

Impacto de los Disruptores Endocrinos sobre la salud reproductiva Masculina

Hugo E Scaglia y Carlos Chichizola

Laboratorio de Determinaciones Hormonales, Hospital Italiano de La Plata

Definiciones:

Definición de Disruptores Hormonales según la Environmental Protection Agency (EPA): Agentes exógenos que interfieren con la síntesis, secreción, transporte, metabolismo, unión o eliminación hormonas naturales circulantes que están presentes en el cuerpo y son responsables para los procesos de homeostasis, reproducción y desarrollo.

Mecanismo de acción: El concepto original se refería a que actuaban en los receptores nucleares: R – Estrógenos, R – Andrógenos, R – Progesterona, R- Tiroideo y el R – Retinoideo. Concepto actual: Actúan vía R-Nucleares como los vistos, además en Receptores esteroides no nucleares (*R-membrana para E2 y T/DHT*), R- no esteroides, R – Neurotransmisores, (*R- dopamina, serotonina y nor-epinefrina*) y en el R-Orfánico R-aryl-hydrocarbon que une dioxina. Fisiológicamente actúa en el sistema inmune, en consecuencia la unión a dioxina induce inmunosupresión

Debido a estos conceptos y a la perspectiva fisiológica la Endocrine Society propuso la siguiente posición científica respecto a la definición de los disruptores endocrinos: Son una sustancia natural o sintética la cual a través del medio ambiente o de una exposición inapropiada altera el sistema hormonal y homeostático que permiten al organismo comunicarse y responder al medio ambiente (*Diamanti-Kandarakis E y col. Endocrine Reviews 30:293-342, 2009*).

Exposición a DE

Los seres humanos están expuestos a varios cientos de químicos ambientales, docenas de los cuales son Disruptores Endocrinos.

En un primer estudio evaluamos el tejido mamario con cáncer y el tejido adyacente así como 2 mamas normales y encontramos disruptores en todos los tejidos examinados corroborando la expansión de estas sustancias y la contaminación al humano. (*Scaglia HE, Chichizola C, Franconi MC, Ludueña B, Mastandrea C, Scaglia J. Reproducción 24: 74-86, 2009*).

Efecto de los DE sobre la salud reproductiva del hombre

Las consideraciones acerca de la salud reproductiva en el hombre por los DE constituyendo el Síndrome de Disgenesia Testicular son:

- 1- Manifiesta reducción de la cantidad y calidad del semen
- 2- Alteraciones en el desarrollo fetal en el tracto urogenital (hipospadia y

criptorquismo)

3- Cáncer de las células germinales del testículo

La hipótesis de este fenómeno es posiblemente que los DE inducen en el período prenatal disfunción de las células de Leydig y Sertoli con la alteración del desarrollo de las células germinales e insuficiencia androgénica

Respecto a la acción de los disruptores endocrinos y el desarrollo de cáncer de próstata las evidencias no permiten una posición definitiva acerca del posible efecto de los mismos en esta patología.

Mecanismo de los DE alterando la función testicular

Los principales mecanismos por el cual los DE alteran la función testicular pueden ser entre otros factores, a su acción estrogénica o a su acción antiandrogénica, esta última por mecanismos a nivel del R-Androgénico o alterando las enzimas involucradas en la esteroidogénesis, como veremos más adelante..

Los receptores de los esteroides sexuales son miembros de la super familia de receptores nucleares. Pueden ser divididos en 3 tipos: 1) Homo dímeros inducidos por el ligando que se unen a elementos de respuesta del ADN tales como el de andrógenos (RA), de estrógenos (RE) de progesterona y mineralocorticoides: 2) Dimerizan con receptor 9-cis retinoico (RXR) como el de la vitamina D3, hormonas tiroideas, trans retinoico y PPAR y 3) Receptores Orfánico tales como TR2, TR4, Promotor del factor de transcripción (COUP-TR). Sus ligandos no están muy bien definidos.

