

Neurotoxicidad durante el desarrollo inducida por sustancia químicas ambientales

Margarita Gómez-Chavarín^{1,2}, J. Carlos Martínez-Guerra¹, Diana C. Esquivel-Franco¹,
Armida Báez-Saldaña¹, Gabriel Gutiérrez-Ospina¹

RESUMEN

La neurotoxicidad que ocurre durante el desarrollo fetal y posnatal constituye uno de los efectos más nocivos para la descendencia, es el resultado de la exposición de la madre a agentes neurotóxicos. Para ejercer su efecto, las neurotoxinas o sus metabolitos deben cruzar la placenta y barrera hematoencefálica. En experimentos con animales, la exposición a neurotoxinas durante los periodos críticos del desarrollo cerebral induce alteraciones funcionales permanentes en el sistema nervioso central. Aunque existen modelos animales adecuados, sólo han sido estudiados pocos productos neurotóxicos. Esto es debido a que las pruebas de neurotoxicidad no son requeridas por las autoridades para su clasificación, y además que la evidencia epidemiológica es muy limitada, aunque se han observado graves efectos irreversibles en humanos después de la exposición fetal a alguna neurotoxina conocida. El gran número de productos químicos potencialmente neurotóxicos para los seres humanos en desarrollo hace hincapié en la importancia de generar datos de la cinética de estas sustancias. Por esto, es necesario obtener información de su capacidad para atravesar la placenta y barrera hematoencefálica en el desarrollo; así como la forma en que se acumulan y metabolizan en la placenta y el feto. Estudios sobre la cinética son esenciales para evaluar con bases científicas los riesgos de su uso.

Palabras clave: neurodesarrollo, neurotoxicidad, placenta, barrera hematoencefálica.

Developmental neurotoxicity by environmental chemicals substances

ABSTRACT

Developmental neurotoxicity constitutes effects occurring in the offspring primarily as a result of exposure of the mother during pregnancy and lactation. To exert their effect, these chemicals or their metabolites must cross the placenta and/or the blood-brain barrier. In experimental animals, exposures to neurotoxic chemicals during critical periods of brain development induce permanent functional disturbances in the CNS. Available data exist using proper animal models, although only few chemicals have been tested. Neurotoxicity testing is not required by national authorities for classification of chemicals. Epidemiological evidence is very limited, but severe irreversible effects have been observed in humans following *in utero* exposures to a few known developmental neurotoxicants. The large number of chemicals with a potential for developmental neurotoxicity in humans stresses the importance of generating basic kinetic data on these chemicals based on relevant experimental models. First of all, data are needed on their ability to pass the placenta and the developing blood-brain barrier, to accumulate, and to be metabolized in the placenta and/or the fetus. These kinetic data will be essential in establishing a scientifically based hazard evaluation and risk assessment.

Key words: neurodevelopment, neurotoxicity, placenta, blood-brain barrier.

La neurotoxicidad que ocurre durante el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) implica alteraciones conductuales, neurofisiológicas, cambios morfológicos gruesos modificaciones neurocitológicas y neuroquímicas. Uno o varios de estos efectos pueden presentarse en la descendencia como resultado de la exposición de las madres a sustancias neurotóxicas durante la gestación y/o lactancia.

Para que las sustancias químicas con efecto neurotóxico lleguen al feto deben cruzar la barrera placentaria, estructura que se ha considerado erróneamente como una barrera protectora que bloquea el paso hacia el feto de sustancias potencialmente tóxicas. La placenta debe ser vista como una interfase dinámica y cambiante; que permite el transporte de aminoácidos esenciales y nutrientes entre dos compartimento, sin descartar la posibilidad de que también pueden permitir el libre acceso de xenobiótico como sustancias neuroactivas, o drogas como etanol, cocaína y heroína. Por ejemplo, en recién nacidos de mujeres que durante el embarazo consumieron cocaína se ha detectado retraso en el crecimiento y microcefalia (Hadeed y Siegel, 1989); aunque Simone, *et al*, (1994) han especulado que la placenta humana es capaz de metabolizar sustancias como cocaína y de esta manera proteger al feto de los efectos nocivos de esta droga. Los trabajos de compatibilidad entre roedores y humanos realizados por Stanton y Spear en 1990; demostraron efectos neurotóxicos similares a las sustancias neuroactivas entre estas especies durante el desarrollo. Sin embargo, a la fecha se ha explorado muy poco sobre los riesgos en la salud que tiene la exposición a sustancias neurotóxicas durante la gestación y lactancia, en particular a sustancias ambientales potencialmente neurotóxicas, que pueden llegar a causar daños a un mayor número de individuos que el que originan el consumo de sustancias neuroactivas.

