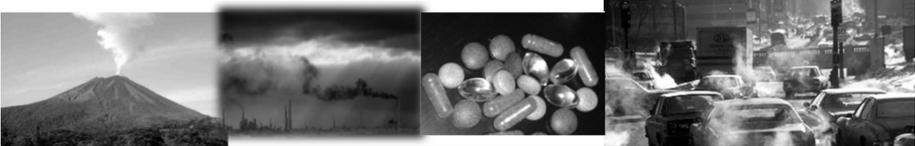
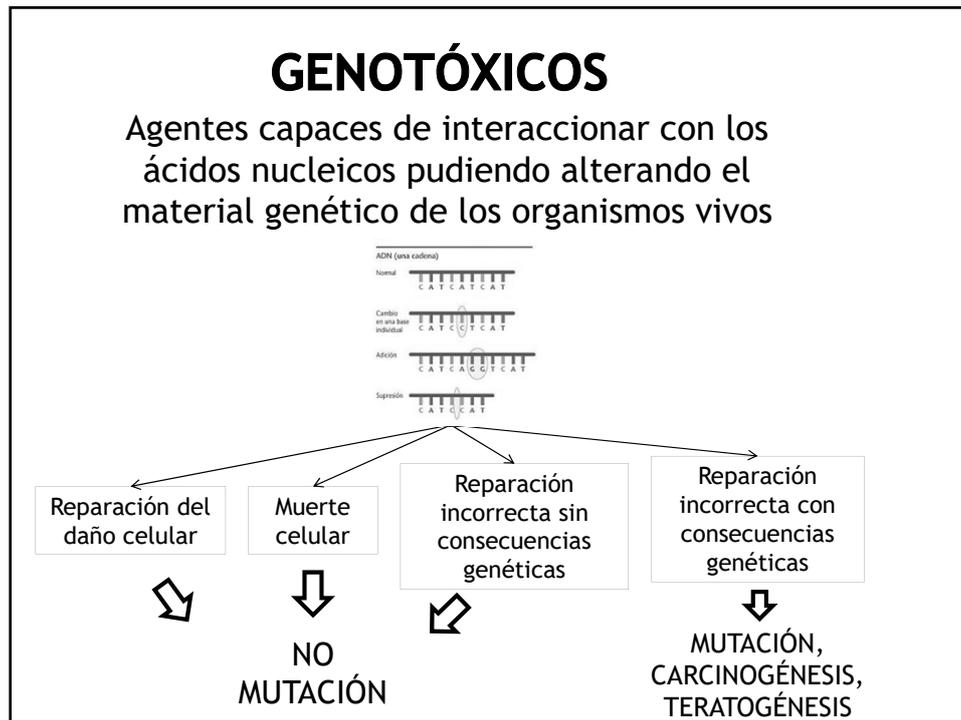


	<h1>TEMA 11. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE COMPUESTOS GENOTÓXICOS Y CANCERÍGENOS.</h1> <p>Pilar Gómez Ramírez</p>
--	--

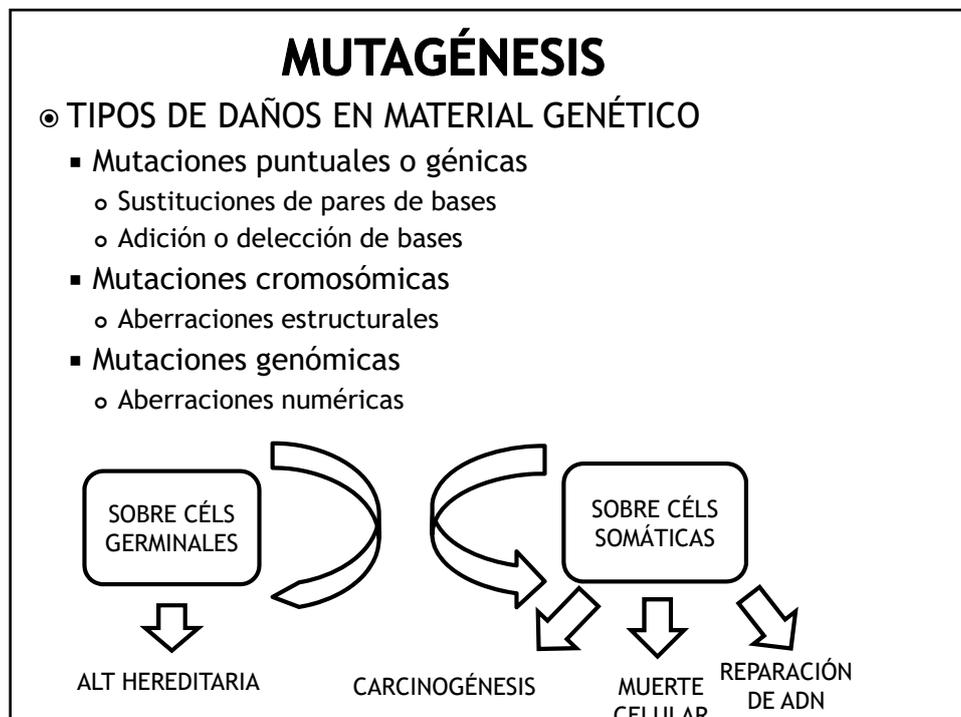
1

<h2>EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO</h2>	
	
<p>compuestos industriales, plaguicidas, aditivos alimentarios, compuestos farmacéuticos, detergentes y cosméticos</p>	
<p>Nº incalculable de origen natural &gt; 400.000 de origen sintético &gt; 100.000 comercializadas &gt;10.000 interacción habitual</p>	
	
