

INMUNOTOXICIDAD EN CETÁCEOS. PARTE II: CONTAMINANTES ORGÁNICOS PERSISTENTES

Cámara, S.(1); Esperón, F.(1); Carballo, M. (1); de la Torre, A. (1); Aguayo, S. (2); Muñoz, MJ (1), Sáchez-Vizcaino, JM (2).

(1) Dpto. Sanidad Ambiental, CISA-INIA Ctra. Valdeomos El Casar s/n, 28130 Valdeolmos, Madrid

(2) Dpto. Sanidad Animal. Facultad de Veterinaria, UCM, Ctra. Coruña s/n, 28040, Madrid

Compuestos orgánicos persistentes en el medio marino

En este capítulo revisamos muchos de los compuestos orgánicos de origen antropogénico de mayor repercusión en mamíferos marinos: los PCBs, insecticidas organoclorados, TCDDs, DDTs y los compuestos organoestánicos. Todos ellos son conocidos como Compuestos Orgánicos Persistentes o POPs (Persistent Organic Pollutants, Ritter y cols., 1995) por su impacto sobre la salud humana y ambiental.

Todos ellos tienen carácter lipofílico y son tóxicos, persistentes y bioacumulables (TPB). Debido a su peligrosidad se encuentran dentro de la lista de Sustancias Prioritarias (SP) (Decision 2455/2001/EC), siendo los cetáceos animales muy vulnerables a ellos. Las razones hay que buscarlas en que estos animales disponen de una gran masa de grasa corporal (blubber) que puede almacenar fácilmente estos compuestos y en que su capacidad de metabolización para muchos de estos xenobióticos es muy escasa. Además ciertos cetáceos, ocupan niveles altos en la cadena trófica por lo que estos compuestos pueden suponer una seria amenaza.

Estas sustancias se encuentran muy frecuentemente en nuestra sociedad, ya que son utilizadas por la Industria química en la producción de un amplio espectro de productos que van desde productos polivinílicos a solventes, pesticidas y especialmente en la elaboración de productos químicos y farmacéuticos (Tabla 1) (UNEP, 2003).

El carácter volátil de estas sustancias les permite alcanzar la atmósfera donde se pueden adsorber a partículas en suspensión que posteriormente pueden alcanzar diferentes ambientes, entre ellos el medio marino (Ritter y cols., 1995). Las aguas costeras se encuentran particularmente afectadas por esas deposiciones atmosféricas y también por la lluvia. Particularmente importantes son los inputs (Tabla 1) por vía de los vertidos industriales y también por los procedentes de las plantas de tratamiento (UNEP, 2003).

Se ha observado que las concentraciones de estos contaminantes en las aguas marinas presentan unos fuertes gradientes decrecientes desde las aguas costeras hasta el océano abierto, incluso también en los sedimentos (UNEP, 2003) donde se depositan (Tabla 2). Presentan una

elevada afinidad por la materia orgánica en suspensión y los sedimentos, que de este modo se constituyen como fuentes y reservorios de estos compuestos.

La distribución de estos compuestos va a depender de diferentes factores ambientales como p.e. la temperatura que puede afectar a la deposición atmosférica. Se sabe que la aplicación de pesticidas en países tropicales durante las estaciones cálidas y húmedas, puede facilitar la rápida disipación de los POPs a través del aire y del agua, ya que el tiempo de residencia de la sustancia en el medio acuático a altas temperaturas es menor y por tanto, con mayor rapidez y facilidad van a pasar a la atmósfera (Ritter y cols., 1995). Sin embargo, otras áreas distantes de la de aplicación, reciben estos compuestos por transporte a través de la atmósfera y posterior deposición.

Tabla 1. Inputs en el medio marino (UNEP, 2003)

| | Procedencia | Clordano (Kg/año) | DDT (t/año) | PCBs (t/año) | TBT |
|------------------------|--------------|---------------------|---------------------|---------------------|------|
| Aportes antropogénicos | Incineración | | X | | 3910 |
| | Pinturas | | X | 2000 | |
| | Plásticos | | | | |
| | Papeleras | | | | |
| | Pesticidas | 9,5 10 ⁶ | 1,5 10 ⁶ | X | X |
| | Herbicidas | | | | |
| | Total | | | 1,2 10 ⁶ | 5000 |

Tabla 2. Concentraciones descritas en medio marino (UNEP, 2003)

| | Océano | Aguas costeras | Sedimento |
|----------|--------------|-------------------------------|-------------------------|
| Clordano | | | |
| DDT | 0,1-2,8 pg/L | 0,001-440 ng/L | nd-1880 ng/g ps |
| Dieldrín | | 0,04-0,14 ng/L | |
| Lindano | 0,06-4 ng/L | 0,26-9,4 ng/L | |
| PCBs | 1,7-6,6 pg/L | 3,5-26,6 pg/L | 0,12-1300 ng/ ps |
| TBT | 0,2-0,3 ng/L | 5 ng/L | 2-872 ng/g ps |
| TCDD | | 0,05-3,9pg-TEQ/m ³ | 0,012-10100 pg TEQ/g ps |

La persistencia en el medio es otra característica relevante (vida media superior a seis meses). Suelen presentar una fuerte resistencia a ser degradadas por cualquiera de los procesos ambientales, ya sea biotransformación, oxidación, hidrólisis o fotólisis (Ritter y cols., 1995). Aunque la persistencia de cada compuesto dependerá de su estructura química y de las propiedades de la sustancia, así como de su distribución en los diferentes compartimentos ambientales.

Presentan una baja solubilidad en agua, debida a la presencia de sustituyentes halogenados que confieren a estas sustancias una elevada lipofili- cidad. Este hecho les permite atravesar fácilmente las membranas bioló- gicas de los organismos vivos expuestos y acumularse en sus tejidos grasos, presentando valores de BCF (BioConcentration Factor o Factor de Bioconcentración) bastante elevados (HSDB, 2003) (Tabla 3).

Si combinamos su persistencia y resistencia a la biodegradación con su elevada lipofilia obtenemos un gran potencial de biomagnificación a lo largo de la cadena trófica (UNEP, 2003), pudiéndose alcanzar en los

niveles superiores de la misma, donde los ciertos mamíferos marinos representan el escalón más elevado (Tabla 4), concentraciones muy elevadas para algunos de estos POPs.

Experimentalmente, los POPs se han relacionado con numerosos efectos, observados en un amplio rango de especies acuáticas de niveles trófi- cos diferentes. Pero mientras que los efectos agudos que ejercen se encuentran bien documentados, existe un vacío en lo referente a efectos crónicos relacionados con largos periodos de exposición. Aunque existen algunas evidencias de efectos subletales como ciertos efectos dérmicos, o alteraciones del sistema reproductivo y efectos carcinogéni- cos, la exposición a POPs ha sido relacionada con descensos en las poblaciones de mamíferos marinos, probablemente debidos a alteraciones reproductivas (Ritter y cols., 1995).

Inmunotoxicidad de los POPs

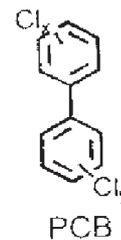
Entre los efectos crónicos de muchas de estas sustancias se encuentra la alteración del sistema inmune (Burns y cols, 1996), incluso a dosis y concentraciones menores

que las que provocan otras alteracio- nes toxicológicas, hecho que podría constituir un sensible indicador del efecto de tóxicos cuyo órgano diana primario es el sistema inmunológico (Koller, 2001).

En este capítulo, al igual que en el anterior, trataremos sobre los efectos que pueden producir cada uno de los compuestos en el sistema inmune primero a nivel sistémico y después en particular sobre determinados grupos celulares o funciones inmunes. Finalmente, revisaremos la informa- ción existente en cetáceos para cada uno de estos grupos de compuestos.

Bifenilos policlorados (PCBs)

1) Características generales de los PCBs



Los bifenilos poli- clorados (PCBs) se encuentran amplia- mente distribuidos en el medio ambiente, dada su masiva utili- zación industrial durante los últimos

años debido a sus características fisi- cas y químicas (capacidad de aisla- miento) (Shin y cols 2000). Se emiten al medioambiente durante su pro- ducción, durante el uso de productos que contienen PCBs, en caso de fue- gos y explosiones y durante la incine- ración de basuras municipales e industriales que los contengan. Existen 209 congéneres de PCBs, divididos en tres clases: coplanar, mono-orto coplanar y no coplanar, según la posición de los átomos de cloro en la molécula (Duffy *et al.* 2003). Estos congéneres presentan distintas características fisico-quími- cas y diferentes actividades biológi- cas, lo que hace que puedan originar unas distribuciones ambientales y unas respuestas tóxicas muy comple- jas (Safe 1994). Las mezclas de con- géneres de PCBs (Arocloros) son las que se usan con mayor profusión en la industria y las que representan un mayor peligro para el medioambiente

Tabla 3. Valores de Factores de Bioconcentración (BCF) en peces, plantas e invertebrados (UNEP, 2003)

| | Clordano | DDT | Dieldrín | Lindano | PCBs | TBT | TCDD |
|---------------|----------|------------|------------|-----------|-------|------------|-------------|
| Peces | 16000 | >1000 | 4860-14500 | 1200-2000 | >1000 | 2600 | 26707 |
| Plantas | 5560 | 5000-60000 | | 240 | | 8600-30000 | 3980-8910 |
| Invertebrados | 8260 | 100000 | | 150 | | 1000-11400 | 19950-25120 |

Tabla 4. Biomagnificación en la cadena trófica acuática (UNED, 2003)

| | Clordano | DDT | PCBs | Dieldrín | Lindano | TBT | TCDD |
|-------------------|-------------------|------------------|-----------------------|----------------|--------------------|------------------|--------------|
| Invertebrados | | 0-350 µg/Kg pf | 0,0.1-144 µg/Kg pf | 0-160 µg/Kg pf | 0,0.1-144 µg/Kg pf | 16-2800 µg/Kg pf | |
| Peces | 0,5-510 µg/Kg pf | 10-1200 µg/Kg pf | 1-47530 µg/Kg pf | | 0,1-3100 µg/Kg pf | md-160 µg/Kg pf | |
| Mamíferos marinos | 14-1700 µg/ Kg pf | 980-635000 pf | 800-1345000 µg/ Kg pf | | 5,4-2200 µg/ Kg pf | | 0,1-2,6 ng/g |

(Stack y cols 1999), debido a los fenómenos de sinergia con efecto de potenciación o de antagonismo que pueden presentar (Safe, 1994, Harper y cols 1995b; Hansen 1998). Sin embargo, dada la complejidad que supondría tratar cada uno de los isómeros y mezclas comerciales, en este artículo de revisión los hemos tratado en su conjunto.

Su utilización está regulada por la normativa EC 2455/92 y algunos países como EEUU tienen prohibido su producción y uso desde hace años. La regulación de los PCB aparece en la Lista 2 de la 76/46/EEC, y en las listas de la OSPAR y HELCOM.

Debido a su relativa alta volatilidad, los PCBs tienen capacidad de evaporarse y persistir en la fase de vapor en la que pueden adsorberse con diferente afinidad a partículas, y con ello tener una gran movilidad ambiental. Así, presentan una gran facilidad para transportarse en la troposfera y redistribuirse de forma constante (Iwata y cols 1994). Estos compuestos pueden depositarse finalmente en mar abierto y debido a su persistencia, toxicidad y capacidad de bioacumulación, pueden constituir un riesgo toxicológico elevado en los organismos marinos (Minh y cols, 2000). Además, una vez en el medio acuático, los PCBs tienen tendencia a depositarse en los sedimentos y unirse a la materia orgánica. Este compartimento constituye el depósito fundamental de los PCBs en el medio ambiente (EU, 2000).

Son compuestos lipofílicos y se acumulan fuertemente en los organismos (Safe 1994). El grado de bioconcentración depende del periodo y nivel de exposición, estructura química del compuesto, incluyendo la posición y el patrón de sustitución. Aquellos congéneres que tienen más alto contenido en cloro, y de mayor coeficiente de lipofilia, son más fácilmente bioacumulados (EU, 2000). De esta forma, los predadores situados en lo más alto de la cadena trófica marina, es decir, los mamíferos marinos y en particular los cetáceos

odontocetos se pueden considerar como los animales más vulnerables a los efectos tóxicos crónicos por este tipo de organoclorados persistentes (Colborn y Smolen 1996).

2) Metabolismo y mecanismo de acción de los PCBs

Su reducida tasa de metabolismo y de excreción, unida a la elevada lipofilia que presentan, permiten que se bioacumulen en aquellos tejidos animales con elevado contenido en lípidos, como el tejido adiposo en el hombre o el blubber en los cetáceos (Cardellicchio, 1995).

Debido a la existencia de las diferentes vías de metabolización (Thomas y Hinsdill, 1978) que presentan estos compuestos, una vez en el interior de los organismos, pueden ejercer una amplia gama de efectos que incluyen la inmunotoxicidad y la carcinogénesis, aunque también son importantes las alteraciones endocrinas, nerviosas y reproductivas que pueden producir (Shin y cols 2000). Además, debido a su capacidad para atravesar la placenta y transferirse a través de la leche materna, los organismos en fase de desarrollo son más vulnerables (Arena y cols, 2003).

Los efectos tóxicos producidos también dependen de los congéneres de que se trate (Safe, 1994). Los congéneres de tipo coplanar presentan mayor afinidad por el receptor de hidrocarburos arílicos (AhR) y son relevantes desde el punto de vista de la inmunotoxicidad (Silkworth y Grabstein, 1982). Presentan una toxicidad similar a la TCDD (uno de los compuestos más tóxicos que se conoce) y por eso dichos compuestos son motivo de actualidad en los estudios sobre PCBs. Los mono-orto-coplanares y no-coplanares no se unen al receptor Ah y presentan un tipo de toxicidad distinta a la de las TCDD (Kodavanti y Tilson 1997). En un principio se pensaba que eran sólo los congéneres que tenían afinidad por el receptor Ah los responsables de la inmunotoxicidad,

pero hoy se sabe que otros tipos de congéneres también pueden afectar al sistema inmune, si bien lo hacen con mecanismos de acción diferentes y afectando a distintos componentes y funciones del sistema inmune (Silkworth y Grabstein, 1982, Stack y cols 1999; Shin y cols 2000).

3) Inmunotoxicidad de los PCBs

Numerosos estudios realizados en distintas especies sugieren que el sistema inmune constituye uno de los indicadores más sensibles de los efectos adversos inducidos por los PCBs sobre la salud (Wierda et al., 1981; Davis and Safe, 1989; Tryphonas et al., 1989; Kerkvliet et al., 1990a; Luster et al., 1991; Tryphonas et al., 1991; Luster et al., 1993; Tryphonas, 1994; Harper et al 1993, 1995; Stack y cols 1999). En general se ha observado que los efectos inmunotóxicos de los PCBs pueden ser sutiles y no fácilmente detectados (Vos and De Rooij, 1972), sobre todo en exposiciones crónicas (Beckmen et al., 2003).

Se ha demostrado que la exposición a determinados niveles de PCBs que normalmente no producen ningún tipo de efecto en adultos (o que no se pueden detectar), en animales prenatales y neonatales puede originar inmunotoxicidad (Beckmen et al., 2003; Duffy y cols, 2002), favoreciendo además la aparición de otras alteraciones más allá del periodo de exposición (Beckmen et al., 2003).

A nivel sistémico se han podido hallar diferentes evidencias de alteraciones inmunológicas relacionadas con la exposición a PCBs, siendo la más estudiada la atrofia del timo (Fox y Grasman, 1999; Smialowicz y cols, 1989; Safe 1994, Wu y cols, 1999; Andersson *et al.*, 1991). Esta atrofia es el resultado de una alteración de la celularidad linfóide (Fox y Grasman, 1999), consistente en una pérdida de linfocitos corticales y una alteración de la maduración de las células T (Lai y cols, 1994F; Street y Sharma, 1975).

Otros efectos inmunotóxicos de los PCBs a nivel sistémico incluyen atrofia esplénica, de nódulos linfáticos; alteración de la celularidad de la médula ósea; descenso del peso corporal; inhibición de la proliferación de linfocitos y esplenocitos; reducción de los centros germinales del bazo; reducción del número de eritrocitos, de leucocitos totales, neutrófilos, linfocitos y monocitos (Street and Sharma, 1975; Koller, 2001; Smialowicz *et al.* 1989; Tryphonas y cols, 1998; Wu y cols, 1999) (Loose et al., 1978; Thomas and Hinsdill, 1978; Kimbrough, 1987; Tryphonas et al., 1989; Kerkvliet et al., 1990a; Tryphonas et al., 1991; Tryphonas, 1994).

Las evidencias indirectas que han sido descritas como consecuencia de la inmunosupresión inducida por la exposición a niveles medios y subclínicos de PCBs, están relacionadas con un aumento de mortalidad y una reducción de la resistencia de los hospedadores frente a una variedad de agentes infecciosos (De Guise *et al.* 2003): bacterias, virus y protozoos; y comprometer la supervivencia de mecanismos inmunes frente a los tumores (Imanishi *et al.* 1984; Thomas and Hinsdill, 1978; Street and Sharma, 1975; Friend and Trainer, 1970; Koller and Thigpen, 1973; Hansen et al., 1971; Loose et al., 1978; Kimbrough, 1987; Tryphonas et al., 1989; Kerkvliet et al., 1990a; Tryphonas et al., 1991; Tryphonas, 1994).

De la misma manera, la exposición a PCBs se ha relacionado con la observación de ciertas alteraciones en la inmunidad humoral y celular (Duffy *et al.* 2003, Beckmen et al, 2003, Ganey y cols, 1993), descritas en una gran variedad de especies (Beckmen et al., 2003; Thomas and Hinsdill, 1978, Duffy y cols, 2002), y, que han sido confirmados con estudios realizados tanto *in vivo* como *in vitro* (DeKrey y cols, 1994, Harper y cols, 1995; Ross y cols, 1995).

En cuanto a la inmunidad humoral, las células B parecen ser una

diana importante de los PCBs, y en particular se ve afectada su diferenciación (Davis and Safe, 1988). También se ha visto que las células productoras de anticuerpos en los nódulos linfoides pueden sufrir una reducción muy significativa en animales expuestos a PCBs en la dieta (Vos and De Roij, 1972; Street y Sharma, 1975). Este efecto puede explicar la disminución de anticuerpos en suero observada en los animales expuestos a PCBs de forma crónica (Vos y De Roij, 1972; Trhyphonas y cols, 1991; Vos, 1972; Loose *et al.*, 1977) e incluso a niveles tan bajos que no produzcan efectos tóxicos en otros tejidos, ni siquiera en cultivos celulares (Koller y Thigpen, 1973).

También los PCBs pueden afectar al sistema complemento, que es un mecanismo inespecífico de defensa frente a agentes infecciosos (White y cols, 1986).

En cuanto a la inmunidad de tipo celular, se han observado efectos tanto en las respuestas inmunes primarias como en las secundarias (Loose y cols, 1977; Tryphonas y cols, 1991). Los neutrófilos, que actúan de forma inespecífica, son uno de los grupos celulares afectados. Los PCBs pueden alterar su número en sangre periférica (Wu y cols, 1999) y modular sus funciones (Ganey *et al.* 1993).

Las células de citotoxicidad natural o *natural killer* (NK), también inespecíficas, pueden verse afectadas por los PCBs, presentando una reducción de su actividad citotóxica (Smialowicz *et al.* 1989; Talcott et al., 1985; Exon y cols, 1985). Las células NK tienen un papel importante en la eliminación de células infectadas por virus y células tumorales. La alteración de la actividad de las NK podría ser la vía por la que los PCBs son capaces de producir un efecto promotor de los tumores (Exon y cols, 1985).

Los monocitos y macrófagos, que actúan como primera línea de defensa frente a infecciones, también pueden dañarse por los PCBs. Estos

compuestos pueden alterar la función fagocítica de estas células (Ville y cols, 1995) y existen al menos 15 PCBs que pueden producir la muerte de estas células (Shin et al 2000).

Los efectos de los PCBs en los linfocitos T incluyen la disminución de su número y del índice T-colaboradores/T-supresores, en primates no humanos (Tryphonas *et al.*, 1989), supresión de la proliferación inducida por mitógenos (De Swart et al 1995; Lahvis et al, 1995), reducción de la citotoxicidad (Clark et al, 1983; Nagarkatti et al, 1984; Kerkvliet *et al.*, 1990^K) y supresión de la hipersensibilidad retardada (Vos y cols, 1972b; Ross et al 1995, Fan et al, 1996).

Finalmente, también se ha demostrado que algunas citocinas, como la IL-2 pueden presentar una supresión de su actividad debido a la exposición crónica a PCBs (Exon y cols, 1985; Talcott y cols, 1985; Smialowicz y cols, 1989).

4) PCBs en cetáceos

Se han descrito concentraciones elevadas de PCBs, incluyendo los congéneres coplanares altamente tóxicos, en tejidos de mamíferos marinos y aves marinas (Muir y cols, 1988, 1990; Schantz y cols, 1993; Becker y cols, 1997; Yamashita y cols, 1993). Esos niveles hallados han sido sospechosos de estar asociados a distintas mortalidades en masa de mamíferos marinos que han ocurrido en la última década (Aguilar y Borrel, 1994; Martineau y cols, 1986; Kannan y cols, 1993). Por ejemplo, en el mar Mediterráneo tuvo lugar una epizootia por morbilivirus en delfín listado (*Stenella coeruleoalba*) y algunos autores consideraron que las altas concentraciones de PCBs en sus tejidos pudieron jugar un papel importante en la depresión de su sistema inmune, haciéndolos más vulnerables a esta infección (Kannan y cols, 1993; Aguilar y Borrel, 1994). También se han asociado los niveles de PCBs con efectos neurotóxicos,

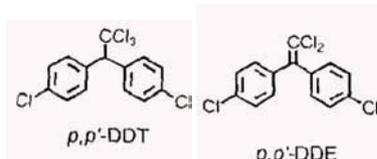
sugiriendo que podrían haber favorecido cierta desorientación y en consecuencia el varamiento de poblaciones de delfines (Cardellicchio, 1995). En otro caso, esta vez en una población de belugas (*Delphinapterus leucas*) del estuario de St. Lawrence, en Canadá, se relacionó una gran variedad de patologías con la alta exposición a contaminantes, incluyendo los PCBs (Martineau y cols, 1994).

Además se han realizado estudios *in vitro* con células del sistema inmune de cetáceos. En uno de ellos utilizaron linfocitos T de delfín mular (*Tursiops truncatus*) y observaron una reducción de la proliferación de estas células asociado a los niveles de PCBs hallados en sangre (Lahvis y cols, 1995). En otro estudio emplearon células inmunes de beluga, exponiendo los linfocitos a distintos congéneres de PCBs y a distintas concentraciones, y se observó una reducción de la proliferación de los linfocitos expuestos al PCB 138, mientras que, con otros congéneres no apreciaron efecto alguno (De Guise y cols, 1998a). Sin embargo, entre los compuestos que no presentaban toxicidad individual se producían efectos sinérgicos, ya que se detectó una reducción significativa de la proliferación linfocitaria cuando se combinaban algunos de ellos. Estos datos sugieren un efecto sinérgico de algunos compuestos organoclorados sobre los linfocitos de beluga, a concentraciones que están dentro del rango de aquellas medidas en el blubber de belugas silvestres (Muir y cols, 1990; De Guise y cols, 1998a).

Pesticidas clorados

1) p,p'- DDT (1,1,1- tricloro-2,2-bis(4-clorofenil) etano)

1.1) Características generales del DDT



Comúnmente se ha venido utilizando el término DDT para referirse a la mezcla del DDT con sus metabolitos (que todavía son tóxicos), el DDE y el DDD.

A partir de los años 40, el DDT (dicloro-difenil-tricloroetano) se empezó a utilizar como insecticida y en vista de su efectividad y bajo coste, comenzó su producción a gran escala y con ello su utilización en la agricultura mundial. Uno de los fines de aplicación más importantes ha sido para el control de enfermedades transmitidas por vectores, como la malaria, tífus y dengue. A partir de los años 60 se empezaron a confirmar los estudios sobre la escasa degradación del DDT en el medio ambiente y sobre su potencial acumulación en los tejidos grasos de los organismos expuestos. Por ello, desde hace años existe una estricta prohibición acerca de su utilización (ATSDR, 2002), aunque aún persiste su uso en determinadas áreas geográficas.

El DDT es un compuesto muy resistente y estable bajo casi todas las condiciones ambientales. Es muy poco reactivo y puede permanecer en el ambiente sin alterarse durante períodos muy prolongados. También sus metabolitos (DDE y DDD) son sustancias estables. La persistencia del DDT y de sus metabolitos en el medio ambiente se debe principalmente a su elevada lipofilia y a su insolubilidad en agua (WHO, 1979).

1.2) Metabolismo y mecanismo de acción del DDT

El DDT puede absorberse por vía inhalatoria y digestiva, siendo ésta última la más importante, sobre todo cuando los alimentos son ricos en grasa. La absorción a través de la piel es prácticamente inexistente. Se acumula en el tejido graso de los organismos y su tasa de acumulación depende de la especie, de la concentración, de la duración de la exposición y de las condiciones ambientales. Los organismos de niveles tróficos superiores presentan mayor ries-

go de acumulación que los inferiores (WHO, 1989). La mayoría de las especies pueden metabolizar el DDT a DDE, que también presenta una gran afinidad por el tejido graso (WHO, 1979).

Los principales efectos tóxicos del DDT se producen sobre el sistema nervioso y el hígado. También se han observado efectos tóxicos en riñones, en el sistema inmune y en el sistema reproductor (WHO, 1979).

Según estudios realizados en animales de laboratorio, los efectos tóxicos causados por el DDT incluyen infertilidad, (Jonsson et al., 1975), disminución de la producción de óvulos (Lundberg, 1974), retraso del crecimiento intrauterino (Fabro et al., 1984), cáncer (Cabral et al., 1982), trastornos neurológicos del desarrollo (Eriksson et al., 1990) y muerte fetal (Clement and Okey, 1974). La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasifica al DDT (p,p'-DDT) como un posible carcinógeno humano; el Programa Nacional de Toxicología (NTP) anticipa que hay razones suficientes para considerarlo un carcinógeno humano; y la EPA lo clasifica como un probable carcinógeno humano.

1.3) Inmunotoxicidad del DDT

El DDT puede ocasionar cambios importantes en la inmunidad del hospedador tanto si la exposición es aguda como si es crónica (Vos, 1977).

La exposición a DDT, según estudios experimentales con roedores, puede ocasionar un descenso del peso del bazo (Wassermann y cols, 1969; Banerjee y cols, 1986) (41-43) y de los centros germinales del bazo; una reducción de la población de linfocitos (Street and Sharma, 1975) y atrofia tímica (En Casaret y Doull, Street and Sharma, 1975; Tebourbi y cols, 1998).

Además de estos efectos generales, se ha podido observar que la exposición subcrónica a DDT puede suprimir en animales de experimentación,

tanto la inmunidad humoral como la mediada por células (Banerjee y cols, 1986, 1994, 1995 a, b; Banerjee, 1987 a, b).

La mayoría de los estudios de inmunotoxicidad por DDT están centrados en la inmunidad humoral. Algunos de los efectos observados se refieren al descenso del título de anticuerpos séricos en algunas especies (Wasserman y cols, 1969, 43). Los linfocitos B también pueden verse afectados por el DDT, en cualquier fase de su desarrollo. Sus respuestas frente a antígenos, tanto dependientes como independientes de las células T (42, 43, 44, 45), pueden ser suprimidas por exposición a DDT.

También se ha observado, en estudios con roedores, que el estrés puede aumentar el efecto inmunosupresor del DDT sobre la respuesta humoral (Banerjee y cols, 1997).

La toxicidad del DDT sobre la inmunidad de base celular no ha sido muy estudiada. Se han medido los efectos sobre los timocitos, observando que el DDT puede inducir la muerte de estas células por apoptosis (Tebourbi y cols, 1998). Otro estudio refiere la actividad de determinadas citoquinas producidas por linfocitos y macrófagos activados, con el fin de valorar la inmunidad mediada por células; observándose una reducción en su producción dependiente de la dosis y del tiempo de exposición a DDT (Banerjee, 1987 = 45). También se ha comprobado que el DDT puede inhibir la actividad fagocítica de los macrófagos, afectando negativamente la capacidad de estas células para controlar las infecciones por patógenos intracelulares (Núñez y cols, 2002). En la especie humana se ha observado que puede inducir apoptosis en células mononucleares sanguíneas tanto *in vitro* como *in vivo* (Pérez-Maldonado y cols, 2004).

4.1.4. DDTs en cetáceos

Los DDTs junto con los PCBs suelen ser los dos grupos de organoclorados predominantes en los cetáceos.

En las poblaciones de cetáceos de todo el mundo se viene observando

un progresivo descenso de los niveles de DDT en sus tejidos y una mayor proporción de las formas metabolizadas (Borrell y Rejinders, 1999). Esto se debe al metabolismo biótico y a la degradación abiótica que el DDT sufre en el medio, transformándose en DDE, que es el más persistente y bioacumulativo (Aguilar, 1984). En los animales, el DDT se puede metabolizar en el hígado a DDD, pero el DDE que se absorbe directamente del medio, raramente es metabolizado en los tejidos animales. Así pues, el DDE es la especie química que se encuentra con más frecuencia en los mamíferos marinos. Por ejemplo, en aguas contaminadas es muy frecuente detectar DDE en los peces, lo que hace que los mamíferos marinos ingieran primariamente el DDE, que al ser difícil de metabolizar, representa un riesgo muy elevado para ellos (Cardellicchio, 1995).

Una forma de considerar estos datos es la que propuso Aguilar (1984) al tener en cuenta el índice DDE/tDDT que permite estimar el tiempo transcurrido desde la incorporación del DDT en el medio. Aplicando esta fórmula se puede observar como el índice DDE/tDDT había ido aumentando en cetáceos de más de 20 años de edad, probablemente debido a la degradación de los DDTs a DDE en el medio ambiente.

Otra característica que se ha observado en la dinámica de los niveles de DDTs presentes en los cetáceos, es que los machos suelen presentar una mayor concentración de DDTs y también un mayor índice DDE/tDDT que las hembras (Borrell y cols, 2001). Esto se debe a la transferencia de los compuestos lipofílicos en general, de la madre a las crías durante la gestación y la lactación (Aguilar y cols, 1999). Además, esa tasa de transferencia durante la lactación parece ser mayor para el DDE que para el DDT, al menos en algunas especies de delfínidos (Tanabe y cols, 1982; Borrell y cols, 1995; McKenzie y cols, 1997). Por esta razón los índices DDE/tDDT tienden

a disminuir en las hembras maduras a lo largo de los sucesivos ciclos reproductivos.

En cuanto al estudio de los efectos de los DDTs en el sistema inmune de los cetáceos no existen muchos datos. Cabe mencionar el estudio que De Guise y cols (1998) realizaron con linfocitos sanguíneos y esplenocitos de belugas *in vitro*, exponiéndolos a distintos contaminantes hallados en los tejidos de estos cetáceos. Observaron que el DDT producía una significativa reducción de la proliferación de los esplenocitos, aunque no hallaron efectos en la proliferación de estas células con el DDE.

2) Grupo de los Ciclodienos: Clordano y Dieldrín

2.1) Características generales de ciclodienos

Los insecticidas ciclodienos son un grupo de compuestos cíclicos, que también poseen cloro, por lo que se les considera dentro del grupo de organoclorados. Al igual que otros pesticidas organoclorados, los ciclodienos se dispersan en el medio ambiente a partir de los desechos contaminados en las basuras de los vertederos y de la liberación de gases de las fábricas productoras de estos compuestos químicos. En los sistemas acuáticos, los pesticidas organoclorados se adsorben en los sedimentos del agua y de ahí pasar a la biota y concentrarse en los mamíferos marinos.

Entre los insecticidas ciclodienos se encuentran compuestos como el aldrín, dieldrín, endrín, mirex, clordano, nonaclor y heptacloro. De todos ellos, los más estudiados en cuanto a su potencial inmunotóxico son el clordano y el dieldrín, que son sobre los cuales centraremos este apartado.

El grado técnico del clordano consiste en varios compuestos químicos estructuralmente relacionados, que incluyen, el *cis*- y *trans*-clordano, *cis*- y *trans*-nonaclor y heptacloro

(Dearth and Hites, 1991, a; Tryphonas y cols, 2003). El clordano ha sido utilizado durante muchos años como insecticida por contacto de amplio espectro, en semillas y animales. Actualmente en EE. UU. su uso está restringido al control de termitas.

El aldrín y el dieldrín presentan estructuras químicas similares. El aldrín se transforma rápidamente en dieldrín en el ambiente y en los organismos. Se ha utilizado frente a vermes del suelo, escarabajos y termitas. Actualmente su uso está prohibido o restringido en varios países, aunque en otros se siguen utilizando, fundamentalmente para el control de termitas.

2.2) Metabolismo de los ciclodienos

El clordano puede absorberse por vía oral, a través de la piel y por inhalación. Se distribuye por todo el organismo, hallándose los niveles más elevados en el tejido adiposo, seguido por el hígado. Se puede metabolizar a otros compuestos, siendo el más importante en animales, el oxiclordano, que es más persistente y tóxico que el compuesto original. En cuanto a su eliminación, se ha observado en animales de experimentación que tras una única dosis por vía oral, el clordano se elimina casi completamente a los 7 días; pero si la exposición dura más, la eliminación es más lenta (EHC, 1984).

Se ha relacionado la presencia de clordano con alteraciones del hígado y de la sangre, efectos neurológicos severos y problemas en los sistemas endocrino y reproductor. Está considerado como un compuesto muy tóxico para los organismos acuáticos, especialmente crustáceos y peces. En la especie humana está considerado como un potente carcinógeno.

El dieldrín también puede absorberse por ingestión, por inhalación y a través de la piel, posteriormente se acumula en la grasa corporal y se biomagnifica en la cadena trófica. Está considerado como muy tóxico sobre todo para poblaciones acuáticas y su presencia en el organismo se

ha asociado con la aparición de disfunciones hepáticas, nerviosas, inmunológicas y hormonales.

El heptacloro, otro ciclodieno, que forma parte del clordano “técnico” también está considerado como un compuesto muy tóxico, persistente en el ambiente y bioacumulable. Se puede absorber por vía digestiva, por inhalación y por contacto con la piel. En los mamíferos, el heptacloro se metaboliza a epóxido de heptacloro, que presenta una toxicidad semejante y que se acumula en los tejidos adiposos. El heptacloro puede afectar a los sistemas endocrino y reproductor y producir tumores en animales.

2.3) Inmunotoxicidad de los ciclodienos

Se han llevado a cabo estudios de inmunotoxicidad con varios componentes del grupo de los insecticidas ciclodienos. De entre ellos, los que más relevancia tienen y más se han estudiado son el clordano y el dieldrín.

El **clordano** puede afectar a varios parámetros del sistema inmune, si bien existen algunas discrepancias en cuanto a los hallazgos *in vivo* e *in vitro*.

En líneas generales se ha podido observar que los fetos en desarrollo son más susceptibles a los efectos inmunotóxicos del clordano que los animales adultos (Spyker-Cramer y cols, 1982). Algunos efectos que se han observado tras la administración de clordano en útero de ratones son: una depleción de la línea mieloide (granulocitos y esplenocitos), una inhibición de la hipersensibilidad de tipo retardado (Barnett y cols, 1985 a, b, 1990; Blaylock y cols, 1995) y una disminución de la actividad tumoricida de los macrófagos (Theus y cols, 1992).

En los animales adultos se han observado distintos tipos de efectos inmunotóxicos. Cabe destacar que algunos estudios *in vivo* mostraron un aumento de glóbulos blancos sanguíneos (Johnson y cols, 1986; Tryphonas y cols, 2003), un aumento

de la respuesta proliferativa de los linfocitos del bazo y que la inmunidad humoral no quedaba afectada (Johnson y cols, 1986). Estos resultados contrastan con los obtenidos en ensayos *in vitro*, que mostraron una supresión de la respuesta inmune celular y humoral (Johnson y cols, 1987). Esta diferencia de los efectos entre los estudios *in vivo* e *in vitro* han sido atribuidos a la posible asociación del clordano en los organismos con componentes del suero (Johnson y cols, 1987), aunque serían necesarios más estudios que lo aclararan.

Otro hallazgo poco esperado fue el aumento de la resistencia frente al virus de la influenza tipo A que Menna y sus colaboradores (1985) observaron en ratones expuestos a clordano. Esta respuesta ha sido atribuida a la reducción de la hipersensibilidad retardada (Blaylock y cols, 1990, 1995)), al aumento de los linfocitos T colaboradores (Lucas y cols, 1978; Menna y cols, 1985) y a que no se alteró la actividad celular de los linfocitos T citotóxicos y de las células NK en los animales expuestos (Blaylock y cols, 1990).

Otros estudios han mostrado que el clordano puede afectar a otros parámetros de la inmunidad celular, como los neutrófilos y los monocitos, que presentaron una inhibición de su función quimiotáctica; o los macrófagos, que pueden aparecer disminuidos (Miyagi y cols, 1998, Tryphonas y cols, 2003).

Otros compuestos que forman parte de la mezcla del clordano (“clordano técnico”) como el cis- y el tras-**nonaclar** también son altamente inmunotóxicos, pudiendo alterar la inmunidad humoral, con variaciones de los niveles de anticuerpos, y la inmunidad celular, afectando a linfocitos T citotóxicos y a las células NK (Tryphonas y cols, 2003).

