EXPOSICIÓN AMBIENTAL A PLAGUICIDAS EN LA VIDA INTRAUTERINA: MECANISMOS TOXICOLÓGICOS INVOLUCRADOS EN LOS EFECTOS A CORTO Y LARGO PLAZO

Palabras clave: plaguicidas, exposición intrauterina, mecanismos de toxicidad, efectos a corto y largo plazo.
Key words: pesticides, intrauterine exposure, toxicity mechanisms, short and long term effects.

Gladis Magnarelli[1, 2] *, Natalia Guiñazú[1,3] y María Gabriela Rovedatti[4].

[1] Laboratorio de Investigaciones Bioquímicas, Químicas y del medio Ambiente (LIBIQUIMA), Departamento de Química, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional del Comahue, Buenos Aires 1400, (8300) Neuquén, Argentina.
[2] Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Comahue, Toschi y Arrayanes, (8324) Cipolletti, Río Negro, Argentina.
[3] Facultad de Ciencias del Ambiente y la Salud, Universidad Nacional del Comahue, Neuquén, Argentina.
[4] Laboratorio de Toxicología de Mezclas Químicas (LATOMEQ), Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*ggmag23@gmail.com

Se han hallado residuos de plaguicidas y/o sus metabolitos en sangre de embarazadas, placenta, sangre de cordón, líquido amniótico y meconio evidenciándose que en la etapa intrauterina, de alta vulnerabilidad a los efectos de xenobióticos, se produce el primer contacto con estos tóxicos. Dicha exposición puede alterar el delicado equilibrio del sistema madre-placenta-feto produciendo consecuencias adversas en la salud a corto y a largo plazo. De hecho, en este trabajo se hace referencia a los efectos de la exposición ambiental a plaguicidas sobre el desarrollo del embarazo, el crecimiento intrauterino, la fisiología de la placenta y la programación fetal. También se describen alteraciones de la función inmunitaria, y del desarrollo y la función del sistema nervioso, que se pueden manifestar en etapas posteriores de la vida, con especial énfasis en la infancia. Se presentan también evidencias experimentales y epidemiológicas sobre los posibles mecanismos toxicológicos involucrados. Entre ellos se incluyen a la disrupción endocrina, la inhibición del sistema detoxificante, los cambios epigenéticos y mecanismos de acción colinergicos y no colinérgico .

Pesticides and/or their metabolites have been detected in blood of pregnant women, placenta, umbilical cord blood, amniotic fluid and meconium, showing that during prenatal life, the most sensitive stage to the effects of xenobiotics, the first contact with these toxics occurs. Early exposure to pesticides may alter the equilibrium of the mother- placenta- fetus triad and increase the risk of adverse health effects during childhood and adult life. In fact, the present work refers to the effects of the environmental exposure to pesticides on the course of pregnancy, intrauterine growth, placental physiology and fetal programming. Additionally, disturbances at a later stage of life of the immune function and the development and the function of the nervous system are described with emphasis in childhood. Experimental and epidemiological evidences of potential toxicological mechanism involved are presented. These include endocrine disruption, inhibition of the detoxification system, epigenetic modifications and cholinergic and non-cholinergic mechanisms of action.

■ INTRODUCCIÓN

La aparición de contaminantes en el medio ambiente, producto de distintas actividades antropogénicas, es uno de los cambios ambientales más notables de las últimas décadas. Muchos de estos contaminantes son plaguicidas. Estos compuestos empezaron a utilizarse intensamente en la década del cuarenta del siglo pasado y desde entonces se ha desatado una guerra química contra los insectos con la expectativa de eliminar completamente las plagas. Esta situación ha generado un considerable daño ambiental cuya intensidad depende de diversos factores como

la cantidad de producto utilizado y la capacidad del medio ambiente para transportarlo y/o degradarlo.

Según Ramírez y Lacasaña (2001), los plaguicidas se pueden clasificar en base al lapso necesario para que la cantidad del compuesto liberado en el medio ambiente se reduzca a la mitad (tiempo de vida media, TPM). Entre los plaguicidas permanentes, de TPM indefinido, se incluyen productos que contienen mercurio y arsénico. Entre los persistentes, cuyo TPM es de 1 a 20 años, a plaguicidas órgano-clorados (OC) como el DDT. Entre los moderadamente persistentes, de TPM de 1 a 18 meses, a plaguicidas órgano-fosforados (OF) como el paratión y entre los no persistentes a carbamatos y piretroides (TPM días hasta 12 semanas).

A diferencia de la exposición directa, que tiene lugar cuando el individuo reconoce y está en contacto directo con la fuente de contaminación o bien la misma es identificable por terceros, en la exposición indirecta, el individuo desconoce la presencia del plaguicida (Figura 1). Este tipo de exposición adquiere relevancia por sus efectos en la salud de las poblaciones rurales residentes en zonas de intensa aplicación de plaguicidas. La exposición de dichas poblaciones tiene lugar por la presencia de residuos de plaguicidas en el aire, suelo y agua, mientras que la exposición de la población en general se debe fundamentalmente a la presencia de residuos en alimentos.

El impacto de la exposición a plaguicidas en la salud humana depende no sólo de la dosis, el tiempo de exposición y la vía de entrada (oral, dérmica, respiratoria, etc.) sino también del momento de la vida en que se produce la exposición. Desafortunadamente, la exposición comienza desde la vida intrauterina, en la que los mecanismos de detoxificación y el sistema inmunológico no están completamente desarrollados (Vizcaíno y col., 2014) y en la que existen períodos de mayor susceptibilidad definidos por diferencias en los procesos dinámicos a nivel molecular, celular, de órgano y fisiológico. Se sabe, además, que la barrera hematoencefálica del feto es inmadura y, por lo tanto, más permeable a los agentes neurotóxicos. La llegada de los plaguicidas al embrión o al feto depende de su masa molecular, polaridad y grado de unión a proteínas. La mayoría de los plaguicidas poseen propiedades que favorecen su llegada al ambiente intrauterino. De hecho, se han determinado residuos de plaguicidas persistentes en placenta, sangre de cordón y meconio. También se han detectado plaguicidas menos persistentes y/o sus metabolitos en sangre de cordón, líquido amniótico y meconio (Barr y col., 2007; Bradman y col., 2003; Ostrea

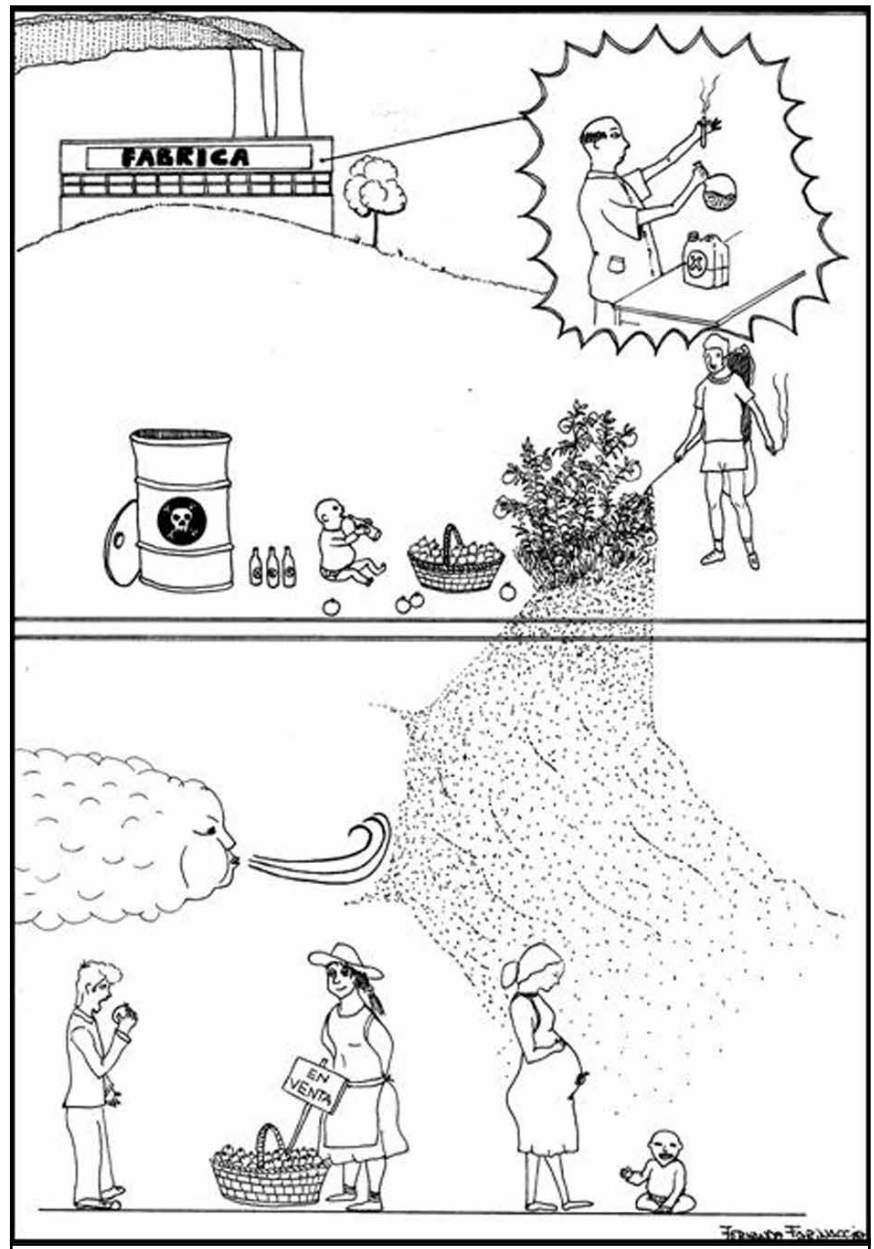

Figura 1. Exposición directa (recuadro superior) e indirecta (recuadro inferior) a plaguicidas. Extraído de Magnarelli y col., 2010, con autorización de Montagna y Anguiano.

y col., 2009; Vizcaíno y col., 2014).