Los RA y RE actúan como factores de transcripción. Constituyen una proteína con 2 moléculas de Zn unidas a 4 moléculas de cisteínas formando los denominados dos dedos de Zn. Presentan dos regiones que actúan como factores de transcripción. Se encuentran inactivos por estar unidos a una proteína de shock térmico (HSP). La unión del ligando, Testosterona (T) ó DHT y Estradiol (E2) para estos receptores respectivamente, desplazan la HSP y los activan, dimerizándose por uno de los dedos de Zn y por el otro se unen a elementos de respuesta en el ADN para andrógenos y estrógenos, respectivamente, iniciando la expresión de genes por su capacidad de ser factores de transcripción. Cualquier sustancia que sea capaz de desplazar la HSP activa el receptor e induce la expresión biológica del mismo. En general los DE actúan como anti androgénicos en el hombre si impiden la unión del andrógeno al receptor, si inhiben la transcripción o si interfieren con la biosíntesis testicular de andrógenos. En el caso de los DE que actúan en el RE presentan una acción anti androgénica en el hombre.

Características químicas de los DE

Los DE en función de sus características químicas pueden ser Miméticos Estrogénicos, Compuestos Clorados e Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos-

Miméticos estrogénicos

Dietilestilbestrol: Derivado del núcleo stilbene Debido a su estabilidad y bajo costo constituye el estrógeno sintético de elección para la medicina y agricultura. En la Agricultura se utiliza para castrar pollos y desarrollo vacuno. Este uso permitió la introducción de toneladas en el ecosistema.

Genistein y Daidzein: Fitoestrógenos contenidos en la soja. Monos Chectahs en zoo de Cincinatti con dieta abundante de soja, consumían 50mg/día de Genistein y Daidzein y presentaron falla reproductiva y otras patologías. El reemplazo por carnes rojas revertió esta situación (*Setchell JE y col. Gastroenterology 93: 225, 1987*). Siete 7 días de dieta con fitoestrógenos induce aumento uterino similar al DES (6 ppb). (*Thigpen JE y col. Lab Anim Sci 49:530, 1999*).

Lactona del ac. resorcícilico: Micotoxina fúngica producida por el *Fursarium*. Se une al receptor de E2. Consumo de maíz con esta substancia se asocia a trastornos de la fertilidad. La contaminación en humanos se estima en 3 µg/persona/día (*Finkelstein JS y col. N Eng J Med 318:961, 1988*).

Bifenol A (BPA): En la producción de polímeros de plástico. La exposición industrial induce oligospermia en el hombre.

Compuestos clorados

Kepone (clordecone), DDT: 1-1'(2,2,2 triclora etilideno) bis [4 clorobenceno], Policlorados Bifenilos (BF) – PCBs, Policloruro de vinilo (PVC), di(2 etilhexil) ftalato; el 95 % de este compuesto se usa en la industria de los PVC Estos últimos se usan en la industria del plásticos. Son liposolubles, se acumulan en la grasa. Se emplean Como conservantes por ser antioxidantes en alimentos por ejemplo manteca, margarina y quesos Por el Cl al incinerarse forma dioxinas y furanos. Se les agrega metales pesados (Pb, As) que al quemarse se fugan al medioambiente.

Dioxinas y Furanos: La EPA asignó a estos compuestos efectos tóxicos múltiples, entre otros en el hombre: Atrofia gonadal, Testosterona disminuida y caracteres sexuales alterados.

Los compuestos clorados Son menos potentes que el E2 a pesar que interaccionan con el R-E2. La potencia estrogénica está relacionada a la longitud de la cadena lateral y los substituyentes e la misma. Por su acción plaguicida beneficiando algunas actividades como la protección de cultivos o desarrollo de procesos industriales. Se han detectado en peces, carnes y lácteos. Son liposolubles acumulándose en tejido graso. Se ha demostrado

efectos tóxicos a largo plazo como desordenes reproductivos en fauna salvaje.

Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (PAHs)

Naftaleno, fluoeno, antracenos, benzoantraceno, debenzoantraceno, fenantreno, pireno y benzopireno, entre otros. Su efecto tóxico está fuertemente involucrado en procesos oncológicos.

Algunos efectos específicos de los DE sobre el sistema reproductivo masculino

La recopilación de los resultados descritos en la literatura se refieren a investigaciones en animales y en humanos (*Diamanti-Kandarakis E y col. Endocrine Reviews 30:293-342, 2009*). Respecto a la parte experimental en nuestro medio se sugiere la consulta de los trabajos publicados por Silvia Cardone de la Universidad Dr. Rene Favaloro.

