

# DISRUPTORES ENDOCRINOS Y SU REPERCUSIÓN EN LA MENOPAUSIA

Dra Susana Leiderman

# DEFINICION DE DISRUPTORES

Son el conjunto de compuestos químicos que interaccionan con el sistema endocrino con capacidad para:

- Mimetizar la acción de las hormonas endógenas
- Antagonizar la acción de las hormonas
- Alterar su patrón de síntesis y metabolismo
- Modular los niveles de receptores correspondientes

# ALGUNOS GRUPOS DE DISRUPTORES

- Solventes: bifenilos policlorados
- Plásticos: bisfenol A, ftalatos
- Pesticidas: DDT, metoxycloro
- Funguicidas: vinclozolina
- Pantallas solares: cinamatos, metilbenzilcanfores
- Detergentes: nonilfenol
- Fitoestrógenos: genisteína y coumestrol

TABLE 2. SOME KNOWN EDCS AND THEIR USES

<b>Category/Use</b>	<b>Example EDCs</b>
Pesticides	DDT, chlorpyrifos, atrazine, 2,4-D, glyphosate
Children's products	Lead, phthalates, cadmium
Food contact materials	BPA, phthalates, phenol
Electronics and Building materials	Brominated flame retardants, PCBs
Personal care products, medical tubing	Phthalates
Antibacterials	Triclosan
Textiles, clothing	Perfluorochemicals

Abbreviations: BPA: bisphenol A; 2,4-D: 2,4-dichlorophenoxyacetic acid; DDT: dichlorodiphenyltrichloroethane; PCBs: polychlorinated biphenyls



*Exposure to EDCs may also be in the form of pesticides, algicides, and other chemicals designed to kill unwanted organisms. Spraying of homes, agricultural crops, and ponds releases airborne and sedimented chemicals that are inhaled, get on skin, and are ingested from sprayed food. It is not surprising that some of these chemicals are EDCs.*

# DISRUPTORES AMBIENTALES Y ENFERMEDADES ENDOCRINAS

Polulantes ingresan al cuerpo por:

- ingestión

- inhalación

- absorción

- transferencia transplacentaria

# DIOXINAS

- No existen naturalmente
- Son subproductos de procesos industriales (fundiciones, blanqueo de la pasta de papel, herbicidas)
- No biodegradables, lipofílicos (cadena alimentaria: lácteos, carnes, pescados y mariscos).

Es uno de los tóxicos más difundidos en el ambiente

# FTALATOS

Se usan cerca de 18 billones de libras por año, proveen flexibilidad y capacidad de recuperación de los plásticos. A mayor flexibilidad, mayor porcentaje de ftalatos. Como no están químicamente unidos al plástico al que fueron adicionados, se liberan rápido al ambiente.

# BISFENOL A

Derivado del petróleo, sintetizado como estrógeno, fue desplazado por el DSB, tiene acción estrogénica débil. Se usa en el empaquetado de comidas, en las botellas plásticas, en los selladores dentales, en el papel termal usado en las cajas registradoras y en otros productos.

Se producen cerca de 6,4 billones de libras por año en todo el mundo y se detecta en el 90% de la población..

# PARABENOS

Proviene principalmente del uso de productos de cuidado personal. Sus efectos sobre la salud todavía no son conocidos. Poseen actividad estrogénica, pueden afectar adversamente el metabolismo de los estrógenos y causar disfunción mitocondrial. Se pueden medir en orina y sangre

Metil parabeno	Propil parabeno	Isobutil parabeno
Etil parabeno	Butil parabeno	E216

Estas sustancias químicas comúnmente se utilizan en:

Desodorantes y antitranspirantes	Shampoos y acondicionadores	Gel para rasurar	Pasta de dientes
Lociones y protectores solares	Maquillaje/cosméticos	Medicamentos farmacéuticos	Aditivos alimenticios

*Parabenos:* son utilizados como conservantes y preservantes en la industria cosmética y tienen alta actividad estrogénica. Se han dosado en tejido mamario y luego se encontraron de forma ubicua en otros tejidos. (Darbre and Harvey, 2004)

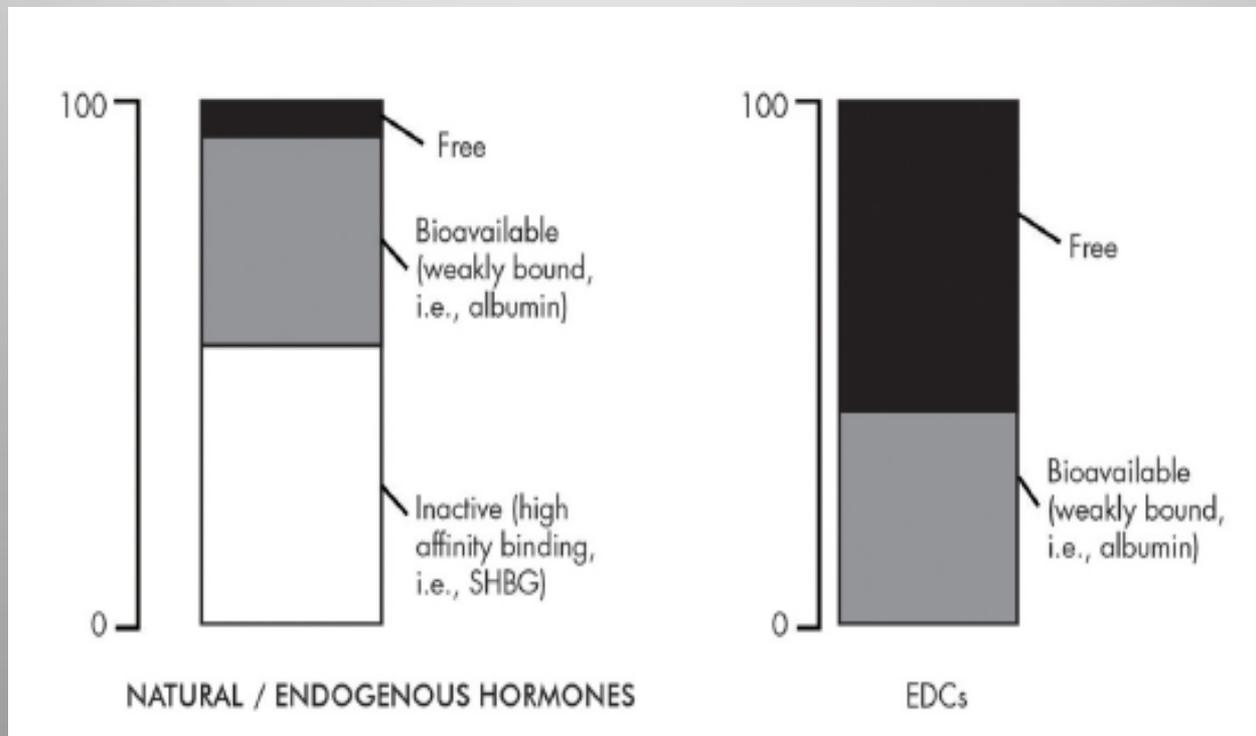
# MECANISMO DE ACCIÓN SOBRE RECEPTORES

Sustancia	Mecanismo	Efecto Biológico
Agonistas : Bifenol A Ftalatos Polifenoles Parabenos Dioxinas	Activación de receptores estrogénicos	Estrogénico
Antagonistas : Pesticidas Fungicidas Herbicidas Dioxinas	Inhibición de receptores androgénicos	Antiandrogénico

# Mecanismos de acción de hormonas vs. mecanismos de acción de DEs

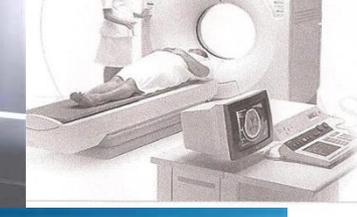
MECANISMO DE ACCIÓN	HORMONA	DEs
Agonista de receptores	+	+
Antagonista de receptores		+
Moduladores selectivos de receptores hormonales		+
Unión a receptores nucleares	+	+
Unión a receptores de membrana	+	
Interferencia en la síntesis y/o metabolismo hormonal		+
Interferencia en el transporte de hormonas , modificando la fracción libre de hormona		+
Aditivo y/o sinérgico con otros químicos u hormonas endógenas: puede ser que el efecto de baja dosis sea la suma del efecto del DE más el de la hormona endógena		+

# Cantidad de hormona libre vs. cantidad de DE libre en plasma

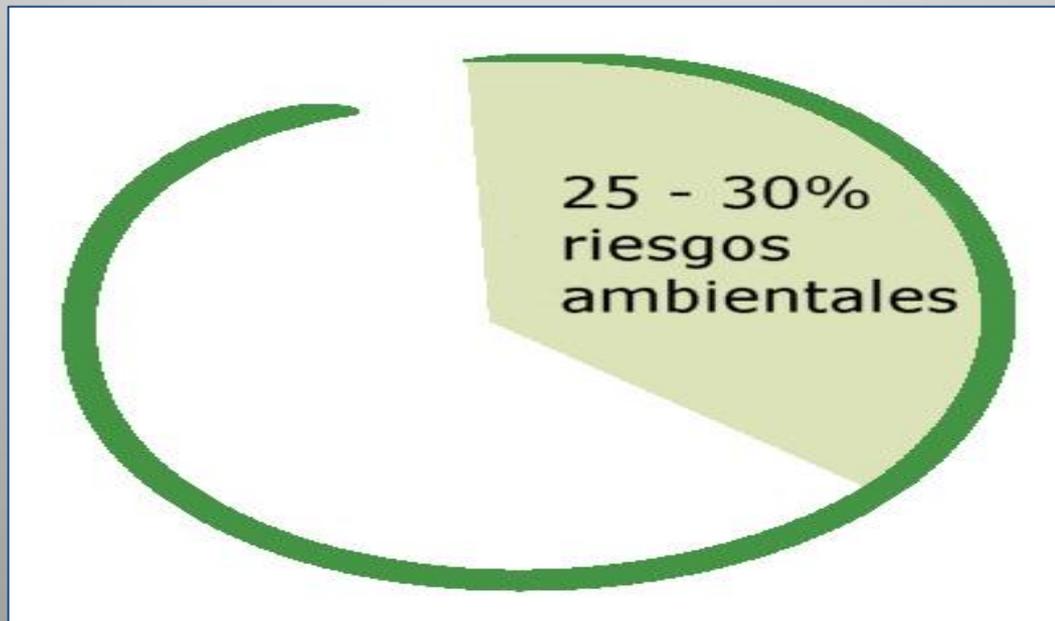


# MECANISMO DE ACCIÓN SOBRE ENZIMAS

Sustancia	Mecanismo	Efecto Biológico
Fungicidas (azoles)	Inhibición de enzima de clivaje lateral del colesterol	Inhibición de esteroideogenesis adrenal y gonadal
Isoflavonas	Inhibición del TPO alteración de transtirretina	Hipotiroidismo, alteración de las hormonas tiroideas libres
Polifenoles	Aumento de sulfatasas y disminución de sulfotransferasas	Aumento de estrógenos libres



# Raíces ambientales de la enfermedad



Riesgos ambientales en SALUD  
OMS, 2002

# ALTERACIONES EN LA PERIMENOPAUSIA

- Cáncer de mama
- Menopausia adelantada
- Diabetes

## **Serum Dioxin Concentrations and Age at Menopause**

*Se examinó la relación de TCDD sérico y la edad de la menopausia en una población cercana a Seveso, Italia, donde en 1976 explotó una fábrica química. 616 mujeres participaron luego de 20 años del accidente, en aquel entonces todas eran premenopáusicas, con una edad promedio de 35 años.*

# Serum Dioxin Concentrations and Age at Menopause

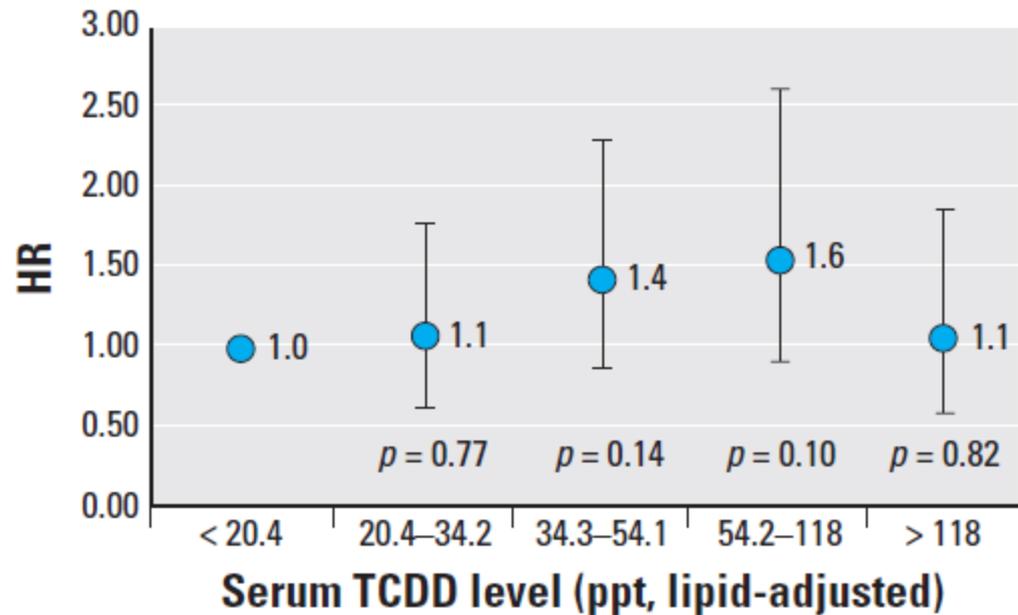
*Se recolectó suero inmediatamente post explosión. Hubo un 6% de menopausia temprana cuando TCDD fue 10 veces mayor en suero. Separados por quintilos, hubo tendencia a menopausia temprana en los 4 primeros quintilos, pero no en el 5º, con una  $P=0.04$ . Esto se explica por curvas de respuesta no monotónicas.*

# Serum Dioxin Concentrations and Age at Menopause

**Table 3.** Serum TCDD levels, percentage with natural menopause, and unadjusted HRs (95% CIs) for onset of menopause, SWHS, Italy, 1996–1998 ( $n = 616$ ).

TCDD (ppt)	$n_{mp}/n_{tot}$ (%)	HR (95% CI)
Continuous $\log_{10}$ TCDD	169/616 (27)	1.02 (0.8–1.3)
Quintiles		
< 20.4	24/123 (20)	1.0 (reference)
20.4–34.2	35/123 (28)	1.1 (0.7–1.8)
34.3–54.1	41/123 (33)	1.4 (0.9–2.3)
54.2–118	37/124 (30)	1.6 (1.0–2.7)
> 118	32/123 (26)	1.0 (0.6–1.8)

$n_{mp}$ , number of women who reached natural menopause;  
 $n_{tot}$ , total number of women.



**Figure 1.** Serum TCDD quintiles and age at natural menopause: HRs and 95% CIs, SWHS, Italy, 1996–1998 ( $n = 616$ ), adjusted for education, parity, duration of OC use, and other medical conditions. Test for trend across quintiles: quintiles 1–5:  $p = 0.44$ ; quintiles 1–4:  $p = 0.04$ .

# Persistent Organic Pollutants and Early Menopause in U.S. Women

**Natalia M. Grindler<sup>1,2</sup>, Jenifer E. Allsworth<sup>3</sup>, George A. Macones<sup>4</sup>,  
Kurunthachalam Kannan<sup>5</sup>, Kimberly A. Roehl<sup>4</sup>, Amber R. Cooper<sup>2\*</sup>**

**1** Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Colorado Denver, Aurora, Colorado, United States of America, **2** Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, Washington University in St. Louis, Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, Missouri, United States of America, **3** Department of Biomedical and Health Informatics, University of Missouri—Kansas City School of Medicine, Kansas City, Missouri, United States of America, **4** Division of Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Washington University in St. Louis, Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, Missouri, United States of America, **5** Wadsworth Center, New York State Department of Health and Department of Environmental Health Sciences, State University of New York at Albany, Albany, New York, United States of America

**Table 1. Demographic and reproductive characteristics and general health of eligible, menopausal NHANES participants and the subset of menopausal participants with EDCs measured.**

	<b>All women 30+ years</b>	<b>All menopausal women</b>	<b>Menopausal women with any EDC measured</b>	<b>Women 45–55 years with any EDC measured</b>
N	13,705	2159	1442	2234
US Population size represented (weighted N)	<b>87,287,033</b>	<b>13,281,193</b>	<b>8,872,966</b>	<b>18,939,894</b>
<i>Sociodemographic characteristics</i>				
Age, mean (SE)	52.1 (0.2)	60.7 (0.4)	60.9 (0.5)	49.8 (0.1)
Race/ethnicity				
White, non-Hispanic	72.0%	76.0%	75.7%	70.6%
Black, non-Hispanic	11.6%	9.2%	9.1%	12.6%
Mexican American	6.1%	3.6%	3.4%	5.7%
Other Hispanic	4.9%	7.1%	7.3%	4.5%
Other race	5.5%	4.1%	4.5%	6.6%
Education				
Less than high school	7.1%	9.9%	9.1%	5.2%
High school or equivalent	38.1%	44.1%	43.8%	23.3%
Some college or college graduate	54.6%	45.9%	47.1%	59.8%
Born in the United States	85.8%	86.9%	85.6%	86.3%
Family poverty level				
Below the poverty level (<100%)	12.1%	13.0%	12.5%	9.8%
At the poverty level (100–199%)	19.4%	20.5%	20.9%	14.4%
Above the poverty level (≥200%)	68.5%	66.5%	66.6%	75.8%
<i>Reproductive characteristics</i>				
Age at menarche, mean (SE)	12.8 (0.0)	12.8 (0.1)	12.8 (0.1)	12.7 (0.0)
Age at menopause, mean (SE)	—	45.5 (0.4)	45.4 (0.4)	44.6 (—)
Number of pregnancies, mean (SE)	3.4 (0.0)	3.9 (0.1)	3.8 (0.1)	3.1 (0.1)
Number of live births, mean (SE)	1.0 (0.0)	2.8 (0.1)	2.8 (0.1)	0.9 (0.0)
Number of children breastfed at least 1 month, mean (SE)	2.2 (0.0)	2.4 (0.1)	2.4 (0.1)	2.0 (—)
<i>General health and behaviors</i>				
Body mass index, mean (SE)	28.7 (0.2)	28.8 (0.2)	28.7 (0.2)	29.1 (0.2)
Number of alcoholic drinks/day, mean (SD)	1.8 (0.1)	1.8 (0.1)	1.8 (0.1)	2.0 (—)
Smoking history				
Never smoked 100 cigarettes	57.4%	55.2%	54.7%	53.4%
Current smoker	19.5%	18.4%	20.2%	24.2%
Past smoker	23.1%	26.4%	25.1%	22.4%

# Persistent Organic Pollutants and Early Menopause in U.S. Women

**Table 2. Distribution of pervasive EDCs associated with earlier menopause among women sampled by NHANES, 1999–2008, based on threshold analysis.**

EDC	Compound Name	Source	Min (ng/g)	Max (ng/g)	Median (ng/g)	90th percentile (ng/g)
PCB	PCB-74	Serum	0.66	180	6.75	24.6
	PCB-99	Serum	0.65	304	4.95	16.3
	PCB-105	Serum	0.07	76.8	3.61	6.66
	PCB-118	Serum	0.90	354	7.50	32.8
	PCB-138	Serum	1.38	432	18.2	63.6
	PCB-153	Serum	1.34	524	26.3	84.4
	PCB-156	Serum	0.04	54.1	4.68	13.2
	PCB-170	Serum	0.06	115	7.70	24.0
	PCB-183	Serum	0.04	48.3	3.69	6.54
Pesticide	p,p'-DDE	Serum	1.56	27900	243	1430
	Beta-hexachlorocyclohexane	Serum	1.06	3500	8.24	49.5
	Mirex	Serum	0.50	2960	3.89	9.46
Dioxin/furan	1,2,3,4,6,7,8-heptachlorodibenzofuran	Serum	0.80	367	7.22	15.7
Phthalate	Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)phthalate	Urine	0.14	7438	17.1	95.2
	Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl)phthalate	Urine	0.14	4743	11.4	59.5

**Table 3. Association between exposure to pervasive EDCs and earlier age of menopause in threshold and dose-response analyses.**

