg/Kg/día no hubo progresión a embriones de 12-16 células, presentó 1.6 veces más embriones en el estadio de 2-4 células comparado con el grupo control y los embriones mostraron calidad embrionaria media (83%) y baja (17%). La evaluación del citoesqueleto de actina e integridad de la cromatina no mostraron diferencias significativas en ambas dosis. Los resultados generados sugieren que la exposición a la LOAEL de temefos propuesta por la OMS en ratas macho disminuye la calidad y desarrollo embrionarios, lo que puede comprometer la reproducción humana.



Toximpósio



EFFECTO CITOTÓXICO DEL ÁCIDO ANACÁRDICO 6-PENTADECIL SALICÍLICO EN CÉLULAS DE CÁNCER DE COLON HCT-116 Y RKO

Netro-Quezada E.², Estrada-Muñiz E.¹, Rodríguez-Sosa M.², Vega-Loyo L.¹

¹Departamento de Toxicología, CINVESTAV, Ciudad de México

²Unidad de investigación en Biomedicina, UNAM, Tlalnepantla

Resumen

El cáncer de colon (CC) es la tercera neoplasia más frecuente en el mundo. El tratamiento de elección contra el CC es la quimioterapia con 5-fluorouracilo y/o Oxaliplatino, sin embargo, presentan efectos secundarios como mielosupresión y leucopenia. El ácido anacárdico 6-pentadecil salicílico (6SA), ha demostrado efectos antineoplásicos en modelos *in vivo* de cáncer de mama sin presentar efectos secundarios, asimismo, se ha reportado citotoxicidad en líneas celulares de cáncer de mama, próstata, pulmón, entre otro, a pesar de tener baja solubilidad en vehículos convencionales. Dado el uso en la medicina tradicional del 6SA proveniente de la corteza del Cuachalalate, contra cáncer y úlcera gástricos, planteamos investigar la citotoxicidad del 6SA en las líneas celulares de cáncer de colon HCT-116 y RKO, utilizando dos vehículos: 6SA en DMSO (6SA) y 6SA en nano gotas de Aceite de olivo (NDROP-6SA). Para evaluar el efecto citotóxico se determinó la IC_{50} por medio de los ensayos de viabilidad MTT y Rojo neutro. En ambos ensayos las células RKO presentaron una IC_{50} menor que las células HCT-116 en los dos vehículos, por otra parte, el 6SA presentó una IC_{50} menor que NDROP-6SA en ambas líneas celulares, sin embargo, no presentó diferencias significativas, por lo anterior se concluye que las células RKO son más sensibles al 6SA que las HCT-116 y la formulación de NDROP-6SA no modifica la citotoxicidad del 6SA.

Agradecimientos

Consejo Nacional de Humanidades Ciencias y Tecnologías.

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

Universidad Nacional Autónoma de México.

Departamento de Toxicología, CINVESTAV.

Unidad de investigación en Biomedicina, UNAM.



Toximposio



LA EXPOSICIÓN PRENATAL A MEZCLA DE METALES/METALOIDES DISMINUYE LA CAPACIDAD DE REPARACIÓN DEL ADN EN RECIÉN NACIDOS DE LA ZONA METROPOLITANA DEL VALLE DE MÉXICO

Marvin Paz-Sabillón¹, Nereida Montes-Castro², Luz M. del Razo¹, Luisa Torres-Sánchez³, Betzabet Quintanilla-Vega¹

¹Departamento de Toxicología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del I.P.N. (CINVESTAV). Ciudad de México, México.

²Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Occidente (UAdeO), Unidad Regional Culiacán. Sinaloa, México.

³Instituto Nacional de Salud Pública (INSP). Cuernavaca, México.

