



10ns debats de recerca
Recerca en biociències per a la salut

Pesticides i malalties neurodegeneratives

LAFON Pierre-André

Directora de tesi : Dra. *PERRIER Véronique*



Laboratori Mecanismes Moleculars de les Demències
Neurodegeneratives (MMDN)
INSERM, Montpellier



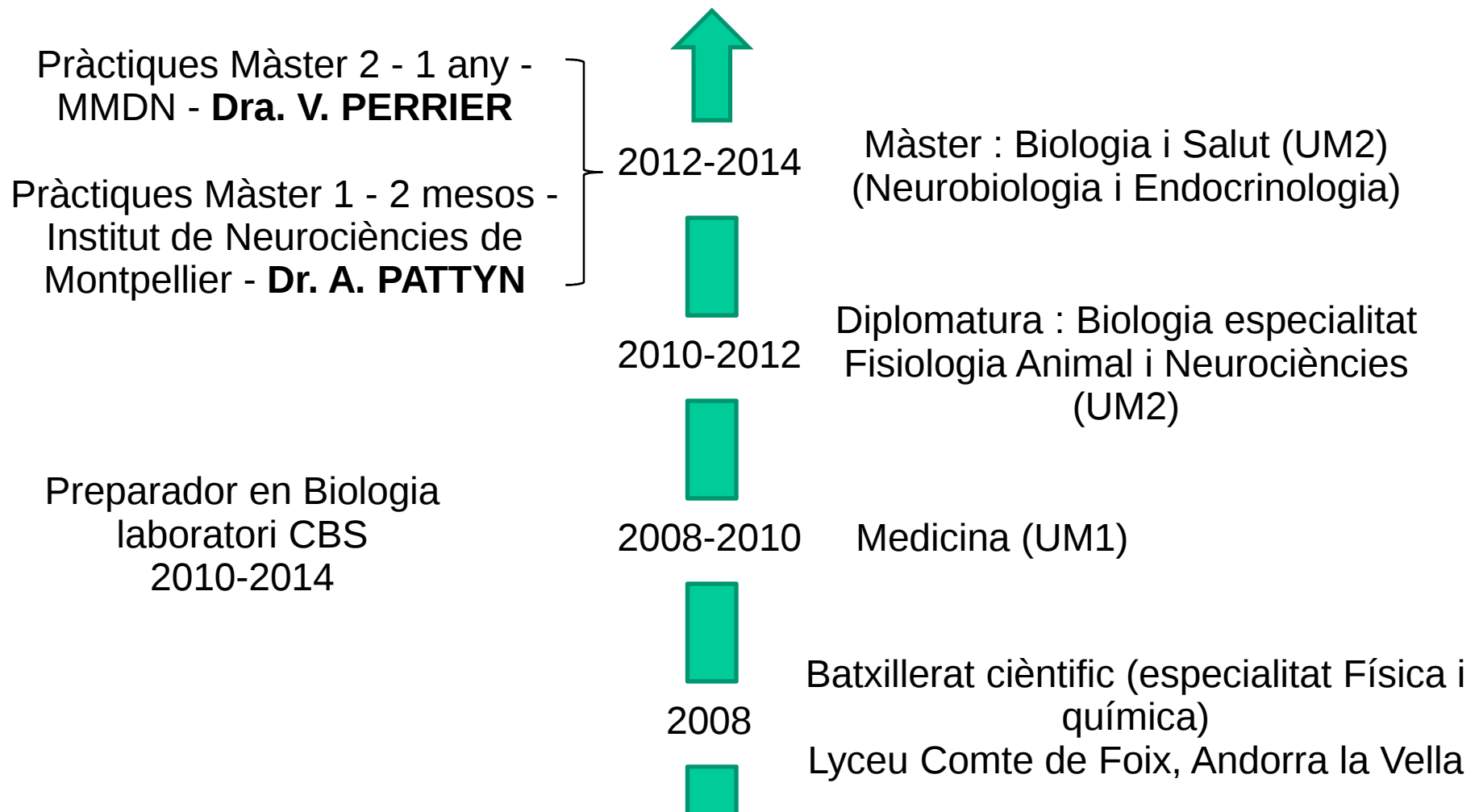
Govern d'Andorra

Experiències
professionals

Curs
universitari

**Tesi : Impacte de pesticides en diferents models de malalties
neurodegeneratives.**

Laboratori MMDN. Directora de tesi : Dra. V. PERRIER



Pesticides



Croquez des pommes
... pas des pesticides !



- ❖ Destruir les formes de vida perjudicials (plantes, insectes, paràsits,...)
- ❖ Inorgànics, orgànics o productes químics de la indústria alimentària (900 molècules actives en venda)
- ❖ Millorar l'eficiència de la producció agrícola
- ❖ Millorar el temps d'emmagatzematge i preservar els cultius dels fongs i de les micotoxines
- ❖ Utilització de còctels de pesticides per evitar fenòmens de resistència i complir amb els controls d'higiene

Caracterització dels riscos

Passos fonamentals :

- ✓ Descripció del perfil toxicològic de la substància
- ✓ Identificació dels efectes crítics en models rellevants i sensibles
- ✓ Avaluació de la resposta a la dosi i identificació del llindar crític d'aparició d'efectes perjudicials

Dosi Diària Admissible (ADI en anglès) en mg/kg/dia

Dosi màxima teòrica que pot ser ingerida diàriament pels consumidors durant la seva vida, suposada sense efecte sobre la salut (basat en proves de toxicitat en animals).

