

Las “Ómicas” como herramienta en el estudio de la Salud Ambiental

As “Ómicas” como ferramenta no estudo da Saúde Ambiental

Omics as Environmental Health Study Tools

Claudia Muñoz Yañez¹, Marisela Rubio Andrade¹, Janeth O. Guangorena Gómez¹, Jorge A. Alegría Torres², Gonzalo G. García Vargas¹

¹ Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Juárez del Estado de Durango. Durango, México.

² Departamento de Farmacia. Universidad de Guanajuato. Guanajuato, México.

Cita: Muñoz Yañez C, Rubio Andrade M, Guangorena JO, Alegría Torres JA, García Vargas GG. Las “Ómicas” como herramienta en el estudio de la Salud Ambiental. *Rev. salud ambient.* 2018; 18(2):156-165.

Recibido: 4 de julio de 2018. **Aceptado:** 13 de noviembre de 2018. **Publicado:** 15 de diciembre de 2018.

Autor para correspondencia: Gonzalo G. García Vargas.

Correo e: ggarcia.vargas@ujed.mx

Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Juárez del Estado de Durango, Av. Las Palmas 1 y C. Sixto Ugalde S/N, Gómez Palacio, Durango CP: 35050. México.

Financiación: Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología a través de la red temática de salud ambiental infantil CONACYT-293450-2018.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de intereses que hayan influido en la realización y la preparación de este trabajo.

Declaraciones de autoría: Todos los autores contribuyeron al diseño del estudio y la redacción del artículo. Asimismo, todos los autores aprobaron la versión final.

Resumen

Las muertes provocadas por la contaminación ambiental son un problema de salud pública en incremento. La mayoría de las muertes prematuras provocadas por la contaminación son enfermedades no transmisibles, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y cáncer. Estas son consideradas enfermedades complejas por su multicausalidad y los diversos mecanismos involucrados en su aparición y evolución. El conocimiento del mecanismo de producción de la enfermedad, y la identificación de biomarcadores asociados a enfermedad está avanzando gracias al avance de la tecnología, y específicamente de la tecnología aplicada a medición e interpretación de componentes moleculares: las tecnologías “ÓMICAS”. Estas han permitido identificar causas celulares de algunas enfermedades complejas: variantes genéticas de susceptibilidad o protección a agentes contaminantes (Genómica), así como cambios sobre el ADN (Epigenómica) y sus efectos en el proceso de transcripción de genes específicos de reparación, metabolismo o bien RNA no codificante asociado a enfermedades (Transcriptómica); además la Proteómica y la Metabolómica aportan constante información sobre las proteínas y metabolitos involucrados en los procesos de enfermedad. Paralelo al desarrollo de las tecnologías ómicas ha evolucionado la bioinformática, que ha permitido la interpretación de los resultados de mediciones de cientos de moléculas para organizarlos en redes que traducen las relaciones entre ellas. Las tecnologías ómicas se aplican principalmente para determinar modelos de riesgo de enfermedad en base a estudios poblacionales, pero también la información del genoma, transcriptoma, el epigenoma, el microbioma, el proteoma y el metaboloma se utilizarán para ayudar a descifrar la enfermedad a fin de facilitar el pronóstico y guiar el tratamiento de pacientes, ayudando a la medicina individualizada y medicina de precisión. Sin embargo, su aplicación clínica está aún limitada por el costo y las implicaciones técnicas, regulatorias y éticas.

Palabras clave: salud ambiental; “ómicas”; genómica; proteómica; metabolómica.

Resumo

As mortes causadas pela poluição ambiental são um problema de saúde pública crescente. A maioria das mortes prematuras causadas por contaminação são doenças não transmissíveis, como doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e cancro. Estas são consideradas doenças complexas pela sua multicausalidade e pelos vários mecanismos envolvidos no seu aparecimento e evolução. O conhecimento do mecanismo de produção da doença e a identificação de

biomarcadores asociados a la enfermedad está a avanzar gracias al desarrollo de la tecnología e, específicamente, a la tecnología aplicada a la medición e interpretación de componentes moleculares: las tecnologías “ÓMICAS”. Estas permitieron identificar las causas celulares de algunas enfermedades complejas: variantes genéticas de susceptibilidad o protección a agentes contaminantes (Genómica), así como alteraciones en el DNA (Epigenética) y los efectos en el proceso de transcripción de genes específicos de reparación, metabolismo o RNA no-codificante asociados a enfermedades (Transcriptómica); además, la Proteómica y la Metabolómica que proveen información sobre las proteínas y metabolitos involucrados en los procesos de enfermedad. Paralelamente al desarrollo de las nuevas técnicas biotecnológicas, generalmente denominadas por “Ómicas”, evolucionó la bioinformática, lo que permitió la interpretación de los resultados de los análisis de cientos de moléculas para organizarlas en redes que traducen las relaciones entre ellas. Las tecnologías “Ómicas” se aplican principalmente para determinar modelos de riesgo de enfermedad basados en estudios poblacionales, pero igualmente la información del genoma, del transcriptoma, del epigenoma, del microbioma, del proteoma y del metaboloma será usada para ayudar a descifrar la enfermedad, con el fin de facilitar el diagnóstico y orientar el tratamiento de los pacientes, auxiliando a la medicina individualizada y a la medicina de precisión. No obstante, su aplicación clínica aún es limitada por el costo y las implicaciones técnicas, regulatorias y éticas.

Palabras-clave: salud ambiental; “ómicas”; genómica; proteómica; metabolómica.

Abstract

Deaths caused by environmental pollution are an growing public health issue. Most of the premature deaths related to pollution are caused by non communicable diseases such as chronic obstructive pulmonary disease, type-2 diabetes, cardiovascular disease and cancer. They are considered complex diseases because of their multicausality and the various mechanisms involved in their emergence and evolution.

