



## Artículo de Revisión

# Genómica: Definiciones, tecnologías y avances en el Perú

## Genomics: definitions, technologies and advances in Peru

Miguel Á. Alcalde-Alvites

Universidad Nacional Mayor de San Marcos

### RESUMEN

El hito inicial del Proyecto del Genoma Humano y del dogma de la biología molecular, provocaron un gran auge de esta rama que dio pie a la genómica, es así que este artículo plantea los conocimientos y definiciones básicas en genómica, la importancia de esta ciencia ómicas que afecta en muchas áreas y aspectos al hombre, las grandes áreas o divisiones en las que aplica esta ciencia, el estudio de técnicas y tecnologías desde el método enzimático de Sanger hasta las tecnologías Next Generation Sequence (NGS) de los últimos años, finalizando con los avances de la genómica en el Perú por instituciones y universidades. Resaltando trabajos en el estudio de enfrentar enfermedades como la tuberculosis, el desarrollo de la filogenia y comparación de genomas de algunos organismos no identificados y la secuenciación de plantas representantes del Perú como la papa. Estos trabajos usan distintos puntos de la genómica con una variedad de tecnologías que es gracias al financiamiento económico de alguna entidad del estado; pero que al final su propósito es buscar una solución de alguna problemática o proveer un beneficio al país.

**Palabras clave:** Genómica, nucleótidos, genoma, proteómica, metabolómica, transcriptómica, bioinformática.

### ABSTRACT

The initial milestone of the Human Genome Project and the dogma of molecular biology, caused a boom in this sector which led to the genomics, so that this article poses the basic knowledge and definitions in genomics, the importance of this omics science that affects many areas and aspects for to human, the big areas or divisions in applying this science, the study of techniques and technologies from the enzymatic method of Sanger to the technologies Next Generation Sequence (NGS) in recent years, ending with advances in genomics in Peru by institutions and universities. Highlighting work in the study of diseases such as tuberculosis, the development of the phylogeny and comparative genomics of some unidentified organisms and sequencing of Peru's plants representatives like a potatoes. These studies used different parts of the genome with a variety of technologies that is through economic financing some state agency; but in the end its purpose is to seek a solution of any problem or provide a benefit to this country.

**Key words:** Genomics, nucleotides, genome, proteomics, metabolomics, transcriptomics, bioinformatics.

### INTRODUCCIÓN

Desde que se instauró el término genómica en 1920, debido a la búsqueda más allá del estudio individual de los genes, a un punto más amplio: el conjunto de genes de un organismo; los avances médicos de la genómica han progresado de forma rápida de modo que se ha llegado a pensar que la medicina se debe aplicar individualmente, de forma predictiva y preventiva<sup>12, 26</sup>.

Para esto se debe mencionar que desde que la genética empezó a ser una ciencia revolucionaria en los años 50<sup>2</sup>, con la ayuda de modelos biológicos como la mosca de la fruta, el maíz y el ratón; después de años en 1977 y con los descubrimientos en DNA recombinante, Sanger et al<sup>11</sup> abrieron el campo de la genómica utilizando para su época un método recién desarrollado de secuenciación de DNA para secuenciar el genoma de 5400 nucleótidos del virus  $\phi$ X174.

Uno de los proyectos que inicio este arraigue de esta rama fue el proyecto del genoma humano (PGH)<sup>13, 16</sup>, que significó un esfuerzo colectivo internacional cuyo objetivo fue identificar por completo la información del genoma humano haploide<sup>9, 10</sup> (3200 millones de pares de bases) y así identificar todos los genes que contiene. Se conoce entonces que el 2% del genoma es codificante, mientras que

el 50% representa secuencias repetidas de diferente tipo de función que aún no es clara<sup>1</sup>, aunque básicamente se presume que pueden ser elementos transponibles como LINE y secuencias ALU; otra conclusión de este trabajo se expresó en la observación que los cromosomas no se distribuían de forma regular<sup>11</sup>.

Otro punto que desplazo el dogma de un gen – una proteína debido a la evidencia de que se presentan 30000 genes que codifican aproximadamente 100 millones de genes, esto se debería al splicing alternativo que sufren y fenómenos epigenéticos. Pero la característica del genoma que nos llega a interesar es que dos individuos no emparentados comparten el 99.99% del genoma<sup>6</sup>, este 0.01% de diferencia se basan en variantes denominadas SNPs<sup>3,14</sup> (single nucleotide polymorphisms) que es una variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base de una secuencia del genoma, algunos toman en cuenta también a las deleciones y pequeñas inserciones. Además se secuenció el genoma de muchos organismos modelo, y sus aplicaciones médicas, tales como *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Campylobacter jejuni*, *Vibrio cholerae*, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella typhi*, *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania major* y otros. Se ha hecho lo mismo con el genoma de vectores de enfermedades como el del mosquito transmisor de la malaria.<sup>15</sup>

En la actualidad se han secuenciado muchos genomas de procariotas y eucariotas; y latinoamérica no es la excepción, por ejemplo en Brasil se secuenció el genoma de *Xylella fastidiosa* un agente patógeno de los cítricos o en el caso de México que se secuenciaron dos megaplásmidos de la bacteria fijadora de nitrógeno *Rizobium etli*<sup>4</sup>; todo esto ha permitido avanzar a grandes pasos el estudio de la genómica y aumentar el interés en ella. Por eso la genómica tiene diversos campos como la genómica estructural, la genómica comparada y la genómica funcional.<sup>8</sup>

También con el pasar de los años se ha estudiado muy exhaustivamente diversas enfermedades genéticas descubiertas luego de esta explosión de la genética, con apoyo del punto de vista molecular se clasificaron muchas de estos problemas como enfermedades cromosómicas, monogénicas o mendelianas y multifactoriales; y a su vez estos cambios sufridos en el ADN son dados por una diversidad genética o mutaciones (cromosómicas, puntuales o génicas). Pero a pesar de todo, estos males que se presentan tienen diferente métodos de estudio basados en distintos procesos basados en estudios citogenéticos y bioquímicos que sobre todo se basan en el procedimiento de estudios moleculares<sup>18</sup>.

