

# Medicina genómica y hepatología

Dr. Arturo Panduro Cerda\*

*\*Biología Molecular en Medicina. Antiguo Hospital Civil de Guadalajara y Departamento de Biología Molecular y Genómica. CUCS. Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jal. México, D.F.*

### MEDICINA GENÓMICA

En la reunión anual de la Asociación Americana de Gastroenterología (Digestive Disease Week) que se llevó a cabo en mayo del 2006 en la Ciudad de Los Ángeles de los Estados Unidos de América, me llamó la atención el subtítulo que se le asignó a la reunión: “Turning Science into Medicine”, que en español podría traducirse, conceptual, pero no literalmente, como: “Aplicando la ciencia en la medicina” o bien “El impacto de la ciencia en la medicina”.

Viene al caso un mensaje de esta naturaleza porque actualmente en la mente de muchos médicos la concepción de la medicina se basa más en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad a la cual se le identifica comúnmente como “Clínica” que en el entendimiento del proceso fisiopatológico que conduce a la enfermedad y que en la práctica se encaja en las ciencias básicas o simplemente como “básico”.

Lo anterior se fundamenta en que hasta finales del siglo que acaba de terminar, la fisiología, la bioquímica, la biología celular y la inmunología, entre otras áreas de la ciencia, no lograron del todo generar una unión entre el conocimiento básico con la clínica, por el contrario, se agrandó la distancia entre lo básico y lo clínico.

Sin embargo, a principios del presente siglo y milenio empieza a quedar claro que con el desarrollo de nuevas técnicas y conocimientos científicos que se han generado a partir de la biología molecular, se empezó a crear ese puente faltante que ahora une con claridad la ciencia con la clínica y que en el nuevo milenio se intenta englobar en lo que ahora denominamos como medicina genómica.

### MEDICINA CIENTÍFICA

Cuando se habla de medicina alternativa algunos autores argumentan que todo conocimiento, método o enseñanza que conduce al restablecimiento de la salud, debe quedar incluido en el concepto de medicina, y que, por lo tanto, no es necesario hablar de diferentes tipos de medicina. Sin embargo, creo que es importante retomar el concepto de medicina científica, aquél que nos incul-

caron durante nuestra formación de médicos en las diferentes facultades de medicina del país. René Descartes, desde el siglo XVII, había dejado claro que aquello que no era demostrable por el método científico no era verdad, dejando a un lado la medicina tradicional que durante miles de años se había estado practicando. Por enfatizar un poco este punto, hasta esta fecha el médico tenía que tener conocimiento de plantas, de astrología, de numerología e incluso quiromancia, entre otras áreas del conocimiento. De tal manera que con la aplicación del método científico y la oportunidad de poder diseccionar por primera vez el cuerpo humano, se dio inicio a lo que ahora conocemos como medicina científica.

De tal manera que con este tipo de concepto en mente, el título de la reunión americana de gastroenterología: “Turning science into medicine”, podríamos decir que debería de salir sobrando, o bien, es la aceptación de que, hasta la fecha, se ha desarrollado una medicina semicientífica.

### ¿EXISTEN DIFERENTES TIPOS DE MEDICINA?

De continuar separando y diferenciando los diferentes tipos de medicina, entonces se puede argumentar que, con base en el entendimiento de la causa que conduce a la enfermedad, es como se establece el tratamiento.

De esta manera, el fundamento terapéutico de la acupuntura sólo se explica si se entiende el concepto de canales energéticos, los cuales, al bloquearse, contribuyen al desarrollo de la enfermedad. Asimismo, en la medicina tradicional china y mexicana, así como la medicina ayurvédica, la enfermedad se genera por un cambio de los elementos básicos que afectan al paciente, alterando ya sea el efecto del aire, del fuego, del agua o de la tierra (de aquí el concepto de enfriamiento, calor subido, la necesidad de un tectito amargo, etc.). De tal forma que con base en dicho concepto de salud enfermedad, el tratamiento de la enfermedad se establece a través de la utilización de plantas, piedras o metales según sea el caso con el objeto de restablecer el equilibrio de los elementos fundamentales del ser humano y, por lo tanto, de la salud.