El **heptacloro**, que también está presente en el clordano técnico, puede inhibir la función quimiotáctica de neutrófilos y monocitos (Miyagi y cols, 1998), afectar a la

actividad proliferativa de los linfocitos y a la liberación de la citoquina IL-2 (Chuang y cols, 1992) y también puede alterar la inmunidad humoral, reduciendo el porcentaje de células B en el bazo y suprimiendo la respuesta inmune primaria de la IgM y la secundaria de la IgG, como demuestran los estudios realizados en animales de laboratorio (Smialowicz y cols, 2001).

Otro ciclodieno que ha sido objeto de estudios inmunotóxicos es el **dieldrín**. Se ha observado que puede afectar a la resistencia frente a agentes patógenos, aumentando la susceptibilidad frente a protozoos (Loose, 1982) y virus (Friend y Trainer, 1974; Krzystyniak y cols, 1985). También puede producir inmunosupresión de la respuesta humoral (Fournier y cols, 1987) reduciendo las respuestas inmunes primarias (Bernier y cols, 1987). La inmunidad celular puede quedar afectada en distintos aspectos. Por un lado se ha observado que afecta a la habilidad de los linfocitos T para reconocer antígenos (Hugo y cols, 1988) y por otro lado, altera a los macrófagos, reduciendo su actividad fagocitaria (Kaminski y cols, 1982) y alterando el procesamiento de antígenos, lo que a su vez contribuye a la supresión de la inmunidad humoral (Krzystyniak y cols, 1985).

2.4) Clordano en cetáceos

Los isómeros del clordano, oxiclordano, nonacloros, heptaclor y heptaclor epóxido han sido descritos en mamíferos marinos a nivel mundial (O'Shea y cols, 1980; Muir y cols, 1990; Norstrom y Muir, 1994; Salata y cols, 1995; Aono y cols, 1997; Strandber y cols, 1998; Vetter y cols, 1999; O'Hara y cols, 1999). El compuesto predominante del total de residuos de los compuestos clordanos suele ser el trans-nonaclor [Kawano y cols, 1988, Kannan y cols, 1994; Nakata y cols, 1995, Andersen y cols, 2001] y a continuación el metabolito oxiclordano, que

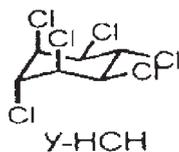
es más persistente en el medio ambiente que sus precursores [Wells y cols, 1994]. Les siguen el cis-clordano, el cis-nonaclor y el trans-clordano [Kannan y cols, 1994; Nakata y cols, 1995, Muir y cols, 1992 a; Norstrom y Muir, 1994, Muir y cols, 1990, 1996a].

Las diferencias en la acumulación de cada isómero depende de la configuración y el número de átomos de cloro en las moléculas [Death y Hites, 1991].

Se ha observado en diferentes estudios que la tendencia de los niveles de clordanos totales (al igual que la de otros organoclorados) en individuos de calderón común (*Globicephala melaena*) es de presentar concentraciones menores en las hembras maduras que en los machos. Se ha sugerido que estas diferencias sean debidas probablemente a la transferencia de contaminantes de las hembras durante la gestación y lactación (Wagermann y Muir, 1984).

3) γ -Hexaclorociclohexano (γ - HCH o Lindano)

3.1) Características generales del Lindano



El hexaclorociclohexano (HCH), también conocido como hexacloruro de benceno (HCB), es un compuesto químico sintético que se presenta bajo determinadas formas denominadas isómeros. Uno de ellos, el γ -HCH, también conocido como lindano, tiene propiedades insecticidas. Aunque en algunos países se utiliza la mezcla de varias formas del HCH, prácticamente todas las propiedades insecticidas se deben al isómero gamma. Se utiliza para controlar plagas vegetales, de frutas y semillas y también en medicina humana y veterinaria frente a ectoparásitos como piojos y ácaros de la sarna [Mackay y col. 1997].

Debido a la volatilidad de las diferentes formas del HCH, estas alcanzan la atmósfera desde donde pueden ser transportadas a largas distancias. Posteriormente se depositan en las distintas superficies por la acción de la lluvia.

El lindano es un organoclorado altamente lipofílico, persistente en las cadenas alimentarias y bioacumulable [Antunes-Madeira & Madeira, 1985]. Se acumula con facilidad en microorganismos, invertebrados, peces, aves y seres humanos [OMS 1991].

3.2) Metabolismo del lindano

Puede ser absorbido por vía digestiva, inhalatoria y a través de la piel. En general, todos los isómeros de HCH y los productos que se forman a partir de él en el organismo, pueden acumularse en la grasa corporal. El HCH puede ser transformado en el organismo en otras sustancias, como algunos clorofenoles, algunas de los cuales también pueden presentar efectos tóxicos. Algunos isómeros, incluido el lindano pueden eliminarse por la orina y en menor cantidad por heces y por vía respiratoria. La biotransformación y eliminación del lindano es relativamente rápida [OMS 1991].

En animales de laboratorio se ha observado que el lindano presenta una toxicidad de moderada a alta, dependiendo de la vía de entrada: trastornos en la sangre y en el sistema nervioso, daños hepáticos y renales, y en exposiciones crónicas además puede producir cáncer, daños en la tiroides, en los huesos, el sistema inmunitario y el endocrino.

3.3) Inmunotoxicidad del lindano

Se han estudiado varios aspectos del sistema inmune en relación con la exposición a lindano. A nivel sistémico se ha podido observar una reducción importante del recuento total de leucocitos y del recuento de linfocitos (Khurana y cols 2000). En los

órganos linfoides se ha detectado una reducción del peso del timo y del bazo (Hong y Boorman, 1993), descenso de la población de linfocitos en timo y nódulos linfoides y un descenso de la celularidad en el bazo y en la médula ósea (Meera y cols 1992; ATSDR 1994).

La inmunidad humoral y celular pueden alterarse con exposiciones subcrónicas de lindano, incluso sin que aparezcan otros signos clínicos asociados a la toxicidad de este compuesto (Saha y Banerjee, 1993).

En la respuesta de tipo humoral se ha observado que en algunos casos se produce un efecto bifásico, caracterizado por una estimulación inicial seguido de inmunosupresión (Meera y cols 1992). Se ha comprobado que se produce una disminución del título de anticuerpos frente a distintos patógenos y en distintas especies animales (Desi y cols, 1978; Dewan y cols, 1980; Khurana y Chauhan, 1999; Saha y Banerjee, 1993). También se ha detectado que tanto la inmunidad humoral primaria como la secundaria son suprimidas por el lindano, siendo más pronunciados los efectos en la respuesta secundaria [Banerjee y cols, 1996].

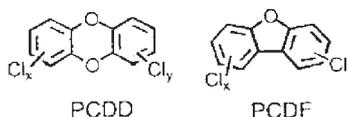
La inmunidad de tipo celular también puede ser suprimida por el lindano. Los datos existentes al respecto indican un descenso de la capacidad de migración de los macrófagos y de los linfocitos [Saha y Banerjee, 1993], una supresión significativa en el test de estimulación de linfocitos y en la reacción de histocompatibilidad de tipo retardado [Khurana y cols. 2000].

3.4) Lindano en cetáceos

Los isómeros de HCH también se han encontrado en los cetáceos. Estos compuestos suelen aparecer a concentraciones inferiores a 1 µg/g en blubber (Duinker y cols, 1989, Simmonds y cols, 1994; Jarman y cols, 1996a; Muir y cols, 1996 a,b; Vetter y cols, 1999).

Dioxinas

1) Características generales de las dioxinas



Las dioxinas, químicamente pertenecen al grupo de los hidrocarburos policíclicos halogenados. En este grupo también se encuentran los furanos y los PCBs planares, que se denominan compuestos “dioxina like”. Las dioxinas se consideran dentro del grupo de compuestos aromáticos cuyo núcleo esencial es el 1-10, dioxantraceno o dibenzo-p-dioxina. Se conocen más de 75 dioxinas cloradas, destacando por su extrema toxicidad la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD). Ésta es la más estudiada y la molécula de referencia del grupo, de hecho, el término TEQ (Toxic equivalency quantification) se emplea para relacionar la toxicidad de la TCDD con la del resto de las dioxinas y dioxinas-like (Safe, 1990).

Las dioxinas se producen como consecuencia de la combustión, a bajas temperaturas, de muchos productos químicos, gasolina con plomo, plástico, papel o madera. También por diversos procesos químicos como en la fabricación de pesticidas, conservantes o componentes del papel. Además se pueden producir en aquellos procesos naturales en los que hay un gran calentamiento, como en los incendios forestales (Safe, 1991).

Las dioxinas son compuestos altamente liposolubles, con una presión de vapor muy baja, extremadamente estables (fundamentalmente las que tienen cuatro o más átomos de carbono), altamente persistentes en el medio y con un alto riesgo de bioacumulación.

Aunque tienen alguna posibilidad de degradación en algún compartimento ambiental, su velocidad de

degradación es tan lenta que se consideran compuestos estables. La TCDD es difícilmente degradada por hidrólisis y fotólisis y tiene una vida media de 10 a 12 años. También es difícilmente degradable por microorganismos. La vida media de este compuesto en sistemas lacustres es de un año aproximadamente y en agua y suelo esta estimado en mayor de 1 año. La luz UV solar aumenta su tasa de degradación por lo que en suelo profundo la vida media es de 10 años.

Desde hace ya algunos años, las dioxinas ocupan un puesto relevante en la problemática ambiental. Debido a sus propiedades de lipofilicidad y a su tendencia a asociarse a productos de la combustión, las dioxinas se han hallado asociadas a la materia orgánica y a los suelos y sedimentos.

2) Metabolismo y mecanismo de acción de las dioxinas

La vía preferente de entrada en el organismo es a través de los alimentos. La inhalación y absorción a través de la piel se consideran menos relevantes (Pogier y Schlatter, 1980). Las dioxinas presentan afinidad por las grasas y su metabolismo es prácticamente inexistente por lo que no se eliminan con facilidad, y pueden persistir en los organismos durante décadas (*) acumulándose en sus tejidos. De esta manera se biomagnifican a lo largo de la cadena trófica (*).

En general, las dibenzodioxinas presentan una elevada toxicidad aguda y por su gran persistencia sus efectos a largo plazo también son importantes (Kociba y cols 1979).

Presentan un amplio espectro de efectos tóxicos. Se han llegado a conocer como “hormonas ambientales” debido al efecto sobre el desarrollo y crecimiento que pueden ocasionar en peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos. Se ha comprobado que dosis subletales de TCDD pueden afectar negativamente al sistema nervioso, al sistema inmune, al sistema hormonal y al reproductivo, producir

alteraciones hepáticas y causar una gran variedad de tumores (* , Pohjanvirta y cols, 1994).

3) Inmunotoxicidad de las dioxinas

El sistema inmune parece ser uno de los órganos diana más sensibles a la toxicidad de TCDD. Sus efectos se vienen estudiando desde los años 70 (Kerkvliet, 2002a).

En la especie humana existe cierta controversia en cuanto a los efectos de las dioxinas en el sistema inmune. Algunos autores no observan cambios importantes (Neubert y cols, 1995) y otros sí han detectado alteraciones significativas en el sistema inmune tras la exposición a TCDD (Ernst y cols, 1998). Sin embargo, en animales, fundamentalmente los de experimentación; sí es aceptado que la TCDD altera una variedad de funciones inmunes (Holsapple, 1991a), aunque los mecanismos exactos que lo producen no han sido completamente aclarados.

Se ha comprobado que la exposición a TCDD y compuestos dioxina-like puede originar un aumento de la susceptibilidad a agentes infecciosos (Thigpen y cols, 1975; Burleson y cols, 1996; Luebke y cols, 1994), tanto en animales de experimentación como en humanos (Weisglas-Kuperus y cols, 2000).

Diversos estudios en animales de laboratorio han demostrado que la exposición a dioxinas produce atrofia linfóide severa, afectando principalmente al timo (Harris y cols, 1973; Gupta y cols, 1973, Kamath y cols 1997). También la médula ósea puede verse afectada por la TCDD, con una reducción de su celularidad (Luster y cols, 1985).

Al igual que con otros contaminantes, se ha observado que los animales jóvenes son más sensibles a los efectos tóxicos de la TCDD (Koller, 1979, Fine y cols, 1989). Además algunos efectos inmunotóxicos, como la atrofia del timo, pueden aparecer en crías cuyas madres son las

que han estado expuestas a la TCDD (Thomas y Hindsdill, 1979).

Sin embargo, el posible mecanismo de acción de las dioxinas en el timo, no está claro. Se ha postulado que los cambios observados en el epitelio del timo pueden impedir el correcto desarrollo de las células T (Greenlee y cols, 1985); también se ha observado que la TCDD puede afectar a los timocitos inhibiendo la diferenciación de las células T doble positivo (Blaylock *et al.*, 1992; Holladay *et al.*, 1991; Lundberg *et al.*, 1990), y finalmente, que la TCDD puede afectar directamente al timo por inducción de apoptosis en los timocitos (Kamath y cols, 1997).

La inmunidad humoral también puede ser dañada por las dioxinas (Dooley y Holsapple, 1988; Kerkvliet y cols, 1990H). Las células B son una diana importante de la TCDD (Tucker y cols, 1986; Holsapple y cols 1986K, Luster y cols, 1988). Concretamente, puede alterar la fase de diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas y puede reducir la producción de anticuerpos, si bien no altera la proliferación de células B (Luster y cols, 1988; Morris y cols, 1991; Holsapple y cols, 1991). Otros componentes humorales como el complemento también pueden ser alterados por las dioxinas (Wagner y cols 2001; White y Anderson, 1985; White y cols, 1986, *ambos en Casarett y Doull's*).

Los efectos sobre la inmunidad de base celular también han sido estudiados. Varios investigadores han mostrado que el desarrollo y la actividad de los linfocitos T citotóxicos puede aparecer suprimida significativamente tras la exposición a TCDDs (Holsapple y cols, 1991; Kerkvliet y cols 1990), efecto que parece ser dependiente de la edad (los animales jóvenes son más sensibles a las TCDDs que los adultos).

Las dioxinas también pueden inhibir algunas funciones de los neutrófilos, como su actividad citolítica y la citoestática (Ackermann y cols, 1989). Pero no se han observado

efectos tóxicos en la fagocitosis y actividad citotóxica de los macrófagos o en la función de las NK (Mantovani y cols, 1980).

4) Dioxinas en cetáceos

El carácter lipofílico de las dioxinas convierte a los mamíferos marinos en candidatos para presentar niveles elevados de estos compuestos (Skaare y cols, 1990; Norheim y cols, 1992), aunque en la actualidad, la mayoría de los estudios que miden los niveles de dioxinas y furanos en mamíferos marinos únicamente se han llevado a cabo en focas, siendo muy escasos los datos sobre niveles y efectos de estos compuestos en cetáceos.

Ross y cols (2000) han descrito los niveles de contaminantes, incluyendo dioxinas y furanos, en varias poblaciones de orcas (*Orcinus orca*) del Pacífico, encontrando que los niveles de PCBs eran muy altos comparados con los otros mamíferos marinos pero no así las dioxinas y furanos, que no resultaron muy elevados en ninguna población.

Muir y sus colaboradores (1996) han medido los niveles de dioxinas y furanos, entre otros compuestos organoclorados, en belugas del estuario de St. Lawrence en Canadá en blubber e hígado, observando que los niveles de dioxinas en hígado y blubber no eran detectables, no se detectaban los niveles de furanos en hígado mientras que en blubber resultaban muy bajos. Además, cabe destacar que estos mismos autores no hallaron dioxinas presentes en las belugas examinadas, mientras que en los tejidos de focas anilladas (*Poca hispida*) con el mismo área de alimentación, sí que se observaban niveles cuantificables de dioxinas (Norstrom y cols, 1990).

También se han medido las concentraciones de dioxinas y furanos en marsopas y varias especies de delfines, observándose niveles muy bajos y en los que predominaban claramente los niveles de furanos frente a los

de dioxinas (Berggren y cols, 1999; Jiménez y cols, 2000).

Ante estos datos, algunos autores sugieren que los cetáceos pueden metabolizar y eliminar compuestos dioxina-“like”, incluyendo algunos PCBs, PCDDs y PCDFs, basándose en los distintos patrones observados entre los predadores y sus presas (Ross, 2000; Boon, 1997). Sin embargo, otros autores sugieren que los bajos niveles de estos compuestos están más relacionados con la dieta que con el metabolismo (Jarman y cols, 1996).

En resumen, hay pocas dudas de que las dioxinas puedan tener un efecto inmunotóxico, sobre todo en ratones, sin embargo la extrapolación a cetáceos resulta una ardua tarea, por lo que sería conveniente realizar más estudios sobre los niveles de dioxinas en cetáceos y evaluar su posible contribución para producir inmunosupresión.

Compuestos Organoestánicos (BTs)

1) Características generales de los organoestánicos

Los compuestos organoestánicos o butilinas (BTs) son un grupo de sustancias químicas que tienen al menos un enlace carbono-estaño. Se clasifican en función del número de partes orgánicas (grupos butiles) que las conforman. El tributilestaño (TBT), el dibutilestaño (DBT), el monobutilestaño (MBT) y el trifenilestaño, constituyen las butilinas más importantes. El DBT y MBT constituyen productos de degradación del TBT.

Estos compuestos disponen de gran variedad de usos. El TBT, en el que se han centrado la mayoría de los estudios, se usa como biocida en agricultura aunque una de sus principales aplicaciones es como desincrustante en las pinturas para barcos para evitar adherencias de organismos acuáticos en el casco de las embarcaciones (Fent, 1996; Maguire,

1987). Se sabe que el TBT se desprende en agua salada y por eso se encuentra frecuentemente en los puertos y las rutas de navegación. El DBT y el MBT se utilizan en diversos productos del hogar, o como estabilizantes de PVC y catalizadores industriales (Roper, 1992).

Suele sufrir fenómenos de especiación, que van a depender de las características físico-químicas del agua, fundamentalmente del pH y del contenido de sales (Tabla X). Las butilinas son compuestos lipofílicos, persistentes y bioacumulables en los tejidos animales (Fent 1996), lo que va a repercutir en los organismos situados en posiciones elevadas en la cadena trófica (MJ).

Desde hace años se conoce su presencia en animales marinos como moluscos (May-Ming, 1991), crustáceos (Tsunoda, 1993), peces (Shawky y cols, 1998), aves marinas (Kannan y cols, 1998) y mamíferos marinos (Kannan y cols, 1999), pero se está constatando la existencia de concentraciones cada vez más elevadas de estos compuestos en organismos marinos tanto en zonas cercanas a embarcaciones como en animales de mar abierto. En mamíferos se encuentra preferentemente el DBT, aunque en peces y en moluscos, es el TBT el compuesto prioritario.

2) Metabolismo y mecanismo de acción de los organoestánicos

En el organismo, el TBT se metaboliza lentamente, siendo particularmente lento en los organismos inferiores, sobre todo en moluscos.

