

REFLEXIONES ACERCA DE LA ECOTOXICOLOGÍA QUE VIENE

Palabras clave: Toxicología - Toxicología Ambiental - Ecotoxicología: evolución histórica, perspectivas y tendencias futuras - Omicas - Ecotoxicología cuantitativa - Ecotoxicogenómica.
Key words: Toxicology - Environmental Toxicology - Ecotoxicology: historical evolution, future perspectives and tendencies - Omics - Quantitative Ecotoxicology - Ecotoxicogenomics.

Las pruebas de toxicidad basadas en cambios en niveles celulares, fisiológicos y bioquímicos de las especies test seleccionadas han sido útiles como indicadores de impactos ambientales adversos de los contaminantes. No obstante, los ensayos uniespecíficos en condiciones de laboratorio no permiten extrapolaciones confiables para la descripción de los impactos de los tóxicos sobre complejas comunidades bióticas naturales que pueden interactuar tanto con otras comunidades y con sus entornos físicos. La perspectiva ecosistémica de la Ecotoxicología fue esencial para la comprensión integrada de los diferentes efectos de los compuestos peligrosos (antropogénicos o naturales). En este trabajo se describe brevemente el recorrido histórico de los objetivos y métodos de la Toxicología clásica hasta los puntos de vista y métodos modernos, anticipando la importante contribución que se espera de nuevas técnicas y herramientas que permitirán evaluaciones más realistas de los riesgos ambientales y sanitarios asociados a las crecientes interacciones de las actividades humanas con los ecosistemas.

Alfredo Salibián

Departamento de Ciencias Básicas. Universidad Nacional de Luján.
Programa de Ecofisiología Aplicada (PRODEA)
Instituto de Ecología y Desarrollo Sustentable (INEDES)

E-mail: salibian@mail.unlu.edu.ar

Toxicity tests based on changes in cellular, physiological and biochemical levels of selected test species have been useful as indicators of adverse environmental impacts of pollutants. Notwithstanding, unispecific tests under laboratory conditions do not allow confidently extrapolations to describe the impacts of the toxics upon complex natural biotic communities that may interact both with other communities and with their physical environments. The ecosystem-level perspective of Ecotoxicology was essential for the integrated understanding of the different effects of hazardous compounds (anthropogenic or natural). This paper discussed briefly the historical journey of the classical Toxicology up to modern views and methods, anticipating the significant contribution of the new techniques and tools that will allow a more realistic evaluation of the environmental and health risks associated to the growing interactions between human activities and ecosystems.

■ INTRODUCCIÓN

La Toxicología (de los vocablos griegos *Toxicon* y *logos*) es una especialidad científica cuyo nacimiento y posterior desarrollo puede ubicarse aproximadamente en el Siglo XV. El período previo estuvo caracterizado en forma excluyente por estudios referidos a las propiedades de tóxicos de origen natural o antrópico (*venenos*, *toxinas*). Recién a partir de entonces -y hasta fines del XVIII- se inició una etapa caracterizada por el desarrollo de lo que, con el transcurso del siglo siguiente, afianzará las bases de la Toxicología científica gracias a los aportes pioneros de

numerosos investigadores, entre los cuales se destaca la figura del médico alemán Paracelso (1493-1541).

La Edad Contemporánea de la Toxicología corresponde al período en el que se registraron los avances posteriores, desde el Siglo XIX en adelante, los que como fruto de interacciones con otras disciplinas científicas y culturales, contribuyeron a su diversificación en varias especialidades; ese proceso de "especialización" fue coincidente con el momento en que los biólogos, fisiólogos, farmacólogos y bioquímicos, entre otros, confluyeron aportando sus métodos y resultados, contribu-

yendo significativamente a sentar las bases para una interpretación mecanístico-organísmica y para la expresión cuantitativa de los efectos de los tóxicos de origen diverso, en una senda que permitió el desarrollo de la Toxicología básica moderna (Paoliello y De Capitani, 2000).

A comienzos del siglo XIX la Toxicología se visualizaba principalmente como una rama integrante de las Ciencias Médicas (o Toxicología Clínica) y, como tal, su estructura teórica y práctica apuntaba al abordaje de los problemas sanitarios ligados a los venenos y secreciones animales y vegetales.

Con el tiempo, la Toxicología incluyó en sus áreas de incumbencia lo referente a las consecuencias adversas asociadas a las actividades productivas (industriales) que paulatinamente se expandían y diversificaban, utilizando una variedad de compuestos químicos, acoplado al mismo tiempo un aumento de los riesgos para los seres vivos, mayormente los humanos y sus entornos, por contaminación de los compartimientos ambientales. Este escenario abrió paso a nuevos ámbitos como la Toxicología Industrial, Ambiental, Bromatológica, Genética y Farmacológica, entre otros (Repetto Jiménez y Repetto Kuhn, 2009).

Es posible, pues, que la Toxicología sea una de las disciplinas científicas que resultó afectada positivamente por mayor número de cambios e innovaciones en un lapso relativamente breve, con impactos profundos y amplificadas gracias a los avances, conocimientos, herramientas químico y bioanalíticas y estadísticas aportados desde otras Ciencias auxiliares, que le permitieron ampliar significativamente sus fronteras científicas y sociales, en un proceso continuo de adaptación y ajuste para entender nuevas problemáticas ambientales (por ejemplo, las recientes asociadas con las perturbaciones que se registran en el marco del Cambio Climático Global) con impactos en su dinámica intrínseca y en relación a los contaminantes; tal es el caso de los procesos de simplificación ecológica que se están constatando en numerosos ecosistemas icónicos de alta biodiversidad.