Knowledge of disease-causing mechanisms is increasing and the identification of disease-associated biomarkers is improving thanks to technological progress, in particular that of the technologies that are applied to the measurement and interpretation of molecular components—the so-called “Omics” technologies. These technologies have allowed the cellular causes of some complex diseases to be identified: genetic variants of susceptibility or protection to pollutants (Genomics), as well as changes in the DNA (Epigenomics) and their effects on the process of transcription of specific genes for repair, on metabolism or on the non-coding RNA associated with diseases (Transcriptomics). In addition, Proteomics and Metabolomics do not cease to provide information on proteins and metabolites involved in disease processes. Bioinformatics has evolved parallel to the development of omics, which has allowed the results of the measurements of hundreds of molecules to be interpreted and organized into networks that show the relationships among them.

Omics are mainly used to develop disease risk models based on population studies, but information on genomes, transcriptomes, epigenomes, microbiomes, proteomes and metabolomes is also used to decipher diseases in order to facilitate prognosis and guide patient treatment, thus contributing to personalized, precision medicine. However, their clinical application is still limited by their cost and their technical, regulatory and ethical implications.

Keywords: environmental health, “omics”; genomics; proteomics; metabolomics.

INTRODUCCIÓN

Actualmente la mayoría (71 %), de muertes causadas por la contaminación (9 millones) son enfermedades no transmisibles, principalmente enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer, y enfermedades cardiovasculares¹⁻³. Además, en niños se ha asociado a diferentes tipos de leucemias³⁻⁵.

La mayoría de las enfermedades no transmisibles, se desarrollan a través del tiempo, e involucran factores ambientales y genéticos⁴. La epidemiología genética es la disciplina que identifica la función que cumplen los factores genéticos, en interacción con factores ambientales, en el origen de las enfermedades en los seres humanos⁵.

El inicio de la genómica empieza con el

descubrimiento de la técnica PCR en 1983. A partir de entonces se iniciaron estudios de caracterización de un gen y de asociación gen enfermedad. A partir de la determinación del genoma humano en 2000 se encontró que la determinación de los genes individuales no arrojó luz sobre la patogenia de las enfermedades, ya que existen otros pasos entre el DNA y la función de una determinada proteína que participa en el metabolismo. La aparición de técnicas de medición para RNA y proteínas y moléculas finales del metabolismo originó el resto de las ómicas⁶

El sufijo ómica en Biología Molecular se refiere al conjunto de algo: de genes (Genómica), cambios sobre el DNA (Epigenómica), de RNA (Transcriptómica), de proteínas (Proteómica) y de metabolitos resultantes de un proceso determinado (Metabolómica). En los últimos años, y a raíz del Microbiome Human Project, se

ha incluido la microbioma como parte de las ómicas, ya que el ambiente inmediato del cuerpo humano tienen en piel y mucosas millones de microorganismos con los que interactúa⁷

La evolución de las ómicas corre a la par de la epidemiología genética y de la bioinformática. La multiplicidad de las moléculas estudiadas llevó a la complejidad en los estudios epidemiológicos o diseños. Los primeros estudios de asociación genéticos fueron de base familiar y se dirigían al estudio de un solo gen. La evolución de las técnicas de análisis genético y de la bioinformática han permitido estudios de asociación de base poblacional y medición de varios genes; con la evolución de la tecnología se ha llegado a estudiar miles de genes en una sola muestra a través de microarreglos^{5,8}. Así, se pasó de estudios comparativos para un gen a los estudios de asociación de genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés) que han tenido éxito en la identificación de loci de riesgo para ciertas enfermedades. Sin embargo, en muchos casos, la variante causal o gen no se identifica⁹.

Identificar y medir el mayor número de parámetros biológicos implicados de manera directa con el gen y su producto o con la ruta biológica en la cual aquel está implicado aumenta sustancialmente la capacidad de información sobre mecanismos de enfermedad de un estudio; también, los estudios más complejos tienen más capacidad de información para identificar los parámetros ambientales asociados de manera directa con el gen, la ruta biológica en la cual participa el gen hasta terminar en un fenotipo o enfermedad determinada. Esto propició los estudios de multi-ómics o en capas⁶.

Dado a que las asociaciones positivas encontradas en una población determinada, utilizando una o pocas variantes, suelen no replicarse en otras poblaciones, un factor que puede influir es la diferencia en la exposición ambiental. Otro factor es la posibilidad de resultados espurios cuando se analizan asociaciones de varios genes, porque la interpretación de los datos cuando se estudia un gran número de genes es muy compleja, pero la aparición de las plataformas de análisis genéticos de alto rendimiento que permite tipificar múltiples polimorfismos de cientos de genes simultáneamente en una muestra, se complementa con las técnicas de bioinformática para determinar la fuerza de asociación^{10,11}.

Aunque cada una de estas tecnologías ómicas aporta información importante sobre los procesos celulares se requiere la integración de ellas para su aplicación en diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, para entonces, proporcionar una visión útil de la fisiopatología

precisa de la enfermedad, pero actualmente su costo (aunque mucho menor que hace 10 años) y la complejidad de las técnicas bioinformáticas para su interpretación, las pone fuera del alcance de la aplicación clínica diaria¹¹.

