

Disruptores endocrinos. Composición química, mecanismo de acción y efecto sobre el eje reproductivo

Hugo Scaglia, Carlos Chichizola, Maria Cecilia Franconi, Beatriz Ludueña, Carlos Mastandrea, Javier Scaglia

Laboratorio de Determinaciones Hormonales. Hospital Italiano de La Plata y Alkemy-Center Lab. Santa Fe

Reproducción 2009; 24:74-86

Resumen

Los disruptores hormonales son cualquier compuesto químico contaminante del medio ambiente que una vez incorporado a un organismo afecta el equilibrio hormonal en el humano y en diversas especies.

Pudieran clasificarse en: derivados de productos farmacéuticos, productos naturales, fungicidas, pesticidas organoclorados, derivados de la industria del plástico, derivados del antraceno, miméticos androgénicos y metales.

En los últimos 69 años se han documentado alteraciones importantes en numerosas especies localizadas en diferentes áreas del planeta; entre otras, pérdida de la capacidad reproductora e instinto maternal, mortandad masiva de algunas especies, comportamiento sexual anormal o deformaciones de los órganos reproductores.

Los disruptores endocrinos (DE) pueden actuar modificando la biosíntesis, el transporte y el metabolismo de los esteroides sexuales y como agonistas o antagonistas androgénicos o estrogénicos por interacción con sus respectivos receptores, alterando en consecuencia el equilibrio fisiológico hormonal en ambos sexos induciendo fenómenos patológicos en los respectivos ejes reproductivos. En varones recién nacidos puede observarse micropene y en adultos oligospermia, anormal movilidad y morfología espermáticas y disminución de la testosterona. En niñas pueden producir telarca prematura y en mujeres adultas alteraciones de la fertilidad o esterilidad. Pudieran también estar involucrados en procesos de carcinogénesis.

Las distintas sociedades científicas deberían tratar de obtener mayor efectividad en el control de las sustancias químicas para la protección de la salud y del medio ambiente. Esto no significa que se prohíba la síntesis de estos compuestos, algunos de los cuales tienen gran importancia en la agricultura y la ganadería. Lo que sí debería lograrse es una mayor motivación para que la industria química desarrolle compuestos con las acciones benéficas necesarias sin interferir en los mecanismos hormonales.

Introducción

En los últimos 69 años se han documentado alteraciones importantes en numerosas especies localizadas en diferentes áreas del planeta. Estos problemas incluyeron diversos fenómenos entre los que se han reportado:

1. Pérdida de la capacidad reproductora e instinto maternal, así como pérdida del instinto de aparearse y de crianza en las águilas de Florida, en los visones del Lago Michigan o la muerte antes de salir del huevo de las gaviotas del Lago Ontario y los caimanes del Lago Apopka.
2. Mortandad masiva como la desaparición de las nutrias en algunos ríos de Inglaterra y de focas del Mar del Norte y delfines del Mediterráneo.
3. Comportamiento sexual anormal como la formación de parejas entre hembras de gaviotas en California. Este comportamiento también se observó en otras aves de los Grandes Lagos, Massachusetts y Golfo de Puget.
4. Deformaciones en los órganos reproductores como lo observado en caimanes en el Lago Apopka, donde los machos presentaron penes anormalmente pequeños y feminización de peces a la salida del vertido de depuradores de aguas municipales en Inglaterra.

Correspondencia: Hugo Scaglia
E-mail: info@iabe.com.ar

En el libro de Krinsky *Hormonal Chaos* se puede leer una importante revisión histórica y una visión futura de este problema.¹

El punto común a los numerosos problemas sufridos por especies tan diferentes, incluso vegetales, y localizadas en lugares tan lejanos, fueron aquellos controlados en gran parte por su sistema endocrino y estuvieron ocasionados por la exposición a sustancias químicas sintéticas.²

Cada vez son más las evidencias científicas que muestran que numerosas sustancias con diferentes estructuras químicas pueden interferir con los procesos biológicos regulados hormonalmente.

A través de la experimentación se observó la afectación de la función reproductiva y el desarrollo. Aunque más difícil de demostrar, también existen evidencias de que estas sustancias afectarían a los humanos.³

Definición de los disruptores endocrinos (DE)

Un DE es cualquier compuesto químico contaminante del medio ambiente que una vez incorporado a un organismo afecta el equilibrio hormonal del mismo en diversas especies, entre ellas el humano.

Numerosos sistemas han sido descritos que afectan el eje reproductivo masculino (ver cita 4 para una revisión al respecto), sin embargo, cuali y cuantitativamente son superiores aquellos que resultan agonistas-antagonistas de las hormonas sexuales femeninas.⁵

Estos DE son diferentes tipos de sustancias químicas que son usadas en una amplia variedad de herbicidas, fungicidas, insecticidas, en la industria del plástico, en producción de cosméticos y comestibles y son contaminantes de los efluentes de varias industrias.⁶

La nomenclatura que han recibido los disruptores hormonales es muy diversa. En general se los denomina estrógenos ambientales,⁷ sin embargo, han recibido también denominaciones tales como xenoestrógenos,⁸ hormonas ambientales,⁹⁻¹⁰ agentes hormonales activos¹¹ y señales ambientales,¹² entre otras.

La concentración de los DE es muy baja. Sin embargo, debido a que no son transportados por proteínas sus niveles son biológicamente activos pudiendo alterar el delicado balance hormonal comprometiendo la salud reproductiva y pudien-

do estar involucrados en procesos de carcinogénesis.¹³ (Ver más abajo para una explicación del concepto de actividad biológica de los esteroides).

En síntesis, está claramente demostrado que los DE pueden actuar como agonistas-antagonistas androgénicos o estrogénicos alterando el equilibrio fisiológico hormonal en ambos sexos induciendo fenómenos patológicos en los respectivos ejes reproductivos.

Fisiología y mecanismo de acción de los estrógenos y andrógenos

Producción y transporte de hormonas esteroideas sexuales.

La testosterona (T) en el hombre es producida en las células de Leydig del testículo estimulada por LH y regulada por factores sintetizados en las células de Sertoli estimuladas por FSH.¹⁴ La Dihidrotestosterona (DHT) es producida por la acción de la 5 α -reductasa sobre la T en diversos tejidos periféricos.