El estudio de los efectos de la exposición ambiental a plaguicidas en poblaciones vulnerables ha cobrado interés en el ámbito científico en los últimos años. El mismo resulta complejo y ha provocado profundas revisiones poniendo de manifiesto la necesidad de la reevaluación de la mayoría de los ingredientes activos de uso corriente.

La exposición prenatal a plaguicidas resulta preocupante ya que puede alterar el delicado equilibrio del sistema madre-placenta-feto. El presente trabajo hace referencia a posibles mecanismos de acción toxicológica por los que los plaguicidas afectarían la vida intrauterina produciendo consecuencias adversas en la salud a corto y a largo plazo.

■ 1. EFECTOS DE LA EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS SOBRE EL DESARROLLO DEL EMBARAZO Y EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO.

El crecimiento fetal está fuertemente influenciado no sólo por la carga genética sino también por factores externos como el hábito de fumar y la dieta materna. También la exposición a tóxicos ambientales durante el embarazo es un factor de alerta, como se evidenció a partir de los estudios epidemiológicos disponibles.

Para evaluar el impacto de la exposición a plaguicidas sobre el desarrollo intrauterino en poblaciones expuestas se han utilizando distintos parámetros como la edad gestacional y los parámetros morfométricos del neonato (el peso, la talla y el perímetro cefálico, entre otros) o bien el porcentaje de alteraciones del embarazo. Windham y Fenster (2008), en su revisión sobre estudios de exposición a OC, concluyeron que altos niveles de DDT/DDE se asociaron a un menor desarrollo *in utero* y al parto prematuro, alteración del embarazo reconocida como una de las causas más importantes de la muerte perinatal en los países en desarrollo. En cuanto a los posibles efectos por exposición a OF, estos autores concluyeron que el mayor problema en los estudios realizados fue la falta de un estándar validado como medida de la exposición. Sin embargo, basados en el peso de la evidencia y en el principio precautorio sugirieron que la exposición a OF debería ser evitada durante el embarazo. Entre las recomendaciones para la investigación sobre la exposición a OF y alteraciones del desarrollo incluyeron diseños de tipo prospectivos, el uso de biomarcadores validados y la consideración de la susceptibilidad genética. En ese sentido, un trabajo más reciente que contempló tales requisitos, demostró que los neonatos de madres residentes rurales, cuyo fenotipo y niveles de actividad de la enzima Paraoxonasa 1 las hacen más susceptibles a los OF, presentaron menor crecimiento fetal y menor edad gestacional (Harley y col., 2011).

1.1. Posibles mecanismos de toxicidad asociados.

1.1.1 Disrupción endocrina.

Hay suficiente evidencia para afirmar que los procesos endocrinos de la triada madre-placenta-feto influyen en el desarrollo fetal y en la salud del neonato (Buss y col., 2009). Muchos plaguicidas actúan como disruptores endocrinos (DEs) pudiendo interferir directamente con la función de las hormonas al interactuar con diversos receptores hormonales. De hecho, se ha establecido que el o,p'-DDT es el más estrogénico del grupo del DDT, mientras que el p,p'-DDE es antiandrogénico. También un DE puede afectar la síntesis, el transporte, la señalización y el catabolismo de hormonas.

1.1.1.1 Disrupción endocrina en el compartimiento materno.

Un estudio prospectivo realizado por nuestro grupo en embarazadas residentes rurales del Alto Valle de Río Negro, en la norpatagonia argentina, demostró que los niveles de cortisol (CTS) materno aumentaron significativamente en el primer trimestre de embarazo en el período en el que se aplican intensivamente los plaguicidas OF en esta región frutícola. Resulta de interés que todas las embarazadas que sufrieron alteraciones durante el curso del embarazo, tales como amenaza de parto prematuro y amenaza de aborto, cursaron el primer trimestre durante dicho período (Cecchi y col., 2012). En coincidencia con estos resultados, se observó que altos niveles de CTS materno por situaciones de estrés en las primeras semanas de embarazo y hasta la semana 15, incrementa el riesgo de abortos y partos prematuros, respectivamente (Sandman y col., 2006).

1.1.1.2 Disrupción endocrina en la placenta.

En la placenta se lleva a cabo una activa esteroideogénesis que depende de su interacción con la unidad materno-fetal (Figura 2). Así, la placenta sintetiza grandes cantidades de progesterona (P4) a partir del colesterol proveniente del compartimiento materno. También utiliza el sulfato de deshidroepinadrosterona (S-DHA), andrógeno sintetizado en las glándulas suprarrenales materna y fetal para sintetizar estrógenos como la estrona (E1) y el estradiol (E2) (Guibourdenche y col., 2009). La Aromatasa (ARM), enzima que cataliza la conversión de la androstenediona (A-diona) y de la testos-

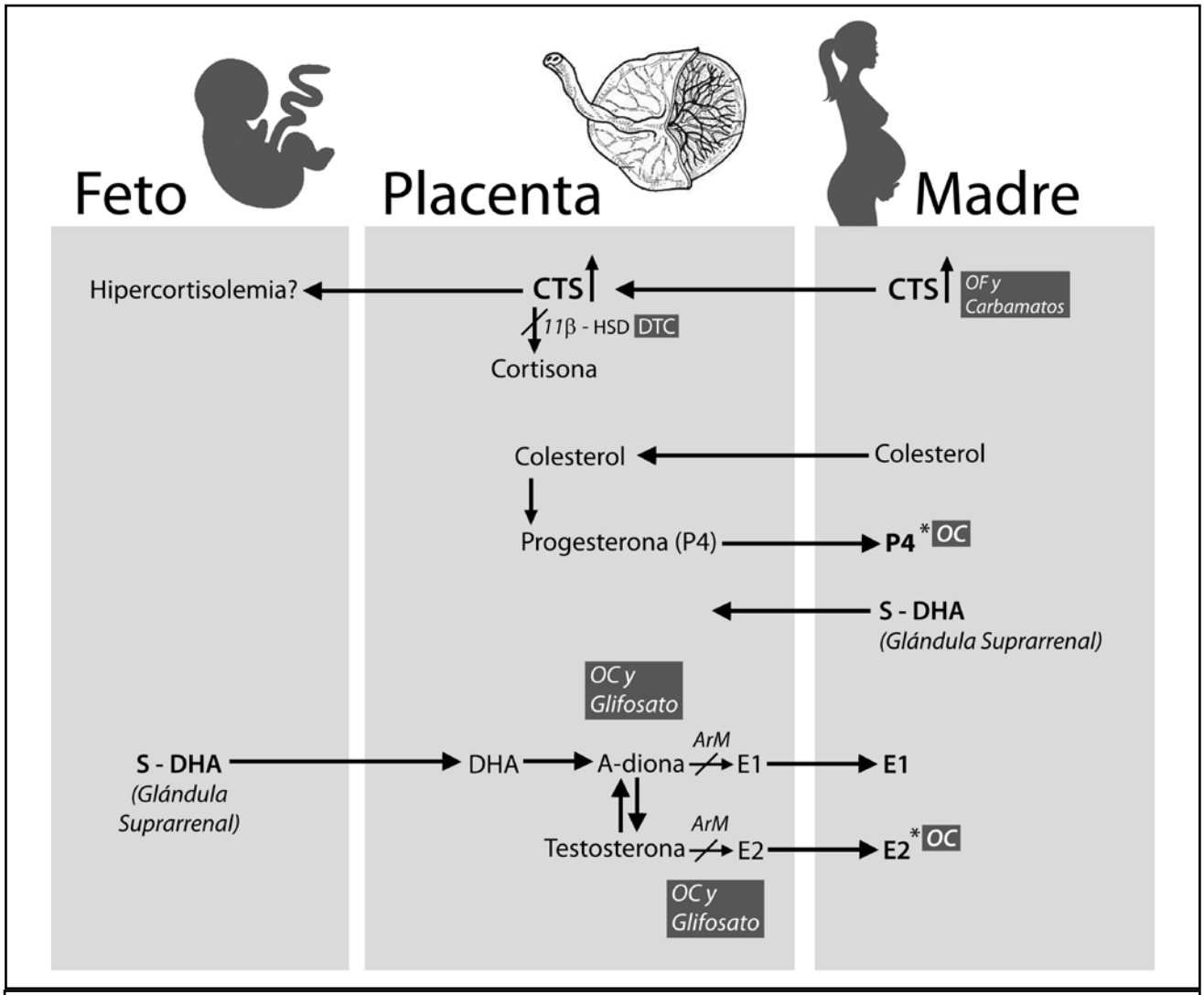

Figura 2. Efectos de plaguicidas en el metabolismo y la secreción* de hormonas en la tríada madre-placenta-feto. Las flechas con trazo oblicuo indican inhibición de la enzima que cataliza la reacción. Las flechas verticales indican aumento en los niveles de CTS (cortisol). A-diona (androstenediona), 11 β-HSD-2 (11β hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2), DHA (deshidroepinadrosterona), DTC (ditiocarbamatos), E1 (estrona) y E2 (estradiol), OF (organofosforados), OC (organoclorados), S-DHA (sulfato de deshidroepinadrosterona).

