



EL TABACO Y SUS EFECTOS
SEDUCTORES

CIENCIA Y DESARROLLO

ENERO 2006 VOLUMEN 32 NÚMERO 191 MÉXICO

→ **CORRER**
BENEFICIOS DE
LA ACTIVIDAD FÍSICA

MAPA GENÓMICO DE LOS MEXICANOS

→ **JÓVENES
Y POLÍTICA**
EL VOTO: INDICADOR DE
APATÍA O REBELIÓN

→ **EL PAISAJE,**
REPRESENTACIÓN
ARTÍSTICA Y EVIDENCIA
CIENTÍFICA

\$20.00



HÉLIX:
Un laboratorio
en tu cocina



TLALPAN DIGITAL:
Red de servicios
de nueva generación

ENTREVISTA:
Luis Enrique
Cañedo

ALFREDO HIDALGO MIRANDA*
IRMA SILVA-ZOLEZZI*
EDUARDO BARRIENTOS
SANTIAGO MARCH
LAURA DEL BOSQUE PLATA
OSCAR A. PÉREZ GONZÁLEZ
EROS BALAM ORTÍZ
ALEJANDRA CONTRERAS
CARLOS DÁVILA
LORENA OROZCO
GERARDO JIMÉNEZ-SÁNCHEZ**

Proyecto Mapa genómico de los mexicanos

El genoma humano podría compararse con el sistema operativo de una computadora o con el manual de instrucciones de un sofisticado aparato. Está compuesto de ácido desoxirribonucleico (ADN), formado a su vez por cuatro tipos de unidades o nucleótidos¹: Adenina (A), Guanina (G), Timina (T) y Citosina (C).



*Estos autores han contribuido en forma similar al trabajo.
**Dirigir correspondencia a: Dr. Gerardo Jiménez-Sánchez,
Instituto Nacional de Medicina Genómica, Torre Zafiro II
Periférico Sur 4124, 6to. Piso, Col. ExRancho de Anzaldo,
México, D.F. 01900, México, Tel. (55) 5350-1901 / 1902, Fax.
(55) 5350-1950, e-mail: gjimenez@inmegen.gob.mx

1. Son unidades químicas que forman los ácidos nucleicos.

EL GENOMA HUMANO Y SUS IMPLICACIONES EN LA SALUD

La secuencia de estas unidades permite compararlo con un texto de tres mil millones de letras, escrito con un alfabeto de cuatro letras. Esta cadena mide cerca de metro y medio, pero se compacta y se alberga en el núcleo de cada una de los trillones de células que forman el cuerpo humano. En ella, cerca de 2% corresponde a los genes, segmentos que contienen la información para la producción de proteínas, las cuales llevan a cabo dentro del organismo humano la *intención* de los genes a través de sus funciones bioquímicas.

El genoma humano se compacta en los cromosomas, cuyas estructuras se agrupan en 23 pares; es decir, hay 46 cromosomas (Figura 1). Los progenitores contribuyen con uno de los cromosomas de cada par, así un hijo recibe un cromosoma de cada par de su padre y la otra mitad de su madre. Todas las células humanas tienen 23 pares de cromosomas, menos las *germinales* o *reproductivas* (espermatozoides y óvulos), las cuales tienen sólo uno de los cromosomas de cada par; sin embargo, durante la concepción se fusionan ambas células, restituyéndose así el total del material genético. La suma de los 23 cromosomas es igual a una molécula del genoma humano.

En 1990, comenzó uno de los proyectos científicos tecnológicos más ambiciosos de la historia de la humanidad: el Proyecto del Genoma Humano (PGH), cuyas metas fueron conocer el orden preciso de todos los nucleótidos de la cadena del genoma humano, y elaborar un mapa donde se ubicaran a los genes humanos. Once años después, en febrero de 2001, se anunció la culminación del primer borrador de la secuencia, y la formación de un mapa con la ubicación de los cerca de 26 mil genes del genoma humano que se identificaron.

Uno de los hallazgos adicionales más significativos del PGH fue la identificación sistemática de variaciones en la secuencia del genoma humano. En 1998 se hizo manifiesto que las variaciones más comunes en la secuencia, corresponden a cambios de una sola letra o nucleótido (SNPs, por sus siglas en inglés y pronunciados comúnmente como SNIPS)². Los SNPs equivaldrían en

2. Single Nucleotide Polymorphism (SNPs): Polimorfismo de un solo nucleótido. Diferentes formas de un nucleótido en una posición determinada en el genoma humano.

FIGURA 1

EL GENOMA HUMANO

Cada célula cuenta con 23 pares de cromosomas (46 cromosomas por célula).



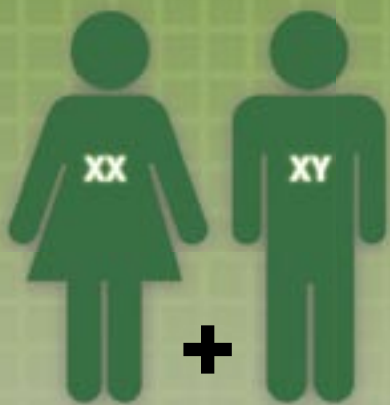
Cromosomas acomodados en orden decreciente, de acuerdo con su tamaño. Los primeros 22 son autosomas y el par 23 corresponde a los cromosomas sexuales: XX femenino y XY masculino.



FIGURA 2

Diagrama que muestra un fragmento de la secuencia del genoma humano. La parte sombreada representa a un gen y las flechas señalan cambios de un sólo nucleótido que corresponden a los SNPs.



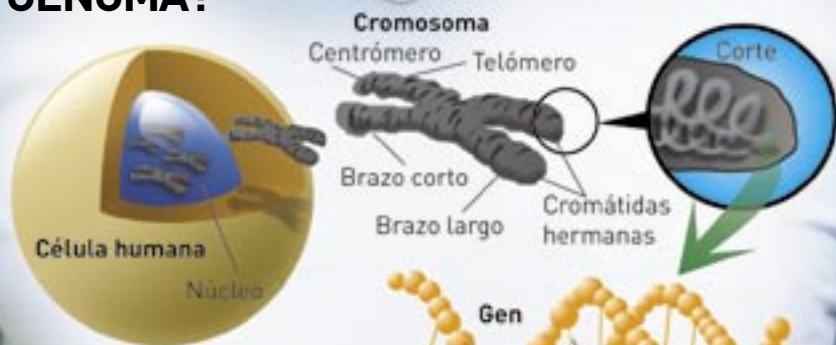


Tras la fusión de dos células germinales durante la concepción, se obtendrá como resultado una molécula del genoma humano.

