

## Ingrés d'Acadèmics corresponents

# DISRUPTORS ENDOCRINS: IMPACTE A LA SALUT FEMENINA

*Camil CASTELO-BRANCO*

### INTRODUCCIÓ

Un disruptor endocrí (DE) és qualsevol compost químic contaminant del medi ambient que un cop incorporat a un organisme, afecta l'equilibri hormonal del mateix. Els DE són diferents tipus de substàncies químiques usades en una àmplia varietat d'herbicides, fungicides, insecticides, en la indústria del plàstic, en producció de cosmètics i comestibles i són contaminants dels efluent de diverses indústries (McLachlan JA, 2016).

Tots els termes com ara disruptors endocrins, estrògens ambientals, xenoestrògens, moduladors endocrins, hormones ambientals, compostos actius amb efecte hormonal descriuen a aquestes substàncies químiques que són capaces d'alterar l'equilibri hormonal i la regulació del desenvolupament embrionari i, per tant, amb capacitat de provocar efectes adversos sobre la salut d'un organisme o de la seva genètica.

La capacitat que tenen algunes substàncies químiques sintètiques d'interferir en el sistema hormonal humà es coneix des dels anys 40, quan es va començar a utilitzar el fàrmac dietilestilbestrol per prevenir avortaments espontanis. No obstant això, el terme disruptor endocrí es va encunyar 50 anys més tard, el 1991, durant la Conferència de Wingspread (Markey CM 2002), on un grup d'experts en endocrinologia, biologia de la reproducció, toxicologia, biologia marina, ecologia i psiquiatria es van reunir per avaluar els orígens dels efectes adversos observats en estudis epidemiològics de persones i animals salvatges de l'hemisferi nord, incloent afectacions del sistema reproductor i immunitari i càncers en òrgans hormono-dependents entre altres. Els participants van proposar la hipòtesi que els efectes adversos es devien a l'alteració del desenvolupament embrionari i fetal per l'exposició a

contaminants químics, que van denominar disruptors endocrins, expressant la seva preocupació sobre les implicacions per a la salut pública i el medi ambient d'aquests fets.

Per tant, el terme DE defineix un conjunt divers i heterogeni de compostos químics exògens, capaçs d'alterar la síntesi, alliberament, transport, metabolisme, enllaç, acció o eliminació de les hormones naturals en l'organisme. El catàleg de DE és molt ampli i creix dia a dia, comprnent des de productes químics sintetitzats per l'home fins a substàncies que es troben de manera natural en el medi ambient.

### UNA MICA D'HISTÒRIA: ESDEVENIMENTS REVELADORS DEL PROBLEMA

El 1962 es va publicar el llibre de Rachel Carson, " Silent Spring ", (Carson R, 2003) divulgant la idea de la persistència en la cadena alimentària dels pesticides organoclorats i la toxicitat reproductiva dels mateixos en certes espècies animals. Aquests fets van atreure l'atenció pública sobre aquests compostos fins llavors considerats innocus. Aviat es va saber que algunes espècies animals que havien acumulat gran quantitat de DDT i derivats presentaven greus problemes reproductius el que va conduir a la prohibició de l'ús d'alguns organoclorats, fet que va ocórrer en 1972 en el cas del DDT sent una de les primeres intervencions de l'Agència de Protecció del Medi Ambient.

Altres observacions relacionades amb l'exposició massiva de poblacions animals han ajudat a entendre el problema de la disrupció hormonal. Un exemple és el que va passar amb la població de caimans del llac Apopka a Florida després de l'exposició al pesticida dicofol/keltà el 1980. Deu anys

més tard la població de caimans va disminuir significativament, augmentat la mortalitat en els ous i la meitat de les cries nascudes morien abans de transcórrer deu dies. Es van trobar femelles adolescents que tenien anormalitats severes en els ovaris i presentaven nivells d'estrògens en sang duplicant del normal i caimans joves mascles fortament feminitzats amb penis anormalment petits i elevats nivells d'estrògens (Woodward AR, 1993).

També s'han observat alteracions en l'expressió del fenotip sexual en peixos. Els peixos mascles capturats en les rodalies de plantes de tractament d'aigües residuals a rius anglesos presentaven característiques sexuals femenines i expressaven la proteïna vitelogenina en el seu fetge. Aquesta dada és força anormal donat que es tracta d'una proteïna sintetitzada en el fetge de les femelles com a resposta a senyals estrogèniques. Diverses substàncies químiques, especialment els alquilfenols van ser identificades com a responsables (Jobling M, 1996, 1998).