El origen de la T en la mujer es 25% del ovario, 25% de la adrenal y el 50% restante proviene periféricamente de precursores como el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), la DHEA libre y la androstenediona (A4). Estos precursores son de origen adrenal en el 90%, 80% y 40%, respectivamente. El remanente de los mismos es de origen ovárico. La DHT se produce en tejidos periféricos, particularmente en la piel, por acción de la 5 α -reductasa, tanto tipo 1 como 2.¹⁵

El estradiol (E2) en ambos sexos es producido por la acción de la CYP19 aromataza sobre la T y A4. En el hombre esta acción es estimulada por LH y posiblemente por FSH.¹⁴ En la mujer la producción de E2 se realiza en las células de la granulosa inducida por el efecto trófico de la FSH. La aromatización también se efectúa en la mama, cerebro, hueso, endometrio, músculo liso, endotelio vascular, placenta y piel.¹⁵

Estos esteroides circulan en parte libre y en parte unidos a una proteína de gran afinidad y baja capacidad, la SHBG. La afinidad de la DHT, de la T y del E2 es de 5.5, 1.6 y 0.7x10⁹M⁻¹, respectivamente, con una velocidad de disociación mayor de 20 segundos, velocidad de tránsito de un vaso aferente a un capilar, por lo cual se acepta en general que esta

fracción no actúa en los tejidos periféricos. Una importante fracción de los mismos circula unida a la albúmina, proteína de gran capacidad y con una afinidad 10.000 veces menor (10^4 M^{-1}) que la de la SHBG y con una velocidad de disociación menor de 20 segundos. La porción libre y la unida a la albúmina difunden a través de la membrana celular en los tejidos periféricos ejerciendo su acción biológica en aquellos que tengan receptores específicos para los mismos. A estas fracciones se las denomina biodisponibles.

Receptor de hormonas esteroideas sexuales

Los receptores de andrógenos (RA) y de estradiol (RE) son miembros de una superfamilia de receptores nucleares de tipo 1, junto con los de glucocorticoides, progesterona y hormonas tiroideas. Este tipo de receptor se caracteriza porque se homodimeriza en presencia del ligando. Los del tipo 2 lo hacen formando un heterodímero con el receptor del ácido 9-cis retinoico; los ligandos de estos receptores son las hormonas tiroideas, vitamina D, ácido trans-retinoico y el PPAR. Los del tipo 3 son orfánicos (o huérfanos) no conociéndose exactamente hasta el frecuente cuáles son sus ligandos.¹⁶

Los RA y RE existen en condiciones basales como complejos citoplasmáticos inactivos formados con asociación de proteínas de choque térmico (HSPs).

Funcionalmente estos receptores constituyen un grupo de factores de transcripción que regulan la expresión genética en diversos procesos fisiológicos.¹⁶

EL RA y la forma α y β del RE están codificados por 3 genes que presentan 8 exones cada uno, ubicados en los cromosomas X, 6 y 14, respectivamente. Estos receptores presentan una característica por tener 8 cisteínas que se unen cada 4 de ellas a 2 moléculas de Zn formando los denominados "dedos de Zn". Los receptores tienen tres dominios diferentes: el de unión al ligando en el COOH terminal, el de dimerización y unión al ADN en la zona de los dedos de Zinc, y el dominio modulador

en la zona del NH₂ terminal. Los andrógenos o los estrógenos entran en el citoplasma y selectivamente se unen a sus receptores, con lo cual cambia la conformación de éstos y se liberan las HSPs por pérdida de la afinidad por las mismas. El receptor unido al esteroide se activa, se dimeriza con otro receptor por uno de los dedos de Zn y se introduce en el núcleo y por el otro dedo de Zn se une al ADN en la región promotora del gen, reconociendo las estructuras cortas específicas del ADN y adquiere su actividad de factor de transcripción. Al final de esta operación el dímero se incrusta en el ADN formando un compuesto de iniciación que regula la transcripción de genes específicos (para una completa revisión ver cita 17). En la Figura 1 se muestra un esquema del RA, sus dominios y la expresión de cada exón en cada uno de los dominios correspondientes. El RE es similar. La Figura 2 muestra en detalle la composición de aminoácidos de los 2 dedos de Zn y dentro de éstos aquellos que permiten dimerizarse o unirse al ADN.

La zona de reconocimiento en el ADN del RA y del RE respectivamente se denominan Elemento de Respuesta a los Andrógenos (ERA) y Elemento de Respuesta a los Estrógenos (ERE). A través de este mecanismo la unión al ERA y al ERE se activa el TATA *box* y recluta factores de transcripción generales (FGTs) y específicos de andrógenos (FATs) y estrógenos (FETs), respectivamente. En ambos casos se activa la RNA polimerasa II en la región promotora para andrógenos y estrógenos respectivamente, induciendo la expresión genética. La Figura 3 muestra un esquema del mecanismo de acción genómica de los andrógenos y estrógenos mediada por su receptor. El ERA y ERE son estructuras palindrómicas localizadas en zonas regulatorias de los genes dependientes de andrógenos y estrógenos. Son secuencias repetidas invertidas separadas por tres nucleótidos como puede verse para cada una de ellas.

ERA: 5' TGTTCT nnn AGAACA 3'
3' ACAAGA nnn TCTTGT 5'

ERE: 5' GGTCA nnn TGACC 3'
3' CCAGT nnn ACTGG 5'

Figura 1.

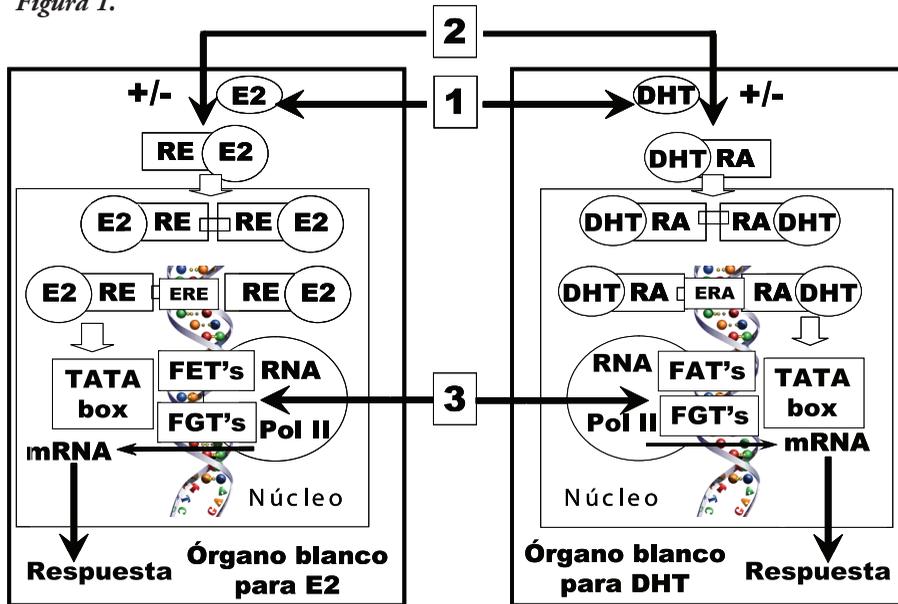


Figura 2.