El propósito de esta revisión es abordar los efectos deletéreos en el desarrollo del SNC por la exposición fetal y/o neonatal a algunos compuestos ambientales.

Movimiento trasplacentario de sustancia neurotóxicas

El paso a través de la membrana placentaria de sustancias neurotóxicas se puede llevar a cabo de diferentes formas: transporte activo, transporte facilitado o a través de difusión pasiva. La selectividad de este paso está asociada principalmente con el transporte activo de aminoácidos, glucosa, vitaminas y iones inorgánicos que la placenta es capaz de transferir hacia el feto en contra del gradiente de concentración, lo que asegura la adecuada concentración de sustancias esenciales para el crecimiento fetal (Salama, *et al*, 1993; Cleal y Lewis,

2008). En comparación con el hígado, el metabolismo de la placenta es mucho menor y no limita el paso de xenobiótico a través de ella. La placenta humana contiene un número importante de enzimas que contribuyen a la biotransformación de xenobioticos en metabolitos potencialmente tóxicos (Pasanen, 1999) y se ha observado que la exposición prenatal a pesticidas en los roedores altera la expresión de isoformas de la citocromo P450, enzimas que regulan las moléculas que modulan el crecimiento, diferenciación y funciones neuroendocrinas (Johri, *et al* 2006, 2007). Algunas de estas enzimas como CYP1, CYP2 y CYP3 se han aislado de la placenta, son también responsables de la detoxificación de drogas y toxinas; sin embargo su función esta limitada por el desarrollo placentario, salud de la madre y tiempo de gestación, ya que se ha observado que su actividad, expresión y funcionalidad disminuye progresivamente a lo largo de la gestación en los humanos (Hakkola, *et al*, 1996 a,b; Syme, *et al*, 2004).

Es posible que algunos compuestos externos parecidos a sustancias esenciales para el desarrollo puedan unirse o ser transportados de manera similar por mecanismos existentes en la placenta. Por ejemplo; algunos metales iónicos tóxicos pueden transportarse por canales iónicos de la placenta y de esta manera atravesar con facilidad las membranas. La permeabilidad de la placenta a ciertas sustancias químicas está determinada por sus características físicas como son grosor, área, sistemas de acarreo, contenido de lípidos y proteínas, entre otros, por las características químicas de las sustancias como son: peso molecular, grado de ionización, solubilidad a lípidos y unión a proteína. La placenta humana también posee una amplia maquinaria enzimática capaz de convertir sustancias xenobióticas a metabolitos potencialmente tóxicos. El flujo sanguíneo en la placenta, también afecta la permeabilidad y metabolismo de sustancias químicas, debido a que la placenta no es un órgano estático, sino que se modifica al avanzar la gestación. Por lo tanto la tasa de transferencia de sustancias químicas a través de la placenta depende de múltiples factores que implican una funcionalidad compleja.

En el SNC adulto, las neurotoxinas para ejercer su acción, deben cruzar la barrera hematoencefálica

Recibido: 13 mayo 2013. Aceptado: 27 mayo 2013.

