



Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru  
Mașini și Instalații Destinate Agriculturii și Industriei  
Alimentare – INMA București.

**Siguranța alimentară: Epigenetica în contextul expunerii la microdoze  
de cadmiu**

---

ING. DR. DRAGOS NICA VASILE

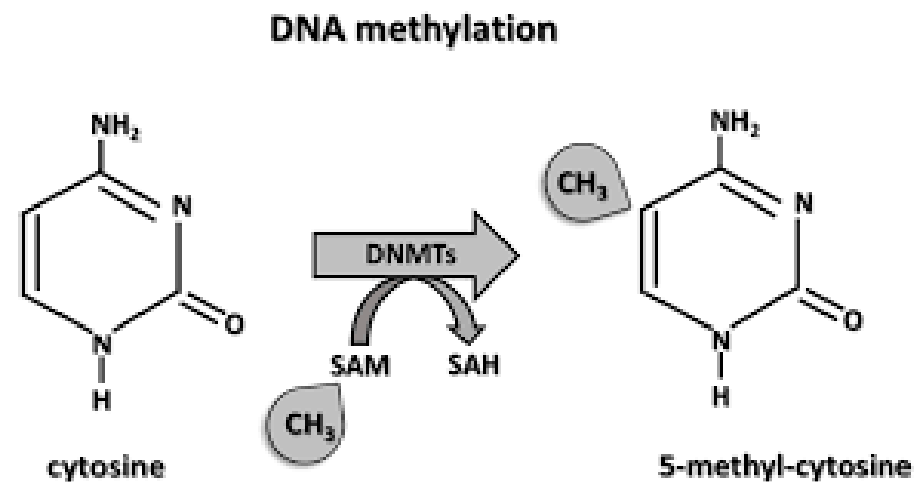
# Introducere

---

- ✓ **Cadmiul este extrem de toxic pentru oameni și animale, are un timp de biologic lung de înjumătățire și o mobilitate ridicată de-a lungul rețelelor trofice.**
- ✓ **Abundența naturală a Cd în sol variază între 0,1-0,5 ppm.**
- ✓ **Uniunea Europeană a stabilit limite restrictive pentru concentrațiile de Cd (mg/kg dwt) în fructe (0,05 mg/kg dwt), legume cu tulpină (0,1 mg/kg dwt), legume cu frunze (0,2 mg/kg dwt).**
- ✓ **Odată acumulat, cadmiul ne afectează corpurile la mai multe niveluri, inclusiv rețelele care modulează expresia genelor la nivel celular și tisular (epigenom).**
- ✓ **Un alt efect al cadmiului este perturbarea homeostaziei metalelor esențiale precum cupru, mangan și fier.**

# Metilomul

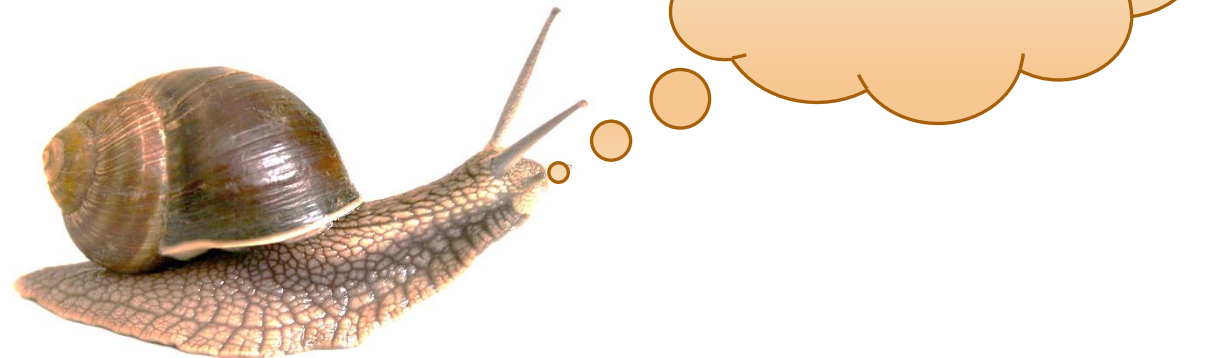
- ✓ Metilarea genomului, care include adăugarea de grupări metil (-CH<sub>3</sub>) la ADN, este un mecanism epigenetic cheie implicat în reglarea expresiei genelor. În special, metilarea la 5-atomi de carbon al nucleului de citozină (5-metilcitozină, 5mC) este modificarea ADN-ului cel mai bine caracterizată și este asociată în principal cu represiia transcripțională stabilă și pe termen lung.