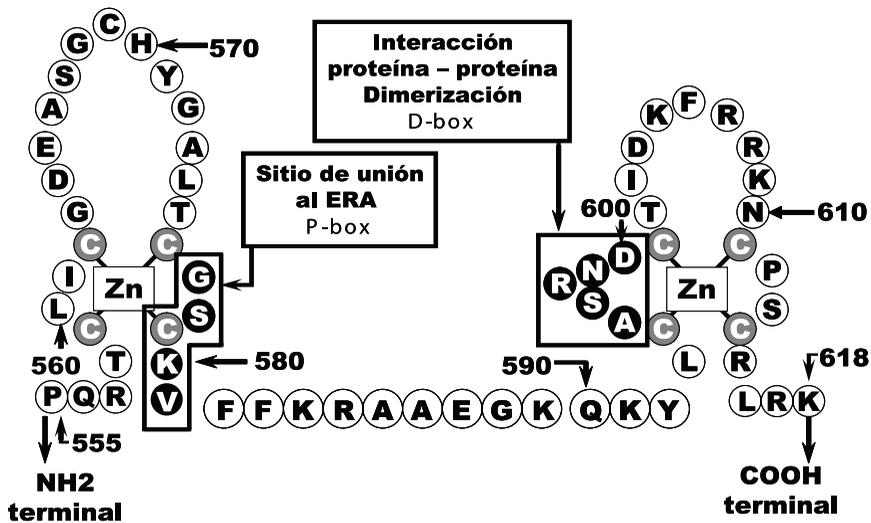
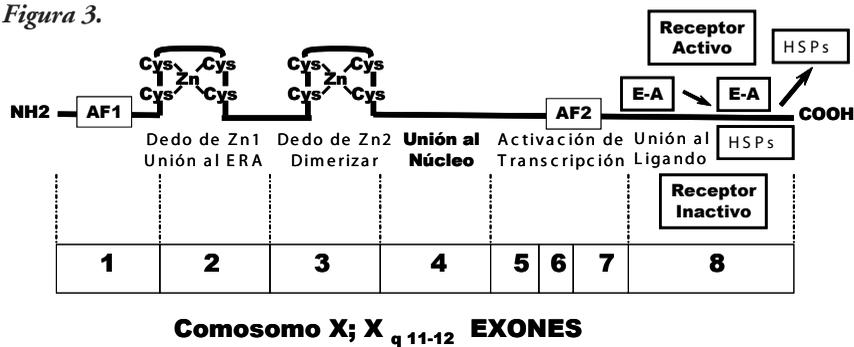


Figura 3.



Estos receptores pueden, en determinadas circunstancias, tener un efecto represor sobre la transcripción cuando el dominio de transactivación está escondido impidiendo la activación del mismo.

En síntesis, dado que el RA y el RE son factores de transcripción que se encuentran inactivos por estar unidos a las HSPs, la activación de los mismos por desplazamiento de éstas permite la transcripción genómica. Esta activación se produce en el RA por la T y DHT, y en el RE por estradiol; sin embargo cualquier sustancia que pueda desplazar las HSPs, del RA o del RE tendrá un efecto androgénico o estrogénico respectivamente.

Mecanismo de acción de los disruptores endocrinos

La acción de mimetizar o antagonizar la acción hormonal se produce a distintos niveles:

1. A nivel periférico modificando la biosíntesis, el transporte o el metabolismo de los esteroides induciendo enzimas de la familia CYP2B y CYP3A.
2. A nivel de los órganos blanco activando o inhibiendo los receptores, afectando la actividad transcripcional de los mismos, inhibiendo la actividad histona de acetilasa, estimulando la quinasa mitogénica o afectando a lo ancho del genoma el estado de metilación del ADN.

En la Figura 3 se muestran posibles sitios de acción de los disruptores endocrinos modificando el equilibrio hormonal.

Características químicas de los disruptores endocrinos

Las características químicas de los DE pueden ser de diverso tipo. (Para una extensa revisión de los mismos ver citas 18 y 19). Algunos de los más significativos, tanto por su frecuencia en diversos productos de uso como porque podrían afectar la salud en el humano, son los siguientes (Figuras 4, 5, 6 y 7):

1. Farmacéuticos:

- a) Dietilestilbestrol, etinilestradiol.

2. Productos naturales:

- a) Fitoestrógenos como el genistein y el daidzein contenidos en la soja.

3. Fungicidas:

- a) Zearalelona, micotoxina fúngica producida por el *Fusarium*. La Figura 4 muestra la estructura química de los principales compuestos de estos 3 grupos, así como del bisfenol A de la industria del plástico.

4. Pesticidas organoclorados.

La Figura 5 muestra la estructura química de los principales compuestos que se describen a continuación:

- a) Kepone.
- b) DDT.
- c) Policlorados difenilos, estos últimos derivados del Aeroclor pudiendo estar subsustituidos por 3 o hasta 8 átomos de carbono.

5. Plásticos y compuestos industriales:

- a) Bifenol A, en la producción de polímeros del plástico.

- b) Ftalatos. El ftalato se utiliza como plastificante en muchos plásticos desde 1930, además de usarse en tintas, productos de empaque, adhesivos, fórmulas de leche para niños, quesos, margarinas, fluoruro de vinilo para pinturas de emulsión, pesticidas, *spray* para cabello y repelentes de insectos, entre otras aplicaciones.

- c) Principales metabolitos de los ftalatos: dimetil, Dietil, Di—n-butil, Di-isobutil, butil, butil bencil, Di (2-etilhexil), Di-iso-nonil, Di-iso-decil, Di (2-propilheptil). (Para una descripción detallada de la estructura de estos metabolitos y de su acción tóxica ver cita 20). El 95% del [di (2 etilhexil) ftalato] se emplea en la fabricación del policloruro de vinilo. Se usan también como conservantes alimentarios debido a su capacidad antioxidante. Son solubles en grasa, se acumulan en tejido adiposo y también tienden a concentrarse en alimentos como la manteca, margarina y el queso.