Un enfoque cotidiano de uso del término ómicas es cuando se refiere solamente a aquellos estudios que incluyen mediciones con microarreglos de genes de un sólo tipo, ejemplo: proteómica, o genómica, a esto se llama estudios simples u de una sola capa; o cuando se estudian genes de varios niveles del proceso biológico, ejemplo genómica y transcriptómica, o transcriptómica y proteómica, estos estudios corresponden a estudios de varias capas o multi-ómics. Pero en el área de salud ambiental, existen muchos estudios que incluyen perfiles genéticos, sobre todo perfiles genómicos y de expresión génica. Los estudios de un sólo biomarcador genético pueden considerarse un estudio de ómicas si consideran para un gen candidato, la selección, genotipificación y análisis de frecuencia de, al menos, tres polimorfismos comunes permite la identificación de variantes en desequilibrio de ligamiento y la identificación de sinergias⁸.

En la tabla 1 se muestran estudios de salud ambiental como ejemplo de cada uno de los niveles o capas de ómicas, y al final un estudio con multi-ómics¹²⁻¹⁷. A continuación, se revisan conceptos generales de las ómicas y algunos estudios que las han utilizado.

ANÁLISIS DE RED

En la actualidad, se ha rebasado el dogma central, también conocido como el eje ADN-ARN-proteína, ya que la regulación transcripcional ha incrementado la complejidad de la interpretación de los resultados de genómica y proteómica⁶

Los genes interactúan unos con otros a través de las proteínas reguladoras que generan (factores de transcripción). Los factores de transcripción se unen de forma específica a las regiones reguladoras de los genes, activando o reprimiendo su expresión. Esta serie de interacciones, mediadas por los factores de transcripción, da lugar a una red dirigida en la que dos genes están "conectados" si la expresión de uno regula, positiva o negativamente, la expresión del otro. El paradigma genético ha cambiado porque ahora sabemos que la información de las características fenotípicas del organismo, además de estar contenida explícitamente en la secuencia de bases de cada gen, también está contenida en la topología de la red genética (cómo están conectados los genes) y en su dinámica (qué genes se expresan en determinado momento)¹⁸. Recientemente,

Tabla 1. Ejemplos de estudios epidemiológicos de salud ambiental que utilizan ómicas

Tipo de Ómicas	Estudio de salud ambiental	Molécula para Ómicas
Genómica	Analysis of maternal polymorphisms in arsenic (+3 oxidation state)-methyltransferase AS3MT and fetal sex in relation to arsenic metabolism and infant birth outcomes: Implications for risk analysis ¹⁷	7 SNPs de AS3MT
Epigenómica	Prenatal arsenic exposure and the epigenome: identifying sites of 5-methylcytosine alterations that predict functional changes in gene expression in newborn cord blood and subsequent birth outcomes ¹³	424 935 sitios CpG representando 18 761 genes
Transcriptómica	Prenatal arsenic exposure and the epigenome: altered microRNAs associated with innate and adaptive immune signaling in newborn cord blood ¹⁴	Microarreglos para 922 miRNAs
Proteómica	Prenatal Arsenic Exposure and Shifts in the Newborn Proteome: Interindividual Differences in Tumor Necrosis Factor (TNF)-Responsive Signaling ¹⁵	Microarreglos para 507 proteínas
Metabolómica	Neonatal Metabolomic Profiles Related to Prenatal Arsenic Exposure ¹²	17 metabolitos en cordón umbilical
Microbioma	Microorganisms in the human placenta are associated with altered CpG methylation of immune and inflammation-related genes ¹⁶	DNA de 14 bacterias

se han propuesto numerosas técnicas bioinformáticas para el análisis genético utilizando redes¹⁹.

Específicamente los modelos de redes, incluidas las redes de interacción proteína-proteína, regulatorias y de coexpresión, han demostrado ser un recurso valioso para priorizar e identificar los genes y vías de la enfermedad^{9,20,21}. Estas redes se pueden usar con cualquier conjunto de datos de escala de genoma, incluyendo polimorfismos de nucleótido único (SNP) o datos de expresión génica. En el caso de los datos de variación genética, existe un desafío en el mapeo de los SNP del gen afectado: en algunos casos, el efecto de la variante es claro, como una variante del desplazamiento del marco en un gen relacionado con la respuesta inmune (NOD2) en la enfermedad de Crohn²², pero con mayor frecuencia, el gen afectado de una variante puede ser ambiguo²³. Además, los SNP pueden agruparse en genes para aumentar el poder, pero deben abordarse los patrones de desequilibrio de ligamiento²⁴.

A pesar de estos desafíos, los métodos de red han arrojado una visión exitosa de las enfermedades humanas. Por ejemplo, en pacientes con trastorno

del espectro autista (ASD), los genes que albergan mutaciones de *novo* de sentido equivocado o sin sentido se enriquecen con genes con altos niveles de conectividad en las redes de interacción proteína-proteína con todos los otros genes y particularmente con los genes implicados previamente en ASD²⁵. De esta manera, tales enfoques proporcionan un mecanismo para priorizar entre genes de enfermedad putativa, ya sea sugiriendo un mayor impacto funcional debido a su presencia como un gen concentrador en una red o a través de la culpabilidad por asociación con genes previamente asociados.

GENÓMICA

La genómica se refiere al estudio del funcionamiento, secuencia, evolución y origen de los genomas, lo cual ha hecho posible identificar asociaciones de variantes génicas con enfermedades complejas, como es el cáncer donde los estudios amplios de genoma completo (GWAS), permiten determinar regiones de riesgo potencial para el desarrollo de fenotipos de enfermedad, a través del reconocimiento de una gran cantidad de SNP. Además, estudios de segregación

familiar, y de pérdida de heterocigocidad en tejido han identificado mutaciones en genes supresores de tumores como *RB1*, *TP53* and *APC*, mientras que estudios del número de copias encontraron oncogenes y activadores de oncogenes como *HER2/ERBB2* and *MYC*²⁶. La secuenciación de nueva generación en conjunto con análisis computacionales, permite manejar una enorme cantidad de datos, como los obtenidos con la secuenciación del genoma completo (WGS), la secuenciación del exoma completo (WES), secuenciación de ARN (seq-RNA), esas tecnologías permiten comparar las secuencias del tejido con cáncer y del tejido sano, en búsqueda de variaciones genéticas "drivers", es decir que aportan una ventaja al tejido enfermo, y que pueden ser blancos terapéuticos^{27,28}.

