



LA EPIGENÓMICA AMBIENTAL

MIQUEL PORTA SERRA

Investigador del Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM - Hospital del Mar - PRBB) y Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad Autónoma de Barcelona

MAGDA GASULL
MAGDA BOSCH DE BASEA

Investigadoras del Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM - Hospital del Mar - PRBB)

La medicina y la salud pública ante la contaminación humana por compuestos tóxicos persistentes

La exposición a contaminantes tóxicos ambientales del ser humano empieza en la fase embrionaria. De alguna manera, unos más otros menos, el ser humano está expuesto a la contaminación medioambiental, cuyos efectos sobre el individuo son reales. Sin embargo, como siempre, existen incertidumbres, especialmente acerca de sus efectos nocivos sobre la salud. Estas dudas deben responderse a través de la metodología científica y con la participación de los profesionales médicos.

La contaminación humana por compuestos tóxicos persistentes (CTP) y otros agentes químicos ambientales (AQA) es una de las características más definitorias y sin embargo ignoradas de

nuestras sociedades; las de prácticamente todo el mundo. La contaminación por CTP es un conflicto socioecológico y sanitario consustancial a nuestros modelos de economía,

salud, cultura y sociedad. Los AQA son sistémicos: son una de las principales características del sistema y su control sólo es posible mediante actuaciones complejas. La contaminación generalizada por los CTP es el resultado de nuestra organización social y de nuestros hábitos individuales y colectivos (ganadería, consumo, residuos, transporte). La distribución poblacional de los CTP es consecuencia de las políticas públicas y privadas que promovemos o aceptamos (consumidores, profesionales, sindicatos, cooperativas, empresas, grupos de presión, organizaciones en defensa del automóvil o de la agricultura ecológica): políticas sobre piensos, ganadería y agricultura, políticas de la industria alimentaria y sobre seguridad alimentaria, sobre riesgos químicos, energía, medio ambiente, residuos, reciclaje, educación, industria, transporte, impuestos, salud pública, sanidad... La contaminación generalizada por CTP es el resultado tanto de los componentes más activos de esas políticas como de los componentes más pasivos y negligentes: de sus inacciones y omisiones, de las rutinas cómplices e interesadas, de quienes eligen no visualizar los costes que los CTP contribuyen a causar. La Medicina es uno de los sectores sociales menos activos en esta problemática, lo que es incoherente con sus principios y misión.

Desde hace décadas, la exposición a estos agentes -fundamentalmente, plaguicidas y residuos industriales- empieza en el vientre materno, en los primeros días de vida embrionaria, y se prolonga durante toda la vida. Las personas nos exponemos a los CTP prácticamente sin advertirlo, apenas los podemos eliminar y la acumulación corporal suele aumentar paulatinamente con la edad. Los conocimientos científicos y las incertidumbres acerca de sus efectos nocivos sobre la salud son motivo de preocupación razonada en todo el mundo. Preocupación, pero no miedo: muchos investigadores tenemos el convencimiento de que los ciudadanos mejor informados, con una cultura más científica, crítica e independiente contribuyen a la construcción de una sociedad más democrática, justa y sana. Por ello, es importante que los estudiantes y profesionales de la salud, y el conjunto más amplio posible de ciudadanos mejoren su información, reflexión y concienciación sobre los significados, implicaciones y soluciones de la contaminación humana por AQA. Dicha reflexión debe ser culturalmente imaginativa, moralmente valiente, técnicamente innovadora y siempre respetuosa con los hechos y las incertidumbres que desvela la investigación científica.