Nombrosos estudis han associat les patologies reproductives i endocrines observades en diferents espècies animals amb l'exposició a contaminants ambientals de compostos amb activitat hormonal. Entre els efectes evidenciats figuren alteracions de la funció tiroïdal en aus i peixos, disminució de la fertilitat en aus, peixos, mol·luscs i mamífers, disminució de l'eficàcia en el procés d'incubació en peixos, aus i tortugues, demasculinització i feminització de peixos mascles, aus i mamífers, defeminització i masculinització de peixos femelles, gastròpodes i aus i finalment alteracions del sistema immune en aus i mamífers (Colborn & Clement 1992; Daston GP, 2003; Ashby J 1997).

Tota aquesta evidència va permetre la signatura del Conveni d'Estocolm el 23 de maig de 2001 en el qual es van regular 12 productes químics inclouent productes produïts intencionalment, com ara: pesticides, Bifenils-policlorats (PCBs), dioxines i furans. Actualment hi ha 181 països que han ratificat el conveni. Després d'una reunió a Dakar el 2004 la llista es va ampliar a 17 substàncies: DDT, Aldrina, Clordà, Dieldrina, Endrina, Hapaclor, Mirex, Toxafè,

Dioxines, Furans, PCB, Hexaclorobenzè, Pentabromo-difenil-èter, Hexabromobifenil, Lindà i perfluorooctosulfonats (PFOS). A la taula 1 es destaquen els DE més comuns i les seves fonts d'exposició.

## ENUNCIATS GENERALS

Tot i que les pautes de presentació dels efectes causats pels disruptors endocrins varien d'una espècie a una altra i són específics de cada substància química, es poden formular quatre enunciats generals referents a la seva manera d'acció (Statement from the work session on health effects of contemporary-use pesticides: The wildlife/human connection, 1999):

1. Els efectes dels contaminants poden ser diferents sobre l'embrió, el fetus, l'organisme perinatal o l'adult.
2. Els efectes es manifesten amb major freqüència en la progènie que en el progenitor exposat.
3. El moment de l'exposició en l'organisme en desenvolupament és decisiu per determinar el caràcter, la gravetat i la seva evolució.
4. Encara que l'exposició crítica tingui lloc durant el desenvolupament embrionari, les manifestacions poden no ser evidents fins a la maduresa de l'individu

## MECANISME I MODE D'ACCIÓ

Conèixer els mecanismes i modes d'acció dels diferents DE és una de les prioritats en aquest camp i s'han descrit diferents formes per les quals els DE poden alterar l'equilibri hormonal (Figura 1):

. Mimetitzar l'acció de les hormones, per exemple, els que actuen com a estrògens s'anomenen estrògens ambientals, entre aquests es troben el DDT, alguns PCBs i molts fitoestrògens, compostos químics no esteroides, que es troben en els vegetals però amb accions similars als estrògens humans.

. Antagonitzar l'acció de les hormones, per exemple els antiestrògens com alguns PCBs, i el fungicida vinclozina.

. Alterar el seu patró de síntesi i metabolisme, com el PBDE-99 (difenilèter polibromat-99, un retardant de flama) que altera la síntesi de l'hormona tiroïdal.

. Modular els nivells dels receptors corresponents, com el bisfenol A que interfereix en el receptor estrogènic.

L'alteració de receptors hormonals pot tenir lloc en diferents llocs: receptor estrogènic (ER), receptor estrogènic de membrana (MER), receptor androgènic (AR), receptor associat a estrogen (ERR), receptor activat proliferador del peroxisoma (PPAR), receptor de progesterona (PR), receptors X retinoides (RXRs), i receptor de l'aril hidrocarboni (AHR). En conseqüència poden existir: Alteració de les rutes de l'àcid retinoic, PPAR i de la vitamina D; alteració de teixits diana en el sistema reproductor, cervell i sistema cardiovascular; disfunció de cèl·lules beta pancreàtiques; inhibició endògena de la producció hormonal o metabolisme i múltiples efectes modificadors hormonals. De més a més, una mateixa substància amb acció disruptora endocrina pot actuar amb més d'una manera d'acció implicant vies no genòmiques com la unió a receptors de membrana o l'estrès oxidatiu i canvis epigenètics (figura 2).

