



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Núcleo de Pesquisa, Ensino e Extensão em
Pecuária



***Efeitos epigenéticos do perturbador endócrino
Vinclozolin sobre a gestação e a ocorrência de
doenças na idade adulta de ratas.***

Reproduction

IF : 3.073

Apresentadoras: Fernanda da Rosa

Fernanda Machado

Orientadora: Simone Halfen

Pelotas, 10 de Março de 2011.

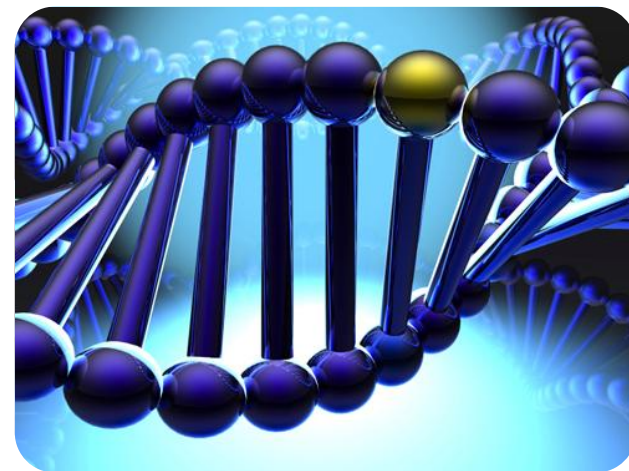


EPIGENÉTICA



“Mudanças herdáveis na expressão do gene que não alteram a sequência do DNA, mas que são herdáveis pela mitose e ao longo das gerações.”

(TANG, W; HO, S. 2007)



VINCLOZOLIN

- Fungicida;
- Perturbador endócrino ou Disruptor endócrino;





EFEITOS TRANSGERACIONAIS

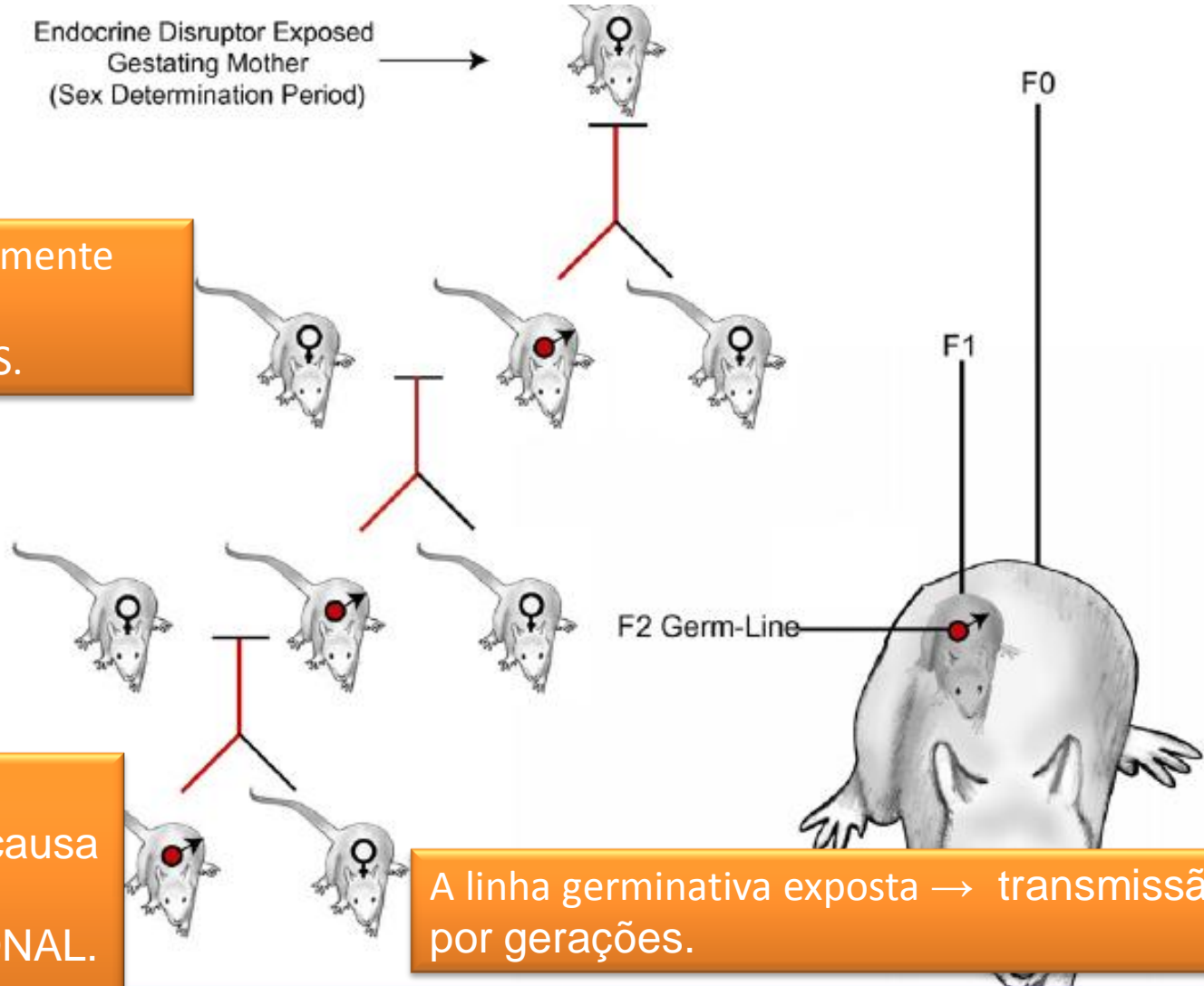
“São transmitidos através da linha germinativa na ausência da exposição direta.”



