

DISRUPTORES ENDOCRINOS. EL CASO PARTICULAR DE LOS XENOBIOTICOS ESTROGENICOS I. ESTROGENOS NATURALES

ENDOCRINE DISRUPTERS. THE CASE OF ESTROGEN XENOBIOTICS

N. Olea Serrano¹, M. F. Fernández Cabrera¹, P. Martín Olmedo²

¹ Laboratorio de Investigaciones Médicas. Hospital Clínico. Universidad de Granada.

² Escuela Andaluza de Salud Pública.

RESUMEN

El interés de la comunidad científica por la exposición humana a sustancias químicas capaces de alterar el equilibrio hormonal -disruptores endocrinos— ha crecido al mismo tiempo que se han presentado pruebas de las consecuencias de la exposición a estas sustancias sobre poblaciones animales. Como ha ocurrido en ocasiones anteriores, los datos observacionales en poblaciones animales han sido lo suficientemente sugerentes como para inducir entre los clínicos cierto grado de preocupación, por si estuvieran produciéndose efectos similares en poblaciones humanas. Si bien es cierto que los datos sobre afectación de poblaciones animales se generan mas fácilmente de forma poblacional que individual, también es verdad que las observaciones individuales en la clínica junto con algunos pocos estudios epidemiológicos han demostrado cierto paralelismo. De hecho, modelos *in vitro* e *in vivo* han servido para asignar capacidad mimetizadora hormonal a muchos compuestos químicos, tanto naturales como de producción humana, para los cuales existe riesgo de exposición. En este trabajo se revisan las premisas conceptuales sobre disrupción endocrina y como se llegó a acuñar el término.

PALABRAS CLAVE: Disruptores endocrinos, Xenoestrógenos, Exposición química.

INTRODUCCIÓN

En los últimos diez años han ido publicándose nuevos datos en la literatura científica especializada que relacionan la exposición a ciertos compuestos químicos, introducidos en el medio ambiente por la actividad humana, con la aparición de nuevos síndromes y el desarrollo de enfermedades específicas de causa no bien conocida^{1,3}. La preocupación por la incidencia creciente de este tipo de alteraciones ha atraído la atención de clínicos e investigadores que tratan de formular, con mayor o menor éxito, nuevas aproximaciones conceptuales en la etiología de la enfermedad⁴.

ABSTRACT

Interest of the scientific community in chemical substances able to alter the hormone balance – endocrine disrupters- has grown with increasing evidence of the consequences for animal populations of exposure to these substances. As has occurred on previous occasions, observational data on animal populations have been sufficiently suggestive to cause concerns among clinicians that similar effects may be produced in human populations. Although data on the effects on populations of animals are more easily generated than those on individuals, clinical observations on human individuals alongside the few existing epidemiological studies have shown a certain parallelism. Indeed, *in vitro* and *in vivo* models have been able to designate many chemical compounds as hormonal mimics, including both natural and human-produced compounds to which there are exposure risks. The present work reviews the conceptual premises of endocrine disruption and the development of the use of this term.

KEY WORDS: Endocrine Disrupter, Xenoestrogens, Chemical Exposure.

Se estima en más de 112 000 las sustancias químicas producidas por el hombre, desde el inicio de la revolución industrial, que no tienen parangón en la naturaleza. Fue a partir de los años cuarenta cuando comenzó la producción masiva y la liberación medioambiental de muchos de estos compuestos químicos de tal manera que una media de 2.000 sustancias químicas nuevas se incorporan anualmente al censo de sustancias derivadas de la actividad humana. El hombre y su entorno resultan, pues, fácilmente expuestos a estos compuestos tanto desde el momento de su fabricación como a través de los procesos de distribución, uso y degradación final. La exposición ocurre porque estas sustancias

Correspondencia: Nicolás Olea Serrano. Laboratorio de Investigaciones Médicas. Hospital Clínico. Universidad de Granada. 18071 Granada.

químicas forman parte de la forma de vida actual, y tiene lugar ya sea de forma conocida y programada o bien como consecuencia de un proceso no intencionado, accidental o simplemente inadvertido^{5,6}.