La exposición a estos agentes empieza en el vientre materno y se prolonga durante toda la vida

Cuando abordamos las relaciones entre medio ambiente y salud, los profesionales de la salud tenemos una responsabilidad que debería ser obvia. También la tienen los profesionales del medio ambiente y las otras ciencias de la vida y la sociedad (desde la educación y la alimentación hasta la sociología, el derecho, la química y la ingeniería ambientales). Entre todos, y en especial desde nuestras respectivas instituciones y asociaciones profesionales, podemos ayudar a dinamizar las políticas públicas y privadas que con más eficiencia pueden disminuir la exposición de las personas a los AQA y, por tanto, más pueden contribuir a disminuir la carga de muerte, enfermedad y sufrimiento que actualmente contribuyen a causar.

EFFECTOS REALES

Los efectos de los CTP a dosis relativamente "bajas", constantes y a lo largo de toda la vida son reales: contribuyen a causar infertilidad, endometriosis, malformaciones congénitas, trastornos tiroideos, problemas de desarrollo y de aprendizaje, otras alteraciones hormonales e inmunológicas, asma, diabetes, promoción de algunos cánceres (como el linfoma no-Hodgkin), enfermedades neurológicas, y quizá la fibromialgia y los síndromes de fatiga crónica y de hipersensibilidad química múltiple. Es biológica y epidemiológicamente plausible que algunos de tales efectos ocurran en interacción con otras exposiciones ambientales y como parte de procesos epigenéticos, transgeneracionales o no (ver recuadro).

Proponemos reflexionar sobre las siguientes hipótesis:

- Es probable que la distribución poblacional de algunos CTP explique una parte relevante de la carga social que hoy suponen algunas de las enfermedades más prevalentes.
- En algunas de estas enfermedades es probable que la exposición durante toda la vida (o en ciertos periodos críticos) a dosis “bajas” tenga mayor relevancia causal que la exposición breve a dosis altas.
- Algunos efectos de los CTP pueden manifestarse en generaciones posteriores a las que inicialmente estuvieron expuestas a ellos.
- Es necesario que los profesionales de la salud aportemos elementos racionales para que entre todos los agentes y organizaciones sociales valoremos la relevancia clínica, epidemiológica y sociocultural de los efectos más complejos y a largo plazo de los CTP.
- Sin menoscabo de los beneficios sociales que algunos usos de los CTP han tenido y tienen, es probable que hoy diversas políticas públicas y privadas nos permitan evitar buena parte del impacto negativo que algunos CTP están teniendo sobre la salud y la calidad de vida de un buen número de ciudadanos.

La contribución de la alimentación a las concentraciones de CTP de los adultos de la población general sana es habitualmente superior a la de la ocupación y el lugar de residencia. Tengamos en cuenta que en un adulto la acumulación de CTP ha sido prácticamente constante, día a día, durante muchos años. Sólo una parte de esos años los habrá trabajado -una minoría de la población general- en trabajos con

La contribución de la alimentación a las concentraciones de CTP es habitualmente superior a la de la ocupación y el lugar de residencia

una exposición alta a CTP o en lugares con una contaminación alta a CTP. La cronicidad de la exposición y de la acumulación en el organismo debe tenerse en cuenta siempre que se valore el papel de una fuente de exposición en un momento determinado. Por supuesto, puede ser perfectamente razonable que nos preocupemos por la contaminación humana que pueda causar una exposición laboral o una fuente de CTP cercana a un lugar de residencia.

El análisis de la distribución de las concentraciones de los CTP en una población debe efectuarse con una clara visión social, ecológica y de salud pública. Para ello, las curvas de la distribución poblacional de las concentraciones de CTP pueden ser de utilidad en la investigación,

la reflexión y en la aplicación de políticas y estrategias prácticas (figuras 1 y 2). Las visiones fundamentalmente individuales o individualísticas tienen poco sentido en el caso de los CTP: apenas hay margen para la acción individual en beneficio propio. Es inaceptable que los riesgos de los CTP se quieran privatizar, imponiendo al individuo una presión ante la que no puede responder sólo. Las causas de nuestra impregnación corporal por CTP son socioambientales, la naturaleza de la contaminación es en gran medida socioecológica, y su control exige de actua-

