



**INFLUENCIA DE FACTORES AMBIENTALES
EN LA GESTACIÓN HUMANA:**

CAUSANTE DE PATOLOGÍAS EN EL ADULTO

Dr. Andrei N. Tchernitchin¹, Dr. Juvenal A. Ríos², Prof. Leonardo Gaete³

(¹) Presidente, Departamento de Medio Ambiente del Colegio Médico de Chile; Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. atcherni@gmail.com (²) Juvenal Ríos, Secretario Técnico, Departamento de Medio Ambiente, Colegio Médico de Chile. (³) MSc, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

U

na vez ocurrida la fecundación, con el aporte de los materiales genéticos paterno y materno, comienza la división celular que determina en primer lugar la formación de la mórula. Si en un animal de experimentación extraemos una célula de esta mórula, y la implantamos en el útero a cierta distancia, podemos observar que a partir de esta célula se puede desarrollar el individuo entero, es decir, cada célula mantiene su total potencialidad genética para generar un individuo completo. Más tarde, en el transcurso del desarrollo embrionario, las células van perdiendo progresivamente esta potencialidad y están programando su diferenciación, de tal manera que determinadas células no pueden transformarse en otras. Las últimas etapas de programación y diferenciación celular ocurren durante algunos momentos del período perinatal del desarrollo (en el ser humano, los últimos meses de vida prenatal y los primeros años de desarrollo infantil), en el cual ellas se programan para expresar un número definido de receptores hormonales y de neurotransmisores de determinadas características, y que debe mantenerse de por vida.

El biólogo húngaro G Csaba (1) y el gineco-obstetra estadounidense AL Herbst (2), en forma independiente, realizaron los primeros reportes que la exposición prenatal a diversos niveles anormales de hormonas (o agentes con acción hormonal) causaba en períodos posteriores de la vida alteraciones funcionales y el desarrollo de diversas patologías. La exposición a éstos debía ocurrir durante las “ventanas de vulnerabilidad” que era el momento en que ocurría la programación en los diversos tipos celulares para definir el número de receptores hormonales o de neurotransmisores. Estas alteraciones, que persisten de por vida, ocurren a través del mecanismo del imprinting epigenético (programación celular) (3,4). Estudios realizados en Laboratorios de la Universidad de Chile (3-6) o en otros centros de investigación (ver 6, 7 para una revisión) demostraron que no sólo las hormonas o agentes con acción hormonal, sino que también agentes sin dicha actividad, tales como diversos fármacos, contaminantes ambientales, drogas de abuso, aditivos de los alimentos, o componentes naturales o antropogénicos presentes en alimentos, también pueden inducir imprinting (5-7). Más aún, se ha propuesto que cambios inducidos a través del mecanismo del imprinting epigenético son responsables del desarrollo de diversas enfermedades y cambios neuroconductuales que se manifiestan más tarde en la vida (6,7).

El conocimiento de los agentes etiológicos de diversas enfermedades es de suma importancia para la implementación de medidas protectoras

para disminuir su morbilidad y para el desarrollo de acciones terapéuticas. Aún cuando la caracterización de los genomas tiene relevancia para analizar el riesgo de desarrollo de diversas patologías como el cáncer, patologías neurodegenerativas y enfermedades autoinmunes, el genoma de las células somáticas puede sufrir alteraciones epigenéticas permanentes a través de procesos tales como metilación o desmetilación, u otros, los cuales modifican la susceptibilidad del material genético para el desarrollo de diversas patologías. Se han descrito cambios

inducidos a través de metilaciones en cerebros de pacientes afectados por las enfermedades de Parkinson (8), Alzheimer (9) y Huntington (10), y probablemente, esclerosis múltiple (11, 12). Estos y otros factores epigenéticos pueden afectar la programación de células cerebrales y condicionar su susceptibilidad o resistencia para desarrollar diversas patologías neurodegenerativas (13).

Entre los agentes ambientales que causan imprinting en humanos y animales de experimentación, están el plomo, arsénico,



cadmio, benzo(a)pireno, y varias dioxinas, furanos, bifenilos policlorinados y plaguicidas (DDT, DDE, metoxicloro, clordecona, paratión, malatión, paraquat, cipermetrina y cialotrina). Entre los fármacos, el dietilestilbestrol, diversos fármacos neurolépticos y antiepilépticos. Diversas drogas de abuso, entre ellas cocaína, opiáceos, ketamina, tolueno, tetrahidrocannabinol, etanol y tabaco. Entre los aditivos de los alimentos se han descrito los nitritos, cafeína y aspartamo. Otros compuestos que se pueden encontrar en los alimentos incluyen el bisfenol-A, nonilfenol, ftalatos, acrilamida y diversos esteroides usados como promotores de crecimiento animal. La ingesta prenatal de grandes cantidades de grasas induce memoria para el colesterol (14) y aumenta en forma importante los niveles de estrógeno en el caso de las mujeres prenatalmente expuestas, lo cual es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama (15).

A continuación se describen algunos ejemplos de los efectos diferidos en salud por exposición perinatal a agentes inductores de imprinting más investigados.

