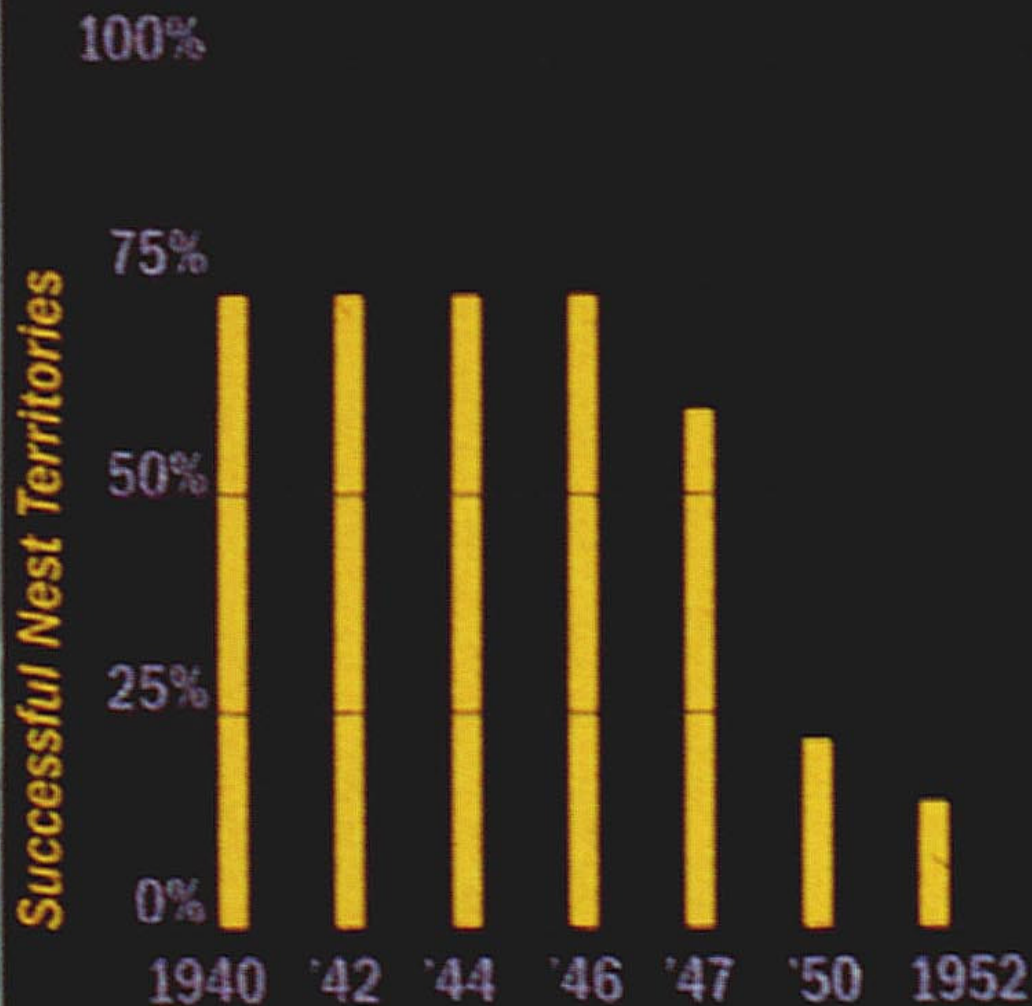


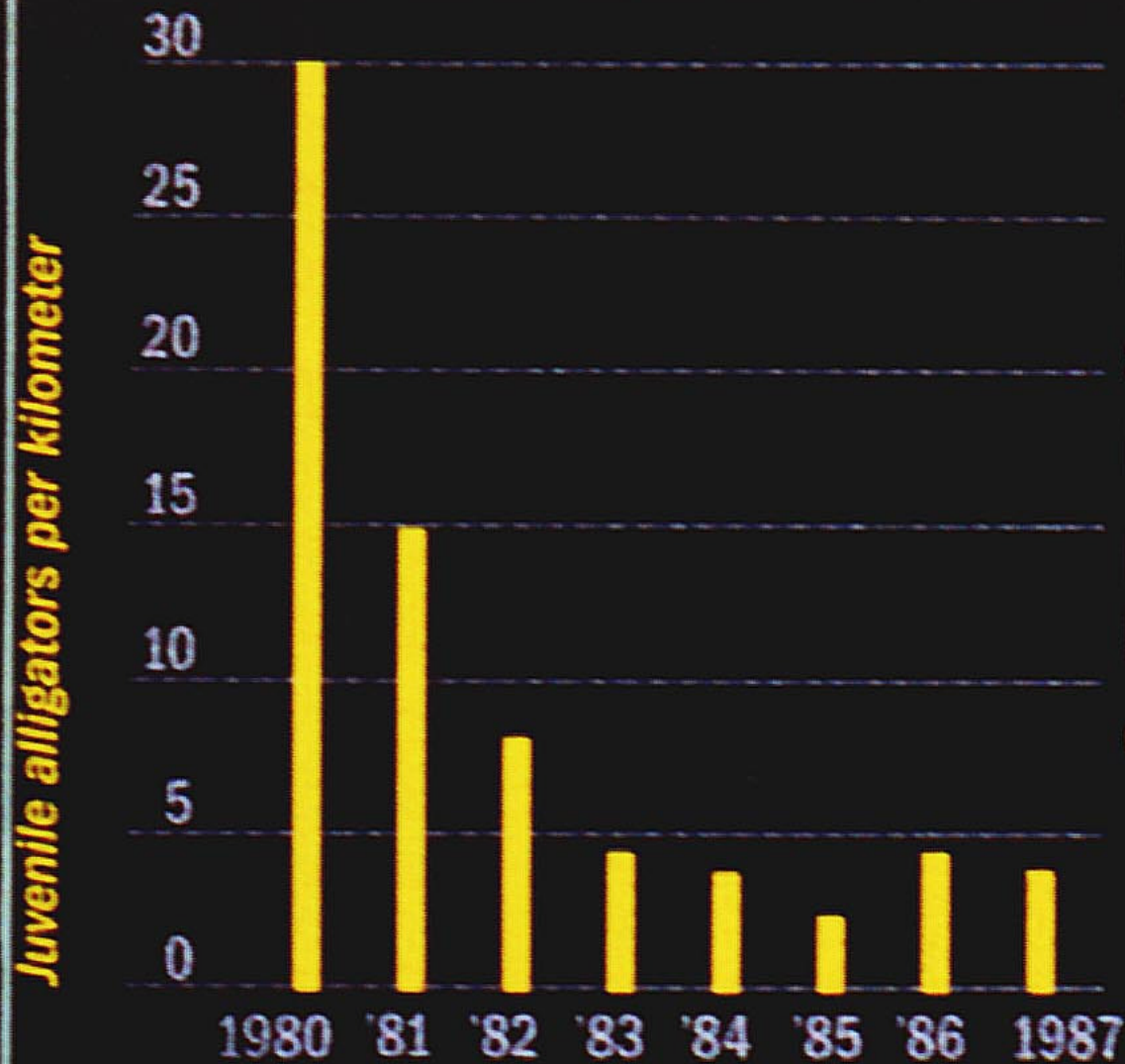
**Efectos
Endocrino-Reproductivos
de los
“Alteradores Endocrinos
Ambientales”**

Broley's Eagles



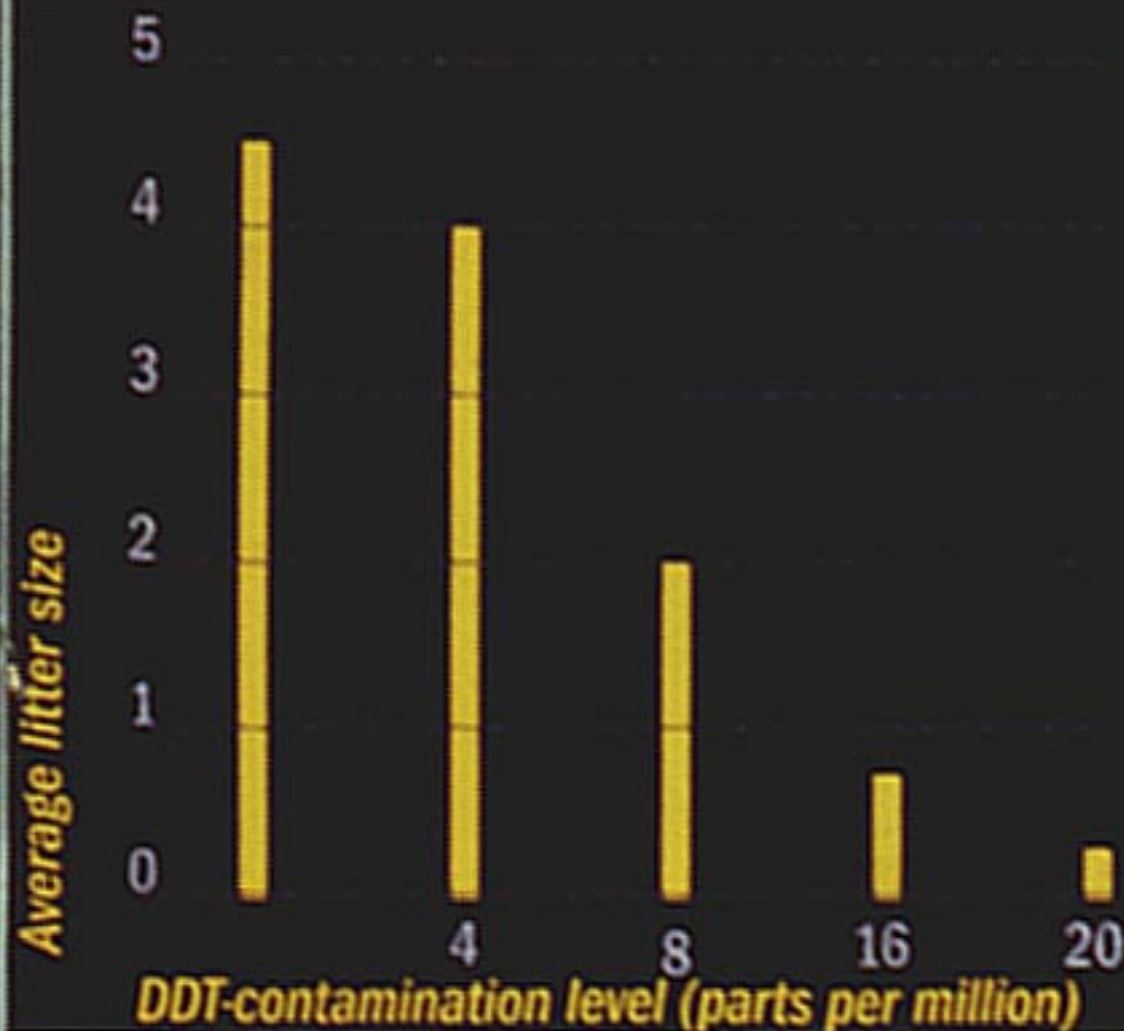
Did the decline in the percentage of successful bald eagle nests along Florida's west coast mean the birds were sterile?

