



Reseña

Agonistas del receptor de hidrocarburos de arilo como contaminantes en alimentos para la producción animal

Aryl Hydrocarbon Receptor Agonists as Contaminants in the Feed of Production Animals

Oscar Guillermo Collado García ^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5351-7140>,

Manuel de Jesús Álvarez Gil ² <https://orcid.org/0000-0002-4880-2171>

Silvio José Martínez Sáez ³ <https://orcid.org/0000-0002-1835-6318>

¹ Universidad de Camagüey "Ignacio Agramonte Loynaz". Dpto. Química. Facultad de Ciencias Aplicadas. Camagüey. Cuba.

² Universidad de La Habana. Dirección de Ciencia, Tecnología e Innovación, Instituto de Farmacia y Alimentos, La Habana. Cuba.

³ Universidad de Camagüey "Ignacio Agramonte Loynaz". Camagüey. CEDEPA, Facultad de Ciencias agropecuarias. Cuba.

* Autor para la correspondencia (email): ogcolladogarcia@gmail.com

RESUMEN

Antecedentes: La salud de los humanos y animales está estrechamente vinculada. Muchos alimentos pueden contener materiales tóxicos y la mayoría de los productos químicos tienen un rango de uso seguro, pero en dosis altas pueden ser dañinos.

Objetivo. Destacar la importancia del control ambiental para la minimización de los riesgos de intoxicación por dioxinas y sus congéneres en la producción de alimentos para los animales de granja y para el hombre.

Desarrollo: Las Dioxinas y PCB's dioxinas (dibenzoparadioxinas policloradas o PCDD son 75 sustancias congéneres), furanos (dibenzofuranos policlorados son 135 congéneres). Solo algunas de las sustancias de cada grupo son tóxicas. El receptor de hidrocarburo de arilo (AHR), que también se conoce como receptor de dioxinas, está presente en numerosas especies animales,

Como citar (APA)

Collado García, O., Álvarez Gil, M., & Martínez Sáez, S. (2022). Agonistas del receptor de hidrocarburos de arilo como contaminantes en alimentos para la producción animal. *Revista de Producción Animal*, 34(1). <https://revistas.reduc.edu.cu/index.php/rpa/article/view/e4044>



©El (los) autor (es), Revista de Producción Animal 2020. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia internacional Attribution-NonCommercial 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), asumida por las colecciones de revistas científicas de acceso abierto, según lo recomendado por la Declaración de Budapest, la que puede consultarse en: Budapest Open Access Initiative's definition of Open Access.

incluidos humanos y activa la expresión génica de una manera dependiente de ligando. El prototipo de ligando 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD), es una dioxina arquetípica conocida como uno de los congéneres más potentes. La presencia de dioxinas en los tejidos animales, deriva de su alimentación. Su presencia en ciertos niveles puede provocar cáncer; alteraciones del sistema inmune, del sistema nervioso; lesiones hepáticas; y esterilidad. **Conclusiones:** Queda evidenciada la importancia del control ambiental para la minimización de los riesgos de intoxicación por dioxinas y sus congéneres en la producción de alimentos. Es necesario que las personas vinculadas a tales producciones conozcan más sobre estos compuestos y colaboren en la identificación de los posibles peligros y niveles de riesgo.

Palabras clave: ordeño, animales de granja, contaminación de alimentos, Dioxinas, Proteínas bHLH-PAS, Receptor de Hidrocarburo de Arilo (*Fuente: MESH*)

ABSTRACT

Background: Human and animal health are closely related. A lot of foods and feeds may contain toxic substances, and though most chemicals have a safe use range, they can be harmful when consumed in high doses.

Aim. To remark the importance of environmental control to minimize the risk of poisoning by dioxin and dioxin-like substances in the production of feeds for farm animals, and foods for humans.

Development: Dioxins and PCB dioxins (polychlorinated dibenzo-p-dioxins or PCDD comprise 75 dioxin-like substances), furans (polychlorinated dibenzo-furans comprising 135 furan-like compounds). Only a few substances from each group are toxic. The aryl hydrocarbon receptor (AHR), also known as dioxin receptor, is present in numerous animal species, activating gene expression in a ligand-dependent manner. The ligand prototype 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), is an archetype dioxin known to be one of the most powerful dioxin-like substances. The presence of dioxins in animal tissue depends on feeding, at certain levels it may cause cancer, disorders of the immune and the nervous systems, liver lesions, and sterility.

Conclusions: This study demonstrates the importance of environmental control to minimize the risk of poisoning by dioxins and dioxin-like substances in the production of feeds. The personnel in charge of animal production should know more about these compounds and collaborate in identifying the possible dangers and risk levels.

Key words: **Keywords:** farm animals, food contamination, dioxins, bHLH-PAS proteins, aryl hydrocarbon receptor (*Source: MESH*)

Recibido: 12/12/2021

Aceptado: 21/12/2021

INTRODUCCIÓN

La gestión de los grandes riesgos sanitarios mundiales, desde el control de las enfermedades hasta el calentamiento global, no puede realizarse de forma individual y requiere la plena cooperación de los sectores de la sanidad animal, la salud humana y el medio ambiente. El reconocimiento de una susceptibilidad compartida entre humanos, animales y ecosistemas ha conducido al concepto de "Una Salud" cuyo abordaje implica que múltiples sectores trabajen juntos para lograr mejores resultados. (Guardo, 2018).

