

Artículo de
ensayo

Medicina genómica y hepatológica

ARTURO PANDURO
SONIA ROMAN
GRISelda ESCOBEDO

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, California de los Estados Unidos de Norteamérica, nos 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 biolo-

gía 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 de quedar incluido en el concepto de medicina y que por lo tanto,

RESUMEN

El presente trabajo muestra una visión de los autores acerca de la medicina genómica en general y de la hepatológica en particular. El estudio parte de una reflexión que se genera en la Semana Nacional de Gastroenterología que se celebró en Los Ángeles, California, en los Estados Unidos de Norteamérica en Mayo de 2006. Se hace un breve resumen del proceso histórico de la medicina, haciendo énfasis especial en la medicina científica. Posteriormente, se describe el proceso que ha seguido el desarrollo de la ciencia en el campo de las hepatitis virales, utilizando el ejemplo del estudio del virus de la hepatitis B, a través del tiempo hasta nuestros días. Se concluye con un resumen de los adelantos de la medicina genómica en hepatología que se presentaron en el congreso mencionado y con una reflexión acerca de la necesidad de transformar los programas Mexicanos de pre y posgrado en medicina y otras áreas de ciencias de la salud, con el objeto de formar profesionistas con el perfil que requiere la nueva medicina o medicina genómica

ABSTRACT

This Paper is an authors view on genomic medicine and hepatology. The study begins with a reflection derived from the Digestive Disease Week (American Association of Gastroenterology) celebrated in Los Angeles, California, USA in May 2006. A brief summary is presented about the historical process of medicine with emphasis on scientific medicine. Further on it describes over time until our present days, the developmental process of science in the field of viral hepatitis, with the study of hepatitis B virus. It concludes with a summary of the advances in genomic medicine that in hepatology were given at the meeting and reflection about the necessity to change pre and postgraduate Mexican programs in health sciences in order to re-orientate this new knowledge towards health care professionals with the new profile in genomic medicine.

no es necesario hablar de diferentes tipos de medicina. Sin embargo, creemos que es importante retomar el concepto de medicina científica, aquel que nos inculcaron durante nuestra formación de médicos en las diferentes facultades de medicina del país. Rene 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 disecar por primera vez el cuerpo humano, se dio inicio a lo que ahora conocemos como medicina científica.

Asimismo, 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 semi-científica.

¿EXISTEN DIFERENTES TIPOS DE MEDICINA?

De continuar separando y diferenciando tipos de medicina, entonces se puede argumentar que en base al 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 la 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 tesito amargo etc.). De tal forma que en base a 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 reestablecer 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 a las hepatitis virales y más específicamente al estudio del virus de la hepatitis B. Desde hace más de dos mil 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 (1-7).

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 en base a este entendimiento de la enfermedad le llamó: catarro duodenal (8). 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 (9).

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 (6,9-11).

En 1963, B. Blumberg y H. Alter, investigadores en el campo de la genética y de la hematología respectivamente, identifican el antígeno (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 (12-13).

En 1967, en los Estados Unidos de Norteamérica, en Japón y en Italia, se confirmaba que el antígeno australiano estaba asociado a la hepatitis B (14-16).

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 en base al descubrimiento de la aguja de Menghini, 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 (18).

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, el 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 en base al mismo se pretendiera establecer un tratamiento específico (19).

A partir de estas correlaciones clínico-patológica-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 (20-21), 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 (22).

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 Norteamérica. 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 (23-31).

La biología molecular

La biología molecular se inicio con el manejo de material genético ya sea ADN o RNA 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, 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, en base al conocimiento universal era interesante como 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

que pasaba en el mismo. No fue sino hasta los inicios de la década de 1980, 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. Es así como 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.

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 saber necesariamente el porque 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 como 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 la cuales terminaron en una especialidad maestría o doctorado. (Patología, inmunología, bioquímica, biología celular, etc.)



