

La acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas: un proceso causal clave entre el medio ambiente y las enfermedades de etiología compleja

(Accumulation of genetic and epigenetic alterations: a key causal process between the environment and diseases of complex etiology)

Una de las clasificaciones más útiles de las alteraciones genéticas relacionadas con las enfermedades humanas las divide en 2 grandes tipos: alteraciones genéticas adquiridas o somáticas y alteraciones genéticas heredadas o germinales^{1,2}. Dentro de estas últimas, distinguimos a su vez 2 tipos: las alteraciones de baja penetrancia y las de alta penetrancia. La penetrancia de un gen describe la probabilidad de que la característica visible que el gen controla —el fenotipo— se manifieste en la persona que es portadora del gen³. Las alteraciones genéticas heredadas de penetrancia alta pueden ser perjudiciales sin apenas necesidad de que concurren factores externos, aunque sí participan factores endógenos^{1,4}. En cambio, las alteraciones de baja penetrancia necesitan, para manifestarse, la participación de otros procesos, fundamentalmente ambientales. Decimos así que las interacciones con el medio ambiente son *intrínsecas* al modo de actuación de los genes de baja penetrancia: las alteraciones en estos genes permanecen «silenciosas» o «mudas» hasta que algún factor externo las hace «despertar» y expresarse¹⁻⁶.

Tanto desde una perspectiva de salud pública como biológica son importantes 3 hechos:

1. Suele haber una relación inversa entre la frecuencia poblacional de una mutación genética deletérea y su penetrancia: cuanta más penetrancia tiene una mutación menos frecuente es en la población. Este hecho es asimismo aplicable a los haplotipos que revisan Moreno et al⁵ en este número de GACETA SANITARIA: incluso si el riesgo o la susceptibilidad a una enfermedad que confiere un cierto haplotipo (debido, por ejemplo, a 7 variantes genéticas diferentes) es alto, la probabilidad de tener el haplotipo es baja. (Un haplotipo es un conjunto de alelos que se transmiten conjuntamente en cada cromosoma de padres y madres a hijos. Un alelo es una variante genética. Cada persona es portadora de 2 alelos, uno en cada copia del cromosoma; cada alelo se hereda de padre y madre, independientemente.)²

2. Puesto que son infrecuentes, las alteraciones más penetrantes sólo causan una proporción pequeña de los casos de las enfermedades más prevalentes en nuestras sociedades¹⁻⁴. La inmensa mayoría de estas enfermedades son el resultado de acumular durante años alteraciones genéticas somáticas, tras complejas interacciones entre múltiples genes, sus productos (sus proteínas) y una diversidad de procesos socioambientales⁵⁻⁸; entre estos últimos podemos mencionar la exposición crónica, a dosis generalmente bajas, a agentes químicos ambientales (AQA), genotóxicos o no⁷⁻¹⁰.

3. Los polimorfismos o variantes genéticas de baja penetrancia causan una menor carga social de enfermedad que factores ambientales como los AQA y el tabaco^{3,4,9}.

Las distintas alteraciones mencionadas pueden coactuar; por ejemplo, la *persistencia* de algunas mutaciones somáticas puede estar influida por deficiencias en los sistemas de reparación de ADN; una parte de esas deficiencias pueden tener un componente hereditario, mientras que la mayoría probablemente se deberá a factores ambientales evitables^{10,11}. Las investigaciones sobre alteraciones genéticas adquiridas y heredadas son, pues, complementarias, aunque muchos investigadores estudien sólo las segundas.

Las principales interacciones entre factores ambientales y alteraciones genéticas adquiridas no suelen etiquetarse *estadísticamente* de «interacción», pues se trata de un «efecto principal»: el factor ambiental causa la alteración. Mas son genuinas interacciones *físico-químicas* y *biológicas*. Y encuentran buen acomodo metodológico en los nuevos modelos causales¹².

A veces, las interacciones genético-ambientales se restringen erróneamente a las alteraciones heredadas en genes de baja penetrancia (un ejemplo típico son los polimorfismos en genes que participan en la metabolización de xenobióticos)¹⁻⁸. De modo que, en contra de lo que es lógico —biológico— se elude analizar cómo ciertos procesos ambientales interaccionan biológicamente con el material genético y causan

mutaciones^{1-4,7,8}. La literatura científica abunda en ejemplos de este sesgo cultural¹³. Así un editorial impecable¹⁴, excepto en que las únicas interacciones ambientales que contempla son aquellas con variantes genéticas heredadas de baja penetrancia. Las consecuencias de este sesgo son graves, en especial la genetización y la privatización de los riesgos^{1,4,13,15,16}.

El estudio de interacciones entre factores ambientales y variantes heredadas en genes de baja penetrancia *tiene* interés; por ejemplo, puede identificar causas evitables de enfermar en subgrupos de personas expuestas, o generar conocimientos mecanísticos^{3,4,11}. Los artículos que GACETA SANITARIA publica a continuación^{5,6} son una introducción magnífica a metodologías características –no exclusivas– de esos estudios. En ambos artículos^{5,6} son patentes:

1. La creatividad metodológica.
2. La integración de conocimientos genéticos, clínicos, matemáticos y epidemiológicos¹².
3. La superación de etapas en las que sólo se estudiaban asociaciones con uno o pocos polimorfismos (superación, por ejemplo, mediante el análisis simultáneo de múltiples *loci* y múltiples haplotipos)⁵.
4. La necesidad de verificar asunciones como la del equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW), que puede incumplirse, por ejemplo, cuando hay selección de alelos a lo largo del tiempo, un hecho plausible si un alelo se asocia con una enfermedad letal temprana⁶, con una mayor longevidad⁵ o con respuestas adaptativas durante el desarrollo fetal, infantil o adulto¹⁷, entre otras circunstancias. Ambos trabajos^{5,6} se refieren al EHW, que resulta de la aleatorización mendeliana¹⁷, es decir, del hecho que cada alelo se hereda de padre y madre de modo *independiente*. Quizá algunos diseños basados en la aleatorización mendeliana puedan superar problemas de causalidad reversa típicos de los métodos observacionales¹⁷.

Contextualizar los artículos mencionados^{5,6} requiere asimismo esbozar las limitaciones que pueden afectar a los estudios sobre variantes genéticas heredadas de baja penetrancia y a algunos otros «estudios de asociación gen-enfermedad», bien sean limitaciones intrínsecas a las hipótesis y a los métodos^{3,14}, bien sean dependientes del uso de los resultados, a saber:

1. La alteración o variante genética no se puede modificar, pues es heredada.
2. Aunque la variante sólo modifica el efecto de una exposición ambiental, suele decirse que la variante confiere «susceptibilidad individual» lo que, sin ser falso, desplaza la responsabilidad al individuo «susceptible» o «predispuesto», y dota al constructo de «susceptibilidad genética» de un supuesto impacto

clínico que casi nunca se demuestra que posea.

3. La socialización que mayoritariamente se hace de los estudios silencia pues el efecto de las exposiciones ambientales^{1,13,16}.

4. A menudo el efecto biológico en el que influye una variante (por ejemplo, la metabolización de un tóxico) está condicionado por otras variantes.

5. Esta diversidad de mecanismos mina el fundamento biológico de los análisis que se limitan a pocas variantes genéticas y subraya la importancia de un análisis global del haplotipo.

6. Algo parecido ocurre cuando no se examinan los efectos conjuntos de las mezclas de exposiciones, tan habituales en la realidad^{9,18}.

7. La variante genética influye de forma débil en el fenotipo clínico¹⁻³: los estimadores de la magnitud de la asociación suelen rondar en décimas por encima de la unidad y la diferencia de riesgos a lo largo de la vida entre los genotipos no se calcula prácticamente nunca.