En el Perú, estos estudios de la mayoría de enfermedades se realizan a un grado menor y solo por algunas instituciones que cuentan con un respaldo económico considerable para realizar investigaciones con ayuda de convenios tanto dentro y fuera del país; por lo que este artículo de revisión plantea los conocimientos sobre las definiciones de la genómica, sus ramas de investigación, las tecnologías desde sus inicios hasta lo actual, y finalmente mostrar la perspectiva de lo que se ha logrado investigar por instituciones y universidades en cuanto a genómica en el país a lo largo de estos últimos años.

El contenido de este artículo se sustenta en la revisión, análisis e interpretación documental relacionada al campo de la genómica, para lo cual se ha examinado en documentos diversos que dan sustento al objetivo de referenciar los avances realizados en las diferentes líneas de genómica. Se analizaron libros, artículos de revistas indizadas, tesis y documentación especializada en el tema, iniciándose la revisión bibliográfica en Google Book y Google Scholar con los siguientes descriptores: Genómica, base de datos, uso de tecnologías para genómica, y luego en la base de datos de Dialnet, Redalyc y SciELO utilizándose los mismos descriptores. Para el análisis y revisión de la literatura se ha considerado el periodo desde el año 2000 al 2014, tiempo en el que tiene una mayor incidencia la aplicación de la genómica en biología y otras ciencias. Después de realizar este procedimiento se organizó el artículo estructurándolo desde su definición, importancia, áreas o divisiones, tecnologías usadas y una evaluación de la genómica en nuestro país (Perú), finalizando con las conclusiones sobre el tema.

## Genómica

La genómica es una ciencia que se enfoca al estudio de los genomas así como los genes que contienen, sus funciones, las interacciones entre ellos y con los factores ambientales. Además menciona que el estudio de los genomas incluye los mapas genómicos, las secuencias genómicas y las

funciones génicas, por lo tanto, se puede considerar una rama de la genética que estudia los organismos en términos de sus genomas<sup>37</sup>.

Además, la genómica va más allá de la simple descripción de los genes, para incluir la funcionalidad de 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<sup>38</sup>.

### **Importancia**

Esta gran similitud que se expuso en el proyecto del genoma humano de entre dos individuos o aún mejor la poca diferencia entre esas dos personas no familiarizadas permitiría hacer un estudio más exclusivo de las enfermedades ya no de forma fenotípica sino buscando una cura específica según su fenotipo, ya que a su vez las tecnologías genómicas han aumentado la expectativa de un uso predictivo e individualizado a cada persona basándose en su código genético; todo esto permitirá una nueva forma de prevención, diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades<sup>5</sup>, esto basándose en que se podría saber que individuo está con la predisposición genética a sufrir una enfermedad, de modo que si adaptamos su ambiente se modificaría y manejaría muchas de las enfermedades simples que estamos afrontando.

De modo que el estudio de los SNPs podría permitir la predicción de la susceptibilidad hacia una enfermedad y el pronóstico de la misma. Los SNPs también pueden modificar la penetrancia de las mutaciones. A su vez la identificación de SNPs también puede ayudar a individualizar la terapia medicamentosa, potenciando la eficacia que presentaba y a su vez disminuir su toxicidad<sup>15,21</sup>.

No todo en la respuesta a los fármacos es de forma médica, como menciona Aldecoa (2006) apareció una rama de la farmacología denominada como farmacogenética, que es el estudio de cómo los genes afectan la respuesta de las personas a los fármacos; y que dio origen posteriormente a la farmacogenómica, que básicamente es el uso de la información secuenciada del ADN para medir y predecir la respuesta de un individuo a los fármacos. Con los años se observó de forma clara que la farmacogenética es útil ya en la práctica clínica como en el caso de la II guerra mundial, cuando el descubrimiento que cerca del 10% de población afroamericana tenía alelos polimórficos de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) que condicionaba a la anemia hemolítica cuando tomaban el antimalárico primaquina; y aproximadamente 0,04% de la población general son homocigotos para alelos de la pseudocolinesterasa (presentan dos alelos iguales para ese gen), los cuales no pueden inactivar el relajante muscular succinilcolina, lo cual terminaba con la vida del paciente por una parálisis respiratoria, o que el 10% de personas caucásicas son homocigotes para los alelos del gen CYP2D6 del citocromo P450 por lo cual no metabolizan la droga antihipertensiva debrisoquina; estos casos dieron inicio a la idea de que los fármacos son influidos por los genes.

Con estos casos se dio inicio a la farmacogenómica, con el uso de chips de expresión (chips de ESTs, expression sequence tags), permitiendo el descubrimiento de nuevos blancos terapéuticos.<sup>20</sup> Pero para continuar con todo este trabajo que se está realizando en todo el mundo y Latinoamérica no debería quedarse estancado solo en conceptos médicos simples y arcaicos; hay que tener objetivos muy claros, en cómo aplicar estas nuevas técnicas y lo que se requiere para las mismas.

A su vez con el conocimiento de la genómica existen muchos temas implicados que afectan a la población en general, es el caso por ejemplo de condicionar a una persona con una enfermedad, como el mal de Huntington que afecta en la etapa adulta y se caracteriza por una demencia y que hasta ahora no presencia terapia, es donde surge otro problema que si es necesario contar al paciente todo su “test genético” sin ocultarle información que puede afectar al paciente; pero como principal problema ético y legal sería la manipulación genética o eugenesia entre los individuos, es decir, seleccionar los “mejores” individuos entre los demás y quien debería realizar esta discriminación<sup>23</sup>.

Para todo esto el primer punto a tomar en cuenta es aplicar de forma clara y precisa los conceptos de la medicina genómica a la medicina clínica<sup>19</sup>, teniendo ese lugar de inicio y estableciendo los reglamentos con apoyo de las instituciones respectivas. Obteniendo los recursos necesarios, empezar a realizar los sistemas de herramientas con un centro de investigación basándose en el apoyo de la bioinformática, que emplearan una firme línea de investigación abierta en las áreas de genómica comparada, funcional y aplicada.<sup>27</sup> Por último la difusión de los avances propios en genómica y afines tiene que divulgarse de forma profesional y para el público en general, con apoyo de expertos en genética y bioética<sup>24</sup>.

