

La medicina genómica en México: Los primeros pasos y el camino por recorrer

Gerardo Jiménez-Sánchez* Irma Silva-Zolezzi, Alfredo Hidalgo y Santiago March

Instituto Nacional de Medicina Genómica, México

México enfrenta importantes transiciones demográficas y epidemiológicas con repercusiones significativas en los patrones de la enfermedad, discapacidad y muerte. Por un lado, los problemas de salud del subdesarrollo y por otro, los desafíos emergentes de las enfermedades crónicas y degenerativas propias del mundo industrializado. Para estas enfermedades, la prevención se convierte en una estrategia clave para aliviar la carga tanto en la economía, cuanto en la salud de la población mexicana. La medicina genómica se ha convertido en una prioridad para el gobierno mexicano como un medio de encontrar nuevas estrategias para enfrentar a las enfermedades comunes. En el 2000, se inició la planeación estratégica de la medicina genómica, a partir de un estudio de factibilidad que se convirtió en un esfuerzo interinstitucional a través de una consorcio, hasta la creación del Instituto Nacional de Medicina Genómica por el Congreso mexicano en 2004. Los actuales programas de investigación en medicina genómica en México incluyen la construcción de un mapa de haplotipos de la población mexicana, varios estudios de asociación del genoma completo para enfermedades comunes, tales como: la diabetes mellitus, obesidad, enfermedades cardiovasculares y cáncer, así como proyectos de investigación científica aplicada que incluyen el descubrimiento de biomarcadores para varios tipos de cáncer, estudios de farmacogenómica y nutrigenómica. Aunque esta estrategia ha tenido éxito, hay retos que todavía deben de enfrentarse, entre ellos, el aumento de la inversión en ciencia y tecnología para estimular un entorno de investigación más vigoroso y competitivo; el desarrollo de sinergias más efectivas entre la investigación básica y la investigación clínica; el reclutamiento y formación de más recursos humanos en medicina genómica; el desarrollo de mecanismos para estimular la investigación tradicional, y el desarrollo de un marco normativo que permita que la medicina genómica contribuya exitosamente a mejorar el cuidado de la salud de la población mexicana.

Con los resultados alcanzados por el Proyecto del Genoma Humano, han surgido muchas oportunidades para la ciencia, la tecnología, la medicina, la economía y la sociedad. Además de la secuencia completa del genoma humano (2004), de un mapa que contiene alrededor de 23,000 genes y un catálogo de más de 1,200 genes asociados a enfermedades (Jiménez-Sánchez et al. 2001), se han identificado sistemáticamente variaciones genómicas que contribuyen a la individualidad genética. Estas incluyen los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, por sus siglas en inglés), las variaciones en número de copias (CNV, por sus siglas en inglés) y las duplicaciones o deleciones segmentarias, entre otras (Lafate et al. 2004; Wakeley et al. 2001). Asimismo, el Proyecto HapMap (The International HapMap Consortium 2005) ha proporcionado una serie de herramientas fundamentales que contribuyen a la identificación de las bases genómicas de las enfermedades comunes. Además, "Los 1000 Genomas" (Kaiser 2008) y la creación de nuevas tecnologías de secuenciación prometen acrecentar el conocimiento y acelerar el desarrollo tanto de las ciencias genómicas, como de sus aplicaciones médicas.

La medicina genómica, definida como el uso sistemático de las variaciones genómicas para identificar los riesgos a enfermedades comunes, conducirá al ejercicio de una medicina más individualizada, más predictiva, y más preventiva basada en los factores de protección o riesgo genético de las personas. Esto, a su vez, permitirá intervenciones más efectivas específicas para cada persona. Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) han mostrado pasos importantes hacia la identificación de los riesgos genéticos a enfermedades comunes, lo cual ha

generado en los meses recientes, la identificación de los marcadores genéticos de varias enfermedades comunes, que incluyen la diabetes mellitus (The Wellcome Trust Case Control Consortium, 2007), cardiopatías (The Wellcome Trust Case Control Consortium, 2007), enfermedad de Crohn (Mathew 2008), diversos tipos de cáncer (Easton et al. 2007; Zanke et al. 2007). La disponibilidad de esta información abre no sólo la posibilidad de sistemas de tamizaje, diagnóstico y pronóstico más específicos para las enfermedades comunes, sino también el potencial de nuevos blancos terapéuticos y desarrollos farmacológicos.

Este nuevo paradigma brinda importantes oportunidades en la investigación científica y en la salud pública ya que ofrece el potencial de desarrollar conocimientos para prevenir, o cuando menos retrasar, el inicio de muchas enfermedades comunes. Dichas estrategias no sólo disminuirían las complicaciones crónicas y sus consecuentes costos, sino que también mejorarán la atención médica, la calidad de vida y, posiblemente, conducirían a un uso más racional de los recursos en salud, así como en decisiones mejor fundamentadas en materia de salud pública. Aquí, haremos referencia a varios esfuerzos realizados en México durante la última década y delineamos una estrategia para una plataforma nacional en medicina genómica que mejorará la salud de la población mexicana.

Antecedentes históricos y demográficos de la población mexicana

México es el decimocuarto país más grande del mundo, con una superficie total de 1,972,550 km² y más de 105 millones de habitantes (INEGI, 2005). Su extensión y variada topografía se traducen en una variedad de condiciones climáticas, desde los desiertos áridos del norte hasta los climas tropicales lluviosos de las costas del sur y sureste.

Las regiones geográficamente distantes de México tienen una dinámica demográfica diferente que está relacionada tanto con sus distintos componentes ancestrales como con las condiciones demográficas que caracterizan a cada región (Gerhard 1966). Durante la época prehispánica, la mayoría de la población estaba concentrada en el centro y sur de México. Los grupos étnicos que habitaban el norte de México no tenían unidad lingüística, religiosa o política. No fue sino hasta dos siglos después de la conquista que las regiones del norte llamaron la atención de los españoles,

*La correspondencia debe dirigirse a:

Dr. Gerardo Jiménez-Sánchez
Instituto Nacional de Medicina Genómica
Periférico Sur No. 4124, Torre Zafiro II, 6º Piso
Col. Jardines del Pedregal
México D.F. 01900
México

Tel.: +52 (55) 5350-1901/1902
Fax: +52 (55) 5350-1950
E-mail: gjimenez@inmegen.gob.mx

principalmente por los yacimientos de plata descubiertos en ellas (Gerhard 1986). Después de la notable reducción de la población amerindia como consecuencia de epidemias entre 1545 y 1548, llegaron esclavos africanos a México. Éstos se mezclaron tanto con indígenas cuanto con mestizos y muchos fueron llevados a otras regiones para trabajar en la minería. La península de Yucatán, en el sureste de México, fue poblada por diferentes grupos de amerindios que fueron diezmos por las enfermedades, lo que redujo a menos de la mitad a la población original (Gerhard 1991). Esta singular historia se tradujo en una población que se deriva de más de 60 grupos de amerindios locales, europeos, y en menor medida africanos. En la actualidad existe un censo de grupos amerindios de acuerdo con su idioma y localización geográfica (http://www.cdi.gob.mx/index.php?id_seccion=660). Estos grupos se han mezclado entre sí durante los últimos 500 años, lo que ha dado lugar a la población mestiza que actualmente representa más del 80% de los mexicanos (González Burchard et al. 2005). Derivado de esta historia demográfica, es importante caracterizar la composición genética de la población mexicana como el paso inicial para desarrollar exitosamente la medicina genómica en México.