La Zona Metropolitana del Valle de México (ZMVM) es una de las urbes más contaminadas del país. Los metales/metaloideos son considerados uno de los contaminantes de mayor preocupación por los efectos adversos que provocan a la salud. Pueden cruzar la barrera placentaria y afectar el desarrollo embrionario provocando efectos adversos a corto y largo plazo, por lo que es importante contar con biomarcadores de riesgo en recién nacidos, como la capacidad de reparación del ADN (CRA) que indica una inestabilidad genómica. El objetivo de este trabajo fue evaluar la asociación entre la exposición prenatal a mezcla de metales esenciales y potencialmente tóxicos en recién nacidos de la ZMVM y la CRA. En 125 muestras de sangre del cordón umbilical se determinó la CRA por el ensayo cometa con reto y se cuantificaron 12 elementos esenciales y potencialmente tóxicos por ICP-MS. Con el análisis de componentes principales se identificaron tres mezclas de metales/metaloideos, clasificando las concentraciones de cada metal en terciles. Adicionalmente, se realizó un análisis estratificado por sexo. El 46% de los participantes presentó una CRA nula. Solamente la mezcla 1 caracterizada por As, Cs, Cu, Se y Zn se asoció con la CRA; aquellos recién nacidos que estuvieron dentro de la categoría alta ($0.04 \pm 2.43 \%$; $p = 0.05$) y media ($-1.33 \pm 2.44 \%$; $p = 0.02$) presentaron una CRA menor, comparado con los de la categoría baja. El análisis estratificado por sexo sugiere que los niños son más susceptibles. Los resultados de este estudio resaltan que la mezcla 1 (As, Cs, Cu, Se y Zn) disminuyó la CRA en los recién nacidos, efecto probablemente atribuible al As por el rango amplio de concentración que presentó, lo cual concuerda con su carcinogenicidad. En resumen, los recién nacidos de la ZMVM podrían estar predispuestos a desarrollar enfermedades en la vida adulta.

Agradecimientos

Al Conahcyt por el donativo otorgado a BQV (#233710) y por la beca otorgada a MPS (#807616). Al técnico Ángel Barrera Hernández por su apoyo en la cuantificación de los metales y al M. en C. Jesús Gibran Hernández Pérez por la orientación en los análisis estadísticos.



Toximpósio



EFFECTO DE LA EXPOSICIÓN REPETIDA A TEMEFOS SOBRE EL METABOLOMA EN RATAS ADULTAS

Paul Pascual Alcalá-González,¹ Ma. de Lourdes López-González,¹ Teresa Marisela Uribe-Ramírez,¹ José Juan Ordaz-Ortiz² y Adolfo Sierra-Santoyo¹

¹Departamento de Toxicología, CINEVESTAV-IPN, Avenida Instituto Politécnico Nacional 2508, CP 07360, Ciudad de México, México.

²Laboratorio de Metabolómica y Espectrometría de Masas. LANGEBIO-UGA, CINEVESTAV-IPN, Libramiento Norte León Km 9.6, CP 36821, Irapuato, Gto., México.

El temefos es un plaguicida organofosforado que se usa para controlar las larvas de los mosquitos transmisores del dengue, Zika y chicongunya en el agua potable en una concentración que no exceda 1 ppm. En la rata, el temefos se metaboliza a por lo menos 18 metabolitos, entre los que se incluyen derivados oxones, dioxones, sulfóxidos y sulfonas, todos ellos con diferente potencial toxicológico. En la actualidad no existen reportes si el temefos afecta el metaboloma de cualquier especie. El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de la exposición repetida a temefos a diferentes dosis sobre el metaboloma en ratas macho adultas. Para ello se expusieron ratas Wistar macho adultas a las dosis de 1, 10 y 100 mg/kg/d por 5 días. A las 24 después de la última exposición las ratas fueron eutanizadas y se les extrajo la sangre por punción cardiaca la cual se procesó para obtener el suero. Los metabolitos del suero se extrajeron con metanol y acetonitrilo fríos. El análisis de los metabolitos para caracterizar el perfil metabólico de los extractos se realizó por UPLC-QTOF MS. Se detectaron 233 metabolitos por ionización positiva, 5 de los cuales mostraron diferencias significativas (nitendisina E, Nicotina, Piridoxal, y N-Metilfenetilamina) y 48 metabolitos por ionización negativa, de los cuales solo uno fue diferente (Piperidina). En el análisis metabolómico en MetaboAnalyst apareció el 1-Metilnicotinamida disminuido a la dosis de 10 mg/kg y la piperidina disminuida a la de 100 mg/kg. Estos resultados sugieren que la exposición repetida a las dosis de 10 y 100 mg/kg/d de temefos durante 5 días puede afectar las rutas metabólicas de la vitamina B6, el NAD, aminoácidos y neurotransmisores, así como el metabolismo de xenobióticos.



