

# La aplicación de nuevas biotecnologías para la investigación del cáncer de origen laboral. Resumen del taller organizado por el Cancer Research Methods Group.

Juan Alguacil<sup>a</sup>

## INTRODUCCIÓN

La disponibilidad de nuevas biotecnologías ofrece una oportunidad excelente para contribuir de forma sustancial a la investigación del cáncer laboral. El pasado mes de mayo tuvo lugar en Washington D.C. un interesante taller sobre la aplicación de nuevas biotecnologías para el estudio del cáncer de origen laboral. El taller estuvo organizado por el *Cancer Research Methods Team de la National Occupational Research Agenda (NORA)*. El mencionado equipo, dirigido por Paul Shulte (*National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH*) y Elisabeth Wald (*NIOSH*), cuenta con miembros de agencias gubernamentales, de las universidades, organizaciones sindicales, representantes de la industria y organizaciones privadas. La presencia en el comité organizador de investigadores de prestigio internacional como Aaron Blair (*National Cancer Institute, NCI*), Nat Rothman (*NCI*) o Paul Brandt-Rauf (*Columbia University*), entre otros, garantizaba la calidad del taller. Los materiales y algunas de las presentaciones del congreso se pueden consultar en la página web de la red del NIOSH ([www.cdc.gov/NIOSH](http://www.cdc.gov/NIOSH)).

El objetivo de este artículo es presentar una visión personal del taller y hacer llegar a los lectores de *Archivos* un resumen de las principales conclusiones. En este sentido, y como primer comentario, hay que señalar que su principal misión era reunir a investigadores del área del cáncer y de la salud laboral junto con investigadores que están desarrollando y validando nuevas biotecnologías para promover colaboraciones y una aplicación efectiva de dichas tecnologías con el fin de ayudar a comprender mejor las causas del cáncer laboral. Entre los asistentes se encontraban investigadores del cáncer en general, del de origen laboral, epidemiólogos especializados en el estudio de enfermedades laborales, estudiantes de programas de doctorado en cáncer y epidemiología, investigadores de laboratorio, representantes de diferentes agencias gubernamentales y representantes de organizaciones privadas. La organización intentó (y, de hecho, consiguió) promover la discusión entre los asistentes, limitando el tiempo de las presentaciones (de 15 a 20 min.) y ampliando el tiempo para la discusión (de 10 a 15 min.), a la vez que solicitó a los ponentes limitar el uso de lenguaje excesivamente técnico en sus ponencias.

## Situación de la investigación del cáncer laboral y las nuevas tecnologías

En el contexto de la investigación del cáncer laboral, el reto de esta reunión consistió en valorar el modo en que las nuevas biotecnologías pueden contribuir a mejorar la identificación de agentes cancerígenos, la investigación epidemiológica, la medida de la exposición y la prevención del cáncer laboral. Tras los discursos de bienvenida, Elizabeth Ward planteó los objetivos del taller: las nuevas tecnologías *proteomics*, *transcriptomics* y *genomics* están revolucionando la forma de abordar el cáncer. Los estudios epidemiológicos o toxicológicos tradicionales no han proporcionado respuestas a muchos de los interrogantes que todavía permanecen abiertos en la investigación del cáncer de origen laboral. Se ha encontrado una relación entre el aumento de número de casos de determinados tipos de cáncer con algunas ocupaciones laborales en las que se da exposición a múltiple agentes, aunque algunos de ellos todavía no se han podido identificar. Lo mismo ocurre con ocupaciones en las que existe exposición a mezclas de sustancias. ¿Cómo pueden éstas y otras nuevas tecnologías mejorar la investigación del cáncer laboral? ¿Cómo pueden ayudar a mejorar la protección de los trabajadores de la exposición a agentes potencialmente cancerígenos? ¿Pueden ayudar a identificar a los agentes responsables del aumento del riesgo de cáncer en trabajadores sometidos a varias exposiciones diferentes o a mezclas de sustancias, como por ejemplo, los aceites de corte o las emisiones de la combustión de gasóleo? En las siguientes ponencias, Aaron Blair presentó el estado actual de la investigación sobre cáncer laboral y cuáles son los nuevos retos de cara al siglo recién estrenado, mientras que Martyn Smith (*University of California Berkeley*) nos presentó las nuevas biotecnologías que pueden ayudarnos a medir mejor los agentes potencialmente cancerígenos presentes en el ambiente laboral.

