



Categoría: Congreso de la Fundación Salud, Ciencia y Tecnología 2024
Original

The impact of frequently used herbicides in argentina, on cell lines

Impacto de herbicidas de uso frecuente en argentina sobre líneas celulares

Calén N. Sansalon¹  , Facundo Couto¹  , Matías Blaustein²  , Mercedes García Carrillo¹  .

¹Instituto de Biociencias, Biotecnología y Biología Traslacional (iB3), Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular (DFBMC), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (FCEyN), Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina.

²Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina.

Citar como: Sansalone CN, Couto F, Blaustein M, García Carrillo M. The impact of frequently used herbicides in Argentina, on cell lines. SCT Proceedings in Interdisciplinary Insights and Innovations. 2024;2:278. DOI: <https://doi.org/10.56294/piii2024278>.

Recibido: 27-04-2024

Revisado: 29-04-2024

Aceptado: 31-04-2024

Publicado: 03-05-2024

Editor: Rafael Romero-Carazas 

ABSTRACT

The use of herbicides worldwide is currently the subject of debate both within the scientific community and among the general public, focusing on their potential adverse effects on human health. However, there are few studies on the molecular and cellular changes produced by herbicides. (1-5)

In this work, it was proposed to advance in the understanding of the cell signaling pathways affected by exposure to three herbicide formulations: RoundUp (RU, a.i.: glyphosate), Gesaprim (GS, a.i.: atrazine) and Paraquat Insuagro (PI, a.i.: paraquat). In particular, it was studied the effects of exposure to these formulations on the response to misfolded proteins or UPR, and the PI3K/Akt pathway in the HeLa Kyoto cell line. Dysregulation of these pathways has been reported to be associated with various malignancies.

For all in vitro herbicide exposure assays, concentrations below the recommended application limit were chosen to evaluate the effect, on different exposure times on the regulation of both pathways. (6-14) For these purposes, western blot and fluorescence microscopy techniques were used.

Results revealed activation of all three branches of the UPR (ATF6, PERK and IRE1) in those cells exposed to PI. On the other hand, ATF6 was activated as a result of GS exposure. In the case of RU, dysregulation of the PI3K/Akt pathway was observed, without detecting changes in the UPR. In conclusion, exposure of HeLa Kyoto cells to different herbicides leads to dysregulation of both the UPR and the PI3K/Akt pathway.

Keywords: Herbicides; UPR; Akt; Paraquat; Atrazine; Glyphosate.

RESUMEN

La utilización de herbicidas a nivel mundial es actualmente fruto de debate, poniendo como foco sus potenciales efectos adversos sobre la salud humana. No obstante, los cambios moleculares que éstos producen han sido poco estudiados hasta el momento.(1-5)

En este trabajo, se propuso avanzar en el entendimiento de las vías de señalización celular afectadas por la exposición a formulaciones a base de herbicidas de uso común en Argentina: RoundUp (RU, p.a.: glifosato), Gesaprim (GS, p.a.: atrazina) y Paraquat Insuagro (PI, p.a.: paraquat). En particular, se estudió los efectos de la exposición a estos formulados sobre la respuesta a proteínas mal plegadas o UPR, y la vía de PI3K/Akt en la línea celular HeLa Kyoto. Ambas vías poseen roles regulatorios fundamentales a nivel celular. La desregulación de estas vías se ha reportado asociada a varias neoplasias malignas.(6-14) Con tales fines, se utilizaron las técnicas de Western Blot y de microscopía de fluorescencia.

Éstos resultados revelaron la activación de las tres ramas de la UPR en aquellas células expuestas a PI. Por otro lado, la rama ATF6 de la UPR fue activada como resultado de la exposición a GS. En el caso de RU, observamos la desregulación de la vía de PI3K/Akt, sin detectar cambios en la UPR. En conclusión, la exposición de células HeLa Kyoto a los distintos herbicidas conduce a la desregulación de tanto la UPR, como de la vía PI3K/Akt, lo cuál podría inducir desarrollo de enfermedades humanas, tales como el cáncer.

