

## REVISIONES

# Disruptores endocrinos y función testicular

Hugo E. Scaglia<sup>a</sup> y Carlos Chichizola<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*Instituto de Análisis Bioquímicos de Endocrinología (IABE). La Plata. Argentina.*

<sup>b</sup>*Alkemy-Center Lab. Santa Fe. Argentina.*

## RESUMEN

Los disruptores hormonales son cualquier compuesto químico contaminante del medio ambiente que, una vez incorporado a un organismo, afecta al equilibrio hormonal de diversas especies, entre ellas el ser humano. Cualitativa y cuantitativamente son superiores los que actúan como agonistas o antagonistas de los estrógenos. Las características químicas de los disruptores hormonales pueden ser de 3 tipos: miméticos estrogénicos, compuestos clorados o hidrocarburos aromáticos policíclicos. Los disruptores endocrinos pueden actuar como agonistas por unión y activación del receptor de estradiol (RE2), o como antagonista por unión pero no activación del RE2, modificando el estradiol a formas impidiadas de unirse al RE2 o inhibiendo la transcripción. En varones recién nacidos contaminados con estos disruptores se observó micropene; en adultos, oligospermia, y se demostró una relación inversa entre el número de espermatozoides y la concentración circulante del disruptor endocrino. También se ha descrito una relación entre el tiempo de exposición al disruptor endocrino y la movilidad y la morfología anormales de los espermatozoides. Se ha demostrado el efecto nocivo en la calidad espermática y la producción de testosterona en pacientes con altas concentraciones de estradiol intratesticular. Posiblemente los disruptores endocrinos agonistas del estradiol tengan un mecanismo de acción semejante y alteren la función testicular, aunado al hecho de que circulan a mayor concentración y no son transportados por proteínas, por lo que sus circulantes están biodisponibles.

**Palabras clave:** Disruptores endocrinos. Testículo. Contaminantes ambientales. Función reproductiva.

Este trabajo fue presentado como conferencia titulada “Disruptores endocrinos y función testicular” en el Simposio Toxicología de la Reproducción, en el III Encuentro Iberoamericano de Andrología (ANDRO 2006) en La Habana (Cuba), del 3 al 8 de diciembre de 2006.

**Correspondencia:** H.E. Scaglia.

IABE.

Calle 53 #969. La Plata. República Argentina.

Correo electrónico: iabe@speedy.com.ar

## ABSTRACT

### Endocrine disruptors and testicular function

Hormone disruptors are environment contaminating chemical compounds, which once incorporated into an organism affect the hormonal equilibrium of different species, including humans. The most qualitatively and quantitatively relevant disruptors are those that act as estrogen-agonists and -antagonists. These hormone disruptors are chemically of three types: estrogen-like compounds, chlorinated compounds, or polycyclic aromatic hydrocarbon compounds. Hormone disruptors may act as agonists after binding and activation of estrogen receptors (E2R), and as antagonists after binding but not activation of E2R, preventing E2 to bind its E2R, or inhibiting transcription. Newborn males exposed to these disruptors were shown to have micropenis, whereas adults presented oligospermia. In the latter, an inverse relationship between the sperm count and the circulating levels of the endocrine disruptor was shown. In addition, a direct relationship between time of exposition and impaired sperm motility and abnormal morphology was observed. It has been demonstrated the deleterious effect of high intratesticular E2 levels on sperm quality and testosterone production. Therefore, the mechanism of action of endocrine disruptors is probably similar to that of estrogen agonists, impairing testicular function. In addition, these compounds circulate at higher concentrations and in a free form (not bound to transport proteins), which render fully bioavailable levels.

**Key words:** Endocrine disruptors. Testis. Environment contaminants. Reproductive function.

## INTRODUCCIÓN

Los disruptores hormonales son cualquier compuesto químico contaminante del medio ambiente, que una vez incorporado a un organismo afecta al equilibrio hormonal de diversas especies, entre ellas el ser humano.

Se ha descrito numerosos sistemas; sin embargo, cualitativa y cuantitativamente son superiores los que resultan agonistas o antagonistas de las hormonas sexuales femeninas<sup>1</sup>.

La nomenclatura que han recibido los disruptores hormonales es muy diversa; en general, se los denomina estrógenos ambientales<sup>2</sup>, pero han recibido distintas denominaciones, como xenoestrógenos<sup>3</sup>, hormonas ambientales<sup>4,5</sup>, agentes hormonales activos<sup>6</sup> y señales ambientales<sup>7</sup>, entre otras.

Las características químicas de los disruptores hormonales pueden ser de 3 tipos<sup>8,9</sup>: miméticos estrogénicos, compuestos clorados e hidrocarburos aromáticos policíclicos.

## MIMÉTICOS ESTROGÉNICOS

La figura 1 muestra las estructuras del dietiletilbestrol y el etinilestradiol; ambos compuestos tienen la misma potencia biológica que el 17-betaestradiol. Son derivados del núcleo estileno y, debido a su solubilidad y bajo costo, constituyen el estrógeno sintético de elección para la medicina y la agricultura<sup>10</sup>. En medicina humana se han utilizado en la terapia de reemplazo estrogénica, en la suspensión de la lactancia, en la anticoncepción poscoital, en el mantenimiento del embarazo y en el cáncer de próstata. En la agricultura, para castrar pollos y el desarrollo muscular vacuno. Este uso permitió la introducción de toneladas de estos compuestos en el ecosistema.

La figura 2 muestra la estructura química de 2 fitoestrógenos contenidos en la soja, la genisteína y la daidzeína. Se ha descrito que los monos *cheetahs* en el zoológico de Cincinnati, con dieta abundante de soja, consumían alrededor de 50 mg por día de estos compuestos, y como consecuencia tuvieron fallos reproductivos y otras enfermedades relacionadas. El reemplazo por carnes rojas revirtió esta situación<sup>11</sup>. También se ha demostrado que 7 días de dieta con fitoestrógenos inducen aumento uterino similar al producido por dietiletilbestrol a la dosis de 6 partes por millón<sup>12</sup>.

La figura 3 muestra la estructura química de la zearalelona, que es una micotoxina fúngica producida por *Fusarium*. Se une al receptor de estradiol. En pacientes con trastornos de la fertilidad se la ha asociado al consumo de maíz contaminado con esta sustancia. La contaminación en humanos se estima en 3 µg/persona/día<sup>13</sup>.

La figura 4 muestra la estructura química del bifenol A, que es un di-(p-hidroxifenil) dimetilmetano. Su mecanismo de acción es semejante al de los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM)<sup>14</sup>. En la producción de polímeros de plástico es donde se utiliza el bifenol A. La exposición industrial a esta sustancia induce trastornos de la función reproductiva. Se ha descrito a varones contaminados con bifenol A que presentan oligospermia y mujeres con irregularidades menstruales.

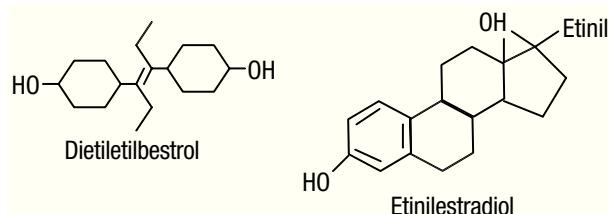


Figura 1. Estructura química del dietiletilbestrol, derivado del núcleo estileno, y del etinilestradiol, ambos de actividad estrogénica similar al estradiol.

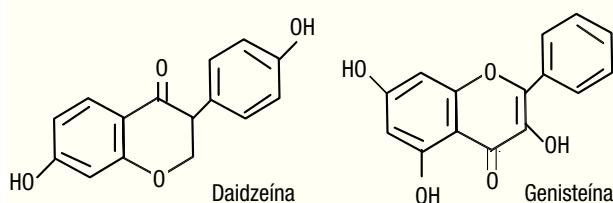


Figura 2. Estructura química de la daidzeína y la genisteína, fitoestrógenos que la soja contiene.

