

Los contaminantes ambientales bifenilos policlorinados (PCB) y sus efectos sobre el Sistema Nervioso y la salud

Carolina Miller-Pérez,¹ Eduardo Sánchez-Islas,¹ Samuel Mucio-Ramírez,¹
José Mendoza-Sotelo,¹ Martha León-Olea¹

Actualización por temas

SUMMARY

Environmental pollution is a world-wide issue which is a matter for concern among the international community. Great industrialized cities are the most polluted and Mexico City is among them. However, pollution affects places which are far away from contaminated urban areas, thus damaging eco-systems. Environmental pollution is responsible for an alarming and increasing list of illnesses in humans, animals and plants. This has generated an international interest in this problem. From the 187 chemical agents considered toxic for living organisms, the Inter-Government Committee for the Negotiation of Persistent Organic Pollutants (Pops) has catalogued 12 as the most hazardous for life. Among them are the so-called polychlorinated biphenyls (PCBs). PCBs are a family of 209 structurally chlorinated compounds made up of chlorine, carbon and hydrogen. These compounds are chemically and thermally stable, insoluble in water, non-flammable, electrically resistant, with low volatility at normal temperatures, and bio-degradable only at high temperatures (1200°C). One of their main disadvantages is that they are subject to a process of bioaccumulation where their concentration increases along the food chain. Their physical properties make them widely used in industry, mainly in the electrical and building areas. Not long after PCBs were manufactured, it was determined that food for human intake such as milk, fish and eggs, to mention just a few, presented higher PCBs concentrations than those allowed by the Organism for US Environmental Protection (0.0005mg/l). It has been demonstrated that PCBs can cause damage to the endocrine, immunologic and Nervous Systems, among others. The underlying mechanism of action of these compounds is through the activation of the aryl hydrocarbon receptor (AhR), a ligand-dependent cytosolic transcription factor. PCBs act like ligands and, given their lipophilic properties, enter cells by passive diffusion. Two co-chaperone proteins are bound to AhR to form an oligomer which dissociates when binding to a PCB. After ligand binding, a heterodimer is formed which translocates into the nucleus and links to specific DNA regions; this in turn regulates the transcription velocity of specific genes and produces genetic alterations that modify processes and functions in the cell.

PCBs belong in the group of chemicals considered endocrine disruptors. Damage caused by these compounds can be irreversible. In the endocrine system they interfere with the production and regulation of steroid and thyroid hormones, acting as agonists or antagonists of hormone receptors. They impair endocrine metabolic

pathways, such as those of thyroid hormones (T₃ and T₄), and inhibit carrier proteins such as transthyretin.

Contaminants that harm the endocrine system also affect the reproductive function and disrupt various aspects of sexuality. In males, PCBs inhibit the synthesis of testosterone, alter masculinity, reduce sperm motility and the capacity of binding and penetrating the ovule, induce changes in the shape of the penis as well as its size, retard or inhibit testicle descent, and can generate testicular cancer. In females, they can cause early menarche (first menstruation), enhanced duration of menstrual bleeding, urogenital malformations, endometriosis, spontaneous abortion, fetal death, premature delivery and low-weight in offspring. Our group, as well as other research groups, has encountered that PCB administration to gestating rats causes an increment in offspring mortality, fetal miscarriages, low bodily weight of the offspring and a reduction in the number of males per litter.

The immunological system is sensitive to chemicals such as PCBs which originate an immunological response; they act as immunotoxins that cause thymus atrophy, affect innate immunity, compromise host resistance and immunity mediated by B and T cells, as well as humoral immunity.

PCBs and their metabolites are carcinogenic and act as general cancer promoters by enhancing the effects of other substances through the generation of oxygen reactive compounds that can induce DNA oxidative damage. Chronic PCB exposure can cause chromosomal aberrations; these compounds have been related to all types of cancer: mammary gland, liver, biliary tract, gastrointestinal, skin (especially malignant melanomas), lung, pancreas and brain.

There is evidence that organisms are more vulnerable to PCB exposure during the early embryonic stages. These compounds can cross the placenta and affect the fetus; when they are present in human milk they keep the offspring under high PCB levels thus altering development. In addition, they can contribute to the interruption of growth and development of brain, organs and tissues. As a result, malfunctions or miscarriage occur.

PCBs are involved in the neurodegeneration process since they affect dopaminergic neurons in caudate nucleus, ventral tegmental area and substantia nigra. These compounds disrupt neuronal mechanisms such as vesicular transport and dopamine release which lead to cellular death similar to that described for diseases such as Parkinson's.

Perinatal exposure to PCBs is associated with neurodevelopmental deficiencies of infants which consist of dysfunctions at the neuropsychological level such as in verbal learning

¹ Departamento de Histología y Microscopía Electrónica. Dirección de Investigaciones en Neurociencias. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Correspondencia: Dra. Martha León-Olea. Departamento de Histología y Microscopía Electrónica. Dirección de Investigaciones en Neurociencias. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco. Tlalpan, 14370, México DF. Fax: (55) 56559980. E-mail: marthaleon@imp.edu.mx

Recibido: 10 de febrero de 2009. Aceptado: 23 de febrero de 2009.

(syllables, words and concepts), performance functions, changes in attention and psychomotor development. Acute or chronic exposure to PCBs is associated with cephalic, insomnia, nervousness, irritability, depression and anxiety; these symptoms in turn modify behavior.

At the neurophysiological level, these contaminants impair excitatory and inhibitory synaptic transmission in the hippocampus, inhibit long-term potentiation and synaptic plasticity, alter some mechanisms of cell signaling (GABAergic pathway), and deteriorate learning and memory. Recently, these compounds have been related to cognitive alterations.

Our group demonstrated that the administration of PCB-77 and Aroclor 1254 during gestation inhibits the enzymatic activity of nitric oxide synthase (NOS) in 10-day postnatal pups. These rats presented degenerative morphological neuronal changes such as shrinking, picnosis, loss of neurites, neuronal death and decrease in the number of nitrergic neurons in the paraventricular and supraoptic hypothalamic nuclei. We also reported that in these nuclei a decrease in immunoreactivity to vasopressin and neuronal NOS is observed.

The evidence in PCB studies is conclusive. The exposure to these environmental toxins interferes with the functioning of various organs and systems such as the endocrine and Nervous Systems, not only in humans but also in animals. These contaminants pose a risk factor for a wide number of neurodegenerative alterations. The main concern of health organizations in relation to the effects of these compounds is during the perinatal stage, since during this period developmental processes are more susceptible to this type of environmental toxins. Even though PCBs are not produced at a large scale, they are present in the environment due to accidental spillages, release during improper transportation and through the burning of products containing them. Currently, populations are exposed to concentrations exceeding the tolerable limits recommended by the World Health Organization. In Mexico, there has not been a serious survey of existing levels in persons or food products; some reports exist concerning accidental PCB contamination in marginal populations and in contaminated marine species in the country. However, unlike other countries, there are no studies on the damage of these contaminants in the Mexican population; there is scarce research on the effects of these toxins. Our group is currently investigating the alterations these contaminants cause at the neuroendocrine level, as well as in some aspects of learning and memory. Given the relevance of the effects of PCBs on health, it is important that health institutions encourage and support research in this field.

Key words: Pollutants, neurodevelopment, neurotoxicity, PCBs, askarels.

RESUMEN

La contaminación ambiental es un grave problema mundial que actualmente preocupa a la comunidad internacional. Las grandes ciudades industrializadas, como la de México, son las más contaminadas. Sin embargo, la contaminación llega hasta zonas alejadas de donde se produce y afecta los ecosistemas. La contaminación es responsable de una alarmante y creciente lista de enfermedades en el hombre, los animales y las plantas. Los bifenilos policlorados (PCB) se catalogaron dentro de los 12 contaminantes orgánicos más tóxicos para los organismos vivos. Sus propiedades físicas hicieron que se usaran ampliamente en la industria. No son biodegradables y se acumulan en el ambiente, se transfieren dentro de la cadena alimenticia y tienden a concentrarse más al final de ésta, por lo que en

los alimentos se determinaron concentraciones que sobrepasaban los límites establecidos por el Organismo de Protección del Ambiente de los Estados Unidos. Se demostró que los PCB afectan la función de los sistemas endocrino, inmunológico y nervioso, entre otros. El mecanismo de acción descrito para los PCB, es por medio de la activación del receptor aril hidrocarburo, un factor de transcripción citosólico dependiente de ligando. Los PCB actúan como ligandos y son lipofílicos, por lo que entran a la célula y llegan al núcleo para unirse al ADN, lo cual altera la transcripción de genes específicos y provoca alteraciones genéticas que conducen a cambios en los procesos y funciones celulares.

Los PCB interfieren con la producción y regulación de las hormonas esteroideas y tiroideas al actuar como antagonistas o agonistas de los receptores hormonales. Afectan la función reproductora y alteran diferentes aspectos de la sexualidad. Como otros grupos de investigación, el nuestro ha observado que la administración de PCB a ratas gestantes causa un incremento de la mortalidad de las crías, pérdida fetal, peso corporal bajo y una reducción en el número de machos por camada. Los PCB actúan como inmunotoxinas que causan la atrofia del timo y afectan la respuesta inmune. Los PCB y sus metabolitos son carcinogénicos debido a la generación de especies reactivas de oxígeno que pueden producir daño oxidativo al ADN, provocar aberraciones cromosómicas y generar cáncer de mama, hígado, tracto biliar, gastrointestinal, cerebral, etc.

