



EFFECTOS DE LA EXPOSICIÓN NEONATAL A UN FORMULADO DE GLIFOSATO SOBRE EL OVARIO DE LA OVEJA (*OVIS ARIES*)

Gisela H. Dioguardi

Maestría en Salud Ambiental

Director: Dr. Oscar E. Rivera; co-director: Dr. Enrique H. Luque

Lugar de realización: Facultad de Ciencias Agrarias – Universidad Nacional de Lomas de Zamora

Fecha de la defensa: 27 de octubre de 2020.

gjjidioguardi@hotmail.com

Resumen

Durante el desarrollo embrionario y postnatal temprano del ovario ocurre el ensamblado folicular (formación de los folículos primordiales) y la activación folicular (transición de folículos primordiales a folículos primarios). Esta etapa del desarrollo folicular es un período crítico donde la exposición a compuestos químicos con actividad hormonal (denominados perturbadores endócrinos (PEs) pueden alterar la diferenciación organogenética del ovocito y del folículo e inducir cambios permanentes en la estructura y función del ovario, con consecuencias adversas para la salud reproductiva de la hembra.

El glifosato es el ingrediente activo de una serie de formulados con actividad herbicida de amplio espectro, que se utilizan de forma masiva en todo el mundo para controlar las malezas en áreas tanto urbanas como rurales. Hay estudios que sugieren que los herbicidas en base a glifosato (HBG) pueden tener actividad estrogénica a dosis bajas (s.: ambientalmente relevantes) y ser clasificados como PEs.

Nuestra hipótesis de trabajo postula que la exposición a agroquímicos con potencial actividad xenoestrogénica (como los formulados en base a glifosato) en períodos hormono-sensibles del desarrollo postnatal temprano induce alteraciones en procesos críticos relacionados con la histomorfología normal de los ovarios, afectando negativamente la capacidad funcional del órgano en la vida adulta lo que tendría consecuencias adversas en la fertilidad y en la producción animal.

El objetivo de éste trabajo fue desarrollar un modelo animal de exposición postnatal a un HBG comparando la vía de exposición subcutánea con la vía oral. En nuestro experimento fueron expuestas corderas desde el nacimiento hasta el día postnatal (DPN) 14 con solución fisiológica (control) o una formulación comercial de HBG en una dosis ambientalmente relevante de 2 mg de glifosato/kg/día. En el DPN45 se extrajeron y pesaron los ovarios y las corderas, se evaluaron el desarrollo folicular, la incidencia de Folículos Multiovulares (FMOs) y el porcentaje de folículos atrésicos. Por inmunohistoquímica, a través

de la expresión de Ki67, se evaluó el índice de proliferación de la capa de células de la granulosa y de la teca. En los DPN15 y DPN45 se tomaron muestras de suero para cuantificar los niveles circulantes de glifosato y su metabolito AMPA. En ambas vías de exposición a HBG no se modificó el peso de las corderas ni de los ovarios en el DPN45. Las corderas expuestas a HBG presentaron un menor porcentaje de folículos primordiales, mayor porcentaje de folículos de transición y primarios, mayor porcentaje de FMOs y folículos atrésicos y mayor porcentaje de proliferación en células de la granulosa y de la teca de folículos antrales pequeños. En corderas expuestas a HBG -por ambas vías- se detectó glifosato pero no AMPA en el DPN15 y, en el DPN45, no se detectó ni glifosato ni AMPA. No se observaron niveles de AMPA ni glifosato en animales controles en los periodos estudiados.

Los efectos observados en la presente tesis a nivel del ovario como resultado de la exposición neonatal a HBG (alteración de la dinámica ovárica, aumento de la proliferación de las células de la granulosa y teca, aumento del porcentaje de FMOs, aumento de la atresia folicular) se considera que son el resultado de alterar vías de señalización estrogénicas. Cabe destacar que estas alteraciones se mantuvieron aun cuando la exposición al químico había cesado (conocido como efecto organizacional y permanente). Estas dos características permiten sugerir que el HBG puede ser clasificado como un perturbador endocrino.

Nuestros resultados aportan nuevas evidencias a favor de la potencial actividad adversa de los HBG y de su posible mecanismo de acción como PE. Creemos que esta información contribuirá al desarrollo de políticas sanitarias y de prevención que minimicen el riesgo para la salud animal y humana que implica la exposición a este agroquímico y desarrollo de políticas regulatorias para minimizar o evitar las consecuencias adversas sobre la producción animal.

Dado que en esta tesis decidimos investigar el efecto de un HBG sobre el ovario y nuestra intención fue semejar las condiciones “ambientales”, no se diseñaron experimentos para conocer cual/es de los componentes del formulado era el responsable del efecto observado. Por lo tanto, los resultados que describimos no sabemos si son debidos al glifosato, a los co-formulantes, o a la mezcla de ambos.

Consideramos que para este herbicida, al igual que para tantos otros compuestos con actividad de PE a los que estamos expuestos, sería muy importante para nuestra salud y la del ecosistema tener en cuenta el principio de precaución: *“Cuando haya peligro de daño grave o irreversible, la ausencia de información o certeza científica no deberá utilizarse como razón para postergar la adopción de medidas eficaces para impedir la degradación del medio ambiente”*.

Abstract

EFFECTS OF NEONATAL EXPOSURE TO A GLYPHOSATE-BASED HERBICIDE ON THE OVINE (*OVIS ARIES*) OVARY

The goal of this study was to develop an animal model of postnatal exposure to a glyphosate-based herbicide (GBH) comparing subcutaneous exposure route vs. oral route. Lambs were exposed from birth to postnatal day (PND) 14 with physiological solution (control) or a commercial formulation of glyphosate (GBH) at an environmentally relevant dose of 2 mg glyphosate / kg / day. In PND45, ovaries and lambs were weighed and follicular development, incidence of Multiovular Follicles (MOFs) and the percentage of atresic follicles were evaluated. Granulosa and theca cell proliferation were evaluated by immunohistochemistry (Ki67 expression). Serum samples were obtained from DPN15 and DPN45 to quantify circulating levels of glyphosate and its metabolite AMPA. In both routes of exposure to GBH, the weight of the lambs and ovaries did not change in PND45. Lambs exposed to GBH showed a lower percentage of primordial follicles, a higher percentage of transitional and primary follicles, a higher percentage of FMOs and atresic follicles, and a higher percentage of proliferation in granulosa and theca cells of small antral follicles. In lambs exposed to GBH by both routes, glyphosate was detected but not AMPA in DPN15, in DPN45 neither glyphosate nor AMPA was detected. No levels of AMPA or glyphosate were detected in control animals in the periods studied. In conclusion, neonatal exposure to GBH altered ovarian follicular dynamics and could affect the future reproductive performance of the female.