

Toxicogenómica: una nueva disciplina para evaluar el riesgo de la contaminación ambiental

Marta Adonis y Lionel Gil

Laboratorio de Bioquímica y Toxicología Ambiental, ICBM. Facultad de Medicina, Universidad de Chile

En diciembre de 1952 ocurrió en Londres un episodio ambiental de enorme trascendencia. Debido a altas concentraciones de partículas y dióxido de azufre, se produce un exceso de 4 mil muertes por efectos de la contaminación, causada principalmente por uso de carbón en los sistemas de calefacción y en los procesos de combustión industrial. Este efecto determina que los diferentes países comiencen a preocuparse por la calidad del aire, a comprender que este es importante para la salud de las personas y que la contaminación puede causar incluso la muerte. A partir de este episodio comienzan los estudios para determinar normas para diferentes contaminantes y años más tarde se establecen normas basadas en el conocimiento científico.

Las normas de calidad del aire se promulgan para proteger la salud humana y, generalmente, se refieren a un período determinado de exposición, estableciéndose normas diarias, horarias o anuales. Por ejemplo, la norma de 24 horas para material particulado respirable PM_{10} es de 150 microgramos por metro cúbico ($\mu\text{g}/\text{m}^3$). Esto indica que si una persona está expuesta a $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de partículas de 10 micrometros (μm) de diámetro, una vez en el año durante 70 años, no tendría un riesgo importante para su salud. Sin embargo, existe la posibilidad que en la población se encuentren personas sensibles que pudieran ser afectadas por esa exposición.

LOS CONTAMINANTES REGULADOS

Son aquellos para los cuales existen normas, establecidas en decretos del Ministerio de Salud. Por ejemplo, los

contaminantes del aire regulados en Chile son: monóxido de carbono (CO), dióxido de azufre (SO_2), óxido de nitrógeno (NO), ozono (O_3) y material particulado. Como se observa en la Tabla 1, las normas en Chile para este tipo de compuestos, en general, son similares a las de EE.UU. y México, pero menos estrictas que las de Suecia y las recomendadas por la Organización Mundial de la Salud. En nuestro país, las decisiones sobre normas están basadas más en las decisiones ya tomadas en otros países y en la investigación sobre efectos de los contaminantes en la salud, realizada en países desarrollados, que en investigaciones efectuadas en Chile. Esto se debe a que en Chile no hay una política científica ambiental que permita obtener la información requerida para decidir sobre una norma.

Resumen

Tras la evaluación de los elementos contaminantes del aire en la capital chilena, los autores ponen de manifiesto la urgencia que requiere el país para manejar el tema de la contaminación del aire. Dentro del texto, se mencionan algunos de los elementos que deprimen la calidad ambiental de Santiago, y con ello la cantidad de estos materiales que día a día invaden el aire de la capital de la Región Metropolitana. Tras estos factores, la ponencia presenta una novedosa área científica que permitirá conocer, a nivel genético, los alcances de las toxinas ambientales en el organismo: la toxicogenómica. De acuerdo a los autores, esta disciplina ofrecerá mayores antecedentes que cambiarán de forma dramática el conocimiento sobre el riesgo de las enfermedades humanas y proporcionará nuevas oportunidades para proteger la salud humana de contaminantes de alta toxicidad y a prevenir las enfermedades que pudieran surgir producto de estos elementos.

LOS CONTAMINANTES NO REGULADOS

El ser humano no puede seleccionar el aire que respira, y en ciudades como Santiago existen cientos de sustancias químicas, algunas muy tóxicas, para las cuales se carece de normas de regulación; por ejemplo, los hidrocarburos como los policíclicos aromáticos (HAPs); benceno, aminas aromáticas, nitrosoaminas, metales como cromo, níquel, metaloides como arsénico, etc. En general, para esos contaminantes que se denominan contaminantes no regulados, no solo no existen normas, sino que tampoco son monitoreados y por lo tanto no se sabe de las posibles concentraciones que podrían estar afectando la salud de las personas.