<h2>EVALUACIÓN DEL RIESGO</h2>	

2



3



4

## CARCINOGENESIS

- Inducción de neoplasias
  - Sobre células somáticas
  - Escapan a los mecanismos de reparación de ADN
  - Consiguen multiplicarse y competir con células vecinas
- HIPÓTESIS MULTI-STEP DE LA CARCINOGENESIS
- Iniciación (alteración de la célula)
  - Promoción (multiplicación por acción de agentes mitogénicos)
  - Progresión (evolución en competencia con células normales)

5

## SUSTANCIAS CARCINOGENICAS

International Agency for Research on Cancer



### © CLASIFICACIÓN IARC

Grupo	Descripción	Referencia a carcinogenicidad en animales
1	Carcinógena para el hombre	Aunque no existan pruebas suficientes de carcinogenicidad en humanos, existen pruebas suficientes en animales y los mecanismos implicados son significativos para el hombre
2 A	Probablemente carcinógena para el hombre	Existen pruebas limitadas de carcinogenicidad en humanos y <b>pruebas suficientes</b> en experimentación animal
2 B	Posiblemente carcinógena para el hombre	Pruebas limitadas de carcinogenicidad en humanos y <b>pruebas insuficientes</b> en experimentación animal
3	Los datos no permiten que la sustancia pueda ser clasificada	Pruebas inadecuadas de carcinogenicidad en humanos y <b>pruebas inadecuadas o limitadas</b> en experimentación animal
4	Probablemente no carcinógena para el hombre	<b>Pruebas que sugieren ausencia de carcinogenicidad</b> en humanos y en animales

6

## **EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO**



**PELIGRO**

Potencial de una sustancia para producir efectos adversos en una situación dada

7

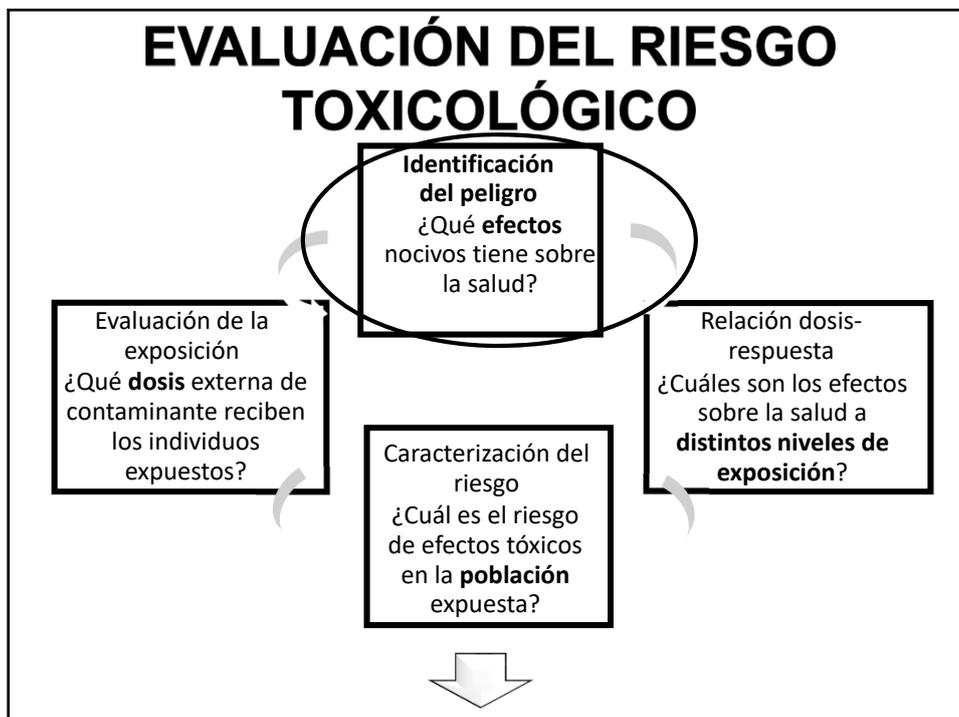
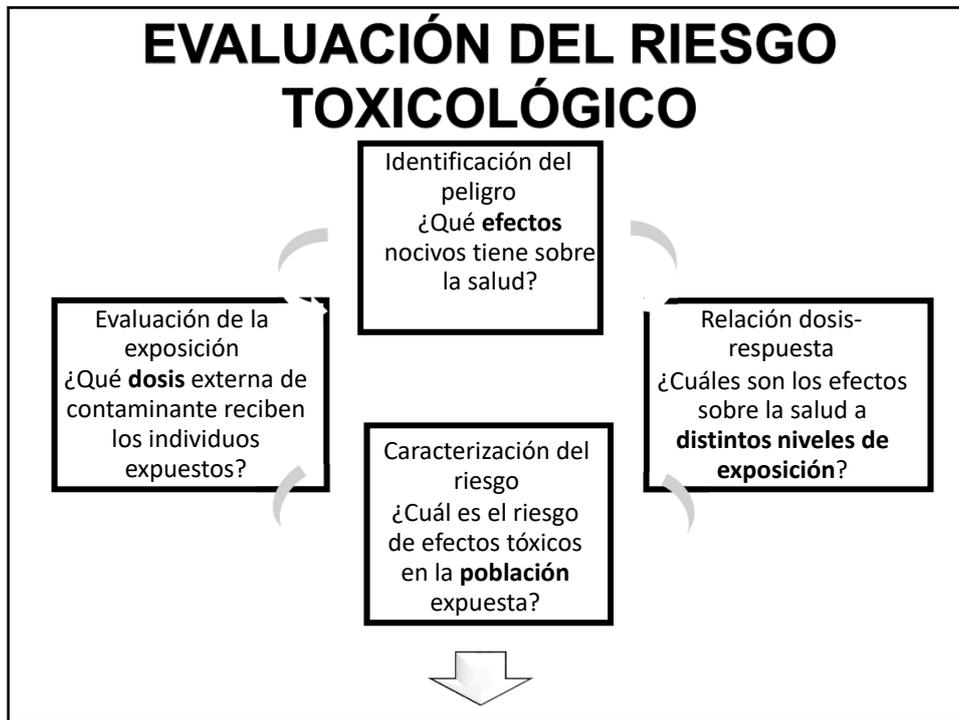
## **EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO**

