



VII Jornada SAB-SAMeR 2014



Sociedad Argentina de Biología (SAB) – Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMeR)

Disruptores endocrinos y su impacto en la fertilidad Jueves 21 de agosto de 2014, de 16 a 20 hs, Auditorio Fundación Pablo Cassara

Organizan y coordinan: Dra Mónica Vazquez-Levin (SAB) / Capítulo de Reproducción Asistida (SAMeR)

PROGRAMA

- 16:00 - 16:45 hs. **Inscripción.**
- 16:45 - 17:00 hs. Apertura a cargo de los presidentes de ambas sociedades y de los organizadores de la Jornada.
- 17:00 - 17:30 hs. **“Impacto de la exposición en distintos momentos del desarrollo a disruptores endocrinos sobre la fertilidad en ratas macho”**
Dr Osvaldo J Ponzo
Lab de Endocrinología. Instituto de Fisiología - Facultad de Medicina. UBA. Buenos Aires.
- 17:30 - 18:00 hs. **“Actualización sobre factores tóxicos para el embrión en el laboratorio de RA”**
Dra. Mónica Cameo
Laboratorio Biología Aplicada. Buenos Aires.
- 18:00 - 18:20 hs. **Comentarios-Preguntas.**
- 18:20 - 18:40 hs. Intervalo.
- 18:40 - 19:10 hs. **“Exposición perinatal a perturbadores endocrinos: Efectos en el sistema reproductor”**
Dra Mónica Muñoz-de-Toro
Instituto de Salud y Ambiente del Litoral (ISAL), CONICET-UNL. Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral (UNL). Santa Fe. Pcia de Santa Fe.
- 19:10 - 19:40 hs. **“Disruptores endocrinos en medicina reproductiva: Aspectos clínicos”**
Dr Gabriel Fiszbajn
CEGYR. Centro de Estudios en Ginecología y Reproducción. Buenos Aires.
- 19:40 - 19:50 hs. **Comentarios-Preguntas.**
- 19:50 - 20:00 hs. **Comentarios Finales. Entrega de Certificados de Asistencia.**

Impacto de la exposición en distintos momentos del desarrollo a disruptores endocrinos sobre la fertilidad en ratas macho

Dr Osvaldo J Ponzo

Laboratorio de Endocrinología. Instituto de Fisiología - Facultad de Medicina. U.B.A.

Los disruptores endocrinos (DE) o xenoestrógenos son agentes exógenos que interfieren con la síntesis, secreción, transporte, metabolismo, acción o eliminación de hormonas naturales. Han demostrado tener una actividad estrogénica o antiandrogénica débil y se usan en la vida cotidiana en solventes (bifenilos policlorados), plásticos (bisfenol A, ftalatos), pesticidas (DDT, metoxycloro), agentes farmacéuticos (dietilbestrol), pantallas solares y productos cosméticos (cinamatos, netilbenzilcamfores, benzofenona, nonilfenol), detergentes (nonilfenol), así como agentes naturales como los fitoestrógenos (genisteína).

Nuestro laboratorio ha demostrado que la acción disruptora endocrina de sustancias como 4-Metilbenzilcamfor (4-MBC), Octylmethylcinamato (OMC) o Nonilfenol, provocan alteración del normal funcionamiento del eje reproductor, produciendo alteraciones no solo a nivel gonadal, sino también a nivel neuroendocrino hipotálamo-hipofisario.

Los resultados obtenidos muestran que la administración de altas dosis de 4-MBC durante la etapa embrionaria y fetal inhibe el eje testicular en ratas macho durante la etapa prepuberal y estimula durante la etapa peripubertad. La exposición embrionaria-fetal al 4-MBC a dosis de 20, 100 y 500 mg / kg / día aumenta los niveles de LH y FSH y aspartato hipotalámico en machos de 30 días de edad, mientras que disminuye LH, GnRH y glutamato en ratas prepúberes (15 días de edad). A la edad adulta se observa una disminución de LH, FSH, GnRH y aminoácidos excitatorios. En adultos la administración, aún a muy bajas dosis como 2 y 10 mg / kg durante 5 días provoca disminución de gonadotropinas. El OMC también disminuye la liberación de GnRH y aumenta la liberación hipotalámica de GABA en machos. El OMC *in vitro* aumenta la liberación hipotalámica de GABA y disminuye la de glutamato. Otro DE, el Di-(2-etilhexil) ftalato, reduce la secreción de testosterona, LH y FSH, aumentando el tono

inhibitorio GABAérgico y reduciendo el efecto estimulador de aspartato. Por el contrario, la exposición crónica a NP en etapas tempranas de la maduración sexual estimula el eje reproductor en ratas macho, siendo más evidente en la exposición durante la lactancia. Los efectos de los DE dependen de la dosis y el tiempo de exposición, así como del período de desarrollo y maduración sexual al que el animal es expuesto.