EDC	Compound Name	N*	Threshold analysis		Dose-response analysis			
			EDC > 90th percentile†		Log EDC‡		EDC decile§	
			Average change in age of menopause beta (SE) in years	P	Average change in age of menopause beta (SE) in years	P	Average change in age of menopause beta (SE) in years	P
PCBs	PCB-74	268	-1.98 (1.00)	0.058	-1.47 (0.603)	0.021	-0.28 (0.214)	0.201
	PCB-99	248	<b>-3.08 (0.915)</b>	<b>0.002</b>	-1.51 (0.504)	<b>0.006</b>	-0.37 (0.180)	0.051
	PCB-105	249	<b>-1.86 (0.677)</b>	<b>0.010</b>	-1.46 (0.467)	<b>0.004</b>	<b>-0.36 (0.126)</b>	<b>0.008</b>
	PCB-118	249	<b>-2.46 (0.826)</b>	<b>0.006</b>	-1.02 (0.446)	<b>0.029</b>	-0.37 (0.189)	0.062
	PCB-138	250	<b>-2.21 (0.764)</b>	<b>0.007</b>	-1.58 (0.429)	<b>0.001</b>	<b>-0.71 (0.186)</b>	<b>&lt;0.001</b>
	PCB-153	250	<b>-1.89 (0.799)</b>	<b>0.025</b>	-1.40 (0.473)	<b>0.006</b>	<b>-0.61 (0.200)</b>	<b>0.005</b>
	PCB-156	268	-0.52 (0.863)	0.553	-1.92 (0.617)	<b>0.004</b>	<b>-0.52 (0.169)</b>	<b>0.004</b>
	PCB-170	268	-0.85 (0.962)	0.385	-1.21 (0.574)	<b>0.045</b>	-0.26 (0.231)	0.272
	PCB-183	249	<b>-2.29 (0.817)</b>	<b>0.009</b>	-1.58 (0.618)	<b>0.016</b>	<b>-0.31 (0.145)</b>	<b>0.040</b>
Pesticides	p,p'-DDE	268	-1.42 (0.926)	0.136	<b>-0.67 (0.320)</b>	<b>0.046</b>	<b>-0.34 (0.162)</b>	<b>0.043</b>
	Beta-hexachloro-cyclohexane	177	<b>-1.90 (1.03)</b>	<b>0.075</b>	<b>-0.70 (0.138)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>-0.32 (0.078)</b>	<b>0.004</b>
	Mirex	177	-1.39 (0.823)	0.103	<b>-0.54 (0.084)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>-0.12 (0.049)</b>	<b>0.021</b>
Dioxin/furan	1,2,3,4,6,7,8-heptachlorodibenzofuran	212	<b>-1.77 (0.697)</b>	<b>0.024</b>	-0.72 (0.567)	0.178	-0.22 (0.193)	0.114
Phthalate	Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)phthalate	153	<b>-3.80 (0)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>-0.35 (0)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>-0.17 (0)</b>	<b>&lt;0.001</b>
	Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl)phthalate	153	<b>-3.17 (0)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>-0.28 (0)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>-0.22 (0)</b>	<b>&lt;0.001</b>

All estimates adjusted for age, race/ethnicity, body mass index, and current smoking status. Urine-based tests were also adjusted for urinary creatinine.

# Persistent Organic Pollutants and Early Menopause in U.S. Women

Table 4. Secondary analysis for women 45–55 years of age with odds ratio of being menopausal as exposed to increasing logarithmic transformed EDC.

EDC	Compound Name	N	Odds Ratio	95% Confidence Interval
PCBs	PCB-74	222	<b>2.56</b>	<b>(1.54, 4.26)</b>
	PCB-99	222	2.01	(1.26, 3.22)
	PCB-105	222	<b>6.31</b>	<b>(2.68, 14.8)</b>
	PCB-118	222	2.00	(1.30, 3.10)
	PCB-138	222	2.07	(1.24, 3.46)
	PCB-153	222	<b>2.73</b>	<b>(1.60, 4.66)</b>
	PCB-156	222	1.28	(1.14, 1.43)
	PCB-170	222	<b>4.29</b>	<b>(2.22, 8.31)</b>
	PCB-183	222	<b>6.59</b>	<b>(2.31, 18.9)</b>
Pesticides	p,p'-DDE	225	1.44	(0.98, 2.13)
	Beta-hexachlorocyclohexane	225	1.43	(0.86, 2.38)
	Mirex	225	<b>3.00</b>	<b>(1.57, 5.73)</b>
Dioxin/furan	1,2,3,4,6,7,8-heptachlorodibenzofuran	225	1.06	(0.50, 2.2)
Phthalate	Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)phthalate	550	1.00	(0.99, 1.00)
	Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl)phthalate	550	0.810	(0.620, 1.06)

All estimates adjusted for age, race/ethnicity, body mass index, and current smoking status. Urine-based tests also adjusted for urinary creatinine. Bolded values represent significant odds ratio.



*Considering how many cancers involve hormones, such as prostate, breast, uterine, and other reproductive tissues, it may not be surprising that estrogenic and other hormone-active chemicals such as BPA, phthalates and some pesticides, are thought to contribute to carcinogenic risk.*

# La exposición a xenoestrógenos a lo largo de la vida desde la vida perinatal es un factor de riesgo de desarrollar cáncer de mama.

- El aumento de la incidencia de cáncer de mama en los últimos 50 años en parte puede ser por la exposición permanente a sustancias químicas que imitan el mecanismo de acción de los estrógenos.
- Estudios epidemiológicos sugieren que la exposición a xenoestrógenos como el DES durante el desarrollo fetal , al DDT durante la pubertad y a una mezcla de xenoestrógenos en la menopausia, aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama.

# Teorías de la carcinogénesis

Proceso de acumulación de mutaciones en la célula

*Hahn WC, Weinberg RA 2002 Modelling the molecular circuitry of cancer. Nat Rev Cancer*

Cambios epigenéticos provocan el desarrollo de la enfermedad.

- En ambos se origina el cáncer a partir de una célula que prolifera sin control y genera una desorganización de los tejidos. Los carcinógenos actúan iniciando el proceso de la lesión neoplásica.

*Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto J, Prins GS 2006*

- Los carcinógenos al igual que los teratógenos podrían alterar la interacción entre las células vecinas durante el desarrollo temprano y a lo largo de la adultez.

*Maffini MV, Calabro JM, Soto AM, Sonnenschein C, 2005*

# CANCER DE MAMA



NP induce la proliferación celular y se liga al receptor de estrógenos en humanos en células de tumor mamario sensible a estrógenos MCF7 (Soto et al., 1991).  
La exposición a NP puede ser vía ingestión de alimentos contaminados y agua, absorción dermal o inhalación

# Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks

Los ésteres de parabenos se encuentran en los cosméticos y en productos del cuidado de la piel  
Los potenciales riesgos en la mujer son:

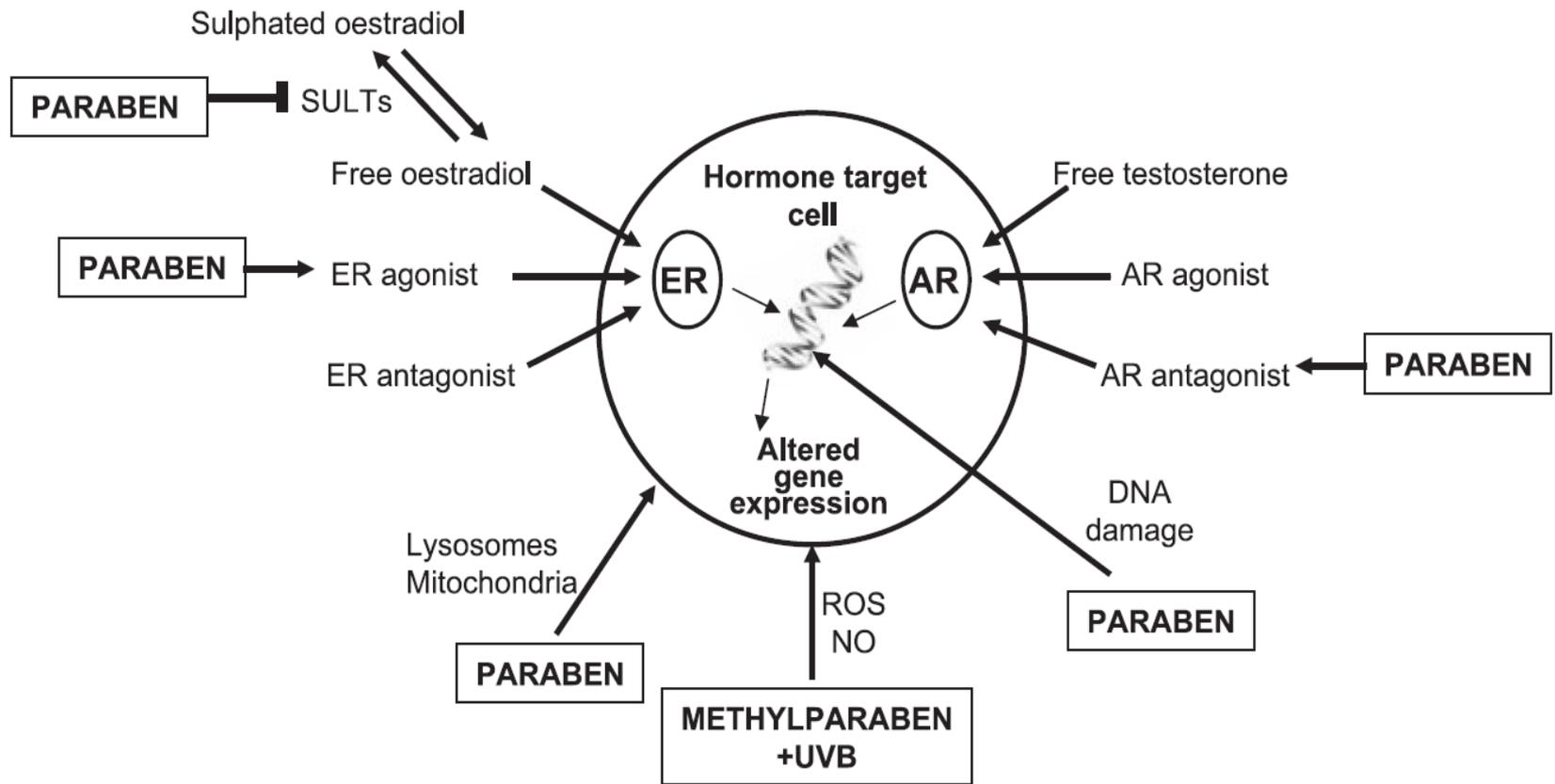
Cáncer de mama

Melanoma

# Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks

Table 1. Levels of parabens measured in human tissues

	Human breast tissue mean ng g <sup>-1</sup> tumour <i>n</i> = 20	Human urine (USA) median ng ml <sup>-1</sup> <i>n</i> = 100	Human serum mean peak level (3 h) ng ml <sup>-1</sup> <i>n</i> -butyl applied as topical cream <i>n</i> = 26	Human urine mean level mg 24 h <sup>-1</sup> <i>n</i> -butyl applied as topical cream <i>n</i> = 26
Methylparaben	12.8	43.9		
Ethylparaben	2.0	1.0		
<i>n</i> -Propylparaben	2.6	9.1		
<i>n</i> -Butylparaben	2.3	0.5	0.135	2.6
Isobutylparaben	0.9			
Benzylparaben	0.0	0.0		
Reference	<i>Darbre et al., 2004</i>	<i>Ye et al., 2006a</i>	<i>Janjua et al., 2007</i>	<i>Janjua et al., 2008a</i>



**Figure 2.** Parabens have now been shown to influence several molecular pathways within cells. As endocrine disrupting chemicals, they can act as oestrogen receptor (ER) agonists, as androgen receptor (AR) antagonists or as inhibitors of sulfotransferase enzymes (SULT). On wider cellular functions, they can disrupt lysosomal and mitochondrial functions, can cause DNA damage and can potentiate UVB-induced damage through production of reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO)

# DE Y CANCER DE MAMA

4% son *In situ* y entre el 5 al 10% son hereditarios  
*Ferlay et al, 2004*

Es la primer causa de muerte en mujeres entre los 40 y 55 años de edad y la tasa de mortalidad aumenta < de 35 años y > de 75 años

Incidencia: 1 de cada 12 mujeres (España)

1 de cada 6 mujeres en EEUU. *Ferlay et al, 2001*

1 de cada 8 mujeres en nuestro país

La tasa de supervivencia y el pronóstico de la enfermedad se asocia directamente al estadio de la enfermedad

Se ha hipotetizado un incremento significativo de la incidencia de Ca de Mama en el mundo industrializado durante los últimos 50 años pudiendo ser debido a la exposición de químicos hormonalmente activos particularmente los xenoestrógenos

# Factores de riesgo en el cáncer de mama

## Alto riesgo

- 1- Edad
- 2- Sexo
- 3- H. fliar y personal de CM
- 4- Sind genéticos que predisponen al CM.
- 5- Hiperplasia atípica de mama.
- 6- Radiaciones ionizantes
- 7- Exposición prenatal
- 8- BRCA1 y 2

## Moderado riesgo

- 1- Menarca temprana.
- 2- Menopausia tardía.
- 3- Nuliparidad.
- 4- Consumo de alcohol.
- 5- Obesidad post-menopausica.
- 6- Patrones parenquimatosos desfavorables.
- 7- Hiperplasia benigna
- 8- ACO
- 9- Terapia hormonal sustitutiva
- 10- Tabaco

Numerosos estudios con DE han demostrado que la exposición a estas hormonas exógenas que mimetizan la acción anti androgénica o estrogénica, alteran el patrón normal de la organización tisular y modifican la interacción estroma - epitelial, aumentando el potencial neoplásico

## Measurement of paraben concentrations in human breast tissue at serial locations across the breast from axilla to sternum

L. Barr,<sup>a</sup> G. Metaxas,<sup>a</sup> C. A. J. Harbach,<sup>b</sup> L. A. Savoy<sup>c</sup> and P. D. Darbre<sup>d\*</sup>

- La cc de Parabenos permitida en la cosmética en UE es del 0.19%
- Se han detectado niveles dosables de P en: sangre, orina , leche materna.
  - Entran por la piel como ésteres intactos, las esterases dérmicas los hidrolizan a ácido p-hidroxibenzoico(< act estrogénica), pero estas se saturan por exceso de exposición.
  - P homología estruct. a los E2 pero menos potentes, se unen al Rc Ea .

*Soni et al,2001- Lemini et al 1997- Harvey et*

*al 2004*

## MATERIALES Y MÉTODOS

- Se estudiaron 40 pacientes( 37-91 años) del Centro de CM de Manchester, UK.
- Muestras tomadas post mastectomia por cáncer de mama primario sin metástasis y sin recibir tratamiento oncológico(2005-2008)
- Se tomaron 4 muestras por paciente desde la axila hasta el esternón.
- Hasta su procesamiento se mantuvieron en freezer a -80 °C.
- Material de procesamiento: VIDRIO.

Methylparaben, ethylparaben, *n*-propylparaben, *n*-butylparaben and benzylparaben were purchased from Sigma (Poole, UK). Iso-butylparaben was a gift from Nipa laboratories (Mid-Glamorgan,



Parabens were extracted by a method analogous to that used to extract oestradiol from human breast tissue (Van Landegham *et al.*, 1984) and as used for the earlier measurements of parabens in breast tissue (Darbre *et al.*, 2004). Extracts were analysed by HPLC-MS/MS against paraben standards as described in the Materials and Methods section. At a practical level, extractions

# RESULTADOS

## 1- Nivel de parabenos en tejido mamario

158/160 tuvieron niveles detectables de P (99%)

MP: 152/160, EP:147/160, nPP:138/160, nBP:120/160, iBP: 136/160

tylparaben was detected in 136/160 samples (85%). The overall median values in nanograms per gram tissue for the 160 samples were for methylparaben 16.6 (range 0–5102.9), for ethylparaben

3.4 (range 0–499.7), for *n*-propylparaben 16.8 (range 0–2052.7 ), for *n*-butylparaben 5.8 (range 0–95.4), for isobutylparaben 2.1 (range 0–802.9), and for the total of the five parabens 85.5 (range 0–5134.5).

Group	Tissue no.	Site	mg tissue	Methyl	Ethyl	<i>n</i> -Propyl	Isobutyl	<i>n</i> -Butyl
3	Blank			<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06
	Blank			<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06
	3,1	lat	173	3.50	0.48	1.73	0.83	2.75
	3,2	med	235	5.00	0.50	1.40	0.63	3.25
	3,3	mid	193	217.50	0.50	1.20	0.40	2.15
	3,4	ax	111	3.50	0.60	1.40	0.85	3.50

## 2- Correlación de la cc de P entre los diferentes cortes

Table 2 gives the median values, rather than means, for measurement of each of the parabens in each of the locations. The median values were notably similar for each of the parabens in the four serial locations across the breast with methylparaben (15.0–17.9 ng g<sup>-1</sup> tissue) and *n*-propylparaben (14.2–17.5 ng g<sup>-1</sup> tissue) being at highest levels. The next highest was *n*-butylparaben (5.0–7.4 ng g<sup>-1</sup> tissue). The two parabens with lowest levels were ethylparaben (3.1–3.5 ng g<sup>-1</sup> tissue) and isobutylparaben (1.8–3.2 ng g<sup>-1</sup> tissue).

### 3 – Correlación de los niveles de P con la localización del tumor

was located there or not ( $P=0.742$ ). Mann-Whitney U-tests showed also that there was no significant difference in the amount of methylparaben, ethylparaben, n-propylparaben, n-butylparaben or isobutylparaben individually in lateral, mid or medial regions and whether the tumour was located there or not ( $P > 0.05$  in every case).

### 4 – Correlación de los niveles de P con la edad de las pacientes

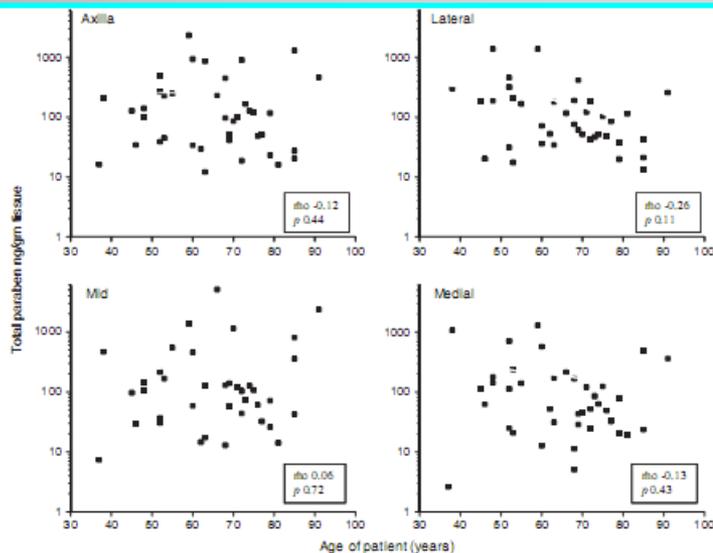


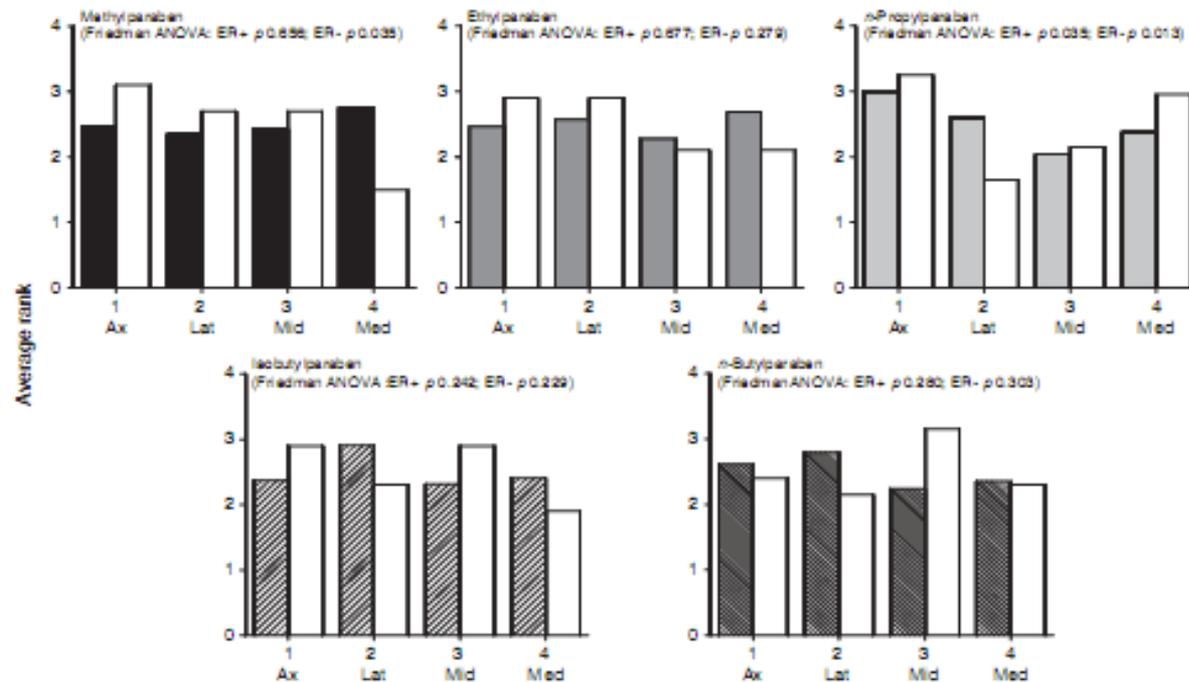
Figure 2. Relation of age of patient with total paraben in each of the four serial locations across the breast (n = 40). Results of Spearman correlations are shown in the boxes as  $\rho$  values and P-values.

