

## INFORME

# JORNADA SOBRE DISRUPTORES ENDOCRINOS

12 Jornada Técnica SESA y VI Conferencia sobre Disruptores Endocrinos (ConDE)  
Elche 27-28 noviembre 2003

Esta Jornada se realizó en la Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH), coordinada por el Prof. Eugenio Vilanova Gisbert, de la Unidad de Toxicología del Instituto de Bioingeniería (IB-UMH) (<http://tox.umh.es>).

La jornada fue el fruto de la colaboración de varias sociedades: **SESA** (Sociedad Española de Sanidad Ambiental, [www.sanidadambiental.es](http://www.sanidadambiental.es)), **AETOX** (Asociación Española de Toxicología, [www.aetox.com](http://www.aetox.com)), **SEE** (Sociedad Española de Epidemiología, [www.websee.org](http://www.websee.org)), **REMA** (Red Española de Métodos Alternativos a la Experimentación Animal, [www.remanet.net](http://www.remanet.net)) y ha tenido un especial apoyo de la Subdirección General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral de la D. G. de Salud Pública del **Ministerio de Sanidad y Consumo** (MSC)

El **Comité Científico** que fue muy activo con el coordinador para el desarrollo del programa estuvo formado por los presidentes de las citadas sociedades V. Martí y representante del Ministerio, e investigadores propuestos por la organización de campos de investigación básica toxicológica humana y medioambiental y de gestión sanitaria: V Martí Boscá (SESA), E. de la Peña (AETOX) I. Hernández (SEE), A Castaño (REMA), F. Marqués (sanidad Ambiental, MSC), N Olea (Univ. Granada), B Soria (Sociedad de Diabetes), A Nadal (IB-UMH), E. Vilanova (IB-UMH), F. Vargas (Epidemiología MSC) Elina Valcarce de Angulo (Coordinadora de Métodos de Ensayo, MSC)

El **Comité Organizador** estuvo formado por varias personas de la Unidad de Toxicología y Seguridad Química del IB-UMH): E. Vilanova (Coordinador), V. Carrera M. A. Sogorb E. Quesada)

El **Acto de Presentación** fue realizado por el Coordinador y los Presidentes de las Sociedades organizadoras (SESA, AETOX, SEE y REMA) los cuales resaltaron el interés y actualidad del tema y la necesidad de abordarlo desde planteamientos multidisciplinarios. Comprender los mecanismos de acción es la forma de poder desarrollar protocolos de ensayos aceptables y validados con sólida base científica que son imprescindibles para la identificación de peligrosidad de sustancias por efectos de disrupción endocrina y la integración para afrontar con bases científicas los parámetros para valorar la incidencia en salud pública a través de estudios epidemiológicos y la valoración del impacto medioambiental

### Sesión 1. Bases científicas

La primera sesión, coordinada por **Olivia Castillo** del MSC y **Victoria Carrera** (IB-UMH), se centró en tres charlas que habían sido seleccionadas para presentar ejemplos de efectos sobre tejidos o a través de dianas o mecanismos no directamente relacionados con la reproducción, a pesar de que sean sustancias que suelen ser motivo de discusión por sus potenciales efectos a la reproducción por efectos estrogénicos.

**Luis Domingo Boada** (coautor **M. Zumbado**) de la Universidad de Las Palmas, abrió el fuego presentando los efectos sobre el hígado usando como ejemplo octilfenol, nonilfenol y etinilestradiol. Han demostrando una baja citotoxicidad de los alquilfenoles para el

hepatocito, con capacidad de producir algunos efectos típicos de estrógenos de proliferación celular y aberraciones en la división celular, y otros efectos que no pueden interpretarse como modulados por el receptor estrogénico como modulación de proteínas de membranas capaces de fijar esteroides (inhibida por alquilfenoles y estimuladas por estrógenos). Concluyen que debe prestarse más atención de los efectos en tejidos no reproductivos de las sustancias consideradas Disruptores Endocrinos.

**Anunciación Lafuente** (coautor Aníbal González-Carracedo) de la Universidad de Vigo (Campus Orense), presenta datos en los deduce que metales como el cadmio que pueden tener acumulación en SNC, puede inducir diversas alteraciones sobre aminas biógenas especialmente en regiones hipofisarias hipotalámicas alterando la secreción de distintas hormonas hipofisarias como prolactina, hormona luteinizante (LH) y ACTH. Además, la exposición a este metal conlleva modificaciones en los ritmos circadianos de estas mismas hormonas y de las aminas biógenas implicadas en la regulación de estas hormonas. Así, el cadmio parece inducir una disrupción entre distintos niveles del eje hipotalámico-hipofisario-testicular.

