

ARTÍCULO DE POSICIÓN

Bioinformática: una brecha en la formación en el Sistema Nacional de Salud

Bioinformatics: a gap in the formation of professionals in the health care system

Dr. Orlando R. Serrano Barrera

Centro Provincial de Genética Médica de Las Tunas. Las Tunas, Cuba.

RESUMEN

La bioinformática es una disciplina que emergió a partir del vasto volumen de información derivada del Proyecto Genoma Humano y ha transformado radicalmente las posibilidades de abordar los procesos biológicos a todos sus niveles de organización. Numerosas bases de datos y otros recursos se encuentran hoy disponibles a través de Internet, y se han desarrollado diversas herramientas para extraer, analizar y producir nuevos conocimientos útiles para la mejor comprensión del proceso salud-enfermedad, así como para el diseño y la validación de nuevos medicamentos y pruebas diagnósticas. La incorporación de la bioinformática en la formación de los recursos humanos dentro de las ciencias médicas, en marcha en muchas universidades de otros países en las carreras del perfil biológico, es una necesidad para la preparación del personal ante las transformaciones que tienen y tendrán lugar en la medicina a partir de la introducción de los resultados de los avances en la genética, la biología molecular y otras ciencias relacionadas. Además de facilitar la asimilación de los contenidos relacionados con los hallazgos que se aplicarán a la práctica médica y que deberán incluirse en la docencia de pregrado y en los estudios de especialización, la bioinformática puede fomentar la creación de grupos multidisciplinarios y novedosos modelos para la investigación-desarrollo dentro del sistema nacional de salud en Cuba.

Palabras clave: bioinformática, experimentación *in silico*, formación de recursos humanos, bases de datos, genética, genómica, farmacogenómica.

ABSTRACT

Bioinformatics is a discipline which comes from the huge volume of information derived from the Human Genome Project and has radically changed the opportunities of addressing the biological processes at all their organizational levels. A number of databases and other resources are presently available on Internet; similarly, several tools allow drawing, analyzing and developing new useful pieces of knowledge for a better understanding of the health/disease process, as well as for the design and validation of new drugs and diagnostic tests. The introduction of bioinformatics in the formation of human resources within the medical sciences, a process underway in many universities of other nations in the biological profiled careers, is a requirement for the preparation of the staff to face the changes that are taking place and will take place in medicine as a result of the advances in genetics, molecular biology and other related sciences. In addition to facilitating the assimilation of contents associated to the findings that will be applied in the medical practice and that should be included in undergraduate teaching and in the specialization studies, bioinformatics may encourage the creation of multidisciplinary groups and of new models for research and development in the national healthcare of Cuba.

Key words: bioinformatics, *in silico* experimentation, formation of human resources, databases, genetics, genomics, pharmacogenomics.

INTRODUCCIÓN

La bioinformática, como disciplina emergente en las ciencias biomédicas, surgió a partir de la explosión de información generada por el Proyecto Genoma Humano y del secuenciamiento de los genomas de otras especies, expresada en términos de secuencias de ácidos nucleicos y de proteínas, estructuras moleculares tridimensionales, interacciones y vías metabólicas, entre otros. El término puede ser rastreado en la literatura hasta 1984,¹ y en su concepción actual más amplia aborda todos los aspectos relacionados con la adquisición, el procesamiento, la distribución, el análisis y la interpretación de la información biológica.²

Las múltiples aplicaciones de la experimentación *in silico*, como se ha dado también en llamar al empleo de los métodos computacionales en los problemas biológicos, condicionan un nuevo escenario para las ciencias biomédicas, derivado de un profundo cambio en la prevención y el tratamiento futuros a partir de una mejor comprensión de la relación entre la herencia y el riesgo de padecer una enfermedad.³ La bioinformática ha ido ganando espacios en la investigación biológica y de otras disciplinas científicas que tributan a ella, al punto que hoy se considera que los métodos *in silico* son ya tan importantes para el avance de las ciencias biológicas como los métodos *in vitro* e *in vivo*^{4,5} y la biología está evolucionando para fusionarse con la bioinformática en el presente siglo.⁶

La publicación de bases de datos, repositorios y otros recursos de información biológica ha ido creciendo significativamente, al igual que su nivel de integración o interrelación y los algoritmos y otras herramientas para el análisis, la interpretación y la utilización de los datos disponibles, una buena parte de ambos accesibles de manera gratuita en Internet.⁷⁻¹⁰ Desde eventos moleculares a nivel subcelular hasta

fenómenos poblacionales son modelados o recreados por métodos bioinformáticos, aportando nuevos conocimientos a la biología básica y soportando argumentos para la toma de decisiones y la implementación de acciones sanitarias de índole diversa. Ejemplos del primer caso incluyen el descubrimiento de nuevos genes relacionados con enfermedades humanas,¹¹⁻¹³ mientras que en el segundo pueden mencionarse los numerosos esfuerzos por identificar nuevos candidatos vacunales para enfermedades como el dengue,¹⁴ el virus del Nilo Occidental,¹⁵ la influenza,¹⁶ el virus de la inmunodeficiencia humana¹⁷ o el cáncer,¹⁸ así como para estimar la eficacia de la vacunación masiva.¹⁹

A pesar de que los impactos más importantes ya obtenidos y los esperados de esta disciplina emergente se relacionan con la salud humana, y aunque Infomed fue pionera en proporcionar acceso muy tempranamente a una parte importante de los recursos diseñados para el trabajo en esta área, la bioinformática no ha encontrado espacio alguno en la formación de los profesionales del sector de la salud, en la educación de pregrado ni en la posgrada, mientras en otros países se ha planteado incluso la necesidad de su enseñanza desde niveles pre-universitarios.²⁰ En el presente trabajo se discute la necesidad y las potencialidades de la incorporación de la bioinformática al currículo médico y de las demás especialidades de la salud.