Carlos Larracilla/La extracción de las cerezas

Las técnicas del ADN recombinante y el inicio de la etapa pregenómica

La secuenciación completa del plasmido 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 (29-31).

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 específicos, 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 (32).

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 llamado 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 técnicas 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.

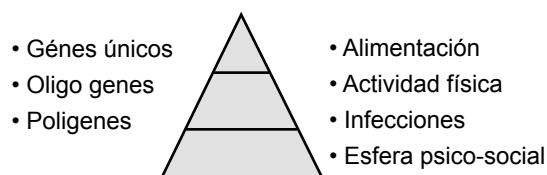
Las técnicas del ADN recombinante habían encontrado el eslabón perdido y de esta manera se perdía la necesidad de seguir estudiando la célula eucariótica de una manera fragmentada y/o aislada. Ahora el reto será entender de una manera integral lo que está sucediendo a nivel estructural y funcional en el interior de la célula, del tejido, del órgano y

TABLA 1. DIAGNÓSTICO MOLECULAR

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

TABLA 2. GÉNESIS DE LA LITIASIS BILIAR

Factores genéticos (30 %) y ambientales (70 %)



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 INICIO

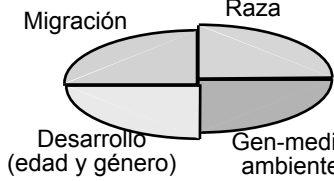
La medicina genómica se establece a partir de 1998 cuando se publica en dos de las revistas científicas internacionales, *Science* y *Nature*, la secuencia completa del genoma humano.

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 abría 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 inicia: por primera vez tratamientos antivirales. Se logra clasificar al VHB en genotipos. Se asocia el genotipo del virus con la evolución y severidad de la enfermedad. Se identifica una variabilidad genética del virus. Se analizan respuestas específicas a tratamientos (33-39).

TABLA 3. SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA AL CÁNCER

Marcadores moleculares	Susceptibilidad genética
• Gen APC • Ca. de colon • Ca. de mama • Ca. de pulmón • Ca. de próstata	

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 la tabla 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 tabla 2, 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 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 daño hepático 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.

TABLA 4. DESARROLLO DE LA MEDICINA GENÓMICA EN MÉXICO

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

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 polimórficos propios de cada población o grupo étnico. De tal manera que no será correcto, 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 determinar previamente las variaciones de genes por etnias y de factores ambientales propios de cada cultura o población alrededor del mundo (tabla 3).

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. 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 Norteamérica, a la cual yo la extendería a otras partes del mundo, entre ellas nuestro país, en relación al perfil que debe de tener el nuevo médico y de la dificultad que existe para lograrlo.

TABLA 5. LA MEDICINA GENÓMICA EN MÉXICO

- Programa de Doctorado: Biol. Mol. en Med. 1995
- Serv. de Biol. Mol. en Med.: Antiguo Hospital Civil de Guadalajara.
- Inst. de Biol. Mol. en Med.: CUCS, U. de G.
- Núm. de egresados 1995-2005: 52
- Núm. publ. Int. 1995-2005: 75

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 este es precisamente el reto de cada institución o sociedad.

LA MEDICINA GENÓMICA EN MÉXICO

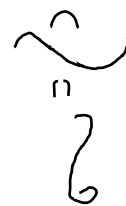
El gran reto que tenemos en México para desarrollar la medicina genómica es el ego de los investigadores "básicos" por un lado y los "clínicos" por el otro. Unos y otros deberemos de aprender que si no sabemos los aspectos básicos o laboratoriales los tenemos que aprender y, de la misma forma, si no 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 (40-42).

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 (tabla 4). 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 activo, 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 la tabla 5 se resume 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 (44).

