



Pierre-André Lafon

Diplomat en fisiologia animal i neurociències (U. de Montpellier), doctorand al laboratori Inserm Mecanismes Moleculars de les Demències Neurodegeneratives de la Universitat de Montpellier

Els pesticides són substàncies químiques d'origen inorgànic, orgànic o sintètic utilitzades en la lluita contra les plagues per protegir els cultius. La seva comercialització es regeix per regles ben definides; quan se n'administren dosis altes és necessari fer proves toxicològiques, mentre que l'exposició crònica a dosis baixes no s'avalua. Actualment, les proves només es duen a terme en la molècula activa i no en la fórmula comercialitzada, que comprèn altres molècules.

Estudis epidemiològics i científics han demostrat que hi ha dos pesticides, la rotenona i el paraquat, que poden causar parkinsonisme en poblacions que s'hi exposen en dosis altes o repetides. Aquestes dos molècules són presents en el cervell i, amb mecanismes moleculars diferents, provoquen la mort de les neurones dopaminèrgiques i causen la síndrome parkinsoniana. Diversos estudis suggereixen un vincle entre la malaltia d'Alzheimer i pesticides com el DDE (metabòlit del DDT) en pacients que posseeixen el gen de susceptibilitat ApoE4. A posteriori, aquest estudi planteja la qüestió de l'impacte de l'exposició crònica al DDT que podria estar relacionat amb l'epidèmia actual de la malaltia d'Alzheimer.

Què són els pesticides?

Els pesticides, o productes fitosanitaris, són substàncies creades per destruir els organismes considerats perjudicials.¹ S'han creat diverses classes de pesticides i les més utilitzades són: els herbicides, per matar les plantes; els fungicides, pels fongs paràsits; els insecticides, pels insectes, i els parasiticides, pels paràsits. Poden ser d'origen inorgànic (com el sulfat de coure), orgànics (molècules biològiques extretes de plantes) o productes químics sintètics de la indústria fitosanitària.¹

En els països industrialitzats que practiquen una agricultura intensiva, els pesticides són utilitzats per millorar l'eficiència de la producció agrícola i el temps d'emmagatzematge per preservar els cultius. Actualment, els pesticides són utilitzats en còctels de diverses molècules sintètiques o alternativament en els cultius per evitar fenòmens de resistència i duen sempre associats els adjuvants, que permeten una millor eficiència dels productes.¹



Pierre-André Lafon

Pesticides i malalties neurodegeneratives

Article realitzat junt amb Corinne Prévostel** i Véronique Perrier*

*INSERM U1198 – Mecanismes moleculars en les demències neurodegeneratives (MMDN) – Universitat de Montpellier - EPHE

Equip: Impacte ambiental en la malaltia d'Alzheimer i malalties relacionades (EiAlz)

**CNRS – Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier (IRCM)

Notes

- 1- INSERM (2013)
- 2- OECD guidelines (2002)
- 3- OECD guidelines (2002)
- 4- WHO (1987). *Environ. Health Crit.* 70
- 5- European Directive 76/895/EEC (1976)
- 6- Goodson and al. (2015). *Carcinogenesis* 36: S254-86.
- 7- www.observatoire-pesticides.gouv.fr
- 8- Patterson and al. (2015). *JAAD* 74: 143-170.
- 9- Koutros and al. (2012). *American Journal of Epidemiology* 177: 59-74.
- 10- Cohn and al. (2007). *Environ. Health Perspect.* 115: 1406-1414.
- 11- Teixeira and al. (2015). *JCEM* 100: 1792-1801.
- 12- O'Malley (1997). *The Lancet* 349: 1161-1166.
- 13- Van der Mark and al. (2012). *Environ. Health Perspect.* 120: 340-347.
- 14- Tanner and al. (2011). *Environ. Health Perspect.* 119: 866-872.
- 15- Decree n°2012-665 (2012).
- 16- PAN pesticide database.
- 17- European Decision n°2004/248/CE (2004).
- 18- European Directive 91/414/CCE (1991).
- 19- European Directive 79/117/EEC (1978).
- 20- Judgement of the Court of First Instance in case T-229/04 (2007).
- 21- European Decision n°2009/887/CE (2009).
- 22- European Decision n°2003/166/CE (2003).
- 23- Lesné and al. (2006). *Nature* 400: 352-357.
- 24- Luk and al. (2012). *Science* 338: 949-953.
- 25- Meyer-Luehmann and al. (2006). *Science* 313: 1791-1784.
- 26- Bäckman and al. (2004). *Journal of Internal Medicine* 256: 195-204.
- 27- Ansari and al. (1975). *Journal of Chronic Diseases* 28: 493-497.
- 28- Parkinson (1817). *An essay on the shacking palsy.*

Emmarcament jurídic i sanitari dels pesticides

Abans de comercialitzar els pesticides, cada molècula ha de ser avaluada per caracteritzar els riscos per a la salut humana que se'n poden derivar. Són necessaris tres passos fonamentals:^{2,3}

- Descriure el perfil toxicològic de la molècula.
- Identificar els efectes crítics en models rellevants i sensibles i avaluar la resposta a la dosi.
- Identificar el llindar crític d'aparició d'efectes perjudicials.