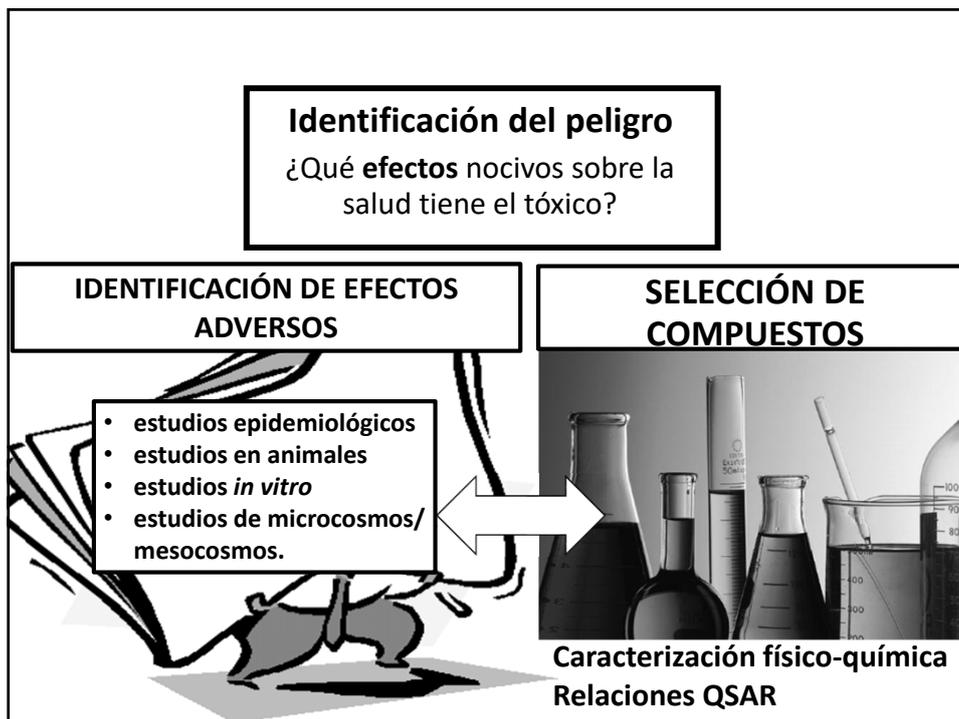


**RIESGO TÓXICO**

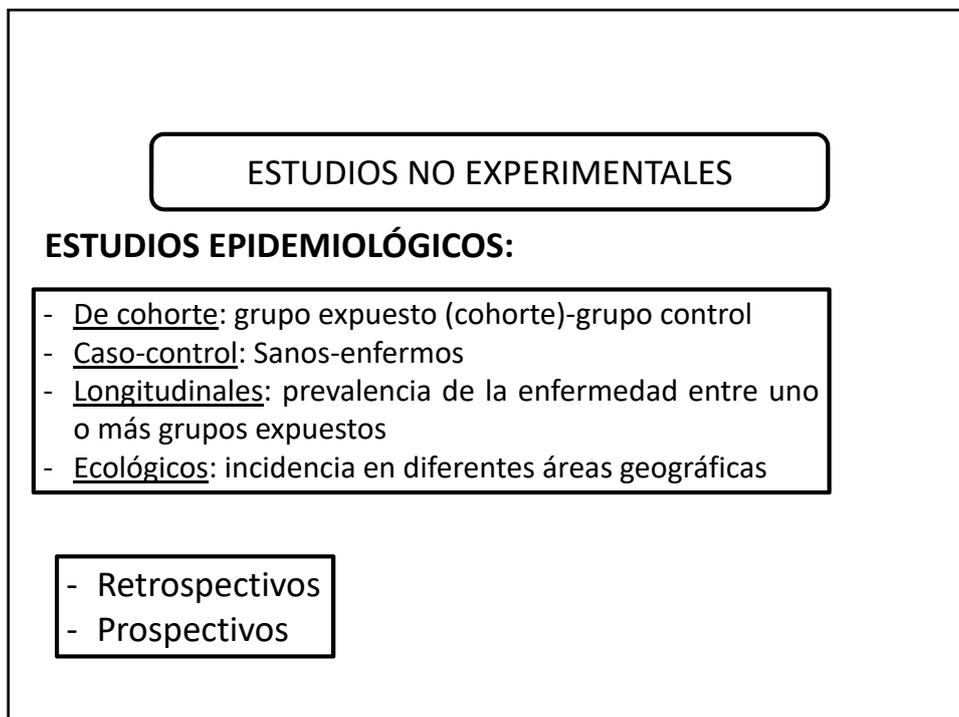
**Probabilidad de que, en una situación dada, una sustancia peligrosa entre en contacto con algún receptor produciendo consecuencias adversas para la salud de las personas o el medio ambiente**

8





11



12

## ESTUDIOS EXPERIMENTALES

### ENSAYOS CON ANIMALES



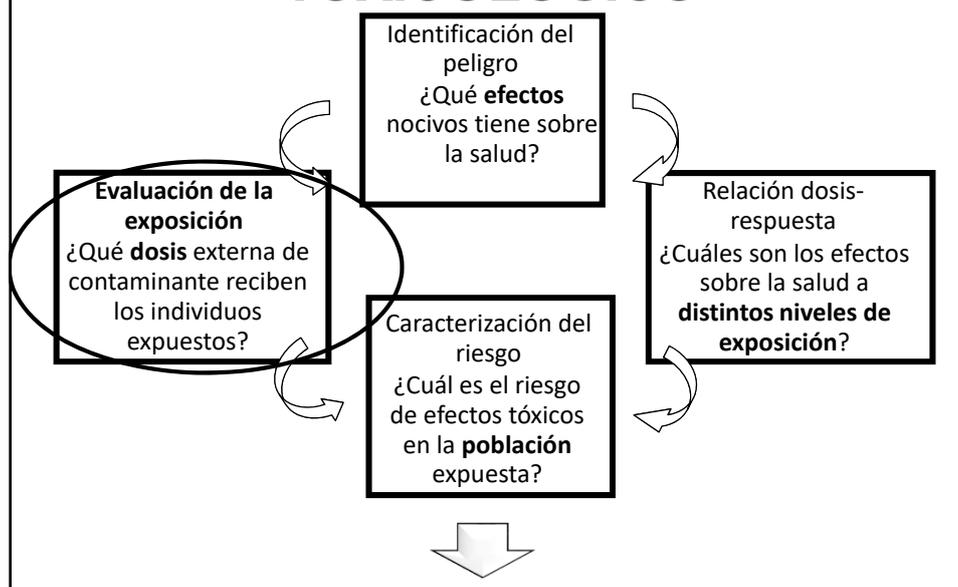
Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la **protección** de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia.