La ciencia de los alimentos se ocupa del estudio de las propiedades físicas, químicas y biológicas de los alimentos, la inocuidad, la calidad nutricional, sensorial y sanitaria, la estabilidad, los procesos de elaboración y de conservación. La química de los alimentos, que es fundamental dentro de la ciencia de los alimentos, se ocupa de la composición, las propiedades de los alimentos y de los cambios químicos que experimenta durante su manipulación, procesamiento y almacenamiento en condiciones ambientales que son compatibles con la vida (Damodaran y Parkin, 2017).

Ya desde el siglo XVI, Paracelso expresó la máxima clásica de la toxicología: "Todas las cosas son veneno y no hay nada que no lo sea; sólo la dosis hace que una cosa sea o no un veneno: dosis sola *facit venenum* " (Jiménez y Kuhn, 2009). Este concepto a menudo se condensa en: "La dosis produce el veneno". Todos los fármacos y los tóxicos, son capaces de producir un efecto al unirse a receptores, por lo que reciben el nombre de *agonistas*, para lo cual deben tener afinidad por el receptor y actividad intrínseca (Jiménez y Kuhn, 2009). También existe la posibilidad de que sustancias nocivas o tóxicas se incorporen involuntariamente a los alimentos por contaminación directa, por contaminación ambiental, como resultado del procesamiento o por adulteración deliberada para beneficio económico. La clave es identificar el nivel seguro o nivel sin efectos adversos (NOAEL; en inglés) (DeMan *et al.*, 2018).

El receptor Ah (AHR) se ha estudiado durante casi cinco décadas. Sin embargo, no se entiende completamente cómo esta proteína media los efectos adversos de una variedad de contaminantes ambientales, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), el dibenzo- p clorado-dioxinas ("dioxinas") y muchos bifenilospolihalogenados. El papel del receptor Ah (AHR) en la salud humana y la toxicología ambiental sigue siendo un área de considerable interés (Mahringer *et al.*, 2019; Avilla *et al.*, 2020). La mayor parte de los casos de exposición humana a las dioxinas tiene su origen en los alimentos de origen animal, cuya carga de dioxinas procede principalmente de los piensos.

La producción ganadera está creciendo muy rápido en el mundo en vías de desarrollo, principalmente a través de la intensificación de los sistemas de producción ganaderos caracterizados por altas densidades de animales y tierra, que requieren de una particular atención a la bioseguridad, al surgimiento de enfermedades animales y su control, así como al bienestar de los animales y su manejo (FAO e IFIF, 2014). El presente trabajo tiene como objetivo destacar la importancia del control ambiental para la minimización de los riesgos de intoxicación por dioxinas y sus congéneres en la producción de alimentos para los animales de granja y para el hombre.

DESARROLLO

Una sola salud

El concepto de "Una sola salud" (en inglés, *One health*) se introdujo a comienzos del año 2000 para poner nombre a una noción conocida desde hace más de un siglo: la **salud humana** y la **sanidad animal** son **interdependientes** y están **vinculadas a los ecosistemas** en los cuales coexisten (Soto, 2021). La FAO promueve "Una Salud" en la labor sobre seguridad alimentaria, agricultura sostenible, inocuidad alimentaria, resistencia a los antimicrobianos (RAM), nutrición, sanidad animal y vegetal, pesca y medios de vida (FAO, 2021).

La química de los alimentos

Alimento es toda sustancia que contribuye a asegurar en todas sus manifestaciones (producción y reproducción) la vida del animal que la consume. La Química de los Alimentos estudia las estructuras, las propiedades y las reacciones de los componentes de los alimentos que dan lugar a las transformaciones que inciden positiva o negativamente en su calidad; las que ocurren durante su manipulación, elaboración, procesamiento, almacenamiento, conservación y comercialización. También aborda el estudio de sustancias contaminantes que pueden estar presentes. La Química de los Alimentos es considerada la estructura básica para la ciencia y la tecnología de los alimentos, ya que estudia las sustancias biológicas y los cambios que experimentan cuando se exponen a una amplia gama de condiciones ambientales, las propiedades químicas de los tejidos de los alimentos alterados, las fuentes unicelulares (huevos y microorganismos), y uno de los principales líquidos biológicos, la leche (Badui, 2006; Damodaran y Parkin, 2017).

Los alimentos desde el punto de vista ganadero son todas aquellas sustancias que el hombre pone a disposición de los animales directa o indirectamente para que consumiéndolas puedan mantener con normalidad sus funciones vitales, alcancen su desarrollo corporal propio de la especie y den las producciones útiles que se pretenden obtener. La alimentación no puede ser nunca una receta, es parte de la responsabilidad del ganadero; es un proceso dinámico que requiere conocimientos, observación y hacer las cosas bien. El ganadero es el que debe saber mejor que nadie cómo va su explotación, qué tipo de alimentos tiene, cómo hizo su heno, su ensilado o su pienso y cuál es el estado de sus bovinos, ovinos o cerdos (Rodríguez, 2001).