INTRODUÇÃO



Endocrine Disruptor Exposed
Gestating Mother
(Sex Determination Period)



Nas gerações diretamente expostas = efeitos MULTIGERACIONAIS.

Na ausência da exposição direta causa o efeito TRANSGERACIONAL.

A linha germinativa exposta → transmissão por gerações.

HIPÓTESE:

Animais expostos à um ambiente tóxico: ‘Vinclozolin’, durante o período embrionário, se tornam susceptíveis ao desenvolvimento de doenças durante a gestação e na idade adulta.

OBJETIVO:

Caracterizar anormalidades no final da gestação e relatar efeitos transgeracionais na idade adulta em fêmeas das gerações F1 – F3 proveniente de mães (F0) expostas ao vinclozolin.



- **Raça SPRAGUE – DAWLEY;**
- **Experimento: Universidade de Washinton State Vivarium – no Centro de Reprodução Biológica;**
- **Esses animais foram divididos em dois grupos: CONTROLE e VINCLOZOLIN.**

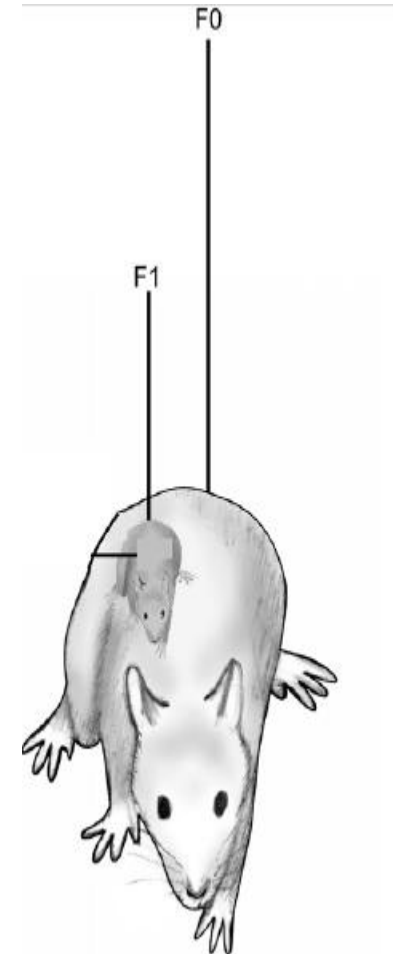
MATERIAL E MÉTODOS

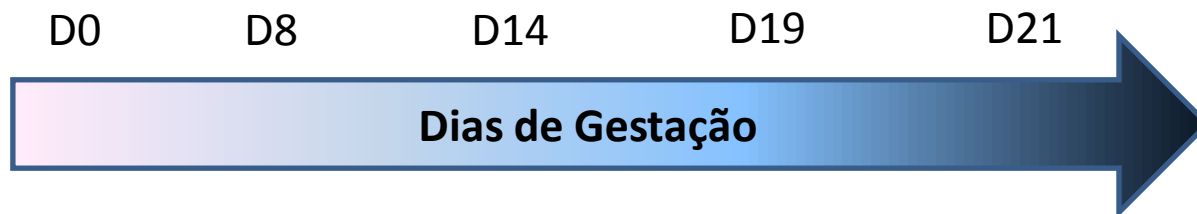
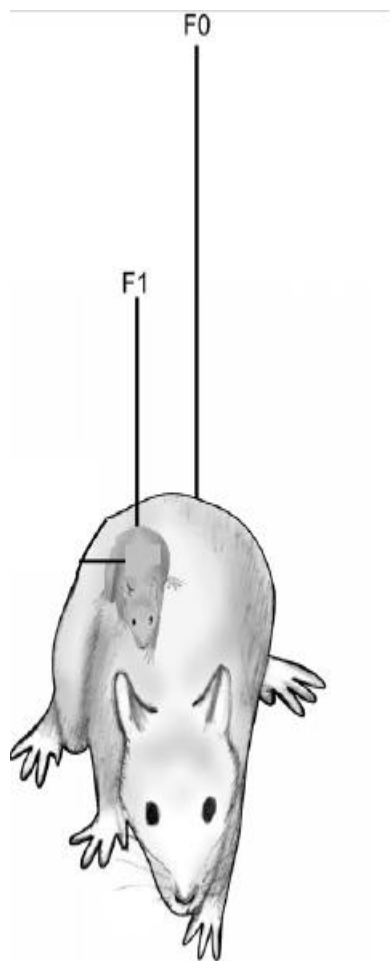


