

**1. Vigilancia / monitorización  
de las concentraciones en humanos**

**≠**

**2. Investigación  
sobre los efectos en humanos**

**1. Vigilancia / monitorización  
de las concentraciones en humanos**

**puede (debe) ser  
poblacional**

**debe tener  
representatividad  
poblacional**

**1. Vigilancia / monitorización  
de las concentraciones en humanos**

**puede (debe) ser  
poblacional**

**→ encuestas periódicas  
de muestras representativas  
de la población general sana.**

**2. Investigación  
sobre los efectos en humanos**

**rara vez puede tener  
representatividad  
poblacional**

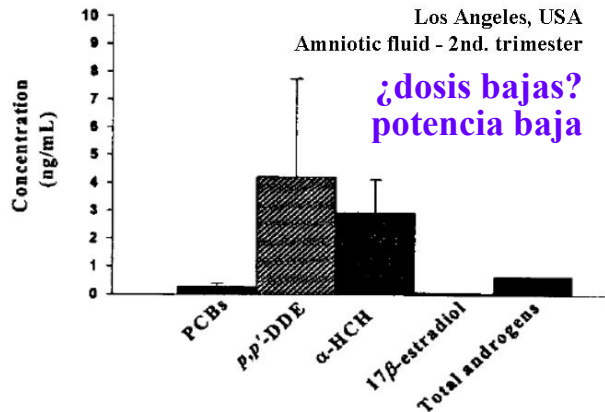
**→ estudios ad hoc  
de investigación.**

# 1. Vigilancia / monitorización de las concentraciones en humanos

↓ ≠ ↑

# 2. Investigación sobre los efectos en humanos

Foster W, et al. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2954-7.



Our children inherit the toxic burden of our planet.

GREENPEACE  
International





## Efectos a dosis bajas

Dosis de algunos COPs (incl. PCBs) muy por debajo de las que normalmente se consideran seguras [ppb] pueden causar efectos biológicos.

- Kaiser J. *Science* 2000; 288: 424-5.
- Kaiser J. *Science* 2000; 290: 695-7.
- Weinhold B. *Environ H Perspect* 2003.
- [www.epa.gov](http://www.epa.gov) ("low-dose hypothesis")

MI SOCIEDAD El 2008 martes 3 de febrero de 2007

**Salud** De cada 100 unidades que consume cualquier ciudadano europeo, 60 están completamente libres de pesticidas. Se tienen más en dosis inferiores al mismo volumen y concentración consumidas por encima de esas dosis. Comienza a haber evidencias, sin embargo, de que pequeñas dosis durante mucho tiempo pueden ser más peligrosas que altas dosis una sola vez.

### Pesticidas en la dieta

Diversos estudios hallan restos de plaguicidas en más de un tercio de las frutas y verduras

dentro de los valores permitidos por la normativa. Sin embargo, al tratarse en gran medida de sustancias disruptoras endocrinas, persistentes y bioacumulativas, estos límites legales no garantizan la protección de la salud pública".

El doctor Miquel Porta está completamente de acuerdo. Para este epidemiólogo del Instituto Municipal de Investigaciones Médicas de Barcelona, la llamada "hipótesis de las dosis bajas" gana terreno: "Sospechamos que en algunos casos una exposición crónica a dosis bajas puede acabar siendo peor que una exposición puntual a dosis altas". Por ejemplo, se

Para saber el origen del problema hay que preguntarse qué sucede en las huertas y los campos de cultivo. En el mencionado informe del ISTAS sobre la situación en Almería, dirigido por Ana M. García, de la Universidad de Valencia, y Rafael Gadea, se presenta un panorama inquietante: los plaguicidas más utilizados en Almería son con frecuencia (42%) sustancias persistentes y/o con efectos como disruptores endocrinos. Según datos del 2003, un 27% de los plaguicidas utilizados, o bien habían sido retirados del mercado o estaban en proceso de retirada por su peligrosidad. Los

## Efectos a dosis bajas

Quizá

la exposición constante a dosis bajas sea más relevante como causa de algunas enfermedades que la exposición breve a dosis altas.

## Efectos de los CTPs: sutiles y a largo plazo.

Valorar bien la relevancia clínica,  
epidemiológica y social de los efectos  
más sutiles y a largo plazo de los CTPs  
es uno de los retos para todos/as.

## Efectos de los CTPs: sutiles y a largo plazo.

Valorar bien la relevancia clínica,  
epidemiológica y social...

→ debemos desarrollar una  
pedagogía científica  
culturalmente sostenible.