En un principio, alimentar un animal parece una tarea sin la menor complicación. De hecho, vacas, cerdos, gallinas y restantes animales se han venido alimentando perfectamente desde hace mucho tiempo, sin la intervención del hombre. Cuando el hombre ha intervenido en la domesticación y selección de los animales, mejorando las razas y exigiéndoles producciones y rendimientos que jamás se darían de forma natural, la alimentación de éstos se va complicando, por lo que resulta importante el estudio de la composición de la dieta. (Rodríguez, 2001).

La inocuidad de los alimentos, en un sentido amplio, significa que un alimento, en el momento de su consumo, debe estar libre de cualquier contaminante químico o microbiano dañino. Según el *Codex Alimentarius* es la garantía de que un alimento no cause daño al consumidor cuando el mismo sea preparado o ingerido de acuerdo con el uso a que se destine (OPS/OMS, 2021).

Los alimentos son la fuente principal de exposición a agentes patógenos, tanto químicos como biológicos (virus, parásitos y bacterias), a los cuales nadie es inmune; determinados niveles de contenidos de estos contaminantes conllevan riesgos sustanciales para la salud de los consumidores y representan grandes cargas económicas para las diversas comunidades y naciones (OPS/OMS, 2021).

Las reacciones químicas iniciadas en los alimentos por el calor al que son sometidos, pueden ser beneficiosas, como en el caso de la formación de sabores deseables y otros atributos sensoriales, o nocivas, como en la generación de sustancias químicas tóxicas como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) (Damodaran y Parkin, 2017). La concentración de HAP depende del contenido de grasa en la carne, el proceso de asado y la fuente de calor. Wong (2018) reportó la presencia de HAP en salchichas, carne de res, cerdo, cordero, pavo, pollo, hamburguesas y tocino.

El receptor de hidrocarburos de arilo

Los animales y seres humanos, están expuestos todos los días a una gran variedad de sustancias presentes en el aire, el agua y los alimentos, por lo que han desarrollado un conjunto de enzimas y transportadores que facilitan la biotransformación y eliminación de estos compuestos (Larigot *et al.*, 2018).

El receptor de hidrocarburos arilo (AHR), que también se conoce como receptor de dioxinas, es tradicionalmente definido como un factor de transcripción dependiente de ligando involucrado en la biotransformación y los efectos carcinogénicos / teratogénicos de las toxinas ambientales, como la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD) que es una dioxina arquetípica conocida como uno de los congéneres más potentes (**Fig. 1**), los hidrocarburos aromáticos halogenados tóxicos (HAH) y los HAP (Corrada, Denison y Bonati, 2017; Kawajiri y Fujii-Kuriyama, 2017; Weber *et al.*, 2018; Avilla *et al.*, 2020; Falandysz, Smith y Fernandes, 2020). El AHR es un miembro de la superfamilia básica de factores de transcripción helix-loop-helix (bHLH) / PER-ARNT-SIM (PAS) o simplemente, proteínas del tipo bHLH-PAS, y es una proteína bien conservada, con presencia ubicua en tejidos de mamíferos y niveles de expresión variables entre tejidos y durante toda la vida (Fribourgh y Partch, 2017; Wu y Rastinejad, 2017; Al-Ghezi *et al.*, 2019; Mengoni *et al.*, 2020; Kim *et al.*, 2020; Goya-Jorge *et al.*, 2021; Torti *et al.*, 2021).

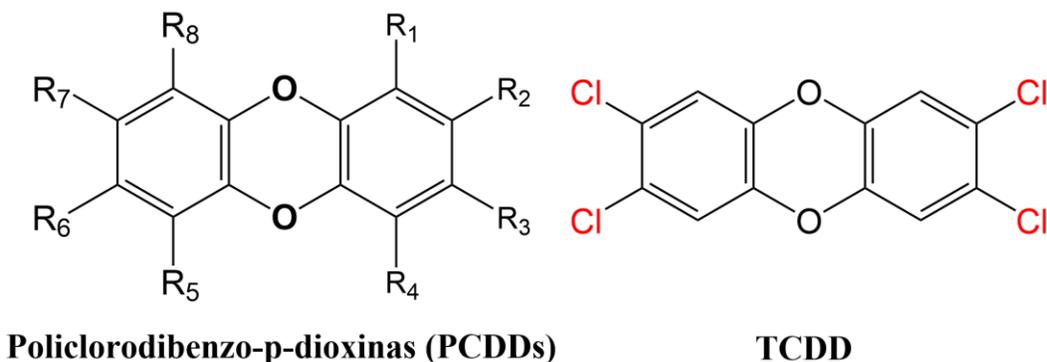


Fig. 1. Estructuras tipos de “dioxina” con núcleo derivado de Policloro-dibenzo-p-dioxinas (PCDDs) con posiciones de sustituciones de los átomos de cloro. Estructura de la Tetraclorodibenzodioxina (TCDD).

