

# Tejido adiposo, agentes contaminantes y obesidad

[ebook.ecog-obesity.eu/chapter-biology/adipose-tissue-pollutants-obesity](http://ebook.ecog-obesity.eu/chapter-biology/adipose-tissue-pollutants-obesity)



## **Robert Barouki**

Profesor de bioquímica

Director de Inserm unidad 1124, Universidad de París Descartes

Jefe del laboratorio de bioquímica metabólica, Hospital Necker Enfants Malades, París

## **Jean-Philippe Antignac**

Dr. Jean-Philippe Antignac es ingeniero y doctor graduado en química analítica, y científico pertenece al Instituto Nacional de Investigación Agronómica (INRA por sus siglas en inglés).

## **Claude Emond**

Profesor clínico asistente en el Departamento de Salud Ambiental y Ocupacional en la Universidad de Montreal, Canadá, y profesor asociado en la ISE en la UQAM.

## **Karine Clément**

La Profesora Karine Clément es profesora a tiempo completo de Nutrición, División de Cardiometabolismo, Hospital universitario Pitié-Salpêtrière, París 6 Universidad Pierre y Marie Curie, París.

## **Linda Birnbaum**

Linda S. Birnbaum, PhD., es directora del Instituto Nacional Ciencias para la Salud Ambiental (NIEHS por sus siglas en inglés), del Instituto Nacional de Salud y el Programa Nacional de Toxicología (NTP por sus siglas en inglés).

## **Michele La Merrill**

Michele La Merrill conduce estudios toxicológicos y epidemiológicos integrados para entender la susceptibilidad a enfermedades ambientales.

## **Min Ji Kim**

Min Ji Kim estudió, durante su doctorado, las disfunciones del tejido adiposo en la obesidad y la lipodistrofia inducida por terapia antirretroviral en la Universidad de París 6 y en INSERM.

Traducción al español dentro del proyecto PerMondo para la traducción gratuita de páginas web y documentos para ONG y asociaciones sin ánimo de lucro. Proyecto dirigido por Mondo Agit.  
Traductor: Moisés Aldana

## **Resumen**

Durante las últimas décadas ha habido un dramático incremento en la obesidad en el mundo. Hay varias razones para tal incremento que incluyen dieta y estilo de vida. Recientemente, evidencia toxicológica y epidemiológica apuntó a una posible contribución de los contaminantes ambientales, lo que ha llevado al concepto de agente obesógeno. La exposición perinatal a varios disruptores endocrinos lleva a tener un peso elevado más adelante en la vida y también a varios desórdenes metabólicos que pueden contribuir parcialmente a las epidemias de obesidad e interactuar con otros factores de riesgo. Adicionalmente, hay evidencia de que agentes contaminantes, como los contaminantes orgánicos persistentes (COP), activan un fenotipo inflamatorio en el tejido adiposo (TA), intensificando así las consecuencias patológicas de la obesidad. El TA también juega un rol en la toxicocinética de los COP puesto que puede almacenar estos químicos por largo tiempo y, en ese sentido, pudiera proteger durante exposición aguda. Sin embargo, evidencia reciente sugiere que estos químicos pueden ser despididos desde el TA en un bajo nivel. De tal modo, este tejido constituye una fuente endógena de exposición crónica a los COPs.

## **Introducción**

Las enfermedades no transmisibles han incrementado considerablemente durante la última década (1). El incremento en la prevalencia de la obesidad es particularmente relevante, ya que es comúnmente conocido como un factor de riesgo para desórdenes, tales como intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares (ECV) y del hígado como también algún cáncer. El tejido adiposo de individuos obesos es cuantitativamente mucho más grande e incluye más características patológicas que el de individuos delgados. Mucho de nuestro entendimiento de la interacción entre obesidad y contaminantes ambientales está bastante enfocado en el TA. Históricamente, el TA fue considerado como un simple tejido de almacenaje. No obstante, sus funciones fisiológicas han sido considerablemente reevaluadas en la última década (3). Evidencia de las funciones metabólicas, endocrinas e inmunes del TA, incluyendo el estroma, ha sido acumulada. Ahora se le da mayor atención a la contribución patológica del TA a la obesidad y a los desórdenes metabólicos, como diabetes tipo 2. Últimamente, varias interacciones entre el TA y ciertos agentes contaminantes, tales como los contaminantes orgánicos persistentes (COP), han sido establecidas sugiriendo que este tejido juega un rol significativo en la cinética y toxicidad de los COP.

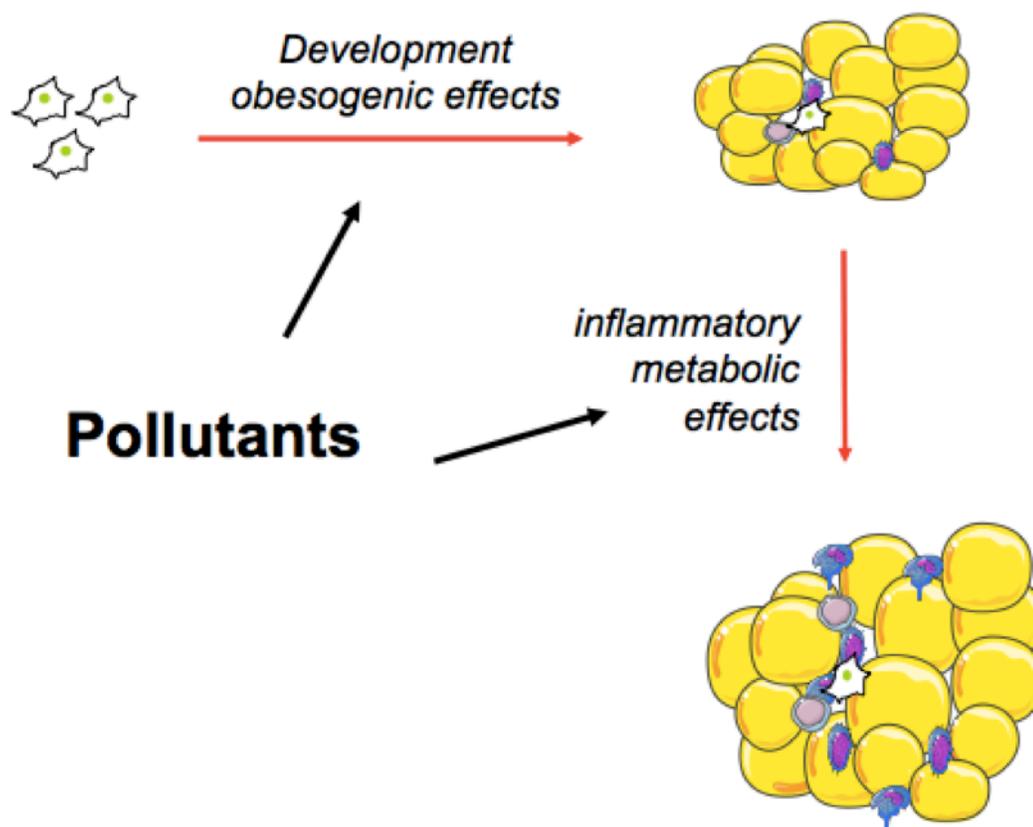
Este estudio resumirá las recientes observaciones en la interacción de los COPs con el TA y la obesidad (para más detalles, consultar los 4, 5). Los COP no pueden ser metabolizados por el sistema metabolizador xenobiótico y por lo tanto tienden a acumularse en ecosistemas y organismos vivos. Los más estudiados son los que fueron listados en la convención de Estocolmo para limitar su producción y diseminación a causa de su posible toxicidad a largo plazo ( 5, 6). Los COPs incluyen ciertos pesticidas organoclorados, dioxinas, furanos, policlorobifenilos y retardantes de llama polibromados. No se someten fácilmente a degradación por enzimas metabolizadoras de xenobióticos (EMXs), a causa de su

grosor y halogenación. Sin embargo, sí activan ciertos receptores de xenobióticos y algunos se vinculan con ciertos EMXs, como el CYP1A2, sin someterse a una transformación catalítica. Debido a su hidrofobia, los COP tienden a distribuirse entre los tejidos ricos en lípidos tales como el TA y la leche.

