

# GENÉTICA COMPLEJA: SU INFLUENCIA EN LA BIOLOGÍA MOLECULAR Y EN LA ENFERMEDAD

JAMES M. KELLEY, MD, PhD.  
DIVISION OF CLINICAL IMMUNOLOGY AND RHEUMATOLOGY.  
DEPARTMENT OF MEDICINE.  
UNIVERSITY OF ALABAMA AT BIRMINGHAM.  
BIRMINGHAM, ALABAMA, 35294, USA.  
JMKELLEY@UAB.EDU

PRESENTADO COMO PARTE DEL SIMPOSIO INTERNACIONAL DE BIOLOGÍA  
MOLECULAR EL 3 DE AGOSTO DE 2007, EN CLÍNICA LAS CONDES, SANTIAGO, CHILE.

## RESUMEN

*La investigación de la genética compleja subyacente en los procesos de la enfermedad puede proporcionar una visión más profunda en la investigación futura y en objetivos terapéuticos. Este artículo destaca los principios básicos para comprender la contribución de la genética compleja en la manifestación de las enfermedades, incluyendo las interacciones con el medio ambiente, la generación de la variación genética, la herencia de la variación, y la estructura de las poblaciones. Proporciona antecedentes para una evaluación adicional de la función de la genética compleja tanto en la biología molecular como en la patogénesis de la enfermedad.*

## INTRODUCCIÓN

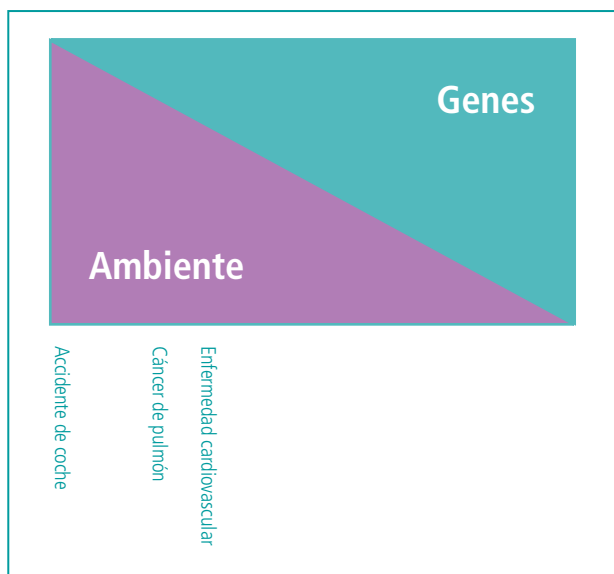
Durante mucho tiempo se han elaborado hipótesis sobre las relaciones entre genes y enfermedades; sin embargo gracias a los avances tecnológicos y a la completación de la secuencia del genoma humano, los científicos ahora están capacitados para asociar una variación genética específica con una condición clínica. Las asociaciones genéticas con la enfermedad permiten una visión profunda de la biología molecular subyacente a la enfermedad, la cual es informativa en el desarrollo de un nuevo diagnóstico y de técnicas terapéuticas para mejorar el cuidado del paciente. Por lo tanto, es esencial una comprensión de los principios involucrados en evaluar la genética compleja para que los médicos aprecien la complejidad y contribuciones de la genética tanto para el desarrollo como para el tratamiento de la enfermedad.

La genética es el estudio científico de la herencia, que incluye todos los mecanismos biológicos y componentes de la herencia y la variación. La genética compleja indica las contribuciones de múltiples loci genéticos para manifestar un fenotipo específico, generalmente en el contexto de un estímulo ambiental; en consecuencia, el estudio de la genética compleja es realmente un ejercicio en la disciplina de los genomas. La genómica se dirige a una porción del genoma de un organismo, que incluye los cromosomas o los segmentos cromosómicos, pero no un gen específico o familia de genes (1). La etimología del término explica mejor este concepto puesto que el término "genoma" se deriva de la combinación de GEN con cromosOMA (2). En este artículo, describo la influencia de la genética compleja tanto en la biología molecular como en la enfermedad.