El AHR se conserva evolutivamente tanto en sus estructuras de dominio como en sus funciones, se expresa en varios tejidos y desempeña una variedad de funciones en la homeostasis. Después de la unión del ligando, AHR se transloca desde el citoplasma al núcleo donde se asocia con el translocador nuclear AHR (ARNT), cuyo complejo se une posteriormente al elemento de respuesta xenobiótico (XRE). El complejo heterodímero AHR: ARNT funciona como un factor de transcripción responsable de la expresión de genes pertenecientes a la familia del citocromo P450 (CYP) y en particular de CYP1A1, CYP1A2 y CYP1B1. Los primeros estudios sobre AHR se centraron principalmente en el aspecto toxicológico debido a su activación por dioxinas, que son tóxicos ambientales (Kawajiri y Fujii-Kuriyama, 2017; Wu y Rastinejad, 2017; Schulte *et al.*, 2017; Hattori *et al.*, 2018; Larigot *et al.*, 2018; Al-Ghezi *et al.*, 2019; Aranguren-Abadía *et al.*, 2020; Roztocil *et al.*, 2020; Kim *et al.*, 2020; Furue *et al.*, 2021; Haidar *et al.*, 2021; Kou y Dai, 2021). La activación del AHR está relacionada con un aumento del metabolismo oxidativo y, en consecuencia, con la formación de, por ejemplo, especies reactivas de oxígeno. En consecuencia, esta interacción con el ADN en XRE está altamente correlacionada con la etapa inicial de sucesos de toxicidad posteriores que incluyen carcinogenicidad por la activación prolongada del AHR, toxicidad de desarrollo y reproductiva y deterioro inmunológico, que se conocen como efectos de toxicidad de dioxinas (Szöllösi *et al.*, 2016; Corrada, Denison y Bonati, 2017; Schulte *et al.*, 2017; Tuomisto *et al.*, 2017; Hattori *et al.*, 2018; Danjou *et al.*, 2019; Mengoni *et al.*, 2020; Sadik *et al.*, 2020; Goya-Jorge *et al.*, 2021; Haidar *et al.*, 2021; Zhai *et al.*, 2021). Sin embargo, estudios extensos en las últimas dos décadas han identificado muchos ligandos AHR endógenos y han descubierto numerosas funciones fisiológicas del AHR que es importante para el desarrollo normal *in vivo*, así como en la regulación en los sistemas cardiovascular, gastrointestinal, nervioso, inmunológico, en la piel y sobre el ritmo circadiano (Khazaal *et al.*, 2018; Abdullah *et al.*, 2019; Esser, 2021; Kou y Dai, 2021).

Ligandos del AHR

La TCDD, un subproducto del Agente Naranja, se identificó como un agonista de AHR, en gran parte debido al cloracné, una enfermedad de la piel que causaba dicho producto. Los análisis posteriores revelaron que otros compuestos xenobióticos con estructuras similares a la TCDD, especialmente los HAH y los HAP, también son agonistas AHR eficientes, aunque su afinidad de unión a la cavidad AHR y su capacidad transactivante pueden diferir sustancialmente. Estos compuestos son bastante abundantes y persistentes en el medio ambiente debido a su larga vida media y bioacumulación en la cadena trófica. Su toxicidad ha sido ampliamente documentada en humanos, así como en otras especies, con estimaciones que indican que más del 90% de las exposiciones humanas ocurren a través de alimentos contaminados (Hattori *et al.*, 2018; Torti *et al.*, 2021). Entre los ligandos endógenos de AHR se encuentran una serie de metabolitos y productos metabólicos del triptófano, que tienen un impacto importante en la homeostasis al regular la actividad de AHR (Kawajiri y Fujii-Kuriyama, 2017; Hattori *et al.*, 2018; Larigot *et al.*, 2018; Furue *et al.*, 2021; Goya-Jorge *et al.*, 2021; Kou y Dai, 2021).

Dioxinas y alimentación

Con el nombre “dioxinas” se agrupan los compuestos pertenecientes a dos estructuras químicas bien diferentes: Policlorodibenzo-p-dioxinas (PCDDs) y policlorodibenzofuranos (PCDFs) que pertenecen al grupo de los contaminantes orgánicos lipofílicos y persistentes. Dependiendo del grado de cloración (de 1 a 8 átomos de cloro) y de la posición de la sustitución se pueden encontrar 75 PCDDs y 135 PCDFs diferentes llamados “congéneres”. En el presente artículo se hace referencia como “dioxinas” a las estructuras químicas presentes en la **Fig. 1**. Otros derivados contaminantes de los alimentos y el medio ambiente incluyen los compuestos con sustituciones con átomos de bromo (Polybrominateddibenzo-p-dioxins, PBDDs) (Zhou y Liu, 2018; Falandysz, Smith y Fernandes, 2020).

