

## El impacto del proyecto del genoma humano en la salud de la mujer

*Dra. María Eugenia Chavarría-Olarte,\* Dra. María Antonieta de Jesús Araujo-Solís,\*\*  
Biol. Estela Cortés-Ortiz,\* Biol. Jorge González-Valencia\**

### Resumen

El conocimiento generado del estudio del genoma contribuirá a elucidar cómo varía éste entre cohortes de pacientes y en particular, la importancia de estas variaciones en el desarrollo de las enfermedades y en las respuestas a los fármacos. El número de genes reportado para el ser humano es de aproximadamente 30,000 y se ha encontrado que la diversidad genética humana está dada por una variación menor a 0.1% en el código de nucleótidos del genoma. Existen actualmente varios ejemplos en la salud de la mujer, en los que variaciones del DNA en forma de polimorfismos de un solo nucleótido tienen implicaciones en la investigación clínica y la práctica médica. El polimorfismo en la enzima metileno-tetrahidrofolato reductasa aumenta el riesgo de enfermedades vasculares, incluyendo accidentes vasculares cerebrales, tromboembolia y preeclampsia. Por otra parte, los polimorfismos del gen del receptor  $\alpha$  de estrógenos se han asociado con osteoporosis, cáncer de mama y endometrial, enfermedad coronaria, endometriosis, enfermedad de Alzheimer, artritis reumatoide, estimulación ovárica e inicio de la menopausia. La participación del genoma ha sido particularmente difícil de elucidar en la preeclampsia, debido a su etiología múltiple y a la variabilidad de su fenotipo. Se ha propuesto tanto la participación de genes recesivos maternos, como la transmisión fetal de un gen paterno y se ha señalado también la posible existencia de un locus de susceptibilidad, regulado por influencias fetales o ambientales. El avance en el estudio del genoma humano favorecerá sin duda el desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas para éstas y otras enfermedades.

**Palabras clave:** Genoma humano, polimorfismos-enfermedad, medicina genómica.

### Summary

The knowledge that has arisen from the study of the genome will contribute to elucidate how our genome varies among patients cohorts, as well as the importance of this variations in the development of various illnesses, and in the pharmacological response. The genes number reported for the human being is approximately 30,000, and it has been found that the human genetic diversity is given by a variation of less than 0.1% in the nucleotides code of the genome. There are now various examples in woman's health, in which DNA variations as single nucleotide polymorphisms, have implications in clinical investigation as well as in medical practice. The polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase enzyme rises the risk for vascular diseases, including cerebral-vascular accidents, thromboembolia and preeclampsia. On the other hand, the polymorphisms in the estrogens  $\alpha$ -receptor gene have been associated with osteoporosis, breast and endometrial cancer, coronary disease, endometriosis, Alzheimer disease, rheumatoid arthritis, ovarian stimulation, and menopause start. Preeclampsia is a pathology in which the role of the genome has been particularly difficult to elucidate, due to its multiple etiology and its phenotype variability. The role of recessive maternal genes has been proposed, as well as the fetal transmission of a paternal gene. The existence of a susceptibility locus regulated by fetal or environmental influences, has also been stated. The advances in the study of the human genome will favor the development of new therapeutic tools for these and other diseases.

**Key words:** Human genome, Polymorphisms-disease, Genomic medicine.

La oportunidad actual de secuenciar, analizar y comparar el genoma completo de organismos vivos es de fundamental importancia, para una mejor comprensión tanto de la biología humana como de la medicina<sup>(1,2)</sup>. La secuencia genómica humana es un registro formidable único, que nos permite

saber quiénes somos y cómo nos desarrollamos como especie<sup>(3)</sup>. El conocimiento generado como consecuencia del estudio del genoma contribuirá a elucidar cuáles características son propias y cuáles son adquiridas en nuestra especie, así como la interacción entre la herencia y el medio ambiente en la definición de enfermedad. Estos conocimientos permitirán estudiar cómo nuestro genoma varía entre cohortes de pacientes y en particular la importancia que tiene(n) esta(s) variación(es) en el desarrollo de las enfermedades y las respuestas a los fármacos<sup>(4-6)</sup>. El desarrollo continuo de herramientas metodológicas para el estudio del genoma favorecerá también la posibilidad de estudiar aspectos complejos de la condición humana, tales como el lenguaje, el pensa-

\* Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva. Hospital de Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala", IMSS.

\*\* Unidad de Investigación Médica en Genética. Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, IMSS.

Recibido para publicación: 21-01-2002.