## CAUSA DE LA ENFERMEDAD

La manifestación de la enfermedad no es causada ni por los genes ni por el medio ambiente exclusivamente: la enfermedad es causada por una combinación de ambos. La variación genética observada entre individuos puede conferir un efecto susceptible o protector hacia una enfermedad en una persona específica cuando se la compara con una población. Según este paradigma, las variaciones genéticas sólo predisponen a un individuo hacia un resultado específico; factores medio ambientales, tales como agentes infecciosos, productos químicos, humo de tabaco, y las dietas, realmente inician y mantienen un estado de enfermedad (en la presencia de la variante genética) (3). Las contribuciones relativas de los factores genéticos y ambientales a la enfermedad puede considerarse en términos de una escala móvil.

**FIGURA 1. CONTRIBUCIONES RELATIVAS A LOS FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES DE LA ENFERMEDAD**



*Cada enfermedad es producida por variados grados de factores genéticos como ambientales.*

Ver Figura 1. En un lado de la escala, algunas condiciones podrían atribuirse casi enteramente al ambiente, por ejemplo, un accidente de auto o una herida de bala. Al otro lado del espectro, principalmente hay desórdenes genéticos, tales como la fibrosis quística. Sin embargo, gran parte de las condiciones clínicas, que van desde el cáncer pulmonar al lupus eritematoso sistémico (SLE) y al resfrío común, involucran algunos componentes causales desde los antecedentes genéticos de un individuo y su ambiente. Por ejemplo, los genes pueden predisponer a un individuo a desarrollar diabetes mellitus tipo II; sin embargo, últimamente frecuentar el McDonald's en lugar de un gimnasio produce enfermedad. Recordar este paradigma es importante para apreciar la contribución de la genética compleja tanto a la salud como a la enfermedad. Ni la genética sola ni los factores ambientales en sí mismos causan la enfermedad.

Al determinar la contribución genética a la causa de la enfermedad, surge la pregunta: la enfermedad, ¿se produce por uno o por varios genes? Las enfermedades mendelianas o monogénicas tales como la enfermedad de Huntington o la fibrosis quística, pueden asociarse a un sólo locus genético. No obstante, gran parte de las enfermedades son enfermedades complejas porque éstas derivan sus componentes genéticos de una combinación de variantes genéticas, en que cada uno proporciona un efecto sutil, aditivo y personalizado (4). Esto resuelve el concepto de que muchas variantes genéticas pequeñas, diferencias genómicas grandes e individuales, o combinaciones de cada una pueden producir enfermedad. Los componentes genéticos que varían en enfermedades complejas explican las diferentes manifestaciones clínicas po-

sibles presentes en una coalición, tales como los once posibles criterios definidos en pacientes con lupus eritematoso sistémico (SLE) (5).

### VARIACIÓN GENÉTICA

El componente genético de la enfermedad puede atribuirse a variaciones genéticas presentes o ausentes en individuos afectados de la población. La variación genética se encuentra secuenciando los genomas de diversos individuos de una población para detectar el alelo más frecuente y cualquier variante en ese locus específico. Los polimorfismos de nucleótidos únicos (SNPs), la variante genética más común en su tipo, ocurren cuando más de un nucleótido está presente en una sola posición. Los SNPs no-sinónimos son los que están presentes en regiones codificadas que cambian la secuencia de la proteína, y los SNPs sinónimos son los que están presentes en exones que no alteran la secuencia de la proteína. Los SNPs presentes en regiones no trasladadas y en intrones también pueden afectar la función de la proteína alterando sitios de unión, afectando el enlace del factor de transcripción, cambiando los sitios del promotor, e influenciando la expresión de los genes.

Las mutaciones son variantes poco comunes que ocurren en un locus de un solo par de bases con una frecuencia del alelo menor (MAF) inferior al 1% (Por definición, los SNPs ocurren en un porcentaje mayor del 1% MAF). La frecuencia a la cual aparece una variante en la población es importante porque una enfermedad encontrada en una gran proporción de la población debería estar asociada con una variante genética que también ocurre en gran parte de la población. Esta idea - enfermedad común / hipótesis de la variante común (6)- guía a los investigadores hacia la conclusión de que es muy probable que los polimorfismos influyen a una enfermedad.