¹Departamento de Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas. ²Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. UNAM. Correspondencia: Margarita Gómez-Chavarrín. ¹Departamento de Fisiología y Biología Celular. Instituto de Investigaciones Biomédicas y Circuito Exterior Ciudad Universitaria Edificio B 2° Piso Lab. B220. ²Departamento de Fisiología Facultad de Medicina. Edif. A 5° Piso. E-mail: chavarin@unam.mx, margaritachavarin@gmail.com

(BBB por sus siglas en inglés: *blood brain barrier*) que esta relacionada con la solubilidad a lípidos (Watanabe, et al, 1990). Algunos compuestos identificados como neurotoxinas en los adultos después de ser administrados en madres gestantes; pueden cruzar con rapidez la placenta, llegar a la circulación sanguínea del feto a través del cordón umbilical y atravesar con facilidad su BBB aún en desarrollo e inmadura. La forma en la que un compuesto neurotóxico constituye en particular un riesgo para el desarrollo del SNC del feto no está bien definida, es por ello que sería idóneo conocer la cinética específica de cómo se transporta por la placenta y como para cruzar la BBB. El conocer la capacidad funcional de la BBB para restringir el daño que provocan los pesticidas potencialmente neurotóxicos es crítico para evaluar los riesgos de su uso.

Susceptibilidad a neurotoxinas del SNC en desarrollo

La susceptibilidad selectiva durante el desarrollo a sustancias neurotóxicas para el SNC, se debe a varios factores toxicocinéticos que incluyen: diferencias en el metabolismo enzimático que se van presentando durante gestación, tasa de excreción, afinidad específica de unión a proteínas y capacidad o selectividad que tiene la BBB inmadura del feto para permitir o no el paso de ciertas sustancia.

El aumento en la susceptibilidad del cerebro en desarrollo a sustancia tóxicas depende en gran medida de la interrupción de procesos que ocurren sólo durante el desarrollo fetal, cuando el SNC está bajo periodos específicos de desarrollo y madurez (Tilson, 1998, 2000); por lo que es necesario esclarecer la importancia que tienen los cambios de la BBB que originan la neurotoxicidad, en consecuencia la disfunción neurológica.

Durante la ontogénesis, la generación temporal y espacial de los diferentes tipos de neuronas y glía se realiza por sucesivos cambios en las células progenitoras cuya proliferación y sobrevivencia esta bajo el control de moléculas y sustancias del microambiente. Entre estas se encuentran los neurotransmisores que en estadios tempranos del desarrollo cerebral influyen de manera importante; sin embargo, su participación aún no esta bien definida (Mourek, et al 2010).

Durante el desarrollo fetal, el SNC en desarrollo tiene la capacidad de adaptarse y compensar las perturbaciones o daños leves ocurridos tempranamente; sin embargo, es durante esta etapa cuando el SNC es más vulnerable a daños inducidos por agentes químicos ambientales (Tilson, 1998; Lein, et al 2007). Esto se debe a que en la transición del neuroblasto a neuronas maduras, las células mantienen transitoriamente un cierto grado de plasticidad fenotípica y para que esta se dé,

es necesario un microambiente en óptimas condiciones para definir con mucha precisión sus funciones, un ejemplo de este fenómeno son los sistemas sensoriales que son altamente vulnerables a cualquier modificación en el microambiente (Kentroti S. 1997; Ahlbom, et al, 1995).

La neurogénesis en las diferentes regiones del cerebro es diferencial durante el desarrollo (Rodier PM; 1980); la tasa máxima de neurogénesis se proporciona casi exclusiva durante la ontogenia del cerebro, durante la cual procesos como la migración, desarrollo de receptores, sistemas de transmisión y mielinización; que continúan después del nacimiento pero en menor proporción. Los neuroblastos dañados durante la ontogenia por la exposición a sustancias neurotóxicas pueden perder su muy limitada capacidad de regeneración o plasticidad neuronal; alterando de manera permanente el funcionamiento del SNC originando daño neuronal severo y/o cambios conductuales, sin que por ello se comprometa el crecimiento y viabilidad del individuo.