En la discusión sobre qué normas necesitamos implementar y cómo estas pueden afectar nuestra salud o nuestra economía, es necesario tener claro si podemos tener normas diferentes para una entrada correspondiente a un ingreso per cápita de US\$ 500 o de US\$ 5.000. En estas decisiones, muchos profesionales que no son del área de la salud tienden a considerar diversos factores y a perder la perspectiva de que las normas son para proteger la salud humana. Es importante recordar que el número de genes que tiene un individuo y que determinan su susceptibilidad a enfermedades relacionadas a la contaminación del aire, es el mismo ya sea para el que tiene una entrada per cápita de US\$ 500 como para el que tiene una de US\$ 5.000 y, por lo tanto, las normas no deberían estar basadas en el nivel de nuestra economía, sino en una efectiva protección de la salud de la población.

En Santiago, las restricciones debido a la mala calidad del aire generalmente están dadas por los niveles de PM_{10} y se refieren a la circulación de vehículos y funcionamiento de industrias. También, muchas veces se superan las normas de monóxido de carbono y los niveles de ozono. Sin embargo, los niveles de estos contaminantes no determinan restricciones, aunque puedan afectar la salud, ya que las decisiones sobre restricciones están basadas en la relación entre índice de calidad de aire y concentración de contaminantes. El nivel que determina la restricción es una decisión que no siempre está basada en el conocimiento científico y es más bien una decisión de la autoridad. A diferencia de Santiago, en Ciudad de México la mayor parte de las restricciones son por los niveles de ozono y no por PM_{10} . Si las pendientes de las curvas entre índice de calidad de aire y concentración de contaminantes fueran establecidas sobre la base de criterios científicos, seguramente serían similares en México y en Chile, y en tal caso, en Santiago habría restricciones por los niveles de ozono en primavera y verano, y en México habrían restricciones por PM_{10} principalmente en invierno.

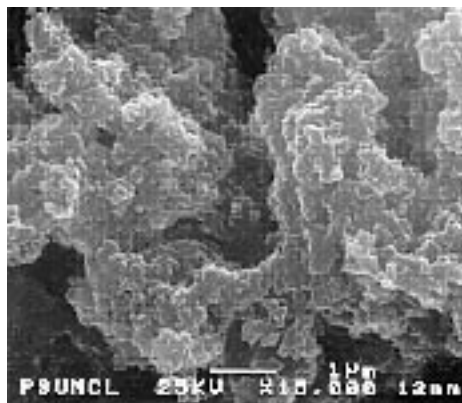
¿QUÉ ES EL MATERIAL PARTICULADO?

Es el término genérico para una gama de sustancias químicas y físicas que existen como partículas y que tienen un rango amplio de tamaño. Este es un concepto muy importante, por cuanto el tamaño es uno de los factores que tiene influencia directa en los efectos en salud. Las partículas más pequeñas penetran profundamente en el

Tabla 1. Normas para contaminantes ambientales aplicadas en Chile, México, EE.UU., Suecia y propuestas por la Organización Mundial de la Salud.

Contaminante	Chile	México	Estados Unidos	Suecia	OMS
SO ₂ (µg/m ³) 24 hrs.	365	340	365	100	125
SO ₂ (µg/m ³) anual	80	-	80	50	50
NO ₂ (µg/m ³) 24 hrs.	260	-	-	75	150
NO ₂ (µg/m ³) anual	100	-	100	50	-
O ₃ (µg/m ³), 1 hr.	160	216	235	120	150 -200
PTS (µg/m ³), 2 hrs.	160	275	-	110	120
PTS (µg/m ³), anual	75	-	-	50	-
PM ₁₀ (µg/m ³) 24 hrs.	150	150	150	100	70
PM ₁₀ (µg/m ³) anual	50 *	50	50	20	-
* Recomendación					

Figura 1. Microscopia electrónica de material particulado del tubo de escape de un vehículo diésel.



tracto respiratorio y pueden alcanzar los alvéolos. Imágenes de microscopia electrónica de partículas (Figura 1) han demostrado que estas poseen una gran superficie que permite la absorción de cientos de compuestos químicos.

¿De qué depende la toxicidad de una partícula? Del tamaño, de la cantidad inhalada, del tejido en el cual se depositan, de la solubilidad en los fluidos corporales, y lo más importante, de su composición química. Hay partículas que son activas y otras que son inertes.

Investigaciones realizadas en poblaciones humanas de EE.UU. y Europa sugieren que la inhalación de partículas finas, $PM_{2.5}$ en concentraciones menores que la norma PM_{10} , induce un riesgo elevado de muerte prematura, incremento en las admisiones hospitalarias y una serie de otros efectos adversos para la salud (Costa, 2000).