Los polimorfismos por delección/inserción resultan de la extracción o incorporación de nucleótidos en la secuencia del genoma. No obstante gran parte de los DIPs que ocurre fuera de los exones, son importantes en cuadros complejos y en enfermedades, debido a su potencial para influenciar la expresión genética. Las variaciones en el número de copias, una delección/inserción de un gen completo, también han estado ganando cada vez mayor interés e ilustran fácilmente la función de la genética en la biología molecular. Las múltiples copias de un gen pueden llevar a la sobre expresión de la proteína y a un efecto de exceso de dosis. Asimismo, la supresión de un gen puede llevar a una función que falta dentro de una célula salvo que haya otros medios para compensar esta pérdida. Dichas variantes se han asociado recientemente a numerosas enfermedades, incluyendo el lupus eritematoso sistémico (LES) (7, 8). Las duplicaciones de genes enteros también pueden facilitar la evolución, permitiendo que nuevos genes con funciones nuevas evolucionen mientras se mantiene una copia de respaldo funcional del gen original y ancestral (9).

Los elementos de repetición también constituyen otra forma de variación genética. Las secuencias de repetición intercaladas, que dan

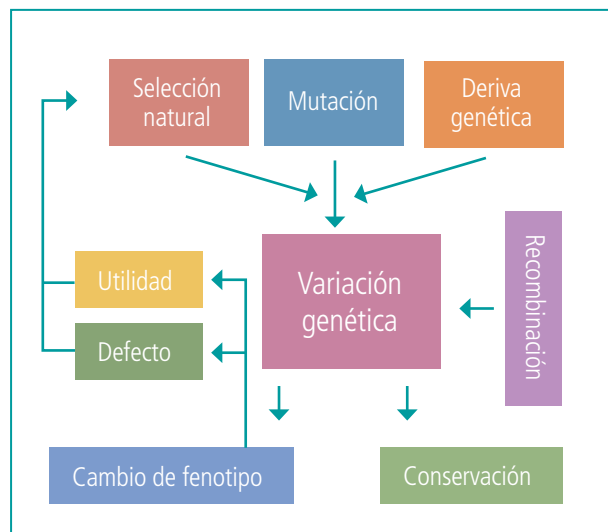
cuenta de casi la mitad de la secuencia del genoma humano (10), son secciones de ADN copiadas y distribuidas aleatoriamente a través del genoma. Elementos duplicados uno después del otro, tales como los microsatélites (ejemplo, CACACACACA), son secuencias de repetición que, en su momento de origen, fueron copiadas en un modelo único y luego translocadas inmediatamente cerca de su secuencia original. Sin embargo, una vez presentes, los elementos duplicados unos tras otro, son heredados generalmente a través de generaciones de una manera estable. Estos modelos únicos de elementos duplicados unos tras otro, proporcionan marcadores genéticos que son a la vez específicos y consistentes con una población o grupo de descendientes.

### CÓMO SE PRODUCE UNA VARIACIÓN GENÉTICA

La variación genética surge de la mutación, la recombinación, la selección y el desplazamiento genético (11), como se muestra en la Figura 2. La selección natural es el resultado diferencial entre los miembros de una especie que poseen una ventaja o desventaja para la supervivencia, afectando de esta manera la capacidad de un individuo de reproducir y otorgar esta variación a generaciones consecutivas (12). Hay diversas maneras por las cuales se manifiesta una selección natural. La **selección neutra** indica que no hay presión para que un alelo se fije, se elimine, o se equilibre. Sin embargo, la selección neutra sí fija alelos en el tiempo a través del desplazamiento genético. La selección del "background" proporciona fuerzas selectivas no neutras en una mutación neutra debido a que la mutación está ligada a otra mutación bajo presión selectiva. La **selección positiva** aumenta la frecuencia de una variante genética en la población debido a que la variante aumenta la adaptabilidad total de un individuo (13). En este contexto, la adaptabilidad se refiere a la capacidad de un organismo para producir descendencia viable. Por el contrario, la **selección negativa**, también llamada selección purificadora, disminuye la frecuencia de una variante genética en la población debido a que la variante disminuye la adaptabilidad total de un individuo (13). Ambos tipos de selección usan los mismos principios y generan un exceso de alelo de baja frecuencia (14).

La **selección equilibrada** favorece a los alelos heterocigotos en la población por sobre los homocigotos. Esto evita la fijación o extinción de un alelo, permite una mayor variación en la población, y genera un exceso de alelos de frecuencia intermedia (15, 16). La selección equilibrada crea frecuencias más igualitarias de variación comparadas con los loci neutros. Por lo tanto, si un alelo bajo selección equilibrada se hace ventajoso, esta variante puede mostrar los resultados de una selección positiva más fácilmente de lo que si fuera originalmente bajo selección neutra. Esto se debe a que el alelo podría ser seleccionado positivamente durante una frecuencia intermedia en lugar que durante una frecuencia más baja (17). La selección balanceada genera mayor diversidad dentro de una población que entre poblaciones debido a la selección limitada de alelos de frecuencia intermedia en una población (14). Un ejemplo destacado para ilustrar el principio de selección equilibrada es la expansión del alelo CCR5Δ32 en las poblaciones europeas como resultado de selección para la resistencia contra la peste bubónica

FIGURA 2. CÓMO SE GENERA LA VARIACIÓN GENÉTICA



*Tal como se describe en el texto, la selección genética y el desplazamiento genético impactan la fijación de mutaciones, que ocurren aleatoriamente, con el fin de crear diversidad genética entre los individuos o poblaciones. La recombinación, que también consiste en la duplicación genética, contribuye a generar la variación genética. La conservación indica que no ocurrió ningún cambio fenotípico incluso en la presencia de variación genética. Cuando ocurre un cambio fenotípico como resultado de una variación genética, esto produce un beneficio, un defecto, o ningún cambio que pueda crear resultados potencialmente ventajosos o nocivos. En consecuencia, los cambios fenotípicos pueden afectar la selección natural.*

ca y la viruela cien años atrás; hoy en día, el predominio de este alelo protector en Europa ha tenido como resultado porcentajes más bajos de infección por VIH que en las poblaciones africanas que carecen del enriquecimiento de la variante CCR5Δ32 (18). Otros ejemplos de selección natural en los humanos lo constituyen la ventaja selectiva positiva en individuos tolerantes a la lactosa (19) y la selección equilibrada de alelos de la 6-fosfato glucosa deshidrogenasa (G6PD) para protección contra la malaria y deficiencia del G6PD (20).

El desplazamiento genético es el proceso aleatorio de traspasar alelos a la generación siguiente, considerando el hecho de que sólo una pequeña proporción de posibles alelos son heredados por la siguiente generación (21). Debido a la transmisión aleatoria de alelos heredados por la descendencia de dos progenitores y el número limitado de descendencia por individuo, la frecuencia de alelos en las generaciones siguientes no coincide exactamente con la frecuencia de alelos en la generación parental. Por lo tanto, durante largos períodos de tiempos evolutivos, los pequeños cambios en las frecuencias de alelos, debido a este error aleatorio, pueden causar diferencias fenotípicas a través de toda la población general. Existen ejemplos más extremos de desplazamiento genético como el efecto fundador y la reducción del número de alelos luego de una catástrofe natural (22).

La recombinación es el intercambio de secuencia genética entre cro-

mosomas homólogos y puede afectar el nivel y modelo de la variación genética (23). Los porcentajes de recombinación varían a lo largo del genoma (24), en que se da que la mitad de todos los eventos recombinantes ocurren en menos del diez por ciento de la secuencia del genoma (25). La recombinación afecta el desequilibrio del enlace (LD) [analizado más abajo], que tiene consecuencias para la estructura del haplotipo y la herencia genética.

### RELACIONES ENTRE VARIANTES: HAPLOTIPOS Y DESEQUILIBRIO DEL ENLACE

Los haplotipos son “bloques” físicos de polimorfismos que son heredados juntos, al azar, más de lo esperado. Estos bloques de variantes genéticas a menudo están separados por regiones de alta recombinación. Estudios relacionados indican que los haplotipos son útiles para identificar las variantes que causan enfermedades y pueden proporcionar información sobre recombinación, estructura de la población, y presiones evolutivas. Debido a que los haplotipos definen grupos de polimorfismos que ocurren juntos, si se obtiene información experimentalmente sobre un polimorfismo, también se obtiene información sobre los otros polimorfismos en el haplotipo. En consecuencia, cuando se intenta asociar variantes genéticas con la enfermedad, el test de un polimorfismo o una selección de éstos por haplotipo, en un proceso llamado marcaje del haplotipo, puede ahorrar tiempo y recursos (26).