#### *Principio de 3R*

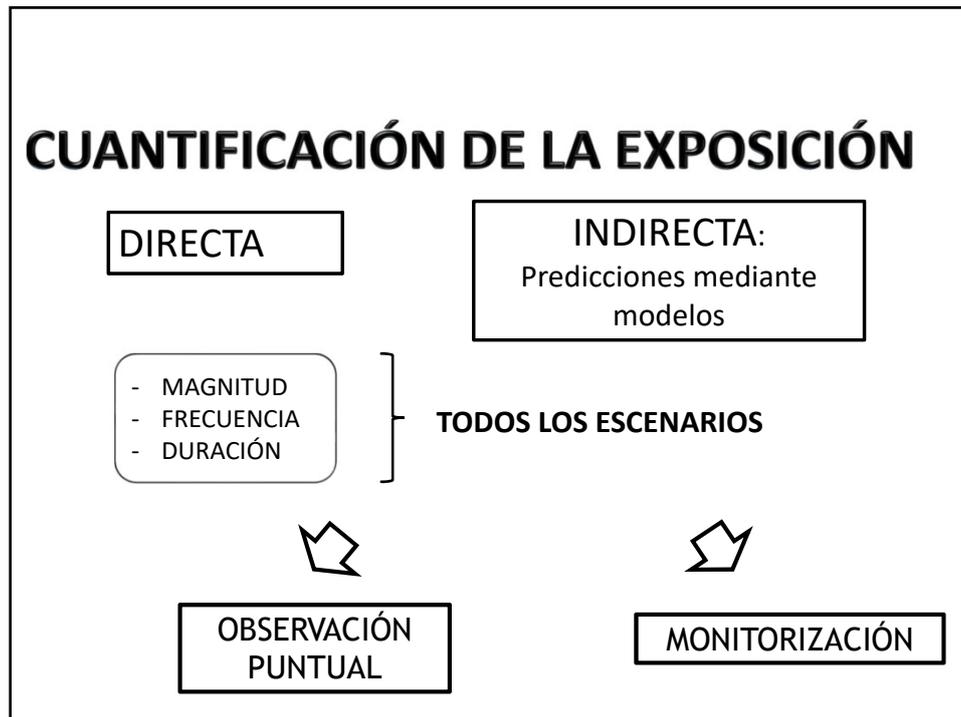
- a) REEMPLAZO: Métodos que no conlleven la utilización de animales vivos.
- b) REDUCCIÓN: El número de animales se reducirá al mínimo
- c) REFINAMIENTO: Cría, alojamiento y cuidados, así como los métodos utilizados en procedimientos, se refinarán tanto como sea posible para **eliminar o reducir al mínimo cualquier posible dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero a los animales**