**Ángel Nadal** del IB de la UMH presenta los hallazgos de la existencia de un receptor en membrana plasmática en células pancreáticas que provoca alteraciones celulares inmediatas sin la necesidad de repuestas génicas. Así el bisfenol A interacciona con este receptor, lo que puede explicar algunos efectos inmediatos de esta sustancia sin la implicación del receptor estrogénico clásico.

En resumen, algunas de las sustancias consideradas como disruptores endocrinos pueden tener acciones sobre tejidos no implicados en reproducción, pueden actuar a través de mecanismos no directamente relacionados con el receptor estrogénicos o a través de afectaciones en el sistema nervioso

## **Sesión 2. Los ensayos in vitro e in vivo.**

Esta sesión, coordinada por Elina Valcarce del MSC y Miguel Ángel Sogorb del IB-UMH, se dedicó especialmente a destacar la necesidad de desarrollo de métodos de ensayos alternativos a la experimentación animal. El problema es especialmente importante considerando la necesidad de evaluar las 100.000 sustancias existentes en el mercado europeo antes de que en 1981 se iniciara la exigencia de ensayos toxicológicos para la comercialización de sustancias nuevas. La estrategia europea presentada en el proyecto REACH requerirá la evaluación toxicológica de miles de sustancias y solo será viable a través del desarrollo de métodos in vitro alternativos a la experimentación animal que sean no solo científicamente válidos sino además validados para ser aceptados en la evaluación con fines de regulación. Esto afecta de forma crítica a la evaluación de efectos endocrinos, especialmente a efectos a la reproducción fertilidad y desarrollo de sustancias con efectos estrogénicos. Se vislumbra que esta problemática requiere incluir la evaluación a reproducción en ecosistemas y que tendrá consecuencias en restricciones de uso de sustancias, tanto por sus efectos medioambientales como de salud humana.

## **Sesión 3. Efectos ambientales sobre ecosistemas acuáticos.**

La sesión 3, estuvo coordinada por **Eduardo de la Peña** del CSIC y Pilar Gascó del Instituto nacional de Toxicología, que aportaron a los asistentes un documento sobre los efectos

ambientales de DE a ecosistemas acuáticos y resaltan que la disrupción endocrina es una acción toxicológica especial escapa del proceso de evaluación del riesgo y ello ha dado lugar a muy diversas interpretaciones del problema de la disrupción y comentan la estrategia europea del medio ambiente y salud denominada SCALE que presta atención preferente a la interacción de sustancias por la exposición prolongada. **Matilde Carballo** de CISA-INIA, con otros coautores, presentó los estudios sobre la presencia de contaminantes en grasa y en hígado de especies de cetáceos en las aguas de Canarias. Se resalta la detección de sustancias persistentes consideradas con potencial disruptor endocrino incluyendo PCBs, DDT y sus metabolitos en grasa y HAPs, DBT, AS, Cd y Pb en hígado. **Rodolfo Barreiro** (coautores JM Ruiz y M Quintela) de la Universidad de La Coruña describe el efecto “*imposex*” como biomarcador de los efectos del TBT (tributiltin); describe como las propiedades lipofílicas del TBT favorece su bioacumulación y los efectos masculinizantes de gasterópodos hembra (*imposex*). A iguales niveles de bioacumulación el desarrollo del *imposex* era menor en nuestro caso que en latitudes más septentrionales sugiriendo que la sensibilidad de la especie al contaminante no era idéntica a lo largo de su rango de distribución, en contradicción con la creencia general previa. Planteando la hipótesis de que la diferente sensibilidad podía guardar relación con el hallazgo de cierta variabilidad en la expresión del *imposex* que analizaron en detalle. **Miren Cajaraville** (coautor Maren Ortiz-Zarragoitia) de la Universidad del País Vasco, describe en un interesante trabajo, los efectos de xenoestrógenos en organismos modelos utilizando técnicas avanzadas moleculares, o bien sobre la expresión de proteína vitelogenina o mediante expresión génica de VTG y aromatasasa CYP19a y b utilizando RT-PCR en peces cebrá; en mejillón han utilizado métodos indirectos al no disponer de sondas ni anticuerpos de proteínas similares a Vtg.; han demostrado que compuestos estrogénicos provocan inducción de Vtg en adultos y larvas de pez cebrá mientras que los efectos gonadales dependen del género de los individuos y su estadio de desarrollo y que las alteraciones gonadales en mejillón dependen del género. Además de las observaciones y conclusiones específicas demuestran como las técnicas moleculares son herramientas poderosas para evaluar los efectos en sistemas modelo de efectos medioambientales.