# DE CE MELCII TEREȘTRII?

---

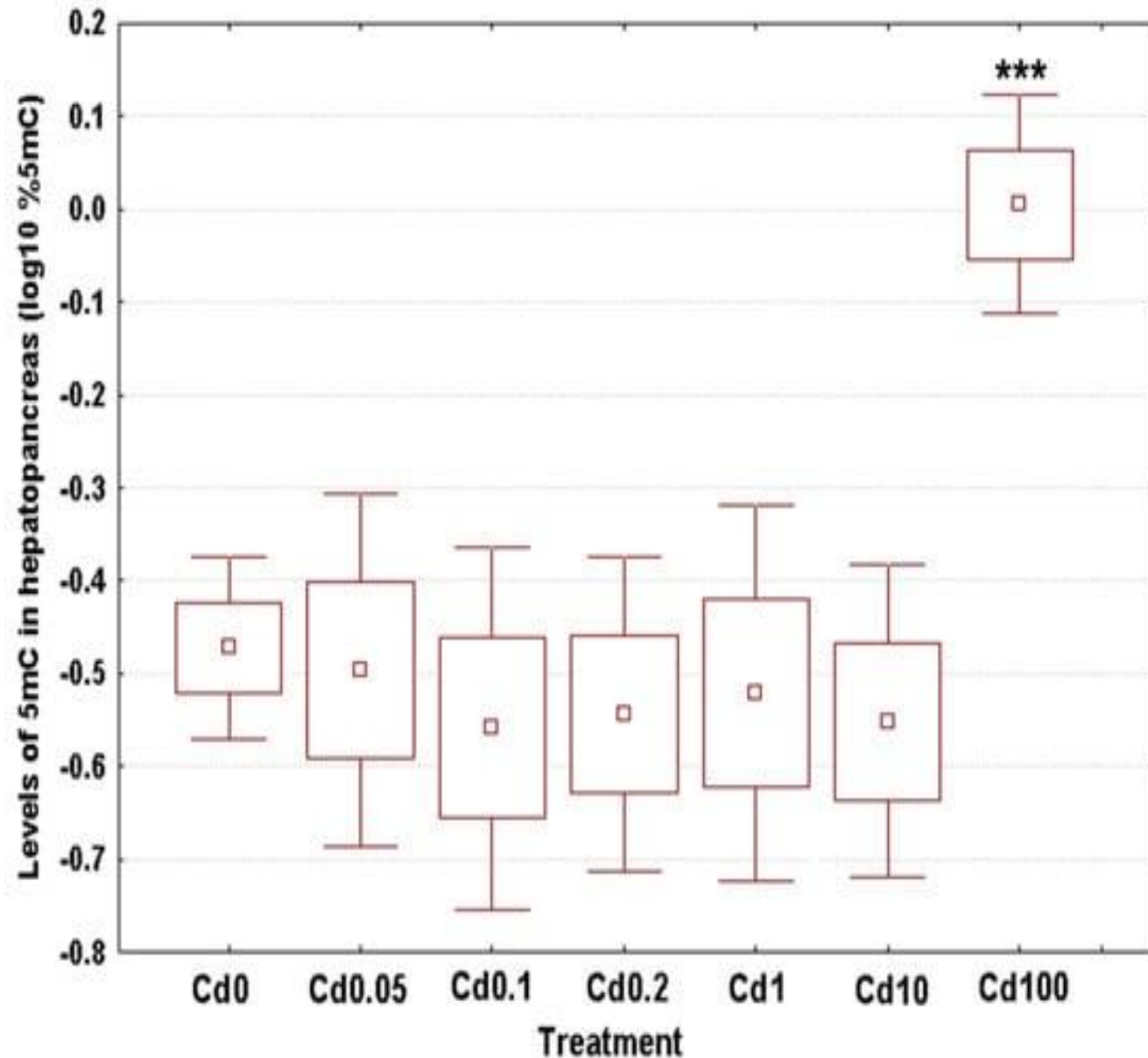
- ✓ bioindicatori potriviți
- ✓ sunt ușor de crescut în mediu de laborator controlat
- ✓ au capacitatea de a bioconcentra diferiți contaminanți pentru diferite rute de expunere
- ✓ toleranți la niveluri ridicate de cadmiu fără efecte organismal evidente