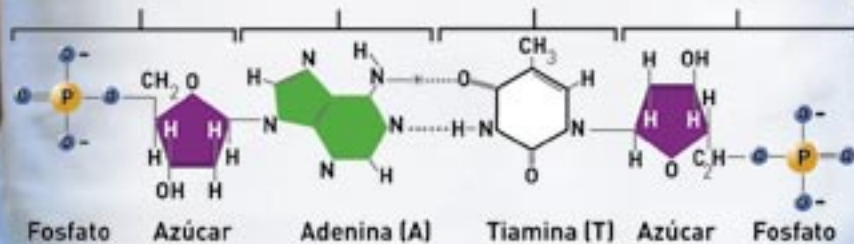
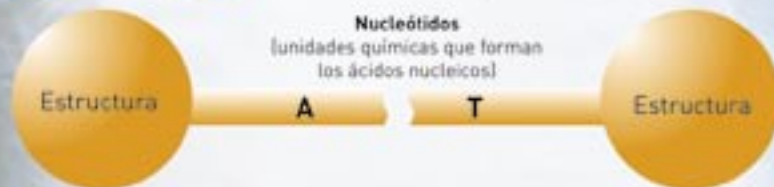
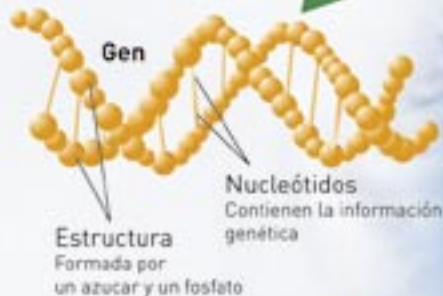
=

Célula humana con la información genética restituida.

¿DÓNDE ESTÁ EL GENOMA?



Moléculas orgánicas básicas





Los progenitores contribuyen con uno de los cromosomas de cada par, así un hijo recibe la mitad de los cromosomas de su padre y la otra mitad de su madre. La suma de los 23 cromosomas es igual a una molécula del genoma humano

un texto a errores tipográficos de una sola letra. Hoy sabemos que los SNPs ocurren en promedio cada 400 nucleótidos y que hay cerca de 10 millones de ellos en la cadena. La gran mayoría de los SNPs son bialélicos, es decir, alternan entre dos nucleótidos. Esto significa que en la misma posición del genoma, algunas personas pueden tener, por ejemplo, una A mientras que otras pueden tener una G. Es así, que si bien todos los miembros de la especie humana compartimos 99.9% de la cadena, 0.1% restante es el que confiere la individualidad genética a cada miembro de nuestra especie (Figura 2).

LA MEDICINA GENÓMICA

La interacción del medio ambiente y la individualidad genética da como resultado la existencia de características propias de cada individuo, por ello cada persona es diferente de otra en sus características físicas externas y bioquímicas internas. La individualidad bioquímica cobra especial relevancia en medicina al predisponer a cada persona a padecer enfermedades comunes (por ejemplo, diabetes, hipertensión u obesidad), y al determinar su respuesta a fármacos de uso común y a otros estímulos del medio.

El conocimiento de la individualidad genómica resulta de gran relevancia al ofrecer la posibilidad de desarrollar una práctica médica más individualizada, más predictiva y más preventiva. Bajo este principio ha surgido el desarrollo inicial de la medicina genómica, que tiene como base el conocimiento de las variaciones del genoma humano de los individuos para implementar recomendaciones individuales dirigidas a retrasar o evitar la presencia de las enfermedades ante las que se tiene riesgo.

Al aplicar estos principios al tratamiento farmacológico ha surgido la *farmacogenómica*, nueva área de investigación científica cuyo eje es la capacidad de predecir la respuesta a fármacos con base en las características del genoma de cada individuo. Así, se espera que el médico



La medicina genómica contribuirá al desarrollo de una práctica médica más individualizada, más predictiva y más preventiva, con base en las variaciones del genoma humano que afectan el riesgo a padecer enfermedades

pueda prescribir los medicamentos con dosis más personalizadas, ante las cuales el paciente debe responder de manera más efectiva y menos tóxica.

A futuro, las implicaciones de la medicina genómica se prevén en diferentes ámbitos, como el de las aplicaciones potenciales al diagnóstico preventivo y sus resultados en beneficios para la salud y la calidad de vida de un gran número de personas, así como en la reducción de los costos de atención médica. Por otra parte, se prevé que el retraso en la aparición de enfermedades comunes reducirá las pérdidas en la fuerza laboral por estas causas y sus complicaciones. Conforme la medicina genómica permita identificar subgrupos en la población, con riesgos específicos para algunas enfermedades, la planeación del gasto público en salud podrá dirigirse cada vez más hacia las necesidades de cada población.

Además, las repercusiones económicas de la medicina genómica abarcarán tanto la industria como el comercio de cada nación, ya que a partir de ella se desarrollarán aplicaciones efectivas para el cuidado de la salud, y se generarán nuevos productos y servicios que contribuyan a potenciar en forma significativa la economía de aquellos países que inviertan en este tipo de innovación científica y tecnológica. Por otro lado, la medicina genómica enfrenta ya a las sociedades modernas a nuevos retos éticos, legales y sociales, los cuales requieren programas educativos y marcos jurídicos apropiados, en los cuales se permita su avance pleno, conforme a las particularidades culturales de las poblaciones y con fundamento en principios éticos universales.

En 2004, el H. Congreso de la Unión de México creó el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) (www.inmegén.gob.mx) con el fin de generar una plataforma nacional para el desarrollo de las aplicaciones médicas del genoma

Implicaciones futuras de
la medicina genómica:
→ Diagnóstico preventivo
→ Tratamiento personalizado





La investigación en medicina genómica se inició con el fin de identificar la relación entre las variaciones en el genoma humano y la proclividad a padecer enfermedades comunes

humano y la atención de problemas de salud de los mexicanos. Así, el INMEGEN lleva a cabo programas de investigación científica, enseñanza y divulgación con base en el programa de trabajo aprobado por su Junta de Gobierno. Su estrategia incluye seis áreas iniciales de interés: metabólica (diabetes y obesidad), cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas, farmacogenómica y análisis de las características genéticas de la población mexicana. En la actualidad, esta institución cuenta con las siguientes líneas de investigación: obesidad, hipertensión arterial sistémica, rabdomiosarcoma pediátrico³, asma, lupus eritematoso⁴, artritis reumatoide y estructura genómica de la población mexicana.