Las alteraciones sobre la salud más frecuentemente asociadas a la exposición con sustancias químicas de síntesis tanto en animales de distintas especies (peces, reptiles, pájaros, mamíferos) como en el hombre, incluyen principalmente enfermedades hormono-dependientes entre las que se encuentran: disfunciones tiroideas, alteraciones en el crecimiento, aumento en la incidencia de problemas relacionados con el tracto reproductor masculino, disminución de la fertilidad, pérdida en la eficacia del apareamiento, anomalías del comportamiento, alteraciones metabólicas evidentes desde el nacimiento, desmasculinización, feminización y alteraciones del sistema inmune, e incluso incremento en la incidencia de diferentes tipos de cáncer⁷.

La hipótesis patogénica subyacente explica que algunas de estas sustancias químicas se comportan como hormonas, alterando la homeostasis normal del sistema endocrino, o lo que es lo mismo, produciendo un desequilibrio en el balance de estrógenos, andrógenos, progestágenos, u hormonas tiroideas, a través de mecanismos de acción diversos⁸. Aunque cualquier sistema hormonal es susceptible de ser dañado, lo cierto es que la mayor evidencia disponible actualmente demuestra que una gran parte de los compuestos exógenos o xenobióticos identificados se comportan como estrógenos, es decir, interfieren con la hormona femenina estradiol, imitando o bloqueando su acción natural. De ahí que la información existente relativa a los xenoestrógenos sea cualitativa y cuantitativamente más importante.

La idea de que estas sustancias con actividad hormonal puedan tener un efecto adverso sobre la salud humana y animal no es un tema nuevo. A comienzos de los años 60, Raquel Carson⁹ (Carson, 1962) advirtió que ciertos productos químicos de síntesis utilizados para el control de las plagas agrícolas se habían difundido de tal manera por todo el planeta que estaba afectando de manera universal e inadvertida al equilibrio entre las especies. Las observaciones experimentales, los estudios en distintas especies animales y los datos de laboratorio no hicieron más que incrementar la preocupación por estos hechos y motivaron la celebración de la conferencia Estrogens in the Environment I en el Instituto Nacional de Salud y Medio Ambiente americano (NIEHS) (1979) donde se constató la presencia medioambiental de sustancias que se comportaban como hormonas. Se estableció, así mismo, de una manera sencilla que estos compuestos imitarían a la hormona uniéndose a su receptor, provocando el mismo espectro de efectos biológicos que la hormona natural, o bien antagonizarían el efecto hormonal bloqueando el receptor correspondiente. En ambos casos el resultado final sería una alteración del sistema hormonal con consecuencias difícilmente predecibles. En 1979 no se tenía todavía mucha información sobre los efectos de estas sustancias sobre la salud humana, por lo que gran parte de

las conclusiones eran puramente especulativas. No fue hasta la siguiente conferencia Estrogens the Environment II (NIEHS) celebrada en 1985 cuando se presentaron datos que revelaban el efecto de los xenoestrógenos sobre el desarrollo humano. Se demostró, así mismo, la ubicuidad de estas sustancias y se presentó información sobre la variabilidad de su potencias como hormonas exógenas, tanto de los agonistas como de los antagonistas hormonales¹⁰.

DEFINICIÓN DE DISRUPTOR ENDOCRINO

En el verano de 1991 se celebró la Conferencia de Wingspread¹¹ (Wisconsin, USA) donde un grupo de científicos, representando más de una docena de disciplinas, se reunieron para discutir la evidencia existente de cómo distintos compuestos químicos podían estar afectando a la reproducción y al desarrollo de los animales y a la salud humana. En esta conferencia se concluyó que *un gran número de sustancias químicas, sintetizadas por el hombre y liberadas al medio ambiente, así como algunas naturales, tienen efecto sobre el sistema endocrino del hombre y de los animales. Se trata de compuestos persistentes, organohalogenados y bioacumulables que incluyen algunos plaguicidas (fungicidas, herbicidas e insecticidas),..... compuestos de síntesis y algunos metales.* Incluso se acuñó un nombre para este tipo de compuestos químicos, los cuales se conocen desde entonces con el nombre de disruptores endocrinos¹¹. En España este nombre fue aceptado por consenso en la primera Conferencia Nacional de Disruptores Endocrinos celebrada en Granada en 1996, que ha tenido continuidad con conferencias anuales en San Sebastian, Barcelona y Madrid.