Els DE es poden considerar doncs, "substàncies camaleòniques" ja que un mateix DE té diferents maneres d'acció segons la concentració a la qual es trobi: Així, altes dosis de dioxines poden ocasionar la mort, però concentracions molt baixes, similars a les que la població està exposada a través de la ingestió d'aliments contaminats, incrementa el risc d'anomalies en la reproducció. Nivells elevats (100-1.000.000 nanoMolar) d'hexaclorobenzè (HCB) suprimeixen l'activitat androgènica de cèl·lules de la pròstata mentre que dosis baixes (1 nanoMolar) incrementen l'activitat androgènica. Un DE també pot tenir diferents maneres d'actuació segons el moment específic de desenvolupament del teixit amb el que contactin: Per obtenir una resposta tròfica a l'úter en un ratolí adult cal administrar-li 100mg / kg / dia de bisfenol-A (BPA). No obstant això, l'administració de només 25 ng / kg / dia de

BPA (4.000.000 vegades menys) durant el període de gestació és capaç de provocar la resposta del teixit ductal de les mames (Short P 1999)

## PERÍODES DE VULNERABILITAT / MOMENT D'EXPOSICIÓ

El moment de l'exposició en l'organisme en desenvolupament és decisiu per determinar el caràcter, la gravetat i l'evolució posterior de l'efecte dels DE. Els efectes seran diferents sobre l'embrió, el fetus, l'organisme perinatal o l'adult. Si actuen durant un període crític, com per exemple en els primers estadis de la vida, caracteritzats per una ràpida diferenciació cel·lular i organogènesi, produeixen lesions irreversibles, mentre que els efectes hormonals són, majoritàriament, d'activació i reversibles en adults

Els efectes de l'exposició in úter a DE no s'expressen necessàriament al naixement; els efectes poden romandre latents durant anys o fer-se evidents en la descendència en lloc de en els individus exposats. Per això, les conseqüències de l'exposició a DE són més freqüents en els fills que en el progenitor exposat. Els efectes de l'exposició a DE en una generació es poden transmetre a les generacions futures a través dels mecanismes involucrats en l'activitat de programació genètica, coneguts com a canvis epigenètics.

Alguns exemples inclouen:

- L'acció de substàncies químiques capaces d'interferir amb l'acció d'andrògens durant la fase de programació masculina en la vida fetal, això inclou els antagonistes del receptor d'andrògens, com ara certs plaguicides i ftalats.

- Estudis epidemiològics demostren que l'exposició a dioxines (TCDD) durant l'etapa perinatal tenen un impacte negatiu en la qualitat del semen, mentre que l'exposició durant la vida adulta no afecta la qualitat del mateix.

- L'estradiol i les substàncies estrogèniques interfereixen amb la regulació de les Kisspeptines en els rosegadors durant l'etapa neonatal, influint en l'edat d'aparició de la pubertat.

- El desenvolupament del sistema reproductor femení es programa durant el desenvolupament fetal i pot ser interromput en aquesta etapa per una senyalització indèguda ocasionada per substàncies químiques com el DES, amb conseqüències múltiples i irreversibles. A la taula 2 es recullen els principals efectes sobre la salut humana i la fauna dels DE més abundants al nostre entorn.

## DOSI-RESPOSTA I EFECTE CÒCTEL

S'ha observat que nombrosos DE ocasionen efectes a dosis d'exposició molt baixes, equivalents als nivells d'exposició que es troben actualment a la població. Un dels principis bàsics en els que es fonamenten en l'actualitat les avaluacions de risc de les substàncies químiques és la dosi, el que és cert per a moltes substàncies i per això es segueix aquest principi quan es calculen les dosis d'exposició segures a una substància. Així, es fan assajos de toxicitat per a un efecte determinat (per exemple estrogenicitat) amb dosis decreixents de la substància, fins que s'arriba a un nivell al qual no es produeix l'efecte tòxic (NOAEL-Nivell a què no s'observen efectes adversos en seves sigles en anglès *No observed adverse effect level*). A aquest nivell se li afegeix un factor de seguretat i s'estableix així el nivell d'exposició segur.

No obstant això, moltes substàncies químiques amb activitat endocrina no segueixen aquest patró de corba dosi-resposta, sinó que presenten corbes dosi resposta no lineals, ja sigui en forma d'una U o d'una U invertida, indicant que poden provocar efectes tòxics a dosis altes, cap efecte a dosis intermèdies i efectes adversos a dosis baixes o a l'inrevés.