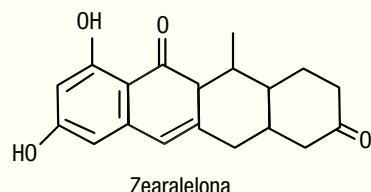


Figura 3. Estructura química de la zearalelona (lactona del ácido resorcílico). Micotoxina fúngica producida por *Fusarium*.

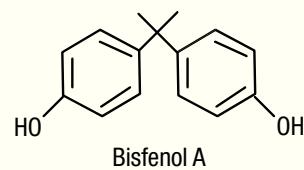


Figura 4. Estructura química del bifenol A (BPA) di-(p-hidroxifenil) dimetilmetano.

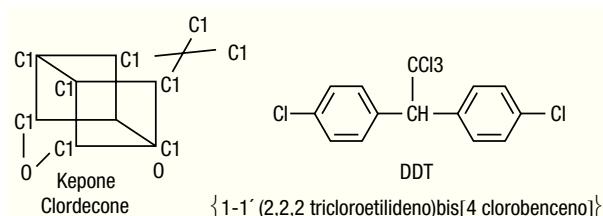


Figura 5. Estructura química del kepone y el DDT.

## COMPUESTOS CLORADOS

Los compuestos clorados más significativos son: el kepone, el DDT y los policlorados difenilos<sup>15-17</sup>.

En la figura 5 se muestra las estructuras químicas del kepone y el DDT y en la figura 6, la de los compuestos clorados difenilos (PCB). Estos últimos son derivados del aerocloro, y pueden estar sustituidos por 3-8 átomos de cloro, como se muestra en la mencionada figura 6.

## Plásticos

El ftalato se utiliza como plastificante en muchos plásticos desde 1930, además en tintas, productos de embalar, adhesivos, fórmulas de leche para bebés, quesos, margarinas, fluoruro de vinilo para pinturas de emulsión, pesticidas, aerosoles para el cabello y repelentes de insectos, entre otras aplicaciones. El 95% del [di (2 etilexil) ftalato] se emplea en la fabricación del policloruro de vinilo. La figura 7 muestra las estruc-

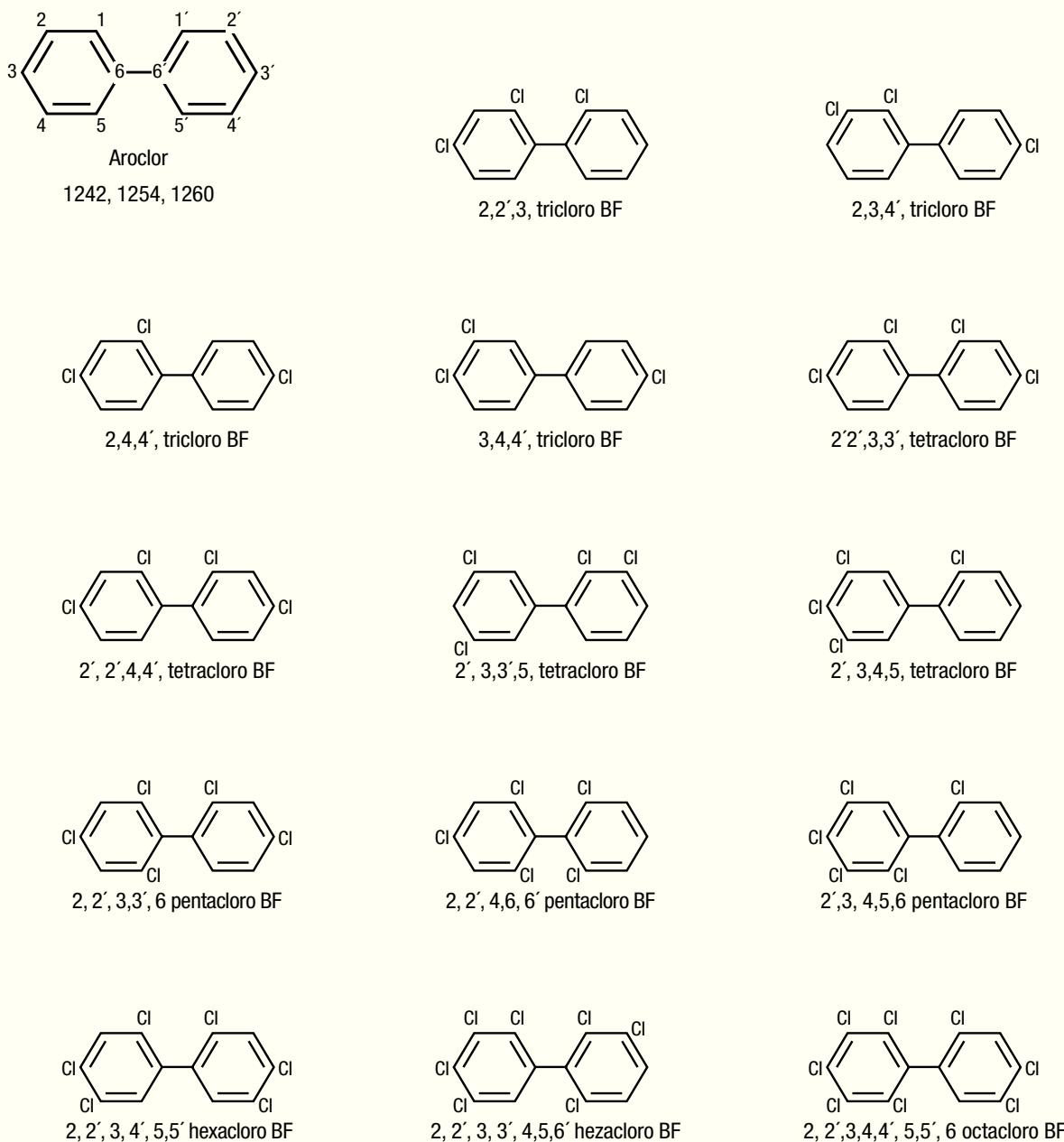


Figura 6. Estructura química de los compuestos policlorados bifenilos (PCB). Estos se derivan del aerocloro y pueden estar sustituidos por 3-8 átomos de Cl. BF: bifenilo.

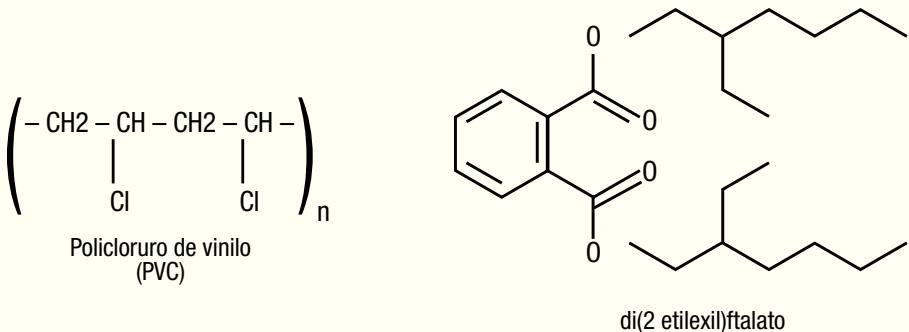


Figura 7. Estructura química del policloruro de vinilo (PVC) y del di(2 etilexil)ftalato. El 95% de la producción de este compuesto se emplea en la fabricación de los PVC.

