



X Jornada Científico
PEDAGÓGICA
I Jornada virtual

“La labor docente de enfermería
como garantía de la calidad de los recursos
humanos en salud”

BIOLOGÍA MOLECULAR EN MEDICINA: BIOMEDICINA/ MEDICINA MOLECULAR. ESTRATEGIA CURRICULAR.

MOLECULAR BIOLOGY IN MEDICINE: BIOMEDICINE/ MOLECULAR MEDICINE. CURRICULAR STRATEGY.

Celia Alonso Rodríguez¹, Ana M. Arias Prieto², Sergio Llinás Carrillos³, María E. Suardíaz Espinosa⁴

Hospital “Hermanos Ameijeiras”. Cuba, celialon@infomed.sld.cu
Hospital “Hermanos Ameijeiras”. Cuba, anaarias@infomed.sld.cu
Hospital “Hermanos Ameijeiras”. Cuba, sergio.llinas@infomed.sld.cu
Hospital “Hermanos Ameijeiras”. Cuba, mesuardiaz@infomed.sld.cu

RESUMEN

La Biología Molecular es una disciplina que estudia los procesos en el organismo vivo, desde un punto de vista molecular, principalmente la comprensión de interacciones y relaciones de las células, organelos y moléculas. Entre sus objetos de interés están el código genético, la estructura de las proteínas, el análisis del metabolismo celular, la reproducción de virus y bacterias, los procesos de replicación de las células tumorales, la búsqueda de dianas terapéuticas y el diseño/ producción de nuevos biofármacos. La importancia de estudiarla radica en el aporte investigativo que proporciona el medio para encontrar soluciones en el ámbito, no solo de problemas de salud, sino de una buena alimentación para la prevención de enfermedades, la influencia de los nutrientes en la salud, la creación de fármacos más específicos y personalizados, el mejoramiento de los cultivos agrícolas, la responsabilidad con el medio ambiente y desarrollo sostenible, entre otros. La Biología molecular tiene sólo alrededor de 60 años. Dos aspectos a destacar serían: su desarrollo increíble en los últimos años, y el cambio de paradigma en la investigación, que pasa de esforzados investigadores trabajando en soledad a estudios que se desarrollan en potentes laboratorios y que llevan a cabo cientos de investigadores trabajando de forma colaborativa. Ejemplo de esto fue la batalla contra el COVID-19 en Cuba, donde investigadores de diferentes centros científicos han participado con sus producciones y recursos para integrar un protocolo único de enfrentamiento a la enfermedad.

Palabras Clave: Biología molecular; biomedicina; medicina molecular.

ABSTRACT:

Molecular Biology is a discipline that study the living organism process, mainly the comprehension of relationships and interactions between cells, organelles and molecules. Genetic code, proteins structure, cellular metabolism analysis, reproduction of virus and bacteria, tumor cells replication process, finding of therapeutics targets, and the design/production of new biopharmaceuticals are in their main subjects of interest. The importance of this study is to have the research basis to find solutions not only of health problems, but also of good nutrition for disease prevention, nutrients influence on health, specific and personalized pharmaceuticals, improving agricultural production, responsibility on environmental and sustainable development, between others. Molecular Biology is only about 60 years old. Two highlight aspect are the incredible development in the last recent years, and the paradigm change in research, that passed from lonely researchers working strongly, to studies in potent laboratories developed by hundreds of researchers in collaborative way. Example of this was the COVID-19 fight in Cuba, where fellows of different scientific centers was participated with their productions and resources to integrate a unique protocol to defeat the disease.

Key Words: Molecular Biology, Biomedicine, Molecular Medicine.

Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, Centro de Posgrado “Hermanos Ameijeiras”

X Jornada Científico Pedagógica

I Jornada Científico Pedagógica Virtual

2020

1. INTRODUCCIÓN

La Biología Molecular, por su relación directa con la práctica de la medicina, es un tema de interés prioritario en investigación y de enorme interés social. Encuentra en la Biotecnología uno de sus grandes aliados. La biotecnología se puede definir como la aplicación de un enfoque multidisciplinario, tanto científico como tecnológico, sobre los sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos y procesos de valor para el hombre.¹

Ese carácter interdisciplinar e integrador de conocimientos -procedentes de la ingeniería y de las modernas técnicas de biología molecular, celular y funcional- proporciona, además, un valor añadido desde el punto de vista formativo, que acercarán a los estudiantes a algunas de las aplicaciones médicas de la biotecnología. Los modelos animales permiten a los científicos conocer los mecanismos implicados en las enfermedades y el desarrollo de nuevas medicinas que sean más específicas, con menos efectos secundarios e, incluso, permitan una medicina personalizada, antes de extrapolar los resultados a humanos.²

El impacto científico y socio-económico que está teniendo la tecnología es extraordinario y son cada vez más quienes postulan que, en un futuro no muy lejano, permitirá prevenir y curar multitud de enfermedades para las cuales todavía no se dispone de tratamiento eficaz.³

El conocimiento de aspectos tan importantes como las enfermedades moleculares, la generación de organismos modificados genéticamente, la visualización del movimiento de las proteínas, la producción de proteínas, la farmacogenómica y la biotecnología, serán fundamentales en la enseñanza de la medicina moderna, pues en su aplicación futura los estudiantes de hoy tendrán un papel primordial y activo.

2. CONTENIDO

La biología molecular provee una visión sobre cómo conceptualizar un fenómeno biológico, y esta visión ahora se ha extendido al estudio no sólo de genes individuales, sino a la mejor comprensión de la organización de todo el conjunto de genes de un organismo o genoma, al estudio de sus variaciones, y a las interacciones entre todos los componentes del genoma.

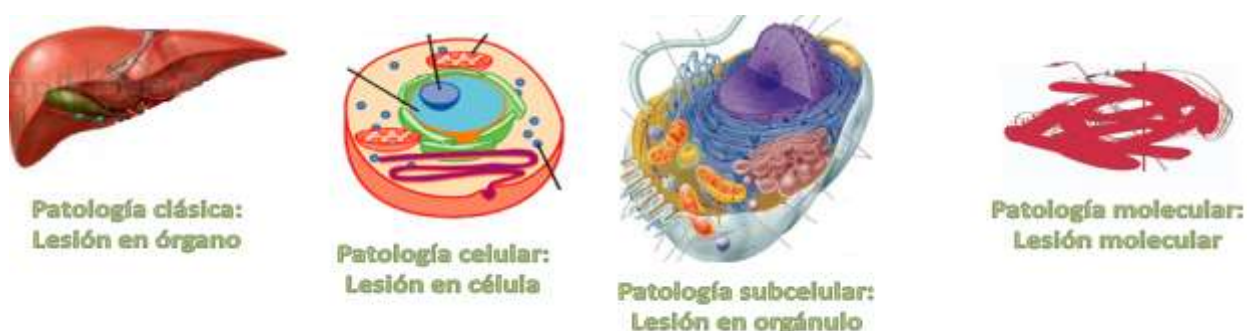


Figura 1. Patología humana, de lo clásico a lo molecular.

Proyecto Genoma Humano. El proyecto del genoma humano es sin duda uno de los hitos más importantes en la historia de la humanidad, que, por sus implicaciones biomédicas y sociales en el ámbito mundial, representa una gran promesa científica. El objetivo principal del proyecto fue descifrar la secuencia completa del genoma humano, dónde se encuentra la información de todas las funciones que se realizan, así como la de los genes que determinan la susceptibilidad de desarrollar alguna enfermedad como la diabetes mellitus, cáncer, Alzheimer, Huntington y las problemáticas maniaco depresivas entre algunas.⁴

Los avances del proyecto del genoma humano dieron lugar a una nueva era en la medicina tanto en el diagnóstico, tratamiento y la prevención de distintas enfermedades comunes como el cáncer, la diabetes o la hipertensión, por medio del surgimiento de una nueva área de estudio, la medicina genómica. La secuenciación completa del genoma permitiría la identificación de la totalidad de los genes que le componen

BIOLOGÍA MOLECULAR EN MEDICINA: BIOMEDICINA/MEDICINA MOLECULAR.