El análisis de la distribución de las concentraciones de los CTP en una población debe efectuarse con una clara visión social, ecológica y de salud pública. Para ello, las curvas de la distribución poblacional de las concentraciones de CTP pueden ser de utilidad en la investigación,

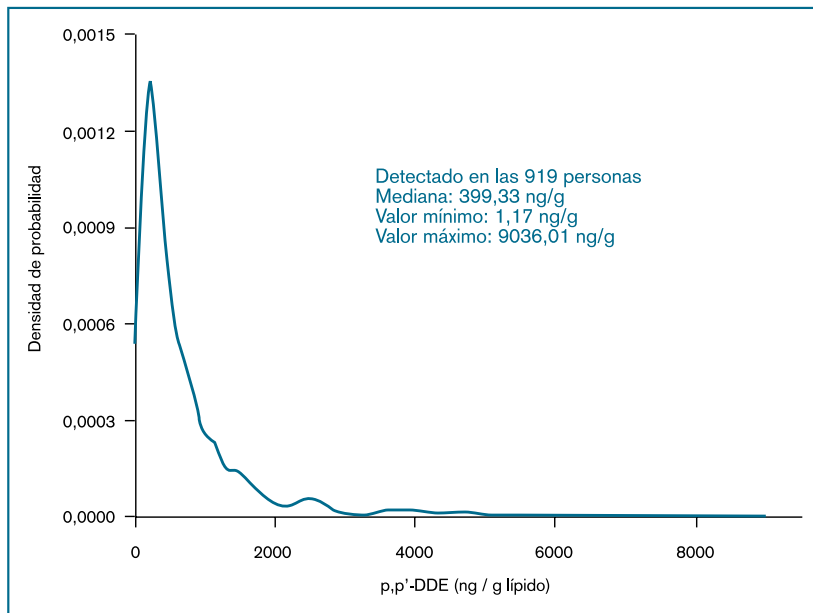


Figura 1: Distribución de las concentraciones sanguíneas de p,p'-DDE en una muestra representativa de la población general de Cataluña

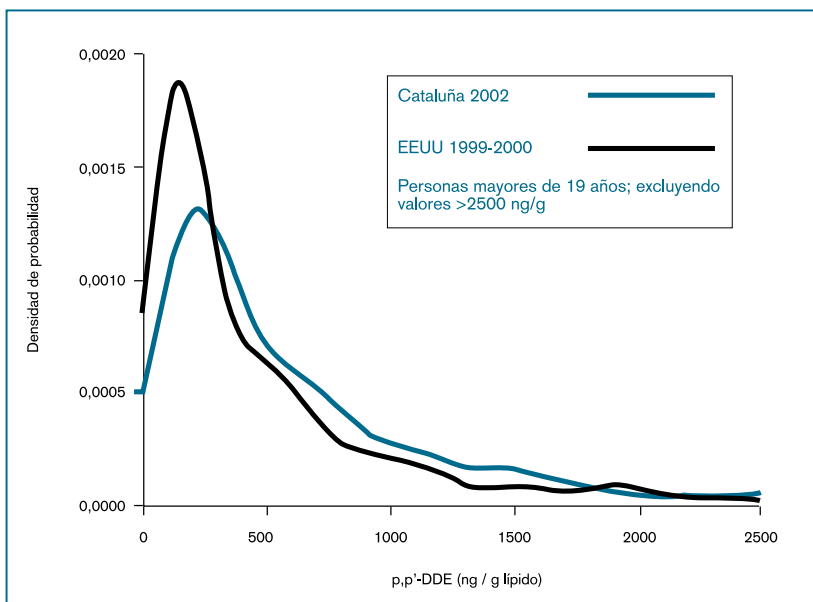


Figura 2: Distribución de las concentraciones sanguíneas de p,p'-DDE

La situación es algo mejor en EEUU que en Cataluña, pues en EEUU hay un mayor porcentaje de población a la izquierda, donde las concentraciones sanguíneas de DDE son menores, mientras que en Cataluña hay un mayor porcentaje de población a la derecha, donde las concentraciones sanguíneas de DDE son mayores.

ciones de calado social -que son, evidentemente, de naturaleza esencialmente política y económica. Por razones morales debemos anticiparnos -los médicos, en especial- a los intentos de biocomercialización de los CTP en el ámbito de la medicina privada. El abordaje clínico y poblacional de los CTP debe basarse siempre en conocimientos científicos.