# Rezultate



## Sulfat de cadmiu



Efectul cadmiului alimentar asupra nivelurilor de 5 mC la nivelul genomului în ADN-ul hepatopancreasului la adulții *C. aspersum* (n = 4; expunere 28zile). Datele sunt afișate pe o scară log<sub>10</sub> ca medie (punct) cu o eroare standard (casetă) și o abatere standard (bara de eroare) (testele Dunnet, \*\*\*—p < 0,001, \*\*—p < 0,01, \*—p < 0,05)..



## Concluzii

---

- ✓ Am identificat o hipermetilare semnificativă la nivelul întregului genom în speciemenele cărora li s-a administrat cea mai mare doză, care s-a suprapus cu o scădere semnificativă a greutateii corporale.
- ✓ Gena Cd-MT a arătat un capăt 5' nemetilat al genei Cd-MT și această stare nu a fost afectată de expunerea la cadmiu.

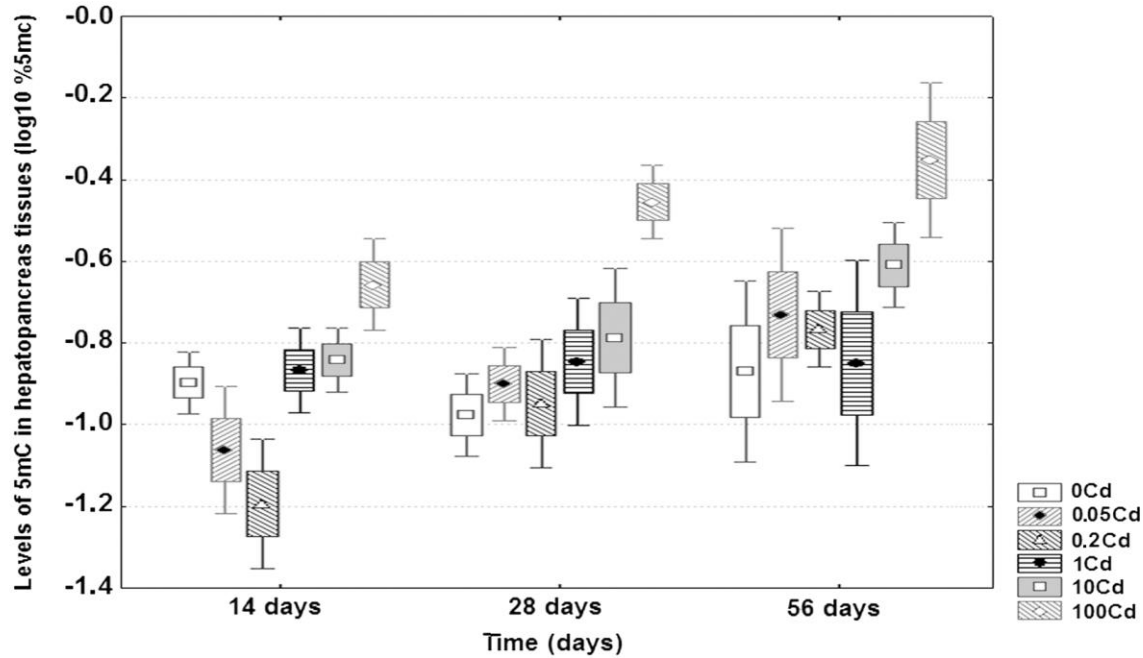




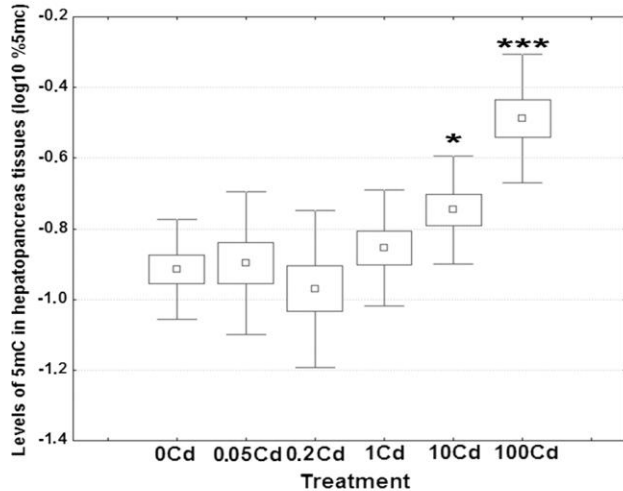
# Rezultate

## Clorura de cadmiu

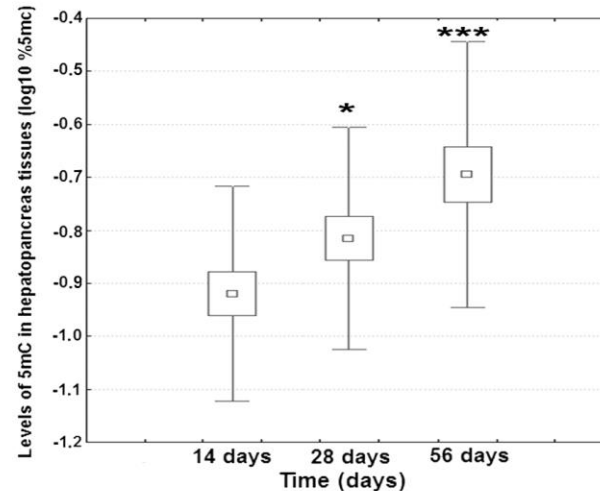
**A**



**B**



**C**



A) Conținutul mediu de 5 mC în ADN-ul hepatopancreasului în fiecare grup de tratament la fiecare punct de prelevare. (B) Mediile marginale estimate pentru doza alimentară (ca efect principal). (C) Medii marginale