(genómica estructural) y su estudio para la determinación de su función en los organismos (genómica funcional) en distintos procesos como el desarrollo embrionario, en el envejecimiento, la regeneración de órganos o tejidos y durante el proceso de distintas enfermedades.⁵

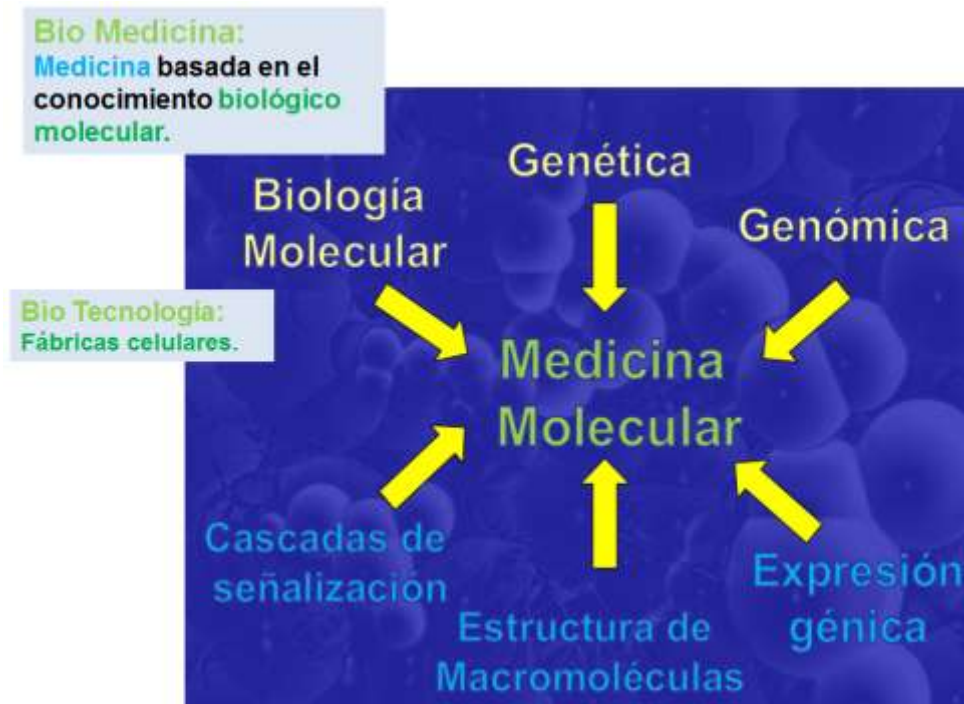


Figura 2. Medicina Molecular, fenómenos básicos, algunas ciencias contribuyentes.

El impacto de la biología molecular en las ciencias médicas se vio potenciado por el “Proyecto Genoma Humano”, investigación multinacional que estableció la secuencia de bases del DNA contenido en los cromosomas humanos. Aquí comenzó la era de la Medicina Molecular.⁶ La medicina molecular es una rama amplia de la medicina que utiliza técnicas físicas, químicas, biológicas, bioinformáticas y médicas para describir estructuras moleculares y mecanismos, identificar moléculas fundamentales y errores genéticos que dan origen a la enfermedad, así como para desarrollar intervenciones moleculares para corregirlas. La perspectiva de la medicina molecular enfatiza fenómenos celulares y moleculares e intervenciones por encima del enfoque conceptual y observacional previo de los pacientes y sus órganos.⁷

El Proyecto del Genoma Humano ha logrado determinar el orden preciso de los genes y elaborar un mapa que ubica a sus 30 a 40 mil genes. Para la medicina, el conocimiento de la secuencia completa del DNA humano constituye una poderosa herramienta para la investigación en biomedicina la biomedicina tanto básica como traslacional (en la que los hallazgos de la ciencia se pueden aplicar rápidamente a mejorar la salud del enfermo); lo que ha permitido el avance en el conocimiento de la patogenia, el desarrollo de nuevas terapias y la implementación de métodos diagnósticos precisos.⁸



Figura 3. Biomedicina, aproximación traslacional del conocimiento científico al tratamiento.