Caracterització dels riscos

Passos fonamentals :

- ✓ Descripció del perfil toxicològic de la substància
- ✓ Identificació dels efectes crítics en models rellevants i sensibles
- ✓ Avaluació de la resposta a la dosi i identificació del llindar crític d'aparició d'efectes perjudicials

Dosi Diària Admissible (ADI en anglès) en mg/kg/dia

Dosi màxima teòrica que pot ser ingerida diàriament pels consumidors durant la seva vida, suposada sense efecte sobre la salut (basat en proves de toxicitat en animals).

Nivell Màxim de Residus (MRL en anglès) en mg/kg

Concentració màxima de residus autoritzada de pesticides dins o sobre els aliments.

Es basen en les bones pràctiques agrícoles i per assegurar el nivell d'exposició el més baix possible per als consumidors.

Caracterització dels riscos

- ❖ Molts productes químics als quals estem exposats no han estat degudament provats.

Només el 50% dels productes químics classificats, per l'Agència de Protecció Ambiental dels Estats Units, com "alt volum de producció" són sotmesos a lleugeres proves de carcinogenicitat*.

**Goodson et al (2015) Carcinogenesis Vol 36: S254-286*

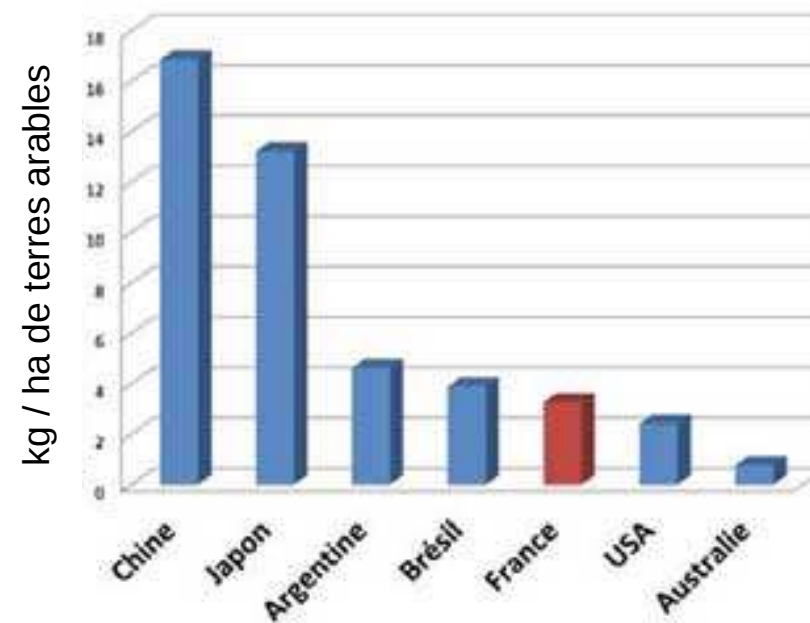
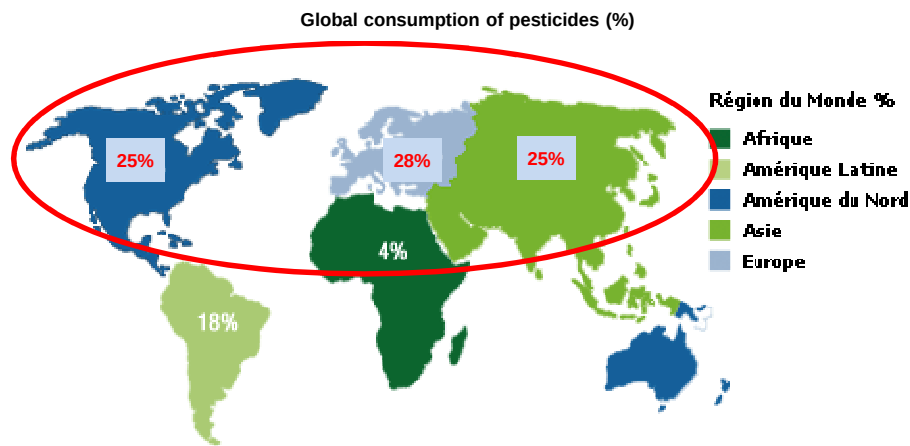
- ❖ Només es proven les molècules actives, però no els productes comercialitzats, que generalment es componen d'una barreja de diversos pesticides i additius per tal de:

- ❖ Millorar les seves propietats físiques
- ❖ Reduir o minimitzar les seves pèrdues
- ❖ Maximitzar la seva eficàcia mitjançant la millora de la penetració



Distribució dels pesticides en el món

Els països desenvolupats són els majors consumidors de pesticides.



