



VII CONFERENCIA SOBRE DISRUPTORES ENDOCRINOS

BIOMARCADORES DE EXPOSICIÓN, SUSCEPTIBILIDAD Y EFECTO.

Nicolás Olea

Laboratorio de Investigaciones Médicas. Hospital Clínico. Universidad de Granada. 18071 Granada.

Para la estimación de la exposición a disruptores endocrinos (DE) se ha sugerido que la cuantificación en muestras biológicas de los compuestos químicos de interés se debería acompañar del estudio de las interacciones existentes entre ellos y el desarrollo de biomarcadores de susceptibilidad y efecto. Tres tipos diferentes de biomarcadores serían de utilidad en disrupción endocrina: i) biomarcadores de exposición que hacen referencia a la cuantificación de DE y a su interacción con células o moléculas diana pertenecientes a un compartimento corporal determinado; ii) biomarcadores de susceptibilidad que definen la capacidad del organismo, inherente o adquirida, para adaptarse a las consecuencias derivadas de la exposición a DE, y iii) biomarcadores de efecto que se definen en términos de la alteración hormonal, bioquímica, fisiológica que pueda ser medida, cuantificada y reconocida como una desviación del patrón normal, un efecto adverso o un signo de enfermedad.

En lo que concierne al caso particular del empleo de biomarcadores de exposición a DE con actividad estrogénica, la estrategia debería considerar aspectos metodológicos de diferente orden: i) el establecimiento del test(s) biológico con el que verificar la actividad hormonal responsable del efecto, ii) la selección de la muestra biológica -sangre, suero, tejido, entre otros- en términos de accesibilidad, y iii) la posibilidad de extracción, limpieza, separación de hormonas endógenas de xenobióticos y preparación óptima para poder ser utilizada en el test elegido.

Así mismo, el diseño de estudios sobre la relación existente entre la exposición a los DE de carácter xenoestrogénico y el desarrollo último de enfermedad estrógeno-dependiente, basados en biomarcadores de exposición debe tener en cuenta: i) la hipótesis a ser testada, ii) los compuestos químicos que van a ser medidos, y iii) la actividad biológica que vaya a ser analizada. A pesar de lo evidente, estas consideraciones no suelen ser tenidas en cuenta de forma sistemática, de tal manera que: i) muchos estudios incluyen la medida de compuestos químicos que no son hormonalmente activos, obviando la hipótesis hormonal de partida; ii) otros estudios se limitan a la medida de un único compuesto, ignorando la interacción entre DE; y iii) la mayoría de los estudios no consideran los efectos acumulativos y las interacciones con las hormonas endógenas. Existe, por tanto, la necesidad de desarrollar marcadores de exposición estrogénica que vayan más allá de la cuantificación de xenoestrógenos aislados.

Nuestro grupo de trabajo adoptó hace tiempo esta aproximación y desarrolló un sistema para estimar la carga estrogénica de xenobióticos en muestras de suero humano usando el test E-Screen, y un bioensayo *in vitro* de probada actividad para identificar xenoestrógenos. Este bioensayo compara el rendimiento celular entre cultivos de la línea celular MCF-7 de cáncer de mama tratadas con estradiol y aquellas tratadas con diferentes concentraciones de xenobióticos sospechosos de ser estrogénicos. Posteriormente, se desarrolló la metodología de extracción de xenoestrógenos de muestras humanas de tejido adiposo y la separación de las hormonas sexuales de los xenoestrógenos bioacumulados para así poder probar estos compuestos en el bioensayo E-Screen. De esta forma, el ensayo biológico de estrogénicidad E-Screen utilizado por nuestro grupo de trabajo para la medida de la carga estrogénica total efectiva (TEXB) asigna un valor de estrogénicidad a las muestras biológicas analizadas (tejido adiposo, sangre, leche materna, placenta) y convierte un marcador de exposición, tipo dosis interna, en un marcador de equivalencia biológica y por tanto de efecto biológico. Este marcador está siendo aplicado con éxito en estudios epidemiológicos de muy diferente índole, en los que la exposición a DE estrogénicos se cuantifica mediante la medida individual de residuos químicos y la estimación de la actividad estrogénica del extracto tisular. Como la aplicación del concepto de biomarcador de exposición a TEXB, y a otros ensayos de características similares, puede ser excesivamente restrictiva (puesto que su expresión no se limita a indicar exposición sino que establece un vínculo con el efecto biológico producido) creemos que la medida de TEXB en muestras biológicas es, al mismo tiempo, un marcador de exposición y un marcador subrogado de efecto.