Sobre la farmacocinética de estos compuestos existe poca información. En los mamíferos se absorbe principalmente por el intestino (20-50%) y algo por la piel (10%). Un pequeño porcentaje puede ser transferido a través de la sangre al cerebro y también desde la placenta al feto (1%). Una vez absorbido se distribuye rápidamente por los tejidos, encontrándose principalmente en hígado y riñón. El metabolismo en mamíferos

es rápido, detectándose metabolitos en sangre a las pocas horas. El metabolito principal que puede encontrarse en los mamíferos es el DBT, pero en peces y moluscos, se halla preferentemente el TBT (MJ).

La toxicidad de las BTs es elevada, tanto en invertebrados como en los mamíferos marinos, pero es diferencial, dependiendo del grupo zoológico. En los invertebrados marinos el TBT es normalmente más tóxico que el DBT, y ésta a su vez más tóxica que el MBT (Cima y cols, 1996). En peces el DBT suele ser un tóxico más potente que el TBT y tiene el sistema inmune como diana biológica (O'Halloran y cols, 1998).

En organismos inferiores de la cadena trófica acuática se han descrito alteraciones endocrinas y reproductivas así como retraso en el crecimiento (Lawler & Aldrich, 1987). En mamíferos pueden tener efectos inmunotóxicos, teratogénicos, neurotóxicos o de alteración de la reproducción (Fent, 1996; Eskes et al. 1999; Kumasaka y cols 2002).

3) Inmunotoxicidad de los organoestánicos

Se conoce desde hace años que las BTs son inmunosupresoras, por lo que pueden aumentar la susceptibilidad frente a enfermedades infecciosas. Este efecto se ha podido observar tanto en animales de laboratorio como en el medio natural. (Anderson y cols, 1996, Bryan y cols, 1989; Fisher y cols, 1990; Kannan y cols, 1995d, 1997, 1998; Vos y cols, 1990; Whalen y Loganathan, 2001).

La exposición a este tipo de compuestos se ha asociado con un descenso en las células de los distintos órganos linfoides (Vos y cols, 1984). El órgano linfoide más sensible a estos compuestos es el timo. Las BT y en especial el TBT, son conocidos por inducir una atrofia y reducción del peso del timo (Seinen y Willems, 1976; Seinen y cols, 1977a; Snoeij y cols., 1988) caracterizada por una reducción de los linfocitos de la corteza del

timo, hecho que varía con la dosis de exposición (Seinen y Willems, 1976). Cuando la dosis de DBT o TBT es baja, se inhibe la proliferación de los timocitos inmaduros (Raffray y Cohen, 1993, Pieters y cols, 1995a), mientras que si dicha dosis es elevada, se produce una apoptosis o muerte celular (Raffray y Cohen, 1993, Chow y cols, 1992).

Además del timo, también se han observado alteraciones en otros órganos linfoides, como reducción de los linfocitos del bazo y de los nódulos linfoides, linfopenia y citotoxicidad en la médula ósea (Boyer, 1989; Krajnc y cols, 1984).

Los compuestos organoestánicos también se han asociado con la alteración de la respuesta inmune humoral. Por ejemplo en peces, se ha comprobado que una única dosis de TBT

puede suprimir la respuesta humoral frente a diferentes agentes infecciosos (Rice y cols, 1995; Regala y cols, 2001). En mamíferos terrestres, estudios *in vitro* con linfocitos B han puesto de manifiesto una disminución de su proliferación, diferenciación y producción de algunas inmunoglobulinas (De Santiago y cols, 1999).

Respecto a la respuesta inmune de base celular, son varios los grupos celulares que pueden verse afectados. Por ejemplo, se ha observado que el TBT es capaz de inhibir la activación de los fagocitos tanto *in vivo* como *in vitro* (Rice and Weeks, 1989, 1990; Regala y cols, 2001). Pero sin duda, uno de los grupos celulares que más atención ha recibido en relación a las BTs son las células NK, cuya función citotóxica puede verse drásticamente

reducida por la acción de TBT, MBT y DBT (en este orden) como se ha visto en diferentes especies de mamíferos (Smialowicz et al., 1989; Van Loveren, 1990, Ghoeum, 1990). Además, parece ser que poseen efecto aditivo al menos en su efecto sobre las NK, pues la mezcla de las tres BTs ejerce una inhibición en estas células más potente que cualquiera de las tres por separado (Whalen y cols, 1999). También se ha observado que la capacidad de las NK de unirse a las células tumorales y por tanto su capacidad de lisis de estas células depende de la dosis de TBT y DBT (Whalen y cols 1999; Odman-Ghazi y cols, 2003). Estos estudios sugieren que la inhibición de la función citotóxica de las células NK puede ser una parte del mecanismo por el que los compuestos organoestánicos aumentan

Tabla 5. Niveles de PCB's y pesticidas organoclorados (OCs), en blubber de varias especies de delfines, expresados en ng/g p.f., en las diferentes áreas geográficas

| Especie | Localidad | ΣPCB's | OCs | | Referencia |
|---|--------------------|-------------|------------|--------------|-----------------------|
| Delfín listado (<i>Stenella coeruleoalba</i>) | Italia | 61100-89000 | ΣDDT | 50000-73000* | Weisbrod y cols, 2001 |
| Varios delfines | Inglaterra y Gales | 8000-89000 | HCB | 29-420 | Law y cols., 2001 |
| | | | dieldrin | 90-3800 | |
| | | | ΣDDT | 700-39000 | |
| Delfín común (<i>Delphinus delphis</i>) | Sudáfrica | 8400 | HCB | 100 | De Kock y cols., 1994 |
| | | | ΣDDT | 5500 | |
| Delfín de flancos blancos (<i>Lagenorhynchus acutus</i>) | Atlántico USA | 10756* | dieldrin | 1020* | Weisbrod y cols, 2001 |
| | | | c-clordano | 614* | |
| | | | t-clordano | 61,5* | |
| | | | t-nonaclor | 3544* | |
| | | | HCB | 175 | |
| | | | ΣDDT | 14036* | |
| Delfín Indopacífico de Dorso Giboso (<i>Sousa chinensis</i>) | Hong Kong | 3300-50000 | HCB | 13-240 | Minh y cols., 1999 |
| | | | Σclordanos | 44-840 | |
| | | | ΣDDT | 5100-80000 | |
| Delfín común (<i>Delphinus delphis</i>) Delfín mular (<i>Tursiops truncatus</i>) | Australia | 25524-627* | HCB | 5,9-40** | Vetter y cols., 2001 |
| | | | t-clordano | n.c.-38** | |
| | | | c-clordano | 13-50* | |
| | | | t-nonaclor | 110-5858** | |
| | | | c-nonaclor | 91-1246* | |
| | | | dieldrin | 47-425* | |
| | | | ΣDDT | 575-52549* | |

el riesgo de infecciones y tumores (Whalen y cols, 1999).

4) Organoestánicos en cetáceos

La bibliografía sobre butilestánicos en organismos inferiores de la cadena trófica marina es mas abundante que en mamíferos marinos. Por las características de estos compuestos debemos de esperar que los cetáceos presenten altos niveles de BTs.

En mamíferos marinos, se ha podido observar que el TBT se acumula en blubber, mientras que los metabolitos, el DBT y MBT, se acumulan en hígado y riñón (Kannan 1996, 1997; Tanabe y cols 1998), lo que sugiere la existencia de cierta capacidad de metabolización.

También se ha considerado que los niveles de BTs hallados en distintas especies de mamíferos marinos puedan producir inmunosupresión (Nakata y cols, 2002). Para confirmarlo se han realizado estudios “in vitro”. Uno de ellos se realizó con células mononucleares sanguíneas de marsopa, que se expusieron a BTs. Los resultados mostraron una disminución significativa de la proliferación de los linfocitos a concentraciones de 300 nM de TBT y a 330 nM de DBT y a más altas de MBT (3600 nM). Posteriormente compararon esos niveles de citotoxicidad con los niveles de butilinas reales que se

hallaron en marsopas de las costas japonesas, observando que estos últimos eran mayores y por tanto se podría esperar que podían estar afectando a su sistema inmune. En delfín mular (*Tursiops truncatus*) se ha determinado que concentraciones mayores de 300 nM de TBT y DBT pueden suprimir la proliferación de linfocitos completamente.

Debemos esperar que, la amplia distribución de las BTs y el aumento del tráfico marítimo en rutas marinas preferenciales, estén condicionando una mayor exposición a estos compuestos en determinadas poblaciones de mamíferos marinos, hecho que debe tomarse en consideración en la valoración de la respuesta inmune de estas especies. Este efecto puede verse potenciado con la exposición a otros agentes inmunotóxicos ampliamente distribuidos como los PCBs.

Bibliografía

1.- Corsolini, S., Focardi, S., Kannan, K. Tanabe, S., Borrel, A. and Tatsukawa, R. (1995). Congener profile and toxicity assessment of polychlorinated biphenyls in dolphins, sharks and tuna collected from Italian coastal waters. *Marine Environmental Research* 40, 33-53.

2.- Troisi GM, Haraguchi K., Kaydoo DS, Nyman M., Aguilar A,

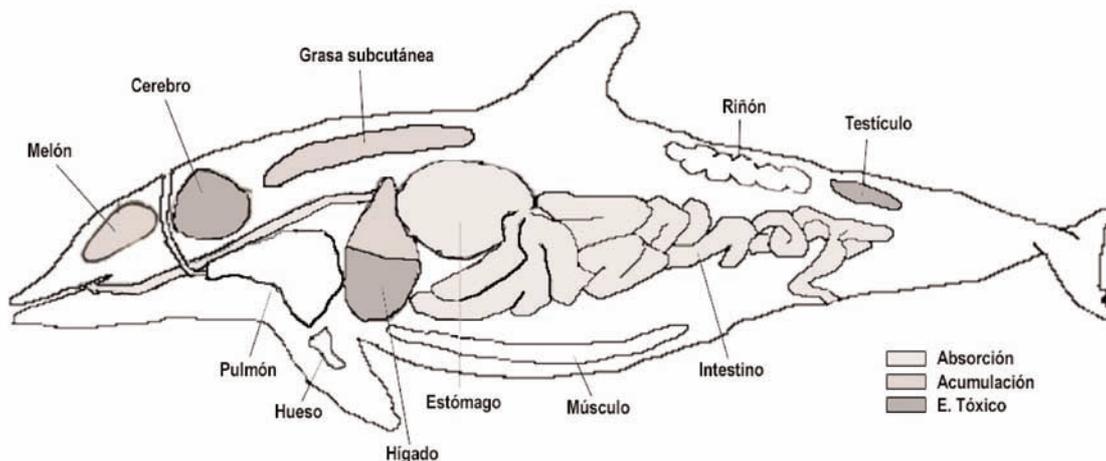
Borrel A., Siebert U., Mason CF. 2001. Bioaccumulation of polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenylethane (DDE) methyl sulfones in tissues of seal and dolphin morbillivirus epizootic victims. *J. Toxicol. Environ. Health A* 62:1-8.

3.- Law R.J., Bennett ME, Blake SJ, Allchin CR, Jones BR, Spurrier CJ. 2001. Metals and organo-chlorines in pelagic cetaceans stranded on the coasts of England and Wales. *Marine Pollution Bulletin*. 42(6), 522-526.

4.- De Kock AC, Best PB, Cockroft V, Bosma C. 1994. Persistent organochlorine residue in small cetaceans from the east and west coast of southern Africa. *Sci Total Environ* 154:153-162.

5.- Weisbrod AV, Shea D, Moore MJ, Stegeman JJ. 2001. Species, tissue and gender-related organo-chlorine bioaccumulation in white-sided dolphins, pilot whales and their common prey in the northwest Atlantico. *Mar. Environ. Res.* 51:29-50.

6.- Minh T.B.; Watanabe M.; Nakata H.; Tanabe S.; Jefferson T.A. 1999 Contamination by persistent organochlorines in small cetaceans from Hong Kong



▲ Figura 1. Patogenia de los contaminantes orgánicos persistentes o POPs

- coastal waters. *Mar Poll Bull*; 39 (1-12): 383-392.
- 7.- Vetter W.; Scholz E.; Gaus C.; Mueller J.F.; Haynes D. 2001. Anthropogenic and natural organohalogen compounds in blubber of dolphins and dugongs (*Dugong dugon*) from northeastern Australia. *Arch Environ Contam Toxicol*; 41 (2): 221-231. European Commission, 2000. Summary profiles of chemicals with information on use, production, emission, monitoring and legal status - Annex 14 to final report by BKH Engineers.
- 8.- UNEP, 2003. Regionally based assessment of persistent toxic substances. Global Report 2003. UNEP Chemicals. Switzerland.
- 9.- L. Ritter, K.R. Solomon, J. Forget, M. Stemeroff and C. O'Leary. 1995. An Assessment Report on: DDT-Aldrin-Dieldrin-Endrin-Chlordane Heptachlor-Hexa-chlorobenzene Mirex-Toxaphene Poly-chlorinated Biphenyls Dioxins and Furans. The International Programme on Chemical Safety (IPCS) within the framework of the Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC).
- 10.- HSDB, 2003. Hazardous Substances Databank. On line: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>.
- 11.- Koller, LD., Thigpen, JE. (1973): Biphenyl-exposed rabbits. *Am. J. Vet. Res.* 34: 1605-1606.
- 12.- Friend, M., Trainer, DO. (1970): Polychlorinated biphenyl: interaction with duck hepatitis virus. *Science* 170: 1314-1316.
- 13.- Andersson, L., Nikolaidis, E., Brunstrom, B., Bergman, A., Dencker, L. (1991): Effects of polychlorinated biphenyls with Ah receptor affinity on lymphoid development in the thymus and the bursa of Fabricius chick embryos in ovo. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 107: 183-188.
- 14.- Arena, SM., Greeley, EH., Halbrook, RS., Hansen, LG., Segre, M. (2003): Biological effects of gestational and lactational PCB exposure in neonatal and juvenile C57BL/6 mice. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 44: 272-280.
- 15.- Beckmen, KB., Blake, JE., Ylitalo, GM., Stott, JL., O'Hara, TM. (2003): Organochlorine contaminant exposure and associations with hematological and humoral immune functional assays with dam age as a factor in free-ranging northern fur seal pups (*Callorhinus ursinus*). *Marine Pollution Bulletin* 46: 594-606.
- 16.- Cardellicchio, N. (1995): Persistent contaminants in dolphins: an indication of chemical pollution in the Mediterranean sea. *Wat. Sci. Tech.* 23 (9-10): 331-340.
- 17.- Colborn, T., Smolen, MJ. (1996): Epidemiological analysis of persistent organochlorine contaminants in cetaceans. *Rev Environ Contam Toxicol.* 146: 91-172.
- 18.- Davis, D., Safe, S. (1989): Dose-response immunotoxicities of commercial polychlorinated biphenyls (PCBs) and their interactions with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol. Lett.* 48: 35-43.
- 19.- De Guise, S., Beckmen, KB., Holladay, SD. (2003): Contaminants and marine mammal immunotoxicology and pathology. *En: Vos, JG., Bossart, GD., Fournier, M., O'Shea, TJ. Toxicology of marine mammals. New perspectives: Toxicology and the environment.* Taylor and Francis, New York: 38-54.
- 20.- Duffy, J. E.; Carlson, E. A.; Li, Y.; Prophete, C; Zelikoff, JT. (2003): Age-related Differences in the Sensitivity of the Fish Immune Response to a Coplanar PCB. *Ecotoxicology*, 12, 251-259.
- 21.- Duffy, JE., Carlson, E., Li, Y., Prophete, C., Zelikoff, JT. (2002): Impact of polychlorinated biphenyls (PCBs) on the immune function of fish: age as a variable in determining adverse outcome. *Mar Environ Res.* 54: 559-563.
- 22.- Fox, LL., Grasman, KA. (1999): Effects of PCB 126 on primary immune organ development in chicken embryos. *J Toxicol Environ Health A.* 58: 233-244.
- 23.- Hansen, LG (1998): Stepping backward to improve assessment of PCB congener toxicities. *Environ. Health Persp.* 106 (suppl. 1): 171-189.
- 24.- Harper N., Connor K, Steinberg M, Safe S. (1995a): Immunosuppressive activity of polychlorinated biphenyl mixtures and congeners: nonadditive (antagonistic) interactions. *Fundam. Appl. Toxicol.* 27: 131-139.
- 25.- Harper, N., Connor, K.; and Safe, S. (1993a). Immunotoxic potencies of polychlorinated biphenyl (PCB), dibenzofuran (PCDF) and dibenzo-p-dioxin (PCDD) congeners in C57BL/6 and DBA/2 mice. *Toxicology* 80: 217-227.
- 26.- Harper, N., Steinberg, M., thomson, J., Safe, S. (1995b): Halogenated aromatic hydrocarbon-induced suppression of the plaque-forming cell responses in B6C3F1 splenocytes cultured with allogenic mouse serum: Ah receptor structure activity relationship. *Toxicol* 99: 199-206.
- 27.- Imanishi, J.; Oku, T.; Oishi, K.; Kishida, T.; Nomura, H.; Mizutani, T. (1984): Reduced resistance to experimental viral and bacterial infections of mice treated with polychlorinated biphenyl. *Biken J.* 27: 195-198.