Los organismos son más vulnerables a la exposición de los PCB durante las etapas tempranas del desarrollo embrionario. Los PCB atraviesan la placenta y llegan al feto, permanecen en la leche materna y mantienen niveles altos en las crías. Los PCB afectan así el desarrollo del Sistema Nervioso, los órganos y los tejidos, y pueden llevar a la pérdida fetal. También se asocian a deficiencias en el neurodesarrollo del niño y a alteraciones neuropsicológicas en la atención, el aprendizaje y el desarrollo psicomotor. La exposición aguda o crónica a los PCB se asocia con cefalea, insomnio, nerviosismo, irritabilidad, depresión y ansiedad. Los PCB participan en el proceso de neurodegeneración al afectar el sistema dopaminérgico. En el nivel neurofisiológico, afectan la transmisión sináptica excitatoria e inhibitoria hipocámpal; inhiben la potenciación a largo plazo y la plasticidad sináptica; alteran mecanismos de señalización celular como el GABAérgico, en el aprendizaje y la memoria, y producen alteraciones cognitivas. Nuestro grupo demostró que la administración de los PCB durante la gestación inhibe la actividad de la enzima sintasa del óxido nítrico y provoca cambios neuronales morfológicos degenerativos en los núcleos paraventricular y supraóptico hipotalámicos.

Las evidencias de los estudios realizados con los PCB son concluyentes en cuanto a que la exposición a estos tóxicos ambientales interfiere con el funcionamiento de diferentes órganos y a que sistemas y a que son un factor de riesgo para un amplio número de alteraciones neurodegenerativas. Actualmente, las poblaciones están expuestas a concentraciones que exceden los niveles límite tolerables recomendados por la Organización Mundial de la Salud. Nuestro grupo está analizando las alteraciones de estos contaminantes en el nivel neuroendocrino y en algunos aspectos del aprendizaje y la memoria. Dada la relevancia de los efectos de los PCB en la salud y de la falta en México de una valoración de los niveles de los PCB existentes en personas y alimentos, es importante que las instituciones de salud fomenten y apoyen las investigaciones en esta área.

Palabras clave: Contaminantes, neurodesarrollo, neurotoxicidad, PCB, askarels.

INTRODUCCIÓN

La contaminación ambiental es un grave problema mundial que actualmente preocupa a la comunidad internacional. Las grandes ciudades industrializadas son las más contaminadas y entre ellas está la Ciudad de México. Sin embargo, esta contaminación alcanza hasta lugares lejanos no industrializados, con lo que afecta a los animales y al hombre. La contaminación ambiental es responsable de una alarmante y creciente lista de enfermedades en el hombre. De los 187 químicos considerados como tóxicos para los organismos vivos, el Comité Intergubernamental de Negociación sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes (COP) catalogó a 12 como los más tóxicos. Dentro de éstos están los bifenilos policlorados (PCB, por sus siglas en inglés), comúnmente llamados askareles, y las dioxinas, compuestos contenidos en los insecticidas. Los PCB son una familia de más de 209 compuestos químicos estructuralmente relacionados (congéneres), formados por cloro, carbono e hidrógeno (figura 1). Su fórmula general es $C_{12}H_{10-n}Cl_n$, cada PCB consta de dos anillos bencénicos y de uno a diez átomos de cloro. Los PCB se forman por cloración electrofílica del bifenilo con gas cloro en alguna de las 10 diferentes posiciones (figura 1). El número (1-10) y la posición de los átomos de cloro determinan sus propiedades químicas y son mayoritarios los PCB que tienen de dos a siete cloros. Dependiendo de la posición del cloro en los enlaces de carbono-carbono de los anillos aromáticos, se designan como orto, meta y para. Físicamente, los PCB presentan un aspecto de fluidos aceitosos hasta resinas duras y transparentes o cristales blancos, dependiendo del grado de cloración de la molécula. Los PCB son compuestos química y térmicamente estables, insolubles en agua, no son inflamables, no conducen la electricidad, tienen baja volatilidad a temperaturas normales, se degradan a altas temperaturas, no son biodegradables y son bioacumulables. Precisamente, algunas de estas propiedades hicieron que los PCB fueran importantes para el sector industrial y comercial. Se usaron como enfriadores y lubricantes, principalmente para fluidos dieléctricos de condensadores, transformadores y balastos de luces fluorescentes; en sistemas hidráulicos de equipos de minería como adhesivos y lubricantes; en la industria de la impresión en tintas, selladores en empaques, pinturas y barnices, y en el papel calca; en la construcción en guarniciones de frenos y asfalto, en tuberías de gas, edificios, naves y en la investigación. Sintetizados por primera vez en 1881 por Schmitt-Schulz, en Alemania, la empresa Monsanto de Estados Unidos inició la producción industrial en 1929. Se estima que entre 1929 y 1977 se produjeron 440 mil toneladas de PCB en Estados Unidos.^{1,2}

Aunque la producción de PCB se prohibió en Estados Unidos y en otros países del mundo desde 1979, estos químicos aún persisten en el aire, agua y suelo, por lo que

se bioacumulan y se transfieren dentro de la cadena alimenticia³⁻⁶

La metodología química para determinar, cuantificar y degradar los PCB fue resultado de la investigación y el desarrollo en el campo de la química analítica ambiental de los últimos años.⁷ Existen varios métodos analíticos que ayudan a detectar y monitorear los PCB. Aunque ninguno de ellos es sencillo, estos métodos se utilizan para muestras de agua, aire, suelo, suero y tejidos. Fueron aprobados por diferentes asociaciones, como: Environmental Protection Agency,⁸ the National Institute for Occupational Safety and Health Association of Official Analytical Chemist (AOAC) y la American Public Health Association (APHA).⁸⁻¹⁰ Las técnicas más empleadas para la detección de los PCB y sus mezclas, como el Aroclor, son: la cromatografía de gases, cromatografía de gases de alta resolución, la cromatografía de permeación por gel, la detección por captura de electrones, la espectroscopía de masas y de ionización química de iones negativos, espectroscopía de masas de alta resolución y por dilución de isótopo.¹¹ Actualmente, el procedimiento más empleado es el de cromatografía de gases de alta resolución llamado método 1668, el cual fue desarrollado a principios de 1990 por las agencias gubernamentales EPA y la Oficina de Ciencia y Tecnología de Estados Unidos. También existen los métodos bioanalíticos como el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés), con el cual se cuantifican los PCB en tejidos.^{12,13}

Estos métodos pusieron en evidencia que alimentos de consumo humano, como carnes (porcina, vacuna, peces y aves), leche, huevos de gallina, vegetales, granos, etc., contienen altas concentraciones de PCB que sobrepasan lo establecido por las asociaciones internacionales (cuadro I). La EPA estableció un límite de 0.0005 mg de PCB por litro de agua para beber. La Food and Drug Administration (FDA) obliga a que la comida para niños (huevos, leche y otros productos de consumo diario) contenga no más de 0.2-3 partes por millón (ppm) de PCB.¹¹ Para degradar los PCB, se desarrollaron métodos físicos, microbiológicos y químicos. Los métodos físicos consisten en incinerarlos a temperaturas de 1200°C, durante segundos, en presencia

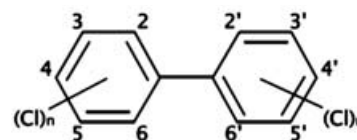


Figura 1. Estructura química básica de los PCB. Los números 2-6 y 2'-6' representan posibles posiciones del átomo de cloro dentro de cada anillo bencénico. Existen 209 miembros específicos de la familia de los PCB (o congéneres). Cada congénere es único con respecto a la posición del cloro. Por ejemplo, un PCB con 4 átomos de cloro es un tetraclorobifenil (bifenil se refiere a los dos anillos bencénicos); un nombre más específico, p. ej., 3,3',4,4'-tetraclorobifenil (PCB-77), indicaría la posición exacta de los cuatro cloros dentro del anillo bencénico. o = orto, m = meta y p = para.

Cuadro I. Contenido límite permitido de PCB en los alimentos

Alimento	Leche	Aves para consumo	Huevos de gallina	Alimentos para animales	Peces marinos y mariscos	Alimento para infantes y lactantes	Agua para consumo humano
Límite de PCB(ppm)	1.5	3.0	0.3	2.0	2.0	0.2	0.0005

Datos obtenidos de las Normas Estadounidenses para los PCB de 1996. (1 ppm = 1 µg/g, 1 mg/Kg, 1 mg/l)

de aceite combustible y un exceso de oxígeno; por ultrasonido se degradan con la aplicación de ondas ultrasónicas de alto poder que generan burbujas y cavidades que los fragmentan creando regiones de extrema presión y temperatura que los destruyen; por irradiación se aplican rayos gama a una mezcla desoxigenada de PCB en alcohol isopropílico o aceite mineral; los PCB se separan en su forma inorgánica de cloro y bifenilo.⁷ El método microbiológico consiste en la biodegradación por microorganismos mediante tres vías: 1. respiración aeróbica, 2. respiración anaeróbica y 3. fermentación en ausencia de oxígeno. Los métodos químicos incluyen sustitución aromática nucleofílica, reacciones con metales altamente electropositivos y destrucción atmosférica de los PCB vía ataque nucleofílico por radicales OH.⁷