Las dioxinas se acumulan en la grasa a niveles elevados, por lo que incluso niveles extremadamente bajos de dioxina en los piensos pueden llegar a ser significativos a lo largo de la vida de un animal y generar residuos inaceptables en alimentos destinados al consumo humano como carne, leche y huevos (FAO e IFIF, 2014). En producción animal, la incorporación de dioxinas puede llevarse a cabo desde el suelo, el agua de bebida o los alimentos administrados. Según la OMS (Organización mundial de la Salud), el 90% de la exposición humana se produce a partir de su ingesta por alimentos de origen cárnico, lácteos, pescados y mariscos. La exposición crónica a estas sustancias, pueden producir en humanos efectos tóxicos que implican problemas a nivel inmunológico, endocrino y reproductivos, entre otros. En el caso de animales de producción, las aves y peces suelen ser más sensibles a las intoxicaciones por dioxinas, debido a su alto contenido de grasa corporal (veterinaria digital, 2021).

De las dioxinas y sus congéneres, solo algunas de las sustancias de cada grupo son tóxicas. Los derivados bromados se han detectado contaminando los alimentos acuáticos y la cadena alimentaria de los animales y el hombre (Weber *et al.*, 2018; Dai *et al.*, 2020; Falandysz, Smith y Fernandes, 2020).

Partiendo del antecedente de que en 1968 más de 2000 personas que vivían en el oeste de Japón estaban intoxicadas por altas concentraciones de dibenzofuranospoliclorados (PCDF), cuaterfenilospoliclorados, dibenzodioxinaspoli-cloradas (PCDD) y bifenilospoliclorados (PCB), que habían contaminado el aceite de salvado de arroz comestible, es importante monitorear el factor de equivalencia tóxica (FET) y el equivalente tóxico (EQT) de cada congénere en los alimentos (ej: TCDD, FET = 1) (Furue *et al.*, 2021).

Los contaminantes en piensos para animales son sustancias que no se han añadido intencionalmente a los alimentos o los piensos, pueden ser el resultado de una contaminación del medio ambiente (Weber *et al.*, 2018), y son un riesgo para la salud animal, tan es así que en el año 2018, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) confirma que la exposición alimentaria a las dioxinas y los PCB similares a las dioxinas (contaminantes medioambientales que están presentes en niveles bajos en alimentos y piensos) constituyen un problema de salud (efsa.europa.eu, 2021).

En Bélgica se produjo en 1999 un incidente motivado por la detección de niveles elevados de dioxinas y PCB en productos de origen animal derivado de la utilización de aceites industriales en la fabricación de piensos altamente contaminados con dioxinas. Por este motivo, y para evaluar los riesgos producidos por la exposición a estas sustancias, se definieron durante la década de 1980 los conceptos de equivalente tóxico (TEQ) y factor de equivalencia tóxica (TEF); así se estableció un criterio que proporciona un sistema relativamente sencillo de estimar la toxicidad global de las dioxinas. La EFSA estableció, en 2018, una ingesta semanal tolerable (IST) de 2 pg OMS-TEQ / kg peso corporal y semana (EFSA *et al.*, 2018).

Las dioxinas y sus congéneres pueden provocar cáncer, alteraciones del sistema inmune, del sistema nervioso, lesiones hepáticas y esterilidad. Esto puede deberse al elevado nivel de conservación del AHR. En la **Fig. 2** se presenta el sitio de unión del ligando en el dominio PAS-B del AHR humano, los alineamientos de las secuencias de aminoácidos y sus porcentajes de identidad para los AHR de especies animales, obtenidos de la base de datos UNIPROT (UniProt, 2021) y analizados por CLUSTAL Omega (Madeira *et al.*, 2019). Los residuos de aminoácidos se encuentran altamente conservados en diferentes especies animales que se utilizan para la producción de alimentos y que en muchos casos se alimentan con piensos y follajes. Los cinco residuos de aminoácidos importantes en para la interacción en la cavidad del AHR (Panda, Cleave, y Suresh, 2012; Szöllösi *et al.*, 2016) con el TCDD se destacan en color rojo, observándose que dos de los mismos son conservados; y los otros tres son variables, por lo que es muy probable que los agonistas del AHR descritos como contaminantes en los alimentos para animales pueda afectarles también y acumularse por lo que puede afectar la producción animal y producir afectaciones a lo largo de la cadena alimentaria.

El ganado toma PCB y PCDD / F del pienso, incluso del pienso contaminado con partículas de suelo (por ejemplo, pasto, ensilado de pasto o heno) (Weber *et al.*, 2018). Para los ovinos y caprinos, en principio, se aplica lo mismo que para la producción de ganado vacuno. Las ovejas se consideran entre los animales más sensibles ya que pastan cerca de la superficie del suelo, y la proporción de suelo ingerido puede ser alta, hasta el 20% de los forrajes (Weber *et al.*, 2018). Los jabalíes y cerdos alojados al aire libre se encuentran en la categoría de animales productores de alimentos con mayor exposición a PCDD / F, junto con el pollo, ya que encuentran gran parte de su alimento en el suelo. (Weber *et al.*, 2018)

Los PCDD/F y BPC se acumulan en mayor medida en el filete de pescado azul (como la trucha o el salmón) que en el pescado blanco. Las principales fuentes de dioxinas relacionadas con los piensos en el pescado de piscicultura son a menudo el aceite de pescado y la harina de pescado. Además de la composición del pienso, la transferencia de dioxinas a los filetes depende de la especie, del crecimiento del animal y los niveles de dioxinas en el agua y los sedimentos (FAO y OMS, 2018).