Amb aquests elements, s'estableixen dos paràmetres:

1) **La dosi diària admissible (DDA)⁴** (en anglès: acceptable daily intake) que correspon a la dosi màxima teòrica que pot ser ingerida diàriament per un individu mitjà de 60 kg, sense efectes sobre la salut. La DDA s'expressa en mg de substància per kg de massa corporal. Aquest paràmetre va ser utilitzat per primera vegada el 1961 pels experts internacionals de l'Organització de les Nacions Unides per a l'Agricultura i l'Alimentació (o FAO per Food and Agriculture Organisation) en els additius alimentaris, i després va ser utilitzat pel Consell Europeu.

La DDA es calcula a través d'una única molècula i no pren en compte els efectes sinèrgics possibles amb altres compostos amb què pot estar associada, ni els efectes dels adjuvants. El càlcul d'aquest paràmetre es basa en el llindar màxim de consumició de la molècula, a partir del qual els primers efectes tòxics són observables.

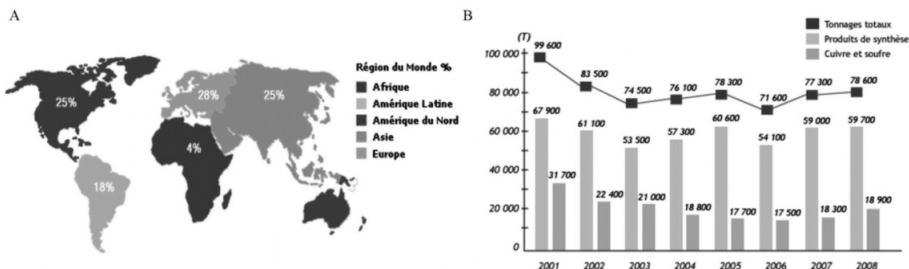
2) **El nivell màxim de residus (NMR)⁵** (en anglès: maximum residue limit) que correspon a la concentració màxima de residus de pesticides autoritzada dins o sobre els aliments. S'expressa en mg de substància per kg del producte (per exemple la fruita). Més enllà d'aquesta concentració, està prohibit comercialitzar el producte. Aquest nivell permet d'evitar que els consumidors ingereixin una quantitat de pesticides superior a la dosi diària recomanada.

L'NMR es calcula a través d'una única molècula i no pren en compte els efectes sinèrgics possibles amb altres compostos. Tanmateix, hi ha una part dels productes químics als quals estem exposats que no han estat degudament provats i, segons un estudi de l'Agència Americana de Protecció del Medi Ambient (US Environmental Protection Agency), només el 50% dels pesticides, els més utilitzats, han sigut sotmesos a lleugeres proves de carcinogenicitat.⁶

Riscos dels pesticides

Els principals consumidors de pesticides són els països desenvolupats (figura 1A), i França, el primer país agrícola de la Unió Europea, se situa entre els cinc consumidors més grans de pesticides del món.⁷ Entre el 2001 i el 2008, la consumició mitjana de pesticides a França va ser, aproximadament, de 80.000 tones/any; la meitat corresponen a fungicides⁷ (figura 1B).

Figura 1



La utilització massiva de pesticides comporta conseqüències, en particular per al medi ambient. Les molècules sintètiques, les més utilitzades, tenen un temps de mitja vida variable, són persistents en el sòl d'aquests compostos (taula 1) fins a diversos anys després d'haver estat utilitzades, i contaminen progressivament l'aigua subterrània.

L'exposició crònica a dosis altes de pesticides també té un impacte sobre la salut humana. Estudis epidemiològics i bioquímics han demostrat que alguns pesticides poden augmentar el risc de desenvolupar diversos tipus de càncers com ara melanomes (organoclorats),⁸ leucèmia (lindane),¹ càncers de pròstata (fonofos)⁹ i de mama (DDT).¹⁰ També s'ha demostrat que els pesticides poden desencadenar altres patologies, com ara disfuncions cardiovasculars (DDT, aldrina)¹¹ i respiratòries (bromur de metil).¹² Més recentment, s'ha demostrat un vincle entre l'exposició crònica al paraquat i a la rotenona i l'aparició de la malaltia de Parkinson en els agricultors viticultors.^{13,14} La Mútua Social Agrícola (MSA) ha reconegut la malaltia de Parkinson com a malaltia professional per als agricultors.¹⁵ L'impacte dels pesticides sobre la salut humana està clarament vinculat a les exposicions cròniques a dosis altes.