BIBLIOGRAFÍA

1. McDonald S. Acute yellow atrophy. *Edinb. Med. J.* 1908;15:208
2. Findlay GM and co-workers. Observation on epidemic catarrhal jaundice. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1931 ;25 :7-28.
3. Editorial. Jaundice following yellow fever vaccination. *JAMA.* 1943;119:1110
4. Hipocrates: KDe Morbus Intemis in Oeuvres Complètes. Vol 7. pp 237-243

TABLA 6. PRESENTE Y FUTURO



Mexican
Genomic
Medicine

5. Schmid R. History of Viral Hepatitis: A tale of dogmas and misinterpretations. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2001;16:718-22
6. MacCallum FO. Historical perspectives. *Can. Med. Assoc. J. (Special Issue).* 1972;106:423
7. Patlak M. The hepatitis B story. *National Academy of Sciences.* 2000. Available at: www.beyonddiscovery.org
8. Virchow R. Ueber das Vorkommen und den Nachweis des Hepatogenen, insbesondere des katarrhalischen Icterus. *Virchow's Arch Abt Pathol Anat.* 1864;32:117
9. Lyon, BB Vicent. Non-surgical drainage of the gall tract. Philadelphia, Lea and Febiger. 1923
10. MacCallum FO, Bradley WH. Transmission of infective hepatitis to human volunteers. *Lancet.* 1944;2:228
11. Neefe JR, Stokes Jr J, Gellis SS. Homologous serum hepatitis and infectious (epidemic) hepatitis. *Am. J. Med. Sci.* 1945;210:561-75
12. Blumberg BS, Alter HJ, Vinish S. A "New" Antigen in Leukemia Sera. *JAMA.* 1965;191(7):101-106
13. Blumberg BS. Australia Antigen and the Biology of Hepatitis B. *Science.* 1977;197:17-25
14. Blumberg Baruch. Hepatitis B virus, the vaccine, and control of primary cancer of the liver. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:7121-25
15. Prince AM. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1968;60:814-21
16. Okochi K, Murakami S. Observations on Australian antigen in Japanese. *Vox sang.* 1968;15:374-85
17. Gocke DJ, Kavey NB. Hepatitis antigen. Correlation with disease and infectivity of blood-donors. *Lancet.* 1969;1:1055-9
18. Menghini G. One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology.* 1958;35:190
19. Beesib PB. The growth of knowledge about a disease: hepatitis. *American Journal Medicine.* 1979;67:366
20. Alter HJ, Purcell RH, Feinstone SM, Holland PV, Morrow AG. Non-A/non-B hepatitis: A review and interim report of an ongoing prospective study. In: Vyas GN, Cohen SN, Schmid R, eds. *Viral Hepatitis.* Philadelphia: The Franklin Institute Press. 1978;359-69
21. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet.* 1970;1:695-8
22. Purcell RH, Gerin JL. Hepatitis B vaccines: A status report. In: Vyas GN, Cohen SN, Schmid R, eds. *Viral Hepatitis.* Philadelphia: The Franklin Institute Press. 1978;491-505
23. Szmunn W, Alter HJ, Maynard JE, eds. *Viral Hepatitis, 1981, International Symposium.* Philadelphia: The Franklin Institute Press. 1982
24. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Infectious Hepatitis. Evidence for Two Distinctive Clinical, Epidemiological, and Immunological Types Infection. *JAMA.* 1967;200(5):95-103
25. Krugman S, Giles JP. Viral Hepatitis. New Light on an Old Disease. *JAMA.* 1970;212(6):119-29
26. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Viral Hepatitis, Type B (MS-2 Strain) Studies On Active Immunization. *JAMA.* 1971;217(1):41-45
27. Krugman S, Giles JP. Viral Hepatitis, Type B (MS-2 Strain) Further Observations on Natural History and Prevention. *The New England Journal of Medicine.* 1973;288(15):755-760
28. Schiff L. Jaundice: Five-and-a-half Decadas in Historic Perspective. Selected Aspects. *Gastroenterology.* 1980;73:831-36
29. Almeida JD, Rubenstein D, Stott EJ : New antigen-antibody system in Australia-antigen-positive hepatitis. *Lancet.* 1971 ;2 :1225-1226
30. Magnus LO, Espmark A : A new antigen complex co-occurring with Australia antigen. *Acta Pathol Microbiol Scand B.* 1972;80:335-337
31. Krugman S, Overby LR, Mushahwar IK et al: Viral hepatitis, type B. Studies on natural history and prevention re-examined. *N Engl J Med.* 1979;300:101-106
32. Purcell RH: The discovery of the hepatitis viruses. *Gastroenterology.* 1993;104:955-963