13

## EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO



14



15

## BIOMONITORIZACIÓN DIRECTA

**Medición de los niveles de contaminantes en muestras de seres vivos**

- **Bivalvos:** acumulación de plaguicidas, metales y PCB's en medio acuático.
- **Aves rapaces:** disminución del éxito reproductivo por insecticidas organoclorados.
- **Aves acuáticas:** intoxicaciones por plomo.
- **Mamíferos marinos:** exposiciones a metales pesados, plaguicidas y PCB's.
- **Peces** metales como el mercurio
- **Hongos y micorrizas:** contaminación suelos por metales pesados y elementos radiactivos
- **Líquenes:** contaminación atmosférica



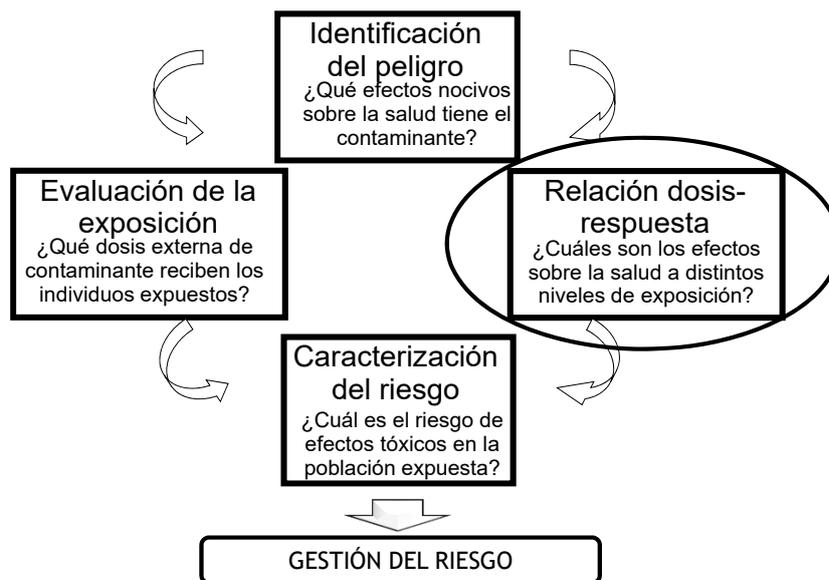
16

## CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS



17

## EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO



18

## **TOXICIDAD POR EXPOSICIÓN REPETIDA O PROLONGADA**

- ⊙ Ensayos con administraciones diarias:
  - < 10% de la vida media del animal
- ⊙ Conocer efectos a largo plazo y NOAEL
- ⊙ Identificar órganos diana
- ⊙ Reversibilidad de efectos, acumulativos o retardados

19

## **TOXICIDAD POR EXPOSICIÓN REPETIDA O PROLONGADA**

- ⊙ En dos especies y ambos sexos
- ⊙ Administración diaria
- ⊙ Mínimo 10 animales
- ⊙ Dosis (3 niveles):
  - Alta: con efectos tóxicos
  - Baja: sin efectos adversos
  - Dosis intermedia

20

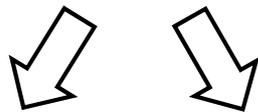
## TOXICIDAD POR EXPOSICIÓN REPETIDA O PROLONGADA

- ⊙ Duración en función del compuesto y especie
  - Ensayos por dosis repetidas durante 14 y 28 d:
    - Via oral, dérmica e inhalatoria
  - Ensayos por dosis repetidas durante 90 d:
    - Via oral, dérmica e inhalatoria
      - Toxicidad Crónica medio plazo: 90 d
      - Toxicidad Crónica largo plazo: 1-2 años (> 6 meses)
- ⊙ Observación de parámetros físicos, bioquímica
- ⊙ Fin experimento: sacrificio, necropsia, estudio macro y microscópico