## PARA ENTENDER EL PRESENTE HAY QUE SABER EL PASADO

Uno de los mejores ejemplos de la medicina genómica en hepatología es el desarrollo del conocimiento relacionado con las hepatitis virales y más específicamente con el estudio del virus de la hepatitis B. Desde hace más de 2,000 años, ya se mencionaba que existía una enfermedad que se identificaba porque el paciente se ponía amarillo (ictérico). A esta enfermedad se le conoció años después, ya en la Edad Media, como ictericia de campaña y después como ictericia del soldado.

### LOS DOGMAS

A través de los años, también se ha observado que la medicina ha sido muy socorrida con una serie de dogmas, los cuales la ciencia se ha encargado de contrarrestar, siendo las hepatitis virales uno los mejores ejemplos. En 1865 Virchow, médico de gran prestigio en su época, estableció que la ictericia de campaña se debía a la obstrucción del colédoco por un tapón de moco y con base en este entendimiento de la enfermedad le llamó: catarro duodenal. Dicho dogma duro más de ochenta años, a pesar de una gran serie de evidencias que indicaban lo contrario.

Fue tal el dogmatismo, que bajo este concepto de enfermedad, a principios del siglo XX, se llegó a establecer un tratamiento quirúrgico específico para tratar el catarro duodenal denominado canal biliar transduodenal. Además, dicho tratamiento se practicó durante más de 20 años.

### INICIO DE LAS CIENCIAS BÁSICAS

No fue sino hasta después de la Segunda Guerra Mundial cuando la ciencia empezó a impactar en el conocimiento de la enfermedad a nivel celular, gracias al nacimiento de las áreas de la fisiología, la bioquímica, la inmunología y la biología celular, entre otras.

Durante este tiempo, y gracias a la aplicación de la ciencia a la medicina, F.O. Mac Callum determina que la hepatitis B se transmite por sangre contaminada y la hepatitis A, a través de agua o alimento contaminado.

En 1963, B. Blumberg y H. Alter, investigadores en el campo de la genética y de la hematología, respectivamente, identifican el Ag Australiano. Llama la atención este descubrimiento, ya que el genetista buscaba un polimorfismo genético de la leucemia, y el hematólogo investigaba las reacciones secundarias comunes en los pacientes postransfundidos.

En 1967, en los Estados Unidos de América, en Japón y en Italia, se confirmaba que el antígeno australiano estaba asociado con la hepatitis B.

### INICIO DE LAS ESPECIALIDADES

Entre la aplicación de la ciencia a la medicina se han desarrollado varias especialidades, por ejemplo: la patología, la inmunología y la bioquímica clínica, entre otras. La primera se desarrolló con base en el descubrimiento de la aguja de Mangini, con la cual empezaron a tomar muestras de hígado y a través de una serie de tinciones se empezaron a identificar cuadros específicos de la enfermedad.

Por su parte, la ciencia, que después se identificó como “básica”, empezó a tener un gran impacto al descubrir una serie de reacciones químicas que llevaron al descubrimiento de las pruebas de funcionamiento hepático. De tal manera que al correlacionar las pruebas de funcionamiento hepático, con la identificación patológica del tejido y el cuadro clínico del paciente se llegaba a definir un diagnóstico para que con base en el mismo, se pretendiera establecer un tratamiento específico.

A partir de estas correlaciones clinicopatológica-bioquímicas fue como se llegó a avanzar en la descripción inicial de lo que ahora conocemos como hepatitis B, la identificación de antígenos y anticuerpos de las partículas de Dane, así como del inicio de diferentes estrategias para llegar a establecer las vacunas con el objeto de prevenir y poco o prácticamente nada se avanzó respecto al tratamiento.

### ERRORES Y EXPERIENCIAS NEGATIVAS

Parte del conocimiento de la historia natural de la enfermedad de la hepatitis viral B, se generó al administrar muestras biológicas contaminadas a niños con deficiencia mental. De una manera similar, los primeros intentos de las vacunas contra este padecimiento se aplicaron directamente en humanos, sin previamente haberlo probado en animales de experimentación. Dichas vacunas se aplicaron a un grupo de “voluntarios”, todos ellos recluidos en una prisión de los Estados Unidos de América. Definitivamente que ambos grupos de estudio, al haber sido utilizados como si fueran animales de experimentación, llegaron a generar, aunque limitados, ciertos conocimientos en la historia natural de la enfermedad. Es importante enfatizar que durante ese tiempo aún no se sabía que el agente etiológico del virus de la hepatitis B era un virus ADN.

