

# Estado actual de la Medicina genómica en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos

## RESUMEN

En octubre del 2015 se llevó a cabo la Primera Reunión de Medicina Genómica del ISSSTE: Avances y Perspectivas, donde se dio a conocer la situación actual del Laboratorio de Medicina Genómica en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. Nuestro grupo de trabajo a lo largo de estos años ha desarrollado proyectos de investigación en salud que responden a las necesidades actuales de la población mexicana y específicamente nuestros derechohabientes, para poder aplicar este conocimiento a la práctica clínica, utilizando diversas estrategias como: el estudio de factores ambientales para identificar factores de riesgo; obtención de información genética individual para mejorar la predicción del riesgo de la enfermedad o su complicaciones, y la farmacogenómica. Se da una semblanza de la exposición realizada en dicha reunión.

Osvaldo Erik Sánchez-Hernández  
Beatriz Irene Sánchez-Trampe  
Claudette Musalem-Younes  
María Díaz-Martínez  
Martha Eunice Rodríguez-Arellano

Laboratorio de Medicina Genómica, Servicio de Investigación, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, México.

# Current status of genomic medicine at Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos

## ABSTRACT

In October 2015 took place the first meeting of the ISSSTE Genomic Medicine: Progress and Prospects, where they unveiled the current situation of the Laboratory of Genomic Medicine in the Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. Our working group over the years has developed health research projects that meet the current needs of the Mexican population and specifically our patients, to apply this knowledge to clinical practice, using various strategies such as: study participation environment and genes; to identify risk factors; obtaining individual genetic information to improve risk prediction of the disease or its complications, and pharmacogenomics. A semblance of the presentation made at that meeting is given.

**Correspondencia:** Dra. Rodríguez Arellano Martha Eunice  
Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. ISSSTE  
Av. Universidad 1321  
CP 01030 México, D.F.  
Tel.: 53222300 (89203)  
marthaeunicer@yahoo.com.mx

**Este artículo debe citarse como**  
Sánchez-Hernández OE, Sánchez-Trampe BI, Musalem-Younes C, Díaz-Martínez M, Rodríguez Arellano ME. Estado actual de la Medicina genómica en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. Rev Esp Med Quir 2015;20:373-380.

## CONFERENCIA REALIZADA EN EL MARCO DE LA PRIMERA REUNIÓN DE MEDICINA GENÓMICA DEL ISSSTE EN CHAUTLA, PUEBLA. OCTUBRE 2015

Se ha definido a la Medicina genómica como el uso rutinario de pruebas genéticas que permitan identificar alteraciones heredadas con repercusiones clínicas para mejorar la calidad de la atención médica.<sup>1</sup> La genómica, seguramente menos comprendida que la genética, promete ser una disciplina fundamental en el cuidado de numerosos enfermos, con padecimientos comunes como los cánceres del colon y de recto<sup>2</sup> y las enfermedades de Alzheimer y Parkinson.<sup>3</sup>

¿En qué difieren la genética y la genómica? La primera estudia a los genes y sus efectos, y lo hace uno por uno de manera individual. La genómica es más ambiciosa y estudia las funciones e interacciones de numerosos genes de manera simultánea, incluyendo, además, sus relaciones con factores ambientales. Debemos enfrentar no sólo el reto de identificar genes que producen enfermedades sino también identificar genes que aumentan la susceptibilidad de padecer enfermedades.<sup>4</sup>

Nuestro genoma muestra gran parecido con el de otras especies, al grado de que la diferencia entre nosotros y el chimpancé es del orden de 1%, y la de los humanos, entre sí, de 0.1%; lo que permite cuando menos 3 millones de cambios que explican nuestra individualidad.<sup>5</sup> Los tipos más frecuentes de variabilidad genética son los SNP (del inglés *Single Nucleotide Polymorphisms*); pequeños cambios genéticos que ocurren cuando un solo nucleótido substituye a otro en una secuencia de ADN.<sup>6</sup> Ocurren con una frecuencia mayor a una por cada 1,000 bases y se piensa que hay entre 3 y 10 millones en el genoma de todas las personas. Estudiar la importancia como factores de riesgo de enfermedad y utilidad para predecir respuesta individual a fármacos es de

vital importancia para establecer normatividad de prevención, de diagnóstico y de tratamiento aplicable a nuestra población mestiza mexicana.

