

# DISRUPTORES



# ENDOCRINOS



# CONCEPTO

**Los disruptores endocrinos (EDCs) son compuestos que interfieren con el normal funcionamiento de las hormonas esteroideas.**

**La disrupción endocrina afecta a la expresión de diversos genes, genes que se expresan bajo el estímulo de las hormonas esteroideas (E) unidas a su receptor (ER).**

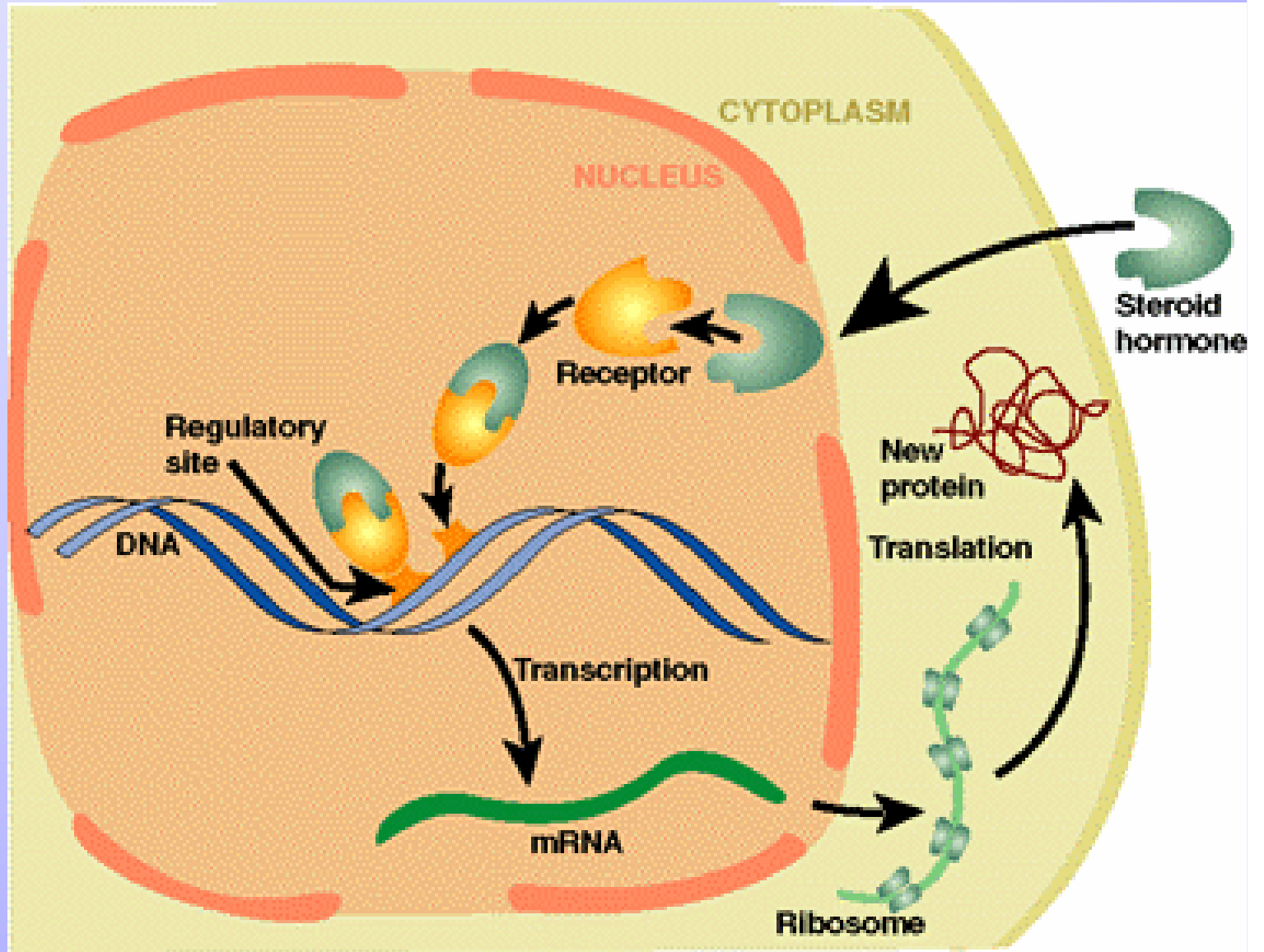
**El resultado es una perturbación del sistema hormonal, que es crítico para mantener el desarrollo del cuerpo.**

**Estas perturbaciones no son mutaciones genéticas sino alteraciones en el sistema de mensajes químicos que controla la expresión de los genes.**

**La capacidad de unión de la E al receptor ER, y el patrón de respuesta del gen asociado con ER no es del mismo orden para los estrógenos naturales que para los sintéticos y en consecuencia los XBs pueden generar disrupción.**



## RECEPTOR DE HORMONAS ESTEROIDEAS





## COMPUESTOS EDCs

Los estrógenos son las hormonas sexuales femeninas y los andrógenos las masculinas. Existen otros compuestos naturales con actividad estrogénica, los fitoestrógenos (**genisteina, cumestrol**), etc. En terapia se emplean compuestos sintéticos con actividad estrogénica fuerte, **dietil stilbestrol (DES)**.

El aporte de estrógenos naturales no suele tener consecuencias, pero el aporte de xenoestrógenos, compuestos sintéticos, persistentes y bioacumulables si pueden generar respuestas anormales.

Desde los años 1970`s se viene estudiando que muchos de los XBs contaminantes afectan a la capacidad reproductiva de muchas poblaciones y es en los años 1990's cuando se definen como disruptores endocrinos, EDCs, puesto que interfieren con los receptores de las hormonas sexuales y generan mal funciones y malformaciones. Dado que los XBs atraviesan la barrera placentaria, estos problemas son especialmente serios si la exposición tiene lugar en el desarrollo fetal, crecimiento temprano o maduración sexual.



# **CARACTERÍSTICAS de los EDCs**

**Se han identificado más de 500 sustancias químicas sintéticas sobre las que se conoce o se sospecha que tienen capacidad de alterar el equilibrio del sistema endocrino de los seres humanos y de otras muchas especies de seres vivos.**

**El equilibrio de los sistemas del cuerpo humano depende de la presencia de los mediadores químicos naturales que conocemos como hormonas, y los disruptores endocrinos pueden interferir en cualquiera de estos sistemas.**

**Las consecuencias de alterar el sistema endocrino pueden ser graves y a menudo irreversibles, e incluyen efectos nocivos sobre el sistema inmunológico, la reproducción, el metabolismo, el desarrollo cognitivo de los niños y hasta aspectos del comportamiento psicosocial.**

**Estas sustancias químicas no tienen parangón en la naturaleza, por lo que no se incluyen los compuestos naturales con actividad hormonal conocida. Tampoco son producidas con fines terapéuticos o diagnósticos, no estando por tanto clasificados como residuos de medicinas o fármacos utilizados en medicina humana o veterinaria.**



## Xenobióticos EDCs

Fitoestrógenos (genisteína, cumestrol), etc.  
Estrógenos sintéticos: dietil stilbestrol (DES).