WORLD•WATCH 2004

# Abre los ojos, sin miedo

Por una pedagogía científica culturalmente sostenible

Miquel Porta Serra

Debemos hallar formas de pedagogía científica más sostenibles culturalmente no sólo por razones de eficiencia, sino, sobre todo, para no causar más «efectos adversos»: miedos, ansiedades innecesarias, estigmatización, discriminación, medicalización, dependencia, otras formas de iatrogenia, gasto socialmente estéril, etc.). Porque –a juicio de CiMA– debemos estar radicalmente en contra de provocar más miedo, angustia y alienación. Porque deseamos promover formas de vida «autónomas, solidarias y alegres». Y porque, como parte inseparable de todo ello, queremos



preservar nuestra identidad cultural. La que se basa, por ejemplo, en el placer de reunirse alegremente en torno a una buena mesa... *Lo que no puede ser es que las personas malvivamos en un estado cuasi-permanente de duda, sospecha, desafección, rechazo, repugnancia o asco ante el medio ambiente en el que vivimos y somos.*

Miquel Porta Serra es profesor de salud pública de la Universidad Autónoma de Barcelona. Presidente de Científicos por el Medio Ambiente (CiMA) [www.cima.org.es](http://www.cima.org.es).

Debemos hallar formas de pedagogía científica más sostenibles culturalmente no sólo por razones de eficiencia, sino, sobre todo, para no causar más «efectos adversos»: miedos, ansiedades innecesarias, estigmatización, discriminación, medicalización, dependencia, otras formas de iatrogenia, gasto socialmente estéril, etc.). Porque –a juicio de CiMA– debemos estar radicalmente en contra de provocar más miedo, angustia y alienación. Porque deseamos promover formas de vida «autónomas, solidarias y alegres». Y porque, como parte inseparable de todo ello, queremos

Por una pedagogía científica culturalmente sostenible

preservar nuestra identidad cultural. La que se basa, por ejemplo, en el placer de reunirse alegremente en torno a una buena mesa... *Lo que no puede ser es que las personas malvivamos en un estado cuasi-permanente de duda, sospecha, desafección, rechazo, repugnancia o asco ante el medio ambiente en el que vivimos y somos.*

## Report Card

### PCBs

**Exposure:**  
transplacental, from breast milk of mothers who consume certain seafoods, also through contaminated soils and dusts

**Effects:**  
possible delayed neuro-development

**Treatment:**  
none for low-level exposures

**Scientific Understanding:**  
needs improvement

<http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/1999/107-6/focusfig-PCB.GIF>

44 / SOCIEDAD

EL

## Salud

**EPIDEMIOLOGÍA / Los contaminantes organoclorados se acumulan en el organismo**

### La exposición a pesticidas multiplica por cuatro el riesgo de padecer cáncer de mama

**D**AVID SEGARRA. Barcelona Hace tiempo que se sabe que ciertos alimentos ambientales favorecen la aparición del cáncer de mama. Pero la identificación del efecto de estos factores externos ha resultado ser muy complicada. Ahora, un equipo de investigadores ha analizado la actividad estrógena inducida por contaminantes químicos, concretamente por pesticidas organoclorados, y se han presentado un riesgo cuatro veces mayor de padecer la enfermedad que aquellas otras pacientes con niveles más altos de estrógenos naturales en su sangre. El estudio se ha realizado con 98 enfermas de los hospitales de Granada y Albarracín. Todas las pacientes tenían niveles de pesticidas organoclorados en su sangre, y en algunos casos se han identificado hasta 17 pesticidas diferentes en el mismo momento de una sola persona. La investigación ha sido dirigida por Nicolás Olea, catedrático de Medicina de la Universidad de Granada e in-



Realización de una monografía para detectar el cáncer. *servicio control de calidad*

Se han encontrado hasta 17 pesticidas diferentes en el tejido mamario de una mujer

“Las mujeres se limpian de contaminantes al parir y al dar de mamar”

temas sensibles: ¿con quiénes valoramos su impacto cultural?

EL PAÍS, martes 18 de mayo de 2004

## Salud

¿con quiénes valoramos su impacto cultural?

JORDI SUNYER Y NÚRIA RIBAS-FITÓ / Investigadores del IMIM de Barcelona

### “La lactancia materna es beneficiosa a pesar del DDT que contiene”

**L** DAVID SEGARRA. Barcelona a leche humana no sólo contiene nutrientes para el bebé. También es una importante fuente de numerosos contaminantes, entre ellos DDT. Un equipo de investigadores médicos acaba de determinar que el DDT contenido en la leche afecta negativamente a la inteligencia infantil. Pero, aun así, los beneficios de la lactancia materna superan este inconveniente, según los doctores Jordi Sunyer y Núria Ribas-Fitó, del Instituto Municipal de Investigaciones Médicas de Barcelona.

**Pregunta.** ¿Tenemos mucho DDT en nuestro cuerpo?  
**Núria Ribas-Fitó.** Los niveles de DDE [metabolito de descomposición del DDT] en el cuerpo humano en España son relativamente altos. Algunos estudios indican que tenemos el doble de contaminante que el promedio de países europeos, aproximadamente. Se trata de DDT que fue



Núria Ribas-Fitó y Jordi Sunyer.