Blair mencionó que entre los retos de la investigación del cáncer laboral destacan la necesidad de superar la falaz asunción de que los estudios sobre epidemiología laboral tienen un valor limitado para facilitar nueva información relevante en la etiología del cáncer, así como la de integrar las nuevas tecnologías disponibles para mejorar la medida de la exposiciones. Si bien el cáncer laboral no es una de las principales causas de cáncer (como son el consumo de tabaco

<sup>a</sup> Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute (NCI); National Institutes of Health (NIH).

**Correspondencia:**  
Juan Alguacil Ojeda  
[alguacij@mail.nih.gov](mailto:alguacij@mail.nih.gov)

y la alimentación), no es menos importante que otras causas que reciben una mayor atención. De cara al futuro es importante aumentar o incluir medidas cuantitativas de la exposición laboral, recoger información de calidad sobre factores laborales, seleccionar las poblaciones correctas, reclutar un número amplio de individuos con el fin de conseguir poder estadístico suficiente para evaluar interacciones, recoger muestras biológicas y estudiar interacciones entre exposiciones y genes. Investigaciones multidisciplinares que incluyan mediciones de exposiciones ambientales, factores genéticos y biomarcadores intermedios pueden aumentar de forma considerable nuestro entendimiento en la etiopatogenia del cáncer. No hay duda de que los trabajadores están expuestos a concentraciones de agentes potencialmente cancerígenos bastante mayores que la población general, y por lo general, estas exposiciones se pueden controlar con más facilidad, lo que refleja el potencial de estos estudios multidisciplinares en el contexto de la epidemiología laboral.

Martyn Smith nos presentó las nuevas biotecnologías consideradas potencialmente útiles para medir agentes cancerígenos laborales. Las técnicas incluyen *molecular cytogenetics*, *quantitative real time PCR*, *DNA microarrays*, *arrays on arrays*, *proteomic technologies*, *nanotechnologies* (consultables en la página web [www.sciam.com/nanotech.htm](http://www.sciam.com/nanotech.htm)). También existen nuevas variaciones del *fluorescent in situ hybridization* (FISH), *mFISH*, *8-squareFISH* y, por otro lado, entre las nuevas *Genomic technologies* contamos con *real time PCR*, *pyrosequencing*, *invader*, *MALDITOF* y *DNA microarrays*. Smith insistió en la utilidad de las microarrays para el cribado de genes en poblaciones para así evitar tener que analizar el genotipo de forma individual, y finalizó su presentación sugiriendo que para el año 2010 será posible analizar todos los SNP conocidos en el momento del nacimiento, y para el año 2020 se podría predecir la susceptibilidad genética del riesgo de padecer cáncer en el momento del nacimiento. En la discusión posterior se comentó la importancia de validar dichos ensayos y también la importancia de escoger los genes correctos a la hora de estudiar las interacciones genético-ambientales.

### **El reto de aplicar las nuevas tecnologías en la investigación del cáncer laboral**

A continuación, representantes de la industria, las universidades, organizaciones sindicales y del gobierno expusieron sus perspectivas sobre cómo ven el reto de aplicar las nuevas tecnologías en la investigación del cáncer laboral. Jack Siemiatycki (*Université du Québec*) mostró en su intervención escepticismo ante las llamadas nuevas biotecnologías, sobre todo si no son validadas previamente, y subrayó la importancia de realizar una exhaustiva evaluación de la exposición laboral por higienistas industriales, independientemente de la utilización posterior de las denominadas nuevas biotecnologías. La representante del *American Chemistry Council*, Carol Henry, remarcó entre otros aspectos la necesidad de involucrar a los representantes de diferentes grupos interesados o afectados (*stakeholders communities*), y no sólo de la comunidad científica, al evaluar los aspectos éticos, legales y sociales de las investigaciones

sobre el cáncer laboral, así como la necesidad de una agenda de investigación unificada aplicada a la toxicología y epidemiología para aprovechar al máximo el potencial y los beneficios de las nuevas tecnologías. Richard Albertini (*University of Vermont*) fue el invitado para representar a su universidad, y remarcó la importancia de que los biomarcadores se validen antes de ser utilizados. Frank Mirer (*United Automobile, Aerospace and Agricultural Implement Workers of America, UAW*) puso de manifiesto su opinión de que la investigación debe dirigirse hacia agentes o exposiciones laborales que son altamente sospechosas de ser carcinógenas en lugar de estudiar modelos compuestos y facilitó el listado de exposiciones laborales que, según su opinión, merecen especial atención: sílice, partículas en las emisiones de combustión del diesel, aceites de fluidos o cortes, emisiones de soldaduras, mezclas con ácido sulfúrico, vapores de disolventes y formaldehído. Asimismo se manifestó optimista ante la posibilidad de que las nuevas tecnologías puedan detectar efectos cancerígenos en poblaciones expuestas por debajo de valores umbral del *Limit of Direct Observation* (LODO). El representante de la *Occupational Safety & Health Administration* (OSHA), Steve Bayard, destacó la importancia de la evaluación de riesgos en las regulaciones del gobierno; y también resumió las aportaciones de las nuevas tecnologías en la regulación de las dioxinas por la *Environmental Protection Agency* (EPA), y la hidracina y el anhídrido trimelítico por parte de la OSHA.

