

Exposición Perinatal a Compuestos Orgánicos Persistentes. Efectos Diferidos

Perinatal Exposure to Persistent Organic Compounds. Delayed Effects.

Dr. Andrei N. Tchernitchin*, y Q.F. Nina Lapin**

Resumen

Se describen los efectos diferidos de la exposición prenatal a algunos compuestos orgánicos persistentes, por el mecanismo del imprinting (reprogramación celular). Entre estos compuestos están algunas dioxinas, policlorobifenilos, el DDT y su metabolito DDE, el metoxiclor, clordecona (kepone), dieldrina, lindano, benzo(a)pireno y pentaclorofenol. El mecanismo involucra alteraciones irreversibles en la diferenciación o en la programación de diversos tipos celulares, con cambios en las características de algunos de sus receptores hormonales, los que favorecen el desarrollo de diversas patologías más tarde en la vida. Entre los efectos que se detectan durante la edad adulta en animales o humanos expuestos perinatalmente, se destacan alteraciones neuroconductuales, retraso en el desarrollo cognitivo, depresión inmune, infertilidad y otras alteraciones del aparato reproductor masculino y femenino, cambios en concentraciones de receptores para diversas hormonas y neurotransmisores y cambios en la capacidad del hígado a inducir diversos sistemas enzimáticos.

Palabras clave: Compuestos orgánicos persistentes, exposición prenatal, exposición perinatal, efectos diferidos, efectos irreversibles, imprinting, reprogramación celular, plaguicidas, dioxinas, policlorobifenilos

Abstract

Delayed effects induced by prenatal exposure to several organic persistent compounds by the mechanism of imprinting (cell reprogramming) are described. Among these compounds are dioxins, polychlorobiphenyls, DDT and its metabolite DDE, methoxychlor, chlordane (kepone), dieldrin, lindane, benzo(a)pyrene and pentachlorophenol. The mechanisms involves irreversible alterations in various cell-type differentiation or programming. These alterations involve changes in various hormone receptor characteristics that favor the development of diverse pathologies later in life. Among the effects that can be detected during the adult age in perinatally exposed humans or experimental animals can be noted neurobehavioral alterations, delay in the cognitive development, immune depression, infertility and other alterations in the male and female reproductive systems, changes in the concentrations of various hormones and neurotransmitters and changes in liver ability to induce several enzymatic systems.

Key words: Persistent organic compounds, prenatal exposure, perinatal exposure, delayed effects, irreversible effects, imprinting, cell reprogramming, pesticides, dioxins, polychlorobiphenyls.

* *Profesor Titular Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Presidente Departamento de Salud y Medio Ambiente, Consejo Regional Santiago, Colegio Médico de Chile.*

** *Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.*

INTRODUCCIÓN

Los efectos en salud más conspicuos de diversos contaminantes ambientales, entre ellos algunos compuestos orgánicos persistentes, se producen por exposición aguda a concentraciones altas de dichos compuestos. Menor importancia se le asigna a exposiciones crónicas a niveles menores de diversos contaminantes y que no producen efectos precoces visibles. El efecto crónico suele ser acumulativo y reflejarse en daño a diversos órganos y sistemas, causando enfermedades en el mediano o largo plazo.

Muchas veces la exposición aguda o crónica a diversas sustancias químicas causa efectos adversos que se presentan de manera diferida, en períodos más tardíos de la vida o en la descendencia de los sujetos expuestos. Entre éstos, los agentes que mejor se conocen son los agentes teratogénicos, mutagénicos y carcinógenos.

La teratogenicidad se refiere a la inducción de malformaciones fetales visibles o clínicamente detectables, que se producen por efecto de la exposición a estos compuestos durante los primeros meses de vida intrauterina. Existen algunos compuestos orgánicos persistentes que presentan propiedades teratogénicas en animales, y probablemente en el ser humano. La mutagenicidad se refiere a la modificación del material genético por efecto de estos compuestos. Las mutaciones somáticas, pueden a su vez contribuir a la generación de tumores cancerosos. Las mutaciones que ocurren en células de la línea germinal afectan el material genético heredable, su gravedad para la especie humana es consecuencia de la persistencia, a través de las generaciones, de las patologías hereditarias generadas por este mecanismo. Un número importante de compuestos orgánicos persistentes tienen propiedades mutagénicas. La carcinogenicidad u oncogenicidad se refiere a la promoción del desarrollo de diversos tipos de cáncer por efecto de exposición a compuestos denominados carcinógenos. Cada carcinógeno promueve el desarrollo de tumores en sólo algunos órganos en forma específica, los que son diferentes para cada agente causal. Las diferentes incidencias de diversos cánceres en diferente regiones o países se deben, al menos en parte, a la presencia de carcinógenos ambientales locales. Un número importante de compuestos orgánicos persistentes han sido descritos como carcinógenos en animales y muchos de ellos han sido catalogados como probables carcinógenos en humanos.