La red Inma examina a 5.000 niños

da temprana en la guardería, que estimula enormemente a los niños. En este contexto, los contaminantes tienen peso menor.

**P.** Es entendible la lactancia? **A.S.** Los niños que lactan incorporan más contaminantes, pero obtienen mejores puntuaciones en los tests. La conclusión principal de nuestro estudio es que la lactancia contrarresta los efectos negativos del DDE.

**N. R.F.** En un grupo de 480 niños monoquímicos hemos comprobado que los niños que han seguido lactancia materna no sólo tienen un mejor desarrollo, sino una mejor sociabilidad a los cuatro años de vida. Y esto está relacionado con la duración de la lactancia. Por eso queremos saber qué sucede en las lactancias de corta duración, de tan sólo uno o dos meses, un tiempo suficiente para que parte de los tóxicos, pero muy corto para beneficiarse de la vertiente

SOCIEDAD

LAVANAGUARDIA 25

## ¿Qué veneno llevo en el cuerpo?

La asociación Científicos por el Medio Ambiente plantea el derecho a saber los agentes químicos tóxicos que han entrado en la sangre



**ANTONIO ERRELLI** Quiere saber qué veneno llevo en el cuerpo? ¿Qué agentes químicos tóxicos han entrado en mi sangre? ¿Qué veneno llevo en el cuerpo? ¿Qué agentes químicos tóxicos han entrado en mi sangre? ¿Qué veneno llevo en el cuerpo? ¿Qué agentes químicos tóxicos han entrado en mi sangre?

¿Tiene usted saber si la contaminación ha llegado hasta su organismo? ¿Tenemos derecho a conocer el nivel de compuestos químicos tóxicos que se han “colado” hasta la sangre? La asociación Científicos por el Medio Ambiente, una entidad que se dio a conocer en público la semana pasada en Barcelona, sugiere un nuevo debate ambiental. Su presidente, Miquel Porta, planteó en su presentación del derecho de los ciudadanos a saber hasta qué punto el organismo humano ha ido acumulando sustancias tóxicas procedentes

MARTES, 16 DICIEMBRE 2003

Al igual que Wallström, Miquel Porta se hizo este análisis hace seis años. Descubrió entonces que concentraciones más o menos importantes de compuestos tóxicos persistentes eran apreciables en su organismo. Los resultados arrojaron, entre otros compuestos, varios tipos de pesticidas, como el lindano (13,48 nanogramos por mililitro de beta-hexaclorociclohexano), fungicidas (0,62 nanogramos por ml) o DDT (0,75 nanogramos), así varios tipos de bifenilos policlorados (PCB), sustancias prohibidas—pero todavía usadas en los transformadores eléctricos— y catalogados como posiblemente cancerígenos. Los PCB son persistentes, se acumulan

¿"derecho a saber"?

## ¿Qué veneno llevo en el cuerpo?

La asociación Científicos por el Medio Ambiente plantea el derecho a saber los agentes químicos tóxicos que han entrado en la sangre

**Los efectos de los CTPs  
a dosis muy bajas y a largo plazo  
¿son reales?**

**Efectos posibles:**

- **infertilidad, endometriosis**
- **malformaciones congénitas**
- **problemas de desarrollo, de aprendizaje**
- **disrupciones hormonales e inmunológicas**
- **diabetes**
- **promoción de cánceres**
- **problemas neurológicos, mentales**
- **temblor esencial, Parkinson, Alzheimer**

**Los efectos de los CTPs  
a dosis muy bajas y a largo plazo  
¿son reales?**

**Sí, pero queda mucha investigación por hacer para que podamos valorar bien la relevancia clínica, epidemiológica y social de los efectos más sutiles y a largo plazo de los CTPs.**

**Los CTPs tienen un papel co-causal.**

- ✓ **Detectamos habitualmente CTPs en las "personas humanas".**
- ✓ **A concentraciones que a medio y largo plazo, y en combinación con otros factores pueden contribuir a causar efectos clínica y –sobre todo– socialmente relevantes.**

**Los CTPs tienen un papel co-causal.**

**Existe una diversidad de mecanismos por los que los CTPs pueden perjudicar la salud humana.**

Encuentro de trabajo

**Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes (CTPs) en la población general española: información disponible y posibles estudios para un diagnóstico de la situación**

Informes y estudios sobre concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población general.

Razones, propósitos y usos.

**Los CTPs tienen un papel co-causal.**

La acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas es un proceso causal clave entre el medio ambiente y las enfermedades de etiología compleja. (Porta & Crous, Gaceta Sanitaria 2005)

y en él

**Los CTPs tienen un papel co-causal.**

**EPIGENÉTICA:**

Cambios en la expresión de los genes que no están regulados por la secuencia de nucleótidos del ADN por ej., silenciamiento de un gen por hipermetilación del promotor o por modificación de histonas.