No encontraron diferencia  
Entre las diferentes edades

## 5 – Correlación de los niveles de P con los niveles de RcE del tumor

27 tumores RcE+

10 tumores RcE-

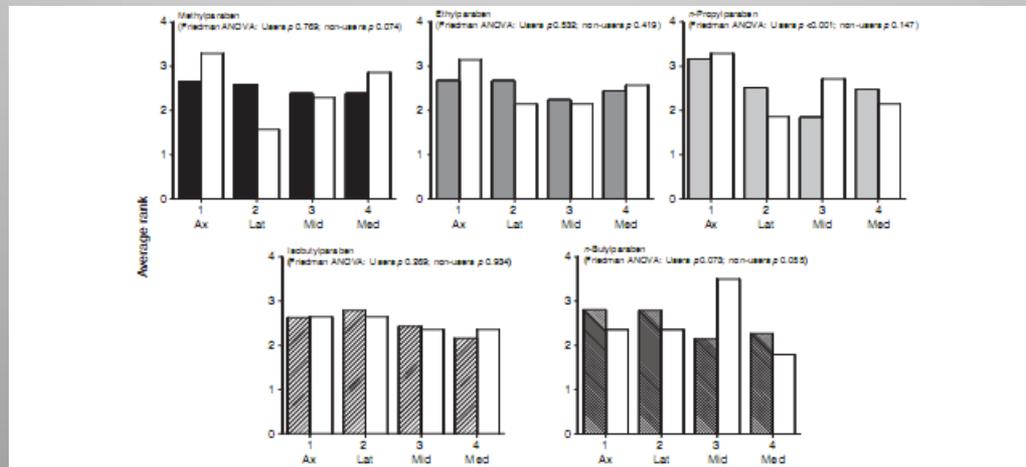


**Figure 3.** Relation of oestrogen receptor (ER) status of the tumour with average rank values according to the levels in nanograms per gram tissue of methylparaben, ethylparaben, *n*-propylparaben, isobutylparaben and *n*-butylparaben in four serial locations across the breast from axilla (Ax) to lateral (Lat) to mid (Mid) to medial (Med) region in breast tissue separated into ER – (open bars;  $n = 10$ ) and ER + (shaded bars;  $n = 27$ ) patients. Each paraben was analysed individually using Friedman ANOVA to rank the level as measured in nanograms per gram tissue across the four serial locations and the values plotted are the average rank values for each group: the Friedman *P*-value is shown.

## 6 – Correlación de los niveles de P con el uso de desodorantes cosméticos (35/40)

28/35 pacientes utilizaron en algún momento de sus vidas (61.8<sup>a</sup>)  
7/35 nunca utilizaron (75.7<sup>a</sup>)

breasts of users vs nonusers. Values of total paraben were significantly greater ( $P=0.043$ ) in users [median  $115.7 \text{ ng g}^{-1}$  tissue (range 0–1364)] compared with nonusers [median  $41.8 \text{ ng g}^{-1}$  tissue (range 13–166)] in the lateral region. However, no signifi-



# CONCLUSIONES

- SON DOSABLES LOS ESTERES INTACTOS DE PARABENOS EN TEJIDO MAMARIO HUMANO.
- **20.6 ng/g** ESCOCIA 1980s (20 muestras de tumor)  
(Darbre 2004)
  - **85.5 ng/g** UK 2005-2008 (160 muestras de tejido no tumoral adyacente)
- 99% de las pacientes tuvieron niveles de P detectables distribuidos en diferentes partes de la mama.
- Los niveles dosables de P en pacientes que no usaron nunca desodorante tienen otra fuente.
- No hubo diferencia significativa en los niveles de P en los tumores RcE+ y RcE- , podría ser que los niveles de P ampliamente estén distribuidos en todas las muestras, pero la actividad estrogénica del P sólo influye en los cánceres RcE + ( investigar )

# Prenatal Bisphenol A Exposure Induces Preneoplastic Lesions in the Mammary Gland in Wistar Rats

*Milena Durando,<sup>1</sup> Laura Kass,<sup>1</sup> Julio Piva,<sup>1</sup> Carlos Sonnenschein,<sup>2</sup> Ana M. Soto,<sup>2</sup> Enrique H. Luque,<sup>1</sup> and Mónica Muñoz-de-Toro<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Laboratorio de Endocrinología y Tumores Hormonodependientes, School of Biochemistry and Biological Sciences, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina; <sup>2</sup>Department of Anatomy and Cellular Biology, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA

**Objetivo:** examinar si la exposición *in utero* a BPA afecta el desarrollo de la glándula mamaria y aumenta la susceptibilidad al carcinógeno NMU (N-nitroso-N metilurea).

**Métodos:** Ratas Wistar gestantes fueron expuestas a BPA (25ug/kg de peso por día) o placebo (DMSO), desde a DG8(inicio de la organogénesis) hasta el DG23.

El primer experimento fue diseñado para estudiar el efecto del BPA en el desarrollo de la glándula mamaria de la rata.

Fueron destetados y luego sacrificados en DPN30 (prepubertad), DPN50 (después de la pubertad) y DPN110 y DPN 180.

El segundo experimento fue diseñado para evaluar si la exposición prenatal al BPA potencia la capacidad de respuesta de la glándula mamaria a las lesiones preneoplásicas.

- Una vez establecida la dosis subcarcinogénica de NMU (25mg/kg), las ratas hembras hijas recibieron :

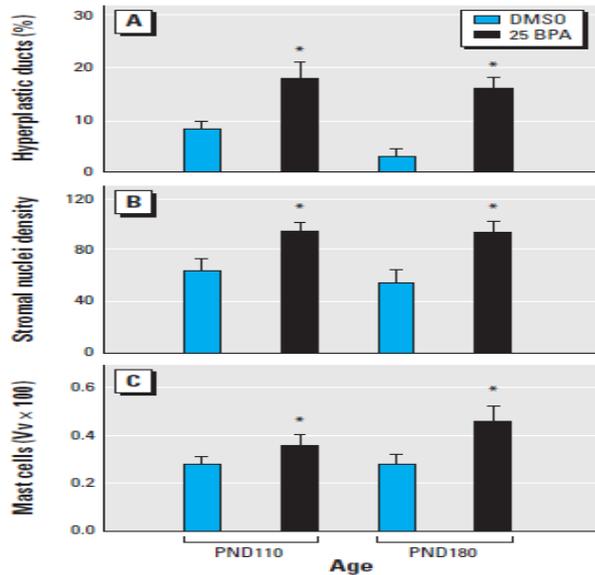


Las ratas se palparon y pesaron dos veces por semana para detectar tumores mamarios una semana luego del NMU y se sacrificaron algunas en PDN110 de GT y GC.

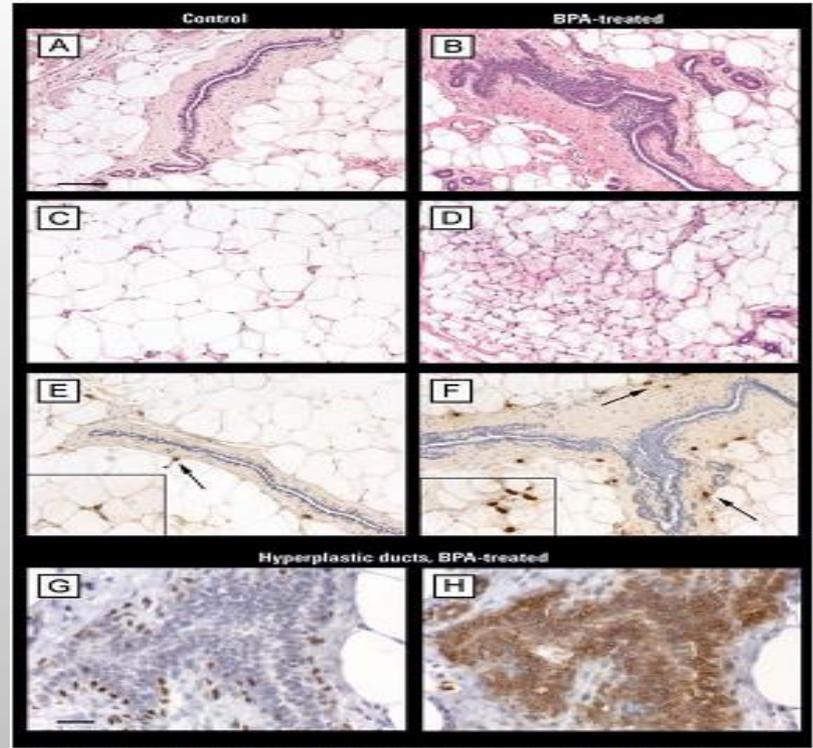
**Para evaluar el potencial carcinogénico del NMU se sacrifico GT en DPN180**

Dos horas antes del sacrificio se les inyectó bromodeoxiuridina (BrdU:6mg/100mg) para determinar el índice proliferativo del epitelio y estroma mamario: inmunohistoquímica

# RESULTADOS



**Figure 3.** Quantitative evaluation of the histomorphologic changes in the mammary gland of female offspring treated *in utero* with BPA shown as the percentage of hyperplastic ducts (A), stromal nuclei density (B), and volume density (Vv) of mast cells (C). Bars represent mean  $\pm$  SE (at least six animals per group). \*Statistically significant difference between BPA-treated animals and controls ( $p < 0.05$ ; Mann-Whitney  $U$  test).



**Figure 4.** Representative photomicrographs of mammary glands from adult females (PND110) exposed *in utero* to vehicle (control) (A, C, E) or 25 BPA (B, D, F, G, H). Tissue sections were either stained with H&E (A–D) or immunostained to identify mast cells (E–F), myoepithelial cells (G), or epithelial phenotype (H). Differences between normal ducts in control (A) and hyperplastic ducts (B) in BPA-treated animals are shown. The adipose tissue of the control mammary gland (C) consists of mainly fat cells, with few fibroblasts or blood vessels. Treatment with 25 BPA (D) promoted a significant increase in nuclear density in the stromal compartment. After BPA treatment, we found an increase in the volume density of mast cells (arrows) surrounding the hyperplastic duct (F) compared with few mast cells observed near the normal duct (E). The increase in (E) and (F) show mast cells at high magnification. (D) and (H) show a high or magnification of a hyperplastic duct from a BPA-treated mammary gland; the epithelial phenotype of the cells layers within the hyperplastic ducts was confirmed by the positive CK8 immunostaining (H), whereas myoepithelial cells were labeled with p63 (G). Bars = 75  $\mu$ m.

DMSO + 25NMU: no aumento el N\* de ductos

GC pos: 7/10 adenocarcinoma invasivo

Las crías expuestas a BPA *in utero* tuvieron Pub Ad (PND30) y alteraciones en el estroma y parénquima mamario en PND50  
 PND 110 y 180 se observa hiperplasia de los ductos y aumento de la densidad de los núcleos.  
 2/15 tumores mamarios malignos otras neoplasias encapsuladas

Aumento de la densidad nuclear del estroma  
 Aumento N\* de mastocitos y cambios en la matriz celular  
 Aumento de ductos hiperplásicos

# CONCLUSIONES

- La exposición prenatal a bajas dosis de BPA puede aumentar el desarrollo de tumores en ratas
- 1- estimula la formación de lesiones preneoplásicas.
- 2- aumenta la susceptibilidad al NMU

Research article

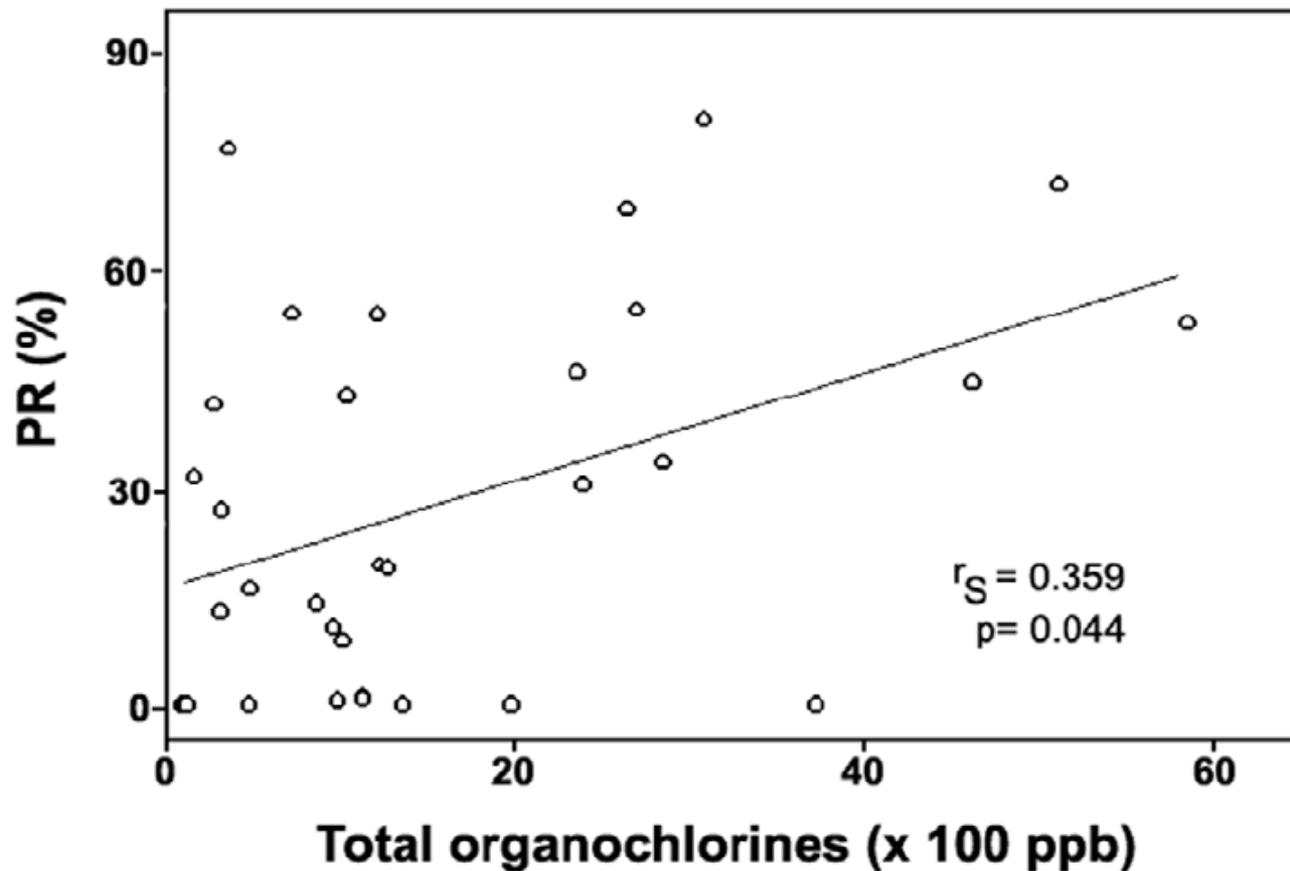
Open Access

## **Estrogenic microenvironment generated by organochlorine residues in adipose mammary tissue modulates biomarker expression in ER $\alpha$ -positive breast carcinomas**

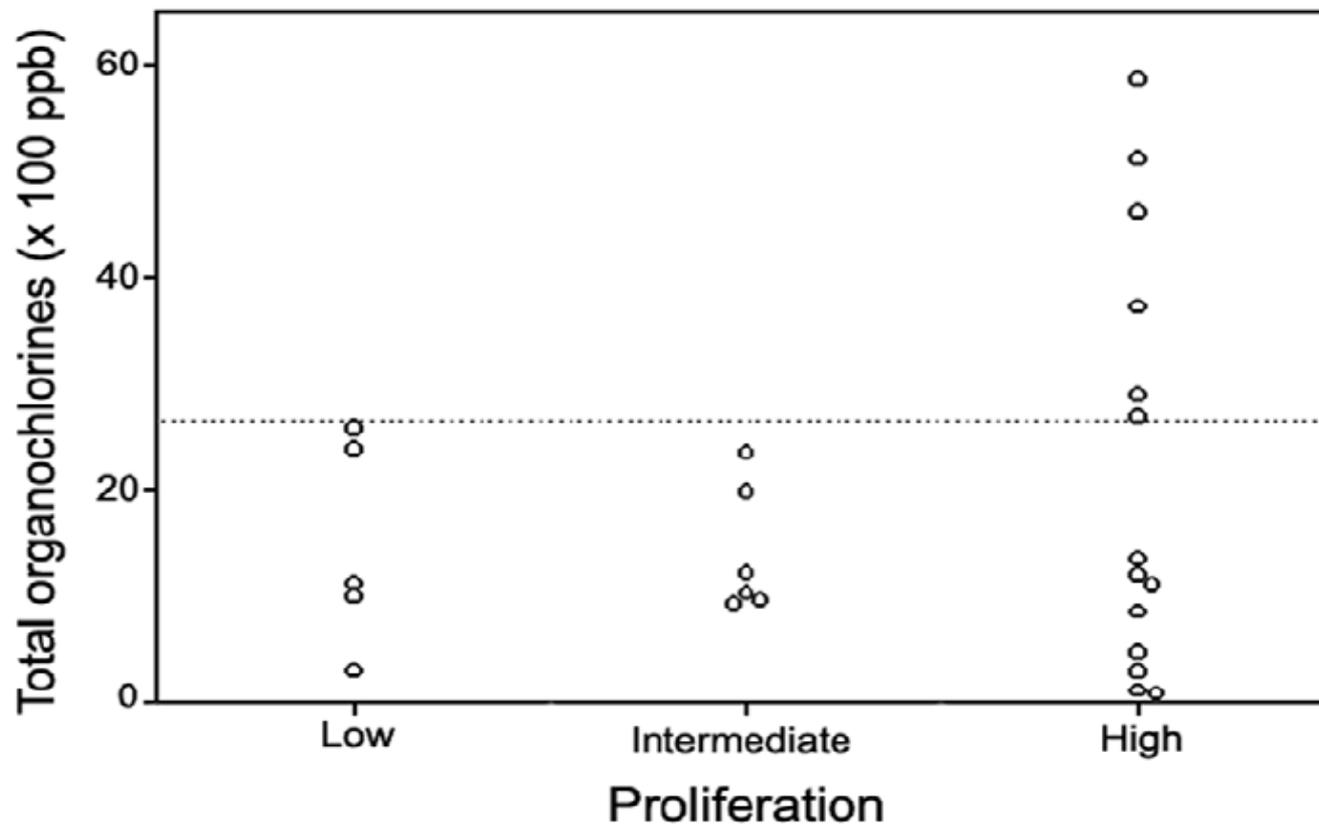
Mónica Muñoz-de-Toro<sup>1</sup>, Milena Durando<sup>1</sup>, Pablo M Beldoménico<sup>1,2</sup>, Horacio R Beldoménico<sup>3</sup>, Laura Kass<sup>1</sup>, Silvia R García<sup>3</sup> and Enrique H Luque<sup>1</sup>

Estudiaron 55 pacientes operadas por Ca de mama, dosaron los residuos organo clorinados por cromatografía gaseosa, midieron receptores a estrógenos-progesterona y actividad proliferativa (Ki-67) en los tumores.