Aplicaciones de la biología molecular en medicina. La medicina molecular, la medicina genómica, la Farmacogenómica, el diagnóstico molecular y la terapia génica han sido el resultado del impacto de la biología molecular en las ciencias médicas.⁹ Estas áreas de la investigación biomédica han permitido el avance en el conocimiento de la patogenia de los padecimientos humanos, el desarrollo de novedosas estrategias terapéuticas (como es el caso de la medicina del RNA), el mejoramiento de tratamientos farmacológicos y la implementación de métodos diagnósticos precisos.¹⁰

La identificación de los genes que determinan la susceptibilidad o la resistencia al desarrollo de distintos padecimientos comunes como la hipertensión arterial, el asma o la osteoporosis, posibilitará el desarrollo de métodos de diagnóstico molecular basados en tecnologías como las microhilas de ADN (microarrays). Una vez identificados los genes de susceptibilidad específicos de cada población, será posible la investigación y el desarrollo de estrategias para la transferencia de genes a células o tejidos específicos con fines terapéuticos (terapia génica), permitiendo la restitución o inhibición de la función de distintos genes implicados en distintas enfermedades comunes.¹¹

Medicina genómica Las diferencias morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y moleculares entre individuos de la misma especie (diferencias fenotípicas), son producto de las variaciones en la secuencia del DNA (variaciones genotípicas). Los cambios en la secuencia del DNA que se presentan con una incidencia superior al 1% reciben el nombre de polimorfismos, si la incidencia es menor son llamadas mutaciones. En el genoma se identifican diferentes tipos de polimorfismos; VNTRs (de *Variable Number Tandem Repeats*) y SNPs (de *single nucleotide polymorphism*). Los SNPs (variaciones heredadas en una sola base) explican alrededor del 90% de la diversidad fenotípica en el humano.¹²

El estudio de los polimorfismos y su asociación con las enfermedades humanas es el área de investigación de la llamada medicina genómica, la cual se define como el uso de análisis genotípicos rutinarios para mejorar los cuidados de la salud del individuo. De la relación entre los polimorfismos y las enfermedades humanas que se derivan de las investigaciones en medicina genómica surge el término de "susceptibilidad genética", es decir, un polimorfismo o conjunto de estos que confieren propensión genética al desarrollo de ciertas enfermedades o bien a complicaciones de estas. La capacidad de predecir con cierta exactitud los riesgos de padecer enfermedades donde los genes juegan un papel fundamental hace posible la aplicación de medidas preventivas que limiten o incluso eviten los padecimientos y sus complicaciones. La variabilidad genética no sólo es capaz de identificar la susceptibilidad a los padecimientos, puede predecir además la evolución de estos y su respuesta a las terapias farmacológicas; claro ejemplo de ello son los polimorfismos encontrados en pacientes con DM que se asocian a nefropatía diabética severa.¹³

El tipo de almacenamiento y las modificaciones químicas que alteran la función del ADN sin cambiar su secuencia es denominado epigenética, la cual determina los genes o partes del ADN que pueden ser accesibles por las proteínas encargadas de hacer la conversión a ARN. Los mecanismos epigenéticos o

BIOLÓGÍA MOLECULAR EN MEDICINA: BIOMEDICINA/MEDICINA MOLECULAR.

epigenoma comprenden la metilación del ADN, la modificación de las histonas (proteínas que empaquetan el ADN) y los mecanismos de impronta genética, es decir, de información parental, que facilitan o dificultan el acceso a determinadas secuencias del ADN.¹⁴

Medicina molecular y patogenia. Es clara la implicación de la biología molecular en el estudio, diagnóstico y tratamiento de padecimientos genéticos hereditarios ocasionados por mutaciones; sin embargo, todas las enfermedades humanas poseen un componente genético bien hereditario, o como resultado de la respuesta del organismo a los estímulos del medio, como las toxinas o los virus. La exploración de las funciones de cada gen humano y de sus implicaciones en la enfermedad revela cómo el genotipo se relaciona con la génesis y evolución de los padecimientos.¹⁵