Podemos ahora considerar que, sumada a sus otras funciones metabólicas y endocrinas, el TA tiene una identificada y diversa función toxicológica. Primero, el TA es el blanco de varios químicos que alteran sus funciones, incrementan la inflamación y/o modulan la diferenciación de células precursoras. Por ejemplo, los obesógenos son sustancias exógenas (contaminantes de la comida, productos farmacéuticos, productos de aseo personal o agentes tóxicos ambientales) que directa o indirectamente incrementan la obesidad a través de disruptores metabólicos, hormonales o procesos de desarrollo (7,8). Segundo, el TA puede almacenar una variedad de sustancias de xenobióticos hidrofóbicos, en particular los COPs. Tercero, el TA también constituye una fuente interna de bajo grado de COPs almacenados, lo que conlleva la continua exposición de otros tejidos. En este estudio discutimos la interacción entre los agentes contaminantes y la obesidad con un enfoque en el complejo rol, previamente insospechado, del TA en la toxicología.

## **El Concepto de los Obesógenos**

La exposición a ciertos tipos de agentes contaminantes durante momentos de vulnerabilidad ha demostrado que incrementa la masa del TA y que contribuye a la obesidad en el futuro. Etapas de desarrollo, por ejemplo prenatal, post-natal y pubertad son un momento de susceptibilidad para los efectos de los obesógenos tras exposiciones tóxicas. Los mecanismos programáticos todavía no están claros (ver abajo) pero se cree que poseen una regulación epigenética de genes cruciales que conduce a adiposidad en el futuro. La evidencia sugiere que la exposición durante etapas de desarrollo a sustancias que incrementan el riesgo de obesidad, algunas veces opera en una forma de dosis- respuesta no monotónica; la caquexia puede ocurrir con grandes dosis mientras el cuerpo y/o la ganancia de masa adiposa ocurre en bajas dosis de la misma sustancia. Asimismo, pudiera haber efectos específicos de acuerdo al género a exposiciones tóxicas en etapas de desarrollo que incrementa el riesgo de obesidad (12). Exposiciones en etapas de desarrollo a estos mismos COP están positivamente asociados a la obesidad en humanos (4,5).



*Figura 1: Modelo que representa el efecto de los agentes contaminantes en el TA. La exposición a varias sustancias llamadas obesógenos durante el periodo perinatal lleva al desarrollo de obesidad en el futuro. Los mecanismos de este efecto de programación no han sido delineados; sin embargo, se cree que regulaciones epigenéticas están envueltas. Agentes contaminantes, particularmente los COP, pueden interferir con la biología del TA, bien incrementando la inflamación o a través de disrupción metabólica y por lo tanto contribuir con la aparición de efectos colaterales patológicos de obesidad. Tales mecanismos pudieran aparecer en la etapa adulta y por lo tanto son diferentes a los efectos de los obesógenos.*

Los obesógenos son frecuentemente disruptores endocrinos y pertenecen a varias familias de sustancias. Varios estudios se han hecho sobre los COP, que o bien son similares a la dioxina (SD), o sea que simulan el efecto de la dioxina en el receptor de dioxina, AhR, o no son similares a la dioxina. Modelos de roedores indican que sustancias SD pudieran ser obesógenos. Exposición al TCDD (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina), ug/kg 100b.w. una vez cada dos semanas durante 8 semanas incrementó el peso corporal de ratones adultos 40% más alto que los ratones C3H/HeN tratados del grupo de control (13). Este cambio en el peso corporal fue visto solamente cuando los ratones fueron alimentados con una dieta alta en grasa. En un mes de estudio, la exposición crónica durante etapas de desarrollo al PCB mezcla Aroclor 1254 fue asociada con el incremento de peso de ratones bebés en días postnatales

(DPN). Luego, la exposición de ratones adultos PCB-77 llevaron a un incremento dependiente de AhR en masa corporal (15). Esta exposición de los PCB-77 también incrementó el hígado graso en los ratones con enfermedad cardiovascular (16). El hígado graso, atribuido al incremento hepático de los triglicéridos y el colesterol, fue también causado por 50 mg de PCB- 169/kg peso corporal (17).

Hay limitada evidencia de adiposidad incrementada en estudios con animales de COPs que no son SD; sin embargo, la grasa corporal es rara vez evaluada en estudios que reportan ningún incremento de masa corporal después de exposición a COPs (9). Exposición prenatal a una cantidad grande de éteres difelínicos polibromados (PBDE- 99,2,2', 4,4', 5-penta -BDE) incrementó el peso del ratón al nacer (18), y exposición pre y postnatal a BDE-47 (2,2', 4,4' -tetra – BDE) incrementó el peso corporal de las ratas desde el nacimiento hasta la pubertad (cuando el estudio terminó) (19). En el estudio más largo de exposición al PBDE en etapas de desarrollo para examinar los pesos corporales, ratones masculinos expuestos a BDE47 diez días después de su nacimiento habían incrementado su peso corporal desde DPN 47 hasta el final del estudio, a los 4 meses de edad (20). Estos estudios indican efectos significantes en la composición del cuerpo por exposición perinatal a los PBDEs, sin embargo, los mecanismos permanecen poco claros y los datos deberían ser interpretados con precaución ya que ciertas preparaciones de BDEs podrían estar contaminadas con sustancias SD. Durante la exposición perinatal al ácido perfluorooctanoico (PFOA), que no es un COP tradicional, los efectos de los obesógenos no aparecen hasta más adelante en la vida. Ratones expuestos a bajos niveles de PFOA en el útero, habían incrementado su masa corporal una vez maduros, con una curva de dosis-respuesta en forma de U invertida (21). A los 18 meses de edad no había mas efecto en el peso del ratón, sin embargo, había una relación dosis-respuesta positiva entre los niveles de exposición a PFOA in utero y la massa de TA abdominal marrón en los ratones mayores, por tanto una relación negativa fue encontrada con la masa de TA blanco.. Conforme a descubrimientos experimentales, un reciente estudio prospectivo en humanos demostró que niveles maternos de PFOA durante el embarazo estaban asociados con obesidad en las hijas 20 años más tarde (22). Pesticidas organoclorados pueden también incrementar la adiposidad. Por ejemplo, exposición oral al DDT incrementó el peso corporal y/o adiposidad de ambos, ratón y rata descendientes en varios estudios multigeneracionales (11, 23, 24).

Varios estudios que evalúan los efectos de los obesógenos fueron dedicados a otros agentes contaminantes que no son persistentes, particularmente disruptores endocrinos. Mucho esfuerzo fue dedicado al Bisfenol A (BPA) y, en muchos casos, la exposición perinatal al BPA demostró que lleva a un incremento de peso corporal en el futuro (reseñado en 25 y 26). Curvas no monotónicas se observaron en algunos casos. Sin embargo, el efecto del BPA no fue siempre consistente, sugiriendo que condiciones experimentales específicas eran requeridas para desentrañar los efectos obesógenos del BPA. Esto podría ser interpretado como una sugerencia a que la interacción de este químico con otros factores ambientales, tales como la dieta, es crítica para que los efectos obesógenos sean observados. Estudios en humanos recientemente demostraron que la exposición fetal a BPA estaba asociada con el incremento del IMC en niños de 4 años de edad (27). Otro bien estudiado obesógeno es el tributyltin (TBT). La exposición perinatal al TBT lleva a un aumento de la masa adiposa transgeneracional (28,29).

Estos efectos han sido relacionados con la activación por el TBT de PPAR  $\gamma$  /RXR  $\alpha$  heterodímero y con una posible implicación de efectos epigenéticos. Los efectos de exposiciones más complejas tales como tabaquismo materno y contaminación del aire, que también se relacionan con obesidad en la descendencia, no serán discutidos aquí.

## **¿Son las consecuencias metabólicas de obesidad inducidas por los contaminantes?**

La obesidad causa predisposición hacia otras enfermedades metabólicas como diabetes tipo 2 y características metabólicas riesgosas tales como elevación moderada de glicemia, hipertrigliceridemia o bajo HDL. Varios estudios epidemiológicos llevados a cabo, siguiendo la exposición industrial de trabajadores o contaminación accidental por los COPs, indicaron una relación entre la concentración sérica de ciertos COP y marcadores de diabetes o de estado prediabético. Este es el caso del grupo de estudio de Seveso en el que un aumento del síndrome metabólico (pero no de obesidad) fue observado en mujeres expuestas a dioxina antes de los 12 años de edad (30). Tal correlación fue también encontrada en un gran número de estudios hechos en la población en general (31). Estudios prospectivos en los ancianos también indicaron un posible rol de ciertos COP en la patogénesis de diabetes tipo 2 (32). También hay algunos estudios experimentales claramente correlacionando mezclas de COP con ocurrencia del síndrome metabólico en la rata (33). Un seminario del Programa Nacional de Toxicología concluyó que los COP estaban asociados con la diabetes tipo 2 pero que ninguna relación causal podía ser establecida en este punto (34). Un estudio reciente indicó que individuos metabólicamente saludables, pero obesos, tenían niveles más bajos de plasma de diferentes clases de COP que los individuos obesos con anormalidades metabólicas (35). Otros agentes contaminantes fueron también asociados con enfermedades metabólicas pero solo los COP han sido discutidos aquí.