CONTROLE



6 COLÔNIAS





**Diárias: 100mg/Kg
PLACEBO**

CONTROLE

F1 = 42 Fêmeas



F2 = 29 Fêmeas



F3 = 11

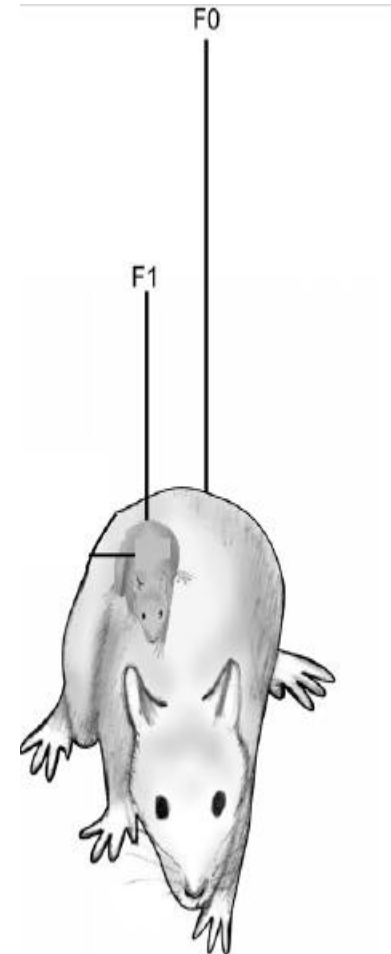
MATERIAL E MÉTODOS



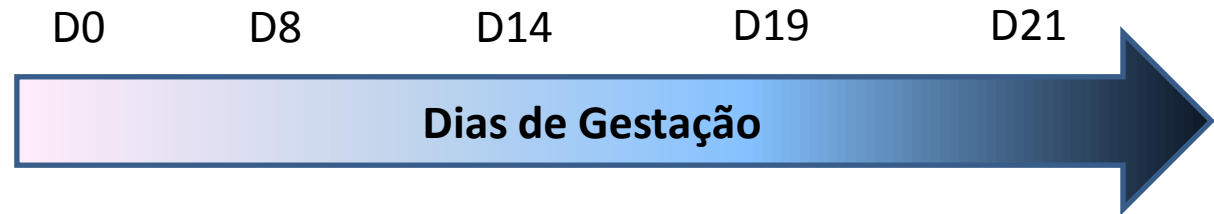
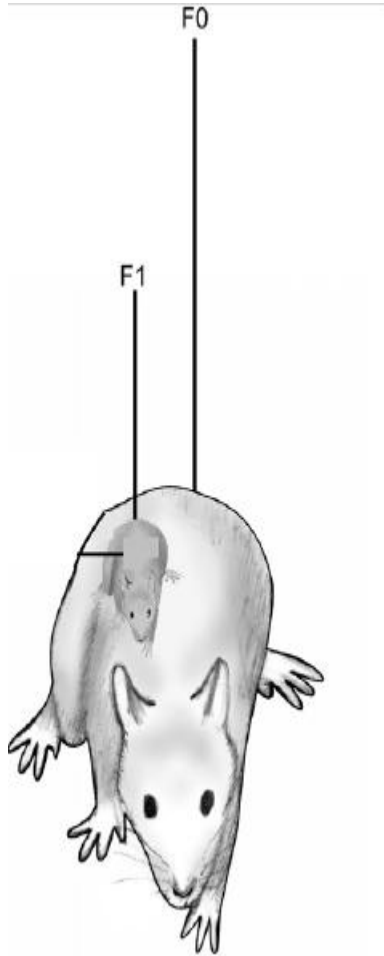
VINCLOZOLIN



8 COLÔNIAS



VINCLOZOLIN



**Diárias: 100mg/Kg
VINCLOZOLIN**

VINCLOZOLIN

F1 = 53 Fêmeas



F2 = 41 Fêmeas



F3 = 11

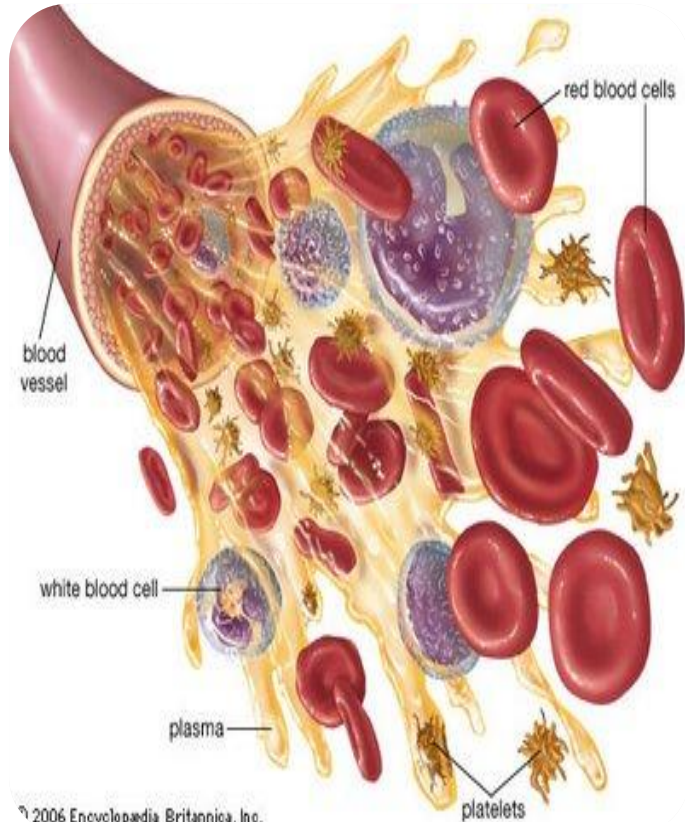


**Em ambos os grupos não ocorreu
CONSANGUINIDADE.**



ANÁLISES:

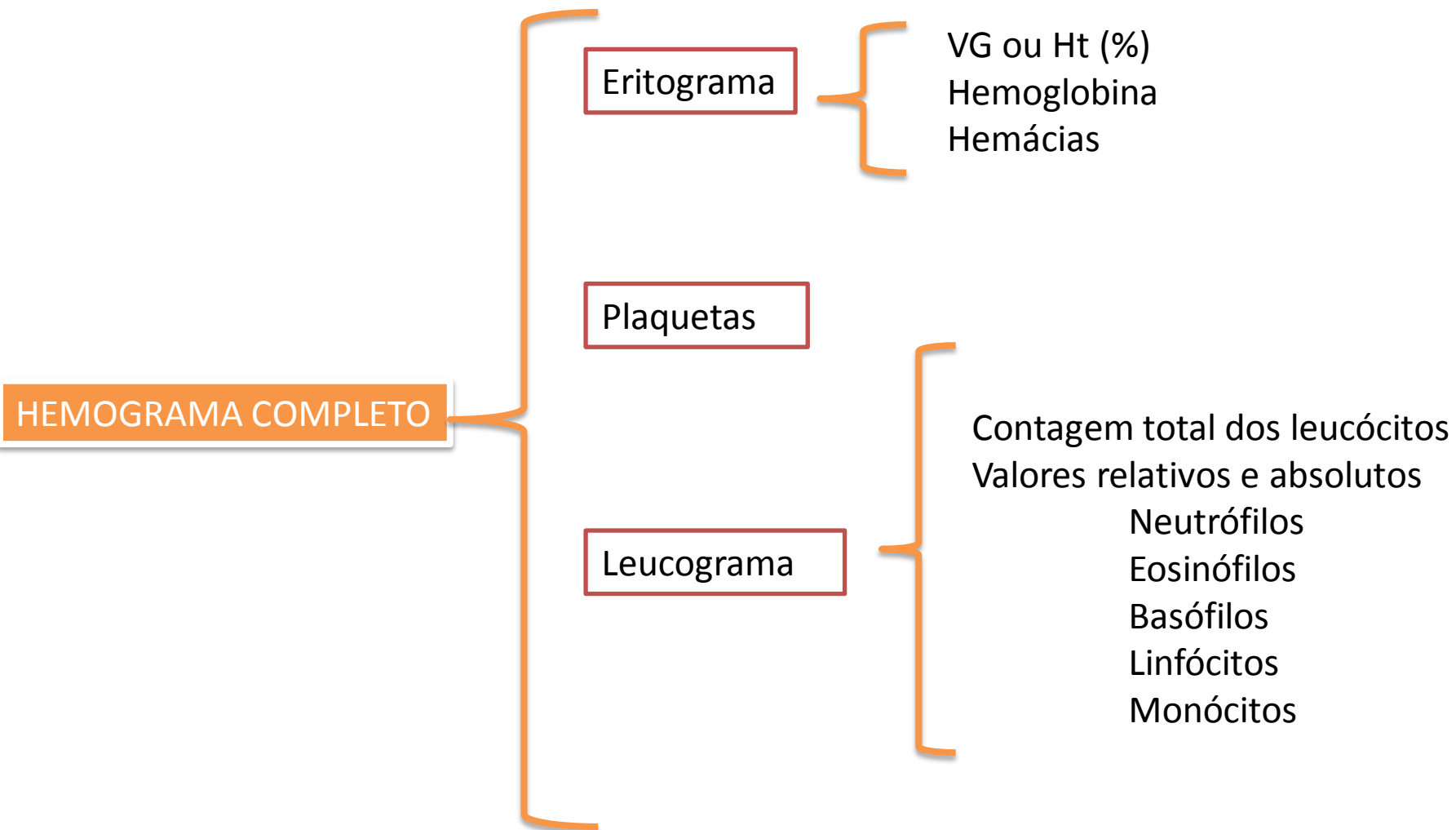
- Mensuração dos glóbulos vermelhos (PCV);
- Análise de parâmetros químicos do soro sanguíneo;
- Hemograma completo.



© 2006 Encyclopædia Britannica, Inc.

© 2006 Encyclopædia Britannica, Inc.