Con posterioridad a la Conferencia de Wingspread, otras reuniones científicas como las celebradas en Weybridge 1996¹² y de nuevo en Wingspread han servido para sentar las bases conceptuales de la disrupción endocrina, definir la forma de aproximación científica más apropiada y la correcta evaluación de la importancia de los disruptores hormonales en la salud humana y de las especies animales.

El término disruptor endocrino (Endocrine Disrupting Chemicals / EDCs) define hoy día a un grupo de sustancias químicas de muy diferente origen, estructura y uso. Se trata de sustancias exógenas al organismo, naturales o sintéticas, que interfieren con la producción, liberación, transporte, metabolismo, unión, acción biológica o eliminación de las hormonas responsables del mantenimiento de la homeostasis y regulación del desarrollo. En algunas ocasiones se trata de compuestos a los que los tests habituales de toxicidad no habían atribuido un efecto importante. Además, muchos de ellos presentan gran estabilidad e inercia para reaccionar químicamente, por lo que reúnen características óptimas para haber sido y ser empleados, en grandes cantidades y con gran libertad sin protección medio ambiental especial. En otras ocasiones se trata de compuestos bien conocidos por su capacidad para acumularse y persistir en las cadenas tróficas, como es el caso de los conocidos y caracte-

rizados POPs o contaminantes orgánicos persistentes.

Los efectos hormonales de los disruptores endocrinos pueden ser debidos a que: 1) mimetizan los efectos de hormonas endógenas, 2) antagonizan la acción normal de las hormonas, 3) alteran el patrón de síntesis y metabolismo de hormonas naturales, y/o 4) modifican los niveles de los receptores hormonales¹³.

Se ha sugerido que los disruptores endocrinos presentan características particulares que los hacen distintos a otros tóxicos medio ambientales y que condicionan cualquier aproximación a la relación de causalidad buscada entre exposición y enfermedad^{7,14}. Esta forma especial de toxicidad podría deberse a que: 1) El momento de la exposición es decisivo para determinar el carácter, la gravedad y la evolución posterior del efecto. 2) Los efectos son distintos sobre el embrión, el feto, el organismo perinatal o el adulto. 3) Si actúan durante un periodo crítico, como por ejemplo en los estadios tempranos de la vida, caracterizados por una rápida diferenciación celular y organogénesis, pueden producir lesiones irreversibles. 4) Las consecuencias se manifiestan con mayor frecuencia en la progenie que en el progenitor expuesto. 5) Los efectos pueden permanecer latentes durante años y hacerse patentes en la descendencia, en lugar de en los individuos expuestos. 4) El umbral de concentración preciso por debajo del cual hay seguridad de no efecto no es conocido. 5) La combinación de compuestos actuando a través de un mecanismo común puede resultar en un efecto paradójico, ya sea sinérgico, antagonístico o simplemente aditivo, difícilmente predecible.

Esta forma especial de acción toxicológica que a veces escapa a las reglas más habituales del proceso de evaluación del riesgo ha dado lugar a muy diversas interpretaciones del problema de la disrupción endocrina. Sirva como resumen de la perplejidad desencadenada la reciente declaración del Comité Científico de la antigua Dirección General XXIV de la Comisión Europea¹⁵ referente a lo que es, y lo que no es, disrupción endocrina ya que se dice textualmente que *disrupción endocrina no es un aspecto toxicológico per se como pudiera ser cáncer o alergia, es más bien el descriptor de un cambio fisiológico que puede conducir a un efecto adverso para la salud.*