Las interacciones entre obesidad, los COPs y disrupciones metabólicas fueron esclarecidas en varios estudios mecanicistas. Debido a la implicación del TA en enfermedades metabólicas, se hipotetizó que este tejido podría ser el blanco de los COPs y, de hecho, varios efectos fueron encontrados. Su vulnerabilidad puede deberse a su habilidad para acumular los COPs, como veremos más adelante. La mayoría de los estudios fueron hechos in vitro o ex vivo, pero recientemente el efecto de los COPs en el TA de roedores fue también evaluado. Los COPs mostraron ; efectos anti insulina en los modelos celulares de los adipocitos. Por ejemplo, la dioxina represó la expresión al transportador de la glucosa Glut4 y lipoproteína lipasa en células 3T3-F442a (36). Este efecto anti insulina no es general y consistente para todos los genes. De hecho, considerando que se encontró que la dioxina antagonizaba la acción de la insulina en ciertos genes como el IGFBP1 en hepatocitos (37), mostró un efecto diferente en otros genes como el gen PEPCK del hígado, pues tendió a inhibir la glucogénesis en este tejido, similarmente a la insulina (38).

La inflamación del TA es una de las características de la obesidad y el fenotipo inflamatorio es crítico en enfermedades metabólicas. Se ha demostrado que los COPs inducen genes proinflamatorios en células adiposas de roedores (36). Encontramos efectos similares en adipocitos humanos (39). De manera importante, en los ratones tratados con dioxina, no solo la expresión genética de genes proinflamatorios incrementó, sino que también se observó que este tejido fue invadido por macrófagos y linfocitos (39). Finalmente, se demostró que la dioxina inhibe la diferenciación de células precursoras de adipocitos en ciertos modelos de sistemas que antagonizan con los efectos del PPAR  $\gamma$ . Sin embargo, los verdaderos mecanismos no se entienden en este momento (40). En conclusión, preadipocitos y adipocitos son el objetivo de COPs que parecen interrumpir ciertos patrones de señalización y diferenciación, e inducir a la inflamación.

### **¿Hay un rol proteccionista del TA y la obesidad?**

Como se mencionó anteriormente, el TA es un compartimiento que contiene una gran cantidad de COP, particularmente en organismos que están en la cima de la cadena alimenticia. Tal bioacumulación lleva a un incremento en contenidos de COPs dependiente de la edad (41). Los COPs son absorbidos por los adipocitos y se localizan dentro de gotitas de lípidos (42). No obstante, su localización precisa y verdaderos efectos en el nivel celular son pobremente entendidos. Sin embargo, se cree que su acumulación dentro del TA disminuye su disponibilidad para otras células y tejidos, limitando, por tanto, su toxicidad. Evidencia experimental respalda tal función proteccionista del TA. De hecho, estudios hechos en los 80 y 90 demostraron que había una correlación inversa entre la toxicidad de los COP y la masa grasa de diferentes especies de animales. Los autores compararon la toxicidad de 30 días de TCDD en aproximadamente 20 especies de animales terrestres y encontraron correlación positiva entre el IMC de estas especies y el LD50 (la dosis que lleva a la muerte al 50% de la población animal) de dioxina (43). Concluyeron que las especies con masa grasa más alta tendieron a mostrar mejor resistencia a la dioxina en esta prueba particular de exposición aguda. Estas conclusiones estaban alineadas con estudios que demuestran que la resistencia de especies acuáticas a la dioxina estaba también relacionada a su masa grasa, llevando a la paradójica noción de “la supervivencia del más gordo” (44). No obstante, estas observaciones no deberían ser tomadas como evidencia sugiriendo que el IMC es el único factor, discriminando especies sensibles y resistentes. Hay, en efecto, una fuerte evidencia de una gran contribución a la afinidad por el receptor de arilhidrocarburos genéticamente determinada por la dioxina.

Debería ser destacado que esta función proteccionista del TA fue revelada durante pruebas de exposición agudas o subagudas. Estos tratamientos de altas dosis pudieran permitir la distribución de agentes contaminantes a todos los tejidos al menos que un “filtro” eficiente o un sistema tampón pueda capturarlos, por tanto disminuyendo la exposición de los tejidos más sensibles. Este rol es jugado por la división de los COP en tejidos ricos en lípido. Este sistema cinético proteccionista no solo incluye al TA. De hecho, se ha establecido que proteínas como la inducible por dioxina CYP1A2 hepática puede atar este agente contaminante particularmente durante exposiciones agudas o subagudas y jugar un

importante rol en su toxicocinética (45). Ahora se cree que los COP son primero distribuidos por todo el cuerpo y luego capturados por el compartimiento de la proteína inducible hepática y después, con exceso, redistribuida al TA. Obviamente, estos mecanismos de distribución cinética dependen fuertemente de las dosis del tratamiento y de la carga del cuerpo (46). Asimismo, en varios desórdenes metabólicos, las gotas de lípido se encuentran en otros tejidos tales como hígado, músculos, corazón, etc., con posibles consecuencias relacionadas al almacenamiento de COP.

El TA podría estar influyendo en niños en una vida media más alta de los COP en sangre. En efecto, los recién nacidos tienen una carga alta debido a la transferencia vía placenta durante el embarazo y a la lactancia materna. Un ritmo más alto de eliminación sanguínea se observó en los niños en comparación con los adultos, esto podría deberse a la dilución de los COPs a través de tejidos como el TA en lugar de a un ritmo metabólico más alto.

Existe evidencia indirecta de un rol protector del TA en estudios con humanos. La asociación entre masa grasa y mortalidad depende de la concentración sérica de los COP. De hecho, en aquellos individuos con bajas concentraciones de COP, la mortalidad incrementó con la masa grasa, en cambio, en aquellos con altas concentraciones de COP, la mortalidad paradójicamente tendió a disminuir con la masa grasa (47). Estas observaciones pueden ser explicadas por la función protectora del TA que se vuelve considerable a altos niveles de contaminación con COP.

### **¿Es el TA una fuente de exposición endógena?**

Como antes mencionado, los COP y otros contaminantes lipofílicos se distribuyen de acuerdo a su afinidad por proteínas y lípidos, y se almacenan principalmente en el hígado y en el TA. También se encuentran en la sangre por lo que pueden contaminar otros tejidos. El contenido COP en la sangre puede estar relacionado o bien a la liberación de estos desde tejidos almacén o a agentes contaminantes recién absorbidos. Varias observaciones tanto en humanos como en animales sugieren que la liberación de agentes contaminantes desde el TA es una importante fuente de COP para la sangre.

En los humanos, la mayoría de la evidencia ha sido recolectada de estudios sobre pérdidas drásticas de peso en individuos obesos. Tal pérdida de peso puede ser lograda voluntariamente con dieta y cirugía bariátrica, y pudiera llevar a disminuir hasta 30 kg de masa grasa e incluso más en algunos casos. Muchos estudios independientes han demostrado que hubo un aumento en COP en la sangre después de la pérdida de masa grasa provocada solo por dieta o dieta junto con cirugía bariátrica (48,49). Si el incremento de los niveles de COP en la sangre durante la pérdida de peso estuviera relacionada a su liberación desde el TA, se esperarían cambios en el contenido de COP de este tejido. Esto ha sido abordado por Kim et al (49) quienes determinaron concentraciones de COP tanto en la sangre como en el TA y también evaluaron la cantidad total de grasa en los individuos estudiados. Los datos indicaron que la concentración de COP en el TA (expresado por gramo lípido) incrementa con la pérdida de peso. Aunque esto pudiera parecer paradójico, no es particularmente sorprendente ya que la cantidad total de