Adaptado de Magnarelli y Guiñazú, 2013, con autorización de NOVA Publishers.

terona a estrógenos, es la enzima limitante de la velocidad de esta vía biosintética en la placenta. Se ha demostrado, en distintos modelos experimentales, que diferentes OC como aldrin, clordano, endosulfán y metoxicloro, así como también o,p'-DDT y p,p'- DDT y sus metabolitos (o,p'- DDE y p,p'-DDE) afectan la actividad ARM y alteran la secreción de P4, hormona esencial para mantener el reposo uterino y de E2, que interviene en el mantenimiento del embarazo (Wójtowicz y col., 2007, 2008). Dado que en estos experimentos se utilizaron concentraciones que cubren el rango de niveles OC frecuentemente presente en el suero de mujeres embarazadas, se propuso que estos desequilibrios hormonales podrían influir en el resultado del embarazo.

También se conoce que el herbicida glifosato, en concentraciones menores a las que se usan en agricultura, afectó la actividad de la ARM en células trofoblásticas JEG-3 (Richard y col., 2005).

1.1.2. Inhibición de mecanismos de detoxificación placentarios.

Si bien la capacidad de biotransformación de la placenta representa del 2-3% de la capacidad hepática (Rama Satry, 1998), las enzimas metabolizantes de xenobióticos cumplen un rol en la detoxificación de contaminantes ambientales y de drogas de adicción minimizando así su llegada al feto. La inhibición de

tales mecanismos de detoxificación por p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE y o,p'-DDE en modelos experimentales (Wójtowicz y col., 2011) o por exposición a OF, como hemos reportado en embarazadas residentes rurales (Vera y col., 2012), aumenta el riesgo de injuria en el compartimiento fetal.

1.1.3 Alteración en receptores colinérgicos de la placenta.

Aunque la placenta es un tejido sin inervaciones, contiene todos los componentes del sistema colinérgico: acetilcolina y las enzimas responsables de su síntesis y degradación, así como también múltiples subtipos de receptores muscarínicos y nicotínicos (Bhuiyan y col., 2006; Lips y col., 2005). Se considera que la acetilcolina controlaría la entrada de nutrientes, el flujo sanguíneo y la vascularización durante el desarrollo placentario (Bhuiyan y col., 2006). La expresión del receptor muscarínico de acetilcolina disminuyó en ratas preñadas expuestas a OF (González- García y col., 2006), lo que sugiere que la función colinérgica de la placenta podría verse afectada por estos compuestos.

■ 2. EFECTOS DE LA EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS EN LA PROGRAMACIÓN FETAL.

Desde la concepción hasta el nacimiento el feto está expuesto a señales químicas que provienen de la sangre materna, como hormonas y factores de crecimiento. Las condiciones adversas del ambiente uterino pueden alterar los patrones de crecimiento de varios órganos y sistemas, aumentando el riesgo de sufrir alteraciones en la programación de su sistema inmuno-neuro-endocrino. Como se mencionó anteriormente, hay períodos de mayor susceptibilidad, llamados ventanas críticas, durante las cuales el feto es más sensible a las señales ambientales que alteran su proyecto de crecimiento o programación fetal. También la placenta cumple un rol fundamental en la programación fetal dado que controla el intercambio materno-fetal de nutrientes y hormonas y participa tanto de la metabolización de xenobióticos como de su transporte al feto. Respecto al intercambio materno-fetal de hormonas se ha establecido, por ejemplo, que hormonas maternas relacionadas con el estrés, como el CTS, afectan la programación fetal. Sin embargo, no necesariamente las señales de estrés que le lleguen al feto van a ser iguales a las generadas en el ambiente materno ya que la placenta juega un papel importante en la posible modificación o "filtrado" de esa información. En ese sentido, la enzima placentaria 11β hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β-HSD-2) (Figura 2) tiene papel clave como barrera parcial para reducir los niveles de CTS materno que puedan llegar al feto.

En cuanto a los procesos de transporte y metabolismo de xenobióticos de la placenta humana, existe consenso acerca de que los xenobióticos competirían con el sustrato fisiológico de los transportadores placentarios interfiriendo con el pasaje de nutrientes al feto, aunque aún se desconoce en qué medida esta interacción puede alterar el intercambio entre el feto y la madre. La modulación de este intercambio traería consecuencias en el crecimiento y desarrollo en un estadio crucial en el cual pequeñas alteraciones pueden conducir a modulaciones a largo plazo de la regulación metabólica y la programación (Prouillac y col., 2010).

2.1 Posibles mecanismos de toxicidad asociados.

2.1.1 Disrupción endocrina.

La evidencia acumulada indica que la exposición fetal a un exceso de glucocorticoides (GC) constituye un mecanismo crítico que subyace a la asociación entre la reducción del crecimiento fetal y el aumento del riesgo de desarrollar enfermedades crónicas en etapas posteriores de la vida. Los estudios en animales indican que los cambios en los niveles de GC maternos afectan el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) fetal resultando en cambios funcionales que persisten a lo largo de la vida. Estos cambios parecen ser modulados a nivel de los receptores de GC y de mineralocorticoides en el cerebro y la hipófisis. De hecho, se ha reportado asociación entre los síntomas del tipo del trastorno hiperactivo de déficit de atención (THDA), la alteración cognitiva y conductual más comúnmente diagnosticada en la edad escolar, en niños con exposición *in utero* a dosis repetidas de GC exógenos. Este fenotipo comportamental está posiblemente ligado a alteraciones en las señales de dopamina sugiriendo que los GC pueden modificar o "programar" permanentemente este sistema (Kapoor y col. 2007). Los plaguicidas podrían modificar caminos metabólicos relacionados con la entrada de GC al feto. En este sentido, resulta de interés el hallazgo experimental que los ditiocarbamatos (DTC), inhiben en forma irreversible a la enzima 11 β-HSD-2 *in vitro* (Atanasov y col., 2003) como se indica en la Figura 2. También, resulta sugerente el aumento de CTS en sangre de embarazadas expuestas a OF que hemos detectado en el Alto Valle de Río Negro, lo que podría ocasionar hipercortisolemia en el compartimiento fetal (Figura2).

En cuanto a la exposición prena-

tal a OC, Freire y col. (2011) investigaron la asociación entre dicha exposición y los niveles de la hormona estimuladora de la tiroides (TSH) en neonatos varones. Se midió TSH en sangre de cordón umbilical encontrándose relaciones entre los niveles de TSH y los niveles de endrin, endosulfan y p,p'-DDE en placenta, aunque con un patrón poco claro, difícil de dilucidar.

2.1.2 Cambios en el epigenoma.

Los mecanismos epigenéticos representan uno de los blancos más probables sobre el que contaminantes ambientales como los plaguicidas ejercerían sus efectos a largo plazo. Las consecuencias de la desregulación del epigenoma fetal serían desórdenes subsecuentes en el desarrollo, enfermedades que se manifiestan en la infancia o durante la vida adulta e inclusive por herencia transgeneracional, como síndromes neurológicos y algunos cánceres. Resulta preocupante nuestro hallazgo de cambios en los niveles de CTS por exposición materna a plaguicidas en el Alto Valle del Río Negro, ya que los mecanismos moleculares que subyacen a los efectos sobre la programación del desarrollo de un exceso de GC prenatales son cambios epigenéticos en las regiones promotoras de los genes blanco. Es crucial que estos cambios persistan mucho tiempo después de estos eventos iniciales, predisponiendo al individuo a enfermedades en etapas posteriores de la vida. Es curioso cómo los efectos de una gestación con este tipo de eventos parecen ser transmitidos posiblemente a una o 2 generaciones subsecuentes, lo que sugiere que los efectos epigenéticos persisten (Harris y Seckl, 2011).

Aunque se siguen descubriendo nuevos mecanismos epigenéticos, los que están mejor caracterizados son: la metilación del ADN, modificaciones covalentes en las histonas que empaquetan al ADN y la expresión de ARNs no codificantes. La interacción entre estos mecanismos epigenéticos genera la diversidad de tipos celulares durante el desarrollo y así mantiene los perfiles de expresión de los diferentes tipos celulares a lo largo de la vida. El término "epigenómica ambiental" refleja la constante interrelación entre el ambiente, que incluye tanto a factores endógenos (como los niveles hormonales o el estado inmunitario) como a factores exógenos.