estimate pentru timp (ca efect principal). Patru melci au fost prelevați pentru fiecare grup de tratament la fiecare punct de prelevare (14, 28 și 56 de zile). Datele sunt afișate pe o scară log<sub>10</sub> ca medie (punct) cu o eroare standard (casetă) și o abatere standard (bară de eroare). Casetele marcate (\*) indică diferențe semnificative în comparație cu grupul de referință (testul Newman-Keuls, \*\*\* —  $p < 0,001$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \* —  $p < 0,05$ ).



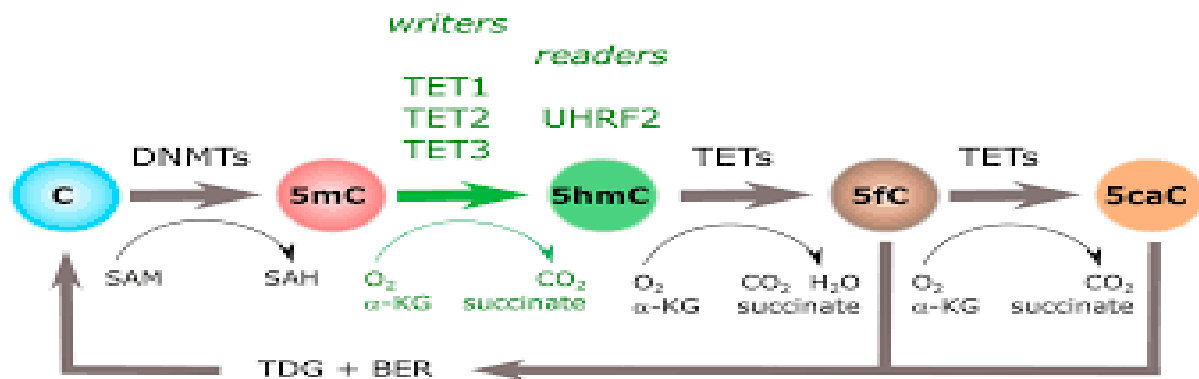
## Concluzii

---

- ✓ Nivelurile de metilare ADN au răspuns într-o manieră dependentă de doză și timp la cadmiul alimentar, doza de expunere având un efect mult mai puternic decât durata expunerii.
- ✓ O tendință evidentă de creștere a nivelurilor de 5 mC a fost observată începând cu 28 de zile de expunere la a doua cea mai mare doză și această tendință a persistat la cele mai mari două tratamente timp de aproape o lună, când experimentul a fost încheiat după 56 de zile.
- ✓ Aceste date indică o tendință generală către hipermetilarea ADN-ului cu expunere la doze crescătoare la Cd.