21

## EVALUACIÓN DE GENOTÓXICOS

- BATERÍA DE PRUEBAS: 2 opciones



- Test de mutación en bacterias
- Test *in vitro* de mutaciones o aberraciones cromosómicas
- Test *in vivo* de genotoxicidad

- Test de mutación en bacterias
- 2 tests *in vivo* de genotoxicidad

22

## EVALUACIÓN DE MUTAGENICIDAD

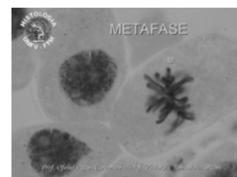
- ◎ Evaluación de mutaciones génicas
  - Mutación reversa en *Salmonella typhimurium*.
  - Mutación reversa en *Escherichia coli*.
  - Mutaciones génicas en cultivos celulares de mamífero.
  - Ensayo letal recesivo ligado al sexo en *Drosophila melanogaster*.



23

## EVALUACIÓN DE MUTAGENICIDAD

- ◎ Evaluación de aberraciones cromosómicas
  - Ensayo de aberraciones cromosómicas en *Allium cepa*
  - Ensayo citogenético *in vitro*.
  - Ensayo citogenético *in vivo*.
  - Ensayo de micronúcleos.
  - Ensayo letal dominante.



24

## EVALUACIÓN DE CARCINOGENESIS

- ⊙ Rata
- ⊙ 50 machos + 50 hembras/lote
- ⊙ Administración diaria
- ⊙ Duración del estudio:
  - Casi toda la vida del animal (24 meses en ratas)
  - Hasta alcanzar <25% supervivientes en grupo control o grupo de dosis mínima
- ⊙ Eutanasia al finalizar el estudio

25

## EVALUACIÓN DE CARCINOGENESIS

- ⊙ Observaciones
  - Piel, pelo, ojos y membranas mucosas
  - sistemas respiratorio, circulatorio, nervioso autónomo y central
  - actividad somatomotriz y comportamiento
- ⊙ Registro
  - Signos clínicos
  - Mortalidad
  - Tumores:
    - momento de aparición, localización, dimensiones, aspecto y progresión

26

## EVALUACIÓN DE CARCINOGENESIS

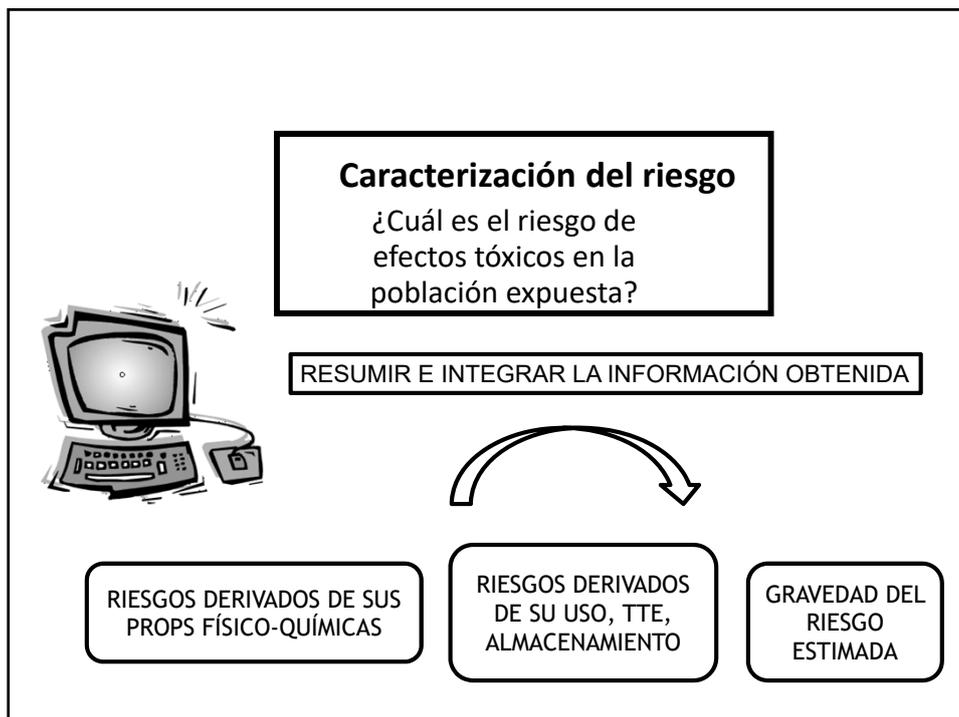
- Hematología
  - Fórmula leucocitaria
    - Animales afectados durante el estudio
    - A los 12 y 18 meses de estudio
- Necropsia y toma de muestras
  - Animales muertos o eutanasiados
  - Tumores
  - SNC, hipófisis, tiroides, paratiroides, timo
  - Sist respiratorio, corazón, aorta
  - glándulas salivares, hígado, bazo, riñones, suprarrenales, páncreas
  - Sist reproductor
  - Sist digestivo
  - vejiga urinaria, ganglio linfático representativo
  - musculatura del muslo,
  - esternón con médula ósea,
  - fémur (incluida articulación)
  - Ojos, piel