Asignar polimorfismos a un haplotipo cuando ello es posible, requiere de datos experimentales. Alrededor de la mitad del genoma contiene variantes que no pueden ubicarse en haplotipos (27). Hacer la secuencia de múltiples muestras de una población identifica las combinaciones y frecuencias de polimorfismos posibles en dicha población, lo que permite a los investigadores predecir qué polimorfismos son heredados juntos y pertenecen a un haplotipo común. Los haplotipos están definidos según predicciones estadísticas, no de acuerdo a certezas absolutas. Por lo tanto, puede que los polimorfismos asignados al mismo haplotipo no sean heredados juntos en todos los individuos, aunque también existe la probabilidad de que así sea.

La probabilidad de que los polimorfismos asignados al mismo haplotipo ocurra todo junto, se denomina desequilibrio de enlace (LD). En los casos de LD “completo” o “fuerte”, estos alelos ligados se heredan juntos dentro de un segmento de información genómica. En consecuencia, cualquier presión evolutiva o asociación con la enfermedad de un alelo ligado será observado inadvertidamente como presente en todos los polimorfismos del mismo haplotipo. En LD “débiles”, las variantes son heredadas independientemente, debido a la recombinación, y un evento genético que influya en un alelo no afectará al otro.

### ESTRUCTURA DE LA POBLACIÓN: CONSIDERACIONES PARA EL ESTUDIO DE DIVERSOS TIPOS ÉTNICOS

Si consideramos que la creación de variación genética es impulsada

en gran medida por selección natural y desplazamiento genético, los factores que causan la variación genética, en cambio, lo hacen en respuesta al desarrollo, migración, y estructura de poblaciones. Debido a la historia humana, cada población ha sido expuesta a diferentes ambientes, creando así diferentes presiones evolutivas para preservar o borrar variantes genéticas en sus genomas (14). Estudios cruzados en la población sobre la organización genómica de los polimorfismos han demostrado que los africanos yorubas (Nigeria) tienen haplotipos más cortos y más variantes que los europeos y asiáticos (27). Esta gama más amplia de diversidad genética en los africanos ocurre debido a que los humanos se originaron allí y sólo un subgrupo de la población humana ancestral (y en consecuencia subgrupos de variantes genéticas) migraron a otros continentes, dejando más diversidad genética en África para que evolucionara.

La variación genética común a la población pero no a toda la especie se conoce como estructura poblacional. Estas variantes específicas de la población pueden crear alteraciones fenotípicas, incluyendo algunas asociadas con enfermedad. Existen informes frecuentes sobre las diferencias étnicas en las frecuencias del alelo en loci asociados a enfermedades y a la ocurrencia de enfermedades. Debido a la presencia de contribuciones genéticas específicas étnicas, los casos de apareamiento y los controles de etnicidad pueden ayudar a impedir asociaciones genéticas falsas creadas por la estructura poblacional (28).

Además de la auto-identificación, las muestras de segregación de la población pueden evaluarse empíricamente por mezcla poblacional. La mezcla poblacional es la medida de cuán discrepantes son las frecuencias de los alelos entre dos poblaciones que han estado históricamente aisladas. Por lo tanto, la mezcla cuantifica la proporción del genoma de un individuo que es único y atribuible a un antecedente étnico (es decir, 20% de ancestros europeos). La estructura poblacional varía grandemente entre grupos cuyos ancestros inmediatos ya no están aislados, tales como los latinoamericanos y los afroamericanos. La mezcla poblacional puede medirse comparando desde el punto de vista de la evolución microsatélites estables, que son exclusivos de una población en particular (29), o mediante la evaluación de los marcadores informativos de raza (AIMs). Los AIMs son polimorfismos (o los genes que contienen dichos polimorfismos) que varían claramente en frecuencias de alelos entre poblaciones (al menos en un 30%). La mezcla poblacional es especialmente importante de considerar cuando se estudian las poblaciones sudamericanas, debido a los variados antecedentes genéticos y mezclas de antecedentes genéticos encontrados en todo el continente. Ver Figura 3.