Los residuos OC en el tejido adiposo adyacente parecen influenciar en el comportamiento biológico del tumor a través de la activación del receptor E $\alpha$  y la proliferación dependiente de este receptor.



Organochlorine levels modulate progesterone receptor expression in estrogen receptor- $\alpha$  positive breast carcinomas. The percentage of PR expression in ER $\alpha$ -positive breast carcinoma was positively correlated with organochlorine levels in the adjacent adipose tissue (Spearman's Rho test,  $P = 0.044$ ).



**High organochlorine levels promote high proliferation in estrogen receptor- $\alpha$  positive breast carcinomas of postmenopausal.** All ER $\alpha$ -positive breast carcinomas from postmenopausal women had high cellular proliferation when levels of organochlorine residues were 2600 ppb or higher (above the dashed line) (Fisher's exact test,  $P = 0.017$  – statistical analysis of tumors with low and intermediate proliferation grouped).

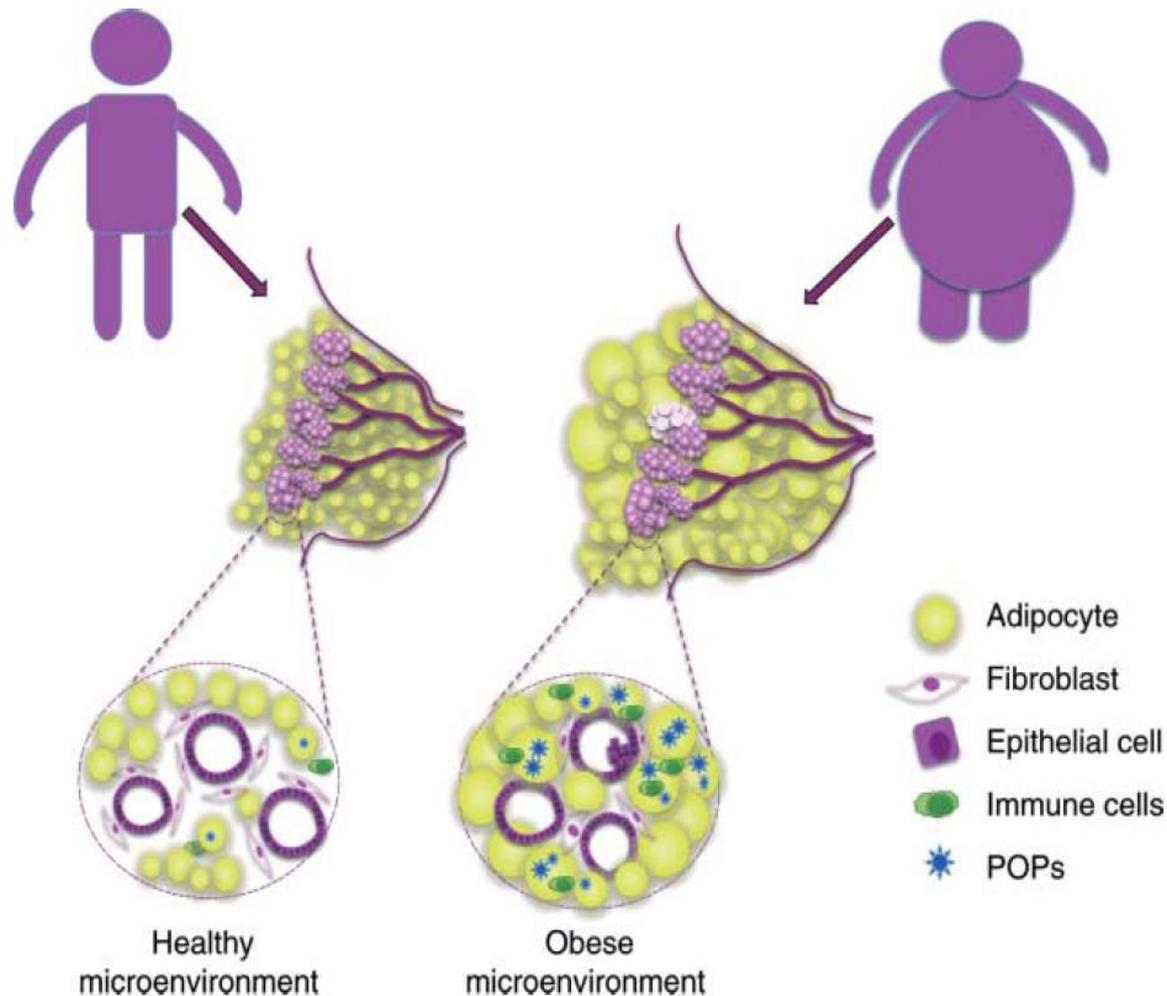
# Breast cancer risk in relation to occupations with exposure to carcinogens and endocrine disruptors: a Canadian case-control study

**Table 9 Breast cancer odds ratios (matched analysis) and menopausal status with BMI and selected risk factors and major sectors, by conditional logistic regression**

Model/ Parameter	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
	Wald P	Wald P	Wald P	Wald P
	Premenopausal (373 cases)		Postmenopausal (633 cases)	
		BMI		BMI
Body Mass Index	-	0.78 ( 0.61-0.99) 0.048	-	1.37 (1.12-1.68) 0.0023
Smoking, pk-yrs	1.04 (1.00-1.08) 0.030	1.04 (1.00-1.08) 0.028	1.01 (0.99-1.03)	1.01 (0.99-1.03)
Employ. duration	0.98 (0.91-1.06)	0.99 (0.91-1.07)	0.94 (0.90-0.98) 0.0050	0.94 (0.90-0.98) 0.0046
Farming	1.64 (0.78-3.46)	1.62 (0.76-3.44)	1.34 (0.97-1.85) 0.079	1.35 (0.97-1.87) 0.073
Metalworking	1.72 (0.57-5.22)	1.57 (0.51-4.82)	1.84 (0.97-3.49) 0.061	1.83 (0.96-3.46) 0.065
Bars, gambling	2.32 (0.40-13.5)	2.55 (0.44-14.7)	2.05 (0.74-5.66)	2.15 (0.76-6.06)
Auto plastics	5.10 (1.68-15.5) 0.004	4.76 (1.58-14.4) 0.006	2.29 (1.12-4.67) 0.023	2.25 (1.09-4.66) 0.028
Canning	5.20 (0.95-28.4) 0.056	5.70 (1.03-31.5) 0.046	1.62 (0.63-4.17)	1.47 (0.55-3.97)

# **Persistent organic pollutants and obesity: are they potential mechanisms for breast cancer promotion?**

Dietary ingestion of persistent organic pollutants (POPs) is correlated with the development of obesity. Obesity alters metabolism, induces an inflammatory tissue microenvironment, and is also linked to diabetes and breast cancer risk/promotion of the disease. However, no direct evidence exists with regard to the correlation among all three of these factors (POPs, obesity, and breast cancer). Herein, we present results from current correlative studies indicating a causal link between POP exposure through diet and their bioaccumulation in adipose tissue that promotes the development of obesity and ultimately influences breast cancer development



**Figure 1**

Potential mechanisms for the involvement of POPs in the promotion of breast cancer. Obesity-associated endocrine and metabolic mediators are suspected to play a role in oncogenesis by modifying both systemic nutrient metabolism and the nutrients available locally in the supportive stromal tissue. Excessive amounts of adipose tissue in obese women also serve as

storage depots for POPs obtained from dietary sources. The accumulated POPs stimulate additional adipocyte proliferation and recruitment of immune cells, leading to an inflammatory microenvironment. Collectively, these factors may promote breast cancer development and/or direct cancer cell phenotypes.

# Endocrine-Disrupting Chemicals: Associated Disorders and Mechanisms of Action

Ca Mama

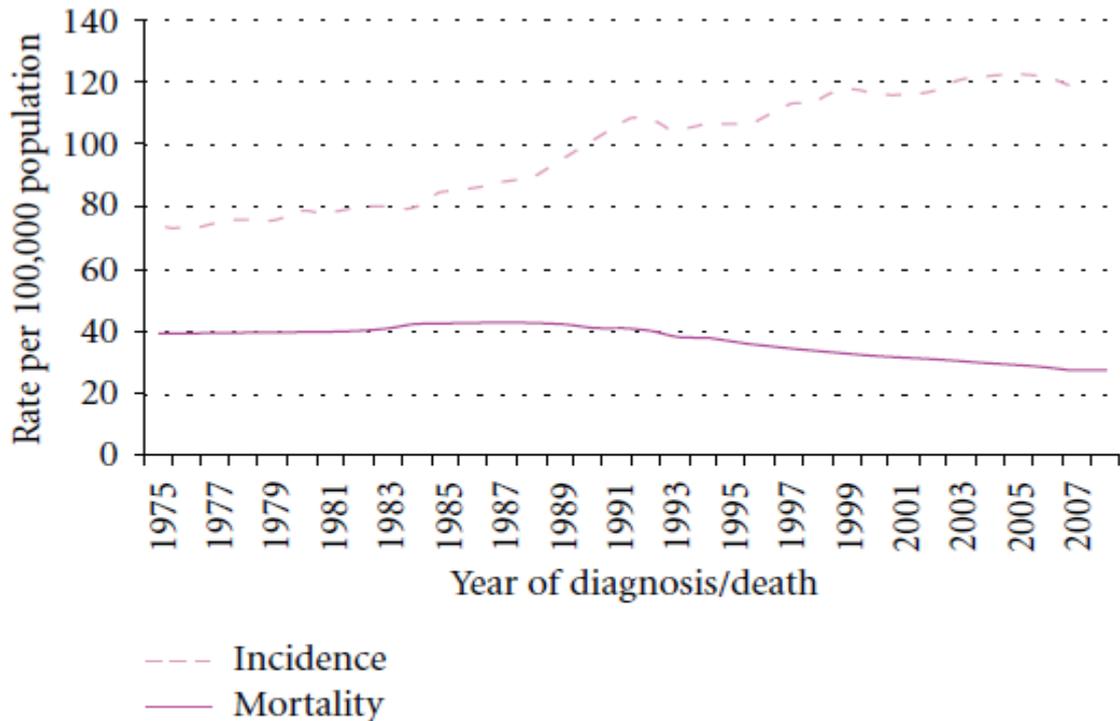


FIGURE 2: Age standardized (European) incidence and mortality rates for breast cancer in females in Great Britain 1975–2008. Figure taken from the web-site of the UK Cancer Research organisation, accessed on 18/2/2011 [10].

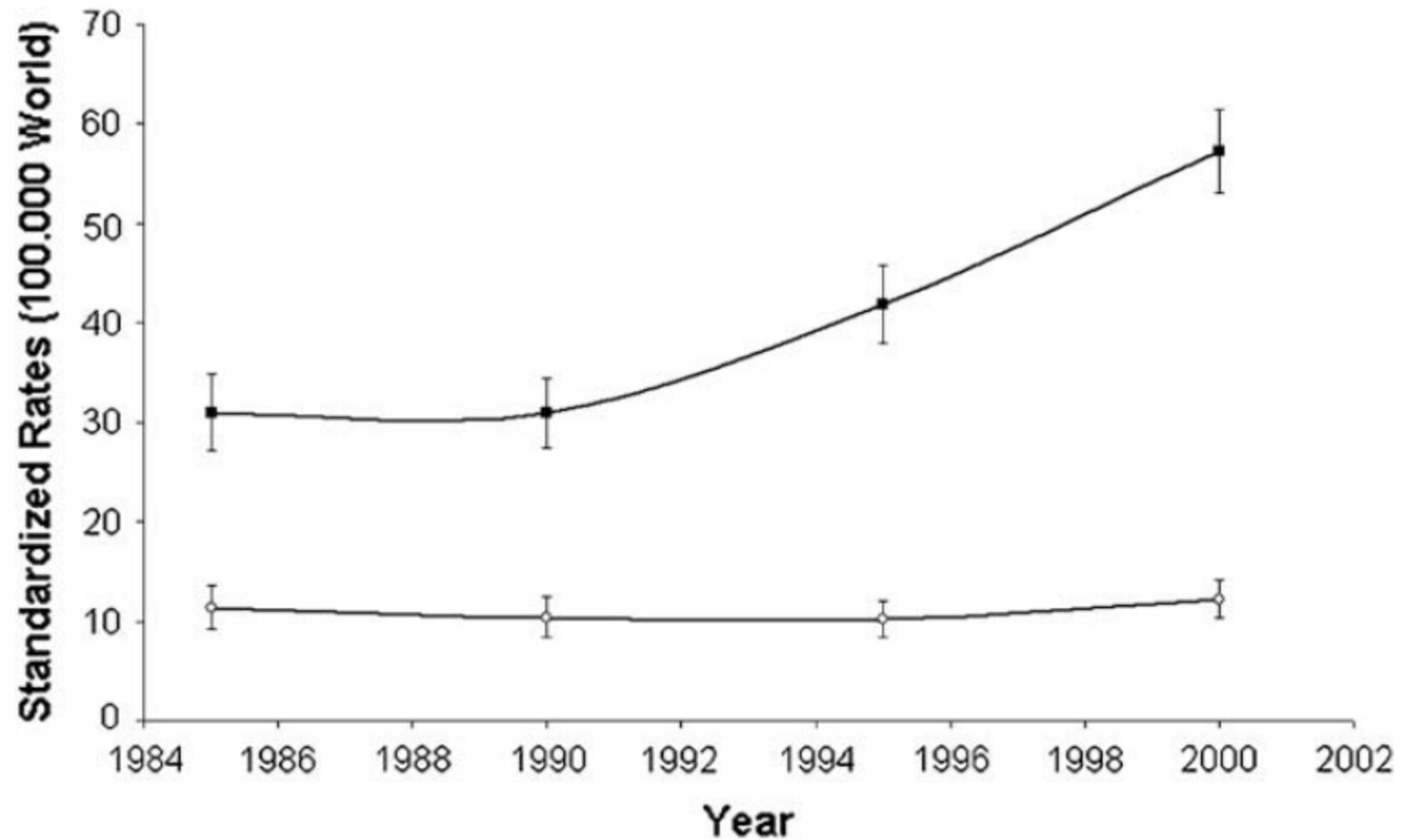


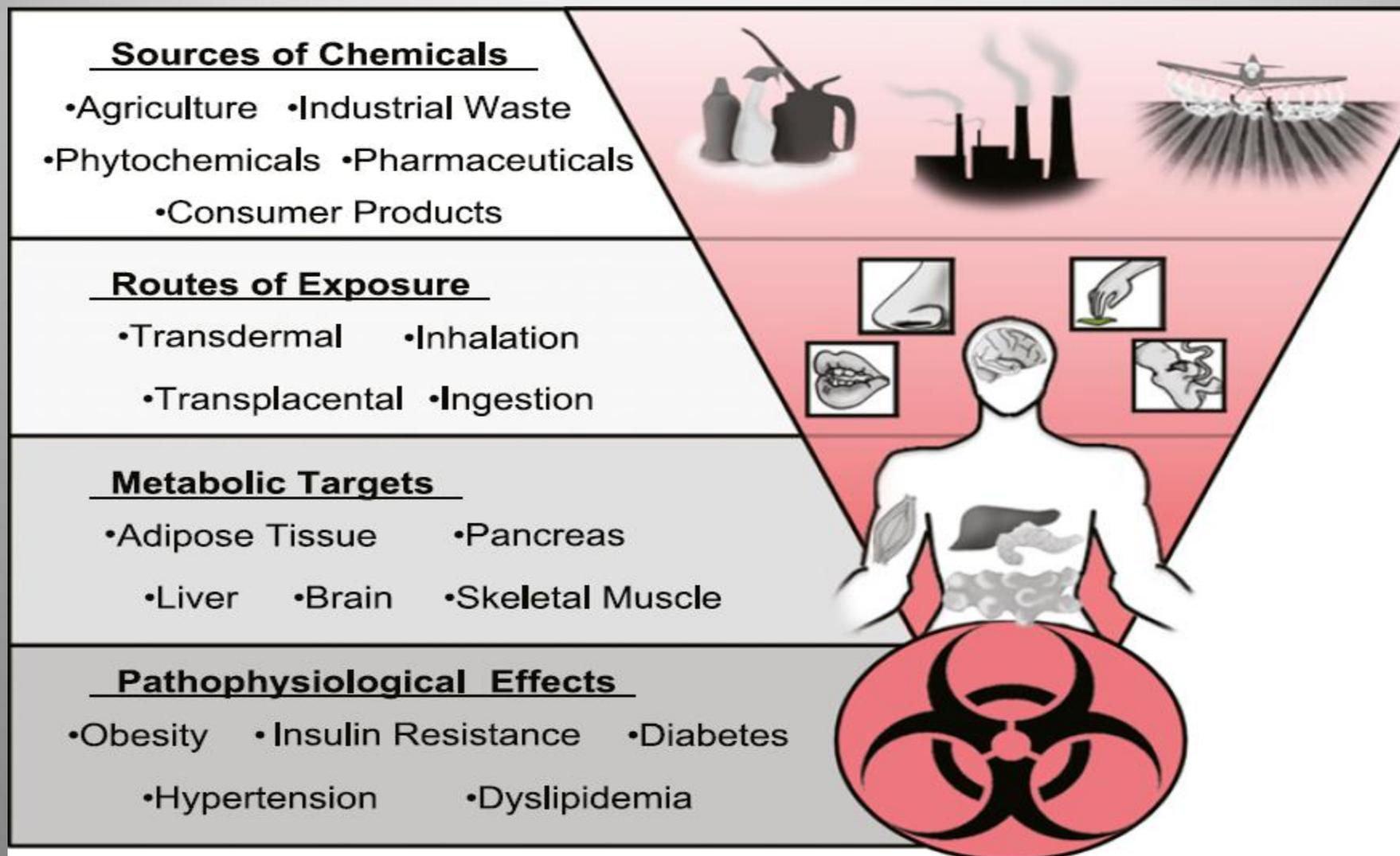
Fig. 2. Incidence and mortality for breast cancer in Martinique. Evolution of the incidence ■ in comparison with the mortality ○ for breast cancer.