Aplicaciones de la bioinformática para la salud humana

Aunque pueda parecer aún distante, asistimos ya a cambios en los paradigmas que rigen la prestación de los servicios de salud: vivimos la era de la medicina molecular, cada vez más personalizada. Algunos ejemplos, cotidianos en nuestro país, van desde la aplicación de productos biotecnológicos como la vacuna recombinante anti-hepatitis B,²¹ la estreptocinasa recombinante²² y las vacunas terapéuticas para neoplasias malignas²³ hasta los protocolos de tratamiento oncológico según el inmunofenotipo u otros marcadores tumorales.²⁴

La posibilidad de disponer de la secuencia completa del genoma humano, junto a las de muchas otras especies, ha abierto otras posibilidades para estudiar el proceso salud-enfermedad, revelar la influencia genética en la aparición y evolución de las enfermedades, así como desarrollar pruebas diagnósticas y alternativas terapéuticas para esas condiciones. Los métodos computacionales actuales permiten analizar la secuencia y la estructura de los genes ya identificados, la anotación funcional de genes candidatos, las características de genes implicados en enfermedades conocidas, las redes de regulación génica, las interacciones proteína-proteína, datos de los modelos animales y del fenotipo de la enfermedad o rasgo en cuestión.¹² Los estudios de secuencia y de asociación genómica reportan un número que supera los varios cientos de nuevos genes y variaciones genéticas interindividuales relacionados con enfermedades y características diversas como cáncer,²⁵⁻²⁷ infecciones,^{28,29} diabetes,³⁰⁻³³ hipertensión,³⁴ glaucoma,³⁵ asma,³⁶ enfermedades cardiovasculares³⁷⁻³⁹ y cerebrovasculares,⁴⁰ autismo,⁴¹ obesidad,⁴² envejecimiento,⁴³⁻⁴⁵ epilepsia⁴⁶ y esquizofrenia,⁴⁷ entre muchas otras. El panorama resultante de estos hallazgos ha sido mucho más complejo que el esperado y el viejo paradigma "un gen, una enfermedad" ha quedado definitivamente atrás, pero sin un sustituto definido.⁴⁸ El abaratamiento de las tecnologías de secuenciamiento hará posible, probablemente en el plazo de una década, el estudio de los genomas individuales, como ya se hizo con algunas personalidades y se pretende con los proyectos de los 1 000 y de los 10 000 genomas.⁴⁹⁻⁵¹

Algunas de las variaciones genéticas individuales reveladas por métodos bioinformáticos tienen ya aplicación médica. La farmacogenómica se relaciona con

la influencia de los polimorfismos genéticos en la respuesta a los productos terapéuticos, un campo que puede cambiar el problema creciente de las reacciones adversas a medicamentos y explicar los fallos del tratamiento en muchos enfermos.^{52,53} Las diferencias en la secuencia de las enzimas que participan en el metabolismo de los fármacos, como el sistema del citocromo P450, pueden tener efectos dramáticos en la respuesta de los pacientes al mismo tratamiento, desde una rápida eliminación que requeriría dosis más altas del producto hasta un lento procesamiento que podría conducir a la intoxicación incluso con las dosis establecidas como habituales. Para la warfarina, un anticoagulante ampliamente empleado, se ha descrito que alelos en los sistemas enzimáticos *CYP2C9* y *VKORC1* pueden asociarse con altos niveles séricos del medicamento y un mayor riesgo de sangramento.⁵² Para este medicamento en particular ya se debate la necesidad de regulaciones que exijan la realización de pruebas genéticas en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con warfarina.⁵³

Otro ejemplo interesante de variaciones individuales en la respuesta a la terapia es el caso de la sicklema o anemia de células falciformes, en la cual la administración de hidroxiurea busca la elevación de los niveles de hemoglobina fetal (HbF). Se ha descrito que la frecuente variabilidad en la concentración de HbF como respuesta a la hidroxiurea está relacionada con los genes *ARG2*, *FLT1*, *HAO2* y *NOS1*, así como con polimorfismos nucleotídicos con ligamiento en las regiones 6q22.323.2 y 8q11q12.⁵⁴ Existen otras fuentes de variación genética con un importante papel en las enfermedades humanas, como las variantes del número de copias, que pueden revelarse a partir de las comparaciones de secuencias.⁵⁵

La predicción, validación y caracterización de genes aún no identificados, de las proteínas derivadas de ellos, de las interacciones entre genes, proteínas y otras moléculas de la vida, así como el análisis holístico de la expresión de conjuntos de genes en células y circunstancias particulares, entre otros muchos aspectos, tienen y tendrán un impacto notable en el desarrollo de nuevos medicamentos y métodos diagnósticos. De ello se ocupan la biología sintética, la biología de sistemas, la genómica funcional y otras disciplinas, todas las cuales se apoyan en herramientas bioinformáticas.⁵⁶ Los genes *BRCA1* y *BRCA2* son dos importantes factores de riesgo en el cáncer de mama, por lo que se han incluido entre las pruebas de evaluación de esta enfermedad, una de las primeras causas de muerte en mujeres de todo el mundo;⁵⁷ vale destacar que ambos genes han sido el centro de una batalla legal entre asociaciones médicas y de pacientes para retirar las patentes concedidas a Myriad Genetics, partes de las cuales fueron invalidadas el 29 de marzo de 2010.⁵⁸ En el 2002 se encontró el gen *BRAF*, presente en más del 60 % de los pacientes con melanoma, un tumor maligno altamente invasivo, y sobre el nuevo candidato ya se desarrollan fármacos para bloquearlo.⁵⁹ Igual se hace para la obtención y el mejoramiento de vacunas para agentes infecciosos,¹⁴⁻¹⁷ el cáncer¹⁸ y otras enfermedades.⁶⁰ De acuerdo con un reporte de la Asociación de Productores e Investigadores Farmacéuticos, entre los medicamentos biotecnológicos en desarrollo durante el año 2008 el grupo formado por las hormonas y proteínas recombinantes, las drogas antisentido y las terapias génicas representaban en conjunto 120 productos y se ubicaban en el tercer lugar, solo antecedidos por las vacunas y los anticuerpos monoclonales.⁶¹