Aceptado para publicación: 23-04-2002.

miento, la conciencia y los niveles altos de inconsciencia. El estudio del genoma y el contenido de las proteínas asociadas (proteómica) en los organismos vivos, eventualmente hará posible tanto la localización como el esclarecimiento de la función de cada gen humano. Por ejemplo los factores que modulan la sincronización de eventos moleculares y celulares, la especificidad de los órganos, la extensión de la expresión genética, los niveles de proteínas y las modificaciones postraduccionales que definen la salud o la enfermedad. Para cada uno de los procesos fisiológicos, tendremos un nuevo paradigma para abordar su evolución, desarrollo, función, el mecanismo causal de la enfermedad, así como el desarrollo y desenlace de la enfermedad<sup>(7)</sup>.

Por otra parte, ha sido importante el hecho de que haya un número relativamente bajo de genes en el genoma humano<sup>(1,2)</sup>. En este contexto, un gen se define como un locus de exones, los cuales son entidades del genoma que codifican péptidos y/o proteínas. Actualmente existe un sinnúmero de programas de cómputo para la identificación, enumeración y comparación de los genes humanos con otras especies. Estos métodos integran los modelos de predicción de genes con diferentes tipos de evidencias experimentales y computacionales, para darle los requerimientos rigurosos a este proceso<sup>(8-10)</sup>. El texto de la biología previamente a la accesibilidad de la secuencia del genoma humano indicaba que el número de genes en un organismo reflejaría su complejidad. En este contexto, era esperable que el genoma humano tuviera 100,000 genes o más<sup>(11-13)</sup>. En este contexto, en los últimos tres años han sido publicadas las secuencias genómicas de cuatro organismos eucariontes: el número aproximado de genes en la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) es de 14,000<sup>(10)</sup>, para el gusano redondo (*Caenorhabditis elegans*) es de 19,000<sup>(8)</sup>, y para la planta de la mostaza (*Arabidopsis thaliana*) es de 26,000 genes<sup>(9)</sup>. Estas cifras sugieren que la comparación del número de genes de diferentes especies sin lugar a dudas es más importante que el número de genes de las especies por separado, razón por la cual los investigadores que han tratado de utilizar el número de genes para explicar la complejidad del homo sapiens, deberán considerar que el ser humano sólo tiene aproximadamente 30,000 genes<sup>(1,2)</sup>, suma que corresponde al número de genes de una mosca y un gusano, o bien, el equivalente a los de una planta.

El cálculo del número de genes humanos es la resultante del uso de algoritmos computacionales. Por lo tanto, el número absoluto es menos importante que las comparaciones con los genomas elucidados. Del mismo modo, aquellos individuos que esperaban grandes cantidades de genes como blancos de intervenciones farmacéuticas, seguramente necesitarán reconsiderar sus expectativas. El número de genes reportado por dos grupos de investigadores<sup>(1,2)</sup>, es mucho menor que lo esperado en base a análisis experimentales previos de las secuencias expresadas, o bien, como consecuen-

cia de análisis computacionales, los cuales calculaban que el humano tendría entre 70,000 y 120,000 genes<sup>(12-14)</sup>. La secuencia genómica y el complemento genético pronosticados por uno y otro grupos de investigadores puede consultarse en Internet, en las direcciones <http://public.celera.com/index/cfm><sup>1</sup> y <http://www.ensembl.org/><sup>2</sup>. En este contexto es necesario señalar que si se pretende comprender la complejidad humana, tener objetivos de investigación farmacéutica, o bien, implicaciones en la práctica médica, se debe ver más allá del número de genes *per se*, por lo menos de aquellos genes que codifican proteínas<sup>(1,2,4,5,7,15,16-20)</sup>.

El genoma es la unidad fundamental de los seres humanos. Recientemente se ha demostrado que todos los individuos compartimos cuando menos 99.9% del código de nucleótidos en nuestro genoma<sup>(1)</sup>. Por esta razón, es sorprendente que la diversidad de los seres humanos en el ámbito genético, esté dada por una variación menor a 0.1% en nuestro ácido desoxirribonucleico (DNA). La variación del DNA en el genoma humano se conoce como polimorfismo de un solo nucleótido (SNP)<sup>(21,22)</sup>. Expresado esto último de manera simple, un SNP es la sustitución de una base púrica o pirimídica en un lugar preciso de la hebra de DNA. Generalmente los SNPs son bialélicos (sólo existen dos alternativas en un sitio determinado). Cuando se anunció el programa del genoma humano, se habían identificado aproximadamente 300,000 SNPs, cifra que aumentó a más de 2,000,000 a final del año 2000<sup>(23)</sup>. La nomenclatura para definir una mutación puede ser arbitraria o relativa, como puede consultarse en la página de Internet [http://www.nhgri.nih.gov/DIR/VIP/Glossary/pub\\_glossary.cgi](http://www.nhgri.nih.gov/DIR/VIP/Glossary/pub_glossary.cgi)