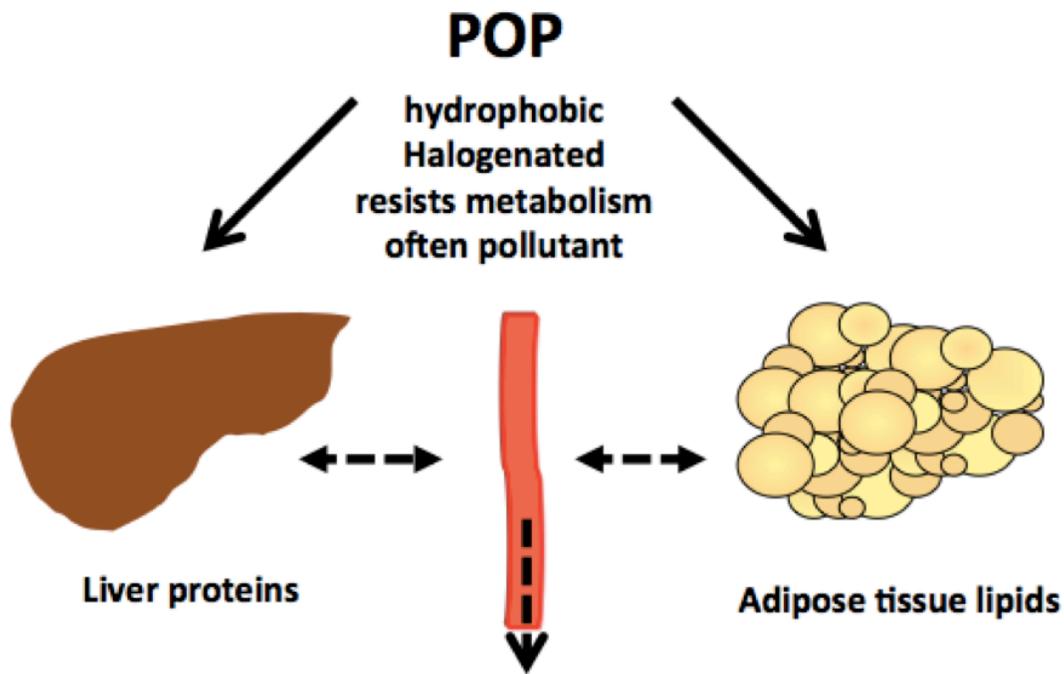
masa grasa disminuye considerablemente, llevando así a un incremento de concentración de agentes contaminantes; por ejemplo: los COP liberados pueden ser absorbidos fácilmente por la grasa restante. Alineados con estas sugerencias, observamos que la concentración de COP en el TA de individuos obesos es más baja que en los individuos delgados. Sin embargo, la cantidad total de COP en la grasa almacenada es de 2 a 3 pliegues más que en individuos obesos comparados con individuos delgados de control. Además, esta cantidad total tiende a disminuir a 15% después de la pérdida de peso, al menos con ciertos COPs. Esta observación sugiere que en efecto sí hay un nivel de emisión de COP desde el TA durante la pérdida de peso y que esta emisión lleva a una moderada disminución en el contenido total de COP.

Evidencia experimental sugiere también una redistribución de COP desde sus sitios de almacenaje en el TA. De hecho, un estudio muestra que en roedores pretratados con hexaclorobenceno radiomarcado, la pérdida de peso conduce a un incremento dependiente del tiempo de este compuesto en el cerebro (50). El estudio muestra que la pérdida de peso altera la distribución de agentes contaminantes lipofílicos, lo que conduce a que tengan una localización mejorada en el cerebro y otros tejidos sensibles con un posible resultado tóxico.

Estudios observacionales también se hicieron en elefantes marinos del norte. Estos animales acumulan una gran cantidad de grasa para hacer frente al ayuno prolongado. Su grasa está contaminada con PCB. Durante el periodo de ayuno, que puede durar varias semanas, pierden una gran cantidad de grasa. Debier et al (51) demostraron que un incremento en la concentración sérica de PCB durante el ayuno, es probablemente debido a su emisión desde depósitos grasos. Es interesante ver que la concentración de PCBs también incrementó en algunos de estos depósitos (la grasa subcutánea) por la disminución del contenido graso. Sin embargo, diferentes depósitos grasos no se sometieron a cambios similares, lo que sugirió diferencias en la cinética del intercambio y la liberación de la cinética de los COP. Se sugiere que la liberación de COPs durante el ayuno pudiera llevar a efectos tóxicos.

Una cuestión crítica es si la liberación de COP desde el TA observada durante la pérdida de peso podría llevar a consecuencias tóxicas en otros órganos y tejidos. Se obtuvo evidencia indirecta de varios estudios en humanos sobre la pérdida de peso por dieta o por dieta asociada con cirugía bariátrica. Hemos mostrado que el incremento dinámico en COP séricos después de una drástica pérdida de peso está correlacionado con un retraso y una reducción de parámetros de lípidos en sangre y biomarcadores de la toxicidad del hígado (49). Las correlaciones entre concentraciones de COP en la sangre y otros parámetros clínicos, como los parámetros metabólicos y musculares, fueron también observadas en humanos por el grupo de Tremblay que condujo influyentes estudios en este campo (52).

## Conclusión e Hipótesis



*Figura 2: Destino de un contaminante orgánico persistente (COP). La mayoría de los xenobióticos son primariamente metabolizados por el hígado y así son desintoxicados. El sistema de desintoxicación tiende a dar a los xenobióticos hidrofóbicos mas hidrofilia, lo que lleva a su eliminación en la orina. Varios xenobióticos halogenados no son metabolizados y por lo tanto tienden a unirse a las proteínas hepáticas y a la masa adiposa. Entonces, pueden persistir así durante años en el cuerpo y constituir una posible amenaza a largo plazo, ya que pueden liberarse desde estos compartimientos en bajos niveles.*

El TA parece desempeñar roles críticos en la cinética de los COP y en sus efectos patógenos. Tiene un rol más importante, junto con el compartimiento de las proteínas hepáticas, de almacenar COP y de prevenir su distribución en tejidos más sensibles. Sin embargo, la capacidad de almacenamiento del TA es constitutiva y no inducible. El sistema cinético actúa como una barrera durante condiciones agudas o subagudas de exposición. No obstante, traduce una exposición aguda en una de largo plazo, exposición interna de bajo grado (ver figura 2). Así transforma una amenaza inmediata, en una crónica y latente. Este sistema de barrera ilustra perfectamente una hipótesis desarrollada previamente (53), la cual propone que sistemas que protegen a xenobióticos de exposición aguda contribuyen a su toxicidad crónica. Sumado a estas funciones, el TA constituye un blanco de la toxicidad de los COP. De hecho, el principal efecto propiciado por estos compuestos es la inflamación, que es un conocido factor de riesgo en enfermedades metabólicas. Estas observaciones respaldan la contribución de los COPs a las

enfermedades metabólicas y sugieren que la alteración del TA pudiera al menos parcialmente mediar estos efectos.

## Referencias

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014 May 28. Epub ahead of print.
2. Ludescher B, Machann J, Eschweiler GW, et al. Correlation of fat distribution in whole body MRI with generally used anthropometric data. *Invest radiol* 2009;44:712-9.
3. Lafontan M. Historical perspectives in fat cell biology: the fat cell as a model for the investigation of hormonal and metabolic pathways. *American journal of physiology* 2012;302:C327-59.
4. La Merrill M, Emond C, Kim MJ, et al. Toxicological function of adipose tissue: focus on persistent organic pollutants. *Environ Health Perspect* 2013;121:162-9.
5. Lee DH, Porta M, Jacobs DR Jr, Vandenberg Chlorinated Persistent Organic Pollutants, Obesity, and Type 2 Diabetes. *Endocr Rev*. 2014 Jan 31. Epub ahead of print.
6. Pelletier C, Imbeault P, Tremblay A. Energy balance and pollution by organochlorines and polychlorinated biphenyls. *Obes Rev* 2003;4:17-24.
7. Grun F, Blumberg B. Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis. *Rev Endocr Metab Disord* 2007;8:161-71.
8. Schug TT, Janesick A, Blumberg B, Heindel JJ. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011;127:204-15.
9. Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ. Developmental origins of non-communicable disease: Implications for research and public health. *Environ Health* 2012 ;11:42.
10. Skinner MK, Manikkam M, Tracey R, et al. Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity. *BMC Med* 2013;11:228.
11. Tang-Peronard JL, Andersen HR, Jensen TK, Heitmann BL. Endocrine-disrupting chemicals and obesity development in humans: a review. *Obes Rev* 2011;12: 622-36.
12. Zhu BT, Gallo MA, Burger CW, Jr., et al. Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin administration and high-fat diet on the body weight and hepatic estrogen metabolism in female C3H/HeN mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;226:107-18.
13. Branchi I, Alleva E, Costa LG. Effects of perinatal exposure to a polybrominated diphenyl ether (PBDE 99) on mouse neurobehavioural development. *Neurotoxicology* 2002;23:375-84.
14. Arsenescu V, Arsenescu RI, King V, Swanson H, Cassis LA. Polychlorinated biphenyl-77 induces adipocyte differentiation and proinflammatory adipokines and promotes obesity and atherosclerosis. *Environ Health Perspect* 2008;116:761-8.
15. Hennig B, Reiterer G, Toborek M, et al. Dietary fat interacts with PCBs to induce changes in lipid metabolism in mice deficient in low-density lipoprotein receptor. *Environ Health Perspect* 2005;113:83-7.
16. Kohli KK, Gupta BN, Albro PW, Mukhtar H, McKinney JD. Biochemical effects of pure isomers of hexachlorobiphenyl: fatty livers and cell structure. *Chem Biol Interact* 1979;25: 139-56.
17. Lilienthal H, Hack A, Roth-Harer A, Grande SW, Talsness CE. Effects of developmental exposure to 2,2 ,4,4 ,5-pentabromodiphenyl ether (PBDE-99) on sex steroids, sexual development, and sexually dimorphic behavior in rats. *Environ Health Perspect* 2006;114:194-201.

