FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM
INTRODUCCIÓN A LA GENÓMICA SEM 25-1
Guía para Examen Extraordinario B.

UNIDADES 1 A 3.

1. En un virus cuyo genoma es RNA unicatenario positivo (RNA+), se determina que tiene 27% de G,
A) ¿Qué significa que su genoma sea RNA+ y en qué proporciones se encuentran el resto de los nucleótidos en su genoma?
B) ¿Se podría utilizar el dato anterior para calcular las proporciones de los nucleótidos presentes si se tratará de un genoma de DNA bacteriano? ¿Cuánto habría de cada nucleótido en ese genoma bacteriano?

2. Haga un esquema del Dogma Central de la biología molecular, señale los procesos implicados en el flujo de la información e indique las funciones que debe cumplir el DNA como material genético

3. ¿Por qué se considera al nucleosoma como la subunidad estructural y funcional básica de la cromatina? ¿Qué son los dominios asociados por topología (TAD) y que cuál es la participación de las cohesinas en su formación?

4. ¿En qué se basa la propuesta de que la cromatina es una estructura líquida con sepación de fases y que repercusiones tiene esto en los modelos de estructura de cromatina y cromosomas?

5. Señale las principales diferencias entre la eucromatina, la heterocromatina constitutiva y la heterocromatina facultativa.

6. Indique a qué se refiere el termino epigenética y qué importancia tiene en la regulación de la expresión génica en los organismos eucariontes. ¿Cuáles son los principales cambios epigenéticos y cómo se nombra a la maquinaria epigenética?

7. ¿Qué es un cariotipo y a que se refiere la nomenclatura 46,XX y 46,XY?

8. Defina que es un Gen, la definición debe poder aplicarse a cualquier organismo y corresponder al conocimiento actual de los genomas.

9. Señale al menos cinco diferencias entre la estructura, tamaño, organización y forma de funcionar de los genomas procariontes (p ej. de *E. coli*) y el genoma humano.

10. La siguiente secuencia de DNA forma parte de un gen de *E. coli,* corresponde a parte de la cadena sentido (5'→3') de un gen codificante e incluye el codón de inicio de la secuencia codificante (ORF o CDS) pero no el codón de término de la traducción.
5'CAGTAATGCGAGGGCCACCATGGACTGCCTAGCTTCATATGAATTTAAACCTCAGCTAGTTGTAATCGGA
TGGCACTCATGGCATCCG 3'

A) Escriba la secuencia complementaria que se encontrará en la molécula de DNA (cadena antisentido) y señale cuál de las dos servirá de molde o templado para la transcripción

B) Mencione las principales características que tienen los promotores de los genes de *E. coli* (no se incluye en la secuencia dada)
C) Escriba la secuencia que se encontrará en la molécula de mRNA que se transcribe a partir de la cadena templado de este fragmento de gen.
D) Identifique el ORF principal de esta secuencia en el mRNA, asumiendo que solo el codón de inicio de la traducción está presente en esta región del transcrito.
E) Señale las principales características de los mRNA de *E.coli* que les permite ser traducidos.
F) Indique la secuencia de aminoácidos codificada por el ORF (CDS) principal del transcrito, coloque cada aminoácido debajo del codón correspondiente en el mRNA. ¿A qué extremo de la proteína correspondería?
G) Señale si pudiera existir algún otro ORF en la secuencia del mRNA anterior y si existen ORF en la cadena antisentido (o en el RNA antisentido). Indíquelos y muestre los aminoácidos codificados en ellas.

11. Señale la definición de mutación y cuál es la diferencia entre los términos mutación y variante genética.

12. Se produce una mutación en el nucleótido indicado en rojo y subrayado en la secuencia del problema anterior (pregunta 10):
A) Esta origina que se pierda ese nucleótido, es decir hay una deleción, se elimina un par CG en la molécula de doble cadena del DNA ¿cómo afectará al mRNA y al producto proteico? Indique la secuencia de aminoácidos de la proteína mutada a partir del ORF principal (identificado en el problema anterior) e indique qué tipo de mutación es a nivel de DNA y de proteína.
B) Si la mutación fuera una transición en el mismo nucleótido señalado ¿qué ocurriría a nivel de DNA, mRNA y de polipéptido? Señale los cambios en cada nivel. ¿Qué tipo de mutación es a nivel de la proteína?