FALTA DE INFORMACIÓN

Con la salvedad de EEUU y Alemania (que son los únicos que efectúan regularmente estudios en muestras verdaderamente representativas de la población general sana), en muchos países la magnitud real de la contaminación humana por CTP y sus tendencias a lo largo del tiempo y el territorio -así como su diversidad geográfica y social- son ampliamente desconocidas. En España la investigación sobre AQA y salud es intensa y diversos estudios están paliando estas lagunas.

Como en otros países, en el nuestro las concentraciones corporales de algunos CTP, como el DDT (y su principal metabolito, el DDE) parecen haber decrecido moderadamente en los últimos 20 años; hasta fechas recientes los niveles (sanguíneos, en tejidos grasos) han sido altos en numerosas cohortes, y lo siguen siendo en subgrupos importantes de la población. Por ello, lo lógico es que sus efectos se estén produciendo -aunque no "notando", pues pocas veces se identifican- en las consultas médicas diarias.

Algunos datos dicen que en las últimas décadas se han producido numerosas fluctuaciones en los niveles de hexaclorobenceno (HCB), hexacloroci-

clohexanos (HCH) y policlorobifenilos (PCB), en algún caso compatibles con un estancamiento (particularmente probable en el caso de los PCB y acaso de las dioxinas y furanos).

A menudo existen grandes diferencias en los niveles detectados en una misma población: las concentraciones de CTP de algunos individuos pueden llegar a ser muy superiores a los de otros (figura 1). Es biológica y epidemiológicamente

plausible que en esos subgrupos con concentraciones elevadas durante años, los CTP estén contribuyendo a causar patologías graves, como las ya citadas. Dicho de otro modo: los niveles corporales de muchos CTP no siguen distribuciones paramétricas o normales, sino que presentan una gran asimetría; a menudo el intervalo entre los valores mínimo y máximo de las concentraciones de un compuesto es considerable. En la población general de Cataluña, por ejemplo, la concentración máxima del p,p'-DDE (principal residuo del plaguicida DDT,

como hemos dicho) es más de 7.000 veces superior a la mínima: 9.036,01 ng/g y 1,17 ng/g, respectivamente. Así, pues, una persona tiene concentraciones que -en la escala mencionada (ng/g lípido)- son más de 7,700 veces superiores a las de otra persona $9.036,01 / 1,17 = 7.723$.

La contaminación humana por AQA es pues muy variable en su magnitud; sus implicaciones clínicas, sanitarias, ambientales y sociales sólo son conocidas en parte; en España, muy poco. Todas ellas son razones suficientes para que los profesionales de la Medicina participemos activamente en la valoración de los análisis sobre los CTP y otros AQA.

CONEXIÓN INVISIBLE

La acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas es un proceso causal clave entre el medio ambiente y las enfermedades de etiología compleja que más afligen a nuestras sociedades. Este proceso causal apenas tiene visibilidad en las Facultades de Medicina y de las otras Ciencias de la salud, e incluso es soslayado por una parte de la profesión. A pesar de ello, el elevado número de compuestos químicos y la insólita variedad de sus posibles efec-