Toximposio



FLAVONOIDES DERIVADOS DE UN PROPÓLEO MEXICANO CON POTENCIAL ACTIVIDAD GASTROPROTECTORA

Porfirio Alonso Ruiz-Hurtado¹, Leticia Garduño-Siciliano¹, María Margarita Canales-Martínez², Marco Aurelio Rodríguez-Monroy².

¹Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN, Departamento de Farmacia, Av. Wilfrido Massieu s/n, Zacatenco, 07738, Gustavo A. Madero, CDMX.

²Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM, Avenida de los Barrios No. 1, Colonia Los Reyes Iztacala, 54090, Tlalnepantla, Estado de México. alonsoruiz55@gmail.com.

El propóleo es un producto natural que posee diversas actividades biológicas que se relacionan a los flavonoides que contiene¹. La úlcera gástrica tiene una incidencia que afecta a la mitad de la población mundial². El objetivo del presente estudio fue determinar el potencial gastroprotector de un propóleo mexicano y determinar los principales flavonoides que lo constituyen. Se obtuvo el extracto etanólico de un propóleo mexicano. Se determinó su capacidad antioxidante, se analizó mediante HPLC-DAD y HPLC-MS. Se determinó su toxicidad aguda y potencial gastroprotector mediante un modelo de úlcera gástrica con indometacina para evaluar el índice de daño ulcerativo, daño histológico y contenido de moco gástrico mediante tinción con HyE y PAS. En homogeneizados gástricos se determinaron niveles de enzimas antioxidantes, peroxidación lipídica y prostaglandina; se evaluaron los niveles de algunos marcadores proinflamatorios.

El propóleo mostró una CA_{50} de 41.55 $\mu\text{g/mL}$; 860 mg de eAG/g y 49.58 mg de eQ/g de fenoles y flavonoides totales, por lo que cumple con la NOM-003-SAG/GAN-2017. Se identificaron los principales flavonoides que componen el propóleo mexicano, los cuales representan el 24.41% de su composición química. El propóleo tuvo baja toxicidad aguda y tuvo actividades gastroprotectoras al disminuir el daño ulcerativo; además, aumentó los niveles de moco gástrico, al igual que la actividad de las enzimas antioxidantes SOD y GPx; en contraste, disminuyó la peroxidación lipídica y los niveles de los marcadores proinflamatorios evaluados; lo que se relaciona directamente con la capacidad del extracto de aumentar los niveles de PGE_2 . Por lo tanto, el propóleo mexicano posee una potencial actividad gastroprotectora, la cual se relaciona con los flavonoides que lo componen.

Agradecimientos

UNAM PAPIIT **IN210918**, **IN205020**; SIP-IPN **20195823**, **20231891**, **20231600**, **20232041**; CONACyT (**587525**).

Referencias:

1. Sforcin JM, Bankova V. *Journal of ethnopharmacology* **2011**, 133(2):253-260.
2. Abdel-Raheem IT. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. **2010**, 107(3):742-



Toximposio



LA INTOXICACIÓN CRÓNICA POR DISOLVENTES ORGÁNICOS: LA IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO OPORTUNO

Dr. Victor Hugo Serrano Pérez

Medico Especialista en Medicina del Trabajo, Cancún, Quintana Roo. Tel. 5591990196.

victor29df@gmail.com

La intoxicación por disolventes orgánicos (IDO) es un problema diagnóstico complejo por su sintomatología múltiple, confusa y mal diagnosticada. La ausencia de medidas de prevención, la falta de conocimiento de los médicos especialistas y familiares dan un panorama sombrío al problema ya que un diagnóstico tardío es sinónimo de secuelas que deterioran la calidad de vida del trabajador.

