

## Contaminación, disruptores endocrinos y cáncer.

*Francisco Arvelo<sup>1,2</sup>, Felipe Sojo<sup>1,2</sup> y Carlos Cotte<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Centro de Biociencias, Fundación Instituto de Estudios Avanzados-IDEA, Hoyo de la Puerta, Valle de Sartenejas, Baruta, Venezuela.

<sup>2</sup>Laboratorio de Cultivo de Tejidos y Biología de Tumores. Instituto de Biología Experimental. Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

**Palabras clave:** cáncer; exposición química; disruptores endocrinos; xenobiótico; xenoestrógeno

**Resumen.** Desde mediados del siglo XX numerosas especies, muy diferentes entre sí y ubicadas en todas las áreas y rincones del planeta, comenzaron a presentar diversas alteraciones, muchas de las cuales sugerían estar relacionadas con trastornos del sistema endocrino. Las investigaciones demostraron que tales alteraciones eran producidas por la exposición a diferentes sustancias químicas contaminantes, las cuales podían alterar la salud y producir graves enfermedades. Dentro de ellas destacó un grupo heterogéneo de compuestos con estructuras químicas muy diferentes, capaces de actuar a dosis muy bajas, mostrar distintos mecanismos de acción y ser capaces de alterar el equilibrio hormonal, por lo que se les denominó “*disruptores endocrinos químicos*”. Estas sustancias, al ser liberadas al medioambiente o formar parte de objetos, alimentos o medicinas, constituyen un gran riesgo para los seres humanos y toda la vida del planeta, produciendo no solo disfunciones endocrinas sino también diferentes tipos de cáncer, destacando los más frecuentes. A pesar de la trascendencia y significado del impacto de estos compuestos, ellos no son suficientemente conocidos ni entendidos, por lo que el objetivo de esta revisión es mostrar su origen e impacto en la salud humana, resaltando su papel como inductores de cáncer, lo cual ha motivado múltiples investigaciones clínicas y biológicas.

## Contamination, endocrine disruptors and cancer.

*Invest Clin 2016; 57(1): 77-92*

**Keywords:** cancer; chemical exposure; endocrine disrupter; xenobiotic; xenoestrogens

**Abstract.** Since the mid-twentieth century, many species, very different from each other and located in all areas and corners of the planet, began presenting various alterations, many of which suggested to be related to endocrine disorders. Research has shown that such alterations were caused by exposure to various chemical contaminants that could affect the health and cause serious illnesses. Among them stands a diverse and large group of compounds, with very different chemical structures, capable of altering the hormonal balance, act at very low doses and with different mechanisms of action, that are called “endocrine disrupting chemicals”. When released into the environment or as part of objects, food or medicines, constitute a major risk to animals and humans, which produces not only endocrine dysfunctions but also different cancers, which include the most common types. Despite the importance and significance of the impact of these compounds, they are not sufficiently known or understood, so the aim of this review is to show their origin and impact in the field of human health, highlighting their role as inducers of cancer, which has led to multiple clinical and biological investigations.

*Recibido 06-10-2014. Aceptado: 14-09-2015*

### INTRODUCCIÓN

A principios de los años 50, del siglo pasado, biólogos y naturalistas comenzaron a observar en la fauna silvestre ver problemas inusitados y alarmantes que incluían: esterilidad elevada, pérdida de la capacidad reproductora, muertes masivas inexplicables, deformaciones en los órganos reproductores, deformaciones y muerte temprana de ejemplares jóvenes, comportamientos sexuales anormales, disminución en las respuestas del sistema inmunológico y tumores (1,2). Los problemas parecían no tener ninguna conexión y afectaban a múltiples grupos de animales en diferentes partes del mundo, incluyendo las más remotas. Algunas de estas complicaciones se empezaron a observar también en los seres humanos, a lo cual se sumaron las disfunciones y patologías observadas al estudiar las hijas de mujeres tratadas con el estrógeno

sintético dietil-estil-bestrol o DES. Prescrito para prevenir abortos, fue usado durante las tres décadas, que transcurrieron de los años 40 a los 70 del siglo XX. Los estudios mostraron que las hijas de las pacientes tratadas presentaban múltiples problemas reproductivos, malformaciones en los órganos de reproducción y más cánceres de vagina, cervix y mama en porcentajes superiores a la media (3,4).

Con el fin de la II Guerra Mundial, el mundo comenzó a cambiar velozmente en todos los ámbitos, haciendo que la contaminación química se acelerara y globalizara, yendo en paralelo al crecimiento exponencial de la población, el incremento de la tecnología y de todas las demás actividades humanas. La contaminación se hizo muy evidente y su presencia se perfiló como una amenaza para el futuro de la vida sobre el planeta al observarse las alteraciones, disfunciones y patologías vistas en el ámbito silvestre y los seres humanos. En principio

podía atribuirse a la acción de múltiples sustancias presentes en el entorno de los afectados, lo cual motivó las investigaciones que llevarían a evidenciar y comprobar las causas reales (5).

Los efectos y peligros de la contaminación química fueron llevados a la opinión pública en el año 1962 por la bióloga norteamericana Rachel Carson, quien publicó su impactante libro "*La Primavera Silenciosa*" (6), el primer llamado de atención y de advertencia sobre los peligros que generaba el uso masivo e indiscriminado de las nuevas sustancias químicas creadas por el hombre. Ella advirtió que los plaguicidas se estaban difundiendo masivamente por todos los rincones del planeta, afectando total e inadvertidamente el equilibrio entre las especies, incluyendo al hombre. Señaló que el uso masivo e indiscriminado del DDT, siglas del *dicloro-difenil-tricloroetano*, el primer pesticida sintetizado por el hombre, estaba envenenando todo el planeta (7). Carson no solo mostró cómo toda la naturaleza estaba siendo afectada, sino que también presentó evidencias de la acumulación de muchos de esos contaminantes en los tejidos de los seres humanos y los animales, amenazando su integridad física, su salud y la de sus descendientes, siendo a la vez, algunos de ellos, poderosos cancerígenos.

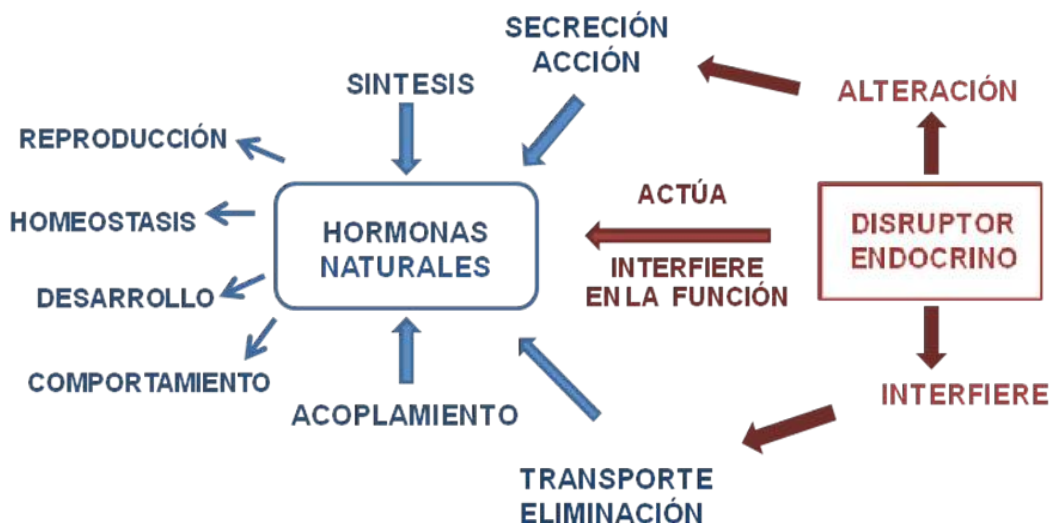
La dimensión y alcance de estos problemas siguió aumentando y de nuevo, después de 35 años de publicarse el libro de Rachel Carson, fue trascendido el ámbito científico con la publicación de un nuevo libro titulado "*Nuestro futuro robado*", escrito por la bióloga Theo Colborn (8). En los años 80, ella fue contratada por la *World Wide Foundation* (WWF-US) para estudiar el estado de la salud ambiental de los Grandes Lagos en Norteamérica y Canadá. Con sus investigaciones encontró el punto en común a la multitud de problemas que mostraban las diferentes especies silvestres afectadas por la contaminación: unos compuestos químicos que en principio no tenían nada en común y que estaban presentes en todos los ambientes y rincones contaminados, los cuales denominó *disruptores endocrinos químicos* (9). Impactada por sus hallazgos, aparte de publicar sus trabajos científicos, publicó su libro, que al dirigirlo a todo público motivó a los medios de comunicación social para esparcir su mensaje. En cuanto a la salud

humana ratificó que la misma estaba ineludiblemente unida a la salud ambiental del planeta, respaldando lo que había expresado Rachel Carson al afirmar que "*Por primera vez en la historia del mundo, todo ser humano está ahora sujeto al contacto con peligrosos productos químicos, desde su nacimiento hasta su muerte*".