Què són les malalties neurodegeneratives?

Les malalties neurodegeneratives són malalties cròniques que afecten majoritàriament el sistema nerviós central: el cervell i

- 29- Polymeropoulos and al. (1997). *Science* 276: 2045-2047.
- 30- Goate and al. (1991). *Nature* 349: 704-706.
- 31- Goldfarb and al. (1992). *Science* 258: 806-808.
- 32- Puoti and al. (2012). *Lancet Neurol.* 11: 618-628.
- 33- Braak and al. (2012). *Curr. Opin. Neurol.* 25: 708-714.
- 34- Wüllner (2016). *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 84 S1: S3-7.
- 35- Strittmatter and al. (1993). *PNAS USA* 90: 19-77-1981.
- 36- Lesage and al. (2009). *Hum. Mol. Genet.* 18: R48-59.
- 37- Spilantini and al. (1997). *Nature* 388: 839-840.
- 38- Hawkes and al. (1999). *Q. J. MED.* 92: 473-480.
- 39- Braak and al. (2003). *Journal of Neural Transmission* 110: 517-536.
- 40- Hawkes and al. (2007). *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 33: 599-614.

Nom del pesticida	Temps de mitja vida* en el sòl (en dies) ¹⁶	Data de retirada del mercat en la Unió Europea
Atrazina	146 a 159	2003 ¹⁷
Bromacil	73 a 347	2002-2007 ¹⁸
DDT	6200	1986 ¹⁹
Paraquat	620 a 644	2007 ²⁰
Clothianidina	27 a 214	/
Clordécona	450	/
Imidacloprid	27 a 997	/
Glyfosat	22 a 96	/
Bifentrina	95	2010 ²¹
Metil Paration	21 a 58	2003 ²²

Taula 1. Exemples de pesticides poc degradables en el sòl

*Temps de mitja vida: és el temps que necessita una substància per perdre la meitat de la seva activitat. Es considera que la substància perd completament la seva activitat després de 5-7 mitges vides.

la medul·la espinal. Es caracteritzen per una mort neuronal progressiva, anomenada neurodegeneració, i per la presència d'agregats de proteïnes tòxiques intracel·lulars o extracel·lulars.^{23,24,25} Segons la malaltia, la neurodegeneració pot afectar diverses regions del cervell i indueix, principalment, tres trastorns majors: els trastorns cognitius i de conducta, com ara la pèrdua de memòria per la malaltia d'Alzheimer,²⁶ els sensorials, com per exemple la pèrdua de l'olfacció per la malaltia de Parkinson,²⁷ i els motors, com ara les tremolors que causa la malaltia de Parkinson.²⁸

Existeixen, principalment, dos tipus de malalties neurodegeneratives:

1. Malalties **familiars**,^{29,30,31} minoritàries, causades per mutacions de l'ADN o per la presència de gens de susceptibilitat que creen un ambient favorable al desenvolupament de la malaltia.

2. Malalties **esporàdiques**,^{32,33,34} majoritàries, amb un origen no identificat, que apareixen espontàniament en la població. Hi ha factors ambientals, com ara l'estrès crònic, l'estil de vida occidental o l'exposició a productes químics (com per exemple els pesticides) que són factors de risc i és probable que tinguin un paper en el desencadenament o empitjorament d'aquestes patologies, en particular per a les persones que tenen polimorfismes en els gens anomenats de susceptibilitat, com és el cas de l'ApoE4 per la malaltia d'Alzheimer.³⁵

La malaltia de Parkinson: cas de referència en la interacció dels pesticides amb les malalties neurodegeneratives

El cas confirmat de la interacció dels pesticides amb les malalties neurodegeneratives és la malaltia de Parkinson.

41- Brundin and al. (2010). *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 11: 301-307.

42- Imberdis and al. (2013). *Current Topic in Medicinal Chemistry* 13: 2477-2483.

43- Cabezas and al. (2013) *Neurodegenerative Diseases*, chapter 20.

46- Richardson and al. (2014). *JAMA Neurology* 71: 284-290.

47- Blennow and al. (2006). *Lancet* 368: 387-403.

Aquesta patologia, descrita per James Parkinson el 1817, és la segona demència neurodegenerativa més comuna després de la malaltia d'Alzheimer. Es tracta d'una patologia neurològica crònica degenerativa que afecta el cervell i principalment una regió anomenada substància negra (*locus niger*) (Figura 2A) que conté les neurones dopaminèrgiques implicades en els processos de plaer, d'addicció i motors. La degenerescència d'aquestes neurones provoca essencialment trastorns motors com ara tremolors associats a una bradicinèsia (lentitud dels moviments).²⁸ L'origen d'aquesta malaltia és principalment esporàdic, només el 5% dels casos són genètics.³⁶ La malaltia de Parkinson es caracteritza per l'acumulació d'agregats al nivell del teixit cerebral, compostos majoritàriament d'una proteïna anomenada α -synucleïna. Aquests agregats poden ser extracel·lulars (cossos de Lewi) (figura 2B) o intracel·lulars (neurites de Lewi).³⁷