Lake Apopka's Alligators



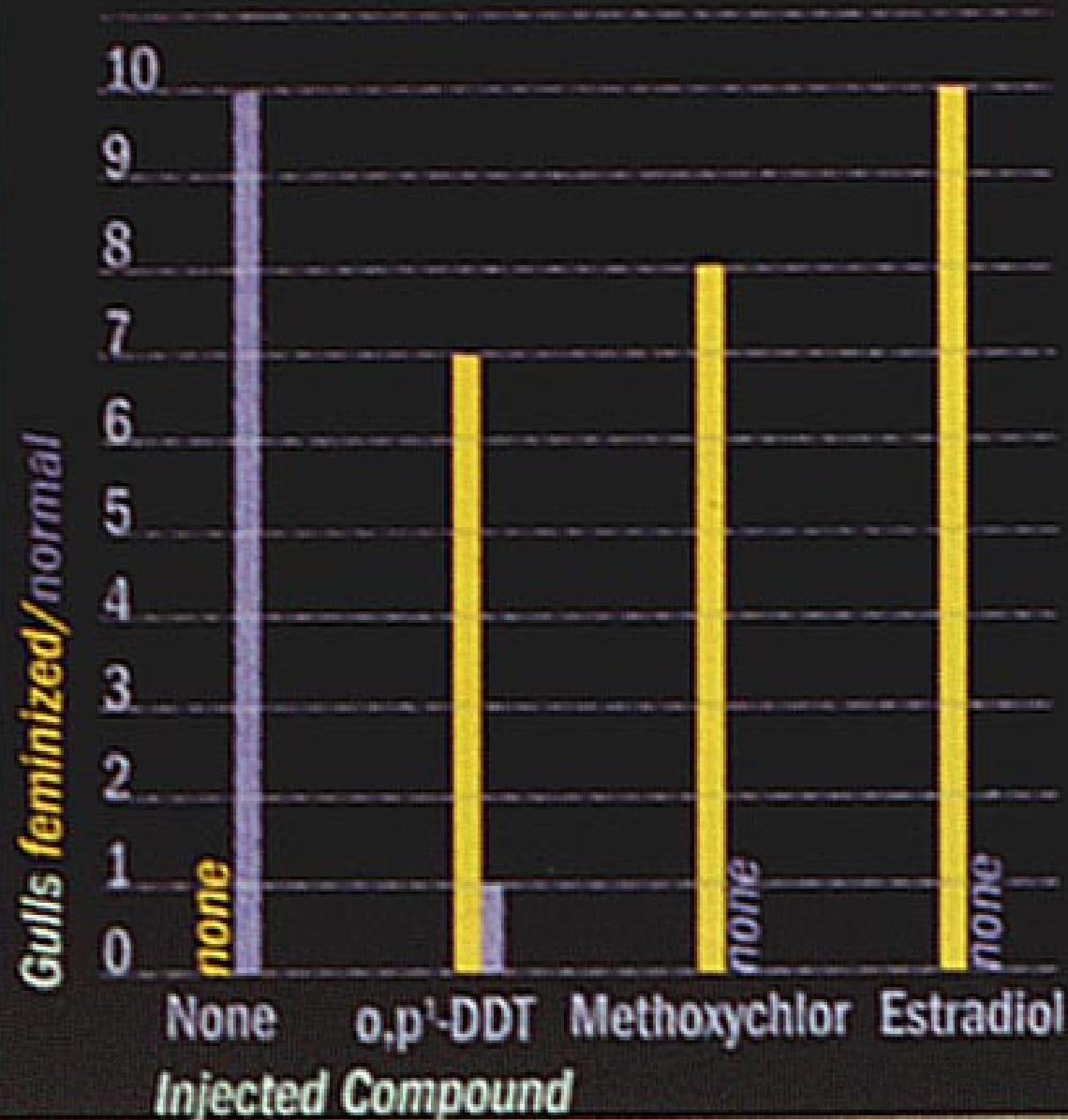
Louis Guillette's data showed a sharp decline in the alligator population of this Florida lake after a 1980 chemical spill.

Mink Reproduction



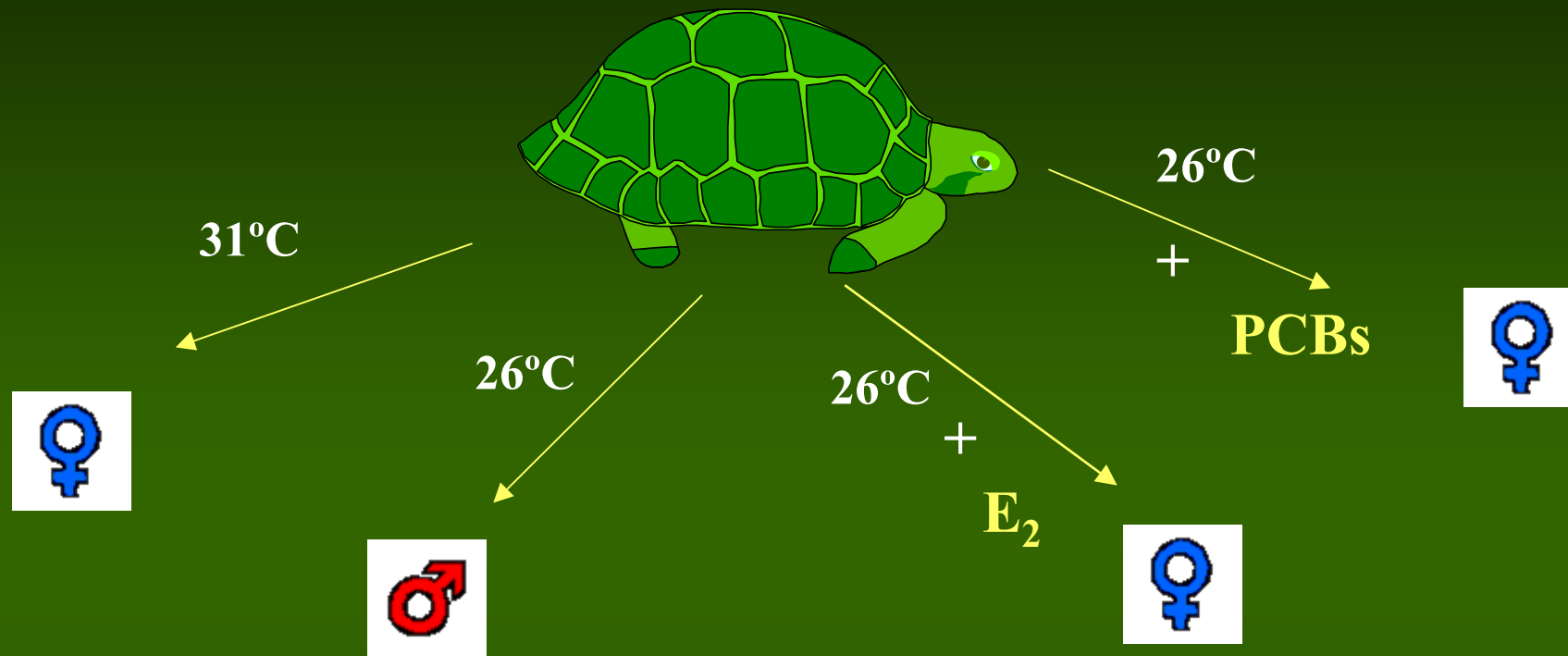
Were mink numbers declining because the animals were fed contaminated fish? Experiments showed that pesticide exposure affected a female mink's fertility.

Channel Island Gulls



Was DDT affecting sea gull reproduction? Male gull embryos injected with pesticides were feminized, as were all those receiving estradiol, a natural estrogen.

Reversión de sexo en embriones de tortuga



Efecto sinérgico

Concepto

- **Cualquier compuesto exógeno que altera el metabolismo o función de las hormonas endógenas o naturales: estrógenos y/o andrógenos, responsables de mantener la homeostasis y desarrollo de los procesos reproductivos**

Cómo ocurre esta contaminación?

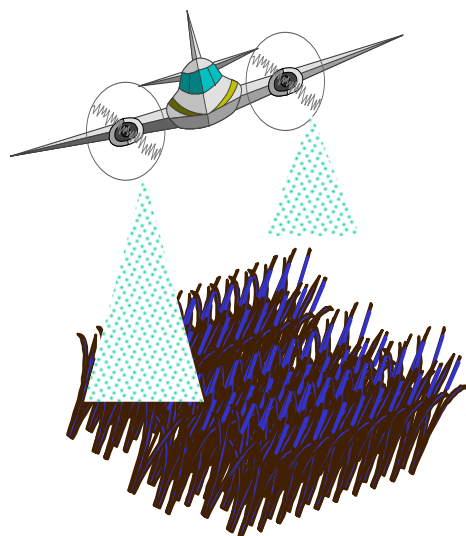
- **Por exposición en el medio ambiente**
- **Por consumo en los alimentos**

Características

- **Es continua, proviene de muchas fuentes. Es perdurable. Efectos aditivos o sinérgicos**
- **Afecta parámetros endocrino-reproductivos: desorganiza desarrollo de tejidos dependientes de estrógenos y andrógenos: disminución de la fertilidad, feminización, etc.**
- **Se manifiesta en estado adulto, principalmente cuando la exposición ocurrió en etapas tempranas del desarrollo**

Cuáles son estos compuestos?

- Sintéticos
- Naturales



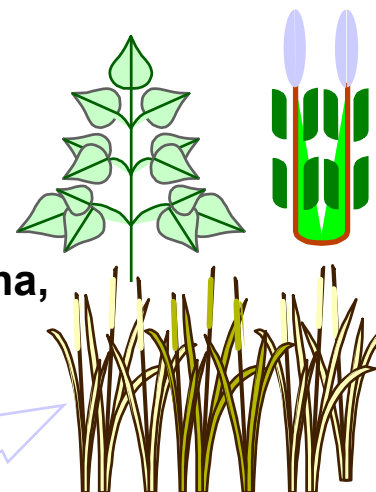
PESTICIDAS:

lindano,
metoxiclor, DDT,
vinclozín

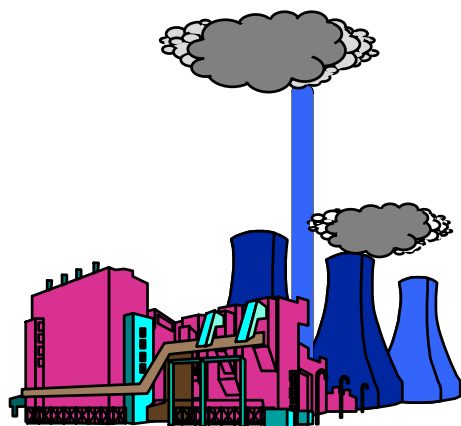
FITOESTRÓGENOS:

lignanós

isoflavonas: genisteína,
daidzeína



XENOBIÓTICOS AMBIENTALES



DIOXINAS

PCBs

PCPs

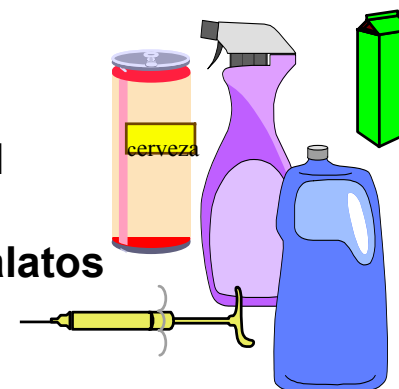
DETERGENTES: octilfenol

RESINAS: bisfenol A

PLÁSTICOS: estirenos, ftalatos

ANTIOXIDANTES: BHA

COSMÉTICOS



COMPUESTOS QUIMICOS CON ACCION ENDOCRINO-REPRODUCTIVA

Pesticidas

Herbicidas

2,4-D
2,4,5-T
Alachlor
Amitrole
Atrazine
Metribuzin
Nitrofen
Trifluralin

Fungicidas

Benomyl
Hexachlorobenzene
Mancozeb
Maneb
Metiram-complex
Tributyltin
Zineb
Ziram

Insecticidas

β -HCH
Carbaryl
Chlordane
Dicofol
Dieldrin
DDT and metabolites
Endosulfan

Heptachlor and H-epoxide
Lindane (γ -HCH)
Methomyl
Methoxychlor
Mirex

Oxychlordane
Parathion
Synthetic pyrethroids
Toxaphene

Transnonachlor

Nematocidas

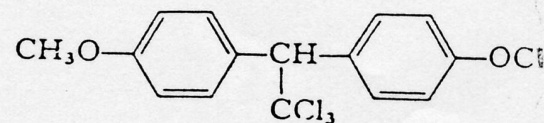
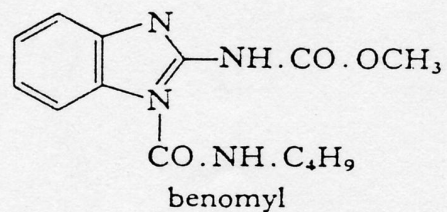
Aldicarb
DBCP