## PLAGUICIDAS

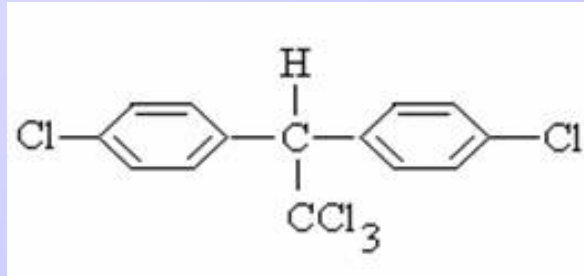
2.4-D, 2,4,5-T, ATRAZINA, DIELDRIN, HEPTACLORO,  
MIREX, CLORDANO,  
DDT y sus metabolitos, PARATION, METOXICLORO,  
LINDANO, ENDOSULFAN, CLORPIRIFOS, MALATION,  
DIAZINON, CARBARIL y algunos piretroides sintéticos.

TCDD son agonistas en AhR  
pp'-DDE es un antagonista androgénico

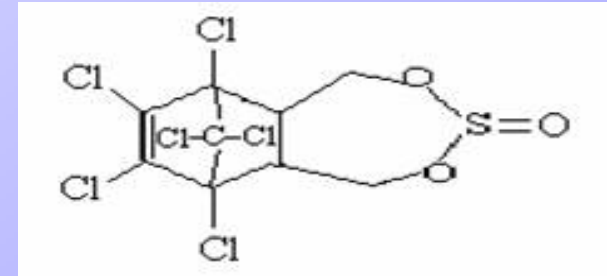


# COMPUESTOS EDCs

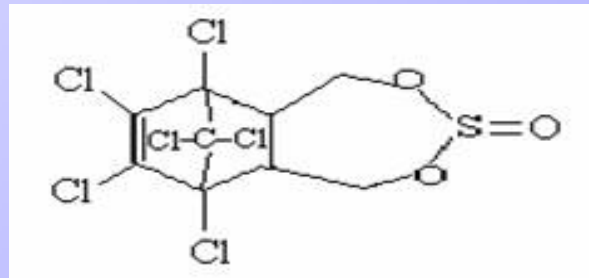
## Plaguicidas



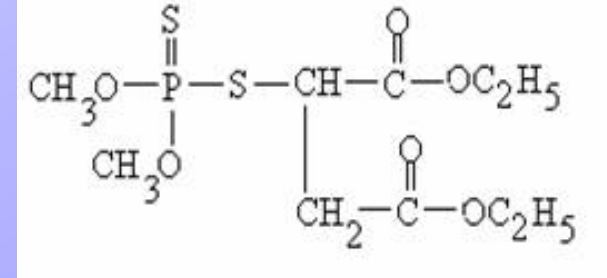
DDT



Endosulfan



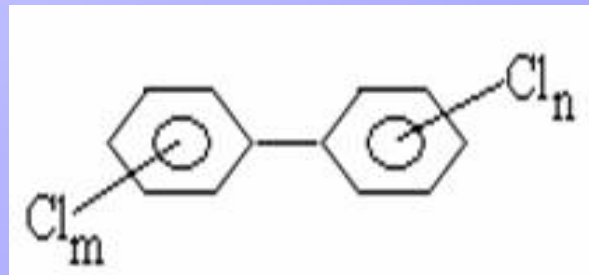
Vinclozolin



Malathion

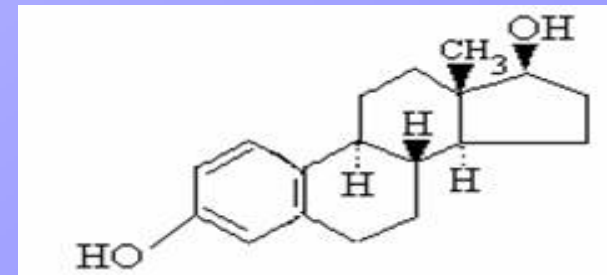
Los siguientes compuestos y sus intermediarios de transformación se consideran **EDCs** y por ello están frecuentemente bajo investigación en programas de Biorremediación de suelos.

## Compuestos Industriales



PCB

## Compuestos Naturales



17  $\beta$ -Estradiol



## MODOS DE ACCIÓN

Como **agonistas de ER**, actúan como hormonas naturales por unión a los receptores ER y promueven las respuestas celulares.

• Como **antagonistas de ER**, se unen y bloquean los receptores, por lo tanto dejan a los mecanismos reguladores no disponibles a las señales de los mensajeros producidos normalmente por las hormonas.

• **Alteran las concentraciones de las hormonas** naturales promoviendo o interfiriendo en las modificaciones de las hormonas por las enzimas hepáticas.

• **Alterando el número de receptores** en el desarrollo de tejidos, predisponiendo a estos tejidos a posteriores respuestas anormales.



# EFFECTOS EN LA FAUNA

Numerosos estudios han asociado diversas patologías observadas en distintas especies animales con la exposición a disruptores endocrinos, y entre los efectos evidenciados figuran

- Alteraciones de la función tiroidea en aves y peces.
  - Disminución de la fecundidad en aves, peces, moluscos y mamíferos.
  - Disminución de la eficacia en el proceso de incubación en peces, aves y tortugas.
  - Desmasculinización y feminización de los machos en peces, aves y mamíferos.
  - Desfeminización y masculinización de las hembras en peces, gasterópodos y aves.
- Alteraciones del sistema inmune en aves y mamíferos.



## ORGANOCOLORADOS y reproducción

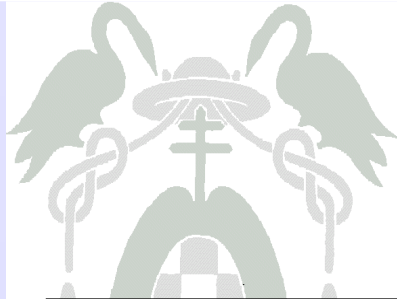
Los isómeros orto y para del DDT tienen efectos estrogénicos, compiten con el estradiol en su unión con el receptor en el útero. La exposición a ellos induce una primera ovulación prematura y pérdida de fertilidad. Todos los órganos sexuales son afectados.

Afectan a los eventos reproductivos de los organismos en los eslabones finales de las cadenas alimentarias.

Efecto sobre las poblaciones de aves: **disminución del espesor de la cáscara de los huevos**, se ha descrito como un efecto estrogénico.

Los efectos estrogénicos del DDT, junto con la inducción de enzimas alteran profundamente toda la acción hormonal. Afectan de forma especial la capacidad de movilizar  $\text{Ca}^{2+}$  de las aves para la puesta de huevos.