En forma adicional a los efectos adversos diferidos más arriba descritos, es necesario mencionar otro grupo de ellos descubierto sólo recientemente, que se inducen mediante el mecanismo del "imprinting" o "reprogramación celular".

IMPRINTING. MECANISMOS Y EFECTOS EN SALUD

El imprinting se refiere al efecto irreversible que causan numerosos compuestos químicos que acceden al organismo durante la vida fetal tardía o durante los primeros años de la vida postnatal. Consiste en cambios irreversibles en la diferenciación de algunos tipos celulares que se encuentran en períodos críticos de su desarrollo, que pueden detectarse en períodos más tardíos de la vida. El primer efecto que se ha descrito en el ser humano se refiere al desarrollo en mujeres jóvenes de una nueva clase de cáncer del aparato genital femenino, causado por el tratamiento de sus madres durante su embarazo con el estrógeno sintético dietilestilbestrol (Herbst, 1981). Esta nueva enfermedad permitió el estudio y la descripción, por primera vez, de este fenómeno por el biólogo húngaro Georgy Csaba, quien lo ha denominado "imprinting", no existiendo una traducción al idioma español para este término (Csaba, 1980; Dobozy et al., 1985; Csaba et al., 1986). Se ha considerado que el efecto imprinting descrito por Csaba era causado por niveles anormales (altos o bajos) de diversas hormonas durante los períodos críticos de la diferenciación celular.

Basado en estudios posteriores, efectuados por científicos de diversos centros de investigación incluyendo nuestro Laboratorio de la Universidad de Chile (Arriaza et al., 1989; Mena et al., 1992), hemos ampliado la hipótesis del imprinting (Tchernitchin & Tchernitchin, 1992). Hemos propuesto que no solamente la exposición perinatal a hormonas, sino que también a otros compuestos químicos, como contaminantes ambientales, fármacos, aditivos de los alimentos, etc., genera alteraciones irreversibles en la diferenciación normal de diversos tipos celulares del organismo (Tchernitchin & Tchernitchin, 1992). Estas se manifiestan como modificaciones cualitativas y cuantitativas en receptores hormonales y en enzimas de estos tipos celulares, y cambios morfológicos, bioquímicos y funcionales de estas células. Éstos determinan, muchos años después, alteraciones neuroconductuales o una mayor tendencia para el desarrollo de enfermedades como cáncer, infertilidad,

lupus eritematoso, artritis reumatoide, inmunodepresión, entre otras; esta última causa una mayor frecuencia de enfermedades infecciosas respiratorias agudas (Tchernitchin & Tchernitchin, 1992; Tchernitchin et al., 1999).

De acuerdo a nuestra hipótesis (Tchernitchin & Tchernitchin, 1992; Tchernitchin et al., 1999), el origen de numerosas enfermedades que afectan a los adultos puede ser atribuido en parte a la exposición prenatal o postnatal temprana a diversos agentes inductores de imprinting, principalmente a contaminantes ambientales. Entre ellos, diversos compuestos orgánicos persistentes, plaguicidas, metales pesados, ozono, compuestos con actividad hormonal, anabólicos que se encuentran en carnes de consumo humano, aditivos de los alimentos y algunos componentes naturales que se encuentran en ciertos alimentos.

EXPOSICIÓN PERINATAL A COMPUESTOS ORGÁNICOS PERSISTENTES

Se ha demostrado que la exposición perinatal a numerosos compuestos orgánicos persistentes induce efectos diferidos mediante el mecanismo del "imprinting", afectando la salud de personas expuestas más tarde en la vida. Entre éstos, algunas dioxinas, policlorobifenilos, benzo(a)pireno y plaguicidas organoclorados tales como DDT y su metabolito DDE, metoxiclor, clordecona (kepone) y dieldrina, lindano y pentaclorofenol.