## LA BIOLOGÍA MOLECULAR

La biología molecular se inició con el manejo de material genético, ya sea ADN o ARN de los virus y de las bacterias. Precisamente fue en la *Escherichia coli* y no en organismos superiores de donde se obtuvo primero la información de la descripción del código genético y del concepto de un gen una proteína.

El problema de las técnicas iniciales de la biología molecular era que no había prácticamente opción alguna de analizar el material genético de los organismos superiores, entre ellos el del humano. Sin embargo, con base en el conocimiento universal era interesante observar cómo se manejaba el concepto de código genético, el cual se había entendido a partir de una bacteria y se aplicaba en el humano sin entender realmente qué pasaba en el mismo. No fue sino hasta los inicios de la década de 1980, en que se empezaron a desarrollar las nuevas técnicas de biología molecular, las cuales, primero, lograron identificar el material genético de organismos superiores por primera vez en la historia y, posteriormente, su función. De tal manera que se dio un paso muy importante en los siguientes 20 años para lograr retratar de una manera muy fidedigna lo que estaba sucediendo realmente en el interior de una célula eucariótica.

Hasta antes de 1980, la bioquímica había aportado bastante con la descripción de las vías metabólicas en el interior de la célula, la fisiología al igual que la salud pública había aportado información importante entre la causa y efecto, sin necesariamente saber el porqué de dicha causa y efecto. La biología celular se había desarrollado gracias a la contribución del microscopio electrónico, detallando de una manera más precisa la estructura celular. La inmunología identificaba antígenos y anticuerpos aportando reacciones que protegen o que agreden al compartimiento celular, mientras que los ácidos nucleicos en el interior de la célula quedaban intactos, sin saber cómo funcionaban.

Ante esta situación, el estudio de la célula, en lugar de integrarse se analizaba por separado, a tal grado que llegó incluso a marcar áreas definidas de estudio, las cuales terminaron en una especialidad, maestría o doctorado (patología, inmunología, bioquímica, biología celular, etc.).

### LAS TÉCNICAS DEL ADN RECOMBINANTE Y EL INICIO DE LA ETAPA PREGENÓMICA

La secuenciación completa del plásmido PBR463, el poder visualizar fragmentos de ADN en geles de poliacrilamida y transferirlos a membranas sólidas, así como

el poder cortar y unir fragmentos de ADN, ya sea de la misma o de diferentes especies entre sí, fueron algunos de los descubrimientos más importantes que permitieron dar un gran salto científico. Como producto de estos descubrimientos nacieron las técnicas del ADN recombinante, con las cuales se podía, ahora sí, identificar secuencias específicas de ácidos nucleicos en eucariontes u organismos superiores.

Aquí ya empieza a llamar la atención el término “ingeniería genética”, que a diferencia de los vecinos del norte quienes transforman el término ingeniería en verbo “ingenieriar”, nosotros lo definimos como el tener el ingenio para poder manipular el material genético y poder aplicar dicho conocimiento a la medicina actual.

Dentro de las técnicas moleculares que empezaron a tener impacto en el estudio de organismos superiores, fueron: la técnica de Southern, la cual permitió identificar secuencias específicas de ADN, la técnica de Northern que identificaba secuencias específicas de RNA, agregando a las mismas la técnica de Western, que a diferencia de las dos anteriores lograba identificar proteínas específicas.

En 1985 vendría el descubrimiento por Mulley de la técnica del PCR, técnica que a diferencia de las dos primeras (Southern y Northern), simplificaba la identificación de secuencias específicas de ácidos nucleicos de una manera más sensible y específica.

Con el uso de las enzimas de restricción se pudo romper y cortar fragmentos específicos de ácidos nucleicos en sitios específico, principio que condujo no sólo al uso de técnicas precisas de biología molecular como la clonación, sino también a la identificación de alteraciones estructurales de una gran variedad de genes específicos que predisponen al desarrollo de diferentes enfermedades.

### ENTENDIMIENTO INTEGRAL DE LA FUNCIÓN Y ESTRUCTURA INTRA Y EXTRACELULAR

El eslabón perdido en el entendimiento integral de la función y estructura intra y extracelular era el no conocer la función de los ácidos nucleicos por su inaccesibilidad al estudio de los mismos con las técnicas convencionales no moleculares. Las técnicas del ADN recombinante permitieron identificar y conocer dicho eslabón perdido marcando de esta manera una etapa que posteriormente sería llamada como la etapa pregenómica. Durante esta etapa se identificaron una gran variedad de genes en organismos superiores incluyendo el del humano. Se avanzó en el establecimiento de técni-

cas más sensibles y específicas de diagnóstico, se empezaron a sentar las bases para establecer estrategias específicas de tratamiento y se avanzó considerablemente en la producción de vacunas recombinantes.

Las técnicas del ADN recombinante habían encontrado el eslabón perdido, y de esta manera se perdía la necesidad de seguir estudiando la célula eucariótica de una manera fragmentada y/o aislada. Ahora el reto será entender de una manera integral lo que está sucediendo a nivel estructural y funcional en el interior de la celular, del tejido, del órgano y del ser humano. Conocimiento en condiciones de salud y de enfermedad. Es decir, entender una medicina científica basada en el conocimiento de la estructura y función celular a nivel molecular.

### LA MEDICINA GENÓMICA: EL IMPACTO

La medicina genómica se establece a partir de 1998 cuando se publica en dos de las revistas científicas internacionales, *Science* y *Nature*, la secuencia completa del genoma humano.

La biología molecular había proporcionado las técnicas y las bases para entender el proceso normal y el que conduce a la enfermedad (patológico) a nivel molecular, establecía nuevas herramientas de diagnóstico más sensibles y específicas, definía nuevas estrategias de tratamiento y habría las puertas para visualizar la nueva medicina de inicios del siglo XXI.

### IMPACTO DE LA MEDICINA GENÓMICA EN EL ESTUDIO DE LA HEPATITIS B

El estudio de la hepatitis B avanzó rápidamente gracias a los estudios moleculares: Se identificó el ADN genómico del virus de la hepatitis B (VHB).

El virus se clasificó dentro de la familia hepa ADN viridae (hepadnavirus). Se conoció como se replica el mismo dentro de la célula. Se establecen nuevos métodos de diagnóstico más sensibles y específicos. Se inician por primera vez tratamientos antivirales. Se logra clasificar al VHB en genotipos. Se asocia el genotipo del virus con la evolución y severidad e la enfermedad. Se identifica una variabilidad genética del virus. Se analizan respuestas específicas a tratamientos.

### MEDICINA GENÓMICA EN HEPATOLOGÍA Y GASTROENTEROLOGÍA

#### Diagnóstico molecular en la hepatología y gastroenterología

El diagnóstico molecular prácticamente desplazó a la mayoría de las técnicas laboratoriales que se venían utilizando rutinariamente en la práctica médica. Por ejemplo, en el caso de las hepatitis virales, el diagnóstico molecular desplazó aquellas técnicas que los patólogos utilizaban para identificar por medio de tinciones las famosas partículas de Dane y, por lo tanto, confirmar el diagnóstico de infección de VHB. Con las técnicas de Southern primero, y el PCR después, el diagnóstico se realiza de una manera directa y sin especulación o apreciación clínica alguna. En el *cuadro 1* se muestran ventajas y desventajas de esta metodología, así como los requerimientos, sobre todo, de personal especializado necesario para la realización de los mismos.

### GENES Y LITIASIS BILIAR

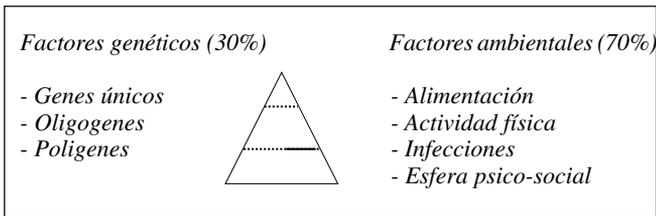
Los avances científicos que se presentaron en la reunión de la Asociación Americana de Gastroenterología en Los Ángeles, California, respecto a genes y litiasis biliar, se intenta resumirlos en la *figura 1*, en donde se muestra de una manera esquemática los factores genéticos y ambientales que participan en el desarrollo de la litiasis biliar. Llama la atención los grupos de genes que conducen al desarrollo del lito, los cuales habrá que analizar en cada población, así como la necesidad que se está generando de estudiar estos genes y la interacción de los mismos con los factores ambientales.

