

Estrógenos ambientales y desarrollo y diferenciación mamaria

Gabriela A. Altamirano,⁶ Ayelén L. Gomez⁶ y Laura Kass⁶

Tal como ya se ha descripto antes (ver 5.3), en los últimos 60 años se ha evidenciado la presencia masiva de diversos compuestos químicos en el medio ambiente, como resultado de la acción antropogénica, los cuales presentan una inesperada acción de perturbación endócrina (Luque *et al.*, 2018). La glándula mamaria es un órgano cuyo desarrollo y diferenciación depende de un correcto balance hormonal (Fendrick *et al.*, 1998, Neville *et al.*, 2002). La leche, en la mayoría de las especies, es la única fuente de alimentación del recién nacido, por lo tanto, debe contener todos los nutrientes esenciales para su normal crecimiento y desarrollo. Los requerimientos nutricionales varían considerablemente según la especie, la tasa de crecimiento y/o la tasa metabólica de las crías (Collier, 1999). Sin embargo, la composición de la leche depende, por un lado, de un correcto desarrollo alveolar, diferenciación bioquímica y estructural de las células alveolares y la síntesis y secreción de los constituyentes de la leche (Akers, 1999, Brisken y Rajaram, 2006) y por otro, del medio ambiente, edad y dieta de la madre (Collier, 1999). Cualquier alteración producida en estos procesos por la exposición a compuestos con actividad hormonal puede resultar en una baja en la calidad nutricional de la leche.

Bisfenol A es un perturbador endocrino que es utilizado en la manufactura de policarbonatos plásticos y resinas epoxi, pesticidas, productos antioxidantes, selladores dentales y barnices que, por exposición al calor, se libera de los envases plásticos de bebidas y alimentos, de mamaderas y de la pintura que recubre el interior de las latas de conserva (Rubin, 2011). Después de la ingesta, se estima que bisfenol A es rápidamente metabolizado y excretado en la orina (Vandenberg *et al.*, 2010). Además, también se han encontrado concentraciones detectables de bisfenol A en el tejido placentario, líquido amniótico (Takahashi y Oishi, 2000, Engel *et al.*, 2006), y en leche materna (Ye *et al.*, 2006), lo que sugiere que la exposición puede ocurrir tan tempranamente como durante el período de la periconcepción, la gestación y lactancia.

⁶ Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, UNL. Instituto de Salud y Ambiente del Litoral (ISAL) (CONICET-UNL).

Influencia de la exposición in utero a bisfenol A sobre el desarrollo de la glándula mamaria

En esta línea de investigación, se analizaron ratas (modelo animal de carcinogénesis mamaria por excelencia) el efecto de la exposición intrauterina a bisfenol A, analizando si el tratamiento con este compuesto es un factor predisponente para el desarrollo de lesiones preneoplásicas mamarias y/o si aumentaba la susceptibilidad a un carcinógeno químico. Los resultados en ratas hembra demostraron que la exposición *in utero* a bisfenol A provoca adelantamiento de la pubertad, desarrollo de conductos hiperplásicos (lesiones preneoplásicas) y alteraciones en el estroma mamario y en el proceso de angiogénesis en este órgano (Durando *et al.*, 2007, Durando *et al.*, 2011). Por otro lado, las ratas hembra expuestas *in utero* a bisfenol A resultaron ser más susceptibles a la acción de un carcinógeno químico, evidenciado por la aparición de tumores de mama cuando fueron expuestas a cantidades bajas del carcinógeno (Durando *et al.*, 2007).

Teniendo en cuenta que la incidencia de cáncer de mama en los hombres se ha incrementado en las últimas décadas (Hodgson *et al.*, 2004, Speirs y Shaaban, 2009, White *et al.*, 2011), y que se ha descrito la presencia de pacientes con cáncer de mama de varón en la región Litoral (Muñoz de Toro y Luque, 1997), se decidió evaluar también los efectos de la exposición a bisfenol A en la glándula mamaria de ratas macho. La exposición perinatal a bisfenol A disminuye la elongación ductal y el número de estructuras terminales en la glándula mamaria de ratas macho peripuberales y modifica la expresión del receptor de andrógenos. Las alteraciones morfológicas y de diferenciación observadas en la glándula mamaria de los machos podrían deberse a modificaciones en la vía androgénica inducidas por bisfenol A (Kass *et al.*, 2015), y fundamentalmente demuestran que es un órgano sensible a la acción de perturbación endócrina de compuestos hormonalmente activos.