**El metoxicloro también es un agonista estrogénico**, más debilmente que sus metabolitos (HPTE).



# EDCs sobre la reproducción

ESPECIE	HABITAT	EFFECTOS	XB
<b>Moluscos</b>	<b>Marino</b>	Pseudohermafroditismo, esterilidad	<b>Tributilina</b>
<b>Peces</b>	<b>Rios y lagos</b>	Bajos niveles de H esteroideas, gónadas reducidos, escasos huevos y larvas, madurez retrasada	<b>Dioxinas y AhR-agonistas</b>
<b>Reptiles</b>	<b>Lagos</b>	Gónadas anormales, pene reducido	<b>DDE</b>
<b>Aves</b>	<b>Global</b>	Cáscaras finas, mortalidad, desarrollo anormal, deformidades, retraso en crecimiento,	<b>DDT, DDE, PCBs y AhR-agonistas</b>
<b>Mamífero</b>	<b>Grandes lagos</b>	Alteraciones hormonales, declive de poblaciones	<b>PCBs y dioxinas</b>



# EVENTOS + SIGNIFICATIVOS

Efectos sobre las poblaciones de **AVES**:

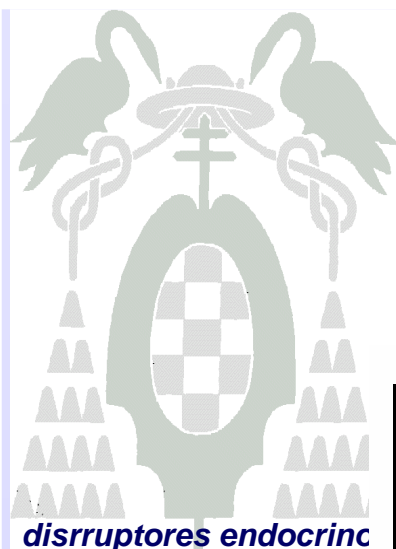
- **Espesor de la cáscara de los huevos**
- **Teratogénesis asociada a PCBs**

Numerosos estudios han asociado los niveles de DDT y su metabolito estable el p,p'-DDE con el descenso de las poblaciones de aves.

El p,p'-DDE interrumpe el depósito de  $\text{Ca}^{2+}$  en el oviducto de las aves en periodos de puesta, evento regulado por la acción estrogénica.

Con los PCBs, PCDFy PCDD (AhR) se ha asociado el síndrome de la mortalidad de pollos, incluso en el periodo de incubación, retraso en el crecimiento, deformidades en extremidades y articulaciones.

La relación entre la unión al AhR y la disrupción endocrina en la generación de estos procesos está poco entendida.



# DDT y reproducción de aves

## EFFECTOS DEL DDT EN LA REPRODUCCION DE PERDICES Y FAISANES

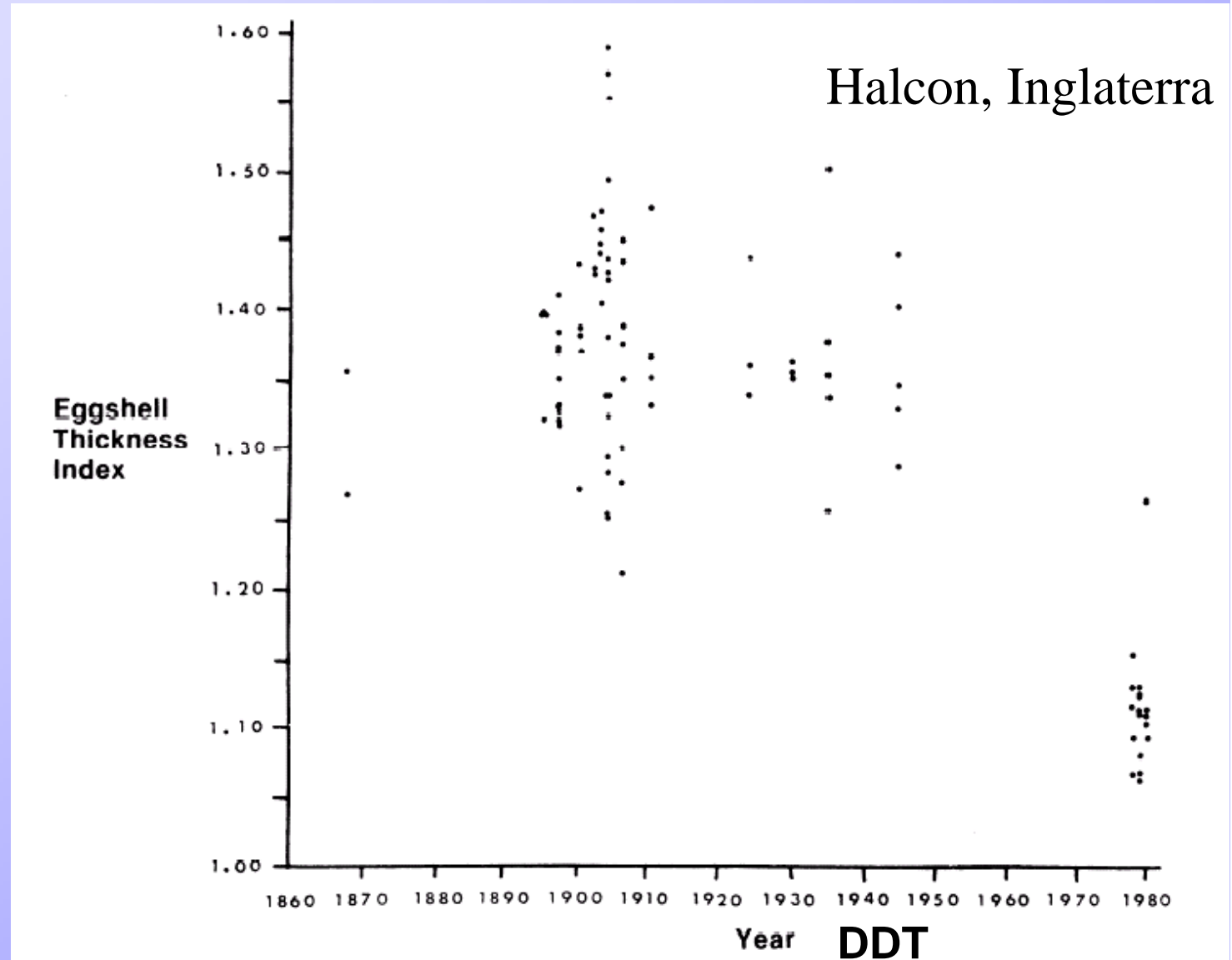
NIVEL DE LA DIETA						% supervivencia después de	
En invierno (ppm)	Durante la reproducción (ppm)	Cant. aves	Mortalidad (%)	Huevos/ ave (promed.)	Incubación (%)	2 semanas	6 semanas
<b>PERDIZ</b>							
0 (control)	0 (control)	32	6.25	52	83.9	88.0	83.3
100	0	8	0	61	75.7	86.2	64.3
100	100	12	25.0	65	75.3	67.7	7.1
0	200	12	25.0	55	80.0	32.3	12.9
<b>FAISANES</b>							
0 (control)	0 (control)	28	0	48	57.4	94.8	89.7
0	50	10	0	31	58.6	100	86.0
50	50	10	0	18	80.6	100	93.3
0	100	10	0	19	52.0	100	82.4