Risc ambiental dels pesticides

❖ Poc degradables



❖ Persistència en el sòl

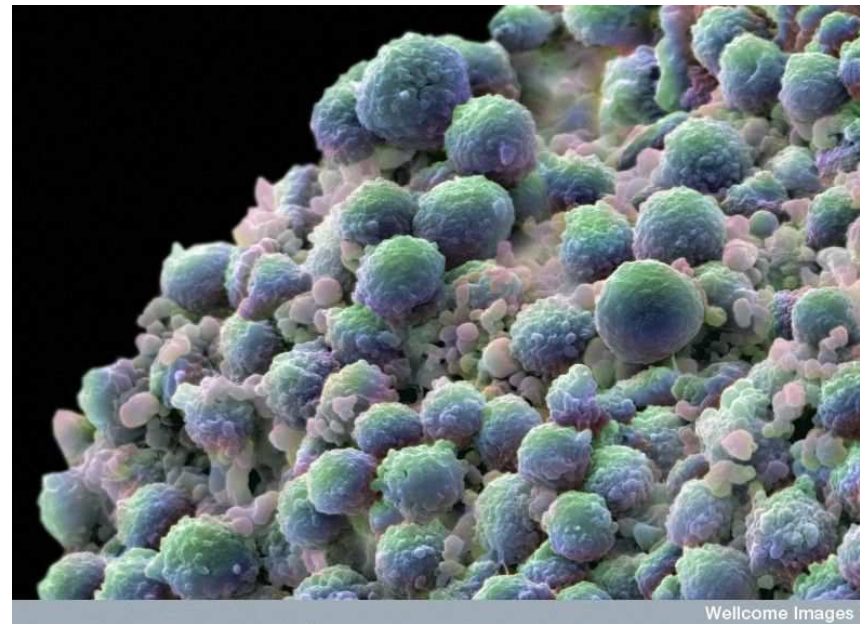
❖ Contaminació de l'aigua subterrània



Risc de salut pública dels pesticides

❖ Diversos tipus de càncers

- Melanomes
- Leucèmia
- Pròstata

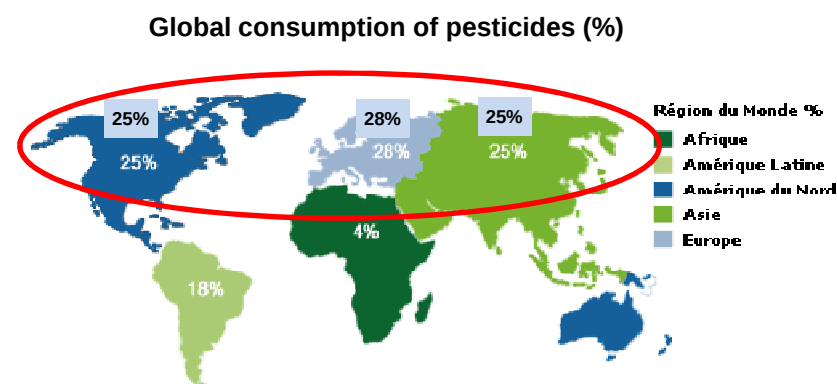
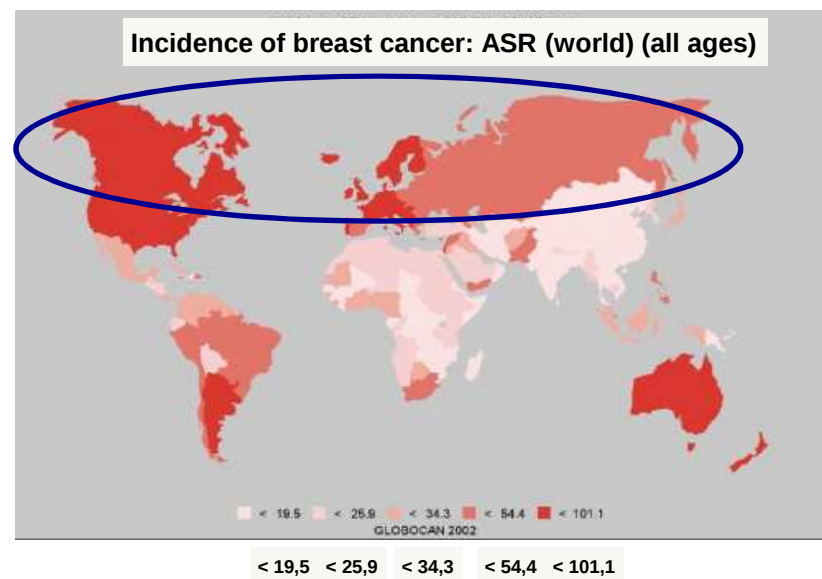