Un gran universo de datos inexplorados está a la espera de análisis, guardando relaciones y funciones por revelar, nuevos productos por diseñar y desarrollar con un sinnúmero de aplicaciones en la salud y la enfermedad. Se trata de un vasto territorio virtual, formado por bases de datos y otros recursos, aún a la espera de ser conquistado y en el cual pueden incluirse los profesionales y técnicos de la salud en Cuba.

Espacios en la docencia

A pesar de que en los últimos años se han modificado los planes de formación de las carreras de las ciencias médicas en Cuba, tanto en pregrado como en posgrado, la bioinformática no ha encontrado su lugar en los objetivos, contenidos y habilidades que se tienen en cuenta en el perfil de salida de los profesionales de la salud. En el caso de la formación básica y preclínica en la carrera de Medicina, las asignaturas que contienen temas relacionados con la genética, la biología molecular, la bioquímica, la fisiología, la microbiología y la inmunología, a las que se puede sumar la farmacología en el área clínica, entre otras, pueden ser las puertas para introducir elementos teóricos y habilidades prácticas de la bioinformática. Una propuesta de temas y formas educativas para incorporar nociones de la bioinformática en el currículo médico será objeto de un próximo artículo.

El panorama es similar en los estudios de especialización, igualmente modificados recientemente, entre los que las residencias que cubren las materias arriba mencionadas serían tributarias de temas sobre bioinformática; ya se ha propuesto una iniciativa de ese tipo para la especialidad de Anatomía Patológica.⁶² Otras carreras de la salud, como Enfermería, Estomatología y el perfil de Gestión de Información en Salud de las tecnologías sanitarias, dada la similar limitación que enfrentan en temas de genética y genómica pueden igualmente beneficiarse de esta materia⁶³⁻⁶⁷, por su heterogénea composición que obstaculiza su incorporación a los departamentos de Informática, puede ser integradora y transdisciplinaria dentro del plan de estudios.

La carencia de profesionales preparados en bioinformática dentro del sistema de salud, la diversidad de disciplinas que a su vez la conforman, el hecho de que la mayoría de los recursos e informaciones están disponibles exclusivamente en idioma inglés, lo abultado de los programas de formación médica y que los libros de texto que se emplean como bibliografía básica en las carreras de la salud tampoco abordan aspectos de la bioinformática, son dificultades a vencer para su introducción en la docencia médica en nuestro país, como ha sucedido en otras naciones.⁶⁸ Muy pocos elementos de las ciencias exactas, como la matemática y la física, son abordados en la formación médica, donde los educandos son más afines al perfil de las ciencias biológicas, sociales y las humanidades; en el caso de los profesionales no médicos que trabajan dentro del sistema de salud sucede lo contrario, es escasa su preparación prelaboral en temas biomédicos. La bioinformática, donde convergen ambos tipos de disciplinas, demanda por esas razones una formación de doble perfil.⁶⁹⁻⁷²

Un número creciente de universidades en el mundo ofrecen programas de formación en bioinformática, ya sea en pregrado, en posgrado o en ambos y las modificaciones que se requieren en la formación biológica y médica han sido tema de discusión por autoridades educativas y de investigación.^{6,9,10,69,73-77} Alemania, por ejemplo, estableció varias iniciativas gubernamentales para el desarrollo de la bioinformática a partir de sus propias instituciones científicas y proyectos de investigación, con salidas en forma de diplomados, licenciaturas y maestrías.⁷⁸ De apenas 10 programas de formación en Estados Unidos en 1998, diez años después la enseñanza de la bioinformática en ese país y Canadá se extendió a 74 cursos diferentes, y más del doble a nivel mundial.⁷⁹

La mayoría, no obstante, ha estado enfocada hacia las ciencias biológicas más que hacia las médicas. Las experiencias formativas más relevantes en Cuba son:

- Se han impartido algunos cursos prácticos por el Departamento de Bioinformática del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, el último de ellos en 2004.

- La Facultad de Biología de la Universidad de la Habana ha incluido la bioinformática en sus carreras y cuenta con una página con información sobre la disciplina (<http://fbio.uh.cu/sites/bioinfo/index.html>).
- La Universidad de las Ciencias Informáticas cuenta con una facultad cuyo perfil básico es la bioinformática, aunque también se trabajan diversos proyectos y líneas relacionadas con el soporte informático de los servicios de salud.
- El Instituto Superior de Ciencias y Tecnologías Nucleares organizó, junto a la Universidad de las Ciencias Informáticas, una Maestría en Bioinformática, cuya primera edición incluyó en su matrícula a profesionales de varias instituciones del sistema de salud con un perfil de investigación.