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS PCB

La estructura lipofílica de los PCB permite su entrada a la célula a través de la membrana celular por difusión pasiva y llega al citosol. Diversos efectos biológicos de los PCB y las dioxinas están mediados por la activación del receptor aril hidrocarburo, un factor de transcripción ligando dependiente (AhR).¹⁴ El mecanismo de acción propuesto es que en el citosol los PCB funcionan como ligandos del receptor AhR, al que se unen con una alta afinidad en el rango nanomolar.¹⁵ El AhR es miembro de la familia de los receptores esteroides y es un factor de transcripción activado por ligandos que controla la expresión de varios genes, entre los que están los de los citocromos. El AhR tiene unidos dos monómeros de hsp90 (*heat shock proteins 90*) y uno de XAP2 (*hepatitis virus B X-associated protein 2*), una proteína que se identificó previamente como cochaperona (figura 2). La unión del ligando, es decir, el PCB, produce la disociación del oligómero, desplazando las proteínas hsp90. A partir de aquí se proponen dos rutas: en una hay un aumento rápido de la actividad tirosinquinasa y en la otra se forma un heterodímero con el translocador nuclear de AhR (ARNT) para formar el complejo L-AhR-ARNT. Este heterodímero se transloca al núcleo para unirse a regiones específicas del ADN, como los genes DRE (*dioxin responsive element*), y posteriormente se une a otras regiones del ADN con una secuencia específica de reconocimiento (GCCTG) para regular la velocidad de transcripción de genes específicos, lo cual implica una activación de genes como Cyt-P450 CYP1A1, CYP1A2 y CYP1B1.¹⁶⁻¹⁸ Los cambios en la expresi-

sión génica conducen a alteraciones de los procesos celulares y sus funciones.¹⁹ Uno de éstos es el incremento de la actividad del citocromo P-450 1A1, que provoca la generación de metabolitos tóxicos.²⁰

EFFECTOS DE LOS PCB EN DIFERENTES SISTEMAS

Sistema endocrino

Al actuar a través de la vía del receptor AhR, Los PCB mono-orto, no-orto y las dioxinas afectan a la mayoría de las hormonas del sistema endocrino, entre las que se cuentan las hormonas tiroideas,²¹⁻²⁴ los estrógenos, los andrógenos y la corticosterona.²⁵ Así como las dioxinas, los PCB interfieren significativamente con la producción y regulación de las hormonas tiroideas, ya que tienen una estructura química parecida, poseen características de unión similares y actúan como antagonistas o agonistas de estas hormonas.^{26,27} En las ratas adultas, la exposición a los PCB induce un incremento en el volumen de las células foliculares tiroideas, seguida de una hiperplasia de los tirocitos y una hipotiroxemia con una reducción de los niveles sanguíneos de tiroxina (T₄).²⁸⁻³⁵ Los PCB afectan no sólo a las hormonas triyodotironina (T₃) y T₄,²⁷ sino también a los componentes de su vía metabólica como las proteínas acarreadoras (transtiretina) y los receptores.³⁶ Algu-

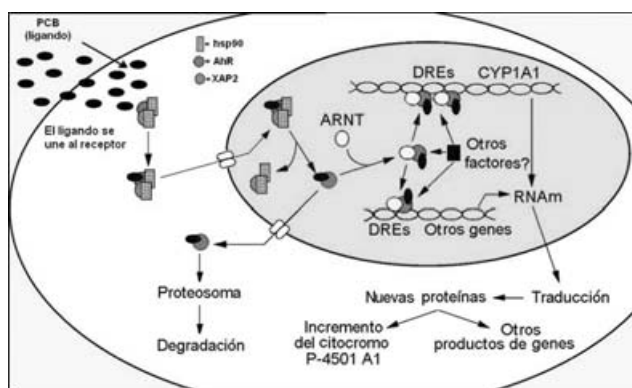


Figura 2. Mecanismo molecular de la activación del receptor aril hidrocarburo (AhR) por los PCB. El AhR tiene unidos dos monómeros de hsp90 (*heat shock proteins 90*) y uno de XAP2 (*hepatitis virus B X-associated protein 2*). ARNT (ARN translocador), genes DREs (*dioxin responsive element*). Véase el texto para más detalles. Modificado de Denison y Nagy (2003).²⁰

nos estudios reportan que la hormona estimulante tiroidea (TSH) sérica se incrementa por exposición a los PCB en respuesta a los bajos niveles de T_4 ,³⁷ mientras que otros estudios no reportan cambios de la TSH.³⁸ Las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo perinatal. El hipotiroidismo inducido por los PCB afecta algunos mecanismos, principalmente los que se llevan a cabo durante el neurodesarrollo;³⁹ esto y otras alteraciones del desarrollo perinatal se describen más adelante. En la mayoría de los organismos estudiados (humanos y roedores) se ha visto que la exposición a diferentes congéneres de los PCB causa una reducción de la talla y del peso.⁴⁰

Nuestro grupo demostró que la administración de PCB-77 (3 mg/kg/d) del día 10 al 19 de la gestación inhibe la actividad de la sintasa del óxido nítrico (NOS) en las crías de 10 días postnatales. Además se presentaron cambios morfológicos degenerativos como: encogimiento, picnosis, pérdida de las prolongaciones neuronales, muerte neuronal y un decremento en el número de neuronas nitrérgicas en los núcleos paraventricular y supraóptico hipotalámicos (figura 3). Estos núcleos hipotalámicos regulan el equilibrio hidroelectrolítico a través de las hormonas vasopresina y oxitocina. En condiciones de deshidratación se produce un incremento fisiológico de la inmunoreactividad a las hormonas vasopresina y oxitocina y de la actividad de la NOS en los núcleos paraventricular, supraóptico y perifornical hipotalámicos. Cuando se someten a deshidratación ratas de tres meses de edad, expuestas prenatalmente al PCB-77 o al Aroclor 1254, se observa que no se produce el aumento fisiológico esperado de la actividad de la NOS. Por el contrario, existe un decremento significativo de esta actividad y también de la inmunoreactividad a la vasopresina en estos núcleos. Estos resultados sugieren que los PCB afectan la regulación del equilibrio hidroelectrolítico.⁴¹ Coburn et al. (2005, 2007)^{42,43} demost

ron que las ratas expuestas a los PCB presentan una disminución en la liberación de vasopresina y óxido nítrico en el núcleo supraóptico y un aumento exagerado (800%) en los niveles de vasopresina plasmática en respuesta a la deshidratación. El impacto de los PCB tiene un efecto sobre el estricto control de la osmolaridad plasmática durante el incremento de la demanda fisiológica.

Aunque la diabetes no se considera una enfermedad inducida por el ambiente, existen evidencias fuertes que señalan que la exposición a los PCB contribuye a la incidencia de este padecimiento.⁴⁴ El Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos reportó una relación significativa entre la exposición a grandes concentraciones de PCB y dioxinas con el tipo de diabetes e inicio del padecimiento.⁴⁵

Sistema reproductor y sexualidad

Al dañar el sistema endocrino, los PCB y las dioxinas afectan también a los sistemas relacionados, como el reproductivo, y alteran diferentes aspectos de la sexualidad. En todos los estudios realizados en humanos y en otras especies animales queda claro que los PCB afectan la reproducción, aun cuando estén expuestos a niveles bajos. Los daños que causan los PCB, al igual que los de otros disruptores endocrinos, son irreversibles^{24,41} y los individuos son más sensibles cuando se exponen durante el desarrollo temprano (*in utero*). Los PCB son potentes inhibidores de la síntesis de la testosterona.⁴⁶ Las ratas macho expuestas a los fluidos de transformadores que contienen PCB muestran un decremento de esta hormona.⁴⁷ Además, los PCB compiten con la testosterona por la unión a su receptor, lo cual reduce la masculinidad.⁴⁸ Los niveles altos de PCB se correlacionan con la reducción de la movilidad de los espermatozoides^{49,50} y de la capacidad de unir-

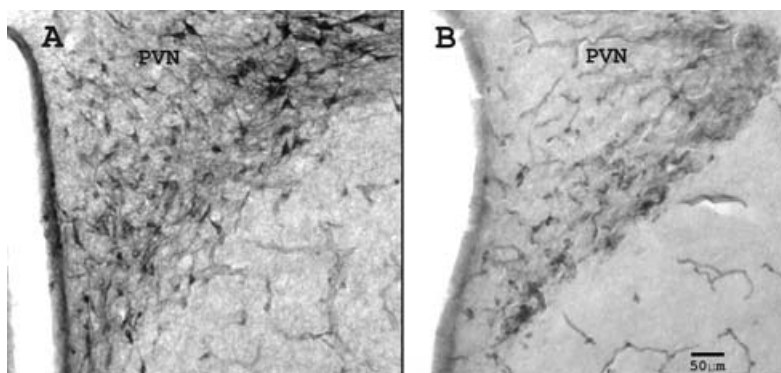


Figura 3. Efecto de la exposición perinatal al Aroclor-1254 (día 10 al 20 gestacional, 30 mg/kg) sobre la actividad de la NADPH-d en el núcleo paraventricular hipotalámico (PVN). Cortes coronales de cerebro en el nivel del PVN de crías de 10 días posnatales. **A.** Control, se observan neuronas y fibras nitrérgicas. **B.** Tratada, se observa una disminución en el número de neuronas y fibras nitrérgicas y alteraciones morfológicas de las mismas.