- d) Los productos de combustión de los ftalatos son las dioxinas y furanos que se producen en presencia de hidrocarburos al calentarse hasta 200 grados. No se puede evitar esta formación. La Figura 6 muestra la estructura química de los principales ftalatos, la del policloruro de vinilo y de sus productos de combustión, dioxinas y furanos.

- e) El otro problema es que debido a que el policloruro de vinilo puro es un material inflexible y débil se necesita agregarle arsénico y plomo. Al quemarse el policloruro de vinilo estos metales pesados se transforman en polvo

y se fugan al medio ambiente, constituyendo otra amenaza a la salud pública. Hay bastantes estudios en los Estados Unidos, en Inglaterra y en otros países referentes a los problemas relacionados con el hecho de vivir próximo a un incinerador.²¹⁻²²

6. **Miméticos androgénicos:** actúan activando o inhibiendo el receptor de andrógenos.²³⁻²⁴

7. **Hidrocarburos aromáticos:** relacionados con el fenantreno, que constituye la base de la producción de los esteroides sexuales, mineralo y glucocorticoides.

La Figura 7 muestra la estructura química de hidrocarburos aromáticos vinculados al fenantreno.

8. **Metales:** cadmio, mercurio, uranio, arsénico, plomo y metaloides.

Figura 4.

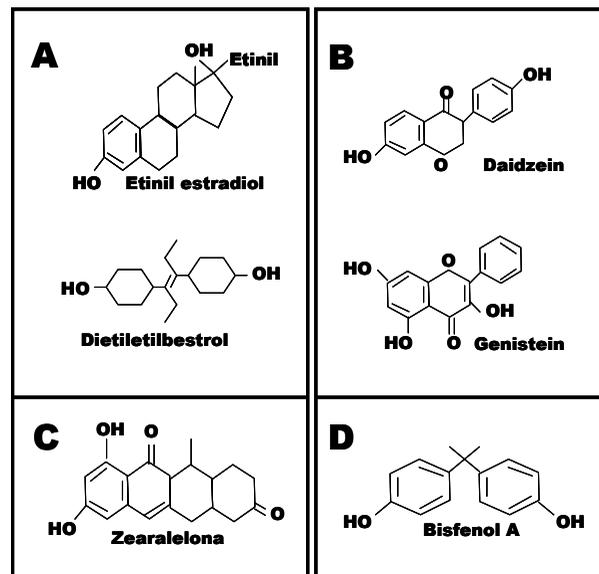
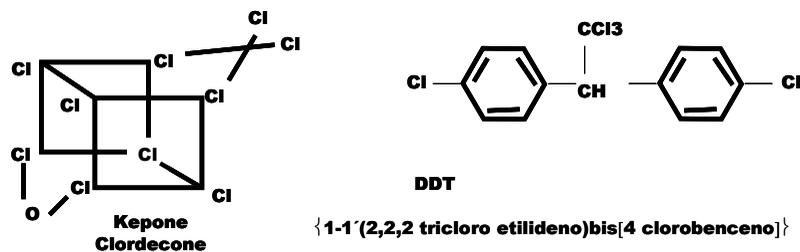


Figura 5.



Aroclor

Compuestos Policlorados Bifenilos – PCBs

Triclorados	Tetraclorados	Pentaclorados	Hexaclorados	Heptaclorados	Octaclorados
2, 2', 3	2, 2', 3, 3'	2, 2', 3, 3', 6	2, 2', 3, 4, 5, 5'	2, 2', 3, 3', 4, 5, 6'	2, 2', 3, 4, 4', 5, 5', 6
2, 3, 4'	2, 2', 4, 4'	2, 2', 4, 6, 6'			
3, 4, 4'	2', 3, 3', 5	2', 3, 4, 5, 6			

Figura 6.

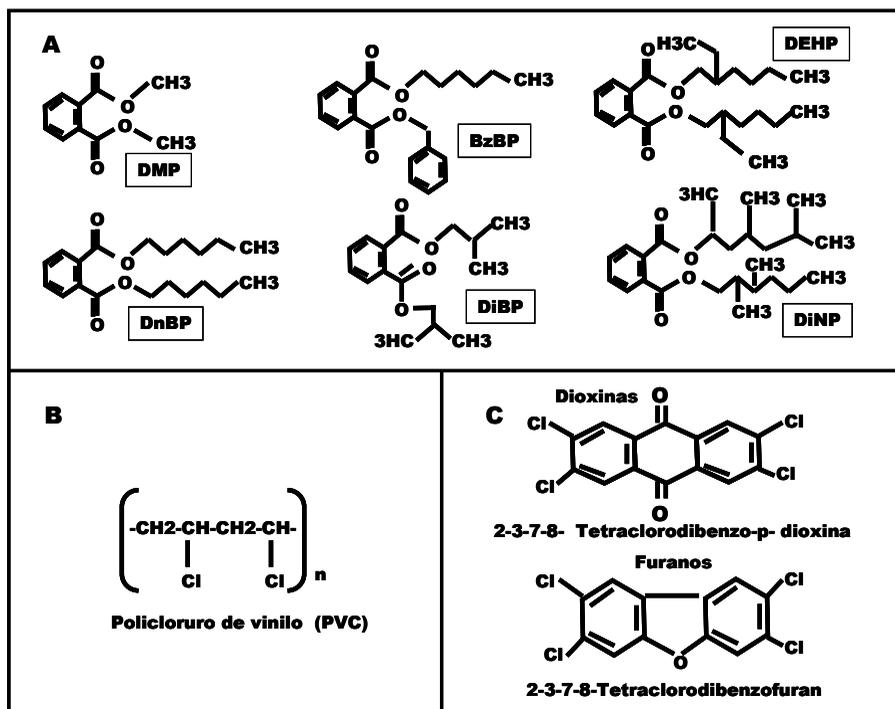
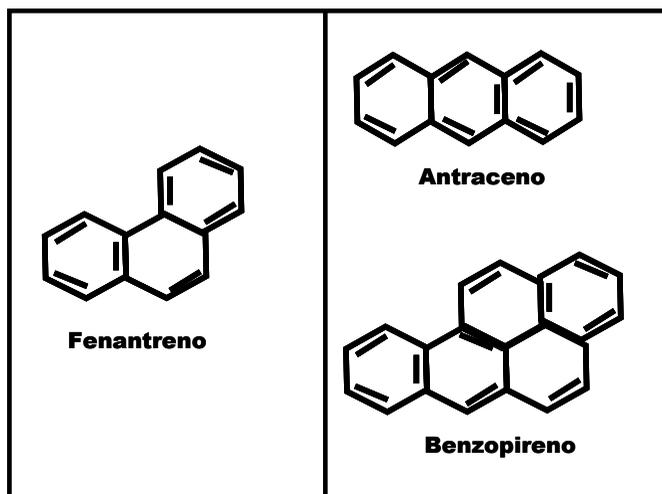


Figura 7.