Cómo construir el camino hacia la genómica

En la última década el gobierno de México ha fortalecido su compromiso con el mejoramiento de la competitividad y la innovación a través de la ciencia y la tecnología. Aunque la inversión en esta área ha estado consistentemente limitada en México, de 1995 a 2005 el porcentaje del Producto Interno Bruto (PIB) asignado a ciencia y tecnología aumentó del 0.35 al 0.43. El número de estudiantes registrados en programas de doctorado en ciencia y tecnología aumentó de 488 en 1994 a 2,009 en 2005 y, de 2001 a 2005 el número de investigadores dentro del Sistema Nacional de Ciencia y Tecnología aumentó un 62% (Triunfol 2007). Asimismo, en 2002 la Cámara de Diputados aprobó una nueva Ley de Ciencia y Tecnología mediante la cual se crearon nuevos fondos para ciencia y tecnología bajo el nombre de Fondos Sectoriales. Estos fondos se componen de contribuciones equivalentes de las Secretarías, los Estados y los Distritos, dentro del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

México tiene actualmente más de 12,100 investigadores registrados en el Sistema Nacional de Investigadores. De ellos, el 24.5% se encuentran en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), y el resto en las universidades estatales públicas de todo el país. En materia de investigación médica, los Institutos Nacionales de Salud (INSalud) cuentan con alrededor de 500 (4.1%) investigadores, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) tiene cerca de 294 (2.4%), y otras áreas del sector salud tienen 87 (0.7%). Biología y Química, así como Medicina y Ciencias de la Salud representan el 26.7% del número total de investigadores, lo que refleja un aumento sostenido durante los últimos 10 años (CONACYT, www.siccyt.gob.mx). Aunque el número de investigadores es todavía limitado, las tendencias muestran un incremento tanto en número como en nivel académico.

Durante los últimos 15 años se han hecho importantes esfuerzos vanguardistas en materia de ciencias genómicas en México. Esto incluye la participación en el proyecto del genoma de *Escherichia coli* (Blattner et al. 1997), así como el primer proyecto de secuenciación a gran escala en México, el del genoma de *Rhizobium etli*, desarrollado en el Centro de Ciencias Genómicas (CCG) (www.ccg.unam.mx) de la UNAM, anteriormente Centro de Investigación sobre Fijación de Nitrógeno (CIFN) (González et al. 2006). Estos y otros proyectos llevaron a una serie de iniciativas genómicas relacionadas con diferentes organismos que incluyen el parásito *Taenia solium*, cuyo genoma también se está secuenciando actualmente en la UNAM (Aguilar-Díaz et al. 2006). Otros proyectos incluyen a especies vegetales, cuyo principal esfuerzo se realiza en el Centro de Investigaciones y Estudios Avanzados (CINVESTAV) del Instituto Politécnico Nacional (www.cinvestav.mx). Recientemente se estableció el Laboratorio Nacional de Genómica para la Biodiversidad (LANGEBIO) con el fin de realizar importantes programas de genómica en plantas, como la secuenciación y análisis funcional del genoma del maíz. La infraestructura adicional para la investigación genómica se localiza en los estados de Guanajuato, Nuevo León, Jalisco, Tamaulipas y Yucatán, entre otros (Figura 1).

En 2004 inició la licenciatura en Ciencias Genómicas (LCG) en la UNAM (www.lcg.unam.mx), en el seno del CCG y del Instituto de Biotecnología, en Cuernavaca, Morelos. El programa de estudios incluye una formación intensiva en matemáticas, estadística, cómputo y biología, y se propone capacitar a las nuevas generaciones de profesionistas que contribuirán a las ciencias genómicas en México (Palacios y Collado-Vides 2007). En años recientes se fundaron dos nuevas sociedades científicas: la Sociedad Mexicana de Ciencias Genómicas (<http://smcg.ccg.unam.mx/>) y la Sociedad Mexicana de Medicina Genómica (www.somegen.org.mx). Estas sociedades reúnen a la mayoría de los científicos que trabajan en el campo de la genómica en México.

De la genética humana a la medicina genómica

México tiene una larga tradición en las ciencias biomédicas y de la salud. En la década de los cincuenta, se inició el estudio de la genética humana y bioquímica con la descripción de la distribución de los grupos sanguíneos en las poblaciones mexicanas. Actualmente, hay más de 250 profesionistas registrados en la Asociación Mexicana de Genética Humana, más de 175 genetistas certificados registrados ante el Consejo Mexicano de Genética y una variedad de instituciones ofrecen más de 50 cursos de posgrado formales independientes en genética humana y biología molecular. Como resultado de lo anterior, se han establecido grupos de investigación independientes en genética humana en áreas que incluyen la genética clínica, citogenética, epidemiología genética, genética poblacional, errores innatos del metabolismo, tamiz neonatal, toxicología genética y genética molecular (Salamanca y Armendares 1995).

Históricamente, la mayoría de las aportaciones importantes a la investigación genética de los mexicano-norteamericanos, han ocurrido fuera de México y algunas han sido resultado de colaboraciones con investigadores mexicanos. En México, la mayoría de los estudios sobre las bases genéticas de las enfermedades complejas han analizado primordialmente las variantes conocidas en genes candidato. Inicialmente dichos estudios incluyeron la asociación del alelo HLA-B27 con la espondilitis anquilosante (Fraga et al. 1979), así como la asociación de otros alelos de HLA con la artritis reumatoide. Desde entonces se han descrito las asociaciones entre los alelos de HLA y varias enfermedades complejas comunes en los mexicanos. Dichas enfermedades incluyen la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones (Pérez-Luque et al. 2003), el lupus eritematoso generalizado (LEG) (Bekker-Méndez et al. 1998), la esclerodermia (Vargas-Alarcón et al. 1995), la diabetes mellitus tipo 1 (Gorodetzky et al. 1995), entre otras. Se han estudiado otras enfermedades complejas usando abordajes de genes candidato. Algunos ejemplos incluyen el análisis de los SNPs asociados con diferentes anomalías de los niveles de lípidos séricos en los genes que codifican la insulina (INS) (Sánchez-Corona et al. 2004), el factor hepático nuclear 4-alfa (HNF4A) (Weissglas-Volkov et al. 2006), el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF) (Parra-Rojas et al. 2006) y ABCA1 (Villarreal Molina et al. 2007). Además, se han descrito asociaciones entre LEG y los polimorfismos de PTPN22 (Baca et al. 2006) y PCDC1 (Velázquez-Cruz et al. 2007) en pacientes pediátricos y de PCDC1 en pacientes adultos (Prokunina et al. 2002).