Es interesante incorporar a esta discusión la propuesta que han formulado algunos autores (ver Gowdy y Krall, 2013); que desde fines del Siglo XVIII el ser humano habría ingresado a una nueva Era denominada *Antropoceno* (término acuñado

por el Premio Nobel de Química, el holandés Paul Crutzen). La misma habría seguido al Holoceno, luego de adoptar definitivamente la agricultura, estableciendo conectividades económicas y sociales por vía de un dominio de los procesos biofísicos básicos del Planeta, con impactos negativos en los procesos evolutivos de las especies, control sobre un 80% de la parte terrestre de la Biosfera mediante estrategias de interacciones e interferencias: un conjunto de complejas acciones con consecuencias globales, adversas e irreversibles, sobre las dinámicas de los entornos ambientales (en particular sobre la biodiversidad, estabilidad ecológica, clima, usos de la tierra y los servicios ecosistémicos).

■ EL ENCUENTRO DE LA TOXICOLOGÍA CON LA TOXICOLOGÍA AMBIENTAL

Históricamente, las temáticas de lo "ambiental" hicieron su ingreso al escenario de la Toxicología de manera menos que "tímida". La primera reunión internacional sobre ese tema en el marco de un enfoque global se llevó a cabo en Estocolmo, en 1972 (el mismo año en que se constituyó la Asociación Argentina de Ecología: una coincidencia anticipatoria de la nueva senda, que desde una modesta coexistencia inicial avanzó estructurándose, en un cuadro más complejo, de interacciones mutuamente enriquecedoras).

El conocimiento crecientemente detallado de las estructuras bióticas y abióticas de los ambientes y sus relaciones dinámicas, fue ampliándose con los aportes de la Ecología que contribuyeron al descubrimiento de nuevos vínculos inter e intraespecíficos, hasta entonces desconocidos o apenas sospechados, propios de sistemas complejos como son los naturales. No obstante, el lazo inicial entre ambas, Ecología y Toxicología,

no fue simétrico: la naciente Ecología era el componente débil frente a la "solidez" que exhibía la por entonces "añeja" Toxicología (Cairns, 1989).

Cabe destacar también que el encuentro ocurrió en un momento particular de la historia de la ciencia caracterizado por notables desarrollos tecnológicos que promovieron vínculos mutuamente enriquecedores, echando las bases de lo que pronto conformaría la Ecotoxicología (ver Depledge, 1993; Salibián, 1995).

Además, surgían nuevas perspectivas en los puntos de contacto adicionales con otras disciplinas, lo que confluía positivamente, brindando una mayor precisión y riqueza a las descripciones, marcando la senda para una comprensión profunda de los fenómenos bajo estudio; se acercaba el tiempo del conocimiento de la dinámica de las relaciones y de la co-evolución de sistemas biológicos (individuos, poblaciones, comunidades) afectados morfológica, funcional y comportamentalmente por los tóxicos (Killen y col., 2013), entreabriendo la puerta a la comprensión más profunda de las interacciones ambiente-organismo así como al análisis de las dinámicas de sus perturbaciones (Ribeyre, 1985), todo lo cual habría de proveer la posibilidad de predicciones de eventos intermedios (Genoni, 1997; Jorgensen, 1998; Ankley y col., 2010).

Si fuera necesario determinar la fecha de "nacimiento" de la Ecotoxicología (como una rama de la Toxicología) es probable que debamos citar el texto pionero de Truhaut (1977) quien acuñó ese término para identificar aquellos encuentros que eran cada vez más frecuentes y diversos, generando nuevas áreas pluriespecíficas; los tóxicos ya no se visualizarían limitados a sus efectos sobre los humanos, y se extenderían

a los componentes bióticos y abióticos de los ecosistemas: animales (incluidos los humanos), vegetales y bacterias, en un contexto integrado.

Truhaut advirtió, además, que algunos componentes normales de los ecosistemas naturales pueden devenir en contaminantes ambientales; el progreso científico posterior confirmó y documentó sobradamente esa observación.

Es justo reconocer la influencia previa de otros antecedentes que fueron significativos para el afianzamiento de esa "ecotoxicología temprana"; entre ellos no se puede obviar la mención al trabajo de Raquel Carson ("Primavera Silenciosa") que a mediados del Siglo pasado fue una temprana y precisa descripción y advertencia de las crisis ambientales asociadas al uso masivo e indiscriminado de pesticidas.

Actualmente, la Ecotoxicología es reconocida como una disciplina "sintética" (ver Ferrari, 2006) que está encaminándose hacia la categoría de ciencia "madura", cuyo objetivo es la organización e integración del conocimiento referido al destino y los variados efectos de los tóxicos en los ecosistemas (Moriarty, 1983; Newman, 1996; Newman y Clements, 2008).

Uno de los aspectos que recientemente ha concitado la atención de los ecotoxicólogos es el del "efecto infoquímico" que describe lo que ocurre cuando las sustancias antropogénicas (incluidos tóxicos) llegan a los medios provocando alteraciones en los delicados mecanismos de comunicación e información química intra e interespecífica (no las tróficas) de las especies y comunidades residentes, especialmente en los acuáticos (Klaschka, 2008; 2009); se dispone de registros recientes que muestran la existencia de efectos

comparables al mencionado, como consecuencia de cambios globales en la temperatura ambiente (Sentis y col., 2015).