La Medicina genómica investiga enfermedades poligénicas comunes como diabetes mellitus, obesidad, hipertensión arterial, etcétera. Los estudios más frecuentes en genómica son de casos y controles que se emplean para averiguar si determinados SNP son más frecuentes en unos u otros, como una manera expedita de averiguar si son factores de riesgo en dichas enfermedades. De ser positivos abren la posibilidad de poder tomar medidas preventivas eficaces.<sup>4</sup>

## PRIMER LABORATORIO DE MEDICINA GENÓMICA (2008–2011)

Con fecha 20 de septiembre de 2002, la Secretaría de Salud, el Instituto Mexicano del Seguro Social y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, con fundamento en los artículos 23, fracción II, 25 y 26 de la Ley de Ciencia y Tecnología, se celebró un Convenio para establecer el Fondo Sectorial del Investigación en Salud y Seguridad Social; y con fecha 3 de septiembre de 2003 se suscribió un convenio modificatorio con objeto de formalizar la incorporación del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

El Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social (FOSISS), en términos del artículo 25, fracción II de la Ley de Ciencia y Tecnología, considera como sujetos de apoyo a las Universidades e Instituciones de Educación Superior, públicas y particulares, centros, laboratorios, empresas públicas y privadas y demás personas que se inscriban en el Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas y Tecnológicas (REINIECYT), los cuales son elegidos mediante concurso y bajo las modalidades que expresamente determine el Comité Técnico y de Administración, con apego a las Reglas de

Operación del Fideicomiso y según la convocatoria correspondiente.

En el primer trimestre del 2008, bajo la dirección de la Dra. Alessandra Carnevale Cantoni, Jefe de Investigación de la Subdirección General Médica, de la Dra. Teresa Velasco, Subjefe de Investigación, y de la Dra. Sandra Romero, Subjefe de Medicina Genómica, con el apoyo inicial del Dr. Miguel Ángel Fernández y posteriormente del Dr. Eduardo Baltazar Barragán Padilla; Directores del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE; así como del Dr. Félix Octavio Martínez Alcalá, Coordinador de CAPADESI, se inicia el proceso de participación para la obtención de Fondos Sectoriales de Salud. En dicha convocatoria, una de las demandas del sector fue el sobrepeso y la obesidad por ser problemas que afectan a cerca de 70% de la población mexicana (mujeres, 71.9 %, hombres, 66.7%) entre los 30 y 60 años en ambos sexos. ENSANUT 2006 reportó que alrededor de 30% de la población mayor de 20 años (mujeres, 34.5%, hombres, 24.2%) tiene obesidad, la cual es el principal riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus y que ambas enfermedades representan un grave problema de salud nacional en México. Por lo anterior nuestro incipiente grupo de trabajo, en ese entonces conformado por dos únicos investigadores: el Dr. Osvaldo Erik Sánchez Hernández y la Dra. Martha Eunice Rodríguez Arellano, participaron en la Convocatoria de Salud CONACyT; y por primera vez se logró la aprobación de un proyecto de investigación financiado por el CONACyT en nuestro hospital. Lo anterior conjuntó los esfuerzos de las autoridades que realizaron la construcción del laboratorio de investigación en 2009, y con dicho financiamiento se equipó el laboratorio. En este primer proyecto se analizaron siete polimorfismos previamente asociados con la diabetes mellitus tipo 2 y con la obesidad por ensayos de discriminación alélica en 1,413 individuos no relacionados, divididos en cuatro grupos: diabéticos con obesidad, diabéticos sin obesidad, obesos sin diabetes y no

obesos sin diabetes. Se encontraron asociaciones con diferencias significativas tanto de riesgo como de protección en tres genes no reportados previamente.