### **Marcadores intermedios**

La sesión sobre marcadores intermedios (también denominados de efecto precoz) fue coordinada por Nat Rothman, quien describió y comparó los biomarcadores de que disponemos sobre su respectivo hipotético biomarcador ideal. Peter Shields (*Georgetown University Medical Center*) inició la sesión revisando las bases de la aplicación de los marcadores intermedios en estudios sobre la patobiología del cáncer, e hizo especial hincapié en los genes asociados al consumo de cigarrillos. Michael Waters (*National Institute of Environmental Health Sciences, NIEHS*) aportó nueva información sobre el uso de *expression assays* y nuevos avances en *toxicogenomics*. Destacó la creación del *National Center for Toxicogenomics* (NCT) dentro del NIEHS, cuyo principal objetivo es el de utilizar las tecnologías de expresión de genes, *proteomics* y *metabolite profiling* para crear un conocimiento básico de referencia que permita a los científicos comprender los mecanismos de toxicidad y predecir la toxicidad de nuevos compuestos y medicamentos. A continuación, Ainsley Weston (NIOSH) presentó ejemplos de la utilización de *DNA microarray* para la monitorización de exposiciones ambientales y laborales. Presentó su experiencia en la monitorización de oxyquinox (un plaguicida) y benzopireno (un hidrocarburo aromático policíclico). En la siguiente ponencia, William Bigbee (*University of Pittsburgh*) revisó los conocimientos actuales sobre daño genético y mutaciones somáticas tras la exposición a agentes potencialmente cancerígenos presentes en el ambiente laboral, y resaltó la importancia de realizar estudios en las poblaciones adecuadas (basándose en la prevalencia de la enfermedad y de la exposición). Entre los marcadores de daño genético destacó la

utilidad de las técnicas de *32P-postlabeling* para estudiar aductos de ADN, oxidación de bases (ej. 8-OHdG) o ensayos de *single cell electrophoresis*. También señaló la utilidad del análisis de espectro de mutaciones en p53 en poblaciones expuestas a agentes mutagénicos. Finalmente, el ponente enfatizó la necesidad del desarrollo de pruebas de laboratorio más sólidas y significativas para estudiar mutaciones, por ejemplo, en nuevos genes relevantes para el cáncer que se identifiquen en un futuro inmediato. David Eastmond (*University of California*) presentó varias estrategias para detectar cambios a nivel de cromosomas en células humanas, haciendo hincapié en las ventajas y limitaciones de cada uno de los distintos biomarcadores. Entre las técnicas revisadas se incluyeron *metaphase analysis of unbanded chromosomes*, *CREST-modified analysis of micronuclei*, la fluorescencia de hibridación *in situ* para la detección de aneuploidia y aberraciones estructurales, así como ensayos más recientes como *spectral karyotyping* y *rolling circle amplification*. A continuación, Stephen Rappaport (*University of North Carolina School of Public Health*) proporcionó algunos consejos sobre el uso de los biomarcadores en la medida de la exposición a agentes cancerígenos laborales. Hizo especial hincapié en distinguir las exposiciones que se acumulan de las que no se acumulan. Destacó que los marcadores de vida corta, como algunas moléculas pequeñas en sangre o en aire inhalado, metabolitos en la orina y aductos de ADN en linfocitos, por lo general, no son más válidos que las mediciones ambientales para estimar la exposición laboral, si bien sí que pueden ser extremadamente útiles para evaluar la cinética de estas exposiciones en el cuerpo humano cuando se usan en combinación con mediciones ambientales en estudios longitudinales. La última presentación de la sesión sobre biomarcadores intermedios fue a cargo de Sam Hanash (*University of Michigan*), que habló de la aplicación de las tecnologías de *proteomics* para medir la exposición a agentes cancerígenos. En el futuro inmediato se pretende poder obtener información de hasta 5.000 constituyentes proteicos a partir de tan sólo 10 femtomoles de plasma. El ponente finalizó su exposición presentando información sobre la recién creada organización HUPRO (*Human Proteome Organisation*). Dicha organización pretende consolidar *proteome* organizaciones regionales y nacionales en una única asociación a escala mundial, además de organizar actividades científicas con el fin de promover el uso de las tecnologías de *proteomics* así como disseminar información perteneciente al proteoma humano y de otros organismos.