El polimorfismo 677C>T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) está asociado con enfermedades relacionadas con la hiperhomocisteinemia y la deficiencia de folatos. Se ha encontrado que, en los mexicanos, el alelo de 677C>T está ligeramente asociado ($p = 0.05-0.01$) con la hiperhomocisteinemia (Torres-Sánchez et al. 2006), la anencefalia (Muñoz et al. 2007), y el cáncer gástrico (Lacasana-Navarro et al. 2006). Como ejemplo de los efectos de la heterogeneidad genética en México, la población mestiza mexicana tiene la prevalencia más elevada reportada tanto del alelo de riesgo (T) como del genotipo homocigoto (TT), muy probablemente como consecuencia de algunas de las frecuencias más altas del alelo T demostradas en los grupos amerindios mexicanos.

Los análisis de las variaciones genéticas relacionadas con la respuesta farmacológica se han enfocado principalmente en los genes que codifican para las enzimas metabolizadoras, como el CYP2D6. En el caso de este gen, las frecuencias alélicas muestran diferencias significativas en las diferentes poblaciones de México. Por ejemplo, CYP2D6*10 tiene una frecuencia del

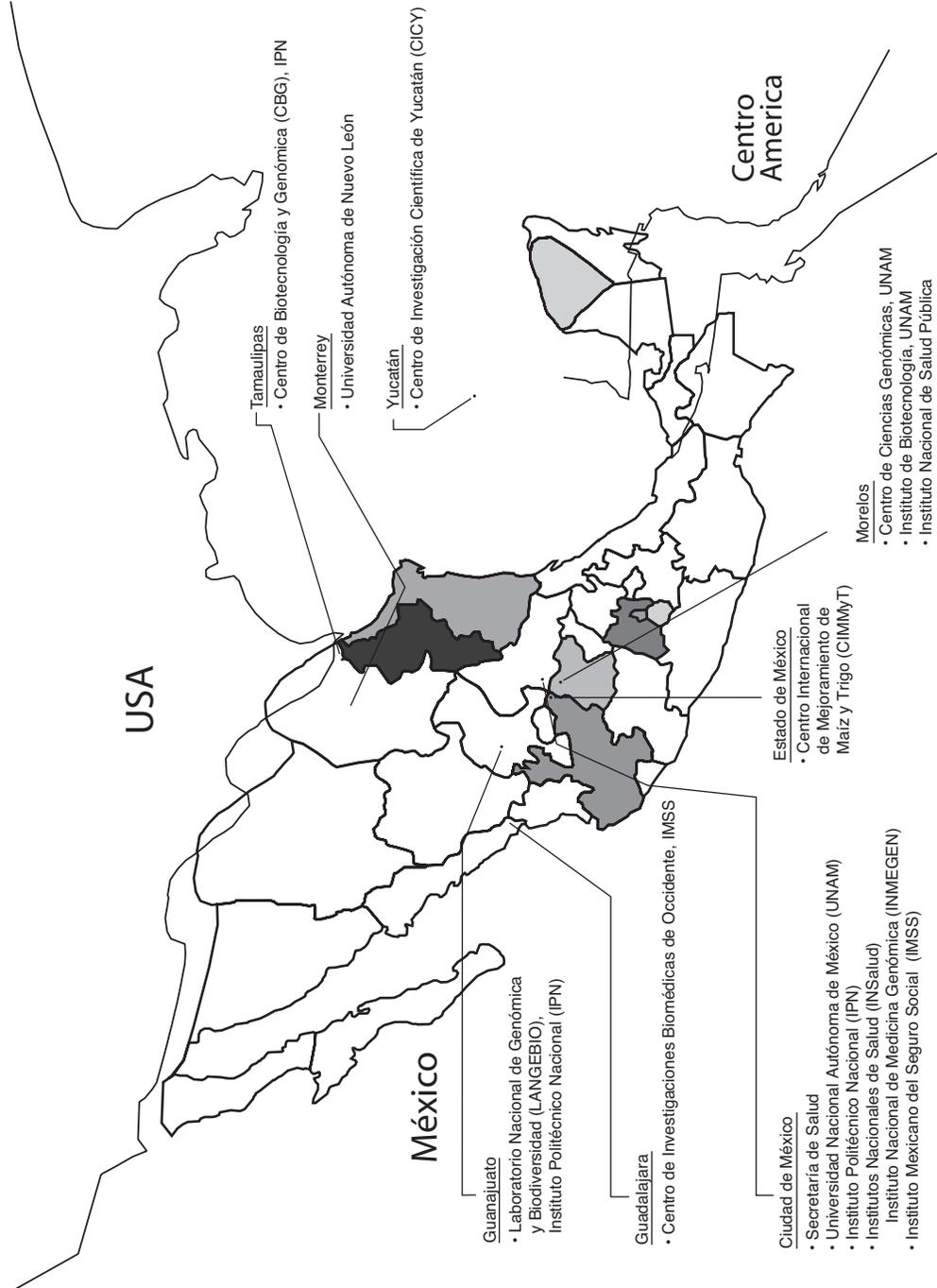


Figura 1. Distribución geográfica de instituciones seleccionadas que realizan investigación genómica en México. En los últimos años, varias instituciones de investigación han implementado progresivamente proyectos de genómica así como una infraestructura genómica importante. La mayoría de estas instituciones son parte de las principales instituciones educativas y de investigación de México y desarrollan colaboraciones científicas de carácter tanto nacional como internacional.

12.45% en las personas de la Ciudad de México (López et al. 2005) y únicamente del 2.3% en las de Durango, un estado del norte de México (Sosa-Macías et al. 2006). El limitado éxito en la búsqueda de asociaciones genéticas con las enfermedades metabólicas comunes en los mexicanos subraya la necesidad de diseños experimentales más consistentes. Estos incluyen GWAS, la genotipificación densa y la resecuenciación de las regiones y genes candidatos derivados de los GWAS para identificar efectivamente las variantes del riesgo genético en las enfermedades complejas. El análisis genómico del cáncer en México está experimentando una transición al pasar de los abordajes genéticos clásicos a la generación y manejo del análisis del genoma completo usando tecnologías genómicas de alto rendimiento. Los métodos genómicos, incluidos el análisis de expresión del genoma completo y el de variaciones en el número de copias del ADN (Hidalgo 2005) (Valladares 2006) (Vázquez-Ortiz, et al. 2007), así como el análisis seriado de expresión génica, han impulsado el estudio de los cánceres cervicouterino y de mama, y la aplicación del análisis genómico a otros cánceres se está volviendo cada vez más común.

Para desarrollar la genética humana y la medicina genómica en México, el país requerirá diseños de estudios más consistentes basados en la estructura genética conocida de la población mexicana y la colección de un gran número de muestras de diferentes enfermedades. También requerirá la capacitación de un mayor número de profesionales de la salud en este campo y la creación de una conciencia pública para aprovechar los beneficios y afrontar retos de la medicina genómica.