Cèl·lules canceroses de pròstata
www.futura-sciences.com

Risc de salut pública dels pesticides

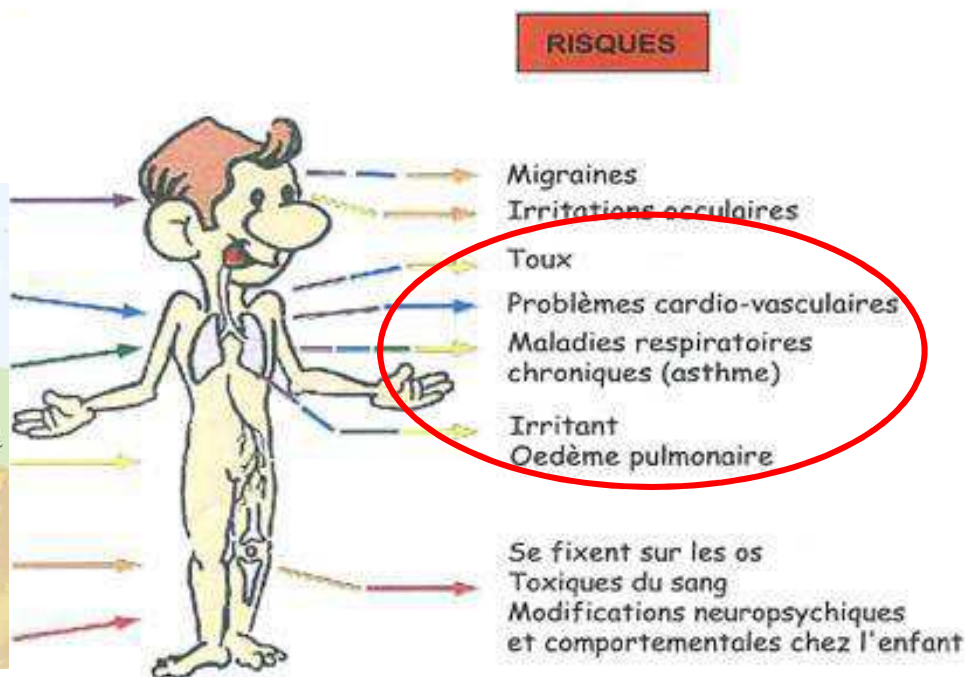
❖ Diversos tipus de càncers

- Melanomes
- Leucèmia
- Pròstata
- Mama



Risc de salut pública dels pesticides

- ❖ Diversos tipus de càncers
- ❖ Disfuncions cardiovasculars i respiratòries



Risc de salut pública dels pesticides

- ❖ Diversos tipus de càncers
- ❖ Disfuncions cardiovasculars i respiratòries
- ❖ Malalties neurodegeneratives



Què són les malalties neurodegeneratives?

❖ Malalties cròniques

❖ Òrgans afectats:

- Cervell
 - Medul·la espinal
- } Sistema nerviós central

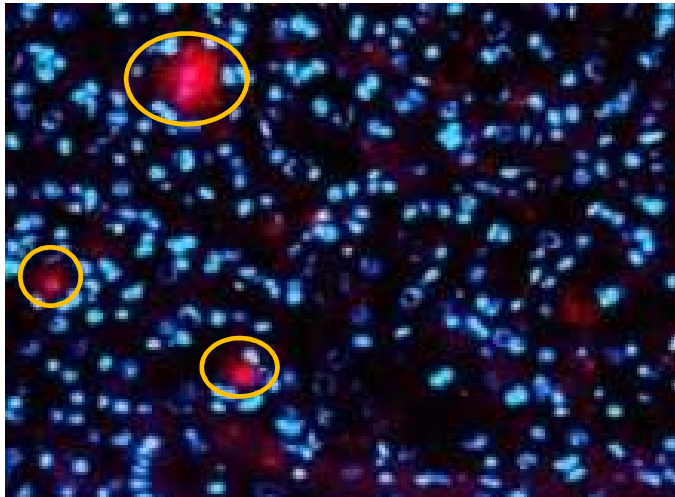


Què són les malalties neurodegeneratives?

- ❖ Malalties cròniques
- ❖ Òrgans afectats:
 - Cervell
 - Medul·la espinal } Sistema nerviós central
- ❖ Mort neuronal progressiva = neurodegeneració

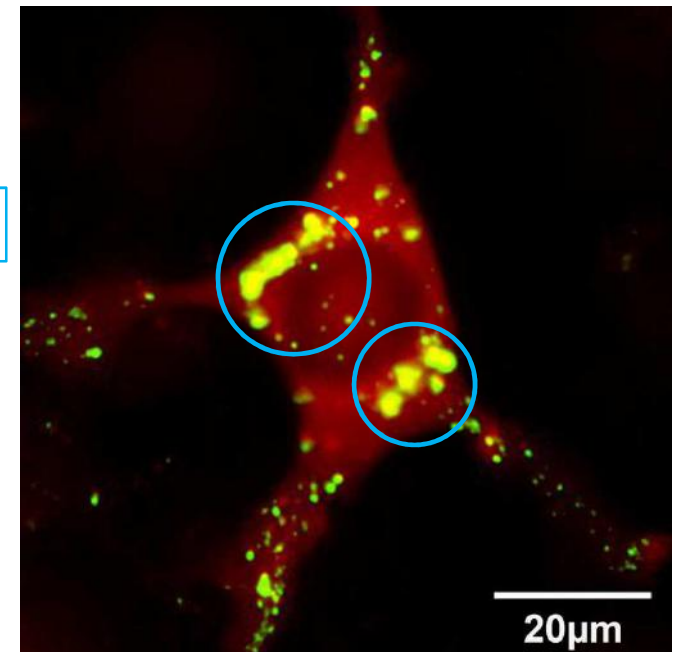
Què són les malalties neurodegeneratives?

