

La "epidemiología molecular": ¿nueva ruta de investigación o compañero de viaje?¹

Anthony J. McMichael²

La expresión "epidemiología molecular" comienza a ser de uso general, pero sus implicaciones son ambiguas. Definida de la forma más sencilla, supone la inclusión en las investigaciones epidemiológicas de medidas biológicas en el nivel molecular y, por ende, es una manifestación del uso cada vez mayor de medidas biológicas en el campo de la epidemiología. Las mediciones propias de la "epidemiología molecular" suelen corresponder a la detección de estructuras moleculares que han sufrido daño o que varían en la naturaleza, o bien emplean técnicas inmunológicas para detectar moléculas específicas de productos determinados por la acción de genes. (En cambio, la medición de concentraciones bioquímicas, como ocurre con los estrógenos plasmáticos, no exige tener información sobre la estructura molecular.) Las técnicas de la epidemiología molecular se pueden emplear para medir la exposición, la respuesta biológica temprana o las características del huésped que influyen en su susceptibilidad. También podrían servir para dilucidar fenómenos biológicos mediadores y para diferenciar los que son dañinos para la salud. Se han empleado biomarcadores moleculares especialmente en la epidemiología del cáncer, para medir la magnitud del daño .. ADN, los polimorfismos genéticos heredables que influyen en la susceptibilidad y los genes que se asocian con el cáncer. Los epidemiólogos que estudian las enfermedades infecciosas usan mediciones moleculares de cepas genéticas de microbios y, junto con sus colegas en el campo de la epidemiología del cáncer, miden los ácidos nucleicos de origen vírico dentro de células huésped. El término "epidemiología molecular" puede sugerir que existe una subdisciplina con un nuevo campo de investigación bastante amplio. Sin embargo, las técnicas moleculares se destinan principalmente a cuantificar mejor la exposición, el efecto o la sensibilidad, y no a formular nuevas hipótesis etiológicas. Como técnicas de perfeccionamiento y elaboración, las medidas moleculares, integradas a la corriente actual de las investigaciones epidemiológicas, pueden proporcionar respuestas más exactas a interrogantes sobre las causas de enfermedad.

La "epidemiología molecular" es una nueva estrella que asoma en el firmamento de la investigación epidemiológica (1). Se apoya en técnicas recientes en el

¹ La versión original se publicó en *American Journal of Epidemiology* (1994;140:1-11) bajo el título: "Molecular epidemiology: new pathway or new traveling companion". Traducción publicada con autorización de *American Journal of Epidemiology*.

² Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Inglaterra. Dirección postal: Department of Epidemiology and Population Sciences, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel Street, London WC1E7HT, Inglaterra.

campo de la biología molecular y ha adquirido particular importancia en estudios etiológicos sobre el cáncer a la luz de los últimos adelantos en nuestros conocimientos sobre la base molecular de la carcinogénesis. ¿Es la "epidemiología molecular", como parece indicar su nombre, una subdisciplina nueva y legítima de la epidemiología? Algunos especialistas científicos así lo creen, ya sea porque promete iluminar la tradicional "caja negra" de la investigación epidemiológica empírica o porque permite redefinir y reubicar las medidas de riesgo personal.

El punto central de la epidemiología ambiental es el estudio de las relaciones causales entre exposiciones exógenas y enfermedad clínica. Como la epidemiología busca identificar los factores que influyen en el riesgo de enfermedad, el conocimiento "molecular" de los fenómenos biológicos involucrados ayuda a la investigación epidemiológica solo si esclarece tales relaciones causales. De lo contrario, la "epidemiología molecular" podría no equivaler a otra cosa que a recolectar estampillas con tecnologías avanzadas.

La expresión "epidemiología molecular" fue popularizada inicialmente por Perera y Weinstein (2-4) en los años ochenta en relación con las investigaciones sobre el cáncer. Weinstein ha escrito que se eligió esa expresión "no solo para gozar del brillo que rodea a todo lo "molecular", sino porque él y sus colegas advertían 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 ser humano" (3). Vislumbraban también una futura integración productiva entre la epidemiología de campo, los ensayos clínicos y los estudios de laboratorio sobre carcinogénesis (2, 4). La oportunidad de cuantificar cambios en el nivel molecular, sobre todo en relación con lesiones de la estructura genética, variaciones genéticas o la medición de productos genéticos en células y humores corporales, ofrecía nuevas herramientas para el estudio de la enfermedad.

LA FUNCIÓN DE LOS BIOMARCADORES MOLECULARES EN LA INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Los marcadores biológicos ("biomarcadores") tienen tres funciones principales bien reconocidas en el campo de la epidemiología: determinar la exposición interna, la respuesta biológica temprana y las características del huésped capaces de modificar el efecto ulterior (5). Otras funciones afines incluyen su capacidad de arrojar más luz sobre los mecanismos biológicos que intervienen en la inducción de enfermedades; de perfeccionar la cuantificación del riesgo, y de diferenciar entre distintos resultados nocivos (5, 6). La medición de fenómenos bioquímicos no es nueva para los epidemiólogos; por varias décadas hemos medido las concentraciones de lípidos sanguíneos, hormonas urinarias y esteroides fecales. Sin embargo, la reciente aparición de una familia de biomarcadores basados en la detección de estructuras moleculares aberrantes o variantes específicas permite ahora hacer mediciones biológicas con un mayor grado de resolución o aplicando criterios diferentes.

Tres ejemplos recientes ilustran la utilidad de los biomarcadores moleculares en el campo de la epidemiología, en cada caso porque permiten la diferenciación de procesos y resultados nocivos. Primero, una subepidemia de tuberculosis causada por una cepa genética específica de *Mycobacterium tuberculosis* que se ha identificado en Suiza en toxicómanos socialmente marginados (7). Sin la técnica molecular de clasificación por subtipos genéticos no habría sido posible detectar la existencia y dinámica de este componente de la propagación de la tuberculosis en poblaciones urbanas socialmente desfavorecidas. Segundo, la fuente exacta de un brote

de legionelosis (una fuente decorativa en el vestíbulo de un hotel), que fue identificada clasificando por subtipos las bacterias aisladas del ambiente y de especímenes clínicos mediante el uso de anticuerpos monoclonales (8). Tercero, la posibilidad de detectar en el epitelio nasal citoquinas (mensajeros químicos) liberadas por exposición a alérgenos si se examinan las concentraciones de ARNm en células epiteliales con ensayos moleculares basados en la reacción en cadena de la polimerasa (9, 10). Estos ensayos muestran qué genes han sido activados por un alérgeno determinado y también ponen en claro la gama de reacciones tisulares que se asocian con procesos de alergia e inflamación. Por lo tanto, podemos aclarar los mecanismos causales y diferenciar entre las diversas respuestas biológicas que suscita determinada exposición.

La función de los biomarcadores moleculares en el campo de la epidemiología se puede ilustrar claramente en relación con la epidemiología del cáncer. Por este motivo, el presente trabajo se centra en este campo de investigación, del cual se pueden sacar generalizaciones aplicables a otros campos. Se señalan las limitaciones de estas técnicas y la necesidad de encontrar formas reveladoras de incorporarlas a la corriente general de la investigación epidemiológica.

En la epidemiología del cáncer se pueden emplear técnicas moleculares para hacer determinaciones como las siguientes:

1) la exposición interna, incluida la dosis que muestra "eficacia biológica" en el presunto tejido receptor (ADN);

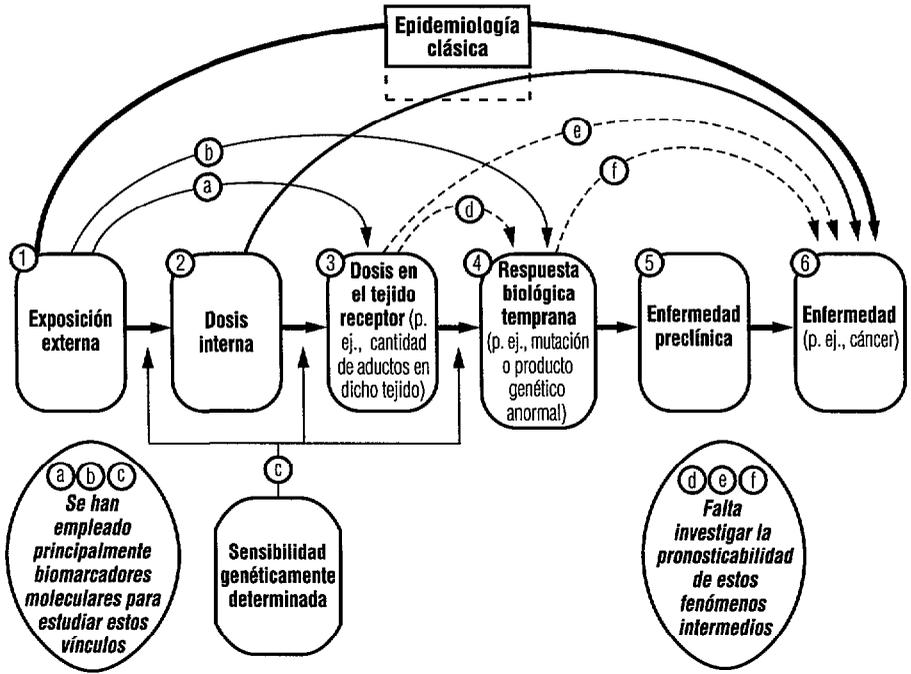
2) los efectos biológicos tempranos (particularmente mutaciones y otras lesiones citogenéticas) que pudieran servir para pronosticar la futura aparición de cáncer;

3) las variaciones de la sensibilidad individual a los carcinógenos (debidas a características metabólicas asociadas con polimorfismos genéticos y a una predisposición genética "directa").

En la figura 1 se ilustra la manera en que estas tres clases de biomarcadores moleculares se relacionan con el modelo genotóxico (es decir, nocivo para el ADN) básico de la carcinogénesis. La figura muestra los principales tipos de relación que se han examinado en los estudios epidemiológicos clásicos y, más recientemente, moleculares. La mayor parte de los estudios moleculares efectuados hasta la fecha aparecen al lado izquierdo del diagrama y guardan relación con biomarcadores de exposición, sobre todo con la formación de aductos y, en un menor número de casos, con la inducción de mutaciones. Las líneas interrumpidas al lado derecho representan vínculos que aún carecen casi por completo de pruebas directas (en sujetos humanos y animales de experimentación). Este desequilibrio en la investigación y sus consecuencias deben examinarse más a fondo.

Los biomarcadores moleculares ofrecen a los especialistas en epidemiología del cáncer la medida inmediata más definitiva de exposición genotóxica: el enlace covalente del ADN con productos químicos xenobióticos (exógenos), o sus metabolitos, para formar "aductos". Si no se reparan antes de la división celular, estos aductos pueden causar mutaciones. La cuantificación de los aductos tiene tres usos fáciles de entender: la identificación de sustancias presuntamente carcinógenas (nocivas para el ADN) (11); la dosimetría molecular en el tejido receptor; y, una vez establecidas las relaciones causales, el monitoreo de la exposición. En el lado derecho de la figura 1 se pueden medir las mutaciones y otros fenómenos que producen alteraciones genéticas, pero su utilidad no está tan bien establecida. Se pueden emplear, en teoría, como las "huellas digitales" de exposiciones particulares (12) o como puntos finales "sustitutivos" de conocido valor en el pronóstico de cáncer. Por ejem-

FIGURA 1. Usos principales de los biomarcadores moleculares en las investigaciones sobre la epidemiología del cáncer



plo, si se hubieran identificado mutaciones críticas tempranas en relación con la leucemia infantil, cosa que parece haber ocurrido con el cáncer del colon, el análisis de las mutaciones en células espermáticas de trabajadores expuestos a radiación ayudaría a resolver la polémica sobre las leucemias en hijos de trabajadores de la industria nuclear en Seascale (13).

Las mutaciones podrían también servir para identificar nuevos subtipos de cáncer, cosa que descubriría las relaciones causales y permitiría calcular el exceso de riesgo con mayor precisión (14). Por ejemplo, la gama de mutaciones asociadas con el cáncer de pulmón muestra variaciones que dependen de si la persona era fumadora (15) o de si había sufrido exposición al gas radón (16, 17). La gama de mutaciones de la leucemia mieloide aguda varía según el grado de exposición a disolventes y a otras sustancias químicas peligrosas (18).

Sin embargo, hasta ahora el empleo de estas técnicas moleculares ha servido poco para ampliar la lista de carcinógenos confirmados o hipotéticos. Su empleo para estratificar poblaciones de estudio según su sensibilidad genética ha ayudado a conceptualizar y definir una nueva clase de factores de riesgo (endógenos), si bien se trata de factores que operan modificando la respuesta a una exposición exógena. (En el pasado, la mayor parte de esta variación de sensibilidad entre individuos ha sido fuente de un inevitable "ruido de fondo" en estudios epidemiológicos.) En su mayor parte, sin embargo, los biomarcadores moleculares se han usado para cuantificar mejor la exposición, acumular pruebas a favor de la factibilidad biológica de relaciones epidemiológicas que de otro modo resultarían tenues y llegar a conocer los procesos biológicos intermediarios.

Cuando se entienda mejor su importancia predictiva dentro de un marco etiológico, estos biomarcadores podrían reportar mejoras en potencia estadística y eficiencia. Llegado ese momento, el uso de biomarcadores moleculares debería mejorar la estimación de las relaciones dosis-respuesta porque permitiría hacer ajustes apropiados en la extrapolación del riesgo a especies con diferentes respuestas moleculares y biológicas a una exposición externa a carcinógenos. Las medidas moleculares también podrían mejorar el manejo de efectos producidos por factores de confusión y dilucidar la clase de interacciones involucradas (19, 20). Por último, en aquellos casos en que ya se ha establecido una relación causal, la vigilancia de la población con biomarcadores moleculares podría servir para identificar a los subgrupos de alto riesgo y evaluar diversas intervenciones.

¿QUÉ ENCIERRA UN NOMBRE?

La expresión “epidemiología molecular” ha servido para subrayar oportunidades de investigación nuevas e importantes. Sin embargo, el matrimonio de esas dos palabras es engañoso, ya que, en realidad, lo que hacemos es *usar biomarcadores moleculares en epidemiología*. Si bien es apropiado subclasificar la epidemiología por campos de investigación de contenido definido —epidemiología clínica, genética, ambiental y social—, no conviene hacerlo según el tipo de técnica de determinación. Después de todo, no hablamos de epidemiología de cuestionarios, epidemiología de antecedentes laborales ni epidemiología antropométrica, pero sí de “epidemiología metabólica”. Gran número de especialistas en la epidemiología del cáncer se lanzaron por la vertiente “metabólica” durante los años setenta, época en que se logró cuantificar, por ejemplo, los ácidos biliares en heces y las hormonas sexuales en orina. De hecho, los estudios metabólicos amplían la gama de factores de riesgo estudiados por que identifican exposiciones bioquímicas internas.

También conviene aclarar la función de la “toxicología molecular” en el contexto de la epidemiología. Por definición, la toxicología describe efectos tóxicos y explica mecanismos biológicos. Esto refleja la naturaleza experimental de esa disciplina y resalta lo necesario que es dentro de ella entender el metabolismo de los productos xenobióticos. Las subdisciplinas en el campo de la toxicología suelen definirse según los fenómenos en los que ulteriormente se centran, como indican la inmunotoxicología y la neurotoxicología. La toxicología ya puede contar entre tales fenómenos los procesos de toxicidad en el nivel molecular. Los carcinógenos, por ejemplo, pueden distinguirse por su capacidad de ocupar receptores celulares, inducir enzimas o formar aductos en el ADN (21). Observaciones de tipo molecular y toxicológico como estas pueden ayudar a resolver incógnitas aún no resueltas en el campo de la epidemiología. Por ejemplo, la ocupación de receptores celulares por dioxina como si se tratara de una hormona —la dioxina es un posible carcinógeno humano sobre el cual hasta ahora los epidemiólogos no han podido llegar a un resultado concluyente— revela mucho sobre su mecanismo de acción y la existencia de un umbral “exposición-efecto” (21). Asimismo, interpretar el aumento dosis-dependiente recién detectado del riesgo de cáncer de mama en mujeres con altas concentraciones sanguíneas de DDE (metabolito del DDT) (22) resulta más fácil ahora que se sabe que el destino biológico de los plaguicidas organoclorados incluye la formación de enlaces con los receptores celulares, a la manera de una hormona, así como alteraciones de la señalización intracelular e inducción enzimática del citocromo P⁴⁵⁰ (23).

ESTUDIOS "MOLECULARES" DE LAS CAUSAS DE CÁNCER EN EL SER HUMANO

¿Qué resultados ha logrado la "epidemiología molecular" en las investigaciones sobre el cáncer, su principal campo de estudio?

La medición de aductos en el ADN es principalmente una técnica para confirmar y quizá cuantificar la exposición que sufre en el proceso carcinógeno el presunto tejido receptor crítico (24). Por ejemplo, los primeros estudios sobre aductos en trabajadores finlandeses de fundiciones confirmaron y realzaron lo que ya habían dado por sentado los epidemiólogos: que ciertas sustancias orgánicas volátiles transportadas por el aire, cuya carcinogenicidad experimental es conocida, penetran en el ADN de las células humanas (25). Posteriormente se encontraron altas concentraciones de estos mismos aductos de benzo(a)pireno y ADN en muestras sanguíneas de habitantes de zonas industriales urbanas expuestos a una intensa contaminación ambiental (26). Asimismo, se ha demostrado que existe una relación lineal entre las concentraciones de aductos en el ADN de tejido pulmonar humano y la intensidad del tabaquismo (27). Estudios de este tipo son los que Hulka (6) ha denominado "de transición", que cierran la brecha entre la experimentación en el laboratorio y la epidemiología basada en poblaciones. Mientras tanto, descubrimientos "moleculares" en el campo de la virología (particularmente con las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa) han permitido estudiar la función carcinógena de los virus en el nivel del ADN de las células huéspedes, situación que se aparta de la antigua dependencia de ensayos serológicos. Por ejemplo, un estudio reciente basado en la reacción en cadena de la polimerasa ha demostrado que el virus del papiloma humano está involucrado en la gran mayoría de las lesiones neoplásicas intraepiteliales del cuello uterino (28).

Esta forma más refinada de medir la exposición, que se basa en la medición de aductos, incluye la cuantificación integrada de dosis de exposición relacionadas con distintas fuentes, tales como las nitrosaminas o el benzo(a)pireno del aire, el agua y los alimentos. Puede ser que también sirva para reducir a distintas fracciones las exposiciones ambientales complejas (como hicieron, por analogía, los epidemiólogos de las enfermedades cardiovasculares con resultados ventajosos cuando fraccionaron el colesterol sanguíneo total en sus diversos elementos lípidos aterógenos y no aterógenos).

En algunos estudios recientes sobre aductos se han planteado preguntas más audaces. Por ejemplo, la demostración de mayores concentraciones de aductos de aminobifenilo y hemoglobina en no fumadores expuestos al humo de tabaco ambiental corrobora, hasta cierto punto, el riesgo de cáncer atribuido al tabaquismo pasivo en estudios epidemiológicos convencionales (29). Asimismo, la demostración de una alta concentración de aductos específicos de origen tabáquico en el ADN del epitelio cervical de mujeres fumadoras refuerza la factibilidad biológica de que el tabaquismo sea una causa de cáncer cervicouterino (30).

NECESIDAD CRÍTICA DE VÍNCULOS PROSPECTIVOS

El haberse descubierto en muchos estudios tempranos en el campo de la epidemiología molecular que las exposiciones ambientales externas muestran correlación con la concentración de aductos o mutaciones en el ADN de los tejidos receptores confirma la presencia de una exposición y a la vez sugiere la posibilidad de

un mecanismo genotóxico. Ofrece, sin embargo, poco apoyo directo a favor de inferencias de tipo causal porque suelen faltar pruebas, en el plano individual, de un vínculo prospectivo entre estos fenómenos moleculares y la posterior aparición de cáncer.

Ese vínculo prospectivo se ha examinado en varios estudios epidemiológicos recientes, principalmente por medio de la cuantificación de aductos en tejidos no receptores (sustitutos). Pueden citarse a manera de ejemplo un estudio de cohortes sobre los aductos urinarios de aflatoxina y ADN y el cáncer de hígado en 18 000 hombres chinos (31), el estudio nórdico de cohortes sobre lesiones cromosómicas en trabajadores con exposiciones ocupacionales (32) y un pequeño estudio de casos y testigos sobre el cáncer de pulmón y oncogenes tipo *ras* previamente identificados en pacientes con neumoconiosis (33). Obsérvese que las concentraciones de aductos suelen reflejar la presencia de una exposición reciente; en otras palabras, son principalmente ecos moleculares efímeros (34). Se han notificado ejemplos dudosos de aductos que han persistido en células longevas y que reflejan exposiciones acumulativas (35–37).

Los que hacen experimentos con animales parecen haber prestado poca atención a la necesidad de tener pruebas de un vínculo prospectivo entre los fenómenos moleculares y la aparición de tumores (38). Los bioensayos sobre la carcinogénesis en animales no han sido diseñados para identificar patrones de acontecimientos biológicos secuenciales en animales *particulares*. No obstante, muchos de estos investigadores admitirían que tener pruebas de que una sustancia química causa la formación de aductos en un grupo de animales y tumores en otro y de que hay una correlación cuantitativa entre los aductos y tumores (2, 39) no indica que los dos resultados estén vinculados por mecanismos comunes. De hecho, la lógica sugiere que los dos resultados podrían ser totalmente independientes en términos biológicos y, por ende, no estar vinculados en animales particulares. Muchos experimentos con animales han mostrado que ciertas gamas de mutaciones tumorales son el resultado específico de determinados carcinógenos químicos (12); otros han relacionado mutaciones tumorales específicas con aductos “promutágenos” (40). Si bien tales observaciones sirven para llenar algunos componentes de la figura 1, no ofrecen demostración directa de una secuencia longitudinal entre la formación de aductos, la mutación y la aparición de un tumor.

Huelga decir que no es prueba de causalidad el hecho temporal de que el fenómeno A esté asociado con el B y de que ocurra antes que este. La presencia de aductos o mutaciones puede reflejar el efecto genotóxico de la exposición a alguna sustancia en particular, sin necesariamente intervenir en la carcinogénesis inducida por esa exposición. En vista, sin embargo, del lugar central que ocupa la genotoxicidad en las teorías actuales sobre la carcinogénesis, tenemos bases razonables para sospechar que la formación de aductos guarda relación con la causalidad del cáncer. Si se llegara a determinar que las respuestas moleculares a la exposición a un presunto carcinógeno externo tienen más fuerza predictiva a la hora de pronosticar la aparición de cáncer que sus concentraciones en el medio ambiente, se reforzarían las inferencias que se han hecho sobre las causas y sus mecanismos.

EJEMPLO: LA AFLATOXINA Y EL CÁNCER DE HÍGADO

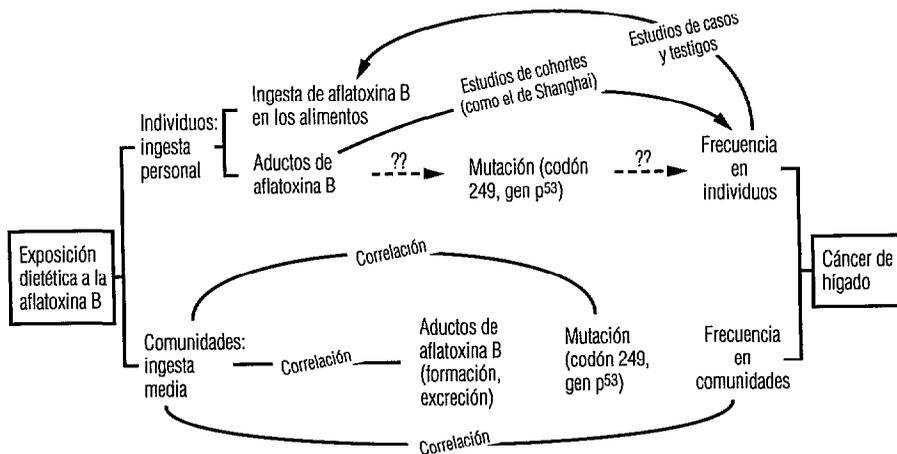
La situación de la aflatoxina B y el cáncer de hígado ilustra bien la interrelación entre las investigaciones moleculares de carácter epidemiológico y las que tienen lugar en el laboratorio. Es difícil evaluar la ingesta dietética individual de afla-

toxina B (moho que en climas tropicales se reproduce en alimentos almacenados) mediante estudios observacionales. Por consiguiente, son pocos los estudios en que se ha intentado examinar la relación entre la exposición a la aflatoxina B y la aparición de cáncer de hígado en individuos. En las primeras pruebas epidemiológicas se correlacionó la frecuencia de cáncer con la exposición poblacional media (41, 42). Posteriormente, se obtuvieron resultados contradictorios mediante otros análisis de correlación (43), varios estudios de casos y testigos (44–46) en que se han empleado estimaciones dietéticas y biológicas de exposición previa a aflatoxina, un estudio de cohortes poco detallado (47) y un gran estudio de cohortes que aún se encuentra en marcha (31).