Se ha asociado la exposición a contaminantes ambientales con cáncer a través de diferentes mecanismos, considerando los polimorfismos en genes que codifican para las enzimas involucradas en la bioactivación de carcinógenos, como los citocromos P450: *CYP1A1*, *CYP2E1*, *CYP2D6*, en la detoxificación como las glutatión transferasas: *GSTM1*, *GSTT1* y *GSTP1*, además de proteínas involucradas en la reparación de ADN, como *XRCC1*, *XRCC3*, *ERCC2*, *ERCC4*, *MGMT* y *OGG1*, así como proteínas implicadas en el ciclo celular y apoptosis, como *CCND1*, *CHEK2*, *MDM2*, *TP53* y *EGF*²⁹⁻³². Además, se han identificado cambios en el ADN como efecto de la exposición a contaminantes, como el aumento de la frecuencia de micronúcleos en linfocitos, la formación de aductos, por exposición a xenobióticos, el cambio de la concentración de ADN circulante, como resultado de un daño celular, estos cambios han funcionado como biomarcadores de cáncer³³.

Otra de las enfermedades fuertemente asociadas con la exposición a xenobióticos es la leucemia^{34,35}, en estos casos la WGS ha permitido identificar cambios estructurales en el genoma como las deleciones, inserciones, mientras que la WES ayuda a identificar clonas poco representadas, lo cual ayuda a identificar pacientes con alto riesgo de recaída. La leucemia incluye una amplia variedad de tipos, dependiendo del linaje celular. Las herramientas de la genómica ayudan en el diagnóstico de los diferentes tipos de leucemia, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer infantil más común (25 % de los casos), en la LLA se han identificado translocaciones en los genes *TEL-AML1*, *E2A-PBX1*, *BCR-ABL1*, *MLL-AF4*, *NOTCH1*, *HOX11*³⁶, estas translocaciones son comunes a otros tipos de leucemia, es gracias a las nuevas tecnologías que se han logrado determinar aquellas moléculas que diferencian el tipo específico de leucemia, como la secuenciación de amplicón de la PCR multiplex, la captura de híbridos

que utiliza perlas magnéticas, PCR multiplex anclada, con estas técnicas se pueden identificar cientos de genes y el número de copias, o bien identificar reordenamientos estructurales que conducen a genes de fusión conocidos o novedosos³⁷. En referencia a la interacción de los genes con el ambiente, de forma similar al cáncer, se incluyen los miembros de la familia de los citocromos, *GSTM* y *MDR*, que se encargan del metabolismo de xenobióticos³⁶. En estudio de casos y controles aquellos hombres con la variante nula de *GSTT1* tuvieron 5 veces más riesgo de presentar leucemia mieloide crónica (LMC)³⁸, en un estudio retrospectivo en niños se encontró asociación de polimorfismos en *MDR1* con LLA³⁹, además en estudio de meta análisis que incluyó más de 1000 pacientes también se encontró asociación de polimorfismos en *MDR1* con leucemia mieloide aguda (LMA)⁴⁰. Son muchos los polimorfismos que se han asociado a un mayor riesgo de leucemia desde su interacción con el medio ambiente, pero además de los polimorfismos, existen modificaciones en el ADN que nos hacen más susceptibles de desarrollar enfermedades no transmisibles, estas modificaciones son estudiadas por una rama de la genómica, la epigenómica.

EPIGENÓMICA

Este término se refiere a aquellas modificaciones (acetilaciones, fosforilaciones, metilaciones) que sufre el ADN y elementos relacionados (histonas), que regulan la expresión de los genes dando lugar a características observables (fenotipo), estas modificaciones pueden ser temporales o permanentes y son transmitidas a las células hijas. La modificación más estudiada es la metilación, en la cual mientras más metilada se encuentre una región menos accesible para su transcripción, y por lo tanto ese gen no puede ser expresado^{41,42}. El medio ambiente juega un papel importante en el epigenoma, la exposición a contaminantes, la dieta, la actividad física, el tabaquismo entre otros ejemplos se han asociado a modificaciones en la metilación del ADN, lo que lleva a la expresión de genes que desencadenan enfermedades. Un claro ejemplo es el cáncer, siendo una enfermedad muy diversa dependiendo del tejido y tipo celular, sin embargo, tienen en común alteración en la metilación (hiper e hipometilación) de genes involucrados en las mismas modificaciones epigenéticas, en vías de señalización o factores de transcripción, los cuales hacen al organismo más susceptible a daños por el medio ambiente. En trabajadores de la industria petroquímica se encontró que una asociación entre la exposición a bajas dosis de benceno y la hipometilación en el gen *MGMT* involucrado en la reparación del ADN por xenobióticos, además se encontró mayor daño en

el ADN, por lo que podría ser un biomarcador temprano de daño a ADN⁴³. De forma similar en trabajadores expuestos a solventes orgánicos se encontró que aquellos con mayor exposición a benceno había un aumento en la metilación *IL-6*, así como una disminución de la metilación de *CYP2E1* y *iNOS*. De esta forma, el benceno modifica las vías de inflamación y biotransformación, además de proponer el patrón de metilación de estos genes como marcadores tempranos de oncogénesis⁴⁴. En el caso de las leucemias, en pacientes con LMC se encontró una mayor metilación en 10 diferentes genes, la mayor metilación se encontró en pacientes en fase acelerada o blástica, también se asoció a resistencia al tratamiento⁴⁵. En relación a los contaminantes, se observó que en trabajadores expuestos a mezclas de compuestos orgánicos volátiles, los cuales se saben causan procesos hematopoyéticos malignos, los individuos expuestos presentaron un incremento en la metilación de los genes *TOP2A*, *SOD1* y *TNF- α* , esto serían los primeros pasos para el desarrollo de leucemias⁴⁶. El estudio de niveles de metilación en genes asociados a enfermedades no transmisibles, como el cáncer y leucemia, puede ser un biomarcador temprano del daño que sufre el genoma, y poder tomar medidas preventivas, ya que estos cambios pueden ser temporales, y se pueden revertir eliminando la exposición cuando es el lugar de trabajo.