Como los mecanismos regulatorios epigenéticos controlan la expresión de los genes y pueden responder o ser alterados por el ambiente, ellos podrían representar la base mecanística de las interacciones genes-ambiente y sus efectos sinérgicos. Si bien el epigenoma es susceptible de ser regulado a lo largo de toda la vida, está claro que los marcadores epigenéticos son muy susceptibles a las exposiciones ambientales que ocurren durante el desarrollo prenatal temprano, momento en que tiene lugar una extensa programación y reprogramación de la metilación del ADN y una modificación del patrón de histonas en el establecimiento de la expresión de los genes, específica de cada tejido. Más aún, hay evidencia experimental que indica que exposiciones durante las "ventanas críticas" pueden aumentar el riesgo de enfermedades transgeneracionales a través de epimutaciones en la línea germinal. También se hallaron evidencias de que la acción epigenética de los plaguicidas podría actuar no sólo en la madre en gestación sino influir en las generaciones subsiguientes (F1 a F4). De hecho, estudios experimentales han demostrado que exposiciones al plaguicida OC metoxicloro, durante el desarrollo embrionario, influyeron en la siguiente generación (F1).

Las investigaciones en animales, *in vitro* y en humanos identificaron que plaguicidas como el DDT, DDE, paraquat, dieldrin, propoxur, diclorvos modifican marcadores epigenéticos. En diversos trabajos se examinaron los efectos de las exposiciones ambientales sobre los marcadores epigenéticos y se identificaron los tóxicos que los modifican. Estas modificaciones son similares a las encontradas en muestras de tejidos patológicos (Collotta y col., 2013).

La exposición temprana a plaguicidas que son DEs tiene efectos a largo plazo en la metilación del ADN y la expresión de genes neuroendócrinos causando también disfunciones reproductivas. Estudios realizados con el fungicida vinclozolin administrado a ratas gestantes durante el período de determinación del sexo gonadal mostraron que se promovió una reprogramación del epigenoma de la línea germinal que indujo la aparición transgeneracional de enfermedades. Esta modificación del epigenoma de la línea germinal tiene lugar en el período del desarrollo en el cual se produce la desmetilación de las células germinales primordiales seguido de la remetilación durante la determinación del sexo gonadal. La modificación del programa epigenético de la línea germinal masculina (esperma) trae como consecuencia la alteración del epigenoma y del transcriptoma de todos los tejidos derivados de esta línea germinal, lo que favorecería la aparición de enfermedades en el adulto. La metilación alterada de ADN en esta línea germinal se transmite a través de las siguientes generaciones debido a que, aparentemente, se producen fenómenos del tipo de la impronta genómica (Manikkam y col., 2012).

También se observó que la exposición de ratas durante la gestación al insecticida clorado metoxicloro

(MXC) afectó al sistema reproductor de las descendientes hembras en su adultez, reprogramando la expresión de una serie de genes hipotalámicos que controlan la función reproductiva por cambios en su patrón de metilación. Las ratas tratadas con MXC tuvieron diferente patrón de metilación en dos genes con impronta paterna y en tres con impronta materna (Stouder y Paoloni-Giacobino, 2011). Estudios previos habían demostrado que la exposición fetal/neonatal a MXC causó disfunción ovárica en el adulto debido a alteración en la expresión de genes clave del ovario, como es la disminución en la expresión del receptor β de estrógenos (Zama y Uzumcu, 2009).

En humanos, resulta sugerente el hallazgo de asociaciones inversas entre la metilación global del ADN y niveles en sangre de OC (DDT, DDE, BHC, oxiclordano, clordano) en población de Groenlandia, Corea y una comunidad del sur de México. Estudios con el fungicida vinclozolina, en ratones, utilizaron cantidades superiores a la que los seres humanos suelen estar expuestos con el propósito de determinar los mecanismos mediante los cuales se producen sus efectos. Se trataron hembras preñadas para buscar posibles perturbaciones epigenéticas en *loci* con impronta en los embriones. Se aisló ARN de tejidos extraembrionarios y órganos de los embriones y se midió la expresión específica de alelo en 38 genes. Los resultados sugirieron que el mantenimiento de la expresión monoalélica de los genes con impronta fue sensible a este DE (Kang y col., 2011).

De todos modos, el papel de los plaguicidas en la herencia transgeneracional por metilación del ADN requiere de mayor cantidad de estudios. Hasta el momento, en la mayoría de los estudios de evaluación de riesgo los cambios epigenéticos no han sido analizados. Más aún, no está claro cómo la metilación del ADN, especialmente a través de la línea germinal masculina, podría sortear los mecanismos normales de reprogramación del embrión, pasar a las siguientes generaciones y ser responsable de la herencia transgeneracional que se le atribuye. Tampoco está claro, en muchos casos, si la herencia transgeneracional se da a través de la línea germinal masculina o femenina y cuáles son los grupos de genes afectados (Leon Olea y col., 2014).

No hay información sobre modificaciones en las histonas ni cambios en la expresión de ARNs no codificantes asociados a la exposición de plaguicidas *in utero*.

■ 3. EFECTOS DE LA EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS EN EL NEURODESARROLLO.

La prevalencia del autismo y del THDA va en aumento en el mundo. Estas deficiencias tienen severas consecuencias en la calidad de vida, el bienestar, los logros académicos y la productividad. Si bien las causas de esta pandemia global de trastornos del neurodesarrollo son sólo conocidas en parte, se sabe que el factor genético no puede explicar los aumentos recientes en la prevalencia. Por lo tanto, se considera que una de sus causas podría ser la exposición a contaminantes ambientales, probablemente sumada a la predisposición genética. El desarrollo del cerebro humano es especialmente vulnerable a la exposición a tóxicos durante el desarrollo intrauterino y la primera infancia. Durante estas etapas de vida, los agentes químicos pueden causar daño cerebral permanente aún a niveles de exposición tan bajos que tendrían poco o ningún efecto adverso en un adulto (Granjen y Landrigam, 2014). Como el cerebro se desarrolla a partir de las primeras semanas después de la concepción, los factores adversos que perjudican el crecimiento fetal, como la insuficiencia placentaria, podrán afectar negativamente el desarrollo del sistema nervioso central en forma continua durante el embarazo. Los períodos determinantes en los que el entramado cerebral puede ser lesionado, con la consiguiente alteración de las funciones son: el periodo de producción celular, el de proliferación y migración neuronal hasta su ubicación definitiva y el periodo de producción de la conexión sináptica, desarrollo glial y mielinización. Como las diferentes zonas del cerebro difieren temporalmente en cuanto a la ocurrencia de dichos períodos, algunas zonas pueden ser más afectadas que otras. Por lo tanto, la evaluación neuropatológica de alteraciones inducidas por agentes químicos resulta sumamente compleja (Gill y col., 2013). Dichas alteraciones involucran efectos en el comportamiento, en la neuroquímica, la histología y/o grandes alteraciones morfológicas del sistema nervioso central, observables en el recién nacido e incluso a largo plazo como resultado de la exposición de la madre a compuestos tóxicos durante el embarazo o la lactancia.

3.1. Efectos morfológicos y funcionales en el cerebro.

Los efectos de la exposición a bajas dosis de OF en el cerebro de animales en desarrollo desencadenó una serie de estudios en niños a fin de examinar si los niveles de exposición supuestamente "seguros" producen consecuencias similares a las halladas en esos modelos experimentales. Se estudiaron parámetros morfológicos de la superficie cerebral y del espesor de la corteza cerebral en una cohorte de niños entre 5, 9 y 11 años de edad cuya exposición prenatal a plaguicidas se había documentado previamente.

Figura 3. Efectos de la exposición a plaguicidas en el período prenatal y en la infancia y posibles mecanismos subyacentes.

IgE (inmunoglobulina E), THDA (trastorno hiperactivo de déficit de atención).

Si bien los niveles de exposición al OF clorpirifos no habían sido altos, se halló una asociación significativa entre la exposición prenatal y alteraciones en la estructura cerebral y en la función neurocognitiva. Dentro del grupo estudiado, los expuestos a mayores concentraciones de clorpirifos también presentaron alteración del dimorfismo sexual normal cerebral (Rahu y col., 2014).

En una población mexicana, residente en un área donde se había usado DDT hasta 1998 como parte de una campaña contra la malaria, se estudió el efecto de la exposición a DDE sobre el neurodesarrollo. El nivel de DDE en suero materno durante el primer trimestre de embarazo se asoció negativamente con el desarrollo psicomotor en el primer año de vida (Torres-Sánchez y col., 2007), mientras que el DDE en suero materno durante el tercer trimestre se asoció negativamente con el índice cognitivo general, habilidades cuantitativas, verbales y de memoria entre 3,5 y 5 años de edad. Aunque la exposición a DDE durante el embarazo no cambió sustancialmente durante un período de 9 meses, los diferentes efectos observados se relacionarían con el hecho que las distintas zonas del cerebro difieren temporalmente en cuanto a la ocurrencia de los procesos del desarrollo, la migración y la organización celular (Torres Sanchez y col., 2013). También se ha asociado la exposición prenatal a los plaguicidas con el aumento de la incidencia de trastornos mentales como el autismo y el TDAH en los niños de forma concomitante con déficits en la psicomotricidad y la percepción visuoespacial (Kajta y Wójtowicz, 2013).