Per tant, no es pot establir un nivell d'exposició segur per als DE que presenten corbes dosi-resposta no lineals. A més, els nivells d'exposició segurs establerts per altres efectes tòxics, no protegeixen enfront de l'efecte de disrupció endocrina.

Però, de més a més, els DE són més perillosos quan diversos agents amb acció disruptora actuen al mateix temps. Tots els dies els consumidors ingereixen dotzenes d'aquestes substàncies a tra-

vés d'aliments, productes d'higiene, contacte amb mobles, etc. Cadascuna de les fruites i verdures que ingerim contenen de mitjana més de 20 pesticides diferents. En sumar-se els efectes de diversos disruptors endocrins es produeix el que coneixem com un efecte còctel o «sopa química» que dona lloc a mescles perilloses ja que la suma de DE fa que els nivells de seguretat per separat es vegin reduïts enormement en actuar en conjunt.

## REFERÈNCIES

- McLachlan JA (2016) Environmental signaling: from environmental estrogens to endocrine-disrupting chemicals and beyond. *Andrology*. 4(4):684-94.
- Markey CM, Rubin BS, Soto AM, Sonnenschein C. (2002) Endocrine disruptors: from Wingspread to environmental developmental biology. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 83(1-5):235-44.
- Carson R (2003) *Silent Spring*. Editorial Houghton Mifflin. Edición: 40th Anniversary ed. Boston. USA
- Woodward, A. R., Franklin Percival, H., Jennings, M. L., Moore, C.T. (1993): Low clutch viability of American alligators on Lake Apopka. *Florida Scientist* 56: 52-63.
- Jobling, S., Nolan, M., Tyler, C.R., Brighty, G., Sumpster, J.P., (1998). Widespread sexual disruption in wild fish. *Environ. Sci. Technol.*, 32, 2498-2506.
- Jobling, S., Steahan, D., Osborne, J.A., Matthiessen, P., Sumpster, J.P., 1996. Inhibition of testicular growth in rainbow trout (*Onchorhynchus mykiss*) exposed to estrogenic alkylphenolic compounds. *Environ. Toxicol. Chem.*, 15, 194-202.
- Colborn, T., and Clement, C. (Eds.). (1992). *Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection*. Princeton Scientific Publishing, Princeton, NJ. USA.
- Daston GP; Cook JC; Kavlock RJ. (2003) Uncertainties for Endocrine Disruptors: Our View on Progress. *Toxicological Sciences*. 74( 2): 245–252
- Ashby J, Odum J, Tinwell H, Lefevre PA. (1997) Assessing the risks of adverse endocrine-mediated effects: where to from here? *Regul Toxicol Pharmacol*. 26(1 Pt 1):80-93.
- Short P (1999) Statement from the work session on health effects of contemporary-use pesticides: the wildlife/human connection. *Toxicol Indust Health*. 15:1-5

Figura 1.- Models d'acció cel·lular dels disruptors endocrins pels quals actuen originant una acció hormonal excessiva o inhibint-la