Estructura de la medicina genómica en México

Similar a la mayoría de los países en desarrollo, México enfrenta transiciones demográficas y epidemiológicas que tienen importantes implicaciones para los patrones de enfermedad, discapacidad y mortalidad. México enfrenta, por un lado, los problemas no resueltos de infecciones, desnutrición y salud reproductiva, y por el otro, los desafíos emergentes de las enfermedades crónico-degenerativas del mundo industrializado. La población adulta de México tiene una alta prevalencia de diabetes mellitus (7.0%), hipertensión arterial (30.8%), y obesidad (29.4%) (ENSANUT, 2006), y las dos principales causas de mortalidad son las enfermedades cardiovasculares (22.9%) y la diabetes mellitus (15.3%) (INEGI, 2006). En estas enfermedades la prevención se convierte en una estrategia clave para aliviar una importante carga para la economía y la salud de la población mexicana.

En el año 2000, un primer grupo de trabajo analizó las oportunidades que la medicina genómica podía representar para México. Identificó ocho áreas de oportunidad que incluyeron: (1) La contribución al ejercicio de una medicina más individualizada, más predictiva, y más preventiva; (2) el fortalecimiento de la investigación científica y la tecnología en México; (3) la potencial reducción de los costos de la atención médica; (4) el desarrollo de la farmacogenómica; (5) la generación de nuevos bienes y servicios; (6) el fortalecimiento del potencial para participar en la economía del conocimiento; (7) el desarrollo oportuno de un marco ético y legal para la medicina genómica en México; y (8) los programas públicos de educación relacionados con la genómica y la sociedad, entre otros. Con el fin de identificar oportunidades de tal importancia para México, se estableció una alianza estratégica con cuatro instituciones clave: la Secretaría de Salud (SSA), la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y la Fundación Mexicana para la Salud (FUNSALUD). Esta alianza financió y llevó a cabo un estudio de factibilidad en 2001-2002, con la colaboración de más de 65 participantes de diferentes instituciones de todo el país. El estudio evaluó la factibilidad científica, tecnológica, académica, operativa, organizacional, económica, social y política. También elaboró un análisis detallado del costo de no desarrollar la medicina genómica en México. Esta parte del estudio identificó elevados costos sociales, de salud, científicos, tecnológicos, económicos y éticos para México, en caso de no desarrollarse oportunamente la medicina genómica. Además, estableció un plan detallado para instrumentar una estrategia que incluiría un Instituto Nacional de Medicina Genómica dentro de los INSALUD de México, el cual coordinaría los esfuerzos en todo el país y desarrollaría una plataforma nacional para la medicina genómica en México.

En 2002 se presentó a la Cámara de Diputados una iniciativa de ley para la creación de un nuevo Instituto Nacional de Salud. La alianza de cuatro instituciones creó un Consorcio para el Instituto de Medicina Genómica que llevaría a cabo la planeación estratégica y los trabajos preparatorios, que incluían la recaudación de fondos, el establecimiento de la infraestructura inicial y la identificación de recursos humanos, tanto en México como en el extranjero. Además, este Consorcio ayudaría a establecer programas de extensión y los primeros cursos de posgrado en medicina genómica y otras actividades importantes que eran esenciales para la creación del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) en julio de 2004.

El Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN)

El INMEGEN (www.inmegen.gob.mx) es uno de los doce INSALUD de México y tiene la misión de contribuir al cuidado de la salud de los mexicanos mediante el desarrollo de investigación científica de excelencia y recursos humanos de alto nivel, que conduzcan a la aplicación médica del conocimiento genómico a través de una cultura innovadora, una tecnología de vanguardia y alianzas estratégicas, con apego a principios éticos universales. El INMEGEN constituye la piedra angular de la estrategia mexicana para desarrollar la plataforma nacional de medicina genómica. Está diseñado para crecer como una institución autónoma con fuertes vínculos con los sectores educativo y de la salud de todo el país. El Programa de Trabajo 2004-2009 del INMEGEN incluye nueve estrategias (Tabla 1) con líneas de acción específicas. Su principal fuente de recursos proviene de fondos fiscales federales, aunque también recibe fondos en forma de donativos tanto nacionales como internacionales así como de instituciones privadas. Durante sus primeros tres años de operación, el gobierno mexicano le asignó más de 125 millones de dólares para sus operaciones e infraestructura iniciales. Esto incluye instalaciones modernas ubicadas en la Ciudad de México, que comprenden unidades de alta tecnología genómica para la secuenciación, genotipificación y expresión, supercómputo, proteómica y validación de biomarcadores. Además, se estableció un Centro de Investigaciones sobre las Implicaciones Éticas, Legales y Sociales de la medicina genómica y un Centro de incubación de empresas y transferencia de tecnología. Muy pronto INMEGEN inaugurará sus nuevas instalaciones de 60,000 m² en el campus de los INSALUD, en el sur de la Ciudad de México.

Tabla 1. Nueve Estrategias para el Desarrollo del Instituto Nacional de Medicina Genómica

1. Crear un diseño organizacional innovador: el Sistema del INMEGEN
2. Establecer la infraestructura inicial
3. Hacer alianzas estratégicas para el desarrollo de la medicina genómica en todo el país
4. Realizar investigación científica de alta calidad en medicina genómica
5. Aplicar la tecnología genómica de clase mundial a los problemas de salud comunes
6. Alcanzar la excelencia en los programas de enseñanza y capacitación
7. Apoyar la investigación científica y los programas académicos
8. Acatar los principios éticos, sociales y legales y llevar a cabo investigación sobre estos temas
9. Traducir el conocimiento científico en bienes y servicios

Estas estrategias y acciones específicas fueron la base para el Programa de Trabajo 2004-2009 del INMEGEN. Durante los primeros tres años, el Instituto ha implementado exitosamente el 85% de estas estrategias.

La agenda científica del INMEGEN se orienta hacia la comprensión de la estructura genómica de la población mexicana y el estudio de sus problemas de salud más complejos, los cuales incluyen diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares, infecciones, enfermedades autoinmunes, degeneración macular asociada a la edad, junto con las neoplasias de tiroides, mama, próstata y sangre. La mayoría de los proyectos se relacionan con la identificación de los genes asociados al riesgo de padecer enfermedades comunes y los biomarcadores para su diagnóstico y pronóstico (Tabla 2). Asimismo, la farmacogenómica es una parte importante de la agenda científica, dado que se propone generar estrategias para contar con medicamentos más efectivos y menos tóxicos para la población mexicana.