CONCLUSIONES

Queda evidenciada la importancia del control ambiental durante la cadena alimentaria para la minimizar los riesgos de la presencia de dioxinas y sus congéneres en los alimentos y por consiguiente en la posible intoxicación de las personas y animales que los consumen. Es necesario que quienes producen alimentos, crían animales para obtenerlos, y elaboran productos de origen animal, conozcan sobre estos compuestos y colaboren en la identificación de los posibles peligros que entrañan para la salud de los consumidores.

REFERENCIAS

- Abdullah, A., Maged, M., Hairul-Islam M, I., Osama I, A., Maha, H., Manal, A., & Hamza, H. (2019). Activation of aryl hydrocarbon receptor signaling by a novel agonist ameliorates autoimmune encephalomyelitis. *PloS one*, *14*(4), e0215981. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215981>
- Al-Ghezi, Z. Z., Singh, N., Mehrpouya-Bahrami, P., Busbee, P. B., Nagarkatti, M., & Nagarkatti, P. S. (2019). AhR activation by TCDD (2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin) attenuates pertussis toxin-induced inflammatory responses by differential regulation of tregs and Th17 cells through specific targeting by microRNA. *Frontiers in microbiology*, *10*, 2349. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02349>
- Aranguren-Abadía, L., Donald, C. E., Eilertsen, M., Gharbi, N., Tronci, V., Sørhus, E., Mayer, P., Nilsen, T. O., Meier, S., Goksøyr, A., & Karlsen, O. A. (2020). Expression and localization of the aryl hydrocarbon receptors and cytochrome P450 1A during early

- development of Atlantic cod (*Gadus morhua*). *Aquatic Toxicology*, 226, 105558. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2020.105558>
- Avilla, M. N., Malecki, K. M., Hahn, M. E., Wilson, R. H., & Bradfield, C. A. (2020). The Ah receptor: Adaptive metabolism, ligand diversity, and the xenokine model. *Chemical research in toxicology*, 33(4), 860-879. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.9b00476>
- Badui, S. (2006). Química de los Alimentos. Cuarta edición. México DF. https://www.academia.edu/31337237/Qu%C3%ADmica_de_los_Alimentos_4_Edici%C3%B3n_Salvador_Badui_Dergal
- Rodríguez, F. C. (2001). Introducción a la alimentación y racionamiento animal. <http://area.us.es/gprodanim/Racionamiento/Introd%20Racionamiento%2006-07.pdf>
- Corrada, D., Denison, M. S., & Bonati, L. (2017). Structural modeling of the AhR: ARNT complex in the bHLH-PASA-PASB region elucidates the key determinants of dimerization. *Molecular BioSystems*, 13(5), 981-990. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/mb/c7mb00005g/unauth>
- Danjou, A. M. N., Coudon, T., Praud, D., Lévêque, E., Faure, E., Salizzoni, P., Romancer, M. L., Severi, G., Mancini, F. R., Leffondré, K., Dossus, L., & Fervers, B. (2019). Long-term airborne dioxin exposure and breast cancer risk in a case-control study nested within the French E3N prospective cohort. *Environment international*, 124, 236-248. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.001>
- Dai, Q., Xu, X., Eskenazi, B., Asante, K. A., Chen, A., Fobil, J., Bergman, Å., Brennan, L., Sly, P. D., Nnorom, I. C., Pascale, A., Wang, Q., Zeng, Z., Landrigan, P. J., Drisse, M. N. B., & Huo, X. (2020). Severe dioxin-like compound (DLC) contamination in e-waste recycling areas: An under-recognized threat to local health. *Environment international*, 139, 105731. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105731>
- DeMan, J. M., Finley, J. W., Hurst, W. J., & Lee, C. Y. (2018). *Principles of food chemistry*. Food Science Text Series. Fourth Edition. Gaithersburg: Aspen Publishers. <https://book.lat/book/3494375/984072>
- EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), Knutsen, H. K., Alexander, J., Barregård, L., Bignami, M., Brüschweiler, B., Ceccatelli, S., Cottrill, B., Dinovi, M., Edler, L., Grasl-Kraupp, B., Hogstrand, C., Nebbia, C. S., Oswald, I. P., Petersen, A., Rose, M., Roudot, A. C., Schwerdtle, T., Vleminckx, C., Vollmer, G., ... & Hoogenboom, L. (2018). Risk for animal and human health related to the presence of dioxins and dioxin-like PCBs in feed and food. *Efsa Journal*, 16(11), e05333. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5333>
- Esser, C. (2021). Trajectory Shifts in Interdisciplinary Research of the Aryl Hydrocarbon Receptor—A Personal Perspective on Thymus and Skin. *International journal of molecular sciences*, 22(4), 1844. <https://doi.org/10.3390/ijms22041844>
- Falandysz, J., Smith, F., & Fernandes, A. R. (2020). Polybrominated dibenzo-p-dioxins (PBDDs) and-dibenzofurans (PBDFs) in cod (*Gadus morhua*) liver-derived products from 1972 to 2017. *Science of The Total Environment*, 722, 137840. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.137840>