Femenina de 56 años costurera en hotel, antigüedad 15 años, hipertensa de 1 año de evolución. Inició su padecimiento hace 2 años con cefalea universal punzante, exacerbada al final de la jornada laboral, plenitud óptica bilateral, acufenos de tono agudo intermitente, cedían con el sueño, mareo, labilidad emocional. Inició tratamiento por climaterio, sin mejoría, evolucionó en 6 meses con dismnesia, discalculia e hipoacusia, fue enviada a pensión por depresión. E.F Talla 1.64, Peso 68.5, T.A 100/80, femenina, orientada, ideas de desesperanza, ansiosa, labilidad emocional, dismnesia, discalculia, afecto plano. Examen Bender con colapso, desorganización, asimetría, redondeles primitivos, angulación, separación, reforzamiento, magnificación, temblor y distorsión. Narinas permeables, hipertrofia turbinal posterior, mucosa hiperémica, otoscopía normal

DISCUSION: Se canalizó a psiquiatría con Dx de Trastorno Orgánico Cerebral mismo que fue confirmado, inició tratamiento con Citalopram persistiendo con ansiedad, actualmente con bradipsiquia, irritabilidad y atención disminuida. Audiometría con caída bilateral a 3000Hz sin recuperación. La investigación de exposición a factores de riesgo indicó que dos años atrás la paciente fue reubicada al sótano donde compartía estación de trabajo con tapicero y ebanista del hotel, sin equipo de protección y sin bardas perimetrales. El tóxico encontrado corresponde a pegamentos para madera: ciclohexano y metiletilcetona.

Es importante capacitar al médico familiar y especialista en intoxicaciones crónicas en el medio laboral, ya que la mayoría se confunden con padecimientos comunes. El examen de Bender es una herramienta útil de tamizaje de los pacientes con deterioro cognitivo de origen tóxico.



Toximposio



EFFECTOS REPRODUCTIVOS MASCULINO Y FEMENINO EN RATONES F1 POR EXPOSICIÓN INTRAUTERINA A CLORPIRIFOS

¹Rojas-Prado E., ¹Zamora-González C., ¹García-Zepeda S., ¹Solis-Heredia M.J., ¹Caro-Herbert A.,
²Leyva-Muñoz R., ¹Quintanilla-Vega B., ¹Hernández-Ochoa I.

¹Departamento de Toxicología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN (Cinvestav), Ciudad de México.

²UPEAL, Cinvestav-IPN, Ciudad de México.

El clorpirifos (CPF) es un insecticida organofosforado (OF), clasificado como moderadamente tóxico que se usa ampliamente en países en desarrollo. El CPF se ha relacionado con efectos reproductivos como la reducción del peso testicular y número de espermatozoides, reducción del peso ovárico, interrupción del ciclo estral e infertilidad. Existe poca información sobre los efectos del CPF en la progenie. Este estudio evaluó los efectos reproductivos ocasionados por la exposición intrauterina a CPF (5 mg/kg/día) en ratones hembra y macho CD1 (F1). Se expusieron ratones hembra (F0; 6-7 semanas de edad) del día gestacional 7-15 y se cuantificó la actividad de la acetilcolinesterasa eritrocitaria (AChE) 24 h después del tratamiento. Las hembras F1 se sacrificaron después de llegar al segundo estro posterior a la apertura vaginal, se extrajeron los órganos y se realizó el conteo folicular. Los machos F1 se sacrificaron en la semana 11, se extrajeron los órganos y los espermatozoides de la cola del epidídimo-conducto deferente para evaluar la calidad espermática e integridad del ADN. Los datos mostraron que la actividad de AChE disminuyó significativamente (42,4%) en las hembras F0 tratadas en comparación con los controles. En las hembras F1 se retrasó la apertura vaginal y se prolongó la fase de estro, pero no cambió el conteo folicular. En los machos F1 disminuyó significativamente el peso relativo de los testículos (21%), la motilidad de los espermatozoides (7,7%) y la viabilidad (3,4%) pero no hubo efectos en la fragmentación del ADN o en la condensación de la cromatina. Nuestros datos sugieren que la exposición a CPF durante el embarazo causa efectos reproductivos adversos tanto en la descendencia femenina como en la masculina (F1), comprometiendo la salud de la progenie.