TRANSCRIPTÓMICA

La secuenciación del transcriptoma se refiere al ARN de todos los genes que se expresan, incluyendo los ARN no codificantes, es decir que no darán lugar a una proteína, como el ARN ribosomal, el ARN de transferencia, ARN pequeños (microRNA), y los ARN largos (lncRNA), estos dos últimos han mostrado tener suma importancia en la regulación de procesos celulares, tales como los cambios epigenéticos antes mencionados⁴¹. Para el estudio del transcriptoma la estrategia más utilizada es la seq-RNA, de tal forma que es posible evaluar cuantitativamente el perfil de expresión de los genes, también se utilizan microarreglos los cuales se basan en el uso de sondas (segmentos de ADN) con los que se hibridizan (unen) los fragmentos de ARN⁴⁷.

Estas técnicas permiten determinar patrones de transcripción (expresión) de genes de interés en diferentes enfermedades, como en el caso de las leucemias y la exposición a contaminantes. Se ha establecido el benceno como una causa de leucemia en humanos, aunque las vías aún se siguen evaluando, en un estudio con trabajadores de fábrica de zapatos, se evaluó la expresión diferencial de genes por medio de dos diferentes plataformas (Affymetrix e Illumina)

encontrando concordancia en más de 1000 genes, estos genes estaban involucrados en apoptosis y otros se relacionaban con metabolismo de lípidos⁴⁸. En trabajadores expuestos a diferentes dosis de benceno, se encontró que al comparar con trabajadores no expuestos, el benceno tenía un efecto dosis respuesta en la expresión de genes involucrados en diferentes vías de LMA además de *CYP2E1*, demostrando que el benceno aún en bajas dosis (10 ppm) se asocia a LMA⁴⁹. En cuanto a los ARN no codificantes, se observó que en exposición a benceno, se sobreexpresaban ARN largos no codificante (lncRNA), se descubrieron dos subgrupos de lncRNA involucrados en la respuesta inmune, hematopoyesis, vías de señalización de células B y LMA⁵⁰. En un grupo de pacientes que ya tenían leucemia mieloide aguda (LMA), se encontró un aumento en la transcripción de genes involucrados en el metabolismo de xenobióticos, *CYP2E1* y *NQO1*, estos niveles disminuyeron después de la quimioterapia⁵¹. Un estudio en muestras de tejido de vías aéreas superiores de fumadores y no fumadores, con y sin cáncer de pulmón, mostró una expresión diferencial, en aquellos que eran fumadores, en genes involucrados en el metabolismo de xenobióticos como el citocromo P450, en el metabolismo de retinol y actividad oxidoreductasa, mientras que en los fumadores con cáncer de pulmón se aumentó la expresión de genes de señalización de quimiocinas, interacciones receptor citocina-citocina y moléculas de adhesión, estos estudios pueden ayudar a elucidar los mecanismos de respuesta al humo de tabaco⁵². Otro ejemplo es el carcinoma esofágico de células escamosas (CECE), el cual es más prevalente y agresivo en personas Afro-Americanas, un estudio comparativo con muestras de tejido sano, encontró una desregulación en la expresión de genes de enzimas de metabolismo de drogas y respuesta a estrés, haciéndolos más susceptibles a daño por xenobióticos como el alcohol y el humo de tabaco, revelando así una marca molecular distintiva del CECE en Afro-Americanos⁵³. En el caso de ARN que dan lugar a proteínas, la Proteómica es herramienta que permite determinar si se llegó al resultado final, además de saber si se formó la proteína permite saber si se ensambló correctamente, de tal forma que pueda desempeñar sus funciones.

PROTEÓMICA

El estudio del proteoma se basa en técnicas como pruebas de ELISA, citometría de flujo, espectroscopia de masas, que permite identificar proteínas en muestras complejas, el uso de la bioinformática además permite elaborar redes donde se puedan observar las interacciones directas e indirectas de las proteínas en un sistema en estado normal o en reacción a una