### Uniendo las piezas del rompecabezas

Todo organismo está expuesto a miles de sustancias químicas exógenas, sintéticas y naturales, cuyo carácter persistente y la facilidad de difusión que tienen hace posible que estén distribuidas por todo el planeta, independientemente de las divisiones geográficas y políticas. Una vez que son absorbidas por un organismo, muchas se pueden acumular. Si la concentración es excesiva, o su acción es muy potente a ínfimas concentraciones, constituirán un riesgo para las funciones de las biomoléculas que estén y actúen en su entorno. Así pueden alterar el funcionamiento de células, tejidos y órganos, a la par de interferir en el metabolismo y perturbar o destruir el equilibrio homeostático (10). Particularmente, la atención ha sido enfocada sobre aquellos contaminantes que son capaces de interferir con el funcionamiento del *sistema endocrino*, el cual opera mediante las *hormonas*, que en dosis muy bajas actúan para coordinar y regular las múltiples actividades que son vitales. Su función es tan delicada y trascendental que los desequilibrios provocados por las sustancias exógenas que simulan o interfieren con las hormonas constituyen un verdadero riesgo para la vida (Fig. 1).

El impacto de estos contaminantes se constató considerando: a) los efectos dramáticos vistos en los animales silvestres y sus ecosistemas; b) el incremento de la incidencia de ciertas enfermedades humanas relacionadas con trastornos endocrinos; c) por los cambios producidos en los animales de experimentación al someterlos a pruebas con las sustancias contaminantes aisladas del medio ambiente que rodea a las especies afectadas. De esta forma, se ha demostrado que un grupo de los compuestos exógenos o "*xenobióticos*" ya identificados, se comportan como *estrógenos*, lo cual significa que interfieren con la hormona femenina estradiol, imitando o bloqueando su



**Fig. 1.** Función y acción de las hormonas naturales y de los disruptores endocrinos en el organismo.

acción natural. Estos *xenobióticos* especiales son denominados "*xenoestrógenos*", siendo cualitativa y cuantitativamente muy importante por sus efectos sobre la fauna y los seres humanos (11, 12).

### Los disruptores endocrinos químicos

Los *disruptores endocrinos químicos* o EDCs, por sus siglas en inglés, son un grupo especial de compuestos químicos bien diferenciados, definidos como "*sustancias exógenas al organismo que alteran la función o funciones del sistema endocrino, pudiendo provocar efectos adversos en la salud de un organismo, en sus descendientes, en la población en general o en una subpoblación en particular*" (13). Algunos de ellos son naturales, la mayoría sintéticos, que tienen diferente origen, estructura y función de uso. Usualmente presentan gran estabilidad e inercia para reaccionar químicamente, reuniendo características óptimas para ser o haber sido empleados en grandes cantidades y con gran libertad. En muchos casos se ha tratado de compuestos que en las pruebas usuales de toxicidad no se les atribuyó ningún efecto perjudicial significativo. Por ello, al no haberse tenido dudas acerca de su difusión, no

se tomaron medidas de protección especiales para resguardar a las personas y los animales (14).

Aparte de ser contaminantes, los EDCs también se encuentran en medicamentos, en algunos productos naturales, en los alimentos y en múltiples objetos de uso común. Al reaccionar químicamente con los constituyentes celulares de diferentes tejidos, pueden manifestar efectos muy dañinos y muchas veces no pueden ser eliminados, acumulándose en órganos y tejidos (15,16).

Los EDCs, al comportarse como hormonas, producen un desequilibrio en el balance de estrógenos, andrógenos, progestágenos y hormonas tiroideas, a través de diversos mecanismos de acción (17). Se ha demostrado que muchos de los disruptores que se encuentran como contaminantes, en algunos medicamentos y como compuestos naturales en algunas plantas, mimetizan los efectos de los esteroides, destacando los *xenoestrógenos*. Al tener la capacidad de mimetizar o bloquear el efecto de los estrógenos, actúan como estrógenos o como anti-estrógenos, siendo su eficacia muy variable al abarcar desde mimetizadores tan potentes como el mismo estradiol, a débiles agonistas

que tan sólo tienen actividad parcial a muy altas concentraciones. En los ensayos tanto “*in vitro*” como “*in vivo*” siempre manifiestan actividad estrogénica, independientemente de su estructura química, procedencia y aplicaciones, de allí su denominación (18,19). Al ser capaces de actuar como potentes mensajeros hormonales, propician cambios significativos en los organismos (20,21), pero también ellos suman sus múltiples efectos a los de otros contaminantes químicos que tienen otros efectos no menos amenazantes, como lo son los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), identificados como carcinógenos, mutágenos y teratógenos (22).

Los estrógenos son solubles en lípidos y difunden fácilmente a través de las membranas celulares, por lo que una vez que están dentro de las células se unen a su proteína receptora específica, denominada receptor estrogénico (RE). El complejo hormona-receptor entra en el núcleo y se une al ADN donde se constituye como un factor de transcripción que se une a un elemento de respuesta estrogénica (ERE) que induce la expresión o regulación de ciertos genes (23). La presencia y distribución de receptores RE en los tejidos de los mamíferos, sugiere que los estrógenos juegan un papel importante en una serie de vías de señalización en los organismos durante el desarrollo y vida adulta, todo lo cual se une a las nuevas evidencias que destacan el papel del estrógeno en el desarrollo de múltiples patologías y específicamente, durante la carcinogénesis (24).

### **Disruptores endocrinos y cáncer**

Los EDCs tienen una amplia gama de efectos sobre la salud humana, destacando los daños a la reproducción masculina y femenina (25-27), alteraciones en el desarrollo del sistema neurológico, enfermedades metabólicas y la producción de cáncer (28) (Tabla I). Sus efectos en los sistemas nervioso, inmunológico y endocrino son decisivos al estar ellos íntimamente relacionados entre sí, regularse unos a otros e incidiendo en todos los procesos orgánicos, destacando aquellos que tienen que ver con el desarrollo, renovación, multiplicación y diferenciación celular (29-31).