- FAO & IFIF. (2014). Buenas prácticas para la industria de piensos-Implementación del Código de Prácticas Sobre Buena Alimentación Animal. <https://www.fao.org/3/i1379s/i1379s00.htm>
- FAO & OMS. (2018). Código de prácticas para prevenir y reducir la contaminación en los alimentos y piensos por Dioxinas y Bifenilos Policlorados (BPC) análogos a las Dioxinas. https://www.fao.org/faowhocodexalimentarius/shproxy/ru/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandars%252FCXC%2B62-2006%252FCXC_062s.pdf
- FAO. (2021). Una Salud. <https://www.fao.org/one-health/es/>
- Damodaran, S., & Parkin, K. (2017). Fennema's food chemistry. Fifth edition. CRC Press. <https://www.routledge.com/FennemasFoodChemistry/DamodaranParkin/p/book/9781482208122>
- Fribourgh, J. L., & Partch, C. L. (2017). Assembly and function of bHLH-PAS complexes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(21), 5330-5332. <https://doi.org/10.1073/pnas.1705408114>
- Furue, M., Ishii, Y., Tsukimori, K., & Tsuji, G. (2021). Aryl Hydrocarbon Receptor and Dioxin-Related Health Hazards—Lessons from Yusho. *International journal of molecular sciences*, 22(2), 708. <https://doi.org/10.3390/ijms22020708>
- Goya-Jorge, E., Jorge Rodríguez, M. E., Veitía, M. S. I., & Giner, R. M. (2021). Plant Occurring Flavonoids as Modulators of the Aryl Hydrocarbon Receptor. *Molecules*, 26(8), 2315. <https://doi.org/10.3390/molecules26082315>
- Guardo, M. (2018). El abordaje de "Una Salud", más esencial que nunca. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 35, 558-560. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.354.4144>
- Haidar, R., Henkler, F., Kugler, J., Rosin, A., Genkinger, D., Laux, P., & Luch, A. (2021). The role of DNA-binding and ARNT dimerization on the nucleo-cytoplasmic translocation of the aryl hydrocarbon receptor. *Scientific reports*, 11(1), 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97507-w>
- Hattori, Y., Takeda, T., Nakamura, A., Nishida, K., Shioji, Y., Fukumitsu, H., Yamada, H., & Ishii, Y. (2018). The aryl hydrocarbon receptor is indispensable for dioxin-induced defects in sexually-dimorphic behaviors due to the reduction in fetal steroidogenesis of the pituitary-gonadal axis in rats. *Biochemical pharmacology*, 154, 213-221. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.05.008>
- Kawajiri, K., & Fujii-Kuriyama, Y. (2017). The aryl hydrocarbon receptor: a multifunctional chemical sensor for host defense and homeostatic maintenance. *Experimental animals*, 66(2), 75-89. <https://doi.org/10.1538/expanim.16-0092>
- Khazaaal, A. Q., Jaeger, C. D., Bottum, K. M., & Tischkau, S. A. (2018). Environmental factors act through aryl hydrocarbon receptor activation and circadian rhythm disruption to regulate energy metabolism. *Journal of Receptor, Ligand and Channel Research*, 10, 13. <https://pdfs.semanticscholar.org/fcd2/7daa9f342d56c28f3f2bd-37d438832c62954.pdf>