8. El mismo polimorfismo puede tener efectos beneficiosos en unos órganos y perjudiciales en otros (por ejemplo, el genotipo «NAT2 acetilador lento» se ha asociado con una mayor probabilidad de desarrollar un cáncer de vejiga urinaria en personas expuestas a aminas aromáticas, que se desactivan por acetilación, y con una probabilidad *menor* de presentar un cáncer de colon en expuestos a aminas heterocíclicas, que se activan por acetilación)³.

9. Los últimos 5 puntos (4 a 8) repercuten asimismo sobre la escasa plausibilidad biológica y epidemiológica de los cálculos sobre el riesgo poblacional atribuible a cada genotipo^{3,4}.

Tanto en epidemiología molecular como en otras áreas se suele subestimar la toxicocinética de las interacciones genético-ambientales: los cambios en los flujos de exposición, absorción, metabolización y excreción, de respuesta y de saturación a diferentes dosis y a lo largo de la vida, las cambiantes interacciones exposición-exposición y gen-gen, los mecanismos de equilibrio y compensación entre vías cocausales, de reparación y regresión de lesiones, de muerte de células dañadas, etc. Todo ello hace que muchos estudios sean ontológica y epistemológicamente lábiles¹².

Las ciencias básicas han visto con asombro que muchos animales transgénicos no expresan el fenotipo esperado; es más, sobreexpresan y subexpresan decenas de genes que nadie creía relacionados con el gen modificado^{1,19}. En ello influye que muchas proteínas son «redundantes»: unas pueden sustituirse por otras sin que cambie nada relevante. Muy pocas mutaciones producen por sí solas cambios significativos en funciones biológicas importantes^{1,2,19}. Las células son pues sistemas «robustos» y esta «robustez» hace que sólo aparezcan efectos significativos sobre el fenotipo

sano si se alteran varios conjuntos de genes a la vez^{1,2,19}. Un genotipo puede dar lugar a diferentes fenotipos, según cuales sean las condiciones ambientales.

Es posible que una cierta simpleza en el planteamiento de sus hipótesis biológicas haya sido una de las razones del relativo fracaso de los estudios sobre polimorfismos en genes metabolizadores y en genes reparadores de ADN realizados hasta la fecha^{3,20,21}. Hemos tratado a los genotipos más como «exposiciones» estáticas que como fuentes dinámicas de proteínas que a su vez son –siempre– componentes de vías bioquímicas no menos dinámicas.

Quizá los estudios hayan adolecido de una arquitectura –mejor dicho, una fisiología– demasiado endeble para las hipótesis que pretendían sostener: han sido demasiado transversales (aunque fuesen de tipo caso-control o incluso «de cohortes»), es decir, han dependido demasiado de la medición de la exposición en un solo momento temporal y de una única medición del efecto biológico (pensemos por ejemplo en los estudios sobre aductos del ADN). Y apenas han tenido capacidad –ni pretensión– de detectar variables mediadoras, procesos intermedios y efectos reversibles. Acaso algunas de estas limitaciones apunten al corazón de la epidemiología^{4,12}. Pero es más verosímil que no sean inherentes al método epidemiológico (afectan también a otras disciplinas); y que se superen con más ambición en el «diseño del objeto» de los estudios, por utilizar la bella expresión de Miettinen¹², es decir, en la construcción intelectual de las hipótesis y en la elección de métodos coherentes con ellas.

Algunas de las *características causales* de los genes de baja penetrancia son similares a las de algunas alteraciones genéticas adquiridas; por ejemplo, una sola alteración genética adquirida nunca es una causa suficiente de ninguna de las enfermedades más prevalentes, aunque puede ser un paso intermedio necesario, dentro de un proceso en el que lo más importante no es la incidencia de mutaciones (espontáneas las hay constantemente a miles), si no la supervivencia, el crecimiento y la *selección* de conjuntos de células (clones) que han acumulado múltiples mutaciones^{1,8}. Pero es menester subrayar 2 hechos. En primer lugar, hay conocimientos sólidos sobre la relación causal que une a muchas mutaciones adquiridas con enfermedades clínicas graves; por ejemplo, muchos cánceres y mutaciones somáticas en los genes *K-ras* y *p53*^{2-5,8,11}. Y en segundo lugar, también hay conocimientos fehacientes sobre la relación causal entre muchas exposiciones ambientales y las alteraciones genéticas adquiridas; por ejemplo, múltiples estudios de carcinogénesis química han demostrado que mutaciones que activan oncogenes e inactivan genes supresores de tumores y de reparación del ADN

pueden ser causadas por la exposición prolongada a agentes físicos y químicos frecuentes en el medio laboral^{7,8}. Aunque la naturaleza de las relaciones agente químico-mutación es diversa^{8,22-24}, el impacto social de estos hechos es potencialmente enorme. ¿De ahí el miedo?¹⁸.

La biología contemporánea está reafirmando de forma asombrosa la importancia de lo ambiental en la regulación de la *expresión* de los genes. Muchas sustancias frecuentes en el ambiente cotidiano pueden alterar la expresión de genes implicados en la reparación del daño al ADN, en la diferenciación, en la apoptosis y en otros mecanismos de control del ciclo celular^{8-11,25}. Ello sucede en parte mediante mecanismos *epigenéticos*, es decir, mediante cambios en la expresión génica *que no están codificados directamente en la propia secuencia de nucleótidos del ADN*; por ejemplo, silenciamiento del gen por hipermetilación del ADN o por modificación de histonas^{8,26-28}. En estos mecanismos epigenéticos influyen exposiciones ambientales a metales pesados y otros AQA^{8,9,11,16}. Comprender las interacciones genético-ambientales exige pues integrar mecanismos epigenéticos y mecanismos genéticos clásicos. Esos conocimientos son asimismo potencialmente útiles para proteger el medio ambiente y la salud pública; permiten, por ejemplo, monitorizar respuestas biológicas precoces ante exposiciones laborales a dosis bajas²⁹.

Soslayar las causas ambientales de la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas adquiridas en las enfermedades de etiología compleja es uno de los rasgos ideológicamente más característicos, socialmente más relevantes y, sin embargo, con menos fundamento científico de la biomedicina contemporánea¹⁶. Sin embargo, este sesgo se puede corregir si las sociedades científicas fortalecen sus alianzas con las organizaciones sociales comprometidas en la defensa de la salud pública y el medio ambiente.

Agradecimientos

Agradecemos muy sinceramente a Miguel Beato, Benedetto Terracini, Javier Llorca, Manuel Posada, Joan Alguacil, Núria Malats, Jordi Sunyer y Jaume Marrugat sus aportaciones críticas y comentarios a versiones anteriores de este artículo. Agradecemos asimismo las ayudas de la Red Temática de Investigación Cooperativa de Centros de Cáncer (C03/10) y de la Red Temática de Investigación Cooperativa de Centros en Epidemiología y Salud Pública (C03/09), Instituto de Salud Carlos III.

Miquel Porta y Marta Crous

*Instituto Municipal de Investigación Médica
y Universidad Autónoma de Barcelona.
<http://www.imim.es/URECMC/esp.htm>*