Modificaciones de la función reproductiva inducida por los disruptores endocrinos

Como describimos en párrafos anteriores los receptores de andrógenos y estrógenos son proteínas que actúan como factores de transcripción activándose en presencia de los ligandos, T o DHT y E2, respectivamente, quienes liberan las HSPs. Este fenómeno no es absolutamente específico dado que diversas sustancias pueden activar

los receptores de andrógenos y/o estrógenos separándolos de las HSPs con lo cual los receptores ejercerían su acción androgenizante o feminizante respectivamente a nivel genómico. Además de este efecto sinérgico, estos fenómenos pueden ser inhibitorios parciales modificando la producción o transporte de estos esteroides, la interacción de los mismos con los receptores o los mecanismos genéticos de su acción.

Disruptores endocrinos y función reproductiva

Previamente hemos publicado una revisión de las alteraciones de la función reproductiva masculina.⁴ En general las acciones que modifican el eje testicular están ocasionadas por DE que actúan como miméticos estrogénicos.

Lo siguiente constituye una síntesis de la revisión referida. Han sido descritos hombres contaminados con Bifenol A (se une al receptor de estrógenos) que presentan oligospermia.²⁵ En varones recién nacidos contaminados con PCBs y DDT, actuando por su unión con el receptor de estrógenos, se observó micropene, pero no se describieron efectos sobre el tamaño testicular o estados de desarrollo de Tanner.²⁶ También han sido descritas alteraciones en el espermograma. En niveles menores de 20 millones de espermatozoides por ml, se encontró una relación inversa con la concentración circulante del disruptor endocrino. Además, se describió una relación entre el tiempo de exposición al DE y movilidad y morfología anormal de los espermatozoides.²⁷

En referencia a los ftalatos, los policloruros de vinilo, en cuya preparación se utilizan los ftalatos y las dioxinas y furanos, productos de la combustión de los policloruros de vinilo, la EPA (*Environmental Protection Agency* – Agencia de Protección Ambiental) asignó a estos compuestos efectos tóxicos múltiples, entre ellos atrofia gonadal y disminución de la testosterona y de los caracteres sexuales en el hombre. La EPA acordó que el efecto tóxico de las dioxinas puede incluir letalidad, atrofia gonadal, hiperplasia, metaplasia, disrupción endocrina, carcinogenicidad, toxicidad reproductiva y del desarrollo, toxicidad dérmica, inmunotoxicidad, neurotoxicidad, toxicidad hepática y vascular. Los contaminantes orgánicos persistentes inducen importantes modificaciones de la función espermática. En estudios realizados en 61 países se involucra en la disminución del volumen espermático. Entre 1949 y 1990 el mismo disminuyó de 3,4ml a 2,75ml en el eyaculado y en este mismo período la concentración espermática disminuyó de 113 a 66 millones de espermatozoides por mililitro.²⁸

Estudios experimentales en roedores en los últimos 10 años han demostrado que varios ftalatos, cuando se administran en períodos críticos del desarrollo del tracto reproductivo, alteran los me-

canismos de las vías de biosíntesis de andrógenos. La valoración de infantes a los 12 meses de nacidos demostró una menor edad gestacional al nacimiento y menor distancia anogenital. A los 3 años se observó reducido tamaño del pene y descenso testicular incompleto, aumento de SHBG, LH y de la relación LH/libre y alteraciones respiratorias. (Ver cita 29 para una revisión sobre ftalatos y efectos sobre el eje reproductivo masculino).

Acción de los disruptores endocrinos a nivel periférico modificando la biosíntesis de los andrógenos

La industria del cuero se caracteriza por producir diferentes tipos de efluentes en cada una de las etapas de su producción. Kumar y col³⁰ examinó el potencial androgénico de los efluentes de este tipo de industria. El análisis de los componentes de estos efluentes determinados por cromatografía gaseosa en tándem con espectrometría de masas demostró, entre otras, la presencia de varios compuestos aromáticos como nonylfenoles, hexaclorobenceno y varios derivados de las tinturas. Estudiando el efecto de estos compuestos sobre los órganos accesorios de ratas machos castradas se demostró un significativo incremento de la producción de testosterona testicular y adrenal, y una disminución de las gonadotropinas. Consistente con estos resultados se observó hiperplasia de los túbulos seminíferos y hasta 2 veces la producción espermática. El análisis por reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa reversa demostró un incremento de la actividad P450_{scc}, 3 β -hidroxi esteroide deshidrogenasa y 17 β -hidroxi esteroide deshidrogenasa. Estas enzimas son las de mayor expresión en la esteroidogénesis adrenal y testicular.

Acción de los disruptores endocrinos induciendo enzimas de la familia cyp2b y cyp3a

Las drogas de mayor aplicación terapéutica tienen una efectividad de entre el 21 al 60% empleadas en los pacientes. Tanta variabilidad es multifuncional pudiendo diversos factores genéticos, propios de la enfermedad, de drogas o alimentos administrados simultáneamente, modificar la absorción, distribución, metabolismo y/o excreción de los fármacos.³¹ El resultado de la interacción de estos factores determina para cada sustancia en función del tiempo, el perfil de su

concentración en el plasma y, en consecuencia, su biodisponibilidad y acción farmacológica a nivel de sus receptores o de las enzimas. Esta diferencia en la respuesta clínica a la administración de una droga determinada entre pacientes ha sido especialmente observada cuando se metabolizan por el Citocromo P450 (CYP) una superfamilia de enzimas microsomales. La biodisponibilidad puede ser modificada por diversos factores tales como aquellos que inhiben el CYP, que inducen el CYP y polimorfismos genéticos. Las principales enzimas vinculadas al proceso de metabolización de distintos fármacos son el CYP 3A, CYP 2D6, CYP 2C9, CYP 2C8 y CYP 2D6.