Cualquier actividad reguladora de genes que NO implique un cambio en la secuencia del ADN y que puede persistir una o varias generaciones ( ! ... )

**EPIGENÉTICA:**

Cambios en la expresión de los genes que no están regulados por la secuencia de nucleótidos del ADN por ej., silenciamiento de un gen por hipermetilación del promotor o por modificación de histonas.

Impresionante redescubrimiento de la influencia de los agentes ambientales en la expresión de los genes.

*Andreas Luch*

FEBRUARY 2005  
NATURE REVIEWS | CANCER

NATURE AND NURTURE – LESSONS  
FROM CHEMICAL CARCINOGENESIS

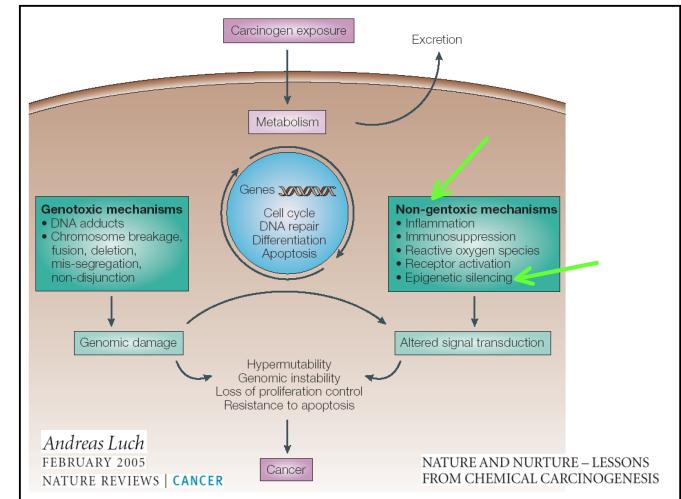
por ej., Níquel, Cadmio, Arsénico: su carcinogenicidad también implica hipermetilación del ADN y deacetilación de histonas; ambas contribuyen a la condensación de la heterocromatina y al silenciamiento epigenético de genes.

Impresionante redescubrimiento de la influencia de los agentes ambientales en la expresión de los genes.

Andreas Luch

FEBRUARY 2005  
NATURE REVIEWS | CANCER

NATURE AND NURTURE – LESSONS  
FROM CHEMICAL CARCINOGENESIS



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SCIENCE @ DIRECT®

Mutation Research 533 (2003) 107–120

Review

Cadmium carcinogenesis

Michael P. Waalkes\*

Cadmium compounds are classified as human carcinogens by several regulatory agencies.

Most studies indicate cadmium is poorly mutagenic and probably acts through indirect or epigenetic mechanisms, potentially including aberrant activation of oncogenes and suppression of apoptosis.



Fundamental and Molecular  
Mechanisms of Mutagenesis

[www.elsevier.com/locate/molmut](http://www.elsevier.com/locate/molmut)  
Community address: [www.elsevier.com/locate/mutres](http://www.elsevier.com/locate/mutres)

Soslayar las causas ambientales de la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas adquiridas en las enfermedades de etiología compleja es uno de los rasgos ideológicamente más característicos, socialmente más relevantes y, sin embargo, con menos fundamento científico de la biomedicina contemporánea<sup>16</sup>.

EDITORIAL

**La acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas:  
un proceso causal clave entre el medio ambiente  
y las enfermedades de etiología compleja**

*Gac Sanit.* 2005;19(4):273-6

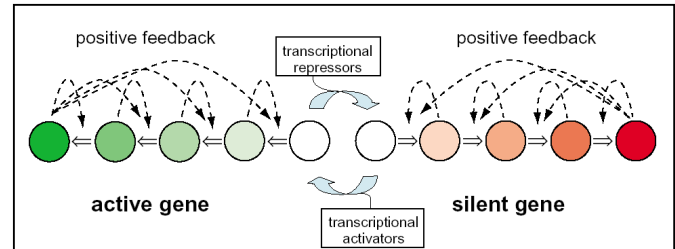
(Accumulation of genetic and epigenetic alterations: a key causal process between the environment and diseases of complex etiology)



Soslayar las causas ambientales de la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas adquiridas en las enfermedades de etiología compleja es uno de los rasgos ideológicamente más característicos, socialmente más relevantes y, sin embargo, con menos fundamento científico de la biomedicina contemporánea<sup>16</sup>.

Sin embargo, este sesgo se puede corregir si las sociedades científicas fortalecen sus alianzas con las organizaciones sociales comprometidas en la defensa de la salud pública y el medio ambiente.