Una herramienta esencial para el desarrollo de la medicina genómica en México es el mapa de haplotipos de la población mexicana, dado que el Proyecto Internacional del HapMap no incluyó a ninguna población de América Latina (The International HapMap Consortium 2005). Los mestizos mexicanos constituyen una población de mezcla reciente, compuesta en su mayoría de linajes europeos, amerindios y africanos. La heterogeneidad genética de los mexicanos se deriva de una gama de diferentes dinámicas demográficas en regiones geográficamente distantes. Así desarrollamos el Proyecto de diversidad genómica de los mexicanos y, durante la primera fase, genotificamos 110,356 SNPs de 300 personas no relacionadas y autoidentificadas como mestizos de seis regiones geográficamente distantes de México. Después evaluamos la diversidad genética, los patrones del desequilibrio del ligamiento (LD) y extensión de haplotipos comunes utilizando datos de GWAS de estos individuos junto con la información del HapMap (Hidalgo-Miranda et al. 2008). Nuestros resultados indican que, aún cuando existen algunas diferencias genéticas regionales entre las subpoblaciones mexicanas, estas son lo suficientemente similares como para ser analizadas como un solo grupo. No obstante, los resultados de este estudio proporcionan evidencia de una estructura poblacional de los mexicanos que debe ser considerada al momento de diseñar y analizar los estudios de las asociaciones genómicas y genéticas. El análisis inicial utilizando un conjunto de 2,824 marcadores informativos de ancestría derivados de tres poblaciones del HapMap, indicó que existen diferentes proporciones de mezclas en los mestizos y evidenció un cuarto componente ancestral que está presente en diferentes proporciones y que corresponde a la contribución amerindia (Estrada-Gil et al. 2008). Los resultados de este proyecto indican que un mapa de haplotipos de los mestizos mexicanos mejoraría la selección de tagSNPs para poder incluir las variaciones genéticas comunes de los estudios de asociaciones de las enfermedades comunes en la población mexicana. Este es el primer esfuerzo de genotipificación pangénomica de una población latinoamericana de mezcla reciente que está disponible para el público en general (<http://diversity.inmegem.gob.mx>).

Con el fin de incluir exhaustivamente las variaciones genéticas comunes y describir adecuadamente la estructura genómica de los mexicanos, estamos aumentando la densidad de los SNPs a aproximadamente 1.5 millones, e incluiremos a las poblaciones amerindias en este análisis. Los resultados derivados de estos esfuerzos proporcionarán la base para traducir el conocimiento de la estructura genética de nuestra población en una mejor comprensión de las enfermedades complejas comunes. Los estudios adicionales sobre la estructura genómica incluyen el análisis sistemático de los estudios de CNV en las poblaciones mestizas y amerindias. Asimismo, el INMEGEN está realizando estudios de GWAS en degeneración macular relacionada con la edad, obesidad, lupus eritematoso sistémico y enfermedades cardiovasculares, así como análisis de expresión sobre cáncer de pulmón, tiroides y próstata y en leucemias y sarcomas, tanto en humanos, como en modelos experimentales en ratones. En el área de proteómica médica, el INMEGEN está desarrollando proyectos orientados al descubrimiento de biomarcadores para melanoma, cáncer de pulmón y de mama, mediante el análisis de los perfiles proteómicos en sangre, saliva y otros tejidos.

Además de la investigación científica en materia de medicina genómica, se han llevado a cabo diferentes esfuerzos de formación educativa. En 2003 se iniciaron tres cursos de posgrado en medicina genómica como parte del Programa de Doctorado en Ciencias Médicas de la UNAM. En la actualidad, el INMEGEN ofrece tanto estos, como cursos específicos de

pregrado en diferentes áreas de la medicina genómica y pronto iniciará dos nuevos cursos sobre bioinformática y oncogenómica. Además, la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina (AMFEM) ha propuesto la incorporación de la medicina genómica dentro del nuevo programa de competencias para la licenciatura en medicina. Otros instrumentos para transmitir información tanto a profesionales como a no profesionales incluyen dos Congresos Nacionales de Medicina Genómica (2004 y 2006) y varias publicaciones que incluyen una serie de cómics para niños de 10 a 12 años. Además, los portales de internet del INMEGEN, tanto en inglés como en español, son consultados con mucha frecuencia. En 2007 se registraron más de 11 millones de visitantes y se descargaron más de 9 millones de documentos desde 41 países. El INMEGEN ha desarrollado varias alianzas estratégicas con 12 universidades estatales, la UNAM, los INSALUD y el ISSSTE en México, así como con instituciones del extranjero como el Translational Genomics Research Institute (TGen), la Universidad de Vanderbilt, el New York State Center of Excellence in Bioinformatics & Life Sciences, la Universidad de Toronto y Nestlé entre otros.

Tabla 2. Nueve Estrategias para el Desarrollo del Instituto Nacional de Medicina Genómica

Proyectos	Campo
1. Construcción del mapa de haplotipos de 1.5 millones de SNPs de la población mexicana	Genética poblacional
2. Estructura genómica de las poblaciones de mestizos y amerindios	Genética poblacional
3. Variación en el número de copias del ADN en las poblaciones de mestizos y amerindios	Genética poblacional
4. Identificación de las variaciones genéticas asociadas con las enfermedades complejas comunes:	Estudios de asociación del genoma completo y de genes candidato
• diabetes mellitus	
• enfermedades cardiovasculares	
• obesidad	
• enfermedades autoinmunes (LEG, AR y otras) y asma	
• degeneración macular asociada a la edad	
5. Genómica y proteómica del cáncer de:	Medicina traduccional
• mama	
• pulmón	
• estómago	
• próstata	
• tiroides	
• rabdomiosarcomas	
6. Farmacogenómica	Medicina traduccional
7. Nutrigenómica	Medicina traduccional

Estas prioridades se seleccionaron principalmente de acuerdo con la prevalencia de las enfermedades en la población mexicana.

Retos actuales

El desarrollo de la medicina genómica en México y su ubicación en un nivel de liderazgo en que las aplicaciones médicas verdaderamente mejoren el cuidado de la salud de la población mexicana requiere algo más que un buen trabajo científico. Esta ambiciosa meta exige algunos cambios culturales que incluyen un serio esfuerzo de equipo por parte de los clínicos y los estudiosos de las ciencias básicas, así como un enfoque dirigido hacia objetivos comunes para poder atacar los problemas nacionales de salud como la diabetes mellitus o el cáncer de mama, a diferencia de los proyectos aislados o duplicados. Es importante, asimismo, que el modelo mexicano fomente un componente serio de innovación e investigación traduccional dentro de la medicina genómica. En general, son las generaciones más jóvenes quienes mejor incorporan estos retos.

Existen, no obstante, otros desafíos que incluyen la necesidad de nuevos mecanismos de financiamiento e incentivos para innovar y registrar la propiedad intelectual mediante un formato distinto al tradicional, el cual condiciona una proporción significativa del ingreso de los científicos y crea una urgencia legítima de publicar sus resultados. Aunque está comprobado que este sistema aumenta el número y la calidad de las publicaciones científicas, no estimula la innovación en áreas donde el riesgo de fracasar es significativamente mayor y usualmente los resultados se publican después de haber registrado la propiedad intelectual. En años recientes, el gobierno mexicano ha establecido programas para estimular la innovación y generar nuevos modelos de negocios basados en el conocimiento científico. Estos programas, ubicados dentro del CONACYT, reflejan la conciencia que hay dentro del gobierno federal sobre la importancia estratégica de la innovación para el crecimiento económico. El INMEGEN ha establecido una sinergia con el CONACYT y el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (www.impi.org.mx) con el fin de desarrollar mecanismos para incorporar la innovación como parte de la comunidad local de la medicina genómica. Aun cuando existen varios proyectos de genómica que están siendo desarrollados solamente por científicos mexicanos, muchos de ellos generalmente son resultado de colaboraciones internacionales bajo las cuales los científicos mexicanos envían muestras a los países que cuentan con una infraestructura más sólida, con el fin de unir fuerzas y acelerar su investigación. A pesar de que las colaboraciones internacionales son deseables y se les promueve, a medida que los grupos mexicanos incrementan su masa crítica científica y tecnológica, las colaboraciones se están trasladando a un nivel más equitativo de contribuciones y se está realizando una investigación cada vez más independiente.