## Áreas de la Genómica

Desde que el término genómica se acuñó, esta ciencia que integra varias áreas de la biología que se interrelacionan entre ellas como la biología molecular, la bioquímica, la bioestadística, la citogenética, la bioinformática, etc. Esta última rama de la biología, denominada como bioinformática, apoya en general a la genómica con bases de datos de secuencias que permiten analizar estructuras en 3D, comparación de genomas completos o de genes específicos por medio de alineamientos, el funcionamiento de sitios activos de los fármacos en el DNA o alguna proteína; todo esto después de obtener el genoma de cada especie por medio de las tecnologías de secuenciamiento<sup>36</sup>.

La clasificación o división de la genómica ha pasado a 3 áreas: la genómica estructural, la genómica funcional y la genómica comparativa. La primera caracteriza la naturaleza física de los genomas. Incluyen al mapa físico, que están basados en el análisis del ADN, poniendo los genes respecto a distancias medidas en el número de pares de bases, kilobases (kb) o megabases (mb); al mapa genético que proporcionan una aproximación a grandes rasgos de las localizaciones de los genes en relación con las de otros genes conocidos y esto fue realizado básicamente por índice de recombinación que presentan los genes; y finalmente la secuencia del genoma entero de los organismos con distintos métodos de secuenciación.

La Genómica funcional estudia la función biológica de los genes, su regulación y sus productos. Técnicamente es el estudio simultáneo de todos los genes involucrados en un estado fisiológico determinado o en un tejido en particular, eso quiere decir que permite predecir redes entre los genes estrechamente relacionadas con procesos biológicos determinados. Entre los métodos que usa en esta área están el northern blot, el PCR cuantitativo, la hibridación substractiva y el uso de Microarrays.

Mientras que la Genómica Comparativa, compara secuencias de genes y proteínas de diferentes genomas para esclarecer las relaciones funcionales y evolutivas que puedan tener. Esta área de la genómica usa una amplia gama de técnicas y recursos, que incluyen a la construcción y utilización de bases de datos que contengan secuencias nucleotídicas y aminoácidas, técnicas citogenéticas de cartografía génica como la hibridación in situ fluorescente (FISH), y métodos experimentales, como la mutagénesis<sup>29</sup>.

## Técnicas de secuenciamiento para el análisis genómico

Desde que se descubrió que era el genoma y la función que llega a tener en los distintos procesos biológicos; se buscó métodos, técnicas, instrumentos, etc. que permitan la obtención de esta información. Los primeros en realizar un método denominado secuenciamiento del DNA, fueron Frederick Sanger y colaboradores entre 1975 y 1977; esta técnica se caracteriza por la utilización de didesoxinucleótidos trifosfato (ddNTPs). Estos dNTPs son desoxinucleótidos de los 4 nucleótidos diferentes (dATP, dTTP, dCTP y dGTP) que carecen de uno de los grupos hidroxilo, esto es importante ya que así no puede continuar alargándose debido a que la enzima DNA polimerasa necesita un extremo 3' OH para añadir el próximo nucleótido, además también necesita el ddNTP, marcado en forma radioactiva o química, que carece de este grupo hidroxilo. Finalmente se producen varios fragmentos de ADN de distinta longitud, que se desnaturalizan por calor y se separan por tamaño mediante la electroforesis en un gel de poliacrilamida. Cada una de las cuatro bases nitrogenadas se corre en distintos pozos y se visualizan las bandas de ADN mediante autoradiografía o luz ultravioleta, tal y como como se visualiza en la Fig. 1

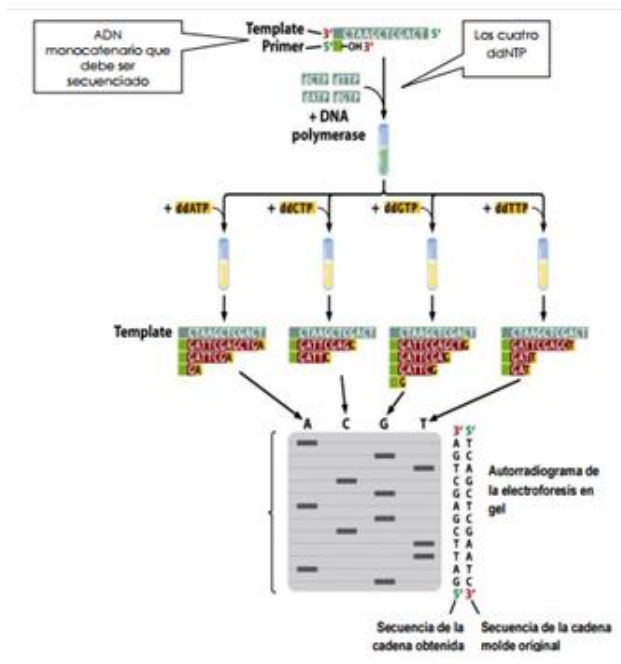


Fig.1 Método enzimático de Sanger

Fuente: [http://www.vet.unicen.edu.ar/html/Areas/Mejora\\_genetica/Documentos/2012/GENOMICA.pdf](http://www.vet.unicen.edu.ar/html/Areas/Mejora_genetica/Documentos/2012/GENOMICA.pdf)

Luego de que se conociera el método enzimático de Sanger, se logró mejorar algunos pasos de la secuenciación y hasta realizarlo de forma automatizada; como la secuenciación automática de Sanger, la secuenciación automática en geles desnaturantes de acrilamida/bisacrilamida y los secuenciadores automáticos capilares.

Pero la secuenciación de genomas completos tomó otro rumbo y se llegó al nivel de realizarlo más rápido y a gran escala. Uno de los métodos de secuenciación es la de clon a clon que se basa en la construcción de una biblioteca con fragmentos clonados que incluyen el ADN de todo el genoma de un organismo, que luego se van a unir por medio de mapas genéticos y físicos. El clonado se realiza con 2 elementos:

- Enzimas de restricción, estas son proteínas aisladas de bacterias cuya función es escindir las hebras de ADN y estas son específicas a lugares denominados “sitios de restricción”, según el corte se clasifican en: enzimas que generan “extremos romos” y enzimas que generan “extremos cohesivos”, se muestra en la figura siguiente.



Fig. 2. Enzimas de restricción según su corte

Fuente: [http://www.vet.unicen.edu.ar/html/Areas/Mejora\\_genetica/Documentos/2012/GENOMICA.pdf](http://www.vet.unicen.edu.ar/html/Areas/Mejora_genetica/Documentos/2012/GENOMICA.pdf)

- Los vectores, que son moléculas transportadoras que transportan y replican fragmentos del DNA que se encuentran insertados en ellos. Para que se denomine como vector, este debe ser capaz de replicarse junto con el fragmento de DNA que transporta. Existen 2 tipos de vectores: los vectores procariontes que pueden ser plásmidos que provienen de las bacterias, bacteriófagos que son los que infectan bacterias, los cosmidos que provienen de plásmidos y fagos; y los vectores eucariotes que pueden ser los YAC's que provienen de cromosomas

artificiales de las levaduras y los BAC's que provienen de cromosomas artificiales de bacterias.

El método de secuenciación de clon a clon inicia con un corte por la enzima de restricción para introducir en su material genético la secuencia que necesitamos clonar, este vector que puede ser un plásmido con el DNA recombinante es ingresado al organismo donde deseamos clonar la secuencia, en este caso es una bacteria. Luego por el proceso de transformación bacteriana se obtendrá más bacterias replicadas con la DNA recombinante que luego serán seleccionadas, observar figura 3.

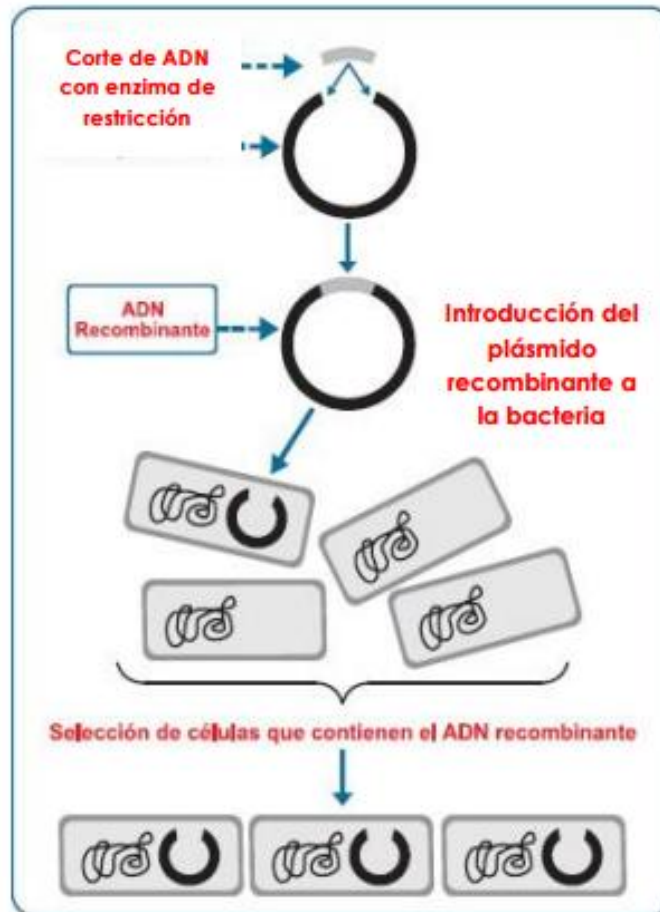


Fig. 3 Estrategia general para clonar un gen

Fuente: [http://www.vet.unicen.edu.ar/html/Areas/Mejora\\_genetica/Documentos/2012/GENOMICA.pdf](http://www.vet.unicen.edu.ar/html/Areas/Mejora_genetica/Documentos/2012/GENOMICA.pdf)

Otro método de secuenciación es el de shotgun sequencing o secuenciamiento de los perdigones que fue propuesto por James Watson y Francis Collins. Esta técnica consiste en secuenciar el genoma completo, cromosoma por cromosoma de un extremo al otro. Se realiza 2 o 3 fragmentos del ADN, el tamaño dependerá de cada tamaño del genoma. Luego se construye una biblioteca genómica con el uso de vectores BAC's. Se seleccionan y secuencian clones al azar de estas bibliotecas, finalmente se utiliza un programa para ensamblar y superponer largos tamaños de la secuencia a partir de los fragmentos cortos, usando las secuencias de los clones más largos como marco de referencia, ilustrado en la Fig. 4.

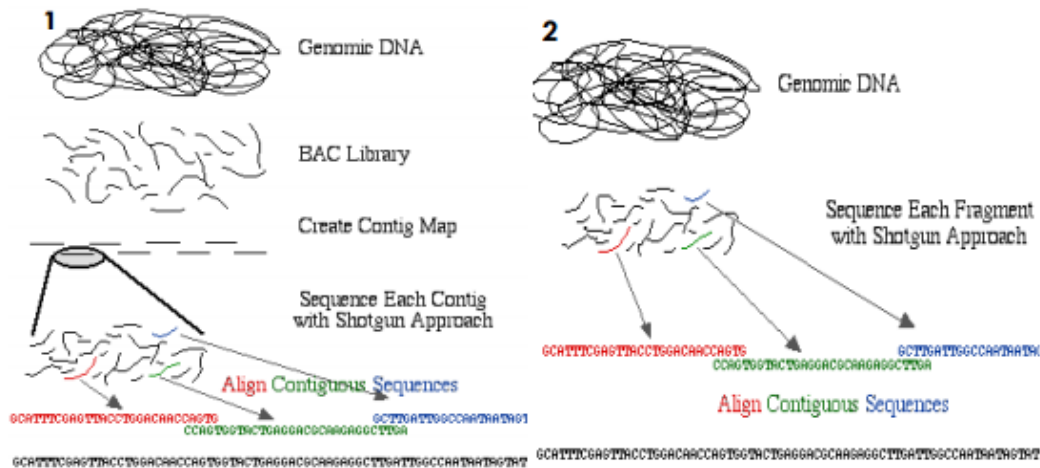


Fig. 4. 1) Método Hierarchical Shotgun Sequencing  
 2) Shotgun Sequencing

Fuente: [http://www.vet.unicen.edu.ar/html/Areas/Mejora\\_genetica/Documentos/2012/GENOMICA.pdf](http://www.vet.unicen.edu.ar/html/Areas/Mejora_genetica/Documentos/2012/GENOMICA.pdf)

Si bien estos métodos fueron revolucionados para el avance de la genómica, se crearon otras técnicas para áreas específicas como la bioinformática, la biomedicina, y la farmacogenómica.