Estudis histològics post mortem fets en pacients afectats per la malaltia de Parkinson han demostrat que les neurones del bulb olfactiu (implicades en l'olfacció) i les neurones de l'intestí (implicades en el peristaltisme) són les primeres neurones en les quals s'han identificat agregats d' α -synucleïna.^{38,39} A partir d'aquesta observació, Hawkes et al. han proposat una hipòtesi anomenada *dual hit hypothesis*.⁴⁰ Segons aquesta teoria, la malaltia de Parkinson pot tenir com a origen la inhalació o l'absorció d'un factor neurotròfic extern que afectaria, en un primer moment, les neurones olfatives i intestinals. Mitjançant aquestes neurones es propagarien els agregats a través dels nervis fins a arribar al tronc de l'encèfal

Bibliografia

1. INSERM (2013). Expertise collective. Pesticides: effets sur la santé. Synthèse et recommandations.
2. OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) guidelines (2002). "Guidance notes for analysis and evaluation of repeat-dose toxicity studies".
3. OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) guidelines (2002). "Guidance notes for analysis and evaluation of chronic toxicity and carcinogenicity studies".
4. World Health Organization (WHO) (1987). "Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. *Environmental Health Criteria* 70.
5. European Directive 76/895/EEC (1976). Related to the fixing of maximum levels for pesticide residues in and on fruit and vegetables. OJ L 340, 9.12.1976, p.26. Supplemented by European directive 86/362/EEC (1986), 90/642/EEC (1990), 91/414/EEC (1991) and Regulation n° 396/2005 (2005).
6. GOODSON, W. H.; LOWE, L.; CARPENTER, D. O.; GILBERTSON, M.; MANAF ALI A. AND AL. (2015) "Assessing the carcinogenic potential of low-dose exposures to chemical mixtures in the environment: the challenge ahead". *Carcinogenesis* 36(1): S254-286.
7. www.observatoire-pesticides.gouv.fr
8. PATTERSON, A. T.; KAFFENBERGER, B. H.; Keller, R. A.; Eliston, D. M. (2015). "Skin diseases associated with agent orange and other organochlorine exposures". *Journal of American Academy of Dermatology* 74(1): 143-170.
9. KOUTROS, S.; BEANE FREEMAN, L. E.; LUBIN, J. H.; HELTSHE, S. L.; ANDREOTTI, G.; BARRY, K. H.; DELLAVALLE, C. T.; HOPPIN, J. A.; SANDLER, D. P.; LYNCH, C. F.; BLAIR, A.; ALAVANJA, M. C. (2012) "Risk of total and aggressive

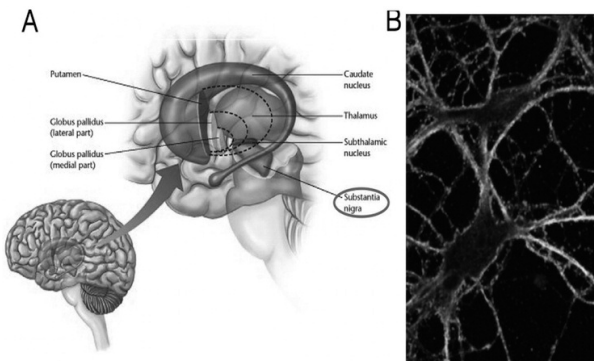


Figura 2

prostate cancer and pesticide use in the agricultural health study". *American Journal of Epidemiology* 177(1): 59-74.

10. COHN, B. A.; WOLFF, M. S.; CIRILLO, P. M.; SHOLTZ, R. I. (2007) "DDT and breast cancer in young woman: new data on the significance of age at exposure". *Environmental Health Perspectives* 115(10): 1406-1414.

11. TEIXEIRA, D.; PESTANA, D.; SANTOS, C.; CORREIA-SÀ, L.; MARQUES, C.; NORBERTO, S.; MEIRELES, M.; FARIA, A.; SILVA, R.; FARIA, G.; SÀ, C.; FREITAS, P.; TAVEIRA-GOMES, A.; DOMINGUES, V.; DELERUE-MATOS, C.; CALHAU, C.; MONTEIRO, R. (2015) "Inflammatory and cardiometabolic risk on obesity: role of xenoestrogen". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 100(5): 1792-1801.