18. Suvorov A, Battista MC, Takser L. Perinatal exposure to low-dose 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether affects growth in rat offspring: what is the role of IGF-1? *Toxicology* 2009;260:126-31.
19. Gee JR, Moser VC. Acute postnatal exposure to brominated diphenylether 47 delays neuromotor ontogeny and alters motor activity in mice. *Neurotoxicol Teratol* 2008;30: 79-87.
20. Hines EP, White SS, Stanko JP, Gibbs-Flournoy EA, Lau C, Fenton SE. Phenotypic dichotomy following developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) in female CD-1 mice: Low doses induce elevated serum leptin and insulin, and overweight in mid-life. *Mol Cell Endocrinol* 2009;304:97-105.
21. Halldorsson TI, Rytter D, Haug LS, et al. Prenatal Exposure to Perfluorooctanoate and Risk of Overweight at 20 Years of Age: A Prospective Cohort Study. *Environ Health Perspect* 2012;120:668-73.
22. Tomatis L, Turusov V, Day N, Charles RT. The effect of long-term exposure to DDT on CF-1 MICE. *International Journal of Cancer* 1972;10:489-506.
23. Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR, Gallo MA. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a National Toxicology Program workshop review. *Environ Health Perspect* 2012;120:779-89.
24. Vom Saal FS, Nagel SC, Coe BL, Angle BM, Taylor JA. The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2012;354:74-84.
25. Valvi D, Casas M, Mendez MA, et al. Prenatal bisphenol a urine concentrations and early rapid growth and overweight risk in the offspring. 2013;24:791-9.
26. Grün F, Watanabe H, Zamanian Z, et al. Endocrine-disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates. *Mol Endocrinol* 2006;20:2141-55.
27. Chamorro-García R, Sahu M, Abbey RJ, Laude J, Pham N, Blumberg B. Transgenerational inheritance of increased fat depot size, stem cell reprogramming, and hepatic steatosis elicited by prenatal exposure to the obesogen tributyltin in mice. *Environ Health Perspect.* 2013;121:359-66.
28. Warner M, Mocarelli P, Brambilla P, et al. Diabetes, metabolic syndrome, and obesity in relation to serum dioxin concentrations: the Seveso women's health study. *Environ Health Perspect* 2013;121:906-11.
29. Lee DH, Lee IK, Jin SH, Steffes M, Jacobs DR Jr. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and insulin resistance among nondiabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2007;30:622-8.
30. Lee DH, Lind PM, Jacobs DR Jr, Salihovic S, van Bavel B, Lind L. Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in plasma predict development of type 2 diabetes in the elderly: the prospective investigation of the vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Diabetes* 2011;34:1778-84.
31. Ruzzin J, Petersen R, Meugnier E, et al. Persistent organic pollutant exposure leads to insulin resistance syndrome. *Environ Health Perspect.* 2010;118:465-71.
32. Taylor KW, Novak RF, Anderson HA, et al. Evaluation of the association between persistent organic pollutants (POPs) and diabetes in epidemiological studies: a national toxicology program workshop review. *Environ Health Perspect* 2013;121:774-83.
33. Gauthier MS, Rabasa-Lhoret R, Prud'homme D, et al. The metabolically healthy but obese phenotype is associated with lower plasma levels of persistent organic pollutants as compared to the metabolically abnormal obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E1061-6.

34. Kern PA, Dicker-Brown A, Said ST, Kennedy R, Fonseca VA. The stimulation of tumor necrosis factor and inhibition of glucose transport and lipoprotein lipase in adipose cells by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Metabolism* 2002;51:65-8.
35. Marchand A, Tomkiewicz C, Marchandeu JP, Boitier E, Barouki R, Garlatti M. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin Induces Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 Gene Expression and Counteracts the Negative Effect of Insulin. *Mol Pharmacol* 2005;67:444-52.
36. Stahl, BU, Beer DG, Weber LW, Rozman K. Reduction of hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) activity by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) is due to decreased mRNA levels. *Toxicology* 1993;79:81-95.
37. Kim MJ, Pelloux V, Guyot E, et al. Inflammatory Pathway Genes belong to Major Targets of Persistent Organic Pollutants in Adipose Cells. *Environ Health Perspect* 2012;120:508-14.
38. Remillard, R., Bunce NJ. Linking dioxins to diabetes: epidemiology and biologic plausibility. *Environ Health Perspect* 2002;110:853-8.
39. Hue O, Marcotte J, Berrigan F, et al. Plasma concentration of organochlorine compounds is associated with age and not obesity. *Chemosphere* 2007;67:1463-7.
40. Bourez S, Le Lay S, Van den Daelen C, et al. Accumulation of polychlorinated biphenyls in adipocytes: selective targeting to lipid droplets and role of caveolin-1. *PLoS One* 2012;7: e31834.
41. Geyer HJ, Schramm KW, Scheunert I, et al. Considerations on genetic and environmental factors that contribute to resistance or sensitivity of mammals including humans to toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds. Part 1: Genetic factors affecting the toxicity of TCDD. *Ecotoxicol Environ Saf* 1997;36:213-30.
42. Lassiter, RR, Hallam, TG. Survival of the fattest: Implications for acute effects of lipophilic chemicals on aquatic populations. *Environ Toxicol. Chem* 1990;9: 585–95.
43. DeVito MJ, Ross DG, Dupuy AE Jr, Ferrario J, McDaniel D, Birnbaum LS. Dose-response relationships for disposition and hepatic sequestration of polyhalogenated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls following subchronic treatment in mice. *Toxicol Sci* 1998;46:223-34.
44. Emond C, Birnbaum LS, DeVito MJ. Use of a physiologically based pharmacokinetic model for rats to study the influence of body fat mass and induction of CYP1A2 on the pharmacokinetics of TCDD. *Environ Health Perspect* 2006;114:1394-400.
45. Hong NS, Kim KS, Lee IK, et al. The association between obesity and mortality in the elderly differs by serum concentrations of persistent organic pollutants: a possible explanation for the obesity paradox. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:1170-5.
46. Hue O, Marcotte J, Berrigan F, et al. Increased plasma levels of toxic pollutants accompanying weight loss induced by hypocaloric diet or by bariatric surgery. *Obes Surg* 2006;16:1145-54.
47. Kim MJ, Marchand P, Henegar C, et al. Fate and complex pathogenic effects of dioxins and polychlorinated biphenyls in obese subjects before and after drastic weight loss. *Environ Health Perspect* 2011;119:377-83.
48. Jandacek RJ, Anderson N, Liu M, Zheng S, Yang Q, Tso P. Effects of yo-yo diet, caloric restriction, and olestra on tissue distribution of hexachlorobenzene. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;288:G292-9.
49. Debier C, Chalon C, Le Boeuf BJ, de Tillesse T, Larondelle Y, Thomé JP. Mobilization of PCBs from blubber to blood in northern elephant seals (*Mirounga angustirostris*) during the post-weaning fast. *Aquat Toxicol* 2006;80:149-57.