3.2. Posibles mecanismos asociados.

3.2.1. Disrupción endocrina.

Ciertos DEs son capaces de alterar la sinaptogénesis, la mielinización, la transmisión nerviosa y la formación de las redes neuronales. Las evidencias experimentales y epidemiológicas demostraron que los DEs afectan al sistema nervioso mediante la interacción con el eje hipotálamico-pituitario-tiroideo que es esencial para el desarrollo adecuado del cerebro. La exposición prenatal y neonatal a algunos DE impide la liberación de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) desde el hipotálamo y de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) desde la glándula pituitaria. Se sabe que algunos plaguicidas que actúan como DE pueden alterar la síntesis de T3 y T4, bloquear la captación de yodo y afectar la unión de estas hormonas al receptor. La presencia de DDTs en sangre de embarazadas se asoció con una disminución de hormonas tiroideas (T3 y T4 total y libre) en la sangre de esas embarazadas, las que son cruciales para el neurodesarrollo fetal y la función cognitiva. Los cambios sutiles en las hormonas tiroideas en una población resultan preocupantes, ya que mínimos cambios en una embarazada determinada podrían traer consecuencias significativas, especialmente en poblaciones sensibles como son los fetos (Kim y col., 2012).

Otro efecto en el sistema nervioso es la alteración de la vía esteroidal, por interacción con diversos receptores, como los receptores de estrógenos como se citó en 1.1.1. Es conocido que dichos receptores están implicados en el desarrollo del cerebro y que la alteración de esa vía de señalización puede resultar en anormalidades observadas durante la ontogenia y el comienzo de enfermedades neurodegenerativas (Kajta y Wójtowicz, 2013).

3.2.2. Cambios epigenéticos.

También los cambios epigenéticos producidos por la exposición prenatal y postnatal temprana a plaguicidas se asocian a la etiología de enfermedades neurológicas que se manifiestan en períodos posteriores de la vida. Así, bajas dosis de DDT pueden causar metilación incompleta de genes específicos en el cerebro en desarrollo y afectar la neurogénesis a través de generaciones (Kajta y Wojtowicz, 2013).

Estudios recientes asocian la enfermedad de Alzheimer con la "regulación latente asociada a la vida temprana" (LEARn, siglas en inglés). LEARn serían cambios temporarios inducidos por agentes ambientales que se hacen latentes y se presentan nuevamente en la madurez o en la vejez, causando enfermedades como la mencionada. Se vio que los cambios epigenéticos causados por algunos plaguicidas pueden aumentar la producción de la proteína amiloide β y causar la enfermedad de Alzheimer (Maloney y col., 2012).

3.2.3. Mecanismos de acción no colinérgicos.

En cuanto a los OF, es ampliamente conocido que su efecto neurotóxico agudo se basa en la unión irreversible con la acetilcolinesterasa, lo que prolonga la acción del neurotrasmisor acetilcolina. Por lo tanto, es lógico suponer que si la exposición a OF tuvo lugar durante los períodos críticos del desarrollo del sistema nervioso, la hiperactividad colinérgica resultante podría alterar el proceso de maduración. Sin embargo, se considera que es poco probable que los niveles ambientales de exposición a OF, a los que normalmente estarían expuestos los fetos y los niños, produzcan una inhibición significativa de la acetilcolinesterasa en el cerebro y, por lo tanto, induzcan hiperactividad del sistema colinérgico. Esto no quiere decir que la exposición a bajos niveles de OF no impacte en el desarrollo del cerebro. De hecho, los estudios de laboratorio han informado efectos neuroquímicos y conductuales adversos por la exposición a OF en los niveles que inducen sólo cantidades mínimas de inhibición de AChE cerebral y poca hiperactividad en el sistema colinérgico. Estos hallazgos han llevado a la hipótesis de que "los efectos toxicológicos de OF durante el desarrollo del cerebro implican mecanismos de acción no-colinérgicos". Los estudios experimentales involucran al sistema endocannabinoide (Carr y col., 2014), a la expresión de genes que regulan el ciclo celular y a la apoptosis en el cerebro en desarrollo (Slotkin y Seider, 2012).

■ 4. EFECTOS INMUNOTÓXICOS DE LA EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS.

Un número cada vez mayor de enfermedades en la infancia, tales como alergias (por ejemplo, rinitis alérgica, dermatitis atópica, asma), algunos tipos de cáncer (por ejemplo, leucemia) y otras (por ejemplo, diabetes tipo 1) se han relacionado con la exposición ambiental a xenobióticos durante el desarrollo prenatal y postnatal temprano. Debido a que el sistema inmunológico se desarrolla y madura en dichos períodos y a que la respuesta inmunológica juega un papel crítico en el desarrollo de cada una de estas enfermedades, es importante conocer el efecto de los xenobióticos en el sistema inmunitario en desarrollo.

Según Corsini y col. (2013), los efectos inmunotóxicos se encuadran en dos grandes grupos:

- alteraciones en la inmunocompetencia, lo cual resulta en infecciones más prolongadas, severas o a repetición, así como también el desarrollo de cáncer.
- inmunoestimulación alterada, que puede resultar en enfermedades inmunológicos con auto-

inmunidad o hipersensibilidad.

Se reconocen cinco grandes eventos de maduración en el desarrollo del sistema inmunológico: (1) el inicio de la hematopoyesis, (2) la migración celular y la expansión de las células, (3) la colonización de la médula ósea y el timo, (4) la maduración de la inmunocompetencia y (5) el establecimiento de memoria inmunológica (Dietert y col, 2000). Se cree que fallas durante un evento madurativo en particular darían origen a alteraciones o disfunciones inmunológicas detectables en los hijos una vez que han alcanzado la inmuno-competencia (DeWitt, 2011). Además, la clase de disfunción inmunológica que resulte después de la exposición prenatal o postnatal temprana puede estar influenciada por la naturaleza y concentración del inmunotóxico, la vía y duración de la exposición, la genética y el sexo del individuo (Dietert y col., 2000).

Los efectos de la exposición prenatal y posnatal de plaguicidas persistentes en el desarrollo de distintas patologías respiratorias son tal vez los más estudiados debido al elevado TPM de estos contaminantes, lo que hace posible asociar más certeramente la exposición con el riesgo de sufrir cierta patología. En una revisión realizada por Gascon y col. (2013) se llegó a la conclusión que existe evidencia suficiente para establecer la asociación entre la exposición prenatal a DDE y el riesgo de padecer asma e infecciones en el tracto respiratorio. Este mismo grupo de investigadores, estudiaron los niveles de distintos OC en sangre de 2150 embarazadas en España, encontrándose que la exposición prenatal a DDE, se asocia con un mayor riesgo de infecciones en vía respiratoria baja y sibilancia respiratoria en la niñez (Gascon y col., 2012). En un modelo animal de exposición prenatal y postnatal se demostró que se afecta la inmunidad innata, la inmunidad celular y la humoral de las crías frente a una mezcla que mimetiza la compleja mezcla de compuestos órgano-clorados (entre los que se incluyeron plaguicidas) que se encuentra en la grasa de mamíferos en el mar en el Ártico canadiense (Bilrha y col., 2004).

Por otra parte, los efectos inmunotóxicos de los plaguicidas con menor TPM que los OC, han sido menos estudiados. Se ha asociado la exposición prenatal a OF y piretroides con el desarrollo de patologías mediadas por una disfunción inmunológica. En este sentido, la exposición prenatal a cis-permetrina se asoció con la frecuencia y aparición de tos en niños de 5 años (Liu y col., 2012).

4.1 Posibles mecanismos asociados con la disfunción del sistema inmunológico.

Los mecanismos biológicos mediante los cuales los plaguicidas pueden ser inmunotóxicos no han sido dilucidados completamente. Dentro de los mecanismos propuestos es posible mencionar:

4.1.1 Hipersensibilización.

Cuando un individuo ha sido programado inmunológicamente para reconocer un antígeno como extraño, el contacto *a posteriori* con el antígeno conduce a un refuerzo secundario de la respuesta inmunitaria. Cuando esta respuesta secundaria es excesiva y causa alteraciones en el tejido, se denomina hipersensibilización. Hay algunos agentes que pueden actuar directamente con componentes de la respuesta inmunológica innata y causar reacciones de hipersensibilidad sin la intervención de la respuesta secundaria. Como la mayoría de los plaguicidas son moléculas pequeñas, se ha postulado que podrían exacerbar los síntomas del asma o de la dermatitis atópica por distintos mecanismos de hipersensibilidad.

4.1.2 Aumento de inmunoglobulina E.

Los anticuerpos o inmunoglobulinas (Igs) son moléculas producidas por los linfocitos B diferenciados a células plasmáticas y tienen la capacidad de reconocer específicamente un antígeno y, a su vez, activar al sistema complemento y unirse a los fagocitos. La inmunoglobulina E (IgE) es un isotipo (clase) de Ig cuyo papel fisiológico es la protección de sitios anatómicos susceptibles a la entrada de patógenos (Delves y col., 2008). La IgE también juega un papel esencial en las reacciones de hipersensibilidad como son el asma alérgica, sinusitis, rinitis alérgica, alergia a los alimentos, entre otras, y en condiciones alérgicas tales como reacciones anafilácticas a ciertos medicamentos. La IgE es la Ig menos abundante en suero. En individuos atópicos los niveles de IgE pueden aumentar hasta 10 veces respecto a los valores normales.

Uno de los mecanismos propuestos de inmunotoxicidad es el incremento en los niveles de IgE inducido por los plaguicidas. En un estudio realizado en Alemania, donde se evaluó exposición posnatal a OC en niños entre 7-10 años, se encontró que los niveles en sangre de DDE se correlacionaron positivamente con los niveles de IgE (Karmaus y col., 2005). Por otra parte, la exposición prenatal a DDE se asoció con sibilancia respiratoria pero no se encontró aumento significativo de IgE (Sunyer y col., 2003).