# DDT y espesor cáscara de huevo



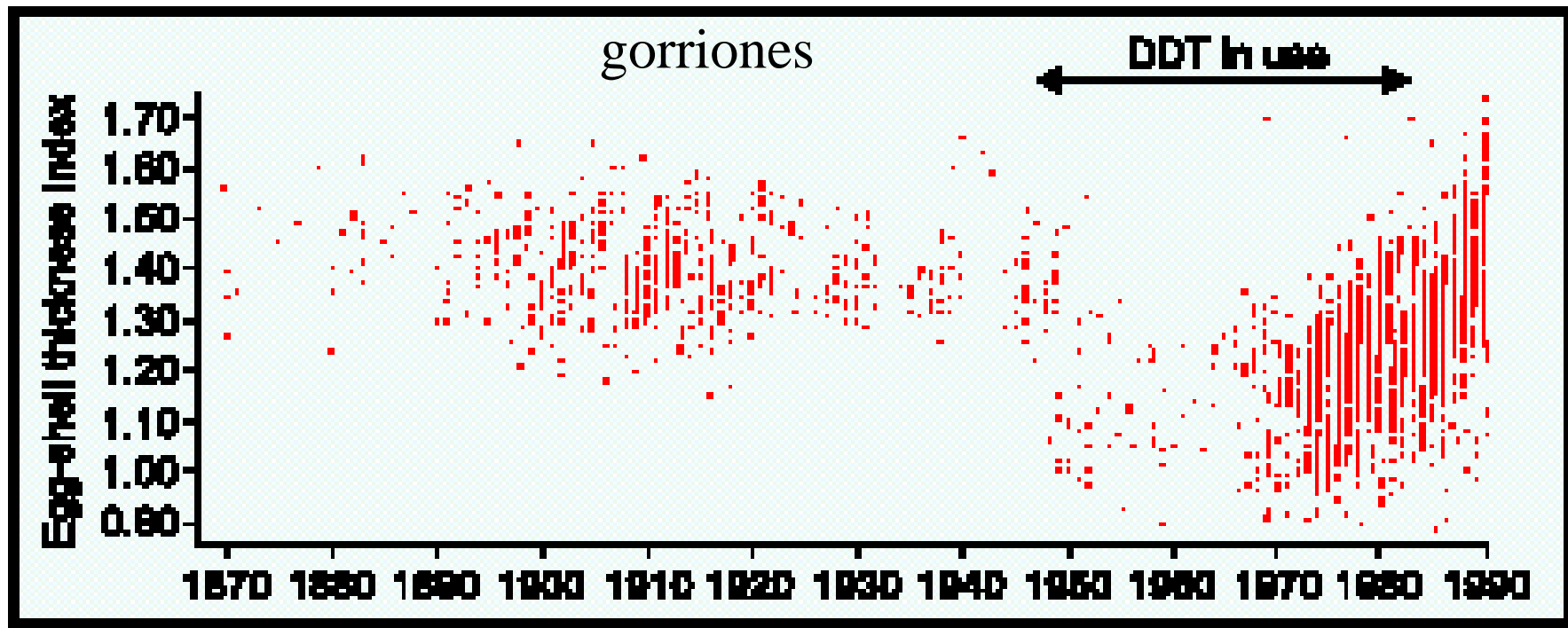
**p,p'-DDE**





# DDT y espesor cáscara de huevo

## p,p'-DDE



Se representa LA EVOLUCIÓN DEL GROSOR DE LA CACARA DE HUEVO DE GORRION EN FUNCIÓN DE LOS AÑOS DE USO DEL DDT EN AGRICULTURA (años 40) y el POSTERIOR DESUSO DEL DDT (a partir de los años 70)



# Defectos en neonatos por plaguicidas

**Veteranos del Vietnam**

**esпина bífida**

**Herbicidas**

**defectos en nervios, paladar hendido**

**Plaguicidas de abuso**

**defectos congénitos**

**Plaguicidas múltiples en floricultura**

**hemangioma**

**Patrón de plaguicidas**

**anencefalia**



## CONCLUSIÓN

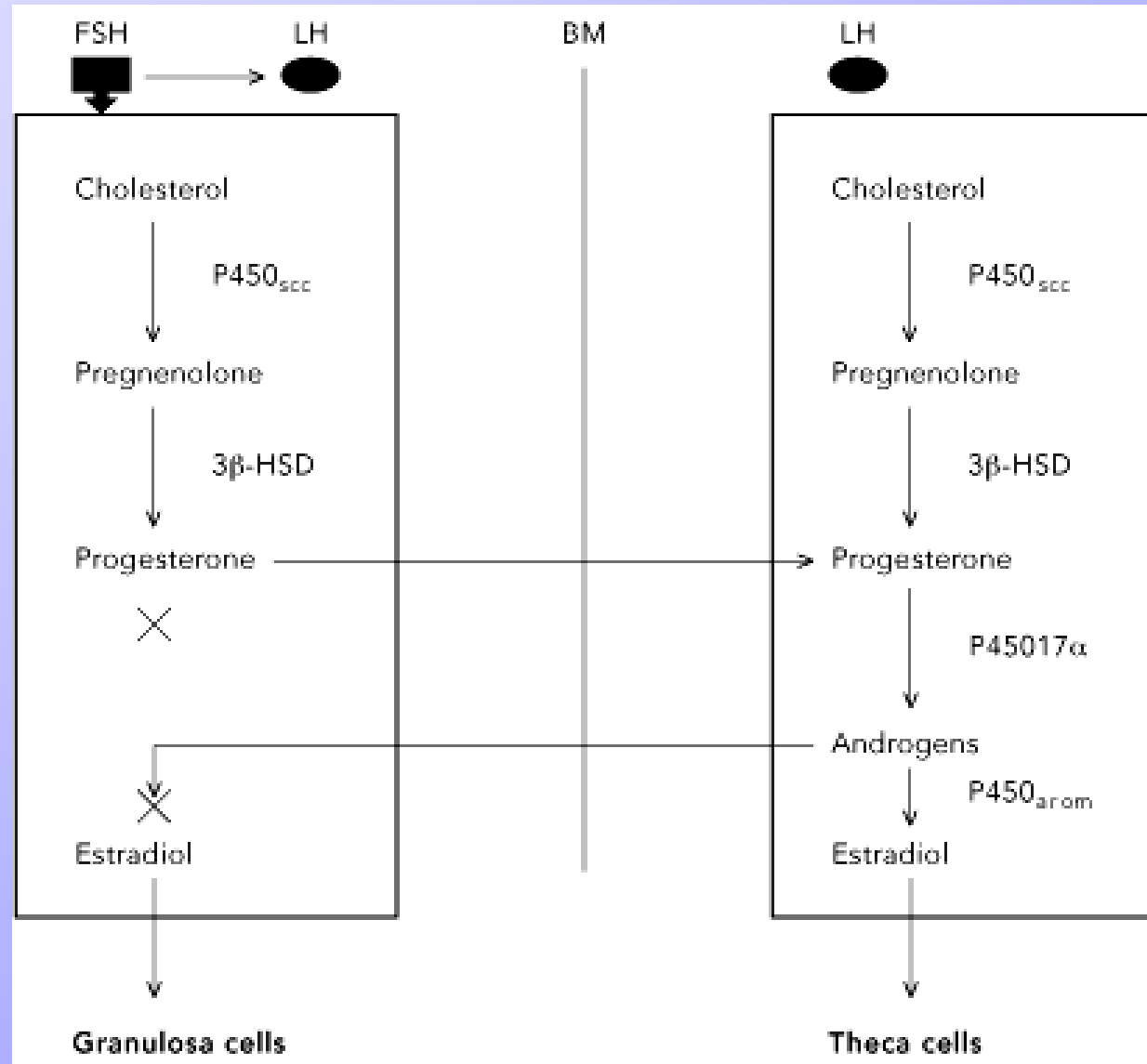
**La disrupción endocrina afecta a la expresión de diversos genes, que se expresan bajo el estímulo de las hormonas E unidas a su receptor ER.**