Agradecimientos

Ayudado por Conacyt-México (Subvención CF-2019/3265538 a IHO).



Toximpósio



DAÑO TISULAR HEPÁTICO ASOCIADO A LA EXPOSICIÓN A ORGANOFOSFORADOS

Azucena Castañeda Gutiérrez, Noemí Pérez Sarabia, Andrés Reyes Chaparro*

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, (ENCB – IPN). Departamento de morfología, laboratorio de Histología Animal. Prolongación de Carpio y Calle Plan de Ayala s/n, Santo Tomás, Miguel Hidalgo, 11340 Ciudad de México, CDMX, México.

*Correspondencia: areyesch@ipn.mx

Resumen

Los compuestos organofosforados (OP) se caracterizan por poseer carbono y ácido fosfórico; debido a su liposolubilidad, son fácilmente asimilados por las membranas celulares del cuerpo, ya sea a través de la piel, los pulmones o el tracto gastrointestinal, acumulándose en los tejidos, por lo que se consideran sumamente tóxicos y nocivos a la salud. Debido a su posición central en el cuerpo humano, el hígado desempeña un papel esencial como un filtro biológico y físico que protege a otros órganos de la exposición a compuestos potencialmente perjudiciales; esto se debe a que tiene una alta capacidad para llevar a cabo los procesos metabólicos responsables del metabolismo de sustancias extrañas en el organismo. La enfermedad hepática comienza con la acumulación de lípidos en el hígado, conocida como esteatosis, si esta alteración persiste durante mucho tiempo, puede desencadenar una respuesta inflamatoria llamada esteatohepatitis que, histológicamente, se caracteriza por la acumulación de lípidos y la presencia de inflamación focal; si el daño hepático continúa progresando, pueden desarrollarse etapas más graves como la fibrosis y la cirrosis, y en última instancia, evolucionar hasta un carcinoma hepatocelular. Este trabajo tuvo como objetivo realizar una revisión bibliográfica sobre los daños tisulares hepáticos ocasionados por compuestos OP y se encontró que a dosis bajas, las lesiones más frecuentes en las muestras de hígado fueron la dilatación sinusoidal, a menudo acompañada de dilatación de la vena centrolobulillar; inflamación del tejido, infiltrado de células mononucleares, hiperplasia de las células de Kupffer, así como áreas necróticas confluentes y vacuolización citoplasmática de los hepatocitos.



Toximposio



HISTOPATOLOGÍA ASOCIADA AL EFECTO DEL PLAGUICIDA ORGANOFOSFORADO CLORPIRIFOS EN TEJIDO DE GÓNADAS DE RATÓN (*MUS MUSCULUS*)

María Fernanda Reynoso García¹; Noemí Pérez Sarabia¹; Andrés Reyes Chaparro¹

¹Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, departamento de Morfología, laboratorio de Histología. Prol. M. Carpio esq. Plan de Ayala s/n, Casco de Santo Tomás, Miguel Hidalgo, 11340, CDMX