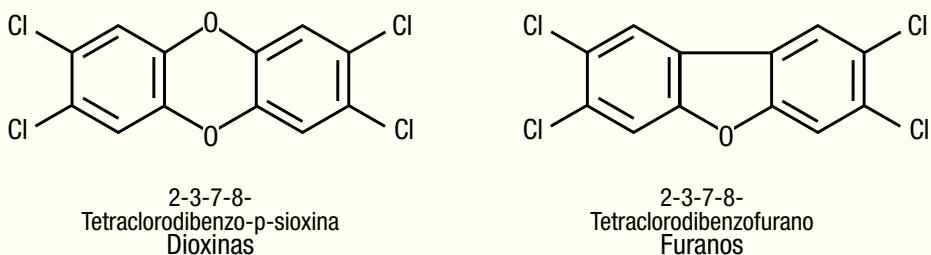


Figura 8. Estructura química de dioxinas y furanos. Estos tóxicos ambientales resultan de la incineración de policloruros de vinilo.

turas químicas de estos 2 compuestos ampliamente utilizados en la producción de plástico. Son de uso habitual en esa industria, y se utilizan como aditivos que mejoran la calidad del producto final. 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 mantequilla, la margarina y el queso.

Hay dos problemas principales que resultan de incinerar policloruro de vinilo en el medio ambiente:

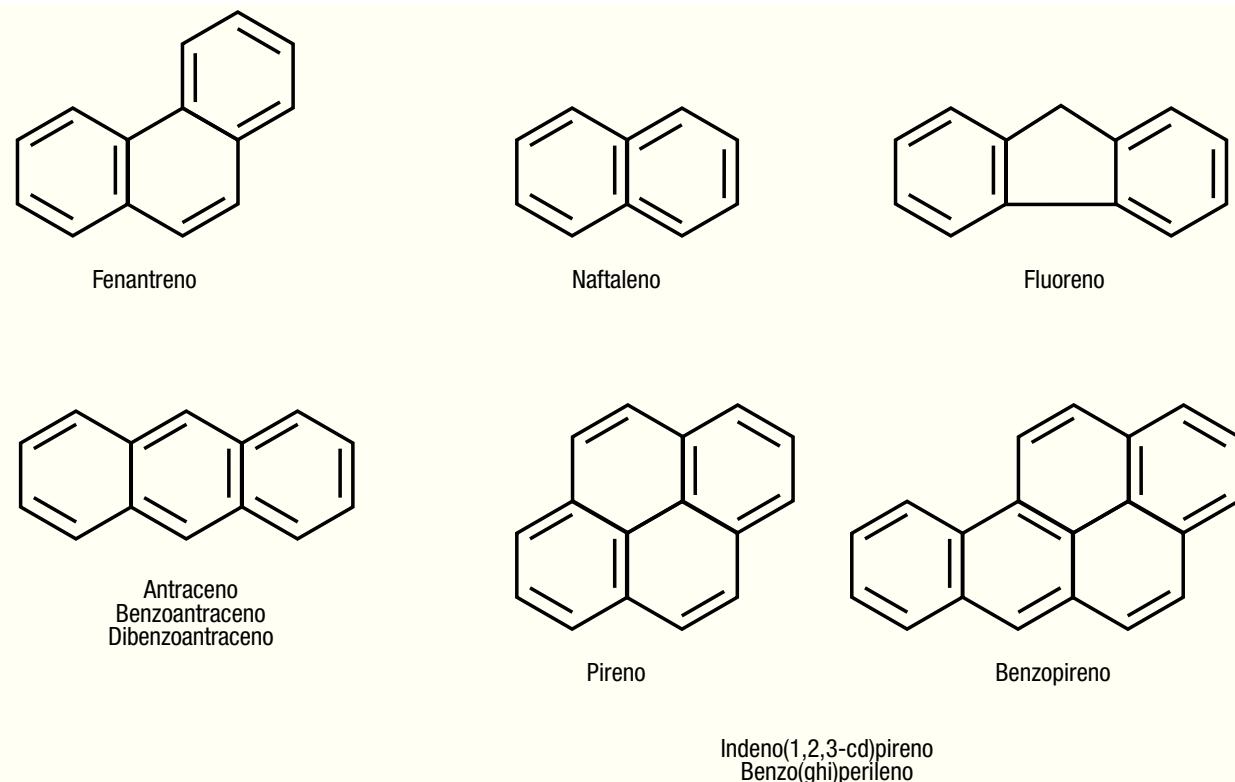
– La formación de dioxinas y furanos. La figura 8 muestra la estructura química de estos 2 productos de la combustión de policloruro de vinilo. Este producto contiene un 57% de cloro, y en presencia de hidrocarburos forma dioxinas al calentarse hasta 200 °C, lo que no se puede evitar.

– El otro problema es que, como el policloruro de vinilo puro es un material inflexible y frágil, se necesita agregarle arsénico y plomo. Al quemarse el policloruro de vinilo, estos metales pesados se transforman en polvo y escapan al medio ambiente, por lo que se convierten en otra amenaza para la salud pública. Hay bastantes estudios, en Estados Unidos, Reino Unido

y otros países, sobre los problemas relacionados con vivir cerca de un incinerador<sup>18,19</sup>.

La Environmental Protection Agency (EPA) asignó a estos compuestos efectos tóxicos múltiples, entre otros: atrofia gonadal y disminución de la testosterona y los caracteres sexuales del varón. La EPA acordó que el efecto tóxico de las dioxinas puede incluir: muerte, atrofia gonadal linfoide, hiperplasia, metaplasia, interrupción endocrina, carcinogenia, toxicidad reproductiva y de desarrollo, toxicidad dérmica, inmunotoxicidad, neurotoxicidad y toxicidad hepática y vascular. Los efectos de la exposición a dioxinas en la población humana se manifiestan en enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer, perfidia y endometriosis, y desde el punto de vista de lo que nos interesa en esta presentación, disminución de testosterona. Además puede producir cambios en el sistema inmunitario, en el neurológico, en las características cognitivas, en la dentición y en los caracteres sexuales.

En síntesis los compuestos clorados son menos potentes que el estradiol, a pesar de que interaccionan con su receptor. La potencia estrogénica está relacionada con la longitud de la cadena lateral y sus sustitu-



**Figura 9.** Estructura química de los principales hidrocarburos aromáticos. El fenanreno saturado (ciclopentano perihidrofenanreno) es el núcleo de los esteroides biológicos. El benzoantraceno y el dibenzoantraceno son derivados del antraceno y el indeno(1,2,3-cd)pireno y benzo(ghi)perileno son derivados del pireno y el benzopireno. No se muestra la estructura de estas cuatro sustancias.

tos<sup>20</sup>. Ha sido altamente significativo el efecto beneficioso que han tenido estos compuestos como plaguicida empleado para la protección de cultivos, pero manteniendo la actividad estrogénica<sup>21</sup>. Se los ha detectado en peces, carnes y lácteos, y por su liposolubilidad se acumulan en el tejido graso. Se ha demostrado efectos tóxicos a largo plazo, posiblemente por su acción estrogénica que produce trastornos reproductivos en la fauna salvaje. Son compuestos semivolátiles, por lo cual pueden ser transportados a sitios remotos, lejos de la fuente de producción y de uso, y acumularse en regiones frías<sup>22-24</sup>.

Desde finales de la década de los setenta, la producción y el uso de casi todos los compuestos organoclados semivolátiles están prohibidos. Por lo menos muy restringidos, se los ha clasificado como contaminantes orgánicos persistentes.