### SÍNDROME DE RESISTENCIA A INSULINA

En varias conferencias se analizó el problema de la obesidad y la diabetes en donde el desarrollo del hígado

**CUADRO 1**  
DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Ventajas:	Altamente sensible y específico
Desventajas:	Altamente sensible a falsos positivos Requiere adiestramiento especializado para evitar falsos negativos Caro Poco accesible
Necesidades:	Personal y laboratorios científicos Estrategias para disminuir falsos positivos y falsos negativos Experiencia Adiestramientos (especialidad o grado académico)



**Figura 1.** Génesis de la litiasis niliar. Factores genéticos y ambientales

graso juega un papel muy importante como paso inicial en el desarrollo de fibrosis primero y de cirrosis posteriormente. Fotografías claras del proceso fisiopatológico que conduce primero al desarrollo de la resistencia a la insulina, así como el paso subsecuente que lleva al desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2. Ahora, el hepatólogo no podrá entender el proceso de enfermedad hepática sin considerar el desequilibrio energético entre ingesta y gasto calórico que conduce a esta patología. Entender el conjunto de genes que participan en la predisposición de este padecimiento y el papel de los mismos en el desarrollo de la cirrosis hepática, será el tema de una gran cantidad de próximas investigaciones a realizar, tanto a nivel nacional como internacional.

### SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA AL CÁNCER

Extraordinarias fueron las sesiones relacionadas no sólo a los tipos de cáncer que comúnmente ven los gastroenterólogos, sino también al cáncer en general. De los estudios epidemiológicos se está pasando a los estudios moleculares, pero con una mayor precisión a lo que sucede en cada población. Ahora empieza a quedar claro que el desarrollo natural de la enfermedad puede tener

variaciones, las cuales dependen de los genes propios de cada población o grupo étnico. De tal manera que no será lo mismo, entender la interacción de los genes con el medio ambiente de una población determinada y tratar de generalizarlo a todas las poblaciones del mundo sin previamente determinar las variaciones de genes por etnias y de factores ambientales propios de cada cultura o población alrededor del mundo (Figura 2).

### IMPLICACIONES ÉTICAS, LEGALES Y SOCIALES DE LA MEDICINA GENÓMICA

El identificar genes que predispongan o favorezcan el desarrollo de cualquier enfermedad trae como consecuencia implicaciones legales, éticas y sociales en cada sociedad. Los médicos que se han especializado con la genética clínica están familiarizados con las diferentes reacciones de los pacientes que suelen presentar cuando se les confirma el diagnóstico de una enfermedad hereditaria y del riesgo que tienen no sólo el caso índice, sino también cada uno de sus familiares más cercanos. Cuando se habla con cada uno de los miembros familiares algunos con ansiedad pretenden saber si tienen o no la predisposición genética, mientras otros prefieren continuar su vida sin dicho conocimiento. El paciente tiene todo el derecho de saber o no todo lo relacionado a su propia susceptibilidad genética a tal o cual enfermedad, mientras que el médico tiene la obligación de mantener dicha privacidad. Las implicaciones de dicho conocimiento necesariamente involucrarán aspectos legales y psicosociales que conforme vaya avanzando el conocimiento requerirá una atención especial en cuanto a la legalización y manejo de dichos aspectos.

*Marcadores moleculares*

*Gen APC*

*Ca. de colon*

*Ca. de mama*

*Ca. de pulmón*

*Ca. de próstata*

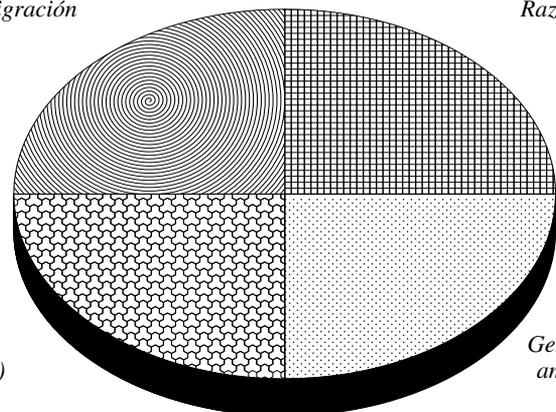
*Susceptibilidad genética*

*Migración*

*Raza*

*Desarrollo  
(edad y género)*

*Gen-medio  
ambiente*



**Figura 2.** Susceptibilidad genética al cáncer.

**CUADRO 2****DESARROLLO DE LA MEDICINA GENÓMICA EN MÉXICO**


---

Reestructurar programas académicos en facultades de Medicina.
Propuesta de nuevas especialidades médicas y programas académicos.
Fortalecimiento de programas de actualización.
Estrategias para la formación de profesionistas con un nuevo perfil médico-científico.