El devenir de interrelaciones entre la Toxicología (a la que ahora, gracias a su sólido vínculo con la Ecología moderna, podríamos adosarle sin reservas lo de "ambiental") aportó una nueva visión de la estructura de los compartimentos ambientales, ratificando además la "sospecha" preexistente de la compleja red de factores de coordinación funcional que subyace en los ecosistemas (Moriarty, 1983) y de su sensibilidad a los factores físico-químicos de origen antropogénico (o natural).

Así, la Ecotoxicología fue desarrollándose y generando nuevos conceptos y métodos que enriquecieron el conocimiento de la dinámica ambiental de los tóxicos de diverso origen, en variados entornos y contextos, permitiendo la interpretación causal (y predicción) de las perturbaciones que se detectan en las propiedades de sus componentes abióticos y en el comportamiento registrado en los bióticos, resultantes de interacciones de complejidad creciente, generando los elementos relevantes para la evaluación de riesgo.

Es en el marco de aquella temprana definición de Truhaut que hoy podríamos ubicar a la Ecotoxicología, esto es, el desarrollo y la efectiva aplicación de herramientas y procedimientos conducentes a una acabada comprensión del destino y de los efectos de los tóxicos una vez que desde los compartimentos ambientales se incorporan a los de los organismos y, en una fase posterior, a los de ecosistemas. En relación a estos aspectos, es interesante el trabajo de Glaholt (2012) quien propuso un interesante protocolo (AID: *Adaptive Iterative Design*) para

el examen integrado de las interrelaciones de los estresores ambientales, mediante una metodología más simple.

Al detenernos en las interrelaciones tóxicos-organismos-ambiente que someramente describimos, hemos anticipado que nos enfrentamos a nuevos problemas que demandan soluciones; tal es el caso de los costos energéticos de los efectos de los tóxicos para los organismos afectados así como de sus implicancias ecológicas, desde los niveles de complejidad simples (individuos) hasta los más complejos como los poblacionales y comunitarios (Tomlinson y col., 2014). Y también ha de considerarse la comprensión de la capacidad de los organismos y ecosistemas para adaptarse y/o resistir perturbaciones extremas (Cairns y Niederlemer, 1989; Schaffer y col., 2015); en fecha reciente se han incorporado a la problemática ecotoxicológica estudios que versan sobre las consecuencias de los procesos de urbanización (ver Kominkowa, 2012; Pintos y Narodowski, 2012; Donihue y Lambert, 2014) y de los crecientes impactos asociados a los eventos del Cambio Climático Global.

De allí la opinión de quienes sostienen que el desarrollo de la Ecotoxicología abrió la puerta para extrapolar a la Ecología los conceptos de *stress* (Boonstra, 2013; van Straalen, 2003) y el de *riesgo* y su evaluación, como herramientas útiles en el análisis de todos los eventos de perturbación de las condiciones ambientales de balance y estabilidad.

■ ALGUNOS PROBLEMAS DE LA ECOTOXICOLOGÍA CUANTITATIVA

En el siglo XX los protocolos de monitoreo para la evaluación de los peligros y riesgos (estos últimos,

como un parámetro probabilístico) asociados al uso, dispersión y consecuente exposición a las sustancias químicas (*estresores*, antropogénicos o naturales) por parte de las especies habitantes en los compartimientos ambientales estuvieron orientados, mayormente, a los bioensayos de toxicidad de laboratorio. Ellos permitían generar expresiones cuantitativas que cubrían una extendida escala de intensidad de variados efectos adversos subletales, adoptados como “puntos finales” (comportamentales, metabólicos, reproductivos, etc.), aunque inicialmente sin aportes significativos referentes o contribuyentes al conocimiento de sus mecanismos de acción.

Esos protocolos exhibían algunas limitaciones: en los ensayos ecotoxicológicos acuáticos en particular los resultados se alcanzaban mediante modelos principalmente uniespecíficos, utilizando especies *test* diferentes de las típicas de la biota del sistema estudiado, bajo condiciones controladas, muy distantes de las reales; por ello, su utilidad era (y es) limitada, preliminar y orientativa; otro tanto puede afirmarse para los bioensayos multiespecíficos en sus diferentes modalidades, también con limitadas posibilidades de simular eventos naturales.

La diversidad de los resultados dificultaba (o no permitía) la posibilidad de su comparación con los alcanzados en otras especies *test* y, menos aún, a las condiciones de los ambientes mundo real, caracterizado por una cantidad de factores de complejidad, incertidumbre y variabilidad que, a su vez, obligaban a considerar supuestos o a incorporar en los cálculos factores de corrección más o menos arbitrarios, en intentos por estimar e integrar las incertezas inherentes al método utilizado (véase Monk, 1983; Jager y col., 2006; Péry y col., 2002);

cabe señalar que mediante estos protocolos puede ser muy difícil distinguir las múltiples perturbaciones ambientales antrópicas de baja intensidad de las fluctuaciones naturales, esto es, determinar la “normalidad ecotoxicológica” de un perfil ambiental (Depledge, 1990). Estos aspectos particulares de la Ecotoxicología se hallan actualmente bajo intenso debate (ver Ankley y col., 2010; Segner y col., 2014).

No obstante lo antedicho, es innegable que esas técnicas bioanalíticas, a pesar de sus limitaciones, jugaron un importante papel en el desarrollo temprano de algunas ramas de Ecotoxicología como la acuática, generando el interés de numerosos investigadores de nuestra región (ver Carriquiriborde y Dias Bainy, 2012; Geracitano y col., 2009; Salibián, 2009).