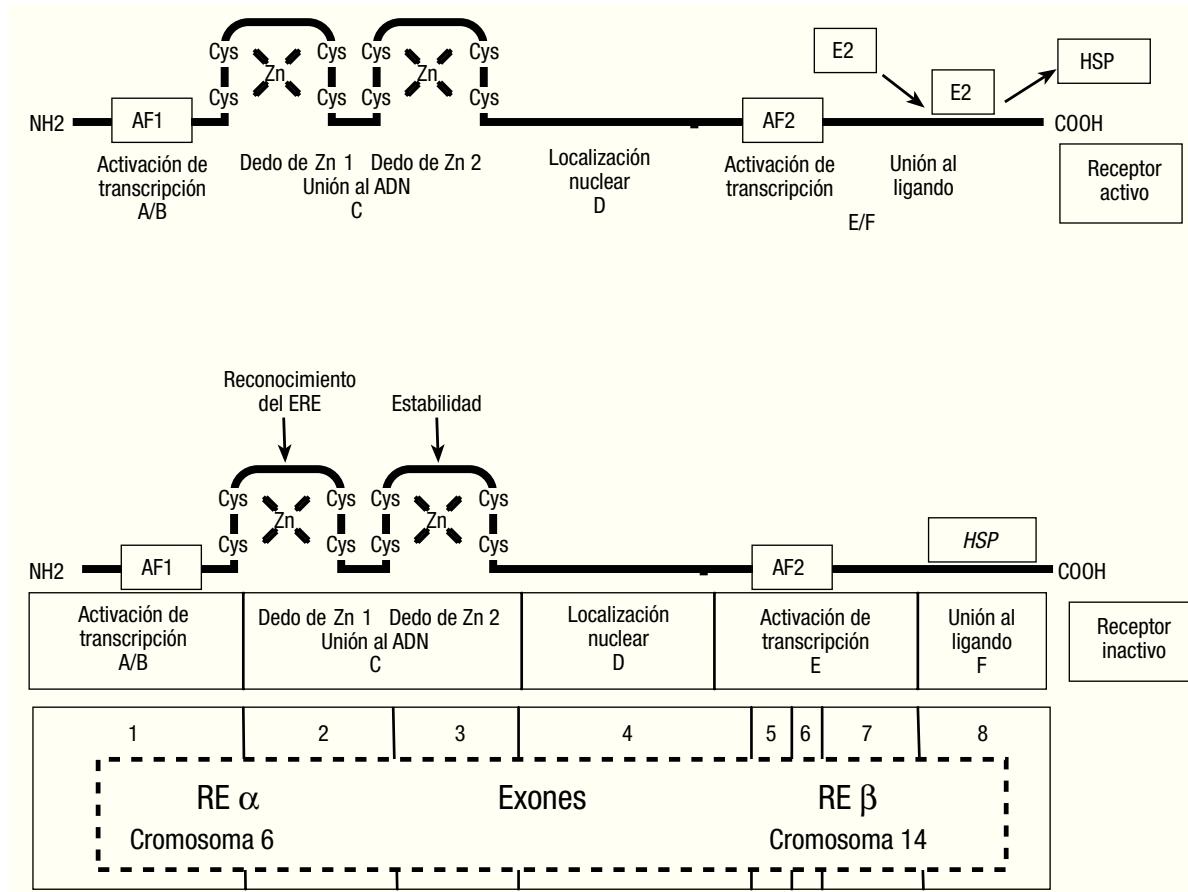
### HIDROCARBUROS AROMÁTICOS POLICÍCLICOS (PAH)

La figura 9 muestra la estructura de los PAH y su relación con el fenanreno. Recordemos que el fenan-

reno es la base de los esteroides sexuales mineral y glucocorticoides.

Los PAH corresponden a un grupo de contaminantes ambientales, por su acción mutágena y carcinógena, activan primariamente el citocromo P450 y la epóxido hidroxilasa. Al reaccionar los PAH con el diolepóxido, se une al ADN y forma un ducto PAH-ADN. Se ha comunicado gran cantidad de estos ductos en tejidos mamarios de pacientes con cáncer de mama comparados con los controles, lo que indica que, por unión a los receptores de estradiol, los PAH pueden acumularse en el núcleo de la célula, lo que resulta en un incremento de la mutagenia<sup>21-25</sup>. Esta teoría no está adecuadamente corroborada; sin embargo, en presencia de altas dosis de estrógenos se inhibe el desarrollo y/o el crecimiento de tumores mamarios inducidos por PAH mutágenos.

El 3 metil-colanreno o el 7,12-dimetil-benzoantraceno, los estrógenos y los antiestrógenos ocupan los receptores de estradiol e impiden la unión de los PAH; en consecuencia, por este mecanismo inhibirían la mutagenia inducida por estos contaminantes. Los humanos están continuamente expuestos y tienen



**Figura 10.** Representación esquemática de dos de las formas del receptor de E2 (RE2),  $\alpha$  y  $\beta$ . El gen tiene para ambas 8 exones. El gen del RE2 $\alpha$  se encuentra en el cromosoma 6 y el del RE2 $\beta$ , en el 14. En la figura se describen las distintas funciones de las porciones de la proteína inducidas por cada exón. El RE2 se encuentra inactivo cuando está unido a una de las denominadas heat shock protein (HSP). El E2 o cualquier ligando de acción mimética agonista del E2, al unirse al RE2, desplaza la HSP y activa el RE2.

**TABLA 1. Propuesta de agrupación de los disruptores endocrinos**

Plaguicidas	
Organoclorados	Kepone, DDT, DDE, DBCP, dicofol, dieldrina, endosulfanlindano, mirex, hexaclorobenceno, metoxicloro, toxafeno, transnonacloro, etc.
No clorados	Amitrol, atrazina, metiram, benomol, carbarilo, carbofurano, diazinona, meribuzina, paratión, oxidemtronmetilo, fenilfenol, proximidona, varios piretroides y fungicidas
Químicos organohalogenados	
	PCB, dioxinas y furanos, fenoles halogenados, pentaclorofenol (PCP), polibrominados bisfenol A, 4-Cl-3 metilfenol, 4-C-2 metilfenol
Plásticos	Policloruro de vinilo (PVC)
Químicos industriales	Alquifeoles, p-nonifenol, bisfenol A-BPA, parabenos

concentraciones detectables de PAH, lo que hace de estos compuestos potenciales agentes genotóxicos importantes en la iniciación del cáncer de mama, particularmente en estadios hipoestrogénicos<sup>26-31</sup>.

Desde el punto de vista de su acción, aunque no haya un consenso total en este sentido, se ha intentado agrupar estos disruptores en: *a)* plaguicidas (éstos, en organoclorados y no clorados); *b)* químicos organohalogenados; *c)* plásticos, y *d)* químicos industriales. En la tabla 1 se muestran los ejemplos de las distintas sustancias más significativas en cada uno de esos grupos de disruptores endocrinos.

#### La llamada docena sucia

Se conoce comúnmente como *docena sucia* a los contaminantes más importantes, y se está trabajando sobre su eliminación, producción y uso. La tabla 2

muestra esta docena sucia; los principales componentes son los plaguicidas, los químicos industriales y los derivados generados por combustión<sup>32</sup>. En 1997, el programa de las Naciones Unidas para el medio ambiente pidió que se convocase un comité intergubernamental de negociación, con el mandato de elaborar un instrumento internacional, jurídicamente vinculante, para la aplicación de medidas internacionales respecto de ciertos contaminantes orgánicos persistentes. Se han realizado 6 comités: Montreal (1998), Nairobi (1999), Ginebra (1999), Bonn (2000), Johannesburgo (2000) y Ginebra (2002). Como resultados de estas secciones, se ha logrado acordar un texto de convenio, firmado oficialmente el 23 de mayo de 2001 en Estocolmo<sup>32</sup>.