Aun cuando varios programas de capacitación en materia de medicina genómica son recientes, el número de solicitantes ha aumentado significativamente de decenas a centenas, tan sólo en el INMEGEN y la LCG. Esto indica claramente, que existe la necesidad de contar con nuevos programas de formación en ciencias genómicas que respondan a las necesidades de las generaciones actuales. Asimismo, aún existe la necesidad de que los jóvenes investigadores desarrollen activamente la medicina genómica en México. Desafortunadamente, la "fuga de cerebros" sigue siendo un problema importante, principalmente debido a la falta de salarios competitivos, infraestructura adecuada y oportunidades de fondos para la investigación en todo el país. El reto de la medicina genómica incluye el reclutamiento y repatriación de profesionales calificados y encontrar la manera de retenerlos durante un tiempo suficiente para que desarrollen exitosamente sus aportaciones científicas. En años recientes esta situación ha mejorado gracias a una mejor infraestructura y a programas consistentes de investigación que atraen a los jóvenes investigadores y los traen de regreso a México. El CONACYT está enfrentando este reto mediante la ejecución de un programa de repatriación y de un programa orientado a retener a los científicos jóvenes en México. En consecuencia, entre 2001 y 2005 un total de 845 científicos fueron repatriados, algunos de ellos se incorporaron a nuestro programa de medicina genómica.

La limitación del financiamiento representa un reto para la ciencia a nivel mundial. La inversión de México en investigación y desarrollo (ID) es la más baja entre los países miembros de la OCDE, equivale aproximadamente a una séptima parte del promedio de la OCDE y es significativamente inferior a las de otras economías emergentes, como China (0.7%), India (0.8%) o Brasil (>0.8%) (OCDE 2006). Comparado con otros países de América Latina, en 2004 México invirtió el 0.41% de su PIB en ID, mientras que Argentina invirtió el 0.44%, Chile el 0.68% y Brasil el 0.91%. Esto plantea un importante riesgo para el desarrollo exitoso de un campo naciente, como es la medicina genómica en México. Es un hecho que el gobierno mexicano se ha comprometido a sentar exitosamente las bases de esta prometedora empresa, pero es esencial mejorar el contexto de ID en las instituciones públicas de México y mantener actualizada la infraestructura tecnológica. Para aligerar este reto existen varias iniciativas que garantizan un apoyo adicional a la medicina genómica y que incluyen la competencia por oportunidades internacionales de fondos y el aumento de la participación del sector privado en ID. Actualmente, alrededor del 35% del gasto en ciencia y tecnología en México proviene del sector industrial (OCDE 2006). Aún cuando este porcentaje es uno de los más ba-

jos entre los países miembros de la OCDE, se están estableciendo alianzas estratégicas entre la industria y las instituciones públicas de investigación para proyectos específicos, incluidos los de medicina genómica.

Hay otros retos relacionados con la normatividad que juegan un papel importante en el desarrollo exitoso de la medicina genómica. Algunos de ellos se refieren a la importación de equipos y sustancias químicas de otros países. Esto es particularmente importante para las tecnologías genómicas de reciente generación, dado que adquirirlas implica incurrir en costos significativos por concepto de derechos y tarifas aduanales, mismos que se pagan con los presupuestos de las investigaciones. A lo anterior hay que agregar que el exceso de reglamentos y los prolongados procedimientos aduanales dañan muchos equipos y ocasionan retrasos en el curso de los proyectos de investigación.

A medida que se desarrolle la medicina genómica en México también aumentará la necesidad de una legislación moderna relacionada con sus implicaciones tanto éticas como sociales. Cuestiones como la discriminación, la confidencialidad, la igualdad en el acceso a las prestaciones médicas, las implicaciones financieras y laborales, entre otras, requerirán reglamentos basados en las leyes mexicanas. El INMEGEN es el Centro Nacional de Referencia en materia de medicina genómica y sostiene una importante interacción con el Congreso mexicano en cuestiones relacionadas con este campo.

Hay lecciones valiosas que hemos aprendido durante la planeación e implementación de esta estrategia. Algunas de ellas pueden ser útiles para las economías emergentes similares interesadas en desarrollar la medicina genómica. Ellas incluyen una planeación cuidadosa con la participación de las principales organizaciones en el campo de la salud y la educación, así como científicas y filantrópicas, sobre una base de igualdad, lo cual requiere de un sólido liderazgo al más alto nivel que coordine todos los esfuerzos. Es importante determinar cuál es la capacidad académica, científica, financiera y política con la que se cuenta a fin de establecer metas factibles. Es útil aprovechar las experiencias locales del pasado, tanto exitosas como fallidas, para diseñar un esfuerzo más efectivo, enfocarse en metas ambiciosas pero realistas, y definir los retos específicos. Aquéllas deben incluir los programas de capacitación, el desarrollo de infraestructura y las alianzas selectas. Además, es deseable incluir el componente traduccional de la investigación científica para que los programas sean más atractivos para la inversión pública-privada y contribuyan a la economía del conocimiento.

A pesar de los muchos retos que tiene ante sí, México ha desarrollado exitosamente sus esfuerzos en materia de medicina genómica durante estos primeros años. Todavía hay mucho por hacer, pero la cuidadosa planeación y los compromisos de los diferentes actores de la sociedad mexicana, junto con las sólidas alianzas en marcha, permiten prever el exitoso desarrollo de la medicina genómica de México en beneficio del cuidado de la salud de su población. Adicionalmente, su trabajo científico, infraestructura, y compromiso con la innovación tendrán un efecto sobre América Latina y permitirán a México participar en la transición mundial hacia una economía basada en el conocimiento.