■ LAS PROFECÍAS DE PURCHASE

Es interesante que en el VIII Congreso de la International Union of Toxicology (IUTOX), celebrado en París en las postrimerías del siglo XX (1998), su Presidente el Dr. Ian F.H. Purchase, advertía en la conferencia inaugural, que en los años por venir los toxicólogos serían testigos de algunos eventos tales como: rápidos avances científicos, aumento en la demanda de evaluación de riesgo ambiental de la biotecnología, crecimiento de la preocupación pública por los riesgos asociados a las sustancias químicas y a las técnicas de ingeniería genética, y que la evaluación de riesgo ambiental y sanitario sería reclamada internacionalmente. Para el ámbito de la Toxicología en particular anticipaba que se esperaban transformaciones tecnológicas gracias a los avances en la Genómica y la Biología Molecular y que la interpretación mecanística de la toxicidad sería la norma.

Con el transcurso del tiempo desde entonces, hemos añadido a esa lista las consecuencias de los cambios en las técnicas de producción agrícola y -como anticipamos- de los fenómenos de urbanización que afectaron significativamente el perfil ecotoxicológico de los ecosistemas periféricos intervenidos, agrícolas y urbanos (Kominkova, 2012). En este marco, la atención de algunos ecotoxicólogos acuáticos se está orientando al estudio de entidades químicas genéricamente rotuladas como “contaminantes emergentes”, caracterizados por su enorme diversidad química así como por la variedad de sus impactos ambientales sobre la biota de cada ambiente (Brooks y col., 2012; Salibián, 2014), incorporadas a los medios por la actividad humana.

Confirmando algunos de los anticipos de Purchase, los métodos disponibles para evaluar los impactos de los tóxicos están ganando en precisión y predictibilidad gracias a los avances que aportan variados desarrollos tecnológicos que abrieron las puertas para diseñar e incorporar nuevas técnicas, de mayor capacidad, sensibilidad y precisión hasta niveles suborganísmico y subcelular, así como a nuevos conocimientos complementarios aportados desde numerosas relaciones transversales entre diferentes ramas de la ciencia básica (por ejemplo, evaluación de los efectos epigenéticos -o diferidos- de las diferentes categorías de tóxicos) (Groh y col., 2015).

Sin embargo, hemos de reconocer que a nivel de individuos carecemos aún de antecedentes suficientes y firmes que permitan entender cabalmente el modo en que los cambios adversos subletales que se registran en las variables celulares o tisulares pueden ser extrapolados a niveles de organización biológica mayores (por ejemplo, organismo o

población) (véase Celander y col., 2011). Resolver esta limitación de la Ecotoxicología no se presenta como tarea sencilla pero sí crítica para abordar evaluaciones de riesgos ambientales con mayor precisión.

■ LAS ÓMICAS Y LA ECOTOXICOGENÓMICA

Las ciencias bioquímicas y biológicas en particular, especialmente la primera, proveyeron las bases para un conocimiento más detallado de la naturaleza básica y la comprensión más acabada de los mecanismos subyacentes en los niveles primarios de organización que pueden ser blancos de tóxicos y contaminantes, sean éstos naturales o xenobióticos. Este avance se logró con los aportes de nuevas especialidades que adquirieron identidad definitiva en fechas recientes, genéricamente agrupados como *ómicas*, principalmente las involucradas en la transferencia subcelular de información; entre ellas destacamos la genómica, transcriptómica, proteómica, y metabolómica (Afshari y Hamadeh, 2000; García-Reyero y Perkins, 2011; García-Reyero y col., 2014; Simmons y col., 2015). Consideradas en conjunto, podemos afirmar que ellas están contribuyendo significativamente a una más acabada comprensión de los mecanismos de la toxicidad de los contaminantes y de las causas primeras de sus efectos adversos (Hahn, 2011).

En breve, la *genómica* se enfoca en los efectos de los tóxicos sobre el ADN nuclear de interés en los ensayos de *ecogenotoxicidad*; la *transcriptómica* describe y explica los impactos de los tóxicos en la síntesis y transporte de los ARNm; la *proteómica* apunta a los efectos de los proteotóxicos sobre la dinámica (abundancias relativas, cambios estructurales, interferencias e interacciones) de los eventos que ocurren

en el *pool* de proteínas subcelulares, especialmente las de detoxificación. La *metabolómica* completa el cuadro, con el balance complementario global de lo referente a las alteraciones metabólicas de las células, secundarias a su exposición a un tóxico, entre las cuales se destacan los cambios en la dinámica energética (celular o tisular) (véase Johnson y col., 2012; Kaddurah-Daouk y col., 2008).

En este punto no se puede obviar la mención a los avances registrados en la Bioquímica de los receptores nucleares de xenobióticos que monitorean selectivamente el medio intracelular y coordinan los cambios y respuestas compensatorias requeridas (por ejemplo, de la expresión génica) para abordar los efectos de la exposición a mezclas de xenobióticos (Omiecinski y col., 2011).

Las *ómicas* se han constituido en los soportes de una rama relativamente nueva de la Ecotoxicología, la *Ecotoxicogenómica* que propone transitar caminos alternativos a los frecuentados hasta ahora (como la Bioenergética, la Fisiología Bioquímica o la Toxicología Molecular). Se trata de describir ciertos nodos (genes, proteínas o metabolitos) y funciones biológicas clave, ordenados en redes de interacción que pueden ser impactados por estresores ambientales, habilitando elementos que se integran y reconocen como el fundamento de la *reverse-engineering*, esta última una técnica que incorpora métodos estadísticos para inferir redes de conectividad asociadas a efectos adversos expresados en complejos conjuntos de datos (Perkins y col., 2011).