**La capacidad de unión de la E al receptor ER, y el patrón de respuesta del gen asociado con ER no es del mismo orden para los estrógenos naturales que para los sintéticos y por ello éstos generan disrupción.**

**A continuación se muestran algunos datos de la acción de TCDD sobre la producción de hormonas esteroideas implicadas en la reproducción.**

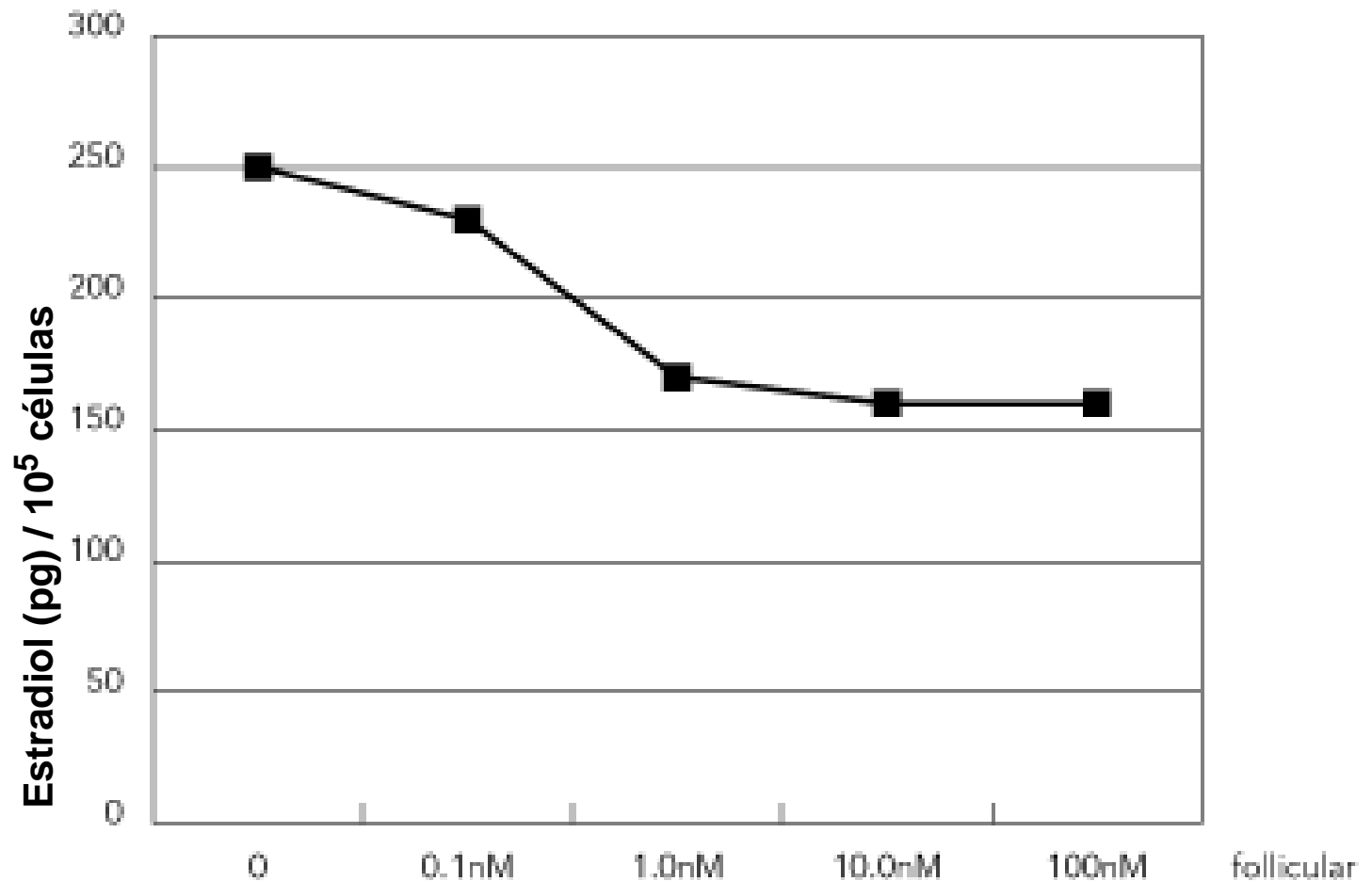


# Producción de estradiol en dos tipos de células de ovario





# ACCIÓN de la TCDD en la producción de estradiol en células teca de folículos preovulatorios

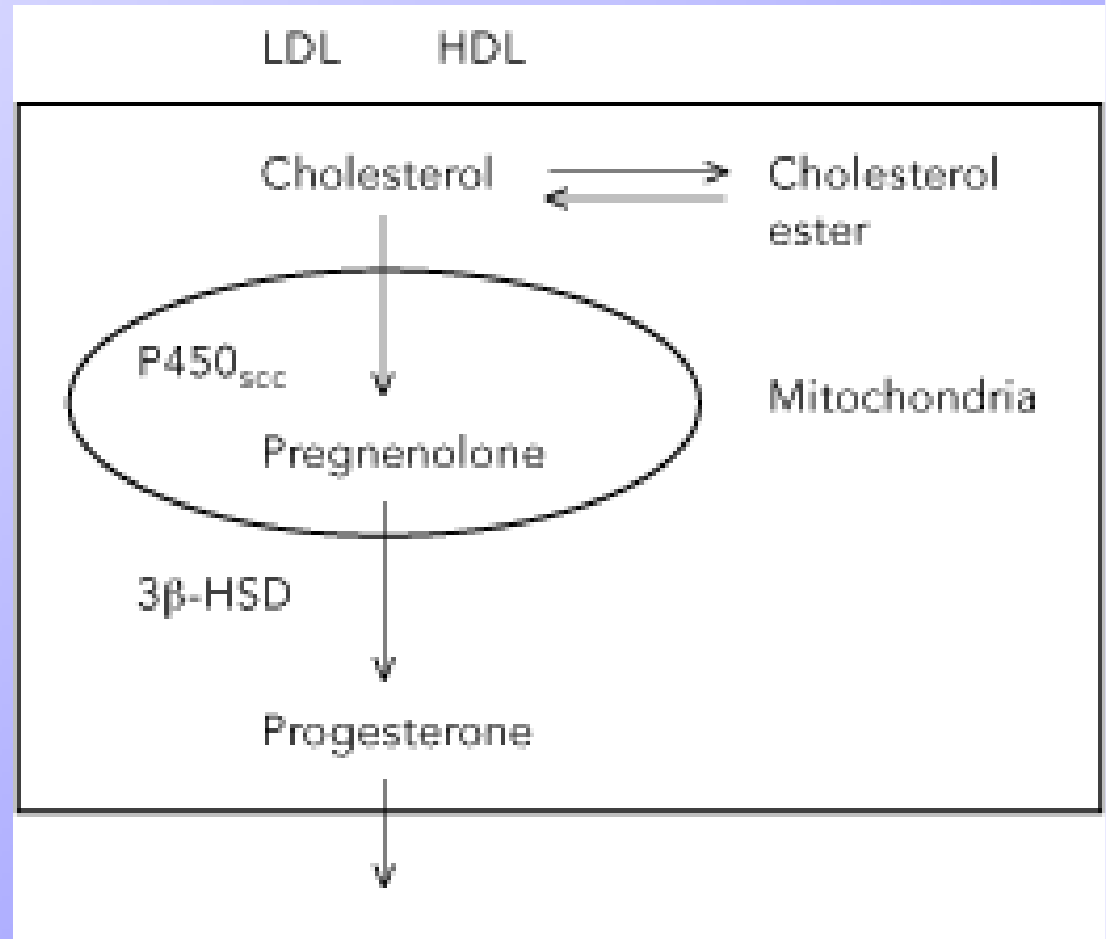
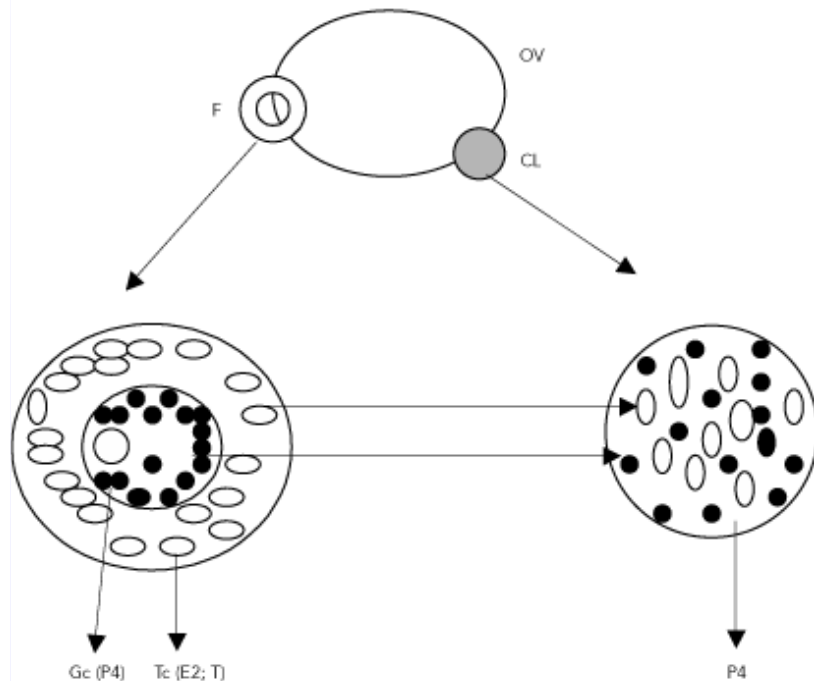