- ❖ Malalties cròniques
- ❖ Òrgans afectats:
 - Cervell
 - Medul·la espinal } Sistema nerviós central
- ❖ Mort neuronal progressiva = neurodegeneració
- ❖ Presència d'agregats



Extracel·lulars

Intracel·lulars

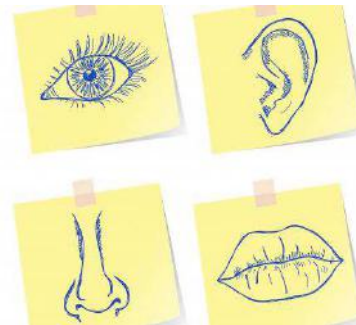


Què són les malalties neurodegeneratives?

- ❖ Malalties cròniques
- ❖ Òrgans afectats:
 - Cervell
 - Medul·la espinal } Sistema nerviós central
- ❖ Mort neuronal progressiva = neurodegeneració
- ❖ Presència d'agregats
- ❖ Zones afectades: malaltia-dependent

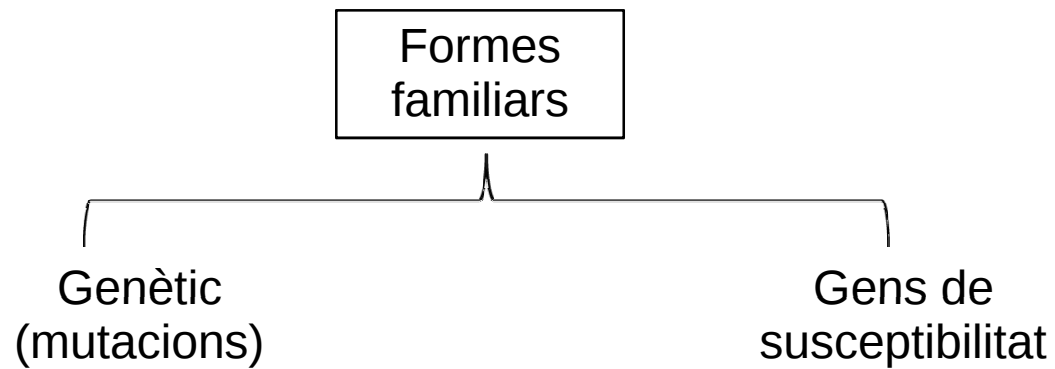
Que són les malalties neurodegeneratives?

- ❖ Malalties cròniques
- ❖ Òrgans afectats:
 - Cervell
 - Medul·la espinal } Sistema nerviós central
- ❖ Mort neuronal progressiva = neurodegeneració
- ❖ Presència d'agregats
- ❖ Zones afectades: malaltia-dependent
- ❖ Trastorns induïts :
 - Cognitiu i conducta
 - Sensorials
 - Motors



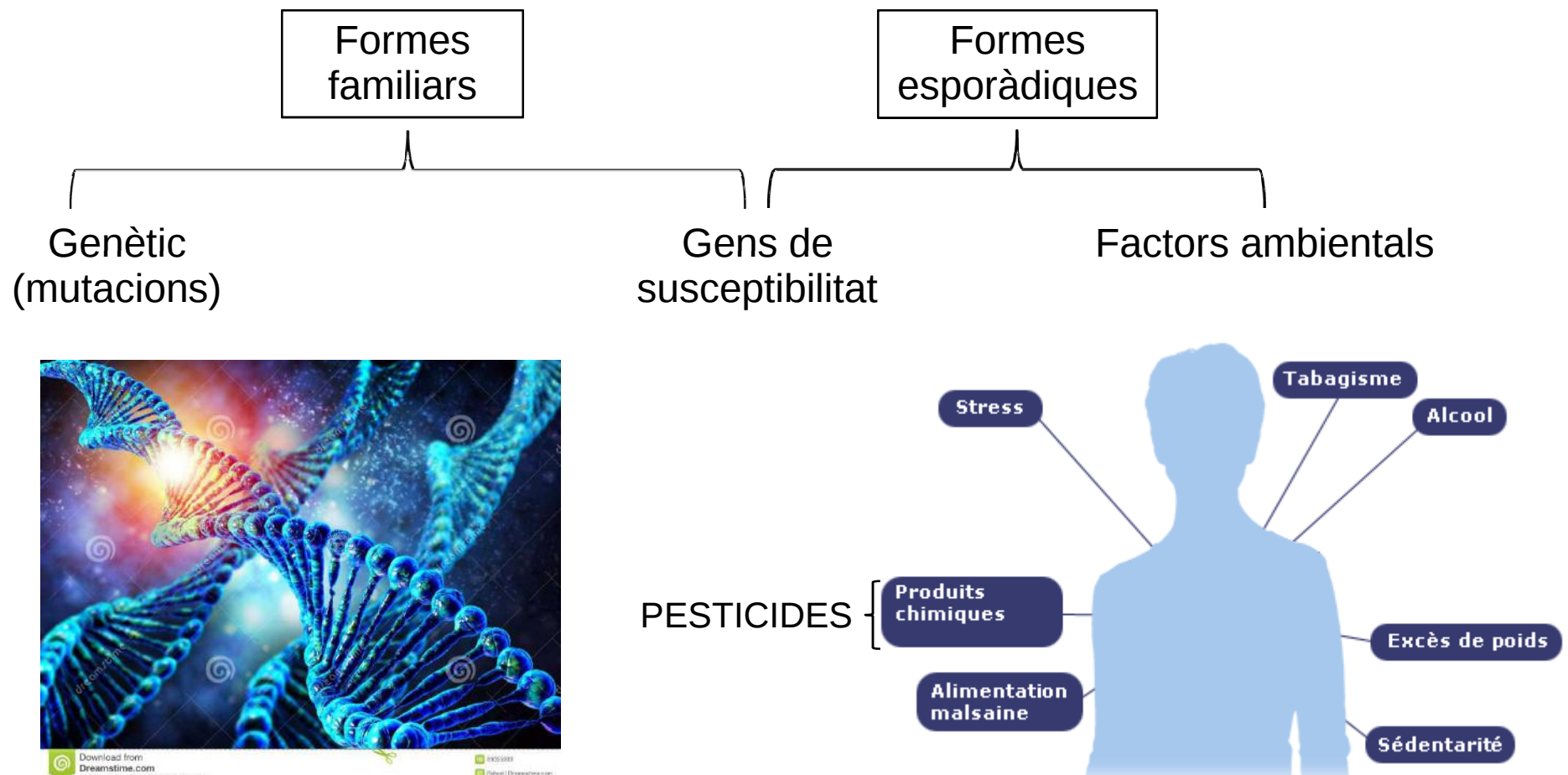
Què són les malalties neurodegeneratives?