*Gac Sanit. 2005;19(4):273-6*



Rudolf Jaenisch<sup>1</sup> & Adrian Bird<sup>2</sup>

### Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals

nature genetics supplement • volume 33 • march 2003

### The history of cancer epigenetics

Andrew P. Feinberg and Benjamin Tycko

Epigenotype-phenotype analysis shows gatekeeper role of LOI in a human cancer syndrome

Altered histone lysine methylation at silenced tumour-suppressor loci

Toxic carcinogens might also act through methylation alterations. For example, cadmium inhibits DNA methyltransferase activity and leads to acute hypomethylation, which is followed by hypermethylation of DNA after chronic exposure to this epigenetic carcinogen<sup>31</sup>. Similarly, arsenic induces *Ras* hypomethylation in mice<sup>32</sup>. Finally,

2001 2002 2003

Renaissance of hypomethylation and gene activation in cancer

DNA hypomethylation linked to environmental toxins and diet

NATURE REVIEWS | CANCER | FEBRUARY 2004

Atención a los efectos indirectos y a las interacciones:

Antes y después del daño directo al ADN; efectos no genotóxicos, efectos epigenéticos.

## Atención a los efectos indirectos y a las interacciones:

- Inducción enzimática: procarcinógeno → carcinógeno.
- Alteraciones reparación ADN.
- Alteraciones de la apoptosis.
- “Ventaja de crecimiento”.
- Alteraciones inmunológicas.
- .....

Amongst the agents that are effective in producing rodent liver tumours are many chemicals which are **not mutagenic**, but are believed to mediate their effects by promoting the clonal outgrowth of initiated cells.

Some of these chemicals, such as dibenzo-p-dioxins and certain PCBs, have been demonstrated to interact with specific cellular receptors and receptor binding appears crucial for their tumourigenic activity.

– Schwarz M et al. *Mutation Research* 1995.

Carcinogenesis is a **multistage process** driven by **carcinogen-induced accumulation of genetic and epigenetic damage** in susceptible cells that gain a **selective growth advantage** and undergo clonal expansion as the result of **activation** of protooncogenes and **inactivation** of tumor suppressor genes.

Therefore, the **mutational spectra of chemical and physical carcinogens in critical genes** are of interest to define **endogenous and exogenous mutational mechanisms**.

(Harris CC. *Cancer Research*, 1991)

Rodney E. Shackelford, William K. Kaufmann, Richard S. Paules.  
**Cell Cycle Control, Checkpoint Mechanisms, and Genotoxic Stress.**  
*Environmental Health Perspectives* 1999;107 (Suppl 1): 5-24.

One important and interesting area for future study is **the impact of nongenotoxic chemicals on cell cycle checkpoint function**. A number of chemicals found in the environment, compounds such as benzene and 1,4-dioxane, **fail to show mutagenic properties** as measured in Salmonella mutagenesis assays, **yet have the ability to induce tumors** in rodents. The mechanism of induction of neoplasia by these environmental chemicals and their effects on cell cycle checkpoint function are not yet clearly understood. **It is possible** for example, that a **nongenotoxic environmental carcinogen may function by ablating some aspects of cell cycle checkpoint function**, perhaps leading to genetic instability or heritable alterations of the genome.

Understanding the role of cell cycle checkpoint responses to environmental exposures promises to aid in the development of more efficacious approaches to disease prevention.

**Environmental sources of genotoxic stress.** Humans come into daily contact with an enormous number of DNA-damaging agents. Therefore, it is not surprising that elaborate molecular regulatory systems exist to maintain cellular genomic integrity. Genotoxic substances may come from both endogenous and exogenous sources.

Amin RP, Hamadeh HK, Bushel PR, Bennett L, Afshari CA, Paules RS.

**Genomic interrogation of mechanism(s) underlying cellular responses to toxicants.**  
Toxicology 2002; 181-182: 555-563.

Assessment of the impact of xenobiotic exposure on human health and disease progression is complex. Knowledge of mode(s) of action, including mechanism(s) contributing to toxicity and disease progression, is valuable for evaluating compounds. **Toxicogenomics**, the subdiscipline which merges genomics with toxicology, holds the promise to contributing significantly toward the goal of elucidating mechanism(s) by studying genome-wide effects of xenobiotics. **Global gene expression profiling**, revolutionized by microarray technology and a crucial aspect of a toxicogenomic study, allows **measuring transcriptional modulation of thousands of genes following exposure to a xenobiotic**.