# Rezultate

## Clorura de cadmiu

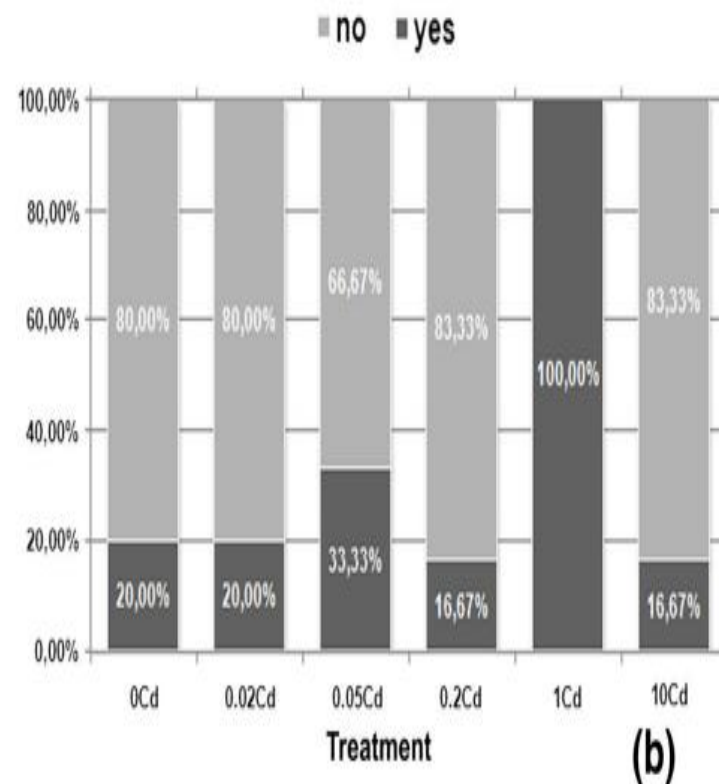
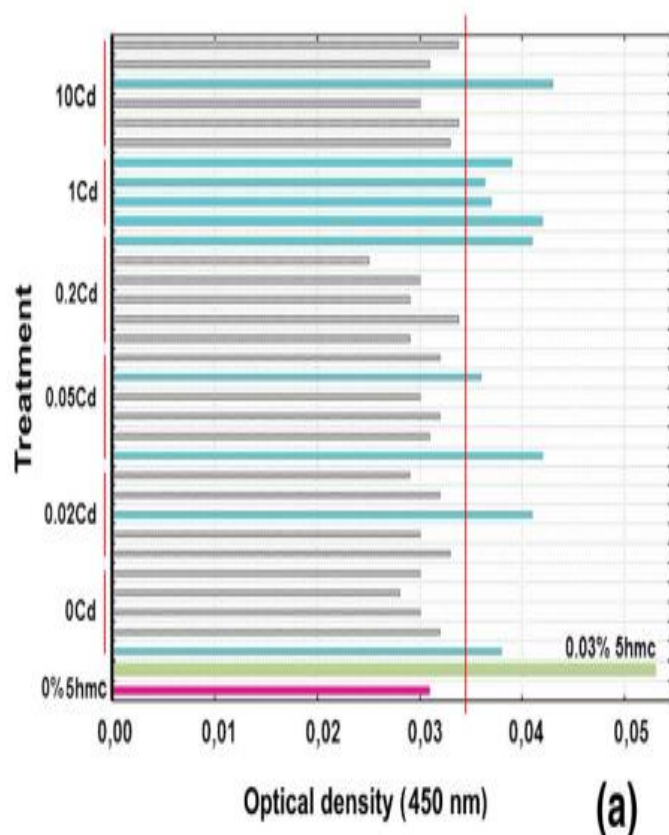
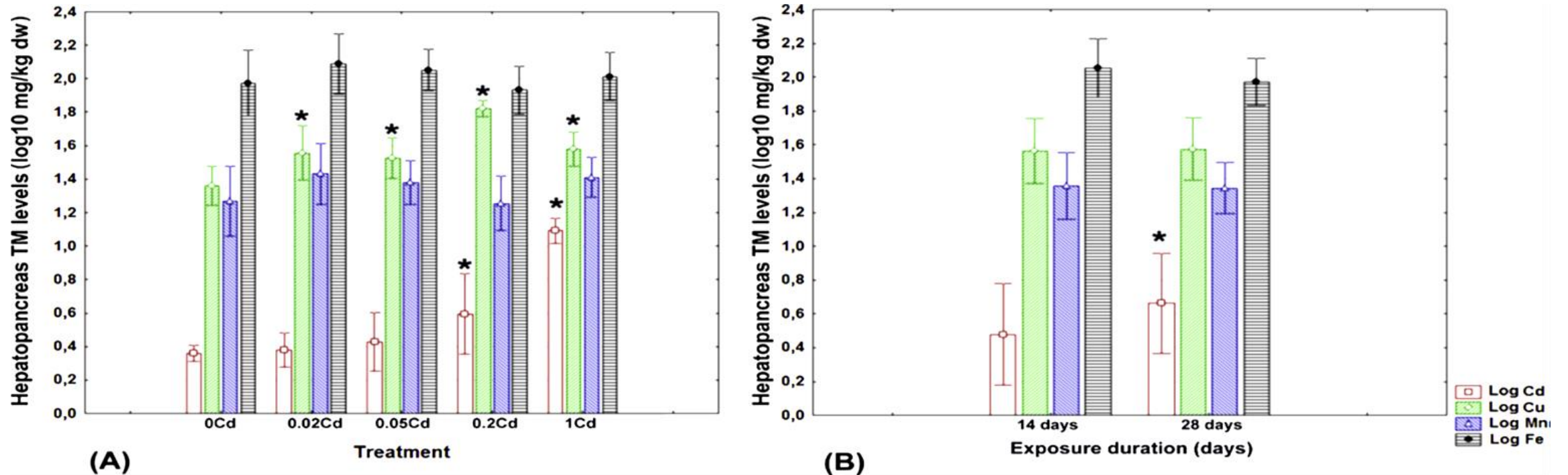