XENOBIÓTICOS ESTROGÉNICOS

Como se ha dicho anteriormente, una de las acciones hormonales mejor documentada atribuible a los disruptores endocrinos es su capacidad de mimetizar o bloquear el efecto de los estrógenos, es decir, la posibilidad de actuar como un estrógeno o como un antiestrógeno. La potencia estrogénica de estos compuestos es muy variable y abarca desde mimetizadores tan potentes como el mismo estradiol a débiles agonistas que tan sólo tienen actividad parcial y a muy altas concentraciones. Todo esto ha llevado a considerar de forma especial dentro del grupo de los disruptores endocrinos a esta

clase de moléculas que se incluyen todas bajo el epígrafe de xenoestrógenos, entendiéndose por tales todos aquellos compuestos que manifiestan actividad estrogénica en ensayos *in vitro* e *in vivo* independientemente de su estructura química, procedencia y aplicaciones¹⁶.

1. IDENTIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE ESTRÓGENOS

El término de estrógeno se aplica a cualquier sustancia química, esteroidea o no, capaz de inducir en la hembra el estro, o una respuesta biológica asociada con el estro, independientemente de su estructura química o mecanismo de acción. Por extensión, la capacidad de inducir estos efectos específicos se denomina estrogénicidad¹⁷.

Es conocido desde hace años que la eliminación en la hembra, mediante la castración u ovariectomía, de la fuente principal de estrógenos es seguida por la desaparición de la fase de estro del ciclo sexual con pérdida de la actividad de apareamiento. Se denomina fase de estro al periodo de celo durante el cual la hembra ovula y es receptiva al apareamiento. Durante esta fase biológica tienen lugar cambios en los órganos reproductores de las hembras que culminan con la ovulación. En lo que respecta al ovario, el ciclo estral puede dividirse en una fase folicular, durante la cual los folículos DeGraaf maduran, y en una fase lútea, en la que los cuerpos lúteos se transforman en folículos ovulares. En estas dos fases se secretan las hormonas estrogénicas y progesterona; estas hormonas controlan los cambios uterinos y vaginales. Al inicio de la fase folicular, o proestro, aumenta el flujo sanguíneo de los órganos genitales externos y del útero y crecen las glándulas mamarias. La fase lútea es conocida como metaestro. Después de esta fase, hay un periodo de cambios relativamente corto que se conoce como diestro. En las especies en que éste es prolongado se le da el nombre de anestro.

Se han aislado del plasma sanguíneo de la mujer hasta seis estrógenos naturales, pero sólo tres en cantidades notables, estradiol-17 β (E2), estrona (E1) y estriol (E3) (Figura 1). Tanto el estradiol-17 β como la estrona se hallan en concentraciones importantes en la sangre venosa de los ovarios. El estriol es un producto de oxidación procedente de los dos primeros. La conversión tiene lugar principalmente en el hígado y en el intestino delgado debido a la abundancia de hidroxilasas y al establecimiento de la reabsorción intestinal. La potencia estrogénica del estradiol-17 β es 12 veces mayor que la de la estrona, y 80 veces mayor que la del estriol. Por este motivo se considera al estradiol-17 β como el estrógeno más importante. Aunque la secreción de estradiol 17- β es mayoritaria, la estrona, además de ser un producto ovárico puede aparecer como resultado de la metabolización por el tejido adiposo de la androstendiona. Esta es, a su vez, secretada por el ovario y por la corteza suprarrenal. No es despreciable la producción de estrona en el tejido adiposo, cuanto más si se tiene en cuenta que este fenómeno au-