50. Imbeault P, Tremblay A, Simoneau JA, Joanisse DR. [Weight loss-induced rise in plasma pollutant is associated with reduced skeletal muscle oxidative capacity](#). Am J Physiol Endocrinol Metab 2002;282:E574-9.
51. Barouki R Linking long-term toxicity of xeno-chemicals with short-term biological adaptation. Biochimie 2010;92:1222-6.
52. La Merrill M, Birnbaum LS. Childhood obesity and environmental chemicals. Mt Sinai J Med 2011;78:22-48

## ~ Acerca de los autores ~

### Robert Barouki



Robert Barouki es un bioquímico y biólogo molecular cuyo foco principal de investigación, durante los últimos quince años, ha sido entender los mecanismos de toxicidad de los agentes contaminantes ambientales tales como la dioxina. En particular ha estudiado las consecuencias biológicas de la activación del receptor de dioxina AhR. Estudió los diferentes efectos desencadenados por diferentes enlaces del AhR usando tecnologías "-omics", sugiriendo que esa parte de la toxicidad puede estar relacionada a la distribución de funciones endógenas.

Además, como jefe del departamento clínico de bioquímica metabólica, ha iniciado y organizado una instalación compartida de espectrometría de masas. Se enfoca en desarrollar múltiples ensayos dirigidos proteómicos y metabolómicos, notablemente en el campo de enfermedades metabólicas y farmacodinámicas.

#### **Educación / Experiencia**

1983 – Universidad de París 5, Francia; Medicina (MD)

1982 – École Normale Supérieure Ulm, Francia ; Farmacología bioquímica

1982 – Universidad de París, Francia; Farmacología (Doctorado)

1986 – Escuela Médica Johns Hopkins; Biología molecular (Post-doc) 1992 - Universidad de París, Francia; Farmacología (Habilitación)

#### **Cargos y Trabajo**

1984-1986 – Becario de postdoctorado en el Departamento de Biología Molecular de la Escuela Médica Johns Hopkins en Baltimore ( Pr. Hamilton O Smith)

1983-1992 - Científico investigador, CNRS, Inserm unidad 99, Créteil Francia

1992-2001 - Director de Investigación, Inserm, Inserm unidad 99, Créteil Francia

2001-Presente - Profesor, Universidad de París Descartes, París, Francia

2005 - Presente - Director de la Inserm unidad 1124 (Toxicología Farmacológica y Señalización Celular) en la Universidad de París Descartes

2012- Presente - Jefe del Departamento de Bioquímica Metabólica y Proteómica del Hospital Necker Enfants malades.

#### **Honores**

1983 – Premio de la Sociedad francesa de endocrinología - 1984 - Premio de Beca del EMB

2004 – Miembro del consejo científico de Université Paris Descartes 2007 - Miembro del consejo científico del Inserm

2010 – Miembro de los Anses (agencia de medio ambiente y alimentos) consejo científico

2010 – Jefe del ANR ( Agencia Nacional de Investigación) comité de estudio en toxicología y ecotoxicología

2011 – Miembro del comité experto del Instituto Francés de Salud Pública (asuntos ambientales)

**Publicaciones Seleccionadas revisadas por pares (Seleccionadas de entre ~100 publicaciones revisadas por pares)**

Diry M, Tomkiewicz C, Koelhe C, Coumoul X, Bock KW, Barouki R, Transy C. Activation of the dioxin/arylhydrocarbon receptor modulates cell plasticity through a JNK-dependent mechanism. *Oncogene*, 2006; 25: 5570-5574 . Epub 2006 Apr 17. PMID:16619036

Barouki R, Coumoul X, Fernandez-Salguero PM. The aryl hydrocarbon receptor, more than a xenobiotic-interacting protein. *FEBS Lett.* 2007;581:3608-3615. Epub 2007 Mar 30. Review. PMID: 17412325

Bui LC, Tomkiewicz C, Chevallier A, Pierre S, Bats AS, Mota S, Raingeaud J, Pierre J, Diry M, Transy C, Garlatti M, Barouki R, Coumoul X. Nedd9/Hef1/Cas-L mediates the effects of environmental pollutants on cell migration and plasticity. *Oncogene*. 2009 Oct 15;28(41):3642-3651. PMID: 19648964

Barouki R, Coumoul X. Cell migration and metastasis markers as targets of environmental pollutants and the Aryl hydrocarbon receptor. *Cell Adh Migr.* 2010 Jan;4(1):72-76. PMID: PMC2852561

Ambolet-Camoit A, Bui LC, Pierre S, Chevallier A, Marchand A, Coumoul X, Garlatti M, Andreau K, Barouki R, Aggerbeck M. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin counteracts the p53 response to a genotoxicant by upregulating expression of the metastasis marker agr2 in the hepatocarcinoma cell line HepG2. *Toxicol Sci.* 2010 Jun;115(2):501-512. PMID: 20299546

Kim MJ, Marchand P, Henegar C, Antignac JP, Alili R, Poitou C, Bouillot JL, Basdevant A, Le Bizec B, Barouki R, Clément K. Fate and complex pathogenic effects of dioxins and polychlorinated biphenyls in obese subjects before and after drastic weight loss. *Environ Health Perspect.* 2011 119:377-383. Epub 2010 Dec 3. PMID: PMC3060002

Barouki R. Linking long-term toxicity of xeno-chemicals with short-term biological adaptation. *Biochimie.* 2010 ;92 :1222-1226. Epub 2010 Feb 25. Review. PMID:20188785

**Publicaciones adicionales recientes de importancia para el área (en orden cronológico)**

Massaad, C., Barouki. An assay for the detection of xenoestrogens based on a promoter containing overlapping EREs. *Environ. Health Perspect.*, 1999, 107: 563-566. PMID: PMC1566659

Coumoul, X., Diry, M., Robillot, C., Barouki R. Differential regulation of CYP1A1 and CYP1B1 by a combination of dioxin and pesticides in the breast tumor cells MCF-7. *Cancer Res*, 2001, 61: 3942-3948. PMID:11358810

Bonvallot, V, Baeza-Squiban, A, Baulig, A, Brulant, S, Boland, S, Muzeau, F, Barouki, R, Marano, F. Organic compounds from Diesel exhaust particles elicit a proinflammatory response in human airway epithelial cells and induce CYP1A1 expression. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2001, 25: 515-521. PMID:11694458

Coumoul X, Diry M, Barouki R. PXR-dependent induction of human CYP3A4 gene expression by organochlorine pesticides. *Biochem Pharmacol* 2002;64:1513-1519. PMID:12417264

Gouedard C, Barouki R, Morel Y. Dietary polyphenols increase paraoxonase 1 gene expression by an aryl hydrocarbon receptor-dependent mechanism. *Mol Cell Biol* 2004;24:5209-5222. PMID:15419885

Marchand A, Tomkiewicz C, Marchandeu JP, Boitier E, Barouki R, Garlatti M. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin induces insulin-like growth factor binding protein-1 gene expression and counteracts the negative effect of insulin. *Mol Pharmacol* 2005; 67:444-452. PMID:15496506

Baulig A, Singh S, Marchand A, Schins R, Barouki R, Garlatti M, Marano F, Baeza-Squiban A. Role of Paris PM(2.5) components in the pro-inflammatory response induced in airway epithelial cells. *Toxicology*. 2009 Jul 10;261(3):126-135. PMID:19460412

Diana J, Griseri T, Lagaye S, Beaudoin L, Autrusseau E, Gautron As, Tomkiewicz C, Herbelin A, Barouki R, Von Herrath M, Dalod M, Lehuen A. NKT Cell-Plasmacytoid Dendritic Cell Cooperation via OX40 Controls Viral Infection in a Tissue-Specific Manner. *Immunity*. 2009 30:289-299 Epub 2009 Feb 12. PMID:19217323

## **Selección de apoyos de la investigación**

### **Apoyo de investigaciones en curso**

#### **Beca constitutiva de la Inserm y la Université Paris Descartes unidad 747**

Como jefe de una unidad Inserm- Université Paris Descartes (unidad 747), recibo anualmente un significativo aporte de estas instituciones. La beca está basada en la propuesta general de la unidad. La unidad incluye 5 equipos (80 personas), el mío siendo el más grande y recibe aproximadamente un cuarto del apoyo. La beca financia parcialmente todos nuestros proyectos, incluyendo los que lidian con los efectos de la dioxina en varios modelos estudiados por tecnología omics, la interacción entre los agentes contaminantes, la estructura de los receptores de los agentes contaminantes como también estudios sobre la toxicidad del alcohol y drogas. Esta beca representa aproximadamente 40% de nuestro presupuesto.

Rol: Investigador principal

#### **Heals: subvención FP7 EU (2013-2018)**

El objetivo del proyecto es proveer mecanismos moleculares y celulares de acción contaminante en el contexto de un funcionamiento en grupo en el exosoma humano.