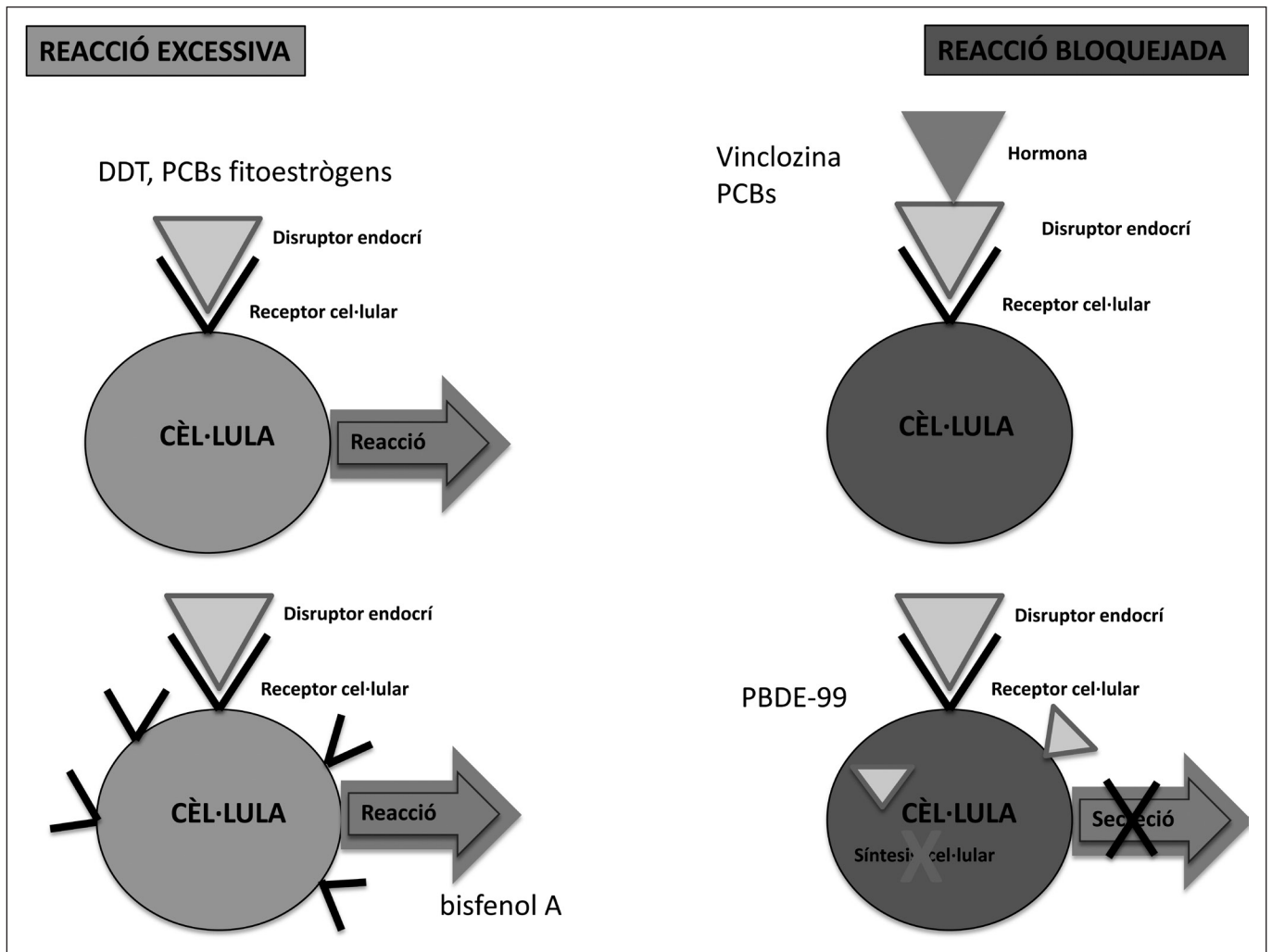
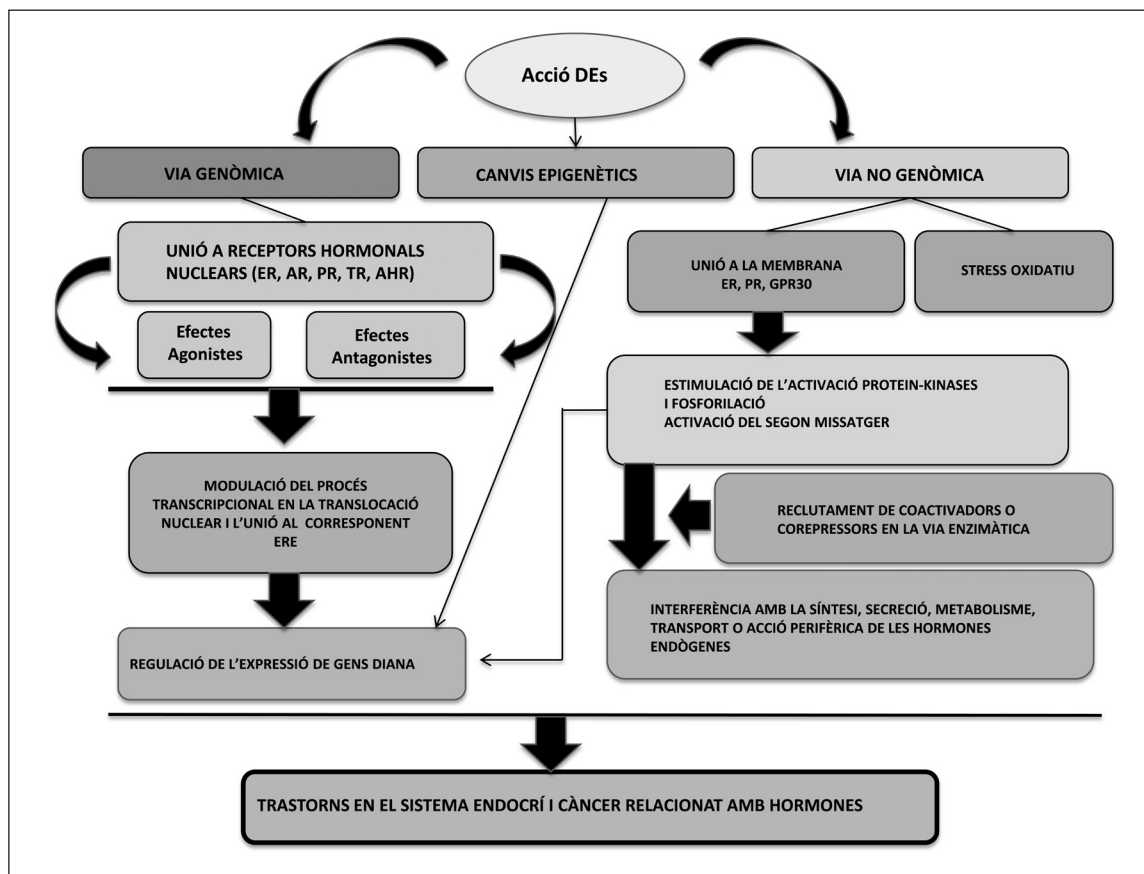