Cuando se evalúa la raza en un contexto así, también se debe tener en cuenta que la raza/etnicidad tiene un componente biológico/genético así como uno socio-cultural. Así tenemos que argentinos y uruguayos tienen antecedentes predominantemente europeos, y si encontramos una enfermedad que se encuentra más comúnmente en estos países que en otros de Sudamérica, puede deberse a una susceptibilidad genética de su background europeo o puede deberse a factores ambien-

**FIGURA 3. MEZCLA GENÉTICA EN SUDAMÉRICA**



*Las múltiples poblaciones ancestrales contribuyeron al background genético de las poblaciones actuales de Sudamérica. Es importante tener en cuenta dicho background a la hora de evaluar claramente la contribución de la genética compleja en las enfermedades.*

tales tales como un excesivo consumo de mate, que es también un rasgo típico de esas poblaciones.

### DETERMINACIÓN GENÉTICA DE LOS COMPONENTES DE LAS ENFERMEDADES

Se utilizan dos tipos principales de estudios para identificar los genes que causan las enfermedades: los estudios de enlace y los estudios de asociación. Los estudios de enlace utilizan marcadores genéticos estandarizados, que no producen necesariamente un efecto fenotípico, distribuido en el genoma para detectar regiones que puedan contener una enfermedad variante influenciadora. Dichos estudios se apoyan en los LD, entre estos marcadores y una variante asociada a la enfermedad. Los estudios de enlace han demostrado ser más útiles en detectar enfermedades monogénicas, tales como la enfermedad de Huntington y la fibrosis quística.

Así como los estudios de enlace proporcionan una visión temprana en el componente genético de enfermedades complejas, hoy en día se usan cada vez más los estudios de asociación para identificar las variantes involucradas en desórdenes complejos, tales como el lupus eritematoso sistémico, la diabetes tipo 1 y otras condiciones autoinmunes. Estos estudios comparan desde la frecuencia de una variante en un número apropiado de pacientes con la enfermedad hasta la frecuencia en controles no relacionados pero coincidentes (los controles coincidentes tienen edades, etnicidades y backgrounds similares de pacientes afectados en un esfuerzo por reducir errores desde la estructura poblacional). Así como dichos estudios asocian la similitud de una variante que ocurre simultáneamente con un fenotipo, no proporcionan necesariamente información sobre alguna diferencia funcional conducente a enfermedad

(30). Durante un estudio de asociación, los escáners de polimorfismos de todo el genoma pueden detectar polimorfismos específicos que son más comunes en grupos de enfermedades que en cohortes sanas. Si se utiliza tecnología de alta capacidad, este enfoque evalúa un rango de miles de polimorfismos comunes para encontrar diferencias en las frecuencias del alelo entre individuos afectados y controles. Otra técnica a menor escala utilizada para estudios de asociación es seleccionar y probar genes candidatos para este tipo de estudio. La selección de genes candidatos sugiere una razón fisiológica para una posible relación con una enfermedad particular, concentrándose de ese modo con genes y variantes para el estudio (31).

Existen ventajas y debilidades tanto en el estudio de enlace como en el estudio de asociación. El estudio de enlace es más útil en situaciones donde se dispone de muestras de familias extendidas para detectar un rasgo monogénico de gran penetración. Cuando una variante sólo contribuye a un efecto fenotípico sutil, los estudios de enlace son limitados en uso. En este caso, los estudios de asociación deberían detectar mejor una asociación; sin embargo, puede resultar desafiante obtener los grandes tamaños de muestra necesarios para la inferencia estadística de asociación con la enfermedad. Los fenotipos probados en estudios de asociación pueden variar, especialmente en enfermedades reumáticas, complicando la interpretación de resultados. Por ejemplo, en el lupus eritematoso sistémico, los pacientes pueden presentar una variedad de síntomas; en consecuencia, las variantes genéticas que contribuyen a la enfermedad de un individuo puede diferir del otro paciente. La replicación, que es encontrar una asociación positiva en otra recolección de muestras o en otra población, también puede confundir la interpretación de resultados de los estudios de asociación. Durante los estudios de replicación, se pueden perder asociaciones positivas cuando grandes tamaños de muestra se someten a prueba, o cuando se someten a prueba otras poblaciones debido a las diferentes historias evolutivas y a otras variantes genéticas presentes en cada grupo. Tener presente estos temas es importante cuando llega el momento de interpretar los estudios genéticos, puesto que puede haber muchos falsos positivos en la literatura debido a una tendencia a publicar positivos (32).