Resumen

El aumento de la productividad agrícola, forestal y ganadera del país trae consigo el empleo común de pesticidas e insecticidas para el control efectivo de plagas. Sin embargo, la exposición ocupacional y ambiental a estos compuestos puede ser nociva para la salud. El Clorpirifos es un plaguicida organofosforado altamente tóxico destinado al control de plagas o de vectores causantes de enfermedades humanas, animales y vegetales. Las principales vías de ingreso al organismo de este plaguicida son la vía dérmica; la respiratoria, por inhalación o exposición ambiental y la oral, por ingesta de alimentos contaminados. En trabajadores agrícolas, la exposición ocupacional crónica a insecticidas organofosforados (OP) se ha relacionado con efectos neuropsicológicos en algunos estudios. Estos efectos han incluido dificultades en las funciones ejecutivas, velocidad psicomotora, memoria, verbal, atención, y también, se ha relacionado su exposición con deformidades genitales masculinas y femeninas. Los exámenes histopatológicos de los testículos mostraron cambios degenerativos leves a severos en los túbulos seminíferos a varios niveles de dosis de este plaguicida. Aunque es sabido que la información sobre los efectos nocivos de la exposición a plaguicidas es abundante, se conoce poco sobre el potencial de disrupción tisular del Clorpirifos en concentraciones subletales por análisis histológico. Considerando lo anterior, en esta revisión se profundiza sobre el daño tisular en gónadas de ratón (*Mus musculus*) tras la exposición al plaguicida, a través una revisión bibliográfica de distintos artículos científicos, donde exponen a ratas machos a distintas dosis de Clorpirifos, con el objetivo de evaluar los efectos en el tejido testicular con ayuda de un examen histológico.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas y al Centro de Investigación de Estudios Avanzados del IPN por el apoyo brindado durante la elaboración de esta revisión y los recursos concedidos para el desarrollo de esta investigación.



Toximpósio



ALTERACIÓN DEL METILOMA ESPERMÁTICO POR LA EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS: METIL PARATIÓN Y METAMIDOFOS

Aylín Larrañaga-Parrado, María J. Solís-Heredia, Betzabet Quintanilla-Vega

Departamento de Toxicología, Cinvestav. Ciudad de México.

La metilación del ADN en la citosina para formar la 5-metilcitosina (5-mC) en espermatozoides se denomina metiloma espermático, el cual juega un rol crucial en la función espermática y en la contribución paterna al desarrollo embrionario. Este se establece durante la mitosis en las espermatogonias y es altamente estable durante la maduración post-testicular debido a la nula presencia de la maquinaria de metilación en los espermatozoides. El metil paratión (Me-Pa) y metamidofos (Met) son plaguicidas organofosforados extremadamente peligroso que tiene la capacidad de alterar la metilación del ADN. En particular el Me-Pa provocar la hipometilación global e hipermetilación de genes de reparación y antioxidantes en células germinales en estadios testiculares. El objetivo de este estudio fue evaluar la capacidad de Met y Me-Pa para alterar el perfil de metilación global del ADN en espermatozoides expuestos durante la maduración epidídimal. Ratones macho se expusieron al Met (5 mg/Kg/d) o Me-Pa (6 mg/Kg/d) durante 5 días, i.p. y un día post-tratamiento se colectaron los espermatozoides del epidídimo-conducto deferente y se evaluó la metilación global por citometría de flujo utilizando un anticuerpo anti-5-mC (metil citosina) como marcador de metilación global del ADN. Los resultados muestran que el Met aumentó significativamente la 5-mC en los espermatozoides (9.7%), mientras que, el Me-Pa la disminuyó (14.8%). La hipermetilación del ADN causada por el Met podría deberse a los aductos metilados generados, ya que no existe maquinaria de metilación-desmetilación en los espermatozoides epididimarios. Por otro lado, el Me-Pa provocó la hipometilación del ADN, probablemente porque se esté dando la oxidación de la 5-mC a 5-hmC, lo que debe confirmarse. En resumen, nuestros resultados sugieren que los plaguicidas estudiados están alterando el metiloma espermático, lo que podría tener consecuencias en la progenie.

Agradecimientos

Este estudio está financiado Conacyt (CB-14334 otorgado a BQV y beca #839346 para ALP).