Palabras Claves: Herbicidas; UPR; Akt; Paraquat; Atrazina; Glifosato.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caudle, W. M. Occupational exposures and parkinsonism. *Handbook of clinical neurology*. 2015;131,225-239.
2. Park, S. E., Lim, S. R., Choi, H. K., & Bae, J. Triazine herbicides inhibit relaxin signaling and disrupt nitric oxide homeostasis. *Toxicology and applied pharmacology*. 2016;307,10-18.
3. Benbrook, C. M. How did the US EPA and IARC reach diametrically opposed conclusions on the genotoxicity of glyphosate-based herbicides?. *Environmental Sciences Europe*. 2019;31(1),1-16.
4. Huang, P., Yang, J., Ning, J., Wang, M., & Song, Q. Atrazine triggers DNA damage response and induces DNA double-strand breaks in MCF-10A cells. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(7),14353-14368.
5. Wang, S., Zhang, Q., Zheng, S., Chen, M., Zhao, F., & Xu, S. Atrazine exposure triggers common carp neutrophil apoptosis via the CYP450s/ROS pathway. *Fish & shellfish immunology*. 2019;84,551-557.
6. Altomare, D. A., & Testa, J. R. Perturbations of the AKT signaling pathway in human cancer. *Oncogene*. 2005;24(50),7455.
7. Walter, P., & Ron, D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science*. 2011;334(6059),1081-1086.
8. Blaustein, M., Pelisch, F., Tanos, T., Munoz, M. J., Wengier, D., Quadrona, L., & Coso, O. A. Concerted regulation of nuclear and cytoplasmic activities of SR proteins by AKT. *Nature structural & molecular biology*. 2005;12(12),1037.
9. Blaustein, M., Pelisch, F., & Srebrow, A. Signals, pathways and splicing regulation. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(11),2031-2048.
10. Blaustein, M., Quadrona, L., Risso, G., Mata, M. D. L., Pelisch, F., & Srebrow, A. SF2/ASF regulates proteomic diversity by affecting the balance between translation initiation mechanisms. *Journal of cellular biochemistry*. 2009;107(4),826-833.

11. Riggio, M., Polo, M. L., Blaustein, M., Colman-Lerner, A., Lüthy, I., Lanari, C., & Novaro, V. PI3K/AKT pathway regulates phosphorylation of steroid receptors, hormone independence and tumor differentiation in breast cancer. *Carcinogenesis*. 2011;33(3),509-518.
12. Risso, G., Pelisch, F., Pozzi, B., Mammi, P., Blaustein, M., Colman-Lerner, A., & Srebrow, A. Modification of Akt by SUMO conjugation regulates alternative splicing and cell cycle. *Cell Cycle*. 2013;12(19),3354-3363.
13. Blaustein, M., Pérez-Munizaga, D., Sánchez, M. A., Urrutia, C., Grande, A., Risso, G., & Colman-Lerner, A. Modulation of the Akt pathway reveals a novel link with PERK/eIF2 α , which is relevant during hypoxia. *PLoS one*. 2013;8(7),e69668.
14. Blaustein, M. AKT. *Encyclopedia of Signaling Molecules*. 2018;267-280.

FINANCIACIÓN

Este trabajo fue financiado con fondos de los subsidios PICT-2021-I-A-00459 (IR: Matías Blaustein) y PICT-2021-I-INVI-00442 (IR: Mercedes García Carrillo) de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica y el Banco Interamericano de Desarrollo.

CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

1. Conceptualización: Calén N. Sansalone; Mercedes García Carrillo; Matías Blaustein
2. Curación de datos: Calén N. Sansalone
3. Análisis formal: Calén N. Sansalone
4. Adquisición de fondos: Matías Blaustein; Mercedes García Carrillo
5. Investigación: Calén N. Sansalone
6. Metodología: Calén N. Sansalone; Facundo Couto
7. Administración del proyecto: Mercedes García Carrillo
8. Recursos: Matías Blaustein
9. Software: Calén N. Sansalone
10. Supervisión: Mercedes García Carrillo; Matías Blaustein
11. Validación: Mercedes García Carrillo; Matías Blaustein
12. Visualización: Mercedes García Carrillo; Matías Blaustein
13. Redacción - borrador original: Calén N. Sansalone
14. Redacción - revisión y edición: Mercedes García Carrillo; Matías Blaustein