4.1.3 Desarrollo de respuesta Tipo 2.

Se conocen diferentes fenotipos de linfocitos T cooperadores, los más estudiados han sido el cooperador tipo 1 (Th1) y cooperador tipo 2 (Th2). La respuesta Th1 se caracteri-

za por una respuesta pro-inflamatoria que es especialmente importante para la defensa de patógenos intracelulares, mientras que la respuesta Th2 se caracteriza por favorecer la producción de Igs, entre otros efectos (Delves y col., 2008). Cabe aclarar que la clasificación del fenotipo Th1/Th2, representa un modelo muy básico y puede no reflejar la complejidad de las respuestas cooperadoras, existiendo en la actualidad una clasificación mucho más amplia (Tuomela y Lahesmaa, 2013).

Uno de los mecanismos de inmunotoxicidad propuestos es que la exposición a plaguicidas favorecería el perfil cooperador tipo Th2. En un estudio realizado por Duramad y col. (2007) se encontró que los hijos de mujeres que trabajan en agricultura, expuestos prenatalmente a diferentes plaguicidas, poseen linfocitos cooperadores que tienen un perfil de activación Th2, hecho que se podría asociar al desarrollo de diferentes patologías inmunológicos como la alergia.

4.1.4. Alteraciones en los niveles de citoquinas.

Las citoquinas son proteínas de bajo peso molecular que estimulan o inhiben distintos procesos como la diferenciación, proliferación o función de las células inmunitarias y juegan un rol fundamental prácticamente en todos los procesos inmunológicos. Las citoquinas de un fenotipo Th2, IL-4, IL-5, IL-13, están clásicamente asociadas con la patología asmática y se conoce que durante el primer año de vida la producción favorecida de las citoquinas IL-4 e IL-5 por células mononucleares de sangre periférica se asocia con el desarrollo de asma y aumento en los niveles de IgE a los 5 años (Rother y col. 2011). En un modelo de laboratorio de asma inducido por ovalbúmina, se observó que la exposición previa al OC metoxiclor, al OF paratión o al sinergista piperonil butóxido, favoreció la producción de citoquinas asociadas con esta patología (Nishino, 2013). Un estudio realizado en las comunidades agrícolas en California, demostró que los linfocitos de niños de madres empleadas en trabajos agrícolas, expuestas principalmente a OF, produjeron preferentemente IL-4 (Duramad, 2007). Otro estudio realizado en Canadá, encontró una asociación negativa entre los niveles de DDE y la producción de la citoquina TNFα por células mononucleares de sangre de cordón umbilical activadas con el mitógeno celular fitohemoaglutinina (Bilrha y col., 2003).

4.1.5 Alteración en el número de células inmunológicas.

Otro de los mecanismos propuestos de inmunotoxicidad es la alteración en el número de células inmunológicas por una reducción de viabilidad producida por el xenobiótico parental o sus metabolitos o asociado a otras alteraciones inducidas, como el estrés oxidativo.

La exposición a DDE se ha asociado con niveles alterados y con una reducción en la viabilidad y proliferación de las células inmunológicas. Uno de los mecanismos más estudiados de muerte inducida por xenobióticos es la apoptosis o muerte celular programada (Pérez-Maldonado y col., 2006; Alegría Torres y col., 2009). Este mecanismo juega un papel muy importante en condiciones fisiológicas normales, sin embargo cuando no se encuentra regulada, la apoptosis puede contribuir al desbalance inmunológico. Por otra parte, las células apoptóticas podrían regular activamente la respuesta inmunológica mediante la liberación de citoquinas inmunosupresoras y mediante la supresión de la secreción de citoquinas pro-inflamatorias, lo que favorece una respuesta inmunosupresora que podría conducir a un mayor riesgo de contraer infecciones entre otras patologías.

En este sentido, en niños expuestos prenatalmente y postnatalmente a plaguicidas OC se encontró una disminución de linfocitos de sangre periférica y una disminución en la secreción de citoquinas como IL-10 e IFNγ (Schaalan y col., 2012). Otros estudios que analizaron la relación entre el número de linfocitos y la exposición prenatal a OC no encontraron relación entre los niveles de DDE y el número de células del sistema inmunológico adaptativo (Dewailly y col., 2000; Glynn y col., 2008) pero sí con una disminución en los niveles de células del sistema inmunológico innato, como eosinófilos y/o su contenido de gránulos (Karmaus y col., 2005).

Referido a otros plaguicidas con menor TPM, en modelos de exposición *in vitro* a diferentes células inmunológicas, macrófagos de la inmunidad innata, o linfocitos de la inmunidad adaptativa, se demostró la capacidad de plaguicidas OF clorpirifos, de inducir la muerte celular por apoptosis en estas células (Li y col., 2007, 2009)

■ 5. CONCLUSIONES.

La evidencia experimental y la epidemiológica permiten afirmar que la exposición ambiental a los plaguicidas impacta sobre la tríada madre-placenta-feto con efectos que se pueden manifestar en períodos tempranos de la vida como también a mediano y largo plazo. En los tres compartimientos, la DE aparece como uno de los mecanismos claves que subyacen a los efectos observados no sólo por su efecto en el sistema endocrino *per se*, sino también por las consecuencias en eventos epigenéticos. Por otra parte, la placenta, como órgano blanco de la acción toxicológica, ha pro-

bado ser una matriz de estudio útil ya que pueden utilizarse modernos abordajes metodológicos para dilucidar los mecanismos de toxicidad de mezclas químicas de relevancia ambiental. En cuanto al estudio de los efectos en el feto, presenta varios desafíos. Quizás el más importante, desde el punto de vista epidemiológico, sea que el reconocimiento de la neurotoxicidad e inmunotoxicidad del desarrollo deben apoyarse en evidencias obtenidas en dos instancias muy separadas en el tiempo: los datos de exposición, obtenidos frecuentemente de la madre durante la gestación y los datos posnatales del desarrollo neuroconductual del niño o de patologías asociadas a una disfunción inmunológica, obtenidos varios años después. Además, los reportes disponibles sobre los efectos de la exposición *in utero* a plaguicidas deben ser considerados con cautela, ya que no son muchos los que han abarcado un gran número de individuos, ni han contemplado la co-exposición ambiental a otros tóxicos o las características genéticas de la población.

Es evidente el papel conjunto que poseen la toxicología y la epidemiología en el discernimiento de los efectos sobre la salud producidos por los agentes ambientales, si bien es tarea pendiente el proveer una mirada unificada sobre la relación causal entre exposición a plaguicidas y enfermedad, tanto en la generación bajo estudio como en las generaciones subsiguientes. A pesar de que existen numerosos aspectos aún no explorados, los expertos y profesionales de la salud coinciden en la necesidad de minimizar el uso de plaguicidas y establecer políticas sanitarias que incluyan monitoreos y acciones de prevención en las poblaciones más vulnerables

Hasta el presente, muchos de los mecanismos de toxicidad han sido dilucidados en modelos experimentales no siendo posible la extrapolación directa de esos resultados al hombre. Sin embargo, a medida que se integren los datos obtenidos de las investigaciones en epidemiología toxicológica con los de la toxicogenómica, metabolómica y proteómica aumentará el conocimiento de los mecanismos que subyacen a los efectos descriptos en humanos.

■ 6. AGRADECIMIENTOS.

Las autoras agradecen al Lic. Diego Potás por el diseño de las figuras 2 y 3.

■ GLOSARIO

Antígeno: Es toda molécula capaz de generar una respuesta del sistema inmunológico.

Barrera hematoencefálica: formación densa de células endoteliales entre los vasos sanguíneos y el sistema nervioso central que evita que muchas sustancias la atraviesen, al tiempo que permite el pasaje de nutrientes y oxígeno.

Biomarcador: respuesta biológica a una sustancia química o a un grupo de agentes químicos. Su determinación provee información sobre la exposición, el efecto tóxico y la suceptibilidad individual a contaminantes ambientales.

Cambios epigenéticos: cambios heredables en la expresión de los genes o el fenotipo que ocurre sin cambios en la secuencia de ADN.

Células trofoblásticas JEG-3: línea de células trofoblásticas malignas que tiene la capacidad para secretar hormonas tales como la beta gonadotropina coriónica humana (β-hCG) y progesterona (P4). Esta línea celular se utiliza, entre otras líneas, para estudiar las interacciones de drogas y xenobióticos con los trofoblastos que conforman la placenta.

Disruptor endocrino (DE): sustancia química exógena o mezcla de sustancias que altera la estructura o función del sistema endocrino.

Edad gestacional: edad de un embrión, feto o neonato desde el primer día de la última menstruación. Permite cuantificar la progresión del embarazo.

Efectos sinérgicos: un efecto de dos o más agentes actuando en conjunto que es mayor al esperado considerando a la suma de las acciones de los agentes por separado.

Eje hipotalámico-pituitario-adrenal (eje HPA): interacciones homeostáticas entre el hipotálamo, la glándula pituitaria o hipófisis y las glándulas suprarrenales que controlan las reacciones al estrés y regulan la digestión, el sistema inmunitario, las emociones, la conducta sexual y el metabolismo energético.