Dioxinas

La exposición prenatal a 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD) causa atrofia del timo y supresión de la respuesta inmune, debida a una alteración de la diferenciación de células troncales linfocitarias (Fine et al., 1989). Causa también una disminución en la cantidad de espermatozoides eyaculados o de aquellos que se encuentran en el epidídimo (Gray et al., 1995). Determina una disminución de peso de las glándulas sexuales accesorias en el macho, una desmasculinización y feminización morfológica y conductual y una disminución de la fertilidad, manteniéndose los niveles de testosterona y los receptores de andrógeno dentro de límites normales (Gray et al., 1995).

Policlorobifenilos

Experimentalmente se han demostrado alteraciones irreversibles por exposición perinatal a poli-

clorobifenilos, tales como cambios conductuales en ratas (Pantaleoni et al., 1988) y disminución de la fertilidad en ratones *Peromyscus polionotus* (McCoy et al., 1995). En humanos, se ha descrito retraso del desarrollo cognitivo (Lai et al., 1994) y alteraciones en el desarrollo de las uñas (Hsu et al., 1995) por exposición prenatal a policlorobifenilos.

DDT

Tanto el o,p'-DDT como el p,p'-DDT presentan propiedades estrogénicas (Foster et al., 1975, Kupfer, 1975; Kupfer & Bulger, 1977; Bulger & Kupfer, 1983; Galand et al., 1987; McBlain, 1987; Bustos et al., 1988, 1995, 1996), pero hay relativamente escasa información sobre los efectos de la exposición prenatal a este plaguicida. Debido a sus propiedades estrogénicas, se puede esperar que algunos de los efectos diferidos de exposición perinatal sean equivalentes a los de otros compuestos de acción estrogénica. Se ha descrito que la exposición prenatal a DDT causa en las crías de sexo masculino cambios en la conducta territorial (vom Saal et al., 1995), lo cual es un efecto diferido sobre la conducta ligada al sexo. La exposición neonatal a o,p'-DDT altera, en el macho adulto castrado pero no en la hembra, la respuesta hipofisiaria a hormona liberadora de gonadotropinas (Faber et al., 1991). La exposición perinatal a DDT causa alteraciones bioquímicas y funcionales en el sistema nervioso central, tales como un aumento de la susceptibilidad al efecto de un plaguicida neurotóxico de acción breve, el bioaetrín, durante la edad adulta, el que causa en animales expuestos perinatalmente a DDT cambios irreversibles en receptores muscarínicos cerebrales y alteraciones conductuales (Johansson et al., 1995). Una dosis neonatal baja y única de DDT o su metabolito DDOH vía oral induce una condición conductual hiperactiva persistente en ratones, que se manifiesta durante la edad adulta (Eriksson et al., 1990).

DDE

El p,p'-DDE es un metabolito del DDT, que es un potente antagonista androgénico que se liga a receptores de andrógenos y se ha sugerido que la exposición prenatal a DDE causa anormalidades en el desarrollo sexual masculino (Kelce et al., 1995), atribuyéndose a éste metabolito la disminución del recuento de espermios en Dinamarca y la disminución del tamaño peneano en caimanes en Lago Apopka, Florida (Sharpe, 1995).

Metoxiclor

El metoxiclor, plaguicida organoclorado usado en reemplazo del DDT, también presenta actividad estrogénica (Martinez & Swartz, 1991; Swartz & Corkern, 1992; vom Saal, 1995). La exposición perinatal a metoxiclor altera la conducta territorial de machos (Vom Saal, 1995), aumenta el número de folículos ováricos atrésicos en la hembra y adelanta la apertura vaginal (Swartz & Corkern, 1992).