- Kou, Z., & Dai, W. (2021). Aryl hydrocarbon receptor: Its roles in physiology. *Biochemical Pharmacology*, 185, 114428. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114428>
- Larigot, L., Juricek, L., Dairou, J., & Coumoul, X. (2018). AhR signaling pathways and regulatory functions. *Biochimie open*, 7, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.biopen.2018.05.001>
- Madeira, F., Park, Y. M., Lee, J., Buso, N., Gur, T., Madhusoodanan, N., Basutkar, P., Tivey, A. R. N., Potter, S. C., Finn, R. D., & Lopez, R. (2019). The EMBL-EBI search and sequence analysis tools APIs in 2019. *Nucleic acids research*, 47(W1), W636-W641. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz268>
- Mahringer, A., Bernd, A., Miller, D. S., & Fricker, G. (2019). Aryl hydrocarbon receptor ligands increase ABC transporter activity and protein expression in killifish (*Fundulus heteroclitus*) renal proximal tubules. *Biological chemistry*, 400(10), 1335-1345. <https://doi.org/10.1515/hsz-2018-0425>
- Mengoni, M., Braun, A. D., Gaffal, E., & Tüting, T. (2020). The aryl hydrocarbon receptor promotes inflammation-induced dedifferentiation and systemic metastatic spread of melanoma cells. *International Journal of Cancer*, 147(10), 2902-2913. <https://doi.org/10.1002/ijc.33252>
- OPS/OMS. (2021). Día Mundial de la Inocuidad de los alimentos. <https://www.paho.org/es/campanas/dia-mundial-inocuidad-alimentos-2021>
- Panda, R., Cleave, A. S. S., & Suresh, P. K. (2012). In silico predictive studies of mAHR congener binding using homology modelling and molecular docking. *Toxicology and industrial health*, 30(8), 765-776. <https://doi.org/10.1177/0748233712463774>
- Jiménez, M. R., & Kuhn, G. R. (2009). *Toxicología fundamental*. Ediciones Díaz de Santos. <https://www.editdiazdesantos.com/wwwdat/pdf/9788479788988.pdf>
- Roztocil, E., Hammond, C. L., Gonzalez, M. O., Feldon, S. E., & Woeller, C. F. (2020). The aryl hydrocarbon receptor pathway controls matrix metalloproteinase-1 and collagen levels in human orbital fibroblasts. *Scientific reports*, 10(1), 1-16. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65414-1>
- Sadik, A., Patterson, L. F. S., Öztürk, S., Mohapatra, S. R., Panitz, V., Secker, P. F., Pfänder, P., Loth, S., Salem, H., Prentzell, M. T., Berdel, B., Iskar, M., Faessler, E., Reuter, F., Kirst, I., Kalter, V., Foerster, K. I., Jäger, E., & Opitz, C. A. (2020). IL4I1 is a metabolic immune checkpoint that activates the AHR and promotes tumor progression. *Cell*, 182(5), 1252-1270. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.038>
- Schulte, K. W., Green, E., Wilz, A., Platten, M., & Daumke, O. (2017). Structural basis for aryl hydrocarbon receptor-mediated gene activation. *Structure*, 25(7), 1025-1033. <https://doi.org/10.1016/j.str.2017.05.008>
- Kim, S. Y., Kim, K. W., Lee, S. M., Lee, D. H., Park, S., Son, B. S., & Park, M. K. (2020). Overexpression of the Aryl Hydrocarbon Receptor (Ahr) Mediates an Oxidative Stress Response following Injection of Fine Particulate Matter in the Temporal Cortex. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/6879738>
- Soto, S. (2021). La salud humana y la sanidad animal son interdependientes y están vinculadas a los ecosistemas en los cuales coexisten. <https://www.isglobal.org/healthisglobal/-/custom->

[blog-portlet/one-health-una-sola-salud-o-como-lograr-a-la-vez-una-salud-optima-para-las-personas-los-animales-y-nuestro-planeta/90586/0](https://doi.org/10.1007/s11356-018-1811-y)

- Szöllősi, D., Erdei, Á., Gyimesi, G., Magyar, C., & Hegedűs, T. (2016). Access path to the ligand binding pocket may play a role in xenobiotics selection by AhR. *PloS one*, *11*(1), e0146066. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146066>
- UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021. (2021). *Nucleic Acids Research*. *49*(D1), D480-D489. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1100>
- Torti, M. F., Giovannoni, F., Quintana, F. J., & García, C. C. (2021). The Aryl Hydrocarbon Receptor as a Modulator of Anti-viral Immunity. *Frontiers in Immunology*, *12*, 440. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.624293>
- Tuomisto, J., Airaksinen, R., Pekkanen, J., Tukiainen, E., Kiviranta, H., & Tuomisto, J. T. (2017). Comparison of questionnaire data and analyzed dioxin concentrations as a measure of exposure in soft-tissue sarcoma studies. *Toxicology letters*, *270*, 8-11. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.02.011>
- Weber, R., Herold, C., Hollert, H., Kamphues, J., Ungemach, L., Blepp, M., & Ballschmiter, K. (2018). Life cycle of PCBs and contamination of the environment and of food products from animal origin. *Environmental Science and Pollution Research*, *25*(17), 16325-16343. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-1811-y>
- Weber, R., Herold, C., Hollert, H., Kamphues, J., Blepp, M., & Ballschmiter, K. (2018). Reviewing the relevance of dioxin and PCB sources for food from animal origin and the need for their inventory, control and management. *Environmental Sciences Europe*, *30*(1), 1-42. <https://doi.org/10.1186/s12302-018-0166-9>
- Wong, D. W. S. (2018). Mechanism and Theory in Food Chemistry, Second Edition. <https://pdfcoffee.com/mechanism-and-theory-in-food-chemistrypdf-4-pdf-free.html>
- Wu, D., & Rastinejad, F. (2017). Structural characterization of mammalian bHLH-PAS transcription factors. *Current opinion in structural biology*, *43*, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2016.09.011>
- Zhai, Y., Amadou, A., Mercier, C., Praud, D., Faure, E., Iwaz, J., Severi, G., Mancini, F. R., Coudon, T., Fervers, B., & Roy, P. (2021). The impact of left truncation of exposure in environmental case-control studies: evidence from breast cancer risk associated with airborne dioxin. *European Journal of Epidemiology*, 1-15. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00776-y>
- Zhou, Y., & Liu, J. (2018). Emissions, environmental levels, sources, formation pathways, and analysis of polybrominated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans: a review. *Environmental Science and Pollution Research*, *25*(33), 33082-33102. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-3307-1>

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

La participación de los autores fue la siguiente: Concepción y diseño de la investigación: OGCG, MJAG, SJMS, redacción del artículo: OGCG, MJAG, SJMS.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses.