

Los nuevos derroteros de la epidemiología molecular

Fabio Salamanca*

La Era de la identificación de los sujetos genéticamente susceptibles a las muy variadas noxas ambientales capaces de alterar su material hereditario, ha llegado al final del milenio, revolucionando la medicina contemporánea y del futuro, mediante el desarrollo de un nuevo campo conocido como la "epidemiología molecular".

Si la epidemiología clásica identificaba los factores que incrementaban los riesgos para determinadas patologías, por ejemplo, el cáncer, la epidemiología molecular contribuye al entendimiento de los mecanismos que llevan al proceso de la transformación neoplásica, al permitir la identificación de individuos genéticamente susceptibles por mutaciones en los genes supresores, en los oncogenes, en los genes que participan en la reparación del daño ocasionado al material genético por los agentes mutagénicos o en aquéllas que reconocen y controlan inmunológicamente a las células malignas.¹ Además permiten la identificación de "biomarcadores" que indican la interacción del agente agresor con el material genético, tales como la formación de aductos con el DNA o con proteínas, la formación de nuevas mutaciones en genes específicos, la presencia de alteraciones cromosómicas o aumento en la frecuencia del intercambio de cromátidas hermanas, o la aparición o incremento de productos que indican el crecimiento anormal de las células transformadas.²

Desde el punto de vista preventivo, estos logros constituyen un avance trascendental al hacer posible centrar los estudios de control y seguimiento sobre los individuos susceptibles y no sobre muy

amplios sectores de la población, lo que sería inviable y tendría un costo muy elevado.³

La identificación de la predisposición heredada al cáncer ha llevado al minucioso inventario de los oncogenes y los genes supresores. Se conocen bien las mutaciones de p53 en numerosas neoplasias en el humano,⁴ los genes de susceptibilidad a las neoplasias embrionarias, tales como el retinoblastoma (RB)⁵ y el tumor de Wilms (WT1 y WT2),⁶ los de susceptibilidad al cáncer de mama y ovario (BRCA1, BRCA2 y ataxia telangiectasia ATM),⁷ los de susceptibilidad al cáncer de colon,⁸ tanto los que se acompañan con poliposis múltiple como los que no la presentan,⁹ las variantes en el gen del citocromo p450 y la ausencia de la glutatión-S-transferasa que implican riesgo incrementado para el cáncer de pulmón y de vejiga y los polimorfismos en el oncogen H-ras que aumentan el riesgo, principalmente para el cáncer de mama.¹⁰

El campo preventivo de la epidemiología molecular se amplió notablemente con la posibilidad de identificar sujetos heterocigotos o portadores clínicamente sanos- para genes recesivos autosómicos como los que ocasionan los errores innatos del metabolismo, como la fibrosis quística del páncreas,^{11,12} la fenilcetonuria, la mayoría de las mucopolisacaridosis, algunas hemoglobinopatías como la anemia de células falciformes,¹³ o a las mujeres portadoras de genes ligados al cromosoma X recesivos,¹⁴ como la hemofilia, la distrofia muscular de Duchenne, el síndrome del X frágil, la enfermedad de Hunter y el síndrome de Lesch-Nyhan. Por supuesto, estos avances revolucionaron el

* Académico Titular Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS
Correspondencia y solicitud de reprints: Dr. Fabio Salamanca, Unidad de Investigación Médica en Genética Humana Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS Av. Cuauhtémoc 330 Doctores 06725 México D.F. Tel. 578 9790 ext. 6945

asesoramiento genético al permitir, mediante las técnicas del diagnóstico prenatal molecular, la identificación precisa de los afectados tempranamente *in utero*. También ha habido notables avances en la identificación de genes para patología multifactorial como la diabetes¹⁵⁻¹⁷ y la obesidad.¹⁸

Ninguna patología parece escapar a este vertiginoso avance: fue así como se hizo posible identificar, antes de sus manifestaciones clínicas, a las enfermedades genéticas que aparecen en la edad adulta¹⁹ como la corea de Huntington, la distrofia miotónica, el riñón poliquistico, las cüales tienen un patrón de herencia autosómico dominante por lo que cada descendiente de un afectado tiene un riesgo de 50 por ciento de manifestar el padecimiento. El diagnóstico presintomático también ha modificado radicalmente el asesoramiento genético y ha hecho que se contemplen, por primera vez, aspectos éticos, sociales y legales que no eran fácilmente previsible hace apenas una década.²⁰

El aspecto más revolucionario, sin embargo, lo constituye la identificación de genes que alteran el comportamiento humano y que son responsables de patología infortunadamente muy frecuente en la población general, como la esquizofrenia,^{21,22} la psicosis maniaco-depresiva,²³⁻²⁵ el autismo,²⁶ o trastornos terriblemente limitantes como la enfermedad de Alzheimer, que muestra notable heterogeneidad genética, puesto que se han descubierto hasta el momento cuatro genes importantes en su presentación.²⁷⁻³⁰

También se han descrito genes de notable influencia en el comportamiento temerario o en la búsqueda de la novedad,^{31,32} y en los que tienen que ver con la adicción a algunas sustancias como es el caso del alcoholismo.^{33,34}

Por otra parte, las técnicas de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)³⁵ y las de la reacción en cadena con ligasa (LCR)³⁶ han iluminado el campo del diagnóstico de las enfermedades infecciosas y parasitarias y también han contribuido a desentrañar las complejas relaciones genéticas huésped-parásito.^{37,38}

El reto más alentador y promisorio, sin embargo, lo constituye el desarrollo del Proyecto del Genoma Humano, que estará concluido antes de la finalización de este milenio,³⁹ y que abre esperanzadoras perspectivas para la prevención y el tratamiento de los padecimientos de origen genético.