Por conveniencia, cuando una sustitución está presente en más de 1% de una población y no genera un fenotipo anormal, se le denomina variante o polimorfismo<sup>(7,21,22)</sup>. Los polimorfismos de un solo nucleótido pueden afectar la función de un gen o pueden ser neutrales. En ocasiones esta neutralidad se infiere si un SNP no altera la codificación de proteínas; sin embargo, en la práctica clínica esta inferencia puede ser equivocada. Es importante señalar que un SNP puede ser responsable de un fenotipo anormal solamente en el contexto de un ambiente determinado, sin el cual el fenotipo anormal no se expresa<sup>(21,22)</sup>. En la actualidad se dispone del análisis de varios millones de variaciones en el genoma humano, con una localización precisa de los nucleótidos en grupos de individuos etnogeográficamente diferentes<sup>(1,24)</sup>. Al comparar los cromosomas de dos individuos seleccionados al azar, es previsible encontrar una variación por cada 1,250 nucleótidos. Estas variaciones pueden presentarse entre exones, con y sin cambios en la codificación del aminoácido, denominadas sinónimas y no sinónimas, o bien pueden presentarse en las regiones intrónicas o intergénicas del genoma.

Debe mencionarse que se ha demostrado que menos del 1% de los SNPs conocidos codifican un cambio directo en

un aminoácido en la proteína producto del gen<sup>(1)</sup>. Por lo tanto sólo hay miles, y no millones, de variaciones genéticas que contribuyen directamente a la diversidad de las proteínas en los seres humanos<sup>(1)</sup>. Puesto que estas variaciones son ciertamente fundamentales para la medicina, estos hallazgos implican que la investigación médica en un futuro inmediato, deberá avocarse a estudiar las contribuciones de los polimorfismos en las regiones que no codifican, o bien, en las regiones intergénicas del genoma, situación que hasta recientemente se consideraba difícil o imposible de realizar. Por las razones expuestas, es probable que sean importantes los SNPs localizados en la proximidad de regiones reguladoras, algunas de las cuales están distantes del gen modulado, tanto en dirección 5' como 3'<sup>(25)</sup>. De la misma manera, los SNPs ubicados en los intrones pueden tener participaciones no previsibles en las enfermedades humanas<sup>(26,27)</sup>. Finalmente, también pueden ser de gran importancia los SNPs ubicados en genes cuyo producto final sea un ácido ribonucleico (RNA)<sup>(28)</sup>.

El conocimiento del genoma humano y de las variaciones del DNA va a facilitar un desarrollo rápido de aplicaciones médicas de farmacogenética<sup>(4,20)</sup>. En la actualidad existen varios ejemplos en la salud reproductiva de la mujer en los que las variaciones del DNA en forma de SNPs tienen implicaciones en la investigación clínica y la práctica médica. Entre los más estudiados están los polimorfismos en el gen de la metileno-tetrahidrofolato reductasa, enzima que participa de manera fundamental en el ciclo del folato, así como en el gen del receptor  $\alpha$  de estrógenos<sup>(29,30)</sup>. Se ha propuesto que la deficiencia en la actividad de la enzima metileno-tetrahidrofolato reductasa aumenta las concentraciones plasmáticas de homocisteína y consecuentemente el riesgo de enfermedades vasculares, incluyendo los accidentes vasculares cerebrales, la tromboembolia y la preeclampsia como se mencionará más adelante<sup>(29)</sup>. Por otra parte, los polimorfismos del gen del receptor  $\alpha$  de estrógenos se han asociado con la osteoporosis<sup>(30,31)</sup>, el cáncer de mama y endometrial<sup>(32-34)</sup>, la enfermedad coronaria<sup>(35,36)</sup>, la endometriosis<sup>(37)</sup>, la enfermedad de Alzheimer<sup>(38)</sup>, la artritis reumatoide<sup>(39)</sup>, la estimulación ovárica de pacientes en programas de reproducción asistida<sup>(40)</sup>, el inicio de la menopausia<sup>(41)</sup> y la ansiedad<sup>(42)</sup>, entre otras patologías de la mujer.

### La participación del genoma en la patogénesis de la preeclampsia

Es probable que el estudio genético de la preeclampsia sea una empresa a mediano y largo plazo, debido a que con los estudios actuales se ha considerado que es poco probable que exista el "gen de la preeclampsia", único y suficiente para inducir el desarrollo de la enfermedad en cuestión. Por otra parte, es probable que estemos frente a un conjunto

de polimorfismos que, en una o más combinaciones en asociación con los factores de riesgo ambientales, predisponga el desarrollo de la enfermedad hipertensiva del embarazo denominada preeclampsia<sup>(43)</sup>. El fenotipo de la patología en cuestión es de fundamental importancia para el desarrollo de cualquier estudio genético. Sin embargo, el fenotipo de la preeclampsia es muy variable, porque depende de síntomas secundarios como la hipertensión y la proteinuria que se presentan en las etapas finales de la evolución natural de la enfermedad. Además, la medición de ambos parámetros es susceptible de error frecuente. Más aún, es probable que el diagnóstico de preeclampsia implique más de una condición fisiopatológica. Por ejemplo, la mujer que desarrolla preeclampsia en el segundo o en el embarazo siguiente con la misma pareja, es seis o siete veces más susceptible a tener una enfermedad hipertensiva subyacente, que la mujer que desarrolla preeclampsia en su primera gestación<sup>(44,45)</sup>.

Para tener una mayor probabilidad de identificar alteraciones genéticas asociadas con la preeclampsia, el fenotipo de esta entidad nosológica debe definirse cuidadosamente. Desgraciadamente esto se ha hecho hasta recientemente. Por ejemplo, una mujer diagnosticada como preecláptica en un segundo embarazo o en uno subsecuente tiene una mayor posibilidad de desarrollar hipertensión en su vida<sup>(46)</sup>, tiene una incidencia tres veces mayor en orden de magnitud de padecer una enfermedad renal subyacente<sup>(47)</sup> y tiene el doble de probabilidades de morir de una enfermedad cardiovascular isquémica en etapas posteriores de su vida<sup>(48)</sup>, que una mujer que desarrolla preeclampsia o eclampsia en su primer embarazo. Por lo tanto, los estudios genéticos deben realizarse principalmente en aquellas mujeres que desarrollan preeclampsia en su primer embarazo.

Ciertamente existe una tendencia familiar de la preeclampsia. En caso de que la tendencia a la herencia a la preeclampsia se realice a través de un solo gen recesivo materno causal, habrá una correlación razonable en la incidencia de preeclampsia entre hermanas, o entre las hijas de una mujer que padeció la enfermedad, pero es predecible que habrá una menor incidencia de la enfermedad si participa el genotipo fetal<sup>(43)</sup>. Si el genotipo materno es predominante, la incidencia en las suegras o en las cuñadas de las pacientes preeclápticas no deberá diferir de la población general. Debe señalarse que hasta ahora con las bases de datos genéticos disponibles, no fácilmente se distingue entre las posibilidades antes mencionadas<sup>(49,50)</sup>. Sin embargo, la evaluación rigurosa de varios modelos de estudio sugirió que el modelo de un gen recesivo compartido parece ser la explicación más viable disponible<sup>(51)</sup>. Existen otros indicadores polémicos, incluyendo el que hermanas gemelas idénticas no presentan concordancia alguna en la incidencia de preeclampsia, lo cual sugiere una contribución fetal<sup>(52)</sup>. En este contexto, ciertamente un estudio de población realizado

recientemente en Noruega en mujeres que habían cambiado de pareja<sup>(53)</sup>, sugirió que la transmisión fetal de un gen paterno contribuye a la probabilidad de que se desarrolle la preeclampsia. Existe, por supuesto, la posibilidad de que el desarrollo de la preeclampsia esté determinado parcialmente por un polimorfismo paterno silenciado, materno-activo que sea expresado por el feto. Por otra parte, se ha señalado la posible existencia de un umbral necesario o la susceptibilidad de un locus, regulado por influencias fetales o ambientales, que defina quién desarrolla la enfermedad.

En el contexto de una herencia autosómica recesiva, el mapeo de exclusión cromosómica ha sugerido la participación de genes en los cromosomas 1, 3, 9 ó 18<sup>(54)</sup>; y un barrido genómico amplio de 15 pedigríes genealógicos identificaron una región susceptible en el cromosoma 4<sup>(55)</sup>. Es de hacer notar que por el momento son escasos los genes viables a estar vinculados con la etiología de la preeclampsia, sin embargo, los resultados obtenidos hasta ahora apoyan esta tesis. Por ejemplo, no obstante la disminución plasmática de la enzima superóxido-dismutasa (SOD) en la preeclampsia, no se han determinado anomalías estructurales o funcionales del gen de esta enzima, el cual ha sido ubicado en el cromosoma 21<sup>(56)</sup>.

Existen evidencias polémicas acerca de la participación de los antígenos de histocompatibilidad en la patogénesis de la preeclampsia, sin embargo, hasta ahora los estudios genéticos de los loci HLA-DR $\beta$  y HLA-G, agrupados en el cromosoma 6 no han mostrado alguna evidencia de asociación con la enfermedad hipertensiva del embarazo de interés<sup>(57,58)</sup>. En la preeclampsia, la concentración plasmática del receptor soluble del factor de necrosis tumoral alfa (sTNFp55), está aumentada en etapas previas a la presentación de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. En este contexto, la frecuencia de la mutación del gen TNF T2, ubicado en el cromosoma 6 no se encuentra aumentada ni en la preeclampsia ni en el síndrome de HELLP<sup>(59)</sup>. No obstante que el polimorfismo del gen de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) ubicado en el cromosoma 17, está asociado con la hipertensión arterial esencial en la población en general, un estudio de este polimorfismo en mujeres gestantes afroamericanas no demostró asociación alguna con el desarrollo de la hipertensión inducida por el embarazo<sup>(60)</sup>. En familias escocesas e islandesas en las cuales ha prevalecido una incidencia alta en preeclampsia familiar, se ha determinado la existencia de un locus predisponente a esta patología, en la región del gen que codifica el óxido nítrico sintetasa endotelial<sup>(61)</sup>, el cual está localizado en el cromosoma 7. No obstante que estos resultados no son del todo concluyentes, en la preeclampsia es presumible que la síntesis de óxido nítrico sea baja.

En contraste a los aspectos genéticos antes descritos, se debe hacer notar que varios de los genes que han mostrado

hasta ahora asociaciones con la preeclampsia se localizan en el cromosoma 1, por ejemplo el gen del factor V, cuya actividad es procoagulante, el cual está normalmente regulado por la proteína C activada<sup>(62)</sup>. En la población anglosajona se ha determinado que entre 2 y 7% de ésta, es portadora de la denominada mutación de Leiden en el gen del factor V, la cual implica la substitución de la glutamina por arginina, que se traduce en la resistencia del factor V a la proteína C activada. En este contexto, se debe hacer notar que la resistencia a la proteína C activada se ha determinado aproximadamente en 20% de las mujeres con preeclampsia. En un estudio reciente de esta mutación, se determinó que 9% de las pacientes preeclámplicas eran heterocigotas, en contraste con 4.2% encontrado en los controles correspondientes<sup>(62)</sup>.

Otra mutación relativamente común en el cromosoma 1, tiene como consecuencia el polimorfismo CC677T en el gen de la enzima metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Esta mutación ha sido vinculada tanto con pacientes preeclámplicas, así como con pacientes gestantes trombohemofílicas, debido a la disminución de la actividad de la enzima MTHFR asociada con el concomitante aumento en las concentraciones plasmáticas de homocisteína. Estos polimorfismos de MTHFR han sido vinculados también con el aborto recurrente y el síndrome de Down<sup>(63-65)</sup>. Dos estudios recientes han informado casi simultáneamente el exceso de homocigocidad para TT en pacientes preeclámplicas<sup>(66,67)</sup>. Por lo tanto, la heterocigocidad u homocigocidad para estas mutaciones parecen predisponer a la preeclampsia, aunque evidentemente esto último no necesariamente es un prerrequisito para tal finalidad.

Hasta ahora el gen del cromosoma 1 con mayor potencialidad de asociación con la preeclampsia parece ser el gen del angiotensinógeno. En el primer estudio publicado de este gen en pacientes preeclámplicas, la frecuencia de la variante M235T se encontró en 45 pacientes preeclámplicas del estudio, en asociación con el incremento en la concentración plasmática del angiotensinógeno<sup>(68)</sup>. Este mismo grupo de estudio informó más tarde que en las mujeres heterocigotas, la mutación M235T tenían una mayor expresión funcional del alelo T235 en las arterias espirales decíduales, razón por la cual asociaron a esta mutación como parte de los componentes responsables de la alteración vascular que prevalece en la preeclampsia<sup>(69)</sup>. En un estudio reciente de casos y controles en pacientes Japonesas preeclámplicas, la variante T235 se encontró también aumentada significativamente<sup>(70)</sup>. Sin embargo, esta variante T235 se ha informado cada vez con mayor frecuencia en pacientes no gestantes con hipertensión arterial esencial, concomitantemente con las elevadas concentraciones plasmáticas del angiotensinógeno. Esta última situación ha generado en la comunidad científica, un genuino reto académico para esclarecer la superposición de fenotipos. Más aún, en un estudio reciente con pacientes in-