Mientras tanto se han llevado a cabo estudios experimentales con animales para examinar la ingesta de aflatoxina B en relación con la formación de aductos y tumores y con las interacciones entre la aflatoxina B y el virus de la hepatitis B en la inducción de tumores; también se han hecho estudios sobre la mutagenicidad de los aductos de aflatoxina B (47). En estudios moleculares con muestras poblacionales humanas se ha establecido una correlación entre aductos sanguíneos y urinarios y la exposición dietética media a la aflatoxina B (43, 48–50). Se han comparado, además, las diversas mutaciones encontradas en cánceres del hígado en comunidades con una ingesta alta y baja de aflatoxina B, y los resultados demuestran que en el codón 249 del gen p^{53} (gen oncosupresor que parece estar involucrado en muchos cánceres humanos) se produce una mutación interesante por su especificidad con mucha más frecuencia en cánceres de hígado en poblaciones cuya ingesta de aflatoxina B es alta (12, 51–54).

Como se desprende de todo lo antedicho, ahora contamos con muchas piezas del rompecabezas (figura 2). Pero, ¿forman ya una imagen coherente? ¿Cómo podríamos estudiar prospectivamente el vínculo entre la exposición personal a la aflatoxina B y mutaciones específicas en células hepáticas? (Puede ser que esto sea factible en la cohorte de Shanghai citada anteriormente (31).) ¿Será que las variaciones individuales de la concentración de aductos de aflatoxina B reflejan también el efecto de otras exposiciones exógenas que modulan el metabolismo de esta aflato-

FIGURA 2. Exposición a la aflatoxina B (AFB) y cáncer de hígado: el moritaje del rompecabezas etiológico. (Los signos de interrogación señalan la ausencia de información sobre la pronosticabilidad de los fenómenos moleculares correspondientes)



xina? (55). Las mediciones moleculares han ampliado nuestra capacidad de evaluar la exposición en el nivel individual y colectivo y han sugerido un mecanismo de mutación muy plausible. De ahí que nos estemos aproximando al punto de poder inferir causalidad y de entender las modificaciones de efecto que se asocian con estos fenómenos.

La historia de la investigación sobre la aflatoxina B y el cáncer de hígado nos recuerda que las mediciones en el nivel molecular trascienden en mucho la simple cuantificación de aductos. La medición de mutaciones genéticas, de otros tipos de lesiones citogenéticas, de ácidos nucleicos de origen vírico, de moléculas de proteína sintetizadas por genes mutantes y virus ocultos y de genes que determinan la sensibilidad a la carcinogénesis (56) son todas mediciones “moleculares”. Todas dependen de la determinación precisa de la estructura molecular para poder categorizar y cuantificar. El uso prudente de estos biomarcadores nos permitirá entender mejor las conexiones existentes entre la exposición externa y la enfermedad clínica.

Sin embargo, el programa básico de investigación sobre la epidemiología del cáncer permanece. Aún queremos saber, por ejemplo, si la aflatoxina causa cáncer de hígado y si el tabaquismo produce cáncer de cuello uterino; deseamos estratificar a nuestras poblaciones de estudio con miras a poner de manifiesto riesgos de cáncer que de otro modo quedarían diluidos y tal vez inadvertidos; queremos saber cuáles son los componentes de los vapores de fundición y del humo de tabaco que causan cáncer de pulmón; y deseamos contar con biomarcadores predictivos que ayuden a monitorear a poblaciones para detectar cambios del riesgo de cáncer.

COMENTARIOS FINALES

Al observar la importancia creciente de una subdisciplina molecular que aspira a arraigarse, hay otro aspecto importante que deben tener en cuenta los epidemiólogos. La frase “epidemiología molecular” ha dado lugar a apuestas hegemónicas por parte de algunos científicos de laboratorio que prevén, al menos en el campo de las investigaciones sobre el cáncer, un desplazamiento casi total de la epidemiología clásica basada en la relación entre exposición y enfermedad. Según ellos, las técnicas moleculares modernas nos permiten reorientar nuestro enfoque, desplazándolo de la identificación de riesgos en el medio exógeno hacia la identificación de individuos en alto riesgo y hacia la subsiguiente evaluación de riesgos personales midiendo el fenotipo, la carga de aductos y las mutaciones adquiridas (57, 58). Eso se acercaría más, sin embargo, a la epidemiología clínica que a la epidemiología sanitaria. El volver a concentrarnos en el individuo nos podría alejar de la importante meta sanitaria de crear un ambiente menos peligroso.

Para responder a los interrogantes de la investigación epidemiológica no necesitamos una nueva subdisciplina “molecular” con una tendencia inevitable e inherente al reduccionismo (59). Más bien, debemos incorporar con ojo crítico las nuevas determinaciones biológicas moleculares a la corriente actual de la investigación epidemiológica y, con ello, ampliar su alcance (1, 19). La buena ciencia provendrá de una síntesis que traspase los límites de las diversas disciplinas y técnicas.