se y penetrar en el ovocito.⁵¹ Se reportaron alteraciones peneanas como reducción en el tamaño y la forma.⁵² Retrasan el descenso de los testículos o producen criptorquidia y se asocian a cáncer testicular.⁵³ En mujeres, la exposición a los PCB causa la aparición temprana de la menarquia (primer periodo menstrual) y aumento en la duración del sangrado menstrual.^{54,55} También causan malformaciones urogenitales, endometriosis,^{56,57} abortos espontáneos, muerte fetal, partos prematuros y peso bajo de los hijos o crías.^{40,41} Además, se ha relacionado con una reducción significativa en el número de hijos varones.⁵⁶⁻⁶⁰ Al administrar PCB-77 (3 a 15 mg/kg/día) a ratas gestantes, nuestro grupo observó un incremento de la mortalidad de las crías, pérdida fetal, bajo peso corporal a los 10 días posnatales y una reducción en el número de machos por camada.⁴¹ Otras alteraciones observadas son un aumento en la conducta de acicalamiento hacia las crías, el cuidado y la permanencia en el nido.^{61,62}

Sistema inmunológico

El sistema inmune comprende una red integrada por tejidos y tipos celulares sensibles a los contaminantes ambientales como los PCB. Está bien documentado que, en animales de experimentación como la rata, el conejo y el mono Rhesus, los PCB actúan como potentes inmunotoxinas que causan atrofia del timo y afectan la inmunidad innata, la resistencia del hospedero y la inmunidad mediada por células B y T, así como la inmunidad humoral y en general la respuesta inmune.⁶³⁻⁶⁵ La vía dependiente del receptor AhR.^{66,67} es el mecanismo de acción por el que se genera la inmunotoxicidad inducida por los PCB. Los estudios en humanos demuestran que la exposición a los PCB incrementa la incidencia de infecciones. En Taiwán se estudió la función del sistema inmune en un grupo de pacientes que consumió aceite de arroz contaminado accidentalmente con PCB. Este grupo presentó infecciones del tracto respiratorio y de la piel, decremento en la concentración de las inmunoglobulinas IgA e IgM, y una reducción en el porcentaje de linfocitos T totales, linfocitos T activos y linfocitos T-ayudadores.⁶⁸ A su vez, el grupo de Weisglas (1995)⁶⁹ demostró que los niños holandeses de tres meses de edad, expuestos a una mezcla de PCB y dioxinas, tenían niveles más bajos de monocitos y granulocitos que los niños no expuestos.

En otro estudio de este mismo grupo, en 207 pares madre-hijo se cuantificaron los niveles de PCB 118, 138, 153 y 180 en el suero de las madres e hijos y en la leche materna. La concentración de PCB en los hijos fue de 5.9 ppb, cuando el nivel no tóxico es inferior a 1 ppb. Estos niños presentaron más congestión pulmonar, tos y flemas, comparados con los no expuestos. Los autores concluyen que cuanto más alta es la concentración de PCB, mayor es la frecuencia y la gravedad de las infecciones como consecuencia de la supresión del sistema inmune.^{69,70}

Sistema Nervioso

Neurodesarrollo

En humanos y animales expuestos a ellos en la etapa perinatal, se demostró que los PCB y las dioxinas contribuyen a la interrupción del crecimiento y desarrollo del cerebro, afectan las funciones cerebrales o llevan a la pérdida fetal. Los PCB, en especial los coplanares, tienen un efecto mayor durante el desarrollo que en la etapa adulta y esto se debe a que los organismos en desarrollo son más sensibles a estos tóxicos.⁷¹⁻⁷³ Los PCB son capaces de atravesar la placenta y pasar al feto, y permanecen en la leche materna, manteniendo en las crías niveles elevados que afectan el neurodesarrollo.⁷⁴ Se sabe que las hormonas tiroideas son muy importantes para el desarrollo normal del cerebro antes y después del nacimiento.^{31,75,76} Los PCB desplazan la tiroxina de su proteína acarreadora, la transtiretina fetal, que permite que la hormona tiroidea pueda entrar en el cerebro fetal;⁷⁷ al interferir con esta unión, los PCB tienen el potencial para alterar el desarrollo normal del cerebro.⁷⁸ En los humanos no se afectan los niveles séricos de la proteína acarreadora de la tiroxina (TBG, *thyroxine-binding-globulin*).⁷⁹ Los estudios audiométricos hechos en ratas expuestas durante el desarrollo a una mezcla de PCB Aroclor 1254 demostraron que el sistema auditivo está afectado, ya que hay una reducción de la audición a bajas frecuencias.^{75,80} Estos estudios sugieren que el daño auditivo se ocasionó por la reducción de los niveles séricos de las hormonas tiroideas, inducidos por los PCB, ya que estas hormonas son necesarias para el desarrollo normal de la cóclea.⁸¹ Los PCB dañan las células pilosas de la membrana basal, área responsable de la audición a bajas frecuencias.⁸² Kenet et al. (2007)⁸³ reportaron que las crías de ratas gestantes a las que se administró PCB-95 por tres semanas presentaron una sensibilidad y respuesta auditiva normales en las neuronas localizadas en el tallo cerebral y una respuesta anormales en las neuronas de la corteza auditiva primaria (A1). Lo anterior se mostró en un mapa audiométrico donde se midieron la intensidad y la frecuencia auditivas. El mapa presentó alteraciones en la organización tonotopográfica, en los campos receptivos y en la plasticidad de la corteza auditiva primaria. Este estudio sugiere que la exposición a PCB altera el desarrollo auditivo cortical. Por otro lado, Fritsche et al. (2005)⁸⁴ observaron que en los cultivos de células progenitoras neuronales normales de humano, que dan origen a neuronas, astrocitos y oligodendrocitos, cuando se exponen al PCB-118 o a la hormona T₃ se incrementa la formación de oligodendrocitos de forma dosis dependiente. Este efecto fue específico del congénere empleado, ya que con el PCB-126 coplanar no se vio este efecto, que es bloqueado por el ácido retinoico y el antagonista NH-3 del receptor de la hormona tiroidea, tal como sucede con la T₃. Estos resultados sugieren que el PCB-118 mimetiza la vía de acción de la T₃.

Neurodegeneración

La preocupación mas reciente en salud publica se enfoca en la relación entre contaminantes ambientales y neurodegeneración, ya que se ha encontrado que el sistema dopaminérgico puede ser afectado por los pesticidas, los metales pesados y los PCB.⁸⁵⁻⁸⁷ La neurotoxicidad de los PCB se atribuye a los coplanares ortoclorados, los cuales son los más abundantes en el medio ambiente.⁸⁸ Angus et al. (1994)⁸⁹ utilizaron cultivos de células PC12 que derivan del feocromocitoma y se usan como modelo de células dopaminérgicas. Las células diferenciadas y no diferenciadas (se diferencian con un pretratamiento con el factor de crecimiento neuronal, NGF) se expusieron a Aroclor 1254 hasta por 15 días. Se observó que en concentraciones de 100µg/ml por tres días presentan una disminución en los niveles de dopamina. La exposición por más tiempo causó mayor sensibilidad a la dosis y una mortalidad de más de 85% de las células. Esta sensibilidad se asocia al grado de diferenciación celular: cuanto menos diferenciada más efecto. La exposición a dosis bajas de Aroclor 1254 no afectó el crecimiento y estimuló la elongación de las neuritas de forma similar al NGF en las células PC12. Corrigan et al. (1996)⁹⁰ estudiaron la concentración de PCB en la corteza frontal de pacientes con Parkinson y controles (sin Parkinson) y no encontraron relación con esta enfermedad. En otro estudio del mismo grupo de investigadores, encontraron que en el núcleo caudado obtenido *post mortem* había altas concentraciones de PCB totales y de insecticidas organoclorados. Estas evidencias sugieren que los PCB y los derivados de insecticidas organoclorados, cuya asociación es frecuente, pueden contribuir a la patogénesis de esta enfermedad.⁹¹ En monos macacos expuestos por 20 semanas a PCB (3.2 mg/día), se observó una disminución de los niveles de dopamina en el núcleo caudado y sustancia *nigra*, mientras que en el globo pálido e hipocampo no hubo cambios.⁹² Los PCB disminuyen la recaptura de neuro-transmisores en los sinaptosomas del cerebro de la rata⁹³ y causan una inhibición del transportador monoamino vesicular (VMAT2) y del transportador de dopamina (DAT).⁹³⁻⁹⁵ Estudios *in vivo* muestran que la exposición a los PCB disminuye los niveles de las proteínas DAT y VMAT2.⁹⁶ Malkiewicz et al. (2006)⁹⁷ administraron Aroclor 1254 (100µg/g/día) a ratas durante seis días y reportaron que éste causa una disminución en la expresión de la α -sinucleína en cerebelo, corteza, hipocampo e hipotálamo, y un incremento en la parkina y la sinaptofisina. Estas proteínas intervienen en la función sináptica y se asocian, como la proteína precursora amiloidea, con las enfermedades neurodegenerativas.⁹⁸⁻¹⁰² La disminución prolongada de los niveles de α -sinucleína en el hipotálamo puede promover un círculo vicioso, en el cual la elevación de la dopamina citoplasmática, el estrés oxidativo, la disfunción de la α -sinucleína y un desajuste en la función vesicular llevan a la pérdida de las neuronas

dopaminérgicas.¹⁰³ Por otro lado, en cultivos de neuroblastos humanos SH-SY5Y se observó muerte celular de manera dosis dependiente cuando estos son expuestos por 24 horas a diferentes concentraciones de Aroclor 1254 (10 a 100µg/ml). Esta muerte celular se reduce por la presencia de gadolinum (10 µM), un bloqueador de canales de Ca^{2+} . El Aroclor 1254 incrementó el Ca^{2+} citosólico dependiente del Ca^{2+} extracelular, lo que indujo un aumento del óxido nítrico (NO) por la activación de la sintasa del óxido nítrico neuronal (nNOS) y la expresión de su isoforma β . Este estudio sugiere que la muerte celular inducida por el Aroclor 1254, en este tipo celular, está mediada por una activación de la ruta cGMP/PKG, que es estimulada por la producción de NO.¹⁰⁴ Yuansheng Tan et al. (2004)¹⁰⁵ mostraron que la toxicidad producida por los PCB orto-sustituidos en las células granulares cerebelares se debe a la elevación del Ca^{2+} intracelular, lo cual cambia el potencial de membrana mitocondrial y genera radicales libres que causan una rápida pérdida de la integridad de la membrana y muerte celular. Lee y Opanashuk (2004)¹⁰⁶ determinaron el mecanismo por el cual se produce daño celular dopaminérgico con la exposición a Aroclor 1254 en cultivos de la línea celular MN9D dopaminérgica. Reportaron que la exposición a Aroclor 1254 induce un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que causa citotoxicidad y posteriormente muerte celular dependiente de la concentración y el tiempo de exposición. El estudio sugiere que una concentración subletal de PCB activa una ruta relacionada con el estrés oxidativo, la cual interrumpe la función de las neuronas dopaminérgicas.