Fig. 2 a Densitatea optică (405–450 nm) pentru probele analizate. Nivel detectie 0,03% 5hmC.  
b Procentul de răspunsuri da/nu pentru diferite tratamente.

# Rezultate



Efectul hranei cu doze mici de cadmiu asupra hepatopancreasului cadmiu, cupru, mangan și fier la melcii adulți, *C. aspersus*, A- medii marginale estimate pentru doza alimentară (ca efect principal); B- medimarginale estimate pentru timp (ca efect principal). Opt melci au fost prelevați pentru fiecare grup de tratament la fiecare punct de prelevare. Testele post-hoc au fost aplicate în cazul unor efecte principale semnificative ale dozei de cadmiu sau ale duratei expunerii.

# Rezultate

|    | Doză expunere     | Timp expunere     | Interacțiuni<br>(doză X timp) | Analiză posthoc  |
|----|-------------------|-------------------|-------------------------------|--|
| Cd | $p < 0,001^{***}$ | $p < 0,001^{***}$ | $p < 0,001^{***}$             | 14 days: 1Cd vs. 0Cd = $p < 0,001^{***}$<br>Alte comparatii: $p > 0,05$                                    |
|    |                   |                   |                               | 28 days: 1Cd vs. 0Cd = $p < 0,001^{***}$<br>0,2Cd vs. 0Cd = $p < 0,01^{**}$<br>Alte comparatii: $p > 0,05$ |
| Cu | $p < 0,001^{***}$ | $p > 0,05$        | $p = 0,102$                   | 14 zile : toate comparatiile: $p > 0,05$   |
|    |                   |                   |                               | 28 zile : toate comparatiile: $p > 0,05$   |
| Mn | $p = 0,778$       | $p = 0,098$       | $p = 0,011^*$                 | 14 zile : 0,02Cd vs. 0Cd = $p < 0,05$<br>Alte comparatii: $p > 0,05$                                       |
|    |                   |                   |                               | 28 zile : toate comparatiile: $p > 0,05$   |
| Fe | $p = 0,254$       | $p = 0,294$       | $p = 0,125$                   | 14 zile : toate comparatiile: $p > 0,05$   |
|    |                   |                   |                               | 28 days: toate comparatiile: $p > 0,05$  |

Datele măsurate la 14 zile și 28 zile sunt afișate ca medie  $\pm$  abatere standard. Opt melci au fost prelevați pentru fiecare grup de tratament la fiecare punct de prelevare. Au fost aplicate teste post-hoc pentru DV cu interacțiuni semnificative între doza de cadmiu și durata expunerii. 0,0001 până la 0,001 Extrem de semnificativ \*\*\*; 0,001 până la 0,01 Foarte semnificativ \*\*; 0,01 până la 0,05 Semnificativ \*.