Productos químicos Industriales I

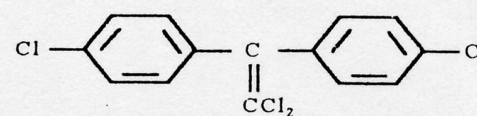
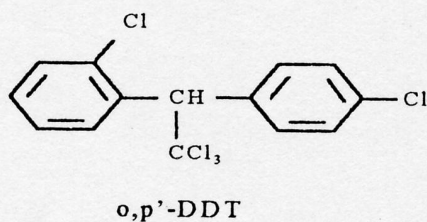
Cadmium
Dioxin (2,3,7,8-TCDD)
Lead
Mercury
PBBs
PCBs
Pentachlorophenol (PCP)
Penta-nonylphenols
Phthalates
Styrenes

En general se trata de compuestos químicos con estructuras muy diferentes a las de las hormonas cuyo funcionamiento alteran

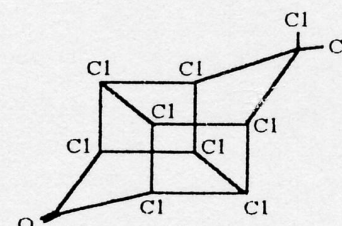
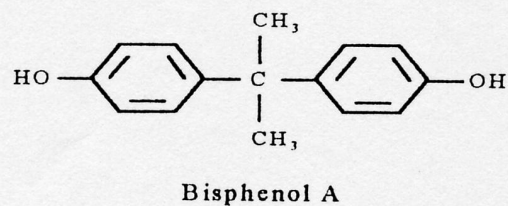
Estructuras químicas de algunos xenobióticos sintéticos con propiedades endocrinas



Methoxychlor
(1,1,1-trichloro-2,2-bis-(4-methoxyphenyl)ethane)