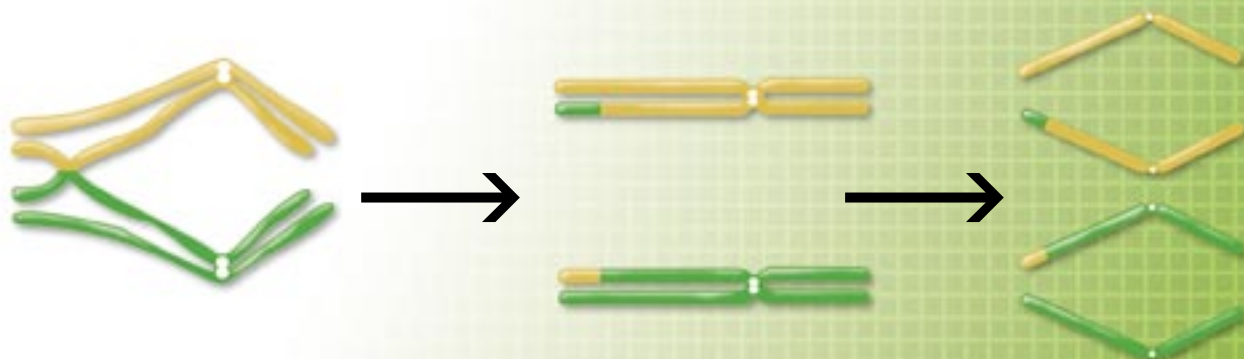
RETOS INICIALES DE LA MEDICINA GENÓMICA

En diferentes partes del mundo, el desarrollo de la investigación en medicina genómica se inició con el interés de identificar la relación entre las variaciones en el genoma humano y el aumento o la disminución del riesgo de padecer enfermedades comunes. Las estrategias para identificar estos factores genéticos se basan en el estudio de un gran número de SNPs en el genoma de pacientes con cierta enfermedad y controles sin ella, con el apoyo de algoritmos computacionales que permiten asociar regiones del genoma humano con aquellos individuos que padecen la enfermedad. Una vez identificadas regiones del genoma asociadas

3. Tumor maligno más frecuente dentro del grupo de los sarcomas de partes blandas y ocupa entre 5% y 6% de todas las neoplasias malignas de la edad pediátrica.

4. Trastorno inflamatorio crónico autoinmune que puede afectar muchos sistemas de órganos como la piel, las articulaciones y los órganos internos.

FIGURA 3
Diagrama que muestra las cromátides durante la recombinación, proceso por el cual se lleva a cabo el intercambio de material genético durante la formación de óvulos y espermatozoides



con la enfermedad, se procede a un proceso similar con mayor resolución, aumentando el número de SNPs en la región, hasta encontrar el gen específico y los SNPs que confieren mayor o menor riesgo de padecer la enfermedad, a fin de calcular su implicación en el riesgo relativo de padecer una enfermedad común en la población estudiada.

El proceso de asociar una variación genética a enfermedades humanas es largo, complejo y costoso, sobre todo por el enorme número de SNPs que deben investigarse a lo largo del genoma humano para definir la variación genética que influye en el riesgo de desarrollar la enfermedad. La determinación y análisis de miles de SNPs en cada experimento representa altos costos, y requiere de una infraestructura tecnológica con la que pocos laboratorios cuentan. En consecuencia, en los últimos años se han dedicado esfuerzos importantes al desarrollo de estrategias para agilizar este tipo de investigación, y se ha buscado reducir el número de SNPs necesarios para cada estudio.

Los SNPs pueden ser empleados como marcadores para localizar genes en el genoma humano. Por ejemplo, si un SNP aumenta el riesgo para desarrollar hipertensión arterial, pero no se conoce la posición en la que se encuentra esa variación, la comparación de los SNPs entre personas con hipertensión arterial y sin ella permitirá ubicar regiones del genoma donde se encuentren los genes asociados a la enfermedad. Sin embargo, si bien esto puede ser muy útil, la comparación de 10 millones de SNPs entre diferentes individuos resulta sumamente compleja y costosa, pero puede simplificarse si se estudian grupos de SNPs representativos de cada región del genoma humano, lo que se podrá hacer cuando se conozcan las *etiquetas* de SNPs representativas de las diferentes regiones del genoma humano.

SIMPLIFICANDO EL PROCESO: ESTRATEGIA BASADA EN HAPLOTIPOS

La generación de células germinales incluye el intercambio de material genético de los dos

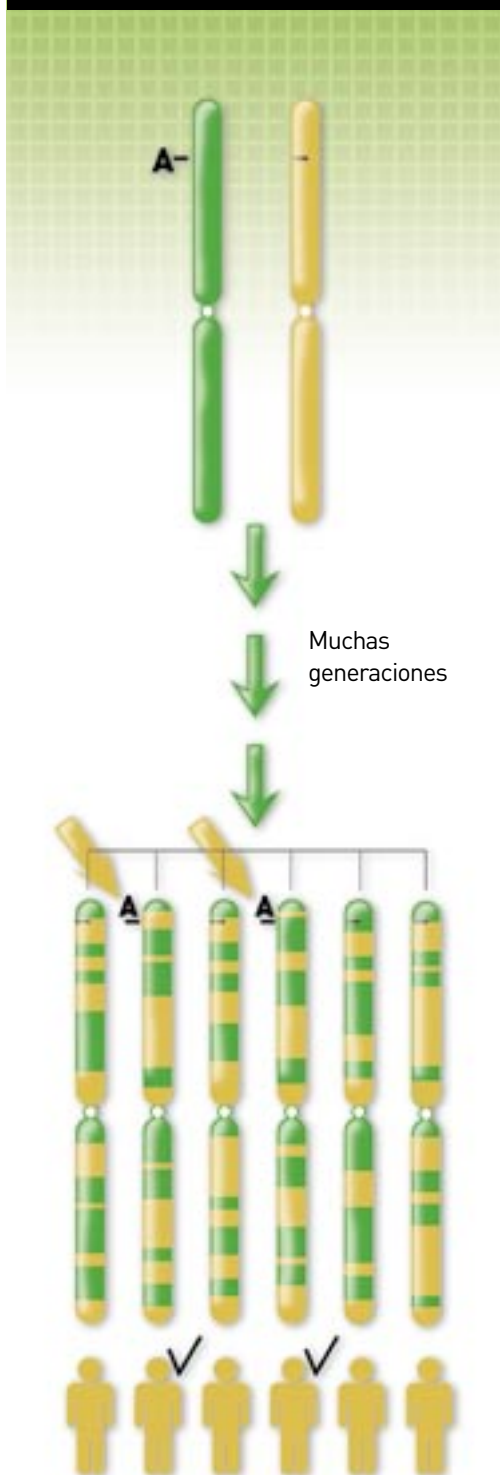
La medicina genómica enfrenta a las sociedades modernas a nuevos retos éticos, legales y sociales, los cuales requieren programas educativos y marcos jurídicos apropiados que permitan su avance pleno

progenitores. Los miembros de cada par de cromosomas se juntan e intercambian fragmentos entre sí, dando como resultado, la generación de nuevos cromosomas formados por segmentos de cada progenitor (Figura 3), pasando a la siguiente generación. A través de las generaciones, los cromosomas resultan estar formados por bloques aportados por los ancestros de ese linaje, siendo algunos de estos bloques compartidos entre múltiples individuos (Figura 4). Si bien estos bloques no han sido interrumpidos por la recombinación, están flanqueados por sitios en donde esta sí ocurrió. Los SNPs que se encuentran físicamente cercanos unos de otros tienden a heredarse juntos, siempre que el bloque en el que se encuentran no sea interrumpido por un sitio de recombinación. A las variaciones que se heredan conjuntamente como un bloque se les llama haplotipos. Es decir, combinaciones de dos o más polimorfismos de un mismo cromosoma que pasan juntos a la siguiente generación.