Epigenómica ambiental, medicina y salud pública

Concepto actual de epigenética: cambios en la expresión de los genes que no están regulados por la secuencia de nucleótidos del ADN; por ejemplo, silenciamiento de un gen por hipermetilación del promotor o por modificación de histonas. Un tipo de actividad reguladora de genes que no implica un cambio en la secuencia del ADN. Teniendo en cuenta que no afectan a esa secuencia, es fascinante que las alteraciones epigenéticas sean heredables y puedan persistir varias generaciones. Vivimos además un impresionante redescubrimiento de la influencia de los agentes ambientales en la expresión de los genes. La carcinogenicidad del níquel, el cadmio o el arsénico, por ejemplo, ocurre en parte mediante hipermetilación del ADN y deacetilación de histonas; ambas contribuyen a la condensación de la heterocromatina y al silenciamiento epigenético de genes (Luch A. *Nature Reviews Cancer* 2005).

Algunos estudios han observado una relación positiva, preocupante, entre las concentraciones sanguíneas de ciertos compuestos tóxicos persistentes (CTP) y la hipometilación global del ADN (Rusiecki JA et al. y Kim KY et al., *Environ. Health Perspect.* 2008 y 2009). Esos estudios son ejemplos de un área de investigación que está eclosionando, la *epigenómica ambiental*, que estudia cómo ciertos factores ambientales influyen en la expresión o “funcionamiento” de los genes. Los tóxicos ambientales no sólo pueden producir mutaciones y otras alteraciones genéticas. Algunos compuestos, como los mencionados CTP, algunos metales pesados y el humo del tabaco pueden contribuir a causar modificaciones epigenéticas; entre ellas, alteraciones en los patrones de metilación del ADN, lo que influye en el riesgo de desarrollar enfermedades de etiología compleja (cáncer, diabetes, procesos neurodegenerativos). A veces, la desmetilación global del ADN se acompaña de una hipermetilación de ciertas partes de los genes que son esenciales para su transcripción. Hay que estar atentos: la epigenómica ambiental se abre camino.

tos adversos genera una preocupación razonable en científicos, médicos y ambientalistas. Como hemos visto, las concentraciones en humanos no son realmente “bajas”; por ejemplo, es habitual hallar concentraciones de CTP entre 50 y 200 ng/g o entre 1 y 30 ng/mL. Las concentraciones pueden considerarse bajas en el sentido de que en los sistemas experimentales tradicionales, la potencia fisiológica (por ejemplo, hormonal) de esos compuestos ambientales es a menudo muy inferior a las de las sustancias normales o endógenas del organismo vivo (estrógenos, hormonas tiroideas). No obstante, actualmente, tanto los sistemas clásicos de evaluación toxicológica y ambiental como los nuevos sistemas (por ejemplo, los de la toxicología genética) están experimentando cambios sustanciales; se produce, en particular, una eclosión de conociemien-

La contaminación humana por AQA es muy variable en su magnitud; sus implicaciones clínicas, sanitarias, ambientales y sociales sólo son conocidas en parte

tos sobre los mecanismos epigenéticos y toxicogenéticos indirectos de actuación de los AQA (ver recuadro).

Los profesionales de la salud tenemos la obligación moral y la oportunidad profesional de hacer visible un proceso que a menudo es excesivamente invisible: la conexión causal entre determinadas enfermedades graves y ciertos agentes químicos ambientales.