Dues formes de malalties neurodegeneratives



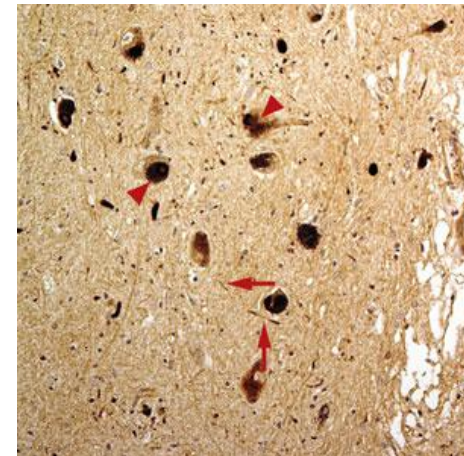
Què són les malalties neurodegeneratives?

Dues formes de malalties neurodegeneratives



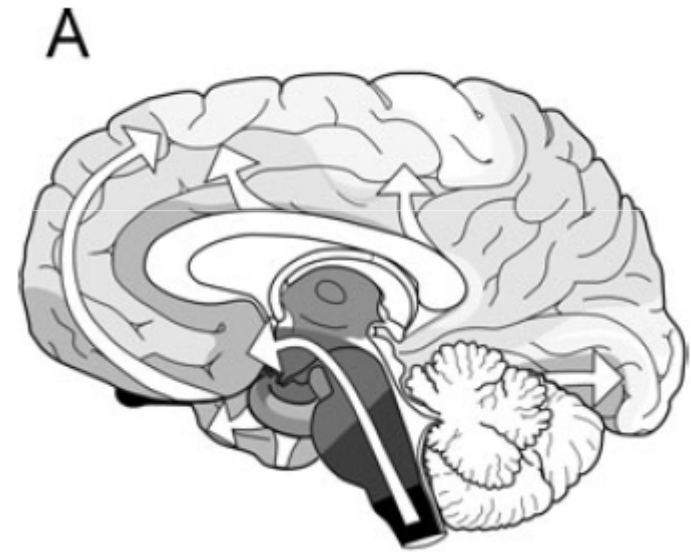
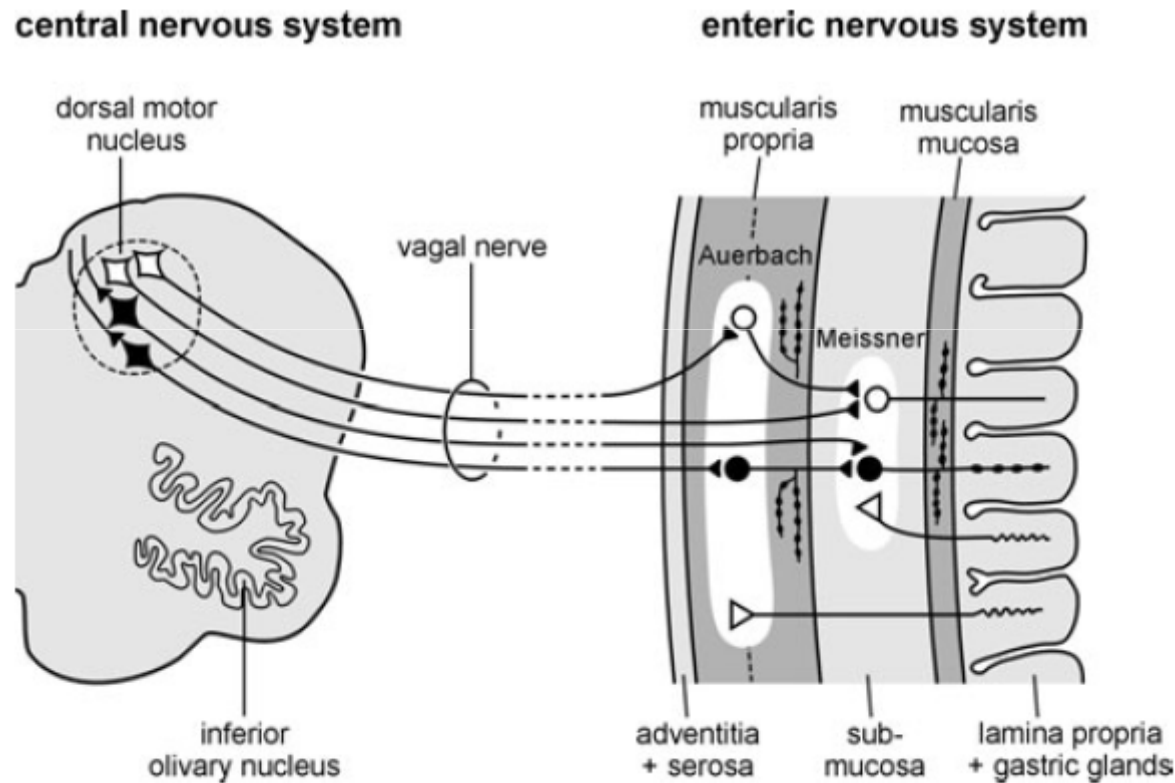
La malaltia de Parkinson: cas base de la interacció amb pesticides