Ejemplo de la acción de una sustancia inhibidora del CYP3A4: se administra una determinada dosis de un fármaco que es metabolizada en el intestino y en el hígado llegando a una concentración del 15 % de la dosis administrada. Si simultáneamente se administra un inhibidor del CYP, la concentración luego del pasaje entero hepático será del 45 %. En la situación inversa una sustancia que facilite la expresión del CYP incrementar su acción metabólica disminuyendo muy significativamente la concentración final del fármaco. Finalmente, los polimorfismos de los CYP pueden ser tanto inactivantes como activantes de la acción de la enzima produciendo mayor o menor concentración del fármaco administrado. Esto permitió clasificar a las personas en pobres, intermedios, rápidos o ultrarrápidos respondedores, conocimiento de singular importancia para adecuar la dosis necesaria y evitar efectos secundarios. El E2 y la T son metabolizados por el CYP3A.³² Experimentalmente existen evidencias de alteraciones del CYP y de la función biológica de las hormonas sexuales inducidas por DE.³³ Estudios de fármaco-genética permitirán reconocer en humanos la acción de DE sobre los CYP induciendo o inhibiendo su acción biológica produciendo alteraciones en el eje reproductivo.

Disruptores endocrinos y función reproductiva femenina

Varios estudios han concluido que las mujeres expuestas a DES presentan más posibilidades de haber nacido prematuramente y de sufrir abortos espontáneos y embarazos ectópicos que las mujeres no expuestas.³⁴ Además, las mujeres expuestas

sufren con mayor frecuencia cánceres reproductivos (vagina y cérvix) y malformaciones de órganos reproductores (útero y cérvix). Se ha sugerido que la susceptibilidad aumentada a tumores se pasa a través del linaje materno a generaciones futuras y los mecanismos que involucran estos eventos transgeneracionales incluyen eventos genéticos y epigenéticos.³⁵

La exposición a genisteína causa efectos deletéreos en el desarrollo del sistema reproductivo femenino. La fertilidad se vio disminuida a dosis de 0.5, 5.0 ó 25.0 mg/kg y la infertilidad se observó a 50 mg/kg de peso.³⁶⁻³⁷

Experimentalmente se demostró que la administración a ratas hembras durante los 5 primeros días de vida de dosis de 10, 100 ó 1000 microgramos / kg / día de bisfenol A, indujo a los 18 meses, comparado con animales controles, un incremento del tamaño de los ovarios e hiperplasia endometrial y lesiones proliferativas del oviducto.³⁸ Se están realizando estudios para confirmar los efectos de este disruptor sobre el sistema reproductivo femenino así como sus acciones sobre el sistema inmune y el cerebro.³⁹

Los ftalatos de cadena corta y bajo peso molecular son ampliamente usados, especialmente en productos cosméticos y el dietil ftalato se encuentra en casi todos los productos para el cuidado personal de niños y niñas.⁴⁰ Estos disruptores son también comunes en productos para adultos como perfumes, lociones para después de afeitarse, shampoo, maquillajes y productos para las uñas.⁴¹

Se estudiaron los efectos del di-2-etilhexil ftalato (DEHP) sobre el eje hipotálamo-pituitario-gonadal, la esteroideogénesis en las células de la granulosa y la secreción de LH por los gonadotropos en ratas hembras en edad de desarrollo. La exposición de éstas a los 20 días de edad durante 10 días a 500 mg de DEHP por sonda oral redujo los niveles de progesterona y estradiol mientras los niveles de LH aumentaban. Por otra parte, los cultivos primarios de las células de la granulosa aisladas exhibieron una capacidad atenuada para producir progesterona en respuesta a la estimulación por LH y FSH, así como un menor grado de transporte de colesterol endógeno a la mitocondria. Además, la LH en respuesta al GnRH estuvo significativamente aumentada en células pituitarias aisladas

en cultivo. En suma, el ácido 2-etilhexanoico, un metabolito de DEHP, potenció la producción de LH a través del estímulo con GnRH. Vemos que el DEHP ejerce un efecto dual sobre el eje, estimulando la función hormonal de la hipófisis y al mismo tiempo inhibiendo la esteroidogénesis por las células de la granulosa.⁴²

Si bien se están realizando investigaciones en mujeres y niñas sobre posibles efectos de la ftalatos sobre el eje reproductivo todavía no existen resultados categóricos al respecto.

En síntesis, existen numerosos datos experimentales y en mujeres que apoyan que determinados DE administrados en tiempos prolongados y a determinadas dosis inducen pubertad precoz, alteraciones de la menstruación y ovulación, reducen la fertilidad y fecundidad, interrumpen la lactación y producen menopausia a edades más tempranas.

Disruptores endocrinos y cáncer de mama

Diversos DE han sido involucrados en procesos carcinogénicos, particularmente en mama. Realizamos un estudio premilinar con paciente del Servicio de Cirugía y de Cirugía Plástica del Hospital Italiano de La Plata con el objeto de definir si algunos contaminantes ambientales pudieran encontrarse en mayores concentraciones en tejido mamario con cáncer respecto a mamas normales. Evaluamos los siguientes disruptores endocrinos:

1. PCBs Policlorados Bifenilos (14 compuestos).
2. PAHs (10 compuestos).
3. Plaguicidas organoclorados: hexaclorobenceno (HCB α , β y γ), hexaclorociclohexano (Lindano), Aldrin, Endosulfan α y γ , o-clordano, endrin, dieldrin (DDL), heptacloro, heptaclorohepóxido (HTX), op, pp DDT, y op, pp DDE.

Los estudios se realizaron por técnicas de HPLC en el citosol del tejido mamario con cáncer, tejido adyacente normal y en tejido de mama normal obtenido de cirugía estética reductora.

Los resultados de los siguientes plaguicidas, expresados en partes por millón, se muestran en la tabla adjunta. No se detectaron PCBs ni PAHs en ninguno de los casos.

Tabla 1.

Tejido	HCB	γ HCH	HTX	DDL	opDDE	DDT
MA	0.151	0.157	ND	0.0590	ND	ND
T	0.128	0.120	ND	0.0457	ND	ND
MA	0.183	0.096	0.071	0.203	ND	ND
T	0.150	0.080	0.066	0.185	ND	ND
MN I	0.092	ND	ND	ND	0.053	0.011
MN D	0.082	ND	ND	ND	0.009	0.060

MA: mama adyacente, T: tumor, MN I y MN D: mama normal derecha e izquierda obtenida de cirugía estética.

Estos resultados, aunque preliminares, demuestran que la mayoría de nosotros portamos numerosas sustancias químicas persistentes, siendo algunas de ellas disruptores endocrinos. Posiblemente, y esto será objeto de estudios futuros, la predisposición genética o factores de riesgo aumentados en presencia de los DE pudieran facilitar el desarrollo de patología tumoral mamaria.