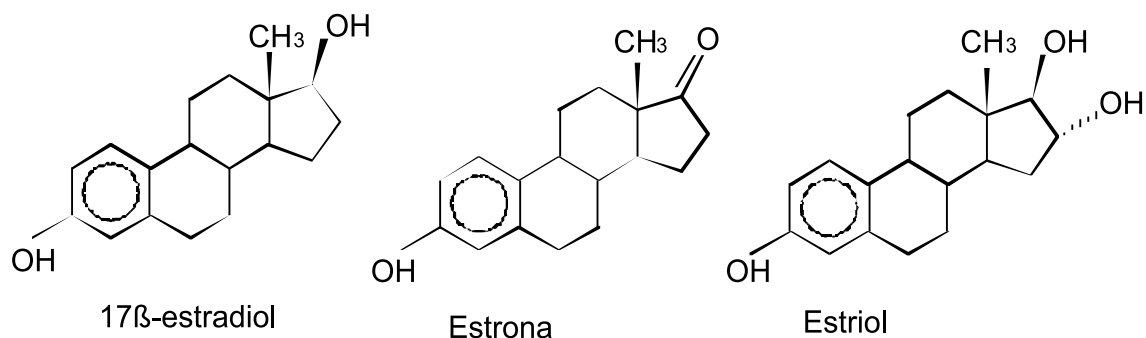


Figura 1. Estructura molecular de los tres estrógenos más importantes en mamíferos

menta con la edad del individuo -menopausia- y es de especial significación en personas obesas¹³. La transformación de los precursores en estrona alcanza cifras de hasta 0,8 µg/día por kg de peso en mujeres postmenopáusicas.

Estos estrógenos naturales son moléculas relativamente rígidas, lipofílicas, con pesos moleculares de alrededor de 300 Da (figura 2). Clásicamente se ha considerado que los requerimientos estructurales necesarios para que un compuesto químico tenga actividad estrogénica¹⁸ se resumen en:

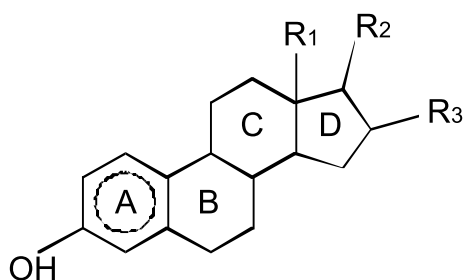


Figura 2. Conformación básica de los estrógenos naturales

- i) Un anillo fenólico (A), con un grupo hidroxilo ligado en el carbono de posición 3,
- ii) La existencia de un grupo cetónico o hidroxilo en el carbono 17 del anillo D,
- iii) Un grupo metilo en posición angular unido al carbono 13 entre los anillos C y D.

La estructura de los anillos C y D parece ser de menor importancia ya que su ruptura o la presencia de cadenas alifáticas saturadas no conlleva pérdida de actividad biológica¹⁸. Es interesante resaltar que en todos los casos se mantiene la distancia entre los carbonos 3 y 16-17, hecho común en muchas de las moléculas químicas con actividad estrogénica conocida. Así, a pesar de la aparente diversidad estructu-

ral, los potentes estrógenos sintéticos hexestrol o dietilestilbestrol (DES) mantienen esa relación de proporciones presentando dos grupos fenólicos separados por una cadena hidrocarbonada¹⁹. Estudios cristalográficos han demostrado que estos estrógenos sintéticos en configuración trans son muy semejantes a estradiol-17β. Posiblemente esta estereoquímica sea obligada para la unión del estrógeno a sus receptores específicos o proteínas celulares de interacción.

Los estrógenos a los que un individuo puede estar expuesto, sin considerar la utilización farmacológica de sustancias hormonales, se pueden clasificar atendiendo a diferentes criterios: origen, estructura química o actividad. En lo que respecta a su origen los estrógenos pueden ser naturales o sintéticos⁵. Dentro del grupo de los naturales los hay de procedencia animal y de procedencia vegetal.

Los estrógenos de procedencia animal constituyen una clase de hormonas cuya propiedad es regular el crecimiento, desarrollo y diferenciación de los órganos sexuales secundarios de la hembra. Los de procedencia no animal se han descrito tanto en plantas como en hongos. Estos tienen estructura no esteroidea y demuestran su actividad hormonal cuando son administrados a los animales. A los primeros se les conoce con el nombre de fitoestrógenos y a los segundos como micoestrógenos²⁰. La función de estos compuestos en las propias plantas no es bien conocida y se especula con la idea de que actúan como mecanismo de defensa frente a herbívoros y agentes patógenos^{21,22}.