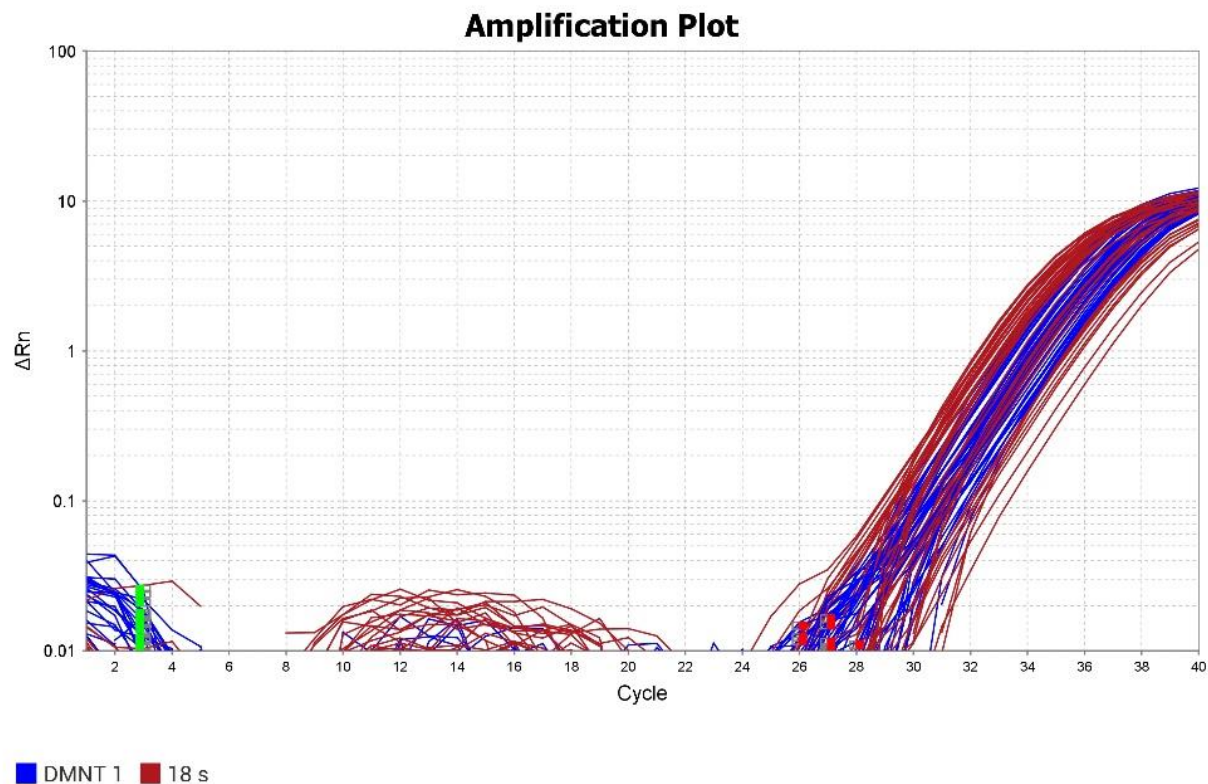
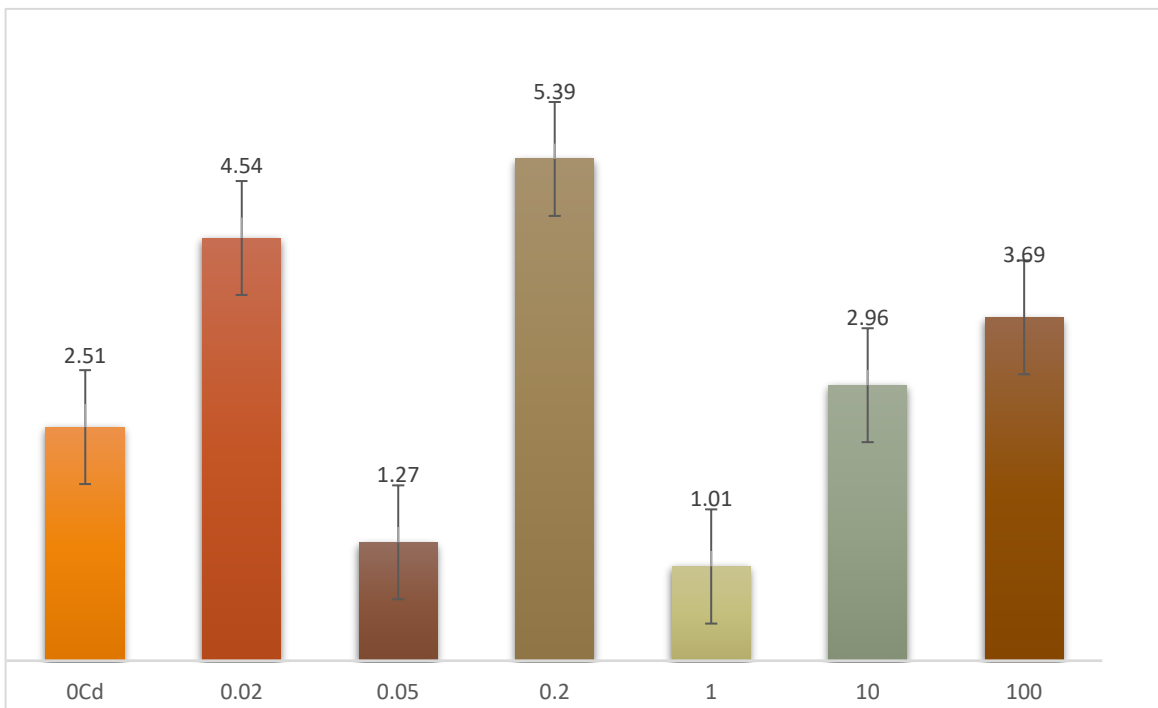
## Concluzii