Diabetes  
Obesidad



*Chemicals referred to as “obesogens” are thought to enhance weight gain by altering or reprogramming key parts of the endocrine system governing metabolism, energy balance, and appetite, resulting in obesity and its related adverse health outcomes.*

# The Paradox of Progress: Environmental Disruption of Metabolism and the Diabetes Epidemic



# Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus

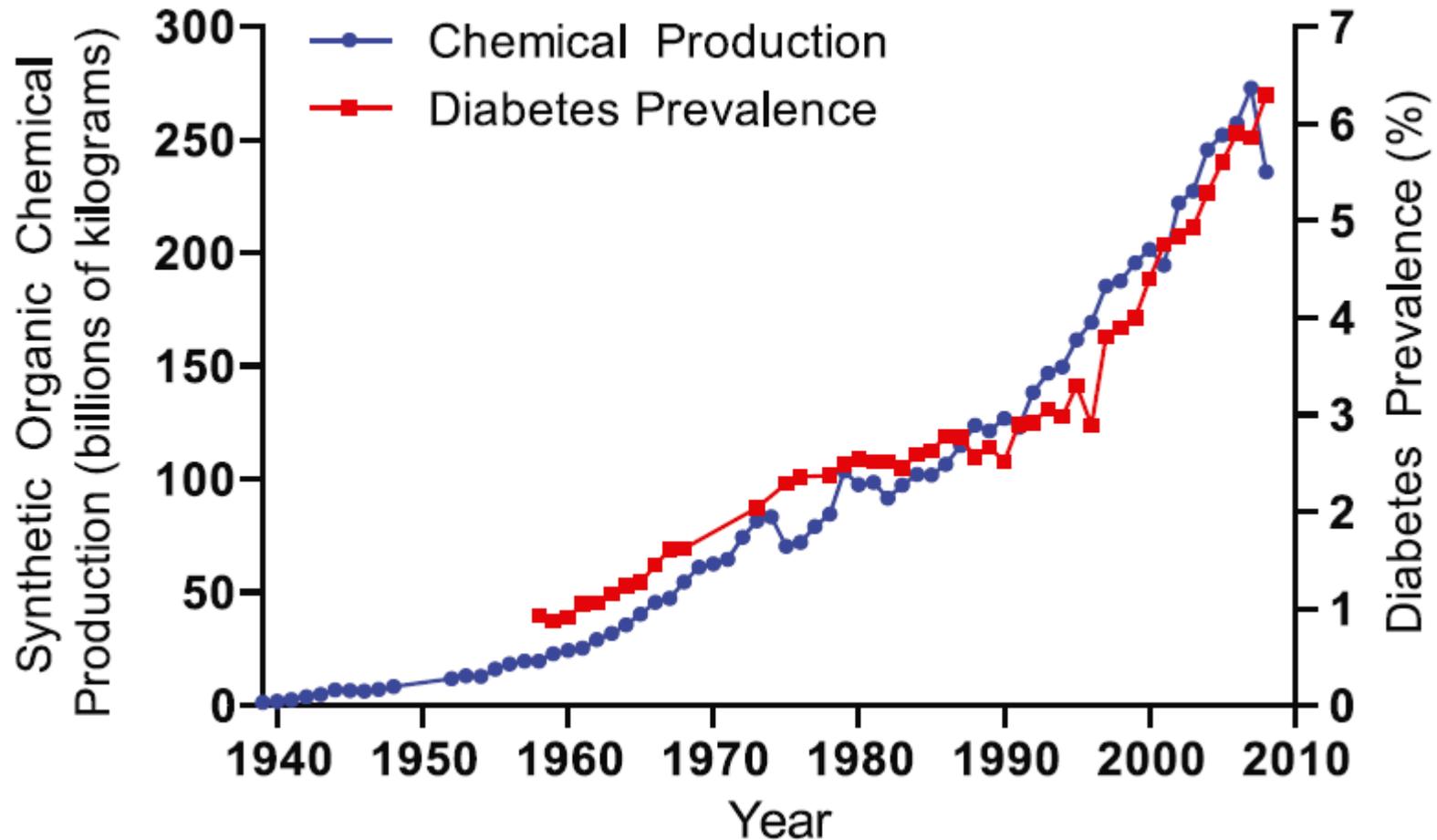
- La etiología de la diabetes 2 se basa en la insulino resistencia asociada a la disfunción de la secreción de insulina por las células  $\beta$  del pancreas.
- La predisposición genética y los disruptores endocrinos se asocian como elementos de riesgo para desarrollarla.

# Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus

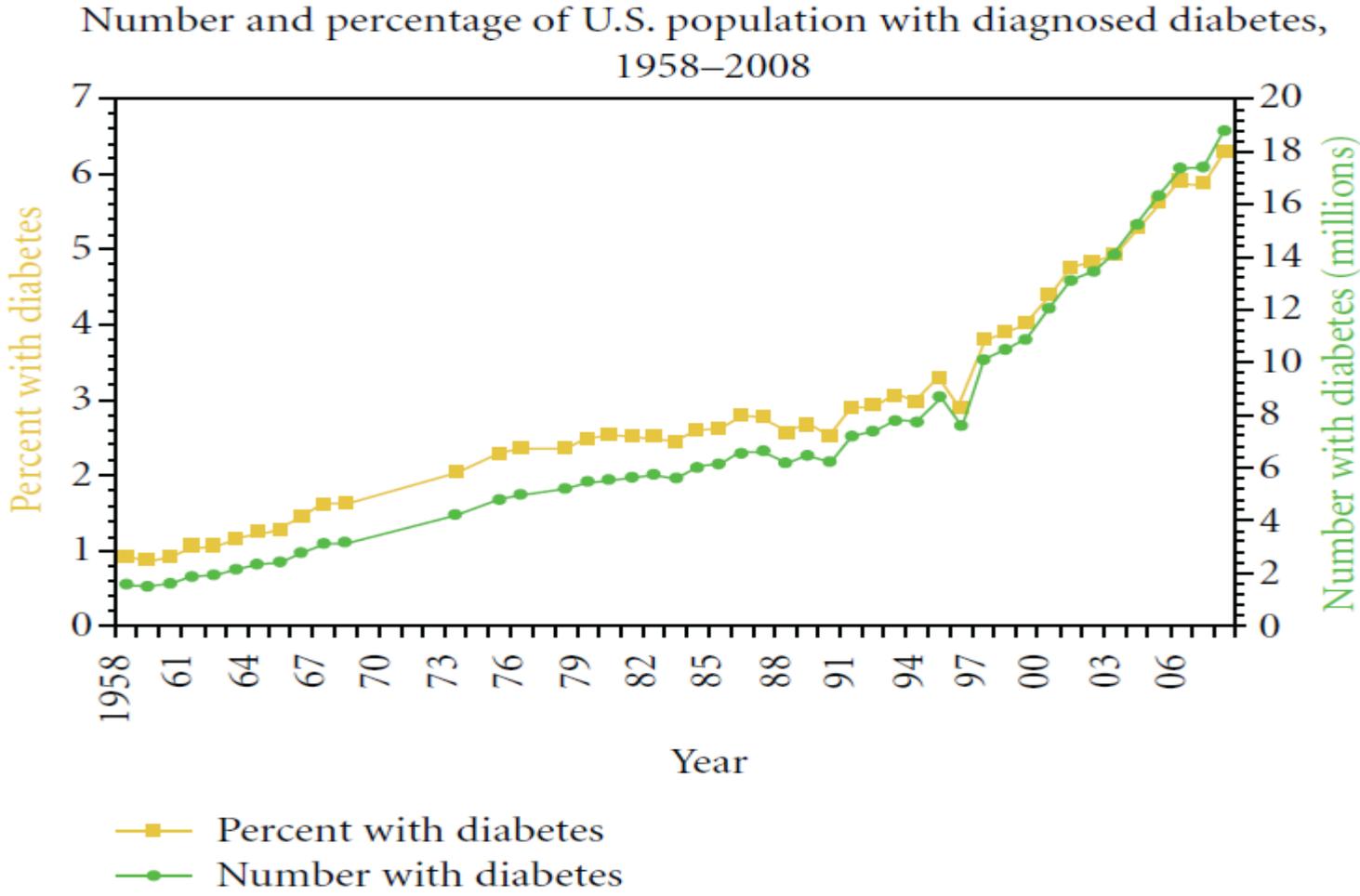
## Datos epidemiológicos

- En el accidente de Seveso en 1976, Italia (dioxinas) el seguimiento mostró aumento de diabetes, especialmente en mujeres.
- En los veteranos de Vietnam expuestos a TCDD reveló una asociación con diabetes<sup>2</sup> e insulino resistencia.
- En 2006, individuos con niveles detectables de contaminantes químicos persistentes, tenían una prevalencia 2 a 5 veces mayor de DM, comparados con los no detectables. (Lee et al)

# The Paradox of Progress: Environmental Disruption of Metabolism and the Diabetes Epidemic



# Endocrine-Disrupting Chemicals: Associated Disorders and Mechanisms of Action



# Endocrine-Disrupting Chemicals: Associated Disorders and Mechanisms of Action

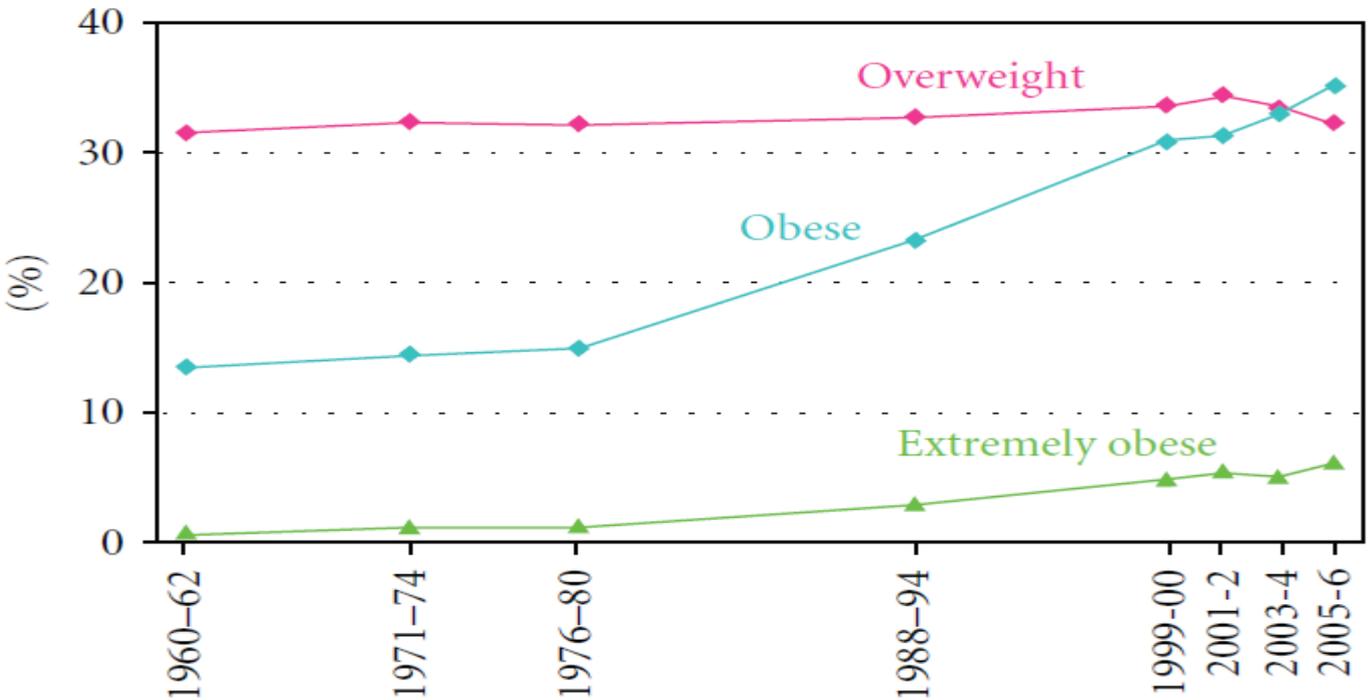


FIGURE 5: trends in overweight, obesity and extreme obesity over the last 50 years in the U.S, according to the CDC. Figure taken from the web-site of the Centers for Disease Control and Prevention, accessed on 18/2/2011 [17].

# Endocrine-Disrupting Chemicals: Associated Disorders and Mechanisms of Action

## SINDROME METABOLICO

TABLE 6: Some cross-sectional epidemiological studies on metabolic syndrome.

Exposure	Study population	Relative risk or odds ratio (95% confidence interval)	Main strengths	Main limitations
Polybromobiphenyl-153	367 Adults participating in NHANES 2003-2004	OR for highest quartile of serum concentration compared to “non detectable”: 3.1 (1.4–6.9) $P_{\text{trend}} < 0.01$	Precise measurement of personal internal exposure. Adequate control of confounding. 237 cases	Only 18 cases in referent category
PBDE-153		OR for second quartile <sup>a</sup> of serum concentration compared to “non detectable”: 2.5 (1.1–5.6). $P_{\text{trend}} = 0.02^a$		4 other PBDEs did not show a significant association
Cumulative measure <sup>b</sup> of PCDDs	721 Nondiabetic participants in the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002 aged $\geq 20$ years	OR for highest quartile of serum concentration compared to lowest quartile: 1.3 (0.7–2.5) $P_{\text{trend}} = 0.35$	Precise measurement of personal internal exposure. Adequate control of confounding <sup>c</sup> . 175 cases	Positive pairwise correlations between the different classes of pops
Cumulative measure <sup>b</sup> of PCDFs		OR for highest quartile of serum concentration compared to lowest quartile: 1.6 (0.9–2.8). $P_{\text{trend}} = 0.11$		
Cumulative measure <sup>b</sup> of Dioxin-like PCBs		OR for highest quartile of serum concentration compared to lowest quartile: 2.1 (1.0–4.3). $P_{\text{trend}} = 0.01$		
Cumulative measure <sup>b</sup> of non-dioxin-like PCBs		OR for third quartile <sup>a</sup> of serum concentration compared to lowest quartile: 1.8 (1.0–3.4) $P_{\text{trend}} < 0.01^a$		
Cumulative measure <sup>b</sup> of organochlorine pesticides		OR for highest quartile of serum concentration compared to lowest quartile: 5.3 (2.5–11.3). $P_{\text{trend}} < 0.01$		

# Endocrine-Disrupting Chemicals: Associated Disorders and Mechanisms of Action

## DIABETES

Exposure	Study population	Relative risk or odds ratio (95% confidence interval) <sup>a</sup>	Main strengths	Main limitations	
Polychlorinated biphenyl 153	2,016 adult participants in the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002	OR for highest decile of serum concentration compared to not detectable: 6.8 (3.0–15.5) $P_{\text{trend}} < 0.001$	Precise measurement of personal internal exposure. Adequate control of confounding	No differentiation between type I and type II. Few cases in referent exposure category	
1,2,3,4,6,7,8-heptachlorodibenzo-p-dioxin		OR for highest decile of serum concentration compared to not detectable: 2.7 (1.3–5.5) $P_{\text{trend}} = 0.007$			
1,2,3,4,6,7,8,9-octachlorodibenzo-p-dioxin		OR for highest decile of serum concentration compared to not detectable: 2.1 (0.9–5.2) $P_{\text{trend}} = 0.094$			
Oxychlorodane		OR for highest decile of serum concentration compared to not detectable: 6.5 (2.0–21.4) $P_{\text{trend}} < 0.001$			
DDE		OR for highest decile of serum concentration compared to lowest quartile: 4.3 (1.8–10.2) $P_{\text{trend}} = 0.001$			No differentiation between type I and type II
Trans-nonachlor		OR for highest decile of serum concentration compared to not detectable: 11.8 (4.4–31.3) $P_{\text{trend}} < 0.001$			
Cumulative measure <sup>b</sup> of six organochlorines		OR for highest decile of serum concentration compared to lowest quartile: 37.7 (7.8–182) $P_{\text{trend}} < 0.001$		No differentiation between type I and type II	
Cumulative measure <sup>b</sup> of six organochlorines		OR for highest decile of serum concentration compared to second quartile: 2.7 (1.5–4.8) $P_{\text{trend}} < 0.001$			

# Aging Society and Environmental Health Challenges

- La población mundial está envejeciendo.
- Las Naciones Unidas informó que entre el 2000 y el 2050 , la cifra de personas >60 años llegará a 2 billones.
- En el congreso Mundial de Gerontología del 2012, Margaret Chan expresó que en los próximos 5 años , las adultos de 65 años o más, superará al n° de niños menores de 5 años.

# Aging Society and Environmental Health Challenges

Con el avance de la edad las enfermedades relacionadas a ella como el cáncer, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares crecen dramáticamente y es importante corregir los factores de riesgo que facilitan su aparición. Entre ellos y modificables son los que provienen del medio ambiente (cambios climáticos, contaminantes químicos, etc)

# Aging Society and Environmental Health Challenges

- Irónicamente los contaminantes ambientales que provienen de fuentes creadas para mejorar las condiciones de vida, enferman a la gente.
- La gente mayor es más sensible por el deterioro que sufren sus parámetros fisiológicos, bioquímicos, inmunológicos y metabólicos para defenderse del efecto de estos químicos.

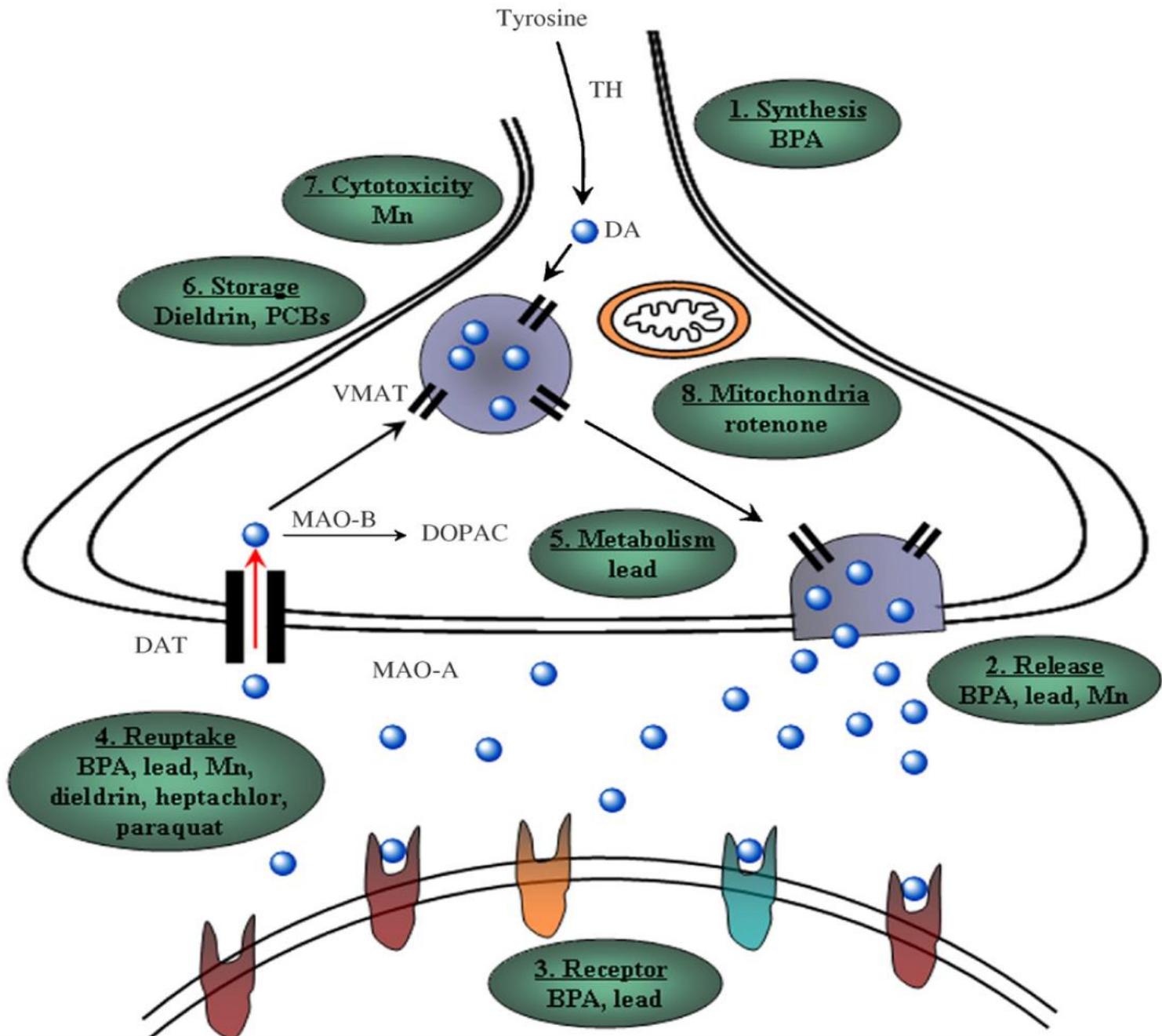
Impacto de los disruptores  
endocrinos en el envejecimiento.