enfermedad o exposición. El estudio del proteoma se vuelve más complicado que los anteriores, debido a que un gen da lugar a varias proteínas, además estas proteínas sufren diferentes modificaciones lo que da lugar a sus funciones, por lo que enfermedades tan complejas como el cáncer, da lugar a una enorme cantidad de proteínas que pueden verse modificadas⁵⁴. En el caso del cáncer de páncreas, el cual tiene muy mal pronóstico en parte por la falta de síntomas tempranos, además de la mala respuesta a las quimioterapias, se han logrado identificar una amplia variedad de proteínas que funcionan como biomarcadores tempranos de diagnóstico, pronóstico, tratamiento, monitoreo, opción de cirugía, en diferentes biopsias líquidas como puede ser sangre, orina, bilis, jugo pancreático⁵⁵, y de forma similar se ha hecho para otros tipos de cáncer como el oral, el melanoma y leucemias, la cantidad y variedad de proteínas es muy amplia y diversa, por lo que no se detallan aquí⁵⁶⁻⁵⁹.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Al igual que con las pruebas clínicas tradicionales, las mediciones moleculares a partir de datos ómicos a gran escala pueden integrarse en modelos de riesgo de enfermedad, de diagnóstico, tratamiento y pronóstico. En particular, para la salud ambiental es muy importante identificar marcadores de riesgo en un marco donde el paciente está expuesto a múltiples factores de exposición, y también determinar los diferentes mecanismos o rutas biológicas para producir enfermedad en las que un solo factor de exposición puede participar. Recientemente, se ha desarrollado un conjunto de métodos para calcular el riesgo genético de una enfermedad particular, conocido como puntaje de riesgo poligénico⁶⁰. Estos métodos han tenido éxito en estratificar a los pacientes en categorías de alto riesgo y de bajo riesgo para enfermedades como la enfermedad cardiovascular⁶¹, así como para predecir rasgos tales como el logro educativo⁶². Como los biomarcadores identificados con otras técnicas, los cambios genéticos que las ómicas identifican como riesgos no garantizan que la enfermedad aparecerá siempre, ya que los genes no pueden ser cambiados, pero su identificación permite clarificar su papel en la multicausalidad de una enfermedad y a veces incluso modificar algunos otros factores de riesgo, como remodelar la composición de diferentes tipos de microorganismos (microbioma) que viven en nuestro cuerpo, ya que estos tienen un papel importante en la fisiología y salud de nuestro organismo como se ha demostrado en estudios recientes, y con esto la genética podría no tener un peso tan importante en la fisiología de enfermedades como la diabetes tipo 2⁷.

En relación con la aplicación para el diagnóstico de enfermedades, a menudo se realizan pruebas simples para hacer un seguimiento de los resultados de las predicciones de riesgo de enfermedad, ya sea derivadas de la genética o los antecedentes familiares, como es la diabetes tipo 2 como respuesta a contaminantes. Por ejemplo, si se predice que un paciente está en riesgo de diabetes tipo 2, se realizan análisis de glucosa y niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y otras pruebas, como una prueba de tolerancia a la glucosa. Sin embargo, en el futuro, un panel de proteómica se podrá realizar simultáneamente con alta calidad, es decir con mucha precisión y bajo costo, y se convertirán en pruebas factibles para un diagnóstico precoz e incluso incrementará su utilidad si se realiza con datos de dispositivos portátiles que recopilan continuamente datos para la detección temprana de la enfermedad⁶³.

Además de la predicción y el diagnóstico precoz, se espera que la ómica integradora sea cada vez más poderosa para el tratamiento de la enfermedad y el pronóstico. La información del transcriptoma, el epigenoma, el microbioma, el proteoma y el metaboloma, así como los datos de imagen, se utilizarán para ayudar a descifrar enfermedades con el fin de facilitar el pronóstico y guiar el tratamiento.

Sin embargo, en la actualidad, solo en muy pocos casos se ha demostrado que las tecnologías ómicas (particularmente la secuenciación del genoma y, en menor medida, el ARN-seq) superan a las pruebas clínicas tradicionales para incorporar estas tecnologías en la práctica clínica. Esto es debido a su alto costo en comparación con las pruebas clínicas tradicionales, y a que existen obstáculos técnicos, regulatorios y monetarios sustanciales. En particular, los aspectos éticos respecto a la clasificación de pacientes con riesgo genético y el manejo de la información hacia el paciente, con la consecuente repercusión psicológica, o la posibilidad de prácticas discriminatorias en las instituciones relacionadas con seguros médicos, con aspectos laborales o reproductivos, siendo puntos álgidos en los que la sociedad está participando y que deberán ser tomados en cuenta a medida que las ómicas se integren a la práctica clínica cotidiana.

A pesar de las desventajas, como el uso de tecnologías múltiples permite una imagen más clara de la salud y la enfermedad, puede ser que la integración de estas tecnologías se vuelva común en la práctica clínica futura. Los bio-bancos recopilan datos biológicos y realizan estudios de multi-ómica sobre millones de personas, y es factible obtener conocimientos profundos sobre la enfermedad humana e identificar los factores de riesgo

para diferentes grupos poblacionales, caracterizando así perfiles de mayor o menor riesgo para la salud ambiental⁶⁴.