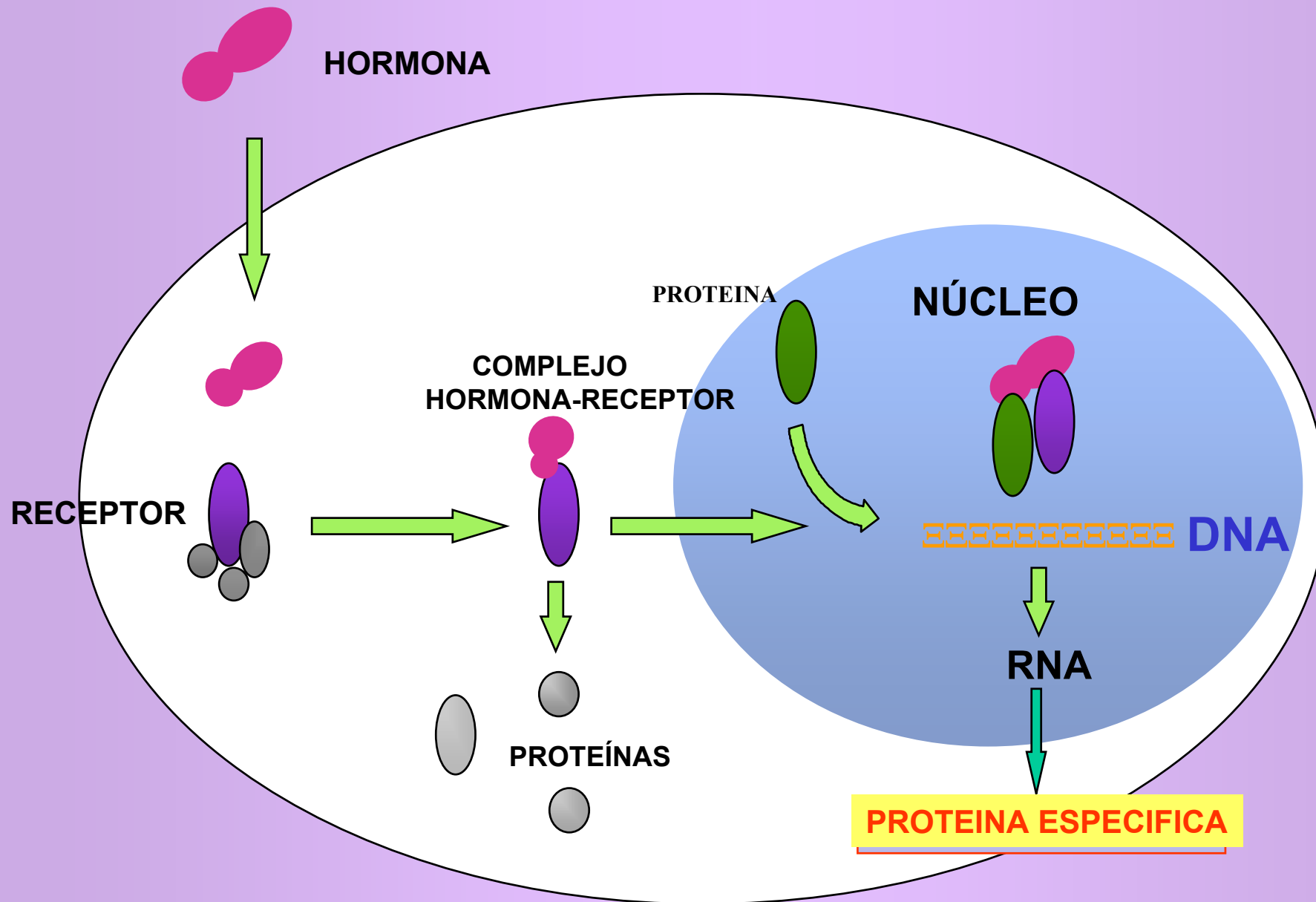


p,p'-DDE

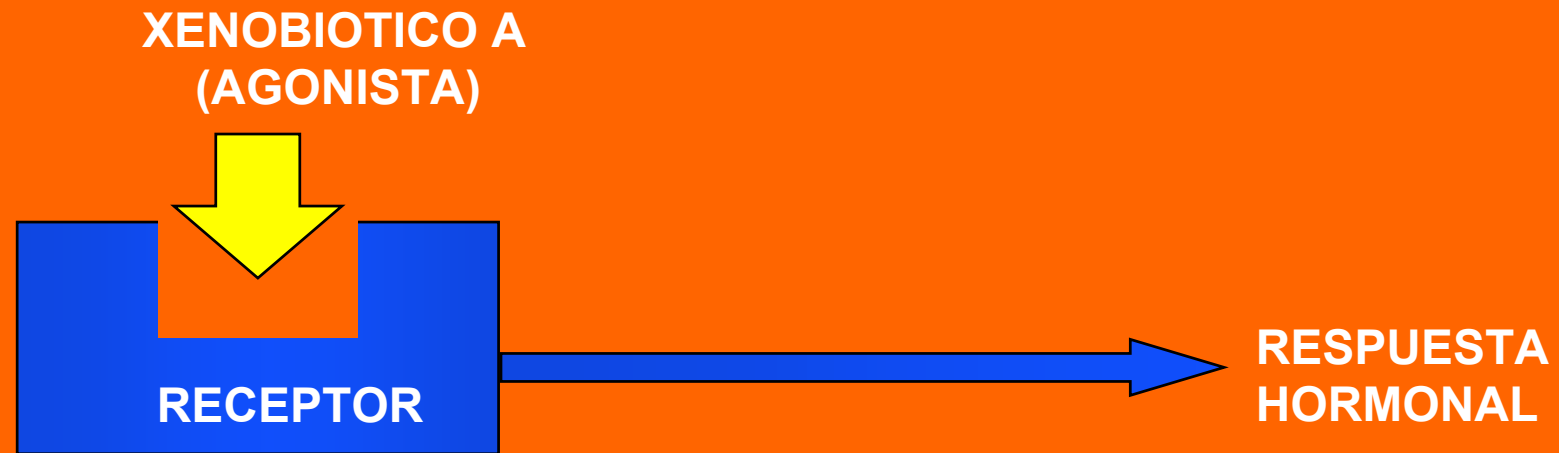


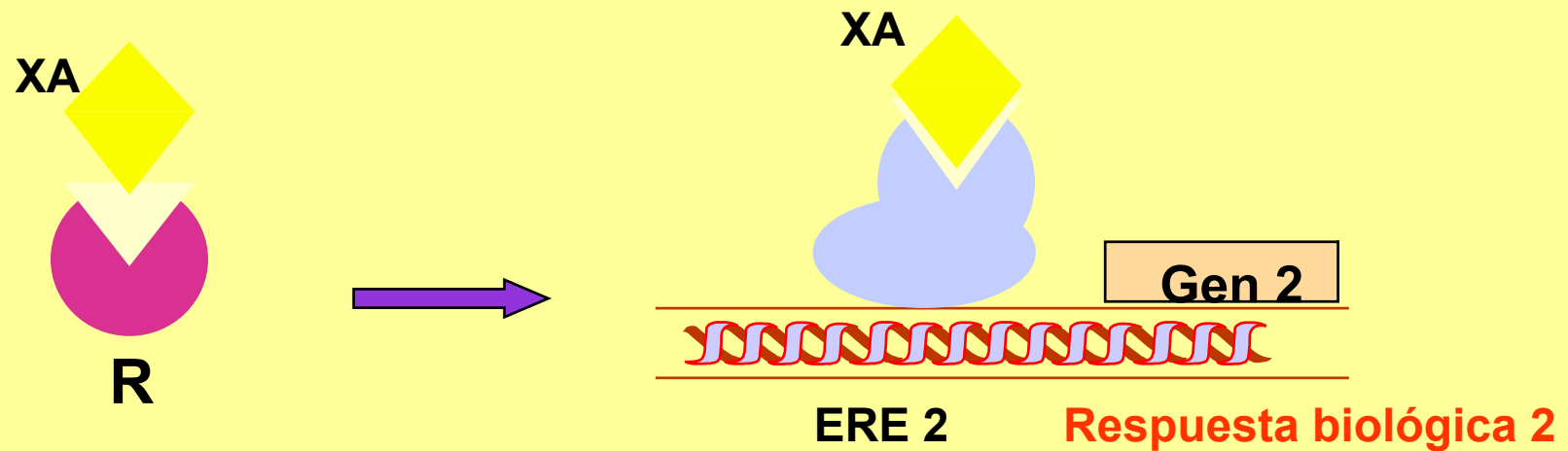
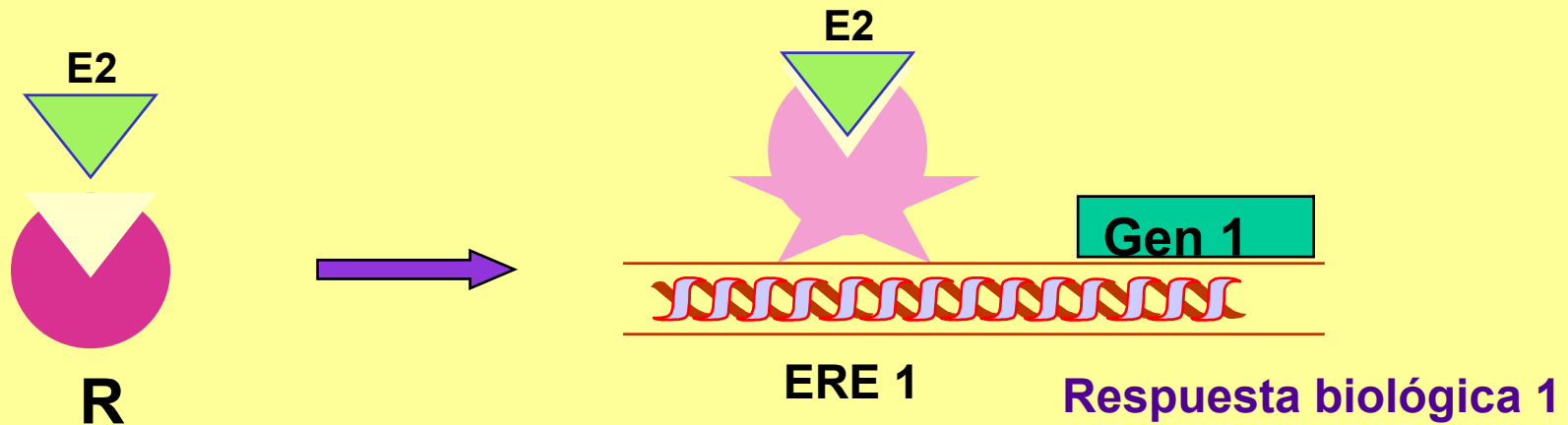
Clordecine

MECANISMO DE ACCION DE HORMONAS ESTEROIDALES



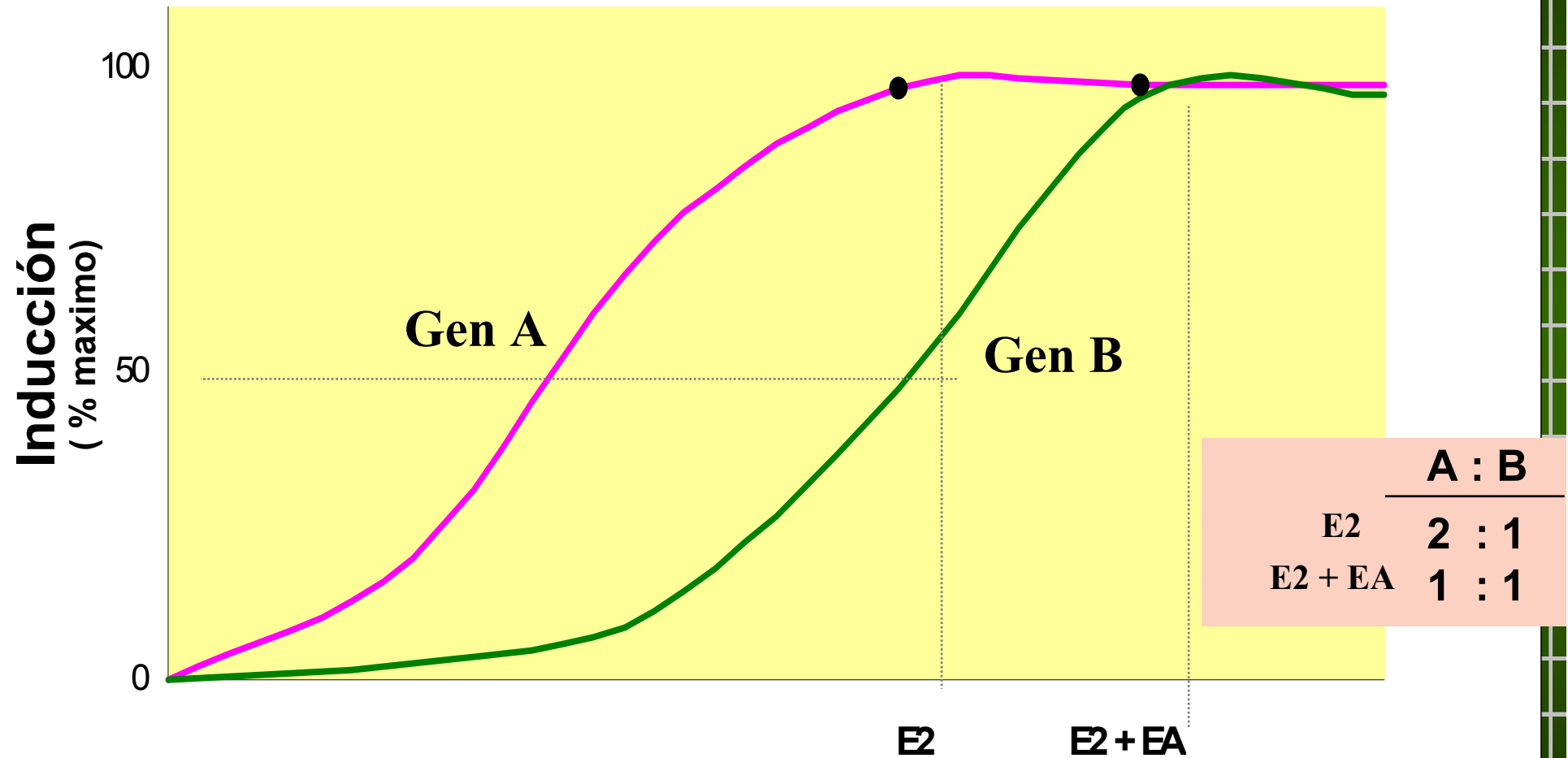
MECANISMO DE ACCION DE XENOBIÓTICOS AMBIENTALES



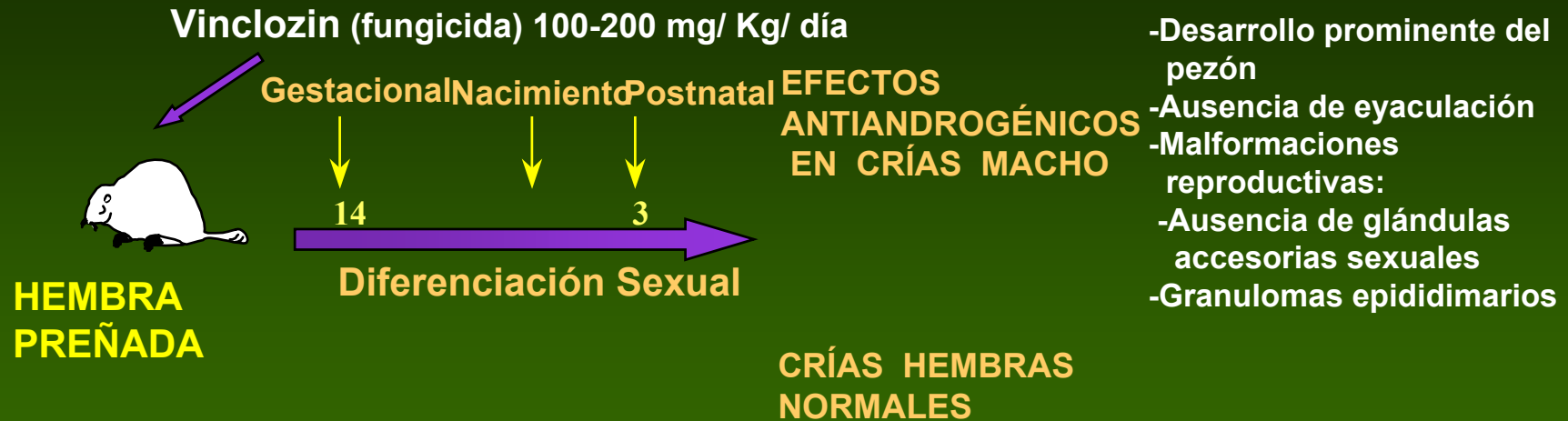


Respuesta biológica 1 diferente de **Respuesta biológica 2**

Expresión diferenciada de dos genes activados por estrógenos



EFECTOS ANTIANDROGÉNICOS DE PLAGUICIDAS



Muchas de las respuestas observadas son análogas al efecto del antiandrógeno flutamida

HIPÓTESIS : Vinclozin: antagonista del receptor- andrógeno (RA)
DEMOSTRACIÓN : Capacidad de vinclozin de inhibir efectos androgénicos

Unión a RA

Vinclozin se une débilmente al RA. Sus metabolitos se unen con mayor afinidad

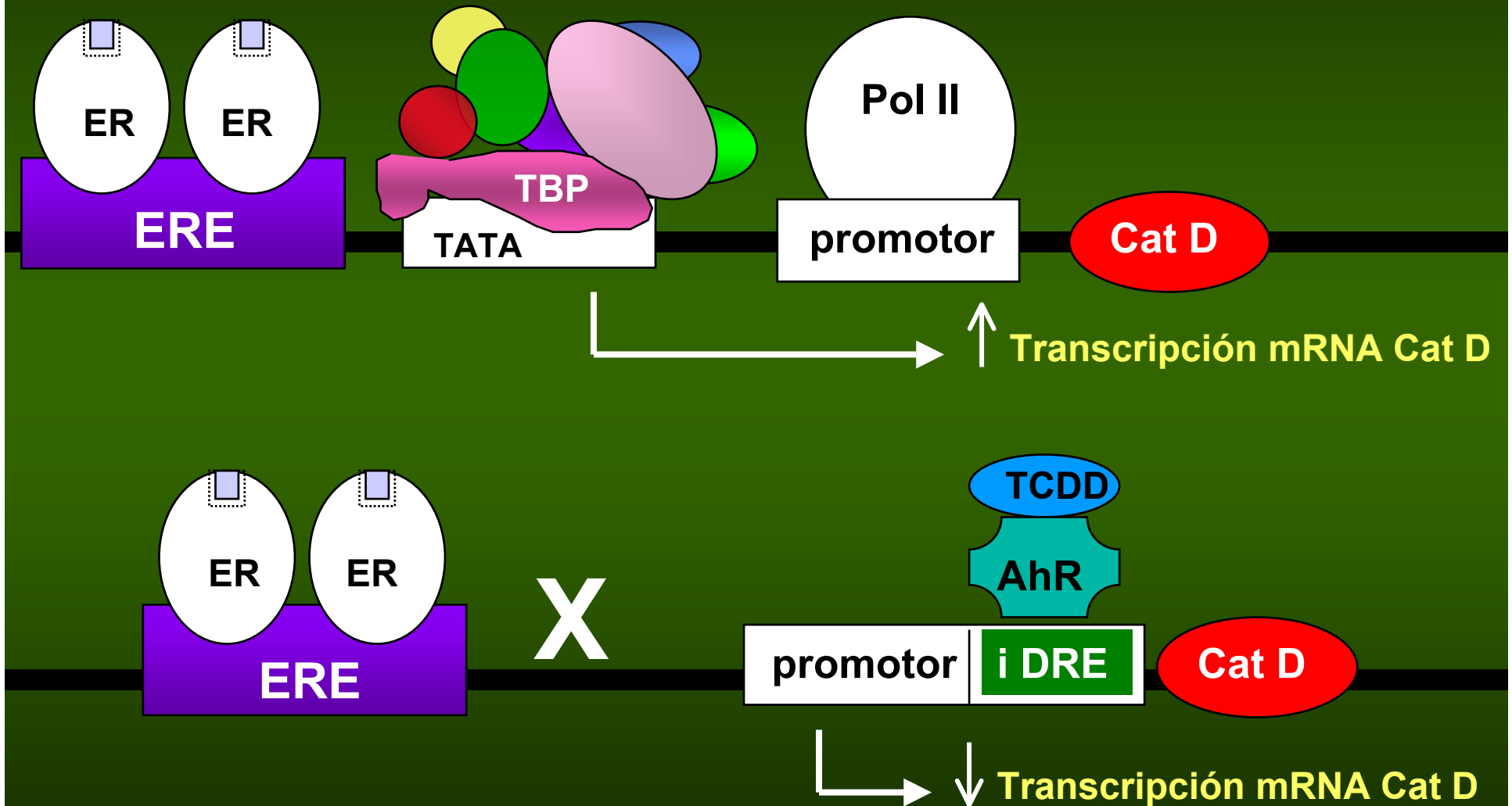
M1: Ac 2 (3,5 diclorofenil)-carbamoil(oxi- 2 metil-3 butenoico)