Se desconoce el mecanismo biológico que podría ser responsable de estos efectos. A pesar de todo el conocimiento que existe en la humanidad, no sabemos por qué ocurre esto; no está claro si el efecto es producido por la partícula misma, por un componente particular o por una mezcla de contaminantes.

El material particulado es el único estándar de calidad ambiental que no es químicamente específico, ya que su composición dependerá de las sustancias absorbidas en su superficie. Surge la pregunta: ¿cuál es la concentración de material particulado que no tiene efecto en la salud humana? A pesar de toda la investigación científica, no lo sabemos. ¿Existe una dosis umbral para la población? Lo desconocemos.

TOXICIDAD DEL MATERIAL PARTICULADO

Estudios realizados en seis ciudades de EE.UU. por Dockery y col., en 1993, y por Friedlander y Lipman, en 1994, demostraron que hay un riesgo de muerte asociado a la concentración de material particulado fino, y este es 26 por ciento más alto en las ciudades que tienen mayor contaminación del aire respecto de las menos contaminadas. Esos estudios comprobaron que la contaminación en ciudades que tienen niveles de PM_{10} entre 18 y 46 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ y niveles de $PM_{2.5}$ entre 11 y 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, estaba asociada con muerte por cáncer pulmonar y muerte por enfermedades cardiopulmonares. La mortalidad estaba mejor correlacionada con la concentración de partículas finas y la concentración de sulfato. Como señalamos, la norma que tenemos en Santiago para PM_{10} es de 150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ y la sobrepasamos, como mínimo, 60 días en el año. Se estima que el $PM_{2.5}$ es al menos un 50 % del PM_{10} . Es decir, estos efectos han sido observados a concentraciones de partículas respirables, mucho menores que las que se respiran en Santiago en periodos de otoño e invierno.

Adonis y Gil (1993) demostraron que el material particulado del aire de Santiago era altamente mutagénico y que contenía elevados niveles de hidrocarburos policíclicos aromáticos (HAPs) cancerígenos. Estos investigadores en 2000 caracterizaron en diferentes fracciones de material particulado la mutagenicidad y el contenido de HAPs, incluyendo el carcinógeno más potente, el benzo(a)pireno. En 1996, el investigador norteamericano B. Ostro analizó datos de Santiago y demostró una asociación entre PM_{10} , $PM_{2.5}$ y mortalidad diaria e indicó que un cambio de 10 microgramos por metro cúbico en el promedio diario de PM_{10} , se asociaba con un incremento del 1 % en la mortalidad. Estos resultados se han comprobado en diversos lugares del mundo, incluyendo EE.UU., Europa y Asia. Recientemente, Pope y col. (2002), en un estudio realizado en EE.UU. en 500 mil personas, en 116 ciudades y por un período de 16 años, demostraron que, excluyendo el hábito de fumar, dieta, exposición laboral y otros factores contundentes, la exposición a material particulado fino explicaría un incremento de 8 % de las muertes por cáncer pulmonar por cada 10 microgramos por metro cúbico de $PM_{2.5}$. Este trabajo tendrá gran relevancia, ya que disipa cualquier duda sobre la estadística requerida para validar este tipo de estudio. Esto sugiere que en Santiago, que presenta niveles de cancerígenos superiores a los de las ciudades más contaminadas de EE.UU., el material particulado fino podría ser un factor importante de riesgo a cáncer pulmonar.

LAS EMISIONES TRANSABLES COMO ALTERNATIVA

Para disminuir la contaminación del aire en Santiago se han generado algunas políticas de incentivo económico. Uno de estos instrumentos son las emisiones transables. La pregunta que se debe formular es: ¿qué se transa? Si se quiere transar gases, podría ser un instrumento útil, porque para los gases regulados se conoce exactamente cuál es la composición química y sus efectos en la salud.

Como se ha explicado, el material particulado no tiene composición química definida y su toxicidad depende de numerosos factores. Por lo tanto, al admitir un cierto nivel de partículas hay que ser más cuidadosos, y estos niveles, en caso de ser factibles, deberían ser evaluados en cuanto a su toxicidad, o, simplemente, no ser transadas.