Los estrógenos sintéticos son sustancias que han sido diseñadas basándose en las características estructurales de los estrógenos naturales de origen humano o animal. Dentro de este grupo destacan los hidroxiestilbenos entre los que se encuentra el conocido dietilestilbestrol (DES), usado durante años en la clínica médica. Sin embargo, durante los últimos cuarenta años se han descubierto sustancias de síntesis que sin ser formuladas con tal propósito han resultado tener actividad estrogénica.

En cuanto a su estructura los estrógenos pueden ser esteroides, es decir, compuestos integrados por una serie de cuatro anillos de carbono unidos entre sí para formar una unidad estructural llamada ciclo-

pentanoperhidrofenantreno. Aunque, como ya se ha indicado anteriormente, existen sustancias que sin poseer estructura esteroidea presentan actividad estrogénica, es decir, compuestos que son capaces de mantener los caracteres y órganos sexuales secundarios de las hembras. La potencia de los estrógenos también viene determinada por la afinidad que presentan en su unión al receptor. En parte, la afinidad es dependiente de la presencia de un grupo hidroxilo fenólico en una posición equivalente al carbono 3 del estradiol. Propiedades agonistas o antagonistas serían una consecuencia de determinadas sustituciones, o su ausencia en la molécula. Compuestos no sustituidos serían agonistas puros, mientras que compuestos no esteroideos con sustituciones del tipo éter alquil amino con una correcta orientación serían invariablemente antiestrógenos. Los trifeniletlenos, como por ejemplo hidroxitamoxifeno, tienen estructuras tipo trans-estilbeno planar similares a la del estradiol lo que le proporciona una alta afinidad por el receptor, pero el resultado final es el de un potente efecto antagonista²³. No obstante, estas observaciones son insuficientes para explicar las propiedades estrogénicas de sustancias estructuralmente diferentes como es el caso de kepona. Mucho se ha escrito a este respecto y más se ha experimentado en los últimos años tratando de buscar una relación clara entre estructura y actividad, lo cual ha dado lugar al incremento de los estudios de evaluación cuantitativa de la relación estructura actividad o estudios QSAR^{24,25}.

2. FITOESTRÓGENOS Y MICOESTRÓGENOS

Los fitoestrógenos son una clase de componentes naturales de las plantas incorporados por los animales y el hombre en su dieta habitual^{20,26,27}. Se trata de compuestos no esteroideos a los que se puede clasificar estructuralmente en: 1. Flavonas e Isoflavonas, incluyen la genisteína, biochanina A, prunetina, daidzeína y la formononetina; 2. Cumestanos, como el cumestrol y su o-p'-metileter; 3. Lignanos, como la enterolactona y el enterodiol.

Las isoflavonas y los cumestanos están presentes en numerosas plantas comestibles, especialmente en la soja y en otras leguminosas. La biochanina A, se ha aislado del garbanzo y del trébol rojo, y la prunetina, está presente en las cerezas y ciruelas. El cumestrol es un componente característico de la alfalfa. Los derivados del lignano proceden, principalmente, de semillas no refinadas que son activadas por las bacterias de la flora intestinal.

Tests *in vitro* han revelado que algunos fitoestrógenos a bajas dosis se comportan como agonistas estrogénicos, estimulando la proliferación de células mamarias y la expresión de genes que están bajo el control de elementos de respuesta estrogénica. Pero estos mismos compuestos a dosis más altas pueden antagonizar el efecto de los estrógenos naturales²⁸. Se ha sugerido que el efecto estrogénico de los fitoestrógenos puede ser agonista o antagonista dependiendo no sólo de las concentraciones tisulares alcanzadas sino también de los niveles de estró-

genos endógenos presentes en la época fértil o en la menopausia.