M2: 3'-5'-dicloro-2-hidroxi-2 metil but- 3 enanilida

Concentración plasmática de M1 y M2 elevada

Gray et al., 1994
Kelce et al., 1994

Acción antiestrogénica de dioxinas (TCDD)



FACTORES QUE CONDICIONAN LA POTENCIA BIOLÓGICA DE LOS XENOBIÓTICOS AMBIENTALES

AMBIENTALES

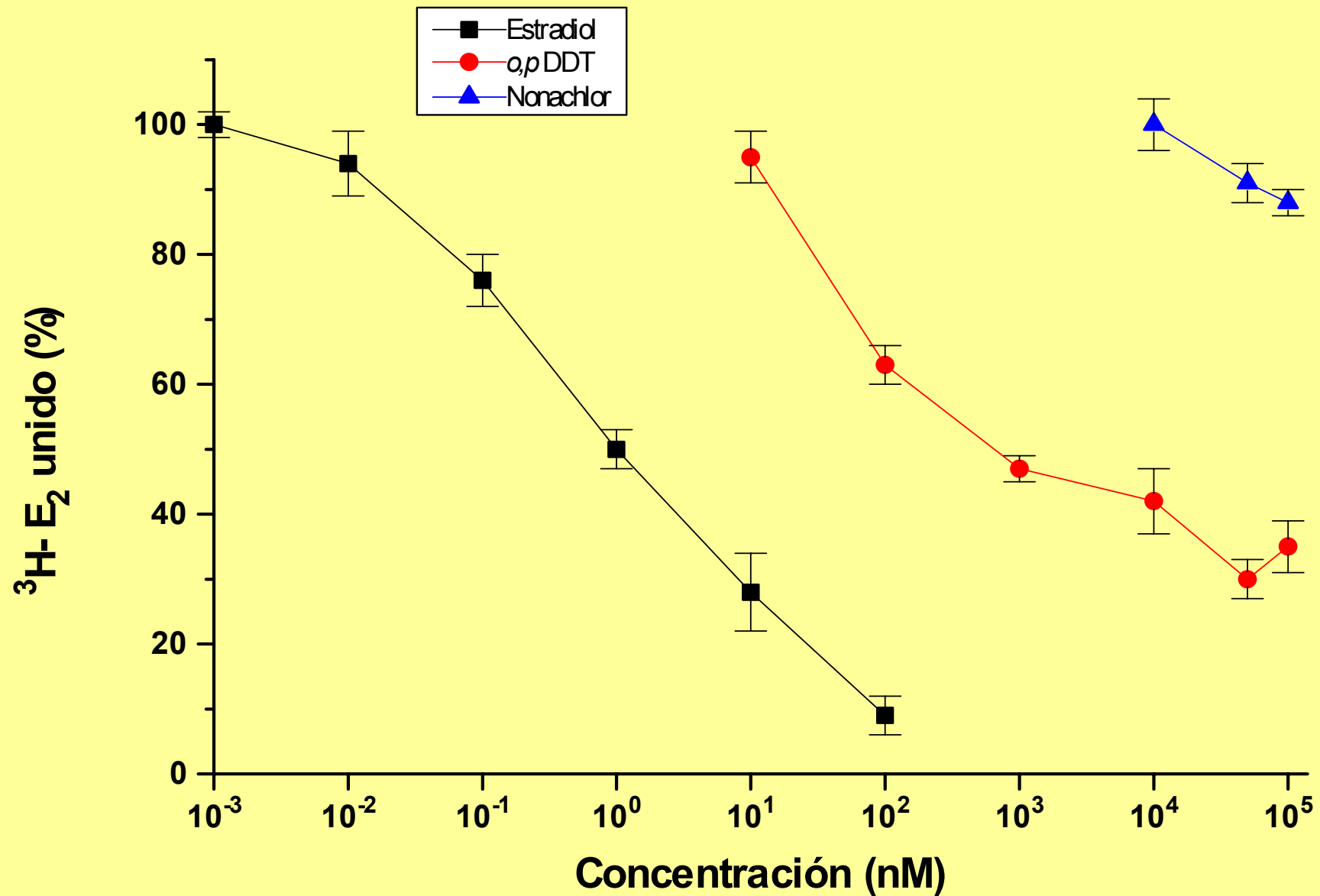
- Presencia, persistencia y degradación del compuesto en el medio
- Naturaleza química del compuesto

INTRA-ORGANISMOS

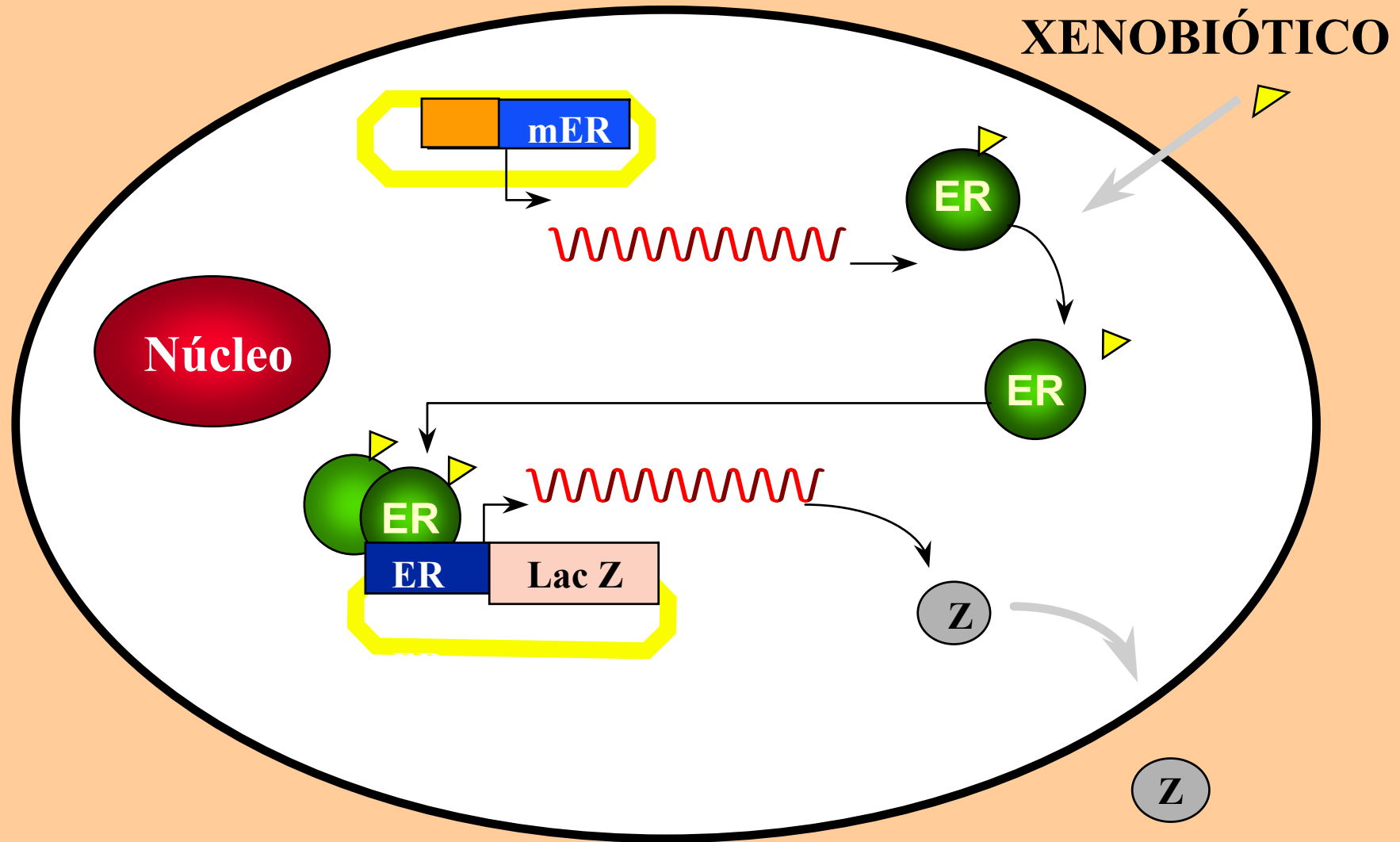
- Nivel de exposición del organismo, absorción y metabolismo del compuesto
- Biodisponibilidad (unión a proteínas ligantes: BSA, SHBG) y acumulación en los tejidos
- Acción agonista y/o antagonista de Hormonas Endógenas (afinidad por los receptores y capacidad de respuesta)
- Alteración de la síntesis y/o metabolismo de las hormonas endógenas y sus receptores