AGRADECIMIENTO

El autor agradece las útiles observaciones de Bruce Armstrong, Ruggero Montesano, Harri Vainio, Max Parkin e Ian Armstrong.

REFERENCIAS

1. Schulte PA, Perera FP, eds. *Molecular epidemiology: principles and practices*. San Diego: Academic Press Inc; 1993.
2. Perera FP, Weinstein IB. Molecular epidemiology and carcinogen-DNA adduct detection: new approaches to studies of human cancer causation. *J Chronic Dis* 1982;35:581–600.
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; 1988:159–165.
4. Perera FP. Molecular cancer epidemiology: a new tool in cancer prevention. *J Natl Cancer Inst* 1987;78:887–889.
5. Hulka BS, Wilcosky TC, Griffith JD. *Biological markers in epidemiology*. New York: Oxford University Press; 1990.
6. Hulka BS. Epidemiological studies using biological markers: issues for epidemiologists. *Cancer Epidemiol Biomarkers Preven* 1991;1:13–19.
7. Genewein A, Telenti A, Bernasconi C, et al. Molecular approach to identifying route of transmission of tuberculosis in the community. *Lancet* 1993;342:841–844.
8. Hlady WG, Mullen RC, Mintz CS, et al. Outbreak of Legionnaire's disease linked to a decorative fountain by molecular epidemiology. *Am J Epidemiol* 1993;138:555–562.
9. Graham DE, Koren HS. Biomarkers of inflammation in ozone-exposed humans. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:152–156.
10. Erzurum SC, Chu CS, Trapnell BC, et al. Human respiratory epithelium expresses the genes for catalase and superoxide dismutase. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(supl 2):A544. (Resumen).
11. Bianchini F, Wild CP. 7-Methyldeoxyguanosine as a marker of exposure to environmental methylating agents. *Toxicol Lett* (en prensa).
12. Vogelstein B, Kinzler KW. Carcinogens leave fingerprints. *Nature* 1992;355:209–210.
13. Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, et al. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *Br Med J* 1990;300:423–429.
14. Peto J, Darby S. Radon risk reassessed. *Nature* 1994;368:97–98.
15. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, et al. p⁵³ mutations in human cancers. *Science* 1991;253:49–52.
16. Vahakangas KH, Samet JM, Metcalf RA, et al. Mutations of p⁵³ and *ras* genes in radon-associated lung cancer from uranium miners. *Lancet* 1992;339:576–580.
17. Taylor JH, Watson MA, Devereux TR, et al. p⁵³ mutation hot-spots in radon-associated lung cancer. *Lancet* 1994;343:86–87.
18. Taylor JA, Sandler DP, Bloomfield CD, et al. *ras* oncogene activation and occupational exposures in acute myeloid leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1626–1632.
19. Schulte PA. Methodologic issues in the use of biologic markers in epidemiologic research. *Am J Epidemiol* 1987;126:1006–1016.
20. Montesano R, Wild CP. Chemical-viral interactions in carcinogenesis. En: Iversen O, ed. *New frontiers in cancer causation: proceedings of the Second International Conference on Theories of Carcinogenesis*. Washington, DC: Taylor & Francis; 1993:283–299.
21. Marshall E. Toxicology goes molecular. *Science* 1993;259:1394–1398.
22. Wolff MS, Toniolo P, Lee EW, et al. Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:648–652.
23. Hunter DJ, Kelsey KT. Pesticide residues and breast cancer: the harvest of a Silent Spring. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:598–599.
24. Miller EC, Miller JA. Searches for ultimate chemical carcinogens and their reactions with cellular macromolecules. *Cancer* 1981;41:2327–2345.