33. Burrell CJ, Mackay P, Greenaway PJ: Expression in *E coli* of HBV sequences cloned in plasmid pBR-322 *Nature* 1979;279:43-47
34. Monjardino J, Fowler MJF, Montano L, et al: Analysis of hepatitis virus DNA in the liver and serum of HBe antigen positive chimpanzee carriers. *J Med Virol* 1982;9:189-199
35. Arturo Panduro. Cromosomas, DNA y genes. *Biología Molecular en la Clínica*. Ed. McGraw-Hill Interamericana. 2000;3-9
36. Arturo Panduro, Blanca E. Bastidas-Ramírez y Patricia Nuño. DNA recombinante, sondas y técnicas elementales de biología molecular. *Biología Molecular en la Clínica*. Ed. McGraw-Hill Interamericana. 2000;11-21
37. Szmuness W. Hepatocellular carcinoma and the hepatitis B virus: evidence for a causal association. *Prog. Med. Virol.* 1978;24:40-69
38. Szmuness W, Stevens C.E, Harley E.J. et al. Hepatitis B vaccine demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high risk population in the United States. *N. Engl. J. Med.* 1980;303:833-41
39. Shafritz David A., M.D., Daniel Shouval, M.D., Howard I. Sherman, M.D., Stefanos J. Hadziyannis, M.D., and Michael C. Kew, M.D. Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 1981;305(18):1067-1073
40. Summers J, Mason WS. Replication of the genome of a hepatitis B-like virus by reverse transcription of an RNA intermediate. *Cell*. 1982;29:403-415
41. Gust I.D. Towards the control of hepatitis B: An historical review. *Aust. Paediatr. J.* 1986;22:273-276
42. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N. Engl. J Med.* 1997;336:1855-1859
43. MichalakTI, Pasquinelli C, Guilhot S. et al. Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis. *J Clin Invest.* 1994;93:230-239
44. Sonia M. Román-Maldonado, Arturo Panduro. Medicina genómica: Currículum y formación de recursos humanos en salud. *Revista de Investigación en Salud*. Agosto 2005;Vol.VII(2):98-104
45. Arturo Panduro, Sonia M. Román-Maldonado. La investigación científica en las instituciones de educación superior del país. *Revista de Investigación en Salud*. Abril 2005;Vol.VII(1):38-41
46. Arturo Panduro. Servicio de Biología Molecular en Medicina. OPD Hospital Civil de Guadalajara. Universidad de Guadalajara. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Editorial Pandora, S.A. de C.V. 2002;Noviembre:1-55
47. Arturo Panduro. Guía académica del Doctorado en Biología Molecular en Medicina. Medicina Genómica. Universidad de Guadalajara. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Departamento de Fisiología. División de Disciplinas Básicas. Editorial Pandora, S.A. de C.V. 2002;Noviembre:1-65

DR. ARTURO PANDURO CERDA¹

SONIA ROMAN

GRISelda ESCOBEDO

¹Biología Molecular en Medicina. Antiguo Hospital Civil de Guadalajara y Departamento de Biología Molecular y Genómica. CUCS. Universidad de Guadalajara.

Apartado Postal 2-500 S.H.
Col. El Retiro. Guadalajara, Jalisco.
C.P. 44280, México.
Tel/fax: (33) 3614-7743
apanduro@prodigy.net.mx
biomomed@cencar.udg.mx



Carlos Larrañaga/Otra lección de anatomía