---

**CUADRO 3****LA MEDICINA GENÓMICA EN MÉXICO**


---

Programa de Doctorado:	Biol. Mol. en Med. 1995.
Serv. de Biol. Mol. en Med.:	Antiguo Hosp. Civil de Guad.
Inst. de Biol. Mol. en Med.:	CUCS, U. de G.
No. Egresados 1995-2005:	52
No. Publ. Int. 1995-2005:	75

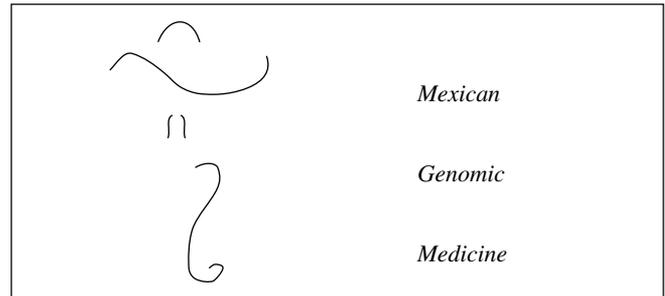
---

tos. Por lo pronto, se tendrá que avanzar primero en tener la certeza de que tal o cual diagnóstico molecular sea correcto y no un falso negativo o un falso positivo.

### EL DESARROLLO DE LA MEDICINA GENÓMICA

Un tema interesante que se trató en la Reunión Americana de Gastroenterología fue la problemática que actualmente se tiene en los Estados Unidos de América, a la cual yo la extendería a otras partes del mundo, entre ellas nuestro país, en relación con el perfil que debe tener el nuevo médico y de la dificultad que existe para lograrlo.

La integración de las ciencias básicas con la clínica requiere, además del manejo clínico del paciente, meterse al laboratorio y darle menor tiempo o prácticamente ninguno a la práctica privada. El largo tiempo que se requiere para la formación del médico con especialidad, grado académico y subespecialidad, así como las grandes oportunidades que tiene el médico durante todo ese tiempo para quedarse en una etapa previa al perfil deseado, trae como resultado que un número reducido de profesionistas logran el perfil deseado, de tal manera que



**Figura 3.** Presente y futuro

éste es precisamente el reto de cada institución o sociedad.

### LA MEDICINA GENÓMICA EN MÉXICO

El gran reto que tenemos en México para desarrollar la medicina genómica es el ego de los investigadores “básicos”, por un lado, y los “clínicos”, por el otro. Unos y otros deberemos aprender que si no sabemos los aspectos básicos o laboratoriales los tenemos que aprender, y de la misma forma, si no sabemos clínica la tenemos que hacer. La medicina genómica involucra ambos aspectos y como consecuencia esto trae la necesidad de establecer programas *ad hoc* para que el nuevo profesionista llegue a tener el perfil deseado.

En nuestro país es necesario y urgente reestructurar programas académicos tanto en las facultades de medicina como en los programas de posgrado si es que queremos entrar en el proceso de la medicina actual, la medicina genómica. Se requieren propuestas de nuevas especialidades y programas académicos de maestría y doctorado (*Cuadro 2*). Desafortunadamente, la mayoría de programas actuales corresponden a filosofías del siglo pasado y con grandes limitaciones para llegar a tener el nuevo perfil profesional. Asimismo, son necesarios los fortalecimientos de programas de actualización, ya que en este momento la mayoría de los médicos que se mantienen en activos, durante su carrera no llevaron biología molecular ni durante sus programas de especialización. De tal manera que será necesario adentrarse a resolver esta problemática no sólo en el campo de la gastroenterología y de la hepatología, sino en la medicina mexicana en general. En el *cuadro 3* se resumen algunas de las aportaciones que en los últimos 10 años la Universidad y Hospitales Civiles de Guadalajara han aportado al avance de la medicina genómica en nuestro país.