Si bien los estudios epidemiológicos no han podido demostrar una asociación directa entre la exposición a DE y cáncer de mama en la población general, existen fuertes evidencias de que la alta exposición a DE estaría vinculada a esta patología en individuos susceptibles genéticamente.⁴³

Disruptores endocrinos y el sistema neuroendocrino

Está debidamente establecido que el sistema neuroendocrino, entre otras funciones, regula la reproducción, el eje tiroideo, el crecimiento, el estrés y la lactación. La integración de este sistema involucra señales de células del sistema nervioso central liberando hormonas hipotalámicas estimulantes o inhibitorias de la producción hormonal adenohipofisaria para regular los distintos ejes endocrinos. Como ha sido demostrado en roedores, diversos DE pueden actuar directamente en el sistema neural modificando la secreción de neurotransmisores como la serotonina, norepinefrina y acetilcolina.⁴⁴

En el caso de la reproducción los DE a nivel del sistema nervioso central alteran diversos aspectos de la vida reproductiva en ambos sexos como vimos en párrafos anteriores.

Para el eje tiroideo los DE pueden actuar a los 3 niveles: neuronas hipotalámicas productoras de TRH, producción hipofisaria de TSH y tiroidea

de T3 y T4, alterando el normal funcionamiento del eje.⁴⁵

Novedosos Disruptores endocrinos

Recientemente un grupo de investigadores argentinos⁴⁶ demostró que el 4-methylbenzylidene camphor (4-MBC), un absorbente ultravioleta, administrado a bajas dosis regula el eje neuroendocrino reproductivo en ratas macho. Estudios *in vivo* mostraron una disminución de la concentración circulante de LH y FSH. Estudios *in vitro* demostraron la disminución de la secreción de GnRH hipotalámica.

Entendemos que este estudio es de singular importancia debido a que este tipo de compuestos se emplean en protectores solares con las implicancias que tiene su posible acción como DE considerando que su estructura química similar a la del estradiol podría actuar como mimético estrogénico, afectando sobre todo a niños y niñas prepuberales susceptibles genéticamente. Además, es almacenado en el tejido adiposo prolongándose su liberación por varias semanas.

Conclusiones

Actualmente resulta muy dificultoso sacar conclusiones directas sobre el efecto de los DE en el humano por las limitaciones y la complejidad de estos estudios. Los estudios en humanos están limitados a subpoblaciones altamente expuestas a DE en forma accidental o laboral. Sin embargo, aunque son limitadas, en el humano existen evidencias directas donde los datos clínicos y epidemiológicos convergen para implicar a los DE en varias patologías como alteraciones de los ejes reproductivo y tiroideo en hombres y mujeres, así como en la patogénesis de la obesidad y diabetes.

Respecto de los DE y de su acción alterando el equilibrio hormonal, deben considerarse diversos aspectos:

1. El tiempo de exposición a los DE.
2. La exposición a los DE raramente es única.
3. Los mecanismos que alteran los ejes endocrinos involucran su acción sobre los receptores nucleares, otros procesos de la esteroidogénesis y caminos metabólicos no mediados por esteroides como por ejemplo neurotransmisores.

4. Pueden afectar no sólo al individuo, sino también a distintas personas si se modifica la línea germinal presentándose como un fenómeno genético o epigenético.
5. La influencia de los DE sobre el sistema neural y neuroendocrino puede ser transmitido a próximas generaciones.⁴⁷

En los humanos la exposición a los DE se produce por múltiples vías. Puede ser oral (con alimentos, agua u otros líquidos), por la piel (por cosméticos u otros productos de cuidado personal) y en los niños también por contacto con juguetes de diversos materiales o por inhalación.

Serán necesarios estudios epidemiológicos "gold standard" para evaluar los riesgos sobre la salud en los humanos. Estos son caros y lentos, y se necesita un mínimo de 5 años desde la concepción para estudiar los resultados sobre la salud. Las ciencias de la salud en general, y la toxicología y la endocrinología en especial, juegan un papel muy importante en el seguimiento de los químicos que se encuentran en nuestro entorno y en la producción industrial de los mismos.

Esto no significa que se prohíba la síntesis de estos compuestos, algunos de los cuales tienen gran importancia en la agricultura y la ganadería. Lo que sí debería lograrse es una mayor motivación para que la industria química desarrolle compuestos con estas acciones benéficas sin interferir en los mecanismos hormonales.

Referencias

1. Krimsky, S. Hormonal Chaos. The Scientific and Social Origins of the Environmental Endocrine Hypothesis. Johns Hopkins University Press, Baltimore, MD 2000.
2. Theo Colborn, John Peterson Myers, Dianne Dumanoski. Our Stolen Future. 1996. Dutton, New York.
3. Satoh K, Nagai F, Aoki N. Several environmental pollutants have binding affinities for both androgen receptor and estrogen receptor α . J Health Sci 47: 495-501; 2001.
4. Chichizola C, Scaglia HE. Disruptores Endocrinos y Función Testicular. Revista Internacional de Andrología 5: 181-192, 2007.
5. Danzo BJ. The effects of environmental Hormones on reproduction. Cell Mol Life Sci 54:1249-1264, 1998.
6. Kumar V, Majumdar C, Roy P. Effects of endocrine disrupting chemicals from leather industry effluents on male reproductive system. J Steroid Biochemistry Mol Biol 111: 208-216, 2008.