En el 2010 se iniciaron las actividades formales del laboratorio, teniendo como objetivo principal el estudio de las bases moleculares, genómicas, ambientales y sociales asociadas con las enfermedades complejas. Para cumplir con este objetivo se desarrollaron líneas de investigación sobre diabetes, sobre peso y obesidad, enfermedad cardiovascular, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos de la conducta alimentaria, hipertensión arterial, dislipidemias, síndrome metabólico, respuesta a fármacos y recientemente diagnóstico molecular de infecciones. Cada una de estas enfermedades se estudia con un enfoque multidisciplinario: social, psicológico, nutricional, médico, antropométrico, funcional, molecular (ADN, ARN, proteína y metabolito) y genómico. Nuestro grupo de investigación está conformado por la Dra. Martha Eunice Rodríguez Arellano (Jefe de Investigación), el Dr. Osvaldo Erik Sánchez Hernández (encargado del Laboratorio de Medicina genómica, secuenciación y cultivo celular), la Dra. Beatriz Irene Sánchez Trampe (encargada del Laboratorio de Investigación Clínica: antropometría, nutrición, pruebas funcionales pulmonares y cardíacas), M. en C. Claudette Musalem Younes (encargada del Laboratorio de Microarreglos), M. en C. Javier Prúñonosa Santana (Investigación Educativa) y la QFB María Díaz Martínez (encargada de Laboratorio de Análisis Clínicos) (Figura 1). Además, contamos con la participación activa de los servicios de Cardiología teniendo como responsables técnicos al Dr. Sergio Salas Padilla y al Dr. Juan Carlos Osnaya Martínez; Medicina Interna: Dra. Laura Juárez Morales; Pediatría: Dra. Alma Aguilar Lucio y a la Dra. Ma. Carmen Mejía Figueroa; Ginecología y Obstetricia con el Dr. Félix Octavio Martínez Alcalá y Jurídico con la Maestra Carmen Saavedra Vázquez (Figura 2).



**Figura 1.** Grupo de trabajo de Investigación del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. De izquierda a derecha: Dra. Beatriz Irene Sánchez Trampe. Dra. M. Eunice Rodríguez Arellano, M. en C. Claudette Musalem Younes, QFB. María Díaz Martínez y Dr. Osvaldo Erik Sánchez Hernández.



**Figura 2.** Equipo de trabajo de la Dirección del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. De izquierda a derecha: Mtra. Carmen Saavedra, Ing. Guillermo Cerclé, Lic. Gabino Morales, Dra. M. Eunice Rodríguez Arellano, Lic. Daniel Ortiz Casas.

Los primeros proyectos se diseñaron buscando asociación con genes candidatos en estudios transversales; sin embargo, aprovechando las ventajas únicas que nuestra institución tiene: *población cautiva*, migró al desarrollo de los dos proyectos magnos que nos permitirán realizar inferencias sobre el efecto del ambiente y el genoma en el desarrollo de enfermedades complejas: los estudios de cohorte.

La primera se denomina: Cohorte para el Estudio de Enfermedades Complejas (CPEEC) (Figura 3) que incluye adultos mayores de 45 años, derechohabientes del ISSSTE, y cuenta con la participación de instituciones federales con adscripción a nuestro instituto; que nos ha permitido llevar la investigación a campo en la modalidad: laboratorio extramuros. Hemos reclutado individuos trabajadores de UPICSA, Clínica de Medicina Familiar Coyoacán, Auditoría Superior de la Cd. De México, UAM Rectoría, UAM Azcapotzalco y la Secciones 9 y 36 del SNTE, teniendo hasta la fecha 1,200 individuos reclutados. A todos los participantes (tanto adultos como pediátricos) se les realiza una evaluación integral antropométrica, nutricional, sociodemográfica, historia clínica, extracción de ADN, BH, QS, perfil de lípidos, Apo A, Apo B, Lpa, NEFA, determinación hormonal de perfil tiroideo, ginecológico, suprarrenal, insulina, proteína C reactiva ultrasensible, HbA<sub>1C</sub>; evaluación que se repite en el caso de los adultos una vez al año y a los niños cada seis meses.