El conocimiento de los límites de los bloques de haplotipos es de gran relevancia, pues ofrece la posibilidad de desarrollar nuevas estrategias para el estudio masivo del genoma humano, más rápidas y menos costosas. En muchas regiones del genoma humano existen sólo unos cuantos haplotipos: en una población específica, 55% puede tener una versión de un haplotipo; 30%, otra; 8%, una tercera; y el resto, variedades de haplotipos menos frecuentes.

Los bloques de haplotipos miden en promedio 20 mil letras o nucleótidos, por lo que un bloque promedio puede contar con cerca de 50 SNPs. Si se pudiera identificar la combinación de esos SNPs, bastaría con conocer unos cuantos del bloque (etiqueta de SNPs) para reconocer el resto de los SNPs de ese bloque. Así, podríamos distinguir una versión del bloque frente a otra y, con ello, estudiar al mismo tiempo la asociación entre los SNPs de cada bloque y las diferentes enfermedades. Concretamente, el costo de conocer los SNPs de un bloque de 20 mil letras, equivale al de analizar los seis a ocho SNPs de la etiqueta. Cuando se conozca la estructura de los bloques del genoma humano, el costo de estudiar un bloque de 20 mil letras sería alrededor de 40 veces menor, independientemente de los genes que contenga el bloque o las enfermedades que se encontraran asociadas a ellos.

FIGURA 4
Los cromosomas ancestrales intercambian fragmentos a través de las generaciones mediante múltiples procesos de recombinación. Algunos segmentos son compartidos por varios individuos como lo indica el bloque señalado con la letra A





EL PROYECTO INTERNACIONAL DEL HapMap⁵

La aparición relativamente reciente de la especie humana (150 mil años) hace que la mayor parte de las variaciones genéticas provengan de las variaciones que existieron en las poblaciones humanas ancestrales. La migración de éstas a partir de África dió lugar a la dispersión de las variaciones genéticas de la población ancestral: los haplotipos de las diferentes poblaciones actuales tienden a ser subgrupos de aquellos originarios de África, y su frecuencia varía de región en región por factores de azar, selección natural y otros mecanismos genéticos. Por lo anterior, cada haplotipo puede ocurrir con diferentes intensidades en las poblaciones, en particular si están separadas geográficamente. Además, mutaciones de reciente origen pueden dar lugar a nuevos haplotipos cuya reciente generación limita su dispersión más allá de la población o la región en que se originaron.

Con el fin de reducir los costos de investigación y facilitar el desarrollo de beneficios médicos, el estudio del genoma humano y sus implicaciones médicas ha tomado un nuevo giro: el de las particularidades genómicas de diferentes poblaciones mundiales. Para ello se creó el Proyecto Internacional de HapMap (www.hapmap.org), cuya finalidad es la elaboración de un catálogo de bloques de haplotipos en el genoma humano. Comenzó en octubre de 2002 y terminó su primera fase el 26 de octubre de 2005: se analizaron en esta etapa cerca de un millón de SNPs en tres poblaciones: africana, caucásica y asiática. Los primeros resultados incluyen el catálogo inicial de bloques genómicos en esas poblaciones y la identificación de algunas variaciones exclusivas de cada grupo. Además se documentaron sitios *calientes* de recombinación en el genoma humano y un mapa de bloques de recombinación a lo largo del mismo.

La construcción del HapMap se lleva a cabo en tres pasos: identificación de los SNPs en muestras de ADN de varios individuos; identificación de haplotipos (SNPs adyacentes que se heredan juntos); y determinación de *etiquetas de SNPs* dentro de los haplotipos que sirven para reconocer con gran precisión a esos haplotipos. El ADN se obtuvo a partir de 270 muestras de individuos de tres núcleos diferentes: 30 juegos de muestras de dos padres y un hijo adulto (tríos) de la pobla-

ción Yoruba de Ibadan, Nigeria; 45 individuos no relacionados del área de Tokio, en Japón; y otras 45 muestras de personas no relacionadas de Beijing, China. Además, el Centre d'Etude du Polymorphisme Humain (CEPH, Centro de Estudio del Polimorfismo Humano) contribuyó con 30 tríos, éstos habían sido colectados en 1980 en residentes de los Estados Unidos, originarios del norte y el occidente de Europa. A partir de las muestras de sangre se produjeron líneas celulares que se usaron para obtener ADN. Todas las muestras son anónimas, es decir, cada una ha recibido un código a través del cual no es posible identificar a los donadores sino solo a la población a la que pertenecen.

En 2002 comenzó el Proyecto Internacional del HapMap, cuya finalidad es la elaboración de un catálogo de bloques de haplotipos en el genoma humano en tres poblaciones: africana, europea y asiática

El proyecto HapMap tiene como objetivo identificar y catalogar variaciones genéticas comunes en el genoma humano, describe su ubicación y su distribución intra e interpoblacional. No establece conexiones entre variaciones genéticas particulares y enfermedades, sin embargo provee información que puede acelerar la identificación de los factores genéticos que modifican el riesgo de presentar enfermedades comunes, lo que eventualmente conducirá al desarrollo de nuevos métodos de prevención, diagnóstico y tratamiento. Además, el HapMap proveerá una importante ventaja sobre estudios de asociación entre distintos candidatos con enfermedades específicas, y de ligamiento o escaneo del genoma completo, con lo cual las estrategias complejas serán más prácticas y menos costosas. Toda la información generada por el proyecto es de dominio público.

Los resultados de la primera fase del HapMap permitieron la identificación de la asociación de SNPs en el gen que codifica para el Factor H del Complemento –proteína que participa en la inflamación– con la degeneración macular asociada a la edad –una de las causas más importantes de ceguera en los adultos mayores–. Este hallazgo es un claro ejemplo de las aplicaciones del HapMap a la medicina genómica. El estudio concluyó que un SNP en este gen aumenta 2.7 veces el riesgo a desarrollar la enfermedad.

5. El HapMap (Mapa de Haplotipos) es un catálogo de variaciones genéticas de la especie humana.

MAPA DE HAPLOTIPOS EN MÉXICO

La historia demográfica de Mesoamérica tiene como pilar el establecimiento de grupos indígenas en su territorio a lo largo de los últimos diez o doce siglos. El XII Censo General de Población y Vivienda 2000 del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), contó 97'483,412 habitantes en el país, y estableció que seis de cada 100, de cinco años y más, hablan alguna lengua indígena, de las cuales hay más de 62, además de sus diversas variantes. Esta pluralidad lingüística y étnica constituye una de las principales riquezas culturales de México y representa un claro ejemplo de la diversidad del origen poblacional de los mexicanos. Al inicio del siglo XXI, cerca de 80% de la población mexicana se considera mestiza, con diferentes grados de ancestros indígenas y poblaciones europeas, y con cierto componente africano, cuyo origen principal está en la inmigración de esclavos africanos en tiempos de la colonización española.