27

## EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO



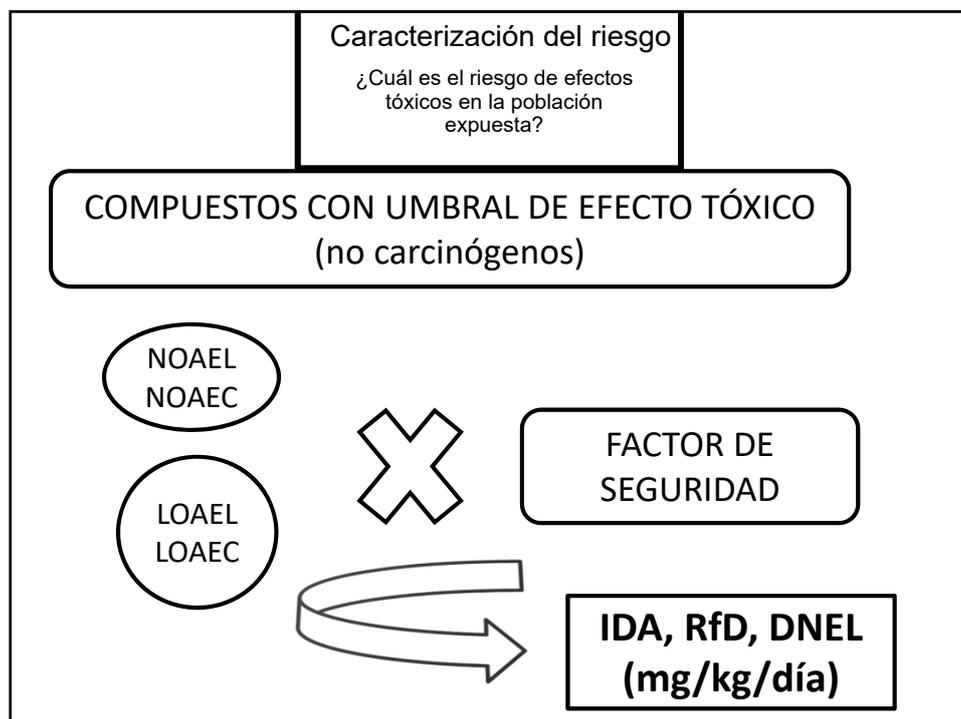
28



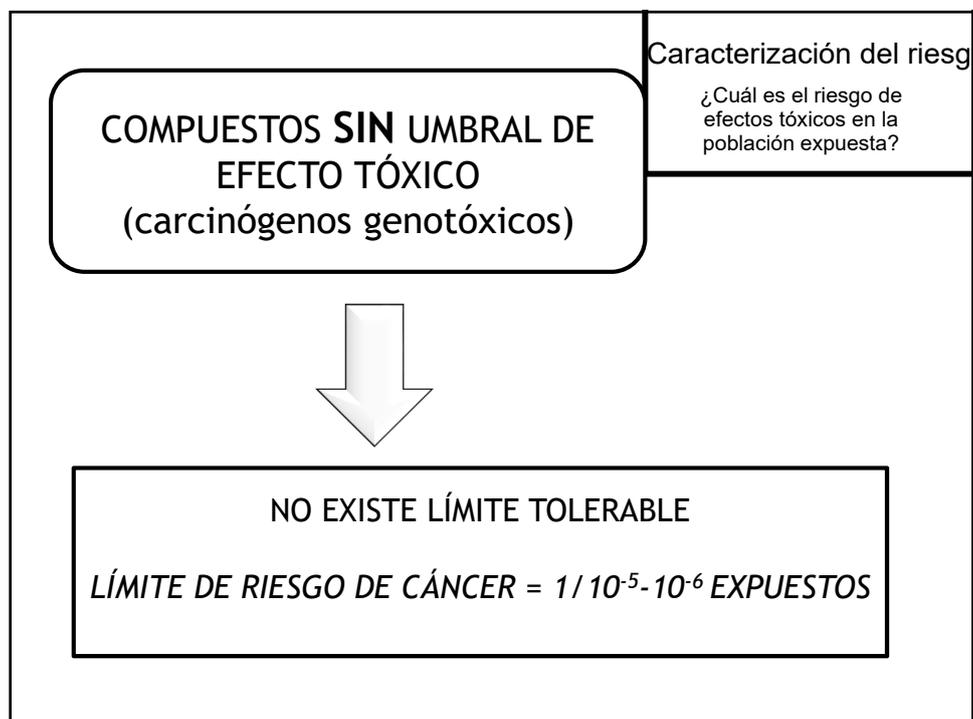
29



30



31



32

**COMPUESTOS SIN UMBRAL DE EFECTO TÓXICO**  
(carcinógenos genotóxicos)

Caracterización del riesgo

¿Cuál es el riesgo de efectos tóxicos en la población expuesta?