Epimutación: mutación del material genético que no involucra cambios en la secuencia de bases del ADN.

Esteroideogénesis: vía de síntesis de hormonas esteroideas a partir del colesterol.

Estudio prospectivo: estudio epidemiológico cuya característica fundamental es la de iniciarse con la detección de una supuesta causa y luego seguir a una población a través del tiempo hasta determinar si se presenta o no el efecto.

Glucocorticoides: hormonas esteroideas secretadas por la corteza de las glándulas suprarrenales. Participan en la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono, de lípidos y proteínas y tienen un efecto

inmunosupresor. En el ser humano los glucocorticoides producidos son el cortisol, la cortisona y la corticosterona.

Herencia transgeneracional epigenética: la herencia entre generaciones de información epigenética, a través de las células germinales que lleva a variaciones en el fenotipo en ausencia de influencias ambientales directas.

Impronta genómica: fenómeno genético por el cual ciertos genes se expresan de una manera específica dependiendo del progenitor del cual provienen. Involucra la metilación del alelo no expresado.

Inmunidad adaptativa: es un sistema de reconocimiento específico de agentes nocivos para el organismo (patógenos y extraños) que, por poseer memoria inmunológica, frente a un segundo encuentro con el agente es capaz de eliminarlo en forma más rápida y eficiente. Está conformada por un componente celular, los linfocitos y un componente humoral, las inmunoglobulinas.

Inmunidad innata: es la primera línea de defensa contra la invasión de agentes patógenos. Está conformada por un componente celular, por ejemplo los macrófagos y polimorfonucleares, y un componente humoral, por ejemplo el sistema del complemento.

Inmunocompetencia: es la capacidad del cuerpo para producir una respuesta inmunológica normal después de la exposición al antígeno (el cual puede ser un componente de un microorganismo o partículas no microbianas extrañas al organismo).

Inmunotóxico: se define como una sustancia que puede alterar una o más funciones inmunológicas resultando en un efecto adverso para la persona.

Línea germinal: línea celular precursora de los gametos: óvulos y espermatozoides.

Linfocito T cooperador: es una clase de linfocitos T (CD4), son células encargadas de coordinar la respuesta inicial frente a los antígenos.

Metilación del ADN: modificación covalente del ADN que consiste en la transferencia de grupos metilos a algunas de las bases citosinas del ADN situadas previa y contiguamente a una guanina. La metilación del ADN es heredable en las células somáticas luego de la división celular. Generalmente la hipermetilación del sector promotor de un gen está asociada a una disminución de la expresión de dicho gen. Por otra parte, la hipometilación de una región no codificante ha sido ligada a inestabilidad cromosómica.

Ontogenia: describe cómo se desarrolla un ser humano o un animal. La noción se focaliza sobre todo en la etapa embrionaria y fetal.

Paroxonasa 1: enzima plasmática capaz de hidrolizar metabolitos oxones de algunos plaguicidas órganofosforados. Altos niveles de paraoxonasa 1 protegen frente a la intoxicación.

Parto prematuro: *parto* que comienza antes de la semana 37 de gestación.

Prevalencia: proporción de individuos de un grupo o de una población que presentan una característica o evento determinado en un momento o en un período definido .

Programación fetal: eventos vitales tempranos que suceden dentro del útero materno y tienen la capacidad de modelar el fenotipo preparando al feto para la vida extrauterina.

Proteína amiloide β: péptido que constituye el principal componente de las placas o depósitos que se encuentran en el cerebro de pacientes con la enfermedad de Alzheimer.

Región promotora del gen: secuencia específica de ADN, localizada justo donde se encuentra el punto de inicio de la transcripción del ADN, que contiene la información necesaria para activar o desactivar el gen que regula.

Sibilancia: es el sonido que hace el aire al pasar por las vías respiratorias congestionadas.

Sistema colinérgico: incluye al neurotrasmisor acetilcolina, los receptores a los que se une y a las enzimas involucradas en la síntesis de acetilcolina y su degradación.

Sistema endocannabinoide: incluye a los endocannabinoides, receptores a los que se unen, enzimas involucradas en su síntesis y degradación. Los endocannabinoides actúan como neuromoduladores en el cerebro.

Trastorno hiperactivo de déficit de atención (THDA): trastorno del comportamiento caracterizado por distracción moderada a grave, períodos de atención breve, inquietud motora, inestabilidad emocional y conductas impulsivas.

Xenobiótico: cualquier sustancia extraña al organismo, que puede actuar como tóxico.

■ BIBLIOGRAFIA

Alegría-Torres JA, Díaz-Barriga F, Gandolfi AJ, Pérez-Maldonado IN. (2009) Mechanisms of p,p'-DDE-induced apoptosis in hu-

man peripheral blood mononuclear cells. Toxicology In Vitro 23, 1000-1006.

Atanasov A, Tam S, Röcken J, Baker M, Odermatt A. (2003) Inhibition of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 by dithiocarbamates. Biochem Biophys Res Commun 308, 257-262.

Barr DB, Bishop A, Needham LL. (2007) Concentrations of xenobiotic chemicals in the maternal-fetal unit. Reproductive Toxicology 23, 260-266.

Bhuiyan MB, Murad F, Fant ME. (2006) The placental cholinergic system: localization to the cytotrophoblast and modulation of nitric oxide. Cell Communication and Signaling 4, 4-10.

Bilrha H, Roy R, Moreau B, Belles-Isles M, Dewailly E, Ayotte P. (2003) In vitro activation of cord blood mononuclear cells and cytokine production in a remote coastal population exposed to organochlorines and methyl mercury. Environmental Health Perspectives 111, 1952-1957.

Bilrha H, Roy R, Wagner E, Belles-Isles M, Bailey JL, Ayotte P. (2004) Effects of gestational and lactational exposure to organochlorine compounds on cellular, humoral, and innate immunity in swine. Toxicological Sciences 77, 41-50.

Bradman A, Barr DB, Henn BGC, Drumheller T., Curry C., Eskenazi B. (2003) Measurement of pesticides and other toxicants in amniotic fluid as a potential biomarker of prenatal exposure: a validation study. Environmental Health Perspectives 111, 1779-1782.

Buss, C, Poggi Davis E, Shahbaba B, Pruessner JC, Head K, Sandman CA. (2009) Maternal cortisol over the course of pregnancy and subsequent child amygdala and hippocampus volumes and affective problems. Proceedings of the National Academy of Sciences 109, E1312–E1319.

Cecchi A, Rovedatti MG, Sabino G, Magnarelli GG. (2012) Environmental exposure to organophosphate pesticides: Assessment of endocrine disruption and hepatotoxicity in pregnant women. Ecotoxicology and Environmental Safety 80, 280-287.

Corsini E, Sokooti M, Galli CL, Moretto A, Colosio C. (2013) Pesticide induced immunotoxicity in humans: a comprehensive review of the existing evidence. Toxicology 307, 123-135.

Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. (2008) Roitt Inmunología. Fundamentos (11ª edición) Editorial Médica Panamericana,ISBN 950061869-9 8479038144, 544 pp.

Dewailly E, Ayotte P, Bruneau S, Gingras S, Belles-Isles M, Roy R. (2000) Susceptibility to infections and immune status in Inuit infants exposed to organochlorines. Environmental Health Perspectives 108, 205-211.

DeWitt JC, Peden-Adams MM, Keil DE, Dietert RR. (2012) Current status of developmental immunotoxicity: early-life patterns and testing. Toxicologic Pathology, 40, 230-236.

Dietert RR, Etzel RA, Chen D, Halonen M, Holladay SD, Jarabek AM, Landreth K, Peden DB, Pinkerton K, Smialowicz RJ, Zoetis T. (2000) Workshop to identify critical windows of exposure for children's health: immune and respiratory systems work group summary. Environmental Health Perspectives 108 Suppl 3, 483-490.

Duramad P, Harley K, Lipsett M, Bradman A, Eskenazi B, Holland NT, Tager IB. (2006) Early environmental exposures and intracellular Th1/Th2 cytokine profiles in 24-month-old children living in an agricultural area. Environmental Health Perspectives 114, 1916-1922.

Freire C, López-Espinosa MJ, Fernández M, Molina-Molina JM, Prada R, Olea N. (2011) Prenatal exposure to organochlorine pesticides and TSH status in newborns from Southern Spain. Science of the Total Environment 409, 3281–3287.

Gascon M, Morales E, Sunyer J, Vrijheid M. (2013) Effects of persistent organic pollutants on the developing respiratory and immune systems: a systematic review. Environment International 52, 51-65.

Gascon M, Vrijheid M, Martínez D, Ballester F, Basterrechea M, Blarduni E, Esplugues A, Vizcaino E, Grimalt JO, Morales E, Sunyer J. (2012) Pre-natal exposure to dichlorodiphenyldichloroethylene and infant lower respiratory tract infections and wheeze. European Respiratory Journal 39, 1188-1196.

Gill S, Bowers W J, Nakai JS, Yagminas A, Mueller R, Pulido O. (2013) Effects of Environmentally Relevant Mixtures of Persistent Organic Pollutants on the Developmental Neurobiology in Rats. Toxicologic Pathology 41, 38-47.