Oportunidades en la educación médica, la asistencia y la investigación

El contexto actual de la formación de los recursos humanos dentro del Sistema Nacional de Salud tiene entre sus características la extensión de las tecnologías de la información y las comunicaciones a todos los espacios docentes, el uso intensivo de medios audiovisuales y digitales en el proceso docente-educativo y la mejora continua de la conectividad por medio de la red Infomed del Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. La existencia de aulas, laboratorios docentes y bibliotecas equipados con computadoras conectadas, no solo en las universidades médicas sino incluso en los policlínicos y otros escenarios docentes a nivel local, aporta una infraestructura cuyas potencialidades estamos lejos de explotar óptimamente en todo lo relacionado con la gestión de la información y el conocimiento, lo que se entrelaza con la formación y utilización de los recursos bioinformáticos.^{80,81}

Infomed muy tempranamente reconoció la importancia del acceso a bases de datos como el GenBank, una de las tres más relevantes del mundo en cuanto a información genética,⁸² y a muchos otros recursos disponibles a través del Centro Nacional de Información Biotecnológica de la Biblioteca Médica Nacional de Estados Unidos. Es creciente el número de recursos a los cuales se accede a través de Infomed, a los cuales se tiene acceso en cualesquiera de las instituciones de salud del país y, aunque está más allá del objetivo de este artículo, cabe mencionar los relacionados con el Instituto Europeo de Bioinformática,⁸³ el proyecto Ensembl⁸⁴ y las bases de datos UniProt,⁸⁵ KEGG⁸⁶ y PDB,⁸⁷ entre los más generales y valiosos. La anunciada, progresiva y aún lenta migración hacia el software libre, particularmente el Linux, facilitará igualmente la incorporación de las herramientas bioinformáticas, las cuales son elaboradas y ejecutadas usualmente sobre UNIX.⁸⁸

Ambas condiciones objetivas facilitan sobremanera la introducción de la bioinformática en la formación de los recursos humanos en la salud. La preparación de los profesionales de la salud para enfrentar los desafíos que les planteará la asistencia médica en el escenario de la medicina molecular personalizada en las que les tocará desempeñarse, pasa inexorablemente por la incorporación de la bioinformática a su educación; un reciente esfuerzo en tal sentido es la creación de un sitio web sobre el tema (<http://blogs.sld.cu/oserranob/>). La comprensión de los mecanismos que se develarán sobre la patogenia de las enfermedades, los ensayos diagnósticos y nuevas alternativas terapéuticas que de ello se derivarán, exigirán un conocimiento que no podrá ser superficial y una formación continua. Seguir el ritmo del descubrimiento de nuevos genes y mecanismos puede ser una empresa difícil para los profesionales, en la que pueden ser de mucha utilidad varias bases de datos como OMIM,⁸⁹ Ensembl⁸⁴ y KEGG,⁸⁶ entre otros recursos ya hoy a disposición de todos no solo con datos básicos, sino también con información sobre

la influencia de los polimorfismos en varias enfermedades y caracteres y en la respuesta a medicamentos,⁹⁰⁻⁹² y otros aspectos de utilidad en la práctica clínica. Las bases de datos de este perfil genómico y bioinformático pueden y deben convertirse en una importante fuente de información científica para los estudiantes y profesionales de la salud.

Uno de los pilares del modelo cubano de enseñanza de las ciencias de la salud, la integración docencia-asistencia-investigación, puede ser reforzado a partir de la introducción de la bioinformática. La formación en esta área, que debe incluir también los aspectos éticos y bioéticos relacionados con el manejo de la información biológica obtenida de individuos y comunidades, necesariamente derivará en proyectos de investigación que darán lugar a trabajos científicos estudiantiles, un elemento ineludible en cualquier programa de pregrado.^{10,73} Abrirán igualmente la posibilidad de que las tesis de terminación de especialidades incluyan o traten elementos de experimentación *in silico* dentro de las ciencias médicas.

La bioinformática ha sido incluida entre las prioridades para el desarrollo científico de Cuba por el Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente y hace poco más de dos años fue incorporada entre los objetivos del Programa Ramal Científico-Técnico de Informática en Salud del Ministerio de Salud Pública. Dada sus numerosas aplicaciones, puede constituirse en una relevante área de investigación de problemas fundamentales, aplicados, de innovación tecnológica y de enfoque poblacional, cuya novedad y alcances permitan a nuestro sistema de salud insertarse en las más avanzadas áreas del conocimiento y las más novedosas tecnologías desde una perspectiva propia. Hasta ahora contadas instituciones y grupos dentro del sistema sanitario cubano han incursionado en la bioinformática, como es el caso del Centro de Cibernética Aplicada a la Medicina (CECAM), por citar uno de los escasos ejemplos disponibles. Está aún inexplorada la posibilidad de investigar, proponer estrategias, contrastar hipótesis y arribar a resultados a partir de modelaciones, simulaciones y cálculos de procesos biológicos, desde la biología molecular hasta el comportamiento poblacional de un suceso: predicción de respuestas a patógenos, susceptibilidad a microorganismos o fenómenos alérgicos, desarrollo o mejora de nuevos fármacos, adyuvantes y candidatos vacunales, entre otras muchas posibilidades. El país cuenta con un enorme ejército de profesionales, técnicos y trabajadores, desde químicos, físicos, informáticos y matemáticos que laboran dentro de la salud hasta bioquímicos, farmacéuticos, farmacólogos, inmunólogos, microbiólogos, laboratoristas y otros, con excelente formación en áreas que pueden emplear las herramientas disponibles y abordar problemas de ciencias básicas, investigaciones fundamentales o aplicadas. A partir de la bioinformática podemos construir un modelo de desarrollo pleno de potencialidades para la interacción interprofesional e interdepartamental,^{10,69} investigación básica-laboratorios e industria farmacéutica-investigación clínica, con proyectos a ciclo cerrado y múltiples alianzas intra e intersectoriales.

Adicionalmente, la producción de bases de datos y herramientas autóctonas o de uso más o menos general puede ser una fuente adicional de resultados científicos generados por el sistema, como ya han hecho otras instituciones científicas del país, el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología y el Centro Nacional de Bioinformática, entre ellos. También debe incentivarse la inclusión de resultados propios en las bases de datos internacionales, como una forma más de visibilidad de nuestra ciencia, y como modo de participación en las iniciativas en marcha.⁹³ El desarrollo de plataformas que aglutinen varios de los muchos recursos bioinformáticos disponibles en Internet puede ser otra línea de desarrollo, lo que ya es práctica en otros países y universidades,^{88,94-96} ello economiza los esfuerzos en la formación y utilización de las más versátiles o relevantes herramientas y promueve el entrenamiento particularizado en ellas. La gran cantidad de

profesionales y técnicos informáticos que trabajan en el sistema de salud pueden igualmente incorporarse a esa y otras funciones, a partir de su entrenamiento en las herramientas para el manejo de datos biológicos y biomédicos.^{94,97,98}

CONCLUSIONES

El volumen de crecimiento de datos biológicos disponibles en bases y repositorios de acceso público mantiene un ritmo exponencial, al igual que los algoritmos y programas para su manipulación y extracción de información con aplicación en las ciencias biomédicas. Ese espacio accesible por medio de Infomed, no tan virtual a los efectos de su potencial aplicación en la solución de problemas diversos tanto básicos como clínicos, de pacientes y de comunidades, puede ser aprovechado por los técnicos y profesionales del sistema nacional de salud en Cuba. Ello pasa por iniciativas de formación que desarrollen habilidades en el manejo de tales recursos y coloquen a la bioinformática entre los medios imprescindibles para elevar la calidad de la docencia, la asistencia y la investigación en salud.

Agradecimientos

El presente artículo es parte del proyecto Bioinformática y modelación computacional del sistema inmune, aprobado con el código ID-04-42-LT por la Delegación Territorial del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente al Centro Provincial de Genética Médica de Las Tunas. Agradezco la revisión y los comentarios realizados a este trabajo por Xosé M. Fernández, del Instituto Europeo de Bioinformática.

Bases de datos, recursos bioinformáticos y sitios relacionados mencionados en este artículo (en orden alfabético):

Bioinformática para la salud: <http://blogs.sld.cu/oserranob/>

Centro de Cibernética Aplicada a la Medicina: <http://www.ceciam.sld.cu/#t1>

Centro Nacional de Bioinformática: <http://www.bioinfo.cu/>

Departamento de Bioinformática, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología: <http://bio.cigb.edu.cu/>

Ensembl: <http://www.ensembl.org/>

Información sobre bioinformática, Facultad de Biología, Universidad de la Habana: <http://fbio.uh.cu/sites/bioinfo/index.html>

GenBank: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>

Instituto Europeo de Bioinformática: <http://www.ebi.ac.uk/>

KEGG: <http://www.genome.jp/kegg/>

OMIM: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

PDB: <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>

Proyecto 1000 Genomas: <http://www.1000genomes.org/page.php>

UniProt: <http://www.uniprot.org/>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bach R, Iwasaki Y, Friedland P. Intelligent computational assistance for experiment design. *Nucleic Acids Res.* 1984 Jan 11;12(1 Pt 1):11-29.
2. Benton D. Bioinformatics-principles and potential of a new multidisciplinary tool. *Trends in Biotechnology.* 1996; 14: 261-272.
3. Collins FS, Patrinos A, Jordan E, Chakravarti A, Gesteland R, Walters L. New Goals for the U.S. Human Genome Project: 1998-2003. *Science.* 1998; 282(5389):682-9.
4. Rabe T. Why *in vitro* is becoming *in silico*. *Biotech Journal International.* 2001; 12-4.
5. Pevzner P, Shamir R. Computing Has Changed BiologyBiology Education Must Catch Up. *Science.* 2009; 325: 541-2.
6. Zauhar RJ. University bioinformatics programs on the rise. *Nature Biotechnology.* 2001; 19: 285-286.
7. Cochrane GR, Galperin MY. The 2010 Nucleic Acids Research Database Issue and online Database Collection: a community of data resources. *Nucleic Acids Research.* 2010; 38 [Database issue]:D1D4.
8. Altman RB. Current progress in Bioinformatics 2010. *Briefings in Bioinformatics.* 2010; 2(1):1-2.
9. Honts JE. Evolving Strategies for the Incorporation of Bioinformatics Within the Undergraduate Cell Biology Curriculum. *Cell Biology Education.* 2003; 2: 233-47.
10. Campbell AM. Public Access for Teaching Genomics, Proteomics, and Bioinformatics. *Cell Biology Education.* 2003; 2: 98111.
11. Ortutay C, Vihinen M. Identification of candidate disease genes by integrating Gene Ontologies and protein-interaction networks: case study of primary immunodeficiencies. *Nucleic Acids Research.* 2008; 1-7.
12. Tiffin N, Andrade-Navarro MA, Perez-Iratxeta C. Linking genes to diseases: it's all in the data. *Genome Medicine.* 2009; 1: 77.
13. Kann MG. Advances in translational bioinformatics: computational approaches for the hunting of disease genes. *Briefings in Bioinformatics.* 2010; 2(1):96-110.
14. Khan AM, Miotto O, Nascimento EJM, Srinivasan KN, Heiny AT, Zhang GL, et al. Conservation and Variability of Dengue Virus Proteins: Implications for Vaccine Design. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008; 2(8):e272.