Figura 2.- Mecanismes pels quals els disruptors endocrins acaben originant disfuncions en els éssers vius. ER: receptor d'estrògens, AR: receptor d'andrògens, PR: receptor de progestàgens, TR: Receptor de tiroxina, AHR: Receptor aril-hidrocarbonat, GPR30: receptor per a estrògens lligat a la proteïna G, ERE: element de resposta estrogènica



TAULA 1. Principals compostos amb acció de disrupció endocrina i llurs fonts d'exposició

Grup de compostos químics (DE)	Fonts d'exposició
Pesticides organoclorats (Antics com el DDT)	Residu ambiental
Pesticides organoclorats (Nous com l'endosulfan)	Agricultura
Antifúngics en agricultura (Vinclozolina)	Vi negre
Bifenils policlorats (PCBs)	Transformadors elèctrics
Bifenils polibromats (PBBs y PBDEs)	Retardants de la flama en tèxtils
Perfluorats (PFOS, PFOA)	Recobriments a paelles i utensilis de cuina
BPA-Policarbonat	CDs, lents, plàstics, biberons
BPA-Resines epoxi	Paper i cartró reciclats en envasos alimentaris
Ftalats	Estovadors del plàstic en xumets i mossegadors. Cosmètica
Parabens	Cosmètica
Benzofenones, canfens i cinamats	Filtres UV utilitzats a cosmètica

TAULA 2. Grups de productes amb acció de disrupció endocrina i els seus efectes sobre la salut humana i la fauna. Només es reflecteixen efectes on hi ha evidència observada tot i que la manca d'evidència no implica la manca d'efectes en humans o mamífers com succeeix p.e. amb els plaguicides o en altres vertebrats amb substàncies organestàniques que han demostrat tenir un impacte en la salut de mamífers.

	PCBs, PCDDs, PCDFs	Èters polibromats (PBDEs)	Compostos perfluorats (PFCs)	DDT/DDE	Plaguicides	Metalls pesats	Alquilfenols, bisfenol-A, Parabens	Ftalats	Fàrmacs estrogènics	Fitoestrògens	Organestànics
	X	X		X	X	X		X	X		
Salut reproductiva masculina	X	X		X	X	X		X	X		
Pubertat precoç femenina	X	X		X	X	X	X	X		X	
Esterilitat i femenina	X		X	X	X	X				X	
Síndrome ovaris poliquístics							X				
Infertilitat femenina	X		X	X	X	X	X	X	X	X	
Endometriosi	X		X	X	X		X	X	X	X	
Fibroides uterins	X	X		X				X	X	X	
Càncer de mama	X		X	X	X	X	X		X	X	
Càncer de pròstata	X			X	X	X			X	X	
Càncer de testicles	X	X			X			X			
Càncer de tiroides	X				X		X			X	
Neurotoxicitat en el desenvolupament	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Síndrome metabòlica	X	X	X	X	X		X	X	X		X
Invertebrats				X	X		X		X		X
Peixos	X		X	X	X		X		X		
Amfibis	X		X	X	X		X				
Rèptils	X			X	X		X				
Aus	X	X	X	X	X	X			X		X
Mamífers	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X