**LÍMITE DE RIESGO DE CÁNCER**

EPA: Factor Pendiente de Cáncer (CSF)

Cálculo del factor pendiente  
(para el caso de las sustancias cancerígenas genotóxicas)

Probabilidad de que se produzca cáncer (exceso de riesgo de cáncer)

Región lineal de la curva D-R

$y = a + b \cdot x$

CSF (mg/kg/día)<sup>-1</sup>

Dosis diaria vitalicia mg/Kg/día (70 años)

Hernández-Jerez et al 2011  
<https://www.ugr.es/~ajerez/proyecto/index.html>

33

**COMPUESTOS SIN UMBRAL DE EFECTO TÓXICO**  
(carcinógenos genotóxicos)

Caracterización del riesgo

¿Cuál es el riesgo de efectos tóxicos en la población expuesta?

**LÍMITE DE RIESGO DE CÁNCER**

EPA: Factor Pendiente de Cáncer (CSF)

Cálculo riesgo cancerígeno (Ejemplo)

As (agua consumo)	Concentración:	50 µg/L
	Consumo agua:	2 L/día
	Individuo (peso):	60 kg
	Cancer Slope Factor:	1.5 (mg/kg/día) <sup>-1</sup>

Riesgo de cáncer = CSF x dosis exposición

$$\frac{0.05 \text{ mg/L}^{-1} \times 2 \text{ L día}^{-1}}{60 \text{ kg}} = 0.0017 \text{ mg/kg/día}$$

Riesgo de cáncer = 1.5 (mg/kg/día)<sup>-1</sup> x 0.0017 mg/kg/día = 0.00255

Hernández-Jerez et al 2011  
<https://www.ugr.es/~ajerez/proyecto/index.html>

34

# EVALUACIÓN DEL RIESGO TOXICOLÓGICO



35

## GESTIÓN DEL RIESGO

ACRILAMIDA

Reglamento (UE) 2017/2158 de la Comisión, de 20 de noviembre de 2017, por el que se establecen medidas de mitigación y niveles de referencia para reducir la presencia de acrilamida en los alimentos

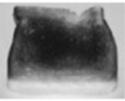
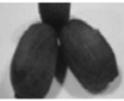
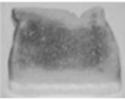
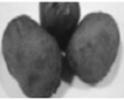
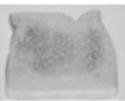
MEDIDAS DE MITIGACIÓN:

- ✓ Selección de materias primas.
- ✓ Almacenamiento y control.
- ✓ Diseño de recetas y procesos.
- ✓ Información a los usuarios finales.

36

GESTIÓN DEL RIESGO		
ACRILAMIDA		
PAN	GALLETAS SALADAS	PATATAS FRITAS Y OTROS PRODUCTOS CORTADOS, FRITOS U HORNEADOS A BASE DE PATATAS
PRODUCTOS DE APERITIVO A BASE DE PATATA	PATATAS FRITAS A LA INGLESA (CHIPS)	PRODUCTOS DE BOLLERÍA
PRODUCTOS DE PASTERERÍA	CAFÉ TOSTADO E INSTANTÁNEO	CEREALES PARA EL DESAYUNO
GALLETAS	SUCEDÁNEOS DE CAFÉ	ALIMENTOS INFANTILES Y ELABORADOS A BASE DE CEREALES PARA LACTANTES Y NIÑOS DE CORTA EDAD

37

GESTIÓN DEL RIESGO			
ACRILAMIDA: RECOMENDACIONES			
			
			
			

38

## GESTIÓN DEL RIESGO

### ACRILAMIDA: niveles

Alimento	Nivel de referencia [µg/kg]
Patatas fritas listas para consumir	500
Patatas fritas a la inglesa (chips) fabricadas con patatas frescas y con masa de patatas	750
Galletas saladas a base de patatas	
Otros productos con masa de patatas	
Pan de molde	
a) pan de molde a base de trigo	50
b) otro pan de molde	100
Cereales para el desayuno (a excepción del porridge)	
— productos de salvado y cereales integrales, grano inflado	300
— productos a base de trigo y centeno (1)	300
— productos a base de maíz, avena, espelta, cebada y arroz (1)	150
Galletas y barquillos	350
Galletas saladas, excepto las de patata	400
Pan crujiente	350
Pan de especias	800
Productos similares a los demás productos de esta categoría	300
Café tostado	400
Café instantáneo (soluble)	850
Sucedáneos del café	
a) sucedáneos del café compuestos exclusivamente por cereales	500
b) sucedáneos del café compuestos por una mezcla de cereales y achicoria	(?)
c) sucedáneos del café compuestos exclusivamente por achicoria	4 000
Alimentos elaborados a base de cereales para lactantes y niños de corta edad, excluidos las galletas y los biscotes (2)	40
Galletas y biscotes para lactantes y niños de corta edad (2)	150

39

## SEGUIMIENTO DEL RIESGO

- MUESTREOS DE AGUA POTABLE, ALIMENTOS...
- CONTROL DE VENTA DE PRODUCTOS

40