A lo largo de las últimas tres décadas se han llevado a cabo importantes proyectos científicos en torno al conocimiento y análisis de las variaciones genéticas en las poblaciones mexicanas. Para ello se han empleado estrategias que incluyen el estudio de marcadores en el suero de la sangre, grupos sanguíneos, enzimas, moléculas de histocompatibilidad y marcadores microsatélites en diversas poblaciones de México, sobre todo en los estados de Guanajuato, Yucatán, Oaxaca, Coahuila, Puebla y la Ciudad de México. Hasta el momento, las evidencias han demostrado la existencia de la variación genómica entre los habitantes del territorio mexicano.

Si bien el Proyecto Internacional del HapMap ofrecerá información de gran valor para la investigación en medicina genómica, en él no se incluye a la población latinoamericana. La ausencia de estas poblaciones implica un riesgo de segre-

gación ante los beneficios de su propio catálogo de haplotipos, y de serio retraso en la investigación en la medicina genómica referente a estos grupos y la región. En consecuencia, el Instituto Nacional de Medicina Genómica de México inició un estudio bajo principios similares a los del Proyecto Internacional del HapMap, con el objetivo de generar la información genómica de la población mexicana y apoyar la investigación médica consecuente. Los resultados del proyecto ofrecerán una plataforma para acelerar el descubrimiento de variaciones genómicas asociadas a enfermedades comunes y respuesta a fármacos en la población mexicana. Además, esta información contribuirá al estudio histórico y antropológico de los mexicanos.

El proyecto Estructura Genómica y Mapa de Haplotipos de la Población Mexicana comenzó en junio de 2005, tras la aprobación de las comisiones de Investigación, Ética y Bioseguridad del INMEGEN y con financiamiento del propio Instituto. En él participan más de 20 investigadores, en las áreas clínica, analítica y de bioinformática y en la parte operativa. El proyecto generará información acerca de la estructura genómica en una muestra de mestizos mexicanos, y permitirá realizar un análisis inicial del grado de diversidad genómica entre los mestizos de las diferentes regiones de México, de gran importancia para el desarrollo de la plataforma nacional en medicina genómica. La comparación de la estructura genética de los mestizos mexicanos con aquellas estudiadas por el Proyecto Internacional del HapMap será de utilidad al orientar los esfuerzos sobre aquellas áreas de divergencia que requieran mayor grado de resolución, a diferencia de otras regiones en que las similitudes permitan aplicar a la población mestiza mexicana los hallazgos de aplicación clínica identificados en otras poblaciones.

Además, el desarrollo de este proyecto traerá consigo la generación de tecnología genómica

Es muy importante generar recursos humanos altamente especializados en medicina genómica y áreas relacionadas, para hacer el mejor uso de la información derivada del estudio del genoma humano



Cerca de 80% de la población mexicana se considera mestiza, con diferentes grados de ancestros indígenas y poblaciones europeas, y con cierto componente africano

de alto rendimiento, base para la infraestructura sobre la cual se desarrollará la medicina genómica en los próximos años. Las interacciones entre los estados de la república participantes contribuirán a la generación y capacitación de recursos humanos, en materia de medicina genómica. En forma conjunta, estos dos elementos favorecerán el desarrollo integral de esta disciplina en México.

Por último, la generación de información genómica sobre la población mestiza mexicana podrá tener impacto en otras poblaciones mexicanas, particularmente en aquellas que viven en los Estados Unidos. Por otra parte, la mayor parte de la población de América Latina es de origen mestizo, por lo que se puede prever que la información que surja de este proyecto podría servir de base para la implementación de la medicina genómica en algunos países de la región.

SELECCIÓN DE PARTICIPANTES Y RECOLECCIÓN DE MUESTRAS

La selección inicial de los estados de la república mexicana que participan en este proyecto se basó en su ubicación geográfica, teniendo como objetivo: incorporar una muestra de mestizos de regiones distantes a lo largo y ancho del país. Se incorporaron inicialmente al estudio los estados de Yucatán, Zacatecas, Sonora, Veracruz y Guerrero (Figura 6). La colección de muestras se llevó a cabo a través de la Jornada Nacional para la Elaboración del Mapa del Genoma de los Mexicanos, con el desarrollo de un capítulo para cada estado participante.

La selección de los participantes se hizo a partir de los miembros de las comunidades académicas de las universidades estatales de las entidades participantes, instituciones integradas en su mayoría por población mestiza

La información generada del HapMap de México podrá tener impacto en aquellas poblaciones que viven en los Estados Unidos y en algunos países de América Latina



del estado. Esto aseguró que los participantes, además de tener acceso a la información relacionada con el proyecto, tuvieran la capacidad para comprender sus alcances. También, permitirá la posibilidad de regresar a la institución una vez obtenidos los resultados, a fin de informar a la comunidad sobre los mismos y sus perspectivas.

Así, se recolectaron muestras de sangre de cuando menos 140 individuos sin parentesco entre ellos, quienes cumplieron con los siguientes criterios: ser mayores de 18 años; hombres o mujeres (50% de cada género); originarios del estado en cuestión, así como sus padres y abuelos; no inmigrantes recientes de otros países; y voluntarios para participar en el proyecto, con previa firma de consentimiento informado. A esta recolección se sumó la firma de convenios de colaboración entre las universidades estatales, las secretarías de salud y gobierno de los estados participantes con el INMEGEN, en torno a proyectos de investigación, rotación de estudiantes, recepción de cursos y conferencias por vía electrónica y asesoramiento en tecnología genómica.

Las muestras se colectaron a través de un esfuerzo conjunto entre los investigadores del INMEGEN y personal del Centro Estatal de la Transfusión Sanguínea de cada estado. Todas las muestras fueron transportadas al instituto, en donde siguieron los protocolos de registro, extracción de ADN y almacenamiento. Actualmente las muestras se encuentran en proceso de lectura.

PROCESAMIENTO DE MUESTRAS Y ANÁLISIS DE DATOS

El análisis de los polimorfismos se lleva a cabo en las Unidades de Alta Tecnología del INMEGEN y con la metodología de *genotipificación*, cuya base son microarreglos de alta densidad (GeneChip® arrays, Affymetrix, Sta. Clara, California, EUA). Este sistema se fundamenta en la detección de 500 mil SNPs, en dos experimentos de hibridación sobre microarreglos de alta densidad. Esta plataforma utiliza una estra-

tegia reductora de la complejidad del ADN genómico hasta diez veces, lo cual se logra a partir de digerir 250ng del genoma de cada muestra con enzimas de restricción. Tras ello se ligan adaptadores, que contienen sitios de reconocimiento para iniciadores que serán utilizados en una reacción en cadena de la polimerasa (Polymerase Chain Reaction (PCR), por sus siglas en inglés). La complejidad de estas muestras se reduce todavía más con la optimización de las condiciones de amplificación en la PCR, la cual da preferencia a los fragmentos de 250 a dos mil nucleótidos. Una vez que se han amplificado estos fragmentos, se marcan con fluorescencia, y se les hibrida sobre los microarreglos. La intensidad de la señal fluorescente se analiza para determinar el genotipo presente en la muestra para ese polimorfismo en particular.