Bibliografía

- PORTA M, PUIGDOMÈNECH E, BALLESTER F, eds. *Nuestra contaminación interna. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población española*. Madrid: Los libros de la Catarata, 2009.
- PORTA M, PUIGDOMÈNECH E, BALLESTER F, et al. "Monitoring concentrations of persistent organic pollutants in the general population: the international experience". *Environment International* 2008; 34: 546-561.
- PORTA M, CROUS M. "La acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas: un proceso causal clave entre el medio ambiente y las enfermedades de etiología compleja". *Gaceta Sanitaria* 2005; 19: 273-276.
- PORTA M, ed. *A dictionary of epidemiology. 5ª edición*. Nueva York: Oxford University Press, 2008: 65-66, 82-83, 28-30.
- PORTA M, LEE DH, PUIGDOMÈNECH E. *Transgenerational inheritance of environmental obesogens* [Editorial]. *Occupational & Environmental Medicine* 2009; 66: 141-142.
- PORTA M, HERNÁNDEZ-AGUADO I, LUMBRERAS B, et al. "Omics' research, monetization of intellectual property and fragmentation of knowledge: can clinical epidemiology strengthen integrative research?" *Journal of Clinical Epidemiology* 2007; 60: 1220-1225.
- LUMBRERAS B, PARKER LA, PORTA M, et al. "Overinterpretation of clinical applicability in molecular diagnostic research". *Clinical Chemistry* 2009; 55: 786-794.
- PORTA M. "La influencia del medio ambiente en la salud pública". *Eidon* 2003; 13: 20-25.
- PORTA M, HERNÁNDEZ-AGUADO I. "¿Hacer más o hacer mejor lo que hay que hacer? Una reflexión cultural ante las nuevas tecnologías de prevención". *Eidon* 2007; 24: 6-11.
- LEE DH, JACOBS DR, PORTA M. "Hypothesis: a unifying mechanism between nutrition and chemicals as sources of epigenetic changes". *Environmental Health Perspectives* 2009 (en prensa).
- PORTA M. "The improbable plunge". *Preventive Medicine* 2009; 48: 407-410.
- LUCH A. "Nature and nurture. Lessons from chemical carcinogenesis". *Nat Rev Cancer*. 2005;5:113-25.
- FEINBERG AP, TYCKO B. "The history of cancer epigenetics". *Nat Rev Cancer*. 2004;4:143-53.
- ALCOCK R, BASHKIN V, BISSON M, et al. *Health risks of persistent organic pollutants from long-range transboundary air pollution*. Copenhagen: Organización Mundial de la Salud, Oficina Regional para Europa; 2003. <http://www.euro.who.int/Document/e78963.pdf>
- OZANNE SE, CONSTANCIA M. "Mechanisms of disease: the developmental origins of disease and the role of the epigenotype". *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 539-546.
- GLUCKMAN PD, HANSON MA, BATESON P, et al. "Towards a new developmental synthesis: adaptive developmental plasticity and human disease". *Lancet* 2009; 373: 1654-57.
- HEIJMANS BT, TOBI EW, STEIN AD, et al. "Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans". *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 17046-9.
- GLUCKMAN PD, HANSON MA, COOPER C, THORNBURG KL. "Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease". *N Engl J Med* 2008; 359: 61-73.
- BALLESTAR E, ESTELLER M. "SnapShot: the human DNA methylome in health and disease". *Cell*. 2008;135:1144-1144.
- DOLINOY DC et al. "Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development". *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:13056-13061.
- JAENISCH R, BIRD A. "Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals". *Nat Genet*. 2003;33 Supl:245-54.
- FEINBERG AP. "Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease". *Nature* 2007; 447: 433-440.
- VERCELLI D. "Genetics, epigenetics, and the environment: switching, buffering, releasing". *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:381-6.
- LUMBRERAS B, PORTA M, MÁRQUEZ S, et al. "QUADOMICS: An adaptation of the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Assessment (QUADAS) for the evaluation of the methodological quality of studies on the diagnostic accuracy of '-omics' technologies". *Clinical Biochemistry* 2008; 41: 1316-1325.
- LUMBRERAS B, PORTA M, MÁRQUEZ S, et al. "Sources of error and its control in studies on the diagnostic accuracy of '-omics' technologies". *Proteomics - Clinical Applications* 2009; 3: 173-184.
- RUSIECKI JA, BACCARELLI A, BOLLATI V, et al. "Global DNA hypomethylation is associated with high serum-persistent organic pollutants in Greenlandic Inuit". *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1547-1552.
- KIM KY, KIM DS, LEE SK, et al. "Association of background exposure to persistent organic pollutants with global DNA hypomethylation in healthy Koreans". *Environ Health Perspect* 2009 (en prensa).