La hipótesis patogénica de base explica que los EDCs alteran la homeostasis normal del sistema endocrino de los organismos afectados, produciendo un desequilibrio en el balance de estrógenos, andrógenos, progestágenos y hormonas tiroideas, a través de mecanismos de acción diversos (32). En el modelo de varias etapas de la carcinogénesis, se postula que las sustancias químicas actúan como iniciadoras de tumor, como promotores tumorales o ambas cosas, contexto en el cual los EDCs con actividad estrogénica se consideran como promotores tumorales (33). Como inductores de cáncer, los disruptores son sustancias prioritarias de alto riesgo debido a sus múltiples características y acción a diferentes niveles, lo cual complica aún más el problema de una patología que es etimológicamente multifactorial y con una gran morbi-mortalidad (34). Esto lo señala el aumento en la incidencia de algunos tipos de cáncer, lo cual ha sido interpretado como evidencia para mostrar que la exposición a los EDCs es la causa de tal incremento. Es innegable que el aumento observado en los últimos 50 años va en paralelo con el incremento, uso y liberación masiva en el medio ambiente de miles de productos químicos sintetizados por el hombre. Dentro de esta realidad, resalta el aumento en la incidencia de los tumores que son hormono-dependientes o relacionados indirectamente con alteraciones que tienen que ver con procesos hormonales. Los estudios clínicos y con modelos experimentales han demostrado que los cánceres dependientes o modulados hormonalmente, son en alta proporción, el producto de la acción de los *xenoestrógenos* (35). Se ha probado que el estrógeno, a niveles altos, es cancerígeno al producir especies reactivas de oxígeno, originando hipometilación e inestabilidad de microsatélites (36). Sus metabolitos, las quinonas, favorecen la formación de “*aductos*” de ADN, depurinación y aneuploidía (37). Así mismo, la disminución de la glutatión-S-transferasa en los tejidos que responden a los estrógenos, puede aumentar el daño oxidativo del ADN celular cuando estos se encuentran expuestos simultáneamente a genotóxicos, lo que se considera un paso previo en el proceso de la carcinogénesis (38,39).

### Tumores en órganos hormono-dependientes

*Cáncer de Mama.*- La incidencia del cáncer de mama está aumentando a niveles preocupantes. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es el tumor más diagnosticado en las mujeres, provocando en ellas el 16% de todas las muertes por cáncer. En los hombres, por el contrario, es un tumor de muy baja incidencia, pero hay una tendencia creciente que es bastante preocupante (40). Entre los factores de riesgo para la mujer están los relacionados con la reproducción, los de orden genético y la exposición a los EDCs. A pesar de que en algunas mujeres hay una predisposición genética

al haber heredado los genes BRCA1 y BRCA2, se reconoce que el cáncer de mama está relacionado con la exposición elevada de las células mamarias a las hormonas estrogénicas (41). Al ser el cáncer de mama hormono dependiente, su desarrollo está muy relacionado con todos los EDCs, incluyendo bifenilos policlorados, hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH), dioxinas, furanos clorados y disolventes orgánicos. Los estudios realizados muestran la relación entre cáncer de mama y la carga total de sustancias estrogénicas a la que están expuestas, demostrando cómo el efecto combinado de diversos plaguicidas y sustancias industriales

**TABLA I**  
DIFERENTES GRUPOS DE DISRUPTORES ENDOCRINO Y SUS EFECTOS  
SOBRE LA SALUD HUMANA

Sustancias	Efectos sobre la Salud												
	Salud reproductiva masculina	Pubertad precoz femenina	Fecundidad femenina	Síndrome de ovarios poliquísticos	Fertilidad femenina	Endometriosis	Fibroides uterinos	Cáncer de mama	Cáncer de próstata	Cáncer de testículos	Cáncer de tiroides	Neurotoxicidad durante el desarrollo	Síndrome metabólico
PCBs, PCDDs, PCDFs*	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●
Éteres polibromados (PBDEs)	●	●					●			●		●	●
Compuestos perfluorados (PFCs)			●		●	●	●	●	●			●	●
DDT/DDE	●	●	●							●		●	●
Plaguicidas	●	●	●		●	●		●	●	●	●	●	●
Metales pesados	●	●	●		●		●	●				●	
Alquifenoles, bisfenol A, parabens		●		●	●	●					●	●	●
Ftalatos	●				●	●	●			●		●	●
Farmacéuticos estrogénicos	●				●	●	●	●	●	●	●	●	●
Fitoestrógenos		●	●		●	●	●	●	●		●	●	
Organoestánicos												●	●

\*Bifenilos policlorados (PCB,), dioxinas cloradas (PCDDs), furanos clorados (PCDFs)

incrementan su incidencia, aunque la exposición a las mismas sustancias por separado no lo esté (42,43). Para entender cómo los estrógenos endógenos influyen en el desarrollo de la enfermedad tumoral, habría que centrar la atención no sólo en los niveles de hormona circulante, sino también, en el momento preciso en que ocurre la exposición. Así, por ejemplo, una alta exposición a estrógenos durante el desarrollo perinatal, la adolescencia, el embarazo o la década anterior a la menopausia, es considerada relevante para la transformación de las células de mama y crítica para el desarrollo de la enfermedad tumoral (44). Los estrógenos tienen capacidad de generar especies reactivas de oxígeno (ROS) que pueden inducir la síntesis de ADN, aumento de la fosforilación de proteínas quinasas y activación de factores de transcripción tales como AP-1, NRF1, E2F y CREB, que constituyen la base de la carcinogénesis por estrógenos (45). La exposición a metales tales como arsénico, cadmio, níquel y disolventes orgánicos como benceno, cloruro de metilo, óxido de etileno, tolueno, tetracloruro de carbono, estireno (hidrocarburo aromático), han contribuido a aumentar la incidencia de cáncer de mama en las últimas décadas, sobre todo por el ingreso de la mujer en el mercado laboral (46). Estos compuestos metálicos pueden funcionar como estrógenos-disruptores, así como agentes cancerígenos, tal vez por inducción de estrés oxidativo, inhibición de los sistemas de reparación de ADN, desregulación de la proliferación celular, inactivación de genes supresores e inactivación epigenética de genes por hipermetilación del ADN (47,48,49).

Las productos cosméticos suelen ser fuentes de xenoestrógenos, tales como los metalo-estrógenos (sales de aluminio), parabenos, ciclohexanos, triclorosán, ftalatos y extracto de *aloe vera*. Los humanos están expuestos a estos tipos de sustancias químicas por vía transcutánea, pudiéndose medir niveles de estos productos en el tejido mamario (50-52). El consumo de alcohol está relacionado con un mayor riesgo para desarrollar cáncer de mama, ya que se ha encontrado un aumento de los estrógenos con su consumo, que genera aumento de los niveles de receptores tipo  $\alpha$  (ER  $\alpha$ ) (53). Las aminos

heterocíclicas y sus metabolitos, están presente en altas concentraciones en la carne bien cocida, lo cual se une activamente a los receptores tipo  $\alpha$  (ER  $\alpha$ ) de las células de la mama (54).

*Cáncer de Ovario.*- Muchos de los EDCs estrogénicos o androgénicos pueden originar alteraciones endocrinas en los ovarios, que al unirse a los receptores de estrógeno (RE) o de andrógenos (RA), interfirieren con la acción de las hormonas esteroides endógenas. Estos disruptores actúan a través de una variedad de mecanismos como la alteración de la expresión o actividad de las enzimas necesarias para su síntesis o catabolismo de los esteroides sexuales. También pueden alterar la expresión de los receptores de las hormonas y/o su capacidad para unirse a sus ligandos endógenos (55). Varios productos químicos pueden alterar la síntesis y el metabolismo de las hormonas sexuales esteroideas ováricas, como los plaguicidas diclorodifeniltricloroetano y metoxicloro; plastificantes como el bisfenol A, ftalatos, dioxinas, bifenilos policlorados, y los hidrocarburos aromáticos policíclicos como el benzo [a] pireno (56). En el cáncer de ovario se ha encontrado una alta sobre-expresión de receptores ER $\alpha$  en comparación con el tejido normal del ovario (57). En un estudio "*in vitro*" con células de cáncer de ovario el xenoestrógeno I bisphenol A (BPA), con estructura química similar 17 $\beta$ -estradiol (E2), posee un efecto estrogénico en la inducción de los genes de la apoptosis, ciclo celular y del cáncer (58).