Parece ser que los fitoestrógenos ejercen su acción estrogénica o antiestrogénica, a través de la interacción con el receptor estrogénico (ER). Así, se ha confirmado que los fitoestrógenos y los micoestrógenos poseen una alta afinidad por el receptor. Muchos fitoestrógenos y micoestrógenos poseen mayor afinidad por el ER beta que por el ER alfa y una vez unidos al receptor, inducen un cambio conformacional que no solo modula las interacciones del receptor con los factores transcripcionales sino que afecta también directamente a las propiedades físicas del complejo ER-ERE desencadenando o inhibiendo la expresión de genes específicos^{29,30}. Recientemente el grupo de Verna y colaboradores³¹ ha mostrado la acción inhibitoria de las isoflavonas sobre el crecimiento de células de cáncer de mama inducido por xenoestrógenos tales como el o,p'-DDT y los alquilfenoles. Tales estudios han sugerido que los fitoestrógenos podrían ser inhibidores de la acción hormonal de los xenobióticos estrogénicos, estableciéndose una competencia entre estrógenos naturales y xenoestrógenos que no hace sino añadir más complejidad a la interpretación de la exposición.

Pequeñas cantidades de micoestrógenos (zearalenona y zeranol) se encuentran también en la dieta humana³². Estructuralmente la zearalenona es la lactona del ácido resorcíclico. El zeranol (derivado sintético de la zearalenona) se utiliza actualmente como sustituto hormonal para acelerar el engorde del ganado. En Estados Unidos es legal la utilización de hasta seis hormonas con este propósito (estradiol, testosterona, progesterona, trembolonona, zeranol y acetato de melengestrol) entre las que se encuentra un micoestrógeno. Esta práctica es la causa principal del contencioso existente entre la unión europea (UE), donde la utilización de hormonas en carnes de consumo está totalmente prohibida, y los Estados Unidos, al no autorizar la UE la importación de carnes procedentes de este EE.UU..

La actividad hormonal de estos compuestos naturales, fitoestrógenos y micoestrógenos, se conoce desde hace décadas y está ilustrada por numerosos casos en los cuales su ingestión ha causado una alteración de la reproducción en animales, a veces irreversible -tal es el caso de la enfermedad del trébol en la ovejas o el síndrome del maíz mohoso en cerdos- pero el establecimiento de la asociación con enfermedad en humanos está aun pendiente de ser demostrada^{33,34}.

BIBLIOGRAFÍA

1. COM706. Comisión de las Comunidades Europeas. Estrategia comunitaria en materia de alteradores endocrinos (Sustancias de las que se sospecha interfieren en lo sistemas hormonales de seres humanos y animales). Bruselas; 1999.
2. SACO 100EN. Endocrine disrupting chemicals: A challenge for the EU?. European Parliament, Public Health and Consumer Protection Series, Strasburg, 1998.