Con el conocimiento de las bases moleculares de las enfermedades es posible identificar marcadores para el diagnóstico temprano y nuevos blancos terapéuticos, así como desarrollar estrategias terapéuticas novedosas y efectivas que en su conjunto permitan mejorar la atención a la salud. Por ejemplo, actualmente está bien documentada la estrecha asociación entre la génesis del cáncer de mama y las mutaciones de los genes BRCA. Los genes BRCA 1 y 2 funcionan como supresores tumorales; mutaciones en estos genes producen la pérdida de su función y por lo tanto conducen a proliferación celular descontrolada. La detección de portadores de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 tiene un gran impacto sobre la práctica médica, permite implementar estrategias de prevención y diagnóstico temprano en miembros de familias con individuos afectados, además de permitir predecir la evolución (agresividad) del cáncer de mama para en última instancia determinar el manejo más adecuado.¹⁶

Diagnóstico molecular. La biología molecular ha venido a revolucionar los estudios diagnósticos de enfermedades hereditarias y adquiridas. Las técnicas moleculares aplicadas al diagnóstico ofrecen mayor sensibilidad, especificidad y rapidez con requerimientos mínimos de muestra en comparación con las pruebas convencionales. Esto permite el inicio temprano del mejor esquema terapéutico, disminuyendo de esta manera la probabilidad de complicaciones.¹⁷

Las técnicas moleculares aplicadas al diagnóstico de enfermedades infecciosas en ocasiones superan las limitaciones que imponen los organismos para su aislamiento. Los ácidos nucleicos microbianos extraídos de una muestra clínica pueden ser analizados. En la actualidad, la biología molecular es de importancia central para el mejor entendimiento de las interacciones que ocurren en poblaciones de organismos, ya sea entre ellos o con el ambiente que les rodea, o ambos.¹⁸

Farmacogenómica. La evaluación de las reacciones tóxicas y adversas de los fármacos es un requisito indispensable para su uso terapéutico. Idiosincrasia es el término acuñado por la farmacología para definir las reacciones individuales (tanto terapéuticas como tóxicas) que puede experimentar un individuo tras la administración de una terapia farmacológica; en definitiva, la respuesta individual a las drogas es determinada por el genotipo. De los estudios de variabilidad genética se derivó la farmacogenómica, disciplina que evalúa la influencia de los polimorfismos genéticos en la respuesta a los fármacos. Las evaluaciones farmacogenómicas de los nuevos activos e incluso de los ya existentes permitirán incrementar la eficiencia y bioseguridad de los tratamientos farmacológicos para generar un tratamiento justo a la medida del genotipo, en otras palabras, fármacos hechos a la medida. La identificación y estudio de nuevos genes, que podrían ser blancos terapéuticos, y su asociación con diferencias en la respuesta a distintos fármacos, hacen más eficientes las estrategias terapéuticas actuales y permitirán el desarrollo de fármacos más efectivos y con menos efectos adversos.¹⁹

Riesgos del uso de la Medicina Molecular. La información derivada de estudios genético-moleculares es diferente de otros tipos de información médica, porque tiene un valor predictivo y no es sólo un mero dato histórico de la salud de una persona. En forma adicional, el conocimiento del genotipo de una persona automáticamente proporciona información de sus familiares, con o sin su consentimiento o participación activa. Por estas razones, la información genética de un individuo debiera ser mantenida bajo máxima confidencialidad, usada prudentemente y mantenida fuera de registros médicos hasta que se desarrollen sistemas de seguridad, que garanticen que la información genética diagnóstica y/o predictiva de un sujeto y su grupo familiar correspondiente no pueda ser utilizada inapropiadamente.²⁰

La información genética obtenida por el desarrollo de la medicina molecular debe ser usada sólo para el beneficio del sujeto en estudio, con su consentimiento informado dentro de un intento por responder una pregunta de índole personal y privada. Por lo tanto, resulta imperativo que los individuos no sean discriminados arbitrariamente por su constitución genética y es un desafío tanto para la comunidad médica

BIOLOGÍA MOLECULAR EN MEDICINA: BIOMEDICINA/MEDICINA MOLECULAR.

como para la sociedad en general, que prevalezcan los beneficios por sobre los riesgos de la aplicación cada vez más creciente de la biología molecular en medicina. Sin embargo, hay que estar alertas ante su uso indebido, el cual puede traer aparejado serios inconvenientes éticos, sociales y legales.²¹