Efectos neuropsicológicos

Se ha observado que los contaminantes ambientales pueden alterar aspectos de la conducta, tanto en niños como en adultos. En la mayoría de los estudios se reporta que, durante el neurodesarrollo, los contaminantes tienen un efecto mayor en el nivel neuropsicológico. La exposición aguda o crónica a los PCB se asocia con cefalea, insomnio, nerviosismo, irritabilidad, depresión y ansiedad. Fitzgerald et al. (2008)¹⁰⁷ realizaron un estudio en personas de 55 a 74 años de edad que vivieron cerca de un río contaminado con PCB. Se les aplicaron 34 pruebas para la detección de deficiencias en la cognición, la función motora, el estado afectivo y la función olfatoria. Se observó así una relación entre concentraciones altas de PCB en el suero con un decremento en el aprendizaje verbal y un incremento en los síntomas de depresión. En otro estudio con mujeres de alrededor de 60 años se observó una mayor susceptibilidad a los contaminantes, pues éstas presentaron deficiencias en el aprendizaje y en la memoria visual comparadas con mujeres no expuestas.¹⁰⁸

La regulación de las emociones, la motivación o la disminución en la respuesta de alerta requiere la contribución

de la corteza ventromedial y superior prefrontal. Los cambios en la atención y otras funciones de ejecución se asocian a la dopamina y a la actividad fronto-estriatal en individuos sanos.¹⁰⁹ Estas funciones pueden alterarse por el efecto de los contaminantes ambientales. Estudios en ratas corroboraron que los PCB alteran la función fronto-estriatal y disminuyen los niveles de dopamina debido a que inhiben el transporte vesicular de la dopamina.^{95,110} Por otro lado, se reportó que los PCB producen la muerte de las neuronas dopaminérgicas en el núcleo estriado y en la corteza prefrontal.¹¹¹

En cuanto al desarrollo mental y psicomotor de niños expuestos prenatalmente a los PCB, los reportes muestran diferentes resultados. Daniels et al. (2003)¹¹² reportaron que en niños de ocho meses de edad no se aprecia un efecto evidente al aplicar la escala de Bayley de desarrollo infantil (1993)¹¹³. Sin embargo, Nakajima et al. (2006)¹¹⁴ observaron en niños de seis meses expuestos prenatalmente a PCB, un efecto más evidente en el desarrollo psicomotor que en el desarrollo mental aplicando la misma escala. Se observó que los hijos (de aproximadamente 11 años de edad) de un grupo de madres que consumieron pescado contaminado con PCB durante la gestación, presentaron resultados bajos en la comprensión de la lectura, la concentración y la memoria auditiva, y una disminución en la memoria de corto plazo en evaluaciones verbales cuantitativas.¹¹⁵⁻¹¹⁷ En un estudio con niños de siete años se reportó que no hubo efectos sobre el coeficiente intelectual.¹¹⁸ La exposición al PCB-126 incrementa los niveles de corticosterona en las crías de ratas expuestas y éstas presentan un estado de ansiedad, ya que se afecta el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.¹¹⁹ Diversos factores como la alimentación, la raza, el sexo, la edad o el tipo de contaminante influyen en el efecto de los PCB sobre las funciones neuropsicológicas.

Neurofisiología

Diversos grupos de investigación estudiaron los efectos de los PCB en el nivel neurofisiológico. Éstos se enfocan a la electrofisiología de las neuronas afectadas, la neurotransmisión, el aprendizaje, la memoria y el comportamiento, y, recientemente, a su relación con algunas alteraciones cognoscitivas. Los experimentos con modelos animales, como monos y ratas, mostraron que, en los primates, la exposición durante la gestación al Aroclor 1016 y 1248 produjo un déficit en las pruebas de discriminación de color, espacio y forma, así como en la memoria y aprendizaje espacial.^{120,121} Gilbert et al. (1999)¹²² expusieron a un grupo de ratas gestantes al Aroclor 1254 y estudiaron a las crías a los tres y seis meses de edad. Reportaron un decremento de 50% en la potenciación a largo plazo (LTP) en el giro dentado comparado con las controles. Por lo anterior sugieren que esta alteración en la plasticidad sináptica del giro dentado persiste hasta la adultez

y que se debe al tratamiento con Aroclor 1254. Otro estudio de este grupo de investigadores con el mismo protocolo de administración de PCB demostró que en las ratas adultas se modifica la transmisión sináptica excitatoria e inhibitoria en el giro dentado, y confirmó que los cambios en la plasticidad hipocampal son persistentes como resultado de la exposición al Aroclor 1254 *in utero*.¹²³ Bushnell y Rice (1999)¹²⁴ expusieron perinatalmente a ratas al PCB-126 (0.25-1 mg/kg/día). A los tres y cuatro meses de edad se les administró clorodiazepóxido (CDP), un activador del receptor GABA-A, en dosis de 0, 3, 5 y 8mg/kg por vía subcutánea, 20 minutos antes de realizar tareas de atención sostenida y recompensa de alimento. Los resultados mostraron un decremento en la ejecución de estas pruebas en las ratas control (tal como se esperaba); en las ratas tratadas no se observó afectación por el CDP. Los autores sugieren que la exposición al PCB-126 altera la vía de señalización celular mediada por el sistema GABA-érgico. El grupo de Niemi (1998)¹²⁵ realizó un estudio electrofisiológico *in vitro* en que se evaluó la potenciación a largo plazo en rebanadas de hipocampo de rata joven. Los investigadores encontraron que la exposición a dosis bajas (1µg/ml) de Aroclor 1254, bloquea la LTP en neuronas de la región CA1 y que con dosis mayores se reduce la transmisión sináptica. Otros estudios muestran un bloqueo de la LTP en las neuronas colaterales de Schaffer y en las fibras musgosas de la región CA3 del hipocampo al usar PCB-77,¹²⁶ lo que apoya la hipótesis de que los PCB afectan los procesos de aprendizaje y memoria.

Cáncer

Los PCB son carcinogénicos y actúan como promotores generales del cáncer al incrementar los efectos de otras sustancias carcinógenas por la generación de especies reactivas de oxígeno y la inducción de genes relacionados con el cáncer.¹²⁷ La exposición crónica a los PCB provoca aberraciones cromosomales.^{128,129} Los metabolitos de los PCB inducen la generación de radicales que producen daño oxidativo al ADN detectado en tumores cancerígenos de la mama.¹²⁹ Algunos trabajos en cáncer de mama reportan que la exposición a los PCB induce la actividad de la enzima P-450 1A1 y el polimorfismo del gen CYP1A1, lo que provoca alteraciones en la síntesis de proteínas.¹³⁰⁻¹³² Un gran número de estudios realizados en trabajadores expuestos a PCB reporta un incremento de diferentes tipos de cáncer, como los de hígado, vesícula, tracto biliar, gastrointestinal, piel (especialmente melanomas malignos), linfomas Non-Hodgking's, pulmón, páncreas y cerebro.⁴⁴ En estudios hechos en hígado de ratones expuestos al PCB-153, se observaron mutaciones en los genes *CANTV*, *Ha-ras* y *B-raf*, los cuales son promotores de cáncer y producen tumores en el hígado del ratón.¹³³

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Las evidencias de los estudios realizados con los PCB son concluyentes en que la exposición a estos tóxicos ambientales tiene efectos que alteran el funcionamiento de diferentes órganos y sistemas, como el endocrino y el nervioso, tanto en humanos como en otros animales y en que es un factor de riesgo para un amplio número de alteraciones neurodegenerativas. La principal preocupación de las organizaciones de la salud sobre los efectos de estos contaminantes es la etapa perinatal, ya que durante este período los procesos de desarrollo son más susceptibles a estos tóxicos ambientales. A pesar de que no se producen en gran escala, estos contaminantes permanecen en el ambiente por sus propiedades fisicoquímicas, por derrames accidentales, por liberación durante un transporte inapropiado y por incineración de productos que los contenían. Por lo anterior, actualmente la mayoría de la población de las grandes ciudades vive expuesta a concentraciones límite que exceden los niveles tolerables recomendados por la Organización Mundial de la Salud. En México se tienen reportes de accidentes de contaminación por PCB en poblaciones marginadas y hay estudios de especies marinas contaminadas de las costas del país. Sin embargo, no existen reportes que documenten, como en otros países, el efecto de estos contaminantes en la población mexicana y su concentración en los alimentos. El problema se agrava porque existen pocos grupos interesados en estudiar los efectos de estos tóxicos. Nuestro grupo analiza actualmente los efectos de estos contaminantes en el nivel neuroendocrino y en algunos aspectos del aprendizaje y la memoria en ratas. Dada la relevancia de los efectos de los PCB en la salud, es importante que las instituciones de salud fomenten y apoyen la investigación en esta área.