Actualización sobre factores tóxicos para el embrión en el laboratorio de RA

Dra Mónica Cameo

Laboratorio Biología Aplicada S.A.

El objetivo principal de un Programa de Fertilización Asistida es obtener un alto porcentaje de niños nacidos sanos evitando embarazos múltiples.

El laboratorio de RA juega un papel importante para llevar a buen término dicho objetivo.

Un sistema de cultivo capaz de sostener el desarrollo *in vitro* de gametos fisiológicamente competentes es el primer paso para obtener embriones capaces de desarrollarse en forma normal y llegar al tan ansiado nacimiento de un niño sano y una madre con buena salud.

Para optimizar el sistema de cultivo y tener resultados consistentes, es esencial mantener un sistema de gestión de la calidad (SGC) que contemple la estandarización y actualización de los procedimientos operativos del laboratorio (POEs), el control periódico de los equipos y de todos los componentes y reactivos utilizados en el laboratorio.

Si bien testear los componentes que se utilizan durante el cultivo *in vitro* es de primordial importancia, es necesario evaluar muchos otros factores como la presencia de tóxicos provenientes del ambiente, la calidad del aire dentro del laboratorio, el tiempo de exposición a la luz, etc; sin olvidar tener en cuenta el efecto potencialmente citotóxico, sobre el sistema reproductor femenino, de los dispositivos y productos médicos utilizados para la recolección, conservación y transferencia de gametos y embriones.

No debemos olvidar que hubo innumerables avances en las técnicas de RA, que dichos avances además de colaborar con el objetivo principal del Programa, pueden originar nuevos contaminantes que deben ser

evaluados y de ser necesario controlados, para poder ofrecer al paciente la mayor posibilidad de volver a casa con el niño tan deseado en sus brazos.

Exposición perinatal a perturbadores endocrinos: Efectos en el sistema reproductor

Dra Mónica Muñoz-de-Toro

Instituto de Salud y Ambiente del Litoral (ISAL), CONICET-UNL. Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral (UNL). Santa Fe.

Existe preocupación global respecto de la presencia en el ambiente de compuestos que, por su habilidad de interferir con las vías de señalización hormonal, se clasifican como perturbadores endocrinos (PE). La lista de PE incluye una gran variedad de compuestos naturales y sintéticos de uso industrial, cosmético, agrícola, etc. La exposición durante la organogénesis a PE se asocia al aumento en la incidencia de patologías reproductivas relacionadas con la fertilidad y al aumento en la incidencia de tumores hormono-dependientes. Sin embargo, los efectos de la exposición a PE son difíciles de determinar porque las manifestaciones son generalmente evidentes mucho tiempo después de que la exposición ha finalizado.

Los modelos animales han resultado particularmente útiles para estudiar estos períodos de latencia, caracterizar biomarcadores que evidencian los efectos de la exposición a un químico determinado o a mezclas de compuestos, establecer curvas dosis-respuesta y describir efectos transgeneracionales. En nuestro laboratorio, utilizando diferentes modelos animales, investigamos *in vivo* los efectos adversos de exposición prenatal y postnatal temprana a PE, fundamentalmente, sobre el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, el tracto genital y genitales externos.

Se presentarán resultados relevantes en machos y hembras analizando consecuencias de la exposición perinatal a PE a nivel molecular, celular, tisular y orgánico. A modo de ejemplo, una breve exposición post-natal temprana a bajas dosis de bisfenol A (BPA) induce alteraciones en el desarrollo funcional del útero de ratas adultas. Menor número de sitios de implantación y alteraciones en la señalización endocrina que prepara al endo-

metrio para la implantación del embrión fueron los signos más evidentes. En yacaré overo, rata y oveja observamos que la exposición perinatal a bajas dosis de BPA, DES, atrazina o endosulfan altera la dinámica folicular ovárica y aumenta la incidencia de folículos poliovulares.

Disruptores endocrinos en medicina reproductiva: Aspectos clínicos

Dr Gabriel Fiszbajn

CEGYR. Centro de Estudios en Ginecología y Reproducción. Buenos Aires.

Los disruptores endocrinos (DE) son sustancias exógenas al organismo, naturales o sintéticas, que alteran la síntesis, secreción, transporte, metabolismo, unión al receptor, acción biológica o eliminación de hormonas responsables del mantenimiento de la homeostasis, reproducción y desarrollo.

Los DE se encuentran en envoltorios de alimentos, productos de combustión, detergentes, químicos industriales, pesticidas, funguicidas, herbicidas, insecticidas y sustancias químicas industriales. Pueden actuar a través de receptores nucleares, receptores de membrana, receptores de neurotransmisores y receptores huérfanos (AhR). También, a través de vías enzimáticas de la síntesis o metabolismo de los esteroides, receptores nucleares de andrógenos, estrógenos, progesterona, tiroideos, de serotonina, dopamina y noradrenalina. Un DE puede actuar de varias maneras a la vez y puede ser metabolizado en subproductos con diferentes propiedades. Es trascendente la edad de la exposición, latencia de exposición y dosis; y pueden tener efecto aditivo o sinérgico cuando se combinan con otros.