Bibliografía

1. Morange M. La part des gènes. Paris: Odile Jacob; 1998. [Traducción al inglés: The misunderstood gene. Cambridge, Mass.: Harvard University Press; 2001].
2. Lewin B. Genes. 7.ª edición. Nueva York: Oxford University Press; 2000. p. 51-70, 748, 836, 1111, 1142, 1217-39.
3. Vineis P. Individual susceptibility to carcinogens. *Oncogene*. 2004;23:6477-83.
4. Khoury MJ, Burke W, Thomson E, editors. Genetics and public health in the 21st century - using genetic information to improve health and prevent disease. Oxford: Oxford University Press; 2000.
5. Iniesta R, Guinó E, Moreno V. Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gac Sanit*. 2005;19:334-42.
6. Llorca J, Prieto-Salceda D, Combarros O, Dierssen-Sotos T, Berciano J. Riesgos competitivos de muerte y equilibrio de Hardy-Weinberg en estudios de casos y controles sobre asociación entre genes y enfermedades. *Gac Sanit*. 2005;19:322-5.
7. Poirier MC. Chemical-induced DNA damage and human cancer risk. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:630-7.
8. Luch A. Nature and nurture - lessons from chemical carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2005;5:113-25.
9. Porta M, Kogevinas M, Zumeta E, Sunyer J, Ribas-Fitó N. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población española: el rompecabezas sin piezas y la protección de la salud pública. *Gac Sanit*. 2002;16:257-66.
10. Shackelford RE, Kaufmann WK, Paules RS. Cell cycle control, checkpoint mechanisms, and genotoxic stress. *Environ Health Perspect*. 1999;107 Suppl 1:5-24.
11. Porta M, Ayude D, Alguacil J, Jarrod M. Exploring environmental causes of altered ras effects: fragmentation plus integration? *Molec Carcinogenesis*. 2003;36:45-52.
12. Bolúmar F, Porta M. Epidemiologic methods: beyond clinical medicine, beyond epidemiology. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:733-5.
13. Gould SJ. The hedgehog, the fox and the magister's pox: mending the gap between science and the humanities. London: Vintage; 2004.
14. Rebbeck TR, Martínez ME, Sellers TA, Shields PG, Wild CP, Potter JD. Genetic variation and cancer: improving the environment for publication of association studies [editorial]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:1985-6.
15. Everett M. The social life of genes: privacy, property and the new genetics. *Soc Sci Med*. 2003;56:53-65.
16. Porta M. La influencia del medio ambiente en la salud pública. *Eidon - Revista de la Fundación de Ciencias de la Salud*. 2003;13:20-5 [citado 15 marzo 2005]. Disponible en: <http://www.fcs.es/fcs/esp/eidon/Introesp/eidon13/inicio.jsp>
17. Davey Smith G. Cochrane lecture. Randomised by (your) god: Robust inference from an observational study design [en prensa]. *J Epidemiol Community Health*. 2005.
18. Porta M. Abre los ojos, sin miedo. Por una pedagogía científica culturalmente sostenible. *WorldWatch*. 2004;22:12-3.
19. Bailey JE. Lessons from metabolic engineering for functional genomics and drug discovery. *Nature Biotechnol*. 1999;17:616-8.
20. Vainio H. Genetic biomarkers and occupational epidemiology—recollections, reflections and reconsiderations. *Scand J Work Environ Health*. 2004;30:1-3.
21. Caporaso NE. Why have we failed to find the low penetrance genetic constituents of common cancers? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11:1544-9.
22. Vogelstein B, Kinzler KW. Carcinogens leave fingerprints. *Nature*. 1992;355:209-10.
23. Vineis P, Malats N, Porta M, Real FX. Human cancer, carcinogenic exposures and mutational spectra. *Mutation Research*. 1999;436:185-94.
24. Alguacil J, Porta M, Malats N, Kauppinen T, Kogevinas M, Benavides FG, et al. Occupational exposure to organic solvents and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *Carcinogenesis*. 2002;23:101-6.
25. Amin RP, Hamadeh HK, Bushel PR, Bennett L, Afshari CA, Paules RS. Genomic interrogation of mechanism(s) underlying cellular responses to toxicants. *Toxicology*. 2002;181-2:555-63.
26. Feinberg AP, Tycko B. The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:143-53.
27. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet*. 2003;33 Suppl:245-54.
28. Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med*. 2003;349:2042-54.
29. Joo WA, Sul D, Lee DY, Lee E, Kim CW. Proteomic analysis of plasma proteins of workers exposed to benzene. *Mutat Res*. 2004;558:35-44.