AGRADECIMIENTOS

A Feliciano Camacho por su asistencia técnica y a Raúl Cardoso y José Luis Calderón por la ilustración. Esta revisión fue financiada parcialmente por el proyecto UC-MEXUS/CONACYT (ML-O y MC) y por el Fondo de Apoyo a Proyectos de Investigación INPRF (ML-O).

REFERENCIAS

- Breivik K, Sweetman A, Pacyna JM, Jones KC. «Towards a global historical emission inventory for selected PCB congeners a mass balance approach 1. Global production and consumption». *Science Total Environment* 2002;290:181-198.
- Black KK, Carlisle J, Siegel D, Salinas J. Health concerns and environmental issue with PVC-containing building materials in green buildings integrated waste management board. USA: California Environmental Protection Agency; 2006; p. 11.
- Safe S, Safe L, Mullin M. Polychlorinated biphenyls: environmental occurrence and analysis. En: Polychlorinated biphenyls (PCBs): Mammalian and environmental toxicology. Safe S, Hutzinger O (eds.). Berlin: Springer-Verlag; 1987; 1-13.

- Evans MS, Noguchi GE, Rice CP. The biomagnification of polychlorinated biphenyls, toxaphene and DDT compounds in a lake Michigan offshore food web. *Arch Environ Contam Toxicol* 1991;20:87-93.
- Tilson HA, Kodavanti PR, Mundy WR, Bushnell PJ. Neurotoxicity of environmental chemicals and their mechanism of action. *Toxicol Lett* 1998;102-103:631-635.
- Stewart P, Reihman J, Lonky E, Darvill T, Pagano J. Prenatal PCB exposure and neonatal behavioral assessment scale (NBAS) performance. *Neurotoxicol Teratol* 2000;22:21-29.
- Muir D, Sverko E. Analytical methods for PCBs and organochlorine pesticides in environmental monitoring and surveillance: a critical appraisal. *Anal Bioanal Chem* 2006;386:769-789.
- EPA. Method 8082. Polychlorinated biphenyls (PCBs) by capillary column gas chromatography. USA: Environmental Protection Agency; 1995.
- EPA. Method 1668, Revision A: Chlorinated biphenyl congeners in water, soil, sediment, and tissue by HRGC/HRMS. USA: Environmental Protection Agency. Office of Water; 1999.
- Hess P, de Boer J, Cofino WP et al. Critical review of the analysis of non- and mono-orthochlorobiphenyls. *J Chromatogr* 1995;703:417-465.
- Analytical methods en <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp17-c7.pdf>
- Sherry J. Environmental immunoassays and other bioanalytical methods: overview and update. *Chemosphere* 1997;34:1011-25.
- Behnisch PA, Hosoe K, Sakai S. Combinatorial bio / chemical analysis of dioxin and dioxin-like compounds in waste recycling, feed / food, humans / wildlife and the environment. *Environ Int* 2001;27:495-519.
- Schmidt JV, Bradfield CA. Ah receptor signaling pathways. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1996;12:55-89.
- Safe S, Bandiera S, Sawyer T, Robertson L, Safe L et al. PCBs: Structure-function relationships and mechanism of action. *Environmental Health Perspectives* 1985;60:47-56.
- McKinney JD, Chae K, McConnelit EE, Birnbaum LS. Structure-induction versus structure-toxicity relationships for polychlorinated biphenyls and related aromatic hydrocarbons. *Environmental Health Perspectives* 1985;60:57-68.
- Rowlands JC, Gustafsson JA. Aryl hydrocarbon receptor-mediated signal transduction. *Crit Rev Toxicol* 1997;27:109-34.
- Gauger KJ, Giera S, Sharlin DS, Bansal R, Iannaccone E et al. Polychlorinated biphenyls 105 and 118 form thyroid hormone receptor agonists after cytochrome P4501A1 activation in rat pituitary GH3 cells. *Environ Health Perspect* 2007;115:1623-30.
- Martinez JM, Afshari CA, Bushel PR, Masuda A, Takahashi T et al. «Differential toxicogenomic responses to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in malignant and nonmalignant human airway epithelial cells». *Toxicol Sci* 2002;69:409-23.
- Denison MS, Nagy SR. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by structurally diverse exogenous and endogenous chemicals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003;43:309-34.
- McKinney JD, Waller CL. Polychlorinated biphenyls as hormonally active structural analogues. *Environ Health Perspect* 1994;102:290-7.
- Hagmar L. Polychlorinated biphenyls and thyroid status in humans: a review. *Thyroid* 2003;13:1021-8.
- La Rocca C, Mantovani A. From environment to food: the case of PCB. *Ann Ist Super Sanita* 2006;42:410-6.
- Langer P. Persistent organochlorinated pollutants (PCB, DDE, HCB, dioxins, furans) and the thyroid-review 2008. *Endocr Regul* 2008;42:79-104.
- Golden RJ, Noller KL, Titus-Ernstoff L, Kaufman RH, Mittendorf R et al. Environmental endocrine modulators and human health: an assessment of the biological evidence. *Crit Rev Toxicol* 1998;28:109-227.
- Van den Berg KJ, Zurcher C, Brouwer A. Effects of 3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl on thyroid function and histology in marmoset monkeys. *Toxicol Lett* 1988;41:77-86.
- Brouwer A, Morse DC, Lans MC, Schuur AG, Murk AJ et al. Interactions of persistent environmental organohalogenes with the thyroid hormone system: mechanisms and possible consequences for animal and human health. *Toxicol Ind Health* 1998;14:59-84.