Sistema Nervioso Central

# The effects of environmental neurotoxicants on the dopaminergic system: A possible role in drug addiction

Dopamina es un neurotransmisor asociado a:

- Capacidad cognitiva
- Actividad motora
- Motivación y recompensa
- Humor
- Aprendizaje



# The effects of environmental neurotoxicants on the dopaminergic system: A possible role in drug addiction

La manifestación más frecuente del deterioro dopaminérgico durante el proceso del envejecimiento es la **Enfermedad de Parkinson**

Se observó relación con:

**Pesticidas:** órgano clorinados ( DDT-Lindane-Dieldrin-Heptaclor)

**Disruptores endocrinos:** ( bisfenilos clorinados PCBs-Bisfenol A )

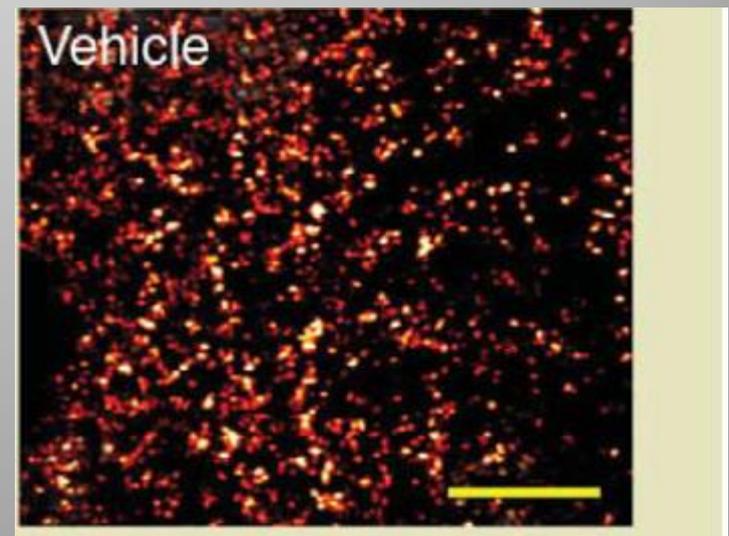
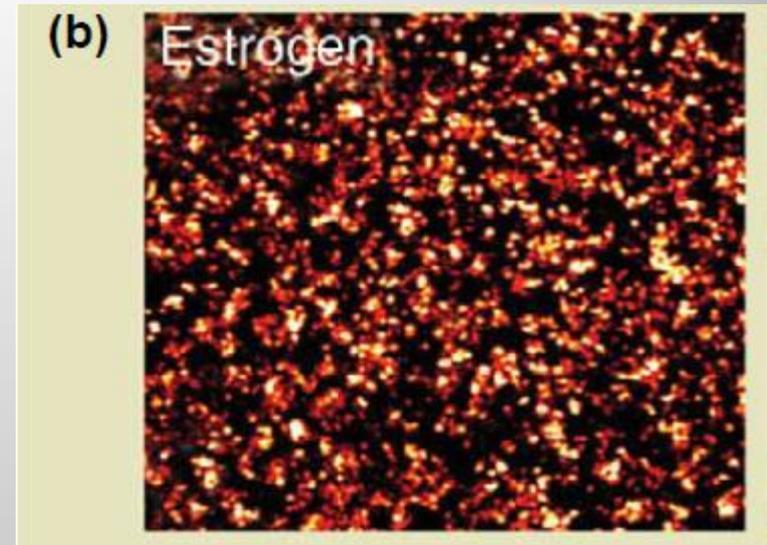
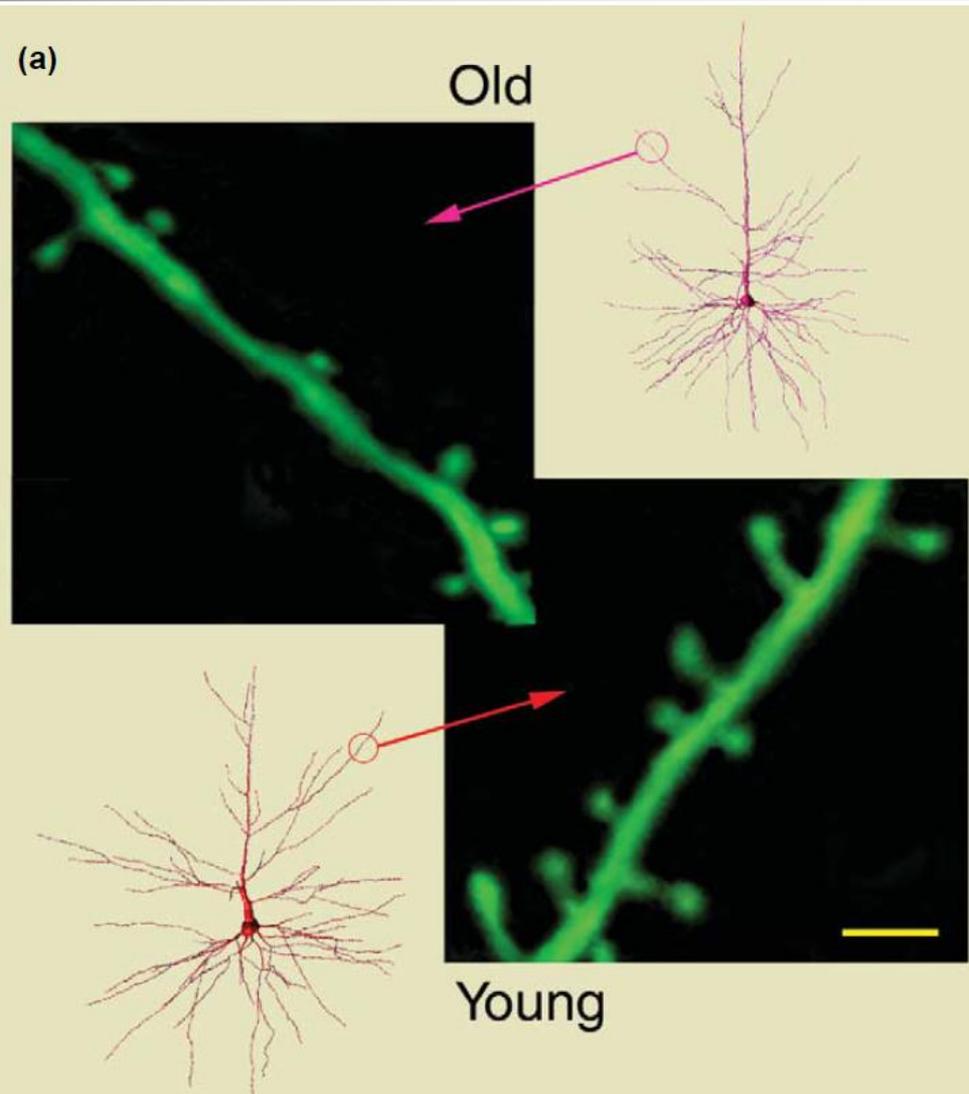
# The aging brain: morphomolecular senescence of cortical circuits

Las neuronas de los circuitos del **hipocampo** y del **neocortex** relacionadas al aprendizaje y la memoria sufren cambios durante el envejecimiento

En la enfermedad de Alzheimer se produce la **muerte** de las neuronas de estos circuitos

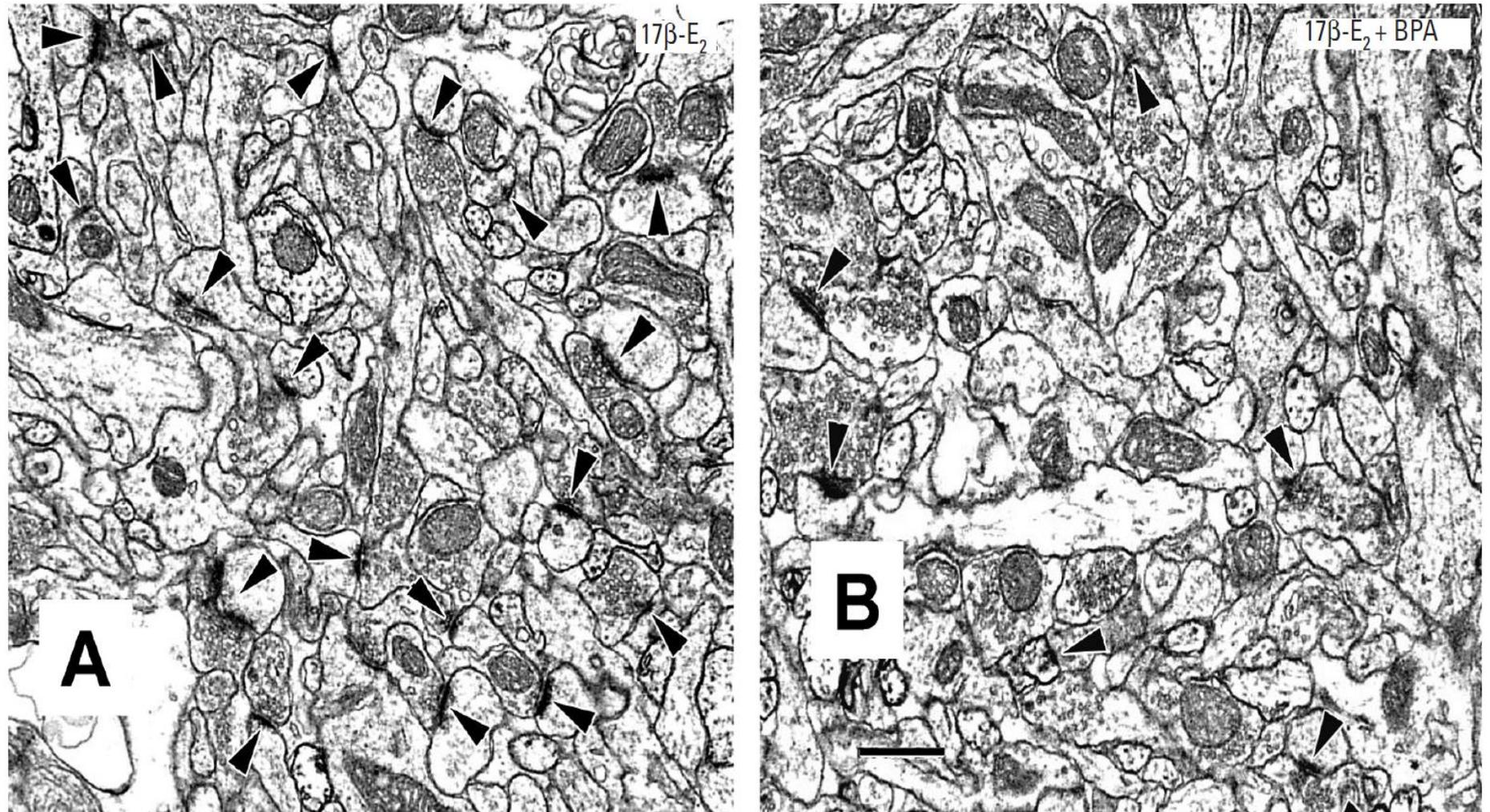
En las dificultades cognitivas asociadas a la edad solo se producen **alteraciones sinápticas** en los circuitos neuronales conservados

# The aging brain: morphomolecular senescence of cortical circuits



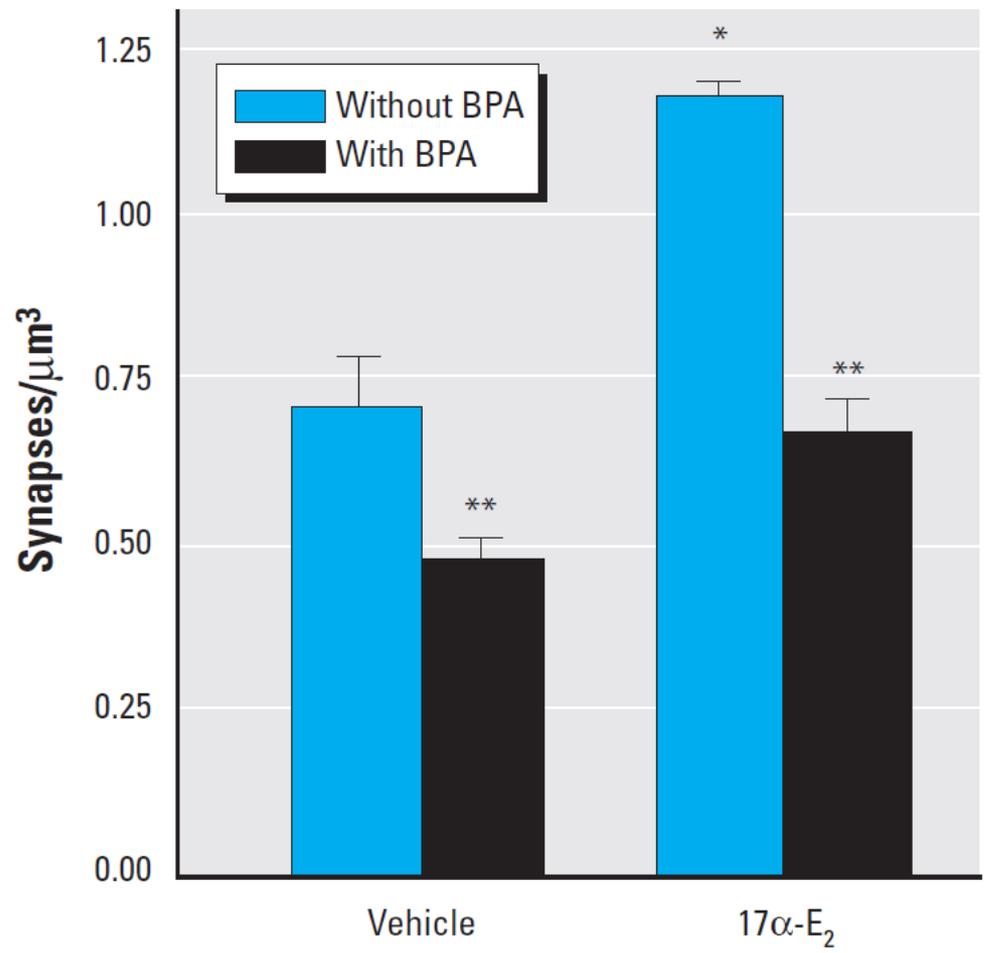
Monos reshus

# The Environmental Estrogen Bisphenol A Inhibits Estradiol-Induced Hippocampal Synaptogenesis



**Figure 2.** High-power electron micrographs taken from the CA1 stratum radiatum of rats treated with either (A) 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  17 $\beta$ -E<sub>2</sub> or (B) 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  17 $\beta$ -E<sub>2</sub> + 400  $\mu\text{g}/\text{kg}$  BPA. Arrows indicate spine synapses. Bar = 500 nm.

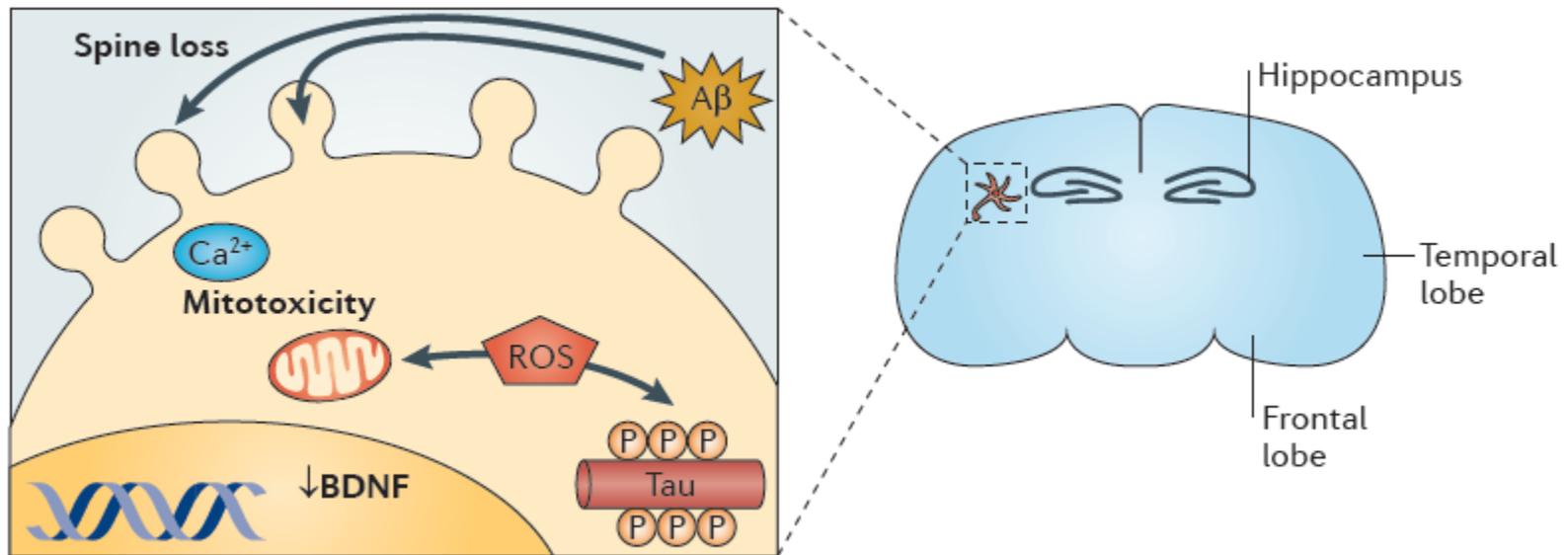
# The Environmental Estrogen Bisphenol A Inhibits Estradiol-Induced Hippocampal Synaptogenesis



**Figure 4.** BPA inhibits the effects of 17 $\alpha$ -E<sub>2</sub> on CA1 PSD. In the absence of BPA, 17 $\alpha$ -E<sub>2</sub> induced an increase in synapse density of 0.463 synapses/ $\mu\text{m}^3$ , a 65% increase above the mean synapse density in vehicle-injected controls. In the presence of BPA, the effect of the estrogen was reduced to an increase of 0.192 synapses/ $\mu\text{m}^3$ , 39% above the level observed in animals treated with BPA alone.

# Recruiting adaptive cellular stress responses for successful brain ageing

## Enfermedad de Alzheimer



BDNF: brain derived neurotrophic factor  
Aβ Amyloid

# Early developmental actions of endocrine disruptors on the hypothalamus, hippocampus and cerebral cortex

Common and distinct features in effects of EDCs on the hypothalamic-pituitary axis and the cortex and hippocampus. IUGR: intrauterine growth retardation; BBB: blood brain barrier; AFP: alpha-foetoprotein

	<b>Neuroendocrine effects Hypothalamic-pituitary axis</b>	<b>Effects on cortex</b>	<b>Effects on hippocampus</b>
<b>Hormones involved</b>	T4, T3, sex steroids, ...		
<b>Critical window of exposure</b>	Prenatal		
<b>Age at clinical effects</b>	Delayed from exposure		
<b>Target cells</b>	GnRH, TRH neurons, Other neurons Astrocytes? Less protected by BBB	Neurons Astrocytes, oligodendrocytes Protected by BBB	
<b>Cellular endpoints</b>	Neurosecretion	Proliferation, migration, differentiation (neurite/dendrite outgrowth), synaptogenesis, cell survival	
<b>Possible EDC mechanisms of action</b>	Genomic/non genomic effects Alteration of synthesis (aromatase), binding (AFP) of sex steroids		
	Alteration of metabolism and transport of sex steroids	T3 responsive genes controlling cell proliferation; Actin (cell migration), Alteration of binding, metabolism and transport of thyroid hormones Neurotoxicity	Genes involved in neurite outgrowth, synaptogenesis and plasticity
<b>Interaction with peripheral effects</b>	Disturbed feedback mechanisms	?	
<b>Possible consequences of EDC exposure</b>	IUGR, early puberty, dysovulation, disturbed sexual behaviour, metabolic syndrome	Impaired cognitive function, alteration of response to oxidative stress, Alzheimer, Parkinson	Impaired cognitive function, altered learning and memory

- .El envejecimiento exitoso se caracteriza por implementar mecanismos alternativos de plasticidad para compensar los cambios en el medioambiente local.
- Se reconocen mecanismos protectores de la actividad física, de los desafíos cognitivos y de la restricción calórica de la dieta

# ENDOCRINE DISRUPTORS AS A THREAT TO NEUROLOGICAL FUNCTION

- Los DE son en general xenoestrógenos que pueden impactar sobre el cerebro en la senescencia.
- Las hormonas sexuales (sexo específicas) son cruciales para la óptima función en esta etapa de la vida, actúan como bisagra en el proceso de la neurogénesis, ejercen protección contra la demencia y sostienen la función cognitiva (funciones ejecutivas-memoria-aprendizaje-atención-etc.).