**Qué metodologías se utilizan para la
detección
de esta actividad hormonal?**

Desplazamiento de la unión a ^3H - E_2



MODELO DE EXPRESIÓN GÉNICA TRANSIENTE



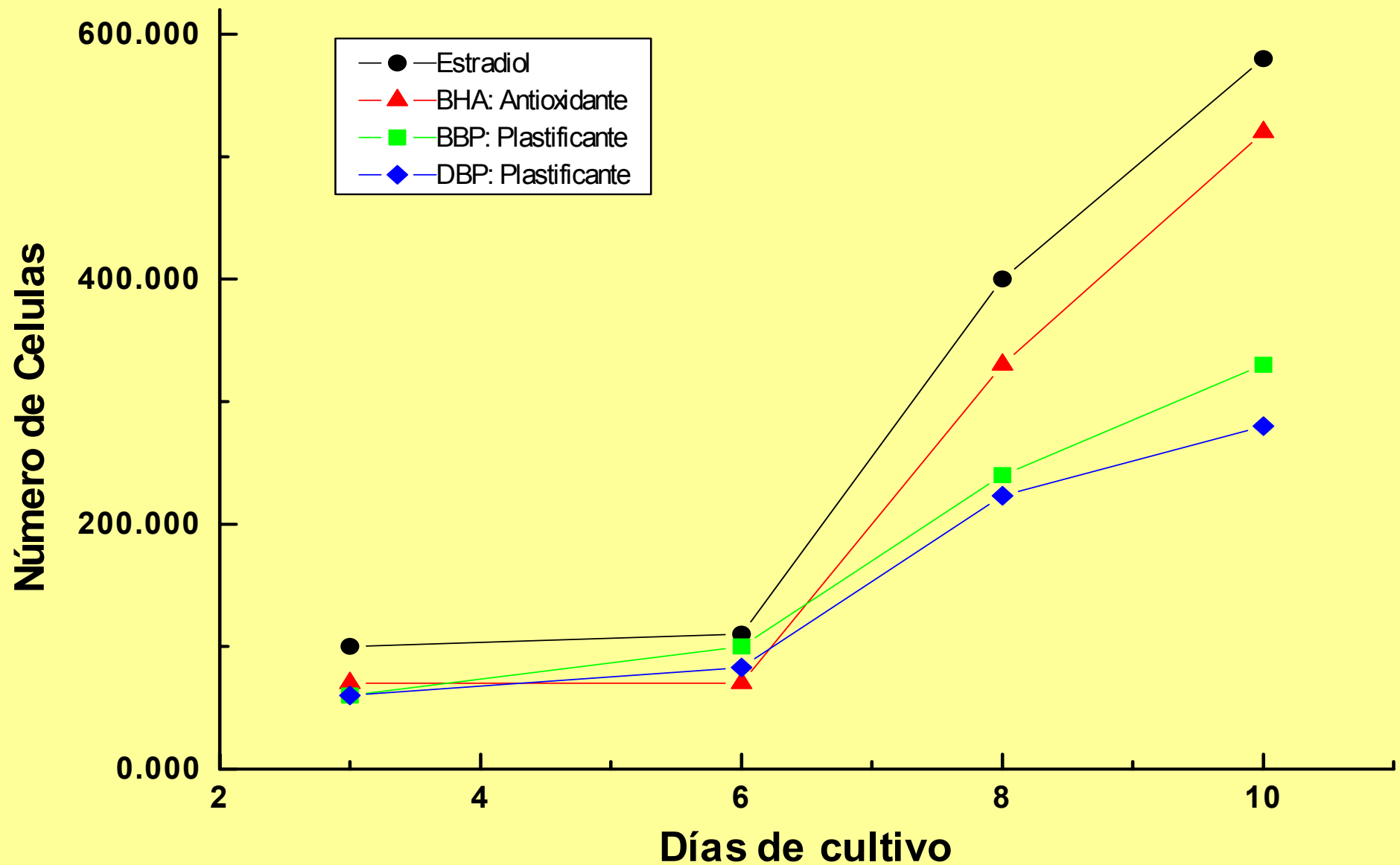
ACTIVIDADES AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE XENOBIÓTICOS

COMPUESTO	Actividad Estrogénica	Actividad Anti estrogénica	Actividad Androgénica	Actividad Anti androgénica
17 β - E ₂	++++	—	+++	—
DES	++++	—	++	—
Bisfenol A	++	—	—	++++
Nonilfenol	++	—	+	—
Vinclozin	—	—	+	+++
o, p' - DDT	++	+	—	+++
o, p' - DDE	+	+	+	++
Butil bencilftalato	+	—	—	++++

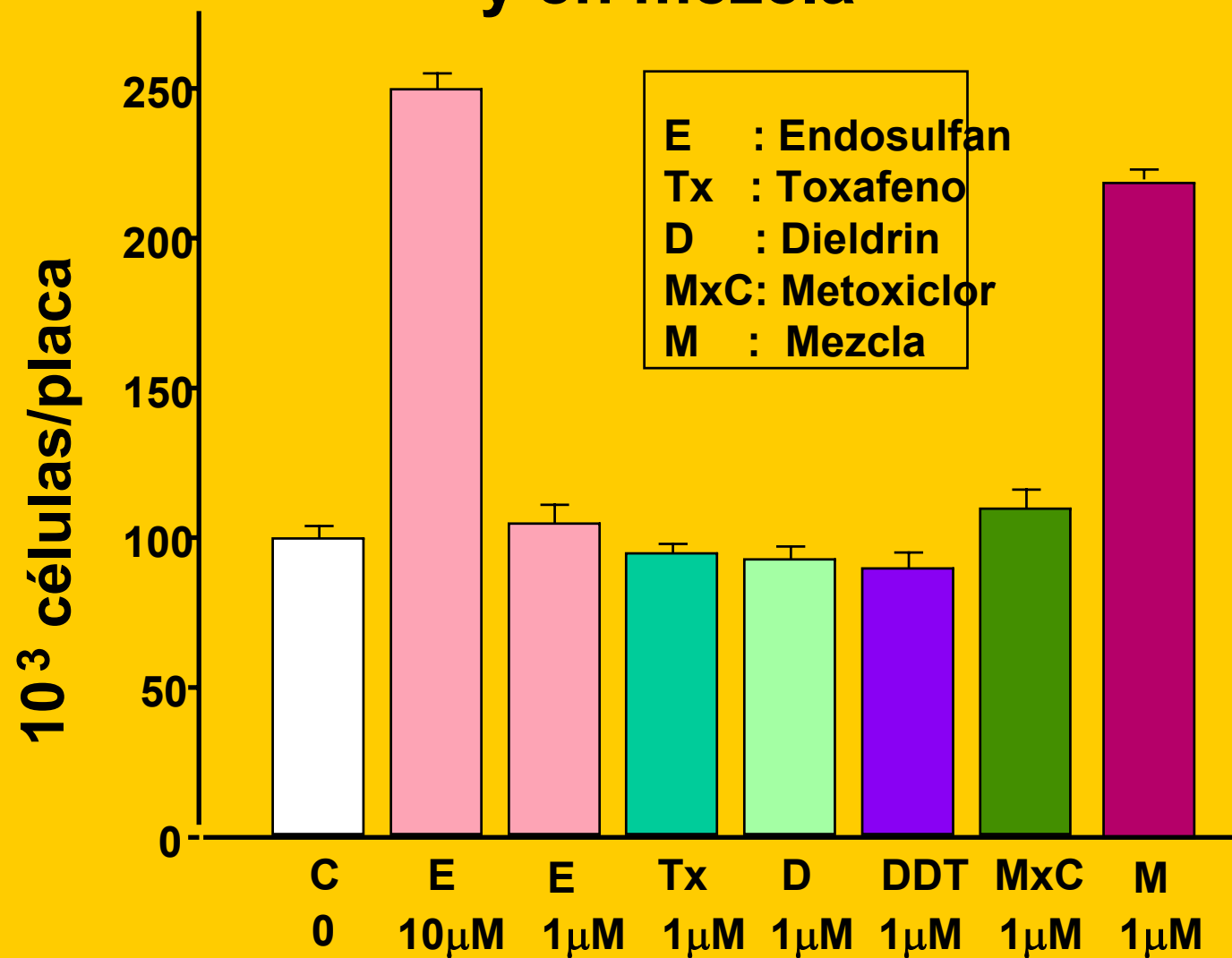
Ensayo in vitro.

Levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) transfectada con hER y hAR

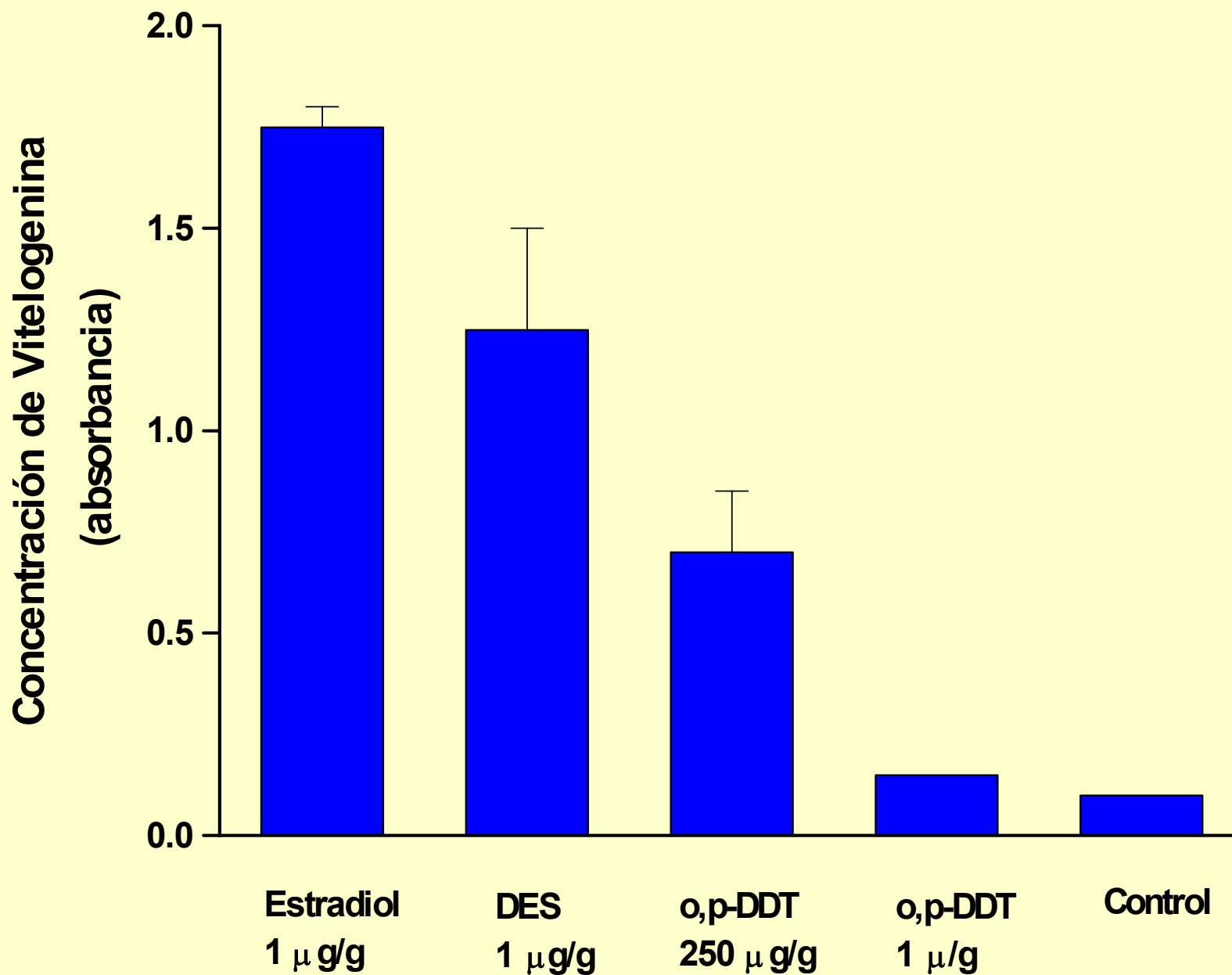
EFFECTOS MITOGÉNICOS DE EA SOBRE CÉLULAS MCF7