En muchas especies de mamíferos, ocurre un periodo de crecimiento acelerado del cerebro conocido como "*brain growth spurt*", por el que ocurren numerosos cambios bioquímicos; así como, fases fundamentales del desarrollo, como son la madurez de axones, crecimiento de dendritas, establecimiento de conexiones neuronales, sinaptogénesis, multiplicación de las células gliales que se acompaña de la mielinización, (Denker y Eriksson, 1998) que transforman el cerebro inmaduro del feto-neonato en el cerebro maduro. El establecimiento de conexiones y organización de los circuitos neuronales son procesos muy sensibles a alteraciones; en específico en el microambiente, en el cual se están llevando a cabo estas transformaciones. En animales de laboratorio como ratones y ratas este periodo es enteramente neonatal y comprende la tercera y cuarta semana de vida posnatal, mientras en el humano este periodo inicia durante el primer trimestre de la gestación y continúa hasta el primer año. Si durante este periodo el cerebro se encuentra expuesto a neurotoxinas puede afectarse importantemente el desarrollo normal del SNC (Eriksson, 1997; Pelé, et al, 2013).

La mayoría de los estudios experimentales sobre neurotoxicidad durante el desarrollo que emplean la exposición *in útero*, no han considerado el proceso de desarrollo perinatal que se da durante la lactancia. La leche materna con un alto contenido de grasas, en el cual es posible se disuelvan sustancias liposolubles, es un fluido ideal para el estudio de la exposición a pesticidas. Sin embargo, sólo se ha analizado un pequeño número de contaminantes liposolubles, a pesar de que una amplia gama de productos químicos pueden encontrarse disueltos en ella (Cohen, 2007a,b).

Neurotoxinas evaluadas en animales de experimentación

Utilizando como modelo animal la exposición a altas dosis agudas de neurotoxinas ambientales en hembras gestantes, se ha encontrado que causan malformaciones y/o crecimiento anormal en las crías, pero algunos compuestos pueden causar mayor daño cuando se utilizan dosis bajas por largos periodos; ya que afectan el desarrollo del SNC en las crías, además de los efectos teratogénicos como malformaciones y retraso en el crecimiento (Vorhees, 1997; Razzaghi y Kodell, 2004).

En la literatura se identifican diversas neurotoxinas como: pesticidas, solventes, metales, compuestos organometálicos y sustancias industriales que afectan el neurodesarrollo, además del uso voluntario de drogas. Goldey, et al, 1995; identificaron un grupo de sustancia como “neurotoxinas específicas del desarrollo” en mamíferos al ser capaces de generar un daño importante en la progenie (tabla 1). Este grupo de sustancias no han sido analizadas en el humano de manera exhaustiva; por lo tanto no existen evidencias claras sobre sus efectos. Las pruebas existentes más convincentes de los daños al SNC en desarrollo son para neurotoxinas utilizadas en animales de experimentación durante periodos de vulnerabilidad del SNC, en los que la exposición a concentraciones bajas inducen alteraciones funcionales permanentes.

Tabla 1. Neurotoxinas que experimentalmente inducen daños en las crías expuesta pre y/o posnatalmente.

Pesticidas y compuestos relacionados.	Solventes orgánicos y químicos industriales.	Metales y compuestos con metales.
Clordecona	Acetaldehído	Aluminio
Clordimeformo	Acrilamida	Arsénico
Clorifos	Bifenilos policlorados	Cadmio
2,4 Dinitrofenol	Disulfuro de carbono	Plomo
Deltametrina	Dióxido de sulfuro	Mercurio
Dilor	Estireno	Metilmercurio
Dinoseb	Etanol	
Disulfoton	Etilenglicol	
Endrin	Metoxietanol	
Etilentiourea	Metanol	
Fenitrothion	Metiletilcetona	
Fenvalerato	Monóxido de carbono	
Lindano	N-Metilprolindano	
Nicotina	N-hexano	
Oxido de etileno	Polibromobisfenilos	
Paraquat	Tolueno	
Permitrina	111-Tricloroetano	
Rotenona	Tricloroetileno	
Triclorfon	Xileno	
Toxafeno		
Simazina		

Debido a que los procesos biológicos implicados en la neurogénesis y madurez del sistema nervioso son similares entre las distintas especies de mamíferos (humanos y animales), se pueden esperar efectos análogos de las neurotoxinas, al asumirse que durante los periodos críticos del desarrollo, los compuestos pueden llegar al cerebro de manera y concentración similares entre los mamíferos.

Interpretación de las observaciones en animales

Varios aspectos deben ser considerados respecto a la extrapolación entre especies. Como se mencionó con antelación, la placenta no es estática a lo largo de la gestación; por ejemplo, en los seres humanos se presentan dos placentas; una al inicio llamada saco vitelino (a los 13 y 80 días de gestación) y la placenta corioalantoidea después de la 11ava. y 12ava. semana de gestación (Slikker y Miller, 1994). Los estudios experimentales sobre la transferencia placentaria, (el paso de moléculas de la circulación materna a la fetos o viceversa), han sido cuestionados debido a las diferencias estructurales de la membrana, principalmente por el número de capas celulares que la constituyen, que separan la sangre materna de la sangre fetal, lo que implica que el paso de sustancias esenciales es altamente selectivo, aunque también es posible el paso de sustancia extrañas (Salma, et al, 1993; Slikker y Miller, 1994).

Para investigar el transporte de sustancia química por la placenta, se han desarrollado diferentes métodos *in vitro* en animales o humanos (Slikker y Miller, 1994); sin embargo una de sus principales limitantes es que sólo ha sido posible probar sustancias que atraviesan la placenta por difusión pasiva (Tuntland, et al, 1999), no obstante, su utilidad estriba en que con ellos ha sido posible estudiar la transferencia de fármacos y proporcionar una probable explicación de cómo ocurre la transferencia placentaria a ciertas sustancias por exposición ocupacional o ambiental.

Asimismo, se han desarrollado diferentes modelos farmacocinéticos que facilitan la explicación de la transferencia placentaria en animales y humanos (Kim, et al, 1996), sin perder de vista los factores que limitan su aplicación en la evaluación de riesgo; así como, la diferente unión de las sustancias químicas a las proteínas del suero. La unión específica de un compuesto a las proteínas del suero puede modificarse durante la gestación asimismo, es diferente la unión de los compuestos a las proteínas entre la madre y el feto; por ejemplo, si una sustancia es metabolizada a una forma polar por el feto, la tasa original de retorno a la circulación materna del compuesto disminuye. Adicionalmente, al evaluar el transporte debe considerarse que la placenta es un

sitio de almacenaje y biotransformación (Slikker y Miller, 1994). Las sustancias pueden ser detoxificadas o metabolizadas por enzimas placentarias (por ejemplo: las enzimas del citocromo P450) a sustancias que pueden ser aún más tóxicas. Durante el periodo embrión-feto los sistemas enzimáticos metabólicos no están completamente desarrollados, durante la etapa fetal varían entre las especies y en el humano (Cresteil, 1998). Se ha propuesto que para el estudio de daños en el SNC ocasionados por neurotoxinas, el uso de modelos experimentales con cobayos es aún más adecuado, pues en esta especie el desarrollo del cerebro sigue una secuencia más parecida a la de los humanos.

Considerando que la duración del desarrollo del SNC es diferente entre las especies, el uso de modelos experimentales con roedores puede no ser el adecuado, pues algunos sitios de unión para las neurotoxinas se desarrollan posnatalmente mientras en los humanos es prenatal. Se sabe que agentes como el plomo; metilmercurio y policlorobisfenilos en bajas concentraciones son altamente neurotóxicos durante el desarrollo fetal en humanos que en animales de laboratorio, ha sido posible establecer comparaciones cuantitativas, utilizando curvas dosis-respuestas con aquellos tratamientos que producen déficit motor o cognitivo (Stanto y Spear, 1990; Tilson y Kodavanti, 1997; Mariussen 2012; Shaw y Tomljenovic, 2013).

Se ha sugerido que en humanos los estudios clínicos y epidemiológicos subvalúan la neurotoxicidad que ocurre durante el desarrollo. Se estima que al menos 138 sustancias químicas industriales son neurotóxicas en los humanos causando signos y síntomas clínicos como: adicción, ataxia, coma, delirio, alucinaciones, fasciculaciones musculares, narcosis, síndrome psicótico, parálisis, parestesias, parkinsonismo, neuropatía periférica y temblores (Kimbrough, *et al*, 1989; Grandjean, *et al*, 1991). Este grupo de sustancias incluye 56 pesticidas y compuestos relacionados, 24 solventes y otros compuestos orgánicos y 18 metales o compuestos organometálicos. Las neurotoxinas restantes se utilizan principalmente en la industria química.