Biotechnología. Es sin duda, una de las áreas tecnológicas clave en el desarrollo industrial contemporáneo, considerado como el conjunto de técnicas que utilizan organismos vivos o sustancias provenientes de éstos para elaborar o modificar un producto, mejorar plantas o animales, o para desarrollar microorganismos para usos específicos.²²

Para su mejor comprensión se separa a la biotecnología en tres etapas: la primera la considera empírica y es cuando la biotecnología nace con el establecimiento de las sociedades humanas y su necesidad de desarrollar organismos que le permitieran mantener asegurada la alimentación, la industria y lograr su expansión territorial. Una segunda etapa importante referida como la de transición se presenta con la intervención de la Ciencia y la Técnica en el desarrollo de industrias biotecnológicas que contribuyen al desarrollo de los grandes imperios. Y la tercera etapa se da con el nacimiento de la biotecnología moderna, con la conjunción de dos situaciones relevantes: la primera, es la aparición de la biología molecular, disciplina que permitió descifrar en los años cincuenta la estructura del DNA, material genético de los seres vivos y los genes que lo conforman, así como de los mecanismos para traducir la información genética del DNA, en proteínas.^{23, 24}

La segunda situación de la biología molecular es la concientización de que la ciencia se transforma a un tipo de actividad mucho más multidisciplinaria dándose la convergencia de varias estrategias, conocimientos y herramientas, vislumbrando el éxito para solucionar problemas científicos y sociales. Todo el conocimiento de frontera que genera la biotecnología moderna se basa en los esfuerzos de la biología molecular, bioquímica, ingeniería bioquímica, biología celular, microbiología, inmunología, genética, etcétera, permitiendo el estudio integral y la manipulación genética de los sistemas biológicos (microorganismos, plantas, animales, hombre, entre otros), y a través de ello la utilización inteligente y respetuosa de la biodiversidad para permitir el desarrollo de tecnología eficiente, limpia y competitiva que, a su vez, facilite la solución de problemas importantes, en campos tales como el de la salud, agropecuario, industrial, y tratamiento de la contaminación ambiental, a través de diseñar, ejecutar y evaluar programas para guiar la acción humana hacia la conservación y el uso sustentable de la naturaleza.²⁵

Aplicaciones Terapéuticas. Las técnicas de ingeniería genética han permitido en los últimos 20 años el aislamiento y caracterización de genes de diferentes organismos, en 1980 se consideraba que la estructura de los genes era completamente colineal con la estructura proteica para la cual codificaba. Sin embargo, se ha demostrado claramente, que muchos de los genes de organismos superiores, incluyendo el hombre, están interrumpidos. Con toda la información que se ha generado y gracias a la sofisticación permanente de las técnicas de DNA recombinante, en particular con la aparición de técnicas poderosas en la amplificación de DNA tales como la técnica de PCR o reacción en cadena de polimerasa de DNA, y los vehículos moleculares que permiten la movilización de pedazos de ADN de una célula a otra, hoy es posible analizar, inclusive sin clonar, los genes de cualquier organismo, incluyendo al hombre y a través de ello, estamos ya en la era del genoma.²⁶

La biología molecular ha logrado generar rupturas en la forma de concebir la ciencia, pasando de una visión reduccionista, mecanicista y teleológica para la explicación biológica, a la búsqueda de conocimientos y herramientas que nos permitan generar aproximaciones complejas, sistémicas y con una mirada holística de los organismos, teniendo en cuenta cada nivel de interpretación (molecular, celular y tisular) y las relaciones que lo componen.²⁷

Debido a la complejidad de las enfermedades, hay un número cada vez mayor de biomarcadores moleculares que son validados clínicamente para diferenciar a los subgrupos de poblaciones que tienen síntomas y cursos clínicos variables en la misma enfermedad. Las nuevas tecnologías están haciendo posible recopilar diferente información para caracterizar el estado de la enfermedad, el desarrollo de mejores alternativas de tratamiento para un paciente o en el caso de las enfermedades infecciosas, la identificación rápida de un patógeno específico. La aplicación práctica de estos métodos puede ser un gran reto debido a la complejidad de las tecnologías involucradas, pero estos desafíos están siendo soportados por la integración de métodos moleculares con tecnologías de la información y de análisis de datos a gran escala.²⁸

BIOLOGÍA MOLECULAR EN MEDICINA: BIOMEDICINA/MEDICINA MOLECULAR.