*Cáncer de Próstata.*- El cáncer de próstata, uno de los tumores más frecuentes entre hombres, está experimentado un incremento en su incidencia. Las hormonas andrógenas tienen un papel fundamental en su desarrollo, demostrándose que niveles elevados de testosterona y su metabolito DHT incrementan el riesgo para este tipo de cáncer. La exposición a los EDCs, en particular plaguicidas organoclorados y organofosforados, así como los PCBs (policlorofenilos), cadmio y arsénico, están relacionados con su incidencia. Si bien la próstata esta primariamente bajo control androgénico, es también un órgano blanco de los estrógenos, los cuales juegan un papel en el inicio y la progresión de este tipo de cáncer, base para las estrategias de tratamiento

hormonal (59). Al participar los estrógenos tanto en la etiología de la hiperplasia benigna prostática (HPB) como del cáncer de próstata, el uso de antiestrógenos se ha reconocido como recurso terapéutico para controlar ambos problemas (60). Estrógenos y andrógenos juegan un papel en la patogénesis del cáncer de próstata, a través de los receptores ER $\alpha$  y ER $\beta$ , que desempeñan funciones opuestas; el primero presenta propiedades proliferativas, mientras que el segundo expresa propiedades antiproliferativas (61). La utilización del estrógeno como tratamiento del cáncer de próstata que es resistente a la castración, evidenció que los estrógenos participan en un papel crítico en la predisposición y/o causa de este tipo de cáncer. Aquí es importante destacar que el estradiol-17 $\beta$ , ha sido clasificado como cancerígeno por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer, más los estudios basados en su asociación con el carcinoma de mama (62). También han localizado múltiples receptores de estrógeno (ERs) en el tejido prostático y su activación se ha asociado con cambios fenotípicos tanto “*in vitro*” como “*in vivo*”. Existen evidencias que demuestran que las vías de señalización de estrógenos en las células de la próstata juegan un importante papel en el desarrollo de los acinos glandulares de la próstata y posiblemente en el desarrollo de cáncer (63). El bisfenol A o BPA, es un polímero sintético usado en la producción de plásticos y resinas epoxi, el cual actúa primariamente como un agonista del receptor de estrógeno. También se ha demostrado su unión a AR con actividad antagonista al BPA (64). Por otra parte, los efectos de BPA con respecto a su potencial carcinogénico en la próstata, fueron evidenciados en estudios con roedores y en líneas celulares de próstata humana. También se demostró que el BPA puede influir en la carcinogénesis al estimular la progresión tumoral y modular la proliferación de las células malignas (65).

**Cáncer de Testículo.**- Es el tipo más común de tumor maligno entre los varones de 15 a 40 años, cuya incidencia se ha duplicado durante los últimos 40 años, siendo los tumores de células germinales el 98% de todas las neoplasias testiculares (66). Entre los factores de riesgo se encuentra una reducción de la acción de los andrógenos durante la etapa fetal

a lo cual se suman los riesgos por la exposición a varios EDCs organoclorados, incluyendo entre otros el DDT y el PCB (67). Al igual que en el cáncer de mama, se considera como factor de riesgo el efecto aditivo de la exposición a una mezcla de los EDCs estrogénica. Por otra parte, el aumento de los niveles de estrógenos endógenos durante la vida prenatal y/o exposiciones posteriores a diversas sustancias químicas estrogénicas ocupacionales y ambientales, pueden llevar al desarrollo de esta neoplasia (68).

La mayor parte de los estudios del papel desempeñados por los xenoestrógenos en el tejido testicular se han realizado en modelos animales, siendo muy limitados sobre la relación de efectos entre el cáncer de los testículos, y las perturbaciones en los niveles de estrógeno (69). El cáncer testicular se ha reportado en hijos de mujeres fumadoras así como también en mujeres que han consumido antiepilépticos durante el embarazo (70). Como ya fue mencionado, el diethylestilbestrol (DES), es un potente estrógeno agonista sintético que fue prescrito para prevenir los abortos. Por otra parte, compuestos organoclorados, incluidos dibenzo-p-dioxinas policlorados, DDT, HCB y PCB son contaminantes ambientales lipofílicos que fueron ampliamente utilizados durante décadas, hasta finales de los años 70, en productos industriales y de consumo, los cuales tienen que ver con el cáncer testicular (71,72). Los bifenilos policlorados, PCB, compuestos lipofílicos halogenados aromáticos, utilizados en productos de consumo e industriales, tales como aceites, lubricantes y aislantes eléctricos, que se acumulan en la cadena alimentaria, hacen que la población general está expuesta, principalmente a través de la ingestión de alimentos contaminados de gran demanda, como lo son pescado, carne y productos lácteos (73)

**Cáncer de Tiroides.**- El cáncer de tiroides resalta en las mujeres jóvenes, siendo 3 veces más frecuente que en los hombres, afectando sobre todo a mujeres entre los 15 y los 44 años. Aunque lo genético es un factor de riesgo significativo, por si solo no puede explicar el elevado incremento que se ha producido en los últimos años (74). Es conocido que varios EDCs actúan como “*anti hormonas*” tiroideas, lo cual altera la disponibilidad de la hormona. Se



considera que la exposición a sustancias químicas capaces de alterar el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (HPT) contribuye a la progresión de la enfermedad (75). Entre los EDCs relacionados con el cáncer de tiroides se encuentran diversas sustancias como el BPA, compuestos organoclorados, dioxinas, los PCBs, disolventes y plaguicidas (76,77).

### Otros cánceres importantes a considerar

**Cáncer de Pulmón.**- El cáncer de pulmón es el de mayor incidencia, siendo también el que presenta la tasa de mortalidad más alta de las últimas décadas. Al menos el 80 % de todas las muertes por este cáncer se deben al hábito y adicción de fumar (78). En cuanto a los EDCs hay que considerar que los niveles de estrógenos y progesterona juegan un papel importante. Esto es notorio en las mujeres con adelanto de la menopausia, esto asociado a una disminución de la aparición del cáncer de pulmón, debido probablemente a una disminución en los niveles de estrógeno (79). La expresión de los receptores de estrógeno así como del estrógeno circulante, son factores significativos de riesgo. En los hombres la expresión elevada de los receptores de estrógeno tipo  $\beta$  (ER $\beta$ ) es considerado como un factor de pronóstico. Tanto el receptor ER  $\alpha$  como el ER  $\beta$  tienen alta afinidad por el estrógeno. Algunos estudios epidemiológicos han presentado que la expresión de ER $\beta$  se correlaciona con una prognosis favorable, mientras que una expresión negativa es predictivo de un mal pronóstico (80).

El humo del tabaco contiene más de 6.000 productos químicos, de los cuales 69 han sido identificados como carcinogénicos (81). Dentro de los cancerígenos químicos del humo del tabaco están las dioxinas, como el benzopireno (BaP) y las dibenzodioxinas policloradas que están presente en plásticos, resinas y blanqueadores y en la carne ahumada, la cual es una fuente de aminas heterocíclicas (HCA cancerígenos) e hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), que presentan propiedades estrogénicas (82). Estos resultados sugieren que el sexo femenino tiene más riesgo de sufrir de cáncer de pulmón que los hombres debido a una mayor expresión de estrógenos (83). En la contaminación atmosférica, entre sus múltiples

componentes están los productos de la combustión de los combustibles fósiles, los cuales poseen actividad xenoestrogénica, jugando un papel importante en el desarrollo del cáncer de pulmón (84). Los altos niveles de hidrocarburo aromáticos policíclicos (HAP) son compuestos mutagénicos y cancerígenos conocidos por poseer actividad similar al de los estrógenos, que a través de vías de señalización de interacción con el estrógeno, pueden inducir el cáncer de pulmón (85-87).

**Cáncer de Páncreas.**- Este cáncer ocupa el cuarto lugar como causa principal de cáncer en el mundo, cuya tasa de mortalidad es bastante alta, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (88,89). La prevención primaria incluye la dieta (90), la obesidad y la diabetes (91), siendo el tabaquismo el causante de alrededor del 25% del cáncer de páncreas. En el cáncer de páncreas las células tienen receptores ER  $\alpha$  y  $\beta$ , por lo que pueden ser moduladas por estrógenos, lo cual es coherente con mecanismos similares observados con xenoestrógenos relacionados con el cáncer (92).