Las evidencias más convincentes sobre la neurotoxicidad prenatal en humanos se restringe únicamente para el plomo, metilmercurio y bisfenoles clorinados (Chen, *et al*, 1992; Tilson y Kodavanti, 1997; Banks, *et al*, 1997; Grandjean, *et al*, 1997); sin embargo, estudios realizados en humanos son insuficientes, al tener graves limitaciones y algunos carecen de bases científicas como para establecer una relación directa existente entre la exposición a neurotoxinas durante el desarrollo pre y posnatal y los riesgos para desarrollar alguna enfermedad neurológica.

DISCUSIÓN

La exposición a sustancia neurotóxicas durante el desarrollo tiene serias consecuencias en los niños de la sociedad moderna hoy se dispone de muy poca evidencia de los efectos que pueden tener sobre el SNC en desarrollo. Solo para el plomo, metilmercurio y policlorobisfenilos existen evidencias epidemiológicas; sin embargo, al menos 135 de sustancias químicas industriales causa neurotoxicidad en adultos, muchas de las cuales al ser evaluadas experimentalmente en animales causan neurotoxicidad. La falta de una evaluación científica de los efectos que causan las tóxicas durante el neurodesarrollo en humanos; impide prevenir la neurotoxicidad generada por ciertos productos químicos, por ello los esfuerzos deben dirigirse a la prevención de la exposición en todas las etapas de la vida.

Teniendo en cuenta las considerables dificultades para generar datos epidemiológicos, es necesario dirigir los esfuerzos para realizar estudios experimentales que lleven al conocimiento de la capacidad de los compuestos para traspasar la placenta humana y de su tasa de transferencia en diferentes estadios durante el desarrollo. Estos estudios pueden ser de gran valor para determinar el daño potencial por la exposición en diversas etapas del desarrollo del cerebro durante la gestación.

Asimismo, estudios de la estructura y de la manera en que ciertas sustancias xenobióticas penetran en las membranas biológicas pueden ser relevantes, pues permitirán generar productos químicos con estructuras incapaces de penetrar en las membranas como la placenta y la BBB entre muchas.

La mayoría de los estudios experimentales sobre toxicidad durante el desarrollo, que incluyen neurotoxicidad, han utilizado roedores expuestos a bajas dosis repetidas durante la etapa pre y posnatal. La evidencia actual hace que este enfoque experimental permita analizar en cortos periodos de tiempo los efectos neurotóxicos graves e irreversible que pueden permanecer en los animales expuestos sin ser detectados. Por lo tanto, es necesario implementar modelos experimentales capaces de detectar los efectos durante la gestación y el periodo neonatal. Estos modelos, deberán desarrollarse dependiendo de las condiciones en la que los humanos se exponen, y deberán incluir exposiciones crónicas y agudas durante los periodos de mayor vulnerabilidad del neurodesarrollo.

CONCLUSIONES

Existen muchos factores que pueden contribuir de manera compleja al desarrollo del cerebro, estos inclu-

yen factores socioeconómicos, estrés, nutrición y contaminantes químicos. El desarrollo del cerebro es un proceso largo y complicado que implica la proliferación y diferenciación celular, sinaptogénesis, migración, gliogénesis y muerte celular apoptótica, de diversas formas, los productos químicos ambientales pueden alterar en algún punto el neurodesarrollo con resultados devastadores. Es un hecho conocido que el SNC de niño es más sensible a los daños producido por a la exposición a productos neurotóxicos en comparación con el sistema nervioso del adulto. Esto se hace evidente por la incidencia de daño cerebral permanente en hijos de mujeres que durante el embarazo han estado expuestas a sustancias químicas neurotóxicas voluntaria o accidentalmente, sin que ellas muestren signos graves de neurotoxicidad, la clave de esta incidencia consiste en que sólo pequeñas cantidades de estas sustancias se requieren para dañar el cerebro en desarrollo.