Clordecona (Kepone)

La clordecona (kepone) es un plaguicida organoclorado que también presenta actividad estrogénica (Bulger et al., 1979; Eroschenko & Becker, 1984). Se ha demostrado en ratas hembra que la exposición neonatal a este plaguicida adelanta la apertura vaginal y causa estro vaginal persistente (Sierra & Uphouse, 1986). En estas hembras, expuestas prenatalmente y luego ovariectomizadas y tratadas con progesterona, las respuestas de lordosis son normales, lo cual sugiere que estas hembras no han sido defeminizadas por la clordecona neonatal. Sin embargo, un tratamiento con testosterona de hembras adultas expuestas prenatalmente induce una alta actividad montadora, sugiriendo una masculinización por efecto de la exposición neonatal (Sierra & Uphouse, 1986). La exposición perinatal a clordecona induce cambios permanentes en la función neuroendocrina similares al fenómeno de la androgenización, lo que ha sido relacionado con las propiedades estrogénicas de dicho plaguicida (Cooper et al., 1985). La exposición perinatal a dosis bajas, no aterogénicas, de clordecona, determina en ratones un aumento persistente de los niveles de corticosterona plasmática, detectable durante la edad adulta, que es más conspicuo en machos (Cranmer et al., 1984). No obstante, la exposición perinatal de ratas a niveles altos de clordecona deprime en forma permanente los niveles plasmáticos de corticosterona y prolactina (Rosecrans et al., 1984). La exposición prenatal o fetal a clordecona causa cambios neurogénicos, tales como aumento de la sensibilidad a apomorfina (agonista dopaminérgico), que es posible detectar en machos al mes o a los 3 meses de edad (Squibb & Tilson, 1982). Además se han descrito efectos de la exposición perinatal a clordecona en la respuesta inmune. La clordecona neonatal induce una reducción persistente de la respuesta inflamatoria a alérgeno durante la edad adulta y una alteración en la función de los macrófagos (Blaylock et al., 1995). Es posible que estos cambios estén relacionados con

las alteraciones persistentes de niveles plasmáticos de corticosterona en animales expuestos.

Dieldrin

El dieldrin, plaguicida organoclorado, interfiere con la acción trófica de GABA que normalmente ocurre en neuronas monoaminérgicas en cultivo de células embrionarias, y alteran la expresión de varias subunidades del receptor GABA(A) en dichas células. La exposición prenatal a dieldrin altera la expresión de varias subunidades de receptor GABA(A) en cerebro fetal. En consecuencia, tomando en consideración la acción trófica de GABA sobre neuronas monoaminérgicas en cerebro fetal en desarrollo, ha permitido sugerir consecuencias en el desarrollo de los circuitos GABAérgicos, de los receptores GABA(A) y de los patrones neuroconductuales mediados por GABA (Liu et al., 1998).

Gamma Hexaclorociclohexano (Lindano)

Se ha demostrado que el gamma hexaclorociclohexano (lindano) y el isómero beta presentan actividad estrogénica y/o antiestrogénica, lo cual permite suponer la generación de efectos diferidos por exposición perinatal. El lindano es todavía usado en Chile con fines terapéuticos en niños para el tratamiento de la pediculosis y de la escabiosis, y puede causar efectos diferidos que persistan de por vida. Para el lindano se han demostrado efectos estrogénicos (Raizada et al., 1980) y antiestrogénicos en ratas hembra (Chadwick et al., 1988; Cooper et al., 1989). Para el beta hexaclorociclohexano, se han demostrado propiedades estrogénicas (Van Velsen et al., 1985), las que difieren de una acción mediada por los receptores citosólico-nucleares clásicos y pueden involucrar interacción con otros mecanismos de acción de los estrógenos (Steinmetz et al., 1996), tal como ocurre con agentes que interactúan en forma selectiva con algunos mecanismos de acción de los estrógenos pero no con los demás (Tchernitchin, 1983; Tchernitchin et al., 1975, 1989, 1998, 2003).

Hidrocarburos policíclicos aromáticos

El benzo(a)pireno es uno de los hidrocarburos policíclicos aromáticos reconocido como carcinógeno. La exposición perinatal a benzo(a)pireno induce, por el mecanismo del imprinting, una disminución irreversible de la concentración de glucocorticoides en el timo (Csaba & Inczefi-Gonda, 1984). La exposición a benzopirenos durante la edad adulta también causa una disminución persistente de los

receptores de glucocorticoides en el timo (Csaba & Inczeffi-Gonda, 1996), que sugiere una alteración en la regulación de la función inmune por glucocorticoides, contribuyendo a una explicación de la disminución relativa de la capacidad de defensa inmune contra infecciones bacterianas o virales y su mayor gravedad en humanos expuestos a altas concentraciones de benzopirenos, como por ejemplo las presentes en el material particulado fino de Santiago, Chile

Pentaclorofenol

El fungicida pentaclorofenol es altamente mutagénico. La exposición prenatal a este compuesto causa aductos en el DNA, toxicidad fetal y mortinatos (Exon y Koller, 1982).

