

“IMPRINTING EPIGENÉTICO: EFECTOS DIFERIDOS DE LA EXPOSICIÓN PRENATAL E INFANTIL TEMPRANA COMO CAUSAS DE ENFERMEDADES EN ETAPAS POSTERIORES DE LA VIDA”

**Presentación organizada por el Consejo Regional Santiago
del Colegio Médico para conmemorar el Día de la Tierra**

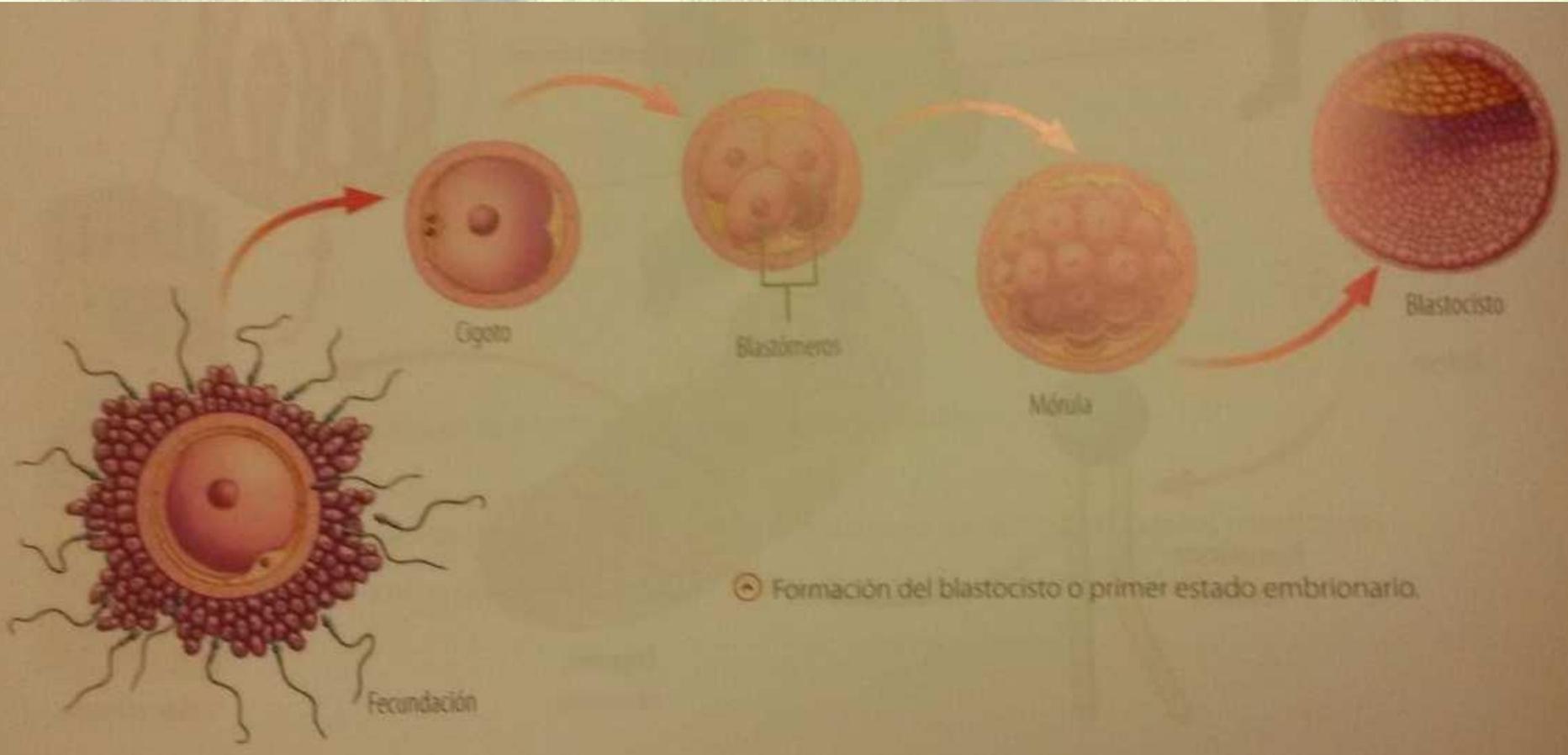
15 de mayo de 2017

Andrei N. Tchernitchin

**Presidente, Departamento del Medio Ambiente, Colegio Médico de Chile,
Profesor Titular, I.C.B.M, Facultad de Medicina, Universidad de Chile**

atcherni@gmail.com

Etapas en la Programación Celular 1



Fecundación – cigoto – división celular – mórula – blastocisto

Etapas en la Programación Celular 2

- **Fecundación**
- **Mórula (las células conservan su total potencial para formar el organismo entero)**
- **Etapas más avanzadas del desarrollo embrionario:**
 - **Pérdida progresiva de potencialidad hasta el destino celular final de la célula**
- **Últimos meses del desarrollo fetal y primeros años del desarrollo postnatal, definición (de por vida) de:**
 - **Número y calidad de sus receptores de hormonas o neurotransmisores**

Alteraciones del Imprinting Epigenético

- **ESTUDIOS EXPERIMENTALES (Csaba)**
 - Exposición prenatal a niveles anormales de hormonas
 - Exposición prenatal a hormonas sintéticas
- **CASOS CLÍNICOS EN HUMANOS (Herbst y otros)**
 - Cáncer cérvicovaginal en hijas de madres tratadas con DES durante su gestación
 - Estudios en animales demostraron lo mismo
 - Alteraciones de la personalidad por exposición prenatal a esteroides sintéticos (Reinisch, 1977)
 - Infecciones respiratorias, asma bronquial, artritis reumatoide, y lupus eritematoso por exposición prenatal a esteroides sintéticos (Wingard, 1988)

ARSÉNICO

EXPOSICIÓN PERINATAL A ARSÉNICO EN HUMANOS:

ALTERACIONES IRREVERSIBLES EN EL APARATO RESPIRATORIO

AUMENTO DE MORTALIDAD POR BRONQUIECTASIAS (Smith et al., Environ Health Perspectives 2006)

ARSÉNICO (Smith et al., Environ Health Perspect 114: 1293-1296, 2006)

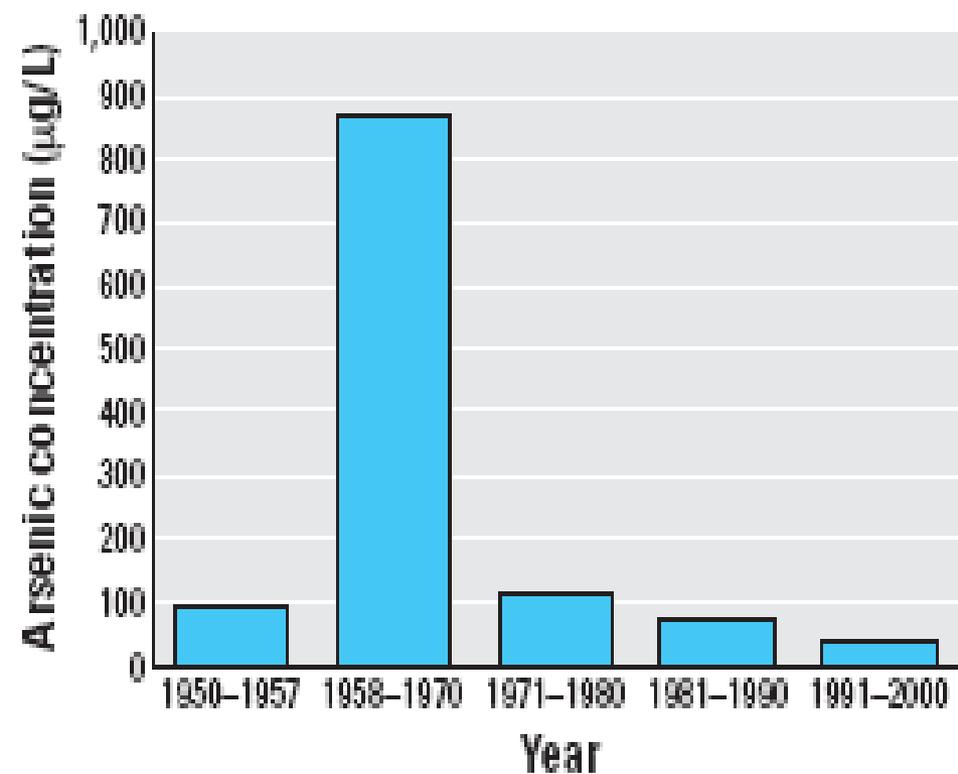


Figure 1. Arsenic concentrations in Antofagasta/Mejillones water by year. An arsenic removal plant was installed in 1971.