La información resultante se deposita en una base de datos segura, en la Unidad de Supercómputo y Tecnología de la Información del INMEGEN, donde se cuenta con un cluster de 30 nodos de procesamiento duales, tipo opteron (64 bits) a 2.4 Gz, de 8 G RAM por nodo, y con 3 terabytes de capacidad de almacenamiento en cinta con interconectividad gigabit tipo ethernet.

La información que generará este proyecto estará basada en los genotipos de los participantes de cada una de las regiones estudiadas. Se definirán los haplotipos y se seleccionarán etiquetas de SNPs, para lo cual se emplearán estimadores estadísticos de asociación de SNPs como D' y r^2 , y se desarrollarán los análisis de datos correspondientes. Estos resultados mostrarán patrones comunes de variación genómica a lo largo del genoma de los mestizos mexicanos, e incluirán las variaciones entre individuos, regiones variables en frecuencias de haplotipos entre poblaciones y grado de asociaciones entre SNPs en diferentes regiones cromosómicas.

Los resultados de esta investigación serán publicados en revistas científicas, así como también serán hechos públicos,



Las contratas en la ciudad de México

Redes sociales y negocios:
el caso de Manuel Barrera
(1800-1845)



Estas novedades y las de otros
Centros Públicos de Investigación
están a la venta en nuestra

Librería Mora

tel. 5598 3777 ext. 1129



www.mora.edu.mx



SONORA

Ing. Eduardo Bours Castelo,
Gobernador
Raymundo López Vucocich,
Secretario de Salud
Dr. Gerardo Jiménez Sánchez,
INMEGEN



ZACATECAS

Lic. Amalia García Medina,
Gobernadora
Dra. Esperanza Ávalos,
Secretaria de Salud
Dr. Gerardo Jiménez Sánchez,
INMEGEN



GUERRERO

C. P. Zeferino Torreblanca G.,
Gobernador
M. en C. Nelson Valle López,
Rector de la UAG
Dr. Gerardo Jiménez Sánchez,
INMEGEN



VERACRUZ

Lic. Fidel Herrera Beltrán,
Gobernador
Dr. Jon Rementería Sempe,
Secretario de Salud
Dr. Gerardo Jiménez Sánchez,
INMEGEN



SONORA

Sr. Patricio Patrón Laviada,
Gobernador
Dr. Jorge Sosa Muñoz,
Secretario de Salud
Dr. Gerardo Jiménez Sánchez,
INMEGEN



¿QUIENES PARTICIPARON?

Al estudio se incorporaron los estados de Sonora, Zacatecas, Guerrero, Veracruz y Yucatán. La colección de muestras se realizó en el marco de la Jornada Nacional para la Elaboración del Mapa del Genoma del Mexicano, para lo cual se abrió un capítulo por cada estado participante. A los convenios de colaboración se sumaron las universidades, secretarías de salud –todos del ámbito estatal–, así como los propios gobiernos de los estados.

FIGURA 6

JORNADAS DE RECOLECCIÓN

El mapa refleja las entidades en las que han sido tomadas las muestras para la elaboración del HapMap de los mestizos mexicanos, eventos que contaron con el apoyo de los gobiernos estatales correspondientes.



140

Muestras fueron recolectadas de individuos sin parentesco entre sí

50%

de cada género

LOS VOLUNTARIOS DEBÍAN:

- Ser originarios del estado en cuestión, así como sus padres y abuelos
- No ser inmigrantes recientes de otros países
- Participar en el proyecto de manera voluntaria y con previa firma de consentimiento informado
- Tener la capacidad para comprender los alcances del proyecto



Instituto Nacional de
Medicina Genómica
MEXICO



LAS MUESTRAS

Fueron transportadas al INMEGEN, en donde siguieron los protocolos de registro, extracción de ADN y almacenamiento. Actualmente se encuentran en proceso de lectura.

a través del portal de bioinformática del INMEGEN, una vez que se concluya el análisis inicial. Esto con el fin de que la comunidad científica tenga acceso a esta información para generar nuevos proyectos de investigación científica orientados a definir las regiones de riesgo para enfermedades comunes en los mexicanos.

IMPPLICACIONES ÉTICAS, LEGALES Y SOCIALES

El Proyecto del HapMap contempla importantes retos de orden ético, legal y social al llevar a cabo el análisis de muestras biológicas de diferentes poblaciones. Entre ellos están: informar a los participantes y tener su consentimiento; comunicar a la comunidad el desarrollo del proyecto y garantizarle el acceso a los resultados y beneficios que deriven de la investigación; seleccionar las fuentes de financiamiento; y cuidar los aspectos de propiedad intelectual del conocimiento resultante.

Los procedimientos del HapMap mexicano para acercamiento a las comunidades y de consentimiento informado de los participantes se llevaron a cabo en forma similar a los del HapMap internacional, y fueron aprobados por la Comisión de Ética del INMEGEN. Para ello se desarrolló un programa específico, con el objetivo de sensibilizar, informar y hacer partícipe del proyecto a la mayor cantidad de personas de cada estado, a fin de asegurar que la participación fuera fruto de una decisión individual, voluntaria y con base en información clara. Así, se establecieron grupos de trabajo con las autoridades de los gobiernos estatales e instituciones de educación superior, para garantizar una donación libre de muestras de sangre. En cada estado participante, los Servicios Estatales de Salud, llevaron a cabo profusas campañas de difusión, a

FIGURA 7
Carta de consentimiento informado, empleada durante la recolección de muestras en el proyecto Estructura genómica y mapa de haplotipos de la población mexicana



El proyecto HapMap de México se inició en junio de 2005 y permitirá conocer el grado de diversidad genómica entre los mestizos de las diferentes regiones del país.

idad Genómica y la Población Mexicana miento Informado

1. ¿Cuáles son los beneficios de dar una muestra?

Con su participación, usted no se beneficiará directamente. Sin embargo, la investigación científica basada en los resultados del Proyecto, eventualmente, contribuirá al mejoramiento del cuidado de la salud de los mexicanos.

2. ¿Cuáles son los riesgos de dar una muestra?

Donar una muestra de sangre tiene muy poco riesgo. Entre ellos, una punición con aguja en su brazo, un poco de dolor en muy pocos casos se observa menor o desigual, y muy raramente infección en el sitio en donde entra la aguja. Todos estos efectos son totalmente reversibles.

Con respecto a la información genética a partir de su muestra, existen sólo dos maneras de identificar que en supe. Una, si alguna persona obtiene de usted otra muestra de sangre y le realiza el mismo análisis genómico, entonces podría comparar los resultados de estas pruebas con los de la base de datos y con-secuentemente, entonces podría identificar a usted. Otra manera es comparar la información de nuestra base de datos con in-vestigación genómica para que se encuentre en una base de datos y de esta forma identificar al origen. El riesgo de que cualquiera de estas situaciones se presenten es extremadamente pequeño.