Uno de estos métodos es el uso de microarrays de DNA. Un microarray es un gran número de moléculas de DNA que están ubicadas sobre un material sólido de forma que se forma una matriz de secuencias en 2 dimensiones. Este material genético puede ser oligonucleótidos, cDNA (DNA complementario) o productos por el PCR (reacción en cadena de la polimerasa). El DNA de la muestra es marcado por métodos enzimáticos o fluorescentes, y se incuban con este material genético inmóvil en el soporte, de secuencias homologas. Durante la hibridación de las cadenas, las muestras de DNA marcadas, se unirán a sus complementaria inmobilizadas en el soporte del chip, logrando así la identificación y cuantificación de ADN que se encuentra en la muestra. Luego con el escáner y herramientas de la informática nos permitirán interpretar y analizar los datos que se obtuvieron.<sup>31</sup> Las aplicaciones de los microarrays son variadas, entre ellas tenemos la caracterización del ADN, realizado por medio de una secuenciación por hibridación, la cuantificación del DNA, que sirve para el análisis de expresión génica y descubrimiento de nuevos fármacos, la comparación del DNA, identificación de polimorfismos y comparación de secuencias homologas, la identificación de sitios de unión a las proteínas y la detección de modificación epigenética.

Finalmente se buscó reducir el costo en la búsqueda de obtener genomas de más organismos y se creó las tecnologías NGS (Next Generation Sequencing) o conocidas como las de alto rendimiento. El concepto detrás de esta tecnología es que unos pequeños fragmentos de ADN son secuencialmente identificados a partir de sus señales emitidas, ya que cada fragmento se resintetiza a partir de una hebra molde de ADN; entonces las NGS extienden este proceso a través de millones de reacciones de una manera masiva en paralelo, en lugar de limitarse a una sola o unos pocos fragmentos de ADN. Este avance permite una rápida secuencia de las grandes extensiones de pares de bases de ADN que abarcan todo el genoma, con esto son capaces de secuenciar cientos de gigabases de datos en una sola corrida.<sup>33</sup>

Entre los métodos de tecnologías NGS más conocidas están:

- La amplificación clonal in vitro, básicamente su uso se debe a que los métodos de detección molecular frecuentemente no son lo suficientemente sensibles para la secuenciación de una sola molécula, y este si obtiene muchas copias de cada molécula individualmente.
- El método Illumina, para esta técnica hay que considerar que la muestra de ADN genómico (ADNg) se fragmenta en una biblioteca de pequeños segmentos que deben ser uniforme y preciso por secuenciación de millones de reacciones paralelas. Las bases nitrogenadas recién identificados, llamadas lecturas, son luego montadas usando un genoma de referencia conocido como un scaffold (resecuenciación), o en ausencia de un genoma de referencia (secuenciación de novo). El conjunto completo de lecturas alineadas revela la secuencia completa de cada cromosoma en la muestra gDNA.<sup>30</sup>

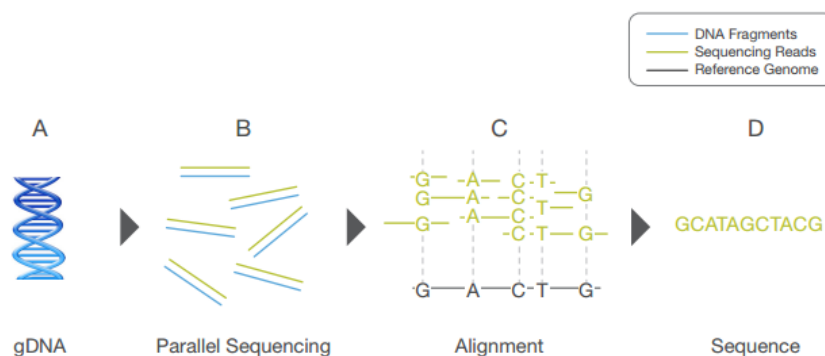


Fig. 5 Concepto general de la secuenciación de todo el genoma  
Fuente: Illumina (2011)

- La secuenciación por ligación, es otro método enzimático de secuenciación que emplea una ADN ligasa en lugar de una polimerasa para identificar la secuencia objetivo. Este tipo de secuenciación utiliza un reservorio de todos los oligonucleótidos posibles de una longitud específica, marcados de acuerdo con la posición en la que se secuencia. Los oligonucleótidos se hibridizan y ligan; el ligamiento preferente de las ADN ligasas por su secuencia específica produce una señal correspondiente con la secuencia complementaria en esa posición específica.<sup>34</sup>

### Genómica en el Perú

La explosión de las ciencias ómicas (genómica, proteómica, metabolómica, transcriptómica) ha hecho que nuestro país no esté exento a este auge, siguiendo a países como México, que desarrolló en el 2004 un instituto especializado denominado INMEGEN con ayuda de fundaciones del estado; siendo este organismo el encargado de estudiar enfermedades como la diabetes, la obesidad, problemas cardiovasculares y cáncer.<sup>32</sup>

La mayoría de proyectos de esta índole tienen un financiamiento por parte de CONCYTEC (Consejo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación Tecnológica) y FINCYT (Fondo para la Innovación, Ciencia y Tecnología), instituciones que apoyan económicamente y fomentan a que se progrese con la genómica y en un futuro el que se abarque otras áreas.<sup>35</sup>

A su vez ya existen universidades que han iniciado estos estudios tales como la Universidad Nacional Mayor de San Marcos en laboratorios de bioinformática donde se analizan el genoma evolutivo de algunos organismos, generalmente gastrópodos, como el de *Bostryx aguilari* que es un caracol de las lomas de la costa peruana. Este estudio fue analizado por medio de amplificaciones de dos marcadores mitocondriales (COI y 16S rRNA) y un marcador nuclear (rRNA), procediéndose luego a una caracterización genómica por marcador, finalmente elaborando una reconstrucción de árboles filogenéticos con ayuda de la base de datos del GenBank usando métodos como el de Neighbor-Joining, máxima parsimonia, máxima verosimilitud e inferencia bayesiana. Mostrando relación con otras especie como *B. conspersus* y *S. versicolor*, y se demostró que el marcador COI es eficiente como un código de barras para *B. aguilari*.<sup>44</sup>