RESULTADOS E DISCUSSÃO

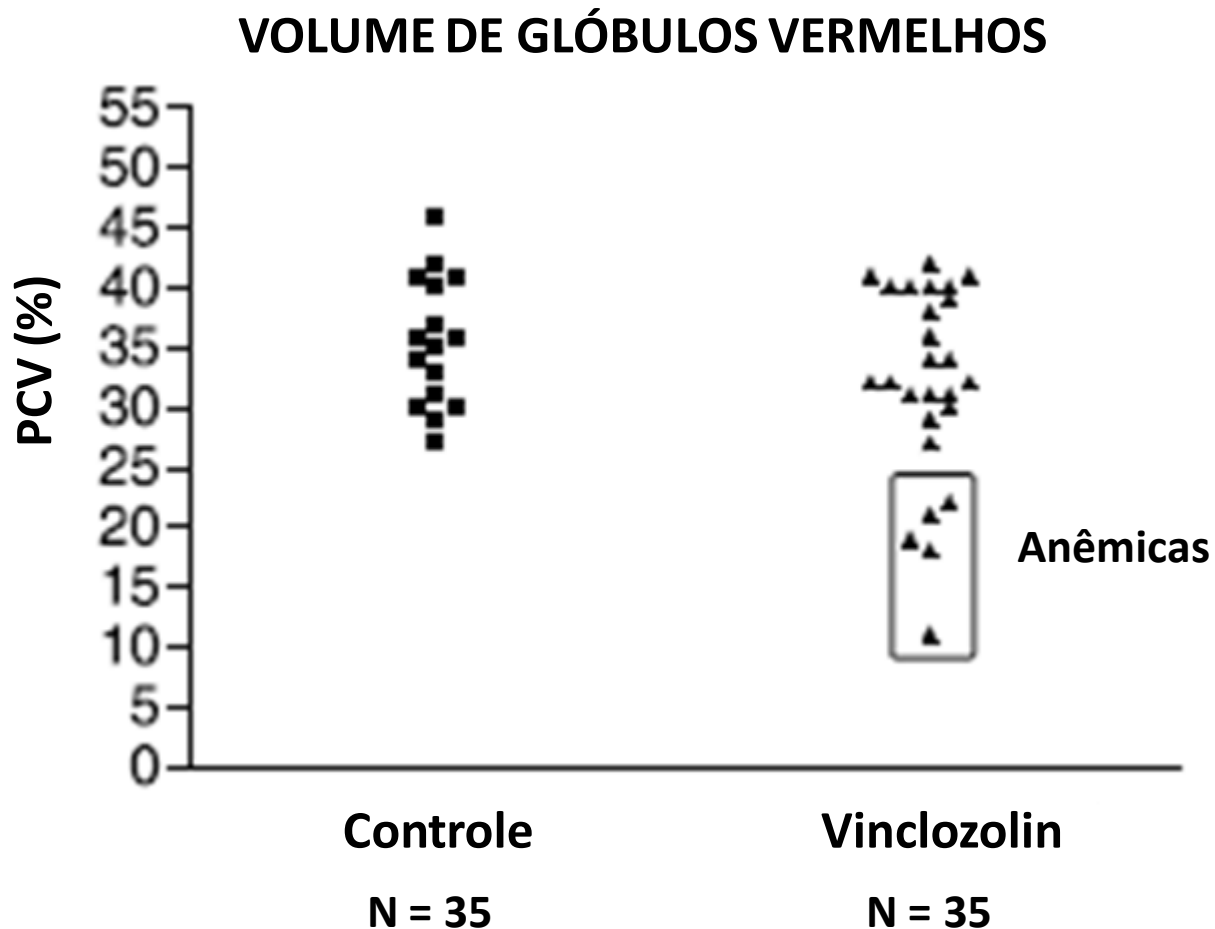
Tabela 1. Incidência de sangramento uterino e palidez no final da gestação.

CONTROLE				VINCLOZOLIN		
Geração	Número de gestações	Problemas na gestação	% Problemas de gestação	Número de gestações	Problemas na gestação	% Problemas de gestação
F1	42	0	0	53	3	5.6
F2	29	0	0	41	5	12.2
F3	11	0	0	11	1	9.0
TOTAL (F1-F3)	82	0	0	105	9*	8.6*

Obteve-se diferença estatística quanto aos problemas na gestação no grupo Vinclozolin comparado com o controle (*P = 0.005) pelo teste de Fisher.

Diagrama de Dispersão do volume de glóbulos vermelhos (PCV) utilizando uma amostra de fêmeas gestantes das gerações F2 e F3 do grupo controle e vinclozolin a partir do total de amostras de sangue realizadas dos dias 19 ao 21 de gestação.

VINCLOZOLIN: 5 fêmeas do total analisadas apresentaram anemia (4 F2 + 1 F3). Sendo estas fêmeas provenientes de mães (F0) diferentes.



