



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN

**GENÓMICA
UNA HERRAMIENTA BÁSICA PARA LAS CIENCIAS
BIOLÓGICAS.**

TRABAJO PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A

MÓNICA CENTENO NOLASCO

ASESOR: Dra. SANDRA DÍAZ BARRIGA ARCEO.

CUAUTILÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO,

2010.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

UNAM
ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis :

Genómica. Una herramienta básica para las ciencias biológicas

que presenta la pasante: Mónica Centeno Nolasco

con número de cuenta: 403012431 para obtener el título de :

Química Farmacéutica Bióloga.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 29 de Junio de 2010.

PRESIDENTE

QFB. Ma. Esther Revuelta Miranda

VOCAL

Dra. Sandra Díaz Barriga Arceo

SECRETARIO

QFB. Rosalba Bonilla Sánchez

PRIMER SUPLENTE

M.C. Verónica Castro Bear

SEGUNDO SUPLENTE

M.C. Oscar Zúñiga Lemus



“Encuentras un sentido en la vida cuando haces algo por ti y por los demás, no cuando haces algo para ti y para los demás”.

Daniela Rivera Zacarías.



A mi Mami Beatriz Nolasco Orta

Porque nunca he conocido y dudo mucho llegar a conocer un alma tan bondadosa como la tuya, eres valiente, linda, inteligente, gran ejemplo de vida...gracias por ser mi motor, por impulsarme siempre, por hacerme ver mis errores, gracias por tus desvelos, por tus enojos, por tu cansancio, por esa sonrisa todas las mañanas, gracias por ese yogurt y esa manzana que nunca faltaron en mi mochila...Gracias por estar y nunca rendirte...Te amo sol.

A mis Hermanos Jorge y Ricky

Hermanotes mil gracias¡¡...Mil gracias por ser esa luz que ha iluminado mi camino, por ser apoyo incondicional...gracias porque sin ustedes hubiera sido muy difícil alcanzar esta meta, muchas muchas gracias por estar conmigo en cada instante, gracias por ser mis primeros amigos en este lugar...los amo.

A mi Hermana BetyLú

Gracias por ser ese hermoso ángel que hace brillar mi vida, gracias por las peleas y por tu paciencia...estoy segura que tu llegarás más lejos...Te amo.

A Coffee

Gracias por todas esas horas que pasaste bajo la mesa, por esas largas noches junto a la silla del computador, no he conocido amigo más leal que tú...muchísimas gracias por no haber fallado un solo día...eres un gran perrito.



A mis amigos

Existen personas que ocupan un lugar especial en nuestras vidas, que queremos y perdonamos por encima de todas las cosas: esas personas son especiales por que son parte de nosotros y, en algún momento, en algún lugar, compartimos algo que ahora sigue y seguirá por la eternidad.

Gracias a todos los que compartieron mis momentos, sus momentos...nuestros momentos...

Daniel (Samuel), Mauricio (Chango), Joel (Joy), Cecilia (Borre), Nely (Saurio), Arianna (Joto), Hugo (Guillermin), Edgar (Flecos), Jonathan (Potter), Jonathan (Mortiz), Alin (Pancha), Jazmín (Morena), Sac Nité (Sac) Marco (Ricky), Jaimie (Flaca), Iván (Gary), Oscar (Alvin), Nydia (Pollo), Jorge (Jimmy), Jacqueline (Jaqui), Quetzalcoatl (Quetza), Rocío (Grillo) Bruno (Bruno), Jairsiño (Búho), Alberto (Beto), César (Prión), Jonathan (Bolillo), Emerson (Bichis), José (Negro).

Mariana (Perro), Lucia (Lucy)...”Hermanas que se escogen con el alma”.



INDICE

2.0 ABREVIATURAS.....	II
3.0 INTRODUCCIÓN.....	III
4.0 OBJETIVOS.....	VI
5.0 JUSTIFICACIÓN.....	VII
6.0 GENERALIDADES	
6.1 GENOMA.....	1
6.1.1 DNA y bases nitrogenadas.....	2
6.1.2 Cromosomas.....	5
6.2.2.1 Histonas.....	7
6.1.3 Proyecto Genoma Humano.....	18
6.2 GENÓMICA.....	23
6.2.1 Genómica estructural.....	24
6.2.2 Mapas genéticos.....	24
6.2.3 Mapas físicos.....	25
6.2.4 Genómica funcional.....	25
6.2.5 Transcriptoma.....	26
6.2.6 Proteoma.....	29
6.2.6.1 Electroforesis bidimensional.....	31
6.2.6.2 DIGE (Difference in Gel-Electrophoresis).....	32
6.2.6.3 Espectrometría de masas (MS).....	33
6.2.7 Metaboloma.....	36
6.2.8 Genómica comparativa.....	37



6.2.9 Genómica agropecuaria.....	38
6.2.10 Genómica ambiental.....	39
6.2.11 Genómica industrial.....	41
6.2.11.1 Empresas genómicas de secuenciación y gestión de datos.....	41
6.2.11.2 Empresas dedicadas preferentemente a la clonación posicional.....	43
6.2.11.3 Empresas de genómica funcional.....	44
6.2.11.4 Entidades y centros públicos y semipúblicos que participan activamente en investigación genómica.....	45
6.2.12 Genómica forense.....	49
6.2.13 Medicina genómica.....	57
6.2.13.1 Farmacogenómica.....	61
6.3 BIOINFORMATICA.....	63
6.4 BIOÉTICA.....	65
7.0 CONCLUSIONES.....	71
8.0 BIBLIOGRAFÍA.....	72



INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química de las purinas.....	3
Figura 2. Estructura química de las pirimidinas.....	3
Figura 3. Varias etapas en la condensación del DNA.....	8
Figura 4. Representación de los 23 pares cromosómicos humano.....	11
Figura 5. Par cromosómico 1 A.....	12
Figura 6. Par cromosómico 2 A.....	12
Figura 7. Par cromosómico 3 A.....	13
Figura 8. Grupo cromosómico B.....	13
Figura 9. Grupo cromosómico C.....	14
Figura 10. Par cromosómico 12.....	14
Figura 11. Cromosoma X.....	15
Figura 12. Grupo cromosómico D.....	15
Figura 13. Par cromosómico 16 E.....	16
Figura 14. Par cromosómico 17 E.....	16
Figura 15. Par cromosómico 18 E.....	17
Figura 16. Grupo cromosómico F.....	17
Figura 17. Grupo cromosómico G.....	17
Figura 18. Flujo de información en biología.....	26
Figura 19. Electroforesis bidimensional.....	29
Figura 20. Proceso de fabricación de un chip.....	55
Figura 21. Como funciona un biochip.....	56



2.0 ABREVIATURAS

A: adenina

A-DNA: ácido desoxirribonucleico dextrógiro

B-DNA: ácido desoxirribonucleico dextrógiro

BALST: herramienta básica de alineamiento local

C: citosina

DNA: ácido desoxirribonucleico

ENCODE: enciclopedia de los elementos del DNA

G: guanina

i.b: índice de brazo

i.c: índice centromérico

INMEGEN: Instituto Nacional de Medicina Genómica

MLP: sondas multilocus

mRNA: ácido ribonucleico mensajero

p: brazo corto del cromosoma

pb: pares de bases

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PGH: proyecto genoma humano

q: brazo largo del cromosoma

RFLPs: polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción

RNA: ácido desoxirribonucleico

SLP: sondas mono locus

SNPs: polimorfismo de nucleótido único

SNPs: polimorfismos de un solo nucleótido

STR: repeticiones cortas en tándem

T: timina

tRNA: ácido ribonucleico transferente

VNTR: número variable de repeticiones en tándem

Z-DNA: ácido desoxirribonucleico levógiro



3.0 INTRODUCCIÓN

Cada una de las células de un ser humano contiene en el núcleo un programa para su supervivencia. Este programa le permite a un individuo interactuar con el ambiente, no solo a través de los sentidos, si no también le permite recordar e integrar esta información en un comportamiento cognitivo. Este programa celular está genéticamente determinado y su integridad debe mantenerse sin alteraciones, aunque también debe ser adaptable a cambios de larga duración en el ambiente. (Passarge, 2001).

Con el comienzo del tercer milenio, se ha facilitado la comprensión de estos procesos biológicos debido a la convergencia de dos áreas de la ciencia, la biología molecular y la informática. Este nuevo campo de investigación y desarrollo, evoluciona a gran velocidad y sus aplicaciones comienzan a vislumbrarse en los procesos de la vida humana, tales como biología, medicina, farmacología, hasta ciencias relacionadas con actividades de alimentación y ganado como agricultura, selvicultura y ecología entre otras ciencias.

La biología molecular tiene como objetivo fundamental la comprensión de todos aquellos procesos celulares que contribuyen a que la información genética se transmita eficientemente de unos seres a otros, y se exprese en los nuevos individuos. Sin embargo, sus avances y tecnología nos permiten un estudio conjunto de los miles de genes, proteínas y metabolitos que constituyen un organismo, así como las complicadas interacciones que entre ellos se establecen en el interior de las células durante su ciclo vital (Bernal y Suárez, 2007).

Por tal motivo, surge la necesidad de unificar ciencias y técnicas dedicadas al estudio integral del funcionamiento, la evolución y el origen de los genomas, dando lugar a la genómica, ciencia cuyo objetivo primordial es el de predecir la función de los genes a partir de su secuencia, por medio de la aplicación de los



conocimientos derivados de distintas ciencias como son: biología molecular, bioquímica, informática, estadística, matemáticas, física, etc.(Bernal y Suárez, 2007).

Cronológicamente podemos citar una serie de hitos que contribuyeron decisivamente en su desarrollo: la historia de su conocimiento comienza en el año 1866 cuando Gregory Mendel publica sus experimentos conducentes a los principios de segregación y clasificación independiente de los genes (INMEGEN, 2008). En 1869 el científico suizo Frederick Miescher descubrió en el núcleo de las células una sustancia de carácter ácido a la que llamó nucleína. En los años 20, el químico alemán Robert Feulgen, utilizando una tinción específica, descubrió que el DNA estaba situado en los cromosomas.

A partir de este descubrimiento todo sucedió muy rápidamente. En 1944 Avery, McLeod y McCarty comprueban que el DNA es el portador de la información genética. En 1953 Watson y Crick, apoyados en los trabajos de previos desarrollados por Rosalind Franklin y Maurice Wilkins, revelan la estructura del DNA como una doble hélice complementaria que recuerda la estructura de una escalera de caracol. El genoma está formado de 3,200 millones de nucleótidos constituidos de un grupo fosfato y un azúcar de cinco carbonos, de los cuales existen cuatro tipos: Adenina (A), Timina (T), Citocina (C) y Guanina (G). En 1963 se esclareció el código genético, base de la traducción de proteínas (Passarge, 2001).

A partir de entonces y de manera exponencial, se suceden los descubrimientos (enzimas de restricción, polimerasas, etc.), que conducen a la manipulación del DNA, dando lugar a las tecnologías recombinantes y, posteriormente, a las tecnologías para la secuenciación del DNA. Mas adelante, en 1985 se hizo la primera propuesta formal de una iniciativa para secuenciar los 3,200 millones de nucleótidos del genoma humano. En 1990, esta iniciativa se consolido, dando inicio así, al proyecto científico tecnológico más importante de fines del siglo XX: el Proyecto Genoma Humano (PGH). Este proyecto dio lugar a una nueva era en la investigación genómica dentro de la cual se desarrollaron proyectos dedicados a convertir la información genómica en realidades



tangibles para la población general, mediante el estudio de la estructura y función de los genes y las proteínas.

En el año 2003 una vez cumplidos los objetivos del Proyecto Genoma Humano, se definieron las cinco áreas principales en las que se invertirían recursos y se unirían esfuerzos para alcanzar una nueva meta. Dentro de las cinco áreas se encuentran el proyecto internacional del HapMap, proyectos tales como la Enciclopedia de los Elementos del DNA (ENCODE), la Genómica Química, Genomas para la vida y el establecimiento del consorcio para la Genómica Estructural (IMEGEN, 2010).

En el 2001 la Secretaría de Salud, la Universidad Nacional Autónoma de México, el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, y la Fundación Mexicana para la salud firmaron un convenio con el fin de establecer un consorcio promotor cuyos fines apuntan a la creación del Instituto Nacional de Medicina Genómica. El 21 de Julio del 2004 se promulga el decreto para la creación del INMEGEN para impulsar el desarrollo científico y tecnológico relacionado con la medicina genómica en México (Cañal, 2007).

Sin duda, la evolución de la investigación genómica continuará su marcha superando estos nuevos desafíos y enfrentando retos tan complejos como la identificación de los genes causantes de enfermedades humanas y la regulación de la expresión de los genes, lo que tendrá que ir en conjunto con el desarrollo de nuevas y más poderosas tecnologías que permitan el análisis masivo de los genomas, logrando al mismo tiempo el abatimiento de sus costos. Esto con estricto apego a los principio éticos universales (INMEGEN, 2008) y con el desarrollo de mejores recursos humanos.



4.0 OBJETIVOS

Objetivo General

Proporcionar una visión global de las ciencias genómicas a fin de generar el interés de desarrollo en los estudiantes del área de las ciencias biológicas y de la salud.

Objetivos Particulares

1. Conocer las generalidades de la ciencia genómica a fin de comprender su impacto en las ciencias biológicas y de la salud.
2. Demostrar las aplicaciones de la genómica en las diferentes ramas de la ciencia así como la trascendencia de las mismas sobre el desarrollo tecnológico y su impacto en la vida cotidiana.
3. Resaltar la importancia sobre las implicaciones éticas del uso de modelos biológicos en las investigaciones implicadas en los avances de la genómica.



5.0 JUSTIFICACIÓN

Los grandes avances en la ciencia para descifrar los procesos biológicos del organismo generan la necesidad de comprender los conceptos básicos y ampliar el panorama actual de la ciencia genómica y todas sus herramientas.

El interés de este trabajo es contribuir al entendimiento de los conceptos fundamentales de la genómica y brindar una visión de los campos de investigación y desarrollo para el desempeño de los estudiantes de ciencias biológicas y de la salud.



El presente trabajo se realizó con apoyo del PAPIME 207305.



6.0 GENERALIDADES

6.1 GENÓMICA

La naturaleza hereditaria de cada organismo vivo está definida por su genoma, que consiste en una secuencia larga de ácido nucleico que proporciona la información necesaria para estructurar a un organismo. La información genómica de cada individuo determina las características hereditarias ya que es utilizada para producir todas las proteínas del organismo en el tiempo y lugar apropiado (Lewin, 2004).

Las proteínas forman la parte estructural del organismo o tienen la capacidad de construir las estructuras o de realizar las reacciones metabólicas necesarias para la vida (Lewin, 2004).

Cada una de las moléculas de ácido nucleico que abarcan el genoma puede contener una gran cantidad de genes codificantes para una o varias proteínas. El genoma contiene el sistema completo de información hereditaria para cualquier organismo y puede ser dividido físicamente en un número de diversas moléculas de ácido nucléico que a su vez se dividen en genes funcionales (Lewin, 2004).

Es decir, que el DNA es el material hereditario de todas las células y se acostumbra pensar en genomas como término colectivo para las moléculas de DNA hereditarias de un organismo o una célula y no en moléculas de RNA debido a que las moléculas de RNA presentan una tasa de error de replicación alrededor de 10000 veces más altas que las registradas durante la replicación del DNA, por consiguiente el DNA es mucho más adecuado que el RNA para ser portador estable de la información genética. (Strachan y Read, 2006).

A pesar de la ubicuidad del DNA como material hereditario celular, actualmente se sabe que muchas clases diferentes de virus tienen un genoma de RNA



(Strachan y Read, 2006). Por ello, el genoma es considerado como el conjunto de información genética de un organismo (Watson y col, 2006).

6.1.1 DNA Y BASES NITROGENADAS

El DNA es un polímero grande con una estructura básica lineal de residuos de azúcar y fosfato alternados. El azúcar en las moléculas de DNA es 2'-desoxirribosa, un monosacárido de cinco carbonos (Strachan y Read, 2006) el cual se une a una base nitrogenada dando origen a un nucleósido. La adición de un fosfato a un nucleósido da lugar a la subunidad fundamental del DNA denominado nucleótido.

Las bases nitrogenadas del DNA se dividen en dos clases, las purinas y las pirimidinas (Watson y col, 2006). Las purinas, adenina (A) y guanina (G), están conformadas por dos anillos heterocíclicos engranados (Strachan y Read, 2006.) pero tienen grupos diferentes unidos a ellas (Watson y col, 2006). La timina (T) y la citosina (C) forman las pirimidinas cuya estructura solo posee un anillo heterocíclico. Todas las bases nitrogenadas se unen al monosacárido por medio de enlaces glucosídicos. Las purinas se unen al C1 del azúcar mediante un enlace N-glucosídico a través del N9 del anillo (Fig. 1) mientras que las pirimidinas lo hacen a través del N1 (Fig. 2) (Strachan y Read, 2006).

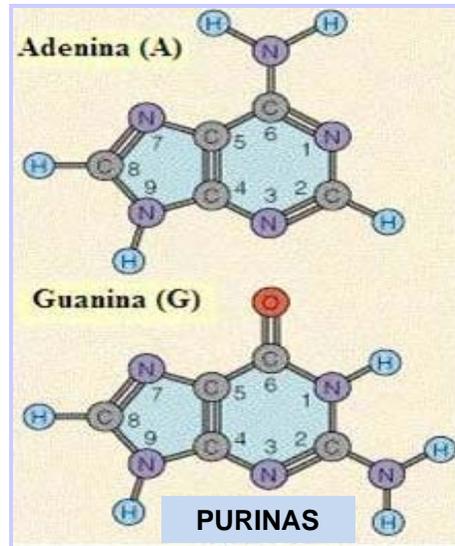


Figura 1. Estructura química de las purinas. pWeb fbio.uh.cu

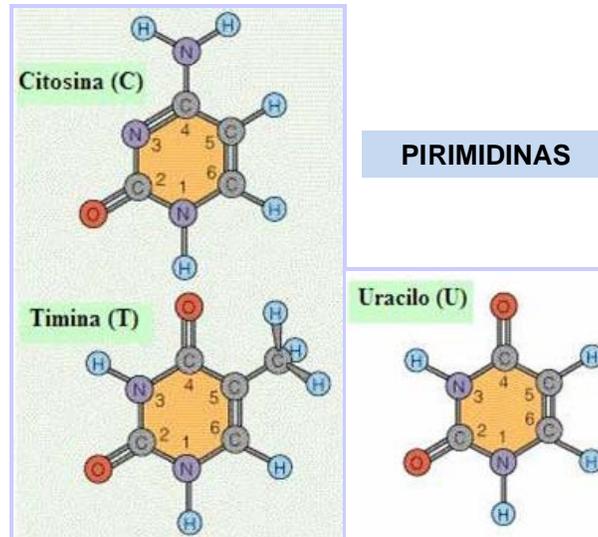


Figura 2. Estructura química de las pirimidinas. pWeb fbio.uh.cu



Cada una de las bases se encuentra en dos estados tautoméricos alternativos, que están en equilibrio entre sí. El equilibrio se inclina mucho hacia las estructuras convencionales, que son los estados predominantes y los que importan para el apareamiento de las bases. Los átomos de nitrógeno no adheridos a los anillos púricos y pirimídicos están en la forma amino en el estado predominante y solo en raras ocasiones adoptan la configuración imino (Watson y col, 2006).

Del mismo modo, los átomos de oxígeno adheridos a la guanina y la timina por lo general exhiben la forma cetónica y con muy poca frecuencia la configuración enólica (Watson y col, 2006).

Es decir que las bases nitrogenadas se encuentran hacia el interior de la hélice por su carácter hidrofóbico mientras que el esqueleto azúcar-fosfato se encuentra hacia el exterior. La Adenina puede formar enlaces de hidrógeno solo con la Timina mientras que la Citocina solo puede hacerlo con la Guanina. A esto se le llamó apareamiento de bases y las bases apareadas se dicen que son complementarias (Strachan y Read, 2006)

La conformación de las bases es indispensable para estructurar la doble hélice de DNA, su complementariedad y la formación de los enlaces entre éstas, son la característica fundamental de la hélice doble y contribuyen a la estabilidad termodinámica de ésta (Watson y col, 2006).

Los primeros estudios del DNA con difracción de rayos X permitieron comprobar que existen dos tipos de estructuras, las formas B y A del DNA. La forma B, que se observa en condiciones de humedad elevada, corresponde con mucha precisión al promedio de la estructura del DNA en situación fisiológica (Watson y col, 2006), es dextrógira y esta conformada por 10 pb por giro. La forma A es igualmente dextrógira y aparece en condiciones de humedad escasa (Strachan y Read, 2006), tiene 11 pb por vuelta, su surco



mayor es más angosto y mucho más profundo que el de la forma B y su surco menor es más ancho y menos profundo (Watson y col, 2006).

Actualmente se sabe que el DNA también puede adquirir estructuras helicoidales levóginas denominadas Z DNA constituida por 12 pb en cada giro (Strachan y Read, 2006) esto se da debido al enlace glucosídico que conecta la base con la posición 1' de la 2'-desoxirribosa. Este enlace puede estar en una de las dos conformaciones llamadas "sin" y "anti". En el DNA dextrógiro, el enlace glucosídico siempre esta en la conformación "anti". En la hélice levógira, la unidad repetida fundamental suele ser un dinucleótido de purina-pirimidina, con el enlace glucosídico en la conformación "anti" en los residuos de pirimidina y "sin" en los de purina. Esta última, es la causa del estado levógiro de la hélice. El cambio a la posición "sin" en los residuos de purina anti-sin alternantes le imparten a la cadena de DNA levógiro un aspecto de zigzag que lo diferencia de las hélices dextrógiras (Watson y col, 2006).

6.1.2 CROMOSOMAS

Una vez que se comprendió que el DNA alberga la información genética, fue muy importante determinar como el DNA se organiza en genes y como estas unidades básicas de la función genética se organizan en cromosomas, ya que conocer la organización del material genético y de las moléculas asociadas es importante para la comprensión de muchas otras áreas de la genética (Klug y col, 2006).

Mucha de la información que se tiene acerca de la estructura y los mecanismos de duplicación del DNA proviene del estudio de los procariones. La razón de esto es que los procariones son menos complejos, tanto genética como bioquímicamente, que los eucariotes. Los procariones son monoploides; tienen



solo un juego de cromosomas. En contraste, la mayoría de animales y plantas superiores son diploides o poliploides, esto es, tienen dos juegos completos de cromosomas, uno de cada progenitor, o bien, portan varias copias del genoma. No solo la mayoría de los eucariontes contiene muchas veces la cantidad de DNA que tienen los procariontes, sino que este DNA está acomodado o empacado en varios cromosomas, y cada cromosoma está presente en dos (diploides) o más (poliploides) copias (Gardner y col, 2003).

Cada cromosoma eucariótico contiene una sola molécula gigante de DNA que se extiende de un extremo al otro del cromosoma a través del centrómero. En la cromatina de la interfase con sus características de 100 Å de diámetro, este DNA se mantiene en una configuración superenrollada en hélice de modo negativo mediante acomodación de histonas. La cromatina relajada de la interfase tiene una estructura de “rosario”. Cada “cuenta” o nucleosoma es una estructura elipsoidal que contiene un centro o núcleo muy conservado que consiste en un segmento de DNA de 146 pares de nucleótidos de longitud que envuelven a un octámero de histonas. Cada octámero consta de dos moléculas de cada una de las histonas H2a, H2b, H3 y H4. Durante la mitosis y la meiosis, la cromatina se condensa aun más, posiblemente mediante un segundo nivel de superenrollamiento en fibras de cromatina de 300 Å de diámetro. En la metafase las fibras de cromatina de 300 Å enrolladas en forma de hélice o dobladas se enrollan en espiral a su vez en las estructuras altamente condensadas visibles en el microscopio de luz. En este tercer nivel de condensación interviene una “armazón” cromosómica que está compuesta de proteínas no histonas (Gardner y col, 2003).



6.1.2.1 HISTONAS

Como anteriormente se ha dicho, las histonas son las proteínas responsables del empaquetamiento del ADN, estas proteínas forman parte del alrededor de la mitad de la masa de la cromatina. Existen cinco clases principales de histonas: H1, H2A, H2B, H3 y H4, todas ellas contienen una gran cantidad de residuos cargados positivamente (Arg y Lys).

Las histonas, se unen iónicamente a los grupos fosfato del ADN cargados negativamente, sufren modificaciones postraduccionales como metilaciones, acetilaciones y fosforilaciones en residuo específicos (Arg, His, Lys, Ser y Thr). La mayoría son revertidos al alterarse la carga de la proteína, lo que se refleja en su unión con el ADN, aunque están conservadas evolutivamente, las modificaciones son diferentes dependiendo el tejido o el estado del ciclo celular (Vázquez, 2003).

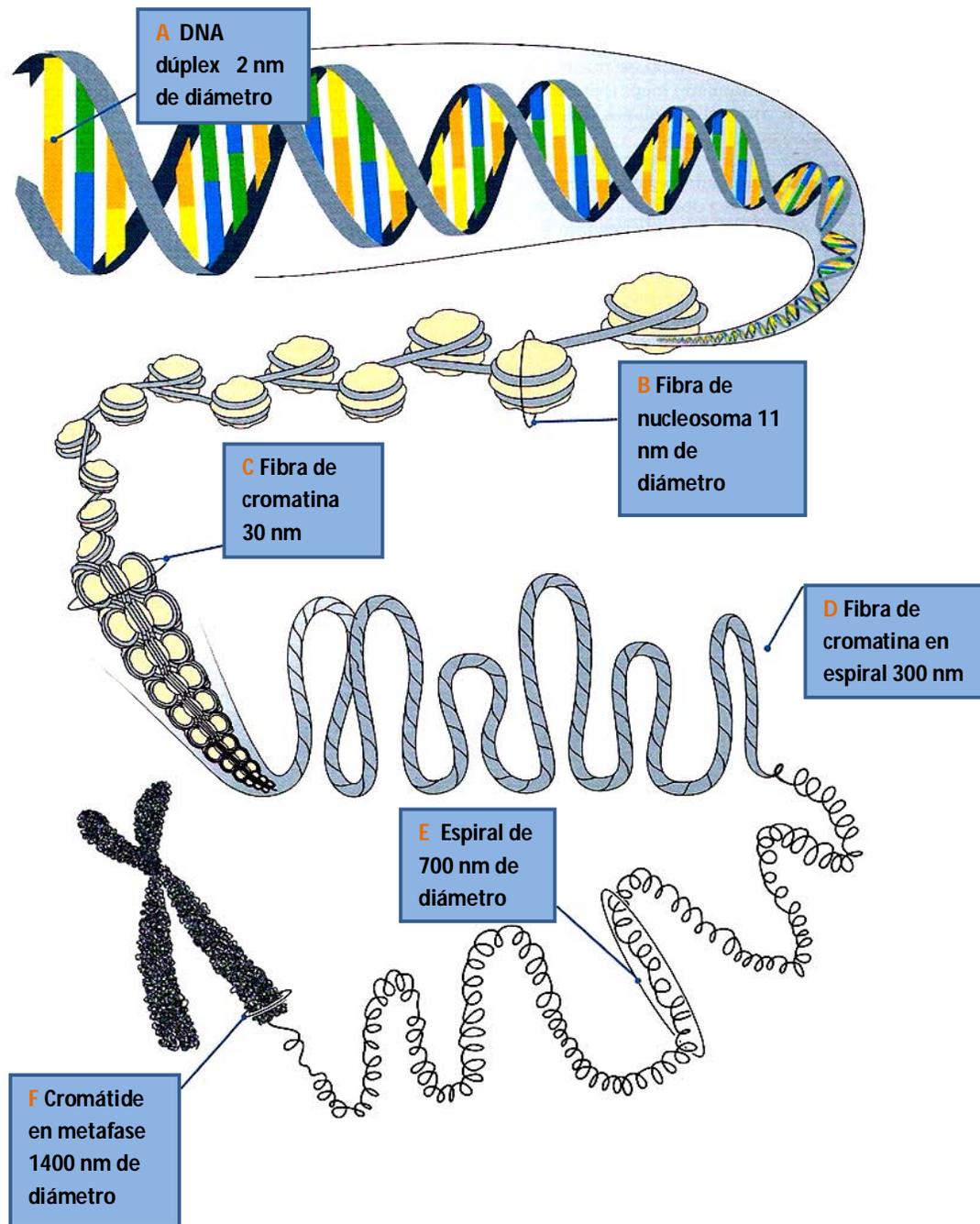


Figura 3. Etapas de condensación del DNA. Tomada de Hartl y Jones, 2005.



Los cromosomas eucarióticos contienen algunas secuencias de DNA repetitivo, generalmente localizado en la heterocromatina, ubicada en sitios específicos de los cromosomas, a menudo en regiones centroméricas o teloméricas. En todos los eucariontes una fracción importante del genoma contiene secuencias de una sola copia de DNA intercaladas con secuencias medianamente repetitivas (Gardner y col, 2003).

Durante la mitosis los cromosomas tienen una forma y tamaño característicos, cada uno tiene una región condensada llamada centrómero, que confiere la apariencia general de cada cromosoma. Dependiendo de la posición del centrómero, los brazos tienen longitudes relativas distintas (Klug y col, 2006).

Los cromosomas se clasifican en metacéntricos, submetacéntricos, acrocéntricos o telocéntricos de acuerdo con la localización del centrómero. Por convención el brazo más corto es el que se orienta por encima del centrómero y se denomina brazo p, el brazo más largo se encuentra debajo y se denomina el brazo q (Klug y col, 2006).

Al igual que en casi todos los organismos eucarióticos, cada cromosoma humano es lineal y tiene un solo centrómero. Cada célula humana tiene 23 pares de cromosomas, los cuales se clasifican en 22 pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales o gonosomas. Los miembros de cada par son semejantes, pero no idénticos ya que tienen distinta procedencia; uno es de origen materno y otro de origen paterno, y aunque controlan los mismos caracteres, la información no es necesariamente igual y reciben el nombre de cromosomas homólogos (Díaz y Bonilla, 2006).

Los cromosomas humanos se clasifican de acuerdo con la nomenclatura estándar: acordada internacionalmente durante una conferencia celebrada en Denver, Colorado EUA en 1960 (Díaz y Bonilla, 2006), precedida por destacados investigadores, como el genetista humano Curt Stern, de la universidad de California, y el famoso genetista inglés Catcheside.



Durante esa primera reunión sobre nomenclatura cromosómica se produjeron acaloradas discusiones en el intento de lograr un consenso aun sobre pequeños detalles morfológicos de los cromosomas humanos. Aunque Lejeune propuso que los cromosomas podrían clasificarse empleando un método combinado de letras representativas de los tamaños relativos, admitiéndose solamente reunir a los cromosomas humanos en grupos 1-3, 4-5, 6-12, etcétera. Posteriormente, Patau propuso diferenciar esos grupos usando letras (Drets, 2002). De tal forma “A” para designar el grupo 1-3, “B”, para 4-5, “C”, para 6-12 y el cromosoma X, “D”, para 13-15, “E”, para 16-18, “F”, para 19 y 20 y “G”, para el 21-22 inclusive el sexual Y. Este criterio fue aceptado en la Conferencia de Londres en 1963 y en la reunión de Chicago en 1966 (Dear, 1964).

Estos fueron los primeros esfuerzos llevados a cabo para disponer de una nomenclatura universal a nivel internacional para poder intercambiar una información precisa sobre las observaciones cromosómicas entre los laboratorios, convirtiéndose en un aspecto crucial en las primeras etapas del desarrollo de la citogenética humana (Drets, 2002).

Basados en esta nomenclatura, los cromosomas humanos se ordenan por pares homólogos y en orden decreciente de longitud. Se numeran del 1 al 22 a partir del de mayor a menor tamaño y se clasifican en 7 grupos designados con letras del alfabeto. Los cromosomas sexuales se colocan a parte y se indica cual es el cromosoma X y cual el Y.

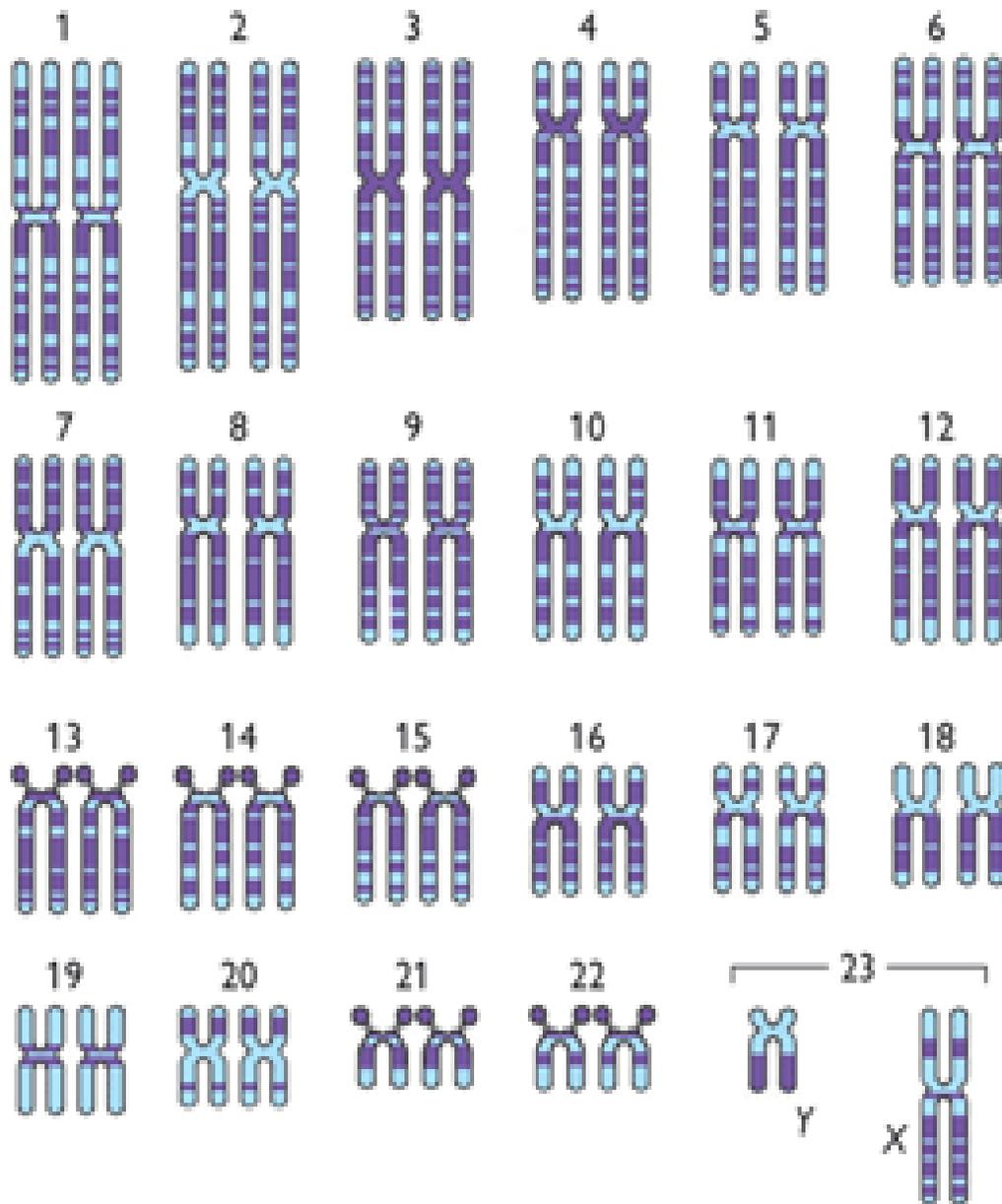


Figura 4. Representación de los 23 pares cromosómicos humanos. Tomada de Kalipedia, 2008.



El grupo A incluye los cromosomas 1, 2,3. Son los cromosomas humanos más grandes. Par 1: Es el par metacéntrico más grande del cariotipo. El i.b de 1.5-1.6 y un i.c de 48-49. Frecuentemente esta presente una constricción secundaria en la región proximal del brazo considerado como el más grande y este puede causar una variación en longitud del brazo.



Figura 5. Par cromosómico 1 A. Tomada de Kalipedia, 2008.

Par 2: Cromosomas ligeramente submetacéntricos con un i.b. de 1.5-1.6 y un i.c. de 38-46. Es entonces ligeramente más corto que el cromosoma 1 y fácilmente distinguible de él por la posición del centrómero. Es notable la diferencia de los brazos cortos y largos.



Figura 6. Par cromosómico 2 A. Tomada de Kalipedia, 2008.



Par 3: Es el segundo cromosoma metacéntrico con un i.b. de 1.2 y un i.c. de 45-46. Este cromosoma es aproximadamente 20% más corto que el cromosoma 1 y puede distinguirse fácilmente de él. El i.b. y el i.c. indican que el brazo corto puede ser distinguido del brazo largo.



Figura 7. Par cromosómico 3 A. Tomada de Kalipedia, 2008.

El grupo B incluye los cromosomas 4 y 5, son submetacéntricos, cuyos brazos cortos tienen una longitud aproximada de una cuarta parte de la de los brazos largos. Su i.b. es de 2.6-3.2 y su i.c. de 24-30. Se dice que el cromosoma 4 es aproximadamente 5-8% más grande que el cromosoma 5, pero debido a que esto cae dentro de la variación normal de las mediciones de los cromosomas no se considera acertada la longitud para la diferenciación de estos pares, por lo que, en tinción de rutina, son identificados solo como grupo B.

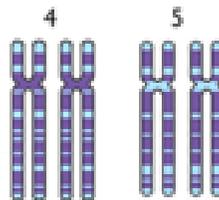


Figura 8. Grupo cromosómico B. Tomada de Kalipedia, 2008.



De acuerdo con la convención de Londres los pares 6, 7, 8, y 11 del grupo C, son relativamente metacéntricos con un i.c de 35-40, mientras que los pares y 9, 10 y 12 son relativamente submetacéntricos con un i.c. menor de 2.7-3.5. Estas diferencias pueden ser utilizadas para aparear los correspondientes pares de homólogos. Algunos muestran características individuales como:

Par 6: Es el más grande de este grupo, pero solo más largo que el cromosoma X y el par 7.

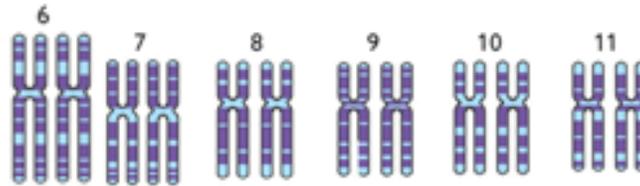


Figura 9. Grupo cromosómico C. Tomada de Kalipedia, 2008.

Par 12: Es el más pequeño, tiene generalmente los brazos cortos más cortos que los demás.



Figura 10. Par cromosómico 12 C. Tomada de Kalipedia, 2008.

Cromosoma X: En las mujeres, un miembro del par de cromosomas X se identifica sencillamente mediante autorradiografía, mientras que el otro miembro del par y el X único de los hombres no tiene características



autorradiográficas distintivas. El cromosoma X tiene aproximadamente el tamaño del par 8 o el par 9. No hay características mediante las que pueda ser identificado el X en las fotografías, requiere de alguna técnica de bandeo para su correcta clasificación.

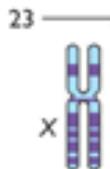


Figura 11. Cromosoma X. Tomada de Kalipedia, 2008.

Grupo D

Pares 13, 14 y 15, son los seis cromosomas acrocéntricos más grandes del cariotipo humano. El i.c. es de sólo 15, que es el menor i.c. de todo el cariotipo humano. Tienen una forma característica de herradura y sus brazos cortos lo son de manera extrema. Estos tres pares poseen satélites que probablemente por razones técnicas, o por variación en tamaño, son raramente todos visibles en una sola célula al mismo tiempo.

Los cromosomas del grupo D se diferencian ligeramente por su tamaño (aproximadamente 10%), lo que podría permitir su arreglo en forma descendente de longitud; sin embargo su correcta clasificación solo se logra con métodos de bandeo.

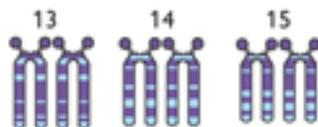


Figura 12. Grupo cromosómico D. Tomada de Kalipedia, 2008.



Grupo E

Pares 16, 17 y 18, aunque los tres pares cromosómicos se clasifican submetacéntricos cada uno posee características particulares.

Par 16: Tiende a ser más metacéntrico en comparación con los otros 2 pares del grupo, tiene un i.b. de 1.1.- 1.8 Y un i.c. de 40. Presenta variaciones considerables de tamaño debido a la constricción secundaria que frecuentemente se observa en el brazo largo región proximal.

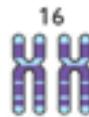


Figura 13. Par cromosómico 16 E. Tomada de Kalipedia, 2008.

Par 17: Es submetacéntricos, tiene un índice centromérico de 31 (rango de 23 36) y un i.b. de 1.8 - 3.1. Su tamaño es intermedio entre el par 16 y 18 lo que permite diferenciado dentro del grupo.

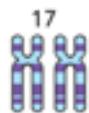


Figura 14. Par cromosómico 17 E. Tomada de Kalipedia, 2008.

Par 18: Es el par más pequeño de los de este grupo. Es submetacéntricos con un i.b. de 2.4-4.2 y un i.c. aproximado de 26 (21 - 29). Algunas veces son tan pequeños sus brazos cortos que dan la apariencia de cromosomas acrocéntricos.



Figura 15. Par cromosómico 18 E. Tomada de Kalipedia, 2008.

Grupo F

Pares 19 y 20, son los más metacéntricos del cariotipo humano, no son distinguibles el uno del otro más que con técnicas de bandeo. El i.b. es de 1.2 - 1.9 y su i.c. de 40. Como grupo estos cromosomas se reconocen fácilmente.

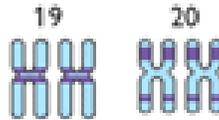


Figura 16. Grupo cromosómico F. Tomada de Kalipedia, 2008.

Grupo G

Pares 21 y 22, son cromosomas acrocéntricos pequeños, que presentan apéndices en forma de palillos de tambor, llamados satélites al final del brazo corto, sus brazos cortos tienden a estar divergentes. Las mujeres poseen 4 cromosomas de este grupo, los varones tienen 5 ya que el cromosoma sexual "Y" se incluye en este grupo (Díaz y Bonilla, 2006).



Figura 17. Grupo cromosómico G. Tomada de Kalipedia, 2008.



6.1.3 PROYECTO GENOMA HUMANO

Durante la década de 1980, las bases moleculares de la fisiología celular y el impulso de la vanguardia tecnología de la genética y la biología molecular, dieron las herramientas necesarias para intentar conocer en forma completa el genoma humano y el de otras especies, para utilizarlos como organismos modelo (Willard y col, 2005) (Velázquez, 2004).

En 1985 se hizo la primera propuesta formal de una iniciativa para secuenciar los 3,200 millones de nucleótidos del genoma humano. Inicialmente fue apoyado económicamente por el Congreso de los Estados Unidos, el Programa del Genoma Humano, cuya ubicación administrativa recayó en los Institutos Nacionales de Salud y en el Departamento de Energía de ese país. Más tarde se sumaron a este esfuerzo otras naciones, trocándose en una empresa de extensión internacional, cuyo andamiaje fue la Organización del Genoma Humano (Human Genome Organization, HUGO) (Velázquez, 2004) (Zamudio, 2007).

El producto del PGH consistió fundamentalmente en la secuencia completa del genoma humano y en la elaboración de un mapa que ubica cada gen dentro de los 23 pares de cromosomas en que se organiza el genoma humano. (INMEGEN, 2010).

La secuencia completa del genoma se obtuvo al unir secuencias de todos los fragmentos obtenidos por medio de mapas físicos y genéticos, obteniéndose el primer “borrador” de esta secuencia en febrero de 2001, y la versión definitiva, en 2003 (Velázquez, 2004).

El Proyecto llegó a término dos años antes de lo previsto y a un menor costo del originalmente presupuestado, en gran medida debido al desarrollo de nuevas tecnologías para la secuenciación de DNA, que diera como resultado la



capacidad de secuenciación a gran escala y a un menor costo. Al día de hoy todas las metas del Proyecto fueron cumplidas con creces (INMEGEN, 2010).

La culminación del Proyecto en términos técnicos significa que se obtuvo la totalidad de la secuencia de la molécula del DNA con una gran exactitud, es decir, con menos de un error por cada 10,000 letras. Únicamente 0.01% de la cadena no pudo secuenciarse con la tecnología disponible, lo que dará lugar a proyectos específicos para secuenciar estas regiones del genoma humano. Hasta el día de hoy, se cuenta con más del 99% de la secuencia en su formato final, reduciendo el número de espacios sin secuenciar a solo 250. Como resultado del PGH se obtuvo la secuencia completa de los 3,200 millones de nucleótidos o letras (A, G, T, C) que lo componen, el mapa que ubica a los cerca de 30,000 genes que ahí se albergan y el análisis de cerca de 1,400 genes causantes de enfermedades monogénicas. Además, se demostró que los seres humanos compartimos 99.9% de esta secuencia. El 0.1% restante varía entre cada individuo, siendo las variaciones más comunes aquellas en que cambia una sola letra, es decir, los polimorfismos de un solo nucleótido, conocidos como SNPs. Estas variaciones se encuentran a lo largo de toda la cadena, en promedio una cada 600 a 800 nucleótidos y hasta el momento se han identificado más de 3.2 millones de estas variaciones. El número de posibles combinaciones que resultan de la variación genómica, da como resultado que cada miembro de nuestra especie tenga características genómicas únicas. Así, la individualidad genómica da lugar a la individualidad bioquímica, responsable de la predisposición a padecer enfermedades comunes (INMEGEN, 2010).

La contribución del Dr. James Watson, Francis Crick, Rosalind Franklin y Maurice Wilkins a nuestro entendimiento de la naturaleza del DNA a través del descubrimiento de la estructura de la doble hélice, trajo consigo un cambio trascendental en el foco de la genética moderna e influyó la dirección de muchas otras disciplinas, gracias a la nueva oportunidad de comenzar a



explorar los fundamentos de todos los procesos de la vida (Carrol y Ciaffa, 2010).

La siguiente fase de este proyecto consistirá en la identificación de las variaciones genómicas entre las distintas poblaciones, así como la producción de aplicaciones prácticas derivadas de este conocimiento (INMEGEN, 2010).

La culminación de los trabajos de secuenciación del genoma humano han dado lugar a una nueva era en la investigación genómica, porque ofrece una gran cantidad de información que tendrá gran impacto en diferentes áreas de la investigación científica (INMEGEN, 2010).

En la segunda fase del Proyecto del Genoma Humano se abrieron cinco áreas nuevas de investigación: el proyecto internacional del HapMap; el desarrollo de la Enciclopedia de los Elementos del ADN (ENCODE); genómica química; genomas para la vida, y el establecimiento del Consorcio para la genómica estructural. Estas áreas estarán dedicadas a convertir la información genómica en realidades tangibles para la población general, mediante el estudio de la estructura y función de los genes y las proteínas (INMEGEN, 2010).

1. El proyecto internacional del HapMap. Inicia oficialmente en octubre del 2002, se lleva a cabo en diferentes poblaciones del mundo, inicialmente la europea, la africana y la asiática. México es el único país de América Latina que fue invitado a participar en esta segunda fase del Proyecto del Genoma Humano, a través del Consorcio Promotor del Instituto Nacional de Medicina Genómica. En 2005, México logra la incursión en el Proyecto Internacional de HapMap (INMEGEN, 2010) (HapMap, 2010).



El proyecto tiene como objetivo realizar un catálogo que permita identificar similitudes y diferencias de genes relacionados con enfermedades comunes como asma, cáncer, diabetes y enfermedades cardiovasculares, entre otras. Este mapa identifica las posiciones en las que existen variaciones dentro del genoma humano, es decir, las variaciones que confieren individualidad a cada miembro de nuestra especie. Tienen especial interés aquellas variaciones relacionadas con la susceptibilidad a enfermedades comunes. (INMEGEN, 2010) (HapMap, 2010).

2. Desarrollo de la Enciclopedia de los Elementos del DNA (ENCODE).

Este proyecto está bajo el liderazgo del Instituto de Investigaciones sobre el Genoma Humano de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos. El objetivo principal de ENCODE es el desarrollo de estrategias eficientes y de gran precisión para la identificación y localización de todos los genes que codifican para proteínas, de aquellos que no codifican para proteínas y de otros elementos funcionales basados en secuencias genómicas. La creación de este monumental trabajo de referencia contribuye a que los científicos puedan utilizar e interpretar la secuencia del genoma humano, a la comprensión más profunda de la biología humana, a predecir riesgo potencial para enfermedades y a desarrollar nuevas estrategias para la prevención y el tratamiento de éstas (INMEGEN, 2010).

3. Genómica química. El desarrollo de esta área resulta de gran importancia para comprender mejor la función de los genes. Se trata de integrar una colección pública de entre 500,000 y 1'000,000 compuestos químicos orgánicos, a fin de ser empleados en el esfuerzo de caracterizar las vías metabólicas a mayor resolución. Las ventajas de esta estrategia, complemento de las estrategias genómicas convencionales, se basan en las características



químicas particulares de cada molécula, en su capacidad de interactuar con determinados genes, su habilidad en muchos casos, para penetrar fácilmente a las células y desde luego, el hecho de que frecuentemente sirven como puntos de inicio para el desarrollo de nuevos fármacos (INMEGEN, 2010).

4. Genomas para la vida. Este programa del Departamento de Energía de los Estados Unidos está enfocado a microorganismos. Su meta principal es el entendimiento de los intrincados detalles sobre los procesos de la vida microbiana a un nivel tal que puedan desarrollarse modelos computacionales capaces de describir y predecir sus respuestas a cambios en el ambiente. Esta información permitirá utilizar las capacidades de los microbios para resolver muchos de los retos actuales en las áreas de energía y ambiente (INMEGEN, 2010) (Genomic Science Program, 2010) (Genomes to life, 2010).

5. Establecimiento del Consorcio para la Genómica Estructural. La genómica estructural consiste en la identificación sistemática y a gran escala de la estructura tridimensional de las proteínas. Cuando se estudia la genómica estructural de cualquier organismo, la meta final es la descripción completa de todas las proteínas codificadas en el genoma de ese organismo. Esas estructuras tridimensionales serán cruciales para el diseño racional de nuevos medicamentos, para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, y para el avance en el entendimiento de la biología. En abril de 2003, se anunció la creación del Consorcio para la genómica estructural que se establece con el fin de impulsar los esfuerzos internacionales en esta área. Esta organización esta formada por la Wellcome Trust del Reino Unido, un grupo de grandes compañías farmacéuticas como Bayer AG, Novartis y las recientemente fusionada Glaxo-SmithKline entre otras empresas, todas ellas comprometidas a hacer públicas las estructuras proteicas que identifiquen (INMEGEN, 2010).



6.2 GENÓMICA

La genómica es el campo de la genética que intenta comprender la organización, la función y la evolución de la información genética contenidos en el genoma completo (Pierce, 2006). Es la disciplina que involucra el manejo de grandes cantidades de datos, tanto en el laboratorio como en las bases donde se depositan (Greene, 2005).

La genómica va mas allá de la simple descripción de los genes, para incluir las proteínas que producen, sus interacciones, las maneras en que unos genes regulan la transcripción de otros y la descripción de circuitos complejos de interacciones, con un mejor entendimiento de las células y los organismos (Greene, 2005). El reto de la genómica es, entonces, descifrar los genomas utilizando la información que estos proporcionan a través de las variaciones de las poblaciones, perfiles de expresión génica, proteómica, metabolómica y circuitos genómicos (Bernal y Suárez, 2007).

Este nuevo campo de investigación esta cambiando drásticamente la biología, desde una ciencia basada en el laboratorio a una combinación de experimentos de laboratorio con tecnología de la información. Los científicos pueden utilizar la información de las bases de datos, que disponen de secuencias de ácidos nucleicos, proteínas y redes de interacciones génicas, para contestar cuestiones experimentales en minutos, en lugar de meses o años (Klug y col, 2006).

Existen muchas áreas relacionadas con la genómica que se han ido desarrollando a lo largo de los años, algunas de las más importantes por su potencial tanto económico como social y ambiental son: la medicina genómica, la genómica agropecuaria, la genómica forense, la genómica ambiental, la genómica industrial, etc. (Galvez y Moya-Anegón, 2007).



Para su estudio la ciencia genómica se divide básicamente en tres grandes ramas complementarias, que a continuación se explican (Gálvez y Moya-Anegón, 2007).

6.2.1 GENÓMICA ESTRUCTURAL

La genómica estructural determina la organización y la secuencia de la información genética contenidas dentro de un genoma. Uno de los primeros pasos en la caracterización de un genoma es preparar mapas genéticos y físicos de sus cromosomas. Estos mapas proporcionan información sobre las localizaciones relativas de genes, los marcadores moleculares y los segmentos cromosómicos, que suelen ser esenciales para posicionar los segmentos cromosómicos y alinear tramos de DNA secuenciado en una secuencia del genoma completo (Pierce, 2006).

El objetivo final de la genómica estructural es determinar las secuencias ordenadas de nucleótidos de los genomas completos de los organismos (Pierce, 2006).

6.2.2 Mapas genéticos

Los mapas genéticos también denominados mapas de ligamiento proporcionan una aproximación a grandes rasgos de las localizaciones de genes en relación con las de otros genes conocidos (Pierce, 2006). Existen dos tipos de mapas genéticos, los de baja resolución: basados en el análisis de recombinación meiótica y los de alta resolución basados en marcadores moleculares llegando a la realización de un mapa físico (Echenique y col, 2004).



6.2.3 Mapas físicos

Los mapas físicos están basados en el análisis directo del DNA y ponen los genes respecto a distancias medidas en el número de pares de bases, kilobases o megabases. Los mapas físicos tienen mayor resolución y son más exactos que los mapas genéticos. Existen varias técnicas para crear mapas físicos, entre las que se incluyen el mapeo por restricción para la determinación de las posiciones relativas de los sitios de restricción en una pieza de DNA, el mapeo de sitio de secuencia específica (del inglés, sequence-tagged site, STS) que localiza las posiciones de secuencias cortas únicas de DNA en un cromosoma, la hibridación in situ fluorescente (del inglés, fluorescent in situ hybridization, FISH) por el cual pueden mapearse los marcadores visualmente en sus localizaciones cromosómicas y la secuenciación de DNA (Pierce, 2006).

6.2.4 GENÓMICA FUNCIONAL

La genómica funcional es, en esencia, la prueba del significado de las secuencias del genoma, identificación de los genes, reconocimiento de su organización y comprensión de su función. Los objetivos de la genómica funcional incluyen la identificación de todas las moléculas de RNA transcritas a partir de un genoma denominado transcriptoma y todas las proteínas, denominado proteoma (Pierce, 2006).

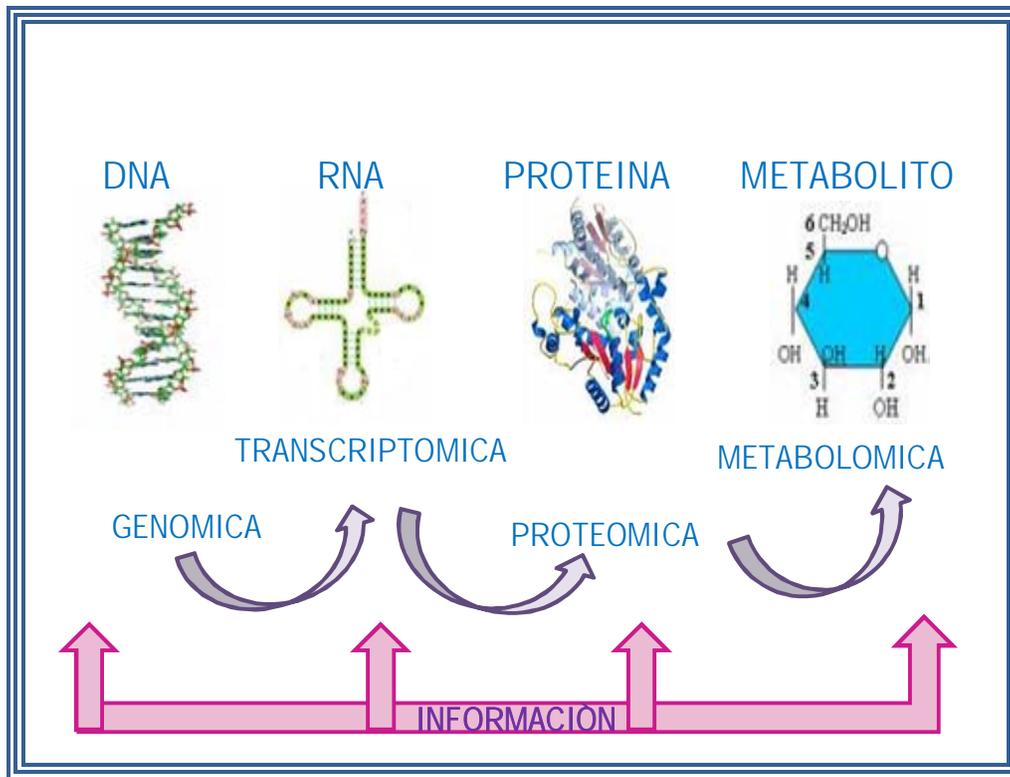


Figura 18. Flujo de información en biología. Tomada de Soria, 2006.

6.2.5 Transcriptoma

Recientemente se ha profundizado en el conocimiento de la complejidad del genoma humano, y se ha dado importancia no solo a los efectos que genes específicos puedan tener sobre fenotipos de enfermedad, sino también a la frecuencia e intensidad con que cada gen es traducido a diferentes proteínas. El producto inmediato de la traducción de un gen es la formación de ácido ribonucleico mensajero (mRNA) y se conoce como transcrito. El paradigma de “un gen, una proteína” se rompió al descubrirse la edición alternativa del mRNA, situación que aclaró el mecanismo de cómo un mismo gen puede traducirse en diferentes proteínas. Estos cortes alternativos del mRNA tienen



una amplia variedad funcional que está siendo revelada por novedosos estudios genómicos.

El conocimiento sobre el genoma se hizo más complejo al observarse que existe ARN que no codifica proteínas (RNAnc) y que desempeña un papel importante en la regulación del momento propicio en que un gen debe activarse y en la cantidad de proteínas que debe producir. Parte de estos RNAnc incluyen los micro RNA, una familia de pequeñas cadenas de nucleótidos fisiológicamente funcionales que se encuentran integrados dentro de las regiones intrónicas de estos transcritos primarios de RNA, cuyas secuencias pueden realizar una amplia variedad de modificaciones que afectan la expresión de un gen. La actividad de un gen puede ser medida por la cantidad de transcritos que puede producir, aunque estos transcritos no codifiquen proteínas (Bastarrachea y col., 2008).

El transcriptoma se define como el conjunto de ARN mensajero resultante de la traducción del genoma bajo determinadas condiciones. Hay que tener cuenta que en algunas células la actividad transcripcional es constante durante toda su vida, pero en otras depende de estados fisiológicos o patológicos y estímulos específicos (National Human Genome Research Institute, 2010).

El término transcriptoma se refiere al estudio de los perfiles de expresión de todos los genes presentes en el genoma. Los estudios de expresión sugieren pistas sobre la función de los genes (Klug y col, 2006).

Para su estudio se emplean técnicas denominadas micromatrices de ADN que permiten determinar los genes que están siendo activados y expresados en forma de mRNA, en un grupo celular determinado y bajo diferentes estímulos.

La micromatrices son placas de cristal, plástico o nylon con un tamaño de pocos centímetros cuadrados de superficie, en las que se distribuyen ordenadamente de cientos a miles de secuencias de DNA, el principio de las micromatrices es la hibridación entre ácidos nucleicos conocidos que son



fijados químicamente a una superficie sólida (matriz), y fragmentos de ácidos nucleicos complementarios presentes en las muestras en estudio (Orrego, 2010).

Las micromatrices pueden contener ácidos nucleicos fundamentalmente de dos tipos: DNA complementario (cDNA) y oligonucleótidos sintéticos. Las micromatrices de DNA complementario, se elaboran en una fase sólida mediante la aplicación automatizada de secuencias cortas correspondientes a los cDNA de un número variable de genes. Los ADN complementarios empleados en la construcción de estas micromatrices se obtienen a partir de librerías de cDNA que contienen fragmentos representativos de genes en el transcriptoma, los cuales se conocen como "secuencias de expresión cortas" (Expressed Séquense Tags - ETSs) y que son identificadas con un número de referencia o acceso de fácil identificación en una base de datos. Para lograr la precisión requerida en la ubicación de las secuencias en la matriz, se emplean técnicas de litografía y de semiconductores haciendo posible que cada cDNA sea fijado en una posición conocida para su posterior identificación. Las micromatrices de oligonucleótidos sintéticos se elaboran en una fase sólida similar y contienen fragmentos de oligonucleótidos representativos de todos los genes de interés (Orrego, 2010) (Roche Diagnostics, 2010).

Son múltiples las aplicaciones que se le han encontrado a esta metodología en el estudio celular permitiendo avanzar en campos tales como: el reconocimiento de los perfiles de respuesta celular ante estímulos determinados, la expresión de los factores reguladores de diferenciación y crecimiento celular, la determinación de los componentes y la cinética de activación de las diferentes vías de transducción, entre otros. En el campo clínico, las micromatrices han facilitado la comprensión de los mecanismos moleculares de carcinogénesis, conocer nuevos marcadores tumorales, clasificar neoplasias de difícil diferenciación, identificar patrones de expresión diferencial de genes involucrados en la génesis de metástasis, así como



determinar los genes involucrados en las respuestas inmunes en diferentes enfermedades o en la respuesta a diferentes microorganismos (Orrego, 2010).

En el futuro se espera que el conocimiento del genoma de cada individuo permita dilucidar la predisposición a sufrir determinadas enfermedades y de esta manera desarrollar terapias específicas para cada persona. Las micromatrices son uno de los instrumentos que harán posible este anhelo médico ya que facilitan el estudio de la expresión de miles de genes en forma simultánea en un sistema celular determinado, permiten establecer una conexión biológica racional entre la función de un producto génico y su patrón de expresión, así como su relación con los patrones de expresión de muchos otros genes simultáneamente, es decir, facilitan identificar el grupo de genes expresados en una célula en un momento determinado. Esto permite analizar a fondo los sistemas bioquímicos y regulatorios que están operando y que funciones puede o no realizar la célula en un momento dado (Orrego, 2010).

6.2.6 Proteoma

El término proteoma es una palabra relativamente nueva que define el conjunto completo de proteínas codificadas por un genoma, puede usarse para describir el conjunto de proteínas expresadas por una célula en un momento dado (Klug y col, 2006), el proteoma es la consecuencia funcional de la actividad celular (Kalia y Gupta, 2005), es complementario al genoma porque se centra en los productos del gene, que son los agentes activos en las células (Guevara, 2007).

El término proteoma describe el conjunto total de proteínas expresadas por un genoma completo, incluyendo las modificadas después de la traducción. El estudio del transcriptoma debe ser complementado con el análisis de expresión



de las proteínas codificadas por los transcritos, puesto que estas macromoléculas están al final de la ruta de expresión génica (Fiehn, 2001).

La proteómica lleva a cabo el estudio de las proteínas presentes en una célula en un momento dado bajo condiciones determinadas, incluye la identificación de todas las proteínas expresadas en una célula bajo unas determinadas condiciones, la naturaleza y el alcance de cualquier modificación posterior traduccional de las proteínas, la naturaleza y el alcance de las interacciones proteína-proteína, y la localización subcelular de las proteínas en diversos compartimentos celulares (Fiehn, 2001).

La determinación de la expresión génica a nivel de proteínas es potencialmente más informativa que a nivel de de RNA mensajeros. A diferencia del genoma, el proteoma de una célula es dinámico (Pillof, 2009).

A partir de una secuencia de DNA no se puede predecir:

Si el RNA se traduce y cuando lo hace.

La concentración relativa de los productos génicos.

Modificaciones postraduccionales.

Represiones o sobre expresiones génicas.

Fenotipos resultantes de la actuación de múltiples genes.

El llevar a cabo el estudio del proteoma permite identificar todas las proteínas en referencia a un estado fisiológico determinado. Propone comparar la expresión proteica de dos situaciones fisiológicas y establecer mapas bidimensionales.

Actualmente existen diferentes tipos de estudios para analizar el proteoma en base a su función, expresión o estructura.



Proteómica de expresión: es el estudio cuantitativo de la expresión de proteínas entre diferentes muestras que difieren en alguna variable, para ello se utilizan técnicas como la electroforesis bidimensional, espectrometría de masas, DIGE (Difference in-Gel Electrophoresis), etc. (Pilloff et al, 2009).

6.2.6.1 Electroforesis Bidimensional

Es una técnica de alta resolución cuyo objetivo es la separación de mezclas de proteínas altamente complejas. La base de su elevado poder de resolución esta precisamente la biodimensionalidad, es decir, que las proteínas son separadas secuencialmente por dos criterios físicos. En primer lugar las proteínas son separadas en un gel con gradiente de pH en condiciones desnaturizantes en base a Isoelectroenfoque, y en segundo lugar en base a su masa molecular por electroforesis discontinua en gel de poliacrilamida. Tras la tinción del gel las proteínas aparecen formando manchas circulares (spots) (Berkelman y Stenstedt, 1998).

El isoelectroenfoque se basa en el desplazamiento de las moléculas en un gradiente de pH. Las moléculas anfotéricas como los aminoácidos, se separan en un medio en el que existe una diferencia de potencial y un gradiente de pH, esto debido a que cuando se aplica un campo eléctrico, todas las moléculas con carga neta positiva serán atraídas hacia el cátodo, y todas las moléculas con carga neta negativa hacia el ánodo. A medida que las moléculas de proteína se van acercando a su punto isoeléctrico, irán perdiendo carga eléctrica o ganando cargas del signo contrario, hasta llegar al valor de pH en el cual su carga neta sea cero y las proteínas dejen de moverse: se dice que las proteínas se han focalizado, ya que todas las moléculas de una especie dada de proteína inicialmente dispersas a lo largo de todo el gradiente de pH, se han concentrado en un solo punto de gradiente que corresponde a su punto isoeléctrico.

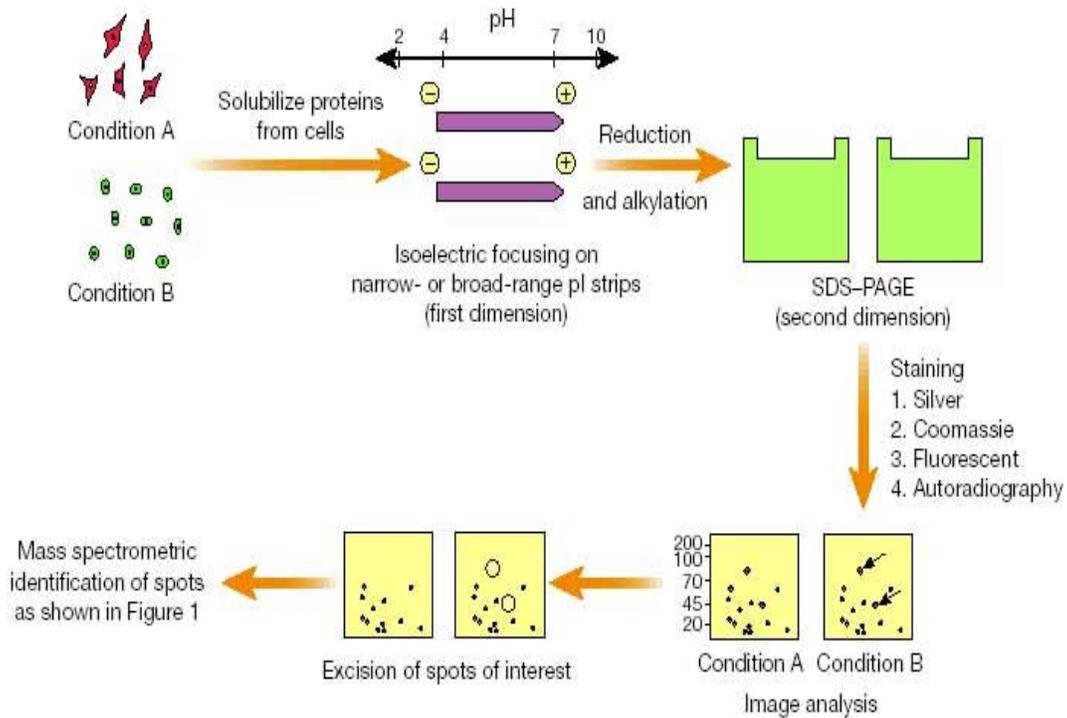


Figura 19. Electroforesis bidimensional. Tomada de Berkelman y Stenstedt, 1998.

6.6.6.2 DIGE (Difference in-Gel Electrophoresis)

Es un análisis cuantitativo de perfiles de expresión de proteínas basado en el marcaje por fluorescencia, permite analizar muestras que son coseparadas y visualizadas sobre un único gel 2D.

Ejemplo:

Un control y dos tratados marcados con diferentes colorantes fluorescentes (Cy2, Cy3 y/o Cy5), se mezclan y se separan por 2D-PAGE. Las tres imágenes se capturan usando las longitudes de onda de excitación de los colorantes Cy2, Cy3 y/o Cy5. Las imágenes se superponen y las diferencias entre ellas son analizadas usando un software de análisis de imágenes.



Los colorantes permiten una respuesta lineal a la variación en la concentración de proteínas sobre 5 órdenes de magnitud y posee una sensibilidad de sub-nanogramo. La desventaja de esta técnica es el alto costo involucrado en la adquisición del equipamiento y los reactivos necesarios, como los colorantes fluorescentes.

Proteómica estructural: se encarga de la caracterización de la estructura tridimensional de las proteínas (Pillof y col, 2009).

6.2.6.2 Espectrometría de Masas (MS)

La espectrometría de masas es una poderosa técnicas microanalítica usada para la identificar compuestos desconocidos, para cuantificar compuestos conocidos, y para elucidar la estructura y propiedades químicas de moléculas (Corral, 2006).

La espectrometría de masas se ha convertido en el método de elección para la identificación de proteínas a gran escala debido a su rapidez y elevada sensibilidad, se fundamenta en la separación de partículas moleculares o atómicas por su diferente masa.

Para analizar las proteínas mediante espectrometría de masas, las mismas deben ser convertidas en péptidos mediante proteólisis, generalmente con tripsina (Corral, 2006) (Pillof y col, 2009).

El proceso de la espectroscopia de masas comprende básicamente cuatro etapas:

- 1.- La ionización de la muestra.
- 2.- Aceleración de los iones en un campo eléctrico.
- 3.- Dispersión de los iones según su masa/carga.
- 4.- Detección de iones y producción de la correspondiente señal eléctrica (Corral, 2006).



Para la identificación de proteínas mediante espectrometría de masas se han desarrollado dos estrategias:

1.- Identificación mediante huella peptídica (PMF, Peptide Mass Fingerprinting) o mapeo peptídico: utilizando un espectrómetro tipo MALDI-TOF (desorción/ionización láser asistida por matriz).

2.- Identificación mediante fragmentación de péptidos, obteniendo la secuencia total o parcial de aminoácidos: utilizando un espectrómetro de masas en tándem (MS/MS) (Pillof et al, 2009).

La espectrometría de masas tiene numerosas ventajas frente a las técnicas espectrofotométricas ya que:

Los límites de detección que son, para muchos elementos, tres órdenes de magnitud más sensibles frente a los métodos ópticos.

Espectros notablemente más sencillos, generalmente únicos y con frecuencia, más fácilmente interpretables.

Capacidad para medir relaciones isotópicas atómicas.

En cambio, también tiene una serie de desventajas:

El costo del instrumento es de dos a tres veces mayor al de los instrumentos ópticos atómicos.

La deriva del instrumento puede ser del orden del 5 o 10% hora.

Presenta determinadas interferencias.

La espectroscopia de masas permite proporcionar información acerca de la composición de las moléculas inorgánicas, orgánicas y biológicas, de la estructura y composición de superficies sólidas y de las relaciones isotópicas de átomos en las muestras (Corral, 2006).



Proteómica funcional: estudia la localización y distribución subcelular de proteínas y las interacciones que se producen entre las proteínas y otras moléculas con el fin de determinar su función (Pilloff, 2009).

Microarrays de proteínas

Permite realizar el análisis de perfiles de expresión diferencial de proteínas e interacciones proteína-proteína. Se pueden clasificar en analíticos y Funcionales.

Analíticos: moléculas de naturaleza proteica (enzimas, péptidos, anticuerpos, antígenos, pequeñas moléculas sintéticas, etc) son inmovilizadas sobre un soporte sólido.

Funcionales: un conjunto o el proteoma completo es utilizado para hacer el array.

Para el diseño de Microarrays de proteínas deben tenerse en cuenta los siguientes factores.

- 1.- Naturaleza del soporte sólido.
- 2.- Proteínas a inmovilizar (moléculas de captura): enzimas, péptidos, anticuerpos, antígenos, pequeñas moléculas sintéticas, etc.
- 3.- Método de inmovilización: las proteínas se inmovilizan a la superficie por medio de enlaces covalentes, linkers o moléculas de afinidad, la inmovilización puede hacerse mediante impresión por contacto, impresión sin contacto y litografía.
4. Método de detección.
- 5.- Formato del microarray (Pilloff, 2009).



6.2.7 Metaboloma

Se entiende como metaboloma el conjunto de metabolitos de bajo peso molecular (lo que excluye a las proteínas) sintetizados por un sistema biológico dado, sea éste una célula, tejido, fluido, órgano, organismo, etc., en un determinado estado fisiológico (Fiehn, 2001).

Dado que la información genética contenida en el DNA, y transcrita a través del RNA, determina la síntesis de una proteína, y ésta a su vez la de los metabolitos presentes en un cierto sistema biológico (p.ej. la activación de una enzima puede dar lugar a la síntesis o degradación de diversos metabolitos), el metaboloma representa la expresión final del genoma, es decir, el metaboloma de una muestra es reflejo directo del estado bioquímico de un organismo, intrínsecamente relacionado con su estado fisiológico, el estudio de metabolitos constituye una medida indirecta de la fisiología de la célula, resultando muy sensible e indicativo de la naturaleza de cualquier cambio a nivel celular (Soria, 2006).

El metaboloma refleja los efectos combinados de muchas influencias (fármacos, factores ambientales, estado de salud, nutrición, modificaciones genéticas, etc.) sobre el estado fisiológico y el fenotipo, por lo que su determinación contribuye también a mejorar el conocimiento de la bioquímica a nivel celular (Soria, 2006).

La Metabolómica se encarga del estudio del metaboloma, incorpora el uso de la bioinformática, con el fin de buscar patrones únicos de metabolitos que pueden ser indicadores de una enfermedad en particular. Las herramientas usadas para medir a los metabolitos se asocian comúnmente con los laboratorios químicos, e incluye a la espectroscopia por medio de la resonancia magnética nuclear (RMN) y la espectrometría de masa (Viant, 2006).



La ventaja de la metabolómica para el diagnóstico de las enfermedades, ya sea en humanos o en vida silvestre, radica en el hecho de que este acercamiento mide el fenotipo de un organismo, es decir, las características biológicas de un organismo, que resultan de la interacción de su paquete genético con el medio ambiente. Cuando un organismo se enferma o se estresa, disparando así cambios moleculares específicos, el fenotipo se ve alterado. Este cambio puede entonces, en principio, ser medido usando la metabolómica abriendo así, nuevos horizontes de medición rápida y simultáneamente a cientos de metabolitos, proveyendo una medida mucho más completa del estado de salud de un paciente (Viant, 2006).

6.2.8 GENÓMICA COMPARATIVA

El PGH ha estimulado el desarrollo de la genómica comparativa, cuyo propósito es entender cómo las especies han evolucionado y cuál es la función de los genes y las regiones no codificantes del genoma, mediante el análisis y la comparación de genomas de diferentes especies. El definir la estructura y función de los genes humanos favorecerá el desarrollo de estrategias para predecir, prevenir y combatir enfermedades humanas.

La genómica comparativa, como su nombre lo indica, compara el contenido del gen, la función y la organización de los genomas de organismos diferentes (Pierce, 2006). Al comparar secuencias sintéticas de un gran número de especies relacionadas distantes, uno puede identificar los elementos de DNA sometidos a presión selectiva, los cuales mutan a un índice mayor o menor que la velocidad neutral (Pieter de Jong, 2005).

La genómica comparativa usa una amplia gama de técnicas y recursos, incluyendo la construcción y utilización de bases de datos que contengan



secuencias nucleotídicas y aminoacídicas, técnicas citogenéticas de cartografía génica como hibridación *in situ* fluorescente (FISH) (Klug y col, 2006).

6.2.9 GENÓMICA AGROPECUARIA

A partir del decenio de 1970, el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) y la FAO patrocinaron investigaciones sobre la inducción de mutaciones para impulsar el mejoramiento genético de cultivos alimentarios e industriales con el fin de obtener nuevas variedades mejoradas. Las mutaciones inducidas se producen tratando partes de la planta con mutágenos químicos o físicos y seleccionando los cambios deseados, con lo que se imitan las mutaciones espontáneas y se amplía artificialmente la diversidad genética (FAO, 2004).

La mutación inducida como ayuda del mejoramiento ha dado lugar a la introducción de nuevas variedades de muchos cultivos como el arroz, el trigo, la cebada, las manzanas, los cítricos, la caña de azúcar y el banano. La aplicación de la mutación inducida al mejoramiento de cultivos ha tenido enormes consecuencias económicas en la agricultura y la producción de alimentos. Recientemente se ha observado un resurgimiento de las técnicas de mutación, que han trascendido de su utilización directa en el mejoramiento para ser aplicadas en nuevos campos, como el descubrimiento de genes y la genética de reversión (FAO, 2004).

Los avances más importantes en la biotecnología agrícola se han realizado en el ámbito de las investigaciones sobre los mecanismos genéticos en que se basan diversas características de importancia económica y de la genómica.

Diferentes especies de plantas suelen tener una estructura de genoma muy parecida en cuanto al contenido genético y al orden de los genes en los



cromosomas. Esa similitud se conoce como “sintenia”. Esto significa que la posición que ocupa un gen que define características particulares puede ser fácilmente determinado comparando un genoma con otro (GreenFacts, 2005).

Como consecuencia de la sintenia, el conocimiento de un cultivo específico en términos de bioquímica, fisiología y genes ahora puede transferirse a otros cultivos. Esto es especialmente importante en el caso de los cultivos que carecen de interés comercial y que son usados en la agricultura de subsistencia en muchas partes del mundo (GreenFacts, 2005).

Secuenciar el genoma de diversos cultivos para desentrañar su funcionamiento interno, permitirá modificar o hacer óptimas las características de cultivos estratégicos como maíz, caña y chile, mejorando su tamaño, sabor, textura, resistencia al medio ambiente, reduciendo su tiempo de producción, entre otras (Teoremaambiental, 2006).

La ciencia genómica aplicada a la agricultura abre las puertas al conocimiento de un universo aún desconocido para el hombre contemporáneo, donde descubrir las funciones específicas de los genes modificará las prácticas agrícolas convencionales (Teoremaambiental, 2006).

6.2.10 GENÓMICA AMBIENTAL

La aplicación de la ciencia genómica en el ambiente tiene como objetivo poder diagnosticar la salud de los organismos usando análisis metabolómicos en muestras diminutas de sangre y poder entonces relacionar estas medidas tomadas en individuos a la salud general del ambiente, particularmente los impactos de la contaminación, del cambio climático y otros estresores causados por los humanos (Viant, 2006).



En los últimos años se ha progresado mucho en la genómica ambiental aprovechando y explotando las ventajas de la metabolómica en el estudio de las enfermedades y de la toxicidad en la vida silvestre (Viant, 2006).

Los investigadores han venido desarrollando y aplicando métodos de estudio del efecto de las enfermedades y de los químicos en especies de animales silvestres, también llamados “organismos ambientales” para el monitoreo ambiental utilizándolos como indicadores de la salud del medio ambiente. Por ejemplo, dentro del Reino Unido, el Programa Nacional de Monitoreo Marino recolecta varias especies de peces con el fin de medir los efectos de las enfermedades, contaminantes y otros estresores, tales como el cambio climático, en las reservas de peces comerciales y en la biodiversidad del medio ambiente acuático (Viant, 2006).

De igual manera estos organismos son empleados en la determinación del riesgo químico de productos farmacéuticos, pesticidas y otros químicos de uso casero e industrial ya que antes de introducir cualquier químico nuevo en la sociedad, la compañía que ha desarrollado y manufacturado a este químico debe medir el riesgo potencial sobre la vida silvestre y al medio ambiente (Viant, 2006).



6.2.11 GENÓMICA INDUSTRIAL

Durante mucho tiempo las empresas no parecieron mostrar interés por la genómica, hasta que en 1991 Craig Venter presentó un método para aislar secuencias génicas, e inicio a pedir las polémicas patentes sobre fragmentos de cDNA. A partir de este evento, las empresas biotecnológicas comenzaron a mostrar mayor interés en la investigación genómica, lo cual origino el surgimiento de la bioempresas (Gómez, 2006).

Las bioempresas se definen como las empresas que hacen uso de las células y proceso moleculares para elaborar productos y realizar investigaciones genómicas, las cuales están a cargo y bajo tutela de prestigiosos científicos, quienes promueven, ejecutan y difunden los resultados de las mismas, con el fin de obtener ingresos y /o financiación para el proyecto por parte de los clientes potenciales, así como también gestan los derechos de uso, creación de marcas y patentes. (Gómez, 2006).

Las empresas genómicas se pueden clasificar en tres tipos: las que se dedican sobre todo a cartografía y secuenciación, las que hacen clonación posicional, y las que hacen genómica funcional, aprovechando los datos genómicos (a menudo comprados a las primeras) para buscar nuevos productos (Lañez, 1997).

6.2.11.1 Empresas genómicas de secuenciación y gestión de datos.

Se dedican fundamentalmente a obtener información exclusiva sobre la localización cromosómica de genes humanos, su expresión tisular, su regulación y posibles funciones (Gómez, 2006).



The Institute of Genome Research (TIGR): Fundado en 1992, es una organización sin fines de lucro, fue la primer organización en desarrollar la técnica para analizar el mapa genético y la primera en elaborar el mapa del genoma de un organismo de vida libre (SYBASE, 2010). Su principal labor es la secuenciación de genomas microbianos. Secuenciarán unos 10 genomas por año. Hasta hace poco funcionaba por acuerdos con HGS, pero la alianza se ha roto por desavenencias sobre el control de datos (Lañez, 1997) (Gómez, 2006)

Human Genome Sciences (HGS): su objetivo es aplicar la ciencia y la medicina para llevar medicamentos innovadores para pacientes con necesidades médicas no cubiertas. Ha desarrollado las competencias básicas en el descubrimiento y comprensión de los genes humanos y sus funciones biológicas y en el descubrimiento de proteínas y anticuerpos humanos y de drogas (HGS, 2010). En 1996 anunciaron que habían secuenciado el genoma de *Staphylococcus aureus* (aunque no hicieron pública la secuencia). Colabora con empresas para obtener vacunas y medicamentos contra las bacterias que están secuenciando (Lañez, 1997).

Incyte: Fundada en 1991 en Palo Alto, California, Genómica Incyte, Inc. (antes Incyte Pharmaceuticals, Inc.) proporciona información genómica a las industrias biotecnológicas y farmacéuticas. Incyte es mejor conocido por su base de datos que ofrece una visión completa y amplia del genoma humano. Incyte busca desarrollar y comercializar una plataforma integrada de bases de datos genómicas y tecnologías, las servicio de facilitar la comprensión de la comunidad científica de las bases moleculares de la enfermedad, y el descubrimiento y desarrollo de nuevas dorgas terapéuticas (INCYTE, 2008).

Genome Therapeutics: ha lanzado una base de datos microbiana (PathoGenome), la mayor fuente de información de más de una docena de patógenos. Ha realizado negociaciones con Bayer, Astra (Suecia) y Schering Plough (Lañez, 1997).



6.2.11.2 Empresas dedicadas preferentemente a la clonación posicional.

Estudian la identificación de genes responsables de enfermedades a partir de familias afectadas y de modelos animales. Sus campos de aplicación son de dos tipos, los que desarrollan sondas genéticas y los encargados de desarrollar herramientas diagnósticas que sirvan para ser usadas en el diseño de nuevos medicamentos (Gómez, 2006).

Sequana Therapeutics: su especialidad es usar organismos modelos para ensayar nuevas terapias, es dueño de la firma Nemapharm, dedicada a desarrollar nuevos medicamentos a partir de la información genómica del nematodo *C. elegans*, tiene alianza con Boehringer para desarrollar terapias contra el asma basándose en los datos de una población de la isla de Tristan da Cunha y con Zymogenetics, para encontrar moléculas de señales endocrinas y paracrinas dispone de 30 000 muestras de ADN de pacientes, familias y poblaciones, que le sirven para buscar genes de varias enfermedades. (Lañez, 1997) (Gómez 2006).

Millennium Pharmaceuticals: Fue establecida en 1993 como una empresa genómica con aplicación de tecnología recombinante, inicialmente liderada por su fundador Mark Levin y precedido por Deborah Dunsire en el año 2005. Empresa dedicada al descubrimiento y desarrollo de nuevas terapias innovadoras en un amplio espectro de enfermedades. Investiga en diabetes, aterosclerosis, asma y obesidad. En 2008 es adquirida por Takeda Pharmaceutical Company Limited, la mayor compañía farmacéutica en Japón, ahora opera como filial independiente, actúa como centro mundial de excelencia en oncología. (Takeda Millennium, 2009).



Myriad Genetics. Fundada en mayo de 1991 por el nobel Walter Gilbert y Marc Skolnic. Su estrategia es entender el papel de los genes en las enfermedades humanas y luego usar esta información para desarrollar y comercializar productos para evaluar el riesgo de una persona de desarrollar la enfermedad mas a delante en la vida y orientar el tratamiento basadas en la composición genética de un individuo y causa especifica de la enfermedad (MYRIAD, 2009). Comercializa un test genético de susceptibilidad al cáncer hereditario de mama y ovario dependiente de los genes BRCA1 y BRCA2 (Gómez, 2006).

Darwin Molecular. Cofundada por Leroy Hood, el inventor de los secuenciadores de alto rendimiento y financiada en su mayoría por Bill Gates (Microsoft), usa no sólo genómica, sino química combinatoria para desarrollar nuevos remedios. Comprada por Chiroscience en 1996 (Lañez, 1997) (Gómez, 2006).

Genset (Francia): cuenta como director de investigación a Daniel Cohen (uno de los pioneros del Genethon que logró los primeros mapas del genoma). Su énfasis está en desarrollar nuevos medicamentos de pequeño tamaño para enfermedades variadas, incluido el cáncer. (Lañez, 1997).

6.2.11.3 Empresas de genómica funcional.

Son aquellas que recolectan los datos genómicos para buscar nuevos medicamentos. Las siguientes empresas son parte de este sector (Gómez, 2006).

Combion, Synteni y Affimetrix: desarrollan tecnologías de hibridación con chips de DNA, que pueden analizar la expresión de cientos de genes al mismo tiempo, poseen la tecnología Gen Chip. (Gómez, 2006)



NemaPharm: dedicada a usar el nemátodo *C. elegans* para rastrear moléculas potencialmente terapéuticas en humanos. Actualmente es una filial de Sequana (Lañez, 1997).

Las multinacionales han empleado mil millones de dólares en acuerdos con las empresas genómicas, un presupuesto que ya supera al estatal del PGH americano. Piensan que la ciencia genómica puede acelerar el proceso de descubrimiento, desarrollo y comercialización de nuevos medicamentos (Lañez, 1997).

Merck: Su programa genómico está dirigido por Thomas Caskey, la empresa dispone del Instituto Merck de Investigación Genómica. Ha llegado a acuerdos con Lexicon para análisis a gran escala de función génica. Suministra apoyo financiero a la Universidad Washington en St. Louis para una colección de clones de cDNA. Dispone de más de 250.000 secuencias de ESTs, que representan la mayoría de los genes humanos. Los datos se integran en el consorcio IMAGEN. Su política es distribuir la información de modo inmediato a las bases públicas de datos (Lañez, 1997).

Hoffman-LaRoche. Tiene un acuerdo con HGS para desarrollar terapias contra *Streptococcus pneumoniae* (Lañez, 1997).

Schering-Plough. En acuerdo con Genome Therapeutics para medicamentos. Han comenzado su propia investigación genómica (Lañez, 1997).



6.2.11.4 Entidades y Centros públicos o semipúblicos que participan activamente en Investigación genómica.

Proyectos Nacionales

EEUU

Institutos Nacionales de la Salud (NIH), de los que dependen varios centros, entre ellos el Centro Nacional de Recursos del Genoma Humano (NCHGR), el Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI) (Lañez, 1997).

Ministerio de Energía (DOE), a través, de los Laboratorios Nacionales de Lawrence Livermore, Lawrence Berkeley y Los Alamos (Lañez, 1997).

Centro Mixto para la Investigación Genómica, formado por el MIT (Instituto Tecnológico de Massachussetts) e Instituto Whitehead (Lañez, 1997).

Instituto Tecnológico de California (CalTech), Universidad de Stanford, Universidad Washignton en Saint Louis, con financiación de NIH y de la empresa Merck y otras Universidades (Lañez, 1997).

Francia

Francia fue pionera en la elaboración de los primeros mapas genéticos de buena resolución, y ello se debió al esfuerzo de una entidad privada, el Centro de Estudios del Polimorfismo Humano (CEPH) financiada en buena parte por una asociación de apoyo a enfermedades genéticas (la AFM, Asociación Francesa contra las Miopatías). De ahí, y del entusiasmo de Jean Dausset, J. Weissenbach, Daniel Cohen y otros, surgió el Généthon, un laboratorio altamente automatizado que demostró que era viable un enfoque centralizado para elaborar cartografías genéticas y físicas. El CEPH (una vez cumplido su



papel pionero en investigación básica) se va a dedicar a aprovechar los mapas para identificar genes de susceptibilidad a enfermedades (Lañez, 1997).

Últimamente el Estado está financiando estudios genómicos, y Francia está buscando la manera de hacer frente a la fuerte competencia de la alianza EEUU-Reino Unido (Lañez, 1997).

Reino Unido

El papel más destacado corresponde al Centro Sanger, cerca de Cambridge, fundado conjuntamente por el Wellcome Trust y el Consejo Británico de Investigación Médica (BMRC). Para el año 2002 esperan obtener una sexta parte de la secuencia genómica humana (500 Mb) con un coste de 50 millones de libras. Se ha centrado en los mapas detallados y secuencias de los cromosomas 1, 6, 20, 22 y X. Es el centro de referencia para el estudio del genoma del nematodo *C. elegans*, que se esperó concluir en 1998. En ese mismo campus tecnológico se asientan otros importantes centros genómicos británico, el Centro de Recursos del Proyecto Cartográfico del Genoma Humano (HGMP-RC) (Lañez, 1997).

Recientemente, se ha decidido potenciar el papel del Centro Sanger: el Wellcome Trust va a dedicar 110 millones de libras adicionales, lo que supone una inversión de 205 millones de libras. Ello permitirá al Sanger comprometerse a secuenciar hasta un tercio del genoma humano, y no sólo la sexta parte, como se proyectó inicialmente (Lañez, 1997).

Alemania

Alemania ha tardado en apuntarse a la oleada genómica (en buena parte debido a las peculiares reticencias sociales derivadas de los traumas del nazismo). Pero en 1995 el Gobierno por fin decidió financiar continuamente 72 millones al año durante 8 años, con prioridad hacia el estudio de enfermedades



genéticas y diseño de terapias. Uno de los centros implicados es el Instituto Max Plank de Genética Molecular (Lañez, 1997).

Japón

Japón tardó en incorporarse plenamente a la investigación genómica. Un centro privado (Instituto Kasuza, cerca de Tokyo) logró una de las primeras secuencias bacterianas, y planea estudiar genomas de plantas. Dos ministerios (el de Industria y el de Salud) han montado dos empresas (Helix y Pharma-Genocyte) que colaborarán con la industria privada para aprovechar la información genética y transformarla en aplicaciones comerciales (Lañez, 1997).

Iniciativas internacionales

HUGO (Organización del Genoma Humano): asociación internacional de científicos implicados en el PGH, creada en 1989 para promover la cooperación. Esencialmente su papel es coordinar los esfuerzos nacionales, difundir datos, promover seminarios y congresos, difundir los temas ELSI, y suministrar consejo e información sobre el genoma humano. La idea original partió de Sidney Brenner, quien sugirió su curioso acrónimo, en el primer congreso de cartografía y secuenciación de genoma humano, en abril de 1988, en el Cold Spring Harbor Laboratory. Su primer presidente fue Victor McKusick, el creador del monumental Mendelian Inheritance in Man. Su sede central está en Ginebra, pero hay tres sedes regionales (Américas, Europa y Pacífico). Las funciones de coordinación de HUGO no sólo se refieren al campo de la colaboración internacional, sino que también coordina los trabajos de genomas según especies y siguiendo un enfoque interdisciplinar (Lañez, 1997).

Organización Europea de Biología Molecular (EMBO): Posee uno de los mejores laboratorios mundiales de Biología Molecular (EMBL, en Heidelberg), y está cumpliendo una importante función en la coordinación científica europea.



En Cambridge (y muy cerca del centro Sanger) mantiene el Instituto Europeo de Bioinformática (EBI) (Lañez, 1997).

6.2.12 GENÓMICA FORENSE

La genómica forense es la disciplina que se encarga de la aplicación de los conocimientos genéticos a la ley o a situaciones legales, incluyendo las aplicaciones de la genética en investigaciones extra-judiciales de identidad o de parentesco biológico (Rivas, 2005).

Existen algunas publicaciones con datos basados en marcadores sanguíneos o en pruebas de histocompatibilidad que abordan la probabilidad de identidad al azar y la paternidad ilegítima utilizado principalmente polimorfismos STR (Rivas, 2005).

El Proyecto del Genoma Humano, además del logro de su objetivo primario, permitió el estudio directo de regiones no codificadoras de ADN que han acumulado mutaciones en ausencia de presión selectiva. Los resultados incluyen la identificación de secuencias múltiples, independientes, hipervariables, únicas, con estimaciones confiables de su tasa de mutación y por supuesto, heredables como rasgos mendelianos codominantes. Estos elementos constituyen piezas esenciales en los estudios de identidad o “estudios de DNA” (Rivas, 2005).

Paralela y adicionalmente, se desarrollaron métodos manuales y automatizados confiables para la tipificación de estos marcadores genéticos y modelos matemático-probabilísticos también robustos y confiables para su aplicación cotidiana (Rivas, 2005).



Una vez tipificada una serie de genes polimórficos, la probabilidad de identidad al azar entre el "perfil genético" (combinación de alelos particulares correspondientes a múltiples sitios independientes) de una muestra evidenciaria y el de un sospechoso o de dos personas presuntamente parientes, ha de reducirse a un mínimo teórico que permita razonablemente concluir que el azar no es la explicación de tal identidad o coincidencia (Rivas, 2005).

En la década de 1980 el científico británico Alec Jeffreys utilizó por primera vez estas herramientas en la resolución de casos judiciales, la primer aplicación con fines forenses fue un caso de inmigración de un joven procedente de Ghana, y en segunda ocasión dos años más tarde, en la investigación criminal, posibilitando identificar a Robert Melias, un peón de Bristol de 32 años de edad, como autor de una agresión sexual a una mujer enferma de polio, y a Nigel Davis como autor del denominado "caso del condado de Leicestershire", en el que se produjo la violación y muerte de dos mujeres del condado, la primera en 1983 y la segunda en 1985 y donde los métodos serológicos clásicos no pudieron lograr una individualización suficiente con los indicios biológicos.

Su descubrimiento se basó en el empleo de los RFLPs (Fragmentos de Restricción de Longitud Polimórfica), descubriendo la existencia de unas regiones minisatélites hipervariables dispersas por el genoma humano que al ser tratadas con enzimas de restricción generaban fragmentos de longitud variable, demostrando que las diferencias en el tamaño de estos fragmentos se debían a que estas regiones consistían en un determinado número de repeticiones en tándem de una secuencia central, el cual variaba de unos individuos a otros teoría de Jeffreys se basaba en el descubrimiento de regiones hipervariables que se extendían entre las regiones codificantes, que no se repiten entre los individuos y que cada ciertos segmentos vuelven de forma exacta a la misma secuencia de aminoácidos que presentó al principio lo



que hacen identificar de forma absoluta a ese individuo (Rodríguez y Borges, 2007) (Entrala, 2000).

Wyman y White descubrieron el primer locus de DNA polimórfico usando una sonda de DNA arbitraria, observando fragmentos de más de 15 longitudes diferentes en una pequeña muestra de individuos. Posteriormente se encontraron otros loci hipervariables como en la secuencia del gen de la insulina humana, en el oncogen "ras", en el pseudogen de la zeta-globina y en el gen de la mioglobina. Estos loci hipervariables constaban de repeticiones en tándem de una secuencia de oligonucleótidos (11 a 60 pb), de manera que las diferentes longitudes de los fragmentos originados dependían del número de dichas repeticiones y se les denominó VNTR ("Variable Number of Tandem Repeat") (Entrala, 2000).

Tras el descubrimiento de los primeros VNTRs se vio que éstos podían ser aplicados a la medicina forense y sustituir a los marcadores clásicos.

En un principio la manera de estudiar dichos marcadores se hizo por medio del Southern blot, empleando sondas de tipo Mono-locus (SLP) específicas para una región de un determinado cromosoma, las cuales se unen a secuencias largas de nucleótidos y como resultado se observan una o dos bandas por individuo, según sea homocigoto o heterocigoto, el patrón de bandas obtenido con estas sondas se denomina perfil unilocus de DNA o "DNA profiling". Así mismo se utilizaron sondas de tipo Multi-locus (MLP), las cuales hibridan con secuencias minisatélites presentes en varios locis de diferentes cromosomas, son sondas de 10 a 15 nucleótidos que se repiten múltiples veces y tras el revelado se observan de 10 a 20 bandas por persona. Este patrón de múltiples bandas se conoce como huella genética multilocus o "DNA fingerprint" (Entrala, 2000).



Las sondas multi-locus permiten su uso sobre DNA humano y de cientos de animales superiores, mientras que las mono-locus son exclusivas de DNA humano. La desventaja de la aplicación de estas últimas en la práctica forense radica en que es muy difícil encontrar en estado no degradado toda la cantidad de DNA que se requiere, además de que el tiempo requerido para este tipo de análisis es de dos a tres días (Entrala, 2000).

Estas limitaciones fueron superadas gracias a la aplicación de la Reacción en Cadena de la Polimerasa ("PCR"), permitiendo la resolución de un gran número de casos en Criminalística que hasta entonces eran desestimados por no poseer la suficiente cantidad de muestra para su análisis por RFLP. Con el uso de la PCR muestras tan mínimas como pueden ser un pelo con raíz, una minúscula mancha de sangre o semen e incluso caspa son suficientes en muchos casos para llevar a cabo un análisis de identificación genética (Entrala, 2000) (Velasco, 2004).

Esta técnica permite amplificar más de un millón de veces un DNA obtenido a partir de una región seleccionada del genoma, siempre y cuando se conozca una parte de su secuencia de nucleótidos. Una vez amplificado el DNA, los fragmentos resultantes son separados en función de su tamaño por medio de un proceso de electroforesis ya sea capilar o en geles verticales de poliacrilamida (Entrala, 2000) (Velasco, 2004).

La electroforesis capilar permite el análisis simultáneo de varios loci aunque éstos posean alelos con tamaños solapantes, hace posible detectar cantidades muy pequeñas de ADN amplificado. Los resultados se obtienen de manera informatizada, lo que evita problemas de interpretación de los resultados y facilita el análisis de los mismos a través de programas informáticos (Entrala, 2000).

Las técnicas de análisis genético se encuentran en continuo desarrollo y evolución. La necesidad de técnicas que permitan el aislamiento y análisis de



los casi cien mil genes que componen el genoma humano justifica la existencia de líneas de investigación destinadas al descubrimiento de nuevos métodos que permitan monitorizar elevados volúmenes de información genética en paralelo y que reduzcan tanto el tiempo empleado como el costo por análisis (Entrala, 2000).

El descubrimiento de la PCR revolucionó las técnicas de identificación genética, es probable que la próxima revolución la constituyan los llamados biochips o microarrays (Entrala, 2000) (Velasco, 2004).

Los biochips surgen como consecuencia de una combinación entre técnicas microelectrónicas empleadas para la fabricación de microprocesadores informáticos y materiales biológicos, su principal característica es su capacidad para generar información en muy poco espacio, ya que posibilitan el procesamiento de multitud de ensayos simultáneamente. Esta característica es la que hace que los biochips sean probablemente la tecnología del futuro en el campo de las investigaciones biomédicas (Entrala, 2000) (López y col, 2002).

La fabricación de los biochips es similar a la de los chips informáticos: por medio de la técnica denominada fotolitografía se depositan circuitos microscópicos sobre láminas de silicio. En el caso concreto de los biochips, estas láminas son de vidrio y lo que se deposita en dichas láminas son cadenas de ADN. Las láminas de vidrio presentan una serie de ventajas como son: Posibilidad de unir las cadenas de ADN a la superficie del cristal, convenientemente tratada, mediante enlaces covalentes (Entrala, 2000) (López y col, 2002).

Su capacidad para soportar altas temperaturas y lavados de elevada fuerza iónica. Al ser un material no poroso el volumen de hibridación puede reducirse al mínimo. Su baja fluorescencia evita ruidos de fondo, consisten en una pequeña lámina de vidrio que posee grupos reactivos, a los que posteriormente se unirán los nucleótidos, protegidos mediante una película realizada con un agente químico fotodegradable. Mediante una máscara que se



sitúan sobre el chip, se logra enfocar un haz de luz hacia posiciones y regiones determinadas, degradando al agente químico protector en dichas zonas y dejándolo intacto en las zonas protegidas por la máscara. A continuación se añade al chip un medio que contiene uno de los cuatro nucleótidos que se unirán mediante enlace covalente al cristal con los grupos reactivos que hayan quedado desprotegidos. Cada grupo añadido lleva una molécula receptora fotodegradable (Entrala, 2000) (López y col, 2002).

Todo este proceso se va repitiendo con los diferentes nucleótidos y máscaras hasta generar unos oligonucleótidos con las secuencias que nos interesen. La figura 2.2 muestra todo el proceso explicado anteriormente, la figura 2.3 muestra como funciona un biochip en el cual cada “casilla” posee una cadena de un oligonucleótido de manera que solamente aquel fragmento de ADN que hibride perfectamente con ella permanecerá unido tras los diversos lavados (Entrala, 2000) (López y col, 2002).

Previamente a la hibridación, el ADN de la muestra a estudiar debe haber sido amplificado y marcado fluorescentemente en uno de sus extremos. Una vez marcado se incuba en el recipiente que contiene al chip tras lo cual se lava varias veces para eliminar los fragmentos que no hayan hibridado y se introduce el chip en un escáner en el que se detectan los patrones de hibridación. Esta detección se realiza en base a la fluorescencia emitida por los fluorocromos de la muestra cuando son excitados por luz y en aquellos pocillos en los que la unión haya sido completa la fluorescencia será mayor que los que contengan alguna base desapareada. Un ordenador conectado al escáner es el que identifica las secuencias sonda por su posición en el chip (Entrala, 2000) (López y col, 2002).

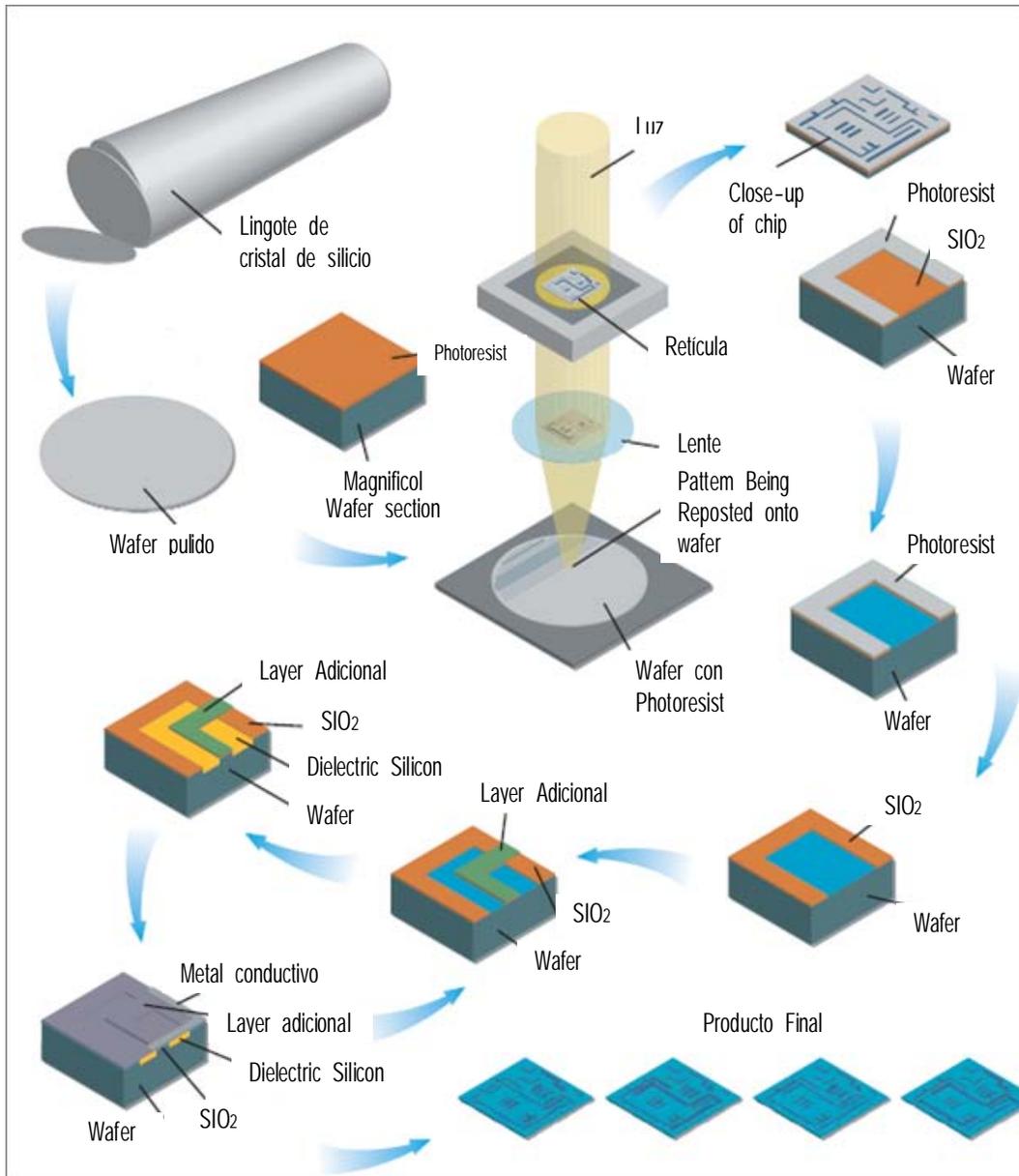


Figura 20. Proceso de fabricación de un chip. Tomada de Nexit Specialist 2007.

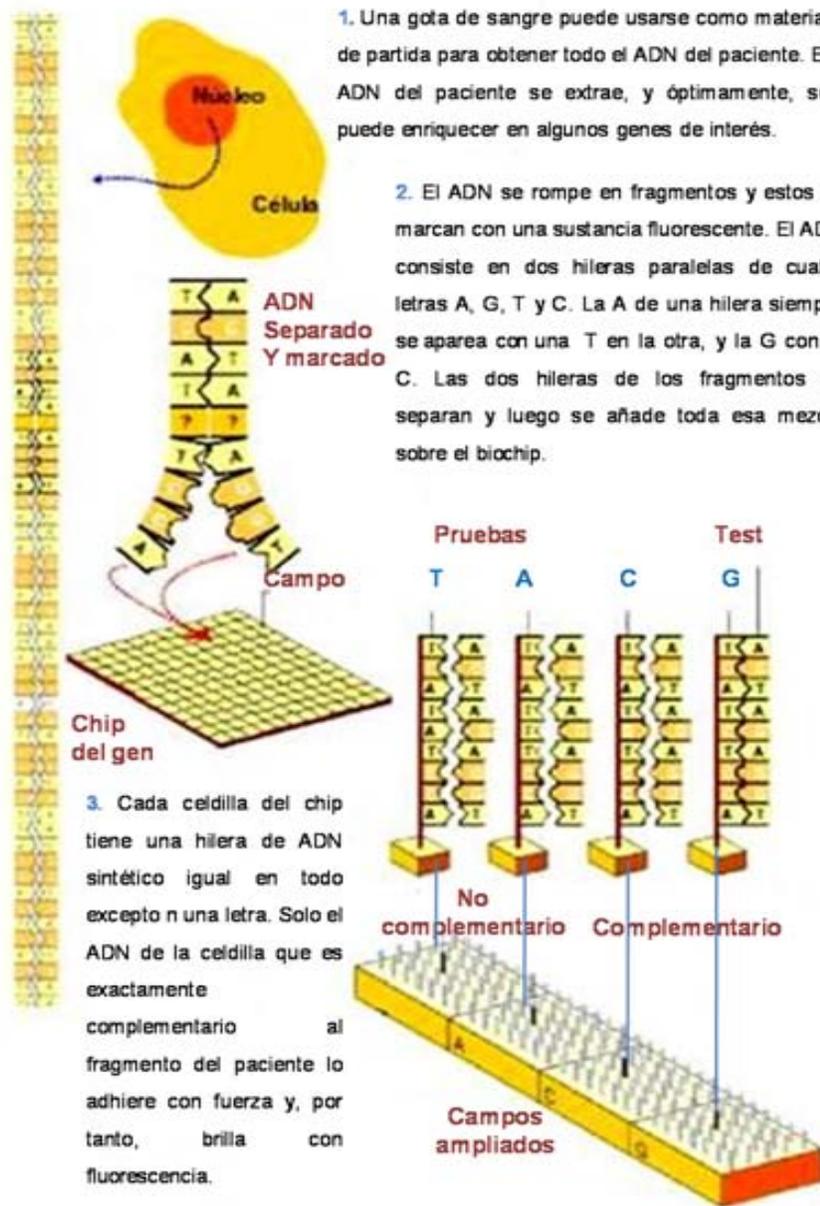


Figura 21. Como funciona un biochip. Tomada de New York Times, 2008.



6.2.13 MEDICINA GENÓMICA

Anteriormente se ha mencionado que el Proyecto del Genoma Humano ha logrado determinar el orden preciso de los cerca de 3,200 millones de los nucleótidos del genoma humano y elaborar un mapa que ubica a sus 30,000 – 40,000 genes. Su análisis ha permitido estudiar en forma integral cerca de 1,000 genes causantes de enfermedades monogénicas y ha hecho evidentes algunos de los polimorfismos o variaciones de un sólo nucleótido (SNPs) que nos confieren individualidad (Jiménez, 2001) (Tusié, 2001).

Los SNPs se presentan, en promedio, cada 500 a 1,000 nucleótidos ocurriendo cada posibilidad cuando menos en 1% de la población. Las combinaciones que resultan de los SNPs a lo largo de todo el genoma humano dan lugar a la individualidad genética, que además de definir aspectos físicos del individuo, le confiere susceptibilidad y resistencia a enfermedades multifactoriales como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, asma y cáncer, entre otras (Jiménez, 2001) (Tusié, 2001).

Las enfermedades humanas son el resultado de la pérdida del equilibrio homeostático del organismo, ya sea por causas genéticas ó ambientales. Las causas genéticas incluyen a todos los cambios en la secuencia del genoma sean heredados o adquiridos; los ambientales, por su parte, incluyen al resto de los factores que participan en el medio ambiente en que se desarrolla el individuo tales como dieta, fármacos, temperatura ambiental, etc. En algunas enfermedades, como las monogénicas, los genes tienen un papel determinante en su fisiopatología, en otras, el medio ambiente tiene un papel más importante en su génesis como en el caso de las enfermedades infecciosas. El origen de las enfermedades multifactoriales, por su parte, tiene un importante componente tanto genético como ambiental (Jiménez, 2001).



El área disciplinaria de la medicina genómica surge a partir de las áreas interfásicas de genética epidemiológica y epidemiología molecular (Rothhammer, 2005) y se define como el uso rutinario de análisis genotípicos para mejorar el cuidado de la salud, tiene sus pilares en la capacidad de conocer los SNPs de cada individuo y de modificar el medio ambiente en que este se desarrolla. De esta forma, la medicina genómica dará como resultado una práctica médica más individualizada, predictiva y preventiva (Jiménez, 2001) al integrar la genética con la medicina tradicional, identificar genes candidatos para enfermedades complejas con alta prevalencia en la población, relacionar las interacciones de estos genes entre sí y con modificadores ambientales, desarrollar pruebas diagnósticas para identificar a los individuos en riesgo, desarrollar una medicina preventiva personalizada a través de exámenes médicos que orienten la modificación de comportamientos o hábitos a la medida de la persona (Pastene y col, 2003).

Así, será posible diagnosticar a cada individuo en forma presintomática, permitiendo llevar a cabo medidas de atención a la salud que retrasen o eviten las manifestaciones clínicas, complicaciones y secuelas de las enfermedades comunes que tanto impacto tienen en la sociedad (Jiménez, 2001).

La medicina genómica brinda en la actualidad nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas en la práctica médica de las especialidades clínicas, enriqueciéndolas y complementándolas. Por ello es fundamental su formalización a través del desarrollo de programas académicos que permitan su incorporación en el ámbito de la educación médica. El proceso de enseñanza- aprendizaje en esta nueva disciplina comprende tres fases: la primera, relacionada con el conocimiento de los principios básicos de las ciencias genómicas; la segunda, dirigida a sus aplicaciones en el campo de la salud, y la tercera, orientada al conocimiento de las herramientas bioinformáticas y de laboratorio para el análisis genómico, además de la interpretación y utilización de la información genómica en el cuidado de la salud, para formar recursos humanos a través de una filosofía educativa



fincada en la reflexión crítica y analítica, que propicie en el alumno el aprendizaje participativo y grupal que conlleve a la aplicación del conocimiento genómico en su práctica profesional, dentro de un marco ético y humanístico. Asimismo, establecer vínculos con las principales instituciones preocupadas por la calidad de la enseñanza, con la finalidad de fortalecerse como centro académico, y colaborar en la formación de recursos humanos en el área de la salud (INMEGEN, 2008).

Los retos inmediatos a los que se enfrenta la medicina genómica incluyen el conocimiento y análisis de las secuencias que incrementan el riesgo o la susceptibilidad para desarrollar enfermedades multifactoriales, así como el estudio de su frecuencia dentro de las poblaciones. Con ello, se podrán identificar a los miembros de la población cuya secuencia de ADN los hace de alto riesgo para presentar enfermedades comunes como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo II, el asma, el infarto agudo del miocardio y algunas enfermedades infecciosas, entre otras que están adquiriendo gran relevancia en nuestro país debido a la transición epidemiológica (INMEGEN, 2008).

Para alcanzar estas metas es necesario contar con tecnologías moleculares para el diagnóstico simple y económicamente alcanzable de enfermedades infecciosas, tecnologías recombinantes para el desarrollo de vacunas contra enfermedades infecciosas, tecnologías para la administración más eficiente de drogas y vacunas, tecnologías para el mejoramiento del medio ambiente. Secuenciación de genomas patógenos para entender su biología e identificar nuevos antimicrobianos, bioinformática para identificar objetivos para drogas e interacciones huésped patógeno, tecnologías recombinantes, para producir productos terapéuticos (insulina, interferón , etc.), entre muchas otras herramientas (Rothhammer, 2005).

Actualmente se han logrado alcanzar algunos de estos objetivos por medio de la aplicación de biochips que a pesar de ser una tecnología muy reciente y que,



por lo tanto, está aún en vías de experimentación, han permitido grandes avances, tales como:

Monitorización de expresión génica: permite determinar cual es el patrón de expresión génica y cuantificar el nivel de expresión de manera simultánea para un elevado número de genes. Esto permite realizar estudios comparativos de activación de determinados genes en tejidos sanos y enfermos y determinar así la función de los mismos.

Detección de mutaciones y polimorfismos: Permite el estudio de todos los posibles polimorfismos y la detección de mutaciones en genes complejos

Secuenciación: Mientras que se han diseñado algunos biochips para secuenciación de fragmentos cortos de ADN, no existe aún en el mercado ningún biochip que permita secuenciar *de novo* secuencias largas de ADN.

Diagnóstico clínico y detección de microorganismos: Posibilitan la identificación rápida empleando unos marcadores genéticos de los patógenos.

Screening y toxicología de fármacos: el empleo de los biochips permite el analizar los cambios de expresión génica que se dan durante la administración de un fármaco de forma rápida, así como la localización de nuevas posibles dianas terapéuticas y los efectos toxicológicos asociados.

Seguimiento de terapia: los biochips permiten valorar rasgos genéticos que pueden tener incidencia en la respuesta a una terapia.

Medicina preventiva: El conocimiento y posible diagnóstico de ciertos caracteres genéticos asociados a determinadas patologías permite una prevención de las mismas antes de que aparezcan los síntomas (Entrala, 2000).



6.2.13.1 Farmacogenómica

Los fármacos que existen en la actualidad cumplen con requisitos muy estrictos en términos de seguridad y eficacia para su aprobación, sin embargo es un hecho que la respuesta de los pacientes a los mismos no siempre es la esperada.

En la actualidad la dosis de un fármaco se ajusta en función del peso, edad y función renal y *hepática*. Sin embargo, dos individuos que presenten los mismos valores para estos parámetros pueden presentar diferencias en los genes que codifican para las proteínas implicadas en el metabolismo de dicho medicamento, de modo que responda de manera diferente frente a su administración.

La respuesta a los fármacos es un proceso de enorme complejidad. Tras la administración de un fármaco éste se distribuye por el organismo y es metabolizado por distintas enzimas e interactúa con un gran número de proteínas. Los eventos que afectan al metabolismo global de fármacos son aquellos que determinan su farmacocinética y su farmacodinámica.

En la farmacocinética intervienen una gran cantidad de mecanismos moleculares complejos relacionados con la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco, y en la farmacodinámica los relacionados con receptores, canales iónicos, enzimas y sistema inmune (OPTI, 2009).

Alrededor de 1950 se documentaron las primeras observaciones clínicas acerca de la relación que existe entre la herencia y el efecto de una droga en el organismo. Posteriores investigaciones dieron origen a la farmacogenética, ciencia enfocada a las variaciones genéticas relacionadas con el metabolismo y la eliminación de fármacos en sus fases oxidativa y conjugativa. Después surgió la farmacogenómica, que hace referencia a variaciones individuales en el genoma de un organismo y la consecuente respuesta a una droga específica (Farías y col, 2007).



La Farmacogenómica se puede entender como el estudio del total de los genes relacionados con el metabolismo de fármacos, así como de la forma en que dichos genes manifiestan sus variaciones y de qué manera éstas pueden interactuar para configurar el fenotipo de cada individuo en lo que afecta a la respuesta a medicamentos (OPTI, 2009). Tiene como propósito estudiar los genes que influyen en la actividad, toxicidad y el metabolismo de una droga, y así proporcionar la información necesaria para prescribir un tratamiento a la dosis más eficaz, menos tóxica y, además, específica para cada paciente (Farías y col, 2007).

La farmacogenómica busca definir si la expresión del gen relacionado con la eficacia de una droga sucede en las enzimas responsables de su metabolismo, en las proteínas relacionadas con la disponibilidad de la sustancia en el sitio de acción (farmacocinética), en los transportadores del fármaco o en la manera en que la droga se une a sus receptores (farmacodinámica) (Farías y col, 2007).

Existen factores no genéticos con efecto sobre los fármacos, como edad, género, función orgánica, terapias concomitantes, interacciones medicamentosas, evolución de la enfermedad, factores nutricionales, tabaquismo, alcoholismo, presencia de virus, entre otros (Farías y col, 2007).

La farmacogenómica es una ciencia relativamente nueva de la que poco se sabe aún. Una de sus metas es estudiar grandes grupos de población, para detectar variaciones genéticas tanto en respuesta al tratamiento e interacción entre genes, como en interacción de genes con el medio y quizá con otros factores como el género. Esto, tomando en cuenta que se pueden determinar asociaciones inexistentes, debido a la heterogeneidad étnica y geográfica de la población actual. Los pacientes deben saber que su determinación genética no los excluye de modificar su comportamiento preventivo ante la enfermedad, ya que los factores ambientales son tan importantes como los genéticos. Saber



que una variación genética específica implica riesgo mayor hacia una enfermedad si se expone a condiciones ambientales específicas tiene utilidad clínica sólo si el paciente modifica su comportamiento y ejerce acciones preventivas (Farías y col, 2007).

6.3 BIOINFORMÁTICA

La bioinformática es una ciencia que surge de la necesidad de interpretar la información contenida en el DNA, RNA y las proteínas (Pevsner, 2003). Desde que se difundieron las técnicas de secuenciación de DNA y proteínas, y se incrementó el volumen de secuencias en los bancos de datos, surgió la necesidad de desarrollar algoritmos para catalogar secuencias, analizar similitud entre ellas, así como descubrir sus propiedades estructurales y funcionales (Barnetche, 2007).

La bioinformática es una ciencia de naturaleza interdisciplinaria, ya que se fundamenta en la biología y las ciencias de la computación; empero se nutre en grado considerable de la fisicoquímica, las matemáticas, la estadística y la probabilidad (Barnetche, 2007).

Las ciencias informáticas aplicadas a la investigación biológica han permitido almacenar información de alta complejidad tendiente a explicar las redes de interacción proteicas que generan los fenotipos, las similitudes entre las especies, la evolución de las mismas y el desarrollo de las enfermedades entendidas desde la fisiopatología molecular (Bernal y Suárez, 2007).



A finales de los ochenta y el primer lustro de los noventa, el campo de acción de la bioinformática estaba relativamente limitado y lo impulsó a la generación de bases de datos primarios, como el Gen Bank para almacenar y catalogar secuencias de DNA y proteínas. El rápido crecimiento de las bases de datos primarias exigió el desarrollo de herramientas basadas en similitud de secuencias para poder consultar las bases de datos y recabar secuencias de utilidad en experimentación biológica, tal es el caso de BLAST (Basic Local Alignment Tool) que permite la identificación rápida y sensible de secuencias similares a la del usuario en una base de datos enorme (Barnette, 2007).

Un avance fundamental que además incrementó enormemente la cantidad de secuencias en los bancos de datos fue la secuenciación de ETS (Expressed Sequence Tags), secuencias cortas de cobertura baja de cDNA, es decir, genes transcritos. Otro avance fundamental fue la disponibilidad de internet y la interconectividad resultante entre centros de investigación, bases de datos públicas y la comunidad científica, ello contribuyó aún más a la difusión de la bioinformática (Barnette, 2007).

En su inicio la bioinformática se limitó al entendimiento de la función y estructura de genes y proteínas individuales, actualmente permite el análisis, ya no de genes individuales, si no del complemento genético completo de un organismo, convirtiéndose en uno de los pilares del estudio de los sistemas vivos. Uno de los grandes retos que enfrenta la bioinformática actual es el desciframiento de la función de todos aquellos genes y proteínas predichos a partir de los genomas, de los cuales no es posible inferir función por que no son homólogos de otros genes conocidos en términos estructurales (Barnette, 2007).



6.4 BIOÉTICA

La Bioética es un área de reflexión ética acerca de las múltiples implicaciones de las relaciones del hombre con el fenómeno de la vida en general y con el fenómeno de la vida humana en particular (Martínez, 2007), que se instala en una dimensión interdisciplinaria que en muchas ocasiones, confunde su verdadera finalidad: ayudar en la reflexión de los conceptos éticos que inciden en la practica de las ciencias de la salud (Gonzáles, 2007).

La bioética nace en respuesta a los retos éticos, políticos y jurídicos que conllevan el avance tecnocientífico y la complejización de la sociedad en el contexto de las ciencias de la vida y tiene la responsabilidad, en este caso como parte del proceso formativo en el terreno de las profesiones de la salud, de proveer los elementos y desarrollar las habilidades necesarios para llevar a cabo verdaderos juicios éticos, los juicios de conjunto, que permitan a los estudiantes y nuevos profesionales ubicar la causa real de los problemas éticos y su solución. Como también para descubrir que, en ocasiones, se trata en realidad de problemas a los que se les viste con el traje de la ética, pero cuyo origen está generalmente en otro terreno, por ejemplo, la Política, el Derecho, la Economía o la Administración, ocultándose tras el discurso de los expertos (Amado, 2007)

Siendo la bioética un campo de reflexión tan amplio, se debe señalar que los temas y problemas que aborda incluyen por lo menos tres categorías: los que corresponden a las implicaciones naturales y sociales de la relación del hombre con los ecosistemas, particularmente con la biosfera; los que tienen que ver con las implicaciones de los avances de la ciencia y la tecnología, y los que se generan en el ámbito de la atención a la salud. Justamente como una ética reflexiva orientada al análisis, la evaluación y argumentación racional de todo lo que compete a la dimensión moral de la atención a la salud, e incluye a la normativa contenida en las éticas profesionales tradicionales es necesario en



principio de un conocimiento, por lo menos general, de cuál ha sido el desarrollo del conocimiento médico y de la atención a la salud durante las últimas décadas, además de contar con una formación bioética básica que contemple aspectos ético-filosóficos (Martínez, 2007) .

La investigación en bioética necesita revisar y valorar procesos y acciones mediados por el conocimiento científico y tecnológico. Cuando se valoran siendo un elemento central de dicha reflexión el tema de la calidad de vida, situaciones particulares en bioética, es necesario establecer una jerarquía no arbitraria de bienes para tutelar en cada situación singular (Gonzáles, 2007).

En primer lugar en bioética se debería presentar el hecho biomédico, comprobando científicamente su consistencia y exactitud. En segundo termino, se debería profundizar en su significado antropológico para ir, en tercer lugar, a la identificación de los valores en el juego (Gonzáles, 2007).

Esta metodología permite en primer momento la clarificación del tema (momento descriptivo y, en un segundo, la presentación de conclusiones (momento prescriptivo), discutiendo las perspectivas meta empíricas presentes (Gonzáles, 2007).

El concepto ético y antropológico de la bioética personalista es de tipo cognitivista, es decir, se mueve en la convicción de que se pueden alcanzar algunas verdades en torno al hombre, reconocibles en principio por todos (Gonzáles, 2007).

La bioética no esta pensada como una suma de competencias de conocimiento, emerge como una interdisciplina, constituida a través de un camino que tiene éxito donde se ha formado juicio de conciencia, basado en verdades adquiridas e integradas, y en diversos bienes puestos en juego (Gonzáles, 2007).

La bioética no puede limitarse a la clarificación de los valores en juego, confiando la solución de los eventuales dilemas practico a la elección de lo



agentes morales individuales, si no que debe, a través de la descripción y la comprensión de los datos que se relacionan con el problema, aportar soluciones haciendo referencia a contenidos éticos precisos (González, 2007).

Las investigaciones genéticas han suscitado una serie de preocupaciones tales como:

- El temor a que la investigación del genoma pueda conducir a la discriminación y estigmatización de personas y poblaciones, y ser utilizada para fomentar el racismo.
- La pérdida del acceso a los descubrimientos con fines de investigación, especialmente debido a la concesión de patentes y a la mercantilización.
- La reducción de los seres humanos a sus secuencias de ADN y la atribución de los problemas sociales y otros problemas humanos a causas genéticas.
- La falta de respeto a los valores, tradiciones e integridad de poblaciones, familias e individuos.
- Un compromiso insuficiente de la comunidad científica con la sociedad en la planificación y desarrollo de la investigación genética.

El Consejo de la Organización del Genoma Humano (HUGO) solicitó a su Comité de Aspectos Éticos, Jurídicos y Sociales de la Investigación del Genoma Humano (HUGO-ELSI) la elaboración de directrices y procedimientos que abordaran estas preocupaciones y garantizaran el respeto de principios éticos a medida que avancen el PGH y el PDGH (Francisco, 2005).

El Comité HUGO-ELSI ha basado sus recomendaciones en los cuatro principios siguientes:

1. Reconocimiento de que el genoma humano es parte del patrimonio común de la humanidad.
2. Observancia de las normas internacionales de derechos humanos.



3. Respeto a los valores, tradiciones, cultura e integridad de los participantes.

4. Aceptación y defensa de la dignidad y libertad humanas.

El Comité HUGO-ELSI recomienda que:

La competencia científica sea un requisito previo esencial de la investigación ética. Deberá incluir la formación, la planificación, las pruebas experimentales y de campo, y el control de calidad pertinentes. La comunicación no sólo sea científicamente exacta, sino también comprensible para la población, familias y personas interesadas, y tenga muy en cuenta el contexto social y cultural de las mismas. La comunicación es un proceso recíproco; los investigadores deben esforzarse en entender y para ser entendidos. Previamente al reclutamiento de los posibles participantes deberá existir un procedimiento de consulta, el cual deberá mantenerse durante toda la investigación. Las normas culturales difieren, como diversas son las percepciones de la salud, la enfermedad y la minusvalía, de la familia, y de la posición e importancia del individuo (Francisco, 2005).

Las decisiones informadas mediante las cuales se otorgue el consentimiento para participar podrán ser individuales, familiares o a nivel de comunidades y poblaciones. Es de crucial importancia la comprensión de la naturaleza de la investigación, sus riesgos y beneficios, y de cualesquiera alternativas. En determinadas circunstancias y con la debida autorización, la realización de pruebas anónimas con fines epidemiológicos y de control podría constituir una excepción a la necesidad de obtener el consentimiento. Deberá respetarse cualquier opción elegida por los participantes con respecto al almacenamiento u otros usos de los materiales o información obtenidos o procedentes de ellos. la opción de estar o no informado en relación a los resultados o a los descubrimientos incidentales debería ser también respetada. Esta opción vincula tanto a los investigadores como a los laboratorios. En este sentido, los valores personales, culturales y sociales pueden ser (Francisco, 2005).



Mediante la confidencialidad de la información genética deberá garantizarse el reconocimiento del derecho a la intimidad y la protección frente al acceso no autorizado a la misma. Antes de proceder a ningún muestreo, deberán elaborarse y aplicarse normas relativas a la codificación de la información, los procedimientos para el acceso controlado y la transmisión y conservación de muestras e información. Deberá prestarse especial atención a los intereses reales o potenciales de los familiares. La colaboración entre individuos, poblaciones e investigadores, así como entre programas, para que el flujo e intercambio de información, al igual que el acceso a la misma, sean libres es esencial no sólo para el progreso científico, sino también para el beneficio presente o futuro de todos los participantes.

Deberá facilitarse la cooperación y coordinación entre países industrializados y países en vías de desarrollo. Un enfoque integrado y la normalización de requisitos y autorizaciones es esencial para garantizar una colaboración viable y la comparación de resultados.

Deberá revelarse cualquier conflicto de intereses, real o potencial, en el momento en que se comunique la información y antes de que se alcance un acuerdo. Dichos conflictos reales o potenciales deberán ser examinados asimismo por una comisión ética antes del inicio de cualquier investigación. La sinceridad y la imparcialidad son las piedras angulares de la investigación ética.

Deberá prohibirse que se incentive indebidamente, por medio de remuneración, la participación de personas, familias y poblaciones. En esta prohibición no se incluirán, sin embargo, los acuerdos con personas, familias, grupos, comunidades o poblaciones en los que se prevea la transferencia de tecnología, actividades de formación a nivel local, la constitución de sociedades conjuntas, la prestación de atención sanitaria o la aportación de infraestructuras en el ámbito informativo, el reembolso de costes o la posible utilización de un porcentaje de cualesquiera cánones derivados de derechos de propiedad industrial con fines humanitarios (Francisco, 2005).



Es esencial la supervisión, vigilancia y control permanentes para la implantación de estas recomendaciones. En estas actividades de supervisión deberán participar, cuando fuere posible, representantes de los participantes en la investigación. En efecto, sin un proceso de evaluación continua no podrá soslayarse la posibilidad de que se produzcan duplicidades, explotación, abandono y abusos por parte de todos. Al igual que la competencia científica, la supervisión permanente es absolutamente necesaria para el respeto a la dignidad humana en el ámbito de la colaboración internacional en la investigación genética (Francisco, 2005).

Tomando en consideración todo lo expuesto, es trascendental para la sociedad vivir bajo leyes, normas morales y éticas que regulen el uso de los avances y prácticas biotecnológicas, para que así la humanidad logre el respecto de las libertades fundamentales, alcance la paz y el bienestar, y con ello, un máximo nivel de calidad de vida (Gómez, 2006).



7.0 CONCLUSIONES

La genómica representa una oportunidad para que la ciencia pueda constituirse como un instrumento que impulse el progreso económico y social, mejorando de manera equitativa, la salud pública y la calidad de vida de la población mexicana y mundial.

La Comisión Nacional para el Genoma Humano y el Instituto Nacional de Medicina Genómica cuentan con sólidos conocimientos y recursos humanos para desarrollar la medicina genómica en México. Sin embargo es necesario fomentar este conocimiento dentro de las áreas para la preservación de la salud, capacitando al personal que labora dentro de éstas.

La ciencia genómica al ser un conjunto de ciencias y técnicas dedicadas al estudio integral del funcionamiento, evolución y origen de los genomas, se ha convertido en una importante herramienta que facilita el diagnóstico y tratamiento de cada individuo.

Las investigaciones genómicas requieren de la valoración ética de los procesos y acciones implicados dentro del desarrollo de sus investigaciones para dar un uso adecuado a los modelos y muestras biológicas con las que se trabaja, evitando generar controversias tanto políticas, jurídicas, sociales y religiosas, es trascendental para la sociedad vivir bajo leyes, normas morales y éticas que regulen el uso de los avances y prácticas biotecnológicas, para que así la humanidad logre el respeto de las libertades fundamentales, alcance la paz y el bienestar, y con ello, un máximo nivel de calidad de vida.



El presente trabajo aborda de manera concisa las principales áreas de la ciencia Genómica convirtiéndose en un material de apoyo en el aprendizaje de los alumnos dedicados al estudio de las ciencias biológicas y de la salud.



Amado, E. 2007. Crítica a la bioética si ha de ser un instrumento para la construcción de la paz en Colombia, una aproximación desde la bioética clínica. *Revista Latinoamericana de bioética* 7(12):92-101.

Barnetche, J.M. 2007. La bioinformática como herramienta para la investigación en salud humana. *Salud Pública de México*, año/volumen. 49, número especial. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, México. Pp. 64-66.

Bastarrachea, R., López, J.C, Kent, J., Laviada, H., Cerda, R., Calderón, A., Torres, A., Gallegos, E., Tejero, M., Cole, A., Comuzzie, A .2008. Transcriptoma en mexicanos. Metodología para analizar el perfil de expresión genética de gran escala en muestras simultáneas de tejido muscular, adiposo y linfocitos obtenidas en un mismo individuo. *Gac Méd Méx* Vol. 144 No. 6.Pp.473-479.

Bernal, J., Suárez, F. 2007. La Era Genómica Y Proteómica de la Medicina. *Universitas Médica*. Pp. 104-117.

Berkelman, T., Stenstedt, T. 1998. 2-D Electrophoresis using immobilized pH gradients. *Principles & Methods*. Amersham Pharmacia Biotech Inc.

Carrol, L., Ciaffa, J. 2010. El Proyecto del Genoma Humano. Una revisión Científica y Ética. American Institute of Biological Scences. [Recurso en línea www.actionbioscience.org/esp/genomica/carrol_ciaffa.html#fulbio].

Corral, A. 2006. Fundamentos y Funciones de la Espectrometría de Masas. Universidad de Valencia. [Recurso en línea <http://mural.uv.es/calooan/>].

Dear, S. 1964. The London Conference on "The Normal Human Karyotype". *Am J Hum Genet*. 16: 156-158.



Díaz, S., Bonilla, R. 2006. Técnicas básicas en citogenética. Elaboración y análisis de cariotipos. UNAM, FESC. Departamento de Ciencias Biológicas, Sección de Bioquímica y Farmacología humana. C. Izcalli, Edo de México, ISBN 968369154-4.

Drets, ME.2002. Una saga citogenética: El descubrimiento de los métodos de bandeo cromosómico. Significado y proyección bio-médica. Rev. Médica de Uruguay 18(2):107-121, [Recurso en línea http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0303-2952002000200003&lng=pt&nrm=iso]. SSN 0303-3295.]

Echenique, V., Schrauf, G., Selva, JP. 2004. Biotecnología y Mejoramiento Vegetal. Revista de Investigación Agropecuaria. PP. 211-228.

Entrala, C. 2000. Técnicas de Análisis del DNA en Genética Forense. Universidad de Granada, España. [Recurso disponible en línea <http://www.ugr.es/~eianez/Biotecnologia/forensetec.htm>].

El DNA, sus características estructurales y su replicación. Facultad de Biología/Universidad de la Habana. [Recurso en línea <http://fbio.uh.cu/genmol2/temas/estructuradna.htm>].

FAO.2004. Mejoramiento con ayuda de mutaciones inducidas. [Recurso disponible en línea <http://www.greenfacts.org/es/omg/3-cultivos-modificados-geneticamente/1-biotecnologia-agricola.htm#2p2>].

Farías, G., Hierro, S., Jiménez, J., Moreno, L., Ruiz, R. 2007. Farmacogenómica y sus aplicaciones clínicas. Dermatología Rev Mex. 51(3):99-111 [Recurso en línea <http://www.nietoeditores.com.mx/download/Dermatologia/ Mayo-Junio2007/Derma99-111.pdf>].

Fiehn, O. 2001. Combining genomics, metabolome analysis and biochemical modelling to understand metabolic networks. Comp Funct Genom 2: 155-168.



Francisco, J. 2005. Declaración sobre los principios de actuación en la investigación genética (HUGO) [Recurso en línea http://www.bioeticaweb.com/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=302].

Gálvez, C., Moya-Anegón, F. 2007. Aproximación Bio-Bibliométrica de la Detección de Reacciones Biológicas entre Genes. CISTI 1:469-480.

Gardner, E.J., Simmons, M.J., Snustad, D.P. 2003. "Principios de Genética". 4a edición. Limusa Weley, New York. Pp.131, 155.

Genomes Science Program. 2010. Systems Biology for Energy an Environment. [Recurso disponible en www.genomicscience.energy.gov/]

Genomes to Life. 2010. [Recurso disponible en www.genomes2life.org/].

González, J. 2007. El modelo de investigación en Bioética. Acta Bioética. Organización Panamericana de Salud. Santiago, Chile. Pp. 127-128.

Gómez, C. 2006. El Proyecto Genoma Humano en USA-Impacto Económico, Ético y Social [Recurso disponible en www.eumed.net/libros/2006a/rgo].

Greene HW. 2005. Organisms in nature as a central focus for biology. Trends Ecol Evol 20: 23-7.

GreenFacts.2005.Consenso Científico sobre los Cultivos Transgénicos y OMG. [Recurso disponible en línea <http://www.greenfacts.org/es/omg/omg-greenfacts.pdf>]



Guevara, SM. 2007. El proteoma, una herramienta para el análisis global del estado celular de organismos microbianos. Centro de Investigación Sobre Fijación de Nitrógeno, Universidad Nacional Autónoma de México. Pp. 1-18.

HapMap. 2010. International Hap Map Project [Recurso disponible en <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/thehapmap.html.en>].

Hartl, DL., Jones, WJ. 2005. "Genetics; Analysis of genes and genomes". 6ª edición. Jones and Bartlett Publishers, Sadbury, Massachusetts. Pp. 260-303.

HGS. 2010. Human Genome Sciences. [Recurso disponible en www.hgsi.com/]

INMEGEN. 2010. Proyecto Genoma Humano. Instituto Nacional de Medicina Genómica. México, D.F., [Recurso en línea http://www.inmegen.gob.mx/index.php?option=com_content&task=view&id=88&Itemid=140].

INCYTE. 2008. Incyte the drive to discover the experience to deliver [Recurso en línea <http://www.incyte.com>].

International HapMap Project. 2010. [Recurso disponible en línea <http://snp.cshl.org/thehapmap.html.en>].

Jiménez, G. 2001. La Medicina Genómica: El inicio de una nueva era en la práctica médica. [Recurso disponible en línea <http://www.uag.mx/27/genomica>].

Kalia A, Gupta RP. 2005. Proteomics: a paradigm shift. Crit Rev Biotechnol 25: 173-98.

Kalipedia. Enciclopedia Argentina. [Recurso en línea http://www.kalipedia.com/popup/popupWindow.html?tipo=imprimir&titulo=Imprimir%20Art%C3%ADculo&xref=20070417klpcnavid_290.Kes].



Klug, WS., Cummings, MR. y Spencer, C. 2006. "Conceptos de Genética". 8ª edición. Editorial Pearson. Madrid, España. Pp. 9-11, 23, 24,577, 582, 644-663.

Lañez, P.1997. Introducción a los Proyectos Genoma. Universidad de Granada España. [Recurso disponible en línea <http://www.ugr.es/~eianez/Biotecnologia/genoma-9.html>].

Lewin, B. 2004. "Genes VIII". Pearson PrenticeHall. Pp. 1-2.

López, M., Mallorquín, P., Vega, M. 2002. Microarrays y Biochips de ADN. Fundación Española para el Desarrollo de la Investigación en Genómica y Proteómica/Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid.GEN-ES02001. [Recurso en línea http://www.gen-es.org/12_publ/docs/Microarrays.pdf].

Martínez, J. 2007. Bioética y ética médica: Un análisis indispensable. Revista Facultad de Medicina. 50 (1):21-24.

National Human Genome Research Institute. 2010. Transcriptome [Recurso en línea <http://www.genome.gov/13014330>].

Nexit Specialist. 2007. Como se fabrica un chip. [Recurso en línea <http://www.dattatec.com/infocenter/?p=370>].

New York Times. 2008. [Recurso en línea <http://www.biotech.bioetica.org/images/clase59.jpg>].

Orrego, J.A. 2010. DNA microshades in the study of the immune system. INMUNOALERGIA, Universidad de Antiocha [Recurso en línea <http://www.encolombia.com/medicina/alergia/alergia12303-micromatrices.htm>].



Passarge, MD. 2001. "Genética Texto y Atlas". 2ª edición. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina. Pp.2-17.

Pastene, E., Mercado, G., Valencia, I. 2003. Medicina Genómica. Efectos Teratogénicos del Alcohol. El gen de la Elastina y el Síndrome de Williams-Beuren. ANLIS. 2:1-8.

Pevsner, J.2003. Bioinformatics and functional genomics. Wiley-Liss. Hoboken, New Jersey. Pp.157-186.

Pierce, BA. 2006. "Genética un enfoque conceptual". 2ª edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España. Pp. 553-585.

Pieter de Jong, Ph. 2005. Genómica Comparativa: una herramienta para ayudar en la anotación funcional de los genomas. Edición Especial No. 3-2005 Revista de la Facultad de Salud Pública y Nutrición. Monterrey, N.L

Pilloff, M. et al.2009. Unidad 2 Proteómica, 3ª parte. Laboratorio de Ingeniería Genética y Biología Celular y Molecular, LIGBCM. [Recurso disponible en línea http://mmigliori.blog.unq.edu.ar/modules/docmanager/get_file.php?curent_file=129&curent_dir=7]. Última visita marzo 2009.

Rivas, SF. 2005. La Genética Forense en México. Revista de Salud Pública y Nutrición. [Recurso disponible en línea <http://www.respyn.uanl.mx/especiales/2005/ee-05-2005/simposios/S4.htm>].

Roche Diagnostics. 2010. La tecnología que subyace tras las micromatrices Amplichip [Recurso disponible en línea http://rochediagnostics-colombia.com/pdf/04_noticias/04/amplichip_tecnologia_subyace_cyp450.pdf].



Rodríguez, R., Borges, J.A. 2007. La huella genética en Medicina Legal. DNA con fines forenses [Recurso disponible en línea <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/643/1/La-huella-genética-en-Medicina-Legal-ADN-con-fines-forenses.html>].

Rothhammer, F. 2005. Genomic medicine: A privilege of developed countries? *Revista Médica de Chile*. 133: 1108-1110

Soria, AC. 2006. Metabolómica y Cromatografía. *CTA* 27(1):8-17.

Strachan, T., Read, A. 2006. "Genética Humana". 3ª edición. Editorial McGraw Hill. México, D.F. Pp. 4-32.

SYBASE. 2010. The Institute for Genomic Resarch [Recurso disponible en <http://m.sybase.com/detail?id=1033793>].

Takeda Millennium. 2009. Takeda Millennium The Takeda Oncology Company [Recurso disponible en www.genomicscience.energy.gov/].

Teoremaambiental 2006. Genómica El otro lado del universo agrícola. [Recurso disponible en línea http://www.teorema.com.mx/articulos.php?id_sec=46&id_art=2932&id_ejemplar=86].

Tusié. 2001. El mapa de la variabilidad genética del humano, los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) y algunas de sus aplicaciones en Medicina. *Revista de Investigación Clínica*; 53(4): 308-310 [Recurso en línea http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=1396&id_seccion=5&id_ejemplar=179&id_revista=2].

Velasco, R. 2004. Molecular Biology and the DNA. Facultad de Ciencias Agropecuarias. [Recurso en línea <http://www.unicauca.edu.co/biotecnologia/ediciones/vol2/Art27.pdf>].



Velázquez, A. 2004. Lo que somos y el Genoma Humano. DES-VELANDO NUESTRA IDENTIDAD. Ediciones Científicas Universitarias, México. Pp. 17-29.

Viant, MR.2006. Metabolómica Ambiental: El Estudio de las Enfermedades y de la Toxicidad en la Vida Silvestre. An ActionBioscience.org original article [Recurso en línea <http://www.actionbioscience.org/genomic/viant.html#primer>].

Watson, JD. Baker, TA, Belk, SP, Gann, M, Losick, R. 2006." Biología Molecular del Gen". 5a edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España. Pp. 107-140.

Willard, HF., Angrist, M., Ginsburg, GS. 2005. Genomic medicine: genetic Variation and its impact on the future of health care. Philos Trans R Soc Lond International Journals of Biological Sciences 360: 15434

Zamudio, T. 2007. Proyecto Genoma Humano. Su historia. Universidad de Buenos Aires [Recurso disponible en www.biotech.bioetica.org/ap39.htm].