# ENDOCRINE DISRUPTORS AS A THREAT TO NEUROLOGICAL FUNCTION

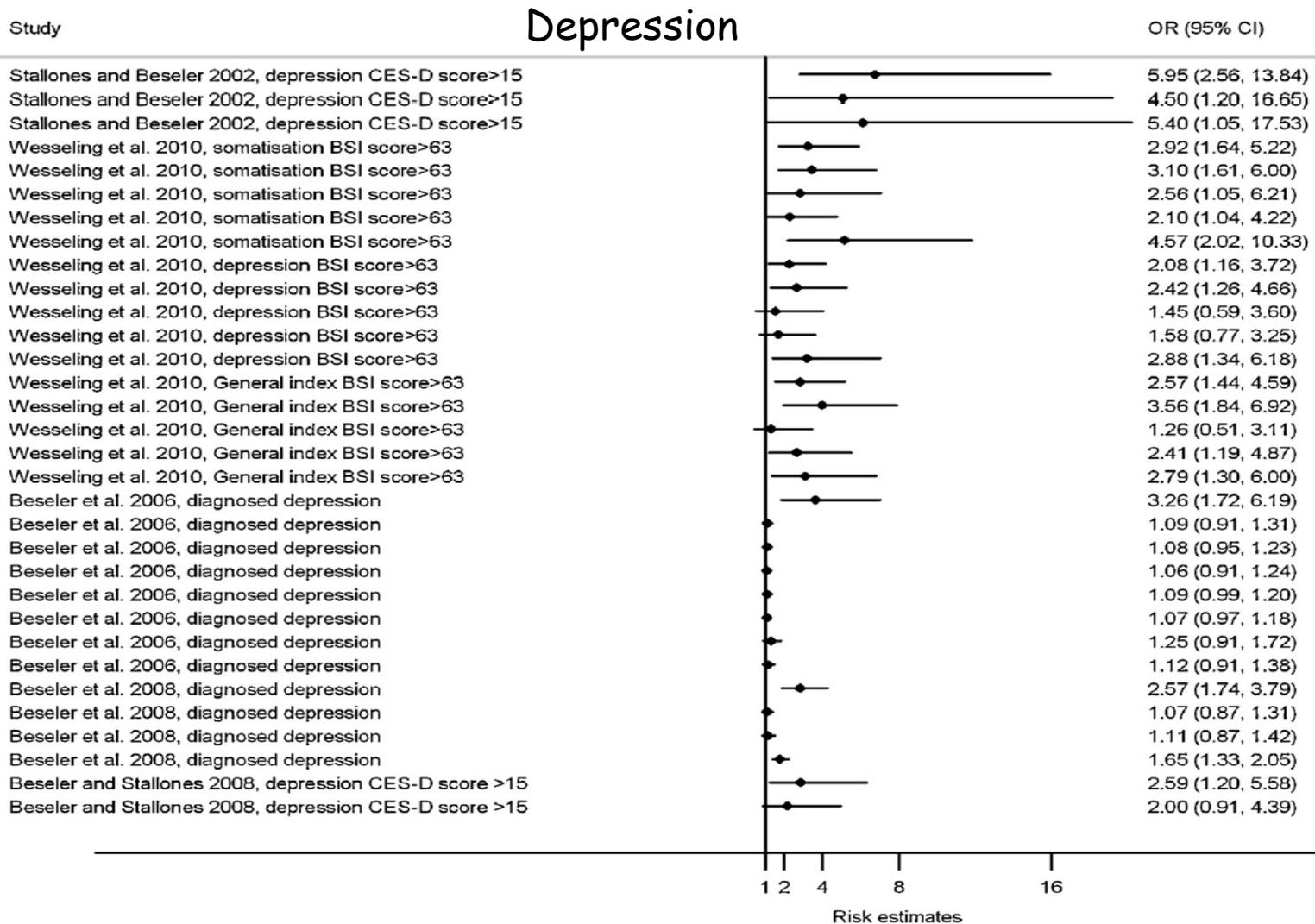
- Si los DE impactan temprano en la vida puede el daño recién manifestarse muchos años más tarde, cuando la capacidad compensatoria del cerebro cae y el daño emerge. **Período silencioso.**
- Si los DE impactan durante el envejecimiento, **amplifican** el déficit hormonal de la edad.
- En ambos casos afectan el área cognitiva y pueden causar enfermedades neurodegenerativas.

# ENDOCRINE DISRUPTORS AS A THREAT TO NEUROLOGICAL FUNCTION

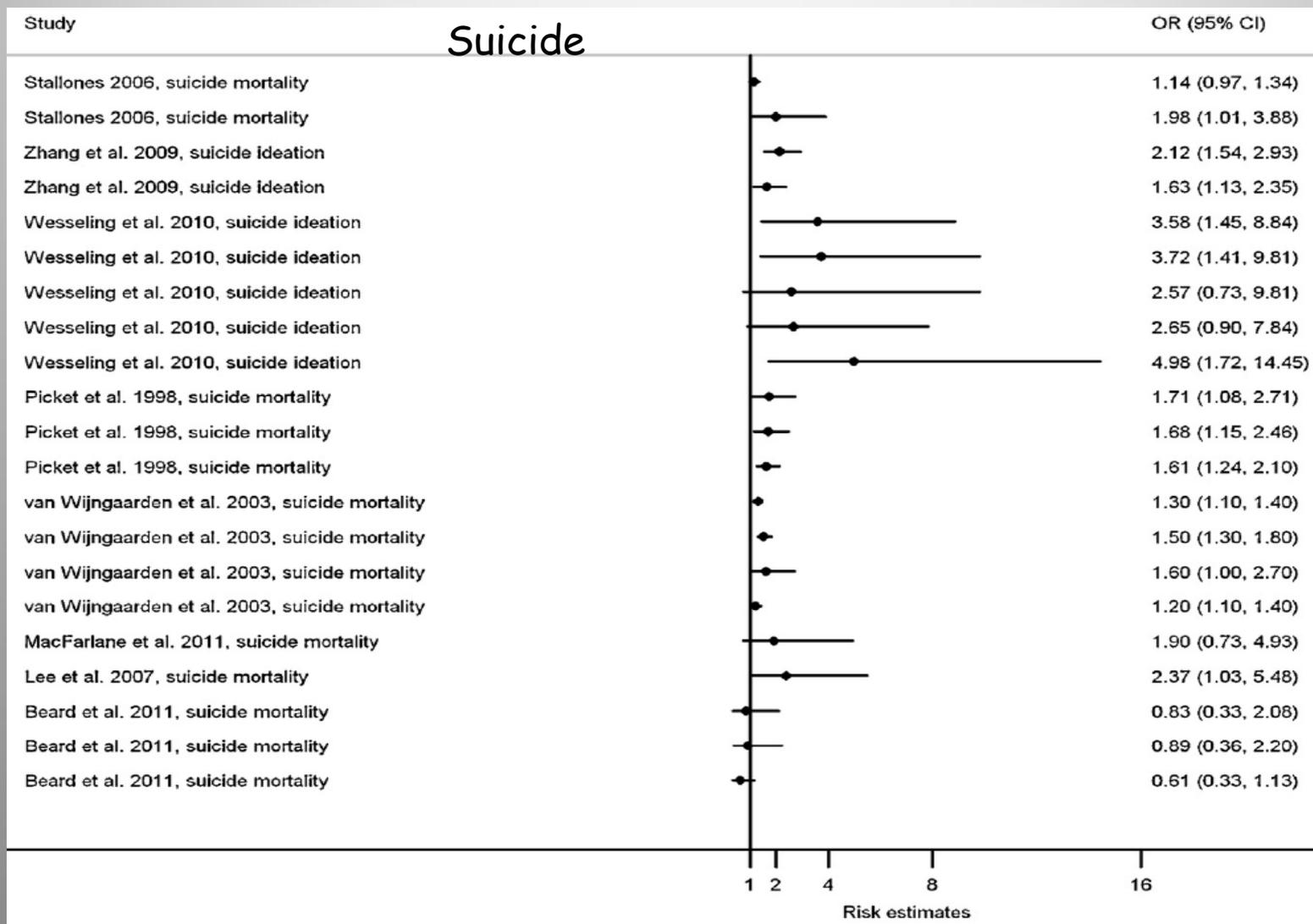
- Entonces, ¿existe una "ventana de oportunidad" para tratar con esteroides sexuales?
- ¿Sigue el cerebro manteniendo su plasticidad durante el envejecimiento?
- ¿Qué consejos dar fuera de la medicación?

Consumir menos comida grasa porque contienen más contaminantes, mantener un peso correcto porque el tejido graso acumula DE como dioxinas - bifenilos policlorinados y porque la obesidad también es un riesgo para el decline cognitivo

# Pesticides, depression and suicide: A systematic review of the epidemiological evidence



# Pesticides, depression and suicide: A systematic review of the epidemiological evidence



# CONCLUSIONES

- Los humanos estamos expuestos a cientos de DEQ
- Muchos de ellos se asocian con alteraciones reproductivas-cancer-enfermedades metabólicas y del sistema nervioso central
- Deberíamos considerar tomar medidas preventivas para evitarlos (no comprar comidas envueltas en plásticos, utilizar productos de cuidado personal libres de ftalatos y parabenos, etc)

# Disruptores endocrinos, ¿suficiente evidencia para actuar?

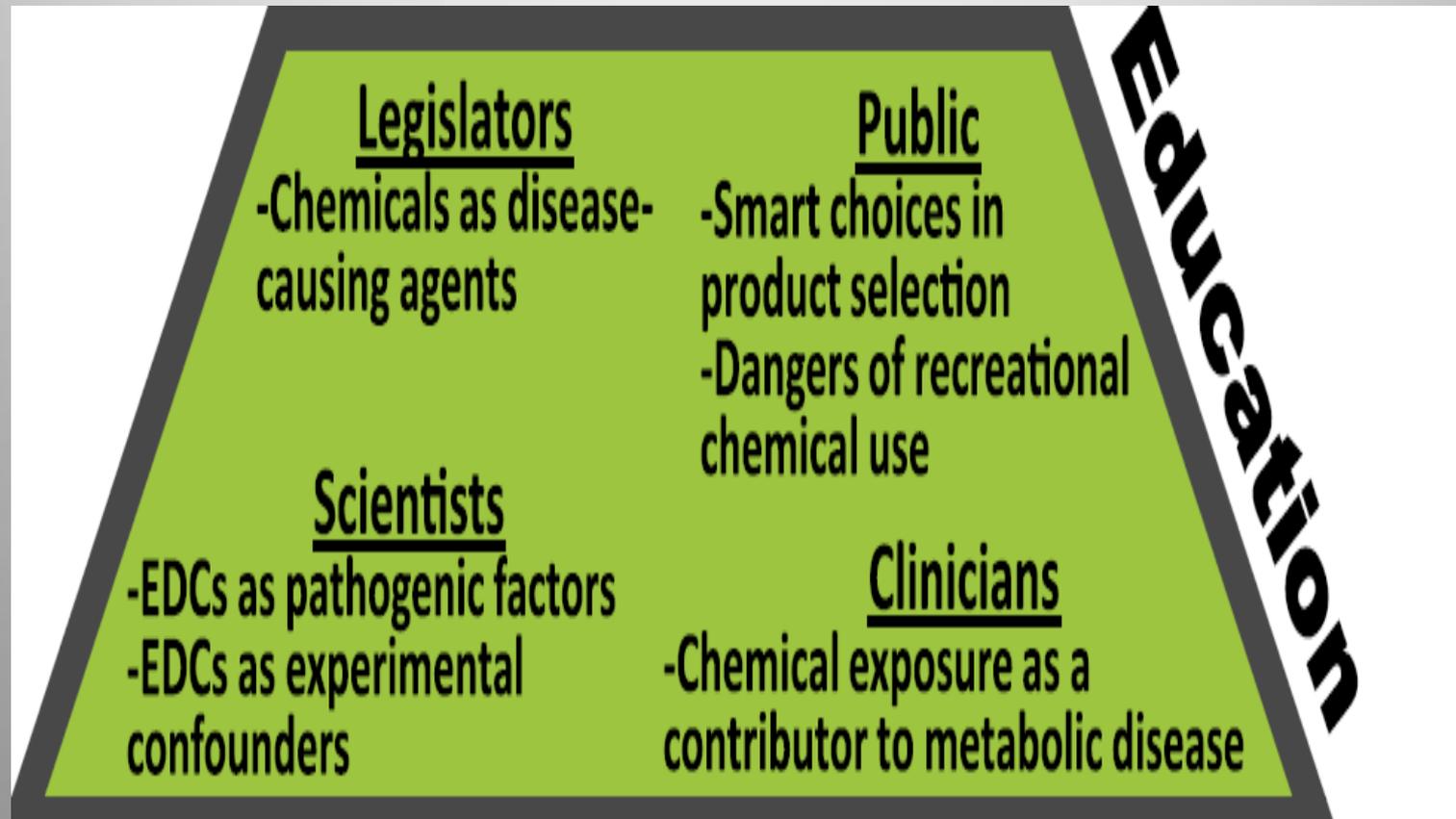
Mariana Fátima Fernández\* y Nicolás Olea

*Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Universidad de Granada, Granada; CIBER de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, España*

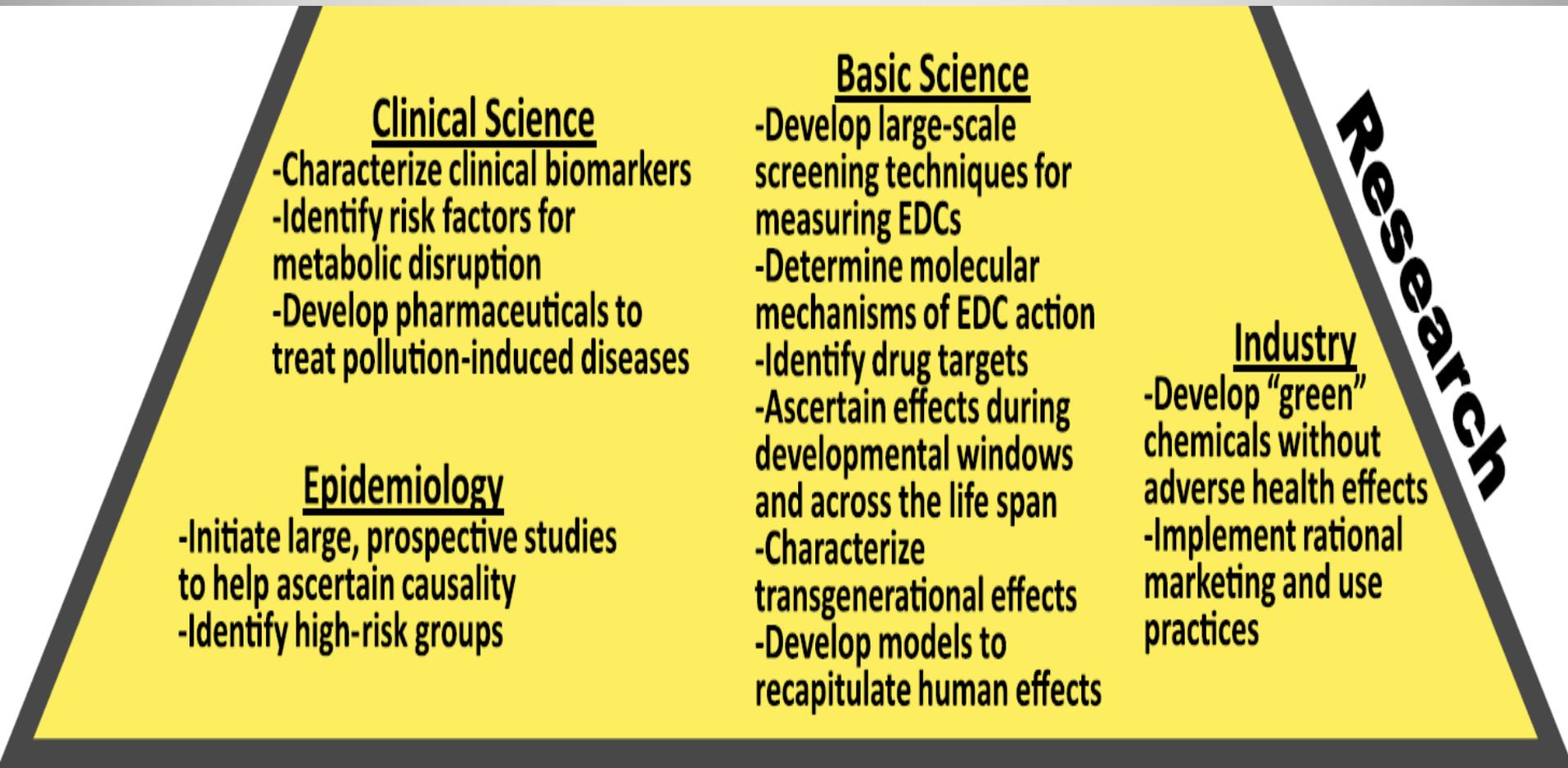
# The Paradox of Progress: Environmental Disruption of Metabolism and the Diabetes Epidemic



# The Paradox of Progress: Environmental Disruption of Metabolism and the Diabetes Epidemic



# The Paradox of Progress: Environmental Disruption of Metabolism and the Diabetes Epidemic



## TRACK PRODUCTS with an App

**GoodGuide** provides product ratings for health, environmental friendliness, and social responsibility when users scan In UPC symbols. GoodGuide relies on research and other parameters to rank the products. Visitors to the website ([goodguide.com](http://goodguide.com)) may search the product database as well.



# Códigos de reciclaje

*Seleccione productos plásticos más seguros.<sup>1</sup>*



*Plásticos que hay que evitar:<sup>2,3,4</sup>*



PVC or vinyl  
Can contain phthalates

PVC o vinilo  
pueden contener ftalatos



Polystyrene  
Foam

Espuma de  
Poliestireno



Can contain  
Bisphenol A

Puede contener  
bisfenol A

HE DECIDIDO ENFRENTAR  
LA REALIDAD, ASÍ QUE  
APENAS SE PONGA LINDA  
ME AVISAN



**Muchas Gracias**

# **Intervenciones y acciones**

**Para prevenir las enfermedades de debe:**

- **reducir las fuentes de emisión de tóxicos**
- **reducir la emisión de tóxicos en las fuentes**
- **reducir las oportunidades de exposición**
- **informar y educar**

# ¿Qué hace a un químico tóxico?

Que sea:

- Persistente
- Bio - acumulable
- Ubicuo en el ambiente
- Migre con el aire y el agua
- Penetre la cadena trófica

# Sobre la "dosis segura"

"Concepto de dosis tolerable o segura" acorde a:

- Ingestión Diaria Admisible (ADI: admisible daily intake)
- LD50 (dosis letal 50%)
- Afirmación de Paracelsus: "la dosis hace la veneno."

# Sobre la “dosis segura”

No se toma en cuenta:

- La exposición crónica a bajas y los efectos a largo plazo
- Los nuevos conocimientos sobre la interacción gen-ambiente y toxicidad sobre el desarrollo
- La exposición a las mezclas de químicos (en plaguicidas a los diferentes plaguicidas utilizados y a sus coadyuvantes y vehículos)
- Efectos sinérgicos o interacción

LD50 o ADI no los toman en cuenta ya que consideran solo un químico a la vez.