Los trastornos del neurodesarrollo se han incrementado en las tres últimas décadas y se han atribuido en su mayoría a la exposición de sustancia químicas ambientales. El impacto que las toxinas ambientales pueden tener en la salud de los niños se debe considerar como un punto importante de atención en la investigación básica y de los servicios de salud, porque el cerebro de los niños es un recurso muy valioso al que no se le ha reconocido su vulnerabilidad por lo que su protección deber ser primordial; ya que sólo, se tiene una oportunidad para desarrollar un cerebro sano.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Hadeed AJ, Siegel SR. Maternal cocaine use during pregnancy: effect on the newborn infant. *Pediatrics* 1989;84(2):205-10.
- Simone C, Derewlany LO, Oskamp M, Knie B, Koren G. Transfer of cocaine and benzoylecgonine across the perfused human placental cotyledon. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(5 Pt 1):1404-10.
- Stanton ME, Spear LP. Workshop on the qualitative and quantitative comparability of human and animal developmental neurotoxicity, Work Group I report: comparability of measures of developmental neurotoxicity in humans and laboratory animals. *Neurotoxicol Teratol* 1990;12(3):261-7.
- Salama AK, Bakry NM, Abou-Donia MB. A review article on placental transfer of pesticides. *Occup Med Toxicol* 1993;2:383-97.
- Cleal JK, Lewis RM. The mechanisms and regulation of placental amino acid transport to the human foetus. *J Neuroendocrinol* 2008;20(4):419-26.
- Johri A, Dhawan A, Lakhan Singh R, Parmar D. Effect of prenatal exposure of deltamethrin on the ontogeny of xenobiotic metabolizing cytochrome P450s in the brain and liver of offsprings. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006 Aug 1;214(3):279-89.
- Johri A, Yadav S, Dhawan A, Parmar D. Overexpression of cerebral and hepatic cytochrome P450s alters behavioral activity of rat offspring following prenatal exposure to lindane. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;225(3):278-92.
- Pasanen M. The expression and regulation of drug metabolism in human placenta. *Adv Drug Deliv Rev* 1999;38:81-97.
- Hakkola JM, Hukkanen J, Pelkonen O, Mäenpää J, Edwards RJ, Boobis AR, et al. Expression of xenobiotic-metabolizing cytochrome P450 forms in human full-term placenta. *Biochem Pharmacol* 1996;51:403-11.
- Hakkola J, Raunio H, Purkunen R, Pelkonen O, Saarikoski S, Cresteil T, Pasanen M. Detection of cytochrome P450 gene expression in human placenta in first trimester of pregnancy. *Biochem Pharmacol* 1996;52:379-83.
- Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:487-514.
- Watanabe T, Matsushashi K, Takayama S. Placental and blood-brain barrier transfer following prenatal and postnatal exposures to neuroactive drugs: relationship with partition coefficient and behavioral teratogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990;105(1):66-77.
- Tilson HA, Kodavanti PR, Mundy WR, Bushnell PJ. Neurotoxicity of environmental chemicals and their mechanism of action. *Toxicol Lett* 1998;102-103:631-5.
- Tilson HA. Neurotoxicology risk assessment guidelines: developmental neurotoxicology. *Neurotoxicology* 2000;21(1-2):189-94.
- Mourek J, Zvolský P, Pokorný J. Formative Processes of CNS Maturation – The Genesis of Neuropsychiatric Disorders and the Strategy of Optimal Development. *Acta Nerv Super Rediviva* 2010; 52(3): 206-11.
- Lein PJ, Yang D, Bachstetter AD, Tilson HA, Harry GJ, Mervis RF, et al. Ontogenetic alterations in molecular and structural correlates of dendritic growth after developmental exposure to polychlorinated biphenyls. *Environ Health Perspect* 2007;115(4):556-63.
- Kentroti S. Neuronal plasticity in development: lessons from ethanol neurotoxicity during embryogenesis. *Adv Exp Med Biol* 1997;429:19-37.
- Ahlbom J, Fredriksson A, Eriksson P. Exposure to an organophosphate (DFP) during a defined period in neonatal life induces permanent changes in brain muscarinic receptors and behaviour in adult mice. *Brain Res* 1995;677(1):13-9.
- Rodier PM. Chronology of neuron development: animal studies and their clinical implications. *Dev Med Child Neurol* 1980;22(4):525-45.
- Dencker L, Eriksson P. Susceptibility *in utero* and upon neonatal exposure. *Food Addit Contam* 1998;15:37-43.
- Eriksson P. Developmental neurotoxicity of environmental agents in the neonate. *Neurotoxicology* 1997;18(3):719-26.
- Pelé F, Muckle G, Costet N, Garlandezec R, Monfort C, Multigner L, et al. Occupational solvent exposure during pregnancy and child behaviour at age 2. *Occup Environ Med* 2013;70(2):114-9.
- Cohen M. Environmental toxins and health—the health impact of pesticides. *Aust Fam Physician* 2007;36(12):1002-4.
- Cohen M. Detox: science or sales pitch? *Aust Fam Physician* 2007;36(12):1009-10.
- Vorhees CV. Methods for detecting long-term CNS dysfunction after prenatal exposure to neurotoxins. *Drug Chem Toxicol* 1997;20:387-399.
- Razzaghi M, Kodell R. Quantitative risk assessment for developmental neurotoxic effects. *Risk Anal* 2004; 24(6): 1673-81.
- Goldey ES, Tilson H, Crofton KM. Implications of the use of neonatal birth weight, growth, viability, and survival data for predicting developmental neurotoxicity: a survey of the literature. *Neurotox Teratol* 1995;17:313-32.
- Slikker W, Miller RK. Placental metabolism and transfer. Role in developmental toxicology. En Kimmel CA, Buelke-Sam J, editors. *Developmental Toxicology*: New York Raven Press Ltd, 1994:245-283.