Los errores y aciertos del estudio del genoma humano han permitido el impulso vertiginoso del desarrollo de las ómicas y la biología de sistemas como herramientas teóricas e instrumentales para la interpretación de la complejidad del ser humano. La medicina de laboratorio en conjunto con la biología molecular empieza a asumir el reto de generar nuevos desenlaces ante una forma diferente de ver el proceso de la salud y la enfermedad, a su vez que da respuestas complejas ante los desafíos que durante siglos han sido incógnitas para la medicina.²⁹

CONCLUSIONES

La biología molecular y la medicina molecular introducen un conjunto de herramientas de laboratorio que dan información rápida y precisa sobre la estructura molecular (ADN y ARN) de un paciente o muestra en particular, la cual puede ser utilizada para la prevención, diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades de base genética o enfermedades complejas.

CUBA – PANDEMIA DE COVID-19, PRODUCIDA POR EL SARS-COV-2

Se integró el trabajo de todas las organizaciones científicas del país, con los servicios de salud, y los decisores del estado, para combatir esta pandemia, con más de 14 productos biotecnológicos cubanos. Eso es biomedicina.

Síntesis Curriculares de los Autores

Lic. Celia Ángela Alonso Rodríguez. Licenciada en Bioquímica en 1981; Máster en Bioquímica Clínica, en 2002 y en Ciencias del Laboratorio Clínico en 2004, por la Universidad de La Habana. Profesora Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de la Habana.

Lic. Ana María Arias Prieto. Licenciada en Química en 198 y Máster en Ciencias del Laboratorio Clínico en 2005 por la Universidad de La Habana. Profesora Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de la Habana.

Lic. Sergio Guido Llinás Carrillo. Licenciado en Farmacología en 1985 y Máster en Farmacología en 2004 por la Universidad de La Habana. Profesor Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de la Habana.

Lic. María Elena Suardíaz Espinosa. Licenciada en Tecnología de la Salud, perfil Laboratorio Clínico en 2001. Máster en Ciencias del Laboratorio Clínico por la Universidad de La Habana en 2008. Profesora Instructora de la Universidad de Ciencias Médicas de la Habana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Bretscher A, Ploegh H, et al. Molecular Cell Biology (ed 7). New York: W. H. Freeman and Company; 2012.
- 2 Chen R, Snyder M. Promise of personalized omics to precision medicine. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med 2013; 5: 73-82.
- 3 Castro Álvarez JF, Campuzano Maya G. Biología molecular en medicina: nuevas estrategias que originan nuevos desenlaces. Medicina & Laboratorio 2014; 20: 11-42.
- 4 Katsanis SH, Katsanis N. Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. Nat Rev Genet 2013; 14: 415-426.
- 5 Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 2001; 409: 860-921.
- 6 Kurreck, Jens; Stein, Cy Aaron (16 de febrero de 2016). Molecular Medicine: An Introduction (<https://books.google.com/books?id=Ji6sBwAAQBAJ>). John Wiley & Sons. ISBN 978-3-527-33189-5.
- 7 «ScienceDirect - Trends in Molecular Medicine : Integrating noninvasive molecular imaging into molecular medicine: an evolving paradigm» (https://web.archive.org/web/20090731190957/http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6W7J-4NFRV1N-__user=6861050&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000055858&_version=1&_urlVersion=0&_userid=6861050&md5=bd395ce6f1b6102c36b096360210a627). web.archive.org. 31 de julio de 2009.
- 8 Consortium IHGS. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. Nature 2004; 431: 931-945.
- 9 David L. Nelson y Michael M. Cox (2014). Lehninger: Principios de Bioquímica (en inglés) (Sexta Edición