## ACCIONES TÓXICAS DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS

Como hemos visto, los disruptores endocrinos tienen una acción patogénica vinculada a diversas alteraciones del equilibrio humano. Nosotros, por las características de esta presentación, nos referiremos a la acción tóxica de algunos de estos disruptores sobre la función testicular que ha sido documentada en numerosas publicaciones científicas.

En varones recién nacidos contaminados con PCB, dioxinas, furano y DDT, se observó micropene, pero no se describieron efectos en el tamaño testicular o estados de desarrollo de Tunner<sup>33</sup>.

También se ha descrito alteraciones en el espermograma. En cantidades de espermatozoides < 20 millones/ml, se encontró una relación inversa con la concentración circulante del disruptor endocrino. Además se describió una relación entre el tiempo de exposición al disruptor endocrino y la movilidad y la morfología anormales de los espermatozoides<sup>34</sup>.

Los contaminantes orgánicos persistentes inducen importantes modificaciones de la función espermática. En estudios realizados en 61 países, los involucran en la disminución del volumen espermático. Entre 1949 y 1990, el volumen espermático disminuyó de 3,4 a 2,75 ml en el eyaculado, y en ese mismo período, de 113 a 66 millones de espermatozoides/ml<sup>35</sup>.

Dado que estos disruptores endocrinos interaccionan con el receptor de estradiol, describiremos brevemente las características del receptor y la acción biológica del estradiol en él.

## RECEPTORES PARA ESTRADIOL Y ACCIÓN BIOLÓGICA DEL ESTEROIDE

Los receptores para estrógenos (RE2) son miembros de una superfamilia de receptores nucleares a la que

**TABLA 2. Contaminantes orgánicos persistentes: la llamada docena sucia**

Plaguicidas	Químicos industriales	Derivados por combustión
op y pp DDT y DDE	Policlorados bifenilos	Dioxinas
Aldrin	(PCB), aroclor 1242, 1254, 1260	Furanos
Dieldrin		
Endrin		
Clordano		
Heptacloro		
Hexaclorobenceno		
Mirex		
Toxafeno		

Tomada de Physician for Social Responsibility. 1998;13.

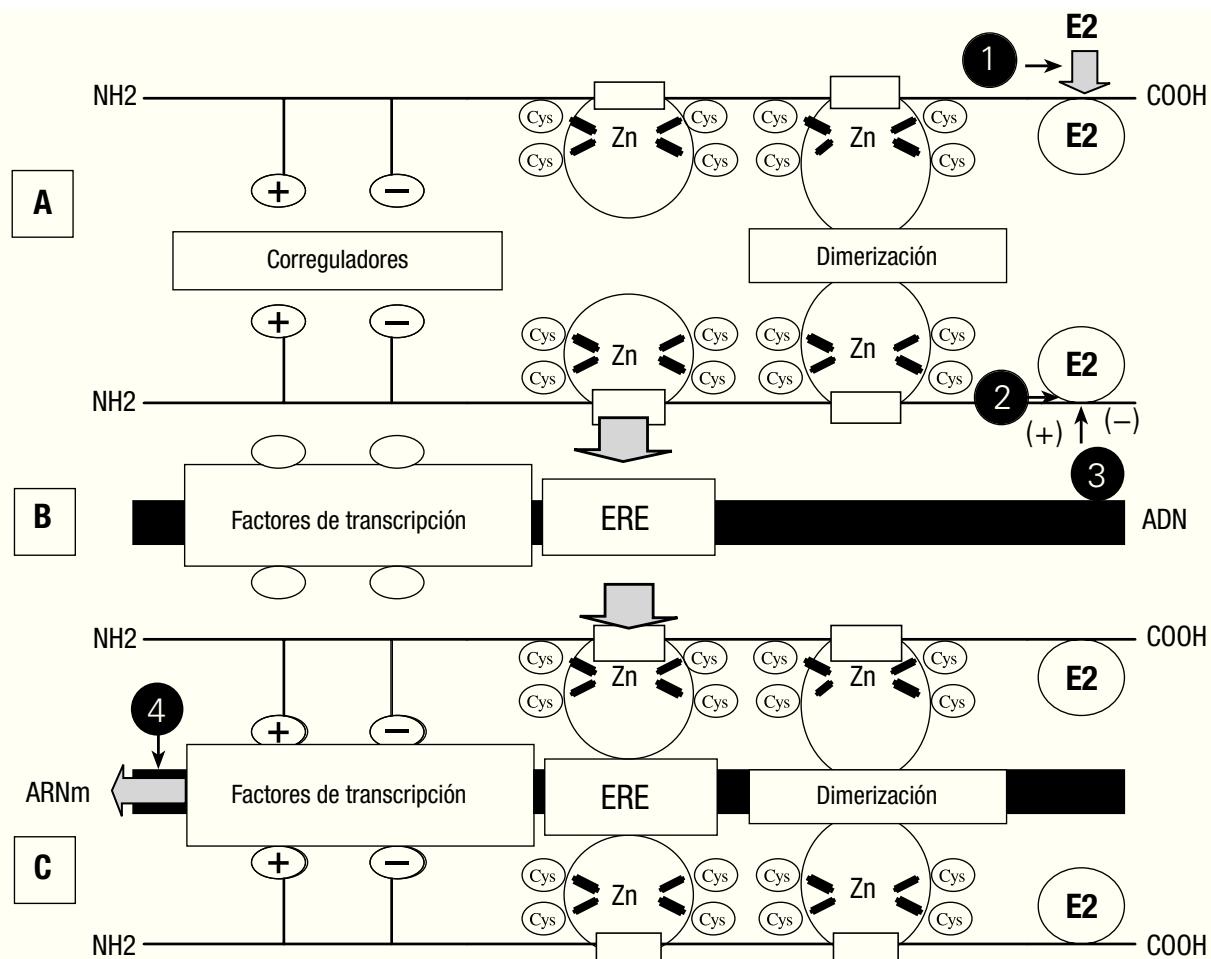
pertenecen los de otras hormonas esteroideas, como andrógenos, progesterona, corticoides, hormonas tiroideas, vitamina D y ácido retinoico. Los receptores actúan como factores de transcripción, inducidos por el ligando, y son capaces de potenciar o inhibir la transcripción génica interactuando con un grupo de coactivadores y correpresores llamados correguladores.

El receptor es una proteína de 66 kDa, que contiene 6 regiones denominadas A a F. La figura 10 en su parte inferior muestra un esquema de las características del receptor y de su gen, el cual tiene 8 exones. Se ha descrito 2 receptores, el RE2 alfa, que está codificado en el cromosoma 6, y el RE2 beta, que está codificado en el cromosoma 14.

El exón 1 induce la porción N-terminal de la proteína con los sitios de activación de transcripción. Los exones 2 y 3 inducen una doble de dos de Zn, debido a la unión del Zn a 4 moléculas de cisteínas. Uno de éstos es fundamental para el reconocimiento del RE2 al elemento de respuesta al estradiol (ERE), y el otro para dar estabilidad a la molécula cuando se encuentra unida al receptor. El exón 4 induce la porción de la proteína de localización nuclear y los 5, 6 y 7, la zona de transcripción a través de AF2; finalmente, el exón 8 induce la porción carboxiloterminal del receptor, donde se produce la unión al ligando.

El receptor inactivo está unido en esta zona por una proteína que se denomina *heat shock protein*. La interacción del RE2 con el estradiol induce la liberación de esta proteína y así el receptor inactivo es capaz de iniciar el mecanismo de acción biológica de la hormona.