Social Science & Medicine 56 (2003)

## The **social life of genes** privacy, property and the new genetics

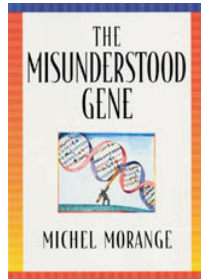
Margaret Everett\*

Social Science & Medicine 56 (2003)

## Locating **gene-environment interaction**: at the intersections of genetics and public health

Sara Shostak\*

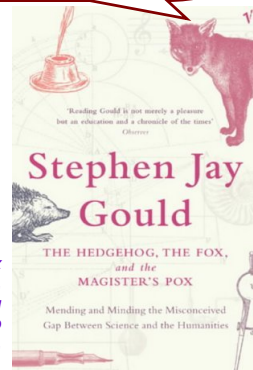
the **increasing focus on gene-environment interaction directs** scientific, biomedical, and public health **attention both inward**, to the gene/genome, **and outward**, to particular places. In so doing, studies of gene-environment interaction **create a challenging and productive tension**—at the same time that **bodies are being geneticized** (Am. J. Law Med. 17 (1992) 15), they **also are emphatically emplaced, located where social and cultural practices come to matter**. This tension, this **simultaneous movement outward and inward**, towards the gene and towards the environment, into



HARVARD UNIVERSITY PRESS  
2001

*The hedgehog, the fox  
and the magister's pox.  
Mending and minding  
the misconceived gap  
between science and the humanities.*  
London: Vintage, 2004.

La epidemiología molecular  
¿dialoga lo necesario  
con las humanidades?



International Journal of Epidemiology 2003;32:29-31

## The genome sequence is a jazz score

Miquel Porta

*It is not possible to do the work of science without using a language that is filled with metaphors.*

In: The Triple Helix (2000) Richard C Lewontin

The main purpose of this paper is to suggest a metaphor—among many possibly valid and evocative—for the role of genes in complex chronic diseases. It is based on the inherent role of host-environmental interactions on the expression of low-penetrant genes. The relationship between an individual's genetic makeup and its phenotypic expression can be likened to the relationship between a jazz score and the performed music.

Carcinogenesis Advance Access published June 23, 2005



Shoji Fukushima<sup>1</sup>

**Hormesis and Dose Response-mediated Mechanisms in Carcinogenesis : Evidence**

for a Threshold in Carcinogenicity of Non-genotoxic Carcinogens

Recently the idea of **hormesis** a biphasic dose-response relationship in which a

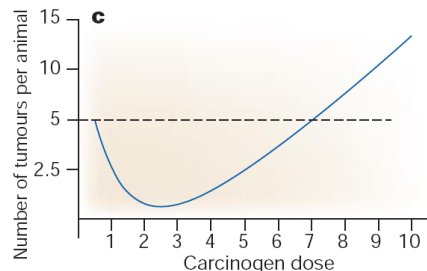
chemical exerts opposite effects dependent on the dose, has attracted interest in the field

of carcinogenesis. With non-genotoxic agents there is considerable experimental evidence

in support of hormesis (...)

NATURE | VOL 421 | 13 FEBRUARY 2003 | www.nature.com/nature

**Hormesis: relaciones exposición-efecto ('dosis-respuesta') bi- o multi-fásicas, incluso efectos opuestos a concentraciones bajas y altas.**

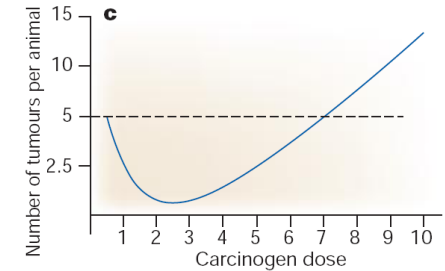


NATURE | VOL 421 | 13 FEBRUARY 2003 | www.nature.com/nature

# Toxicology rethinks its central belief

Hormesis demands a reappraisal of the way risks are assessed.

Edward J Calabrese and  
Linda A Baldwin



**Paradigm lost, paradigm found:  
The re-emergence of hormesis  
as a fundamental dose response model  
in the toxicological sciences**

Edward J. Calabrese

*Environmental Pollution*

Volume 138, December 2005



Carcinogenesis Advance Access published June 23, 2005

Shoji Fukushima<sup>11</sup>

(DDT),  $\alpha$ -benzene hexachloride ( $\alpha$ -BHC) and other non-genotoxins.

and possible application of the dose

response concept to cancer risk assessment in humans. Epigenetic processes differentially

can be affected by agents that impinge on oxidative stress, DNA repair, cell proliferation,

apoptosis, intracellular communication and cell signaling. Non-genotoxic carcinogens may

target nuclear receptors, cause aberrant DNA methylation at the genomic level and induce

post-translational modifications at the protein level, thereby impacting on the stability or

activity of key regulatory proteins, including oncoproteins and tumor suppressor proteins.

## Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors and Male Fertility

Matthew D. Anway, Andrea S. Cupp,\* Mehmet Uzumcu,†  
Michael K. Skinner‡

Transgenerational effects of environmental toxins require either a chromosomal or epigenetic alteration in the germ line. Transient exposure of a gestating female rat during the period of gonadal sex determination to the endocrine disruptors vinclozolin (an antiandrogenic compound) or methoxychlor (an estrogenic compound) induced an adult phenotype in the  $F_1$  generation of decreased spermatogenic capacity (cell number and viability) and increased incidence of male infertility. These effects were transferred through the male germ line to nearly all males of all subsequent generations examined (that is,  $F_1$  to  $F_4$ ). The effects on reproduction correlate with altered DNA methylation patterns in the germ line. The ability of an environmental factor (for example, endocrine disruptor) to reprogram the germ line and to promote a transgenerational disease state has significant implications for evolutionary biology and disease etiology.