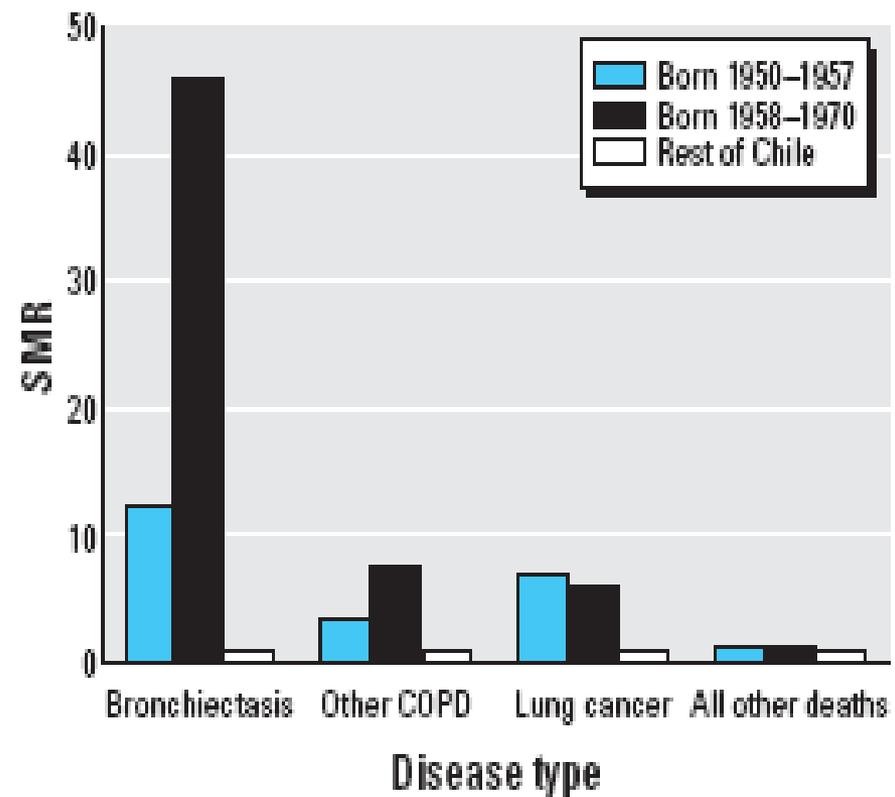


Figure 2. COPD SMRs for Antofagasta/Mejillones for individuals 30-49 years of age, pooled.

ANIMALES DE EXPERIMENT.:

Alteraciones del aprendizaje

(Massaro et al., 1986)

Alteración de receptores de estrógeno uterino (Wiebe et al., 1988a)

Alteraciones de receptores de gonadotrofinas ováricas (Wiebe et al., 1988b)

Alteraciones en las respuestas a estrógenos en el útero (Tchernitchin et al.)

Infertilidad (Schroeder et al., 1971)

↑ afinidad receptores δ -opiáceos cerebrales (McDowell et al., 1988)

Alteración en efecto antinociceptivo opioide inducido por stress (Jackson 1989)

Dependencia a drogas de abuso (síndrome de privación) (Kitchen et al., 1993)

ESPECIE HUMANA:

Déficit del S.N.C. (aprendizaje, memoria, inteligencia, capacidad de atención, fracasos escolares)

(Rothenberg et al., 1989; Needleman et al. 1990)

Trastornos conductuales (hiperactividad, agresividad, conductas delictivas)

Infertilidad (Needleman et al., 1981)

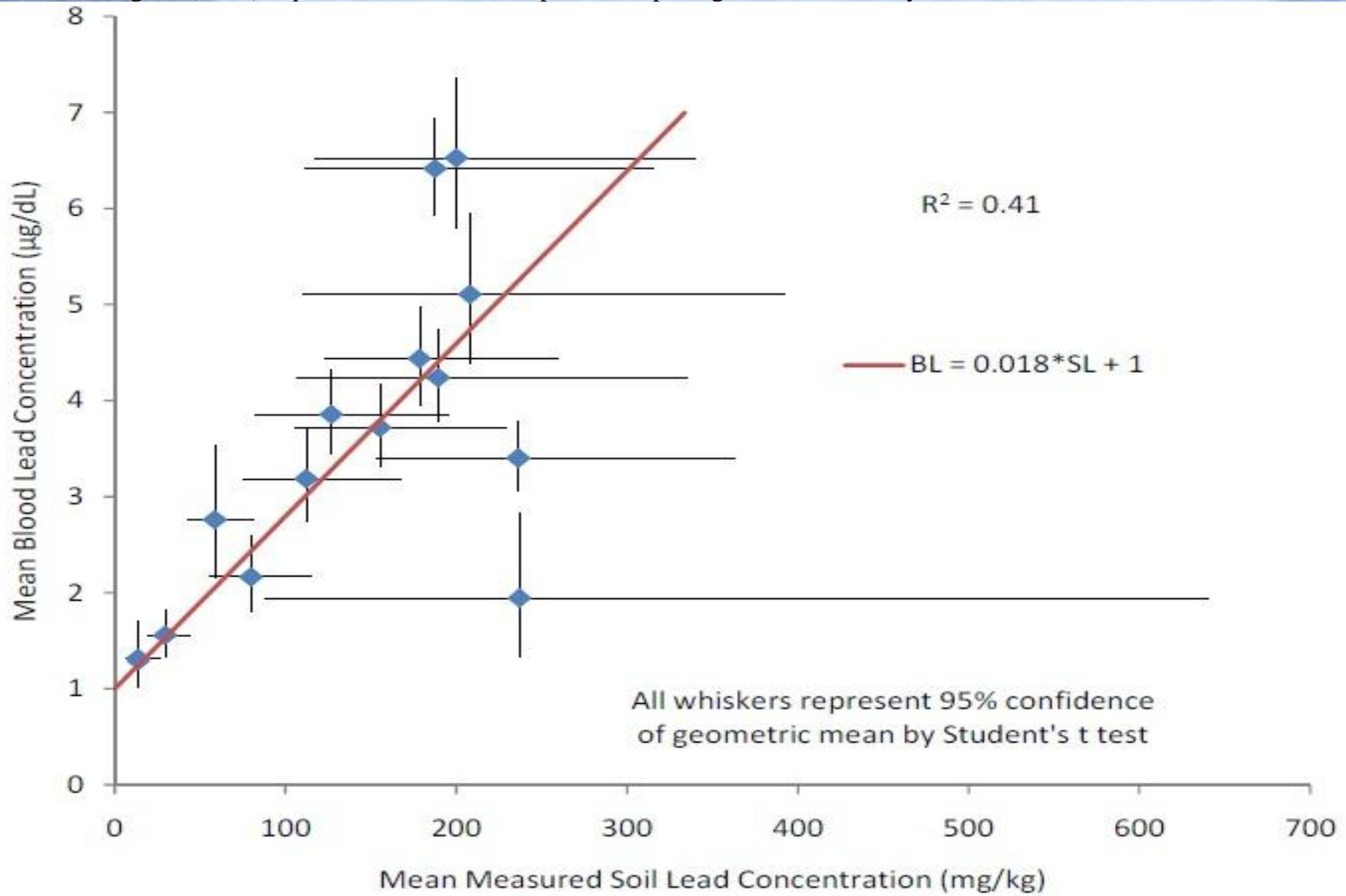
Abortos espontáneos

DROGADICCION (Tchernitchin et. al. 1992 y 1999)

Relación Pb en suelo (por colegios de Detroit, USA) - Pb en sangre

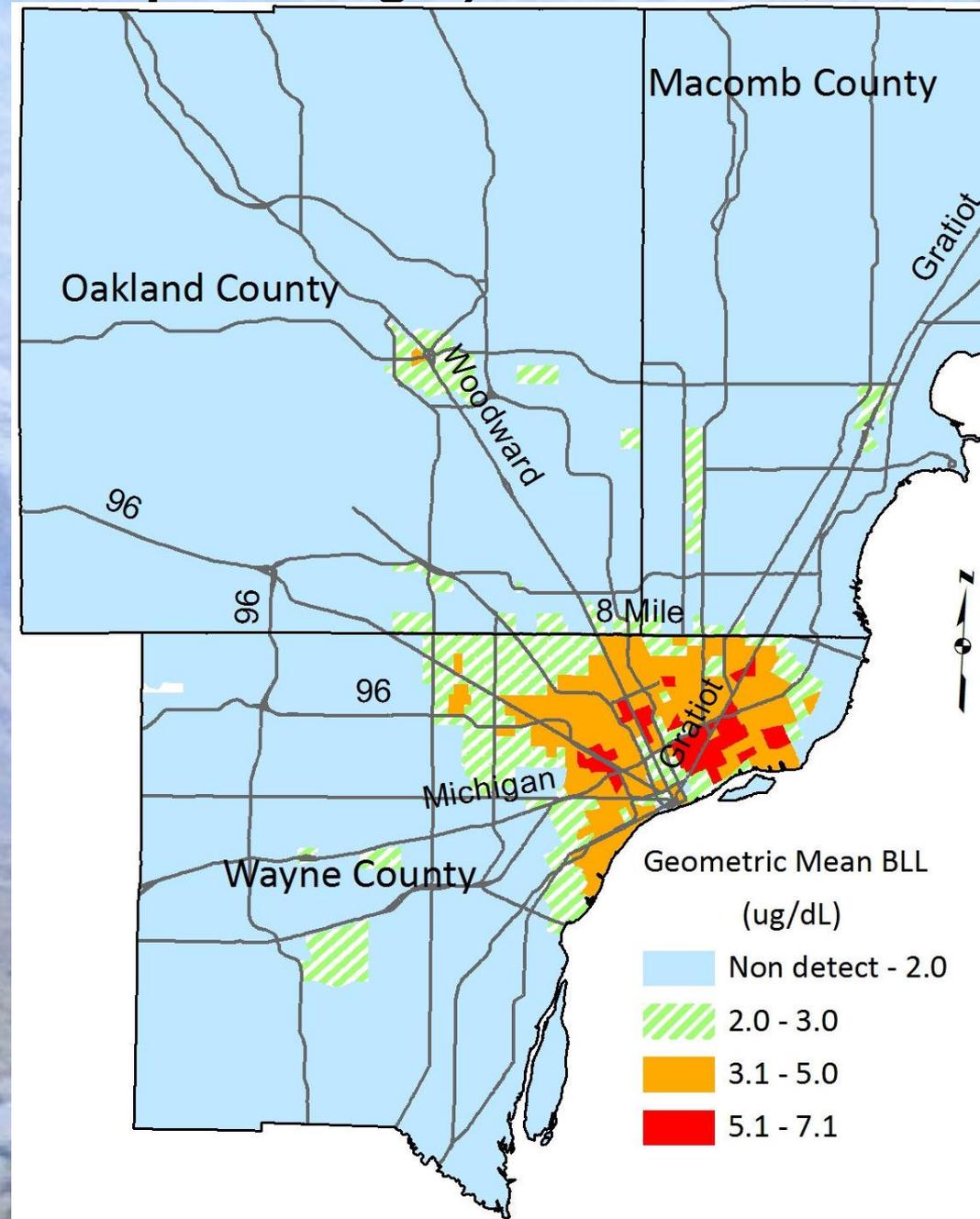
Detroit Free Press, 23 jan 2003; http://www.earthandpoisoning.com/2003_Detroit_Free_Press_Soil_Pb_hazards.pdf