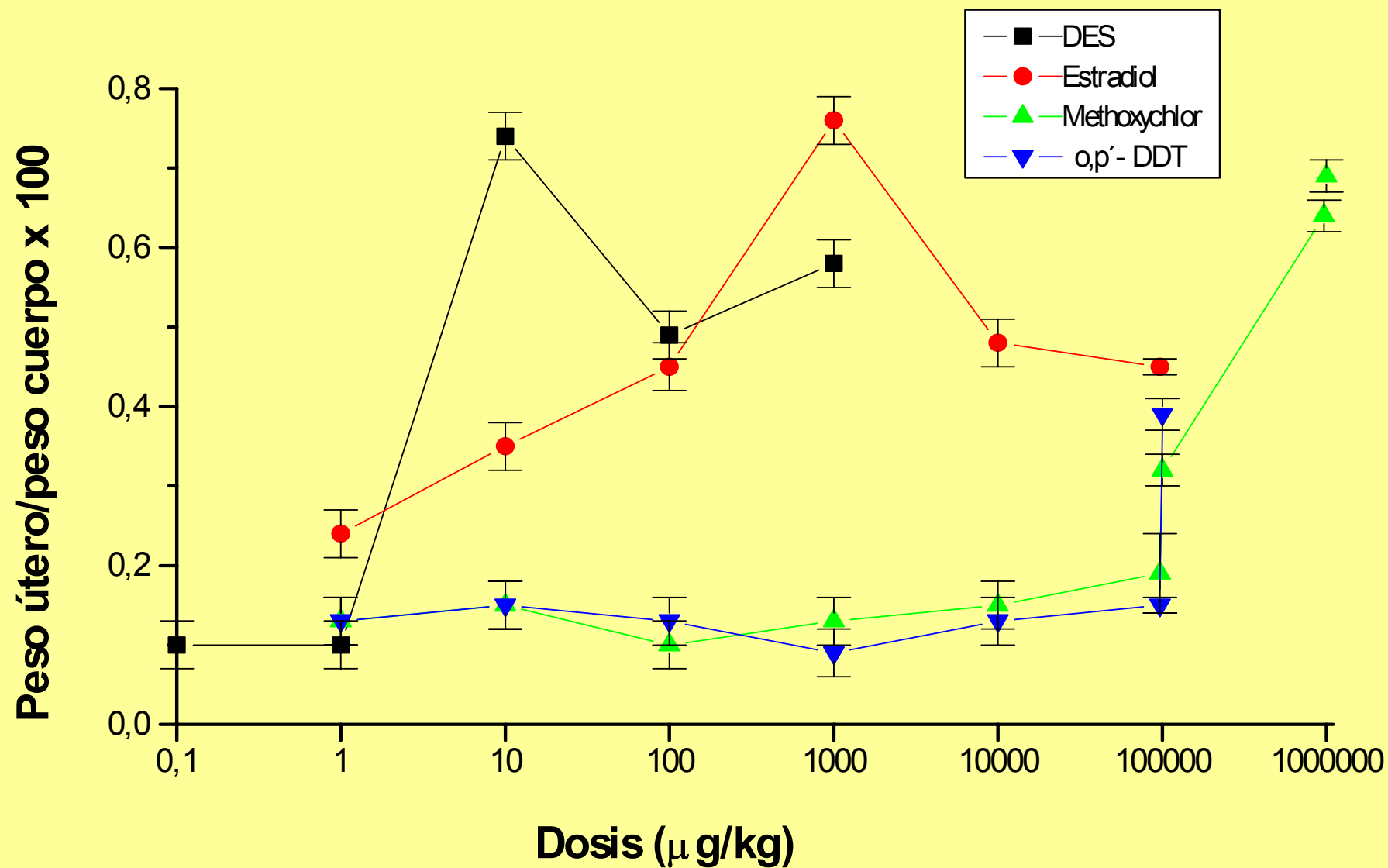
Actividad proliferativa de pesticidas individuales y en mezcla



INDUCCIÓN DE VITELOGENINA EN OVÍPAROS MACHOS



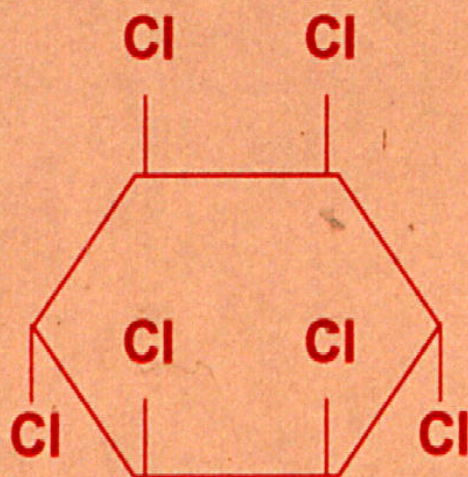
EFECTOS BIOLOGICOS DE XA



Objetivo

- **Estudiar el efecto de Lindano comercial (Plomuro[®]) sobre la síntesis de Testosterona en ratas macho adultas**

L I N D A N O



Fórmula: **C₆H₆Cl₆**

Peso Molecular: **290,8**

1,2,3,4,5,6 -hexaclorociclohexano

Vida Media: **2,5 años**

USOS: Antiparasitario de uso humano (escabiosis y pediculosis) y animal
Insecticida de suelo