Complementando a la Ecotoxicogenómica, están los aportes de la Bioinformática y la Biología Computacional (Afshari y col., 2011) con las cuales si bien la relación

todavía es distante, vislumbramos que contribuirán a mejorar significativamente la capacidad operativa de los ecotoxicólogos para acumular y ordenar, analizar, integrar, diagnosticar y organizar en forma racional conjuntos de datos experimentales, algunos disponibles con anterioridad (y posiblemente subutilizados), cada vez mayores y más complejos, facilitando sus posibles interpretaciones, mejorando su confiabilidad y reproductibilidad así como el diseño de *modelos predictivos* (Gozalbes y col., 2014) con los consiguientes ahorros de tiempo y recursos.

En el mismo contexto, se contará con el aporte de las simulaciones de modelos estructurados en base a datos seleccionados del mundo real: se trata de lo que se conoce como "experimentación *in silico*" (véase Raunio, 2011), que también permite predecir, con mayor precisión y rapidez, los efectos adversos de los tóxicos.

■ LA NANOECOTOXICOLOGÍA

Si bien se ha adelantado en la capacidad de caracterizar, entender y clasificar con más precisión los mecanismos bioquímicos subyacentes en la toxicidad de muchas entidades químicas, la realidad actual nos enfrenta con un desbalance cuantitativo originado en el incremento exponencial de la cantidad y variedad estructural de las sustancias que se detectan en los múltiples compartimientos ambientales, en la diversidad y simultaneidad de los impactos que se deben monitorear y en la insuficiente masa de datos disponibles referidos a sus riesgos ecotoxicológicos.

Tal es el caso, por ejemplo, del explosivo desarrollo de la *Nanotoxicología* (Kahru y Dubourguier, 2010), una nueva disciplina derivada de la *Nanotecnología*, que por

ahora se localiza en la intersección de la Ciencia de los Materiales, con aportes de la Física, la Química, la Biología, la Medicina y la Toxicología (en sus diversas vertientes), orientada al estudio de los impactos sanitarios adversos de los *nanomateriales*. Cuando consideramos a estos materiales en el marco ambiental, esto es, cuando los detectamos en los compartimentos ecosistémicos, incluido el aire, advertimos la necesidad de estar preparados para abordar nuevas problemáticas y técnicas analíticas que por ahora las ubicaremos en la carpeta de la *Nanoecotoxicología*, advirtiéndole que por sus características, propiedades fisicoquímicas y cinéticas (ambientales y biológicas), pueden desencadenar efectos adversos y tóxicos que recién estamos entendiendo y aprendiendo cómo atenderlos; cabe mencionar que la presencia de nanomateriales en el ambiente puede ser una de las consecuencias de su utilización en tecnologías de remediación de ecosistemas alterados.

■ LO QUE VIENE

Entre sus anticipos, Purchase advirtió que no podremos obviar la presión social en torno a los temas de la contaminación ambiental y que ella sería creciente. Es esperable que los avances que la Ecotoxicología, con el aporte imprescindible de otras especialidades como las que mencionamos más arriba, permitirán a los funcionarios de gestión ambiental, legisladores y políticos, asumir sus responsabilidades y decisiones con mayor precisión y confiabilidad.

El escenario que asoma en este tiempo de transición, anticipa y advierte que aquel paradigma inicial de la evaluación de riesgo ambiental y sanitario debe ser revisitado y revisado incorporando el aporte de las nuevas herramientas y la información aportadas por las diversas y

nuevas disciplinas confluyentes en los objetivos de la Ecotoxicología. Es que estamos asistiendo al nacimiento de un nuevo paradigma innovador que apuntará, por lo menos, a replantear la información mecanística, integrando los datos que hemos generado y utilizado hasta ahora, con *datos alternativos*, como los efectos bioquímicos de toxicidad a nivel suborganísmico, respuestas *in vitro*, nuevos biomarcadores, o los mecanismos que pueden describir y aportar las diferentes *ómicas*. Por ejemplo: la activación de factores nucleares de transcripción puede estimular una coordinada síntesis de enzimas, *binding proteins*, y transportadores de membrana que detoxifican, secuestran y/o eliminan sustancias extrañas; otro tanto puede ocurrir cuando se trata de daños celulares que pueden ser reparados.

Sabemos ahora la importancia de los polimorfismos genéticos condicionantes de susceptibilidades diferenciales para tóxicos particulares (por ejemplo, los casos del Pb y el As) o, como contrapartida, la homología entre varias especies del aparato genético asociado a mecanismos críticos como la síntesis de esteroides.

Necesitaremos esforzarnos para entender, en pormenorizado detalle, cómo un estresor tóxico ambiental desencadena en el sistema ecológico afectado una secuencia de efectos adversos, interfiriendo en procesos celulares básicos y, en una fase posterior, cuál es el impacto amplificado de esas perturbaciones en los niveles de organización biótica mayores, cuáles son y cómo cuantificar con rigor las incertezas, cuáles son los mecanismos de *acomodación* como respuesta a un estresor externo que puede operar a diversos niveles (celular, organismo, población) con el posible resultado de restaurar un particular sistema al-

terado a su condición basal, aún a pesar de no interrumpirse el contacto con el tóxico (estos mecanismos son diferentes de los de *adaptación* que son considerados en un marco evolutivo (ver Nichols y col., 2011; Stapley y col., 2010).