glesas preeclámpticas, rigurosamente seleccionadas, con el grupo control correspondiente de pacientes gestantes normotensas, no se encontró un aumento en la frecuencia de la variante M235T<sup>(71)</sup>. En la misma población inglesa, las concentraciones plasmáticas de angiotensinógeno también son menores en los homocigotos TT normotensos<sup>(72)</sup>. Este último estudio nuevamente hace ostensible la necesidad de ser rigurosamente cauteloso en cuanto a la interpretación de los resultados emanados de distintos grupos de investigadores. Existe además el antecedente de variaciones en la frecuencia de las mutaciones dialélicas del gen del angiotensinógeno aun entre poblaciones denominadas caucásicas, lo cual sugiere la posible existencia tanto de diferencias étnicas como entre las diferentes poblaciones. Otros genes en estudio, son los que están involucrados en el metabolismo de lípidos y su biotransformación enzimática<sup>(44)</sup>.

En este contexto, debido a la naturaleza multisistémica de la preeclampsia y las dificultades propias para obtener un fenotipo adecuado, el esclarecimiento de la vinculación genética con la etiología de esta patología requiere del diseño de un estudio poblacional multicéntrico, multidisciplinario, amplio y riguroso de pedigrís familiares, rigurosamente seleccionados, estudiados y analizados. Es predecible que el avance en el estudio del genoma humano, favorecerá la mejor comprensión entre los polimorfismos antes mencionados y la enfermedad hipertensiva del embarazo denominada preeclampsia, con el consecuente desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas.

El reto que implica la investigación en la salud de la mujer es el de generar los fundamentos de un conocimiento científico que permita realizar diagnósticos confiables y desarrollar estrategias de prevención y tratamiento para todas las mujeres, incluyendo a las de diversos orígenes culturales, étnicos y geográficos y de diversas condiciones socioeconómicas. La finalidad última es enriquecer el conocimiento médico mediante una práctica científica sólida y de esta forma, contribuir al desarrollo de políticas y normas médicas que le brinden beneficios similares tanto a la mujer como al varón. Así como el género es un parámetro que debe incluirse en el diseño de los estudios de investigación clínica, si los resultados de la investigación han de aplicarse en forma generalizada en las políticas y las intervenciones de los servicios de salud, de la misma forma deben tomarse en cuenta los factores raciales, étnicos y culturales en el diseño y aplicación de los protocolos de investigación. En este contexto, la necesidad de comprender mejor como el sexo, el género y las diferencias culturales y raciales influyen sobre la patología, la etiología, el diagnóstico, la progresión, el tratamiento y el desenlace de las enfermedades en las diferentes poblaciones, también ha generado cambios en las áreas y estrategias de la investigación en la salud de la mujer.