EXPERIMENTO PARALELO



Machos F2 - Vinclozolin × Fêmeas pura da mesma raça



**F3 = 30 fêmeas
VOC**

Fêmeas F2 - Vinclozolin × Machos puro da mesma raça



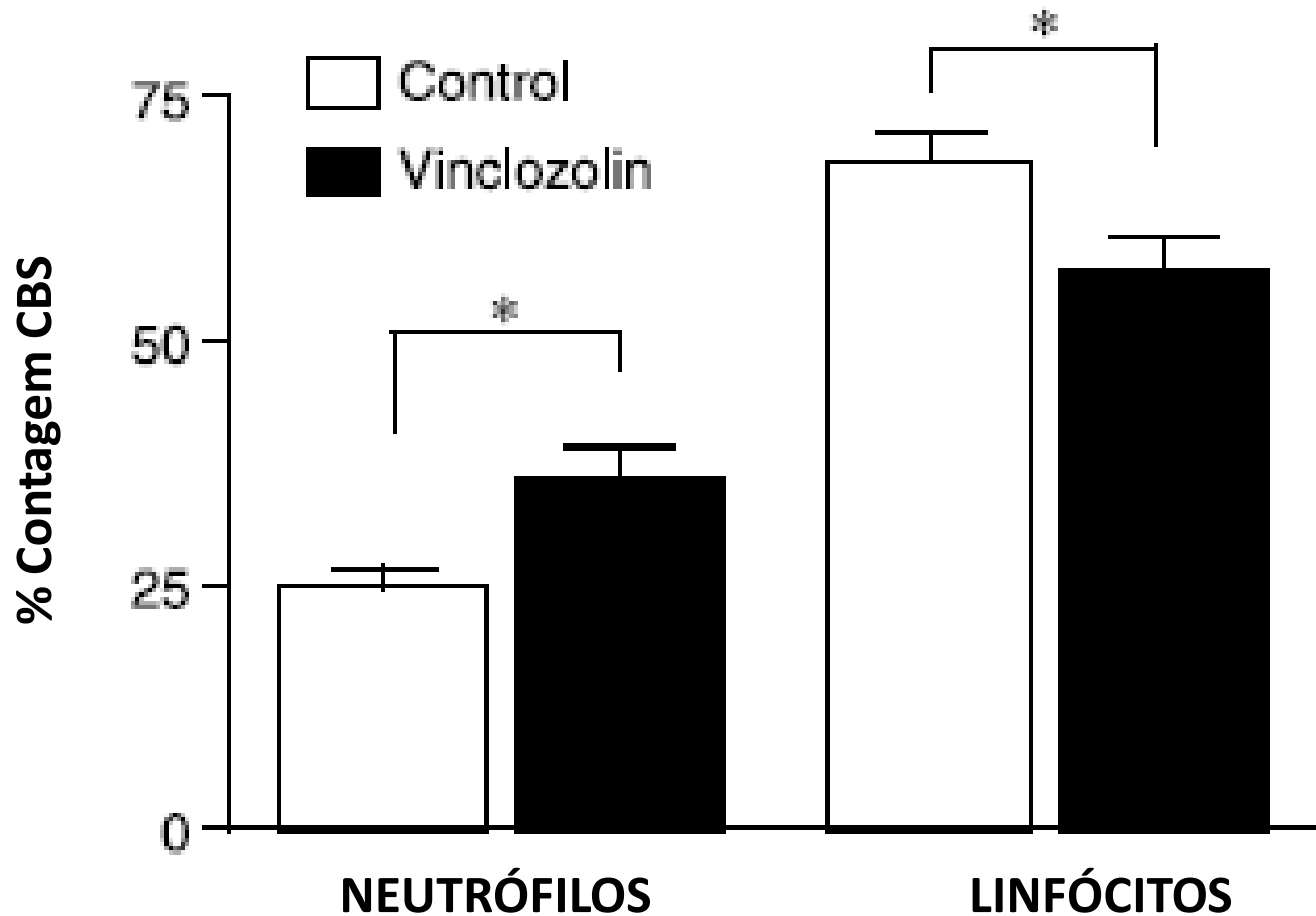
Das 30 Fêmeas monitoradas durante suas gestações: nenhuma apresentou anemia.

RVOC

Estes resultados sugerem que a linha exposta ao vinclozolin para que sua prole expresse efeitos transgeracionais (ANEMIA) durante suas gestações.

Das 15 Fêmeas monitoradas durante suas gestações: nenhuma apresentou anemia.

Contagem das células brancas no sangue de fêmeas gestantes gerações F2 e F3.



CONTROLE: N = 8 (6 F2 + 2 F3)
VINCLOZOLIN: N = 12 (10 F2 + 2 F3)

(*) Diferença estatística $P < 0.05$

ANÁLISE DE SORO SANGUÍNEO (DIAS 19-21) DE FÊMEAS GESTANTES

GERAÇÕES F2 e F3.

PARÂMETROS QUÍMICOS	CONTROLE	VINCLOZOLIN	P Value
Uréia (mg/dl)	19.6±0.7 (n=9)	27.2±2.6 (n = 14)	0.027*
Sódio (mEq/l)	150.4±1.5 (n = 8)	143.8±1.4 (n = 13)	0.006*
Potássio (mEq/l)	6.9±0.4 (n = 8)	6.0±0.2 (n = 13)	0.016*

Diferença estatística * $P < 0.05$: utilizou-se o t-teste com o teste de Welch's para as diferentes variâncias.

