

## Cirugía y Cirujanos

Volumen **71**  
Volume

Número **5**  
Number

Septiembre-Octubre **2003**  
September-October

*Artículo:*

### Editorial

Elementos necesarios para el ejercicio  
moderno de las ciencias médicas

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Academia Mexicana de Cirugía

Otras secciones de  
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



Medigraphic.com

## **Editorial**

# **Elementos necesarios para el ejercicio moderno de las ciencias médicas**

Dr. Víctor M Valdespino-Gómez\*

El individuo sano está conformado por órganos, aparatos y sistemas de estructura y función compleja; al sufrir de enfermedad se incrementa esta complejidad. El médico al intentar recuperar la salud requiere frecuentemente del apoyo y la colaboración de un grupo de médicos interdisciplinarios y de profesionales relacionados con la atención clínica.

El ejercicio profesional de la moderna ciencia médica, crece a partir de entender a la salud y la enfermedad como un complejo proceso dimensionado en niveles: celular, subcelular y molecular, y esto demanda nuevos conocimientos, nuevos dominios y nuevas tecnologías que interactúen más intensamente con los grupos interdisciplinarios previamente establecidos e inicien o fortalezcan la interacción con científicos formados en Biología Celular y Molecular interesados en los problemas de Salud Pública.

Diversos indicadores generales sustentan esta tendencia, ejemplo de ello son los múltiples capítulos de aspectos del análisis molecular de la enfermedad que forman gran parte del contenido de los textos clásicos modernos de las diferentes especialidades médico-quirúrgicas, numerosos artículos de investigación con doble enfoque, clínico y básico, ocupan gran proporción en los contenidos de las revistas médicas internacionales de impacto bibliométrico alto. Se destacan los grados académicos de los autores que incluyen médicos especialistas (M.D.), profesionales con doctorado (Ph.D.) y menos esporádicamente médicos con doble formación académica (M.D.) y (Ph.D.). El enriquecimiento científico del grupo médico coincide frecuentemente con la producción de estra-

tegias más sólidas en el diagnóstico, el uso de tratamientos más racionales y una mayor capacidad para desarrollar investigación clínica. El médico requiere conocer el lenguaje, los paradigmas y las metodologías de la caracterización molecular de la enfermedad.

De manera global, el curso evolutivo de la medicina molecular puede dividirse en tres etapas <sup>(1)</sup>:

- La identificación del gen, como unidad molecular participante en el estado de salud o enfermedad.
- La expresión funcional del cDNA por su mRNA transcrito ("splicing") y por sus repertorios de proteínas (traducción).
- La identificación de los circuitos y redes funcionales de las proteínas en células y tejidos.

El análisis genómico y proteómico integrado, permitirá entender los eventos moleculares subyacentes del funcionamiento normal celular y la fisiopatología de la enfermedad.

Diferentes tecnologías han sido descubiertas para dilucidar estas tres etapas, y sirven actualmente de herramientas metodológicas en la investigación de la mayoría de los modelos de salud-enfermedad. Entre ellas destacan la reacción de cadena de la polimerasa (PCR), la secuenciación automatizada de genes, y más recientemente la microhibridación simultánea de múltiples genes, "microarrays" o "chips", otras metodologías utilizadas para identificar proteínas y el uso de la bioinformática.

Mediante la PCR se pueden amplificar de 1,000 a 1,000,000 de veces la secuencia génica a explorar. La secuenciación automatizada identifica la secuencia nucleotídica de segmentos de DNA en muy corto tiempo. Los microarrays de DNA son una nueva herramienta que permite monitorizar la presencia o expresión de cientos o miles de genes simultáneamente a partir de su cDNA o su mRNA, usando una serie de sondas de DNA colocadas en una rejilla miniatura que sirven de base para explorarlos por medio de su hibridación. Para seleccionar y estudiar de manera más adecuada las subpoblaciones celulares en cortes de tejidos, se usa la microdissección de tejidos. Ésta se realiza bajo visualización directa microscópica y el corte se ejecuta con láser ("laser-captured microdissection")<sup>(2)</sup>,

\* División de Cirugía del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI del IMSS y División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Unidad Xochimilco de la UAM.

*Solicitud de sobretiros:*  
Dr. Víctor M Valdespino  
Ángel Urraza 517  
Colonia del Valle  
México D.F. 03100.  
Tel. y fax. 5559 7768  
E-mail: valdespinov@ yahoo.com

*Recibido para publicación:* 27-03-2003.

*Aceptado para publicación:* 23-04-2003.

para luego obtener el mRNA, a partir del cual se pueden construir librerías de cDNA, buscar nuevos genes, explorar y comparar su patrón de expresión con el de las células normales, estudiar la influencia *in vivo* de las diferentes células en su microambiente, mediante el método de “differential display”. Con estas metodologías, células aparentemente iguales pueden clasificarse mediante nuevas marcas moleculares de enfermedad, de progresión de ésta y otros múltiples patrones de heterogeneidad biológica, por ejemplo la clasificación molecular de los tumores de la misma estirpe de acuerdo a su expresión de genes puede identificar subtipos clínicamente diferentes que previamente no se habían detectado por otros sistemas<sup>(3)</sup>.