No se puede predecir siempre el resultado de la investigación, por lo que pueden surgir riesgos en el futuro que no podemos predecir ahora. Su muestra no será usada para hacer un doble de usted ni participará en estudios con esos fines.

3. ¿Hay algún riesgo para mi comunidad?

La información sobre los grupos geográficos de donde se obtuvieron las muestras se incluyó en la base de datos. En estudios venideros, será posible encontrar ciertas relaciones genéticas que aparezcan con más frecuencia en su grupo geográfico, y que estas relaciones puedan asociarse con alguna enfermedad. Esto puede hacer que algunas de las personas que viven en su grupo geográfico con problemas.

Algunas personas pueden usar la información del Mapa de Haplotipos o de estudios futuros relacionados para investigar las diferencias entre grupos para prescribir o otros malos resultados. Otros pueden usar la información para seleccionar las diferencias entre grupos para decir que todos los genes de los individuos son los mismos y no son sensibles a las preocupaciones y problemas específicos de los diferentes grupos. La biología no nos da razones para las prescripciones, pero la discriminación existe.

4. ¿Puede cambiar mi decisión después de haber dado una muestra?

Dar una muestra es decisión suya. No perderá ningún beneficio si decide no dar la muestra. Sin embargo, debido a que nadie sabe cuál es su muestra, después de que la muestra sea enviada a los laboratorios, usted podrá obtener información alguna que no está en la base de datos.

5. ¿Cómo podrá consultar que sucedió con este proyecto?

Debido a que la muestra no tendrá su nombre, nadie relacionado con el Proyecto podrá proporcionar un resultado particular. Sin embargo, usted se podrá mantener actualizado sobre los resultados del Proyecto a través de Internet consultando la página web asignada al proyecto (www.inmegen.gob.mx). Con-tenemos información.

6. ¿A quién puede llamar si tengo preguntas sobre este proyecto?

Si tiene alguna pregunta sobre esta recolección de muestras, sus derechos en este proyecto o sobre el almacenamiento de las muestras, contacte al Instituto Nacional de Medicina Genómica (Dirección de Investigación Tel: (55) 5350-1901 / 1902).

Consentimiento y firma

Por favor lee el siguiente párrafo, marcate tu elección y firma o hace de acuerdo.

Estoy de acuerdo en dar una muestra de sangre que pueden proporcionar una cantidad suficiente de mi DNA para que los investigadores lo usen en el proyecto del Mapa de Haplotipos y otros estudios genéticos. Los que se desistan en la forma de la base de datos o escuchando la información, he hecho todas las preguntas que he querido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Sé que dar una muestra de sangre es mi elección. Entiendo que después de dar la muestra, no podrá retirar mi muestra del depósito debido a que no llevará etiqueta con ningún nombre.

Nombre del participante _____
Fecha del participante _____
Nombre del testigo 1 _____
Fecha del testigo 1 _____
Nombre del testigo 2 _____
Fecha del testigo 2 _____

través de los medios de comunicación estatal, a fin de informar a la comunidad sobre el desarrollo del proyecto. Esto fue apoyado con un tríptico que produjo el INMEGEN, que describe el proyecto y sus alcances en un lenguaje sencillo.

La participación voluntaria de los académicos de las universidades estatales hace evidente que para el estudio no se incluyó a ninguna población en desventaja. Los académicos del INMEGEN y la población participante revisaron el proyecto a conciencia. Por otra parte, la estructura de las universidades estatales permitió otra ventaja, ya comentada aquí: la posibilidad de que los investigadores responsables regresen a la comunidad a presentar los resultados a la población participante, promoviendo que ésta utilice la información para potenciar otros proyectos de investigación científica.

Previo a la toma de muestras, en cada estado se llevaron a cabo entre cuatro y cinco reuniones públicas de información sobre el proyecto; en ellas participaron como moderadores miembros del instituto, de la comunidad académica local y representantes estudiantiles. Durante estas sesiones fue revisada la carta de consentimiento informado y se resolvieron dudas. Además, dicho documento se produjo en forma de cartel y se publicó en lugares visibles de cada universidad, 15 días antes de la toma de muestras. En cada caso, firmaron esta carta el participante, el investigador responsable y dos testigos, miembros de un grupo que la comunidad académica local designó para tal efecto. El contenido de este documento, en formato de 12 preguntas, se presenta en la figura 7.

Las muestras de sangre fueron anónimas y no se les puede relacionar con la información personal de los individuos participantes, quienes fueron identificados con una etiqueta de código de barras que no hace referencia al donador, y tampoco a su información clínica: sólo se vincula con su género, edad y origen geográfico. Como medida de protección adicional para el participante, se recolectó en cada localidad un número de muestras mayor al que se usaría en el análisis, con lo cual ningún donador puede saber si su muestra se incluyó o no en el mapa que será producido. Así, se protegió con particular atención la privacidad de los participantes.

El proyecto no incluye estudios acerca de la asociación de variaciones genéticas con rasgos de importancia médica.

CONSIDERACIONES FINALES

El programa de trabajo 2004-2009 del INMEGEN fue aprobado por la H. Junta de Gobierno del instituto, y entre sus seis áreas de investigación científica iniciales hace hincapié en el análisis de la estructura genómica de la población mexicana. El proyecto para la elaboración del mapa de bloques de haplotipos de los mestizos mexicanos contribuirá al cumplimiento de sus objetivos al ofrecer las bases para el desarrollo de la medicina genómica para los mexicanos.

Así, el INMEGEN lleva a cabo los esfuerzos iniciales para el desarrollo de una plataforma nacional en medicina genómica, con fundamento en una planeación cuidadosa que se llevó cabo

como parte de los trabajos del consorcio promotor del Instituto de Medicina Genómica, el cual fue establecido por la Secretaría de Salud, la Universidad Nacional Autónoma de México, el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y la Fundación Mexicana para la Salud.

La contribución de este proyecto al desarrollo de la medicina genómica nacional no será sólo la generación de un mapa de bloques de haplotipos del genoma de los mexicanos, sino la generación de una herramienta pública que contribuya a acelerar el desarrollo de proyectos de investigación científica para ubicar las variaciones genéticas que aumentan el riesgo de padecer enfermedades comunes, y definir la respuesta a fármacos de uso general. La incorporación de los estados de Zacatecas y Sonora tiene, además, la finalidad de estudiar una muestra representativa de los inmigrantes mexicanos en los Estados Unidos, y favorecer el desarrollo de una medicina genómica equitativa e incluyente.