Al respecto, cabe señalar que las evaluaciones ecotoxicológicas mediante bioensayos demandan conocer previamente los mecanismos de *homeostasis* y de *alostasis* en condiciones de normalidad los que, con frecuencia, pueden ser afectados por los tóxicos en sus fases estresoras iniciales. Los primeros hacen referencia a los precisos controles neurofisiológicos que regulan cualidades fisicoquímicas del medio interno del organismo *test* (por ej. osmolaridad o presión parcial de oxígeno) o la concentración de sustancias endógenas (por ej. glucosa); la *alostasis* (Schultner y col., 2013; De Nicola, 2015) se refiere a las alteraciones estabilizadoras que pueden ocurrir en los mecanismos regulatorios subcelulares como los cambios en la concentración de una molécula endógena (por ej. el de un ligando específico para una macromolécula receptora) o en el *set-point* de parámetros fisiológicos particulares (por ej. presión sanguínea, frecuencia cardíaca).

Entre los objetivos futuros de la Ecotoxicología incluiremos la necesidad de recurrir a nuevas herramientas y modelos simulados (que se añadirán o actualizarán a los preexistentes (como los QSAR, *quantitative structure-activity relationships*) que permitirán extrapolaciones confiables y anticipaciones predictivas. Se abrirá un nuevo Capítulo de la Ecotoxicología que integrará la información provista por los modelos farmacocinéticos y toxicocinéticos complementarios como los *biologically based dose-responses* (BBDR), *physiologically based toxicogenetics*

(PBTK) y *physiologically based pharmacokinetic modelling* (PBPK).

Todos ellos, a su vez, se robustecen cuando se los acopla a otras herramientas bioquímicas más recientes, como el secuenciamiento y los catálogos de ADN, o la precisa identificación de proteínas reguladoras clave de las fases dinámicas y las cinéticas de los tóxicos (Blauboer, 2003); en línea con esto, ya disponemos de elementos que están abriendo el paso a la *Ecotoxicología predictiva* (Helma y col., 2000; Villeneuve y García-Reyero, 2011).

■ FINALMENTE

Entendemos que los ecotoxicólogos debemos prepararnos para involucrarnos en la comprensión íntima, suborganísmica, de los mecanismos de acción de los tóxicos. Alcanzar este objetivo no será fácil, pero podrán venir en nuestro auxilio datos acumulados en el pasado, o los provistos por el comportamiento, debidamente contextualizados, de biomarcadores seleccionados, específicos, de exposición o efecto, así como de aquéllos modelos predictivos antes mencionados.

El escenario en el que nos tocará actuar exhibe actualmente una tendencia creciente a la complejización; uno de los factores críticos que contribuyen a esta realidad está estrechamente ligado al Cambio Climático Global (cuyos impactos ecotoxicológicos postergamos para otro texto futuro).

En suma, hemos de estar preparados para contribuir al estudio básico de la secuencia de eventos tóxicos a partir de las fases moleculares iniciales hasta la manifestación final del efecto adverso, procurando describir el mapa de un camino que es largo y, a veces, tortuoso, desde su inicio temprano hasta el final,

describiendo y procurando asociar todos los eventos intermedios que puedan ser registrados entre esos extremos.

Es oportuno añadir en este punto que no se trata solamente de interpretar cuali y cuantitativamente, toda la gama de las interferencias funcionales atribuibles a la toxicidad de una sustancia (natural o antropica) o de una mezcla de ellas; también será importante transitar el camino en dirección inversa, esto es, investigar los mecanismos subyacentes para la recuperación de las funciones que han sido afectadas, determinar los grados de reversibilidad de los efectos adversos, para la restauración de las condiciones originales o para descubrir mecanismos de adaptación que pueden habilitarse secundariamente a la exposición al tóxico o cuando la misma ha cesado.

Debe quedar claro que el estudio innovador de algunas de las problemáticas de la Ecotoxicología moderna demanda la multi- e interdisciplinariedad de sus enfoques, lo que acortará el camino para alcanzar las metas científicas que hemos analizado como contribuciones al desarrollo y vitalidad futura de la Ecotoxicología (científica y práctica). Será uno de los aportes sociales a los que hizo referencia el Dr. Purchase en París, seguramente con impactos en otros ámbitos tales como los referentes a las normas regulatorias ambientales y sanitarias. En otras palabras, se asoma ante nosotros la *Ecotoxicología Translacional*, un área que pretende cubrir los espacios de carencia que se pueden detectar entre la información generada en los laboratorios académicos y la demanda de otros sectores (salud pública, industrias) (ver Ossés de Eicker y col., 2010) o los organismos regulatorios ambientales.