La segunda es la denominada: Cohorte de Obesidad Infantil: Proyecto Infancia Saludable (COIPIS). Comprende 2,000 recién nacidos vivos y 800 preescolares, escolares y adolescentes. Contamos con la activa participación del Sindi-

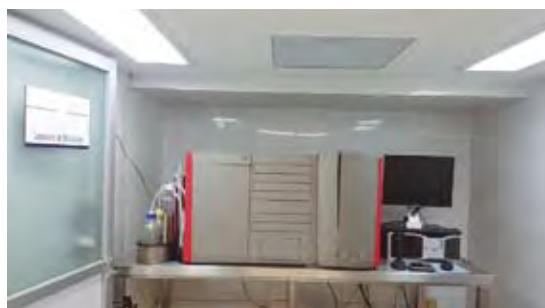


**Figura 3.** Logotipo de la Cohorte para el estudio de Enfermedades Complejas.

cato Nacional de Trabajadores de la Educación y con la apertura reciente de una Escuela Primaria Modelo para realizar las intervenciones oportunas, diseñadas para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad. Estos estudios permitirán el desarrollo de intervenciones y mejoras en políticas institucionales en beneficio de nuestros derechohabientes; han sido financiadas por el Fondo Institucional del ISSSTE, partida E015 Investigación científica y tecnológica.

Contamos con equipo de última generación, destacando la plataforma de microarreglos (Gene Titan) (Figura 4) específicamente diseñada para poblaciones latinoamericanas que permitirá el estudio y el establecimiento de la participación entre las variantes genéticas y del medio ambiente. El Gene Titan tiene capacidad para procesar hasta 192 microarreglos (dos placas de 96 microarreglos) diariamente, incluyendo microarreglos de expresión génica y de genotipificación. Proporciona cobertura a alelos con una frecuencia alélica menor de 1% (variantes raras y muy raras) así como una excelente cobertura de alelos comunes. El microarreglo incluye 813,551 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), así como 4,259 inserciones/delecciones (indels).

El laboratorio de microarreglos se inauguró en julio del 2015 con la presencia del entonces



**Figura 4.** Laboratorio de Microarreglos, Equipo Gene-Titan del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.

encargado de la Dirección General del ISSSTE, Dr. Ricardo Luis Antonio Godina Herrera, del Director Médico del ISSSTE, Dr. Rafael Navarro Meneses, del Coordinador de Hospitales Regionales: Dr. Luis Rubén Durán Fontes, de la Delegada de la Zona Poniente: Dra. Elsa Carolina Rojas Ortíz y del Presidente del CEN del SNTISSSTE: Lic. Luis Miguel Victoria Ranfla (Figura 5).

También contamos con el laboratorio de secuenciación (secuenciador de nueva generación (Ion Torrent®); 2 termocicladores de reacción en cadena de la polimerasa tiempo real y en el desarrollo de proyectos innovadores, impulsados por el Dr. Roberto Arturo Baños Tapia, se cuenta con un robot extractor de ácidos nucleicos y proteínas: el QI Asymphony que robustecerá al hospital con diagnóstico infeccioso tanto en enfermedades agudas como crónicas en menos de 6 horas, incluyendo un panel de resistencia a antibióticos, diagnóstico de micobacterias tuberculosas, carga viral, mutaciones útiles en cáncer (leucemias, mama, próstata, pulmón, colon, hígado, ovario y gástrico), salud reproductiva, entre otras.



**Figura 5.** De izquierda a derecha: Dra. M. Eunice Rodríguez Arellano, Dra. Elsa Carolina Rojas Ortíz, Dr. Ricardo Luis Antonio Godina Herrera, Lic. Luis Miguel Victoria Ranfla, Dr. Rafael Navarro Meneses, Dr. Luis Rubén Durán Fontes y Dr. Roberto Arturo Baños Tapia. Inauguración del Laboratorio de Microarreglos. Julio de 2015.

La participación de las autoridades del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos ha sido fundamental para el desarrollo de estos proyectos de Investigación. Agradecemos de manera particular la intervención del Dr. Roberto Arturo Baños Tapia, que ha participado de manera activa y eficaz en la continuidad de los proyectos, la inauguración del laboratorio de microarreglos, la Reunión de Medicina Genómica en Chautla, Puebla y el enlace para el reclutamiento de niños mediante la alianza estratégica con el SNTE y demás instituciones.