El desarrollo de este proyecto se lleva a cabo en forma paralela a proyectos similares en otras poblaciones, lo que ofrece la posibilidad de que México desarrolle la medicina genómica al tiempo en que lo hacen países en el mundo industrializado. La plataforma de información que se generará será de gran beneficio no sólo para los genetistas, sino para todos aquellos investigadores del área biomédica cuyos proyectos de investigación estén dirigidos a la identificación de variaciones genéticas asociadas a enfermedades humanas. Es por ello, que resulta de gran importancia la generación de recursos humanos altamente especializados en medicina genómica y áreas relacionadas, a fin de hacer el mejor uso de la información derivada del estudio del genoma humano. ●

Consulte la bibliografía de este artículo en www.conacyt.mx, vínculo revista *Ciencia y Desarrollo*



Resulta de gran importancia la generación de recursos humanos altamente especializados en medicina genómica y áreas relacionadas, a fin de hacer el mejor uso de la información derivada del estudio del genoma humano

Los autores agradecen la importante colaboración de Alejandro López Franco y José Bedolla a la estrategia de comunicación y diseño gráfico de la Jornada Nacional para la Elaboración del Mapa del Genoma de los Mexicanos.

Alfredo Hidalgo Miranda es biólogo y doctor en ciencias biomédicas por la UNAM. Llevó a cabo su trabajo doctoral en el Laboratorio de Oncogenómica del CMN S. XXI-IMSS. Ha sido becario de la Agencia Alemana de Investigación, del Conacyt, el IMSS y la UNAM. Es miembro fundador de la Sociedad Mexicana de Medicina Genómica y de la Human Proteome Organization, así como del SNI. Actualmente es investigador del INMEGEN, donde desarrolla investigación sobre enfermedades multifactoriales.

Irma Silva Zolezzi es QFB por la UNAM, doctora en biomedicina molecular por el CINVESTAV, IPN. Su trabajo se ha orientado al análisis genómico de modelos animales de enfermedades genéticas. Es miembro de la Asociación Mexicana de Genética Humana, de la Sociedad Americana de Genética Humana y miembro fundador del INMEGEN. Actualmente es investigadora del SOMEGEN, donde desarrolla investigación sobre enfermedades multifactoriales.

Eduardo Barrientos es licenciado en ciencias políticas y administración pública por la Universidad Iberoamericana, así como en derecho y maestro en administración pública por la Universidad de Cornell. Cuenta con entrenamiento de posgrado en medicina genómica. Es profesor de asignatura en la UNAM. Miembro de la Asociación Mexicana de Genética Humana, de la Sociedad Mexicana de Medicina Genómica y Fundador de la Human Proteome Organization (HUPO).

Santiago March Mifsut es médico cirujano por la UNAM, especialista en anatomía patológica y diplomado en planeación y desarrollo de negocios por el ITAM. Cuenta con entrenamiento de posgrado en medicina genómica. Es profesor de asignatura en la UNAM. Miembro de la Asociación Mexicana de Genética Humana, de la Sociedad Mexicana de Medicina Genómica y Fundador de la Human Proteome Organization (HUPO).

Laura del Bosque Plata es QFB, especialista en bioquímica clínica y doctora en ciencias, con posdoctorado en la Universidad de Chicago. Colaboró con el grupo científico que descubrió el primer gen asociado a la diabetes tipo 2, mediante mapeo genómico. Actualmente es investigadora del INMEGEN, donde desarrolla investigación sobre enfermedades multifactoriales. Es miembro de la SOMEGEN y del SNI. Recibió el Premio Eli Lilly Diabetes Mellitus Research Award 1998.

Óscar Alberto Pérez González es médico cirujano, con subespecialidad en oncología pediátrica y maestro en ciencias médicas. Candidato a doctor en ciencias médicas. Es miembro de la SOMEGEN. Actualmente investigador en ciencias médicas del INMEGEN. Su trabajo está orientado a la identificación de patrones de expresión genómica en neoplasias malignas pediátricas y farmacogenómica.

Eros Balam Ortiz es médico cirujano, especialista medicina interna y cardiología. Candidato a Maestro en ciencias médicas en la UNAM. Es miembro de la SOMEGEN. Investigador en ciencias médicas del INMEGEN. Su trabajo está orientado a la identificación de polimorfismos genómicos asociados a las enfermedades cardiovasculares, particularmente hipertensión arterial esencial y la enfermedad arterial coronaria.

Alejandra Contreras es ingeniera biotecnóloga y maestra en ciencias con especialidad en administración de negocios. Se ha desempeñado en el sector farmacéutico en la producción de proteínas recombinantes para uso terapéutico. En el INMEGEN, participa en diversos proyectos de investigación entre los que se encuentra el Proyecto del Mapa del Genoma de los Mexicanos.

Carlos Dávila es ingeniero en sistemas electrónicos por el Instituto Tecnológico de Monterrey, administrador y desarrollador de sistema Linux desde 1997 y cuenta con formación de postgrado en el Linux Clusters Institute y el Wellcome Trust Sanger Institute, Inglaterra. Ha tenido a su cargo diversas responsabilidades en el área de informática de los Institutos Nacionales de Salud de México. Actualmente es Subdirector de Supercómputo y Tecnología de la Información del INMEGEN.

Lorena Orozco es médico cirujano, doctora en biología molecular y postdoctorada en la diversidad genómica de los NIH, EUA. Es miembro del SNI, de la Sociedad Mexicana de Medicina Genómica, miembro fundador de la AMBMM y presidente de la Asociación Mexicana de Genética Humana. Actualmente es investigadora titular en el INMEGEN, y su línea de investigación es la identificación de genes que causan susceptibilidad para desarrollar enfermedades comunes como la obesidad y enfermedades autoinmunes.

Gerardo Jiménez Sánchez es pediatra certificado, doctor en genética humana y biología molecular por la Universidad de Johns Hopkins. Miembro numerario de la Academia Nacional de Medicina y la Academia Mexicana de Pediatría. Presidente fundador de la SOMEGEN y profesor titular de medicina genómica en la UNAM. Recibió el Premio Dr. Miguel Otero del Consejo de Salubridad General de México 2001 y actualmente es Director General del Instituto Nacional de Medicina Genómica.



EL COLEGIO
DE MICHOACÁN, A. C.

NOVEDADES EDITORIALES



Tradiciones arqueológicas

Efraín Cárdenas García

Reúne resultados recientes de la investigación arqueológica e histórica realizada en diversos sitios de los estados de Michoacán, Jalisco, Guanajuato, Colima y Nayarit. Dirigido al público en general y a especialistas en arqueología e historia, también a los interesados en el arte prehispánico. Precio: \$800

Hacedores de tumbas en El Opelo, Jacona, Michoacán

José A. Oliveros Morales

Presenta un hallazgo que debería ocupar un lugar importante en las páginas de la historia: la presencia de un complejo funerario fechado hacia el año 1500 a. C., al que se le atribuye el inicio de la gran tradición funeraria de tumbas en el occidente de México. Precio: \$300



Los hombres del poder en Michoacán 1924-1962

Verónica Oskión Solano

Estudio de la vida política michoacana desde 1924 hasta 1962, sin perder de vista el contexto nacional de un México posrevolucionario acotado por un sistema político presidencialista y de carácter autoritario. Precio: \$470

Ventas:

Fondo de Cultura Económica
y en la librería del Colmich,
www.colmich.edu.mx



CONACYT
Sistema de Centros Públicos
de Investigación

www.conacyt.mx