■ BIBLIOGRAFÍA

- Afshari CA, Hamadeh H. (2000). Les promesses de la Toxicogénomique. *Biofutur* 2000: 40-43.
- Afshari CA, Hamadeh HK, Bushel PR. (2011). The evolution of Bioinformatics in Toxicology: Advancing toxicogenomics. *Toxicol Sci* 120 (S1): S225-S237.
- Ankley GT, Bennett RS, Erickson RJ, Hoff DJ, Hornung MW, Johnson RD *et al.* (2010). Adverse outcome pathways: a conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment. *Environ Toxicol Chem* 29: 730-741.
- Blauboer BJ. (2003). The integration of data on physico-chemical properties, in vitro-derived toxicity data and physiologically based kinetic and dynamic as modeling a tool in hazard and risk assessment. A commentary. *Toxicol Lett* 138: 161-171.
- Boonstra R. (2013). Reality as the leading cause of stress: rethinking the impact of chronic stress in nature. *Funct Ecol* 27: 11-23.
- Brooks BW, Berninger JP, Kristofco LA, Ramirez AJ, Stanley JK, Valenti TW. (2012). Pharmaceuticals in the environment: Lessons learned for reducing uncertainties in environmental risk assessment. En: Hodgson E. (Editor), *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, Vol. 112, Academic Press, pp. 231-258.
- Cairns J (Jr). (1989). Where is the ecology in toxicology? *Curr Pract Environ Sci Eng* 4: 21-40.
- Cairns J (Jr), Niederlehner BR. (1989). Adaptation and resistance of ecosystems to stress: a

- major knowledge gap in understanding anthropogenic perturbations. *Speculations Sci Technol* 12: 23-30.
- Carriquiriborde P, Dias Bainy AC. (2012). Environmental Toxicology and Chemistry in Latin America. *Environ Toxicol Chem* 31: 931-934.
- Celander MC, Goldstone JV, Denslow ND, Iguchi T, Kille P, Meyerhoff RD, Smith BA, Hutchinson TH, Wheeler JR. (2011). Species extrapolation for the 21st century. *Environ Toxicol Chem* 30: 52-63.
- De Nicola AF. (2015). Mecanismos neuroendocrinos de respuesta durante el estrés y la carga alostática. *Ciencia e Investigación* 65: 17-26.
- Depledge MH. (1990). New approaches in Ecotoxicology: can inter-individual physiological variability be used as a tool to investigate pollution effects? *Ambio* 19: 251-252.
- Depledge MH. (1993). Ecotoxicology: a science or a management tool? *Ambio* 22: 51-52.
- Donihue CM, Lambert MR. (2014). Adaptive evolution in urban ecosystems. *Ambio* 44: 194-203.
- Ferrari L. (2006). Generalidades sobre Ecotoxicología. En: Mudry MD y Carballo MA. (Editoras), *Genética Toxicológica*. Editorial De los Cuatro Vientos, Buenos Aires, pp. 393-421.
- García-Reyero N, Perkins EJ. (2011). Systems Biology: leading the revolution in Ecotoxicology. *Environ Toxicol Chem* 30: 265-273.
- García-Reyero N, Tingaud-Sequeira A, Cao M, Zhu Z, Perkins EJ, Hu W. (2014). Endocrinology: Advances through omics and related technologies. *Gen Comp Endocrinol* 203: 262-273.
- Genoni GP. (1997). Towards a conceptual synthesis in Ecotoxicology. *Oikos* 80: 96-106.
- Geracitano LA, Soares Chaves I, Monserrat JM. (2009). Scientometric analysis of Latin American environmental studies. *Int J Environ Health* 3: 427-437.
- Glaholt SP, Chen CY, Demidenko E, Bugge DM, Folt CL, Shaw JR. (2012). Adaptive iterative design (AID): a novel approach for evaluating the interactive effects of multiple stressors on aquatic organisms. *Sci Total Environ* 432: 57-64.
- Gowdy J, Krall L. (2013). The ultrasonic origin of the Anthropocene. *Ecol Econ* 95: 135-147.
- Gozalbes R, de Julián-Ortiz JV, Fito-López C. (2014). Métodos computacionales en Toxicología predictiva: aplicación a la reducción de ensayos con animales en el contexto de la legislación comunitaria REACH. *Revista de Toxicología* 31: 157-167.
- Groh KJ, Carvalho RN, Chipman JK, Denslow ND, Halder M, Murphy CA *et al.* (2015). Development and application of the adverse outcome pathway framework for understanding and predicting chronic toxicity: I. Challenges and research needs in ecotoxicology. *Chemosphere* 120: 764-777.
- Hahn ME. (2011). Mechanistic research in aquatic toxicology: Perspectives and future directions. *Aquat Toxicol* 105: 67-71.
- Helma C, Kramer S, Pfahringer B, Gottmann E. (2000). Data quality in Predictive Toxicology: identification of chemical structures and calculation of chemical properties. *Environ Health Perspect* 108: 1029-1033.
- Jager T, Heugens EHW, Kooijman SALM. (2006). Making sense of ecotoxicological test results: Towards application of process-based models. *Ecotoxicology* 15: 305-314.
- Johnson CH, Patterson AD, Idle JR, González FJ. (2012). Xenobiotic metabolomics: major impact on the metabolome. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 52: 37-56.
- Jorgensen SE. (1998). Ecotoxicological research. Historical development and perspectives. En: Shürman G., Markert B. (Editors), *Ecotoxicology. Ecological fundamentals, chemical exposure and biological effects*. John Wiley & Sons, pp.3-15.
- Kaddurah-Daouk R, Kristal BS, Weinshilboum RM. (2008). Metabolomics: a global biochemical approach to drug response and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 48: 653-683.
- Kahru A, Dubourguier HC. (2010). From Ecotoxicology to Nanoecotoxicology. *Toxicology* 269: 105-119.
- Killen SS, Marras S, Metcalfe NB, McKenzie DJ, Domenici P. (2013). Environmental stressors alter relationships between physiology and behavior. *Trends Ecol Evol* 28: 651-658.
- Klaschka U. (2008). The Infochemical Effect. A new chapter in Ecotoxicology. *Environ Sci Pollut Res* 15: 448-458.

