



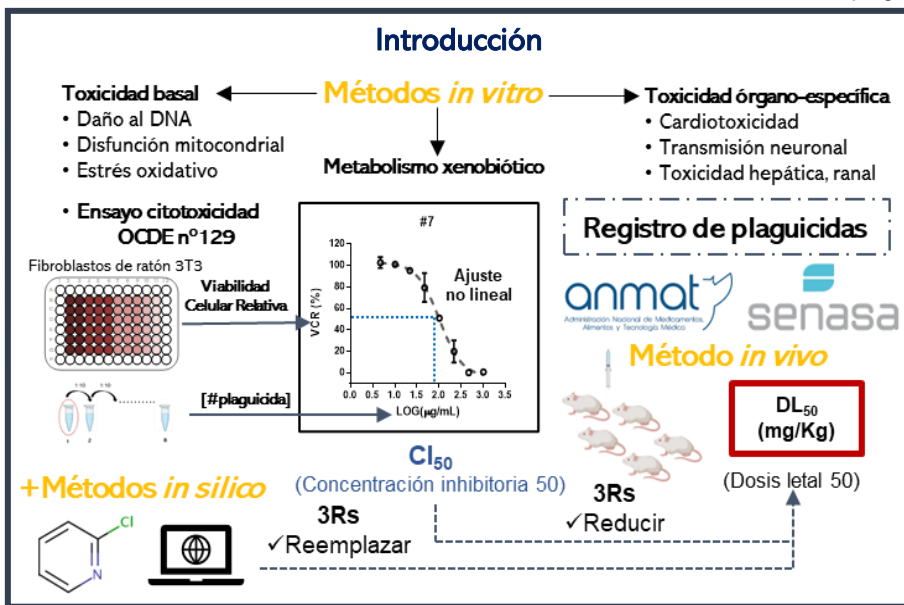
# Estimación *in vitro* de la toxicidad oral aguda de plaguicidas

Lenze Mariela<sup>1,2</sup>; Ramírez Pedro<sup>1</sup>; Pina Juan<sup>1,3</sup>; Benedetti Martina<sup>1,2</sup>; Reschini Agustina<sup>1</sup>; Roco Julieta<sup>1,2</sup>; Gutiérrez María L<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA <sup>2</sup>CONICET

Nº: TREG1

**OBJETIVO.** Desarrollar una estrategia integrada para el reemplazo de animales en la estimación de la DL50 de plaguicidas, combinando métodos *in vitro* e *in silico*.

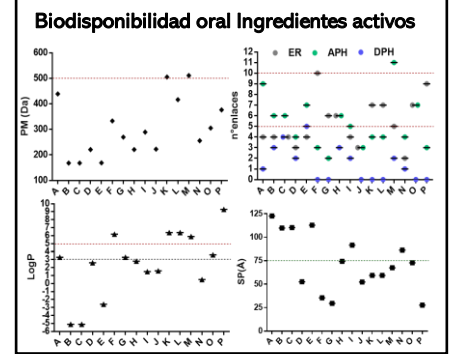
**Etapas 1.** Comparar el nivel de toxicidad oral aguda (TOA) estimado *in vitro* junto con la estimación *in silico* de la biodisponibilidad oral vs. la toxicidad obtenida *in vivo* de 17 plaguicidas.



## Materiales y Métodos

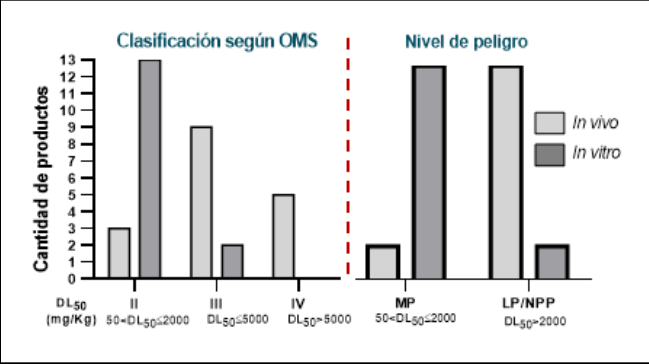
Los plaguicidas junto con los datos *in vivo* fueron provistos por 2 empresas locales (ATANOR S.A y GLEBA S.A). La estimación *in vitro* de la DL50 se hizo según Guía OCDE n°129.