Referencias

- Aguilar-Diaz, H., Bobes, R.J., Carrero, J.C., Camacho-Carranza, R., Cervantes, C., Cevallos, M.A., Davila, G., Rodriguez-Dorantes, M., Escobedo, G., Fernandez, J.L., et al. 2006. The genome project of *Taenia solium*. *Parasitol. Int.* 55: S127-S130.
- Arellano, J., Vallejo, M., Jimenez, J., Mintz, G., and Kretschmer, R.R. 1984. HLA-B27 and ankylosing spondylitis in the Mexican Mestizo population. *Tissue Antigens* 23: 112-116.
- Baca, V., Velazquez-Cruz, R., Salas-Martinez, G., Espinosa-Rosales, F., Saldana-Alvarez, Y., and Orozco, L. 2006. Association analysis of the PTPN22 gene in childhood-onset systemic lupus erythematosus in Mexican population. *Genes Immun.* 7: 693-695.
- Bekker-Mendez, C., Yamamoto-Furusho, J.K., Vargas-Alarcon, G., Ize-Ludlow, D., Alcocer-Varela, J., and Granados, J. 1998. Haplotype distribution of class II MHC genes in Mexican patients with systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Rheumatol.* 27: 373-376.
- Blattner, F.R., Plunkett 3rd, G., Bloch, C.A., Perna, N.T., Burland, V., Riley, M., Collado-Vides, J., Glasner, J.D., Rode, C.K., Mayhew, G.F.,

- et al. 1997. The complete genome sequence of *Escherichia coli* K-12. *Science* 277: 1453-1474.
- Davalos, I.P., Olivares, N., Castillo, M.T., Cantu, J.M., Ibarra, B., Sandoval, L., Moran, M.C., Gallegos, M.P., Chakraborty, R., and Rivas, F. 2000. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in Mexican mestizo neural-tube defect parents, control mestizo and native populations. *Ann. Genet.* 43: 89-92.
- Easton, D.F., Pooley, K.A., Dunning, A.M., Pharoah, P.D., Thompson, D., Ballinger, D.G., Struwing, J.P., Morrison, J., Field, H., Luben, R., et al. 2007. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature*. 447: 1087-1093.
- Foro Consultivo Científico y Tecnológico. 2006. *Diagnóstico de la política científica, tecnológica y de fomento a la innovación en México (2000-2006)*. Foro Consultivo Científico y Tecnológico, Mexico City, Mexico.
- Fraga, A., Gorodezky, C., Lavallo, C., Castro-Escobar, L.E., Magana, L., and Escobar-Gutierrez, A. 1979. HLA-B27 in Mexican patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 22: 302. doi: 10.1002/art.1780220315.
- Gerhard, P. 1986. Geografía histórica de la Nueva España, 1519-1821. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Mexico City.
- Gerhard, P. 1991. La frontera sureste de la Nueva España. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Mexico City.
- Gerhard, P. 1996. La frontera norte de la Nueva España. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Mexico City.
- Gonzalez Burchard, E., Borrell, L.N., Choudhry, S., Naqvi, M., Tsai, H.J., Rodriguez-Santana, J.R., Chapela, R., Rogers, S.D., Mei, R., Rodriguez-Cintron, W., et al. 2005. Latino populations: A unique opportunity for the study of race, genetics, and social environment in epidemiological research. *Am. J. Public Health* 95: 2161-2168.
- Gonzalez, V., Santamaria, R.I., Bustos, P., Hernandez-Gonzalez, I., Medrano-Soto, A., Moreno-Hagelsieb, G., Janga, S.C., Ramirez, M.A., Jimenez-Jacinto, V., Collado-Vides, J., et al. 2006. The partitioned *Rhizobium etli* genome: Genetic and metabolic redundancy in seven interacting replicons. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103: 3834-3839.
- Gorodezky, C., Olivares, A., Debazo, H., Rodriguez, L., Altamirano, N., and Robles, C. 1995. [MHC-dependent molecular mechanisms of susceptibility and protection in type I diabetes in Mexicans]. *Gac. Med. Mex.* 131: 395-403.
- Gueant-Rodriguez, R.M., Gueant, J.L., Debar, R., Thirion, S., Hong, L.X., Bronowicki, J.P., Namour, F., Chabi, N.W., Sanni, A., Anello, G., et al. 2006. Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase 677T and 1298C alleles and folate status: A comparative study in Mexican, West African, and European populations. *Am. J. Clin. Nutr.* 83: 701-707.
- Hidalgo, A., Baudis, M., Petersen, I., Arreola, H., Pina, P., Vazquez-Ortiz, G., Hernandez, D., Gonzalez, J., Lazos, M., Lopez, R., et al. 2005. Microarray comparative genomic hybridization detection of chromosomal imbalances in uterine cervix carcinoma. *BMC Cancer* 5: 77. doi: 10.1186/1471-2407-5-77.
- Iafate, A.J., Feuk, L., Rivera, M.N., Listewnik, M.L., Donahoe, P.K., Qi, Y., Scherer, S.W., and Lee, C. 2004. Detection of large-scale variation in the human genome. *Nat. Genet.* 36: 949-951.
- Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI). 2005. *II Censo de población y vivienda 2005*. Mexico.
- The International HapMap Consortium. 2005. A haplotype map of the human genome. *Nature* 437: 1299-1320.
- International Human Genome Sequencing Consortium. 2004. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 431: 931-945.
- Jimenez-Sanchez, G. 2003. Developing a platform for genomic medicine in Mexico. *Science* 300: 295-296.
- Jimenez-Sanchez, G. 2004. Programa de Trabajo para dirigir el Instituto Nacional de Medicina Genómica 2004-2009. Fundación Mexicana para la Salud, Mexico D.F.
- Jimenez-Sanchez, G., Childs, B., and Valle, D. 2001. Human disease genes. *Nature* 409: 853-855.
- Jimenez-Sanchez, G., Valdes Olmedo, J., and Soberon, G. 2002a. Desarrollo de la medicina genómica en México. *Este País* 137: 17-23.
- Jimenez-Sanchez, G., Valdes Olmedo, J., and Soberon, G. 2002b. El Instituto Nacional de Medicina Genómica [The National Institute of Genomic Medicine]. *Este País* 141: 50-56.
- Kaiser, J. 2008. DNA sequencing. A plan to capture human diversity in 1000 genomes. *Science* 319: 395. doi: 10.1126/science.319.5862.395.
- Lacasana-Navarro, M., Galvan-Portillo, M., Chen, J., Lopez-Cervantes, M., and Lopez-Carrillo, L. 2006. Methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T polymorphism and gastric cancer susceptibility in Mexico. *Eur. J. Cancer* 42: 528-533.
- Lopez, M., Guerrero, J., Jung-Cook, H., and Alonso, M.E. 2005. CYP2D6 genotype and phenotype determination in a Mexican Mestizo population. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 61: 749-754.
- Mathew, C.G. 2008. New links to the pathogenesis of Crohn disease provided by genome-wide association scans. *Nat. Rev. Genet.* 9: 9-14.
- Munoz, J.B., Lacasana, M., Cavazos, R.G., Borja-Aburto, V.H., Galaviz-Hernandez, C., and Garduno, C.A. 2007. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and the risk of anencephaly in Mexico. *Mol. Hum. Reprod.* 13: 419-424.
- Olaiz-Fernández, G., Rivera-Dommarco, J., Shamah-Levy, T., Rojas, R., Villalpando-Hernández, S., Hernández-Avila, M., and Sepúlveda-Amor, J. 2006. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006*. Instituto Nacional de Salud Pública 2006, Cuernavaca, Mexico.
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). 2008. *Main science and technology indicators 2008-1*. OECD, Paris, France. http://www.oecd.org/document/26/0,2340,en_2825_497105_1901082_1_1_1_1_00.html.
- Palacios, R. and Collado-Vides, J. 2007. Development of genomic sciences in Mexico: A good start and a long way to go. *PLoS Comput. Biol.* 3: 1670-1673.
- Parra-Rojas, I., Ruiz-Madrigal, B., Martinez-Lopez, E., and Panduro, A. 2006. Influence of the -308 TNF-alpha and -174 IL-6 polymorphisms on lipid profile in Mexican subjects. *Hereditas* 143: 167-172.
- Perez-Luque, E., Alaez, C., Malacara, J.M., Garay, M.E., Fajardo, M.E., Nava, L.E., and Gorodezky, C. 2003. Protective effect of DRB1 locus against type 2 diabetes mellitus in Mexican Mestizos. *Hum. Immunol.* 64: 110-118.
- Perez-Plasencia, C., Riggins, G., Vazquez-Ortiz, G., Moreno, J., Arreola, H., Hidalgo, A., Pina-Sanchez, P., and Salcedo, M. 2005. Characterization of the global profile of genes expressed in cervical epithelium by Serial Analysis of Gene Expression (SAGE). *BMC Genomics* 6: 130. doi: 10.1186/1471-2164-6-130.
- Prokunina, L., Castillejo-Lopez, C., Oberg, F., Gunnarsson, I., Berg, L., Magnusson, V., Brookes, A.J., Tentler, D., Kristjansdottir, H., Grondal, G., et al. 2002. A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. *Nat. Genet.* 32: 666-669.
- Salamanca, F. and Armendares, S. 1995. The development of human genetics in Mexico. *Arch. Med. Res. (Suppl)* 26: S55-S62.
- Sanchez-Corona, J., Flores-Martinez, S.E., Machorro-Lazo, M.V., Galaviz-Hernandez, C., Moran-Moguel, M.C., Perea, F.J., Mujica-Lopez, K.I., Vargas-Ancona, L., Laviada-Molina, H.A., Fernandez, V., et al. 2004. Polymorphisms in candidate genes for type 2 diabetes mellitus in a Mexican population with metabolic syndrome findings. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 63: 47-55.
- Sebat, J., Lakshmi, B., Troge, J., Alexander, J., Young, J., Lundin, P., Maner, S., Massa, H., Walker, M., Chi, M., et al. 2004. Large-scale copy number polymorphism in the human genome. *Science* 305: 525-528.
- Seguim, B., Essajee, S., Jimenez-Sanchez, G., Singer, P., and Daar, A. 2007. Human genomic variation studies and pharmacogenomics are critical for global health. In *Pharmacogenomics in admixed populations*. (ed. G. Suarez-Kurtz). Bandes Bioscience, Rio de Janeiro, Brazil.
- Sosa-Macias, M., Elizondo, G., Flores-Perez, C., Flores-Perez, J., Bradley-Alvarez, F., Alanis-Banuelos, R.E., and Lares-Asseff, I. 2006. CYP2D6 genotype and phenotype in Amerindians of Tepehuano origin and Mestizos of Durango, Mexico. *J. Clin. Pharmacol.* 46: 527-536.
- Torres-Sanchez, L., Chen, J., Diaz-Sanchez, Y., Palomeque, C., Bottiglieri, T., Lopez-Cervantes, M., and Lopez-Carrillo, L. 2006. Dietary and genetic determinants of homocysteine levels among Mexican women of reproductive age. *Eur. J. Clin. Nutr.* 60: 691-697.
- Triunfol, M.L. 2007. Latin American science moves into the spotlight. *Cell* 131: 1213-1216.
- Valladares, A., Hernandez, N.G., Gomez, F.S., Curiel-Quezada, E., Madrigal-Bujaidar, E., Vergara, M.D., Martinez, M.S., and Arenas Aranda, D.J. 2006. Genetic expression profiles and chromosomal alterations in sporadic breast cancer in Mexican women. *Cancer Genet. Cytogenet.* 170: 147-151.
- Vargas-Alarcon, G., Granados, J., Ibanez de Kasep, G., Alcocer-Varela, J., and Alarcon-Segovia, D. 1995. Association of HLA-DR5 (DR11) with systemic sclerosis (scleroderma) in Mexican patients. *Clin. Exp. Rheumatol.* 13: 11-16.
- Vazquez-Ortiz, G., Garcia, J.A., Ciudad, C.J., Noe, V., Penuelas, S., Lopez-Romero, R., Mendoza-Lorenzo, P., Pina-Sanchez, P., and