- 28.- Iwata, H., Tanabe, S., Sakai, N., Nishimura, A., Tatsukawa, R. (1994): Geographical distribution of persistent organochlorines in air, water and sediments from Asia and Oceania and their implications for global redistribution from lower latitudes. *Environ. Pollut.* 85: 15-33.
- 29.- Kerkvliet, NI., Steppan, LB., Brauner, JA., Deyo, JA., Henderson, MC., Tomar, RS., Buhler, DR. (1990a): Influence of the Ah locus on the humoral immunotoxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: evidence for Ah-receptor dependent and Ah-receptor independent mechanisms of immunosuppression. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 105: 26-36.
- 30.- Kimbrough, RD. (1987): Human health effects of polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated biphenyls (PBBs). *Pharmacol. Toxicol.* 27: 87-111.
- 31.- Kodavanti, PR., Tilson, HA. (1997): Structure-activity relationships of potentially neurotoxic PCB congeners in the rat. *Neurotoxicology* 18: 425-442.
- 32.- Koller, LD. (2001): A perspective on the progression of immunotoxicology. *Toxicology* 160: 105-110.
- 33.- Lai, ZW., Griem, P., Gleichmann, E., Esser, C. (1995): CD8 thymocytes derived from 3, 3',4,4'-tetrachloro biphenyl-exposed fetal thymi possess killing activity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 133: 223-232.
- 34.- Lai, ZW., Kremer, J., Gleichmann, E., Esser, C. (1994): 3, 3', 4, 4'- tetrachlorobiphenyl inhibits proliferation of immature thymocytes in fetal thymus organ culture. *Scand. J. Immunol.* 39: 480-488.
- 35.- Loose, LD., Silkworth, JB., Pittman, KA., Benitz, KF., Mueller, WF. (1978): Impaired host resistance to endotoxin and malaria in polychlorinated biphenyl- and hexachlorobenzene treated mice. *Infect. Immun.* 20: 30-35
- 36.- Luster, MI., Portier, C., Pait, DG., Rosenthal, GJ., Germolee, DR., Corsini, E., Blaylock, BL., Pollock, P., Kouchi, Y., Craig, W., White, KL., Munson, AE. (1993): Risk assessment in immunotoxicology II. Relationship between immune and host resistance tests. *Fundam. Appl. Toxicol.* 21: 71-82.
- 37.- Luster, MI., Portier, C., Pait, DG., White, KL., Gennings, C., Munson, AE., Rosenthal, GJ. (1991): Risk assessment in immunotoxicology I. Sensitivity and predictability of immune test. *Fundam. Appl. Toxicol.* 18: 200-210.
- 38.- Minh, TB., Nakata, H., Watanabe, M., Tanabe, S., Miyazaki, N., Jefferson, TA., Prudente, M., Subramanian, A. (2000): Isomer-specific accumulation and toxic assessment of polychlorinated biphenyls, including coplanar congeners, in cetaceans from the North Pacific and Asian coastal waters. *Arch Environ Contam Toxicol.* 39 (3): 398-410.
- 39.- Ross, PS., Van Loveren, H., DeSwart, RL., Van der Vliet, H., DeKlerk, A., Timmerman, HH., Van Binnendijk, R., Brouwer, A., Vos, JG., Osterhaus, AD. (1996): Host resistance to rat cytomegalovirus (RCMV) and immune function in adult PVG rats fed herring from the contaminated Baltic Sea. *Arch. Toxicol.* 70: 661-671.
- 40.- Safe, SH. (1994): Polychlorinated biphenyls (PCBs): environmental impact, biochemical and toxic responses, and implication for risk assessment. *Crit. Rev. Toxicol.* 24: 87-149.
- 41.- Shin KJ, Bae SS, Hwang YA, Seo JK, Ryu SH, Suh PG. (2000): 2,2',4,6,6'-pentachlorobiphenyl induces apoptosis in human monocytic cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 15; 169(1): 1-7.
- 42.- Silkworth, JJB., Grabstein, EM. (1982): Polychlorinated biphenyl immunotoxicity: dependence on isomer planarity and the Ah gene complex. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 65: 109-115.
- 43.- Smialowicz, RJ., Andrews, JE., Riddle, MM., Rogers, RR., Luebke, RW., Copeland, CB. (1989): Evaluation of the immunotoxicity of low level PCB exposure in the rat. *Toxicology* 56 (2): 197-211.
- 44.- Smialowicz, RJ., Andrews, JE., Riddle, MM., Rogers, RR., Luebke, RW., Copeland, CB. (1989): Evaluation of the immunotoxicity of low level PCB exposure in the rat. *Toxicology* 56 (2): 197-211.
- 45.- Stack, AS., Altman-Hamdzic, S, Morris, PJ., London, SD., London, L. (1999): Polychlorinated biphenyl mixtures (Aroclors) inhibit LPS-induced murine splenocyte proliferation in vitro. *Toxicology.* 139: 137-154.
- 46.- Street, JC., Sharma, RP. (1975): Alteration of induced cellular and humoral immune responses by pesticides and chemicals of environmental concern: quantitative studies of immunosuppression by DDT, aroclor 1254, carbaryl, carbofuran, and methylparathion. *Toxicol Appl Pharmacol.* 32: 587-602.
- 47.- Thomas, PT., Hinsdill, RD. (1978): Effect of polychlorinated bi-phenyls on the immune responses of rhesus monkeys and mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 44: 41-51.
- 48.- Tryphonas, H. (1994): Immunotoxicity of polychlorinated biphenyls: present status and future considerations. *Exp. Clin. Immunogenet.* 11: 149-162.

- 49.- Tryphonas, H., Hayward, S., O'Grady, L., Loo, JCK., Arnold, KL., Bryce, F., Zawidzka, ZZ. (1989): Immunotoxicity studies of PCB (Aroclor 1254) in the adult Rhesus (*Macaca mulatta*) monkey – preliminary report. *International Journal of Immunopharmacology* 11: 199-206.
- 50.- Tryphonas, H., Luster, MI., Schiffman, G., Dawson, LL., Hodgen, M., Germolec, D., Hayward, S., Bryce, F., Loo, JC., Mandy, F., Arnold, DL. (1991): Effect of chronic exposure of PCB (Aroclor 1254) on specific and nonspecific immune parameters in the rhesus (*Macaca mulatta*) monkey. *Fundam Appl Toxicol.* 16: 773-786.
- 51.- Tryphonas, H., McGuire, P., Fernie, S., Miller, D., Stapley, R., Bryce, F., Arnold, DL., Fournier, M. (1998): Effects of Great Lakes fish consumption on the immune system of Sprague-Dawley rats investigated during a two-generation reproductive study. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 27: S28-S39.
- 52.- Vos, JG, De Roij, TH. (1972): Immunosuppressive activity of a polychlorinated biphenyl preparation on the humoral immune response in Guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 21: 549-555.
- 53.- Wierda, D., Irons, RD., Greenlee, WF. (1981): Immunotoxicity in C57B1:6 mice exposed to benzene and Aroclor 1254. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 60: 410-417.
- 54.- Wu, P., Greeley, E., Hansen, L., Segre, M. (1999): Immunological, hematological, and biochemical responses in immature white-footed mice following maternal Aroclor 1254 exposure: A possible bioindicator. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 36: 469-476.
- 55.- Aguilar, A., Borrell, A. (1994): Abnormally high polychlorinated biphenyl levels in striped dolphins (*Stenella coeruleoalba*) affected by the 1990-1992 Mediterranean epizootic. *Sci Total Environ.* 154: 237-247.
- 56.- Anderson, RS., Unger, MA., Burrenson, EM. (1996): Enhancement of Perkinsus marinus disease progression in TBT-exposed oysters (*Crossostrea virginica*). *Mar. Environ. Res.* 42: 177-180.
- 57.- Andersson, L., Nikolaidis, E., Brunstrom, B., Bergman, A., Dencker, L. (1991): Effects of polychlorinated biphenyls with Ah receptor affinity on lymphoid development in the thymus and the bursa of Fabricius chick embryos in ovo. *Toxicology and Applied Pharmacology* 107: 183-188.
- 58.- Arena, SM., Greeley, EH., Halbrook, RS., Hansen, LG., Segre, M. (2003): Biological effects of gestational and lactational PCB exposure in neonatal and juvenile C57BL/6 mice. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 44: 272-280.
- 59.- Becker PR, Mackey EA, Demiralp R, Schantz MM, Koster BJ, Wise SA. (1997): Concentrations of chlorinated hydrocarbons and trace elements in marine mammal tissues archived in the U.S. National Biomonitoring Specimen Bank. *Chemosphere.* 34: 2067-2098. (A) Leído en White y cols 2000.
- 60.- Beckmen et al., 2003.
- 61.- Boyer, IJ. (1989): Toxicity of dibutyltin, tributyltin and other organotin compounds to humans and to experimental animals. *Toxicology* 55: 253-298.
- 62.- Bryan, GW., Gibbs, PE., Huggett, RJ., Curtis, LA., Bailey, DS., Dauer, DM. (1989): Effects of tributyltin pollution on the mud snail, *Ilyanassa obsoleta*, from the York River and Sarah Creek, Chesapeake Bay. *Mar. Pollut. Bull.* 20: 458-462.
- 63.- Burns, LLA, Meade, BJ., Manson, AE. (1996): Toxic responses of the immune system. En: Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons (ed. C. D. Klaassen). New York, McGraw-Hill, 373-374.
- 64.- Cardellicchio, N. (1995): Persistent contaminants in dolphins: an indication of chemical pollution in the Mediterranean sea. *Wat. Sci. Tech.* 23 (9-10): 331-340.
- 65.- Chow, SC., Kass, GE., McCabe, MJ., Orrenius, S. (1992): Tributyltin increases cytosolic free Ca⁺⁺ concentration in thymocytes by mobilizing intracellular Ca⁺⁺, activating a Ca⁺⁺ entry pathway, and inhibiting Ca⁺⁺ efflux. *Anal. Biochem. Biophys.* 298: 143-149.
- 66.- Cima, F., Ballarin, L., Bressa, G., Martinucci, G. & Burighel, P. (1996) Toxicity of organotin compounds on embryos of a marine invertebrate (*Styela plicata*; Tunicata). *Ecotoxicology and Environmental Safety* 35 (2): 174-182
- 67.- Clark, DA., Sweeney, G., Safe, S., Hancock, E., Kilburn, DG., Gaudie J. (1983): Cellular and genetic basis for suppression of cytotoxic T cell generation by haloaromatic hydrocarbons. *Immunopharmacology* 6: 143-153. Leído en Fox y Grasman, 1999.
- 68.- Colborn, T., Smolen, MJ. (1996): Epidemiological analysis of persistent organochlorine contaminants in cetaceans. *Rev Environ Contam Toxicol.* 146: 91-172.
- 69.- Davis and Safe, 1988 Immunosuppressive activities of polychlorinated dibenzofuran congeners: quantitative struc-

- ture-activity relationships and interactive effects. *Toxicology and Applied Pharmacology* 94 (1): 141-149. en De Guise *et al.* 2003.
- 70.- Davis, D., Safe, S. (1989): Dose-response immunotoxicities of commercial polychlorinated biphenyls (PCBs) and their interactions with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol. Lett.* 48: 35-43. Leído en Stack 1999.
- 71.- De Guise, S., Beckmen, KB., Holladay, SD. (2003): Contaminants and marine mammal immunotoxicology and pathology. En: Vos, JG., Bossart, GD., Fournier, M., O'Shea, TJ. *Toxicology of marine mammals. New perspectives: Toxicology and the environment.* Taylor and Francis, New York. pp 38-54.
- 72.- De Guise, S., Martineau, D., Béland, P., Fournier, M. (1998a): Effects of in vitro exposure of beluga whale leucocytes to selected organochlorines. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A.* 55: 479-493.
- 73.- De Swart, RL., Ross, PS., Timmerman, HH., Vos, HW., Reijnders, PJ., Vos, JG., Osterhaus, AD. (1995): Impaired cellular immune response in harbour seals (*Phoca vitulina*) feeding on environmentally contaminated herring. *Clin Exp Immunol.* 101: 480-486. Leído en Fox y Grasman, 1999.
- 74.- DeKrey, GK., Hollingshead, NC. Kerkvliet, NI. (1994): Suppression of prolactin and cytotoxic T-lymphocyte activity in PCB-treated mice. *Internat. J. Immunopharmacol.* 16: 251-257. Leído en Wu y cols.
- 75.- Duffy, J. E.; Carlson, E. A.; Li, Y.; Prophete, C.; Zelikoff, JT. (2003): Age-related Differences in the Sensitivity of the Fish Immune Response to a Coplanar PCB. *Ecotoxicology*, 12, 251-259.
- 76.- Duffy, JE., Carlson, E., Li, Y., Prophete, C., Zelikoff, JT. (2002): Impact of polychlorinated biphenyls (PCBs) on the immune function of fish: age as a variable in determining adverse outcome. *Mar Environ Res.* 54: 559-563.
- 77.- Eskes, C., Honegger, P., Jones-Lepp, T., Varner, K., Matthieu, J.M. & Monnet-Tschudi, F. (1999) Neurotoxicity of dibutyltin in aggregating brain cell cultures. *Toxicology In Vitro* 13 (4-5): 555-560.
- 78.- Exon, JH, Talcott, PA., Doller, LD. (1985): Effect of lead, polychlorinated biphenyls and cyclophosphamide in rat natural killer cells, interleukin 2, and antibody synthesis. *Fund. Appl. Toxicol.* 5: 158-164.
- 79.- Fan, F., Wierda, D., Rozman, KK. (1996): Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on humoral and cell-mediated immunity in Sprague-Dawley rats. *Toxicology.* 106: 221-228. Leído en Fox y Grasman 1999.
- 80.- Fent, K. (1996): Ecotoxicology of organotin compounds. *Crit. Rev. Toxicol.* 26: 1-117. Leído en: Regala, y cols, 2001
- 81.- Fisher, WS., Wishkovsky, A., Chu, FE. (1990): Effects of tributyltin on defense-related activities of oyster hemocytes. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 19: 354-360.
- 82.- Fox, LL., Grasman, KA. (1999): Effects of PCB 126 on primary immune organ development in chicken embryos. *J Toxicol Environ Health A.* 58: 233-244.
- 83.- Friend, M; Trainer, DO. (1970): Polychlorinated biphenyl: interaction with duck hepatitis virus. *Science* 170: 1314-1316.
- 84.- Ganey, P. E.; Sirois, J. E.; Denison, M.; Robinson, J. P.; and Roth, R. A. 1993 Neutrophil function after exposure to polychlorinated biphenyls in vitro. *Environmental Health Perspectives* 101 (5): 430-434.
- 85.- Hansen DJ, Parrish PR, Lowe JI, Wilson AJ Jr, Wilson PD. (1971): Chronic toxicity, uptake, and retention of Aroclor 1254 in two estuarine fishes. *Bull Environ Contam Toxicol.* 6: 113-119. Leído en Thomas and Hinsdill, 1978.
- 86.- Hansen, LG. (1998): Stepping backward to improve assessment of PCB congener toxicities. *Environ. Health Persp.* 106 (suppl. 1): 171-189. Leído en Wu y cols.
- 87.- Harper N., Connor K, Steinberg M, Safe S. (1995): Immunosuppressive activity of polychlorinated biphenyl mixtures and congeners: nonadditive (antagonistic) interactions. *Fundam. Appl. Toxicol.* 27: 131-139.
- 88.- Harper, N., Connor, K.; and Safe, S. (1993). Immunotoxic potencies of polychlorinated biphenyl (PCB), dibenzofuran (PCDF) and dibenzo-p-dioxin (PCDD) congeners in C57BL/6 and DBA/2 mice. *Toxicology* 80: 217-227.
- 89.- Harper, N., Howie, L., Connor, K., Dickerson, R., Safe, S (1993b): Immunosuppressive effects of highly chlorinated biphenyls and diphenyl ethers on T-cell dependent and independent antigens in mice. *Toxicology* 85: 123-135 Leído en Duffy 2003.
- 90.- Harper, N., Steinberg, M., Thomsen, J., Safe, S. (1995b): Halogenated aromatic hydrocarbon-induced suppression of the plaque-forming cell responses in B6C3F1 splenocytes cultured with allogenic mouse serum: Ah receptor structure activity relationship. *Toxicol* 99: 199-206.
- 91.- Imanishi, J., Nomura, H., matsubara, M., Kita, M., Won, S-J., Mizutani, T., Kishida, t. (1980): Effect of polychlorinated biphenyl on viral infections in mice. *Infection and Immunity* 29: 275-277. Leído en De Guise y cols, 2003.

- 92.- Imanishi, J.; Oku, T.; Oishi, K.; Kishida, T.; Nomura, H.; Mizutani, T. (1984): Reduced resistance to experimental viral and bacterial infections of mice treated with polychlorinated bipheyl. *Biken J.* 27: 195-198.
- 93.- Iwata, H., Tanabe, S., Sakai, N., Nishimura, A., Tatsukawa, R. (1994): Geographical distribution of persistent organochlorines in air, water and sediments from Asia and Oceania and their implications for global redistribution from lower latitudes. *Environ. Pollut.* 85: 15-33.
- 94.- Kannan, K., Corsolini, S., Focardi, S., Tanabe, S., Tatsukawa, R. (1996): Accumulation pattern of butyltin compounds in dolphin, tuna and shark collected from Italian coastal waters. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 31: 19-23.
- 95.- Kannan, K., Grove, RA., Senthilkumar, K., Henny, CJ., Giesy, JP. (1999): Butyltin compounds in river otters (*Lutra canadensis*) from the Northwestern United States. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 36:462- 468.
- 96.- Kannan, K., Guruge, KS., Thomas, N. J., Tanabe, S., and Giesy, JP. (1998): Butyltin residues in southern sea otters (*Enhydra lutris nereis*) found dead along California coastal waters. *Environ. Sci. Technol.* 32: 1169-1175.
- 97.- Kannan, K., Senthilkumar, K., Elliott, JE., Feyk, LA., Giesy, JP. (1998): Occurrence of butyltin compounds in tissues of water birds and seaducks from the United States and Canada. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 35: 64-69.
- 98.- Kannan, K., Senthilkumar, K., Loganathan, BG., Takahashi, S., Odell, DK., Tanabe, S. (1997): Elevated accumulation of tributyltin and its breakdown products in bottle nose dolphins (*Tursiops truncatus*) found stranded along the U.S. Atlantic and Gulf coasts. *Environ. Sci. Technol.* 31: 296-301.
- 99.- Kannan, K., Tanabe, S., Borrell, A., Aguilar, A., Focardi, S., Tatsukawa, R. (1993): Isomer-specific analysis and toxic evaluation of polychlorinated biphenyls in striped dolphins affected by an epizootic in the western Mediterranean sea. *Arch Environ Contam Toxicol.* 25: 227-233. Leído en Fox y Grasman 1999.
- 100.- Kannan, K., Yasunaga, Y., Iwata, H., Ichihashi, H., Tanabe, S., Tatsukawa, R. (1995d): Concentrations of heavy metals, organochlorines, and organotins in horseshoe crab, *Tachypleus tridentatus*, from Japanese coastal waters. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 28: 40-47.
- 101.- Kerkvliet, NI., Baecher-Steppan, L., Smith, BB., Youngberg, JA., Henderson, MC., Buhler, DR. (1990): Role of the Ah locus in suppression of cytotoxic T lymphocyte activity by halogenated aromatic hydrocarbons (PCBs and TCDD): structure-activity relationships and effects in C57Bl/6 mice congenic at the Ah locus. *Fundamental and Applied Toxicology* 14: 532-541.(K)
- 102.- Kerkvliet, NI., Steppan, LB., Brauner, JA., Deyo, JA., Henderson, MC., Tomar, RS., Buhler, DR. (1990a): Influence of the Ah locus on the humoral immunotoxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: evidence for Ah-receptor dependent and Ah-receptor independent mechanisms of immunosuppression. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 105, 26-36. Leído en Stack 1999.
- 103.- Kimbrough, RD. (1987): Human health effects of polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated biphenyls (PBBs). *Pharmacol. Toxicol.* 27: 87-111. Leído en Stack 1999.
- 104.- Kodavanti, PR., Tilson, HA. (1997): Structure-activity relationships of potentially neurotoxic PCB congeners in the rat. *Neurotoxicology* 18: 425-442. Leído en Shin et al 2000.
- 105.- Koller, LD (1979).
- 106.- Koller, LD. (2001): A perspective on the progression of immunotoxicology. *Toxicology* 160: 105-110.
- 107.- Koller, LD., Thigpen, JE. (1973): Biphenyl-exposed rabbits. *Am. J. Vet. Res.* 34: 1605-1606.
- 108.- Krajnc, EI., Wester, PW., Loeber, JG., Van Leeuwen, FXR., Vos, JG., Vaessen, HAMG., and Van der Heuden, CA. (1984): Toxicity of bis (tributyltin) oxide in the rat. I. Short-term effect on general parameters and on the endocrine and lymphoid systems. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 75: 363-386.
- 109.- Kumasaka, K., Miyazawa, M., Fujimaka, T., Tao, H., Ramaswamy, B.R., Nakazawa, H., Makino, T. & Satoh, S. (2002) Toxicity of the tributyltin compound on the testis in premature mice. *Journal of Reproduction and Development* 48(6): 591-597.
- 110.- Lahvis, GP., Wells, RS., Kuehl, DW., Stewart, JL., Rhinehart, HL., Via, CS. (1995): Decreased lymphocyte responses in free-ranging bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) are associated with increased concentrations of PCBs and DDT in peripheral blood. *Environ Health Perspect.* 103 Suppl 4: 67-72.
- 111.- Lai, ZW., Griem, P., Gleichmann, E., Esser, C. (1995): CD8 thymocytes derived from 3, 3',4,4'-tetrachloro biphenyl-exposed fetal thymi possess killing activity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 133: 223-232. Leído en Wu y cols.