Rol: Co- investigador

#### **Subvención PHRC calcilung : (2014-2017)**

Farmacodinámicos de drogas inmunodepresoras en trasplantes de pulmón.

Rol: Co- investigador

### **PlasticAhR (2011-2014)**

ANR (Agencia Nacional de Investigación)

El objetivo de este proyecto es obtener una estructura de cristal del receptor de dioxina AhR. La estructura de este receptor no ha sido aun determinada. Permitiría una mejor evaluación de los mecanismos de unión de ligando. La modelación debería permitir predecir la vinculación a este receptor, un tema importante para la toxicología predictiva. El investigador principal, Dr P. Nioche, es un miembro de Inserm unidad 747, que yo presido.

Rol: Co- investigador

Otras subvenciones: Oncometabotox (agentes contaminantes orgánicos persistentes y metabolismo), Metapop (agentes contaminantes en el tejido adiposo y cáncer), Hepatodiox (efectos combinados de agentes contaminantes y nutrientes en toxicidad hepática), Allofattox (rol del tejido adiposo en toxicinética de COP), ToxAhrBrain (rol del receptor Ah en funciones del cerebro), calcilung (VLM: calcineurina en trasplantes de pulmón).

### **Trabajos de investigación completados**

#### **Nemo (2009-2012)**

Ineris

El objetivo de este proyecto es identificar sistemas celulares y reportadores para determinar los efectos biológicos del AhR en humanos y peces cebra.

Rol: Co- investigador

#### **AhR ligands (2009-2012)**

Anses (agencia para la alimentación y el ambiente)

El objetivo de este sistema es implementar varios sistemas reportadores que puedan distinguir entre varios de los efectos biológicos de ligandos AhR. El principal investigador, Dr. X. Coumoul, es un miembro de la Inserm unidad 747 que yo presido.

Rol: co- investigador

#### **OncoPOP (2006-2010)**

ANR (Agencia Nacional de Investigación)

El objetivo de este proyecto fue estudiar los efectos del AhR en la transición epidérmica a mesenquimal, para identificar las proteínas que median estos efectos, para hacer un análisis proteómico y establecer sistemas animales para evaluar los posibles efectos de los enlaces del AhR en cáncer con metástasis.

Rol: Investigador principal

### **Adipotox (2006-2010)**

ANR (Agencia Nacional de Investigación)

Este proyecto nos permitió identificar el efecto de la dioxina y agentes contaminantes orgánicos persistentes en el tejido adiposo, diferenciación e inflamación. También permitió estudiar las consecuencias de la pérdida drástica de peso en la distribución de estos agentes contaminantes, en sus efectos en la expresión del gen y en otra posible correlación con estos marcadores de enfermedad.

Rol: Investigador principal

### **Pollutant interaction (2006-2008)**

Anses

El proyecto estuvo dirigido a estudiar la intercomunicación entre la dioxina y un pesticida organoclorado, endosulfán a nivel celular.

Rol: Investigador principal

## **Jean-Philippe Antignac**



Dr. Jean-Philippe Antignac, científico graduado en ingeniería y con un doctorado en química analítica, pertenece al Instituto Nacional de Investigación Agronómica (INRA por sus siglas en inglés). Desde el 2007 es el funcionario científico de LABERCA, que es una unidad de investigación que trabaja en áreas de seguridad química de la comida y salud ambiental. También contribuye a grupos de trabajo de experiencia pública para INSERM y la Agencia Francesa de Seguridad Alimentaria, del Ambiente y del Trabajo (ANSES). Sus áreas de competencia son las de análisis de residuos orgánicos químicos y contaminantes en matrices biológicas para evaluación de riesgo y propósitos de salud ambiental. Su

campo específico de investigación es el estudio de productos químicos que alteran el sistema endocrino, evaluado desde un punto de vista de exposición a humanos. A través de varias colaboraciones también está envuelto en proyectos que estudian la relación entre el exosoma químico ambiental humano y funciones reproductivas y de desarrollo, o cánceres hormono-dependientes. El desarrollo y aplicación de enfoques de fenotipificación química global, tales como metabolómica o lipodómica, es otro componente de sus actividades de investigación para identificar biomarcadores y/o firmas biológicas asociadas a una exposición dada o a un efecto dado. Es autor y co-autor de 109 publicaciones en revistas internacionales revisadas por pares y su índice h actual es 28.

## Claude Emond



El Dr. Claude Emond es profesor asistente clínico en el Departamento de Salud Ambiental y Ocupacional en la Universidad de Montreal, Canadá, y es profesor asociado en el Instituto de Ciencias Ambientales (ISE) en la Universidad de Québec en Montreal (UQAM). En esta función el Dr. Emond dicta conferencias en clases de toxicología en la universidad y supervisa a estudiantes graduados. Recibió una licenciatura en Bioquímica por la Universidad de Montreal en Québec, en 1987, una maestría en Salud Ambiental por la Universidad de Montreal en Québec, en 1997, y un doctorado en Salud Pública (mención Evaluación Toxicológica y Riesgo Humano), en 2001 por la Universidad de Montreal. Desde 2001 al 2004 el Dr. Emond recibió subvenciones del Consejo Nacional de Investigación, una rama de la Academia Nacional de Ciencias (NAS por sus siglas en inglés), para hacer estudios postdoctorales por 2 años y ½ en la Agencia de Protección Ambiental (EPA) en Carolina del Norte. En EPA el trabajo del Dr. Emond estuvo enfocado en describir una farmacocinética basada en el desarrollo fisiológico. Sus intereses de consulta e investigación se dirigen a problemas en toxicología y se enfocan en diferentes químicos, incluyendo los bifenilos polibromados (PCBs), dioxinas, retardadores de llama (difenilo polibromado de éter [PBDE] y hexabromociclododecano [HBCD]), bisfenol A, piretroides y xenoestrógenos. El interés de la investigación del Dr. Emond también se enfoca en el desarrollo y la mejora de modelos matemáticos PBPK para dirigir y reducir la incertidumbre en cuanto a la evaluación del riesgo toxicológico en la salud humana. Muchas de las actividades de esta investigación se enfocan en los efectos toxicocinéticos y dinámicos para caracterizar el modo de acción entre químicos y matrices biológicas para individuos o poblaciones. También está interesado en toxicología ocupacional, principalmente en los efectos de los solventes orgánicos, modelando cambios fisiológicos al envejecer comparado con trabajadores jóvenes, y nanotoxicología. El Dr. Emond sirvió recientemente en el Consejo Consultivo Científico Comité de Revisión del Tricloroetileno de la EPA (TCE por sus siglas en inglés). Su pericia fue reconocida y usada en la revaloración de la dioxina por el Centro Nacional de Evaluación Ambiental de la EPA. En 2008, el Dr. Emond y colegas fundaron un grupo internacional de nanotoxicología llamado The International Team in Nanotoxicology (El Equipo Internacional en Nanotoxicología; [www.TITNT.com](http://www.TITNT.com)), que incluye colaboradores de diferentes países. También fundó recientemente en Delaware una compañía consultora llamada BioSimulation Consulting Inc., que provee de servicios en farmacocinética a el gobierno, ofreciendo un soporte analítico de minería de datos. Es el Presidente de un Grupo de Trabajo de Revisión de Disruptores Endocrinos para la Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de la Alimentación, del Ambiente y del Trabajo (ANSES). Ha publicado muchos trabajos y es regularmente invitado a presentar sus investigaciones en reuniones internacionales sobre orgánicos persistentes, químicos y nanotecnología porque su trabajo contribuye al mejoramiento de la salud, seguridad, evaluación ambiental y regulaciones.