Perspectivas y Conclusiones

De enorme magnitud es el impacto en la salud de la exposición perinatal a diversos compuestos orgánicos persistentes. El imprinting es un fenómeno descubierto recientemente y pocos compuestos han sido investigados por su posible acción por este mecanismo; numerosos otros contaminantes ambientales también pueden dejar secuelas irreversibles por este mecanismo. Se concluye que es necesario invertir en investigación científica, para detectar dichos efectos e investigar los métodos para antagonizarlos. La investigación científica sobre efectos biomédicos de contaminantes ambientales que afectan la población chilena, y en especial los compuestos orgánicos persistentes, puede ser una inversión que permita mejorar las condiciones de salud y de vida de las futuras generaciones.

Referencias

- Arriaza CA, Mena MA & Tchernitchin AN (1989) Prenatal androgenization selectively modifies some responses to oestrogen in the prepuberal rat uterus. *J Endocrinol* 120: 379-384.
- Blaylock BL, Newsom KK, Holladay SD, Shipp BK, Bartow TA & Mehendale HM (1995) Topical exposure to chlordane reduces the contact hypersensitivity response to oxazolone in BALB/c mice. *Toxicol Lett* 81: 205-211.
- Bulger WH & Kupfer D (1983) Estrogenic action of DDT analogs. *Am J Industr Med* 4: 163-173.
- Bulger WH, Muccitelli RM & Kupfer D (1979) Studies on the estrogenic activity of chlordecone (kepone) in the rat: effects on uterine estrogen receptor. *Mol Pharmacol* 15: 515-524.
- Bustos S, Denegri JC, Díaz F & Tchernitchin AN (1988) *p,p'*-DDT is an estrogenic compound. *Bull Environ Contam Toxicol* 41: 496-501.
- Bustos S, Soto J, Bruzzone N, Vásquez V & Tchernitchin AN (1995) Effect of *p,p'*-DDT and estrogen on the presence in the circulation and degranulation of blood eosinophil leukocytes. *Bull Environ Contam Toxicol* 55: 309-315.
- Bustos S, Soto J & Tchernitchin AN (1996) Estrogenic activity of *p,p'*-DDT. *Environ Toxicol Water Qual* 11: 265-271.
- Chadwick RW, Cooper RL, Chang J, Rehnberg GL & McElroy WK (1988) Possible antiestrogenic activity of lindane in female rats. *J Biochem Toxicol* 3: 147-158.
- Cooper JR, Vodcnik MJ & Gordon JH (1985) Effects of perinatal Kepone exposure on sexual differentiation in the rat brain. *Neurotoxicology* 6: 183-190.
- Cooper RL, Chadwick RW, Rehnberg GL, Goldman JM, Booth KC, Hein JF & McElroy WK (1989) Effect of lindane on hormonal control of reproductive function in the female rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 99: 384-394.
- Cranmer JM, Cranmer MF & Goad PT (1984) Prenatal chlordane exposure: effects on plasma corticosterone concentrations over the lifespan of mice. *Environ Res* 81:204-210.
- Csaba G (1980) Phylogeny and ontogeny of hormone receptors: the selection theory of receptor formation and hormonal imprinting. *Biol Rev* 55: 47-63.
- Csaba G & Inczeffi-Gonda A (1984) Effect of benzo(a)pyrene treatment of neonatal and growing rats on steroid receptor binding capacity in adulthood. *Gen Pharmacol* 15: 557-558.
- Csaba G & Inczeffi-Gonda A (1996) Effect of neonatal allylestrenol treatment and adult benzopyrene treatment on rat thymus glucocorticoid receptors. *Gen Pharmacol* 27: 1387-1389.
- Csaba G, Inczeffi-Gonda A, Dobozy O (1986). Hormonal imprinting by steroids: a single neonatal treatment with diethylstilbestrol or allylestrenol gives a rise to a lasting decrease in the number of rat uterine receptors. *Acta Physiol Hung* 67: 207-212.
- Dobozy O, Csaba G, Hetényi G & Shahin M (1985) Investigation of gonadotropin thyrotropin overlapping and hormonal imprinting in the rat testis. *Acta Physiol Hung* 66: 169-175.
- Eriksson P, Archer T & Fredriksson A (1990) Altered behaviour in adult mice exposed to a single low dose of DDT and its fatty acid conjugate as neonates. *Brain Res* 514: 141-142.
- Eroschenko VP & Becker GM (1984) Chlordecone (kepone) induced ultrastructural and morphometric alterations in the cells of the immature quail oviduct. *Toxicology* 33: 19-32.
- Exon JH & Koller LD (1982) Effects of transplacental exposure to chlorinated phenols. *Environ Health Perspect* 46: 137-140.
- Faber KA, Basham K & Hughes CL Jr (1991) The effect of neonatal exposure to DES and *o,p'*-DDT on pituitary responsiveness to GnRH in adult castrated rats. *Reprod Toxicol* 5: 363-369.
- Fine JS, Gasiewicz TA & Silverstone AE (1989) Lymphocyte stem cell alterations following perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Mol Pharmacol* 35: 18-25.
- Foster MS, Wilder EI & Heinrichs WL (1975) Estrogenic behavior of 2(o-chlorophenyl)-2(p-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane and its homologues.