#### **Sesión 4. Datos en humanos, estudios epidemiológicos.**

La sesión 4, coordinada por **Ferrán Ballester** del EVES de la GV y **Francisco Vargas** de Epidemiología del MSC, permitió la presentación de un trabajo de **Nuria Ribas** (coautor Miguel Porta) sobre compuestos organoclorados y desarrollo endocrino. **Jesús Ibarluzea** de la S. G. Salud Pública de Guipuzkoa presentó un apasionante trabajo sobre estudios casos-controles en mujeres de Granada y Almería sobre disrupción endocrina y cáncer de mama; este es un trabajo en colaboración con varios investigadores de Hospital San Cecilio y Fac. Farmacia de la Universidad de Granada. Concluyen que la expresión biológica de los xenoestrógenos como un factor de riesgo para cáncer de mama fundamentalmente para mujeres no obesas y mujeres posmenopáusicas. Sugieren que esta asociación debe ser valorada en mayor profundidad y puede facilitar la comprensión de los resultados de asociación detectados en diversos estudios, entre la concentración de organoclorados y otros xenoestrógenos en tejidos biológicos (aldrín, endosulfan-éter y lindano en este estudio) y el cáncer de mama.

#### **Sesión 5. La Unión Europea y la Política de disruptores endocrinos.**

Esta sesión tuvo una presentación de especial relieve en la charla de **Peter Pärt** del Centro Común de Investigación (JRC) de la **Comisión Europea** en Ispra (Italia) y de la Dirección General de Investigación de la Unión Europea que expuso los programas de la Unión Europea en política de disrupción endocrina tanto en el aspecto legislativo como de investigación. Comentó que en 1999 la Comisión Europea presentó La Estrategia Comunitaria sobre Disruptores Endocrinos que está teniendo tres niveles de actuación: a corto plazo la obtención de información para producir una lista de sustancias con propiedad sospechada de DE, a medio plazo en el desarrollo y validación de métodos de ensayo y estrategias de ensayo; a largo plazo la revisión y adaptación de la legislación existente sobre ensayos, evaluación y usos de sustancias en la UE. Así, estas acciones van desde el énfasis en los instrumentos reguladores de las sustancias bajo algún tipo de regulación toxicológica a la necesidad de investigación de producción de datos toxicológicos para aquellas sustancias químicas con información insuficiente. En Junio de este año, la Comisión ha lanzado una Comunicación sobre Estrategia de medio Ambiente y Salud (COM 2003 338) con énfasis en niños y en la que disruptores endocrinos es una de las 4 áreas prioritarias. Un plan de acción se está preparando para el periodo 2004-2010 que se presentará en la Conferencia de la OMS sobre Medio Ambiente y Salud en Budapest en 23-25 Junio. En lo que respecta a investigación se refirió al consorcio de investigación CREDO que agrupa las acciones de investigación y los proyectos más significativos en disrupción endocrina, tales como EDEN, FIRE, EURISKED, COMPRENDO y GENDISRUPT, entre otros, financiados dentro del 5º programa marco de investigación. Precisamente, responsables de grupos españoles que participan en esos proyectos expusieron su experiencia, objetivos y resultados: **Manuel Tena-Sempere** (Univ. Córdoba) de EDEN que explora nuevos biomarcadores y efectos de dosis bajas y efectos de mezclas en humanos, ecosistemas acuáticos silvestres y de animales de laboratorio; **Jesús del Mazo** (CSIC-Madrid) de GENDISRUPT, **Ramón Lavado** (coautora Cinta Porte) (CSIC-Barcelona) de EURISKED enfocado a compuestos androgénicos y antiandrogénicos. Estuvo ausente **Jesús Fernández Tresguerres** de COMPRENDO. Por último **M. Fernández** de Granada expuso los objetivos de CASCADE una red de excelencia (NoE) en la que participa la Universidad de Granada y que estudiará disrupción endocrina en el contexto de seguridad alimentaria. Así pues, es evidente que investigación y acciones reguladoras sobre DE es una prioridad para los próximos 5 años en la UE y que estos proyectos con un importante aportación de grupos españoles, debe dar en los próximos años importantes avances en nuestro conocimiento de la relevancia de los fenómenos de DE en la salud humana y en medio ambiente.