25. Perera FP, Hemminki KH, Young TL, et al. Detection of polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in white blood cells of foundry workers. *Cancer Res* 1988;48:2288–2291.
26. Perera FP, Hemminki K, Gryzbowska E, et al. Molecular and genetic damage in humans from environmental pollution in Poland. *Nature* 1992;360:256–258.
27. Phillips DH, Hewer A, Martin CN, et al. Correlation of DNA adduct levels in human lung with cigarette smoking. *Nature* 1988;336:790–792.
28. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:958–964.
29. Hammond SK, Coghlin J, Gann PH, et al. Relationship between environmental tobacco smoke exposure and carcinogen-haemoglobin adduct levels in non-smokers. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:475–478.
30. Simons AM, Phillips DH, Coleman DV. Damage to DNA in cervical epithelium related to tobacco smoking. *Br Med J* 1993;306:1444–1448.
31. Ross RK, Yuan JM, Yu MC, et al. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1992;339:943–946.
32. Nordic Study Group on the Health Risk of Chromosome Damage: an inter-Nordic prospective study on cytogenetic endpoints and cancer risk. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;45:85–92.
33. Brandt-Rauf PW, Smith S, Hemminki K, et al. Serum oncoproteins and growth factors in asbestosis and silicosis patients. *Int J Cancer* 1992;50:881–885.
34. Montesano R. Approaches to detect individual exposure to carcinogens. En: Vainio H, Sorsa M, McMichael AJ, eds. *Complex mixtures and cancer risk*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1990:11–19. (IARC publications no. 104).
35. Randerath E, Miller RH, Mittal D, et al. Covalent DNA damage in tissues of cigarette smokers as determined by ³²P-postlabeling assay. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:341–347.
36. Huh NH, Satoh MS, Shiga J, et al. Immunoanalytic detection of O⁴-ethylthymine in liver DNA of individuals with or without malignant tumors. *Cancer Res* 1989;49:93–97.
37. Swenberg JA, Dyroff MC, Bedell MA, et al. O⁴-ethyldeoxythymidine, but not O⁶-ethyldeoxyguanosine, accumulates in hepatocyte DNA of rats exposed continuously to diethylnitrosamine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:1692–1695.
38. Aitio A, Cabral JRP, Camus AM, et al. Evaluation of sister chromatid exchange as an indicator of sensitivity to N-ethyl-N-nitrosourea-induced carcinogenesis in rats. *Teratogenesis Carcinogen Mutagen* 1988;8:273–286.
39. Lewtas J, Gallagher J. Complex mixtures of urban air pollutants: identification and comparative assessment of mutagenic and tumorigenic chemicals and emission sources. En: Vainio H, Sorsa M, McMichael AJ, eds. *Complex mixtures and cancer risk*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1990:252–260. (IARC publications no. 104).
40. Belinsky SA, Devereux TR, Maronpot RR, et al. Relationship between the formation of promutagenic adducts and the activation of the *K-ras* protooncogene in lung tumors from A/J mice treated with nitrosamines. *Cancer Res* 1989;49:5305–5311.
41. Peers FG, Linsell A. Dietary aflatoxins and liver cancer—a population-based study in Kenya. *Br J Cancer* 1973;27:473–484.
42. Peers FG, Gilman GA, Linsell A. Dietary aflatoxins and human liver cancer: a study in Swaziland. *Int J Cancer* 1976;17:167–176.
43. Bulatao-Jayne J, Almero EM, Castro MC, et al. A case-control dietary study of primary liver cancer risk from aflatoxin exposure. *Int J Epidemiol* 1982;11:112–119.
44. Lam KC, Yu MC, Leung JWC, et al. Hepatitis B virus and cigarette smoking: risk factors for hepatocellular carcinoma in Hong Kong. *Cancer Res* 1982;42:5246–5248.
45. Srivatanakul P, Parkin DM, Jiang YZ, et al. The role of infection by *Opisthorchis viverrini*, hepatitis B virus, and aflatoxin exposure in the etiology of liver cancer in Thailand: a correlation study. *Cancer* 1991;61:2411–2417.

46. Yeh FS, Yu MC, Mo CC, et al. Hepatitis B virus, aflatoxins and hepatocellular carcinoma in southern Guanxi, China. *Cancer Res* 1989;49:2506–2509.
47. Wild C, Jansen LAM, Cova L, et al. Molecular dosimetry of aflatoxin exposure: contribution to understanding the multifactorial etiopathogenesis of primary hepatocellular carcinoma with particular reference to hepatitis B virus. *Environ Health Perspect* 1993;99:115–122.
48. Wild C, Jiang YZ, Allen SJ, et al. Aflatoxin-albumin adducts in human sera from different regions of the world. *Carcinogenesis* 1990;11:2271–2274.
49. Campbell TC, Chen J, Liu C, et al. Nonassociation of aflatoxin with primary liver cancer in a cross-sectional ecological survey in the People's Republic of China. *Cancer Res* 1990;50:6882–6893.
50. Groopman JD, Sabbioni G, Wild CP. Molecular dosimetry of human aflatoxin exposures. In: Groopman JD, Skipper PL, eds. *Molecular dosimetry and human cancer: analytical, epidemiological, and social considerations*. Boston: CRC Press; 1991:303–324.
51. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, et al. Mutational hotspot in the p⁵³ gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 1991;350:427–428.
52. Bressac B, Kew M, Wands J, et al. Selective G to T mutations of p⁵³ gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature* 1991;429–431.
53. Murakami Y, Hayashi K, Hirohashi S, et al. Aberrations of the tumor suppressor p⁵³ and retinoblastoma genes in human hepatocellular carcinomas. *Cancer Res* 1991;51:5520–5525.
54. Hollstein M, Wils CP, Bleicher F, et al. p⁵³ mutations and aflatoxin B1 exposure in hepatocellular carcinoma patients from Thailand. *Int J Cancer* 1993;53:51–55.
55. Wild CP, Fortuin M, Donato F, et al. Aflatoxin, liver enzymes and hepatitis B virus infection in Gambian children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Preven* 1993;2:555–561.
56. Friend SH. Genetic models for studying cancer susceptibility. *Science* 1993;259:774–775.
57. Shields PG, Harris CC. Molecular epidemiology and the genetics of environmental cancer. *JAMA* 1991;266:681–687.
58. Smith PJ. Molecular genetics and human cancer. *Med J Aust* 1993;158:851–853.
59. Loomis D, Wing S. Is molecular epidemiology a Germ Theory for the end of the twentieth century? *Int J Epidemiol* 1990;19:1–3.