- 112.- Lai, ZW., Kremer, J., Gleichmann, E., Esser, C. (1994): 3, 3', 4, 4'- tetrachlorobiphenyl inhibits proliferation of immature thymocytes in fetal thymus organ culture. *Scand. J. Immunol.* 39: 480-488. Leído en Wu y cols.
- 113.- Lawler, I.F. & Aldrich, J.C. (1987). The sublethal effects of bis (tributyltin) oxide on *Crassostrea gigas* spat. *Marine Pollution Bulletin*, 18: 274-278
- 114.- Loose, L.D., Silkworth, J.B., Pittman, K.A., Benitz, K.F., Mueller, W., 1978. Impaired host resistance to endotoxin and malaria in polychlorinated biphenyl- and hexachlorobenzene treated mice. *Infect. Immun.* 20: 30-35.
- 115.- Loose, LD., Pittman, KA., Benitz, KF., Silkworth, JB. (1977): Polychlorinated biphenyl and hexachlorobenzene induced humoral immunosuppression. *J Reticuloendothel Soc.* 22: 253-271.
- 116.- Loose, LD., Pittman, KA., Benitz, K-F., Silkworth, JB, Mueller, W., Coulston, F. (1978): Environmental chemical-induced immune dysfunction. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2: 173-198.
- 117.- Luster, MI., Portier, C., Pait, DG, Rosenthal, GJ., Germolee, DR., Corsini, E., Blaylock, BL., Pollock, P., Kouchi, Y., Craig, W., White, KL., Munson, AE. (1993): Risk assessment in immunotoxicology II. Relationship between immune and host resistance tests. *Fundam. Appl. Toxicol.* 21, 71-82. Leído en Stack 1999.
- 118.- Luster, MI., Portier, C., Pait, DG, White, KL., Gennings, C., Munson, AE., Rosenthal, GJ. (1991): Risk assessment in immunotoxicology I. Sensitivity and predictability of immune test. *Fundam. Appl. Toxicol.* 18: 200-210. Leído en Stack 1999.
- 119.- Maguire, RJ. (1987): Environmental aspects of tributyltin. *Appl. Organometallic. Chem.* 1: 475-498.
- 120.- Martineau, D., Béland, P., Desjardins, C., Lagacé, A. (1987): Levels of organochlorine chemicals in tissues of beluga whales (*Delphinapterus leucas*) from the Saint Lawrence Estuary, Quebec, Canada. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 16: 137-147.
- 121.- Martineau, D., De Guise, S., Fournier, M., Shugart, L., Girard, C., Lagace, A., Beland, P. (1994): Pathology and toxicology of beluga whales from the St. Lawrence Estuary, Quebec, Canada. Past, present and future. *Sci. Total Environ.* 154: 201-215
- 122.- May-ming LM. (1991): Tributyltin antifoulings: A threat to the Hong Kong marine environment. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 20: 229- 304.
- 123.- Minh, TB., Nakata, H., Watanabe, M., Tanabe, S., Mi-yazaki, N., Jefferson, TA., Prudente, M., Subramanian, A. (2000): Isomer-specific accumulation and toxic assessment of polychlorinated biphenyls, including coplanar congeners, in cetaceans from the North Pacific and Asian coastal waters. *Arch Environ Contam Toxicol.* 39(3): 398-410.
- 124.- Muir DC, Wagemann R, Grift NP, Norstrom RJ, Simon, M, Lien, J. (1988): Organochlorine chemical and heavy metal contaminants in white-beaked dolphins (*Lagenorhynchus albirostris*) and pilot whales (*Globicephala melaena*) from the coast of Newfoundland, Canada. *Arch Environ Contam Toxicol.* 17: 613-629.
- 125.- Muir, CG, Ford, CA., Stewart, REA., Smith, TG, Addison, RF, Zinck, ME., Béland, P. (1990): Organochlorine contaminants in belugas, *Delphinapterus leucas*, from Canadian waters. *Can. Bull. Fish. Aquat. Sci.* 224: 165-190. Leído en White y cols, 2000 y De Guise, 2003.
- 126.- Nagarkatti, PS., Sweeney, GD., Gauldie, J., Clark, DA. (1984): Sensitivity to suppression of cytotoxic T cell generation by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) is dependent on the Ah genotype of the murine host. *Toxicol Appl Pharmacol.* 72: 169-176. Leído en Fox y Grasman, 1999.
- 127.- O'Halloran, K., Ahokas, JT., Wright, PFA. (1998): Response of fish immune cells to in vitro organotin exposures. *Aquat. Toxicol.* 40: 141-156.
- 128.- Pieters, RHH., Albers, R., Bleu-mink, R., Snoeij, NJ., Tsunetoshi, I., Seinen, W., and Penninks, AH. (1995a). The thymus atrophy-inducing organotin compound DBTC inhibits the binding of thymocytes to thymic epithelial cells. *Int. J. Immunopharmacol.* 17, 329-337
- 129.- Raffray, M., Cohen, GM. (1993): Thymocyte apoptosis as a mechanism for tributyltin induced thymic atrophy in vivo. *Arch. Toxicol.* 76: 231-236.
- 130.- Regala, RP., Rice, CD., Schwedler, TE., Dorociak, IR. (2001): The effects of tributyltin (TBT) and 3,3', 4,4', 5-pentachlorobiphenyl (PCB-126) mixtures on antibody responses and phagocyte oxidative burst activity in Channel Catfish, *Ictalurus punctatus*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 40: 386-391.
- 131.- Rice, CD., Banes, MM., Ardelt, TC. (1995). Immunotoxicity in channel catfish, *Ictalurus punctatus*, following acute exposure to tributyltin. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 28: 464-470.
- 132.- Roper, WL. (1992): Toxicological profile for tin. U.S. Department of Health and Human Services. Agency for

- Toxic Substances and Disease Registry, U.S.A.
- 133.- Ross, PS., De Swart, RL., Reijnders, PJ., Van Loveren, H., Vos, JG., Osterhaus, AD. (1995): Contaminant-related suppression of delayed-type hypersensitivity and antibody responses in harbor seals fed herring from the Baltic Sea. *Environ Health Perspect.* 103: 162-167. Leído en Fox y Grasman 1999 y en Wu y cols.
- 134.- Ross, PS., Van Loveren, H., DeSwart, RL., Van der Vliet, H., DeKlerk, A., Timmerman, HH., Van Binnendijk, R., Brouwer, A., Vos, JG., Osterhaus, AD. (1996): Host resistance to rat cytomegalovirus (RCMV) and immune function in adult PVG rats fed herring from the contaminated Baltic Sea. *Arch. Toxicol.* 70: 661-671. Leído en Arena y cols 2003.
- 135.- Safe, SH. (1994): Polychlorinated biphenyls (PCBs): environmental impact, biochemical and toxic responses, and implication for risk assessment. *Crit. Rev. Toxicol* 24: 87-149. (Lo he leído en Minh y cols 2000 y Wu y cols, 1999).
- 136.- Schantz, MM., Koster, BJ., Wise, SA., Becker, PR. (1993): Determination of PCBs and chlorinated hydrocarbons in marine mammal tissues. *Sci Total Environ.* 139-140: 323-345. Leído en White y cols 2000.
- 137.- Seinen, W., Vos, J. G., Van Spanje, I., Snoek, M., Brands, R., and Hooykaas, H. (1977a). Toxicity of organotin compounds. II. Comparative *in vivo* and *in vitro* studies with various organotin and organolead compounds in different animal species and with special emphasis on lymphocyte toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 42: 197-212.
- 138.- Seinen, W., Willems, MI. (1976): Toxicity of organotin compounds. I. Atrophy of thymus and thymus-dependent lymphoid tissue in rat fed di-n-octyltin dichloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 35: 63-75.
- 139.- Shawky S, Emons H. (1998): Distribution pattern of organotin compounds at different trophic levels of aquatic ecosystems. *Chemosphere* 36: 523-535
- 140.- Shin KJ, Bae SS, Hwang YA, Seo JK, Ryu SH, Suh PG. (2000): 2,2',4,6,6'-pentachlorobiphenyl induces apoptosis in human monocytic cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 15; 169(1): 1-7.
- 141.- Silkworth, JJB., Grabstein, EM. (1982): Polychlorinated biphenyl immunotoxicity: dependence on isomer planarity and the Ah gene complex. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 65: 109-115.
- 142.- Smialowicz, R. J.; Andrews, J. E.; Riddle, M. M.; Rogers, R. R.; Luebke, R. W.; Copeland, C. B. 1989. Evaluation of the immunotoxicity of low level PCB exposure in the rat. *Toxicology* 56 (2): 197-211. (A)
- 143.- Snoeij, N. J., Penninks, A. H., and Seinen, W. (1988). Dibutyltin and tributyltin compounds induce thymus atrophy in rats due to a selective action on thymic lymphoblasts. *Int. J. Immunopharmacol.* 10: 891-899.
- 144.- Stack, AS., Altman-Hamamd-zic, S, Morris, PJ., London, SD., London, L. (1999): Polychlorinated biphenyl mixtures (Aroclors) inhibit LPS-induced murine splenocyte proliferation *in vitro*. *Toxicology.* 139:137-154.
- 145.- Street, JC., Sharma, RP. (1975): Alteration of induced cellular and humoral immune responses by pesticides and chemicals of environmental concern: quantitative studies of immunosuppression by DDT, aroclor 1254, carbaryl, carbofuran, and me-thylparathion. *Toxicol Appl Pharmacol.* 32: 587-602.
- 146.- Talcott, PA., Koller, LD., Exon, JH. (1985): The effect of lead and polychlorinated biphenyl exposure on rat natural killer cell cytotoxicity. *Int. J. Immunopharmacol.* 7: 255-261.
- 147.- Thomas, PT., Hinsdill, RD. (1978): Effect of polychlorinated biphenyls on the immune responses of rhesus monkeys and mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 44: 41-51.
- 148.- Tryphonas, H. (1994): Immunotoxicity of polychlorinated biphenyls: present status and future considerations. *Exp. Clin. Immunogenet.* 11: 149-162. Leído en Stack 1999.
- 149.- Tryphonas, H., Hayward, S., O'Grady, L., Loo, JCK., Arnold, KL., Bryce, F., Zawadzka, ZZ. (1989): Immuno-toxicity studies of PCB (Aroclor 1254) in the adult Rhesus (*Macaca mulatta*) monkey – preliminary report. *International Journal of Immunopharmacology* 11: 199-206.
- 150.- Tryphonas, H., Luster, MI., Schiffman, G., Dawson, LL., Hodgen, M., Germolec, D., Hayward, S., Bryce, F., Loo, JC., Mandy, F., Arnold, DL. (1991): Effect of chronic exposure of PCB (Aroclor 1254) on specific and nonspecific immune parameters in the rhesus (*Macaca mulatta*) monkey. *Fundam Appl Toxicol.* 16: 773-786.
- 151.- Tryphonas, H., McGuire, P., Fernie, S., Miller, D., Stapley, R., Bryce, F., Arnold, DL., Fournier, M. (1998): Effects of Great Lakes fish consumption on the immune system of Sprague-Dawley rats investigated during a two-generation reproductive study. *Regul.*

- Toxicol. Pharmacol.* 27: S28-S39 Leído en Arena y cols 2003.
- 152.- Tsunoda M. (1993): Simultaneous determination of organotin compounds in fish and shellfish by gas chromatography with a flame photometric detector. *Tohoku J Exp Med.* 169:167-78.
- 153.- Ville, P., Roch, P., Cooper, E., Masson, P., Narbonne, J. (1995): PCBs increase molecular-related activities (lysozyme, antibacterial, hemolysis, proteases) but inhibit macrophage-related functions (phagocytosis, wound healing) in earthworms. *J. Invertebr. Pathol.* 65: 217-224. Leído en Shin et al 2000.
- 154.- Vos, JG, De Roij, TH. (1972): Immunosuppressive activity of a polychlorinated biphenyl preparation on the humoral immune response in Guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 21: 549-555.
- 155.- Vos, JG, Van Driel-Grootenhuis, L. (1972b): PCB-induced suppression of the humoral and cell-mediated immunity in Guinea pigs. *Sci. Total Environ.* 1: 289-302. Leído en Koller and Thigpen 1973.
- 156.- Vos, JG., Beems, RB. (1971): Dermal toxicity studies of technical polychlorinated biphenyls and fractions thereof in rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol.* 19: 617-33. Leído en Thomas and Hinsdill, 1978.
- 157.- Vos, JG, De Klerk, A., Krajnc, E. I., Van Loveren, H., and Rozing, J. (1990): Immunotoxicity of bis (tri-*n*-butyltin) oxide in the rat: Effect on thymus-dependent immunity and on nonspecific resistance following long-term exposure in young versus aged rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 105: 144-155.
- 158.- Vos, JG, De Klerk, A., Kranjc, EI., Kruizinga, W., Van Ommen B. (1984): Toxicity of bis(tri-*n*-butyltin) oxide in the rat. II. Suppression of thymus dependent immune responses and parameters of non-specific resistance after short-term exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 75: 387-408.
- 159.- Whalen, MM., Loganathan, BG. (2001). Butyltin exposure causes a rapid decrease in cyclic AMP levels in human lymphocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 171: 141-148.
- 160.- Whalen, MM., Loganathan, BG., Kannan, K. (1999): Immunotoxicity of environmentally relevant concentrations of butyltins on human natural killer cells *in vitro*. *Environ. Res.* 81: 108-116.
- 161.- White, KL., Lysy, H., McCoy, JA. Anderson, AC. (1986): Modulation of serum complement levels following exposure to polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 84: 209-219. (no quitar, porque en Dioxinas sí es referencia).
- 162.- Wierda, D., Irons, RD., Greenlee, WF. (1981): Immunotoxicity in C57B1:6 mice exposed to benzene and Aroclor 1254. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 60: 410-417. Leído en Stack 1999.
- 163.- Wu, P., Greeley, E., Hansen, L., Segre, M. (1999) : Immunological, hematological, and biochemical responses in immature white-footed mice following maternal Aroclor 1254 exposure : A possible bioindicator. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 36: 469-476.
- 164.- Yamashita, N., Tanabe, S., Ludwig, JP., Kurita, H., Ludwig, ME., Tatsukawa, R. (1993): Embryonic abnormalities and organochlorine contamination in double crested cormorants (Phalacrocorax auritus) and Caspian terns (*Hydroprogne caspia*) from the upper Great Lakes in 1988. *Environ. Pollut.* 79: 163-173.
- 165.- Aw, TY., Nicotera, P., Manzo, L., Orrenius, S. (1990): Tributyltin stimulates apoptosis in rat thymocytes. *Arch. Biochem. Biophys.* 283: 46-50. Leído en Gennari y cols 2000.
- 166.- Boyer, IJ. (1989): Toxicity of dibutyltin, tributyltin and other organotin compounds to humans and to experimental animals. *Toxicology* 55: 253-298.
- 167.- Chow, SC., Kass, GE., McCabe, MJ., Orrenius, S. (1992): Tributyltin increases cytosolic free Ca⁺⁺ concentration in thymocytes by mobilizing intracellular Ca⁺⁺, activating a Ca⁺⁺ entry pathway, and inhibiting Ca⁺⁺ efflux. *Anal. Biochem. Biophys.* 298: 143-149. Leído en Regala y cols, 2001.
- 168.- Cima, F., Ballarin, L., Bressa, G., Martinucci, G. & Burighel, P. (1996) Toxicity of organotin compounds on embryos of a marine invertebrate (*Styela plicata*; Tunicata). *Ecotoxicology and Environmental Safety* 35 (2): 174-182.
- 169.- De Santiago, A., Aguilar-Santelises, M. (1999): Organotin compounds decrease *in vitro* survival, proliferation and differentiation of normal human B lymphocytes. *Hum. Exp. Toxicol.* 18: 619-624.
- 170.- Eskes, C., Honegger, P., Jones-Lepp, T., Varner, K., Matthieu, J.M. & Monnet-Tschudi, F. (1999) Neurotoxicity of dibutyltin in aggregating brain cell cultures. *Toxicology In Vitro* 13 (4-5): 555-560.
- 171.- Fent, K. (1996): Ecotoxicology of organotin compounds. *Crit. Rev. Toxicol.* 26: 1-117.
- 172.- Fox, D. A., Hussey, R. E., Fitzgerald, K. A., Bensussan, A., Daley, J. F., Schlossman, S. F., and Reinherz, E. L. (1985). Activation of human thymocytes via the 50KD T11 sheep