---

- ✓ un nivel scăzut de aport alimentar de cadmiu poate perturba temporar homeostazia cuprului și manganului la gasteropodele terestre.
- ✓ hrănirea cu doze mici de cadmiu nu a avut o influență semnificativă asupra homeostaziei fierului



# Efectul cadmiului asupra expresiei DNMT1 cu RT-PCR



# Concluzii

---

Institutul Național de Cercetare-  
Dezvoltare pentru Mașini și Instalații  
Destinate Agriculturii și Industriei  
Alimentare – INMA București.



Gena DNMT1 la melcii *C. aspersus* este exprimată funcțional în hepatopacreas; iar expunerea la cadmiu ar putea afecta activitatea acestei gene.





**UMFT**  
Universitatea de  
Medicină și Farmacie  
„Victor Babeș”  
din Timișoara

## ... în derulare

- ✓ Microflora intestinală este reglată de factori precum gene, medicamente și alimentație
- ✓ Incidența diabetului zaharat este invers asociată cu cantitatea totală de fibre alimentare ingerată, care la rândul său influențează populațiile microflorei intestinale
- ✓ Microbiota intestinală programează metilarea ADN-ului pentru controlul homeostazei și inflamației intestinale
- ✓ *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*, *Akkermansia muciphila*, *Lactobacillus fermentum* rol important în disglucemii





**UMFT**  
Universitatea de  
Medicină și Farmacie  
„Victor Babeș”  
din Timișoara

## ... în derulare

- ✓ **ÎNTREBĂRI DE CERCETARE:** Acest proiect a început cu o întrebare simplă: Care este potențialul utilizării bacteriilor probiotice în tratamentul diabetului zaharat?
- ✓ (1) Epigenetică: Când și în ce măsură modifică administrarea bacteriilor probiotice expresia genelor cheie implicate în metilarea ADN-ului la nivelul pancreasului și ficatului?
- ✓ (2) Biologie moleculară: Care este relevanța modificărilor epigenetice induse de administrarea de probiotice pentru expresia genelor cheie din metabolismul glucidic și lipidic?





## ... în derulare



**UMFT**  
Universitatea de  
Medicină și Farmacie  
„Victor Babeș”  
din Timișoara

- ✓ - DNMT1 și DNMT3 - nivelurile de exprimare a metiltransferazelor
- ✓ - TET1 - transformarea 5mC în 5hmC
- ✓ - TDG și BER - menținerea metilării
- ✓ - metabolism glucidic: PPAR $\gamma$ , GLUT2, NAMPT, LEP, GHRL, INS
- ✓ - metabolism lipidic: LDLR, PCSK9, HMGR, SREBP1, SREBP2

.



Mulummesc pentru atentie!