NÍVEIS:

- **URÉIA;**
- **SÓDIO;**
- **POTÁSSIO**



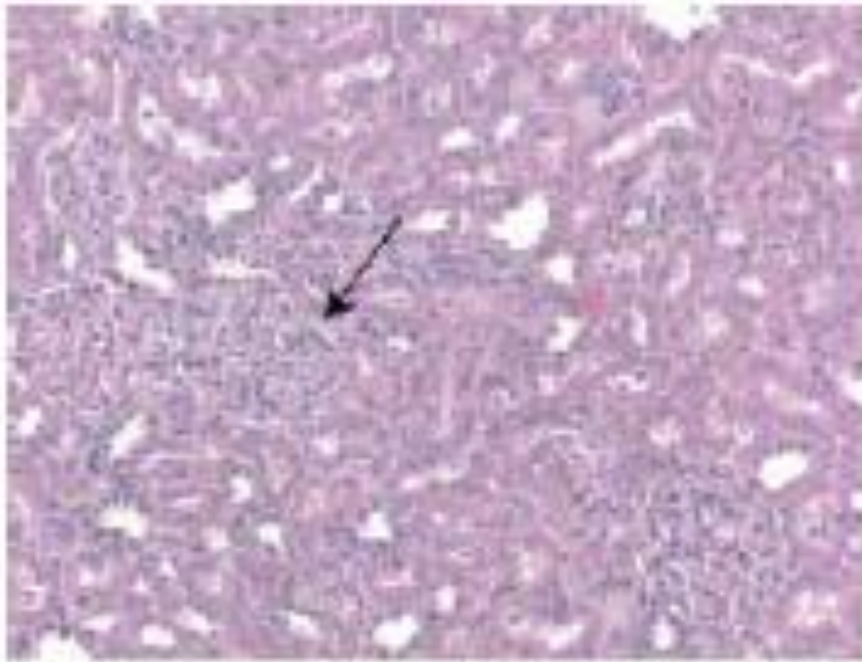
São indicativos:



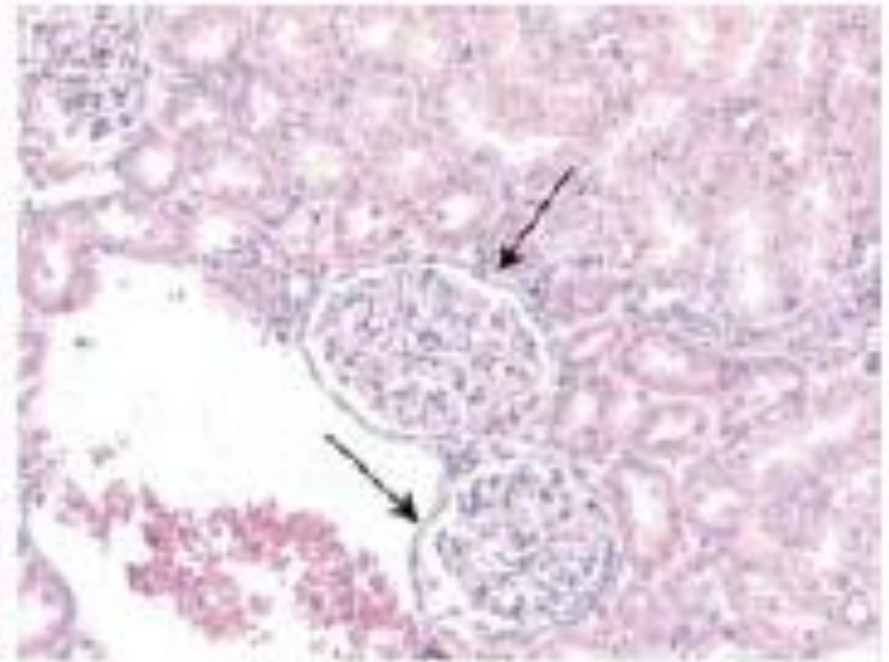
ANORMALIDADES RENAIS

CONTROLE: 2 fêmeas (18%) do total analisadas apresentaram anormalidades renais.

VINCLOZOLIN: 10 fêmeas (67%) do total analisadas apresentaram anormalidades renais.



CONTROLE (n = 11)



VINCLOZOLIN (n = 15)

Obteve-se diferença Estatística $P < 0.05$

INCIDÊNCIA DE TUMORES EM FÊMEAS ADULTAS:

'A regulação epigenética do gene colabora com as alterações genéticas do desenvolvimento do câncer.'



VINCLOZOLIN:

- 170 fêmeas F1-F3:
11 fêmeas desenvolveram tumores.

NO GRUPO VINCLOZLIN 8 DOS TUMORES IDENTIFICADOS FORAM NA GLÂNDULA MAMÁRIA, 2 NA HIPÓFISE E 1 NO CÉREBRO..

CONTROLE:

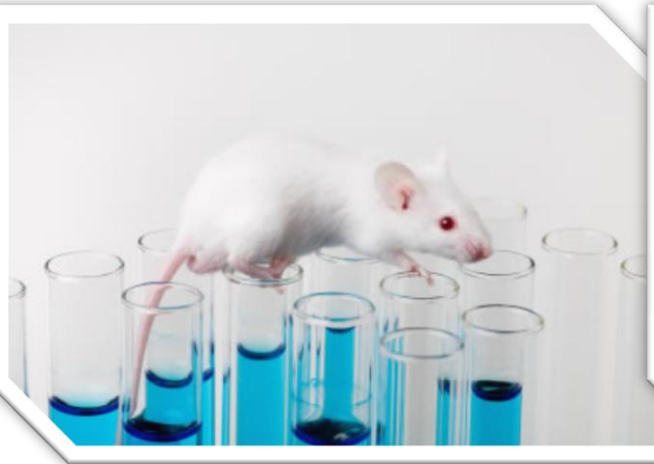
- 151 fêmeas F1-F3:
3 desenvolveram tumores.