Glynn A, Thuvander A, Aune M, Johannisson A, Darnerud PO, Ronquist G, Cnattingius S. (2008) Immune cell counts and risks of respiratory infections among infants exposed pre- and postnatally to organochlorine compounds: a prospective study. Environmental Health 7, 62.

González-García B, Levario-Carrillo M, Ramos-Martínez E, Arévalo-Gallegos S, Infante-Ramírez R, Olave-Arreola ME, González-Horta C, Sánchez-Ramírez B. (2006) Muscarinic Cholinergic Receptor Expresión in Placenta From Rats Exposed to Methyl Parathion. Placenta 27, A56.

Guibourdenche J, Fournier T, Malassiné A, Evain-Brion D. (2009) Development and hormonal functions of the human placenta. Folia Histochemica Et Cytobiologica 47, S35-S42.

Harley KG, Huen K, Schall RA, Holland N T, Bradman A, Barr DB, Eskenazi, B. (2011) Association of organophosphate pesticide exposure and paraoxonase with birth outcome in Mexican-American women. PLOS One 6, e23923, 1-10.

Kajta M, Wójtowicz AK. (2013) Impact of endocrine-disrupting chemicals on neural development and the onset of neurological disorders. Pharmacological Reports 65, 1632-1639.

Kang ER, Iqbal K, Tran DA, Rivas GE, Singh P, Pfeifer GP, Szabo PE. (2011) Effects of endocrine disruptors on imprinted gene expression in the mouse embryo. Epigenetics 6, 937-950.

Kapoor A., Dunn E., Kostaki A., Andrews M., Matthews S. (2006) Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids. Journal of Physiology 572, 31-44.

Karmaus W, Brooks KR, Nebe T, Witten J, Obi-Osius N, Kruse H. (2005) Immune function biomarkers in children exposed to lead and organochlorine compounds: a cross-sectional study. Environmemtal Health 4, 1-5.

Kim S, Park J, Kim HJ, Lee JJ, Choi G, Choi S, Kim S, Moon H, Kim S, Choi, K. (2013). Association between several persistent organic pollutants and thyroid hormone levels in serum among the pregnant women of Korea. Environment International 59, 442-448.

León-Olea M, Martyniuk CJ, Orlando EF, Ottinger, MA, Rosenfeld CS, Wolstenholme JT, Trudeau VL. (2014) Current concepts in neuroendocrine disruption. General and Comparative Endocrinology (en prensa).

Li Q, Kobayashi M, Kawada T. (2007) Organophosphorus pesticides induce apoptosis in human NK cells. Toxicology 239, 89-95.

Li Q, Kobayashi M, Kawada T. (2009) Chlorpyrifos induces apoptosis in human T cells. Toxicology 255, 53-57.

Lips KS, Brüggmann D. (2005) Nicotinic acetylcholine receptors in rat and human placenta. Placenta 26, 735-746, ISSN 0143-4004.

Liu B, Jung KH, Horton MK, Camann DE, Liu X, Reardon AM, Perzanowski MS, Zhang H, Perera FP, Whyatt RM, Miller RL. (2012) Prenatal exposure to pesticide ingredient piperonyl butoxide and childhood cough in an urban cohort. Environment International 48, 156-161.

Magnarelli GG, Rovedatti MG, Pechén de D'Angelo AM. (2010) Capítulo 6: Plaguicidas y salud humana, pp 307-340. En: Anguiano OL y Montagna CM. Clasificación y toxicología de plaguicidas. EDUCO. Editores Montagna G. y Anguiano L. Universidad Nacional del Comahue, ISBN: 978-987-604-154-6, 380 pp

Magnarelli G, Guiñazú N. (2013) Chapter 11: Placental Toxicology of organic pollulants. NOVA publishers Editor Richard Nicholson, NY. USA. ISBN**:** 978-1-62618-295-0, 368pp

Maloney B, Sambamurti K, Zawia N, Lahiri DK (2012) Applying epigenetics to Alzheimer's disease via the latent early-life associated regulation (LEARn) model. Current Alzheimer Research 9, 589-599.

Nishino R, Fukuyama T, Tajima Y, Miyashita L, Watanabe Y, Ueda H, Kosaka T. (2013) Prior oral exposure to environmental immunosuppressive chemicals methoxychlor, parathion, or piperonyl butoxide aggravates allergic airway inflammation in NC/Nga mice. Toxicology 309, 1-8.

Ostrea Jr. E M, Bielawski DM, Posecion Jr. NC, Corrion M, Villanueva-Uy E, Bernardo RC, Ager JW. (2009) Combined analysis of prenatal (maternal hair and blood) and neonatal (infant hair, cord blood and meconium) matrices to detect fetal exposure to environmental pesticides. Environmental Research 109, 116-122.

Pérez-Maldonado IN, Athanasiadou M, Yáñez L, González-Amaro R, Bergman A, Díaz-Barriga F.

(2006) DDE-induced apoptosis in children exposed to the DDT metabolite. Science of the Total Environment 370, 343-51.

Prouillac C, Lecoeur S (2010) The role of the placenta in fetal exposure to xenobiotics: importance of membrane transporters and human models for transfer studies. Drug Metabolism and Disposition 38, 1623-1635.

Rama Sastry, B. (1997) Human Placental Cholinergic System. Biochemical Pharmacology 53,1577-1586.

Ramírez JA, Lacasaña M. (2001). Plaguicidas: clasificación, uso, toxicología y medición de la exposición. Archivos de Prevención de Riesgos Laborales 4, 67-75.

Richard S, Moslemi S, Sipahutar H, Benachour N, Seralini G.E. (2005) Differential effects of glyphosate and roundup on human placental cells and aromatase. Environmental Health Perspectives 113, 716-720.

Rothers J, Halonen M, Stern DA, Lohman IC, Mobley S, Spangenberg A, Anderson D, Wright AL. (2011) Adaptive cytokine production in early life differentially predicts total IgE levels and asthma through age 5 years. Journal of Allergy and Clinical Immunology 128, 397-402.

Sandman C, Glynn L, Dunkel Schetter C, Wadhwa P, Garite T, Chicz-DeMet A, Hobe C. (2006) Elevated maternal cortisol early in pregnancy predicts third trimester levels of placental corticotropin releasing hormone (CRH): Priming the placental clock. Pepticides 27, 1457-1463.

Schaalan MF, Abdelraouf SM, Mohamed WA, Hassanein FS. (2012) Correlation between maternal milk and infant serum levels of chlorinated pesticides (CP) and the impact of elevated CP on bleeding tendency and immune status in some infants in Egypt. Journal of Immunotoxicology 9, 15-24.

Stouder C, Paoloni-Giacobino A. (2011) Specific transgenerational imprinting effects of the endocrine disruptor methoxychlor on male gametes. Reproduction 141, 207-216.

Sunyer J, Torrent M, Muñoz-Ortiz L, Ribas-Fitó N, Carrizo D, Grimalt J, Antó JM, Cullinan P. (2005) Prenatal dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and asthma in children. Environmental Health Perspectives 113, 1787-1790.

Torres-Sánchez L, Rothenberg SJ, Schnaas L, Cebrián ME, Osorio E, Hernández MC, del Río García C, Wolff M, López Carrillo L. (2007) In utero p,p´-DDE exposure and infant neurodevelopment: a perinatal cohort in Mexico. Environmental Health Perspectives 115, 435-439.

Torres-Sánchez, L, Schnaas, L, Rothenberg, SJ, Cebrián, ME, Osorio-Valencia, E, Hernández, M, García Hernández R, López-Carrillo, L. (2013) Prenatal p, p-DDE exposure and neurodevelopment among children 3.5–5 years of age. Environmental Health Perspectives 121, 263-268.

Tuomela S, Lahesmaa R. (2013) Early T helper cell programming of gene expression in human. Seminars in Immunology 25, 282-290.

Vera B, Santa Cruz S, Magnarelli G.. (2012) Plasma cholinesterase and carboxylesterase activities and nuclear and mitochondrial lipid composition of human placenta associated with maternal exposure to pesticides. Reproductive Toxicology 34, 402-407.

Vizcaino E, Grimalt JO, Fernández-Somoano A, Tardon A. (2014) Transport of persistent organic pollutants across the human placenta. Environment International 65, 107-115.

Windham G, Fenster L. (2008) Environmental contaminants and pregnancy outcomes. Fertility and Sterility 89, e111-e116.

Wójtowicz A K, Honkisz E, Ziêba-Przybylska D, Milewicz T, Kajta M. (2011) Effects of two isomers of DDT and their metabolite DDE on CYP1A1 and AhR function in human placental cells. Pharmacological Reports 63, 1460-1468.

Wójtowicz AK, Milewicz T, Gregoraszczuk E. (2007) DDT and its metabolite DDE alter steroid hormone secretion in human term placental explants by regulation of aromatase activity. Toxicology Letters 173, 24-30.

Wójtowicz AK, Milewicz T, Gregoraszczuk E. (2008) Time-dependent action of DDT (1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethane) and its metabolite DDE (1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene) on human chorionic gonadotropin and progesterone secretion. Gynecological Endocrinology 24, 54-58.

Zama AM, Uzumcu M, (2009) Fetal and neonatal exposure to the endocrine disruptor methoxychlor causes epigenetic alterations in adult ovarian genes. Endocrinology 150, 4681-4691.