3. Informe EUR 18345 CEE. La investigación de los alteradores endocrinos en la UE. Bruselas. 1997.
4. Ashford, N.; Miller, C.S. Low-Level Chemical Exposures: A Challenge for Science and Policy Environ. Sci. Tech. 32: 508 A-509 A (1998)
5. Pazos P, Olea-Serrano MF, Zuluaga A, Olea N. Endocrine disrupting chemicals: Xenoestrogens. Med Biol Environ Int J 1998; 26:41-7.
6. Soto AM, Michaelson CL, Prechtel NV, Weill BC, Sonnenschein C, Olea Serrano MF, Olea N. Assay to measure estrogen and androgen agonist and antagonists. Adv Exp Med Biol 1998; 444:9-23.
7. Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Development effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. Environ Health Perspect 1993; 101:378-84.
8. Miller WR, Sharpe RM. Environmental oestrogens and human reproductive cancers. Endocrine-related cancer 1998; 5:69-96.
9. Carson, R. Silent Spring. New York (NY): Houghton Mifflin Company; 1962.
10. McLachlan JA. Functional toxicology: a new approach to detect biologically active xenobiotics. Environ Health Perspect 1993; 101:386-7.
11. Colborn T, Clement C. Chemically-induced alterations in sexual and functional development: The wildlife/Human Connection. Princeton (NY): Princeton Scientific Publishing; 1992.
12. Report of Proceedings. European Workshop on the Impact of Endocrine Disruptors on Human Health and Wildlife. Weybridge, 1996.
13. Fernández MF, Pedraza V Olea N. Estrogens in the environment: is there a breast cancer connection?. Cancer J 1998; 11:11-7.
14. Ohi G. Endocrine disrupting chemicals and carcinogenicity Gan To Kagaku Ryoho 1999; 26(3): 263-8.
15. Comité científico de la Toxicidad, la Ecotoxicidad y el medio ambiente (SCTEE) de la Comisión. Efectos sobre la salud de las personas y de la fauna de las sustancias químicas alteradoras de los procesos endocrinos, con especial énfasis en la fauna y en los métodos de pruebas sobre ecotoxicidad. Bruselas; 1999.
16. Olea N, Olea-Serrano MF. Estrogens and the environment. Cancer Prevention J 1996; 5:1-6.
17. Hertz, R. The estrogen problem-retrospect and prospect. En: McLachlan JA, editor. Estrogen in the environment II-Influences on development. New York (NY): Elsevier/Horth Holland; 1985. P. 1-11.
18. Allen E, Doisy EA. An ovarian hormone: preliminary report on its localizations, extraction and partial purification, and action in test animals. J Am Med Assoc 1923; 81: 819.
19. Leclercq G, Heuson JC. Physiological and pharmacological effects of estrogens in breast cancer. Biochem Biophys Acta 1979; 560: 427-55.
20. Olea N, Pazos P, Fernández MF, Rivas A, Olea-Serrano MF, Pedraza V. Phyto and mycoestrogens (Xenoestrogens) as a preventable cause of breast cancer. Med Biol Environ Int J 1999; 27:55-60.
21. Schutt DA. The effect of plant oestrogens on animal reproduction. Endeavor 1976; 35:110-3.
22. Verdeal K, Ryan DS. Naturally occurring estrogens in plant foods stuffs. J Food Protection 1979; 42:577-853.
23. Leclercq G. Estrogens, antiestrogens and other estrogen compounds. En Robert T editor. Antitumor steroids. Blickenstaff. Academic Press INC; 1992.
24. Gilbert J, Doré JC, Bignon E, Pons M, Ojasoo T. Study of the effects of basic Di- and Tri-phenyl Derivatives on malignant cell proliferation: an example of the application of correspondence factor analysis to structure-activity relationships (SAR). Quant Struct-Act Relat 1994; 13:262-74.
25. Gao H, Katzenellenbogen JA, Garg R, Hansch C. Comparative QSAR analysis of estrogen receptor ligands. Chemical Reviews 1999; 99:723-44.
26. Mäkelä S, Davis VL, Tally WC, Korkman J, Salo L, Vihko R, Santti R, Korach KS. Dietary estrogens act through estrogen receptor-mediated processes and show no antiestrogenicity in cultured breast cancer cells. Environ Health Perspect 1994; 102: 572-8.
27. Mäkelä S, Santti R, Salo L, McLachlan JA. Phytoestrogens are partial estrogen agonist in the adult male mouse. Environ Health Perspect 1995; 103:123-7.
28. Dees C, Foster FS, Ahamed S, Wimalasena J. Dietary estrogens stimulate human breast cancer cells to enter the cell cycle. Environ Health Perspect 1997; 105:633-6.
29. Norris JD, Fan D, Stallcup MR, McDonnell DP. Enhancement of estrogen receptor transcriptional activity by the coactivator GRIP-1 highlights the role of activation function 2 in determining estrogen receptor pharmacology. J Biol Chem 1998; 273:6679-88.
30. Nikov GN, Hopkins NE, Boue S, Alworth WL. Interactions of dietary estrogens with human estrogen receptors and the effect on estrogen receptor-estrogen response element complex formation. Environ Health Perspect 2000; 108:867-72.
31. Verna SP, Goldin BR, Lin PS. The inhibition of estrogenic effects of pesticides and environmental chemicals by curcumin and isoflavonoids. Environ Health Perspect 1998; 106:807-12.
32. Krogh P. Mycotoxins in food. Academic Press Limited; 1987.
33. Adlercreutz H. Phytoestrogens: Epidemiology and a possible role in cancer protection. Environ Health Perspect 1995; 103:103-12.
34. Adlercreutz H, Mazur W. Phyt-oestrogens and Western diseases. Ann Med. 1997; 29:95-120.