12. O'MALLEY, M. (1997). "Clinical evaluation of pesticide exposure and poisonings". *The Lancet* 349:1161-1166.

13. VAN DER MARK, M.; BROUWER, M.; KROMHOUT, H.; NUSSEN, P.; HUSS, A.; VERMEULEN, R. (2012) "Is pesticide use related to Parkinson's Disease? Some clues to heterogeneity in study results". *Environmental Health Perspectives* 120(3): 340-347.

i, a partir d'aquí, s'estendrien per tot el cervell (figura 3), segons un mecanisme de propagació de tipus prió⁴¹ (figura 4). Aquest factor neurotròfic extern podria ser un factor ambiental, com els pesticides. Aquesta hipòtesi s'ha confirmat per la relació entre la utilització de dos pesticides (la rotenona i el paraquat) i l'augment (d'un factor 2) del risc d'aparició de la malaltia de Parkinson en la població agrícola.^{13,14}

La rotenona (Biophytoz®) és un insecticida d'origen orgànic descobert el 1902, principalment extret de plantes de la família de les fabàcies i va començar a ser utilitzat massivament als anys vint. Al contrari, el paraquat (Gramoxona®) és un herbicida sintètic derivat de la indústria alimentària produït des del 1960. Tot i que aquests dos compostos tenen orígens i estructures diferents, tots dos poden conduir a l'aparició de síndromes parkinsonianes. Les neurones són cèl·lules nervioses excitables que poden transmetre aquesta excitació a altres neurones; aquest mecanisme s'anomena *impuls nerviós*. Si prenem l'exemple de dos neurones en contacte, la primera neurona (neurona

Figura 3

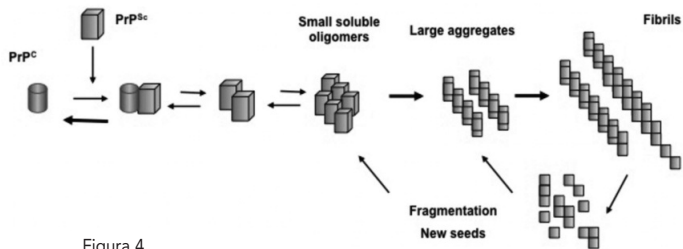
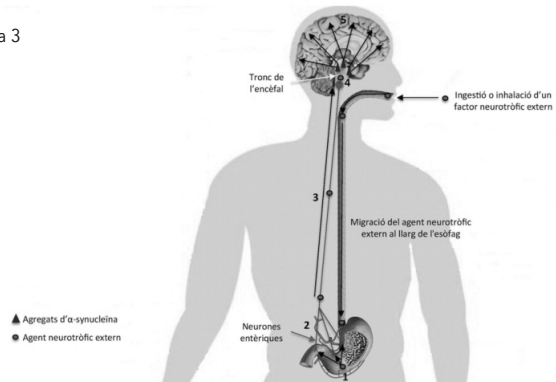


Figura 4

emissora) transmetrà l'impuls nerviós a la segona neurona (neurona receptora) que podrà ser excitada i transmetrà l'impuls nerviós a una altra neurona. Les dos neurones no estan en contacte directe, sinó que estan separades per un espai anomenat esclerxa sinàptica. És en la sinapsi que es transmet l'impuls nerviós d'una neurona a una altra mitjançant molècules anomenades neurotransmissors. La neurona emissora conté vesícules amb dopamina (el neurotransmissor de les neurones dopaminèrgiques) i quan és excitada allibera la dopamina en la sinapsi, que estimularà els receptors a la dopamina presents a la neurona receptora. Després de l'estimulació dels receptors, la segona neurona serà excitada i transmetrà l'impuls nerviós a una altra neurona. Després d'un cert període de temps, la dopamina serà degradada o reciclada per la primera neurona mitjançant transportadors de la dopamina i podrà ser reutilitzada en un nou impuls nerviós (figura 5).

Després de l'exposició a la rotenona o al paraquat, aquestes molècules es poden trobar en el cervell i en les sinapsis de la substància negra, que conté les neurones dopaminèrgiques. Quan la dopamina és capturada, la rotenona i el paraquat utilitzen els transportadors de la dopamina per entrar dins la neurona. A l'interior, aquests dos compostos actuaran de manera diferent i provocaran les síndromes parkinsonianes (figura 6).

La rotenona, en un primer temps, pot entrar en contacte amb l' α -synucleïna i provocar un canvi de conformació de la proteïna sana en proteïna patològica. La rotenona també