## Referencias

- Venter JC, Adams MD, Myers EW et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-1351.
- Lander ES, Linton LM, Birren B et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
- Cavalli-Sforza LL. The DNA revolution in population genetics. *Trends Genet* 1998;14:60-65.
- Weber WW. *Pharmacogenetics*. Oxford, UK: Oxford University Press; 1997.
- Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000;405:857-865.
- Broder S, Venter JC. Whole genomes. *Curr Opin Biotechnol* 2000;11:581-585.
- Broder S, Venter JC. Sequencing the entire genomes of free-living organisms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000;40:97-132.
- The *C. elegans* Sequencing Consortium. Genome sequence of the nematode *C. elegans*. *Science* 1998;282:2012-2018.
- Analysis of the genome sequence of the flowering plant. *Arabidopsis thaliana*. *Nature* 2000;408:796-815.
- Adams MD, Celniker SE, Holt RA et al. The genome sequence of *Drosophila melanogaster*. *Science* 2000;287:2185-2195.
- Dickson D. Gene estimate rises as US and UK discuss freedom of access. *Nature* 1999;401:311.
- Liang F, Holt I, Perlea G et al. Gene index analysis of the human genome estimates approximately 120,000 genes. *Nat Genet* 2000;25:239-240.
- Antequera F, Bird A. Number of CpG islands and genes in human and mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:11995-11999.
- Wright FA, Lemon WJ, Zhao WD et al. A draft annotation and overview of the human genome. *Genome Biol* 2001;2:RESEARCH 0025.
- Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M et al. An ancient retrotranspositional insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature* 1998;394:388-392.
- Dawkins R, Leelayuwat C, Gaudieri S et al. Genomics of the major histocompatibility complex. *Immunol Rev* 1999;167:275-304.
- Rohlf EM, Puget N, Graham ML et al. An Alu-mediated 7.1 kb deletion of BRCA1 exons 8 and 9 in breast and ovarian cancer families that results in alternative splicing of exon 10. *Genes Chromosomes Cancer* 2000;28:300-307.
- Norris J, Fan D, Alemán C et al. Identification of a new subclass of Alu DNA repeats which can function as estrogen receptor-dependent transcriptional enhancers. *J Biol Chem* 1995;270:22777-22782.
- Usdin K, Grabczyk E. DNA repeat expansions and human disease. *Cell Mol Life Sci* 2000;57:914-931.
- Roses AD. Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *Lancet* 2000;355:1358-1361.
- Risch NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature* 2000;405:847-856.
- Chakravarti A. Population genetics: making sense out of sequence. *Nat Genet* 1999;21(Suppl 1):56-60.
- Collins FS, McKusick VA. Implications of the human genome project for medical science. *JAMA* 2001;285:540-544.
- Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001;409:928-933.
- Knight JC, Udalova I, Hill AV et al. A polymorphism that affects OCT-1 binding to the TNF promoter region is associated with severe malaria. *Nat Genet* 1999;22:145-150.
- Horikawa Y, Oda N, Cox NJ et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 2000;26:163-175.
- Kishi F, Fujishima S, Tabuchi M. Dinucleotide repeat polymorphism in the third intron of the NRAMP2/DMT1 gene. *J Hum Genet* 1999;44:425-427.