La célula enferma además de ser estudiada con las metodologías de la genómica funcional, puede ser estudiada con las metodologías de la proteómica. Siendo que las proteínas son las que realizan todo el trabajo celular, el perfil de su expresión es clave en la salud y la enfermedad. La expresión de las proteínas puede identificarse mediante electroforesis bidimensional en geles de poliacrilamida (2D PAGE), su peso molecular y su carga eléctrica son los parámetros que permiten su separación. Cada proteína se identifica en el gel como una mancha o “spot”, misma que se recorta y se analiza por medio de espectrometría de masas (MS) para caracterizar la proteína. La MS es un método que determina la proporción masa:carga de iones al vacío de moléculas pequeñas; para analizar proteínas se utiliza una variante de este método llamada “electrospray ionization”. Otra manera es identificar proteínas con los microarrays o chips de proteínas, metodología parecida a la correspondiente del DNA, en el cual se colocan diferentes anticuerpos marcados en las rejillas miniatura para identificar la proteína<sup>(1,4)</sup>.

La información del análisis genómico y proteómico celular asociada a la tecnología informática dio origen a la Bioinformática. Ésta, cuenta con tres tipos diferentes de software: bases de datos, algoritmos y estadísticos para determinar relaciones entre los datos, así como sistemas para analizar e interpretar los datos. Las tres bases de datos construidas más importantes son el GenBank, el EMBL y el DNA-Databank de Japón. Existen otras bases de datos de intrones, de promotores, relacionados con la herencia mendeliana en humanos, de modelos de la estructura de proteínas, de receptores, de enzimas, para relacionar la estructura tridimensional de las proteínas con su función, de predicción de proteínas; hasta softwares de “higher-order” como el Virtual Cell que se usa para predecir modelos biológicos o matemáticos de funciones celulares, y otros para diseñar fármacos y relacionados con la farmacogenómica y la farmacoproteómica<sup>(4)</sup>.

Otro eje universal necesario para entender modernamente la salud y la enfermedad, es conocer someramente la par-

ticipación de la respuesta inmune en éstas, así como los logros y la trayectoria potencial de la inmunoterapia.

Las bases modernas de la inmunología básica han permitido resolver en gran medida el problema de la identificación de histocompatibilidad entre donadores y receptores en el trasplante de órganos, así como modular el sistema inmune para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, crónicas infecciosas, neoplásicas y recientemente de otras enfermedades crónico-degenerativas<sup>(5,6)</sup>. Todo ello basado en el uso de blancos antigénicos apropiados, más la optimización en la interacción entre el péptido antigénico, la célula presentadora profesional y los linfocitos T.

Once anticuerpos monoclonales solos o armados con toxinas o radionucleótidos han sido aprobados por la FDA para uso terapéutico. Se uso por ejemplo para prevenir el rechazo de órganos trasplantados como el daclizumab dirigido hacia la subunidad del receptor de IL-2R $\alpha$  de linfocitos activados, para enfermedades como la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn. El infliximab que inhibe la unión del TNF- $\alpha$  a su receptor, para pacientes con recaída de linfoma no Hodgkin-CD20, como el rituximab dirigido contra CD20 y, para pacientes con cáncer mamario-HER2 metastásico como el trastuzumab dirigido contra la oncoproteína HER2<sup>(7)</sup>.

También diferentes citocinas han sido igualmente aprobadas para su uso clínico en inmunoterapia, como el IFN- $\gamma$  para la osteopetrosis y la enfermedad granulomatosa crónica, el IFN- $\beta$  para la esclerosis múltiple, el IFN- $\alpha$  para la leucemia de células peludas, melanoma maligno, linfoma folicular, sarcoma de Kaposi asociado a SIDA y hepatitis B y C, y la IL-2 para metástasis de carcinoma renal y de melanoma<sup>(7)</sup>.

Se encuentran en investigación múltiples estrategias potenciales de inmunoterapia en diferentes enfermedades basadas en la reciente identificación de algunos mecanismos que usan los agentes patogénicos para evadir la respuesta inmune.

Todos los progresos médicos dependen de ejecutar diagnósticos precisos. Si el médico no puede identificar una enfermedad correctamente, no podrá descubrir su causa, predecir su evolución, ni seleccionar el apropiado tratamiento para un paciente, ni conducir adecuadas investigaciones para valorar la eficacia de un nuevo tratamiento.

El paradigma moderno es que las enfermedades cursan con trastornos a nivel molecular y se requiere de emplear nuevas tecnologías genómicas y proteómicas para realizar diagnósticos más precisos y específicos.

Con nuestro incremento en el entendimiento de los mecanismos moleculares salud y enfermedad se puede identificar actualmente gran cantidad de defectos genómicos y proteómicos.

El análisis molecular de la enfermedad promete transformar su tratamiento y confeccionar una terapia mucho más precisa y superespecífica para el paciente.

Los médicos estamos viviendo nuevas etapas en el entendimiento de la salud y enfermedad, y requerimos reconstituírnos para ejercer la medicina con mayor científicismo y prepararnos para aprender y aplicar nuevos descubrimientos en beneficio de la preservación.

### Referencias

1. Liotta LA, Liu ET. Essentials of molecular biology: genomics and cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer. Principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott-Williams/Williams;2001.pp. 17-29.
2. Aoyagi K, Tatsuta T, Nishigaki M, et al. A faith method for PCR-mediated global mRNA amplification and its integration into microarray analysis on laser-captured cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;300(4):915-20.
3. Yeatman TJ. The future of clinical cancer management: one tumor, one chip. *Am Surg* 2003;69(1):41-4.
4. Westhead DR, Parish HJ, Twyman RM. *Bioinformatics*. Oxford, UK: Bios Scientific Pub.; 2002.pp. 1-225.
5. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(12): 1876-90.
6. Villani F, Avanzini G. The use of immunoglobulins in the treatment of human epilepsy. *Neurol Sci* 2002;Suppl 1:S33-37.
7. Waldmann TA. Immunotherapy: past, present and future. *Nature Med* 2003;9(3):269-277.