**Cáncer de Riñón.**- El riñón es órgano blanco para la toxicidad de varios xenobióticos, al ser muy susceptible a desarrollar tumores malignos por esta vía. Los ensayos “*in vitro*” permiten el estudio directo del daño celular y representa un modelo adecuado para estudiar los mecanismos de base ante los efectos tóxicos. El carcinoma de células renales o CCR, es el tipo más común de neoplasia del riñón, que al poder ser inducido por la exposición a estrógenos en modelos animales, ha mostrado la implicación de los receptores de estrógeno en la etiología de este tipo de cáncer y del papel de los xenoestrógenos (93). El principal factor de riesgo conocido es el tabaquismo que se une a los factores de riesgo profesionales/ambientales, por lo que se calcula que la supresión del tabaquismo, reduciría la incidencia del cáncer de riñón entre un 30 a un 40 % en los países industrializados (94). En los estudios epidemiológicos se han asociado determinadas industrias, profesiones y exposiciones profesionales. Las refinerías de petróleo, las imprentas, la limpieza en seco y la conducción de camiones con materiales de riesgo están asociadas a un mayor riesgo. Otros productos que podrían guardar alguna relación con

el cáncer CCR son diversos disolventes, derivados de hidrocarburos, productos de la refinación del petróleo, alquitrán y productos de la brea. Algunos estudios epidemiológicos han relacionado la exposición laboral a los vapores de la gasolina, ya que la misma es una mezcla compleja de hidrocarburos y aditivos, incluido el benceno, un conocido cancerígeno humano (95).

*Cáncer de Cerebro.-* Las actividades ocupacionales y la exposición ambiental están asociadas etimológicamente con la neoplasia cerebral primaria, siendo los factores ambientales de riesgo los relacionados a la contaminación del aire por el tráfico de automotores y los compuestos volátiles orgánicos y no orgánicos provenientes de rellenos sanitarios (96). Se ha reportado que personas viviendo cerca de áreas petroquímicas presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer cerebral en comparación con los individuos que viven lejos de esa área (97). Los tumores cerebrales se caracterizan por mostrar alteraciones en la expresión del receptor estrogénico (ER), y en el caso del receptor ER $\beta$ , juega un papel muy importante en la patogénesis y progresión tumoral cerebral (98). Los receptores ER son importantes en las vías de señalización de las funciones cerebrales, sabiendo que la presencia de los xenoestrógenos altera su funcionamiento (99).

### **La necesidad de acciones para enfrentar los EDC en Venezuela y Latinoamérica**

En Venezuela, como en la mayoría de los países de América Latina han habido esfuerzos muy puntuales, más que todo personales o de pequeños grupos de investigación, que han hecho algunos trabajos en el área y sin contar con medio adecuado que apoyen sus iniciativas. Esto es debido, fundamentalmente, a la ausencia de políticas adecuadas, por lo que las Organizaciones Gubernamentales (OG) y no Gubernamentales (ONG) no se han comprometido para poder lograr un conocimiento sistematizado del impacto de los EDC en el medio ambiente y la salud de la población. Esta situación es muy patente en el caso específico del cáncer, donde los factores de orden físico, químico y biológico se entremezclan

creando una intrincada red de factores causales donde los EDC, constituyen un problema de gran impacto que todavía es desconocido por muchos profesionales de la salud, siendo un preocupante problema por su papel no solo en el desarrollo del cáncer y otras patologías y disfunciones humanas, sino también por su impacto sobre toda la vida del planeta.

Creemos que esta situación debería cambiar, tomando medidas efectivas regionalmente, comenzando por hacerse una evaluación del problema a nivel de cada país comprometiendo a todas las OG y ONG involucradas con la salud, el medio ambiente, el trabajo y la educación, lo cual haría posible desarrollar acciones conjuntas que puedan enfrentar el impacto de los EDC a todos los niveles. Estas acciones deben considerar que estas sustancias, al presentar una particularidad toxicológica que escapa a las hipótesis del proceso tradicional de evaluación de riesgo, plantea la necesidad de enfocar todas las amenazas que ocasionan desde una nueva perspectiva, aplicando el principio de precaución de tal forma que las incertidumbres que rodean los riesgos detectados estimulen buscar alternativas más seguras. Existen actualmente más de 100.000 sustancias químicas sintéticas en el mercado de todo el mundo, a lo cual se suman unas 1.000 nuevas cada año, por lo que descubrir sus efectos en los seres humanos y los ecosistemas es una tarea compleja y exigente. Al igual que los otros diferentes agentes cancerígenos conocidos, debe entenderse que la presencia de los EDC en el medio ambiente implica contaminación, y por tanto, no es aceptable ningún límite de exposición. Esta realidad hace necesario utilizar un nuevo paradigma para aplicar el principio de precaución y adoptar medidas urgentes, como lo serían eliminar o reducir en la medida de lo posible la exposición a los EDC; evitar la exposición de niños y mujeres en edad reproductiva, embarazadas y lactantes; establecer nuevos métodos de identificación y evaluación que incluyan todas las sustancias, dándole particular prioridad a las investigaciones que están relacionadas con el cáncer.

Si bien hay un marcado interés por el estudio de los EDC en los países desarrollados, en los países en desarrollo y no desarrollados hay una gran deficiencia por la carencia de acciones propias y de compromiso locales por parte de las OG y ONG. Por tal razón y con el apoyo de los organismos internacionales, hay que desarrollar líneas de actuación a corto, mediano y largo plazo para hacer frente a los riesgos, por lo que tal estrategia debe incluir las siguientes acciones:

*A corto plazo.*- Recopilación de información para desarrollar las acciones a mediano y largo plazo, más la identificación de los vacíos de conocimiento sobre los EDC. Ello conlleva al establecimiento de una lista prioritaria de sustancias con capacidad de alteración endocrina; medición de niveles ambientales de EDC en alimentos y en el medio ambiente; identificación de grupos de población vulnerables que requieren una consideración especial como los niños; creación de una red vinculada con los organismos internacionales que permita el intercambio de información y coordinación de la investigación y las mediciones; comunicación a la población y consulta a los actores implicados.

*A mediano plazo.*- Las acciones se deben centrar en el desarrollo de métodos de identificación de los EDC y la coordinación y financiamiento de investigaciones para entender los mecanismos de acción de los disruptores endocrinos y sus efectos sobre la salud humana y el medio ambiente. También incluir acciones para identificar alternativas para sustituir los EDC prioritarios.

*A largo plazo.*- Abordar la necesidad de actualizar, enmendar o adaptar los instrumentos normativos existentes para la protección de la salud humana y el medio ambiente, incluyendo los métodos de pruebas y de evaluación de riesgos; la clasificación y etiquetado; la revisión de la normativa de evaluación de sustancias, normativa de plaguicidas, biocidas y de artículos de consumo y la revisión y adecuación de la normativa medio ambiental. Un aspecto importante en todas estas acciones corresponden a la reglamentación, por lo que se deben hacer, prioritariamente, los reglamentos correspondientes para los siguientes

grupos de disruptores:

Plaguicidas.- El reglamento de comercialización de plaguicidas debe establecer la prohibición del uso de disruptores endocrinos y sólo debería aprobarse el uso de algún EDC durante un periodo de 5 años si se demuestra que la exposición de los seres humanos a esa sustancia es insignificante en condiciones de uso, es decir, el producto se usa en sistemas cerrados o en otras condiciones en que no haya contacto con seres humanos y los residuos de la sustancia sobre los alimentos y piensos no superan los valores límites establecidos. El reglamento debería recomendar una propuesta de criterios científicos para identificar plaguicidas con capacidad de alterar el sistema endocrino en un tiempo definido.

Biocidas.- El reglamento para los biocidas debe prohibir el uso de EDC por sus efectos negativos sobre la salud y el medio ambiente. Los criterios a utilizar para la identificación de los EDC deberán ser establecidos por un grupo de expertos.