### PROYECTOS EN DESARROLLO

1. Polimorfismos de adipocinas en una Cohorte De Obesidad Infantil del ISSSTE, Proyecto Infancia Saludable. COIPIS.
2. Determinación de la asociación entre pacientes con cardiopatía isquémica y SNP previamente identificados para el desarrollo y validación de una escala de riesgo genómico en Población Mexicana.
3. Evaluación del riesgo relativo en genes candidatos al desarrollo de sobrepeso y obesidad en niños derechohabientes del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE.
4. Asociación de la variabilidad genética y la expresión de la proteína Mcp1 con infarto agudo de miocardio en una Población Mexicana del ISSSTE.
5. Asociación de la variabilidad genética en el gen ccl2 con síndromes isquémicos coronarios agudos en adultos y grosor íntima-media carotídeo en niños de la cohorte COIPIS del ISSSTE.
6. Microarreglos en búsqueda de genes asociados con el desarrollo de obesidad, dislipidemia e hipertensión en la Cohorte Pediátrica COIPIS, Proyecto Infancia Saludable.

7. Efectos del tabaco y de variantes génicas en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Desarrollo y validación de una escala de riesgo genómico-ambiental en Población Mexicana de los trabajadores del ISSSTE Zona Sur.
8. Perfil de metilación del ADN en recién nacidos y su asociación con la dieta materna.
9. Evaluación integral de la variación genética asociada con falla terapéutica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 recién diagnosticada.
10. Estudio de genoma completo (GWAS) en búsqueda de genes asociados con cardiopatía isquémica en población mestiza mexicana.
11. Estudio de genoma completo en preescolares de la Cohorte de Obesidad Infantil: Proyecto Infancia Saludable, en busca de asociación con masa grasa corporal.
12. Identificación de individuos con resistencia a antiagregantes plaquetarios: el caso de clopidogrel. Primera aplicación farmacogenómica en el ISSSTE.

### FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS

Dentro de las actividades del laboratorio se encuentra, primordialmente, formar recursos humanos en salud con alta capacidad tecnocientífica para la evaluación y el análisis de enfermedades complejas, entendiendo sus esferas ambientales y genómicas. Hasta el día de hoy en el laboratorio se han graduado en pregrado: 8 alumnos de la Licenciatura en Nutrición; 6 alumnos de Medicina y 1 alumno de Licenciatura en Trabajos Social; en posgrado: 11 médicos residentes; 2 alumnos en Maestría en Ciencias Biomédicas y 1 alumno de Doctorado en Ciencias Biomédicas. Se han realizado colaboraciones internas, mediante la firma del Primer Convenio de Colaboración con la Delegación

Sur del ISSSTE y el CLIDDA, y colaboraciones externas con el Instituto Nacional de Salud Pública, el INMEGEN, el CINVESTAV, la UNAM, la UAM y la Universidad La Salle.

## ARTÍCULOS PUBLICADOS

1. Carbohydrate intake modulates the effect of the ABCA1-R230C variant on HDL cholesterol concentrations in premenopausal women. Romero-Hidalgo S, Villarreal-Molina T, González-Barrios JA, Canizales-Quinteros S, Rodríguez-Arellano ME, Yáñez-Velazco LB, Bernal-Alcántara DA, Villa AR, Antuna-Puente B, Acuña-Alonso V, Merino-García JL, Moreno-Sandoval HN, Carnevale AJ Nutr 2012;142(2):278-83. Epub 2011 Dec 21.
2. Tolerogenic dendritic cells induce antigen-specific hyporesponsiveness in insulin- and glutamic acid decarboxylase 65-autoreactive T lymphocytes from type 1 diabetic patients. Norma Segovia-Gamboa. Martha Eunice Rodríguez-Arellano. Rafael Rangel-Cruz. Moises Sánchez-Díaz. Julio Cesar Ramírez-Reyes. Raquel Faradji. Erika González-Domínguez. Carmen Sánchez-Torres. Clinical Immunology. Volume 154, Issue 1, September 2014, Pages 72–83.
3. Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. The SIGMA Type 2 Diabetes Consortium. Nature 506, 97–101. (06 February 2014). doi:10.1038/nature12828
4. Nrf2 and Redox Status in Prediabetic and Diabetic Patients. Angélica S. Jiménez-Osorio, Alejandra Picazo, Susana González-Reyes, Diana Barrera-Oviedo, Martha E. Rodríguez-Arellano and José Pedraza-Chaverri. Int. J. Mol. Sci. 2014, 15, 20290–20305; doi:10.3390/ijms1511202905.
5. EZSCAN as a Screening Tool for Prediabetes and Diabetes in a Large Mexican Population. Sánchez Hernández OE, Papacostas-Quintanilla H, Vilier A, Calvet JH, Jiménez Osorio A, et al. (2015) J Diabetes Metab 6:505. doi: 10.4172/2155-6156.1000505
6. Prevalencia de obesidad en preescolares, escolares y adolescentes en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE. Ismael Camacho-Guerrero, Juan José Rodríguez-Zepeda, Erick Osvaldo-Sánchez, Martha Eunice Rodríguez-Arellano, Claudette Musalem-Younes. Rev Esp Méd Quir 2015;20:152-157.
7. Asociación entre conocimientos y prácticas alimentarias y el índice de masa corporal en el personal de un centro de tercer nivel de atención a la salud. Almudena Gutiérrez-Noriega-de-Lomo, Bernarda Sánchez-Jiménez, María Reyna Sámano-Sámano, Martha Eunice Rodríguez-Arellano, Osvaldo Erik Sánchez-Hernández, Beatriz Irene Sánchez-Trampe. Rev Esp Méd Quir 2015;20:144-151.