15. McMurtrey CP, Lelic A, Piazza P, Chakrabarti AK, Yablonsky EJ, Wahl A, et al. Epitope discovery in West Nile virus infection: Identification and immune recognition of viral epitopes. *PNAS*. 2008;105(8):2981-6.
 16. Heiny AT, Miotto O, Srinivasan KN, Khan AM, Zhang GL, Brusic V, et al. Evolutionarily Conserved Protein Sequences of Influenza A Viruses, Avian and Human, as Vaccine Targets. *PLoS ONE*. 2007;2(11):e1190.
 17. Chan EY, Korth MJ, Katze MG. Decoding the multifaceted HIV-1 virus-host interactome. *Journal of Biology*. 2009;8:84.
 18. Mishra S, Sinha S. Immunoinformatics and Modeling Perspective of T Cell Epitope-Based Cancer Immunotherapy: A Holistic Picture. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*. 2009;27(3):293-305.
 19. McNamara LA, He Y, Yang Z. Using epitope predictions to evaluate efficacy and population coverage of the Mtb72f vaccine for tuberculosis. *BMC Immunology*. 2010;11:18.
 20. Wefer SH, Sheppard K. Bioinformatics in High School Biology Curricula: A Study of State Science Standards. *CBELife Sciences Education*. 2008;7:155-62.
 21. Pentón E, Muzio V, González M. The hepatitis B virus (HBV) infection and its prevention by a recombinant-DNA viral surface Antigen (rec-HbsAg) vaccine. *Biología Aplicada*. 1994;11(1):1-11.
 22. Estrada MP, Hernández L, Pérez A, Rodríguez P, Serrano R, Rubiera R et al. High level expression of streptokinase in Escherichia coli. *Biotechnology*. 1992;10:113842.
 23. Sánchez B, Aguiar Y, Hernández DR, Garrido G, Pérez R, Enrique L. HER1 Vaccine: An autologous EGFR vaccine candidate to treat epithelial tumors. *Biotechnol Apl*. 2010;27(1):342-4.
 24. Marsán V, Sánchez M, Socarrás BB, del Valle LO, Macías C, Núñez A, et al. Significado biológico y clínico de la expresión de antígenos mieloides en la leucemia linfocítica aguda pediátrica. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet]*. 2009 Dic [citado 30 Ago 2010];25(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000300007&lng=es
 25. Stacey SN, Manolescu A, Sulem P, Thorlaci S, Gudjonsson SA, Jonson GF, et al. Common variants on chromosome 5p12 confer susceptibility to estrogen receptorpositive breast cancer. *Nature Genetics*. 2008;40(6):703-6.
 26. Iskow RC, McCabe MT, Mills RE, Torene S, Pittard WS, Neuwald AF, et al. Natural Mutagenesis of Human Genomes by Endogenous Retrotransposons. *Cell*. 2010;141(7):1253-61.
 27. Xu J, Zheng SL, Isaacs SD, Wiley KE, Wiklund F, Sun J, et al. Inherited genetic variant predisposes to aggressive but not indolent prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(5):2136-40.
 28. Chen Q, Hakimi M, Wu SJ, Jin Y, Cheng BL, Wang HH, et al. Increased Genomic Copy Number of DEFA1/DEFA3 Is Associated with Susceptibility to Severe Sepsis in Chinese Han Population. *Anesthesiology*. 2010;112(6):1428-34.
-

29. Zhang FR, Huang W, Chen SM, Sun LD, Liu H, Li Y, et al. Genomewide association study of leprosy. *N Engl J Med.* 2009;361(27):2609-18.
 30. Rung J, Cauchi S, Albrechtsen A, Shen L, Rocheleau G, Cavalcanti-Proença C. Genetic variant near IRS1 is associated with type 2 diabetes, insulin resistance and hyperinsulinemia. *Nature Genetics.* 2009;41:1110-5.
 31. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, Akolkar B, Cooper JD, Erlich HA, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nature Genetics.* 2009;41:7037.
 32. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, Morris AP, Dina C, Welch RP, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nature Genetics.* 2010;42:579-89.
 33. Zhao J, Bradfield JP, Zhang H, Annaiah K, Wang K, Kim CE, et al. Examination of all type 2 diabetes GWAS loci reveals HHEX-IDE as a locus influencing pediatric BMI. *Diabetes.* 2010;59(3):751-5.
 34. Org E, Eyheramendy S, Juhanson P, Gieger C, Lichtner P, Klopp N, et al. Genome-wide scan identifies CDH13 as a novel susceptibility locus contributing to blood pressure determination in two European populations. *Hum Mol Genet.* 2009;18(12):2288-96.
 35. Jiao X, Yang Z, Yang X, Chen Y, Tong Z, Zhao C, et al. Common variants on chromosome 2 and risk of primary open-angle glaucoma in the Afro-Caribbean population of Barbados. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(40):17105-10.
 36. Hancock DB, Romieu I, Shi M, Sienra-Monge J-J, Wu H, et al. Genome-Wide Association Study Implicates Chromosome 9q21.31 as a Susceptibility Locus for Asthma in Mexican Children. *PLoS Genet.* 2009;5(8):e1000623.
 37. Isordia-Salas I, Leaños-Miranda A, Sainz IM, Reyes-Maldonado E, Borrayo-Sánchez G. Asociación entre el polimorfismo 4G/5G en el gen del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y el infarto agudo de miocardio con elevación del ST en pacientes jóvenes. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:365-72.
 38. Arimura T, Bos JM, Sato A, Kubo T, Okamoto H, Nishi H, et al. Cardiac ankyrin repeat protein gene (ANKRD1) mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(4):334-42.
 39. Drenos F, Talmud PJ, Casas JP, Smeeth L, Palmen J, Humphries SE, et al. Integrated associations of genotypes with multiple blood biomarkers linked to coronary heart disease risk. *Hum Mol Genet.* 2009;18(12):2305-16.
 40. Ikram MA, Seshadri S, Bis JC, Fornage M, DeStefano AL, Aulchenko YS, et al. Genomewide association studies of stroke. *N Engl J Med.* 2009;360(17):1718-28.
 41. Bucan M, Abrahams BS, Wang K, Glessner JT, Herman EI, et al. Genome-Wide Analyses of Exonic Copy Number Variants in a Family-Based Study Point to Novel Autism Susceptibility Genes. *PLoS Genet.* 2009;5(6): e1000536.
 42. Bochukova EG, Huang N, Keogh J, Henning E, Purmann C, Blaszczyk K, et al. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature.* 2010;463:666-670.
-