- Salcedo, M. 2007. Differentially expressed genes between high-risk human papillomavirus types in human cervical cancer cells. *Int. J. Gynecol. Cancer* 17: 484-491.
- Velazquez-Cruz, R., Orozco, L., Espinosa-Rosales, F., Carreno-Manjarrez, R., Solis-Vallejo, E., Lopez-Lara, N.D., Ruiz-Lopez, I.K., Rodriguez-Lozano, A.L., Estrada-Gil, J.K., Jimenez-Sanchez, G., et al. 2007. Association of PDCD1 polymorphisms with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Eur. J. Hum. Genet.* 15: 336-341.
- Villarreal-Molina, M.T., Aguilar-Salinas, C.A., Rodriguez-Cruz, M., Riano, D., Villalobos-Comparan, M., Coral-Vazquez, R., Menjivar, M., Yescas-Gomez, P., Konisberg-Fainstein, M., Romero-Hidalgo, S., et al. 2007. The ABCA1 R230C variant affects HDL-cholesterol levels and body mass index in the Mexican population: Association with obesity and obesity-related comorbidities. *Diabetes* 56: 1881-1887.
- Wakeley, J., Nielsen, R., Liu-Cordero, S.N., and Ardlie, K. 2001. The discovery of single-nucleotide polymorphisms—and inferences about human demographic history. *Am. J. Hum. Genet.* 69: 1332-1347.
- Weissglas-Volkov, D., Huertas-Vazquez, A., Suviolahti, E., Lee, J., Plaisier, C., Canizales-Quinteros, S., Tusie-Luna, T., Aguilar-Salinas, C., Taskinen, M.R., and Pajukanta, P. 2006. Common hepatic nuclear factor-4alpha variants are associated with high serum lipid levels and the metabolic syndrome. *Diabetes* 55: 1970-1977.
- The Wellcome Trust Case Control Consortium. 2007. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 447: 661-678.
- Wilcken, B., Bamforth, F., Li, Z., Zhu, H., Ritvanen, A., Renlund, M., Stoll, C., Alembik, Y., Dott, B., Czeizel, A.E., et al. 2003. Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): Findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide. *J. Med. Genet.* 40: 619-625.
- Zanke, B.W., Greenwood, C.M., Rangrej, J., Kustra, R., Tenesa, A., Farrington, S.M., Prendergast, J., Olschwang, S., Chiang, T., Crowdy, E., et al. 2007. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on chromosome 8q24. *Nat. Genet.* 39: 989-994.