# Formación de progesterona en células del cuerpo lúteo

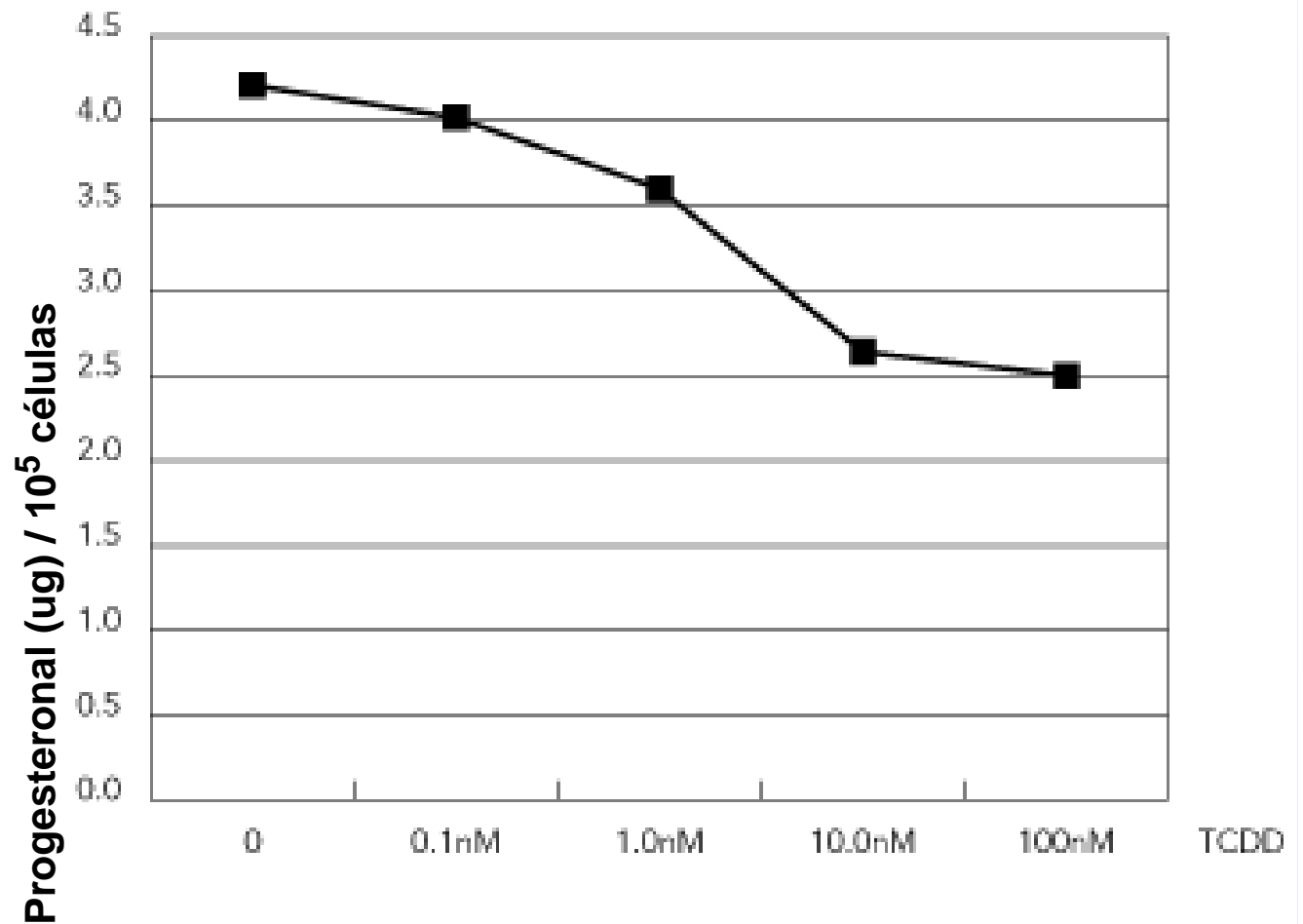
disruptores endocrinos

## Formación del cuerpo lúteo



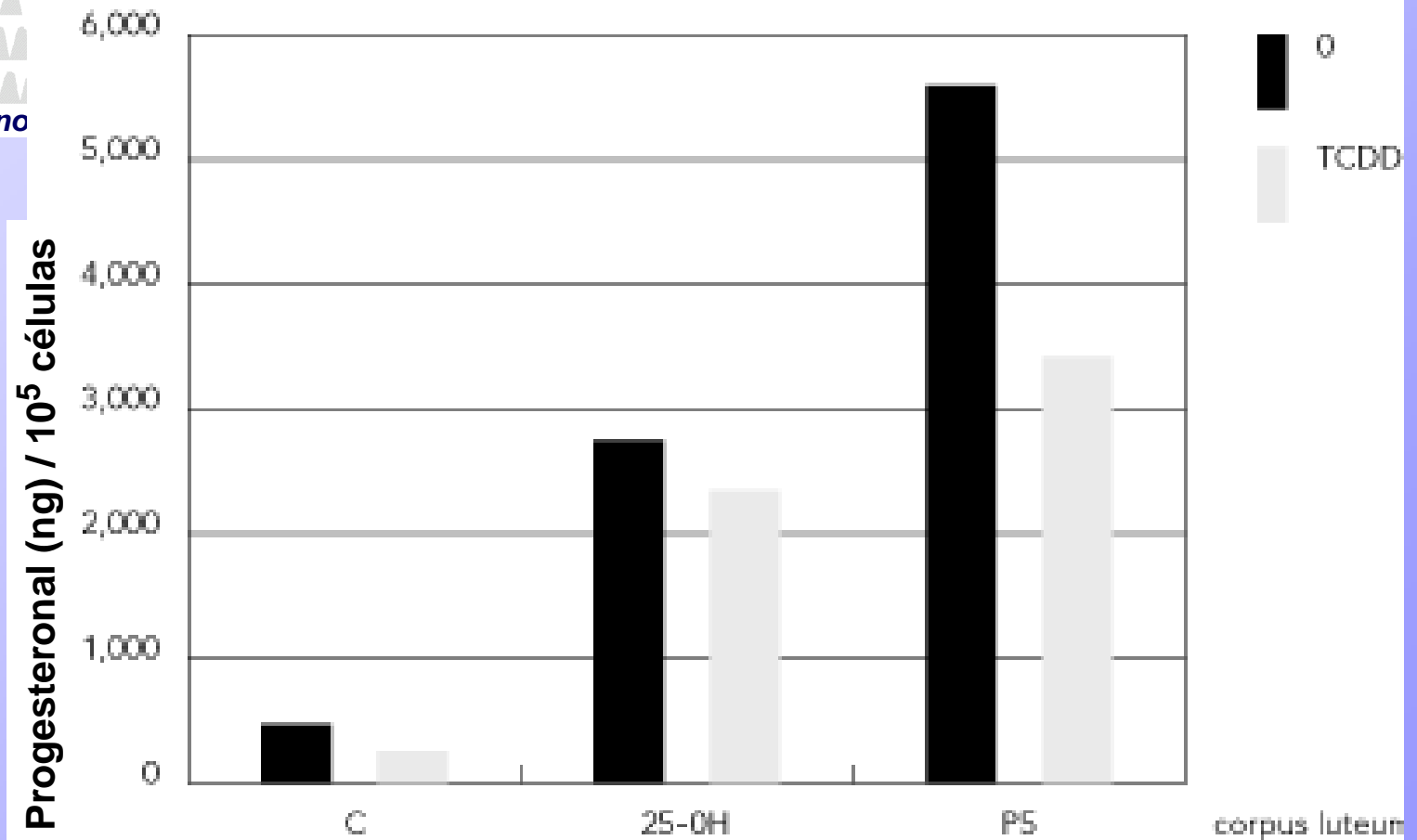


# ACCIÓN de TCDD (dosis-respuesta) en la secreción de progesterona en células del cuerpo lúteo





## Inhibición por TCDD de la secreción de progesterona por células lúteas estimuladas con 25-OH y pregnenolona.

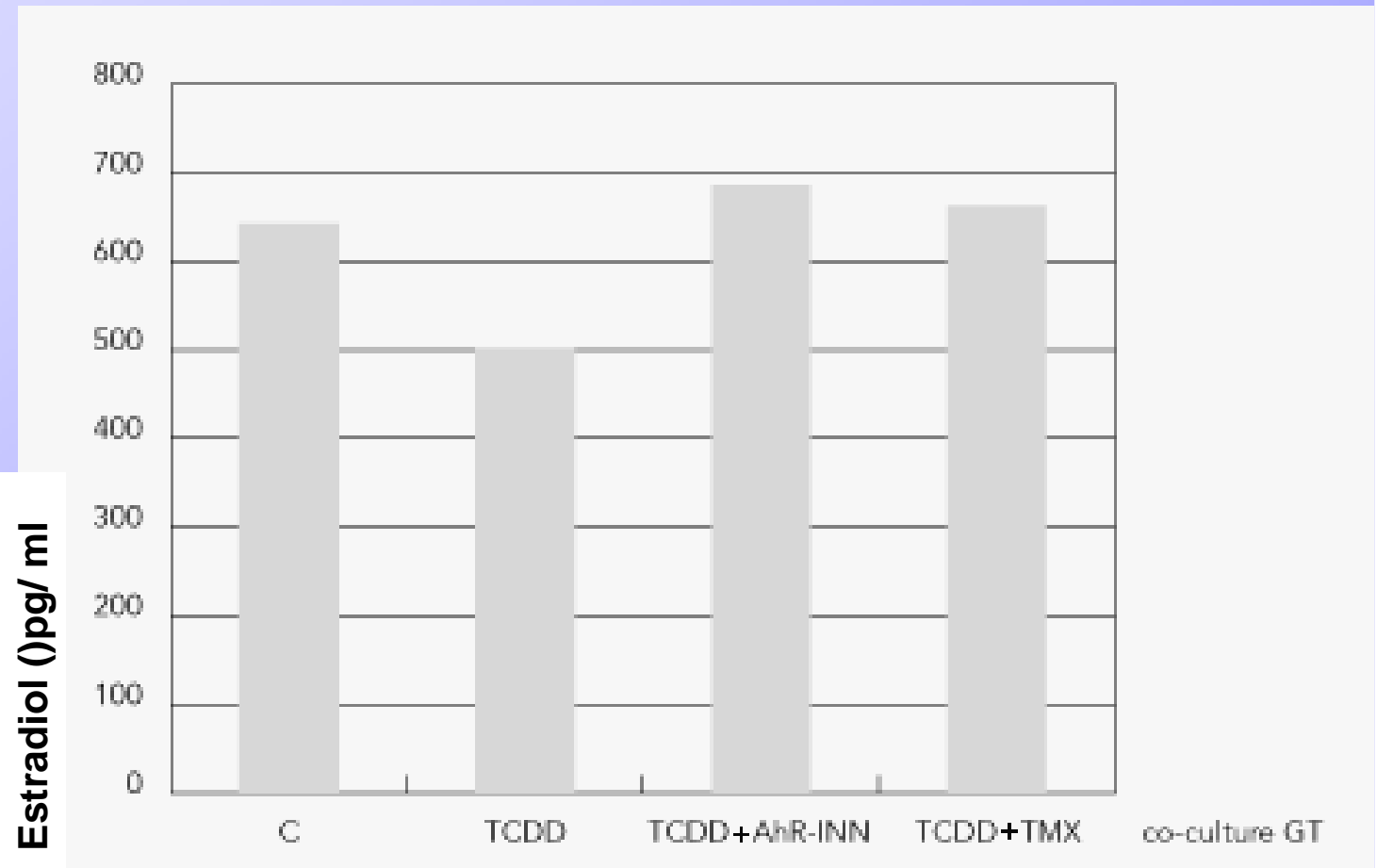


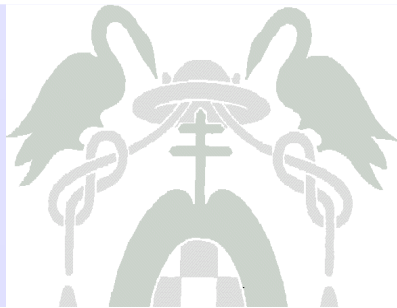


## Los inhibidores de receptores: AhR y ER, afectan a la toxicidad de las TCDD sobre la producción de estradiol por células teca y granulosa

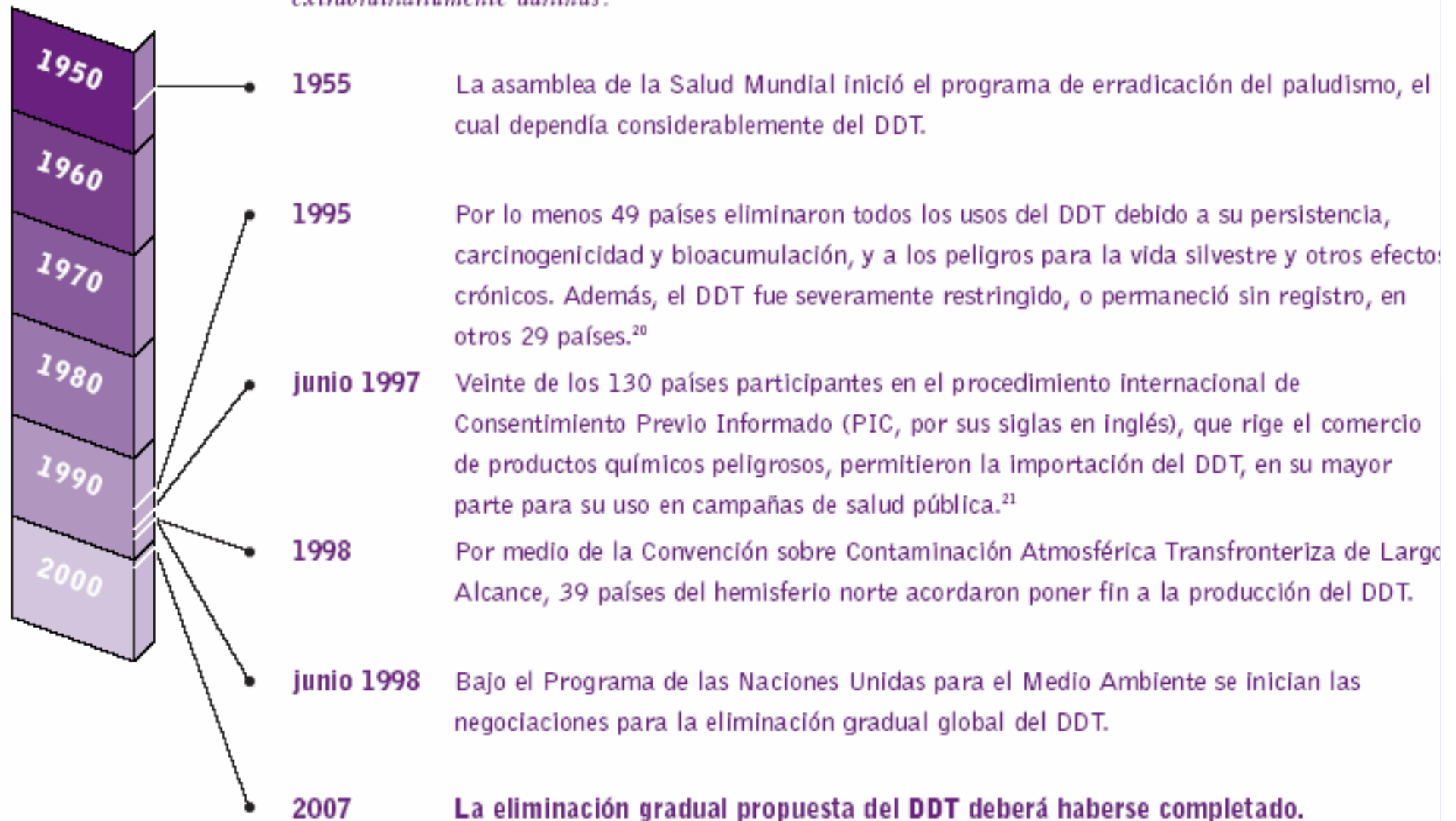
AhR-INH =  
 $\alpha$ -naftoflavona

ER-INH =  
4-OH tamoxifen





# HISTORIA DEL DDT





**Centro de Estudios Superiores de Derecho Público  
Costa Rica  
Normativa de la Administración Pública**

**3º—Que los plaguicidas de nombre genérico: DDT, lindano y sus isómeros, pentaclorofenol y los microcontaminantes hexaclorodibenzo-p-dioxinas (HxCDD), endrín, clordano, heptacloro, aldrín, declorano, dieldrín, toxafeno, clordecone, clordimeform, dibromocloropropano, etilendibromuro, dinoseb y nitrofen, han mostrado persistencia en el suelo, son altamente tóxicos para la vida acuática, aves y abejas, pueden causar una reducción considerable de organismos a los que no va dirigida la aplicación del producto. Algunos de ellos presentan acumulación de residuos en tejidos grasos de humanos y animales domésticos, defecto teratogénico, cancerígeno, potencial de causar esterilidad en humanos y de producir trastornos mutagénicos, anemia aplástica, leucemia, irritación de la piel y toxicidad a nivel de sistema nervioso central por absorción a través de la piel.**