- ❖ Segona demència neurodegenerativa, la més comuna després de la malaltia d'Alzheimer
- ❖ Zona afectada: substància negra (neurones dopaminèrgiques)
- ❖ Trastorns essencialment motors
- ❖ Casos genètics (-) esporàdics (++)
- ❖ Agregats d' α -sinucleïna: «cossos de Lewy» (▶) i «neurites de Lewy » (→)



«La doble hipòtesi»

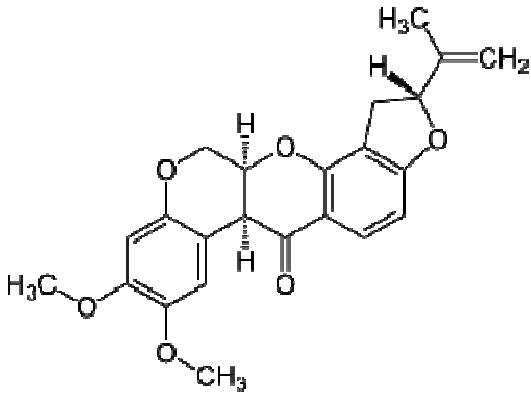
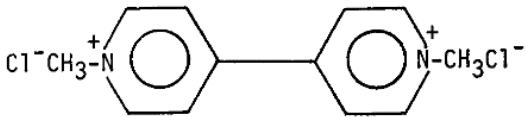
Hawkes CH. i al., 2007. Neuropathol. Appl. Neurobiol.



Origen Parkinson : factor neurotròfic extern

Rotenona i Paraquat

❖ Molècules:

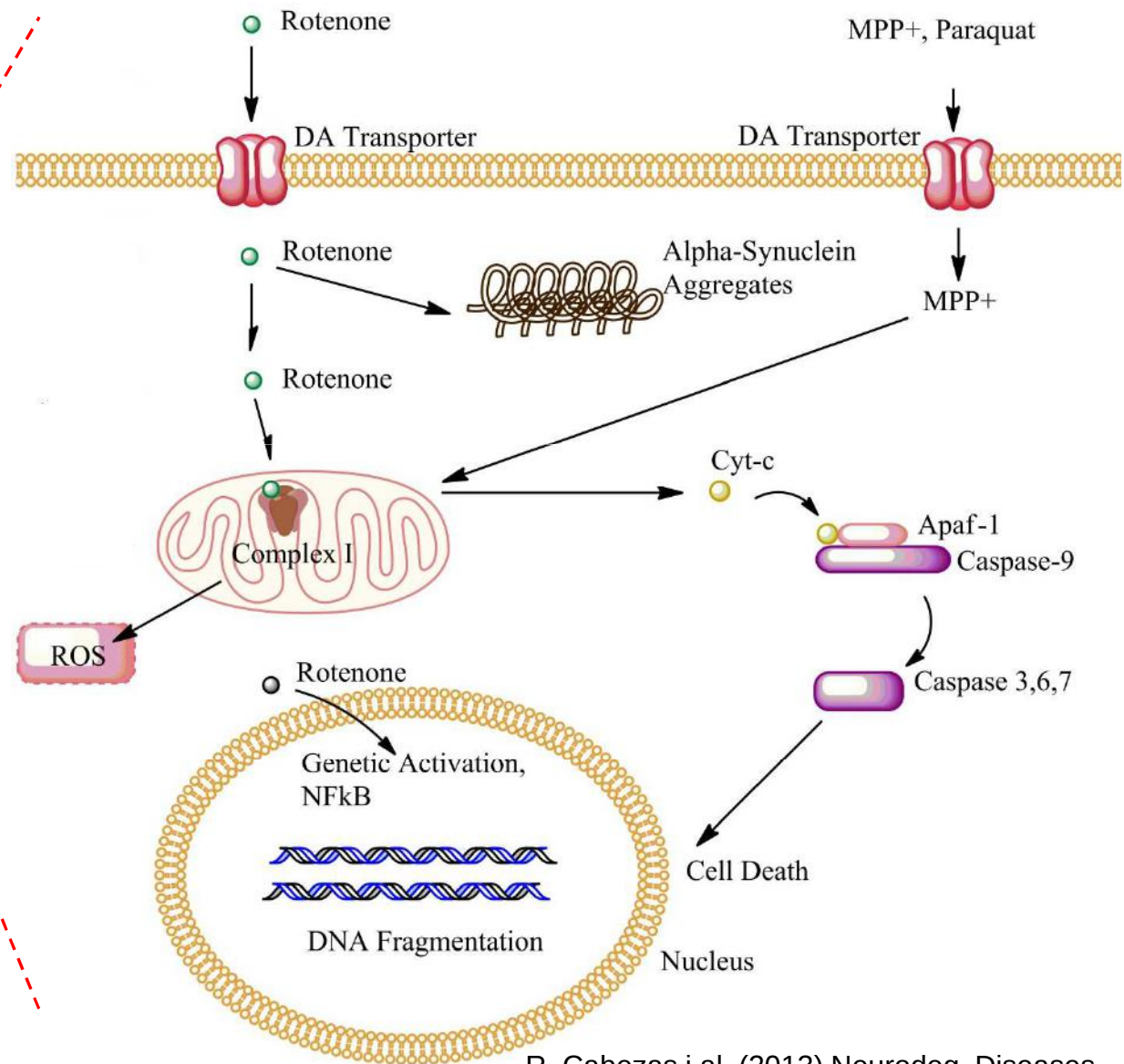
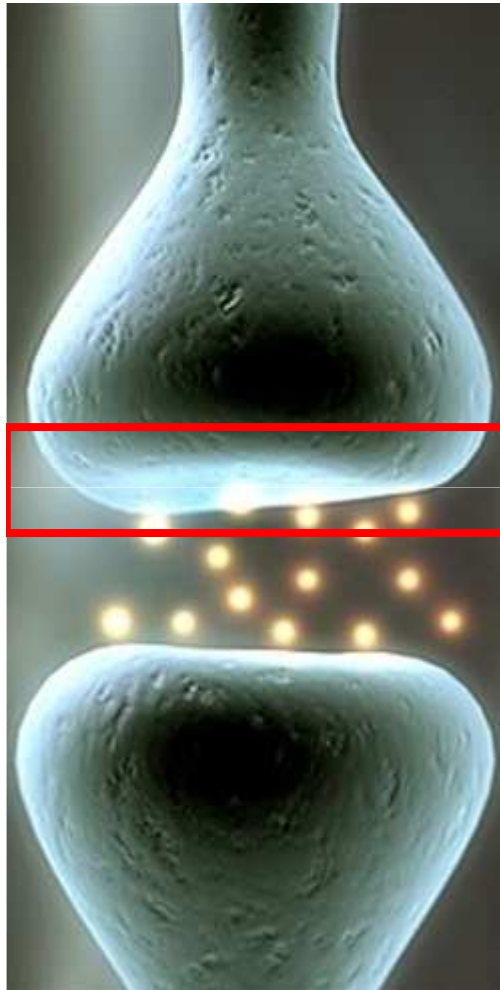
Estructura		
Nom molècula	Rotenona	Paraquat
Nom comercial	Biophytoz®	Gramoxona®
Funció	Insecticida	Herbicida

- ❖ Dues molècules d'estructures diferents però que donen lloc a síndromes parkinsonians
- ❖ Quins són els mecanismes moleculars que causen la «malaltia de Parkinson» en presència de rotenona i/o paraquat ?

Funcionament d'una sinapsi dopaminèrgica



Rotenona i Paraquat: mecanismes moleculars



Pesticides i altres malalties neurodegeneratives

La malaltia d'Alzheimer

Estudi clínic als Estats-Units

- ❖ Presència de **DDE** (metabòlit de l'insecticida DDT) en el sèrum de pacients atesos de la malaltia d'Alzheimer: 2,8 vegades més elevat que en les persones sanes
- ❖ Pacients que tenen el gen de susceptibilitat APOE4
- ❖ DDT prohibició del seu ús des de l'any 1972 als Estats-Units

Richardson i al., 2014. JAMA Neurol.

La encefalopatia espongiforme bovina

Estudi de laboratori sobre cèl·lules

- ❖ El **Fosmet** és un pesticida utilitzat per tractar el bestiar abans de ser sacrificats
- ❖ Augmenta la producció de PrP^C (proteïna no patològica) a la membrana cel·lular
- ❖ Més PrP^C = propagació més ràpida de la PrP^{Sc} (proteïna patològica)

Gordon i al., 1998. Neuroreport.

Conclusió

- ❖ Diversos estudis epidemiològics i científics mostren que els pesticides poden causar l'aparició de malalties cròniques (càncers, malalties neurodegeneratives,...), o empitjorar-les.
- ❖ Els estudis de toxicitat no consideren l'exposició crònica a febles dosis de pesticides sol o l'exposició a múltiples residus, a curt o llarg termini. Per tant, s'haurien de posar en pràctica aquestes proves.
- ❖ Revisar les lleis pel que fa l'ADI i la MRL per a les poblacions fràgils, com:
 - ❖ Els nens i les dones embarassades
 - ❖ Les persones en remissió de càncer
 - ❖ Les persones amb trastorns crònics
- ❖ La realització dels estudis de toxicitat a febles o fortes dosis, per laboratoris independents de la indústria alimentària.