- erythrocyte binding protein induces the expression of interleukin-2 receptors on both T3+ and T3- populations. *J. Immunol.* 13, 330-335.
- 173.- Gennari, A., Viviani, B., Galli, CL., Marinovich, M., Pieters, R., and Corsini, E. (2000): Organotins Induce Apoptosis by Disturbance of [Ca²⁺]_i and Mitochondrial Activity, Causing Oxidative Stress and Activation of Caspases in Rat Thymocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 169, 185-190.
- 174.- Ghoneum, M., Hussein, A. E., Gill, G., and Alfred, L. J. (1990). Suppression of murine natural killer cell activity by tributyltin: In vivo and in vitro assessment. *Environ. Res.* 52, 178±186.
- 175.- Girard, JP., Ferrua, C., Pesando, D. (1997): Effects of tributyltin on Ca⁺⁺ homeostasis and mechanisms controlling cell cycling in sea urchin eggs. *Aquat. Toxicol.* 38: 225-239. Leído en Regala y cols, 2001.
- 176.- Kannan, K., Corsolini, S., Focardi, S., Tanabe, S., Tsuchikawa, R. (1996): Accumulation pattern of butyltin compounds in dolphin, tuna and shark collected from Italian coastal waters. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 31:19-23.
- 177.- Kannan, K., Grove, RA., Senthilkumar, K., Henny, CJ., Giesy, JP. (1999): Butyltin compounds in river otters (*Lutra canadensis*) from the Northwestern United States. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 36:462-468.
- 178.- Kannan, K., Senthilkumar, K., Elliott, JE., Feyk, LA., Giesy, JP. (1998): Occurrence of butyltin compounds in tissues of water birds and seaducks from the United States and Canada. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 35: 64-69.
- 179.- Krajnc, EI., Wester, PW., Loeber, JG., Van Leeuwen, FXR., Vos, JG., Vaessen, HAMG., and Van der Heuden, CA. (1984): Toxicity of bis(tributyltin)oxide in the rat. I. Short-term effect on general parameters and on the endocrine and lymphoid systems. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 75: 363-386.
- 180.- Kumasaka, K., Miyazawa, M., Fujimaka, T., Tao, H., Ramaswamy, B.R., Nakazawa, H., Makino, T. & Satoh, S. (2002) Toxicity of the tributyltin compound on the testis in premature mice. *Journal of Reproduction and Development* 48(6): 591-597.
- 181.- Lawler, I.F. & Aldrich, J.C. (1987). The sublethal effects of bis (tributyltin) oxide on *Crassostrea gigas* spat. *Marine Pollution Bulletin*, 18, 274-278.
- 182.- Maguire, RJ. (1987): Environmental aspects of tributyltin. *Appl. Organometallic. Chem.* 1: 475-498.
- 183.- May-ming LM. (1991): Tributyltin antifoulings: A threat to the Hong Kong marine environment. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 20: 229-304.
- 184.- Odman-Ghazi, SO., Hatcher, F., Whalen, MM. (2003): Expression of functionally relevant cell surface markers in dibutyltin-exposed human natural killer cells. *Chem. Biol. Interact.* 146: 1-18.
- 185.- O'Halloran, K., Ahokas, JT., Wright, PFA. (1998): Response of fish immune cells to in vitro organotin exposures. *Aquat. Toxicol.* 40: 141-156.
- 186.- Pieters, RHH., Albers, R., Bleumink, R., Snoeij, NJ., Tsunetoshi, I., Seinen, W., and Penninks, AH. (1995a). The thymus atrophy-inducing organotin compound DBTC inhibits the binding of thymocytes to thymic epithelial cells. *Int. J. Immunopharmacol.* 17, 329-337.
- 187.- Raffray, M., Cohen, GM. (1991): Bis(tri-n-butyltin) oxide induces programmed cell death (apoptosis) in immature rat thymocytes. *Arch. Toxicol.* 65: 135-139. Leído en Gennari 2000.
- 188.- Raffray, M., Cohen, GM. (1993): Thymocyte apoptosis as a mechanism for tributyltin induced thymic atrophy in vivo. *Arch. Toxicol.* 76: 231-236. Leído en Gennari y cols, 2000.
- 189.- Raffray, M., McCarthy, D., Snowden, RT., Cohen, GM. (1993): Apoptosis as a mechanism of tributyltin cytotoxicity to thymocytes: relationship of apoptotic markers to biochemical and cellular effects. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 119: 122-130. Leído en Regala y cols 2001.
- 190.- Regala, RP., Rice, CD., Schwedler, TE., Dorociak, IR. (2001): The effects of tributyltin (TBT) and 3,3', 4,4', 5-pentachlorobiphenyl (PCB-126) mixtures on antibody responses and phagocyte oxidative burst activity in Channel Catfish, *Ictalurus punctatus*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 40: 386-391.
- 191.- Rice, CD, Weeks, BA. (1990): The influence of in vivo exposure to tributyltin on reactive oxygen formation in oyster toadfish macrophages. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 19: 854-857. Leído en Regala y cols 2001.
- 192.- Rice, CD., Banes, MM., Ardelt, TC. (1995). Immunotoxicity in channel catfish, *Ictalurus punctatus*, following acute exposure to tributyltin. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 28: 464-470. Leído en Regala y cols 2001.
- 193.- Rice, CD., Weeks, BA. (1989): Influence of tributyltin on in vitro activation of oyster toadfish macrophages. *J. Aquat. Animal. Health.* 1: 62-68. Leído en Regala y cols 2001.

- 194.- Roper, WL. (1992): Toxicological profile for tin. U.S. Department of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S.A.
- 195.- Seinen, W., Vos, J. G., Van Spanje, I., Snoek, M., Brands, R., and Hooykaas, H. (1977a). Toxicity of organotin compounds. II. Comparative *in vivo* and *in vitro* studies with various organotin and organolead compounds in different animal species and with special emphasis on lymphocyte toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 42, 197-212.
- 196.- Seinen, W., Vos, JG, Brands, R., Hooykaas, H. (1979): Lymphotoxicity and immunosuppression by organotin compounds. Suppression of GvH activity, blast transformation, and E-rosette formation by di-n-butyltin dichloride and di-n-octyltin dichloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1: 343-355. Leído en Gennari y cols, 2000.
- 197.- Seinen, W., Vos, JG, Van Krieken, R., Penninks, AH., Brands, R., Hooykaas, H. (1977): Toxicity of organotin compounds. III. Suppression of thymus-dependent immunity in rats by di-n-butyltin dichloride and di-n-octyltin dichloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 44: 213-224. Leído en Gennari y cols, 2000.
- 198.- Seinen, W., Willems, MI. (1976): Toxicity of organotin compounds. I. Atrophy of thymus and thymus-dependent lymphoid tissue in rat fed di-n-octyltin dichloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 35: 63-75. Leído en Gennari y cols, 2000.
- 199.- Shawky S, Emons H. (1998): Distribution pattern of organotin compounds at.
- 200.- Smialowicz, RJ., Riddle, MM., Togers, RR., Luebke, TW., Copeland, CB. (1989): Immunotoxicity of tributyltin oxide in rat exposed as adults or preweaning. *Toxicology* 57: 97-111. Leído en Regala y cols, 2001, Whalen, 1999.
- 201.- Snoeij, N. J., Penninks, A. H., and Seinen, W. (1988). Dibutyltin and tributyltin compounds induce thymus atrophy in rats due to a selective action on thymic lymphoblasts. *Int. J. Immunopharmacol.* 10, 891-899.
- 202.- Snoeij, NJ., Punt, PM., Penninks, AH., Seinen, W. (1986): Effects of tri-n-butyltin chloride on energy metabolism, macromolecular synthesis, precursor uptake and cyclic AMP production in isolated rat thymocytes. *Biochem. Biophys. Acta* 852: 234-243.
- 203.- Tsunoda M. (1993): Simultaneous determination of organotin compounds in fish and shellfish by gas chromatography with a flame photometric detector. *Tohoku. J. Exp. Med.* 169: 167-78.
- 204.- Van Loveren, H., Krajnc, EI., Rombout, PJA., Blummaert, FA., and Vos, JG. (1990): Effect of ozone, hexachlorobenzene and bis(tri-n-butyltin) oxide on natural killer activity in the rat lung. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 102: 21-33.
- 205.- Vos, JG, De Klerk, A., Kranjc, EI., Kruizinga, W., Van Ommen B. (1984): Toxicity of bis(tri-n-butyltin) oxide in the rat. II. Suppression of thymus dependent immune responses and parameters of non-specific resistance after short-term exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 75: 387-408. Leído en Regala y cols, 2001.
- 206.- Whalen, MM., Loganathan, BG., Kannan, K. (1999): Immunotoxicity of environmentally relevant concentrations of butyltins on human natural killer cells *in vitro*. *Environ. Res.* 81: 108-116.
- Bibliografía sobre dioxinas**
- (*) Por el Bioq. Roberto C. Rodríguez (INTEC- Fundación VINTEC). Adaptación: Lic. Enrique A. Rabe (Área de Comunicación Social del CERIDE). INTEC -CERIDE
- 1.- Ackermann, MF., Gasiewicz, TA., Lamm, KR., Germolec, DR., Luster, MI. (1989): Selective inhibition of polymorphonuclear neutrophil activity by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 101: 470-480.
 - 2.- Berggren, PER., Ishaq, R., Zebühr, Y., Näf, C., Bandh, C., Broman, D. (1999): Patterns and levels of organochlorines (DDTs, PCBs, non-ortho PCBs and PCDD/Fs) in male harbour porpoises (*Phocoena phocoena*) from the Baltic Sea, the Kattegat-Skagerrak seas and the West Coast of Norway. *Mar. Pollut. Bull.* 38: 1070-1084.
 - 3.- Blaylock, BL., Holladay, SD., Comment, CE., Heindell, JJ., Luster, MI. (1992): Exposure to tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) alters fetal thymocyte maturation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 112: 207-213.
 - 4.- Boon, JP., Van der Meer, J., Allchin, CR., Law, R. J., Klungsoyr, J., Leonards, PEG., Spliid, H., Storr-Hansen, E., McKenzie, C., Wells, DE. (1997): Concentration-dependent changes of PCB patterns in fish-eating mammals: Structural evidence for induction of cytochrome P450. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 33: 298-311.
 - 5.- Burleson, GR., Lebec, H., Yang, YG., Ibanes, JD., Pennington, KN., Birnbaum, LS. (1996): Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) on influenza virus host resistance in mice, *Fundam. Appl. Toxicol.* 29: 40-47.

- 6.- De Boer, J., Stronck, CJN., Traga, WA., Van der Meer, J. (1993): Non-ortho and mono-ortho substituted chlorobiphenyls and chlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans in marine and freshwater fish and selfish from The Netherlands. *Che-mosphere* 26: 1823-1843.
- 7.- De Vito, MJ., Birnbaum, LS. (1995): Dioxins: model chemicals for assessing receptor-mediated toxicity. *Toxicology* 102: 115-123. (Leído en Kikuchi y cols, 2001).
- 8.- Dooley, RK., Holsapple, MP. (1988): Elucidation of cellular targets responsible for tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)-induced suppression of antibody responses: I. The role of the B lymphocyte. *Immunopharmacology* 16: 167-180.
- 9.- Ernst, M., Flesch-Janys, D., Morgenstern, I., Manz, A. (1998): Immune cell functions in industrial workers after exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin: dissociation of antigen-specific T-cell responses in cultures of diluted whole blood and of isolated peripheral blood mononuclear cells. *Environ Health Perspect.* 106 Suppl 2: 701-705. (En Camacho y cols, 2001).
- 10.- Fine, JS., Gasiewicz, TA., and Silverstone, AE. (1989): Lymphocyte stem cell alterations following perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Mol. Pharmacol.* 35: 18-25.
- 11.- Greenlee, WF., Dold, KM., Irons, RD., Osborne, R. (1985). Evidence for direct action of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) on thymic epithelium. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 79: 112-120.
- 12.- Gupta, BN., Vos, JG., Moore, JA., y cols, (1973): *Environ. Health Perspect.* 5: 125-, en Koller, 1979.
- 13.- Harris, MW., Moore, JA, Vos, JG, Gupta, BN. (1973): *Environ. Health Perspect.* 5: 101-, en Koller, 1979.
- 14.- Holladay, SD., Lindstrom, P., Blaylock, BL., Comment, CE., Germolec, DR., Heindell, JJ., Luster, MI. (1991): Perinatal thymocyte antigen expression and postnatal immune development altered by gestation exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). *Teratology* 144: 385-393.
- 15.- Holsapple, MP., Dooley, RK., McNerney, PJ., McCay, JA. (1986K): Direct suppression of antibody responses by chlorinated dibenzodioxins in cultured spleen cells from (C57BL/6 x C3H)F1 and DBA/2 mice. *Immunopharmacology.* 12: 175-186.
- 16.- Holsapple, MP., Morris, DL., Wood, SC., Snyder, NK. (1991a): 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin-induced changes in immunocompetence: possible mechanisms. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 31: 73-100. (en Camacho y cols, 2001).
- 17.- Holsapple, MP., Snyder, NK., Wood, SC., Morris, DL. (1991): A review of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin-induced changes in immunocompetence: 1991 update, *Toxicology* 69: 219-255.
- 18.- Jarman, WM., Norstrom, RJ., Muir, DCG, Rosenberg, B., Simon, M., Baird, RW. (1996): Levels of organochlorine compounds, including PCDDS and PCDFS, in the blubber of cetaceans from the west coast of North America. *Mar. Pollut. Bull* 32: 426-436.
- 19.- Jimenez, B., Gonzalez, MJ, Jimenez, O., Reich, S., Eljarrat, E., Rivera, J. (2000): Evaluation of 2,3,7,8 specific congener and toxic potency of persistent polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and polychlorinated dibenzofurans in cetaceans from the Mediterranean sea, Italy. *Environ. Sci. Technol.* 34: 756-763.
- 20.- Kamath, AB., Xu, H., Nagarkatti, PS., Nagarkatti, M. (1997): Evidence for the induction of apoptosis in thymocytes by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) *in vivo*. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 142: 367-377.
- 21.- Kerkvliet, NI. (2002a): Recent advances in understanding the mechanisms of TCDD immunotoxicity. *International Immunopharmacology* 2: 277-291.
- 22.- Kerkvliet, NI., Steppan, LB., Brauner, JA., Deyo, JA., Henderson, MC., Tomar, RS., Buhler, DR., (1990 H): Influence of the Ah locus on the humoral immunotoxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin: evidence for Ah-receptor-dependent and Ah-receptor-independent mechanisms of immunosuppression. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 105: 26-36.
- 23.- Kerkvliet, NI., Steppan, LB., Smith, BB., Yougberg, JA., Henderson, MC., Buhler, DR. (1990): Role of the Ah locus in suppression of cytotoxic T lymphocyte 8CTL) activity by halogenated aromatic hydrocarbons (PCBs and TCDD): structure-activity relationships and effects in C57B1/6 mice. *Fundam. Appl. Pharmacol.* 14: 532-541. (leído en Kerkvliet 1995).
- 24.- Kociba, RRJ., Keyes, DG., Beyer, JJE., Carreño, RRM., Gehring, PPJ. (1979): Long-term toxicologic studies of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (8tcdd) in laboratory animals. *Ann. NY Acad. Sci.* 320: 397-404.
- 25.- Koller, LD (1979): Effects of environmental contaminants on the immune system. *Advances in veterinary Science and Comparative Medicine* 23: 267-295.

- 26.- Luebke, RW., Copeland, CB., Diliberto, JJ., Akubue, PI., Andrews, DL., Riddle, MM., Williams, WC., Birnbaum, LS. (1994): Assessment of host resistance to *Trichinella spiralis* in mice following preinfection exposure to 2,3,7,8-TCDD. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 125: 7-16.
- 27.- Lundberg, K., Dencker, L., Gronvik, K.O. (1992): 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) inhibits the activation of antigen-specific *T*-cells in mice. *Int. J. Immunopharmacol.* 14: 699-705.
- 28.- Lundberg, K., Gronvik, K.O., Goldschmidt, T.J., Klareskog, L., Dencker, L. (1990): 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) alters intrathymic *T* cell development in mice. *Chem. Biol. Interact.* 74: 179-193.
- 29.- Luster, MI., Germolec, DR., Clark, G., Wiegand, G., Rosenthal, GJ. (1988): Selective effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and corticosteroid on *in vitro* lymphocyte maturation. *J. Immunol.* 140: 928-935.
- 30.- Luster, MI., Hong, LH., Boorman, GA., Clark, G., Hayes, HT., Greenlee, WF., Dold, K., Tucker, AN. (1985): Acute myelotoxic responses in mice exposed to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 81: 156-165.
- 31.- Mantovani, A., Vecchi, A., Luini, W., Sironi, M., Candiani, GP., Spreafico, F., Garattini, S. (1980): Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on macrophage and natural killer cell-mediated cytotoxicity in mice. *Biomedicine.* 32: 200-204.
- 32.- Morris, DL., Holsapple, MP. (1991): Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) on humoral immunity: II. B cell activation. *Immunopharmacology.* 21: 171-181.
- 33.- Muir, DCG., Ford, CA., Rosenberg, B., Norstrom, RJ., Simon, M., beland, P. (1996): Persistent organochlorines in beluga whales (*Delphinapterus leucas*) from the St. Lawrence River estuary. I. Concentrations and patterns of specific PCBs, chlorinated pesticides and polychlorinated dibenzo-*p*-dioxines and -dibenzofurans. *Environ Pollut.* 93: 219-234.
- 34.- Neubert, R., Maskow, L., Delgado, I., Helge, H., Neubert, D. (1995): Chlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans and the human immune system. 2. In vitro proliferation of lymphocytes from workers with quantified moderately-increased body burdens. *Life Sci.* 56: 421-436. (Leído en Camacho y cols 2001).
- 35.- Norheim, G., Skaare, J., Wiig, O. (1992): Some heavy metals, essential, elements, and chlorinated hydrocarbons in polar bear (*Ursus maritimus*) at Svalbard. *Environ. Pollut.* 77: 51-57.
- 36.- Norstrom, RJ., Simon, M., Muir, DCG. (1990): Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans in marine mammals in the Canadian north. *Environ-Pollut.* 66: 1-19.
- 37.- Pogier, H., Schlatter, C. (1980): Influence of solvents and absorption on dermal and intestinal absorption of TCDD. *Food Cosmet. Toxicol.* 18: 477-481.
- 38.- Pohjanvirta, R., Tuomisto, J. (1994): Short-term toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in laboratory animals: effects, mechanisms, and animal models. *Pharmacol. Rev.* 46 483-549.
- 39.- Pryputniewicz, S.J., Nagarkatti, M., Nagarkatti, P.S., 1998: Differential induction of apoptosis in activated and resting *T*-cells by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) and its repercussion on *T*-cell responsiveness. *Toxicology* 129: 211-226.
- 40.- Ross, PS., Ellis, GM., Ikonomou, MG., Barrett-lennard, LG., Addison, RF. (2000): High PCB concentrations in free-ranging Pacific killer whales, *Orcinus orca*: Effects of age, sex and dietary preference. *Marine Pollution Bulletin* 40: 504-515.
- 41.- Safe, S. (1990): Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs) and related compounds: environmental and mechanistic considerations which support the development of toxic equivalency factor (TEFs). *CRC. Toxicol.* 21: 51-88.
- 42.- Safe, S. (1991): Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and related compounds: sources, environmental distribution, and risk assessment. *Environ. Carcinogenesis Ecotoxicol. Rev.* C9: 261-302.
- 43.- Skaare, JU., Markussen NH., Norheim, G., Haugen, S., Holt, G. (1990): Levels of polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides, mercury, cadmium, copper, selenium, arsenic, and zinc in the harbour seal, *Phoca vitulina*, in Norwegian waters. *Environ. Pollut.* 66: 309-324.
- 44.- Thigpen, JE., Faith, RE., McConnell, EE., Moore, JA. (1975): Increased susceptibility to bacterial infection as a sequela of exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Infect. Immun.* 12: 1319-1324 leído en Koller, 1979.
- 45.- Thomas PT, Hinsdill RD. (1979): The effect of perinatal exposure to tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on the immune response of young mice. *Drug Chem Toxicol.* 2: 77-98.
- 46.- Tucker, AN., Vore, SJ., Luster, MI. (1986): Suppression of B cell differentiation by 2,3,7,8-

- tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Mol. Pharmacol.* 29: 372-377.
- 47.- Vos, JG., Moore, JA., Zinkl, JG. (1973): *Environ. Health Perspect.* 5: 149-; en Koller, 1979.
- 48.- Wagner, E.; Frank, MM., Smialowicz, RJ. (2001): 2, 3, 7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and natural immunity: Lack of an effect on the complement system in a guinea pig model. *Toxicology* 159: 107-113.
- 49.- Weisglas-Kuperus, N., Patandin, S., Berbers, GA., Sas, TC., Mulder, PG., Sauer, PJ., Hooijkaas, H. (2000): Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in dutch preschool children. *Environ. Health Perspect.* 108: 1203-1207.
- Bibliografía sobre DDTs**
- 1.- Aguilar, A (1984): Relationship of DDE/DDT in marine mammals to chronology of DDT input into the ecosystem. *Cana-dian Journal of Fisheries and Aquatic Science* 41: 840-844.
- 2.- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2002. Toxicological Profile for 4,4'-DDT, 4,4'-DDE, 4,4'-DDD. US Public Health Service, Atlanta, GA.
- 3.- Banerjee, BD., Ramachandran, M., Hussain, QL. (1986): Sub-chronic effect of DDT on humoral response in mice. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 37: 433-440.
- 4.- Banerjee, BD. 1987a. Subchronic effect of DDT on humoral immune response to a thymus-independent antigen (bacterial lipopolysaccharide) in mice. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 39, 822-826.
- 5.- Banerjee, B.D., 1987b. Effects of sub-chronics DDT exposure on humoral and cell-mediated immune responses in Albino rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 39, 827-834.
- 6.- Banerjee, BD., Saha, S., Pasha, ST., Hussain, QZ. (1994): Comparative assessment of immunotoxicity of pesticides using different antigens: Quantitative studies of immunosuppression by DDT, lindane, endosulfan and malathion. *J. Basic Appl. Biomed.* 2: 15-25.
- 7.- Banerjee, B. D., Saha, S., Mohapatra, T. K., and Ray, A. (1995a): Influence of dietary protein on DDT-induced immune responsiveness in rats. *Ind. J. Exp. Biol.* 33, 739-744.
- 8.- Banerjee, B. D., Pasha, S. T., and Hussain, Q. Z. (1995b): Assessment of induced humoral and cell-mediated immune responses in albino rabbits exposed to sub-chronic DDT. *J. Basic Appl. Biomed.* 3: 33-40.
- 9.- Banerjee, BD., Koner, BC., Ray, A. (1997): Influence of stress on DDT-induced humoral immune responsiveness in mice. *En-vironmental Research* 74: 43-47.
- 10.- De Guise, S., Martineau, D., Beland, P., Fournier, M., 1998 : Effects of in vitro exposure of Beluga whale leukocytes to selected organochlorines. *J. Toxicol. Environ. Health* 55: 479-493.
- 11.- Gabliks, J., Friedman, L. (1969): Effects of insecticides on mammalian cell and virus infections. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 160: 254-271.
- 12.- Kupfer, K. (1969): Influence of chlorinated hydrocarbons and organophosphate insecticides on metabolism of steroids. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 160: 244-253.
- 13.- Núñez, MA., Estrada, I., Calderón-Aranda, ES. (2002): DDT inhibits the functional activation of murine macrophages and decreases resistance to infection by *Mycobacterium microti*. *Toxicology* 174: 201-210.
- 14.- Pérez-Maldonado, IN., Díaz-Barriga, F., de la Fuente, H., González-Amaro, R., Calderón, J., Yáñez, L. (2004): DDT induces apoptosis in human mononuclear cells in vitro and is associated with increased apoptosis in exposed children. *Environmental Research.* 94: 38-46.
- 15.- Smith, AG. (1991): Chlorinated hydrocarbon insecticides. En *Handbook of Pesticides Toxicology* (Hayes WJ, Laws ER, eds). San Diego/New York: Academic Press Inc., 1991; pp 731-915.
- 16.- Street, JC., Sharma, RP. 81975): alteration of induced cellular and humoral immune responses by pesticides and chemicals of environmental concern: Quantitative studies of immunosuppression by DDT, aroclor 1254, carbaryl, carbofuran and methylpara-thion. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 32: 587-602.
- 17.- Tebourbi, O., Rhouma, KB., Sakly, M. (1998): DDT induces apoptosis in rat thymocytes. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 61: 216-223.
- 18.- Wasserman, M; Wasserman, D., Gershon, Z., Zellermayoer, L. (1969): Effects of organochlorine insecticides on body defense systems. *Ann NY Acad. Sci.* 160: 393-401.
- 19.- Vos, JC. (1977): Immune suppression as related to toxicology. *CRC Critical Rev. Toxicol.* 5: 67-101.
- 20.- WHO (1979) *Environmental Health Criteria 9: DDT and its derivatives*, Geneva, World Health Organization, 194 pp. (consultado en www.inchem.org/pages/ehc.html, el 22 Enero 04).
- 21.- WHO (1989) *Environmental Health Criteria 83: DDT and its derivates*. *Environmental aspects*. IPCS series.

- 22.- Wassermann M, Wassermann D, Girshon Z, Zeller Mayer L. Effects of organochlorine insecticides on body defense systems. *Ann NY Acad Sci* 260: 393-401 (1969).
- 23.- Banerjee BD, Ramachandran M, Hussain QZ. Sub-chronic effect of DDT on humoral immune response in mice. *Bull Environ Contam Toxicol* 37: 433-440 (1986).
- 24.- Banerjee BD. (1987): Sub-chronic effect of DDT on humoral immune response to a thymus-independent antigen (bacterial lipopolysaccharide) in mice. *Bull Environ Contam Toxicol* 39: 822-826 (1987).
- 25.- Rehana T, Rao PR. Effect of DDT on the immune system in Swiss albino mice during adult and perinatal exposure: humoral responses. *Bull Environ Contam Toxicol* 39:822-826 (1992).
26. Banerjee BD. (1987): Effects of sub-chronic DDT exposure on humoral and cell-mediated immune responses in albino rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 39: 827-834.
- 27.- Aguilar, A. (1984): Relationship of DDE/tDDT in marine mammals to the chronology of DDT input into the ecosystem. *Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences* 41:840-844.
- 28.- Aguilar, A., Borrell, A., Pastor, T. (1999): Biological factors affecting variability of persistent pollutant levels in cetaceans. *The Journal of Cetacean Research Management* (special issue 1): 83-116.
- 29.- Borrell, A., Bloch, D., Desportes, G. (1995): Age trends and reproductive transfer of organochlorine compounds in log-finned pilot whales from the Faore Islands. *Environmental Pollution* 88: 283-292.
- 30.- Borrel, A., Cantos, G., Pastor, T., Aguilar, A. (2001): Organochlorine compods in common dolphins (*Delphinus delphis*) from the Atlantic and Mediterranean waters of Spain. *Environmental Pollution* 114: 265-274.
- 31.- Borrell, A. Rejinders, P. 81999): Summary of temporal trends in pollutant levels observed in marine mammals. *The Journal of Cetacean Research Management* (special issue 1): 149-155.
- 32.- Cardellicchio, N. (1995): Persistent contaminants in dolphins: an indication of chemical pollution in the Mediterranean sea. *Wat. Sci. Tech.* 32: 331-340.
- 33.- De Guise, S., Martineau, D., Béland, P., Fournier, M. (1998): Effects of in vitro exposure of beluga whale leukocytes to selected organochlorines. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A.* 55: 479-493.
- 34.- McKenzie, C., Rogan, E., Reid, RJ., Wells, DE (1997): Concentrations and patterns of organic contaminants in Atlantic white-sided dolphins (*Lagenorhynchus acutus*) from Irish and Scottish coastal waters. *Environmental Pollution* 98: 15-27.
- 35.- Tanabe, S., Tatsukawa, R., Maruyama, K., Miyazaki, N. (1982): Transplacental transfer of PCBs and chlorinated pesticides from the pregnant striped dolphin (*Stenella coeruleoalba*) to her fetus. *Agricultural Biological Chemistry* 46: 1249-1254.
- Bibliografía sobre ciclodienos**
- 1.- Aono, S., Tanabe, S., Fujise, Y., Kato, h., Tatsukawa, R. (1997): Persistent organochlorines in minke whale (*Balaenoptera acutorostrata*) and their prey species from the Antarctic and the North Pacific. *Environmental Pollution* 98: 81-89. (impreso en CISA).
- 2.- Barnett, JB., Blaylock, BL., Gandy, J., Menna, JH., Denton, R., Soderberg, LSF. (1990): Long-term alteration of adult bone marrow colony formation by prenatal chlordane exposure. *Fundamental and Applied Toxicology* 14: 688-695.
- 3.- Barnett, JB., Holcomb, D., Menna, JH., Soderberg, LSF. (1985a): The effect of prenatal chlordane exposure on specific anti-influenza cell-mediated immunity. *Toxicology Letters* 25: 229-238.
- 4.- Barnett, JB., Soderberg, LSF., Menna, JH. (1985b): The effect of prenatal chlordane exposure on the delayed hypersensitivity response of BALB/c mice. *Toxicol. Lett.* 25: 173-183.
- 5.- Bernier, J., Hugo, PI, Krzystyniak, K., Fournier, M. (1987): Suppression of humoral immunity in inbred mice by dieldrin. *Toxicol. Lett.* 35: 231-240.
- 6.- Blaylock, BL., Newsom, KK., Holladay, SD., Shipp, BK., Bartow, TA., Mehendale, HM. (1995): Topical exposure to chlordane reduces the contact hypersensitivity response to oxazolone in BALB/c mice. *Toxicol. Lett.* 81: 205-211.
- 7.- Blaylock, BL., Soderberg, LSF., Gandy, J., Menna, JH., Denton, R., Barnett, JB. (1990): Cytotoxic T-lymphocyte and NK responses in mice treated prenatally with chlordane. *Toxicol. Lett.* 51: 41-49.
- 8.- Chuang, LF., Liu, Y., Killam, K. Jr., Chuang, RY. (1992): Modulation by the insecticides heptachlor and chlordane of the cell-mediated immune proliferative responses of rhesus monkeys. *In Vivo.* 6: 29-32.
- 9.- Dearth, MA., Hites, RA. (1991): Chlordane accumulation in people, *Environ Sci Technol* 25: 1279-1285.

- 10.- Dearth, MA., Hites, RA. (1991a): Complete analysis of technical chlordane using negative ionization mass spectrometry. *Environ. Sci. Technol.* 25: 245-254.
- 11.- Fournier, M., Bernier, J., Flipo, D., Krzystyniak, K. (1987): Evaluation of pesticide effects on humoral response to sheep erythrocytes and mouse hepatitis virus 3 by immunosorbent analysis. *Pestic. Biochem. Physiol.* 26: 353-364.
- 12.- Friend, M., Trainer, DO. (1974): Experimental dieldrin-duck hepatitis virus interaction studies. *J. Wildl. Manage.* 38: 896-902.
- 13.- Hugo, P., Bernier, J., Krzystyniak, K., Fournier, M. (1988): Transient inhibition of mixed lymphocyte reactivity by dieldrin in mice. *Toxicol. Lett.* 41: 1-9.
- 14.- Johnson, KW., Holsapple, MP., Munson, AE. (1986): An immunotoxicological evaluation of g-chlordane. *Fundamental and Applied Toxicology* 6: 317-326.
- 15.- Johnson, KW., Kaminski, NE., Munson, AE. (1987): Direct suppression of cultured spleen cell responses by chlordane and the basis for differential effects on in vivo and in vitro immunocompetence. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 22: 497-515.
- 16.- Kaminski NE., Robert, JF., Guthrie, FE. (1982): The effects of DDT and dieldrin on rat peritoneal macrophages. *Pestic. Biochem. Physiol.* 17: 191-195.
- 17.- Kannan, K., Tanabe, S. and Tatsukawa, R. (1994): Biodegradation capacity and residue pattern of organochlorines in Ganges River dolphin from India. *Toxicology and Environmental Chemistry* 42: 249-261.
- 18.- Krzystyniak, K., Hugo, P., Flipo, K., Founier, M. (1985): Increased susceptibility to mouse hepatitis virus³ of peritoneal macrophages exposed to dieldrin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 80: 397-408.
- 19.- Loose, LD (1982): Macrophage induction of T-suppressor cells in pesticide-exposed and protozoan-infected mice. *Environ. Health Perspect.* 43: 89-97.
- 20.- Lucas, SJ., Barry, DW., Kind, P. (1978): Antibody production and protection against influenza virus in immunodeficient mice. *Infection and Immunity* 20: 115-119.
- 21.- Menna, JH., Barnett, JB., Soderberg, LSF. (1985): Influenza type A infection of mice exposed *in utero* to chlordane: Survival and antibody studies. *Toxicol. Lett.* 24: 45-52.
- 22.- Miyagi, T., Lam, KM., Chuang, LF, Chuang, RY. (1998): Suppression of chemokine-induced chemotaxis of monkey neutrophils and monocytes by chlorinated hydrocarbon insecticides. *In Vivo.* 12: 441-446. Leído abstract en pubmed.
- 23.- Muir DCG, Ford CA, Rosenberg B, Norstrom RJ, Simon M, Beland P. Persistent organochlorines in beluga whales *Delphinapterus leucas* from the St Lawrence River Estuary. I. Concentrations and patterns of specific PCBs, chlorinated pesticides and polychlorinated dibenzo-*p*-dioxines and dibenzofurans. *Environ Pollut* 1996a;93:219-234.
- 24.- Schiltknecht, E., Ada, G.L. (1985): In vivo effects of cyclosporine on influenza A virus-infected mice. *Cell Immunology* 91, 227-239.
- 25.- Smialowicz, RJ., Williams, WC., Copeland, CB., Harris, MW., Overstreet, D., Davis, BJ., Chapin RE. (2001): The effects of perinatal/juvenile heptachlor exposure on adult immune and reproductive system function in rats. *Toxicol. Sci.* 61: 164-175.
- 26.- Spyker-Cramer, JM., Barnett, JB., Avery, DL., Cramer, MF. (1982): Immunotoxicology of chlordane: Cell-mediated and humoral immune responses in adult mice exposed in utero. *Toxicology and Applied Pharmacology* 62: 402-408.
- 27.- Theus, SA., Tabor, DR., Soderberg, LSF., Barnett, JB. (1992): Macrophage tumoricidal mechanisms are selectively altered by prenatal chlordane exposure. *Agents and Actions* 37: 140-146.
- 28.- Tibury, KL., Adams, NG, Krone, CA., Meador, JP., Early, G. Varanasi, U. (1999): Organochlorines in stranded pilot whales (*Globicephala melana*) from the coast of Massachusetts. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 37: 125-134. Impreso en CISA.
- 29.- Tryphonas, H., Bondy, G., Hodgen, M., Coady, L., Parenteau, M., Armstrong, C., Hayward, S., Liston, V. (2003): Effects of cis-nonachlor, trans-nonachlor and chlordane on the immune system of Sprague-Dawley rats following a 28-day oral (gavage) treatment. *Food Chem Toxicol.* 41: 107-118.
- 30.- Wagermann, R., Muir, PCG. (1984): Concentration of heavy metals and organochlorines in marine mammals of northern waters: overview and evaluation. *Can. Tech. Rrep. Fish. Aquat. Sci.* 1279, 100 pp.
- 31.- Wells, DE, Campbell, LA, Ross, HM., Thompson, PM., Lockyer, CH. (1994): Organochlorine residues in harbour porpoise and bottlenose dolphins stranded on the coast of Scotland, 1988-1991. *Sci Total Environ.* 151: 77-99. (leído en Yogui y cols2003).

Bibliografía sobre lindano

- 1.- Antunes-Madeira, MC., Madeira, VMC. (1985): Partition of lindane in synthetic and native membranes. *Biochimica et Biophysica Acta* 820: 165-172.
- 2.- Banerjee, BD., Koner, BC., Ray, A., Pasha, ST. (1996): Influence of subchronic exposure to lindane on humoral immunity in mice. *Indian Journal of Experimental Biology*. 34: 11, 1109-1113.
- 3.- Barrie, L. A., D. Gregor, B. Hargrave, R. Lake, D.C.G. Muir, R. Shearer, B. Tracey, and T. Bidleman. 1992. Arctic contaminants: Sources, occurrence and pathways. *Sci. Total Environ.* 122: 1-74.
- 4.- CACAR., A. Gilman, E. Devailly, M. Feeley, V. Jerome, H. Kuhnlein, B. Kwavnick, S. Neve, B. Tracy, P. Usher, J. Van Oostadam, J. Walker, and B. Wheatley. 1997. Canadian Arctic Contaminants Assessment Report. in *Human Health*. Eds J. Jensen, K. Adare, and R. Shearer. Ottawa: Indian and Northern Affairs Canada.
- 5.- Desi, I., Varga, L., Farkas, I. (1978): Studies on the immunosuppressive effect of organochlorine and organophosphoric pesticides in subacute experiments. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* 22: 115-123.
- 6.- Dewan, A., Gupta, SK., Jain, JP., Kashyap, SK. (1980): Effect of lindane on antibody response to typhoid vaccine in weanling rats. *J. Environ. Sci. Health*. 15: 395-402.
- 7.- Duinker, JC., Hillebrand, MTJ., Zeinstra, T., Boon, JP. (1989): Individual chlorinated biphenyls and pesticides in tissues of some cetacean species from the North Sea and the Atlantic Ocean: Tissue distribution and biotransformation. *Aquat. Mammals*. 15: 95-124.
- 8.- Jarman, WM., Norstrom, RJ., Muir, DCG, Rosenberg, B., Simon, M., Baird, RW. (1996a): Levels of organochlorine compounds, including PCDDs and PCDFs, in the blubber of cetaceans from the west coast of North America. *Mar. Pollut. Bull.* 32: 426-436.
- 9.- Khurana, R., Chauhan, RS. (1999): Immunopathological effects of lindane on humoral immune response in sheep. *Journal of Immunology and Immunopathology*. 1: 1-2, 67-70.
- 10.- Khurana, R., Mahipal, SK., Chauhan, RS., Khurana, R. (2000): Immunotoxic effect of lindane in sheep: assessment of cell mediated immune response. *International Journal of Animal Sciences*. 15: 89-93.
- 11.- Mössner, S., I. Barudio, and K. Ballschmiter. 1994. Determination of HCHs, PCBs, and DDTs in brain tissues of marine mammals of different age. *Fres. J. Anal Chem.* 349: 708-16.
- 12.- Muir, DCG, Ford, CA., Rosenberg, B., Norstrom, RJ., Simon, M., Béland, P. (1996a): Persistent organochlorines in beluga whales (*Delphinapterus leucas* from the St. Lawrence River estuary. I. Concentrations and patterns of specific PCBs, chlorinated pesticides and polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans. *Environ. Pollut.* 93: 219-234.
- 13.- Muir, DCG, Koczanski, K., Rosenberg, B., Béland, P. (1996b): Persistent organochlorines in beluga whales (*Delphinapterus leucas* II. Temporal trends, 1982-1994.