Para comprender mejor estos conceptos, se pueden analizar los resultados de un estudio realizado en Chile por nuestro grupo de investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y que está publicado en la Revista Médica de Chile (Gil y col., 1995) y en una revista inglesa (Gil y col., 1997). La investigación se realizó en una zona rural (Curacaví) y en Santiago, en la calle Bandera. Esta calle fue elegida por el alto flujo vehicular de buses que utilizan motores diésel, cuyas emisiones son altamente tóxicas. Se determinaron los niveles de partículas PM_5 (cuyo diámetro es 50% menor que PM_{10}), la presencia de agentes cancerígenos en material particulado y la capacidad de esas partículas para alterar el DNA y producir mutaciones.

Como se puede apreciar en la Figura 2, a concentraciones relativamente similares de partículas en Curacaví y en calle Bandera, la concentración de cancerígenos fue tres veces más alta en calle Bandera, y la actividad

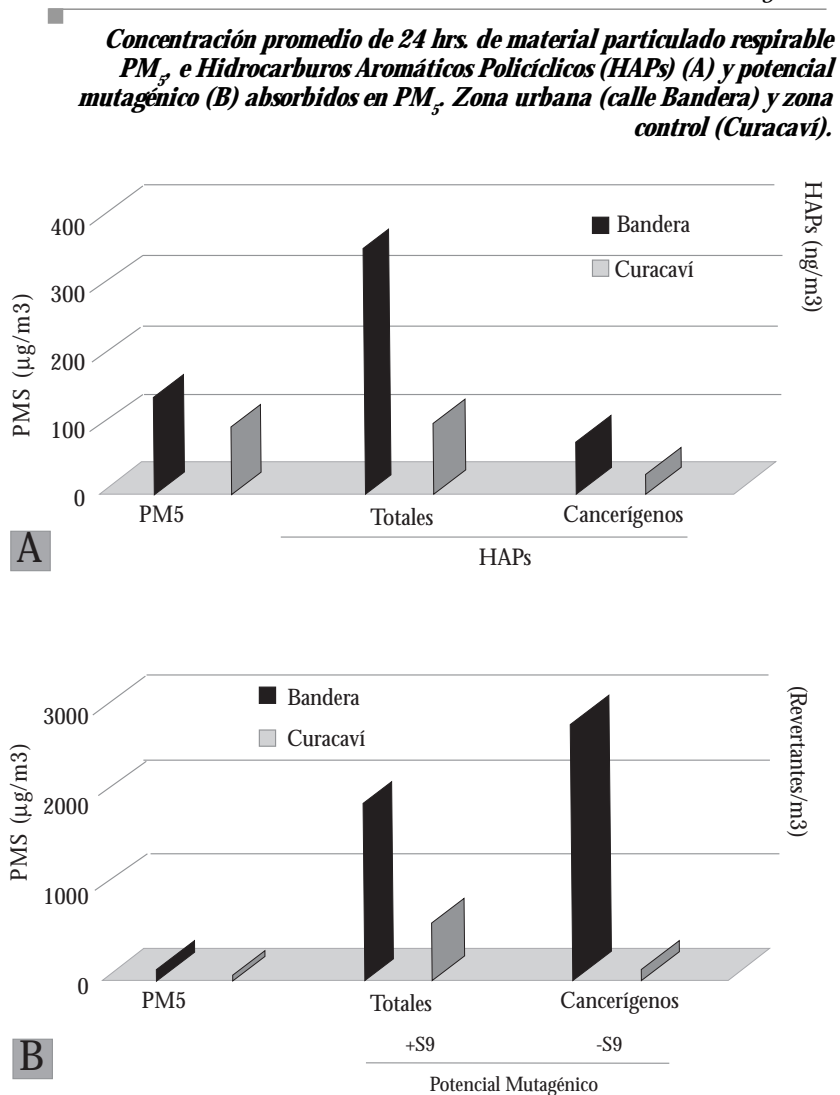
para producir mutaciones en el DNA fue casi 30 veces mayor en calle Bandera que en Curacaví.

¿Qué demuestra esto? Un hecho muy claro, la dificultad de transar por masa sin conocer la composición química y la toxicidad. Es de esperar que en el momento de legislar y de reglamentar, estos conceptos sean comprendidos por los encargados de la toma de decisiones.