Para hacer frente a los riesgos hay que incidir en el primer principio de acción preventiva y evitar el riesgo eliminando o disminuyendo el uso de tales sustancias. La dispersión de estos contaminantes en el medio ambiente a través de vertidos y emisiones industriales, utilización de productos que los contienen (detergentes, plásticos, pinturas, cosméticos, etc.) está ocasionando problemas de salud y deja una herencia tóxica a las generaciones venideras. Para proteger a la población y el medio ambiente es necesario eliminar estas sustancias, ya sea sustituyéndoles por otras sustancias menos tóxicas, cambiando los procesos que las utilizan o incluso replanteándonos la necesidad de algunos de los productos que se fabrican con ellas.

## CONCLUSIONES

El interés y la preocupación por los EDCs no ha dejado de crecer y con el inicio de este nuevo siglo las investigaciones se han intensificado, existiendo una mejor comprensión de sus efectos en la salud humana y la fauna silvestre y de cría, destacando su capacidad de producir cáncer. Al afrontar la capacidad carcinogénica de estos contaminantes,

vemos que aún cuando se ha avanzado bastante, hay todavía mucho por conocer por tratarse de un problema muy complejo y de múltiples vertientes. Primero hay que comprender que la prevención de los riesgos para la salud provocados por la exposición a los EDCs constituye un auténtico desafío, ya que los métodos convencionales de evaluación de riesgos no son suficientes para proteger a la población y al medio ambiente. Son contaminantes con características toxicológicas particulares y complejas, ya que muchos de ellos son cancerígenos que actúan directa o indirectamente y sus caracteres, interacciones con otras sustancias y su forma de actuar en el tiempo, hace difícil evaluarlos y monitorearlos.

Las incógnitas planteadas por los contaminantes químicos en general, y los EDCs en particular, son muchas y no se pueden resolver a corto plazo, por lo que hay que estar conscientes de la necesidad urgente de desarrollar más investigaciones para dar respuesta a esas incógnitas, tener un mejor conocimiento y control para llevar adelante programas adecuados tanto de prevención como de tratamiento de los pacientes. Se debe hacer hincapié en el desarrollo de nuevos métodos de análisis químicos y validación de técnicas de bioensayos dirigidos para una mejor comprensión de los posibles mecanismos de acción de los EDC. Sólo sobre la base de este tipo de investigación será posible desarrollar biomarcadores y bioensayos apropiados para poder conocer los efectos de los disruptores en los tejidos diana, en particular aquellos que están estrechamente vinculados al cáncer.

Se necesitará un trabajo más sistemático sobre los efectos para correlacionar las interacciones EDC/otros contaminantes/ medio ambiente/sujetos para entender y sustentar mejor los procedimientos de evaluación de riesgos. Así mismo, debe hacerse extensiva a los estudios de las relaciones entre el tiempo de exposición y la dosis, fundamental para la investigación de los efectos de la exposición secuencial a varios productos químicos.

La evaluación de riesgo y los valores límites de exposición a agentes químicos que de ella se derivan, no es un método adecuado para proteger

la salud y el medio ambiente, ya que para los disruptores, al igual que los agentes cancerígenos, debe entenderse que su presencia en el lugar de trabajo implica riesgo de contaminación. Por lo tanto, no es aceptable ningún límite de exposición. Por todo ello, para hacer frente a este riesgo debemos incidir en el primer principio de acción preventiva, evitar el riesgo, eliminando las sustancias de los lugares de trabajo. Por otra parte, la dispersión de estos contaminantes en el medio ambiente a través de vertidos y emisiones industriales, la utilización de productos que los contienen y que son utilizados masiva y constantemente (detergentes, plásticos, pinturas, cosméticos, etc.), están ocasionando problemas de salud, que se incrementan en el tiempo, por lo que el riesgo de exposición es más largo, lo cual favorece el desarrollo del cáncer, y se va sumando como una herencia tóxica para las generaciones presentes y futuras.

Debe aplicarse el principio de precaución porque las incertidumbres que rodean los riesgos ocasionados por la contaminación química, en particular por los EDCs, debe llevar a buscar alternativas más seguras. Si se tiene cuenta en cuenta que todos estamos expuestos a los disruptores hormonales a través de objetos de uso diario como plásticos, alimentos, plaguicidas, perfumes, cremas, geles, utensilios antiadherentes, ropa, etc, estaremos más conscientes de que la exposición crónica a bajas concentraciones es un asunto que ciertamente reclama más investigación, leyes específicas y la aplicación del principio de precaución.

## REFERENCIAS

1. **Kortenkamp A, Martin O, Faust M, Evans R, McKinlay R, Orton F, Rosivatz E.** State of the art assessment of endocrine disrupters. Final report, Project Contract Number 070307/2009/550687/SER/D3 2011; 1-135.
2. **European Environment Agency** (2012). *The impacts of endocrine disruptors on wildlife, people and their environments—The Weybridge report.* Copenhagen, Denmark, European Environment Agency, 112 pp. (Technical Report No.2/2012).
3. **Hoover R, Hyer Pfeiffer R, Adán E, Bond B,**

- Cheville A, Colton T, Hartge P, Hatch P, Herbst A, Karlan B, Kaufman R, Noller K, Palmer J, Robboy S, Saal R, Strohsnitter W, Titus-Ernstoff L, Troisi R. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol N Engl J Med 2011; 365:1304-1314.
4. Skakkebaek NE, Toppari J, Söder O, Gordon CM, Divall S, Draznin M. The exposure of fetuses and children to endocrine disrupting chemicals: European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) call to action statement. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(10):3056-3058.
  5. **Report of Proceedings. European Workshop on the Impact of Endocrine Disruptors on Human Health and Wildlife.** Weybridge, 1996.
  6. **Carson R.** Silent Spring. Fawcett publications, Greenwich 1962 pp. 1-155.
  7. **Muller HJ.** The relation of recombination to mutational advance. Mutat Res 1964; 1: 2-9.
  8. **Colborn T, Dumanoski DD, Myers JP.** Our stolen future: are we threatening our fertility, intelligence, and survival? A scientific detective story. Dutton 1996 ISBN0-525-93982-2. <http://www.environmentandsociety.org/mml/colborn-theo-dianne-dumanoski-and-john-p-meyers-our-stolen-future-are-we-threatening-our>.
  9. **Kang HJ, Hong YB, Kim HJ, Yi YW, Nath RG, Chang YS, Cho HC, Bae I.** A novel in vitro pancreatic carcinogenesis model. Toxicol Lett 2011; 202(1):15-22.
  10. **Colborn T, vom Saal FS, Soto AM.** Developmental effects of endocrine-disrupting chemical wildlife and humans. Environ Health Perspect 1993; 101 (5):pp. 378.
  11. **Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JWW.** Recent trends of cancer in Europe: A combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. Eur J Cancer 2008; 44(10):1345-1389.
  12. **Vega A, Baptissart M, Caira F, Brugnion F, Lobaccaro JM, Volle DH.** Epigenetic: a molecular link between testicular cancer and environmental exposures. Endocrinol (Lausanne) 2012; 29; 3:150.
  13. **De Coster S, van Larebeke N.** Endocrine-disrupting chemicals: associated disorders and mechanism of action. J Environ Public Health 2012; 2012:713696. Epub 2012 Sep 6.
  14. **Beaume PH, Lorient MA.** Bases moléculaires de la susceptibilité aux xenobiotiques: aspects métaboliques. Médecine /Science 2000; 16: 1051-1056.
  15. **Kortenkamp A.** Ten years of mixing cocktails: A review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals. Environ Health Perspect 2007; 115:98-105.
  16. **Miller WR, Sharpe RM.** Environmental oestrogens and human reproductive cancers. Endocr Relat Cancer 1998; 5:69-96.
  17. **Olea N, Olea-Serrano MF.** Estrogens and the environment. Cancer Prevention J 1996; 5:1-6.
  18. **Wong RL, Walker CL.** Molecular pathways: environmental estrogens activate nongenomic signaling to developmentally reprogram the epigenome. Clin Cancer Res 2013; 19:3732-3737.
  19. **Watson CS, Hu G, Paulucci-Holthausen AA.** Rapid actions of xenoestrogens disrupt normal estrogenic signaling. Steroids 2013; 121:352-358.
  20. **Li H, Wang H.** Activation of xenobiotic receptors: driving into the nucleus. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2010; 6:409-426.
  21. **Shanle E K, Xu W.** Endocrine disrupting chemicals targeting estrogen receptor signaling: identification and mechanisms of action. Chem Res Toxicol 2011; 24:6-19.
  22. **Li Y, Luh CJ, Burns KA, Arao Y, Jiang Z, Teng CT, Tice RR, Korach KS.** Endocrine-Disrupting Chemicals (EDCs): in vitro mechanism of estrogenic activation and differential effects on ER target genes. Environ Health Perspect 2013; 121:459-466.
  23. **Soltysik K, Czekaj P.** Membrane estrogen receptors - is it an alternative way of estrogen action? J Physiol Pharmacol 2013; 64:129-142.
  24. **Christiansen S, Scholze M, Dalgaard M, Vinggaard AM, Axelstad M, Kortenkamp A, Hass U.** Synergistic disruption of external male sex organ development by a mixture of four antiandrogens. Environ Health Perspect 2009; 117:1839-1846.
  25. **Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho SM, Hunt P, Iguchi T, Juul A, McLachlan JA, Schwartz J, Skakkebaek N, Soto AM, Swan S, Walker C, Woodruff TK, Woodruff TJ, Giudice LC, Guillette LJ.** Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. Fertil Steril 2008; 90:911-940.
  26. **Woodruff TK, Walker CL.** Fetal and early postnatal environmental exposures and reproductive health effects in the female. Fertil Steril 2008; 89 (2 Suppl): e47-51.
  27. **Porta M, Lee DH.** Review of the science linking chemical exposures to the human risk of obesity and diabetes. CHEM. Trust 2012 .
  28. **WHO (2011).** *Global status report on noncommunicable diseases*, World Health Organisation [http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report\\_full\\_en.pdf](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf).