Otros laboratorios como el de la facultad de farmacia y bioquímica de esta prestigiosa universidad, presentan trabajos de estudios por ejemplo acerca del virus causante de la tuberculosis, el *Mycobacterium tuberculosis*, y su metabolismo en condiciones de hipoxia. Esto se realizó usando genes de *Mycobacterium tuberculosis* exactamente 355 genes de MT H37Rv, cuya expresión ha sido demostrada que es inducida bajo condiciones de hipoxia, y 359 cuya expresión es reprimida; todo se realizó por medio de la técnica de microarrays. Luego se comparó la información de secuencia de los genes con expresión inducida y reprimida, posteriormente a cada gen se le asignó una vía metabólica, usando la información sobre MT de la librería de genes y genomas de Kyoto (KEGG), y el procesamiento de secuencias, empleando el programa PATH-A. Finalmente se concluyó que en condiciones de hipoxia se encuentran reprimidos muchos genes relacionados a vías metabólicas que implican gasto de ATP, encontrándose inducidos algunos genes cuyas proteínas participan en vías del



metabolismo central, tales como el metabolismo del piruvato, glucólisis y ciclo del ácido cítrico. La importancia de este trabajo es la creación de dianas farmacéuticas específicas para el estado de latencia de esta bacteria.<sup>45</sup> En esta misma bacteria también se estudió las proteínas frente al estrés oxidativo por medio de procedimientos bioinformáticos de acceso libre. Para eso se evaluó distintos genes que se comparó con el genoma de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv a través del NCBI (National Center for Biotechnology of Information). A su vez se usaron programas como MAXHOM para el alineamiento de residuos conservados, SWISS-MODEL para las estructuras tridimensionales y GENESILICO para el modelaje del método de reconocimiento de plegamiento. Se concluyó así que las proteínas codificadas por los genes *katG*, *ahpD* y *mgtC*, siendo estos candidatos para ser blancos farmacológicos por presentar una similaridad significativa con alguna proteína codificadora por genes presentes en el genoma humano y no presentan redundancia en el genoma del *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>46</sup>

Además, una tesis presentada en esta universidad nacional, aisló y caracterizó marcadores moleculares microsatélite a partir de la construcción de librerías genómicas de *Ipomoea batatas*. La importancia en esta especie conocida como camote es debido a la falta de marcadores microsatélite para este cultivo. Es así que se construyeron 2 bibliotecas utilizando el DNA del cultivar africano "Tanzania", este trabajo empleó técnicas de clonamiento de los fragmentos en plásmidos pCR2.1 TOPO y su posterior transformación en *E.coli*; luego se prosiguió con la selección de clonas con el producto deseado. Finalmente se extrajo el DNA plasmídico y se secuenció por el método de Sanger. En conclusión con estos marcadores son un potencial utilidad para la identificación temprana y eficaz de clones de *Ipomoea batatas* L., así como para la eliminación de duplicados del banco de germoplasma que es importante para trabajos en el INIA (Instituto Nacional de Innovación Agraria) o del CIP (Centro Internacional de la Papa).<sup>47</sup>

En el caso de la Universidad Cayetano Heredia y la Universidad Agraria de la Molina que estuvieron muy relacionados con el tema del genoma completo de la papa. Produjeron el proyecto que se comenzó en el año 2006 a iniciativa de varios países, claramente entre ellos el Perú, para esto se formó un Consorcio de Secuenciación del Genoma de la Papa (PGSC). Al inicio del proyecto, el PGSC empleó una estrategia que consistió en dividirse y asignarse trabajo por cromosoma entre los países miembros, utilizando una planta diploide llamada RH89-039-16 (RH) desarrollada a partir de la papa cultivada *Solanum tuberosum*. Se presentó un primer borrador en el año 2009, basados en las tecnologías de siguiente generación (NGS). Se logró finalizar a los 2 años siguientes para obtener el genoma que incluye aproximadamente el 95% de los genes de la papa y su secuencia muestra que contiene aproximadamente 39.000 genes codificadores de proteínas. De igual manera, entre otros importantes resultados, se ha logrado conocer la ubicación de 90% de los genes en los 12 cromosomas que tiene la papa.<sup>39</sup>

A su vez ciertas instituciones presentan muchos proyectos como el presentado por el Centro de Genética y Biología Molecular de la Facultad de Medicina la Universidad de San Martín de Porres (CGBM-USMP) con ayuda de la Sociedad Peruana de Criadores de Alpacas y Llamas (SPAR), elaboraron un banco genómico por medio de una plataforma para identificar genes relevantes a productividad de lana de estas especies (aprovechando genes homólogos de otras especies), generaron marcadores y confeccionaron un mapa cromosómico donde se ordenen los genes y marcadores a medida que se vayan descubriendo.<sup>40</sup>

Otra institución como el Instituto Nacional de Salud (INS) presenta estudios de índole mundial como el trabajo de aislamiento de la influenza A (H1N1) pdm09 que azotó en el año 2009, en donde se analizaron la secuencia de todo el genoma de este virus. Entre las técnicas usadas se encuentran RT-PCR para la amplificación y para la secuenciación usaron el BigDye Terminator versión 3.1 cycle sequencing kit (ABI). En los resultados se demostró que esta cepa presenta mutaciones nuevas de la proteína hemaglutinina (HA) que pueden causar una deriva antigénica que produce una disminución en el efecto protector de la vacuna.<sup>41</sup> Otros trabajos se acercan más con la realidad de nuestro país como la detección de *Mycobacterium tuberculosis*, causante principal de la tuberculosis, por medio del PCR amplificando un elemento repetitivo de la familia *rep12e12*; este trabajo concluyó que este nuevo blanco de amplificación para la detección específica de miembros del complejo *M. tuberculosis*, presentó elevada sensibilidad *in vitro* en esta evaluación preliminar con muestras de esputo. De modo tal que puede ser aplicable en casos de difícil diagnóstico, tales como TB paucibacilar.<sup>42</sup> Otro problema con esta bacteria es su resistencia que presentan, un estudio logró con la secuenciación de

todo el genoma de una cepa de linaje latino-mediterráneo (LAM) de *Mycobacterium tuberculosis* sensible a los fármacos en Perú nos permitió conocer mutaciones en la biosíntesis secundaria, el transporte, y el catabolismo de metabolitos (COG) que para otras cepas sensibles. Todo esto se realizó con marcadores SNP y VNTRS, y el secuenciamiento fue usando la máquina de secuenciamiento Illumina HiSeq 2000. En conclusión este estudio contribuye a la comprensión de la diversidad genómica de *M. tuberculosis* sensible a los fármacos para su posterior diseño de estos medicamentos.<sup>43</sup>