Vinclozolin: Efecto en animales; Feto de ratas: hipospadia, testis no descendidos, retardo puberal, enfermedad prostática. Posible mecanismo: epigenético: alteración de la metilación del ADN en líneas de células germinales

DES: Efecto en animales; Feto de ratas: hipospadia, micropene, criptoquídea, mayor susceptibilidad al cáncer. Clínica: Hipospadia, micropene, criptoquídea y quistes epididimario. Posible mecanismo: Incremento del R-E2 α en epidídimo. Disminución del factor Insulina like 3

DDT / DDE: Efecto en animales; Ratas adultas: disminución de la fertilidad. Clínica: Criptorquídea.

Ftalatos: Efecto en animales; Disminución distancia ano genital. Criptorquidia y oligospermia. Clínica: Disminución distancia ano genital y función de Leydig. Criptorquidia y fertilidad reducida. Posible mecanismo: Disminución de la síntesis de Testosterona.

PCBs: Efecto en animales; Rata fetal: Disminución espermatogénesis. Retardo puberal. Clínica: Reducción del tamaño del pene, retardo de la maduración sexual

Bifenol (BPA): Efecto en animales; Aumenta el tamaño de la próstata. Cáncer de próstata. Aumento distancia ano genital. Clínica: en el humano no hay evidencias fuertes de cáncer de próstata. Posible mecanismo: Incremento del R-E2 α en hipotálamo. Aumento de la expresión del R-A en próstata

Cáncer de Próstata y DE

Recomendaciones para investigar en Ca de Próstata (*Diamanti-Kandarakis E y col. Endocrine Reviews 30:293-342, 2009*). Entre otras:

- 1) No está debidamente aclarado si los DE inducen Ca de Próstata

- 2) Deberá determinarse si los DE estrogénicos o antiandrogénicos son un riesgo de progresión o sinergizan con factores que influyen y/o progresan esta patología en el hombre adulto
- 3) Es necesario determinar si en el útero en el desarrollo de la próstata, es sensible a los DE y pueden tener efecto con la edad
- 4) Un aspecto no explorado es si pudieran ser un factor de riesgo transgeneracional para este Ca como una función de la exposición a los DE
- 5) Será importante poder establecer los marcadores moleculares para la exposición a DE que pudieran estar relacionados al Ca

Recomendaciones para la investigación clínica en DE

- 1) Investigar DE en el suero y leche materna en niños nacidos con retardo de crecimiento intrauterino o anomalías e la diferenciación sexual.
- 2) Identificar los grupos de alto y bajo riesgo de exposición a DE para estudios prospectivos correlacionando las características clínicas a través de la niñez y adolescencia.
- 3) Desarrollar estrategias intervencionistas para disminuir o revertir la acción de los DE identificando los químicos o pesticidas que impactan negativamente sobre la salud de la Próstata.
- 4) Desarrollar marcadores para xenoestrógenos a antiandrógenos.
- 5) Estudiar polimorfismo en enzimas, por ejemplo CYP, que pudieran hacer más o menos vulnerables a los DE

Llamamiento de París y Declaración de Wingspread: *“la causalidad está bien establecida para los nocivos efectos sobre la Vida Salvaje como una directa consecuencia de la exposición a los DE”.*

Entre otros efectos en la fauna citados por esta Declaración:

- ✓ Focas del Mar Báltico y peces machos de ríos europeos se comunicaron huevos femeninos en los testículos
- ✓ Caracoles hembras con órganos sexuales masculinos por exposición al bisfenol A y otros DE
- ✓ Cremas solares que afectaron a caracoles

De todo debe extraerse una importante lección, antes de que nos pueda pasar a los humanos lo que se ha visto que les sucede a algunas poblaciones animales. *“La Vida Salvaje nos da advertencias tempranas de los efectos producidos por los DE”*

Inquietud final y expresión de deseos

¿Harán caso las autoridades a la voz de la ciencia o seguirán como hasta ahora desoyéndola?