29. **Landrigan PJ, Goldman LR.** Children's vulnerability to toxic chemicals: a challenge and opportunity to strengthen health and environmental policy. *Health Affairs* 2011; 30:842-850.
30. **Casals-Casas C, Desvergne B.** Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol* 2011; 73:135-162.
31. **Russo J, Russo IH.** The role of estrogen in the initiation of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 102:89-96.
32. **Miller WR, Sharpe RM.** Environmental oestrogens and human reproductive cancers. *Endocr Relat Cancer* 1998; 5:69-96.
33. **State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals:** An assessment of the state of the science of endocrine disruptors (2012). Edited by Oke Bergman, Jerrold J. Heindel, Susan Jobling, Karen A. Kidd and R. Thomas Zoeller. United Nations Environment Programme and World Health Organization
34. **Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC.** Endocrine disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009; 30:293-342.
35. **Green LE, Dinh TA, Smith RA.** An estrogen model: the relationship between body mass index, menopausal status, estrogen replacement therapy, and breast cancer risk. *Comput Math Methods Med* 2012; 2012:792375.
36. **Saeed M, Rogan E, Cavalieri E.** Mechanism of metabolic activation and DNA adduct formation by the human carcinogen diethylstilbestrol: the defining link to natural estrogens. *Int J Cancer* 2009; 124:1276-1284.
37. **Arbuckle TE.** Are there sex and gender differences in acute exposure to chemicals in the same setting? *Environ Res* 2006; 101:195-204.
38. **Shanle EK, Xu W.** Endocrine disrupting chemicals targeting estrogen receptor signaling: identification and mechanisms of action. *Chem Res Toxicol* 2011; 24:6-19.
39. **Fernandez SV, Russo J.** Estrogen and xenoestrogens in breast cancer. *Toxicol Pathol* 2010; 38:110-122.
40. **Pike MC, Spicer DV, Dahmouh L.** Estrogen, progestogens, normal breast cells proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993; 15:17-35.
41. **Fernández MF, Pedraza V, Olea N.** Estrogens in the environment: is there a breast cancer connection? *Cancer J* 1998; 11:11-17.
42. **Lelièvre SA, Weaver CM.** Global nutrition research: nutrition and breast cancer prevention as a model. *Nutr Rev* 2013; 71:742-752.
43. **Titus-Ernstoff L, Egan KM, Newcomb PA, Ding J, Trentham-Dietz A, Greenberg ER, Baron JA, Trichopoulos D, Willet WC.** Early life factors in relation to breast cancer risk in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 207-210.
44. **Okoh V, Deoraj A, Roy, D.** Estrogen-induced reactive oxygen species-mediated signalings contribute to breast cancer. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1815: 115-133.
45. **Mulware SJ.** The mammary gland carcinogens: the role of metal compounds and organic solvents. *Int J Breast Cancer* 2013; 2013:640851.
46. **Siewit CL, Gengler B, Vegas E, Puckett R, Louie MC.** Cadmium promotes breast cancer cell proliferation by potentiating. *Mol Endocrinol* 2010;24: 981-992.
47. **Fernandez, Z, Snider CE, Wu YZ, Russo IH, Plass C, Russo J.** DNA methylation changes in a human cell model of breast cancer progression. *Mutat Res* 2010; 688: 28-35.
48. **Beyersmann D, Hartwig A.** Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms. *Arch Toxicol* 2008; 82: 493-512.
49. **Castelain F, Castelain M.** Parabens: a real hazard or a scare story? *Eur J Dermatol* 2012; 22:723-727.
50. **Kay VR, Chambers C, Foster WG.** Reproductive and developmental effects of phthalate diesters in females. *Crit Rev Toxicol* 2013; 43:200-219.
51. **Crinnion WJ.** Toxic effects of the easily avoidable phthalates and parabens. *Altern Med Rev* 2010; 15:190-196.
52. **Coronado GD, Beasley J, Livaudais J.** Alcohol consumption and the risk of breast cancer. *Salud Publica Mex* 2011; 53:440-447.
53. **Genkinger JM, Makambi KH, Palmer JR, Rosenberg L, Adams-Campbell LL.** Consumption of dairy and meat in relation to breast cancer risk in the Black Women's Health Study. *Cancer Causes Control* 2013; 24:675-684.
54. **Park MA, Hwang KA, Lee HR, Yi BR, Jeung EB, Choi KC.** Benzophenone-1 stimulated the growth of BG-1 ovarian cancer cells by cell cycle regulation via an estrogen receptor alpha-mediated signaling pathway in cellular and xenograft mouse models. *Toxicology* 2013; 305:41-48.
55. **Craig ZR, Wang W, Flaws JA.** Endocrine-disrupting chemicals in ovarian function: effects on steroidogenesis, metabolism and nuclear