## Resultados



**Figura 1.** La estimación de la biodisponibilidad oral se basó en las propiedades físico-químicas de los activos: Peso Molecular (PM, Da); Donores/Aceptores de Puentes de Hidrógeno (DPH/APH); Coeficiente de partición agua-octanol (LogP) y Superficie Polar (SP, Å) obtenidas con los servidores CompTox Chemical Dashboard, PubChem y Molinspiration. Se aplicó la "regla de 5" de Lipinski extendida (PM<500; DPH<5; APH<10; ER<10; -0.4<LogP<5.6; SP<140 Å) como criterio de absorción oral (línea punteada roja) y la regla de Pfizer 3/75 (línea punteada verde) para estimar la probabilidad de toxicidad oral *in vivo*. CASRN activos y en que #plaguicida se encuentran: A (72178-02-0 #2); B (70901-12-1 #3); C (114370-14-8 #3); D (2008-39-1 #4); E (34494-04-7 #4); F (1928-43-4 #10); G (34256-82-1 #11); H (10404-79-1 #13); I (81335-77-5 #14); J (135410-20-7 #12); K (52918-63-5 #7 #16); L (52315-07-8 #8); M (103055-07-8 #9 #15); N (138261-41-3 #1); O (29232-93-7 #15 #16); P (80844-07-1 #17).

Código Producto	DL50 (mg/kg)	
	<i>In vivo</i>	<i>In vitro</i>
#1	3129	2559,98
#2	3129	1240,1
#3	>5000	1586,22
#4	3129	1663,05
#6	>5000	916,34
#7	1100	590,26
#8	>2000	612,1
#9	>2000	1246,78
#10	>50-2000	757,14
#11	2000-3000	260,81
#13	>5000	2386,39
#14	>5000	1084,25
#15	>2000	615,82
#16	>5000	635,92
#17	>2000	1017,79



**Figura 1.** Clasificación de los plaguicidas basada en sus DL<sub>50</sub> (tabla) *in vitro* e *in vivo* según el sistema de la OMS para TOA (izquierda) y según el nivel de peligro: MP (Moderadamente Peligroso) y LP/NPP (Levemente Peligroso/No Presenta Peligro), estableciendo como valor de corte DL<sub>50</sub> = 2000 mg/Kg (derecha). Las DL<sub>50</sub> *in vitro* se estimaron con la ecuación: LOG(DL<sub>50</sub>) = 0,372\*LOG(CI<sub>50</sub>) + 2,024. Los productos #5 y #12 fueron descartados ya que no se pudo calcularse sus CI<sub>50</sub>.

Concordancia		Sensibilidad		Nivel de peligro (in vivo)	
Concordancia	Sensibilidad	MP	LP/MP	MP	LP/MP
27%	100%				
Especificidad	Sobrestimación				
15%	73%				
Predicción in vitro	MP	2	11		
	LP/NPP	0	2		

**Tabla 2.** Matriz de coincidencia entre el nivel de peligro obtenido con el ensayo *in vivo* vs. la predicción *in vitro*

## Discusión

- Hubo concordancia en 4 plaguicidas: #7 y 10 como MP y #1 y #13 como LP/NP correlacionando con la probabilidad de eventos tóxicos.
- Los restantes fueron sobrestimados. Sus DL50 caen dentro de una categoría de rango amplio (II); de los cuales solo 5 (#6, 8, 11, 15 y 16) tienen DL50 *in vitro* menores que las *in vivo*. Además, sus activos (excepto el #6) mostraron una probabilidad alta de eventos tóxicos. Los otros valores sobrestimados tienen DL50 *in vitro* cercanas al valor de corte (2000 mg/Kg) entre la cat II a III y mostraron una baja probabilidad de eventos tóxicos (excepto #9 y #17).

	T	NT
BA	2	6
MA	5	3

**Tabla 2.** Matriz de coincidencia de Buena o Mala Absorción (BA/MA) con probabilidad de eventos tóxicos (T) o No tóxicos (NT) de los activos según los criterios usados en la Fig. 1.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

- Se encontró una relación entre el nivel de toxicidad *in vitro* y la estimación de la biodisponibilidad oral según la regla de Pfizer 3/75.
- En la siguiente etapa se estudiará el metabolismo xenobiótico de los activos para determinar si existen mecanismos detoxificantes que expliquen el bajo nivel de toxicidad *in vivo*.