Esta acción biológica puede producirse de dos formas, y la figura 11 es un esquema de uno de los me-



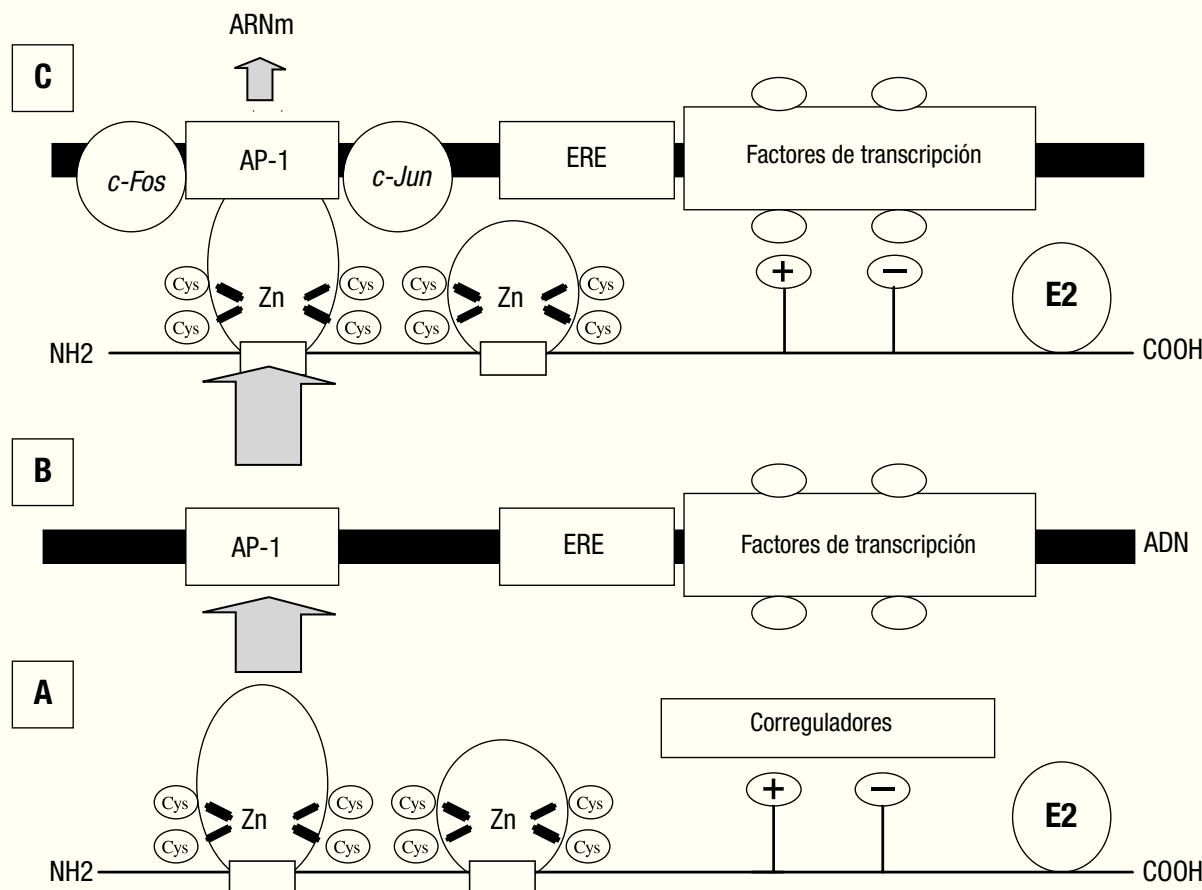
**Figura 11.** Mecanismo de acción genómica del complejo E2:RE2 por interacción con el elemento de respuesta al estrógeno (ERE). A: el E2 unido al RE2 lo activa y el complejo se dimeriza y estabiliza por uno de los dedos de Zn. B: representación de las zonas del ADN donde se une el complejo RE2:E2. C: por el otro dedo de Zn se une al ERE del ADN en la región de regulación donde los correguladores positivos (+) o negativos (-) inducen por los factores de transcripción la expresión o represión de genes específicos. La interacción de los disruptores hormonales activando o inhibiendo la acción estrogénica se producen, entre otras, por las siguientes causas: a) unión y activación del RE2; b) unión pero no activación del RE2; c) el disruptor endocrino en estos casos puede modificar el E2 a formas impedidas de unirse al RE2, y d) inhibición de la transcripción.

canismos de la acción del estradiol mediada por su receptor. El receptor, una vez unido al ligando, se dimeriza por uno de los dedos de Zn (fig. 11A), finalmente, por el otro dedo de Zn interacciona con el ERE del ADN permitiendo a los factores correguladores que actúen mediante los factores de transcripción, que pueden ser positivos, induciendo la acción biológica o negativos inhibiéndola. Si se induce la acción biológica, se va a expresar un ARN mensajero que en el ribosoma va a inducir la respuesta hormonal (figs. 11B y C).

El otro mecanismo de acción resulta de la interacción del complejo estradiol-receptor, en una zona distinta del ERE del ADN. La figura 12 muestra un es-

quema de esta acción. El estradiol unido al receptor no se dimeriza, y por uno de los dedos de Zn activa la zona API del ADN. Una vez unido al ADN (fig. 12B) activan 2 proteínas: la c-Fos y la c-Jun. Estas proteínas permiten la transcripción de un ARN mensajero que en el ribosoma va a inducir la respuesta biológica del estradiol<sup>36</sup>.

Un tercer mecanismo de acción del estradiol es unirse a receptores de membrana. Activando la ruta de proteínas como el C-Src, Ras o Raf, que llevan a la activación de la proteíncinasa activada por mitógenos (MAPK), que por fosforilación de sitios específicos de zonas de regulación del gen modulan la transcripción<sup>37</sup>.



**Figura 12.** Mecanismo de acción genómica del E2:RE2 por interacción con una región del ADN denominada AP-1. A: interacción del complejo monomérico E2:RE2 con la región AP-1 del ADN, distinta del ERE. B: representación de las zonas del ADN donde se une el complejo E2:RE2. C: transcripción del complejo E2:RE2 en la zona AP-1 regulando la expresión de genes específicos a través de la interacción con proteínas reguladoras c-Fos y c-Jun.

### MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS

Los disruptores endocrinos pueden actuar por lo menos a de cuatro maneras<sup>36,38-42</sup>:

- Unión y activación del RE2 (efecto positivo).
- Unión pero no activación del RE2 (efecto negativo).
- Modificación del estradiol a formas impedidas de unirse al RE2 (efecto negativo).
- Inhibición de la transcripción.

También los receptores de membrana podrían activarse por estrógenos ambientales, como un mecanismo de interrupción hormonal de éstos.

En síntesis, el mecanismo de acción de los disruptores hormonales podría tener varias vías:

- Unión y activación de receptores estrogénicos.
- Unión pero no activación del receptor estrogénico (en estos casos actuaría como un antiestrógeno).
- Unión a otros receptores, como los receptores de andrógenos para hormonas masculinas. Esta unión puede activar o inactivar el receptor. Eso pasa con los antiandrógenos como el DDT y sus metabolitos.
- Modificando el metabolismo hormonal. Algunos químicos como el lindano y la atrasan pueden efectuar el cambio metabólico del estradiol, produciendo más metabolitos estrogénicos. Otros químicos activan enzimas que aceleran el metabolismo de las hormonas y afectan a su estado natural. Los testículos contienen enzimas específicas para metabolizar estrógenos a una forma impedida de unirse a su receptor específico.
- Modificando el número de receptores hormonales de la célula; el número de receptores en estas células es un mecanismo de control complejo y un químico

podría reducir o incrementar el número de receptores y, por lo tanto, afectar al estado de respuesta a las hormonas naturales o artificiales.

– Modificando la producción de hormonas naturales. Los químicos pueden afectar a la producción normal de hormonas por interferir en otros sistemas, como el tiroideo, el inmunitario o el nervioso.