Cabe hacer notar que la detección de una variante asociada en un individuo no significa que dicho individuo vaya a desarrollar la enfermedad asociada. Asimismo, la ausencia de dicha variante no significa que el individuo sea inmune de la condición clínica asociada. Las asociaciones revelan qué variaciones genéticas a lo largo de la población confieren susceptibilidad o protección contra una manifestación clínica. Dichas asociaciones no revelan información definitiva para los individuos.

La identificación de variantes asociadas ayuda a comprender la etiología de enfermedades complejas y proporciona pistas a la biología molecular. Una enfermedad compleja puede considerarse como un sistema de puntos, en que la presencia de una variante asociada en un individuo le agrega un particular número de puntos a su registro. De-

bido a que variantes numerosas contribuyen a producir un efecto aditivo, un individuo necesitará acumular una combinación de variantes (junto con estímulos ambientales) para desarrollar una enfermedad. Más aún, la combinación de dichas variantes sobrepasan el umbral requerido puesto que los síntomas significativos suficientes para el diagnóstico, pueden explicar las variadas manifestaciones que se ven en muchas enfermedades complejas tales como los 11 posibles diferentes síntomas del lupus eritematoso simétrico. Este tipo de efecto aditivo y complejo también puede ayudar a explicar la hipótesis de doble impacto en la genética del cáncer, y la observación de la enfermedad como un continuo. Muchas enfermedades manifiestan formas más suaves que podría deberse a un número pequeño de loci que contribuyen a la enfermedad. Ejemplos de éstas son la pre-hipertensión en lugar de la hipertensión, o del Síndrome de Asperger en lugar del autismo.

Además, identificar las variantes genéticas que contribuyen mayormente a las enfermedades puede ayudar en la investigación del tratamiento. Por ejemplo, si una variante que influye sobre la función de la Proteína X se asocia con una enfermedad, y se puede desarrollar un agente farmacológico para corregir la disfunción de la Proteína X, significa, entonces, que los estudios genéticos han proporcionado el ímpetus para la investigación en biología molecular y el desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas tales como la farmacogenética y la medicina personalizada.

## AGRADECIMIENTOS

James Kelley recibe respaldo del American College of Rheumatology and Education Fund.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Roderick TH. Genomics: A New Discipline, A New Name, A New Journal. *Genomics*. 1986;1(1).
2. Winkler H. Verbreitung und Ursache der Parthenogenesis im Pflanzen- und Tierreiche Verlag Fischer; 1920.
3. Hunter DJ. Gene-environment interactions in human diseases. *Nat Rev Genet*. 2005;6(4):287-98.
4. Fisher RA. The Correlation Between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance. *Transactions of the Royal Society of Edinburgh*. 1918;52:399-433.
5. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
6. Reich DE, Lander ES. On the allelic spectrum of human disease. *Trends Genet*. 2001;17(9):502-10.
7. Fanciulli M, Norsworthy PJ, Petretto E, et al. FCGR3B copy number variation is associated with susceptibility to systemic, but not organ-specific, autoimmunity. *Nat Genet*. 2007;39(6):721-3.
8. Pisitkun P, Deane JA, Difilippantonio MJ, Tarasenko T, Satterthwaite AB, Bolland S. Autoreactive B cell responses to RNA-related antigens due to TLR7 gene duplication. *Science*. 2006;312(5780):1669-72.
9. Ohno S. *Evolution by Gene Duplication* Berlin: Springer; 1970.
10. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 2004;431(7011):931-45.
11. Parham P, Ohta T. *Population Biology of Antigen Presentation by MHC Class I Molecules*. *Science*. 1996;272:67-74.
12. King RC, Stansfield WD, eds. *A Dictionary of Genetics*. 5 ed. New York: Oxford University Press; 1997.
13. Fay JC, Wyckoff GJ, Wu CI. Positive and negative selection on the human genome. *Genetics*. 2001;158(3):1227-34.
14. Bamshad M, Wooding SP. Signatures of natural selection in the human genome. *Nat Rev Genet*. 2003;4(2):99-111.
15. Lewontin JC, Hubby JL. A Molecular Approach to the Study of Genic Heterozygosity in Natural Populations. II. Amount of Variation and Degree of Heterozygosity in Natural Populations of *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics*. 1966;54:595-609.
16. Kaplan NL, Darden T, Hudson RR. The Coalescent Process in Models with Selection. *Genetics*. 1988;120(3):819-829.
17. Navarro A, Barton NH. The effects of multilocus balancing selection on neutral variability. *Genetics*. 2002;161(2):849-63.
18. Sabeti PC, Walsh E, Schaffner SF, et al. The case for selection at CCR5-Delta32. *PLoS Biol*. 2005;3(11):e378.
19. Bersaglieri T, Sabeti PC, Patterson N, et al. Genetic Signature of Strong Recent Positive Selection at the Lactase Gene. *American Journal of Human Genetics*. 2004;74(6):1111-1120.
20. Verrelli BC, McDonald JH, Argyropoulos G, et al. Evidence for Balancing Selection From Nucleotide Sequence Analyses of Human G6PD. *American Journal of Human Genetics*. 2002;71(5):1112-1128.
21. Horton R, Wilming L, Rand V, et al. Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet*. 2004;5(12):889-99.
22. Tishkoff SA, Verrelli BC. Patterns of human genetic diversity: implications for human evolutionary history and disease. *Annu Rev*