BIBLIOGRAFÍA

- Landrigan PJ, Fuller R, Hu H, et ál. Pollution and Global Health -An Agenda for Prevention. *Environ. Health Perspect.* 2018; 126(8):084501-6.
- Fuller R, Rahona E, Fisher S, et ál. Pollution and non-communicable disease: time to end the neglect. *Lancet Planet. Health* 2018; 2(3):e96-8.
- Cong X. Air pollution from industrial waste gas emissions is associated with cancer incidences in Shanghai, China. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2018; 25:13067-78.
- Hasin Y, Seldin M, Lusis A. Multi-omics approaches to disease. *Genome Biol.* 2017; 18:1-15.
- Wyszynski DF. La epidemiología genética: disciplina científica en expansión 1. *Pan Am. J. Public Health* 1998; 3, 26-34.
- Hu Y, An Q, Sheu K, et ál. Single Cell Multi-Omics Technology: Methodology and Application. *Front. Cell Dev. Biol.* 2018; 6:28.
- Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, et ál. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* 2018; 555:210-5.
- Esparragón F, Rodríguez Pérez JC, García Bello MA. Guía práctica a los estudios de asociación genética. Consideraciones sobre su utilidad clínica. *Nefrología* 2009; 29:582-8.
- Moreau Y, Tranchevent LC. Computational tools for prioritizing candidate genes: Boosting disease gene discovery. *Nature Reviews Genetics* 2012. Doi:10.1038/nrg3253.
- Flores-Alfaro E, Burguete-García AI, Salazar-Martínez E. Diseños de investigación en epidemiología genética. *Rev. Panam. Salud Pública* 2012; 31:88-94.
- Farfán MJ, Torres JP. Diagnóstico en medicina en la era de las 'ómicas'. *Rev. Chil. pediatría* 2018;89:163-5.
- Laine JE, Bailey KA, Oishan AF, et ál. Neonatal Metabolomic Profiles Related to Prenatal Arsenic Exposure. *Environ. Sci. Technol.* 2017; 51:625-33.
- Rojas D, Rager JE, Smeester L, et ál. Prenatal arsenic exposure and the epigenome: identifying sites of 5-methylcytosine alterations that predict functional changes in gene expression in newborn cord blood and subsequent birth outcomes. *Toxicol. Sci.* 2015; 143:97-106.
- Rager JE, Bailey KA, Smeester L, et ál. Prenatal arsenic exposure and the epigenome: Altered microRNAs associated with innate and adaptive immune signaling in newborn cord blood. *Environ. Mol. Mutagen.* 2014; 55:196-208.
- Bailey KA, Laine J, Rager JE, et ál. Prenatal arsenic exposure and shifts in the newborn proteome: Interindividual differences in tumor necrosis factor (TNF)-responsive signaling. *Toxicol. Sci.* 2014; 139:328-37.
- Tomlinson MS, Bommarito PA, Smeester L, et ál. Microorganisms in the human placenta are associated with altered CpG methylation of immune and inflammation-related genes. *PLoS One* 2017; 12:1-13.
- Drobná Z, Martin E, Kim KS, et ál. Analysis of maternal polymorphisms in arsenic (+3 oxidation state)-methyltransferase AS3MT and fetal sex in relation to arsenic metabolism and infant birth outcomes: Implications for risk analysis. *Reprod. Toxicol.* 2016; 61:28-38.
- Aldana M. Estructura y dinámica de redes genéticas. *Gac. Biomédicas*; 2007. [Citado 26/11/2018] Disponible en: https://www.fis.unam.mx/~max/MyWebPage/aldana_gaceta-biomedicas_2007.pdf.
- Zheng F, Wei L, Zhao L, Ni F. Pathway Network Analysis of Complex Diseases Based on Multiple Biological Networks. *Biomed Res. Int.* 2018; 18:1-12.
- Mitra AK, Clarke K. Viral obesity: Fact or fiction? *Obesity Reviews*; 2010. Doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00677.x.
- Cowen L, Ideker T, Raphael BJ, Sharan R. Network propagation: A universal amplifier of genetic associations. *Nature Reviews Genetics*; 2017. Doi:10.1038/nrg.2017.38.
- Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et ál. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411:603-6. Doi:10.1038/35079114.
- Huang H, Fang M, Jostins L, et ál. Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution. *Nature* 2017; 547:173-8. Doi:10.1038/nature22969.
- Liu JZ, Mcrae A, Nyholt DR, et ál. A versatile gene-based test for genome-wide association studies. *Am. J. Hum. Genet.* 2010; 87:139-45. Doi:10.1016/j.ajhg.2010.06.009.
- Neale BM, Kou Y, Liu L, et ál. Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders. *Nature* 2012; 485: 242-5. Doi:10.1038/nature11011.
- Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. *Nature* 2009; 458:719-24. Doi:10.1038/nature07943.
- Nakagawa H, Fujita M. Whole genome sequencing analysis for cancer genomics and precision medicine. *Cancer Sci.* 2018; 109:513-22.
- Stunnenberg HG, Hubner NC. Genomics meets proteomics: Identifying the culprits in disease. *Hum. Genet.* 2014; 133: 689-700.
- Moreno V, Gemignani F, Landi S, et ál. Polymorphisms in genes of nucleotide and base excision repair: Risk and prognosis of colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12:2101-8.
- Zienoldddy S, Campa D, Lind H, et ál. Polymorphisms of DNA repair genes and risk of non-small cell lung cancer. *Carcinogenesis*