TOXICOGENÓMICA: LA NUEVA DISCIPLINA EN LA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE ENFERMEDADES RELACIONADAS A CONTAMINANTES AMBIENTALES

El año pasado se ha completado el primer borrador del genoma humano. No hay que olvidar que los efectos en

Figura 2.



salud de los contaminantes son efectos en los individuos, los cuales pueden presentar diferencias genéticas en sus respuestas dentro de una misma etnia y con mayor razón entre diferentes etnias. Por ejemplo, en EE.UU. la tasa de mortalidad por cáncer pulmonar es de 70/100.000 para blancos y de 105/100.000 para afroamericanos. En Chile tenemos una tasa de mortalidad de 13/100.000. ¿Qué está indicando esto? Que si bien es cierto el número de genes puede ser el mismo, tenemos una variación racial y una variación individual. Por lo tanto, cuando estamos hablando de normas, y queremos normar, tenemos que hacer estudios en Chile. Copiar no sirve.

La información sobre la secuencia del genoma humano representa una biblioteca donde podemos encontrar todos los posibles productos de los genes en las células humanas. Es decir, una gran biblioteca (genoma) llena de libros (genes), que en conjunto contienen toda la información de la vida humana. Los genes codifican o tienen la información para la producción de proteínas, las cuales realizan la mayor parte de las funciones celulares. La secuenciación del genoma humano y de otras especies nos permite saber quiénes somos desde el punto de vista genético. Mucha de esta información aún no la comprendemos, ya que no conocemos completamente el significado de la traducción de este código, es decir, aún no hemos llegado a entender el significado y función de cada uno de los libros (genes) de esta gran biblioteca.

La Toxicogenómica es una nueva área científica que estudia la respuesta genómica de los organismos expuestos a agentes químicos. Estos incluyen fármacos, contaminantes ambientales, aditivos de alimentos y otros productos químicos de uso común. La Toxicogenómica usa las metodologías e información de la ciencia genómica y de la informática para mejorar nuestra comprensión sobre las bases biológicas de las respuestas a estrés y a agentes tóxicos ambientales, por lo tanto, es una disciplina que nos permite entender el rol de las interacciones entre genes y medio ambiente en el desarrollo de las enfermedades.

El análisis de la expresión de genes proporciona información importante sobre los estados de las células y sus respuestas a estímulos químicos y ambientales. La primera fase del programa genómico se centró en conocer la secuencia exacta de los nucleótidos en el código del ADN, es decir, descifrar el número, orden y secuencia de los pilares (nucleótidos) de la molécula de ADN. Ahora que este trabajo prácticamente se ha completado, los investigadores quieren comprender cómo el código

genético se traduce en la función del gen. Es decir, queremos saber cuáles son los genes responsables de mantener nuestra salud y también cuáles, al ser dañados o alterados, contribuyen al desarrollo de enfermedades. Queremos saber cómo y cuándo las señales externas a las células estimulan la expresión de ciertos genes en su interior.

La Toxicogenómica permite aplicar el conocimiento sobre la expresión de los genes y sus productos (las proteínas), para estudiar los efectos de los agentes químicos en los sistemas biológicos. Esta nueva área del conocimiento es de interés para la Medicina, la industria Químico-Farmacéutica, los consumidores, los científicos, las agencias reguladoras y el público en general. Es indudable que la Toxicogenómica tendrá un impacto revolucionario en la salud, en la evaluación del riesgo ambiental.

La Toxicogenómica utiliza tecnologías de genómica y de proteómica (estudia el comportamiento de las proteínas). Estas tecnologías permiten evaluar los cambios en la expresión de genes, proporcionando una perspectiva global sobre cómo un organismo responde a un estrés, o a un agente químico ambiental. Esta información puede definir redes de respuesta de genes, identificar circuitos regulatorios complejos dentro de células, tejidos u organismos, determinar moléculas endógenas susceptibles al ataque de agentes tóxicos, intervenir en las cascadas de eventos bioquímicos y moleculares que son perturbadas por agentes químicos o físicos que inducen estrés ambiental, seleccionar posibles biomarcadores, diseñar procesos alternativos de ensayo, identificar individuos sensibles a contaminantes ambientales, ayudar a prevenir enfermedades relacionadas al medio ambiente, etc.

El avance de esta disciplina permitirá comprender las respuestas biológicas a agentes ambientales y agentes estresantes, e identificar aquellos que son de riesgo para la salud humana.

También facilitará mejorar la evaluación de la exposición. Perfiles específicos de expresión de ARN de corta vida (mensajeros), provocados por agentes tóxicos, serán la base de nuevas herramientas para evaluar la exposición humana. Mediante estos perfiles será posible identificar el agente químico y la dosis a la cual los individuos de una población han estado expuestos. Esto ayudará a desarrollar biomarcadores proteicos de exposición y de riesgo.