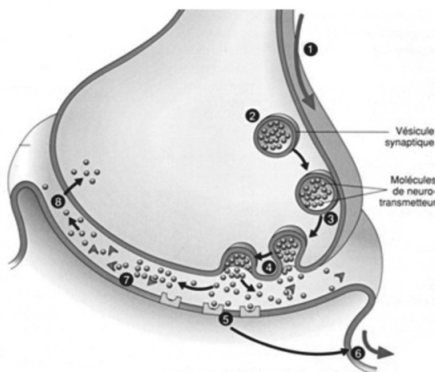


Figura 5

14. TANNER, C. M.; KAMEL, F.; ROSS, G. W.; HOPPIN, J. A.; GOLDMAN, S. M.; KORELL, M.; MARRAS, C.; BHUDHIKANOK, G. S.; KASTEN, M.; CHADE, A. R.; COMYNS, K.; RICHARDS, M. B.; MENG, C.; PRIESTLEY, B.; FERNÁNDEZ, H. H.; CAMBI, F.; UMBACH, D. M.; BLAIR, A.; SANDLER, D. P.; LANGSTONE, J. W. (2011) "Rotenone, paraquat, and Parkinson's Disease". *Environmental Health Perspectives* 119(6):866-872.
15. Decree n° 2012-665 of the 4th may 2012 revising and completing the tables of occupational diseases in agriculture annexed to book VII of the Rural Code and Maritime Fishing, France. Table n° 58.
16. According to the PAN pesticide database (<http://www.pesticideinfo.org>).
17. European Decision n° 2004/248/CE (2004). OJ L 78, 16.03.2004, p. 53-55.
18. European Directive 91/414/CEE (1991). OJ L 319, 23.11.2002, p. 3-11.
19. European Directive 79/117/EEC (1978). OJ L 33, 8.2.1979, P. 36.
20. Judgement of the Court of First Instance (European Union) in case T-229/04 (2007).
21. European Decision n° 2009/887/CE (2009). OJ L 318, 4.12.2009, p. 41-42
22. European Decision n° 2003/166/CE (2003). OJ L 67, 12.03.2003, p. 18-19
23. LESNÉ, S.; KOH, M. T.; KOTLINEK, L.; GLADE, C. G.; YANG, A.; GALLAGHER, M.; ASHE, K. H. (2006) "A specific amyloid- β protein assembly in the brain impairs memory". *Nature* 440 (7082): 352-357.
24. LUK, K. C.; KEHM, V.; CARROLL, J.; ZHANG, B.; O'BRIEN, P.; TROJANOWSKI, J. Q.; LEE, V. M. (2012) "Pathological α -synuclein transmission initiates parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice". *Science* 338 (6109): 949-953.
25. MEYER-LUEHMANN, M.; COOMARASWAMY, J.; BOLMONT, T.; KAESER, S.; SCHAEFER, C.; KILGER, E.; NEUENSCHWANDER, A.; ABRAMOWSKI, D.; FREY, P.; JATON, A. L.; VIGOURET, J. M.; PAGANETTI, P.; WALSH, D. M.; MATHEWS, P. M.; GHISO, J.; STAUFENBIEL, M;

WALKER, L. C.; JUCKER, M. (2006) "Exogenous induction of cerebral β -amyloidogenesis is governed by agent and host". *Science* 313 (5794): 1781-1784.

26. BÄCKMAN, L.; JONES, S.; BERGER, A. K.; LAUKKA, E. J.; SMALL, B. J. (2004). "Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer's disease". *Journal of Internal Medicine* 256(3):195-204.

27. ANSARI, K. A.; JOHNSON, A. (1975) "Olfactory function in patients with Parkinson's Disease". *Journal of Chronic Diseases* 28(9): 493-497.

28. PARKINSON, J. (1817) *An essay on the shaking palsy*.

29. POLYMERPOULOS, M. H.; LAVEDAN, C.; LEROY, E.; IDE, S. E.; DEHEJIA, A.; DUTRA, A.; PIKE, B.; ROOT, H.; RUBINSTEIN, J.; BOYER, R.; STENROOS, E. S.; CHANDRASEKHARAPPA, S.; ATHANASSIOU, A.; PAPAPETROPOULOS, T.; JOHNSON, W. G.; LAZZARINI, A. M.; DUVOISIN, R. C.; DI IORIO, G.; GOLBE, L.; NUSSBAUM, R. L. (1997) "Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease". *Science* 276: 2045-2047.

30. GOATE, A.; CHARTIER-HARLIN, M. C.; MULLAN, M.; BROWN, J.; CRAWFORD, F.; FIDANI, L.; GIUFFRÀ, L.; HAYNES, A.; IRVING, N.; JAMES, L., AND AL. (1991) "Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease". *Nature* 349: 704-706.

31. GOLDFARB, L. G.; PETERSEN, R. B.; TABATON, M.; BROWN, P.; LEBLANC, A. C.; MONTAGNA, P.; CORTELLI, P.; JULIEN, J.; VITAL, C.; PENDELURBY, W. W., AND AL. (1992) "Fatal Familial Insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism". *Science* 258(5083): 806-808.

32. PUOTI, G.; BIZZI, A.; FORLONI, G.; SAFAR, J. G.; TAGLIAVINI, F.; GAMBETTI, P. (2012) "Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis". *Lancet Neurol.* 11 (7): 618-628.