- Biochem Pharmacol* 24: 1777-1780.
- Galand P, Mairesse N, Degraef C & Rooryck J (1987) *o,p*-DDT (1,1,1-trichloro-2(*p*-chlorophenyl)2-(*o*-chlorophenyl)ethane) is a purely estrogenic agonist in the uterus *in vivo* and *in vitro*. *Biochem Pharmacol* 36: 397-400.
 - Gray LE Jr, Kelce WR, Monosson E, Ostby JS & Birnbaum LS (1995) Exposure to TCDD during development permanently alters reproductive function in male Long Evans rats and hamsters: reduced ejaculated and epididymal sperm numbers and sex accessory gland weights in offspring with normal androgenic status. *Toxicol Appl Pharmacol* 131: 108-118.
 - Herbst AL. (1981) Clear cell adenocarcinoma and the current status of DES-exposed females. *Cancer* 48: 484-488.
 - Hsu MM, Mak CP & Hsu CC (1995) Follow-up of skin manifestations in Yu-Cheng children. *Brit J Dermatol* 132: 427-432.
 - Johansson U, Fredriksson A & Eriksson P (1995) Bioallethrin causes permanent changes in behavioural and muscarinic acetylcholine receptor variables in adult mice exposed neonatally to DDT. *Eur J Pharmacol* 293:159-166.
 - Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kempainen JA & Wilson EM (1995) Persistent DDT metabolite *p,p'*-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* 375: 581-585.
 - Kupfer D (1975) The effects of pesticides and related compounds on steroid metabolism and function. *CRC Crit Rev Toxicol* 4: 83-124.
 - Kupfer D & Bulger, WH (1977) Interaction of *o,p'*-DDT and estrogen binding protein (EBP) in human mammary and uterine tumors. *Res Commun Pathol Pharmacol* 16: 451-462.
 - Lai TJ, Guo YL, Yu ML, Ko HC & Hsu CC (1994) Cognitive development in Yucheng children. *Chemosphere* 29: 2405-2411.
 - Liu J, Brannen KC, Grayson DR, Morrow AL, Devaud LL & Lauder JM (1998) Prenatal exposure to the pesticide dieldrin or the GABA(A) receptor antagonist bicuculline differentially alters expression of GABA(A) receptor subunit mRNAs in fetal rat brainstem. *Dev Neurosci* 20: 83-92.
 - Martinez EM & Swartz WJ (1991) Effects of methoxychlor on the reproductive system of the adult female mouse. 1. Gross and histologic observations. *Reprod Toxicol* 10:139-147.
 - McBlain WA (1987) The levo enantiomer of *o,p'*-DDT inhibits the binding of 17 β -estradiol to the estrogen receptor. *Life Sci* 40: 215-221.
 - McCoy G, Finlay MF, Rhone A, James K & Cobb P (1995) Chronic polychlorinated biphenyls exposure on three generations of oldfield mice (*Peromyscus polionotus*): effects on reproduction, growth, and body residues. *Arch Environ Contam Toxicol* 28: 431-435.
 - Mena MA, Arriaza CA & Tchernitchin AN (1992) Early postnatal androgenization imprints selective changes in the action of estrogen in the rat uterus. *Biol Reprod* 46: 1080-1085.
 - Pantaleoni GC, Fanini D, Sponta AM, Palumbo G, Giorgi R & Adams PM (1988) Effects of maternal exposure to polychlorobiphenyls (PCBs) on F1 generation behavior in the rat. *Fundam. Appl Toxicol* 11: 440-449.
 - Raizada RB, Misra P, Saxena P, Datta KK & Dikshith TS (1980) Weak estrogenic activity of lindane in rats. *J Toxicol Environ Health* 6: 483-492.
 - Rosecrans JA, Johnson JH, Tilton HA & Hong JS (1984) Hypothalamic-pituitary adrenal (HPAA) axis function in adult Fischer-344 rats exposed during development to neurotoxic chemicals perinatally. *Neurobehav Toxicol Teratol* 6: 281-288.
 - Sharpe RM (1995) Another DDT connection. *Nature* 375: 538-539.
 - Sierra V & Uphouse L (1986) Long-term consequences of neonatal exposure to chlordecone. *Neurotoxicology* 7: 609-621.
 - Squibb RE & Tilton HA (1982) Effects of gestational and perinatal exposure to chlordecone (Kepone) on the neurobehavioral development of Fischer-344 rats. *Neurotoxicology* 3: 17-26.
 - Steinmetz R, Young PC, Caperell Grant A, Gize EA, Madhukar BV, Ben Jonathan N & Bigsby RM (1996) Novel estrogenic action of the pesticide residue beta-hexachlorocyclohexane in human breast cancer cells. *Cancer Res* 56: 5403-5409.
 - Swartz WJ & Corkern M (1992) Effects of methoxychlor treatment of pregnant mice on female offspring of the treated and subsequent pregnancies. *Reprod Toxicol* 16: 431-437.
 - Tchernitchin AN (1983) Eosinophil-mediated non-genomic parameters of estrogen stimulation: a separate group of responses mediated by an independent mechanism. *J Steroid Biochem* 19: 95-100.
 - Tchernitchin AN & Tchernitchin N (1992) Imprinting of paths of heterodifferentiation by prenatal or neonatal exposure to hormones, pharmaceuticals, pollutants and other agents or conditions. *Med Sci Res* 20: 391-397.
 - Tchernitchin AN, Mena MA, Soto J & Unda C (1989) The role of eosinophils in the action of estrogens and other hormones. *Med Sci Res* 17: 5-10.
 - Tchernitchin A, Rooryck J, Tchernitchin X, Vandenhende J, Galand P. Effects of cortisol on uterine eosinophilia and other oestrogenic responses. *Mol Cell Endocrinol*, 1975, 2: 331-337.
 - Tchernitchin AN, Tchernitchin NN, Mena MA, Unda C & Soto J (1999) Imprinting: Perinatal exposures cause the development of diseases during the adult age. *Acta Biol Hung* 50: 425-440.
 - Tchernitchin NN, Clavero A, Mena MA, Unda C, Villagra R, Cumsille M, Tchernitchin AN (2003) Effect of chronic exposure to lead on estrogen action in the prepubertal rat uterus. *Environ Toxicol* 18: 268-277.
 - Tchernitchin NN, Tchernitchin AN, Mena MA, Villarreal L, Guzmán C & Poloni P (1998) Effect of subacute exposure to lead on responses to estrogen in the immature rat uterus. *Bull Environ Contam Toxicol* 60: 759-765.
 - Van Velsen FL, Thijssen JHH & Loeber JG (1985) β -hexachlorocyclohexane (β -HCH) is a persistent estrogen. *J Endocr* 102 Suppl., Abs. 31.
 - vom Saal FS, Nagel SC, Palanza P, Boechler M, Parmigiani S & Welshons WV (1995) Estrogenic pesticides: binding relative to estradiol in MCF-7 cells and effects of exposure during fetal life on subsequent territorial behaviour in male mice. *Toxicol Lett* 77: 343-350.