

Revisión Bibliográfica

La Era Post-genómica en Biomedicina

Post-genomics Age in Biomedicine

Angélica Gutiérrez-Nava, Lino Mayorga-Reyes

Universidad Autónoma Metropolitana. Depto. Sistemas Biológicos

Resumen

El genoma humano, fue secuenciado por completo gracias a un esfuerzo de la comunidad científica internacional, su contenido determina no sólo la expresión de genes que codifican para proteínas sino para otro tipo de elementos responsables de su regulación. A partir de su publicación, los estudios sobre la expresión de genes bajo circunstancias normales y condiciones patológicas dieron pie al surgimiento de la era post-genómica cuyo objetivo fundamental es conocer la función de cada uno de los genes y de sus respectivas proteínas, con el fin de monitorear la progresión o susceptibilidad a cierta enfermedad convirtiéndose en un reto para mejorar la salud mundial. La aplicación de la genómica en biomedicina está impulsando la evolución de otras ramas que avanzan a pasos agigantados para tratar de elucidar los mecanismos que controlan los procesos celulares básicos. La presente revisión muestra la retrospectiva y la perspectiva de la genómica y la proteómica como protagonistas de la historia.

Abstract

The human genome was completely sequenced, its contents not only determines the expression of genes but other elements responsible for its regulation. The total sequence was reached through an effort of the scientific international community. Since its publication, studies of the gene expression under normal and pathological conditions gave way to the post-genomic age, which its fundamental aim is to know the function of each gene and their respective protein to monitor the susceptibility and progression of disease development becoming a big challenge to improve global health. The application of genomics in biomedicine, boost the evolution of other disciplines trying to elucidate the mechanisms that control the basic cellular processes. This review shows the retrospective and perspective of genomics and proteomics as protagonist of the story.

Palabras clave: genómica, proteómica, biomedicina.**Keywords:** genomics, proteomics, biomedicine.

Correspondencia

Dra. María Angélica Gutiérrez Nava
Laboratorio de Biotecnología
Departamento de Sistemas Biológicos, UAM Xochimilco.
Calz. del Hueso 1100, Col. Villa Quietud.
Coyoacán C.P. 04960, México D.F.
Tel. 5483 7003
e-mail: agutz@correo.xoc.uam.mx

Fecha de recepción: 14 de enero de 2011
Fecha de recepción de modificaciones: 23 de abril de 2011
Fecha de aceptación: 23 de mayo de 2011

Introducción

La función del DNA es muy simple: contiene codificada la información para sintetizar nuevas proteínas que son los caballitos de batalla que utiliza la célula para llevar a cabo la mayoría de reacciones químicas, formando nuevos tejidos, mandando señales a otros órganos del cuerpo, regulando y equilibrando las funciones del organismo entre otras muchas. La enorme complejidad de la regulación de genes y expresión de proteínas ha hecho difícil conocer los mecanismos que regulan y controlan los procesos celulares básicos.

Todo comienza en 1953, cuando James Watson y Francis Crick descubrieron la estructura de doble hélice que tiene la molécula de DNA. Cincuenta años más tarde y gracias a los avances de la informática y al desarrollo de las técnicas de secuenciación, en 2001 dos grupos de Investigación: *Celera Genomics* (iniciativa privada) e *International Human Genome Sequencing Consortium* (sector público) lograron esbozar el primer borrador de los 3 mil millones de componentes del genoma humano.^{1,2} Aunque la secuencia reportada cubría solamente el 90% del genoma, su análisis arrojó interesantes resultados observando que sólo el 2% del DNA es codificante sugiriendo un total de aproximadamente 30,000 - 40,000 genes que codifican para proteínas. En 2004, se publicó un avance de la secuenciación del genoma humano completando ~99.7% de la secuencia con una mejora ya que contenía un error por cada 100,000 bases³ Hoy en día se sabe que el genoma humano contiene ~21,000 genes codificables.⁴ Ante la llegada de la secuencia del genoma humano se inicia la llamada era post-genómica donde los científicos se han enfrentado a un reto formidable que es: darle sentido a toda la información del genoma humano que tienen en sus manos. El primer paso para saber cómo prevenir o arreglar lo que está funcionando de forma incorrecta, era conocer de lo que un ser humano está hecho, la tendencia esperada era escuchar noticias acerca del descubrimiento de un nuevo gen relacionado con alguna enfermedad e inmediatamente después, obtener una cura. El estudio de la genómica ha surgido para entender el genoma de un organismo determinado y esta disciplina está impulsando la evolución de otras ramas que están avanzando a pasos agigantados como son la genómica funcional, la genómica comparativa, la proteómica y la metabolómica.

Se pensó que la secuenciación del genoma humano llevaría inmediatamente a grandes avances en la comprensión del funcionamiento de los organismos, la salud humana y las enfermedades, este objetivo sigue estando en gran medida sin realizar, no obstante los avances tecnológicos que se han realizado de manera coordinada con el uso de las herramientas de muchas disciplinas, incluyendo la bioinformática, química, bioquímica de proteínas y espectrometría de masas, así como el desarrollo de sistemas de análisis de las secuencias genómicas y la predicción de una gran variedad de procesos celulares.

El objetivo del presente trabajo es mostrar una visión amplia del surgimiento de la genómica, sus retos y perspectivas, así como el impacto que ha tenido a diez años de la publicación del genoma humano.

Genómica funcional

La genómica funcional describe las funciones de los genes y sus interacciones entre ellos y entre proteínas, a diferencia de la genómica estructural cuya finalidad es describir la secuencia del ADN y la estructura de los genes. El dogma “un gen - una proteína” ha sido desplazado por la evidencia de que estos 30,000 genes codifican para alrededor de 100,000 proteínas lo cual es posible a través de mecanismos de eliminación de intrones para la formación de transcritos maduros como el *splicing alternativo* y fenómenos epigenéticos (mecanismos que modifican la expresión pero no la información genética) como la metilación.^{5,6,7}

El estudio de la genómica funcional no ha sido tan evidente ya que muchos genes se expresan en diferentes formas, por lo que en lugar de hablar de un gen único, esta misma unidad transcripcional puede dar lugar a 4 o 5 formas distintas, y entonces se tendría que hablar de unos 100,000 o 150,000 genes funcionales. Esto nos da una idea de lo complejo que es entender el funcionamiento de todos los genes humanos, sin embargo, con el surgimiento de la genómica, la proteómica y el análisis bioinformático, es posible abordar el conocimiento de cómo funciona una célula en su contexto individual y avanzar hacia el funcionamiento de un tejido y eventualmente de un organismo completo.

Microarreglos de DNA

Aunque no se conoce aún la función de la mayoría de los genes contenidos en el genoma humano, los experimentos arrojan datos importantes del conjunto de genes que se expresan en forma anormal ya sea por exceso o por defecto en determinadas condiciones patológicas. Con este concepto es posible encontrar grupos de expresión génica que funcionen como biomarcadores, o como indicadores de progresión o susceptibilidad a la enfermedad y posteriormente dirigir la investigación a esos genes en particular. El estudio de la expresión de genes de un genoma completo se conoce como: *transcriptómica*.

La tecnología de microarreglos de DNA descrita por primera vez en 1995 por Schena y colaboradores, marcó un rápido desarrollo de tecnologías para el análisis de la expresión de genes permitiendo usar la información de la secuencia de genomas para medir en forma paralela y cuantitativa la expresión de miles de genes simultáneamente a través del RNA mensajero, los microarreglos de DNA también llamados DNA chips, se han convertido en una de las herramientas más poderosas y versátiles de la investigación genómica, así mismo fueron diseñados y utilizados microarreglos de oligonucleótidos.^{8,9,10}

La tecnología de microarreglos ha evolucionado con las tecnologías desarrolladas conjuntamente y se han convertido en herramientas disponibles para toda la comunidad científica. Inicialmente se analizaron de forma simultánea alrededor de 50 genes, actualmente se pueden tener microarreglos conteniendo cerca de 50,000 genes en el estudio de genomas completos de mamíferos, para analizar la expresión de los transcritos en alguna condición dada, representando en algunos casos, más de 1 millón de características individuales.¹¹ La tecnología de microarreglos, requiere de instrumentos y sistemas complejos de lectura que hacen el proceso caro y difícil de realizar, por lo que al inicio estas pruebas sólo se llevaban a cabo en laboratorios de alta tecnología. Sin embargo, el costo de esta tecnología ha disminuido año con año y cada día su uso invade áreas diversas de la genómica y de la clínica estando al alcance de más sectores.

Gracias a lo anterior, ha surgido una avalancha de nueva información genética al analizar la expresión de genes de las células de algún tipo de tejido bajo ciertas condiciones, observando cambios de sobreexpresión o subexpresión de genes o grupos de genes asociados con algunas enfermedades. Los microarreglos de DNA son una herramienta muy útil en la investigación biomédica, sus principales aplicaciones han sido detección de patógenos, genotipificación, desarrollo de nuevos fármacos, diagnóstico de cáncer, interacciones DNA-proteínas, etc. Por ejemplo, con la información de la secuencia del genoma humano, se ha propuesto una nueva clasificación de subtipos de leucemia linfoblástica aguda con lo que se puede predecir su curso y susceptibilidad al tratamiento;¹² otros investigadores han podido definir un patrón de expresión génica para predecir la sobrevida en pacientes con cáncer de mama;¹³ así mismo con datos obtenidos de microarreglos se ha descrito la expresión génica en la leucemia mieloide aguda del adulto identificando subclases de este padecimiento con diversas respuestas al tratamiento.^{14,15}

Genómica y Salud Pública

Uno de los principales retos de la genómica en biomedicina es fortalecer el sentido de compromiso con la salud pública y darle seguimiento a la medicina clínica, así mismo plantear estrategias para aplicar las nuevas tecnologías y los nuevos conocimientos en las enfermedades infecciosas y enfermedades crónicas. Es sumamente importante reconocer que existe heterogeneidad entre los pacientes dentro de un mismo diagnóstico para poder utilizar de manera confiable las nuevas tecnologías y hacer una interpretación verídica de los perfiles de expresión genética por medio de análisis computacionales. Y en consecuencia, existe el desafío de la integración de los factores genéticos, ambientales y de comportamiento en la prevención y el tratamiento de enfermedades.¹⁶

Medicina Genómica

A diferencia de la genética, que estudia las funciones y los efectos de un solo gen, la genómica explora no sólo las acciones de los

genes individuales, sino también la interacción de múltiples genes entre sí y con el medio ambiente. Como resultado de la genómica humana, existe un gran potencial para mejorar la salud de la población mundial. No obstante, la genómica requiere de una evaluación sistemática de sus contribuciones potenciales y la comprensión de la información y otros factores necesarios para facilitar la traducción de los resultados de la investigación en las estrategias de salud pública.

Hasta hace poco, la genética se había interesado principalmente en enfermedades poco frecuentes como la fibrosis quística y la enfermedad de Huntington, que presentan prevalencia relativamente baja en la población. Sin embargo, ¿qué pasaría si la *genómica* pudiese ayudar a explicar las causas y las respuestas a las enfermedades crónicas comunes que afectan a gran parte de la población: como enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer, esquizofrenia, etc.? ¿Qué pasaría si los conocimientos genéticos se utilizaran no sólo para beneficiar a pacientes individuales, sino para beneficiar a poblaciones enteras? ¿Qué pasaría si la genómica pudiese ayudar a dilucidar sobre las interacciones que existen entre las propias células, los tejidos, los órganos de un mismo organismo que la ciencia ha estado tratando de comprender durante décadas? Entender la dinámica entre factores endógenos y exógenos como la dieta, el medio ambiente y el propio comportamiento humano sería realmente una revolución en la salud pública y quizás el mundo se encuentra en la cúspide o muy cerca de la cúspide de esa revolución.¹⁶

La medicina genómica tiene sus pilares en la capacidad de conocer las variaciones de un solo nucleótido (SNPs, por sus siglas en inglés). Los SNPs son pequeñas variaciones en la secuencia de ADN de cada individuo, son muy frecuentes y ocurren una cada 1000 pb. La mayoría de estos SNPs ocurre en regiones del genoma que no codifican para proteínas y por lo tanto no contribuyen a la susceptibilidad de una enfermedad. Cuando llega a ocurrir directamente en un exón esto nos convierte a cada individuo en único.^{17,18,19}

Esta nueva disciplina ofrece grandes beneficios para el cuidado de la salud, dado que permitirá identificar a los individuos con riesgo a desarrollar enfermedades comunes antes de que aparezcan los síntomas, y así evitar o retrasar sus manifestaciones, complicaciones y secuelas.

La medicina genómica, se enfoca a la identificación de las variaciones en el genoma humano que confieren riesgo a padecer enfermedades comunes, dará lugar a una práctica médica más individualizada, más preventiva y más predictiva, siendo 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.²⁰ Así mismo, se podrá intervenir

significativamente en el tratamiento de las enfermedades, a través de las ramas de la medicina genómica: farmacogenómica, nutrigenómica y toxigenómica.

Farmacogenómica

La farmacogenómica se refiere al estudio de la respuesta de un fármaco sobre el genoma de un individuo y sus efectos generales en el organismo, así como al desarrollo y uso de medicamentos personalizados basados en las particularidades genéticas de los individuos a fin de administrarles fármacos más efectivos y menos tóxicos. En los últimos años la farmacogenómica al igual que las otras ramas de la medicina genómica, ha tenido un gran desarrollo. Uno de los principales retos de la farmacogenómica es la creación de nuevos fármacos a la medida de cada paciente y adaptados a sus condiciones genómicas que tengan mayor eficacia y efectos secundarios mínimos.^{21,22,23}

Nutrigenómica

La dieta es un factor ambiental que afecta la salud y la incidencia de enfermedades crónicas, entender el efecto de la dieta en la salud requiere estudiar los mecanismos moleculares de los nutrientes y constituyentes bioactivos de los alimentos sobre las células. Estudios en pacientes, animales y cultivos celulares han demostrado que estos compuestos pueden regular la expresión de genes en diversas vías metabólicas.²⁴ Con la finalidad de mejorar la nutrición y la salud humana combatiendo enfermedades crónicas degenerativas como la obesidad, diabetes, hipertensión y cáncer que tienen un componente genético y en las que la dieta juega un papel importante, la nutrigenómica persigue conocer con profundidad las interacciones genes-nutrientes, y tener un buen conocimiento sobre los alimentos funcionales, así mismo se pretende tener una legislación que regule el campo de la seguridad alimentaria y poder establecer una nutrición personalizada considerando tanto las propiedades saludables de los componentes de los alimentos como el perfil genético de cada persona con el fin de mejorar su calidad de vida.

Toxigenómica

Aplicando los avances de la genómica a la toxicología, ha aparecido una nueva área denominada toxigenómica, que estudia la respuesta a nivel de expresión de genes de los organismos expuestos a agentes químicos, estos incluyen fármacos, contaminantes ambientales, aditivos de alimentos y otros productos químicos de uso común. Con esta disciplina podría ser posible identificar compuestos tóxicos antes del desarrollo de nuevos fármacos y así salvar animales, ahorrar tiempo y dinero en estudios de toxicidad. Esta disciplina permite así mismo, conocer el papel de las interacciones entre genes y medio ambiente en el desarrollo de enfermedades.^{25,26,27}

Proteómica

La proteómica es el estudio y caracterización de todo el conjunto de proteínas expresadas de un genoma, permite identificar,

categorizar y clasificar las proteínas con respecto a su función y a las interacciones que se establecen entre ellas. De este modo, se pueden caracterizar las redes funcionales que establecen las proteínas y su dinámica durante procesos fisiológicos y patológicos (metabólica). La tecnología que involucra el estudio de la proteómica es compleja puesto que implica identificar y detectar los patrones de expresión en geles de poliacrilamida en dos dimensiones (2D PAGE), identificar las proteínas por medio de espectrometría de masas, almacenar la información y elaborar bases de datos que al ser relacionadas con estudios de genómica dan una aproximación global en el estudio del metabolismo celular en condiciones normales o durante el desarrollo de alguna enfermedad.²⁸ Esta nueva disciplina se está aplicando en la identificación de nuevos marcadores para el diagnóstico de enfermedades, la identificación de nuevos fármacos, la identificación de proteínas involucradas en la etiología de algunas enfermedades y el análisis de procesos de transducción de señales.

Con los estudios de proteómica, se realiza de forma global, un análisis estructural y una caracterización de todas las proteínas que se expresan bajo una determinada condición, así como la caracterización de la variabilidad proteica (tipos de proteínas, cantidades, niveles de actividad) y las interacciones proteína-proteína así como su localización celular.²⁹

Así mismo, a partir de la secuencia del genoma humano se puede predecir la secuencia de aminoácidos de las proteínas, lo que ha permitido realizar comparaciones entre todo un conjunto de proteínas para tratar de elucidar la función de cada una de ellas,^{30,31} sin embargo, la información genómica y la comparación de secuencias por sí solas no son suficientes para proporcionar una comprensión completa de cómo funcionan en el organismo, por lo que ha sido necesario y de suma importancia desarrollar programas computacionales aplicados a la biología, genética, genómica y proteómica.

Con el desarrollo de la proteómica y la genómica, se han creado bases de datos de proteínas que se expresan en un organismo o una línea celular en condiciones experimentales definidas, o información de los niveles de expresión de RNAm por hibridación de microarreglos. La combinación de tecnologías permite una evaluación de la regulación post-transcripcional y modificaciones post-traducción. Sin embargo, el desarrollo de ambas disciplinas está en rápida expansión con nuevos enfoques experimentales.³²

Bioinformática

La bioinformática es una disciplina científica en rápido crecimiento, que implica el desarrollo de algoritmos y su aplicación para la interpretación de datos biológicos obtenidos por medio de todas las técnicas moleculares existentes, así como el plantear modelos matemáticos con el fin de deducir mecanismos de regulación génica y posteriormente hacer un escalamiento de moléculas individuales a organelos, células,

organismos completos y poblaciones de organismos. El objetivo general es conocer los mecanismos moleculares para predecir, prevenir y curar enfermedades.

En el campo de las ciencias biológicas, el desarrollo de la informática se ha enfocado al manejo, análisis y entendimiento de la enorme cantidad de información generados por estudios de genómica y proteómica, enfocándose básicamente a la generación de bases de datos útiles para almacenar la información; el desarrollo de herramientas especializadas para extraer información de dichas bases de datos y el manejo, desarrollo y uso de herramientas o modelos matemáticos muy sofisticados para facilitar la comprensión y dar un significado a los datos generados o bien a extraer información útil de ellos con el fin de comprender el funcionamiento global del organismo.

Uno de los mayores desafíos de la bioinformática ha sido reconstruir transcriptomas *de novo*. Basados en la secuencia de genoma de *S. cerevisiae* un grupo de investigación desarrolló algoritmos para construir automáticamente un catálogo de transcritos de la levadura, con una alta precisión pudiendo predecir la expresión del 86% de genes bajo ciertas condiciones.³³

Impacto de la Genómica

El principal impacto de la genómica a diez años de la publicación del genoma humano, ha sido la capacidad y la habilidad para estudiar e investigar los fenómenos biológicos de una forma comprensiva e imparcial. En medicina, gracias a la genómica han surgido las primeras aproximaciones para describir rutas celulares y genes que se encuentran involucrados en el desarrollo de una enfermedad.

Los estudios con algunos genes candidatos habían permitido un progreso lento, hoy en día con estas aproximaciones se han identificado ~2,850 genes relacionados con enfermedades hereditarias, ~1,100 *loci* que afectan desordenes poligénicos y ~150 zonas recurrentes de mutaciones somáticas en cáncer³⁴.

Se han creado mapas epigenómicos que muestran la ubicación exacta de modificaciones en el DNA como la metilación.³⁵

Así mismo se han identificado 71 *loci* relacionados con al enfermedad de Crohn, enfermedad crónica autoinmune que provoca inflamación del intestino, actualmente se están llevando a cabo numerosas investigaciones en el campo de la farmacogenómica con el fin de examinar si la dotación genética de un individuo permite determinar su susceptibilidad a la enfermedad o su respuesta al tratamiento.³⁶

La diabetes tipo 2 que afecta a aproximadamente 300 millones de personas en el mundo ha tenido especial atención dentro del estudio de la genómica, se han identificado 39 *loci* relacionados con este trastorno, los genes que habían previamente sido

implicados en la regulación de la glucosa con base en estudios bioquímicos, no parecen estar asociados con la diabetes tipo 2, se ha encontrado que muchos de los genes involucrados están relacionados con la secreción de insulina más que con la resistencia a la insulina como la causa principal de esta enfermedad.³⁷

El estudio de los desordenes mentales ha tenido poco alcance, puesto que los fenotipos de dichos trastornos no son específicos al estar basados en la presencia de síntomas en cuanto a fenómenos y no en la tipificación de signos de alteraciones orgánicas específicas y objetivas, sin embargo en estudios de genotipificación se han identificado dos variantes comunes en desorden bipolar y esquizofrenia,^{38,39} así como algunas deleciones en autismo y en esquizofrenia.⁴⁰ Estas pequeñas variantes representan un mínimo porcentaje de lo que se conoce acerca de la etiología de los trastornos psiquiátricos por lo que aun que da mucho camino por recorrer en esta área de la investigación. Algunos autores han sugerido que la investigación de los mecanismos moleculares implicados en enfermedades neuropsiquiátricas pueden ser una vía de investigación etiopatogénica y de descubrimiento de nuevas herramientas terapéuticas.⁴¹

El análisis de la expresión de genes en el estudio del cáncer ha permitido hacer una clasificación basada en sus propiedades moleculares más que en los sitios donde éstos se inicien.^{42,43} Estos estudios que se han vuelto rutinarios en investigación clínica, han permitido predecir si los pacientes pueden beneficiarse con una quimioterapia después de una cirugía.⁴⁴

Recientemente estudios con microarreglos para analizar más de 3,000 tumores de 26 diferentes tipos de cáncer permitieron identificar cerca de 150 alteraciones recurrentes.⁴⁵ Así mismo se han identificado nuevas zonas blanco de mutaciones recurrentes que incluyen translocaciones funcionales involucradas solo en uno de varios factores de transcripción en más del 50% de cánceres de próstata, lo que desmintió la creencia de que las translocaciones jugaban un importante papel en el desarrollo de cáncer.⁴⁶

Actualmente existen proyectos como *The Cancer Genome Atlas* que representa un esfuerzo de lucha contra el cáncer su objetivo inicial fue obtener una caracterización genómica sistemática y completa de tres tipos de cáncer, secuenciando los genomas de cientos de tumores por cada tipo de cáncer sin embargo con el avance vertiginoso de la investigación estos objetivos han sido expandidos dramáticamente, puesto que los pacientes con cáncer pueden optar por aportar sus datos genómicos y clínicos para contribuir al progreso de la biomedicina.

Genómica en México

Es fundamental entender que los beneficios de la genómica en biomedicina sólo serán posibles en el marco de programas permanentes de investigación científica que permitan generar nuevos conocimientos genómicos y que estos deriven en

productos y servicios para beneficio de la sociedad. Es por ello, que en México se creó en el año 2004 el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) mediante una estrecha colaboración entre la Secretaría de Salud, la Universidad Nacional Autónoma de México, el Consejo Nacional para la Ciencia y Tecnología y la Fundación Mexicana para la Salud.

A partir de la creación del INMEGEN, México ha asumido un compromiso para desarrollar la infraestructura humana y tecnológica en genómica con especial énfasis en el desarrollo de una plataforma nacional en medicina genómica para mejorar la salud de la población mexicana, desarrollando y proponiendo estrategias coordinadas en el contexto de una población de aproximadamente 112 millones de habitantes incluyendo a más de 60 grupos étnicos y una compleja historia de mezcla genética. Enfermedades como la diabetes, la obesidad, cardiovasculares y cáncer, entre otras muchas son las prioridades de investigación en el INMEGEN tomando como punto de partida, las bases genéticas que se han establecido desde hace muchos años.

El Proyecto Genoma Humano puso de manifiesto las bases moleculares de la individualidad humana y fue el detonante para que en México con su gran potencial de investigación científica y tecnológica, se creara un instituto con tal envergadura. En él se han realizado análisis genéticos de la población mexicana donde se genotipificaron alrededor de 1,200 mestizos de diferentes regiones del país, se han identificado entre 500,000 – 600,000 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) asociados con la susceptibilidad y resistencia a enfermedades multifactoriales comunes, esta información ha servido para comenzar con una serie de investigaciones que pueden ayudar a mejorar la salud de la población mexicana.⁴⁷ Así mismo se han desarrollado investigaciones en torno al estudio de la expresión de genes involucrados en trastornos hepáticos como cirrosis y cáncer.^{48,49,50}

Esta información junto con el desarrollo de las nuevas tecnologías que se han mencionado a lo largo de este texto, ha llevado a la Medicina Genómica a tomar conciencia de la necesidad de tener una medicina más predictiva y preventiva con sus importantes implicaciones sociales y financieras.

Referencias

- Lander E, *et al.* Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001; 409:860-921.
- Venter JC, *et al.* The sequence of the human genome. *Science*. 2001; 291:1304-1351.
- IHGSC, International Human Genome Sequencing Consortium.. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 2004; 431:931-945.
- Clamp M, Fry B, Kamal M, Xie X, Cuff J, Lin MF, Kellis M, Lindblad-Toh K, Lander E. Distinguishing protein-coding and noncoding genes in the human genome. *Proc Natl Acad Sci*. 2007; 104:19428-19433.
- Nakao M. Epigenetics: interaction of DNA methylation and chromatin. *Gene*. 2001; 278:25-31.
- Callinan P, Feinberg A.. The emerging science of epigenomics. *Hum Mol Genet*. 2006; 15 Spec. No. 1 R95-R101.
- Cáceres J, Kornbliht A. Alternative splicing: multiple control mechanisms and involvement in human diseases. *Trends Genet*. 2002; 18:186-193.
- Schena M, Shalon D, Davis R, Brown P. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science*. 1995; 270(5235):467-470.
- Lockhart D, Dong H, Byrne M, Follettie M, Gallo M, Chee M, Mittmann M, Wang C, Kobayashi M, Horton H, Brown E. Expression monitoring by hybridization to high-density oligonucleotide arrays. *Nat Biotechnol*. 1996; 14:1675-1680.
- Kerr K, Serikawa K, Wei C, Peters M, Bumgarner R. What is the best reference RNA? And other questions regarding the design and analysis of two-color microarray experiments. *OMICS*. 2007; 11:152-165.
- Roberts P. Gene expression microarray data analysis demystified. *Biotech Ann Rev*. 2008; 14:29-61.
- Yeoh E, Ross M, Shurtleff S. Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell*. 2002; 1:133-143.
- Van de Vijver M, He Y, Veer L. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347:1999-2009.
- Bullinger L, Döhner K, Bair E. Use of Gene-expression profiling to identify prognostic subclasses in adult acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2004; 350:1605-1616.
- Valk P, Verhaak R, Beijen A, Erpelinck C. Prognostically useful gene-expression profiles in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2004; 350:1617-1628.
- Hernández L. Implicaciones de la Genómica para la Salud Pública: Resumen del taller. 2005 Washington, D.C. National Academic Press.
- Sachidanandam R. *et al.* A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*. 2001; 409: 928-933.
- Reich G, Altshuler D. Quality and completeness of SNP databases. *Nat Genet*. 2003; 33:457-458.
- Meiju J, Peng H, Song L, Nongyue H, Zuhong L. Microarray-based method for genotyping of functional single nucleotide polymorphisms using dual-color fluorescence hybridization. *Mutat Res*. 2004; 548(1-2):97-105.
- Jiménez-Sánchez G. Developing a platform for genomic medicine in Mexico. *Science*. 2003; 300:295-296.
- Melony R, Khalfallah O, Faucon N. DNA microarrays and pharmacogenomics. *Pharmacol Res*. 2004; 49:303-308.

22. Wong G, Chiu A. Gene therapy, gene targeting and induced pluripotent stem cells: Applications in monogenic disease treatment. *Biotechnol Adv.* 2010; 10.1016/j.biotechadv.2010.05.019.
23. Lambert D. Pharmacogenomics. *Anest Intens Care Med.* 2010; 11(9):374-376.
24. Mead N. Nutrigenomics: The Genome–Food Interface. *Environ Health Perspect.* 2007; 115:584-589.
25. Capó M, Frejo M. Toxicogenómica: una nueva rama de la toxicología. *Med Balear.* 2007; 22(3):25-29.
26. Liu E. Functional genomics of cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2008; 18(3):251-256.
27. Butte A. Exploring genomic medicine using integrative biology. 2004; Thesis PhD. MIT.
28. Gromov P, Ostergaard M, Gromova I, Celis J. Human proteomic databases: a powerful resource for functional genomics in health and disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 2002; 80:3–22.
29. Pennington SR. Proteomics. Oxford, GBR: BIOS Scientific Publishers Ltd. 2001.
30. Marsden R, Lee D, Maibaum M, Yeats C, Orengo C.. Comprehensive genome analysis of 203 genomes provides structural genomics with new insights into protein family space. *Nucleic Acids Res.* 2006; 34:1066-1080.
31. Alterovitz G. Systems Bioinformatics: An Engineering Case-Based Approach. Norwood, MA, USA: Artech House, Incorporated. 2007; p 43.
32. Palzkill T. Proteomics. Hingham, MA, EE.UU. Kluwer Academic Publishers. 2001.
33. Yasour M, Kaplan T, Fraser HB, Levin Z, Pfiffner J, Adiconis X, Schroth G, Luo S, Khrebtukova I, Gnirke A, Nusbaum C, Thompson DA, Friedman N, Regev A. *AB initio* construction of a eukaryotic transcriptome by massively parallel mRNA sequencing. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2009; 106:3264–3269.
34. Lander E. Initial impact of the sequencing of the human genome. *Nature.* 2011; doi 10.1038/nature09792.
35. Meissner A. Genome-scale DNA methylation maps of pluripotent and differentiated cells. *Nature.* 2008; 454:766–770.
36. Franke A. *et al.* Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nature Genet.* 2010; 42:1118–1125.
37. Voight BF. *et al.* Twelve type2 diabetes susceptibility loci identified through large- scale association analysis. *Nature Genet.* 2010; 42:579–589.
38. Stefansson H. *et al.* Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature.* 2009; 460:744–747.
39. Purcell SM. *et al.* Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature.* 2009; 460:748–752.
40. Weiss LA. *et al.* Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. *N Engl J Med.* 2008; 358:667–675.
41. Rohlff C, Hollis K. Modern proteomic strategies in the study of complex neuro psychiatric disorders. *Biol psychiatry,* 2003; 53:1148.
42. Golub T, Slonim D, Tamayo P, Huard C, Gaasenbeek M, Mesirov J, Coller H, Loh ML, Downing JR, Caligiuri M, Bloomfield C, Lander E. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science.* 1999; 286:531–537.
43. Van't Veer L. *et al.* Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature.* 2002; 415:530–536.
44. Lamb J, Crawford E, Peck D, Modell J, Blat I, Wrobel M, Lerner J, Brunet J, Subramanian A, Ross KN, Reich M, Hieronymus H, Weig G, Armstrong S, Haggarty S, Clemons P, Wei R, Carr S, Lander E, Golub T. The ConnectivityMap: using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease. *Science.* 2006; 313:1929–1935.
45. Beroukhir R. *et al.* The landscape of somatic copy-number alteration across human cancers. *Nature.* 2010; 463:899–905.
46. Tomlins S, Rhodes D, Perner S, Dhanasekaran S, Mehra R, Sun X, Varambally S, Cao X, Tchinda J, Kuefer R, Lee C, Montie J, Shah R, Pienta K, Rubin M, Chinnaiyan A. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science.* 2005; 310:644–648.
47. Silva-Solezzi I, Hidalgo-Miranda, Estrada-Gil J, Fernandez-Lopez JC, Uribe-Figueroa L, Contreras A, Balam-Ortiz E, del Bosque-Plata L, Velazquez-Fernandez D, Lara C, Goya R, Hernandez-Lemus E, Davila C, Barrientos E, March S, Jimenez-Sanchez G. Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *PNAS.* 2009; doi 10.1073/pnas.0903045106.
48. Perez-Carreón J, Dargent C, Merhi M, Fattel-Fazenda S, Arce-Popoca E, Villa-Treviño S, Rouimi P. Tumor promoting and co-carcinogenic effects in medium-term rat hepatocarcinogenesis are not modified by co-administration of 12 pesticides in mixture at acceptable daily intake. *Food Chem Toxicol.* 2009; 47:540–546.
49. Pérez-Carreón, Martínez-Pérez L, Loredó ML, Yáñez-Maldonado L, Velasco-Loyden G, Vidrio-Gómez S, Ramírez-Salcedo J, Hernández-Luis F, Velázquez-Martínez I, Suárez-Cuenca JA, Hernández-Muñoz R, Chagoya de Sánchez V. An adenosine derivative compound, IFC305, reverses fibrosis and alters gene expression in a pre-established CC14-induced rat cirrhosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010; 42: 287–296.
50. Velasco-Loyden G, Pérez-Carreón J, Cabello Agüero F, Cabrales P, Vidrio-Gómez S, Martínez-Pérez L, Yáñez-Maldonado L, Hernández-Muñoz R, Macías-Silva M, Chagoya de Sánchez V. Prevention of in vitro hepatic stellate cells activation by the adenosine derivative compound IFC305. *Biochem Pharmacol.* 2010; 80:1690–1699.