Arsénico. La exposición prenatal a sus compuestos afecta más tarde en la vida parámetros funcionales del aparato respiratorio y determina el desarrollo de bronquiectasias y EPOC, los que aumentan en forma considerable la mortalidad por estas patologías en adultos entre los 30 y 49 años de edad. Al comparar la mortalidad por bronquiectasias en los nacidos en Antofagasta entre los años 1958 y 1970 (niveles de arsénico en agua ligeramente bajo $900 \mu\text{g/L}$) con la de aquellos nacidos en lugares con niveles de arsénico aceptados por la norma chilena NCh409 para agua potable, se observa un aumento en más de 46 veces. No obstante, los que nacieron entre 1950 y 1957 (niveles de arsénico alrededor de $100 \mu\text{g/L}$), la mortalidad disminuyó a la cuarta parte, aunque los bebés continuaron expuestos a los $900 \mu\text{g/L}$ durante su infancia. Esto indicaba que los bebés tenían que nacer con muy altos niveles de arsénico para que se generara el gran aumento de mortalidad por bronquiectasias (16).

Plomo. La exposición perinatal a plomo contribuye al desarrollo de infertilidad humana, efecto que también se produce en animales de experimentación (17). Este efecto del plomo ha sustentado la hipótesis que la epidemia de infertilidad que se produjo en la Clase Gobernante de la Roma Imperial, y que fue uno de los factores que contribuyó a la disolución del Imperio Romano fue por efecto el plomo disuelto en los vinos almacenados en vasijas de plomo (18). Los efectos actualmente más relevantes de la exposición a plomo en las primeras etapas del desarrollo humano son los efectos sobre el sistema nervioso central. Causa una disminución del coeficiente de inteligencia (CI), dificultades en el aprendizaje, y fracasos escolares (19,

20). Este descenso del CI ya se observa a partir de $5 \mu\text{g/dL}$ (21). La exposición perinatal o infantil a plomo determina el desarrollo de una personalidad hiperactiva y agresiva (22). El aumento del nivel de plomo en tibia es reflejo de exposición prenatal, dado que éste se incorpora al hueso prácticamente de por vida ya que esta pieza se osifica al nacer, se ha asociado a un aumento del riesgo de conductas antisociales y delictivas (23). Los volúmenes de plomo importados en diversos países a través del tiempo (para ser adicionados a la bencina) se correlacionaban con diversos índices de criminalidad en países como EEUU, Canadá, Francia, Gran Bretaña, Italia, Alemania Occidental, Finlandia, Australia y Nueva Zelanda. La correlación que mejor se ajustaba mostraba un desfase de 19 años entre los valores de importación de plomo y los índices delictuales (24). La exposición prenatal a plomo en animales de experimentación causa durante la vida adulta un aumento de afinidad de receptores delta opiáceos cerebrales (25), lo que nos permitió proponer la hipótesis que la exposición a temprana edad a plomo facilitaba la adicción a drogas de abuso (opiáceas y estimulantes) en países con altos niveles de contaminación con plomo (3). Nuestra hipótesis fue más tarde confirmada en diversos estudios experimentales de otros autores (26-30).

Dioxinas y bifenilos policlorinados. La exposición perinatal a estos compuestos causa efectos diferidos en la inmunidad, en el sistema nervioso central, en el aparato reproductor masculino y en los pulmones. Se asocia

con cambios en células relacionadas con la inmunidad en niños (31), y con una depresión inmune que persiste durante el desarrollo infantil (32). La exposición perinatal a bifenilos policlorinados y dibenzofuranos afecta la calidad de los espermatozoides humanos y su capacidad de penetrar en oocitos de hámster (prueba de fertilidad para pacientes humanos) (33). La exposición perinatal a dioxinas, furanos, bifenilos policlorinados determinan una feminización del juego infantil ligado a sexo en niños varones de 7 a 8 años de edad (34), situación también descrita en animales de experimentación (35, 36). Se ha descrito en ratas y hámster una feminización morfológica y conductual y una disminución de la fertilidad como consecuencia de la exposición prenatal a dioxinas (37). La exposición prenatal a dioxinas afecta negativamente la función pulmonar (38).

Medicamentos antiepilépticos. La exposición a algunos fármacos antiepilépticos aumenta el riesgo de trastornos conductuales durante la edad preescolar (39).

Conclusiones. Numerosas enfermedades de los adultos pueden tener su origen en la exposición perinatal a agentes inductores del imprinting epigenético. El conocimiento de este mecanismo, el endurecimiento de normas y estándares ambientales, y la implantación de medidas de prevención durante el período de vulnerabilidad, determinarán una mejoría sustantiva en las condiciones de salud de las futuras generaciones (40).