7. Colborn T, Clements C. (eds.). *Chemically Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife / Human Connection*. Princeton Scientific Publishing, Princeton, NJ. 1992.
8. McLachlan JA (ed.). *Estrogens in the environmental*, Elsevier, New York. 1980.
9. Davies DL, Bradlow HL, Wolff, M. y col. Medical Hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspectives* 101:372-377, 1993.
10. Danzo BJ. The effects of environmental Hormones on reproduction. *Cell Mol Life Sci* 54:1249-1264, 1998.
11. Knobil E. Chair Committee on Hormonally Active Agents in the Environment. *Hormonally Active Agents in the Environment*, National Research Council, Washington, DC, 1999.
12. Cheek AO, McLachlan JA. Environmental Hormones and the male reproductive system. *J Androl* 19:5-10, 1998.
13. Ralph JL, Orgebin-Crist C, Lareyre J, Nelson CC. Disruption of androgen regulation in the prostate by the environmental contaminant hexachlorobenzene. *Environ Health Perspect* 111: 461-466, 2003.
14. Levalle O, Zylbersztein CC, Aspiz S, Aquilano DR, Terradas C, Colombani ME, Aranda C, Scaglia HE. Recombinant human FSH administration increases testosterone production in men, possibly by a sertoli cell-secreted non-steroid factor. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3973-3976, 1998.
15. Simpson E. Aromatization of androgens in women: current concepts and findings. *Fert Steril* 77(Suppl 4) S6, pág. 3-5, 2002.
16. Zhou ZK, Lane MV, Kempainen JA, French FS, Wilson EM. Specificity of ligand-dependent androgen receptor stabilization: receptor domain interaction influence ligand dissociation and receptor stability. *Mol Endocrinol* 9: 208-218, 1995.
17. Scaglia J. Receptor de andrógenos: mecanismo de acción y patologías asociadas en el adulto. *Revista Argentina de Andrología* 17: 34-41, 2008.
18. Chichizola C. Disruptores Endocrinos. Efectos en la Reproducción. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. Vol. 40: 172-188, 2003.
19. Chichizola C. Disruptores Endocrinos. Efectos en la Reproducción. 2da Parte. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. Vol.41:78-105, 2004.
20. Chichizola C, Scaglia HE, Franconi C, Ludueña B, Mastandrea C, Sanchez H. Disruptores Endocrinos, Sistema Reproductivo, Fertilidad e Infertilidad. Enviado a publicación.
21. Davis BJ. Di-(2-ethylhexyl) phtalate suppresses estradiol and ovulation in cycling rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 128:216-223, 1994.
22. Gray TJB, Gangolli SD. Aspects of the testicular toxicity of phtalate esters. *EHP* 65:229-235, 1986. Kelce, WR. Environmental Hormone disruptors, evidence that vinclozolin development – toxicity is mediated by antiandrogenic metabolites. *Toxicol. Appl Pharmacol* 126:276-285, 1994.
23. Howell WM. Abnormal expression of se–condary sex characters in a population of mosquito fish, *Gambusia affinis holbrooki*: evidence for environmentally-induced masculinization *Coeian* 12:676-681,1980.
24. Kelce WR. Environmental Hormone disruptors, evidence that vinclozolin development – toxicity is mediated by antiandrogenic metabolites. *Toxicol. Appl Pharmacol* 126:276-285, 1994.
25. Cook JW, Dodds EC, Hewett CL. A synthetic oestrus-exciting compound. *Nature* 131:56-57, 1933.
26. Guo YL, Hse, CC, Lambert, GH. Effects of environmental chemicals (EC) on sexual maturation. *Pediatr Res* 39:74-78, 1996.
27. Bush B, Bennett AH, Snow JT. Polychlorobiphenyl congeners, p,p'-DDE, and sperm function in humans. *Arch Environ Contam Tox* 15:333-341, 1986.
28. Hanser R. Environmental Organochlorines and semen quality: results of a pilot study. *EHP* 110:229-233, 2001.
29. Swan SS. Environmental phtalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in human. *Environmental Research* 108: 177-184, 2008.
30. Kumar V, Majumdar C, Roy P. Effect on endocrine disrupting chemicals from leather industry effluents on male reproductive system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 111: 208-216, 2008.
31. Wilkinson, GR. Drug metabolism and variability in drug response. *N Eng J Med* 352: 2212-2221, 2005.
32. Kretschmer XC, Baldwin WS. CAR and PXR: xeno-sensors of endocrine disruptors? *Chem Biol Interact*. 155:111-128, 2005.
33. Newbold RR. Lessons learned from perinatal exposure to diethylstilbestrol. *Toxicol Appl Pharmacol*.2004. 1992:142-150, 2004.
34. Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN. Adverse effects of the model environmental estrogen diethylstilbestrol are transmitted to subsequent generation. *Endocrinology* 147; (Suppl 6) S 11-7, 2004.
35. Jefferson WN, Padilla-Banks E, Newbold RR. Disruption of the developing female reproductive system by phytoestrogens: genistein as an example. *Mol Nutr Food Res*. 51:832-844, 2007.
36. Jefferson WN, Padilla-Banks E, Newbold RR. Disruption of the female reproductive system by the phytoestrogen genistein. *Reprod Toxicol*. Apr-23: 308-316, 2007.
37. Newbold RR, Jefferson WN, Padilla-Banks E. Long-term adverse effects of neonatal exposure to bisphenol A on the murine female reproductive tract. *Reprod Toxicol*. 24:253-258, 2007.
38. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C, Watson CS, Zoeller RT, Belcher SM. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol*. 24:178-198, 2007.
39. Richter CA, Cirnbaum LS, Farabollini F, Newbold RR, Rubin BS, Talsness CE, Vandenberg JG, Walser-Kuntz DR, von Saal FS. In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod Toxicol* 24: 199-224, 2007.

40. Houlihan J, Brody C, Schwan B. Not too pretty: Phthalates, beauty products & the PDA, Environmental Working Group, USA2002, http://www.ewg.org/reports_content/nottoopretty/nottoopretty_final.pdf.
41. Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M, Hungerbühler K. What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? Risk Anal. 26: 803–824, 2006.
42. Svechnikova I, Svechnikov K, Söder O. The influence of di-(2-ethylhexyl) phthalate on steroidogenesis by the ovarian granulosa cells of immature female rats. J Endocrinol. 194:603-609, 2007.
43. Caserta D, Maranghi I, Mantovani A. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. Environ Health Perspect 110: 337-348, 2002.
44. Seegal RF. Epidemiological and laboratory evidence of PCB-induced neurotoxicity. Crit Rev Toxicol 26: 709-737, 1996.
45. Zoeller RT. Environmental chemicals impacting the thyroid: target and consequences. Thyroid 17: 811-817, 2007.
46. Carou ME, Ponzo OJ, Cardozo Gutierrez RP, Szwarcfarb B, Deguiz ML, Reynoso R, Carbone S, Moguilevsky JA, Scacchi P. Low dose 4-MBC effect on neuroendocrine regulation of reproductive axis in adult male rats. Environ Toxicol Pharmacol. Available online 11 April 2008.
47. Gore AC, Heindell JJ, Zoeller RT. Endocrine disruption for endocrinologists (and other) Endocrinology 147: s1-s3, 2006.

Técnicas de Fertilización Asistida de Alta y Baja complejidad Criopreservación embrionaria



CENTRO DE MEDICINA REPRODUCTIVA BARILOCHE

info@procreartebariloche.com.ar - www.procreartebariloche.com.ar

Belgrano 100 | 1er. piso | S.C. de Bariloche | CP 8400
Tel.: (02944) 422492 - 430698 - 434850