– Por inhibición selectiva de la transcripción del ADN. Se ha demostrado que el arsénico produce una interrupción en la transcripción del ADN inducida por glucocorticoides y mediada por su receptor.

Los disruptores endocrinos, que interaccionan activando el mecanismo del receptor, pueden inducir alteraciones en la espermatogénesis y en la producción de testosterona. Para tratar de explicar este fenómeno, dado que por este mecanismo se potencia la acción del estradiol, lo que describiremos son estudios de nuestro grupo en que demostramos que el incremento de estradiol produce estas alteraciones de la función testicular<sup>43-45</sup>. Se ha demostrado que una inyección de gonadotropina coriónica humana (hCG) produce una respuesta bifásica tanto en testosterona como en 17-hidroxiprogesterona. En ambos casos hay una respuesta rápida, aguda, luego un estado de quiescencia, y finalmente una respuesta tardía entre las 24 y 72 h, con un incremento significativamente mayor de ambos esteroides. Si en estas mismas muestras se determina el estradiol, éste tiene un aumento monofásico, con valores aumentados entre las 12 y las 24 h, que es el tiempo de latencia de la acción de la hCG en el testículo.

A la administración de una segunda inyección de hCG 24 h después, la respuesta aguda de testosterona está inhibida, pero francamente incrementada la segunda respuesta de 17-hidroxiprogesterona. La administración de un inhibidor de la aromatasa durante la semana previa a este estudio restituye la respuesta aguda de testosterona a la segunda inyección de hCG e inhibe la respuesta de 17-hidroxiprogesterona. Estos resultados indican que el incremento de estradiol inducido por la hCG indujo una resistencia parcial al estímulo con la gonadotrofina.

Se ha demostrado que el estradiol en la célula de Leydig, mediado por su acción a través del receptor, induce una *heat shock protein* que inhibe el citocromo P450<sup>17</sup>, y la segunda inyección induce una acumulación de 17-hidroxiprogesterona.

El mismo estudio realizado en pacientes oligoastenoespérmicos comparados con los varones normales, demuestra que presentaron diferentes tipos de respuestas: respuesta similar a la normal o nula o escasa respuesta aguda de la testosterona a la hCG.

Estos resultados indican que, en este subgrupo de pacientes oligoastenoespérmicos, su perfil hormonal al estímulo gonadotrófico fue similar al de si 24 h antes hubieran recibido un primer estímulo con hCG, lo que indica una resistencia testicular.

A los efectos de demostrar si esta resistencia parcial en este subgrupo de pacientes se debe al incremento de la concentración intratesticular de estradiol, analizamos la concentración espermática antes y luego del tratamiento con dos inhibidores de la aromatasa: la aminoglutetimida administrada conjuntamente con glucocorticoides y un derivado de la androstenediona. Ninguno de los pacientes con respuesta aguda normal de testosterona al estímulo con hCG mejoró el esperograma, ni hubo cambios en la respuesta de la testosterona a la hCG.

Los pacientes sin respuesta aguda al estímulo con hCG se clasificaron en 3 grupos: con severa oligospermia (n = 10), con una moderada oligospermia (n = 14) y astenospermáticos (n = 17).

La respuesta a los inhibidores de aromatasa mostró un incremento de espermatozoides de  $2 \pm 1$  a  $30 \pm 18$  millones/ml, y de  $10 \pm 9$  a  $21 \pm 18\%$  de espermatozoides grado 3 en los pacientes con severa oligospermia. En el grupo de pacientes con moderada oligospermia, la concentración espermática se modificó de  $10 \pm 4$  a  $46 \pm 37$  millones/ml y de  $7 \pm 5$  a  $21 \pm 18\%$  de espermatozoides grado 3. En los pacientes astenospermáticos, obviamente no hubo cambios significativos en la modificación de la concentración espermática, pero sí se modificaron el porcentaje del grado 3 de espermatozoides de  $7 \pm 6$  a  $21 \pm 9$ . De los pacientes con severa oligospermia, 8 de los 10 mejoraron la calidad del semen y se lograron 3 embarazos. En los pacientes con moderada oligospermia, 13 de los 14 mejoraron el semen y se lograron 6 embarazos, y de los pacientes astenospermáticos, 12 de los 17 mejoraron el semen y se lograron 5 embarazos.

Estos resultados demuestran el efecto nocivo en la calidad espermática y la producción de testosterona en pacientes con altas concentraciones de estradiol intratesticulares. Posiblemente el mecanismo de los disruptores endocrinos agonistas del estradiol sea semejante al descrito.

## CONCLUSIONES

Se han publicado datos alarmantes en estudios de campo, experimentos de laboratorio y estadísticas humanas, que plantean que este peligro no pase inadvertido. Este problema ambiental se ha descrito en numerosos libros, entre ellos, los de Carson<sup>46</sup>, Colborn et al<sup>47</sup> y Krinsky<sup>48</sup>. Particularmente en este último li-

bro, se establece que un grupo de productos químicos industriales y de la agricultura en contacto con humanos imitan u obstruyen la función hormonal, distorsionando el desarrollo normal.

Los disruptores endocrinos, además, presentan otros mecanismos diferentes de la acción estrogénica; entre otros, pueden activar o inhibir el receptor de andrógenos<sup>49,50</sup>; modular el receptor de glucocorticoides, inhibiendo la transcripción<sup>51</sup>, y activar el receptor retinóide, actuando como un retinóide ambiental<sup>52</sup>. Aunque no son categóricos los resultados, hay trabajos que muestran que activan los receptores de las hormonas tiroideas<sup>53</sup>, aunque otros investigadores no encuentran tales resultados<sup>54</sup>. Pero sí se ha descrito que algunos disruptores endocrinos modifican las proteínas transportadoras de T4 y T3<sup>53,55</sup>.

Podríamos decir que las concentraciones de estos disruptores son muy superiores a las circulantes y no los transportan las proteínas, por lo cual esta concentración resulta biológicamente activa.

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. Eso no significa que se prohíba la síntesis de estos compuestos, alguno de los cuales tiene importantes acciones 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 que no intervengan en el mecanismo hormonal.