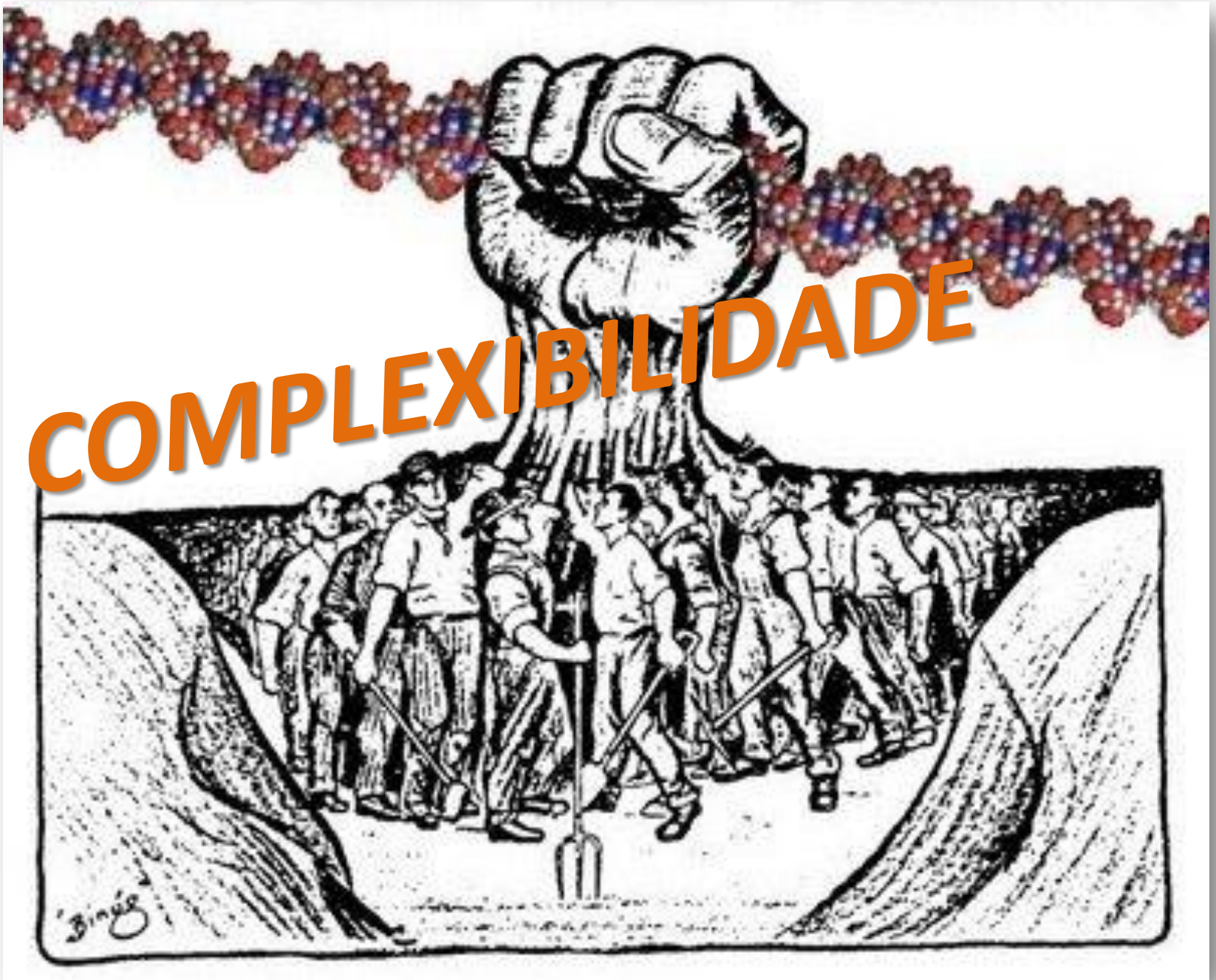
NO GRUPO CONTROLE TODOS OS TUMORES IDENTIFICADOS FORAM NA GLÂNDULA MAMÁRIA.

CONSIDERAÇÕES FINAIS



- Quando ratas gestantes são expostas ao vinclozolin tanto os embriões F1 quanto as células germinativas que formarão a geração F2 são diretamente expostas, apresentando então os efeitos epigenéticos dessa exposição.
- Como a geração de fêmeas F3 também apresentou estes efeitos: anemia durante a gestação, anormalidades renais, mudanças séricas nos níveis de uréia, sódio, potássio e anormalidades nas concentrações de células brancas sanguíneas; estas observações indicam que a exposição ao vinclozolin pode induzir diferentes efeitos transgeracionais.







OBRIGADA!