En la jornada se presentaron diversas comunicaciones en forma de carteles. Cabe destacar: varias comunicaciones sobre la presencia de plaguicidas organoclorados en tejidos humanos, el uso agrícola, presencia en aguas y alimentos, presentados por investigadores de Las Palmas, Delegación de Salud de Almería, Universidad de Granada Departamentos de Nutrición y bromatología y Hospital San Cecilio, Universidade Nova de Lisboa, SG Sanidad Ambiental del MSC, University Hospital Copenhagen; Hospital Poniente de Almería; comunicaciones sobre efectos o marcadores en especies silvestres especialmente en medio acuático, presentados por investigadores de CSIC-Barcelona, Universidade Nova de Lisboa, Université de Metz, así como sobre técnicas analíticas.

### **Constitución Grupo de Trabajo Español de Disruptores Endocrinos**

La acción final de la Jornada fue la culminación de una sesión de discusión sobre la propuesta existente de la Constitución Grupo de Trabajo Español de Disruptores Endocrinos. Esta sesión, había sido convocada por **E. Vilanova** como coordinador de la jornada, y éste invitó al

Prof. Dr. **N. Olea** a coordinar entre ambos la reunión. El Prof. E. Vilanova, presentó el origen de la idea que nació dos años antes en la anterior Jornada ConDE en Madrid a sugerencia del entonces Subdirector General de Sanidad Ambiental del MSC **Francisco Vargas** que expresaba la necesidad de que existiera un grupo de trabajo a quien pedir asesoramiento sobre el tema. Con el compromiso de organizar la siguiente Jornada también se generó el compromiso de generar las condiciones para facilitar una discusión sobre el tema. Se planteó inicialmente como una iniciativa de las sociedades **SESA** (S. E. de Sanidad Ambiental) y **AETOX** (Asoc. E. de Toxicología) que en sus directivas ya se han comprometido con la idea de apoyar el desarrollo de dicho grupo considerándolo ambas como propio y como una acción de colaboración entre sociedades científicas. Otras sociedades han expresado su interés sobre el tema, y así durante estos dos años de puesta en marcha de esta Jornada, **REMA** (Red Española de Métodos Alternativos a la Experimentación Animal) y **SEE** (S. E. Epidemiología) se han incorporado como sociedades implicadas en la organización de la Jornada. Durante esta sesión **Miren Cajaraville**, en nombre de la Sociedad Ibérica de Contaminación y Toxicología Ambiental (**SICTA**) expresó el interés de esta sociedad en implicarse, así mismo el Dr. Vilanova había recibido una comunicación en este sentido de la Sociedad Española de Diabetes. Tras discutir diversas formas de evolucionar, se concluyó que la organización de una comisión como representantes de sociedades y no de individuos, sería la forma más institucionalizada y solvente y menos dependiente de individuos. Así, se acordó encomendar a un miembro de cada una de las sociedades interesadas transmitiera a su sociedad la petición de que nombraran a un representante para constituir una comisión promotora para desarrollar la idea de un Grupo de DE y que sería **convocada por el representante del la SESA en coordinación con E. Vilanova**

Se puede informar que a la fecha de hoy en febrero 2004, todas las sociedades interesadas han comunicado el representante que han nombrado para dicha comisión(\*). Estos son: SESA (Nicolás Olea), AETOX (Anunciación Lafuente), SEE (Ferrán Ballester(\*\*)), REMA (Argelia Castaño), SICTA (Miren Cajaraville), Sociedad de Diabetes (Ángel Nadal), estando previsto la realización de una primera reunión en Madrid durante Abril de 2004 en la que a sugerencia de algunos de sus miembros, E Vilanova hará de convocante y coordinará la comisión hasta su puesta en marcha. Probablemente, esta sea el colofón operativo más interesante de esta Jornada que ha tenido una atractiva participación (unos 160 inscritos) con una alta participación de jóvenes del mundo sanitario y medioambiental y un interés científico y práctico en temas de salud humana y de efectos a los ecosistemas silvestres gracias a la inestimable colaboración de los conferenciantes que son una excelente representación de los expertos sobre el tema, y de los que han presentado comunicaciones en formato cartel.

Un enlace a una versión completa de las comunicaciones se pondrá a libre disposición a través de la Web de las sociedades participantes.

(\*) El 9 Mayo 2004 se realizó la primera reunión de dicha Comisión que así constituyó el **GrupoDE** (Grupo de Disrupción Endocrina) ([www.grupoDE.org](http://www.grupoDE.org))

(\*\*) Posteriormente se nombró a Fco Vargas para asistir a la primera reunión en nombre SESA, aunque comunicó que probablemente acudiría en el futuro Jesús Ibarluzea