REFERENCIAS

1. Csaba G, Inczeffi-Gonda A, Dobozy O (1986) *Acta Physiol Hung* **67**: 207-212.
2. Herbst AL (1981) *Cancer* **48**: 484-488.
3. Tchernitchin AN, Tchernitchin N (1992) *Med Sci Res* **20**: 391-397.
4. Tchernitchin AN, Tchernitchin N, Mena MA, Unda C, Soto J (1999) *Acta Biol Hung* **50**: 425-440.
5. Tchernitchin AN, Gaete L, Bustamante R, Báez A (2011) *ISRN Obstet Gynecol* **2011**: 329692.
6. Tchernitchin AN, Gaete L, Bustamante R, Sorokin YA (2013) In: *Protein Purification and Analysis I. Methods and Applications*. iConcept Press, Hong Kong, pp 217-258.
7. Tchernitchin AN (2005) *ARBS Ann Rev Biomed Sci* **7**: 68-126, 2005
8. Masliah E, Dumaop W, Galasko D (2013) *Landes Biosci* **8**: 1.
9. van den Hove DL, Chouliaras L, Rutten BP (2012) *Curr Alzheimer Res* **9**: 545-549.
10. Wang F, Yang Y, Lin X, Wang JQ, Wu YS, et al. (2013) *Hum Mol Genet* **22**: 3641-3653.
11. Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kempainen A, et al. (2013) *Nat Genet* **45**: 1353-1360.
12. Calabrese R, Valentini E, Ciccarone F., Guastafierro T, Bacvalini MG, et al. (2014) *Biochim Biophys Acta* **1842**: 1130-1136.
13. Faa G, Marcialis MA, Ravarino A, Piras M, Pintus MC, et al. (2014) *Curr Med Chem* **21**: 3854-3876.
14. Brown SA, Rogers LK, Dunn JK, Gotto AM Jr, Patsch W (1990) *Metabolism* **39**: 468-473.
15. Hilakivi-Clarke L, Clarke R, Lippman ME (1994) *Breast Cancer Res Treat* **31**: 273-284.
16. Smith AH, Marshall G, Yuan Y, Ferreccio C, Liaw J, et al. (2006) *Environ Health Perspect* **114**: 1293-1296.
17. Winder C (1993) *Neurotoxicology* **14**, 303-317.
18. Gilfillan SC (1965) *J Occupat Med* **7**: 53-60.
19. Rothenberg SJ, Schnaas L, Cansino-Ortiz S, Perroni-Hernández E, De La Torre P, et al. (1989) *Neurotoxicol Teratol* **11**: 85-93.
20. Needleman HL, Schell A, Bellinger D, Leviton A, Allred EN (1990) *N Engl J Med* **322**: 83-88
21. Tarr H, Raymond RE, Tufts M (2009) <http://www.edweek.org/media/detroitlead.pdf>, accessed 19 jul 2011.
22. Tchernitchin AN, Lapin N, Molina L, Molina G, Tchernitchin NA, et al. (2005) *Rev Environ Contam Toxicol* **185**: 93-139.
23. Needleman HL, Riess JA, Tobin MJ, Biesecker GE, Greenhouse JB (1996) *J Am Med Assn* **275**: 363-369.
24. Nevin R (2007) *Environ Res* **104**: 315-336.
25. McDowell J, Kitchen I (1988) *Br J Pharmacol* **94**: 933-937.
26. Kitchen I, Kelly M (1993) *Neurotoxicology* **14**: 125-129.
27. Rocha A, Valles R, Cardon AL, Bratton GR, Nation JR (2005) *Neuropsychopharmacology* **30**: 2058-2064.
28. Nation JR, Miller DK, Bratton GR (2000) *Neuropsychopharmacology* **23**: 444-454.
29. Nation JR, Cardon AL, Heard HM, Valles R, Bratton GR (2003) *Psychopharmacology* **168**: 236-243.
30. Nation JR, Smith KR, Bratton GR (2004) *Pharmacol Biochem Behav* **77**: 127-135.
31. Weisglas-Kuperus N, Sas TC, Koopman-Esseboom C, van der Zwan CW, De Ridder MA, et al. (1995) *Pediatr Res* **38**: 404-410.
32. Weisglas-Kuperus N, Vreugdenhil HJ, Mulder PG (2004) *Toxicol Lett* **149**: 281-285.
33. Guo YL, Hsu PC, Hsu CC, Lambert GH (2000) *Lancet* **356**: 1240-1241.
34. Vreugdenhil HJ, Slijper FM, Mulder PG, Weisglas-Kuperus N (2002b) *Environ Health Perspect* **110**: A593-A598.
35. Mably TA, Moore RW, Goy RW, Peterson RE (1992) *Toxicol Appl Pharmacol* **114**: 108-117.
36. Bjerke DL, Brown TJ, MacLusky NJ, Hochberg RB, Peterson RE (1994) *Toxicol Appl Pharmacol* **127**: 258-267.
37. Gray LE Jr, Kelce WR, Monosson E, Ostby JS, Birnbaum LS (1995) *Toxicol Appl Pharmacol* **131**: 108-118.
38. ten Tusscher GW, de Weerd J, Roos CM, Griffioen RW, De Jongh FH, et al. (2001) *Acta Paediatr* **90**: 1292-1298.
39. Kjaer DI, Christensen J, Bech BH, Pedersen LH, Vestergaard M, et al. (2013) *Epilepsy Behav* **29**: 407-411.
40. Tchernitchin AN, Gaete L (2015) *Biol Med (Aligarh)* **7** (3) 1000236, 4p.