### **Factores heredados modificadores del riesgo**

En la siguiente sesión, moderada por Daniel Nebert (*University of Cincinnati*), se presentaron dos ponencias sobre factores heredados modificadores del riesgo. En la introducción, el doctor Nebert puntualizó la importancia de distinguir *ecogenetics* –el estudio de la variabilidad heredada en la respuesta a la exposición a agentes ambientales (físicos o químicos)–, de *ecogenomics* –el estudio de cómo la señal de cualquier exposición ambiental interacciona con la expresión del genoma humano para influir en diferentes procesos biológicos. Asimismo, destacó que en cuanto a cáncer humano, se debe dar prioridad al estudio de asociaciones con

haplotipos en lugar de asociaciones con polimorfismos aislados (SNP). La primera ponencia fue a cargo de Alfred Kadlubar (*National Center for Toxicological Research*), quien habló sobre la identificación de genes relevantes para agentes cancerígenos (conocidos y sospechosos). Además de facilitar una lista exhaustiva de genes que codifican enzimas relevantes para el metabolismo de agentes cancerígenos, también destacó el hecho de que estudios fenotípicos indican que algunos de estos genes poseen nucleótidos polimórficos (SNP) para ser definidos. Esta interesante sesión se cerró con una de las intervenciones más esperadas, en la que Stephen Chanock (NCI) habló sobre tecnologías para la identificación de los SNP y nuevas tecnologías para analizar el genotipo. Chanock destacó el hecho de que la mayoría de SNP no tienen un efecto a nivel de función, por lo que debemos ser cuidadosos a la hora de hacer nuestra selección. Entre sus consejos para escoger los SNP que hay que analizar destaca el hecho de que debemos guiarnos por la plausibilidad biológica y estudiar el máximo de genes de una misma cascada funcional.

### **Aplicación de biomarcadores genéticos en estudios en humanos**

La sesión fue coordinada por Paolo Boffetta (*International Agency for Research on Cancer, IARC*). Sholom Wacholder (NCI) abrió la sesión hablando sobre los retos en métodos estadísticos y en la interpretación de resultados al analizar datos sobre genes y biomarcadores de exposición. Entre los retos destaca la forma de identificar falsos positivos tras los análisis de subgrupos y las comparaciones múltiples debido principalmente a los bajos valores predictivos positivos. A continuación, David Christiani (*Harvard School of Public Health*) abordó la adaptación de los comités de ética en los estudios empleando tecnologías que proveen información masiva sobre información genética. El ponente subrayó la importancia de distinguir la utilización de material que ofrece información sobre el *status* individual de una enfermedad determinada respecto de la información que clasifica a una persona y su susceptibilidad de padecer la enfermedad. Uno de los problemas que se presentan es que la detección de susceptibilidad genética respecto a ciertas exposiciones puede afectar a las oportunidades de ser contratado por una determinada empresa, y actualmente existe un vacío legal al respecto en la mayoría de países industrializados. Por otro lado, hay que tener mucho cuidado con la interpretación de la información sobre susceptibilidad de padecer una enfermedad entre los expuestos con un determinado genotipo, ya que no todo el mundo que es susceptible está expuesto a desarrollar la enfermedad, y hay mucha gente que *a priori* no es susceptible y que sin embargo padecerá la enfermedad.

### **La aplicación de nuevas biotecnologías para mejorar el entendimiento y el control de agentes cancerígenos presentes en el ambiente laboral**

La sesión fue coordinada por Paul Shulte (NIOSH), quien se refirió al potencial de estas tecnologías para ayudar a identificar agentes cancerígenos, a la importancia de diferenciar la evaluación de riesgos a nivel de población (o de un grupo determinado) respecto de lo que sería una