Genomics Hum Genet. 2003;4:293-340.

23. Payseur BA, Nachman MW. Gene Density and Human Nucleotide Polymorphism. Molecular Biology and Evolution. 2002;19(3):336-340.

24. Lichten M, Goldman AS. Meiotic Recombination Hotspots. Annual Review of Genetics. 1995;29:423-444.

25. de Bakker PI, McVean G, Sabeti PC, et al. A high-resolution HLA and SNP haplotype map for disease association studies in the extended human MHC. Nat Genet. 2006;38(10):1166-72.

26. Johnson GC, Esposito L, Barratt BJ, et al. Haplotype tagging for the identification of common disease genes. Nat Genet. 2001;29(2):233-7.

27. Gabriel SB, Schaffner SF, Nguyen H, et al. The structure of haplotype blocks in the human genome. Science. 2002;296(5576):2225-9.

28. Clayton DG, Walker NM, Smyth DJ, et al. Population structure, differential bias and genomic control in a large-scale, case-control association study. Nat Genet. 2005;37(11):1243-6.

29. Patterson N, Hattangadi N, Lane B, et al. Methods for high-density admixture mapping of disease genes. Am J Hum Genet. 2004;74(5):979-1000.

30. Daly AK, Day CP. Candidate gene case-control association studies: advantages and potential pitfalls. Br J Clin Pharmacol. 2001;52(5):489-99.

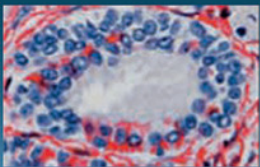
31. Risch NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium. Nature. 2000;405(6788):847-56.

32. Ioannidis JP, Trikalinos TA, Ntzani EE, Contopoulos-Ioannidis DG. Genetic associations in large versus small studies: an empirical assessment. Lancet. 2003;361(9357):567-71.

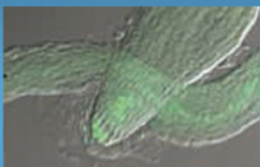
# Axio Imager

## El comienzo de una Nueva Era

Corte Histológico

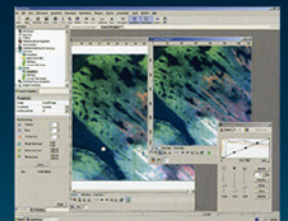


Cultivo primario de Células



Fluorescencia

[www.zeiss.de/Axiolmager](http://www.zeiss.de/Axiolmager)



Análisis de Imágenes



Desde 1931  
**W. Reichmann y Cia Ltda**  
INSTRUMENTOS CIENTÍFICOS  
Miguel Claro 997, Providencia, Fono: 235 9686  
Fax: 235 1680, E-mail: [ventas@wreichmann.cl](mailto:ventas@wreichmann.cl)



We make it visible.