- receptor signaling. *Reproduction* 2011; 142:633-646.
56. **Britt K, Findlay J.** Estrogen actions in the ovary revisited. *J Endocrinol* 2002; 175:269-276.
57. **Hwang KA, Park SH, Yi BR, Choi KC.** Gene alterations of ovarian cancer cells expressing estrogen receptors by estrogen and bisphenol A using microarray analysis. *Lab Anim Res* 2011; 27:99-107.
58. **Bonkhoff H, Berges R.** The evolving role of oestrogens and their receptors in the development and progression of prostate cancer. *Eur Urol* 2009; 55:533-542.
59. **Prins GS, Birch L, Tang WY, Ho SM.** Developmental estrogen exposures predispose to prostate carcinogenesis with aging. *Reprod Toxicol* 2007; 23:374-382.
60. **Attia DM, Ederveen AG.** Opposing roles of ER $\alpha$  and ER $\beta$  in the genesis and progression of adenocarcinoma in the rat ventral prostate. *Prostate* 2012; 72:1013-1022.
61. **Montgomery B, Nelson PS, Vessella R, Kalthorn T, Hess D, Vorey E.** Estradiol suppresses tissue androgens and prostate cancer growth in castration resistant prostate cancer. *BMC Cancer* 2010; 10:244-251.
62. **Hu WY, Shi GB, Hu DP, Nelles JL, Prins GS.** Actions of estrogens and endocrine disrupting chemicals on human prostate stem/progenitor cells and prostate cancer risk. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 354:63-73.
63. **Xu LC, Sun H, Chen JF, Bian Q, Qian J, Song L, Wang XR.** Evaluation of androgen receptor transcriptional activities of bisphenol A, octylphenol and nonylphenol in vitro. *Toxicology* 2005; 216:197-203.
64. **Prins GS, Tang WY, Belmonte J, Ho SM.** Perinatal exposure to oestradiol and bisphenol A alters the prostate epigenome and increases susceptibility to carcinogenesis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102:134-138.
65. **Shanmugalingam T, Soultati A, Chowdhury S, Rudman S, Van Hemelrijck M.** Global incidence and outcome of testicular cancer. *Clin Epidemiol* 2013; 5:417-427.
66. **Svechnikov K, Stukenborg JB, Savchuck I, Söder O.** Similar causes of various reproductive disorders in early life. *Asian J Androl* 2014; 16:50-59.
67. **Nohynek GJ, Borgert CJ, Dietrich D, Rozman KK.** Endocrine disruption: fact or urban legend? *Toxicol Lett* 2013; 223:295-305.
68. **Foster WG, Agzarian J.** Toward less confusing terminology in endocrine disruptor research. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2008; 11: 152-161.
69. **Delbes G, Duquenne C, Szenker J, Taccon J, Habert R, Levacher C.** Developmental changes in testicular sensitivity to estrogens through fetal and neonatal life. *Toxicol Sci* 99:234-243.
70. **Håkonsen LB, Ernst A, Ramlau-Hansen CH.** Maternal cigarette smoking during pregnancy and reproductive health in children: a review of epidemiological studies. *Asian J Androl* 2014; 16:39-49.
71. **Palmlund I.** Exposure to a xenoestrogen before birth: the diethylstilbestrol experience. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1996; 17: 71-84.
72. **Cook MB, Trabert B, McGlynn KA.** Organochlorine compounds and testicular dysgenesis syndrome: human data. *Int J Androl* 2011 34:68-84.
73. **Hardell L, Van Badel B, Linndstrom G, Carlberg M, Dreifaldt AC, Wiljkstrom H, Starkhammar H, Eriksson M, Hallouist A, Kolmert T.** Increased concentrations of polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene, and chlordanes in mothers of men with testicular cancer. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 930-934.
74. **Marcello MA, Malandrino P, Almeida JF, Martins MB, Cunha LL, Bufalo NE, Pellegriti G, Ward LS.** The influence of the environment on the development of thyroid tumors: a new appraisal. *Endocr Relat Cancer* 2014 21:T235-T254.
75. **Boas M, Feldt-Rasmussen U, Main KM.** Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 355:240-248.
76. **Pearce EN, Braverman LE.** Environmental pollutants and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 801-813.
77. **Aschebrook-Kilfoy B, Neta G, Brenner AV, Hutchinson A, Pfeiffer RM, Sturgis EM, Xu L, Wheeler W, Doody MM, Chanock SJ.** Common genetic variants in metabolism and detoxification pathways and the risk of papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19:333-344.
78. **Santoro IL, Ramos RP, Franceschini J, Jamnik S, Fernandes AL.** Non-small cell lung cancer in never smokers: a clinical entity to be identified. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66:1873-1877.
79. **Baik CS, Strauss GM, Speizer FE, Feskanich D.** Reproductive factors, hormone use, and risk for lung cancer in postmenopausal women, the Nurses' Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:2525-2533.
80. **Skov BG, Fischer BM, Pappot H.** Oestrogen

- receptor beta over expression in males with non-small cell lung cancer is associated with better survival. *Lung Cancer* 2008; 59:88-94.
81. **Kleinstreuer C, Feng Y.** Lung deposition analyses of inhaled toxic aerosols in conventional and less harmful cigarette smoke: a review. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10:4454-4485.
  82. **Kummer V, Maskova J, Zraly Z, Matiasovic J, Faldyna M.** Effect of postnatal exposure to benz(a)pyrene on the uterus of immature rats. *Exp Toxicol Pathol* 2007; 59:69-76.
  83. **Gasperino J.** Gender is a risk factor for lung cancer. *Med Hypotheses* 2011; 76:328-331.
  84. **Karakis I, Bolotin A, Kordysh E, Belmaker I, Sarov B.** Mortality in the bedouin population and proximity to a regional industrial complex. *Environ Health Insights* 2008; 1:21-29.
  85. **Zhong Y, Carmella SG, Upadhyaya P, Hochalter JB, Rauch D, Oliver A, Jensen J, Hatsukami D, Wang J, Zimmerman C, Hecht SS.** Immediate consequences of cigarette smoking: rapid formation of polycyclic aromatic hydrocarbon diol epoxides. *Chem Res Toxicol* 2011; 24:246-252.
  86. **Chen Z, Zhang Y, Yang J, Jin M, Wang XW, Shen ZQ, Qiu Z, Zhao G, Wang J, Li JW.** Estrogen promotes benzo[a]pyrene-induced lung carcinogenesis through oxidative stress damage and cytochrome c-mediated caspase-3 activation pathways in female mice. *Cancer Lett* 2011; 308:14-22.
  87. **Wenger D, Gerecke AC, Heeb NV, Naegeli H, Zenobi R.** Catalytic diesel particulate filters reduce the in vitro estrogenic activity of diesel exhaust. *Anal Bioanal Chem* 2008; 390:2021-2029.
  88. **Grover S, Syngal S.** Hereditary pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2010; 139:1076-1080.
  89. **Hariharan D, Saied A, Kocher HM.** Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. *HPB (Oxford)* 2008; 10:58-62.
  90. **Haq S, Ali S, Mohammad R, Sarkar FH.** The complexities of epidemiology and prevention of gastrointestinal cancers. *Int J Mol Sci* 2012; 13:12556-12572.
  91. **Tang, H, Dong X, Hassan M, Abbruzzese JL, Li D.** Body mass index and obesity- and diabetes-associated genotypes and risk for pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2011; 20:779-792.
  92. **Konduri S, Schwarz RE.** Estrogen receptor beta/alpha ratio predicts response of pancreatic cancer cells to estrogens and phytoestrogens. *J Surg Res* 2007; 140:55-66.
  93. **Fucic A, Gamulin M, Ferencic Z, Katic J, Krayer von Krauss M, Bartonova A, Merlo DF.** Environmental exposure to xenoestrogens and oestrogen related cancers: reproductive system, breast, lung, kidney, pancreas, and brain. *Environ Health* 2012; 11Suppl 1:S8.
  94. **Chow WH, Devesa SS.** Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J* 2008; 14:288-301.
  95. **Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK.** The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 176:2353-2358.
  96. **Gomes J, Al Zayadi A, Guzman A.** Occupational and environmental risk factors of adult primary brain cancers: a systematic review. *Int J Occup Environ Med* 2011; 2:82-111.
  97. **Liu CC, Chen CC, Wu TN, Yang CY.** Association of brain cancer with residential exposure to petrochemical air pollution in Taiwan. *J Toxicol Environ Health A* 2008; 71:310-314.
  98. **Batistatou A, Kyzas PA, Goussia A, Arkoumani E, Voulgaris S, Polyzoidis K, Agnantis NJ, Stefanou D.** Estrogen receptor beta (ERbeta) protein expression correlates with BAG-1 and prognosis in brain glial tumours. *J Neurooncol* 2006; 77:17-23.
  99. **Meyer RP, Pantazis G, Killer N, Bürck C, Schwab R, Brandt M, Knoth R, Gehlhaus M.** Xenobiotics in the limbic system affecting brain's network function. *Vitam Horm* 2010; 82:87-106.