33. BRAAK, H.; DEL TREDICI, K. (2012)

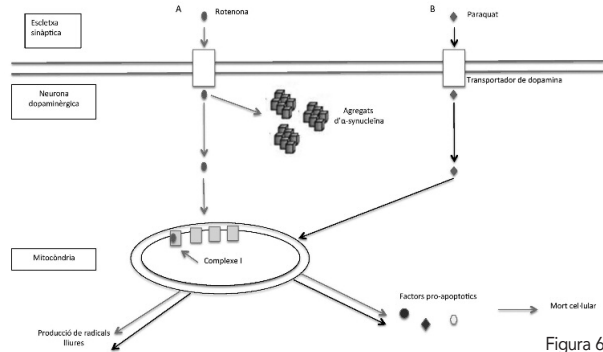


Figura 6

podrà tenir una acció sobre la mitocondria. Les mitocondries són un element intracel·lular que permet la producció d'energia per a les cèl·lules, mitjançant la cadena respiratòria composta de diversos complexos proteics (complexos I a IV) i la regulació de la supervivència cel·lular.

La rotenona té la particularitat de bloquejar el complex I de la cadena respiratòria de les mitocondries i, com a conseqüència, crea radicals lliures, altament tòxics per a les neurones dopaminèrgiques (figura 6A). El bloqueig d'aquest complex induirà l'alliberació de factors proapoptòtics que induiran a una mort cel·lular. D'altra banda, el paraquat, en penetrar dins la neurona dopaminèrgica, també provocarà una pertorbació de la mitocondria i conduirà a l'alliberació de radicals lliures i de molècules que activaran una cascada molecular que serà responsable de la mort cel·lular programada (figura 6B).

Aquests dos pesticides, en provocar la mort de les neurones dopaminèrgiques imitaran la malaltia de Parkinson. Avui en dia, models experimentals de ratolins als quals s'injecta de manera repetida la rotenona han evidenciat que aquests animals desenvolupen síndromes parkinsonianes i són utilitzats per estudiar la malaltia de Parkinson.⁴²

El 2008, un cop descoberts aquests mecanismes, es va prohibir la comercialització de la rotenona en els estats membres de la Unió Europea⁴⁵ (decisió de la Comissió Europea núm. 2008/317/CE) excepte a França, que va obtenir una derogació fins al 2011. Però el 2011 França va autoritzar la utilització de la rotenona per a les pomes, les peres, les cireres, els préssecs, les vinyes i les patates. El 2007, el

Tribunal de Justícia de la Primera Instància de la Comunitat Europea²⁰ (T-229/04) va prohibir la comercialització del paraquat com a molècula fitosanitària sense cap possibilitat de derogació.

Pesticides i altres malalties neurodegeneratives

Avui en dia, cap vincle causal ha demostrat la interacció entre pesticides i altres malalties neurodegeneratives, però existeixen algunes pistes. Per exemple, un estudi clínic americà ha mostrat la presència de DDE (metabòlit de l'insecticida DDT) en el sèrum de pacients atesos per la malaltia d'Alzheimer amb una concentració 2,8 vegades més elevada que en les persones sanes.⁴⁶ Els pacients amb aquestes dosis altes tenien tots el gen de susceptibilitat ApoE4, conegut per augmentar el risc de desenvolupar aquesta patologia d'un factor comprès entre 3,2 i 11,6.⁴⁷ És preocupant veure en aquest estudi que el DDT, un insecticida estès durant els anys seixanta, la venta del qual va ser prohibida durant els anys setanta als Estats Units i el 1986 a la Unió Europea,¹⁹ hagi pogut acumular-se en els cervells d'aquests pacients i que l'organisme no l'hagi degradat fins a diverses dècades després de l'exposició. Si tenim en compte el temps de mitja vida del DDT (Taula 1), estimat en 6.200 dies¹⁶ en el sòl, i si considerem que fan falta sis mitges vides perquè perdi completament la seva activitat, caldrà esperar aproximadament cent dos anys per no trobar aquest compost actiu en els sols. Aleshores podem pensar que en els propers anys podrien aparèixer nous estudis que demostrin la implicació del DDT o els seus metabòlits en les malalties neurodegeneratives. A posteriori, aquest estudi planteja la qüestió de l'impacte de l'exposició crònica al DDT durant un període prenatal o durant el desenvolupament infantil, i podria estar relacionat amb l'epidèmia actual de la malaltia d'Alzheimer.

Un altre pesticida, el fosmet, un antiparasitari utilitzat per tractar el bestiar abans de ser sacrificat, podria haver tingut un paper rellevant en l'epidèmia d'encefalopatia espongiiforme bovina. Aquesta epidèmia va començar al Regne Unit, als anys vuitanta, i es va propagar als altres països de la Unió Europea. Estudis fets en cultius cel·lulars han demostrat que el fosmet té la capacitat d'augmentar la producció de la proteïna prió sana (PrP^C) a la membrana cel·lular.⁴⁸ En cas de contaminació

"Where, when, and in what forms does sporadic Alzheimer's disease begin?" *Curr. Opin. Neurol.* 25 (6): 708-714.