- 2006; 27:560-7.
31. Pérez-Morales R, Mendez-Ramírez I, Castro Hernández C, et ál. Polymorphisms associated with the risk of lung cancer in a healthy Mexican Mestizo population: Application of the additive model for cancer. *Genet. Mol. Biol.* 2011; 34:546–52.
 32. Ahluwalia M, Kaur A. Modulatory role of GSTT1 and GSTM1 in Punjabi agricultural workers exposed to pesticides. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2018; 25:11981-6.
 33. Budnik LT, Adam B, Albin M, et ál. Diagnosis, monitoring and prevention of exposure-related non-communicable diseases in the living and working environment: DiMoPEX-project is designed to determine the impacts of environmental exposure on human health. *J. Occup. Med. Toxicol.* 2018; 13:1–22.
 34. Gao Y, Zhang Y, Kamijima M, et ál. Quantitative assessments of indoor air pollution and the risk of childhood acute leukemia in Shanghai. *Environ. Pollut.* 2014;187:81-9.
 35. Lien SA, Young L, Gau BS, Shiao SP. Meta-prediction of MTHFR gene polymorphism-mutations, air pollution, and risks of leukemia among world populations. *Oncotarget* 2017; 8:4387-98.
 36. Jiménez-Morales S, Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 2017; 74:13-26.
 37. Lalonde E, Wertheim G, Li MM. Clinical Impact of Genomic Information in Pediatric Leukemia. *Front. Pediatr.* 2017; 5:1-8.
 38. Kassogue Y, Dehbi H, Quachouch M, et ál. Association of glutathione S-transferase (GSTM1 and GSTT1) genes with chronic myeloid leukemia. *Springer Plus* 2015; 4 (210):1-5.
 39. Pongstaporn W, Pakakasama S, Chaksangchaichote P, et ál. MDR1 C3435T and C1236T polymorphisms: Association with high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* 2015; 16:2839-43.
 40. Megías-Vericat JE, Rojas L, Herrero MJ, et ál. Influence of ABCB1 polymorphisms upon the effectiveness of standard treatment for acute myeloid leukemia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pharmacogenomics J.* 2015; 15:109-18.
 41. Huang B, Jiang C, Zhang R. Epigenetics: The language of the cell? *Epigenomics* 2014; 6:73-88.
 42. Feinberg AP. The Key Role of Epigenetics in Human Disease Prevention and Mitigation. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378:1323-34.
 43. Li J, Zhang X, He Z, et ál. MGMT hypomethylation is associated with DNA damage in workers exposed to low-dose benzene. *Biomarkers* 2017; 22:470-5.
 44. Jiménez-Garza O, Guo L, Byun HM, et ál. Promoter methylation status in genes related with inflammation, nitrosative stress and xenobiotic metabolism in low-level benzene exposure: Searching for biomarkers of oncogenesis. *Food Chem. Toxicol.* 2017; 109:669-76.
 45. Jelinek J, Gharibyan V, Estecio MR, et ál. Aberrant DNA methylation is associated with disease progression, resistance to imatinib and shortened survival in chronic myelogenous leukemia. *PLoS One* 2011; 6:1-9.
 46. Jiménez-Garza O, Guo L, Byun HM, et ál. Aberrant promoter methylation in genes related to hematopoietic malignancy in workers exposed to a VOC mixture. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2018; 339:65–72.
 47. Tebani A, Afonso C, Marret S, Bekri S. Omics-based strategies in precision medicine: Toward a paradigm shift in inborn errors of metabolism investigations. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17. Doi:10.3390/ijms17091555.
 48. McHale CM, Zhang L, Ian Q, et ál. Changes in the peripheral blood transcriptome associated with occupational benzene exposure identified by cross-comparison on two microarray platforms. *Genomics* 2009; 93:343-49. Doi:10.1016/j.ygeno.2008.12.006.
 49. Thomas R, Hubbard AE, McHale CM, et ál. Characterization of changes in gene expression and biochemical pathways at low levels of benzene exposure. *PLoS One* 2014; 9(5):e91828.
 50. Bai W, Yang J, Yang G, et ál. Long non-coding RNA NR_045623 and NR_028291 involved in benzene hematotoxicity in occupationally benzene-exposed workers. *Exp. Mol. Pathol.* 2014; 96:354-60.
 51. Kanagal-Shamanna R, Zhao W, Vadhan-Raj S, et ál. Over-expression of CYP2E1 mRNA and protein: implications of xenobiotic induced damage in patients with de novo acute myeloid leukemia with inv(16)(p13.1q22); CBF β -MYH11. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2012; 9(8):2788-800. Doi:10.3390/ijerph9082788.
 52. Beane J, Vick J, Schembri F, et ál. Characterizing the Impact of Smoking and Lung Cancer on the Airway Transcriptome Using RNA-Seq. *Cancer Prev. Res.* 2011;4(6):803-17.
 53. Erkizan HV, Johnson K, Ghimbovschi S, et ál. African-American esophageal squamous cell carcinoma expression profile reveals dysregulation of stress response and detox networks. *BMC Cancer* 2017; 17:1-13.
 54. Lu M, Zhan X. The crucial role of multiomic approach in cancer research and clinically relevant outcomes. *EPMA J.* 2018; 9:77-102.
 55. Jimenez-Luna C, Torres C, Ortiz R, et ál. Proteomic biomarkers in body fluids associated with pancreatic cancer. *Oncotarget* 2018; 9(23):16573-87. Doi:10.18632/oncotarget. 24654.
 56. Rai V, Mukherjee R, Ghosh AK, Routray A, Chakraborty C. "Omics" in oral cancer: New approaches for biomarker discovery. *Arch. Oral Biol.* 2018; 87:15-34.
 57. Skalnikova HK, Cizkova J, Cervenka J, Vodicka P. Advances in Proteomic Techniques for Cytokine Analysis: Focus on Melanoma Research. *International journal of molecular sciences* 2017. Doi:10.3390/ijms18122697.
 58. Wu C, Li W. Genomics and pharmacogenomics of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2018; 126:100-11.
 59. Chung YL, Wu ML. The Role of Promyelocytic Leukemia Protein in

Steatosis-Associated Hepatic Tumors Related to Chronic Hepatitis B virus Infection. *Transl. Oncol.* 2018; 11: 743-54.

60. Maier RM, Visscher PM, Robinson MR, Wray NR. Embracing polygenicity: A review of methods and tools for psychiatric genetics research. *Psychological Medicine.* 2018; 48(7):1055-67. Doi:10.1017/S0033291717002318.
61. Khera AV, Emdin CA, Drake I, et ál. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(24):2349-58. Doi:10.1056/NEJMoa1605086.
62. Rietveld CA, Medland SE, Derringer J, et ál. GWAS of 126,559 individuals identifies genetic variants associated with educational attainment. *Science* 2013;340:1467-71. Doi:10.1126/science.1235488.
63. Li X, Dunn J, Salins D, et ál. Digital Health: Tracking Physiomes and Activity Using Wearable Biosensors Reveals Useful Health-Related Information. *PLOS Biol.* 2017; 12:1-30. Doi:10.1371/journal.pbio.2001402.
64. Karczewski KJ, Snyder MP. Integrative omics for health and disease. *Nat. Rev. Genet.* 2018; 19:299-310.