## CONCLUSIONES

La genómica ha ido evolucionando a lo largo del tiempo desde el inicio del proyecto del genoma humano, esta rama se dividió en diversos campos y además está en busca de mejoras por que se relaciona con otras ramas como la proteómica y la metabolómica; a su vez el avance progresivo de enfermedades “degenerativas” en la población como el Alzheimer y el Parkinson, enfermedades comprobadas como afectadas por factores ambientales como el cáncer o diabetes, enfermedades de resistencia a los fármacos como la tuberculosis han dado pie al inicio de una carrera por la cura de estas afecciones, con el propósito de basarnos en un conocimiento de la medicina genómica con ayuda de estudios anteriores como del Proyecto del Genoma Humano (PGH) y otros relacionados al área. Además de la existencia ya de casos importantes de fármacos que sirven remediar algunas enfermedades, pero que su efecto va a depender del genotipo de un gen específico y que aún no se estudian del todo o no se busca una solución para el grupo afectado.

Es así que una ampliación de los conceptos básicos de medicina clínica con ayuda de esta rama de las ómicas permitirían un sustento conceptual extenso que no solo describa al organismo fenotípicamente, sino prevenir la enfermedad con un análisis genotípico que se llevará a cabo por medio de estas técnicas de biología molecular que posiblemente en unos años se encuentren a la mano de la persona que lo requiera de forma económica y practica de entender, sin tampoco olvidar que este debe ser apoyado con estudios en la proteómica, metabolómica y transcriptómica de las enfermedades.

Finalmente para realizar todo este trabajo en nuestro país, se requiere de laboratorios con cierta especialización y sofisticación, en nuestro país son poco los que hay con estas características pero va en aumento , para esto se necesita de una solvencia económica de parte del estado o de empresas privadas para las instituciones o universidades que deseen producir una respuesta metódica contra estas enfermedades que acarrear a nuestra población, como se está haciendo con el caso de la tuberculosis, enfocándose desde distintos puntos de la genómica con distintas tecnologías y técnicas. Estos avances en el campo medico claramente no se deben alejar del campo de la investigación para el conocimiento con profesionales capacitados en el área de las ómicas para poder seguir avanzando de la mano con la globalización de los conocimientos del extranjero que permitan establecer congresos, simposios, proyectos, tesis y grupos de investigación en nuestro país.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pastene E, Mercado G, Valencia I. Medicina Genómica. Boletín del Centro Nacional de Genética Médica. 2003; 2:1-8.
2. Lacadena, J. En el centenario de Mendel: La Genética ayer y hoy editor. Una perspectiva histórico-conceptual de la Genética. Madrid: Alambra S.A; 1984. p. 103-166.
3. Salamanca-Gómez F. Medicina Genómica. Gaceta Médica de México. 2004; 140(1): 97-98.
4. Cervantes G, Meléndez E, Cravioto A. Genómica y salud pública. Revista de la Facultad de Medicina UNAM. 2005; 48(4): 154-157.
5. Raggio V, Roche L, Esperón P, Stoll M. Curso Online: Introducción a la medicina genómica, primera experiencia. Revista Médica De Uruguay. 2007; 23: 116-121.
6. Jimenez-Sanchez, G. Developing a platform for genomic medicine in Mexico. Science. 2003; 300: 295-296.
7. Bernal J, Suárez F. La era genómica y proteómica de la medicina. Universitas Médica. 2007; 48(2): 104-117.
8. Cevallos M. La contribución de las ciencias genómicas al estudio de la vida. Mensaje Bioquímico. 2008; 32: 1-10.
9. U.S. Department of Energy of Biological and Environmental Research. Human Genome News. 2002; 12(1-2): 1-2.