- edición). Omega. ISBN 9788428216036.
- 10McPherson RA, Pincus MR eds. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods (ed 22). Philadelphia, US: Elsevier; 2011.
- 11Green ED, Guyer MS. Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside. *Nature* 2011; 470: 204-213.
- 12Mousumi Debnath, Godavarthi B.K.S. Prasad y Prakash S. Bisen. (2009). Introduction to Molecular Diagnostics. 21 de junio de 2019, de Springer Link Sitio web: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-90-481-3261-4_1
- 13Hu P, Hedge MR, Alan P eds. Modern Clinical Molecular Techniques. New York, USA: Springer; 2012.
- 14 Marx V. Epigenetics: Reading the second genomic code. *Nature* 2012; 491: 143-147.
- 15Williams, Roger J. (Roger John), 1893-1988. (1998). Biochemical individuality : the basis for the genotrophic concept (<https://www.worldcat.org/oclc/43476916>) ([1998 ed.] edición). Keats Pub. ISBN 0-07-140502-X. OCLC 43476916 (<https://www.worldcat.org/oclc/43476916>).
- 16Balmana J, Diez O, Rubio IT, Cardoso F, Group EGW. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22 Suppl 6: vi31-34.
- 17Sweet KM, Michaelis RC. The Busy Physician's Guide To Genetics, Genomics and Personalized Medicine. New York, USA: Springer; 2011.
- 18 J. Michael Miller, et al. . (2018). A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. 21 de junio de 2019, de Infectious Diseases Society of America Sitio web: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/a-guide-to-utilization-of-the-microbiology-laboratory-for-diagnosis-of-infectious-diseases-2018-update-by-the-infectious-diseases-society-of-america-and-the-american-society-for-microbiology.pdf>
- 19«The Path to Personalized Medicine» (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmp1006304>). *New England Journal of Medicine (NEJM)* 363: 301-304. 22 de julio de 2010. doi:10.1056/nejmp1006304 (<https://dx.doi.org/10.1056%2Fnejmp1006304>).
- 20UNESCO (11 de noviembre de 1997). «Universal Declaration of the Human Genome and Human Rights.» [Declaración Universal del Genoma Humano y de los Derechos Humanos.] (<https://en.unesco.org/themes/ethics-science-and-technology/human-genome-and-human-rights>). <https://en.unesco.org/themes/ethics-science-and-technology/human-genome-and-humanrights.p.en.unesco.org>.
- 21Sandel, Michael J. (2007). *Contra la perfección: la ética en la época de la ingeniería genética*. Marbot Ediciones SCP. ISBN 978-84-935744-4-4. Gervas J. Tavistock. *Acta Sanitaria*. 2010/05/10
- 22Fári, M. G. y Kralovánszky, U. P. (2006) The founding father of biotechnology: Károly (Karl) Ereky Orsós Ottó Laboratory, University of Debrecen, Centre of Agricultural Sciences, Department of Vegetable. Publicado en *International Journal of Horticultural Science*.
- 23 Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine-a primer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1512-1520.
- 24 Feero WG, Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine-an updated primer. *N Engl J Med* 2010; 362: 2001-2011
- 25Harder, E. «The Effects of Essential Elements on Bioremediation». Consultado el 16 de noviembre de 2007.
- 26Kimmelman J (2005). Recent developments in gene transfer: risk and ethics. *BMJ*. 2005 Jan 8;330(7482):79-82. Review.
- 27Rossa W.K. Chiu, Y.M. Dennis Lo y Carl T. Wittwer. (2014). Molecular Diagnostics: A Revolution in Progress. 21 de junio de 2019, de American Association for Clinical Chemistry Sitio web: <http://clinchem.aaccjnls.org/content/61/1/1>.
- 28Ivana Novakovic, Nela Maksimovic et al.. (2014). Introduction to molecular Genetic Diagnostics. 21 de junio de 2019, de *Journal of Medical Biochemistry* Sitio web: <https://www.dmbj.org.rs/jmb/pdf/2014-1/2.pdf>
- 29Eli S.Williams y Lawrence M.Silverman. (2018). Chapter 30 – Molecular Diagnosis of Human Disease. 21 de junio de 2019, de ScienceDirect Sitio web: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128027615000304>