34. WÜLLNER, U. (2016) "Epigenetics in Parkinson's disease". *Fortschr. Neurol. Psychiatr* 84 Suppl 1: S3-7.

35. STRITTMATTER, W. J.; SAUNDERS, A. M.; SCHMEHEL, D.; PERICAK-VANCE, M.; ENGLISH, J.; SALVESSEN, G. S.; ROSES, A. D. (1993) "Apolipoprotein E: high-avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer Disease". *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 90: 1977-1981.

36. LESAGE, S.; BRICE, A. (2009) "Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors". *Hum. Mol. Genet.* 18 (R1): R48-59.

37. SPILANTINI, M. G.; SCHMIDT, M. L.; LEE, V. M.; TROJANOWSKI, JAKES R.; GOEDERT, M. (1997). "Alpha-synuclein in Lewy bodies". *Nature* 388 (6645): 839-840.

38. HAWKES, C. H.; SHEPARD, S. E.; DANIEL, E. (1999) "Is Parkinson's disease a primary olfactory disorder?" *Q. J. Med.* 92: 473-480.

39. BRAAK, H.; RÜB, U.; GAI, P.; DEL TREDICI, K. (2003) "Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen". *Journal of Neural Transmission* 110 (5): 517-536.

40. HAWKES, C. H.; DEL TREDICI, K.; BRAAK, H. (2007) "Parkinson's disease: the dual hit hypothesis". *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 33 (6): 599-614.

41. BRUNDIN, P.; MELKI, R.; KOPITO, R. (2010) "PRION-LIKE TRANSMISSION OF PROTEIN aggregates in neurodegenerative diseases". *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 11 (4): 301-307.

42. IMBERDIS, T.; AYROLLES-TORRO, A.; VERDIER, J. M.; PERRIER, V. (2013) "Thienyl pyrimidine derivatives with PrP^{Sc} oligomer-inducing activity are a promising tool to study prions".

Current Topic in Medicinal Chemistry 13(19): 2477-2483.

43. CABEZAS, R.; AVILA, M. F.; TORRENTE, D.; EL-BACHÀ, R. S.; MORALES, L.; GONZALVEZ, J.; BARRETO, G. E. (2013) "Astrocytes role in Parkinson: a double-edged sword". *Neurodegenerative diseases*, Chapter 20.

44. BETARDET, R.; SHERER, T. B.; MACKENZIE, G.; GARCIA-OSUNA, M.; PANOV, A. V.; GREENAMYRE, T. (2000) "Cronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease". *Nat. Neurosci.* 3: 1301-1306.

45. European Decision nº 2008/317/CE (2008). OJ L 108, 18.04.2008, p. 30-32.

46. RICHARDSON, J. R.; ROY, A.; SHALAT, S. L.; VON STEIN, R. T.; HOSSAIN, M. M.; BUCKLEY, B.; GEARING, M.; LEVEY, A. I.; GERMAN, D. C. (2014) "Elevated serum pesticide levels and risk for Alzheimer's Disease". *JAMA Neurology* 71(3): 284-290.

47. BLENNOW, K.; DE LEON, M. J.; ZETTERBERG, H. (2006) "Alzheimer's disease". *The Lancet* 368 (9533): 387-403.

48. GORDON, I.; ABDULLA, E. M.; CAMPBELL, I. C.; WHATLEY, S. A. (1998) "Phosmet induces up-regulation of surface levels of the cellular prion protein". *Neuroreport* 9 (7): 1391-1395.

per la proteïna prió patològica (PrP^{Sc}), la presència més important de PrP^C a la superfície de les cèl·lules pot haver tingut un impacte en la contaminació, propagació i transmissió de la proteïna infecciosa en els animals. Però cap estudi in vivo ha confirmat o desmentit aquesta hipòtesi.

Conclusió

Diversos estudis epidemiològics i científics demostren que els pesticides poden causar l'aparició o l'empitjorament de malalties cròniques (càncers, malalties neurodegeneratives...). Els estudis de toxicitat no consideren l'exposició crònica a dosis baixes de pesticides en el sòl o a l'exposició a múltiples residus, a curt o llarg termini. No obstant això, aquestes condicions són més representatives del nostre quotidià i és força rar en les nostres societats que estiguem exposats a fortes dosis de pesticides. A més, només es posen a prova les molècules actives i no s'analitzen els productes comercialitzats que estan compostos per diversos pesticides i adjuvants. Les regulacions pel que fa a la DDA i l'NMR no són adequades per a les poblacions fràgils com ara els nens, les dones embarassades, les persones en remissió del càncer i les persones ateses per trastorns crònics, perquè poden presentar una susceptibilitat més important a l'exposició als pesticides.