# DISRUPTORES ENDOCRINOS

- La exposición humana a disruptores endocrinos es universal y puede provenir de numerosas fuentes
- Los compuestos son principalmente acumulados en la grasa y son transmitidos a la descendencia durante la gestación y la lactancia

# ALTERACIONES DEL EJE REPRODUCTOR FEMENINO

- Telarca prematura-Pubertad precoz
- Endometriosis
- Síndrome de ovarios poliquísticos
- Infertilidad infecundidad
- Cáncer de mama

**Table 8 Breast cancer odds ratios (matched analysis) in selected major sectors on tumor estrogen receptor status, and with interaction on prior farm work**

Tumor receptor status	ER+/PR+	ER+/PR-	ER-
N cases (total=1006)	538	157	188
<b>Model 1 – Cumulative exposure,<sup>1</sup> no interactions</b>			
	OR (95% CI) Wald P (two-tailed)		
Farming	1.32 (0.94-1.85) 0.12	1.35 (0.73-2.49)	1.71 (1.12-2.62) 0.014
Metalworking	2.03 (1.11-3.71) 0.022	1.73 (0.77-3.89)	1.02 (0.36-2.89)
Bars, gambling	3.87 (1.39-10.8) 0.010	3.24 (0.44-24.1)	0.15 (0.00-4.27)
Auto industry: plastics	3.63 (1.90-6.94) $9 \times 10^{-5}$	1.17 (0.28-4.97)	1.76 (0.78-3.94)
Canning	1.50 (0.55-4.10)	4.01 (1.37-11.8) 0.011	3.19 (1.16-8.75) 0.024
<b>Model 2 – Cumulative exposure with prior farm interaction terms (IpAg)</b>			
	OR (95% CI) Wald P (two-tailed)		
Farming	1.32 (0.93-1.87)	1.34 (0.70-2.57)	1.76 (1.13-2.74) 0.012
Metalworking	2.21 (1.14-4.30) 0.019	1.51 (0.65-3.50)	1.17 (0.43-3.13)
Metalworking . . . IpAg	0.84 (0.53-1.32)	1.26 (0.95-1.67) 0.11	0.47 (0.12-1.93)
Bars, gambling	2.87 (0.93-8.84) 0.066	2.78 (0.35-22.1)	0.20 (0.01-5.45)
Bars, gambling . . . IpAg	3.03 (0.74-12.4) 0.12	3.46 (0.27-45.0)	0.00 (0.00->100)
Auto industry: plastics	3.13 (1.62-6.05) $7 \times 10^{-4}$	1.26 (0.30-5.32)	0.96 (0.31-2.99)
Auto plastics. . . IpAg	2.10 (0.52-8.43)	0.65 (0.03-15.3)	3.03 (0.80-11.6) 0.10
Canning	1.52 (0.51-4.51)	1.21 (0.26-5.60)	4.85 (1.25-18.8) 0.022
Canning. . . IpAg	0.91 (0.51-1.65)	1.81 (1.08-3.04) 0.025	0.62 (0.22-1.72)

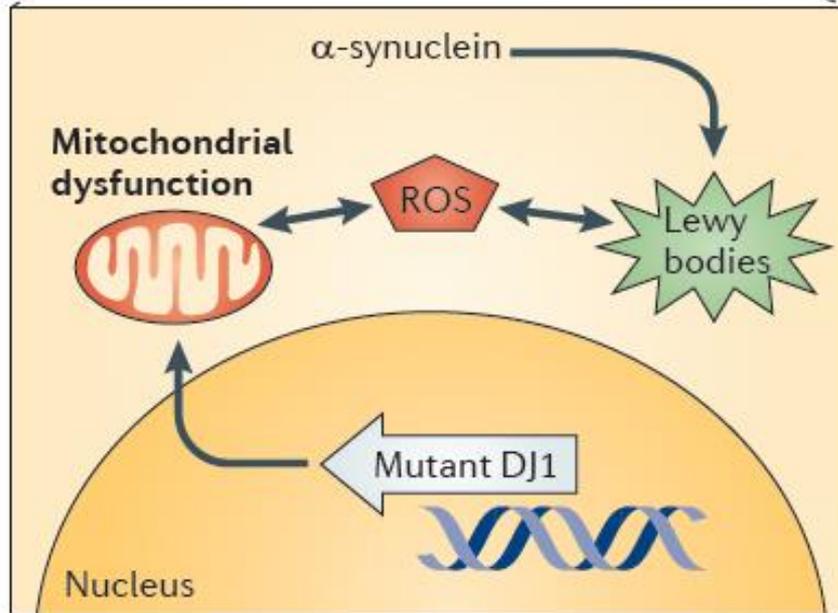
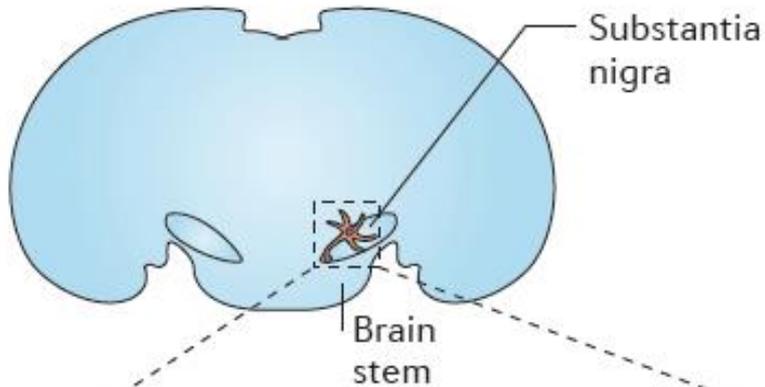
Odds ratios (OR) by conditional logistic regression with terms for reproductive, demographic risk factors as in Table 4 and terms for employment duration; matching on age in 3-year intervals; models include all major sector exposures; IpAg, interaction with farming: cumulative (sector rating  $\times$  prior cum. exposure in agriculture); breast cancer cases not of the specified receptor type were excluded from analysis.

OR for cumulative exposure evaluated at 10.0 year in high-exposed jobs (lagged 5 year) or, for interactions, at 10 years in high-exposed jobs and 1 year in prior high-exposed farm work.

# Endocrine-Disrupting Chemicals: Associated Disorders and Mechanisms of Action

## LINFOMA NO HODGKIN

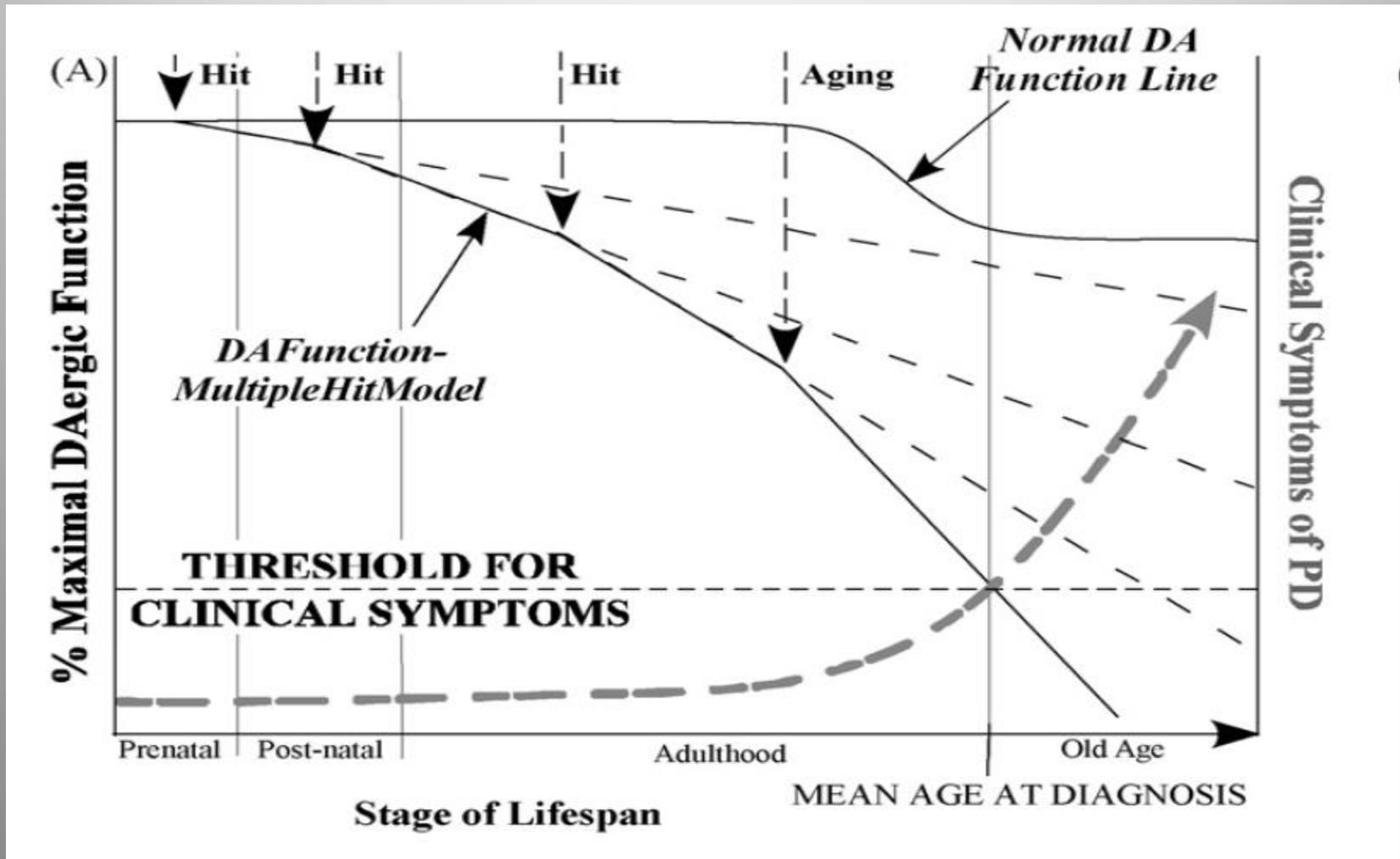
Exposure	Study population	Relative risk or odds ratio (95% confidence interval)	Main strengths	Main limitations
Ecological studies				
Residing in vicinity of municipal solid waste incinerators with high dioxin emission levels	Population of four French administrative department (Isère, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Tarn)	RR for living in highly exposed area compared to living in slightly exposed area: .120 (1.002–1.251)	High number of cases. Acceptable characterization of environmental exposure	Limited correction for confounding (only on geographical block level)
Case control studies				
$\beta$ -hexachlorocyclohexane		OR per 10 ng/g serum lipid: 1.05 (1.00–1.12)		
p,p' dichloro-diphenyl-trichloroethane (DDT)		OR per 10 ng/g serum lipid: OR = 1.20 (1.01–1.45)		
Dioxins	Neighbors of a French municipal solid waste incinerator	OR per pg WHO1998-TEQ/g lipid.: 1.12 (1.03–1.26) $P < 0.01$	Measurement of personal internal exposure. Adequate correction for confounders	Only 34 cases and 34 controls
Furans		OR per pg WHO1998-TEQ/g lipid. 1.16 (1.03–1.35) $P = 0.01$		
Dioxin-like PCBs		OR per pg WHO1998-TEQ/g lipid.: 1.04 (1.00–1.07) $P = 0.02$		
Non-dioxin-like PCBs		OR per 10 ng/g serum lipid: 1.02c (1.01–1.05) $P = 0.01$		



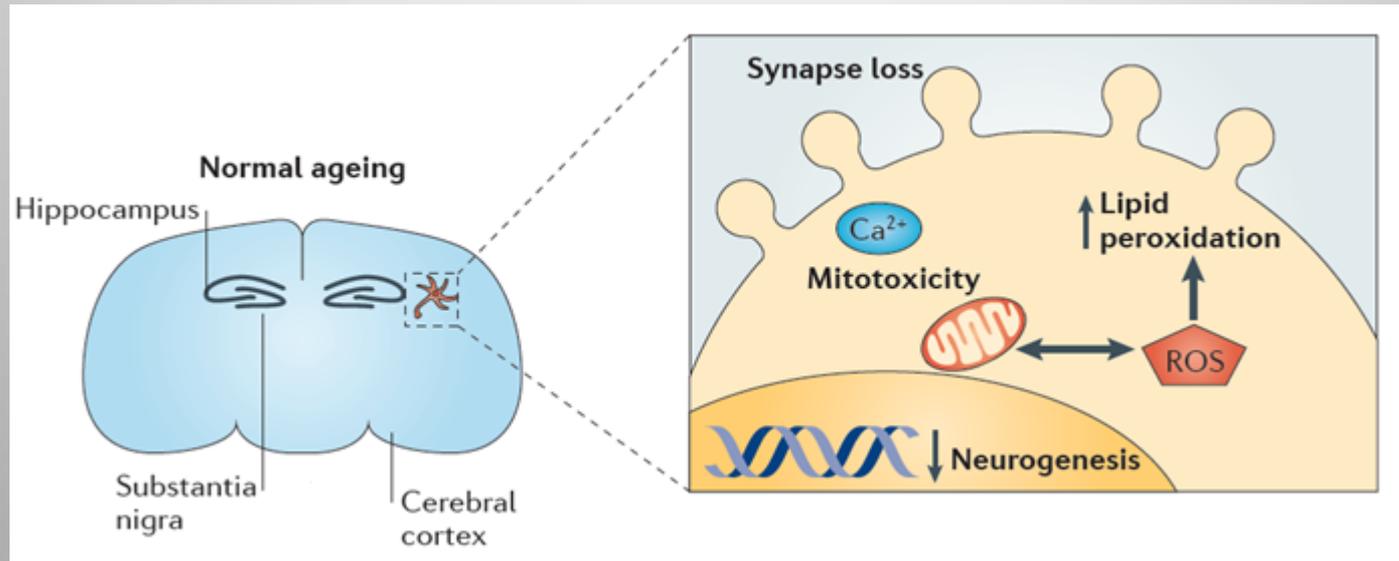
## Enfermedad de Parkinson

DJ1: Parkinson's disease protein 7

# The gestational environment and Parkinson's disease: Evidence for neurodevelopmental origins of a neurodegenerative disorder



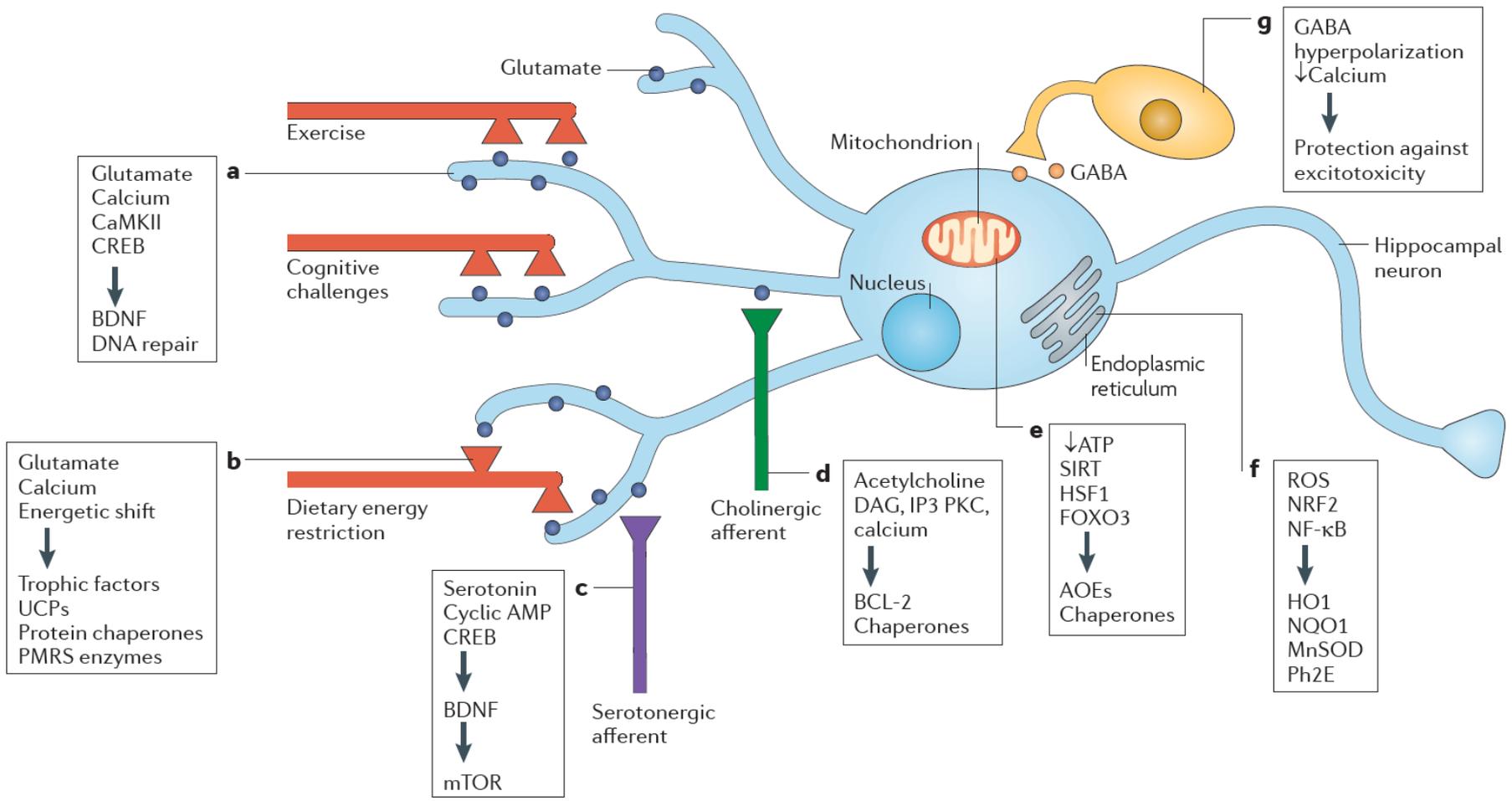
# Recruiting adaptive cellular stress responses for successful brain ageing



## Aspectos intrínsecos del envejecimiento normal y patológico

El envejecimiento normal se acompaña de alteraciones en el manejo del calcio neuronal y cambios en la peroxidación lipídica y esto lleva al aumento de la generación de especies reactivas al oxígeno (ROS) y al daño mitocondrial. Estos cambios "instruyen" para la supresión de la neurogénesis en el adulto. El envejecimiento exitoso se caracteriza por implementar mecanismos alternativos de plasticidad para compensar los cambios en el medioambiente local.

# Adaptive cellular stress response signalling mediates the beneficial effects of environmental challenges on neuroplasticity and vulnerability to degeneration



# CONSECUENCIAS

## Para los países en desarrollo:

- **La carga ambiental de la enfermedad es muy alta**
- **Interfiere con el desarrollo sustentable y con los objetivos del milenio**

# **Intervenciones y acciones**

**Para prevenir las enfermedades de debe:**

- **reducir las fuentes de emisión de tóxicos**
- **reducir la emisión de tóxicos en las fuentes**
- **reducir las oportunidades de exposición**
- **informar y educar**

# Implications of Early Menopause in Women Exposed to Perfluorocarbons

**TABLE 1.** Descriptive data

	Women 18 ≤ 42 yr (n = 13,458)	Women >42 ≤ 51 yr (n = 5782)	Women >51 ≤ 65 yr (n = 6717)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.1, 27.9 ± 8.2	28.0, 29.4 ± 10.0	28.7, 30.0 ± 9.5
Age (yr)	30.5, 30.3 ± 7.0	46.4, 46.5 ± 2.6	57.3, 57.4 ± 4.0
PFOA (ng/ml)	17.6, 44.7 ± 120.1	23.4, 72.8 ± 278.0	32.5, 94.9 ± 240.1
PFOS (ng/ml)	15.0, 16.9 ± 9.9	16.2, 19.1 ± 12.9	21.5, 24.8 ± 16.3

**TABLE 2.** Odds ratios for menopause by quintile of PFOA/PFOS

	Women 18 ≤ 42 yr			Women >42 ≤ 51 yr			Women >51 ≤ 65 yr		
	Point estimate	Confidence limits	χ <sup>2</sup>	Point estimate	Confidence limits	χ <sup>2</sup>	Point estimate	Confidence limits	χ <sup>2</sup>
PFOA <sup>a</sup>			0.009			0.839			0.041
2 vs. 1	0.9	0.5–1.6		1.4	1.1–1.8		1.5	1.1–2.1	
3 vs. 1	0.9	0.5–1.5		1.2	0.9–1.6		1.6	1.2–2.2	
4 vs. 1	0.9	0.5–1.7		1.4	1.1–1.9		1.4	1.1–1.9	
5 vs. 1	1.2	0.7–2.1		1.4	1.1–1.8		1.7	1.3–2.3	
PFOS <sup>a</sup>			0.804			0.028			<0.0001
2 vs. 1	1.1	0.7–1.9		1.2	0.9–1.5		1.5	1.1–2.1	
3 vs. 1	0.8	0.4–1.4		1.4	1.1–1.8		1.8	1.3–2.5	
4 vs. 1	1.0	0.6–1.8		1.4	1.1–1.8		2.0	1.5–2.6	
5 vs. 1	1.1	0.6–2.1		1.4	1.1–1.8		2.1	1.6–2.8	

Results are adjusted for age, BMI, alcohol consumption, smoking, and exercise. Women with hysterectomy were excluded from analyses.

# Definición de DE según Comité de Expertos para Toxicología, Ecotoxicología y Medioambiente de la Unión Europea (1999)

## **DISRUPTOR ENDOCRINO O DISRUPTOR HORMONAL**

“Sustancia extraña al organismo que tiene **efecto deletéreo** sobre los **individuos** o sobre su **descendencia**, debido a cambios en la función endocrina”.

**LA DISRUPCIÓN ENDOCRINA NO ES UN EFECTO TOXICOLÓGICO PER SE SINO UNA ALTERACIÓN DEL EQUILIBRIO HORMONAL QUE PUEDE CONDUCIR O NO A UNA PATOLOGÍA, DEPENDIENDO DE SU ACUMULACIÓN A TRAVÉS DEL TIEMPO**