28. Ridanpaa M, van Eenennaam H, Pelin K et al. Mutations in the RNA component of RNase MRP cause a pleiotropic human disease, cartilage-hair-hypoplasia. *Cell* 2001;104:195-203.
29. Fodinger M, Horl WH, Sunder-Plassmann G. Molecular biology of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *J Nephrol* 2000;13:20-33.
30. Becherini L, Gennari L, Masi L et al. Evidence of a linkage disequilibrium between polymorphisms in the human estrogen receptor alpha gene and their relationship to bone mass variation in postmenopausal Italian women. *Hum Mol Genet* 2000;9:2043-2050.
31. Giguere Y, Rousseau F. The genetics of osteoporosis: complexities and difficulties. *Clin Genet* 2000;57:161-169.
32. Shuur ER, Weigel RJ. Monoallelic amplification of estrogen receptor-alpha expression in breast cancer. *Cancer Res* 2000;60:2598-2601.
33. Shubert EL, Lee MK, Newman B et al. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the estrogen receptor and breast cancer susceptibility. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999;71:21-27.
34. Weiderpass E, Persson I, Melhus H et al. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and endometrial cancer risk. *Carcinogenesis* 2000;21:623-627.
35. Kunnas TA, Laippala P, Penttila A et al. Association of polymorphism of human alpha oestrogen receptor gene with coronary artery disease in men: a necropsy study. *BMJ* 2000;321:273-274.
36. Kikuchi T, Hashimoto N, Kawasaki T et al. Association of serum low-density lipoprotein metabolism with oestrogen receptor gene polymorphisms in healthy children. *Acta Paediatr* 2000;89:42-45.
37. Georgiou I, Syrrou M, Boubai I et al. Association of estrogen receptor gene polymorphisms with endometriosis. *Fertil Steril* 1999;72:164-166.
38. Ji Y, Urakami K, Wada-iso K et al. Estrogen receptor gene polymorphisms in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia, and alcohol-associated dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;11:119-122.
39. Ushiyama T, Mori K, Inoue K et al. Association of oestrogen receptor gene polymorphisms with age at onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:7-10.
40. Sundarajan C, Liao W, Roy AC et al. Association of oestrogen receptor gene polymorphisms with outcome of ovarian stimulation in patients undergoing IVF. *Mol Hum Reprod* 1999;5:797-802.
41. Weel AE, Uitterlinden AG, Westendorp IC et al. Estrogen receptor polymorphism predicts the onset of natural and surgical menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3146-3150.
42. Comings DE, Muhleman D, Johnson P et al. Potential role of the estrogen receptor gene (ESR1) in anxiety. *Mol Psychiatry* 1999;4:374-377.
43. Morgan T, Ward K. New insights into the genetics of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999;23:14-23.
44. Broughton-Pipkin F, Roberts JM. Hypertension in pregnancy. *J Hum Hypertens* 2000;14:705-724.
45. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1359-1375.
46. Chesley LC, Anitto JE, Cosgrove RA. The remote prognosis of eclamptic women. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:446-459.
47. Fisher K, Luger A, Spargo BH, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and late prognosis. *Medicine (Baltimore)* 1981;60:267-276.
48. Jonsdottir LS, Arngrimsson R, Geirsson RT et al. Death rates from ischaemic heart disease in women with a history of hypertension in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:772-776.
49. Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single-gene control of preeclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:898-908.
50. Arngrimsson R, Bjornsson S, Geirsson RT et al. Genetic and familial predisposition to eclampsia and pre-eclampsia in a defined population. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:762-769.
51. Liston WA, Kilpatrick DC. Is susceptibility to pre-eclampsia conferred by homozygosity for the same recessive gene in mother and fetus? *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:1079-1086.
52. Thornton JG, Onwoude JL. Pre-eclampsia: discordance among identical twins. *BMJ* 1991;303:1241-1242.
53. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H et al. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ* 1998;316:1343-1347.
54. Hayward C, Livingstone J, Holloway S et al. An exclusion map for pre-eclampsia: assuming autosomal recessive inheritance. *Am J Hum Genet* 1992;50:749-757.
55. Harrison GA, Humphrey KE, Jones N et al. A genome-wide linkage study of preeclampsia/eclampsia reveals evidence for a candidate region on 4q. *Am J Hum Genet* 1997;60:1158-1167.
56. Chen G, Wilson R, Boys P et al. Normal superoxide dismutase (SOD) gene in pregnancy-induced hypertension: is the decreased SOD activity a secondary phenomenon? *Free Radic Res* 1995;21:59-66.
57. Wilton AN, Cooper DW, Brennecke SP et al. Absence of close linkage between maternal genes for susceptibility to pre-eclampsia/eclampsia and HLA. *DRB1*. *Lancet* 1990;336:653-657.
58. Humphrey KE, Harrison GA, Cooper DW et al. HLA-G deletion polymorphism and pre-eclampsia-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:707-710.
59. Dizon-Townson DS, Major H, Ward K. A promoter mutation in the tumor necrosis factor alpha gene is not associated with preeclampsia. *J Reprod Immunol* 1998;38:55-61.
60. Tamura T, Johannig GL, Goldenberg RL et al. Effect of angiotensin converting enzyme gene polymorphism on pregnancy outcome, enzyme activity and zinc concentration. *Obstet Gynecol* 1996;88:497-502.
61. Arngrimsson R, Hayward C, Nadaud S et al. Evidence for a familial pregnancy-induced hypertension locus in the eNOS gene region. *Am J Hum Genet* 1997;61:354-362.
62. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Easton K, Ward K. The factor V Leiden mutation may dispose women to severe pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:902-905.
63. Lissak A, Sharon A, Fruchter O et al. Polymorphism of mutation of cytosine to thymine at location 677 in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with recurrent early fetal loss. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:126-130.
64. Brenner B, Sarig G, Weiner Z et al. Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb Haemost* 1999;82:6-9.
65. Hobbs CA, Sherman SL, Yi P et al. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Hum Genet* 2000;67:623-630.
66. Sohda S, Arinami T, Hamada H, Yamada N, Hamaguchi H, Kubo T. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and pre-eclampsia. *J Med Genet* 1997;34:525-526.
67. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340:9-13.
68. Ward K, Hata A, Jeunemaitre X et al. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nat Genet* 1993;4:59-61.
69. Morgan T, Craven C, Nelson L, Lalouel JM, Ward K. Angiotensinogen T235 expression is elevated in decidual spiral arteries. *J Clin Invest* 1997;100:1406-1415.
70. Kobashi G. A case-control study of pregnancy-induced hypertension with a genetic predisposition: association of a molecular variant of angiotensinogen in Japanese women. *Hokkaido J Med Sci* 1995;70:649-657.
71. Morgan L, Baker PN, Broughton Pipkin F, Kalsheker N. Pre-eclampsia and the angiotensinogen gene. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:489-490.
72. Morgan L, Crawshaw S, Baker PN et al. Maternal and fetal angiotensinogen gene allele sharing in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:244-251.