Todos estos aspectos se tratarán puntualmente en las distintas presentaciones de este simposio, que no hubiera podido llevarse a cabo sin el entusiasmo del IMETAF, alentado por las doctoras Janice Dorman y Clara Gorodezky, y sin el decidido apoyo de la Academia Nacional de Medicina, de la Organización Panamericana de la Salud y de numerosos laboratorios farmacéuticos. A todos ellos testimoniamos nuestro agradecimiento, así como a los ponentes, quienes con sus brillantes participaciones contribuirán al desarrollo de la epidemiología molecular en nuestro medio, y al equipo editorial de la Gaceta Médica de México que ha hecho posible la publicación de las ponencias en el presente Suplemento.

Referencias

1. Salamanca F. Aspectos genéticos del cáncer. *Gac Méd Méx.* 1996;132:396-406.
2. Perera F y cols. Molecular and genetic damage from environmental pollution in Poland. *Nature* 1992;360:256-258.
3. Shutte PA, Perera FP (Eds.). *Molecular epidemiology: Principles and Practices.* Academic Press, Nueva York. 1993.
4. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancer. *Science* 1991;253:49-53.
5. Lee WH y cols. Human retinoblastoma susceptibility gene: cloning, identification, and sequence. *Science* 1987;235:1394-1399.
6. Koufos A y cols. Loss of heterozygosity in three embryonal tumours suggests a common pathogenic mechanism. *Nature* 1985;316: 330-335.
7. Salamanca F. Genes de susceptibilidad a cáncer de mama. *Gas Méd Méx.* 1995;131: 479-480.
8. Fearson ER. Gene for progression of colon cancer. *Science* 1990;247:49-51.
9. Fishel R y cols. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993;75:1027-1038.
10. Perera F. Uncovering new clues to cancer risk. *Sci Amer* 1996;274:40-46.
11. Knutton RG y cols. A polymorphic DNA marker linked to cystic fibrosis is located in chromosome 7. *Nature* 1985;318:380-382.
12. Collins FS. Cystic fibrosis: Molecular biology and therapeutic implications. *Science* 1992;256:774-779.
13. Peñaloza R, Salamanca F. La anemia de células falciformes y la genética de la población mexicana. *Gac Méd Méx.* 1996;132:337-338.
14. Salamanca F. Citogenética humana. *Fundamentos y aplicaciones clínicas*. Ed. Médica Panamericana, México, D.F., 1990.

15. **Bell GI y cols.** Gene for non-insulin-dependent diabetes mellitus (maturity-onset diabetes of the young subtype) is linked to DNA polymorphism on human chromosome 20. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:1484-1488.
16. **Maddux BA y cols.** Membrane glycoprotein PC-1 and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1994;373:448-451.
17. **Hager J, Hansen L, Vionett N.** A missense mutation in the glucagon receptor gene is associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature Genet* 1995;9:299-304.
18. **Pelleymonnter MA y cols.** Effects of the obese gene product on body weight regulation in *ob/ob* mice. *Science* 1995;269:540-543.
19. **Salamanca F.** Padecimientos genéticos de la edad adulta. *Gac Méd Méx.* 1996;132: 377-380.
20. **Motulsky A.** Predictive genetic testing. *Am J Hum Genet* 1994;55:603-604.
21. **Sherrington R, Brynjolfsson J, Petersson H, Dobbs M, Gurlin H.** Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature* 1988;336:164-167.
22. **Straub RE, MacLean CJ, O'Neill FA, Burke J, Murphy B.** A potential vulnerability locus for schizophrenia on chromosome 6p24-22: evidence for genetic heterogeneity. *Nature Genet* 1995;11:287-293.
23. **Egeland JA y cols.** Bipolar affective disorder linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature* 1987;325:783-785.
24. **Mendlewicz J y cols.** Polymorphic DNA markers on X chromosome and manic depression. *Lancet* 1987;1: 1230-1232.
25. **Hodgkinson S y cols.** Molecular genetic evidence for heterogeneity in manic depression. *Nature* 1987;325: 805-806.
26. **Fryns JP.** The fragile X syndrome. *Clin Genet* 1984;286: 497-528.
27. **Pericuk-Vance MA y cols.** Linkage studies in familial-Alzheimer disease. Evidence for chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet* 1991;48:1034-1050.
28. **Tanzy RE y cols.** Amyloid protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science* 1987;235: 880-884.
29. **Schellenberg GD y cols.** Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer disease locus on chromosome 14. *Science* 1992;258:668-671.
30. **Levy-Lahad E y cols.** Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995;269:973-977.
31. **Ebstein R y cols.** Dopamine D4 receptor (D4DR), exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking. *Nature Genet* 1996;12:78-81.
32. **Benjamin J y cols.** Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. *Nature Genet* 1996;12:81-84.
33. **Cornings D y cols.** The dopamine D2 receptor locus as modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1991;266: 1793-1800.
34. **Melo JA, Shenderse J, Pociask K, Silver LM.** Identification of sex-specific quantitative trait loci controlling alcohol preference in C57BL/6 mice. *Nature Genet* 1996;13:147-153.
35. **Mullis XB.** The unusual origin of the Polymerase Chain Reaction. *Sci Amer* 1990;262:43-46.
36. **Sambrook J y cols.** Molecular cloning: A laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory 1989.
37. **Glass IR.** New prospects for epidemiologic investigations. *Science* 1986;234:951-955.
38. **Sox CH.** Preventive health services in adults. *New Engl J Med* 1994;330:1589-1595.
39. **Dib C y cols.** A comprehensive genetic map of the human genome based on 5,264 microsatellites. *Nature* 1996;380:152-154.