Programas de vigilancia podrán ser implementados en humanos y en animales, donde se sospecha exposición o contaminación. Idealmente, esto permitirá detectar

exposición antes de la manifestación de síntomas fisiopatológicos.

Además, facilitará identificar factores de susceptibilidad que influyen en la respuesta individual a agentes tóxicos ambientales. Es ampliamente conocido que los individuos difieren en su susceptibilidad a enfermedades relacionadas al medio ambiente. Los estudios toxicogenómicos pueden definir la expresión de genes en individuos no susceptibles y en susceptibles que han sufrido respuestas adversas a agentes químicos. Estos trabajos pueden ayudar a diseñar ensayos específicos que pueden utilizarse para predecir y detectar qué individuos serán, probablemente, afectados por determinados agentes químicos. Estos estudios ayudarán a comprender los mecanismos de susceptibilidad a diferentes agentes químicos ambientales, los cuales permitirán utilizar y diseñar mejores terapias y fármacos. También se pondrán a comprender las diferencias étnicas en susceptibilidad a agentes tóxicos ambientales.

Esta información cambiará dramáticamente el conocimiento sobre el riesgo de las enfermedades humanas y proporcionará nuevas oportunidades para proteger la salud humana de contaminantes de alta toxicidad y a prevenir las enfermedades.

¿POR QUÉ HACER INVESTIGACIÓN EN CHILE?

La Toxicogenómica permite, además, estudiar el perfil de las alteraciones en los genes expuestos a agentes químicos que llevan al desarrollo de tumores. Más del 80 % de los cánceres son producidos por agentes químicos y muchos de ellos son contaminantes ambientales, por lo tanto, esta disciplina contribuirá a comprender los mecanismos de carcinogénesis, a identificar individuos con mayor susceptibilidad a ciertos tipos de cánceres y a establecer cuáles son los agentes químicos de mayor riesgo, todo lo cual facilitará la prevención de la enfermedad. En nuestro país, la presencia de arsénico en agua potable en altas concentraciones, entre 1958 y 1970, en la II Región, es probablemente el factor que explica la alta incidencia de cáncer que afecta principalmente vesícula, riñón, hígado, pulmón y piel, en esa región.

El cáncer broncopulmonar presenta una tasa de mortalidad tres veces mayor en la II Región que el promedio del país. Según el Registro Nacional de Cáncer del año 2000, la tasa de mortalidad por cáncer broncopulmonar fue 34,4/100.000, y cifras aún no oficiales

indican que el 2001 sería de 36,5/100.000 (Dr. Mario Goycolea, comunicación personal). Por otra parte, trabajos de nuestro grupo, publicados en diversas revistas nacionales e internacionales, han demostrado que los habitantes de Santiago han estado expuestos por muchos años a altos niveles de hidrocarburos policíclicos aromáticos cancerígenos presentes en diferentes fracciones de material particulado respirable.

Las promesas de estas nuevas tecnologías son tan grandes, que van a generar gran cantidad de datos de un gran número de agentes químicos y condiciones de exposición. Diversas instituciones en EE.UU., como NIEHS o ILSI, están trabajando en crear estas bases de datos que estarán a disposición de la comunidad científica y permitirán desarrollar un conocimiento sin precedentes, que guiará las futuras investigaciones para mejorar la salud pública y ayudar en las decisiones sobre regulaciones para proteger el medio ambiente.

Si se analiza la política científica ambiental de este país, si es que esta existe, se concluye que no hay ningún fondo concursable que sea específico para el área de medio ambiente. Muchos de los recursos que ha destinado CONAMA a investigación no han sido concursables y una gran parte de los científicos interesados ni siquiera han sido informados.

Aquellos que somos investigadores, durante muchos años hemos competido en concursos con todos los científicos de todas las áreas; solo nos aprueban los proyectos si estos son de muy buena calidad, lo que nos parece muy bien. Pero si vamos a normar, si queremos aplicar las nuevas tecnologías, como la Toxicogenómica, es importante tener una política científica ambiental que permita realizar las investigaciones que el país requiere para proteger la salud de las personas y tener un medio ambiente más limpio. La creación de un fondo de investigación concursable, orientado a resolver los problemas ambientales prioritarios del país, es indispensable en una nación que se ha definido por el desarrollo sustentable. 