29. Tuntland T, Odinecs A, Pereira CM, Nosbisch C, Unadkat JD. *In vitro* models to predict the *in vivo* mechanism, rate, and extent of placental transfer of dideoxynucleoside drugs against human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:198-206.
30. Kim CS, Binienda Z, Sandberg JA. Construction of a physiologically based pharmacokinetic model for 2,4-dichlorophenoxyacetic acid dosimetry in the developing rabbit brain. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996;136:250-59.
31. Cresteil T. Onset of xenobiotic metabolism in children: toxicological implications. *Food Addit Contam* 1998;15:45-51.
32. Tilson HA, Kodavanti PR. Neurochemical effects of polychlorinated biphenyls: an overview and identification of research needs. *Neurotoxicology* 1997;18:727-43.
33. Mariussen E. Neurotoxic effects of perfluoroalkylated compounds: mechanisms of action and environmental relevance. *Arch Toxicol* 2012;86(9):1349-67.
34. Shaw CA, Tomljenovic L. Aluminum in the central nervous system (CNS): toxicity in humans and animals, vaccine adjuvants, and autoimmunity. *Immunol Res* 2013 [Epub ahead of print]
35. Kimbrough RD, Mahaffey KR, Grandjean P, Sandoe SH, Rustein DR. Clinical effects of environmental chemicals, a guide to etiologic diagnosis. En Hemisphere. New York. 1989.
36. Grandjean P, Sandoe SH, Kimbrough RD. Non-specificity of clinical signs and symptoms caused by environmental chemicals. *Hum Exp Toxicol* 1991;10:167-73.
37. Chen YC, Guo YL, Hsu, CC, Rogan WJ. Cognitive development of Yu-Cheng ("oil disease") children prenatally exposed to heat-degraded PCBs. *JAMA* 1992;268:3213-8.
38. Banks EC, Ferretti LE, Shucard DW. Effects of low level lead exposure on cognitive function in children: a review of behavioral, neuropsychological and biological evidence. *Neurotoxicology* 1997;18:237-81.
39. Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, et al. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotox Teratol* 1997;19:417-28.