evaluación del riesgo individual. Stefano Bonassi (*Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro*) habló sobre la validación y la asociación de marcadores intermedios con el cáncer. El ponente subrayó la necesidad de validar los biomarcadores potenciales de detección precoz de la enfermedad, y señaló la utilidad de las aberraciones cromosómicas como marcadores intermedios en el proceso del cáncer. Bonassi discutió así mismo la posible aplicación de éstas como ejemplo de una prueba de cribado en tres poblaciones tan heterogéneas como son los alcohólicos, radiólogos y astronautas. En la discusión posterior, el conferenciante reconoció, sin embargo, que todavía es pronto para utilizar los resultados de estudios con aberraciones cromosómicas para materias de regulación o legislativas. Por su parte, Paolo Vineis (*Università di Torino*) habló sobre la evaluación de riesgos y el principio de precaución. Vineis señaló la posibilidad de obtener conclusiones erróneas respecto a la toxicidad de algunos agentes fruto del enfoque tradicional de la toxicología, que estudia las sustancias de forma aislada, obviando sus posibles interacciones con otras sustancias. El ponente propuso que las relaciones dosis-respuesta no lineales se explicaran biológicamente y se incluyeran en las evaluaciones de riesgos. Utilizó como ejemplos las discrepancias entre estudios toxicológicos y epidemiológicos referentes a las relaciones dosis-respuesta observadas en el caso de las dioxinas, así como en la asociación entre el consumo de tabaco y el cáncer de vejiga. Así pues, según Vineis, la aplicación de las nuevas biotecnologías en la epidemiología molecular puede ayudar a mejorar el principio de precaución.

### Ejemplos de casos concretos

Nat Rothman (NCI) moderó la sesión final del taller sobre ejemplos de casos concretos en los que las nuevas tecnologías podrían ayudar a mejorar nuestro conocimiento acerca de la posible asociación entre exposiciones laborales y cáncer. Roel Vermeulen (NCI) presentó de manera elegante las dificultades que existen para estudiar la asociación entre la exposición a emanaciones de la combustión de motores diesel (mezcla compleja de sustancias cancerígenas con diferentes mecanismos de acción) y el cáncer (principalmente de pulmón y de vejiga urinaria). El experto en dichas emanaciones expresó la necesidad de extender y completar estudios de cohortes en trabajadores expuestos en el ámbito laboral. Finalizó su presentación enumerando diferentes contribuciones que las nuevas biotecnologías pueden aportar para un mayor entendimiento de la asociación entre dichas

emanaciones y el cáncer: facilitar datos para clarificar la plausibilidad biológica de la asociación con el cáncer, explorar la asociación entre mediaciones ambientales y los puntos intermedios relevantes biológicamente, y explorar así mismo la evidencia de una modificación del efecto que podría influir en la evaluación de riesgos para esta exposición. En las presentaciones posteriores, Avima Ruder (NIOSH) presentó el diseño de un estudio piloto en dos grupos de mujeres empleadas en tintorerías, con el fin de explorar la viabilidad y la mejora de la medición de la exposición al percloroetileno. Se estudiaron más de treinta biomarcadores de exposición, efecto y susceptibilidad, y los resultados preliminares parecen indicar el que esté justificado un estudio a mayor escala, así mismo, el propio diseño podría aplicarse para el estudio de otros disolventes distintos. Finalmente, Paige Tolbert (*Emory University*) revisó las limitaciones de los estudios epidemiológicos tradicionales respecto al estudio de la asociación entre aceites de fluidos o cortes y cáncer. Las formulaciones son complejas, variadas y cambian a lo largo del tiempo, además, con el uso, sus componentes se transforman en compuestos diferentes; algunos agentes cancerígenos como las PAH y las aminas aromáticas están presentes como componentes contaminantes accidentales, por lo que no aparecen en la lista de formulación del fabricante.

### Conclusiones

Si bien durante el taller no se recogió ni hizo pública ninguna conclusión, según mi opinión éstos serían los puntos más importantes, todos ellos señalados en numerosas ocasiones por varios de los ponentes o mencionados durante las discusiones que precedieron a las presentaciones: 1) validación de los ensayos; 2) selección de las poblaciones adecuadas; 3) interpretación adecuada de los resultados; 4) realización de estudios, preferentemente prospectivos; 5) reclutamiento de un número de individuos adecuado que permita tener suficiente potencia estadística; 6) precaución en la comunicación al público en general (sobre todo en la interpretación de los resultados sobre susceptibilidad genética en poblaciones expuestas); 7) necesidad de integrar la investigación en animales y humanos (por ejemplo, para la validación de algunos marcadores de detección precoz del cáncer).

Por último, como conclusión final del taller, se podría utilizar una de las declaraciones del director del comité organizador, Paul Shulte, en la que afirmó que «las nuevas biotecnologías prometen contribuir sustancialmente a la investigación del cáncer laboral. Nuestro reto es utilizarlas».