43. Atzmon G, Cho M, Cawthon RM, Budagov T, Katz M, Yang X, et al. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Genetic variation in human telomerase is associated with telomere length in Ashkenazi centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107 Suppl 1:1710-7.
44. Codd V, Mangino M, van der Harst P, Braund PS, Kaiser M, Beveridge AJ, et al. Common variants near TERC are associated with mean telomere length. *Nature Genetics.* 2010;42:197199.
45. Sebastiani P, Solovieff N, Puca A, Hartley SW, Melista E, Andersen S, et al. Genetic Signatures of Exceptional Longevity in Humans. *Science;* 2010 Jul 1.
46. Yang J, Krishnamoorthy G, Saxena A, Zhang G, Shi J, Yang H, et al. An Epilepsy/Dyskinesia-Associated Mutation Enhances BK Channel Activation by Potentiating Ca²⁺ Sensing. *Neuron.* 2010;66(6):871-83.
47. The International Schizophrenia Consortium. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature.* 2009;460: 748-52.
48. Bodmer W, Bonilla C. Common and rare variants in multifactorial susceptibility to common diseases. *Nature Genetics.* 2008;40(6):695-701.
49. Wheeler DA, Srinivasan M, Egholm M, Shen Y, Chen L, McGuire A, et al. The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. *Nature* 2008;452:872-77.
50. Zhang W, Dolan ME. Impact of the 1000 Genomes Project on the next wave of pharmacogenomic discovery. *Pharmacogenomics.* 2010;11(2):24956.
51. Check Hayden E. 10,000 genomes to come. *Nature.* 2009;462(7269):21.
52. Singh A, Emery J. Pharmacogenomics. The potential of genetically guided prescribing. *Aust Fam Physician.* 2007 Oct; 36(10):820-4.
53. Tan GM, Wu E, Lam YY, Yan BP. Role of warfarin pharmacogenetic testing in clinical practice. *Pharmacogenomics.* 2010 Mar; 11(3):439-48.
54. Ma Q, Wyszynski DF, Farrell JJ, Kutlar A, Farrer LA, Baldwin CT, et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: genetic determinants of response to hydroxyurea. *The Pharmacogenomics Journal* 2007; 7: 386-94.
55. Wain LV, Armour JAL, Tobin MD. Genomic copy number variation, human health, and disease. *Lancet.* 2009; 374: 34050.
56. Clermont G, Auffray C, Moreau Y, Rocke DM, Dalevi D, Dubhashi D et al. Bridging the gap between systems biology and medicine. *Genome Medicine.* 2009; 1: 88.
57. Ganguly A, Leahy K, Marshall AM, Dhulipala R, Godmilow L, Ganguly T. Genetic testing for breast cancer susceptibility: frequency of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Genet Test.* 1997;1(2):85-90.
58. Schwartz J, Pollack A. Judge Invalidates Human Gene Patent. *The New York Times* 2010 March 29. Disponible en:
<http://www.nytimes.com/2010/03/30/business/30gene.html>
-

59. Lin K, Baritaki S, Militello L, Malaponte G, Bevelacqua Y, Bonavida B. The Role of B-RAF Mutations in Melanoma and the Induction of EMT via Dysregulation of the NF- κ B/Snail/RKIP/PTEN Circuit. *Genes & Cancer*. 2010;1(5):409-20.
60. Honeyman MC, Brusic V, Harrison LC. Strategies for identifying and predicting islet autoantigen T cell epitopes in insulin-dependent diabetes mellitus. *Annals of Medicine* 1997; 29: 401-4.
61. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Medicamentos en desarrollo de Biotecnología. 2008 [consulta 24 Ago 2010]. Disponible en: <http://www.phrma.org>
62. Haspel RL, Arnaout R, Briere L, Kantarci S, Marchand K, Tonellato P, et al. Training Pathology Residents in Genomics and Personalized Medicine. *Am J Clin Pathol*. 2010; 133:832-4.
63. Jenkins J, Calzone KA. Establishing the Essential Nursing Competencies for Genetics and Genomics. *Journal of Nursing Scholarship*. 2007;39(1):10-6.
64. Conley YP, Tinkle MB. The Future of Genomic Nursing Research. *Journal of Nursing Scholarship*. 2007;39(1):17-24.
65. Clancy TR, Effken JA, Pesut D. Applications of complex systems theory in nursing education, research, and practice. *Nurs Outlook*. 2008;56:248-256.
66. Founds SA. Introducing Systems Biology for Nursing Science. *Biol Res Nurs*. 2009;11(1):73-80.
67. Hamilton R. Nursing Advocacy in a Postgenomic Age. *Nurs Clin N Am*. 2009; 44:435-46.
68. Klymkowsky MW. Make Room for Computing. *Science*. 2009; 326:227.
69. Wingreen N, Botstein D. Back to the future: education for systems-level biologists. *Molecular Cell Biology*. 2006; 7:829-32.
70. Robeva R. Desegregating Undergraduate Mathematics and Biology-Interdisciplinary Instruction with Emphasis on Ongoing Biomedical Research. In: Johnson Michael L and Brand Ludwig, eds. *Methods in Enzymology*, Volumen 454, Computer Methods, Parte A. Academic Press; 2009. p. 305-321.
71. Robeva R, Laubenbacher R. Mathematical Biology Education: Beyond Calculus. *Science*. 2009; 325:542-3.
72. Robertson M. Biologists who count. *Journal of Biology*. 2009; 8:34. Disponible en: <http://jbiol.com/content/8/4/34>
73. Steitz JA. Bio2010 - New Challenges for Biology Educators. *Cell Biology Education*. 2003; 2:87-91.
74. Pevzner PA. Educating biologists in the 21st century: bioinformatics scientists versus bioinformatics technicians. *Bioinformatics*. 2004; 20(14):2159-61.
75. Johnson SB, Friedman RA. Bridging the gap between biological and clinical informatics in a graduate training program. *Journal of Biomedical Informatics*. 2007; 40:59-66.