Efectos de la exposición perinatal a bisfenol A sobre el desarrollo de la glándula mamaria en ratas bajo terapia estrogénica

En mujeres postmenopáusicas, la terapia hormonal de reemplazo se utiliza para aliviar los síntomas generados por la menopausia (Sassarini y Lumsden, 2015). Sin embargo, cuanto más tiempo se exponga la glándula mamaria a los efectos de las hormonas esteroideas ováricas se incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de mama (MacMahon *et al.*, 1973). Por lo tanto, se propuso evaluar en animales de mediana edad sometidos a terapia con estradiol

los cambios producidos en la glándula mamaria y los efectos a largo plazo del tratamiento perinatal con bisfenol A. Nuestros resultados demuestran que la glándula mamaria de animales de mediana edad es predominantemente una estructura túbulo-alveolar y que el tratamiento con estradiol indujo la dilatación de conductos y alveolos y el desarrollo de estructuras lóbulo-alveolares y quísticas asociado a un mayor índice de proliferación celular. Podemos concluir que la exposición perinatal a bisfenol A incrementa la incidencia de hiperplasias ductales y lobulares atípicas en los animales expuestos a la terapia estrogénica (Gomez *et al.*, 2017), sugiriendo una mayor predisposición al posterior desarrollo de lesiones neoplásicas.

Efectos de la exposición a bisfenol A sobre la organogénesis de la glándula mamaria y la producción láctea

Tal como detallamos en el ítem 5.5.1, previamente demostramos que la exposición *in utero* a bajas dosis de bisfenol A perturba la histoarquitectura de la mama e incrementa la susceptibilidad del órgano a desarrollar tumores inducidos por carcinógenos químicos. Sin embargo, la funcionalidad de la glándula mamaria ¿se ve modificada por el tratamiento con bisfenol A? De acuerdo con resultados recientes del grupo, la exposición perinatal (gestación + lactancia) a bisfenol A produce un retraso en el desarrollo mamario durante la gestación, modifica la expresión de proteínas de la leche; especialmente β -caseína que se encuentra disminuida al final de la preñez en la glándula mamaria y en la leche, induce alteraciones en la producción láctea y el contenido lipídico de la leche durante la lactancia, siendo las modificaciones epigenéticas uno de los principales mecanismos de acción del bisfenol A en la glándula mamaria (Kass *et al.*, 2012, Altamirano *et al.*, 2015, Altamirano *et al.*, 2017).

Conclusión

En general, los resultados obtenidos por el grupo aportan fundamentos a la preocupación mundial por la creciente exposición a estrógenos ambientales, enfatizan la elevada sensibilidad de las crías a cualquier perturbación endocrina durante el período embrionario y neonatal, y las consecuencias a largo plazo producidas por su acción sobre el desarrollo y diferenciación funcional de la glándula mamaria (Altamirano, 2017).

Recomendaciones

Establecer los límites diarios permitidos de exposición a sustancias con actividad de perturbación endócrina.

Consultar con los grupos de la Universidad Nacional del Litoral especializados en metodologías analíticas para desarrollar e implementar las técnicas de detección adecuadas a cada sustancia en particular.

Equipar a los organismos de control municipal, provincial y/o nacional con la metodología y personal capacitado para analizar la presencia de los mismos en la naturaleza y elementos de consumo humano y animal.

Realizar campañas de educación pública acerca de los riesgos asociados a la exposición a este tipo de compuestos. Elaborar guías adecuadas a cada nivel educativo, primario, secundario, terciario y/o universitario.

Contaminantes Ambientales Hormonalmente Activos. Efectos en el Sistema Reprodutor del Yacaré Overo (*Caiman latirostris*)

Germán H. Galoppo,⁷ Yamil E. Tavalieri⁷ y Mónica Muñoz de Toro⁷

Contaminantes Ambientales Hormonalmente Activos

Los Contaminantes Hormonalmente Activos (CHA) son compuestos naturales o sintéticos con capacidad de imitar o inhibir la acción de hormonas endógenas (Bergman *et al.*, 2012). Los CHA mejor caracterizados son los que actúan como agonistas estrogénicos (Luque *et al.*, 2018). Están presentes en fitosanitarios, suplementos dietarios, plásticos, medicamentos, cosméticos, orina, entre otros. La exposición a CHA en Dosis Ambientalmente Relevantes (DAR) se asocia al incremento de patologías reproductivas, alteraciones metabólicas e inmunosupresión en animales de laboratorio, silvestres, de interés zootécnico y el hombre (Bergman *et al.*, 2012). Se entiende por DAR a aquella dosis que resultaría de la exposición a una determinada sustancia en las concentraciones que normalmente se encuentran en el ambiente (National Research Council, 1999).

La atrazina (ATZ) es un herbicida cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de diferentes procesos enzimáticos, entre ellos la fotosíntesis (Shimabukuro y Swanson, 1969). ATZ se utiliza para el control de malezas en cultivos de maíz, sorgo y caña de azúcar, entre otros. ATZ es altamente persistente en suelo, moderadamente soluble en agua y se puede transportar a

⁷ Instituto de Salud y Ambiente del Litoral (ISAL) (CONICET-UNL).