- Klaschka U. (2009). A new challenge-development of test systems for the infochemical effect. *Environ Sci Pollut Res* 16: 370-388.
- Komínková D. (2012). The urban stream syndrome. A mini-review. *Open Environ Biol Monitor J* 5 (Suppl 1: M2): 24-29.
- Monk DC. (1983). The uses and abuses of Ecotoxicology. *Mar Pollut Bull* 14: 284-288.
- Moriarty F. (1983). The study of pollutants in ecosystems. London: Academic Press.
- Newman MC. (1996). Ecotoxicology as a Science. En: Newman M.C., Jagoe C.H. (Eds), *Ecotoxicology. A hierarchical treatment*. Boca Raton: CRC-Lewis Publishers, pp. 1-9.
- Newman MC., Clements WH. (2008). *Ecotoxicology. A Comprehensive Treatment*. Boca Raton: CRC Press.
- Nichols JW, Breen N, Denver RJ *et al.* (2011). Predicting chemical impacts on vertebrate endocrine systems. *Environ Toxicol Chem* 30: 39-51.
- Omicinski CJ, van den Heuvel JP, Perdew GH, Peters JM. (2011). Xenobiotic metabolism, disposition, and regulation by receptors: from biochemical phenomenon to predictors of major toxicities. *Toxicol Sci* 120 (S1): S49-S75.
- Ossés de Eicker M, Hischer R, Hurri H, Zah R. (2010). Using non-local databases for the environmental assessment of industrial activities: the case of Latin America. *Environ Impact Assess Rev* 30: 145-157.
- Paoliello MMB, De Capitani EM. (2000). Saber y Ciencia: Los desafíos de la Toxicología. *Revista de Toxicología* 17: 55-60.
- Perkins EJ, Chipman JK, Edwards S, Habib T, Falciani F, Taylor R, Van Aggelen G. (2011). Reverse engineering adverse outcome pathways. *Environ Toxicol Chem* 30: 22-38.
- Péry ARR, Flammarion P, Vollat B, Bedaux B, Kooijman SALM, Garric J. (2002). Using a biology-based model (DEBTOX) to analyze bioassays in ecotoxicology: opportunities and recommendations. *Environ Toxicol Chem* 21: 459-465.
- Pintos P, Narodowski P. (Coordinadores) (2012). *La privatopía sacrílega. Efectos del urbanismo privado en humedales de la cuenca baja del río Luján*. Buenos Aires: Ediciones Imago Mundi.
- Raunio H. (2011). *In silico* toxicology-Non testing methods. *Front Pharmacol* 2: 1-8.
- Repetto Jiménez M, Repetto Kuhn G. (2009). *Toxicología Fundamental*. Ediciones Díaz de Santos, España.
- Ribeyre F. (1985). Problems and methodologies in Ecotoxicology: Biological models and experimental plans. *Ecotoxicol Environ Saf* 9: 346-363.
- Salibián A. (1995). *Toxicología y Medio Ambiente*. *Acta Toxicol Argent* 3: 27.
- Salibián A. (2009). Editorial. Special issue: Freshwater ecotoxicology in Southern Latin America. *Int J Environ Health* 3: 331-333.
- Salibián A. (2014). Los fármacos como contaminantes emergentes de los ambientes acuáticos. *Revista Farmacéutica-Reviews (Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica, Argentina)* 156: 76-92.
- Schäfer S, Buchmeier G, Claus E, Duyster L, Heining P, Körner A *et al.* (2015). Bioaccumulation in aquatic systems: methodological approaches, monitoring and assessment. *Environ Sci Eur* 27: 1-10.
- Schultner K, Kitaysky AS, Welcker J, Hatch S. (2013). Fat or lean: adjustment of endogenous energy stores to predictable and unpredictable changes in allostatic load. *Funct Ecol* 27: 45-35.
- Segner H, Schmitt-Jansen M, Sabater S. (2014) Assessing the impact of multiple stressors on aquatic biota: the receptors side matters. *Environ Sci Technol* 48: 7690-7696.
- Sentis A, Ramon-Portugal F, Brodeur J, Hemptinne J-L. (2015). The smell of change: warming affects species interactions mediated by chemical information. *Global Chang Biol*. DOI: 10.1111/gcb.12932.
- Simmons DBD, Benskin JP, Crosgrave JR, Duncker BP, Ekman DR, Martyniuk CJ, Sherry JP. (2015). Omics for aquatic ecotoxicology; Control of extraneous variability to enhance the analysis of environmental effects. *Environ Toxicol Chem*. DOI: 10.1002/etc.3002.
- Stapley J, Reger J, Feulner PG, Smadja C, Galindo J, Ekblom R, Benison C *et al.* (2010). Adaptation

- genomics: the next generation. *Trends Ecol Evol* 25: 705-712.
- Tomlinson S, Arnall SG, Munn A, Bradshaw SD, Maloney SK, Dixon KW, Didham RK. (2014). Applications and implications of ecological energetics. *Trends Ecol Evol* 29: 280-290.
- Truhaut R. (1977). Ecotoxicology: objectives, principles and perspectives. *Ecotoxicol Environ Saf* 1: 151-173.
- van Straalen NM. (2003). Ecotoxicology becomes Stress Ecology. *Environ Sci Technol* 37: 324-330.
- Villeneuve DL, Garcia-Reyero N. (2011). Predictive Ecotoxicology in the 21st Century. *Environ Toxicol Chem* 30: 1-8.