LA CELULA DE LEYDIG

LH/hCG

R

MP

COLESTEROL

MT

PREGNENOLONA

$\Delta 5-3\beta$ -HSD

PROGESTERONA

17α -hidroxilasa

17-HIDROXIPROGESTERONA

C_{17-20} liasa

ANDROSTENEDIONA

RE

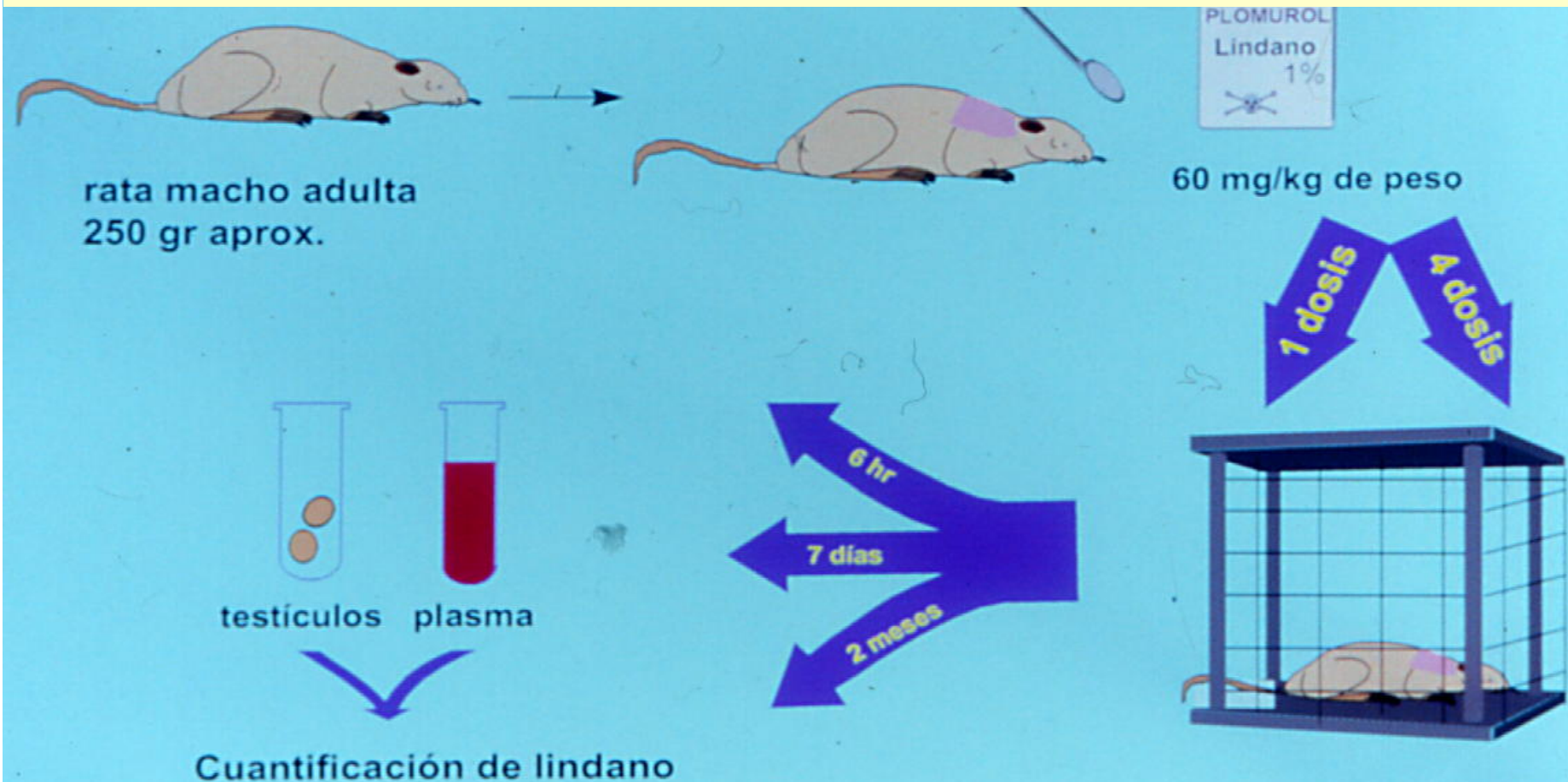
17-cetoesteroide reductasa

TESTOSTERONA

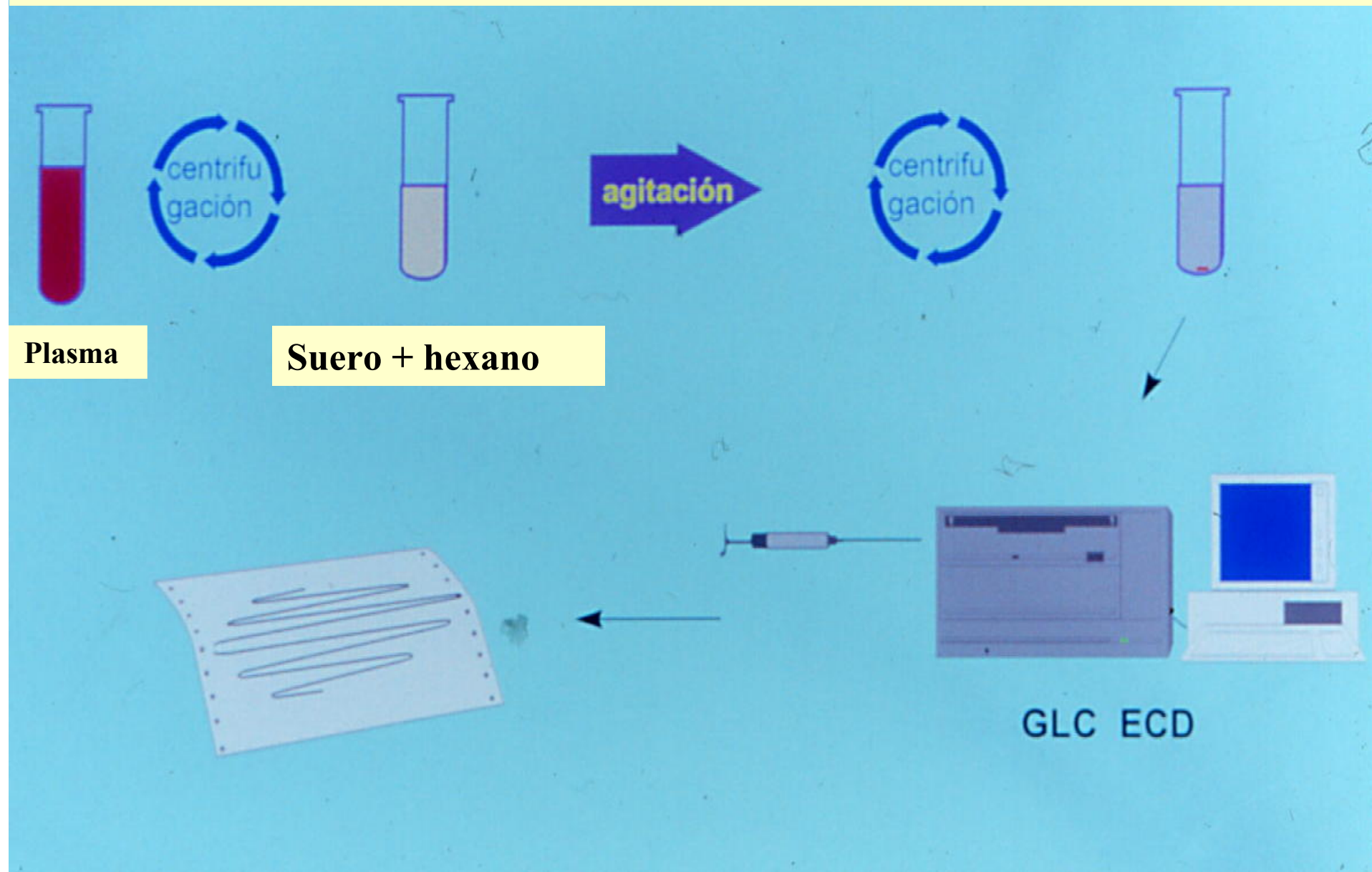
MP



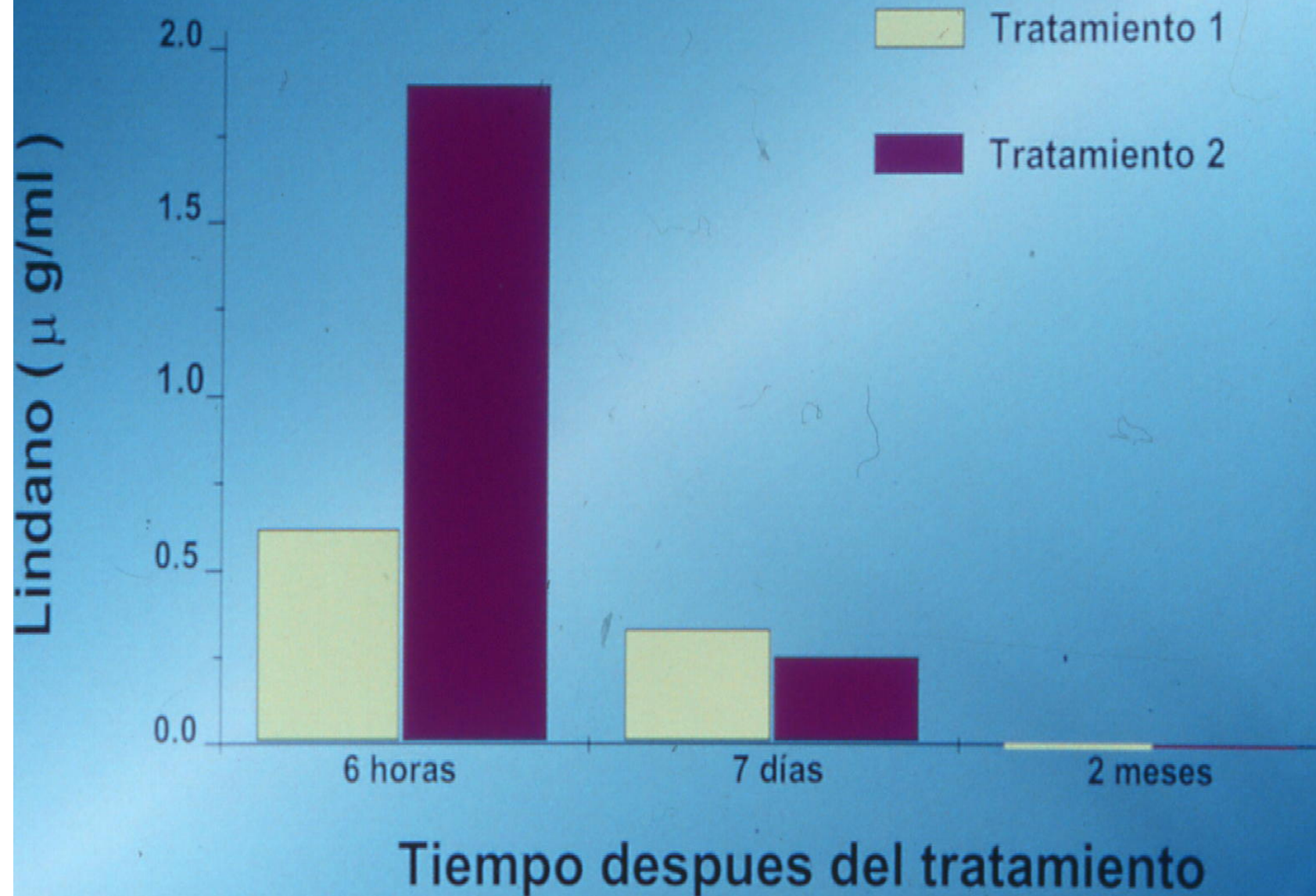
TRATAMIENTO *IN VIVO* CON LINDANO



DETERMINACION DE LINDANO PLASMATICO



CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE LINDANO



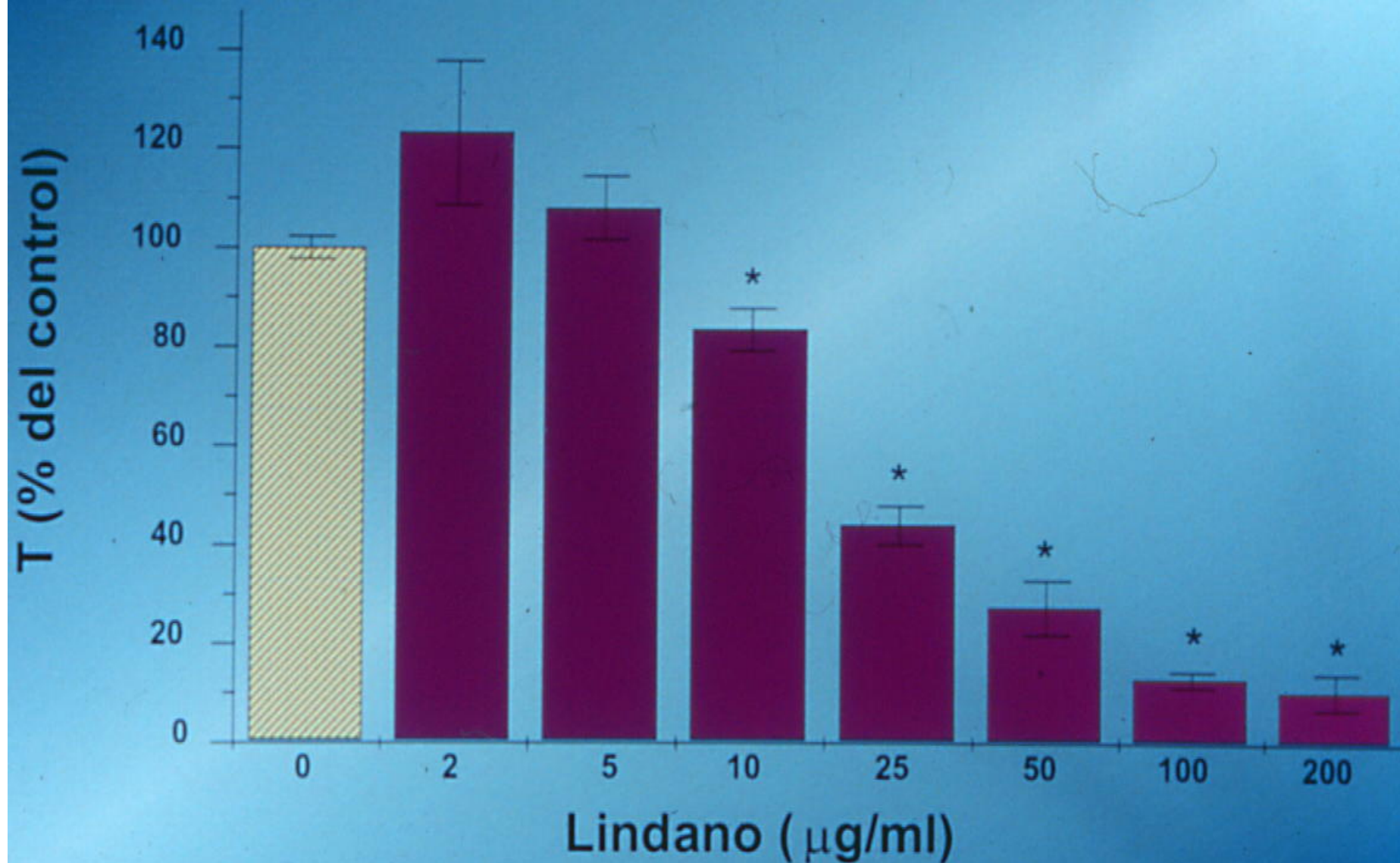
Concentraciones plasmáticas y testiculares de lindano después de una aplicación tópica de lindano al 1% (Plomuro®) durante 4 días consecutivos (60 mg/kg peso corporal)

Concentración de Lindano

Testículo (ng/g)	Plasma (μg/ml)	Razón testículo/plasma
$7.40 \pm 0.67^*$	$1.89 \pm 0.24^{**}$	3.9

Lindano fue medido por CG después de 6 hr de la última aplicación. Valores representan el promedio \pm de (*) dos y () cuatro determinaciones**

EFFECTO DE LINDANO SOBRE LA SINTESIS DE TESTOSTERONA



Consecuencias

- **Disminución de la fertilidad de las especies expuestas. Desaparición de algunas especies?**
- **Existe una asociación entre la exposición a estos compuestos y efectos reproductivos adversos en el humano?**

Alteraciones clínicas observadas en la población humana asociadas a la exposición a xenobióticos ambientales

- **Aumento en la incidencia de cáncer mamario, testicular y prostático**
- **Aumento en la incidencia de endometriosis**
- **Aumento en la incidencia de criptorquidia**
- **Reducción en la calidad y recuento espermático**
- **Aumento en la incidencia de ovario poliquístico**
- **Abortos espontáneos**
- **Infertilidad**

EXPOSICIÓN ESTIMADA A XENOBIÓTICOS AMBIENTALES ESTROGÉNICOS Y ANTIESTROGÉNICOS

	<u>Fuente</u>	<u>Exposición</u>	<u>Potencia in vitro</u>	<u>Equiv. estrogénicos o antiestrogénicos (µg/día)</u>
Estrogénicos	Flavonoides (alimentos)	1020 (mg/día)	$1 * 10^{-3}$	102
	Organoclorados ambientales	2.5 (µg/día)	$1 * 10^{-6}$	$2.5 * 10^{-6}$
Antiestrogénicos	TCDD y organoclorados	80 - 120 (pg/día)	1	$0.8 - 1.2 * 10^{-4}$
	Hidrocarburos aromáticos (alimentos)	1.2 - 5.0 (µg/día)	$1 * 10^{-3}$	$1.2 - 5.0 * 10^{-3}$