## Bibliografía

- Olea C. Inadvertent exposure to xeno-estrogens in children. *Toxicol Industrial Health*. 1999;15:151-8.
- Colborn T, Clements C, editores. Chemically induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection. Princeton: Princeton Scientific; 1992.
- McLachlan JA, editor. Estrogens in the environmental. New York: Elsevier; 1980.
- Davies DL, Bradlow HL, Wolff M, et al. Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspect*. 1993;101:372-7.
- Danzo BJ. The effects of environmental hormones on reproduction. *Cell Mol Life Sci*. 1998;54:1249-64.
- Knobil E. Washington: Chair Committee on Hormonally Active Agents in the Environment. Hormonally Active Agents in the Environment, National Research Council; 1999.
- Cheek AO, McLachlan JA. Environmental hormones and the male reproductive system. *J Androl*. 1998;19:5-10.
- Chichizola C. Disruptores endocrinos. Efectos en la Reproducción. Parte 1. *Rev Arg Endocrinol Metab*. 2003;40:172-88.
- Chichizola C. Disruptores endocrinos. Efectos en la Reproducción. Parte 2. *Rev Arg Endocrinol Metab*. 2004;41:78-105.
- Dodds EC, Goldberg L, Lawson W, et al. Oestrogenic activity of certain synthetic compounds. *Nature*. 1938;141:247-9.
- Setchell KD, Gosselin SJ, Welsh MB, et al. Dietary estrogens —A probable cause of infertility and liver disease in captive cheetahs. *Gastroenterology*. 1987;93:225-33.
- Thigpen JE, Setchell KD, Ahlmark KB, et al. Phytoestrogen content of purified, open- and closed-formula laboratory animal diets. *Lab Anim Sci*. 1999;49:530-6.
- Finkelstein JS, McCully WF, MacLaughlin DT, et al. The mortician's mystery. Gynecomastia and reversible hypogonadotropic hypogonadism in an embalmer. *N Engl J Med*. 1988;318:961-5.
- Cook JW, Dodds EC, Hewett CL. A synthetic oestrus-exciting compound. *Nature*. 1933;131:56-7.
- Eroschenko VP, Palmitter RD. Estrogenicity of kepone in birds and mammals. En: McLachlan JA, editor. Estrogens in the environment. New York: Elsevier/North Holland; 1980. p. 305-26.
- Burlington H, Lindman VF. Effect of DDT on testes and secondary sex-characters of white Leghorn cockerels. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1950;74:48-51.
- Korach KS, Sar V, Chae K, et al. Estrogen receptor-binding activity of polychlorinated hydroxybiphenyls: conformationally restricted structural probes. *Mol Pharmacol*. 1988;33:120-6.
- Davis BJ. Di-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses estradiol and ovulation in cycling rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1994;128: 216-23.
- Gray TJB, Gangolli SD. Aspects of the testicular toxicity of phthalate esters. *EHP*. 1986;65:229-35.
- Mueller GC, Kim UH. Displacement of estradiol from estrogen receptors by simple alkyl phenols. *Endocrinology*. 1978;102:1429-35.
- Kupfer D, Bulger WH. Estrogenic properties of DDT and its analogs. En: McLachlan JA, editor. Estrogens in the environment. New York: Elsevier/North Holland; 1980. p. 239-64.
- Wilhelm C. Dietary intake of persistent organic pollutants (POPs) by German children using duplicate portion sampling. *Int J Hyg Environ Health*. 2002;204:359-62.
- Lindell MJ, Bremlie G. Monitoring of persistent organic pollutants (POPs): examples from Lake Vattern, Sweden. *Ambio*. 2001;30:545-51.
- Den Hond E, Roels HA, Hoppenbrouwers K, et al. Sexual maturation in relation to polychlorinated aromatic hydrocarbons: Sharpe and Skakkebaek's hypothesis revisited. *EHP*. 2002;10:208-28.
- Schneider SL, Alks V, Morreal CE, et al. Estrogenic properties of 3,9-dihydroxybenz[a]anthracene, a potential metabolite of benz[a]anthracene. *J Natl Cancer Inst*. 1976;57:1351-54.
- Ebright RH, Wong JR, Chen LB. Binding of 2-hydroxybenzo(a)pyrene to estrogen receptors in rat cytosol. *Cancer Res*. 1986;46:2349-51.
- Sheen YY, Yun HC. Effect of 3-methylcholanthrene on the rat uterus: uterine growth and mechanism of action of 3-methylcholanthrene. *Arch Pharmacol Res*. 1993;16:276-82.
- Arcaro KF, O'Keefe PW, Yang Y, et al. Antiestrogenicity of environmental polycyclic aromatic hydrocarbons in human breast cancer cells. *Toxicology*. 1999;133:115-27.
- Fertuck KC, Kumar S, Sikka HC, et al. Interaction of PAI I-related compounds with the and isoforms of the estrogen receptor. *Toxicol Lett*. 2001;121:167-77.
- Lemieux PM, Lutes CC, Abbott JA, et al. Emissions of polychlorinated dibenz-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans from the open burning of household waste in barrels. *Environ Sci Technol*. 2000;34:377-84.
- Spivack SD, Fasco MJ, Walker VE, et al. The molecular epidemiology of lung cancer. *Crit Rev Toxicol*. 1997;27:319-65.
- Bare E, Van Drooge JO, Grimalt CJ. Semivolatile organochlorine compounds in the free troposphere of the north-eastern Atlantic. *Environ Sci Technol*. 2002;36:1155-61.
- Guo YL, Hse CC, Lambert GH. Effects of environmental chemicals (EC) on sexual maturation. *Pediatr Res*. 1996;39: 74-8.
- Bush B, Bennett AH, Snow JT. Polychlorobiphenyl congeners, p,p'-DDE, and sperm function in humans. *Arch Environ Contam Tox*. 1986;15:333-41.
- Hanser R. Environmental organochlorides and semen quality: results of a pilot study. *EHP*. 2001;110:229-33.
- Aquilano DR. Bioquímica y farmacología de los esteroides sexuales. Estrógenos. En: Depiano AE, coordinador. Climaterio. Buenos Aires: Ascune; 2006. p. 569-82.
- Nadal A, Ropero AB, Laribi O, et al. Nongenomic actions of estrogens and xenoestrogens by binding at a plasma membrane receptor unrelated to estrogen receptor and estrogen receptor b. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:11603-8.
- Soto A. The E-Screen Assay —a tool to identify estrogens. An update on estrogenic environmental pollutants. *EHP*. 1995;103: 113-22.

39. Jobling S. A variety of environmentally persistent chemicals including some phthalate plasticizers are weakly estrogenic. *EHP*. 1995;103:582-7.
40. McLachlan J. Synergistic effects environmental estrogens. Report withdrawn. *Science*. 1997;277:462-3.
41. Spink DC, Lincoln DW, Dickerman HW, et al. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin causes an extensive alteration of 17-estradiol metabolism in MCF-7 breast tumor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87:6917-21.
42. Toppari J. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *EHP*. 1996;104 Suppl 4:741-803.
43. Scaglia HE, Carrere C, Mariani V, et al. Altered testicular hormone production in infertile patients with idiopathic oligo-asthenospermia. *J Androl*. 1991;12:273-8.
44. Scaglia HE, Valzacchi GR, Zylbersztejn C, et al. Aromatase inhibitor: improvement of semen quality with pregnancy in oligo-asthenospermic men with impaired testosterone response to hCG. *Assisted Reproductive Technology. Andrology*. 1993;4:127-30.
45. Scaglia HE, Timossi C, Carrere CA, et al. Altered LH pulsatility in infertile patients with idiopathic oligoasthenospermia. *Human Reprod*. 1998;13:2782-6.
46. Carson C. *Silent spring*. Boston: Houghton Mifflin; 1962.
47. Colborn T, Peterson Myers J, Dumanoski D. *Our stolen future*. New York: Dutton; 1996.
48. Krinsky S. Hormonal chaos. The scientific and social origins of the environmental endocrine hypothesis. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2000.
49. Kelce WR. Environmental hormone disruptors, evidence that vinclozolin development-toxicity is mediated by antiandrogenic metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1994;126:276-85.
50. Howell WM. Abnormal expression of secondary sex characters in a population of mosquitofish, *gambusia affinis holbrooki*: evidence for environmentally-induced masculinization. *Copeia*. 1980;12:676-81.
51. Kaltreider RC. Arsenic alters the function of the glucocorticoid receptor as a transcription factor. *EHP*. 2001;109:245-51.
52. Harmon MA. Activation of mammalian retinoid X receptors by the insect growth regulator methoprene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92:6157-60.
53. Rickenbacher U. Structurally specific binding of halogenated biphenyls to thyroxine transport protein. *J Med Chem*. 1986;29:641-8.
54. Zoeller RI. Development exposure to polychlorinated biphenyls exerts thyroid hormone like effects on the expression of RC3/neurogranin and myelin basic protein messenger ribonucleic acids in the developing rat brain. *Endocrinology*. 2000;141:181-9.
55. Cheek AO. Potential mechanisms of thyroid disruption in human interaction of organochlorine. Compounds with thyroid receptor, transthyretin, and thyroid-binding globulin. *EHP*. 1999;107:273-8.