DEVELOPMENTAL BIOLOGY

## Endocrine Disruptors Trigger Fertility Problems in Multiple Generations

Biologists are stumped by the apparent mechanism of the chemicals; they may alter how genes are expressed in subsequent generations, but without mutating DNA.



Unfertile ground. The fungicide vinclozolin, which is sprayed on vineyards like these, can cause fertility problems in male offspring of exposed rats.

DEVELOPMENTAL BIOLOGY

## Endocrine Disruptors Trigger Fertility Problems in Multiple Generations

“We’re mostly describing a new phenomenon,” acknowledges Skinner. But he is worried nonetheless. “The hazards of environmental toxins are much more pronounced than we realized,” he asserts.

En estos mecanismos epigenéticos influyen exposiciones ambientales a metales pesados y otros AQA<sup>8,9,11,16</sup>. Comprender las interacciones genético-ambientales exige pues integrar mecanismos epigenéticos y mecanismos genéticos clásicos. Esos conocimientos son asimismo potencialmente útiles para proteger el medio ambiente y la salud pública; permiten, por ejemplo, monitorizar respuestas biológicas precoces ante exposiciones laborales a dosis bajas<sup>29</sup>.

**La acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas: un proceso causal clave entre el medio ambiente y las enfermedades de etiología compleja**

*Gac Sanit. 2005;19(4):273-6*

(Accumulation of genetic and epigenetic alterations: a key causal process between the environment and diseases of complex etiology)

*Proteomics 2003, 3, 2402-2411*

*Mutation Research 558 (2004) 35-44*

**Proteomic analysis of plasma proteins of workers exposed to benzene**

Won-A Joo<sup>a</sup>, Donggeun Sul<sup>b</sup>, Do-Youn Lee<sup>a</sup>, Eunil Lee<sup>b</sup>, Chan-Wha Kim<sup>a,\*</sup>

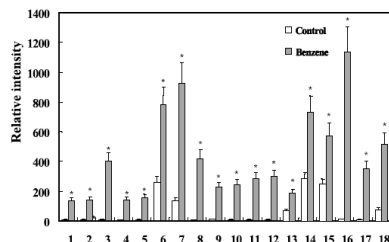


Fig. 2. Relative intensity of up-regulated proteins in benzene-exposed workers. The spot image was analyzed using the ImageMaster 2D Elite Software. The volume of the spots was calculated by total spot normalization, and each spot quantity was expressed as relative intensity. Each bar represents the mean  $\pm$  S.D. of relative intensity of each spot. Significant differences were found between unexposed individual and benzene exposure based on a two-tailed Student's test ( $P < 0.01$ ).

**Low dose induction of micronuclei by lindane**

Kalantzi OI, et al.

Department of Environmental Science, Lancaster University, UK.

Carcinogenesis 2004

Environmental contaminants possessing hormonal activity have long been suspected of playing a role in cancer causation.

What is unclear is whether such agents elicit their effects through genotoxic and/or epigenetic mechanisms.

These results suggest that 'environmental' concentrations of gamma-Hexachlorocyclohexane (gamma-HCH, lindane) can induce a number of subtle alterations in breast and prostate cells in the absence of cytotoxicity.

**Seasonal variations of DNA-adduct patterns in open field farmers handling pesticides**

Le Goff J, et al.

Mutation Research 2005

Seasonal variations of DNA-adduct levels in peripheral blood cells were evaluated in open field farmers (n=26). Samples were collected before and during the period of intensive pesticide use. A similar sampling procedure was applied to a referent group (n=29). Exposure to pesticides was estimated via a detailed questionnaire. (...)

This would be in agreement with indirect genotoxic (epigenetic) effects known for several pesticides.

The implication of the pesticides used by the farmers in the modulation of DNA-adduct patterns was explored by analysis of exposure data obtained from the questionnaire.

*Int. J. Cancer*: **99**, 112–118 (2002)

DETAILED LOW-DOSE STUDY OF **DDT**  
1,1-B IS(*p*-CHLOROPHENYL)-2,2,2-TRICHLOROETHANE CARCINOGENESIS  
SUGGESTS THE POSSIBILITY OF A HORMETIC EFFECT

Tokuo SUKATA<sup>1,2\*</sup> et al.

To obtain information on the effects of nongenotoxic carcinogens at low doses for human cancer risk assessment, the carcinogenic potential of the organochlorine insecticide, 1,1-bis(*p*-chlorophenyl)-2,2,2-trichloroethane (DDT), in the liver was assessed in F344 rats.

These findings suggest that a DDT hepatocarcinogenicity may show nonlinear response, that is, hormetic response at low doses.