76. Yang JY, Yang MQ, Zhu M, Arabnia HR, Deng Y. Promoting synergistic research and education in genomics and bioinformatics. *BMC Genomics*. 2008;9(Suppl 1):I1.
77. Tan TW, Lim SJ, Khan AM, Ranganathan S. A proposed minimum skill set for university graduates to meet the informatics needs and challenges of the "-omics" era. *BMC Genomics* 2009;10(Suppl 3):S36. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2164/10/S3/S36>
78. Koch I, Fuellen G. A review of bioinformatics education in Germany. *Briefings in Bioinformatics*. 2008;9(3):232-42.
79. Stein LD. Bioinformatics: alive and kicking. *Genome Biology*. 2008;9:114. Disponible en: <http://genomebiology.com/2008/9/12/114>
80. Cañedo Andalia R. Para comprender y tratar el escaso empleo de los recursos de información disponibles vía Infomed se necesita una perspectiva multidisciplinar. *Acimed*. 2009 [consultado 9 sep 2010];19(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352009000100001&lng=es&nrm=iso
81. Cañedo Andalia R, Arencibia Jorge R. Bioinformática: en busca de los secretos moleculares de la vida. *Acimed*. 2004 [consultado 30 Ago 2010];12(6). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/aci/vol12_6_04/aci02604.htm
82. Benson DA, Karsch-Mizrachi I, Lipman DJ, Ostell J, Wheeler DL. GenBank. *Nucleic Acids Research*. 2008;36 Database issue:D25D30.
83. Goujon M, McWilliam H, Li W, Valentin F, Squizzato S, Paern J, et al. A new bioinformatics analysis tools framework at EMBL-EBI. *Nucleic Acids Res*. 2010 Jul 1;38 Suppl:W695-9.
84. Flicek P, Aken BL, Ballester B, Beal K, Bragin E, Brent S, et al. Ensembl's 10th year. *Nucleic Acids Research* 2010;38 Database issue:D557D562.
85. The UniProt Consortium. The Universal Protein Resource (UniProt) in 2010. *Nucleic Acids Research*. 2010;38 Database issue:D142D148.
86. Kanehisa M, Goto S, Furumichi M, Tanabe M, Hirakawa M. KEGG for representation and analysis of molecular networks involving diseases and drugs. *Nucleic Acids Research*. 2010;38 Database issue: D355D360.
87. Kirchmair J, Markt P, Distinto S, Schuster D, Spitzer GM, Liedl KR, et al. The Protein Data Bank (PDB), its related services and software tools as key components for in silico guided drug discovery. *J Med Chem*. 2008 Nov 27;51(22):7021-40.
88. Cattley S, Arthur JW. BioManager: the use of a bioinformatics web application as a teaching tool in undergraduate bioinformatics training. *Briefings in Bioinformatics*. 2007;8(6):457-65.
89. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
90. Kuntzer J, Eggle D, Klostermann S, Burtscher H. Human variation databases. *Database* 2010.

91. Savas S, Younghusband HB. dbCPCO: a database of genetic markers tested for their predictive and prognostic value in colorectal cancer. *Hum Mutat.* 2010 Aug; 31(8): 901-7.
92. Sharma SV, Haber DA, Settleman J. Cell line-based platforms to evaluate the therapeutic efficacy of candidate anticancer agents. *Nat Rev Cancer.* 2010 Apr; 10(4): 241-53.
93. Howe D, Costanzo M, Fey P, Gojobori T, Hannick L, Hide W, et al. The future of biocuration. *Nature.* 2008; 455: 47-50.
94. Altman RB, Klein TE. Biomedical informatics training at Stanford in the 21st century. *Journal of Biomedical Informatics.* 2007; 40: 5558.
95. Brazas MD, Yamada JT, Ouellette BFF. Providing web servers and training in Bioinformatics: 2010 update on the Bioinformatics Links Directory. *Nucleic Acids Research* 2010; 38 (Web Server issue): W3W6.
96. Thornton J. Annotations for all by all-the BioSapiens network. *Genome Biology* 2009, 10: 401. Disponible en: <http://genomebiology.com/2009/10/2/401>
97. Kane MD, Brewer JL. An information technology emphasis in biomedical informatics education. *Journal of Biomedical Informatics.* 2007; 40: 67-72.
98. Van Mulligen EM, Cases M, Hettne K, Molero E, Weeber M, Robertson KA, et al. Training Multidisciplinary Biomedical Informatics Students: Three Years of Experience. *J Am Med Inform Assoc.* 2008; 15: 246-54.

Recibido: 10 de septiembre de 2011.

Aprobado: 25 de septiembre de 2011.

Orlando R. Serrano Barrera. Centro Provincial de Genética Médica de Las Tunas, Apartado Postal 27, Las Tunas, Cuba. Teléfonos: (031) 371439, 347039, 371895. Correo electrónico: orlando@cucalambe.itu.sld.cu; orlandosb@infomed.sld.cu