28. Bastomsky CH. Effects of a polychlorinated biphenyl mixture (aroclor 1254) and DDT on biliary thyroxine excretion in rats. *Endocrinology* 1974;95:1150-5.
29. Ness DK, Schantz SL, Moshtaghan J, Hansen LG. Effects of perinatal exposure to specific PCB congeners on thyroid hormone concentrations and thyroid histology in the rat. *Toxicol Lett* 1993;68:311-23.
30. Seo BW, Li MH, Hansen LG, Moore RW, Peterson RE et al. Effects of gestational and lactational exposure to coplanar polychlorinated biphenyl (PCB) congeners or 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on thyroid hormone concentrations in weanling rats. *Toxicol Lett* 1995;78:253-62.
31. Morse DC, Wehler EK, Wesseling W, Koeman JH, Brouwer A. Alterations in rat brain thyroid hormone status following pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254). *Toxicol Appl Pharmacol* 1996;136:269-79.
32. Hallgren S, Sinjari T, Håkansson H, Darnerud PO. Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid hormone and vitamin A levels in rats and mice. *Arch Toxicol* 2001;75:200-8.
33. Wade MG, Parent S, Finnson KW, Foster W, Younglai E et al. Thyroid toxicity due to subchronic exposure to a complex mixture of 16 organochlorines, lead, and cadmium. *Toxicol Sci* 2002;67:207-18.
34. Meerts IA, Hoving S, Van den Berg JH, Weijers BM, Swarts HJ et al. Effects of in utero exposure to 4-hydroxy-2,3,3',4',5-pentachlorobiphenyl (4-OH-CB107) on developmental landmarks, steroid hormone levels, and female estrous cyclicity in rats. *Toxicol Sci* 2004;82:259-67.
35. Roegge CS, Morris JR, Villareal S, Wang VC, Powers BE et al. Purkinje cell and cerebellar effects following developmental exposure to PCBs and/or MeHg. *Neurotoxicol Teratol* 2006;28:74-85.
36. McLanahan ED, Campbell JL Jr, Ferguson DC, Harmon B, Hedge JM et al. Low-dose effects of ammonium perchlorate on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis of adult male rats pretreated with PCB126. *Toxicol Sci* 2007;97:308-17.
37. Fisher JW, Campbell J, Muralidhara S, Bruckner JV, Ferguson D et al. Effect of PCB 126 on hepatic metabolism of thyroxine and perturbations in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in the rat. *Toxicol Sci* 2006;90:87-95.
38. Hood A, Hashmi R, Klaassen CD. Effects of microsomal enzyme inducers on thyroid-follicular cell proliferation, hyperplasia, and hypertrophy. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999;160:163-170.
39. Eriksson P, Fischer C, Fredriksson A. Polybrominated diphenyl ethers, a group of brominated flame retardants, can interact with polychlorinated biphenyls in enhancing developmental neurobehavioral defects. *Toxicological Sciences* 2006;94:302-309.
40. Lamb MR, Taylor S, Liu X, Wolff MS, Borrell L et al. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and postnatal growth: a structural analysis. *Environ Health Perspect* 2006;114:779-85.
41. León-Olea M, Talavera-Cuevas E, Sánchez-Islas E, Mucio-Ramírez S, Miller-Pérez C et al. Effects of polychlorinated biphenyls on nitergic neurons and nitric oxide synthase activity in rat pups brain. Program No. 759.10. San Diego, CA: Society for Neuroscience Abstract; 2004.
42. Coburn CG, Currás-Collazo MC, Kodavanti PR. Polybrominated diphenyl ethers and ortho-substituted polychlorinated biphenyls as neuroendocrine disruptors of vasopressin release: effects during physiological activation in vitro and structure-activity relationships. *Toxicol Sci* 2007;98:178-86.
43. Coburn CG, Gillard ER, Currás-Collazo MC. Dietary exposure to aroclor 1254 alters central and peripheral vasopressin release in response to dehydration in the rat. *Toxicol Sci* 2005;84:149-56.
44. Carpenter OD. Polychlorinated biphenyls (PCBs): Routes of exposure and effects on human health. *Reviews Environmental Health* 2006;21:1-23.
45. Codru N, Schymura MJ, Negoita S. Akwesasne task Force on Environment, Rej R, Carpenter D. Diabetes in relation to serum levels of polychlorinated biphenyls and chlorinated pesticides in adult Native Americans. *Environ Health Perspect* 2007;115:1442-7.
46. Kovacević R, Vojinović-Miloradov M, Teodorović I, Andrić S. Effect of PCBs on androgen production by suspension of adult rat Leydig cells in vitro. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;52:595-7.
47. Andrić SA, Kostić TS, Dragićić SM, Andrić NL, Stojilković SS et al. Acute effects of polychlorinated biphenyl-containing and -free transformer fluids on rat testicular steroidogenesis. *Environ Health Perspect* 2000;108:955-9.
48. Portigal CL, Cowell SP, Fedoruk MN, Butler CM, Rennie PS et al. Polychlorinated biphenyls interfere with androgen-induced transcriptional activation and hormone binding. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;179:185-94.
49. Bush B, Bennett AH, Snow JT. Polychlorobiphenyl congeners, p,p'-DDE, and sperm function in humans. *Arch Environ Contam Toxicol* 1986;15:333-41.
50. Hauser R, Altshul L, Chen Z, Ryan L, Overstreet J et al. Environmental organo chlorines and semen quality: results of a pilot study. *Environ Health Perspect* 2002;110:229-33.
51. Hsu PC, Huang W, Yao WJ, Wu MH, Guo YL et al. Sperm changes in men exposed to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *JAMA* 2003;289:2943-4.
52. Guo YL, Hsu CC, Lambert GH. Effects of environmental chemicals (EC) on sexual maturation. *Pediatr Res* 1996;39:74A.
53. Hardell L, Bavel B, Lindström G, Eriksson M, Carlberg M. In utero exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk. *Int J Androl* 2006;29:228-34.
54. Cooper GS, Klebanoff MA, Promislow J, Brock JW, Longnecker MP. Polychlorinated biphenyls and menstrual cycle characteristics. *Epidemiology* 2005;16:191-200.
55. Toft G, Axmon A, Lindh CH, Giwercman A, Bonde JP. Menstrual cycle characteristics in European and Inuit women exposed to persistent organochlorine pollutants. *Hum Reprod* 2008;23:193-200.
56. Pauwels A, Schepens PJ, D'Hooghe T, Delbeke L, Dhont M et al. The risk of endometriosis and exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls: a case-control study of infertile women. *Hum Reprod* 2001;16:2050-5.
57. Rier SE, Turner WE, Martin DC, Morris R, Lucier GW et al. Serum levels of TCDD and dioxin-like chemicals in Rhesus monkeys chronically exposed to dioxin: correlation of increased serum PCB levels with endometriosis. *Toxicol Sci* 2001;59:147-59.
58. Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, Patterson DG Jr, Kieszak SM et al. Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet* 2000;355:1858-63.
59. Weisskopf MG, Anderson HA, Hanrahan LP. Great Lakes Consortium. Decreased sex ratio following maternal exposure to polychlorinated biphenyls from contaminated Great Lakes sport-caught fish: a retrospective cohort study. *Environ Health* 2003;2:2.
60. Simmons SL, Cummings JA, Clemens LG, Nunez AA. Exposure to PCB 77 affects the maternal behavior of rats. *Physiol Behav* 2005;84:81-6.
61. Cummings JA, Nunez AA, Clemens LG. A cross-fostering analysis of the effects of PCB 77 on the maternal behavior of rats. *Physiol Behav* 2005;85:83-91.
62. Cromwell HC, Johnson A, McKnight L, Horinek M, Asbrock C et al. Effects of polychlorinated biphenyls on maternal odor conditioning in rat pups. *Physiol Behav* 2007;91:658-66.
63. Vos JG, van Driel-Grootenhuys L. PCB-induced suppression of the humoral and cell-mediated immunity in guinea pigs. *Sci Total Environ* 1972;1:289-302.
64. Allen JR, Barsotti DA. The effects of transplacental and mammary movement of PCBs on infant rhesus monkeys. *Toxicology* 1976;6:331-40.
65. Smialowicz RJ, Andrews JE, Riddle MM, Rogers RR, Luebke RW et al. Evaluation of the immunotoxicity of low level PCB exposure in the rat. *Toxicology* 1989;56:197-211.
66. Knobil E. Hormonally active agents in the environment Washington, D.C.: National Academy Press; 1999; p. 430.
67. Lyche J, Larsen H, Skaare JU, Tverdal A, Dahl E et al. Effects of perinatal exposure to low doses of PCB 153 and PCB 126 on lymphocyte pro-

- liferation and hematology in goat kids. *J Toxicol Environ Health* 2004;67:889-904.
68. Lu YC, Wu YC. Clinical findings and immunological abnormalities in Yu-Cheng patients. *Environ Health Perspect* 1985;59:17-29.
69. Weisglas-Kuperus N, Sas TC, Koopman-Esseboom C, van der Zwan CW, De Ridder MA et al. Immunologic effects of background prenatal and postnatal exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls in Dutch infants. *Pediatr Res* 1995;38:404-410.
70. Weisglas-Kuperus N, Patandin S, Berbers GA, Sas TC, Mulder PG et al. Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children. *Environ Health Perspect* 2000;108:1203-1207.
71. Agrawal AK, Tilson HA, Bondy SC. 3,4,3',4'-Tetrachlorobiphenyl given to mice prenatally produces long-term decreases in striatal dopamine and receptor binding sites in the caudate nucleus. *Toxicol Lett* 1981;7:417-24.
72. Safe S. Toxicology, structure-function relationship, and human and environmental health impacts of polychlorinated biphenyls: progress and problems. *Environ Health Perspect* 1993;100:259-68.
73. Seegal RF, Brosch KO, Okoniewski RJ. Effects of in utero and lactational exposure of the laboratory rat to 2,4,2',4'- and 3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl on dopamine function. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;146:95-103.
74. Jacobson JL, Fein GG, Jacobson SW, Schwartz PM, Dowler JK. The transfer of polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated biphenyls (PBBs) across the human placenta and into maternal milk. *Am J Public Health* 1984;74:378-9.
75. Goldey ES, Kehn LS, Lau C, Rehnberg GL, Crofton KM. Developmental exposure to polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254) reduces circulating thyroid hormone concentrations and causes hearing deficits in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995;135:77-88.
76. Brouwer A, Longnecker MP, Birnbaum LS, Cogliano J, Kostyniak P et al. Characterization of potential endocrine-related health effects at low-dose levels of exposure to PCBs. *Environ Health Perspect* 1999;107:639-49.
77. Darnerud PO, Morse D, Klasson-Wehler E, Brouwer A. Binding of a 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl (CB-77) metabolite to fetal transthyretin and effects on fetal thyroid hormone levels in mice. *Toxicology* 1996;106:105-14.
78. Rhind SM. Endocrine disrupting compounds and farm animals: their properties, actions and routes of exposure. *Domest Anim Endocrinol* 2002;23:179-87.
79. Murai K, Okamura K, Tsuji H, Kajiura E, Watanabe H et al. Thyroid function in «yusho» patients exposed to polychlorinated biphenyls (PCB). *Environ Res* 1987;44:179-87.
80. Herr DW, Goldey ES, Crofton KM. Developmental exposure to Aroclor 1254 produces low-frequency alterations in adult rat brainstem auditory evoked responses. *Fundam Appl Toxicol* 1996;33:120-8.
81. Uziel A. Periods of sensitivity to thyroid hormone during the development of the organ of Corti. *Acta Otolaryngol* 1986;429(supl.):23-7.
82. Crofton KM, Ding D, Padich R, Taylor M, Henderson D. Hearing loss following exposure during development to polychlorinated biphenyls: la cochlear site of action. *Hear Res* 2000;144:196-204.
83. Kenet T, Froemke RC, Schreiner CE, Pessah IN, Merzenich MM. Perinatal exposure to a noncoplanar polychlorinated biphenyl alters tonotopy, receptive fields, and plasticity in rat primary auditory cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:7646-51.
84. Fritsche E, Cline JE, Nguyen NH, Scanlan TS, Abel J. Polychlorinated biphenyls disturb differentiation of normal human neural progenitor cells: clue for involvement of thyroid hormone receptors. *Environ Health Perspect* 2005;113:871-6.
85. Seegal RF. Epidemiological and laboratory evidence of PCB- induced neurotoxicity. *Crit Rev Toxicol* 1996;26:709-737.
86. Tilson HA, Kodavanti PR. Neurochemical effects of polychlorinated biphenyls: an overview and identification of research needs. *Neurotoxicology* 1997;18:727-743.
87. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL et al. The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology* 1998;50:1346-50.
88. Fischer LJ, Seegal RF, Ganey PE, Pessah IN, Kodavanti PR. Symposium overview: toxicity of non coplanar PCBs. *Toxicol Sci* 1998;41:49-61.
89. Angus WG, Contreras ML. The effects of Aroclor 1254 on undifferentiated and NGF-stimulated differentiating PC12 cells. *Neurotoxicology* 1994;15:809-18.
90. Corrigan FM, French M, Murray L. Organochlorine compounds in human brain. *Hum Exp Toxicol* 1996;15:262-4.
91. Corrigan FM, Murray L, Wyatt CL, Shore RF. Diorthosubstituted polychlorinated biphenyls in caudate nucleus in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 1998;150:339-42.
92. Seegal RF, Bush B, Brosch KO. Decreases in dopamine concentrations in adult, non-human primate brain persist following removal from polychlorinated biphenyls. *Toxicology* 1994;86:71-87.
93. Mariussen E, Fonnum F. The effect of polychlorinated biphenyls on the high affinity uptake of the neurotransmitters, dopamine, serotonin, glutamate and GABA, into rat brain synaptosomes. *Toxicology* 2001;159:11-21.
94. Mariussen E, Andersson PL, Tysklind M, Fonnum F. Effect of polychlorinated biphenyls on the uptake of dopamine into rat brain synaptic vesicles: a structure-activity study. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001;175:176-183.
95. Bemis JC, Seegal RE. PCB-induced inhibition of the vesicular monoamine transporter predicts reduction in the synaptosomal dopamine content. *Toxicol Sci* 2004;80:295-299.
96. Richardson JR, Miller GW. Acute exposure to aroclor 1016 or 1260 differentially affects dopamine transporter and vesicular monoamine transporter 2 levels. *Toxicol Lett* 2004;148:29-40.
97. Malkiewicz K, Mohammed R, Folkesson R, Winblad B, Szutowski M et al. Polychlorinated biphenyls alter expression of alpha-synuclein, synaptophysin and parkin in the rat brain. *Toxicol Lett* 2006;161:152-8.
98. Burke RE. Cl-Synuclein and parkin: coming together of pieces in puzzle of Parkinson's disease. *Lancet* 2001;358:1567-1568.
99. Di Rosa G, Puzzo D, Sant'Angelo A, Trinchese E, Arancio, O. Cl-Synuclein: between synaptic function and dysfunction. *Histol Histopathol* 2003;18:1257-1266.
100. Giasson BI, Lee VM. Parkin and the molecular pathways of Parkinson's disease. *Neuron* 2001;31:885-888.
101. Dev KK, van der Putten H, Sommer B, Rovelli G. Part 1: Parkin-associated proteins and Parkinson's disease. *Neuropharmacology* 2003;45:1-13.
102. Tumer PR, O'Connor K, Tate WP, Abraham WC. Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. *Prog Neurobiol* 2003;70:1-32.
103. Recchia A, Debetto P, Negro A, Guidolin D, Skaper SD et al. a-Synuclein and Parkinson's disease. *FASEB J* 2004;18:617-626.
104. Canzoniero LM, Adornetto A, Secondo A, Magi S, Dell'aversano C et al. Involvement of the nitric oxide / protein kinase G pathway in polychlorinated biphenyl-induced cell death in SH-SY 5Y neuroblastoma cells. *J Neurosci Res* 2006;84:692-7.
105. Yuansheng T, Renji S, David L, David O. Carpenter. *Ortho*-substituted but not coplanar PCBs rapidly kill cerebellar granule cells. *Toxicological Sciences* 2004;79:147-156.
106. Lee DW, Opanashuk LA. Polychlorinated biphenyl mixture aroclor 1254-induced oxidative stress plays a role in dopaminergic cell injury. *Neurotoxicology* 2004;25:925-939.
107. Fitzgerald EF [My paper], Belanger EE, Gomez MI, Cayo M, McCaffrey RJ et al. Polychlorinated Biphenyl Exposure and Neuropsychological Status among Older Residents of Upper Hudson River Communities. *Environmental Health Perspectives* 2008;116:209-215.
108. Kao-Chang L, Nai-Wen G, Pei-Chien T, Chiu-Yueh Y, Yue Let al. Neurocognitive changes among elderly exposed to PCBs / PCDFs in Taiwan. *Environmental Health Perspectives* 2008;116:184-189.
109. Fellows LK, Farah MJ. Ventromedial frontal cortex mediates affective shifting in humans: evidence from a reversal learning paradigm. *Brain* 2003;126:1830-1837.
110. Seegal RF, Okoniewski RJ, Brosch KO, Bemis JC. Polychlorinated biphenyls alter extraneuronal but not tissue dopamine concentrations in

- adult rat striatum: an in vivo microdialysis study. *Environ Health Perspect* 2002;110:1113-7.
111. Lyng GD, Snyder-Keller A, Seegal RF. Polychlorinated biphenyl-induced neurotoxicity in organotypic cocultures of developing rat ventral mesencephalon and striatum. *Toxicol Sci* 2007;97:128-39.
 112. Daniels JL, Longnecker MP, Klebanoff MA, Gray KA, Brock JW et al. Prenatal exposure to low-level polychlorinated biphenyls in relation to mental and motor development at 8 months. *Am J Epidemiol* 2003;157:485-92.
 113. Bayley N. Manual for the Bayley scales of infants development. Segunda edición. New York: Psychological Corporation; 1993.
 114. Nakajima S, Saijo Y, Kato S, Sasaki S, Uno A et al. Effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on mental and motor development in Japanese children at 6 months of age. *Environmental Health Perspectives* 2006;114:773-778.
 115. Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HE. Effects of exposure to PCBs and related compounds on growth and activity in children. *Neurotoxicol Teratol* 1990;12:319-26.
 116. Patandin S, Lanting CI, Mulder PG, Boersma ER, Sauer PJ et al. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *J Pediatr* 1999;134:33-41.
 117. Jacobson JL, Jacobson SW. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and attention at school age. *J Pediatr* 2003;143:780-8.
 118. Gray KA, Klebanoff MA, Brock JW, Zhou H, Darden R et al. In utero exposure to background levels of polychlorinated biphenyls and cognitive functioning among school-age children. *J Epidemiol* 2005;162:17-26.
 119. Orito K, Gotanda N, Murakami M, Ikeda T, Egashira N et al. Prenatal exposure to 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB126) promotes anxiogenic behavior in rats. *Tohoku J Exp Med* 2007;212:151-7.
 120. Levin ED, Schantz SL, Bowman RE. Delayed spatial alternation deficits resulting from perinatal PCB exposure in monkeys. *Arch Toxicol* 1988;62:267-73.
 121. Schantz SL, Levin ED, Bowman RE, Heironimus MP, Laughlin NK. Effects of perinatal PCB exposure on discrimination-reversal learning in monkeys. *Neurotoxicol Teratol* 1989;11:243-50.
 122. Gilbert ME, Crofton KM. Developmental exposure to a commercial PCB mixture (Aroclor 1254) produces a persistent impairment in long-term potentiation in the rat dentate gyrus in vivo. *Brain Res* 1999;850:87-95.
 123. Gilbert ME. Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls alters excitatory synaptic transmission and short-term plasticity in the hippocampus of the adult rat. *Neurotoxicology* 2003;24:851-60.
 124. Bushnell PJ, Rice DC. Behavioral assessments of learning and attention in rats exposed perinatally to 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB 126). *Neurotoxicol Teratol* 1999;21:381-92.
 125. Niemi WD, Audi J, Bush B, Carpenter DO. PCBs reduce long-term potentiation in the CA1 region of rat hippocampus. *Exp Neurol* 1998;151:26-34.
 126. Ozcan M, Yilmaz B, King WM, Carpenter DO. Hippocampal long-term potentiation (LTP) is reduced by a coplanar PCB congener. *Neurotoxicology* 2004;25:981-8.
 127. Tharappel JC, Lee EY, Robertson LW, Spear BT, Glauert HP. Regulation of cell proliferation, apoptosis, and transcription factor activities during the promotion of liver carcinogenesis by polychlorinated biphenyls. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;179:172-84.
 128. Silberhorn EM, Glauert HP, Robertson LW. Carcinogenicity of polyhalogenated biphenyls: PCBs and PBBs. *Crit Rev Toxicol* 1990;20:439-496.
 129. Espandiari P, Glauert HP, Lehmler HJ, Lee EY, Srinivasan C et al. Polychlorinated biphenyls as initiators in liver carcinogenesis: resistant hepatocyte model. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003;186:55-62.
 130. Oakley GG, Devanaboyina U, Robertson LW, Gupta RC. Oxidative DNA damage induced by activation of polychlorinated biphenyls (PCBs): implications for PCB-induced oxidative stress in breast cancer. *Chem Res Toxicol* 1996;9:1285-1292.
 131. Laden F, Ishibe N, Hankinson SE, Wolff MS, Gertig DM et al. Polychlorinated biphenyls, cytochrome P450 1A1, and breast cancer risk in the Nurses' Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1560-5.
 132. Zhang Y, Wise JP, Holford TR, Xie H, Boyle P et al. Serum polychlorinated biphenyls, cytochrome P-450 1A1 polymorphisms, and risk of breast cancer in Connecticut women. *Am J Epidemiol* 2004;160:1177-83.
 133. Strathmann J, Schwarz M, Tharappel JC, Glauert HP, Spear BT et al. PCB 153, a non-dioxin-like tumor promoter, selects for beta-catenin (Catnb)-mutated mouse liver tumors. *Toxicol Sci* 2006;93:34-40.