**Molecular Endocrinology. First published July 21, 2005**

**New modes of action for endocrine disrupting chemicals**

Michelle M. Tabb and Bruce Blumberg\*

Endocrine disrupting chemicals affect the transcriptional activity of nuclear receptors by modulating proteasome-mediated degradation of nuclear receptors and their co-regulators. Xenobiotics and environmental contaminants can act as hormone sensitizers by inhibiting histone deacetylase activity and stimulating mitogen-activated protein kinase activity. Some endocrine disrupters can have genome-wide effects on DNA methylation status. Others can modulate lipid metabolism and adipogenesis, perhaps contributing to the current epidemic of obesity.

## THE FALSE PROMISE OF THE GENOMICS REVOLUTION FOR ENVIRONMENTAL LAW

David E. Adelman

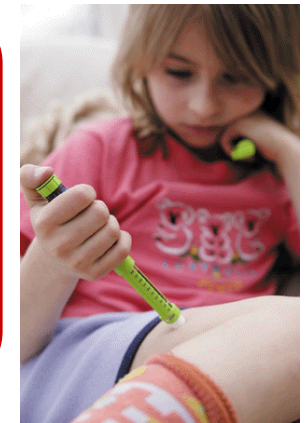
### SUMMARY:

... The limitations of chemical risk assessment methods, and particularly toxicology, have been the subject of countless reports, articles, and studies. ... Solid evidence thus exists linking genetic susceptibility to processes involved in chemical toxicity and risk. ... Scientists believe that gene-expression profiling, by allowing them to monitor dynamic biological responses, will enable them to understand the underlying mechanisms of chemical toxicity and to identify new biomarkers for chemical susceptibility, exposure, or harm. ... The mission of the NCT is to build a comprehensive database of gene-expression profiles relevant to toxicological effects that can be used for testing chemical toxicity, exposure-induced harm, and chemical-specific individual susceptibility to toxic exposures. ... The most viable approach is to incorporate another safety factor into estimates of chemical toxicity, but one that is roughly commensurate with the measured (or estimated) variability in individual toxic susceptibility across the U.S. population as a whole. ... Toxicogenomics will undoubtedly establish a new class of analytical methods, but it is unlikely to generate quantitative tests of chemical toxicity, susceptibility, and harm. Insights will nevertheless emerge incrementally as toxicogenomic methods reveal important biological mechanisms involved in chemical toxicity.

Harvard Environmental Law Review 2005

(gracias)  
...y ahora:

- 1.- Debate
- 2.- Trabajo de los Grupos



**En España en relación a la info necesaria,  
la información disponible sobre las [CTPs]:**

Nivel	Disponible	Necesaria
<b>1 tierras, aguas...</b>	¿2-3?	¿10?
<b>1 alimentos</b>	¿4-6?	¿10?
<b>2 humanos</b>	¿1-3?	¿10?
<b>3 efectos en humanos</b>	¿1-2?	¿10?
<b>4 ... ..</b>	¿.....?	¿.....?
<b>Información necesaria y eficiente:</b>		<b>¿10?</b>

¿? La pregunta tiene {bastante / un cierto / poco} sentido...

**La pregunta tiene poco sentido en la realidad...**

**Más / antes que un problema de info necesaria y/o  
disponible lo prioritario / más importante / más ... .. es:**

- .....
- .....
- .....

¿ ... ? ... ..

¿ ... ? ... ..

**Los informes basados en muestras representativas de  
la población general sobre [CTPs] en humanos:**

- No tienen sentido, no serán eficientes, existen alternativas menos eficientes pero más aceptables (¿cuáles?) ... (n sobre N)
- En nuestra organización la reflexión sobre tales informes:
  - No ha empezado (n = .....
  - Está en mantillas (n = .....
  - Es factible si por un milagro sucediese que ... (n = .....
  - Estamos en ello... (n = .....
  - Estamos de vuelta ... (n = .....
  - Ni estamos ni dejamos de estar ... (n = .....
  - ... .. (n = .....
- En nuestra organización la práctica está centrada en otras cuestiones, sobre todo en: .....

**+Comentario:**

**Otras cuestiones aparte, si quisiésemos hacerlos...**

**las principales barreras que vemos para hacer  
informes sobre [CTPs] en humanos  
{ o su alternativa: ... .. } son:**

- .....
- ... ..
- ... ..
- ... ..
- ... ..
- ... ..

**+Comentarios:**



**Otras cuestiones aparte, si los hiciésemos...**

**los principales usos concretos /  
las principales ventajas que les vemos a los informes  
sobre [CTPs] en humanos son:**

(basarse en propuesta de la pág. 10 del Doc-base)

- Tener unos valores de referencia para ...
- Fortalecer las políticas en ...
- Conocer si hay desigualdades sociales en [CTPs]...
- ... ..
- ... ..
- ... ..

**+Comentarios:**