Bickel, Michael Jonathan, "Spatial And Temporal Relationships Between Blood Lead And Soil Lead Concentrations In Detroit, Michigan" (2010). *Open Access Theses*. Paper 47. http://digitalcommons.wayne.edu/oa_theses/47



PLOMO EN SANGRE (promedio por colegio) – DETROIT, USA

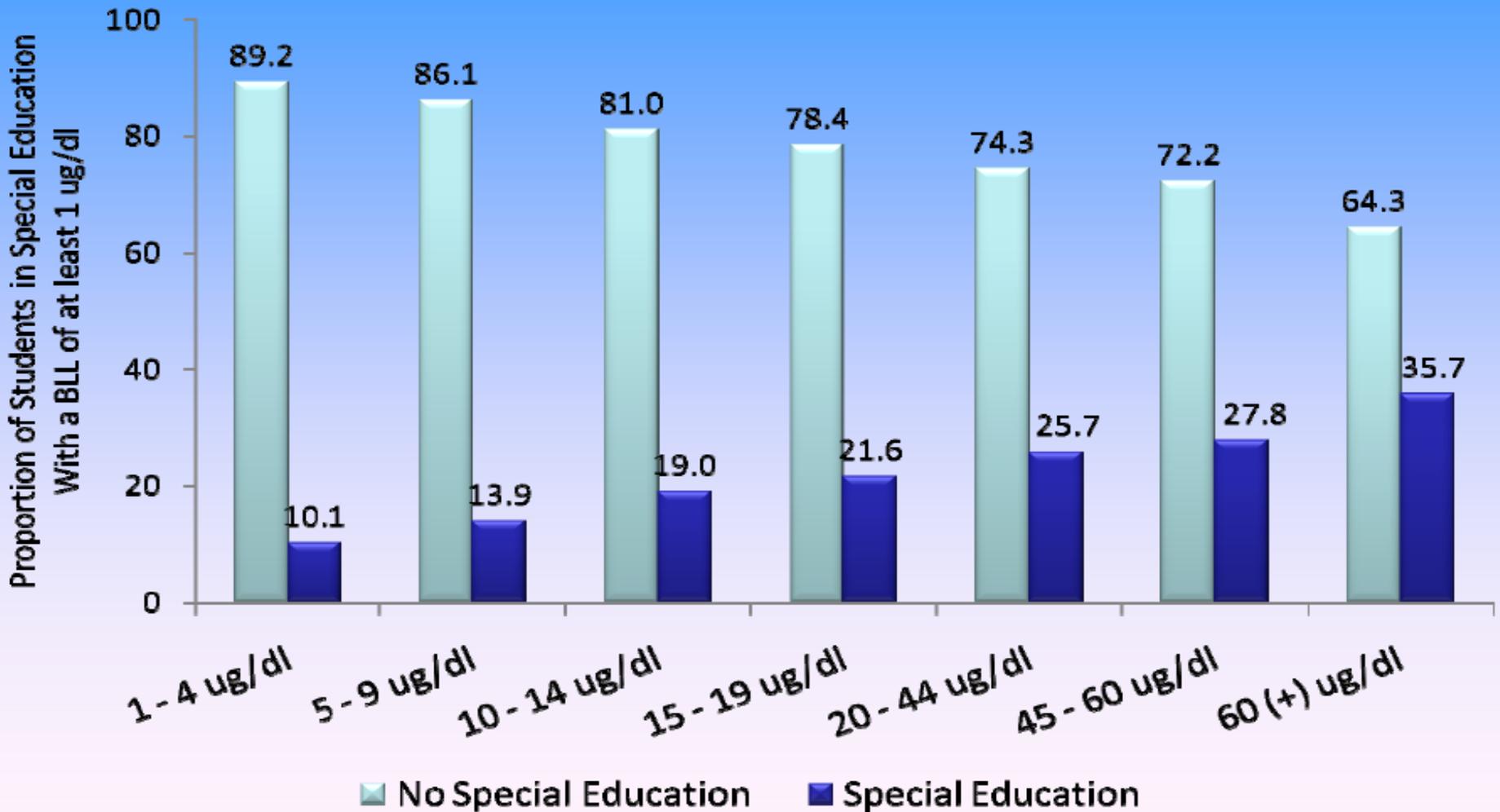
Bickel, Michael Jonathan,
"Spatial And Temporal
Relationships Between Blood
Lead And Soil Lead
Concentrations In Detroit,
Michigan" (2010). *Open
Access Theses*. Paper 47.
http://digitalcommons.wayne.edu/oa_theses/47



RELACION PLOMO EN SANGRE Y PROPORCION ALUMNOS EN EDUCACIÓN ESPECIAL – en Detroit, USA

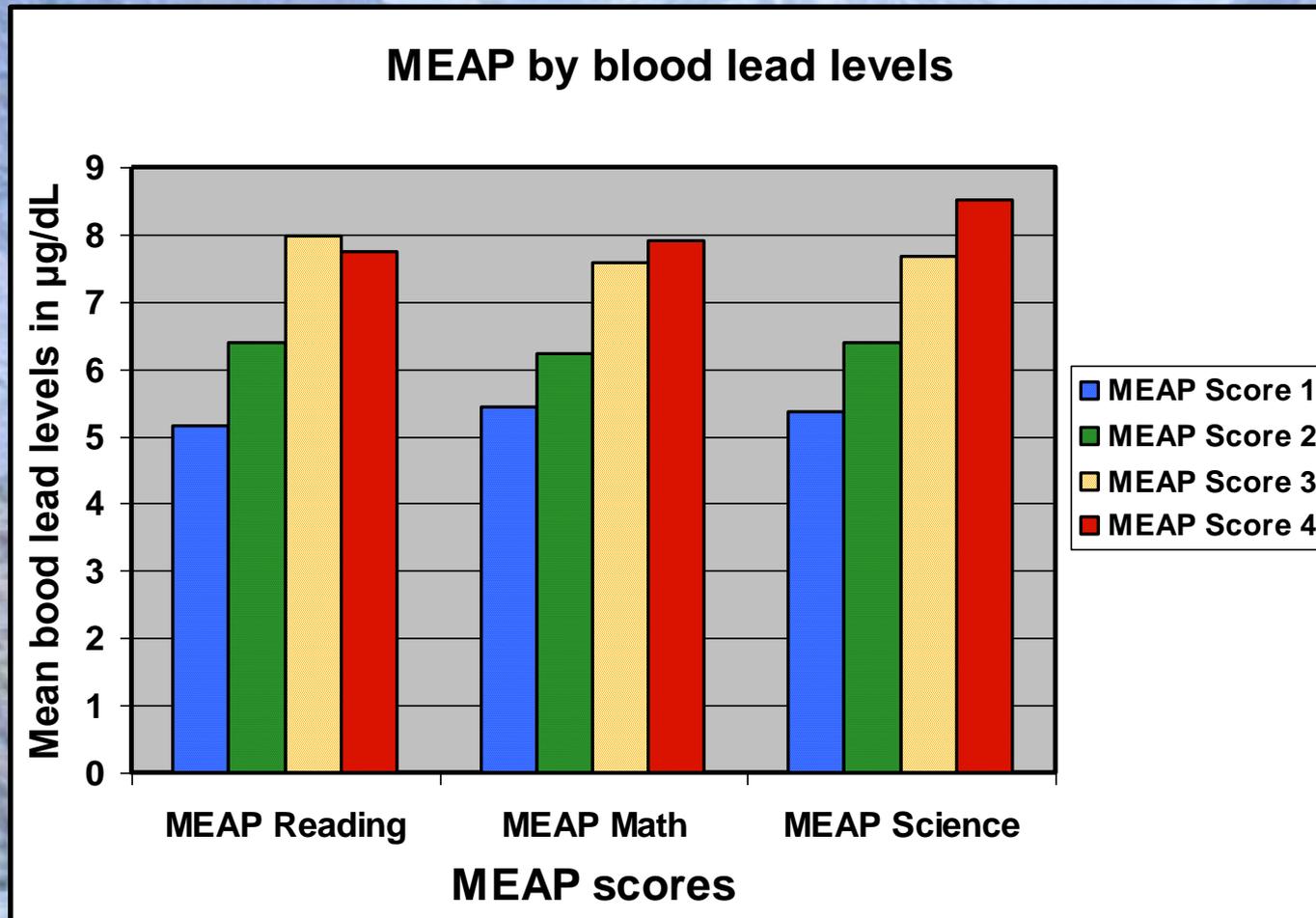
Tarr et al., 2009; <http://www.edweek.org/media/detroitlead.pdf> accessed 19 jul 2011

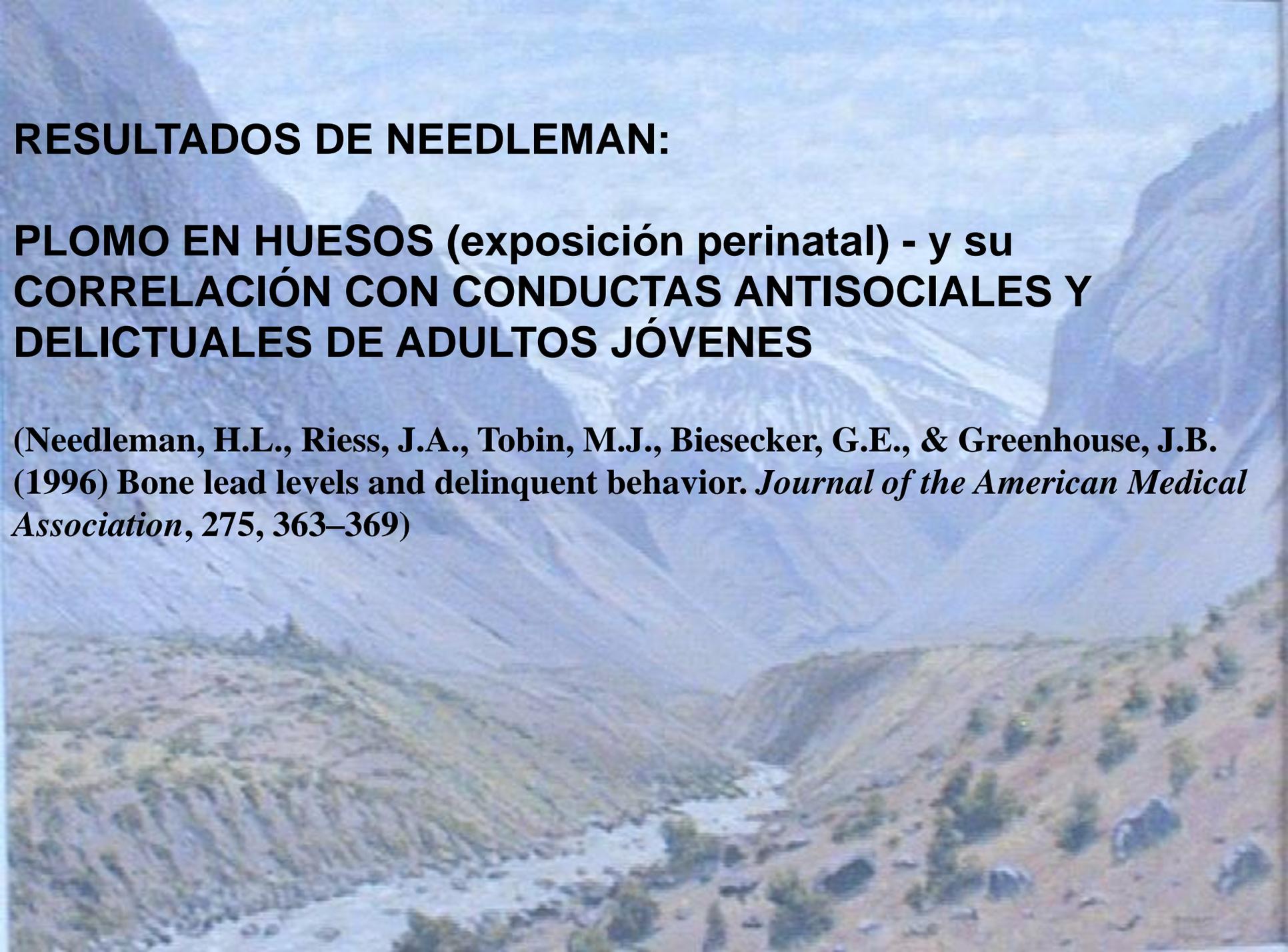
Special Education Status by Blood Lead Level



RELACION PLOMO EN SANGRE Y RENDIMIENTO ESCOLAR en Detroit, USA

(Redrawn with data from Raymond et al., 2012: Raymond RE, Tarr H and Tufts M (2012) *GIS collaboration leads to a better understanding of the impact of elevated blood lead levels on student achievement*. Personal communication, Detroit Department of Health and Wellness Promotion)





RESULTADOS DE NEEDLEMAN:

**PLOMO EN HUESOS (exposición perinatal) - y su
CORRELACIÓN CON CONDUCTAS ANTISOCIALES Y
DELICTUALES DE ADULTOS JÓVENES**

**(Needleman, H.L., Riess, J.A., Tobin, M.J., Biesecker, G.E., & Greenhouse, J.B.
(1996) Bone lead levels and delinquent behavior. *Journal of the American Medical
Association*, 275, 363–369)**

CORRELACIÓN NIVEL DE PLOMO EN BENCINAS Y ASESINATOS CON DESFASE DE 18 AÑOS

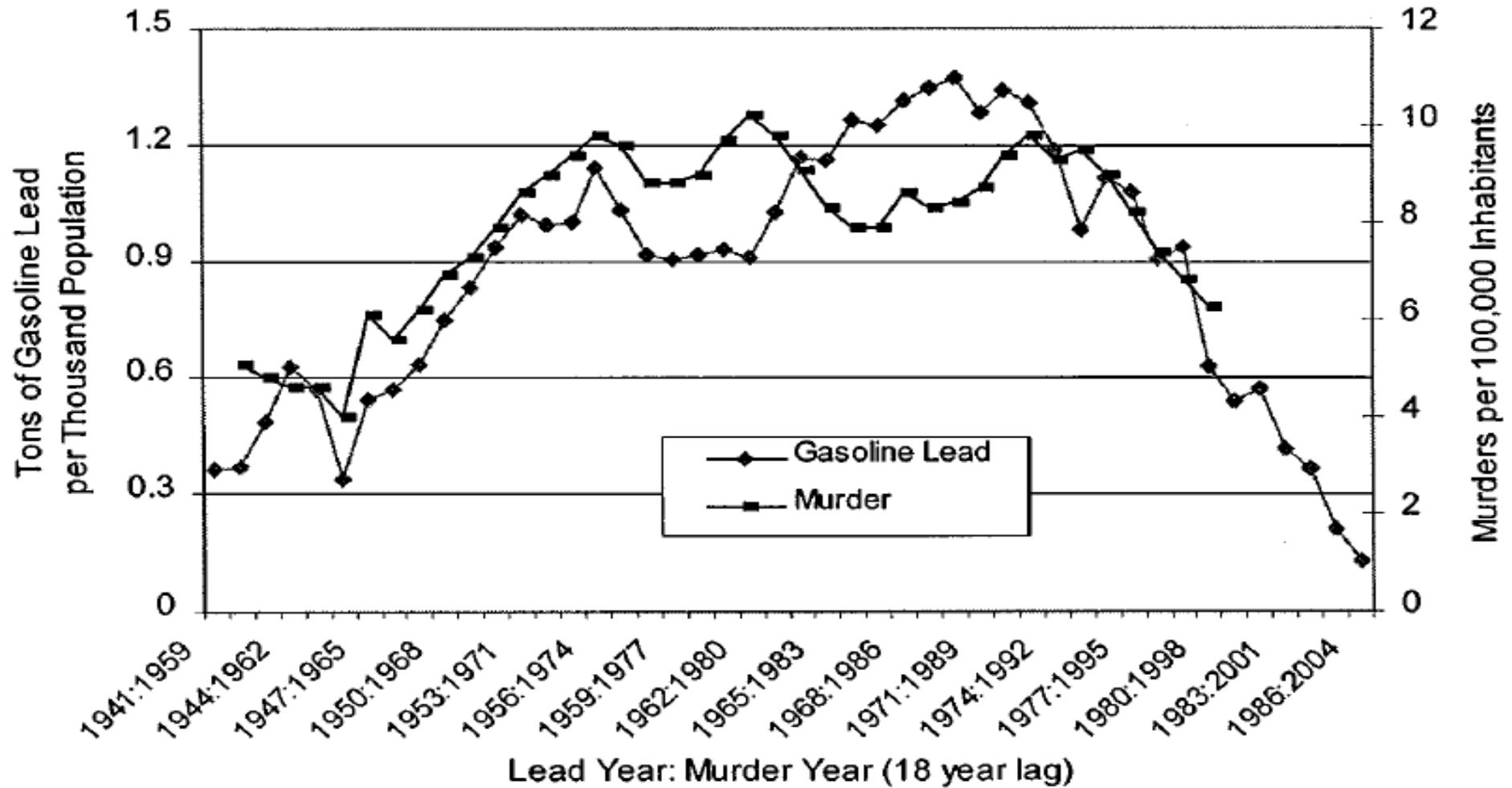


FIG. 10. Gasoline lead versus murder.

TIEMPO (AÑOS) ENTRE CATEGORÍA DE OFENSA CRIMINAL Y NIVEL DE PLOMO EN EDAD INFANTIL (DIVERSOS PAÍSES) – R² REGRESIÓN POR PAÍS

Nevin, R., Environ Res 104: 315-336 (2007)c

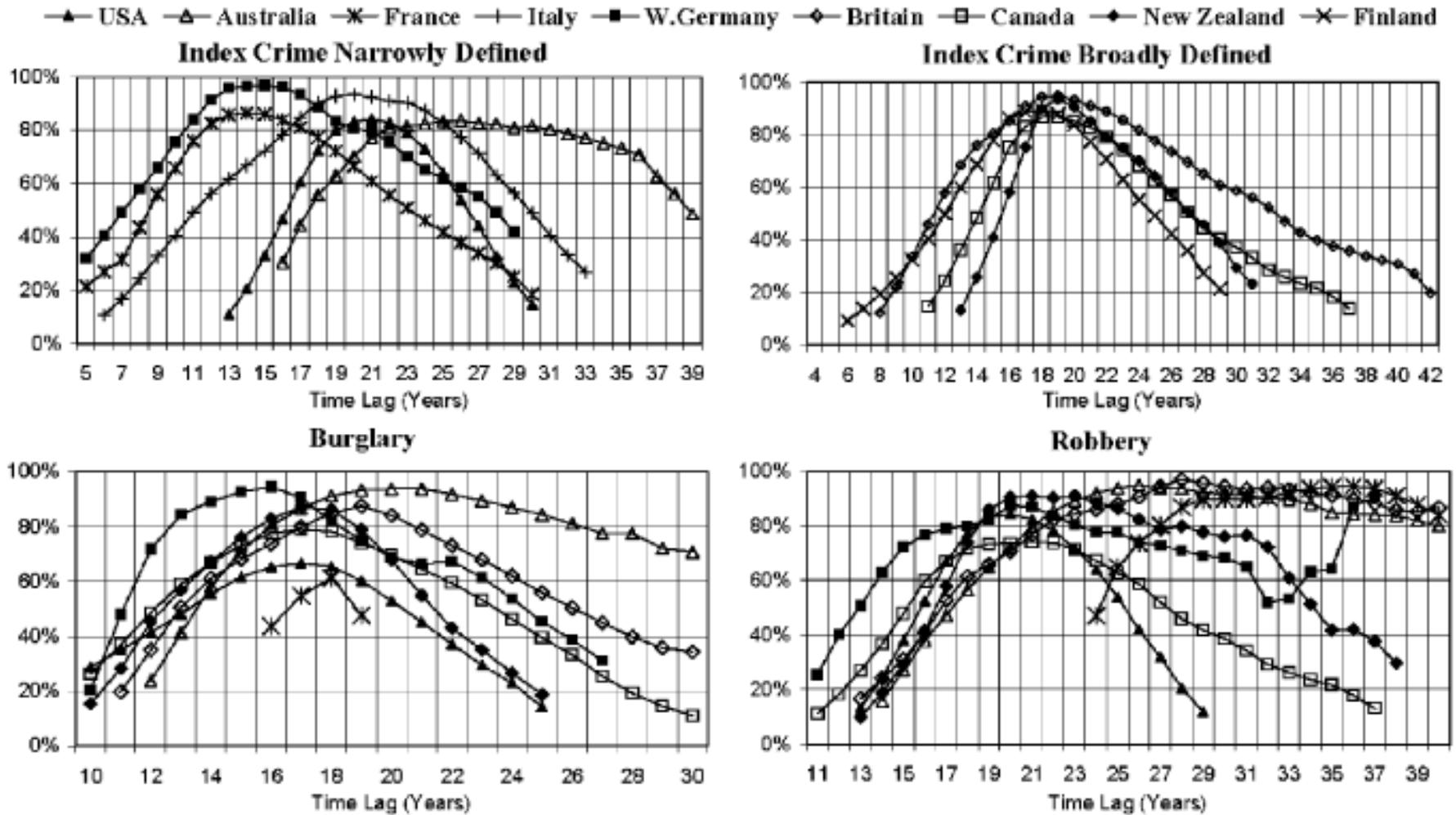


Fig. 6. R² across Single-Nation Regression Time Lags. Legend: Single-nation regressions were run with 5-45 year lags for each crime category versus preschool blood lead, for every nation with available data. Despite divergent international crime and blood lead trends, regression R² (and blood lead *t*-value) is near its peak in each nation at time lags consistent with peak offending ages for each crime category.

CORRELACIÓN NIVEL DE PLOMO EN BENCINA Y NÚMERO DE VIOLACIONES DESFASE DE 21 AÑOS

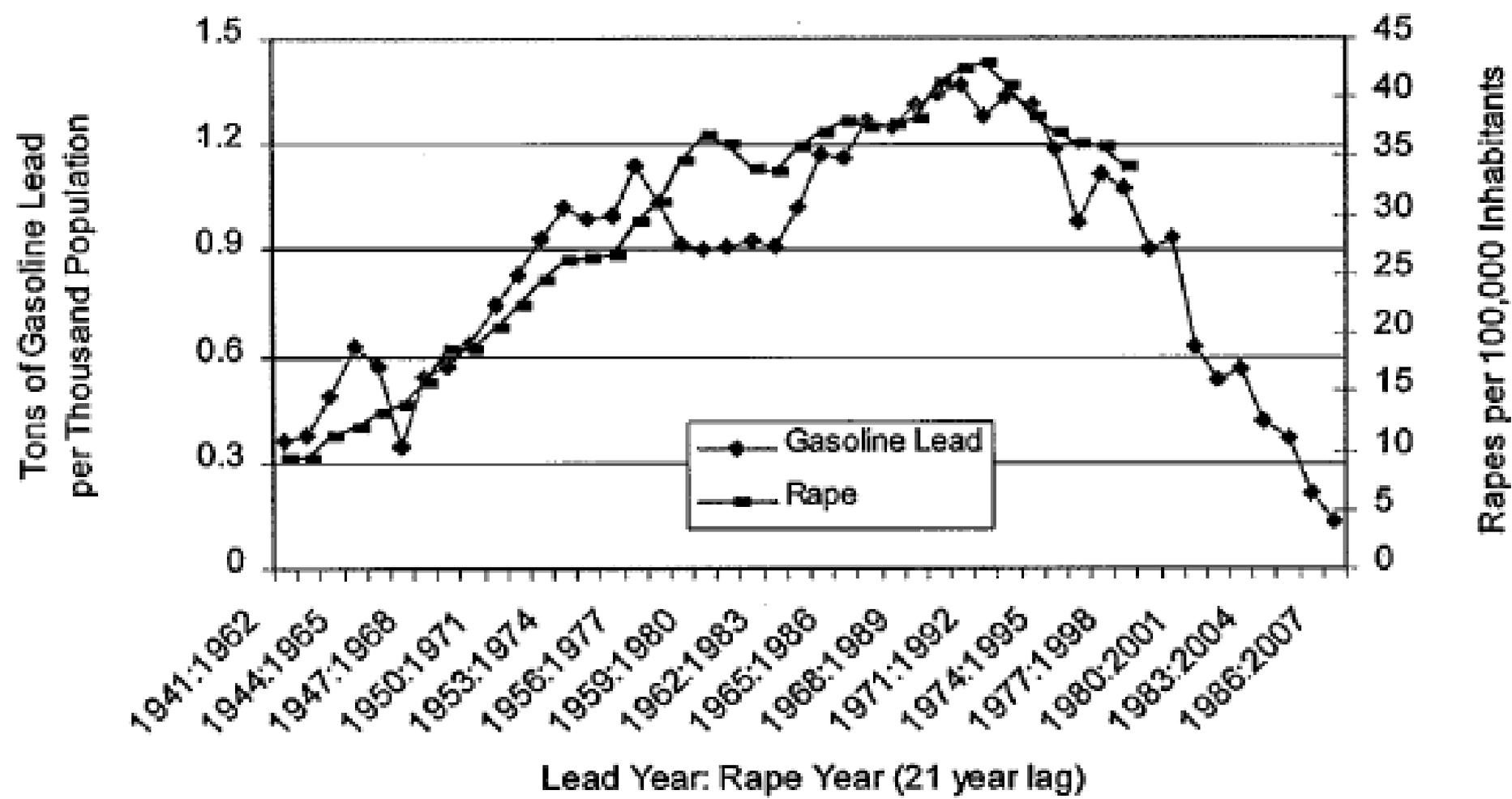


FIG. 7. Gasoline lead versus rape.

CORRELACIÓN PLOMO EN BENCINA Y NÚMERO DE EMBARAZOS INDESEADOS EDAD 18 – 19 AÑOS

Edad de la madre: 18-19 años, desfase 20 años.

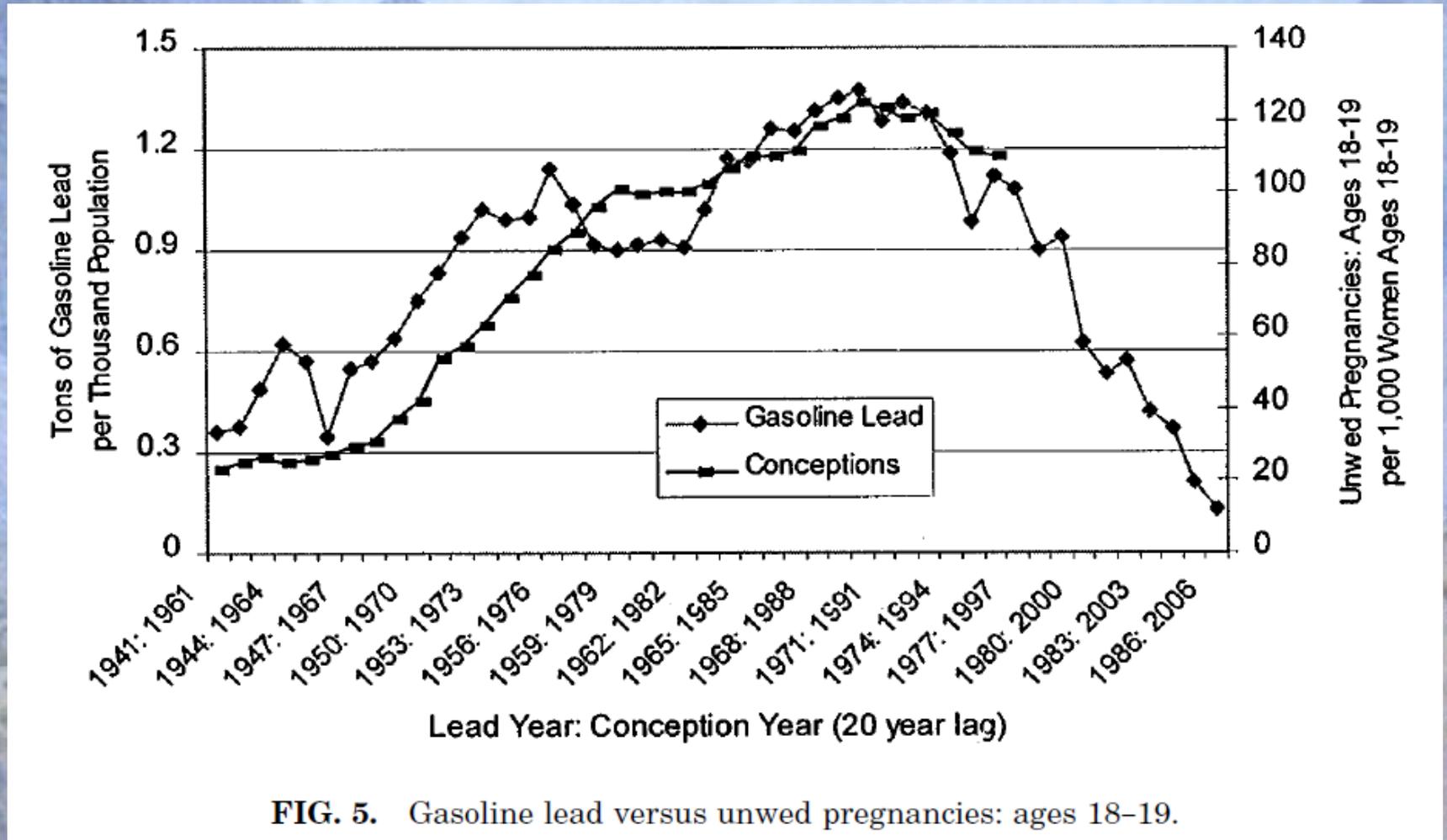


FIG. 5. Gasoline lead versus unwed pregnancies: ages 18-19.

CORRELACIÓN PLOMO EN BENCINA Y NÚMERO DE EMBARAZOS INDESEADOS EDAD 15 – 17 AÑOS

Edad madre:15-17 años, desfase 17 años.

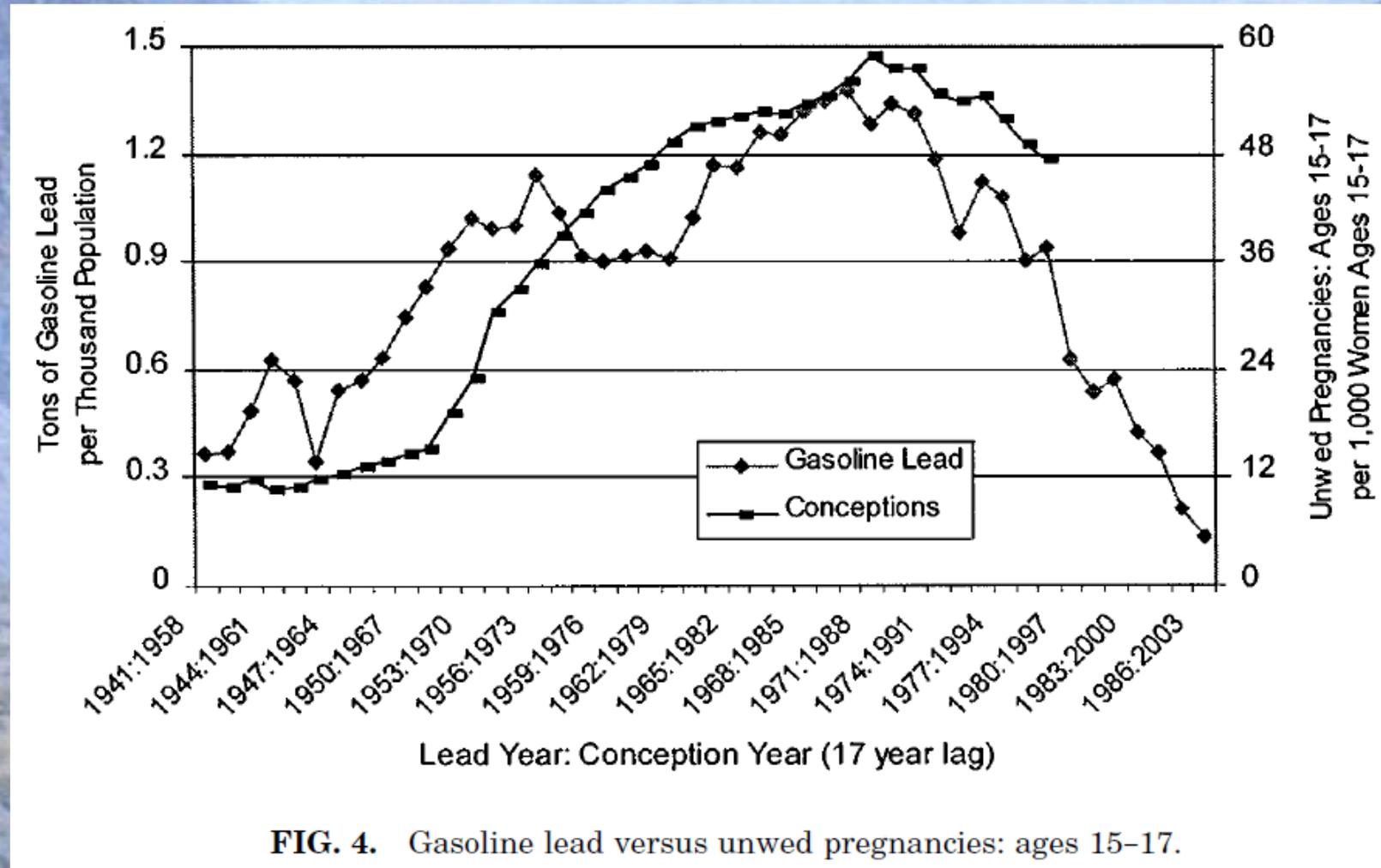


FIG. 4. Gasoline lead versus unwed pregnancies: ages 15-17.

CORRELACIÓN PLOMO EN BENCINA Y NÚMERO DE EMBARAZOS INDESEADOS EDAD <15 AÑOS

Edad madre: <15 años, desfase 15 años.

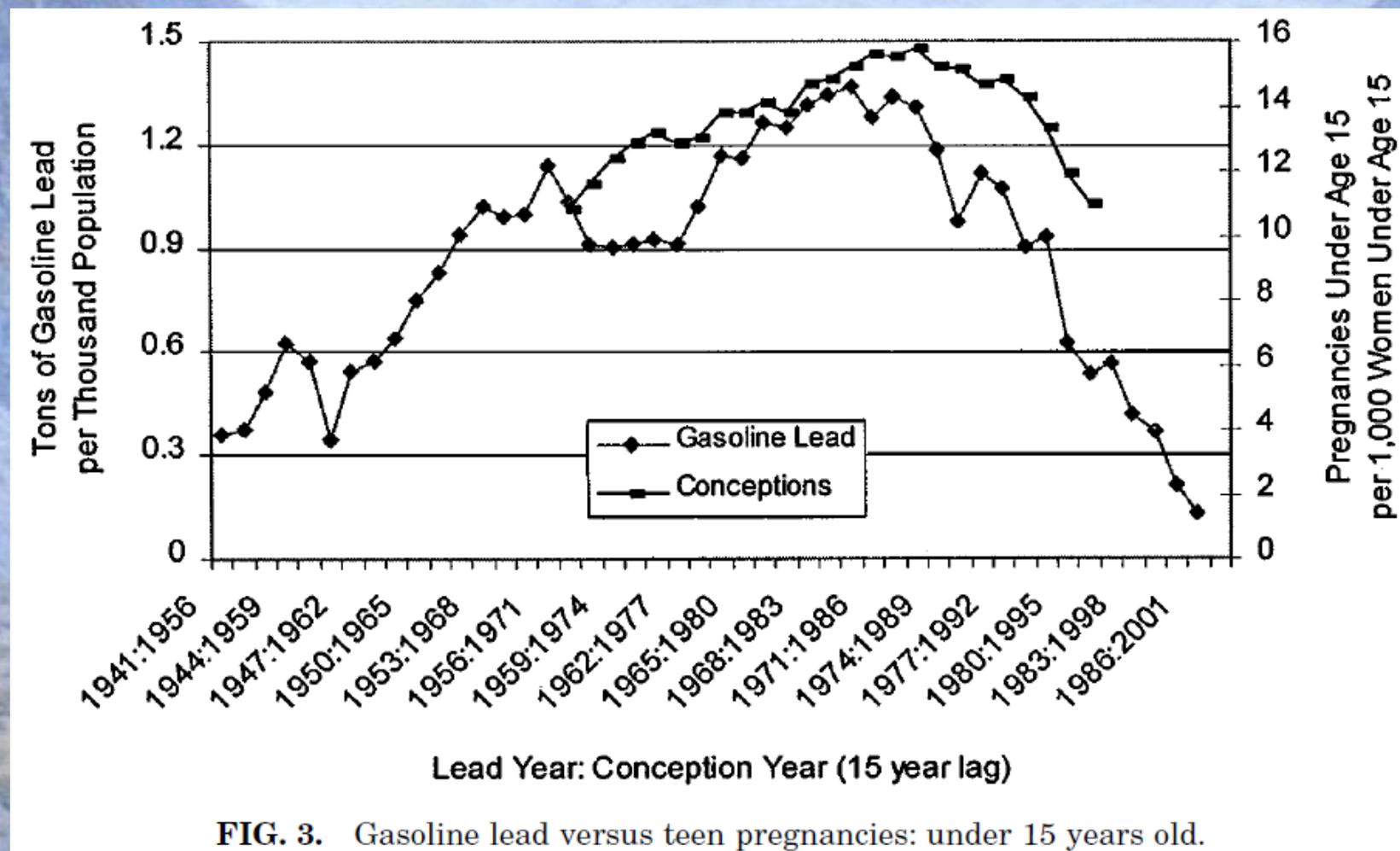


FIG. 3. Gasoline lead versus teen pregnancies: under 15 years old.

CORRELACIÓN NIVEL DE PLOMO (BENCINAS MÁS PINTURAS) Y ASESINATOS DESFASE DE 21 AÑOS

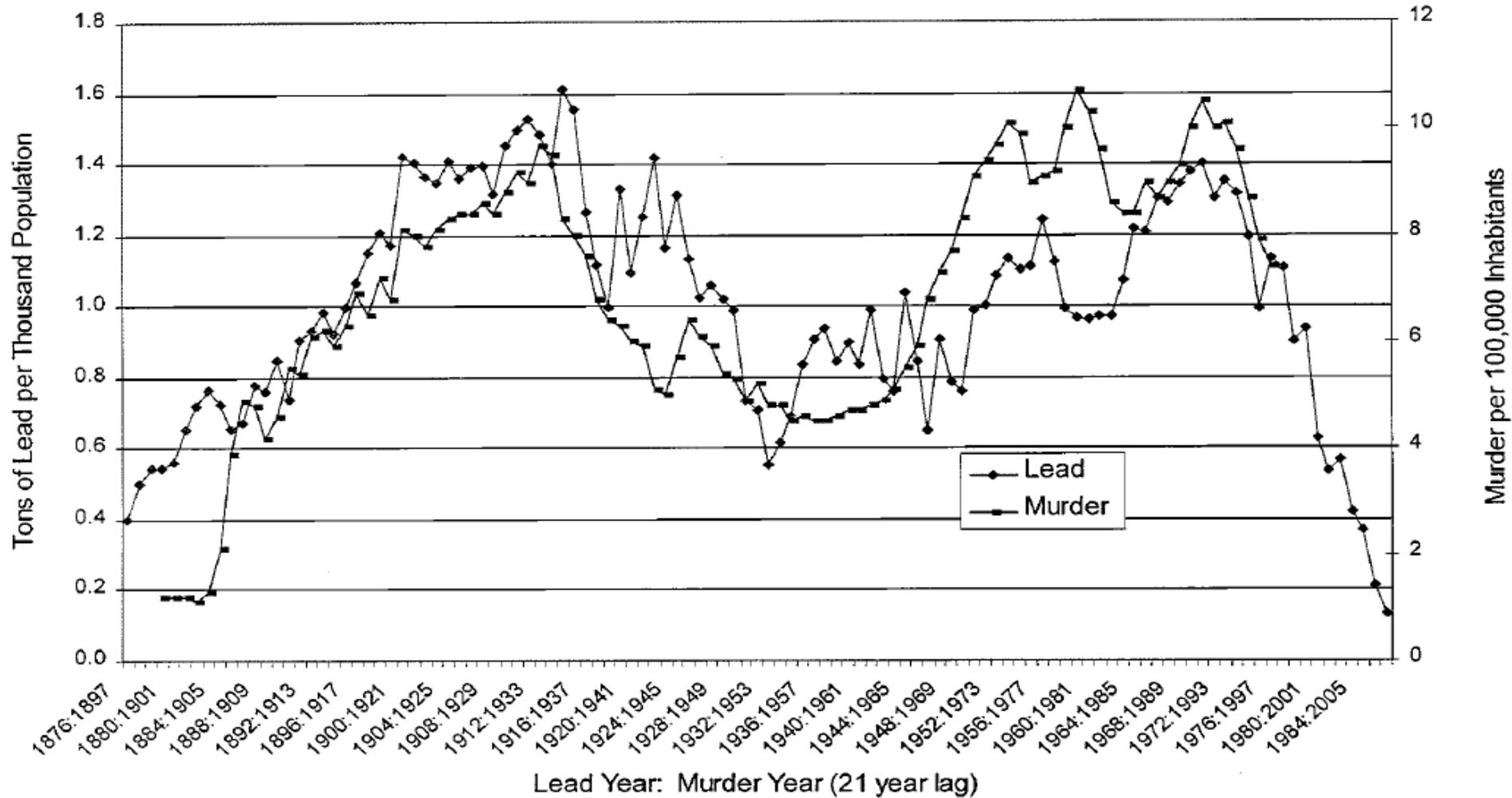


FIG. 12. Gasoline and white lead versus murder.

Pb perinatal: adicción a drogas de abuso 1

- **Hipótesis relación entre exposición prenatal a Pb - adicciones a drogas estimulantes y opiáceas (Tchernitchin & Tchernitchin, 1992)**
- **Sugerencia de relación entre adicción a drogas opiáceas y exposición a Pb, basado en evidencias en ratas (Kitchen & Kelly, 1993)**
- **Expo perinatal a Pb ↑ autoadministración de cocaína en animales de lab. (Rocha et al., 2005)**

Pb perinatal: adicción a drogas de abuso 2

- **Exposición perinatal a Pb ↑ vulnerabilidad a recidivas de adicción en ratas (Nation et al., 2003)**
- **Animales prenatalmente expuestos a plomo se autoadministran cocaína después de ser expuestos a dosis más bajas de cocaína que los no expuestos a plomo (Nation et al, 2004; Valles et al, 2005)**
- **Por el contrario, exposición perinatal a plomo protege contra adicción a heroína (Rocha et al., 2004) y metanfetamina (Rocha et al., 2008)**

RESUMEN EFECTOS EXPOSICIÓN PRENATAL O INFANTIL (O POSTERIORES?) A PLOMO EN LA ESPECIE HUMANA VISTOS A TRAVÉS DE EVENTOS HISTÓRICOS

Hipótesis de causas del término del Imperio Romano:

- **Infertilidad (Gilfillan, 1965)**
- **Trastornos psiquiátricos (Nerón quemó la capital del Imperio)**
- **Otros trastornos neuroconductuales**
- **Favorece adicción a drogas de abuso**
 - **Nueva costumbre de consumir infusiones para dormir (alcaloides opiáceos de amapola, *Papaver somnifera*)**
- **Disminución de capacidades intelectuales (inteligencia) (hordas invasoras vencen al invencible ejército romano)**



Vasija romana, destinada para servir vinos



Recipiente romana, destinada para guardar vinos



Портрет Нерона в юности
Середина I в.
Мрамор. А. 790
Bust of the Young Nero
Mid-1st century A. D.
Marble

Busto de NERÓN



La Bacanalia de A Magnasco

MANGANESO

EFFECTOS DIFERIDOS DE EXPOSICIÓN NEONATAL A MANGANESO:

CONSECUENCIAS EN ADULTOS (ratas):

- Variación de dopamina en striatum
- **Tendencia al aumento de déficit neurocognitivo**
(Tran et al., Neurotoxicology 23: 645-651, 2002)

PROBABLES CONSECUENCIAS EN ADULTOS (HUMANOS):

- Estudios en animales experimentales: cambios en el SNC que SON COMPATIBLES CON EL DESARROLLO DEL AUTISMO EN HUMANOS

(Hill et al. Behav Neurol 2015: 426263, 2015)

EXPOSICIÓN PRENATAL A MERCURIO

- DAÑO NEUROCOGNITIVO
- DISMINUCIÓN DE COEFICIENTE INTELECTUAL
- PARÁLISIS
- ALTERACIONES NEUROLÓGICAS
- ALTERACIONES CONDUCTUALES
- EXPOSICIÓN EN ADULTOS
 - PSICOSIS, DEMENCIA; PARÁLISIS ESPÁSTICA (el sombrerero loco de Alicia en el País de las maravillas)

Exposición prenatal a benzo(a)pireno (ratas)

La exposición perinatal a benzo(a)pireno, induce una disminución persistente en el número de receptores de glucocorticoides en timo (Csaba et al., 1984), LO QUE AFECTA LA INMUNIDAD. Es el único caso de imprinting que se puede producir en adultos (Csaba et al., 1996).

El benzo(a)pireno está presente en el material particulado respirable del aire, proveniente principalmente del uso del petróleo diesel como combustible.

Expo perinatal humana a dioxinas, furanos, PCBs, otros compuestos clorados o bromados

DIOXINAS (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina) – y OTROS COMPUESTOS CLORADOS (FURANOS, PCB, etc.)

-SON CARCINÓGENOS MUY POTENTES

La 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina es el carcinógeno más potente que se conoce)

-SON EXTREMADAMENTE PERSISTENTES EN EL AMBIENTE

-SON BIOACUMULABLES (EN LA CADENA TRÓFICA)

DIOXINAS (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina)

IMPRINTING (en animales de laboratorio)

- **Desarrollo cognitivo**
 - Inhibe desarrollo procesos atencionales (Markowsky et al.2002)
- **Inmunidad**
 - Atrofia del timo (Fine et al,1989), supresión respuesta inmune
- **Reproducción**
 - ↓ espermios eyaculados y en epidídimo (Gray et al., 1995)
 - ↓ peso de glándulas sexuales accesorias en macho
 - demasculinización y feminización morfológica y conductual (Gray et al., 1995)
 - Disminución de la fertilidad o infertilidad
- **Endocrino**
 - hipotiroidismo resistente a T3 y T4 (Kuriyama, 2003)

Para revisión, ver: Tchernitchin AN et al., Acta Biol Hung 50: 425-440, 1999
Tchernitchin AN, Ann Rev Biomed Sci 7: 68-126, 2005
Tchernitchin AN et al., En: Protein Purif Anal I. Methods & Applic. iConcept Press, Hong Kong (2013) pp 217-258.

DIOXINAS, FURANOS, PCB - EN HUMANOS 1.

- **Desarrollo cognitivo**

- Dioxinas: efectos adversos (Vreudenhil et al., 2003)
- Dioxinas-atraso desarrollo cognitivo (Ishida et al., 2003)
- PCB: daño neuropsicológico a los 9 años de edad (Vreudenhil et al., 2004)

- **Sistema inmune**

- Dioxinas y/o PCB: depresión del sistema inmune, mayor susceptibilidad a enfermedades infecciosas durante edad infantil (Weisglas-Kuperos et al., 2000)
- Dioxinas: alteraciones inmunológicas y hematológicas a los 8 años de edad (ten Tusscher et al., 2003)

DIOXINAS, FURANOS, PCB - EN HUMANOS 2.

- **Aparato Respiratorio**

- Dioxinas perinatales afectan negativamente la función pulmonar (parámetros espirométricos) y se asocia clínicamente a congestión pulmonar (ten Tusscher et al., 2001)

- **Endocrino**

- PCB and **diabetes**: asociación descrita en Anniston, Alabama, en población bajo los 55 años de edad (Silverstone et al., 2012). También determina ↑ de glicemia postprandial sólo en expuestos prenatalmente (Langer et al, 2008)
- Dioxinas y PCB prenatales, pero no las postnatales, afectan las funciones de la **tiroides** (Wang et al., 2005; Langer et al, 2008)

DIOXINAS, FURANOS, PCB - **EN HUMANOS 3.**

- **Función reproductiva:**

- Exposición prenatal a PCB y dioxinas causa a los 7 a 8 años **cambios en características de juego infantil ligado a sexo** (Vreudenhil et al., 2002):
 - PCB: En niños varones juego se hace más femenino
 En niñas juego se hace más masculino
 - DIOXINAS: En niños varones juego se hace más femenino
 En niñas juego también se hace más femenino
- Exposición prenatal a PCB y dibenzofuranos causa, en edad adulta joven, **alteraciones persistentes en calidad y funciones de los espermatozoides** e inhibe su capacidad de penetrar oocitos de hamster (Guo et al., 2000)

PLAGUICIDAS - organofosforados

MALATION (en ratas)

- Exposición prenatal causa desarrollo de dependencia a malatión en ratas de 2 meses de edad (especialmente hembras) y causa tamaño corporal menor. (Ivashin et al. 1989)
- Causa cambios en la maduración de reflejos sensomotores (Ivashin et al., 1991)
- Causa cambios en la actividad colinesterásica(Ivashin et al., 1991)
- Causa adicción a etanol (Ivashin et al., 1991)

PLAGUICIDAS - PIRETROIDES

CYHALOTRINA (en ratas)

- Se atrasa el desarrollo del pelaje, apertura ocular y auditiva (Gomes et al., 1991)
- Se atrasa el descenso testicular (Gomes et al., 1991)

CYPERMETRINA (en ratas)

- Disminuyen todos los subtipos de células tímicas, especialmente las CD4 y CD8, disminuye la capacidad de los timocitos para proliferar, y se afecta la diferenciación de timocitos (Santoni et al., 1998)
- Aumenta las células NK en sangre periférica y aumenta la actividad citotóxica en sangre (citotoxicidad dependiente de anticuerpo (Santoni et al., 1997)
- Atrasa el descenso testicular (Gomes et al. 1991)



EXPOSICIÓN PRENATAL A 9-TETRAHIDRO- CANNABINOL:

ALTERACIONES IRREVERSIBLES:

- en la expresión de tirosin-
hidroxilasa cerebral**
- del eje hipófisis-adrenocortical**
- neuroconductuales**
- mayor predisposición a adicción a
marijuana y a OTRAS DROGAS DE
ABUSO**

Cannabis sativa

NUESTRA HIPÓTESIS:

**NUMEROSAS ENFERMEDADES DE LOS ADULTOS
PUEDEN TENER SU ORIGEN EN LA EXPOSICIÓN
PERINATAL A AGENTES INDUCTORES DEL
IMPRINTING**

**EL CONOCIMIENTO DE ESTE MECANISMO Y
MEDIDAS DE PREVENCIÓN DURANTE EL PERÍODO
DE VULNERABILIDAD PUEDEN DETERMINAR UNA
MEJORÍA SUSTANTIVA EN LAS CONDICIONES DE
SALUD PARA LAS FUTURAS GENERACIONES**

(Tchernitchin & Gaete (2015), Biol and Med (Aligarh) 7 (3) 1000236, 4p]

GRACIAS
СПАСИБО
OBRIGADO
THANK YOU
ESKERRIK ASKO
KÖSZÖNOM SZÉPEN
ANCHATA AGRADECIMI
MERCİ CHALTU
شکریہ کران
감사합니다.
תודה רבה
תודה,
ευχαριστώ
Благодаря
atcherni@gmail.com

