

Proyección de la epidemiología molecular en la medicina

Clara Gorodezky*

Introducción a la epidemiología molecular

El campo de la biología molecular ha revolucionado la ciencia de una forma verdaderamente explosiva desde sus inicios hace casi dos décadas y uno de los terrenos en los que ha incidido con un gran interés, es la epidemiología. El término "epidemiología molecular" fue popularizado por Perera y Weinstein desde 1982, a partir de su investigación de la interacción de los biomarcadores y sus efectos sobre el cáncer humano.^{1,2} Cito a Weinstein, quien señaló que se le adjudicó el nombre de epidemiología molecular "no sólo para gozar del brillo que rodea a todo lo molecular sino porque mis colegas y yo advertimos con entusiasmo la posibilidad de crear una serie de instrumentos bioquímicos y moleculares que los epidemiólogos pudieran emplear para definir mejor las causas de determinados tipos de cáncer en el humano".³ Por otro lado, ya se vislumbraba la integración productiva entre los estudios de campo, ensayos clínicos y las pruebas e investigaciones del laboratorio en el campo de la carcinogénesis.²

Una década después, Dorman definió a la epidemiología molecular como la "ciencia que trata sobre los factores de riesgo genéticos y ambientales que se identifican a nivel molecular y bioquímico y que contribuyen a la etiología, distribución y control de la enfermedad a nivel familiar y en poblaciones".⁴

La empresa monumental del proyecto del genoma humano ha sido fundamental, pues al igual que éste, muchos viajes ni siquiera hubieran

podido iniciarse, y la mayoría no puede llegar a feliz término sin el mapa adecuado. La meta final de este proyecto es la secuenciación exacta de los 3 mil millones de bases que configuran al genoma. En diciembre de 1995, Hudson y col. publicaron el nuevo mapa que fue un producto de 3 años de trabajo. Este mapa contiene más de 15 mil marcadores de secuencias específicas (STSs), lo cual constituye la mitad de la meta del proyecto para obtener el mapa físico, pero es suficiente para iniciar una secuenciación extensa a gran escala. Con estos hallazgos se cubre el 95% del mapa genético y los investigadores tienen la información accesible vía Internet.⁵ El conocimiento de nuestro maillaje genético incide en la epidemiología en formas muy puntuales, entre las que se hallan el descubrimiento de genes de susceptibilidad y resistencia a distintas enfermedades, como son los genes del MHC,⁶ los oncogenes y una diversidad de secuencias únicas de las cuales depende directamente la expresión de un padecimiento como la enfermedad de Alzheimer,^{7,8} la distrofia muscular de Duchenne,⁹ o la fibrosis quística,¹⁰ entre otras. Otro aspecto fundamental, es el desarrollo de mejores herramientas para la investigación epidemiológica, ofreciendo metodología de punta más específica, sensible y rápida, como la gran variedad de técnicas diversas de PCR, Southern blot la hibridación *in situ* con tinciones fluorescentes." Las consideraciones éticas, sin duda incursionan en la Salud Pública. Así, en enero pasado, el gobierno británico anunció la creación de un **nuevo comité asesor para aplicación de prue-**

*Académico numerario

Correspondencia y solicitudes de reprints: Fuente de la Acordada No. 9, Col. Tecamachalco C.P. 53950 México, D.F. Tel 341-45-69.

bas genéticas.¹² Dicho comité tiene la tarea de enfrentar, hacer seguimientos y manejar los problemas consecuentes al impacto de la investigación genética, que con certeza resulta para fines del siglo, en la identificación de un gran número de genes responsables de la expresión de enfermedades relevantes. Por último, la localización de genes de susceptibilidad en modelos experimentales, como son el gen de la obesidad,¹³ cuya importancia en la regulación endócrina ya es inminente, los oncogenes y genes supresores de tumores del cáncer mamario,^{14,15} de páncreas,¹⁶ o los del MHC, entre otros, son ejemplos que redundan en la identificación de los marcadores de riesgo en las poblaciones y de allí, arrancar para hacer diagnóstico molecular de enfermedades con fondo genético y usarlos como secuencias predictivas de riesgo en familias o grupos portadores. Al identificar tempranamente a los sujetos en riesgo, se puede recurrir a terapias tempranas y en algunos casos a evitar la instalación del padecimiento o incluso, cambiar su curso. Por otro lado, la vacunación con péptidos sintéticos se hará seleccionando mezclas de secuencias que se puedan asociar eficientemente a las moléculas HLA que a su vez los presentan a los TCRs para inducir respuestas inmunológicas efectivas.¹⁷ Indudablemente, la terapia génica en enfermedades como el SCID, la fibrosis quística y la DMDI o el LES y diversos tipos de cáncer ya ofrecen resultados alentadores.^{18,19}

Los esfuerzos internacionales dirigidos hacia el mejoramiento de las condiciones socioeconómicas y culturales de los pueblos, así como a conseguir educación y salud, son metas que se están facilitando con la incorporación de la biología molecular a la epidemiología y con la transferencia de tecnología avanzada. Esto contribuirá a la reducción de la morbilidad y mortalidad asociada a las enfermedades prevalentes en todo el mundo, en países industrializados al igual que en los que se hallan en vías de desarrollo.

La tarea del IMETAFA, grupo formado gracias al esfuerzo de la doctora. Janice Dorman, es ayudar al desarrollo e implementación de los programas en epidemiología y a promover la transferencia de tecnología para la prevención y la detección temprana de enfermedades crónicas degenerativas e infecciosas.²⁰

1. Perera FP, Weinstein IB. 1982. Molecular epidemiology and carcinogen-DNA adduct detection: new approaches to studies of human cancer causation. *J. Chronic Dis.* 35:581-600.
2. Perera FP. 1987. Cancer epidemiology.: a new tool in cancer prevention. *J.Natl Cancer Inst.* 78:887-89.
3. Weinstein IB. Molecular cancer epidemiology: the use of new laboratory methods in studies on human cancer causation. En: Gordis L, ed. *Epidemiology and health risk assessment.* New York. Oxford University Press. 1988, p. 159-165.
4. Dorman JS. 1992. Genetic epidemiology of insulin dependent diabetes mellitus: International comparison using molecular genetics. *Ann. Med.* 24:393-396.
5. Hudson JT, Stein LD, Sebastian SG, Andrew JM, Silva CJ, y col. 1995. An STS-based map of the human genome. *Science*, 270: 1945-54.
6. Lechler R. 1994. Mechanisms of HLA and disease associations. En: Lechler R, ed. *HLA and Disease.* Academic press. Nueva York. p 83-92.
7. Sherrington R, Rogaeve EI, Liang Y, Rogaeve EA, Leesque G y col. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *1995. Nature* 375: 754-760.
8. Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Pettingeli WH y col. 1995. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 269:973-77.
9. Abbs S, Borbow M. 1992. Analysis of quantitative PCR for the diagnosis of deletion and duplication carriers in the dystrophin gene. *J. Med. Genet* 29:191-196.
10. Riordan JM, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozamahel R y col. 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 245:1066-73.
11. Dieffenbach CW, Dveskler SG. (eds) 1995 PCR primer. *Alaboratory manual.* Cold Spring Harbor Laboratory Oress, nueva York.
12. Williams N. 1996. Human genetics. *New U.K. Committee Draws fire.* *Science* 271: 287.
13. Halaas JL, Gajiwala JS, Maffei M, Cohen SL, Chait TB, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley K, Friedman JM. 1995. Weight-reducing effects of the protein encoded by the obese gene. *Science* 269:543-6.
14. Wooster R, Bignell G, Jancasterj, Swift S, Seal S, Mangion J, y col. 1995. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 378: 789-92.
15. Jones C, Penny L, Mattina T, Yu S, Baker E, Voullaire L, Langdon WY, Sutherland GR, Richards RI, Tunncliffe A. 1995 Association of a Crohromosome deletion syndrome with a fragile site within the proto-oncogene CB. *Nature*, 376:145-9.
16. Hahn SH, Schutte M, Hoque SATM, Moskaluk CA, da Costa L, Rozenblum E, Weinstein CL, Fischer A, Yeo CJ, Hmban RH, Kern SE. 1996. DPCA, a candidate tumorsupressorgene at human chromosome 18q21.1. *Science* 271 :350-3.

17. Sakihama T, Smolyar A, Reinherz L. Molecular recognition of antigen involves lattice formation between CD4, MHC class II and TCR molecules. *Immunol Today*. 16: 58-7.
18. Rosenfeld MA, Yoshimura K, Trapnell BC, Yoneyama KI, Rosenthal ER, Delemans W, Fukayama M y col. 1992. In vivo transfer of the human cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in the airway epithelium. *Cell* 68:143-155.
19. Gorodezky C, Olivo A, Debaz H, Rodriguez L, De La Rosa G, Juarez VI, Altamirano N, Robles C. 1995. Mecanismos moleculares de susceptibilidad de protección dependientes del MHC en la diabetes tipo I en mexicanos. *Gac. Med. Mex.* 131:395-403.
20. Dorman J, Gorodezky C, Comité Científico del IMETA. International Molecular Epidemiology Task Force in Mexico. *PAHO Bull.* Nov 1994.