## Karine Clément



La Profesora Karine Clément es profesora a tiempo completo de Nutrición, División de Cardiometabolismo, hospital universitario Pitié-Salpêtrière, Paris 6 universidad Pierre et Marie Curie, París. Desde 2011 es directora del Instituto de Cardiometabolismo y Nutrición (ICAN) dedicado a innovar asistencia, investigación y entrenamiento en el campo de enfermedades cardiológicas y metabólicas. El instituto apunta al desarrollo de medicina personalizada en el campo de enfermedades cardiometabólicas. Durante su doctorado en medicina, PhD en endocrinología, metabolismo y nutrición, ha estado envuelta en la genética y aspectos funcionales de la genómica de la obesidad humana. Su trabajo condujo a la identificación de formas monogénicas de obesidad (receptor

de leptina y mutaciones en el MC4R) y a factores de riesgo genéticos en obesidades comunes. Luego, realizó una asociación postdoctoral en la Universidad de Stanford, donde adquirió competencias en enfoques de perfiles de genes aplicados a enfermedades complejas (1999-2000) y en 2001 obtuvo un equipo "Avenir" INSERM antes de la creación de un INSERM/UPMC llamado NutriOmics "Nutrition and obesity Systemic approaches" (Nutrición y enfoques sistémicos de la obesidad); agrupando diferentes competencias (metabolismo, nutrición fisiología, bioinformática). Contribuyó a más de 250 publicaciones internacionales, revistas y muchas conferencias internacionales en el campo (índice h 61). Su equipo de investigación mostró notablemente que genes inflamatorios y remodeladores (ejemplo genes profibróticos) en el tejido adiposo humano son modulados por la variación del peso en paralelo con los cambios en células inmunes. El equipo fue el primero en demostrar la acumulación de fibrosis en el tejido adiposo humano. Observaciones más profundas en estos mecanismos se han emprendido, explorando la intercomunicación entre células adiposas y estroma-vasculares (inmune y no inmune), y entre adipocitos/tejido adiposo y célula muscular/aurícula. Su equipo de investigación está explorando el vínculo entre cambios ambientales, cambios sistémicos y modificaciones funcionales en el tejido adiposo. Muchos estudios clínicos se llevan a cabo en su grupo, particularmente en el modelo de cirugía bariátrica. La microbiota del intestino es según la evidencia un actor clave de este vínculo. Es miembro experta de varios comités internacionales científicos, nacionales e internacionales, en obesidad y metabolismo y contribuye a varias Redes Europeas de genética y genómica funcional (Diógenes, Hepadio, ADAPT, FLIP y coordina METACARDIS en INSERM). Sitio web: [http://www.ican-institute.org/team/umr\\_s872team-7-nutriomics-nutrition-obesity-systemic-approaches/](http://www.ican-institute.org/team/umr_s872team-7-nutriomics-nutrition-obesity-systemic-approaches/)

## Linda Birnbaum



Linda S. Birnbaum, PhD., es directora del Instituto Nacional Ciencias para la Salud Ambiental (NIEHS por sus siglas en inglés), de Institutos Nacionales de la Salud y del Programa Nacional de Toxicología (NTP por sus siglas en inglés). Como directora de NIEHS y NTP, Birnbaum supervisa un presupuesto de más de \$740 millones que financia una investigación biomédica para descubrir cómo el ambiente influye en la salud y enfermedad humana. El instituto también apoya entrenamiento, educación, transferencia tecnológica y tiene proyección comunitaria. El NIEHS actualmente financia más de 1000 investigaciones subvencionadas.

Una toxicóloga certificada: Birnbaum ha servido como científica federal durante al menos 35 años. Anterior a su asignación como directora del NIEHS y NTP en 2009, pasó más 19 años en la Agencia de Protección Ambiental (EPA), donde dirigió la división más grande, enfocándose en investigación de la salud ambiental. Birnbaum empezó su carrera federal con 10 años en el NIEHS, primero como personal superior en el Programa Nacional de Toxicología, luego como principal investigadora y microbióloga, y finalmente como líder de grupo para el Grupo de Disposición Química del instituto.

L. Birnbaum ha recibido muchos premios y reconocimientos. En octubre de 2010 fue elegida por el Instituto de Medicina de las Academias Nacionales, uno de los mayores honores en el campo de medicina y salud. Fue elegida por el Colegio Ramazzini y por el Instituto de Medicina de las Academias Nacionales de Ciencia, y recibió un doctorado honorífico en ciencias de la Universidad de Rochester, y un premio alumna distinguida de la Universidad de Illinois. Otros premios son: 2 Premios al Director, NIH; Elsevier Premio al Mentor, Mujeres en Toxicología; Premio Relaciones Públicas, Sociedad de Toxicología; Premio al Mérito Ciencia de la Salud y Premio al Liderazgo Diverso, de la EPA ; Premio Héroe de la Política de Salud, Centro Nacional para Mujeres, 2012; Premio Héroes, Fundación Cáncer de Mamas; Premio Homer N. Calver, Asociación Americana de Salud Pública, 2013; Premio al Defensor de la Salud Infantil, Red de Salud Ambiental Infantil, 2013; Granville H. Sewell Ponente

Distinguido, Mailman Escuela de Salud Pública, 2014; Doctor Honorífico por la Universidad Ben-Gurion, Israel; Medallón del Cirujano General, 2014; 14 Premios al mérito científicos y tecnológicos que refleja las recomendaciones del Consejo Asesor Científico externo de la EPA, para publicaciones específicas.

L. Birnbaum es también una miembro activa de la comunidad científica. Fue vice presidente de la Unión Internacional de Toxicología, la organización protectora de todas las sociedades toxicológicas en más de 50 países; ex presidente de la Sociedad de Toxicología, la más grande organización profesional de toxicólogos en el mundo; antigua jefa de la División de Toxicología en la Sociedad Americana para Farmacología y Terapéutica Experimental; y ex vice presidente de Asociación Americana de Envejecimiento.

Es la autora de más de 700 publicaciones, capítulos de libros y reportes revisados por pares. Sus propias investigaciones se enfocan en el comportamiento de la farmacocinética de químicos ambientales, mecanismos de acción de tóxicos, incluyendo ruptura endocrina, y la vinculación de exposiciones reales a efectos en la salud. También es profesora adjunta en la Escuela Gillings Salud Pública Global, Curriculum en Toxicología, y el Departamento de Ciencias Ambientales e Ingeniería en la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill, así como en el Programa Integrado de Toxicología y Salud Ambiental en la Universidad Duke.

Original de Nueva Jersey, Birnbaum recibió su maestría en ciencias y PhD. en microbiología de la Universidad de Illinois en Urbana-Champaign.

## Michele La Merrill



Michele La Merrill conduce estudios toxicológicos y epidemiológicos integrados para entender la susceptibilidad a enfermedades ambientales. Estas susceptibilidades incluyen insultos ambientales durante el periodo de desarrollo exquisitamente sensible, dieta pobre y por consiguiente enfermedades metabólicas, y predisposiciones genética y epigenética. Obtuvo su PhD en Toxicología de la Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill y su maestría en salud pública en epidemiología durante su beca postdoctoral en la Escuela de Medicina Monte Sinaí. Es profesora asistente de Toxicología Ambiental en la Universidad de California, Davis, donde imparte cursos en toxicología y la interacción con el ambiente del gen x. Es miembro del grupo de trabajo de monografías IARC para el volumen 113 sobre algunos insecticidas organoclorados y herbicidas clorofenoxi.

## Min Ji Kim



Min Ji Kim estudió durante su PhD las disfunciones del tejido adiposo en obesidad y lipodistrofias inducidas por terapia antirretroviral en la Universidad de París 6 en una INSERM. Estas enfermedades comparten algunas características en común en las que está la inflamación de bajo grado del tejido adiposo. Durante su beca postdoctoral en INSERM U747, estudió y determinó los efectos pro-inflamatorios de los agentes contaminantes lo que explica una posible contribución de agentes contaminantes en la patogénesis de enfermedades metabólicas.

Es ahora una profesora asociada en París 13 y en INSERM U1124, sigue explorando el obesógeno y los efectos metabólicos de los agentes contaminantes, combinándolos con modelos de células animales para entender el rol de los factores ambientales en el incremento de la incidencia de enfermedades metabólicas.

~ **Cómo usar este artículo** ~

Eres libre se usar, compartir y copiar este contenido citando este artículo como:

*Barouki R, Antignac JP, Emond C, Clément K, Birnbaum L, La Merrill M, Kim MJ (2015). Tejido adiposo, agentes contaminantes y obesidad. En M.L. Frelut (Ed.), El ebook ECOG'S sobre niños y adolescentes obesos. Extraído de [ebook.ecogobesity.eu](http://ebook.ecogobesity.eu)*

Asegúrate también dar los créditos apropiados cuando uses este contenido. Por favor visita [ebook.ecog-ebook.ecog-obesity.eu/es/terms-use/summary](http://ebook.ecog-ebook.ecog-obesity.eu/es/terms-use/summary) para más información

~ **Palabra final** ~

Gracias por leer este artículo.

Si has encontrado valioso este artículo, por favor comparte con alguien a quien pueda interesarle. También asegúrate de visitar [ebook.ecog-obesity.eu](http://ebook.ecog-obesity.eu) para leer y descargar más artículos relacionados con obesidad infantil.