Los efectos en la reproducción no son evaluables hasta quizás luego de décadas post exposición, cuando el individuo quiere reproducirse. Esto puede demorar el diagnóstico o la identificación del compuesto. Posiblemente tengan acción agonista sobre el receptor estrogénico, siendo por ello más frecuente la infertilidad masculina.

A nivel reproductivo masculino, pueden producir deterioro en la calidad espermática: oligospermia, teratozoospermia, astenospermia. También se ha asociado a algunos DE a criptorquidea, hipospadias, cáncer testicular y de próstata, como así también a síndrome de disgenesia testicular.

El desarrollo del sistema reproductor femenino depende de un complejo y coordinado proceso que incluye la migración de células germinales del saco vitelino en el primer trimestre, y la diferenciación para formar la unidad funcional, “el folículo primordial”, para el segundo trimestre. Los factores que afectan la migración celular pueden tener profundas influencias.

Se han observado distintas patologías asociadas a DE: pubertad precoz, síndrome de ovario poliquístico, falla ovárica prematura, embarazo ectópico, endometriosis, miomatosis, aneuploidías, y anomalías del tracto genital. Debemos entender que muchas alteraciones se observan a partir de los cambios en la pubertad (precoz o retrasada). Determinadas sustancias aceleran la atresia folicular llevando a la menopausia precoz, alteran el transporte de cigotos y la implantación, y producirían mayor tasa de abortos y embarazos ectópicos.

Bisfenol A: Se encuentra en la fabricación de plásticos, contenedores de comida, enlatados, tuberías de agua, biberones y selladores dentales. Inhibe la producción estrogénica por células de la granulosa. Tiene acción antiandrogénica y actúa a dosis muy bajas absorbidas por largo período de tiempo. Tiene pasaje trasplacentario y a través de leche materna.

Ftalatos: El 95% se emplea en la fabricación del policloruro de vinilo y también como conservante alimentario. Solubles en grasa, se acumulan en tejido adiposo y tienden a concentrarse en alimentos como manteca, margarina y queso. Los productos de la combustión de los ftalatos son las dioxinas y furanos que se producen en presencia de hidrocarburos al calentarse.

Filtros UV: Pantallas solares y cosmética. Tienen actividad estrogénica sinérgica en presencia del estradiol aún a bajas dosis. Pueden intervenir en el desarrollo de tumores mamarios, desarrollo puberal, alteración de la función reproductiva, retraso en el comienzo puberal.

DDT y DDE: Pesticidas. Se han reportado niveles de DDT y DDE en líquido folicular y en suero de mujeres y animales de granja. Estudios en porcinos han demostrado que el DDE altera la síntesis de progesterona (P) y el DDT la síntesis de estrógenos (E). Sin embargo, diferentes dosis o metabolitos del DDT y el DDE pueden aumentar

o disminuir la síntesis de P y E. El DDT puede alterar la respuesta de gonadotrofinas, la actividad enzimática y las vías de señalización dependientes de Ca^{++} . Puede alterar también el metabolismo hepático de los esteroides ováricos. El metoxiclor interfiere con la síntesis de progesterona, la maduración ovocitaria y la implantación.

Metales pesados: Consumo de pescados, uso medicinal, amalgamas dentales. El Mercurio se ha asociado a aborto espontáneo, HMyR, malformaciones congénitas, infertilidad, alteraciones del ciclo menstrual, inhibición de la ovulación y cambios en el comportamiento de la descendencia en ratones.

Comentarios. El momento de exposición es decisivo para la gravedad de los efectos. Éstos son diferentes en el organismo en desarrollo que en el individuo adulto. Los efectos pueden no manifestarse en el momento de la exposición y pueden afectar a la progenie de un individuo. Pueden provocar efectos transgeneracionales y epigenéticos. La dosis es variable; pueden actuar en forma sinérgica, aditiva o antagonista.

Estudios más profundos, tanto en la epidemiología molecular como la toxicología, podrán en el futuro establecer causas y mecanismos biológicos de estas sustancias y sus efectos en el humano. Estas investigaciones deben ser promovidas por las sociedades científicas y por los gobiernos para establecer las políticas adecuadas tendientes a prevenir los problemas y enfermedades derivadas de estas sustancias, y definir las poblaciones de riesgo y las zonas o áreas comprometidas.

Es necesario concientizar a la población, a los médicos, a las sociedades científicas y a los sistemas de salud de la existencia de estas sustancias para que se adopten las medidas de protección correspondientes.