10. U.S. Department of Energy of Biological and Environmental Research. Human Genome quarterly. 1990; 1(3): 1-12.
11. Klug W, Cummings M, Spence C. Genómica y Proteómica (1). Madrid: Pearson Education S.A; 2006.
12. Tabaréz B, Frías J. Farmacogenética: Hacia una terapia personalizada más segura y eficiente (3). Genómica y Medicina. Madrid: Esteve; 2004. pp.55-80.
13. Aréchiga H, Drucker R, Jimenez-Sanchez G, Laclette J, López A, Martuscella J, et al. El proyecto del genoma humano: perspectivas de la medicina genómica. Revista de la Facultad de Medicina UNAM. 2000; 4(5): 202-205.
14. Jimenez-Sanchez G. El genoma humano-Implicaciones de la medicina genómica en México. Gaceta Médica. 2004; 140(2).
15. Castro I. Impacto de la revolución genómica en la salud de los países latinoamericanos. Revista Costarricense de Ciencias Médicas. 2005; 26(3,4).
16. Jimenez-Sanchez G, Cuauhtémoc J, Soberón G. Desarrollo de la medicina genómica en México. La Salud en Durango. 2004; 5(1): 5-16.
17. Mendoza L. Proyecto Genoma Humano y medicina Genómica en México: su efecto en instituciones y organismos, en lo político y en la sociedad. 2010: 29-35. [Artículo en internet]. [Recuperado el 6 de marzo del 2015]. En: [http://www.difusioncultural.-uam.mx/casadeltiempo/35-iv\\_sep\\_2010/casa\\_del\\_tiempo\\_eIV\\_num35\\_29\\_33.pdf](http://www.difusioncultural.-uam.mx/casadeltiempo/35-iv_sep_2010/casa_del_tiempo_eIV_num35_29_33.pdf)
18. Guillén E. Bases moleculares de las enfermedades genéticas-Aproximación de la patología molecular. Pediatría Integral. 2002; 6(9): 787-794.
19. Román S, Parduro A. Medicina genómica: currículo y formación de recursos humanos en salud. Redaly.org. 2005; 7(2): 98-104.
20. Carracedo A. Presente y futuro de los avances en genómica y sus consecuencias en la práctica de la medicina de familia. Medifam. 2003; 13(4).
21. Ramírez-Bello J, Vargas-Alarcón G, Tovilla-Zárate C, Fragoso J. Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): implicaciones funcionales de los SNP reguladores (rSNP) y de los SNP-ARN estructurales (srSNP) en enfermedades complejas. Gaceta Médica de México. 2013; 149: 220-228.
22. Stepke F, Rodríguez E, Valdebenito C. El proyecto del genoma en la literatura biomédica latinoamericana de cuatro países. Acta Bioethica. 2004; 10(2): 167-180.
23. Pagado S. Proyecto Genoma Humano. Utilizaciones y aplicaciones de las técnicas genéticas en el ser humano: los principios de igualdad y no discriminación [Tesis]. Belgrano: Universidad de Belgrano; 2005.
24. Jean-Luc M, Antoine J. Genoma y bioética: Una visión holística de cómo vamos hacia el mundo feliz que nos prometen las biociencias. Acta Bioethica. 2004; 10 (2): 131-141.
25. Vivanco F. Genómica, proteómica y medicina. 9na Edición del Curso de Biotecnología aplicada a la Salud Humana. 2011: 15-29. [Revista en Internet]. [Recuperado el 8 de marzo del 2015]. En: [https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/farmavet/amgen.es/web/archivos/biotecnologia9/2\\_Genómica.%20proteómica%20y%20medicina.pdf](https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/farmavet/amgen.es/web/archivos/biotecnologia9/2_Genómica.%20proteómica%20y%20medicina.pdf)
26. García-Vallejo F. La genómica nutricional: un nuevo paradigma de la investigación de la nutrición humana. Colombia Médica. 2004; 35(3): 150-152.
27. Vidal M. Proyecto genoma humano: sus ventajas, sus inconvenientes y sus problemas éticos. Cuadernos de Bioética. 2002; 3: 393-413.
28. Gómez H, Rico G. El paradigma de biotecnología y la medicina genómica: ¿Un obstáculo o una oportunidad de integración para la industria farmacéutica mexicana?. SinncO. 2008; 9: 5-10.
29. Universidad Nacional del centro de la Provincia de Buenos Aires. Genómica. 2012: 1-29. [Revista en Internet]. [Recuperado el 6 de marzo del 2015]. En: [http://www.vet.unicen.edu.ar/html/-Areas/Mejora\\_genetica/Documentos/2012/GENOMICA.pdf](http://www.vet.unicen.edu.ar/html/-Areas/Mejora_genetica/Documentos/2012/GENOMICA.pdf)
30. Illumina. An introduction to Next-Generation Sequencing Technology. Illumina web. 2011: 1-23. [Revista en Internet]. [Recuperado el 8 de marzo del 2015]. En: [http://www.illumina.com/content/dam/illumina/marketing/documents/products/illumina\\_sequencing-introduction.pdf](http://www.illumina.com/content/dam/illumina/marketing/documents/products/illumina_sequencing-introduction.pdf)
31. López M, Mallorquin P, Vega M. Microarrays y Biochips de ADN. Genoma España. 2002: 1-55. [Revista en Internet]. [Recuperado el 8 de marzo del 2015]. En: <http://www.cecalc.ula.ve/bioinformatica/-BIOTUTOR/Microarrays.pdf>
32. Gutiérrez A, Mayorga L. La Era Post-genómica en Biomedicina. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2011; 42(2): 7-13.
33. Nielsen C et al. Visualizing genomes: techniques and challenges. Nature American. 2010; 7(3): 1-11.

34. Cáceres M. Techniques for genomic analysis. Universitat Autònoma de Barcelona. [Diapositivas en Internet]. [Recuperado el 8 de marzo del 2015]. En: [http://bioinformatica-uab.cat/base/documents%5C-masterGP%5CMCaceres\\_Gen%C3%B3micTechniques.pdf](http://bioinformatica-uab.cat/base/documents%5C-masterGP%5CMCaceres_Gen%C3%B3micTechniques.pdf)
35. Beltrán D. Avances en las Aplicaciones de la Genómica en el Perú. Unidad de Genómica - Universidad Peruana Cayetano. [Diapositivas en Internet]. [Recuperado el 8 de marzo del 2015]. En: [http://www.perubiotec.org/PDFs/6\\_L\\_Destefano-Avances\\_de\\_Genomica\\_en\\_Peru.pdf](http://www.perubiotec.org/PDFs/6_L_Destefano-Avances_de_Genomica_en_Peru.pdf)
36. Alcalde-Alvites M. Bioinformática: tecnologías de la información al servicio de la biología y otras ciencias. Revista Hamutay. 2014; 1(2): 24-33.
37. López-López M, López A, Sainz T, Rosales A. ¿Qué sabe usted acerca de...Genómica?. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2005; 36(1): 42-44.
38. Aldecoa F, Battilana C. Genómica y proteómica: Un paso más. Acta Med Per. 2006; 23(3):185-192.
39. The Potato Genome Sequencing Consortium. Genome sequence and analysis of the tuber crop potato. Nature. 2011; 475:189-196.
40. Fujita R. Genómica y su Aplicación en Producción Animal. Arch. Latinoam. Prod. Anim. 2007; 15 (1):67-68.
41. Padilla C et al. Full Genome Analysis of Influenza A (H1N1) pdm09 Virus Isolated from Peru, 2013. GenomeA. 2014; 2(2): 1-2.
42. Baldeviano C, Luna C, Cáceres T, Calderón E. Detección sensible y específica de *mycobacterium tuberculosis* a partir de muestras clínicas, mediante la amplificación de un elemento repetitivo de la familia rep13e12. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2007; 24(1): 5-12.
43. Tarazona D, Borda V, Galarza M, Guio H. Functional analysis using whole-genome sequencing of a drug-sensitive *mycobacterium tuberculosis* strain from Peru. GenomeA. 2014; 2(1): 1-2.
44. Jorge R. Genómica evolutiva de *Bostryx aguilar* (Gastropoda:Orthalicidae), relaciones filogenéticas con otros orthalicidos del Perú [Tesis para optar el título profesional de Genetista Biotecnólogo]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2009.
45. Solis C, Negrón L. Estudio bioinformático del metabolismo de *Mycobacterium tuberculosis* bajo condiciones de hipoxia. An Fac med. 2008; 69(3):168-171.
46. Solis C. Modelaje de Proteínas de Mycobacterium tuberculosis relacionadas a su defensa frente al estrés oxidativo. Ciencia e Investigación. 2005; 7 (1); 33-39.
47. Yañez V. Aislamiento y caracterización de marcadores moleculares microsatélites a partir de la construcción de librerías genómicas enriquecidas de camote (*Ipomoea batatas Lam*) [Tesis para optar el título profesional con mención en Genética]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2002.