## PREMIOS OBTENIDOS EN EL 7º ENCUENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN Y PREMIO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN

- Primer lugar en Modalidad Oral Clínica con el tema: “Evaluación de la precisión Diagnóstica Temprana de Glucosa de ayuno alterada o Diabetes Mellitus a través del EZCAN en comparación con glucosa sérica 100 mg/dL”.
- Primer lugar en Modalidad Oral epidemiológica con el tema: “Nivel de percepción en cultura de calidad y Seguridad del Paciente del Personal del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos (Resultados de un proceso de capacitación)”.

- Primer lugar en Modalidad Oral epidemiológica con el tema: "Asociación de Polimorfismos de un solo nucleótido en genes candidatos al desarrollo de diabetes y obesidad en una población derechohabiente del ISSSTE".
- Tercer lugar en Modalidad Oral Clínica con el tema: "Asociación de la presencia de polimorfismo en los genes LDLR, LPA y HNF1A con dislipidemia en población del sur del país derechohabiente del ISSSTE".

## CONCLUSIÓN

El Laboratorio de Medicina Genómica del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos es el laboratorio más joven en los centros de desarrollo de Medicina genómica. El equipamiento se ha adquirido a diseño, según las necesidades y temporalidad, las demandas y los retos. Hemos contando con apoyo de autoridades del Hospital y con financiamiento interno del ISSSTE, el cual hemos aprovechado al máximo. Fortaleceremos las alianzas ya establecidas e incursionaremos en nuevas, siempre en el contexto de la ética, las buenas prácticas clínicas y la creencia firme de que el trabajo en equipo da por resultado productos

tangibles, siempre respetando el trabajo y el esfuerzo de nuestros pares. Entre los beneficios que se esperan lograr destaca el desarrollo científico y tecnológico que permitan al Hospital y al Instituto continuar con el desarrollo de investigaciones que, eventualmente, definirán cambios viables para mejorar la atención de las enfermedades más frecuentes y dará lugar a nuevas opciones de diagnóstico y de tratamiento a través de la farmacogenómica que incidirá en que los medicamento sean específicos y más efectivos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Beaudet A. ASHG Presidential address. Making genomic medicine a reality. *Am J Hum Genet* 1999;64:1-13.
2. Lynch H, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919-323.
3. Nussbaum R, Ellis Ch. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1356-644.
4. Lisker R. Medicina Genómica. Mitos y realidades. *Revista de Investigación Clínica*. Vol.56, Num.4. Julio-Agosto, 2004; 554-560.
5. Dennis C, Gallagher R. An owners guide to the genome. In: Dennis C, Gallagher R (eds). *The human genome*. London: Nature Publ Group; 2001, p: 9-22.
6. Winn-Deen E. SNPs: will human genetic variation lead to new medical practices? *Lab Medica International* May-June 2003; 15-6.