13. ¿Qué tipo de análisis se utilizaron inicialmente para determinar que en los genomas de eucariontes superiores hay secuencias con diferente grado de repetición (copia única, moderada y altamente repetidas) y qué funciones principales se encontró que tenía cada uno de estos tipos de secuencias de acuerdo con su grado de repetición?
14. ¿A qué se refiere la paradoja del valor C y cómo puede justificarse que especies consideradas inferiores en la escala evolutiva tengan una cantidad mayor de genoma que el *Homo sapiens sapiens*?

15. Con respecto al genoma humano, conteste lo siguiente
A) El número de genes del genoma humano que codifican para proteínas es:_____
B) El porcentaje del genoma humano que se transcribe es:_____%
C) El porcentaje que se traduce es:_____% y los exones de los genes codificantes (EXOMA) corresponden a: _____% del genoma.
D) El número de genes para ncRNA que se conocen es:_____, de los cuáles _____ corresponden a sncRNA y_____ a lncRNA.
E) El número de pseudogenes en el genoma humano es de:_____
F) El número total de genes en el genoma humano se calcula que es de_____

16. Señale 5 características del genoma mitocondrial humano que lo diferencían del genoma nuclear humano.

17. ¿A qué se refiere la teoría endosimbionte sobre el origen de las mitocondrias y su genoma? ¿Por qué se ha utilizado el genoma mitocondrial para estudiar el origen de la especie humana y qué datos ha proporcionado?

18. Mencione las principales diferencias entre un promotor, un potenciador o *enhancer,* un silenciador, un aislante y un factor de transcripción.

19. Señale las principales características de los promotores para las RNA pol humanas, que tipo de genes transcribe cada una y cuáles son las principales modificaciones postranscripcionales que deben realizarse a los transcritos de la RNA pol II para generar moléculas de RNA funcionales o maduras.

20. ¿Cuántos productos diferentes podrán generarse a partir de un gen codificante para proteínas que tiene 2 promotores, uno corriente arriba del primer exón y el otro dentro del primer intrón, 5 exones y 2 señales de poliadenilación (una en el exón 4 y otra en el exón 5) y que presenta alternativamente productos con o sin el exón 3, con cada uno de los promotores y de las señales de poliadenilación? Haga un esquema o diagrama para explicarlo, mostrando las regiones presentes en cada uno de los mRNA posibles.

21. ¿Cuáles son las secuencias consenso necesarias para qué un intrón pueda ser removido? ¿Cuál sería el efecto de una mutación puntual por transición en el último nucleótido del cuarto intrón de un gen que tiene 5 exones? ¿Se produciría el mismo efecto si ese tipo de mutación ocurriera en el primer nucleótido del tercer intrón del mismo gen? Haga un esquema para explicar el efecto de cada variante.

22. Defina el significado funcional de las regiones UTR 5' y 3' de los genes codificantes humanos y cómo variantes presentes en ellas puede afectar la función de un gen.

23. ¿Qué son los genes ortólogos, parálogos y xenólogos? De un ejemplo de cada uno.

24. ¿Qué porcentaje del genoma humano corresponde a duplicaciones de segmentos o segmentarias y qué implicaciones tiene la duplicación génica en la evolución de un genoma?

25. Considerando el genoma humano, de un ejemplo de una familia génica codificante, de una para RNA no codificante y señale las diferencias entre ellas y una superfamilia génica.

26. Explique que significa el decir que existe sintenia entre el brazo largo del cromosoma 21 humano y regiones de los cromosomas 10, 16, y 17 del ratón.

27. Señale las principales diferencias entre un pseudogen, un pseudogen procesado y un retrogen. De un ejemplo de cada uno de ellos en el genoma humano. ¿Qué son los pseudogenes unitarios?

28. Señale las principales funciones de los snRNA, snoRNA, los miRNA y los piRNA, que RNA polimerasa los transcribe y cuántos genes para cada uno existen en el genoma humano. ¿Que es un RISC?

29. Los genes *XIST*, *HOTAIR, HOTIP, MALAT y TERRA* generan lncRNA ¿Cuáles son las principales características y funciones de sus transcritos?

30. Señale las principales diferencias entre un DNA satélite, un minisatélite y un microsatélite? ¿cuál es la relevancia de estas secuencias en la estructura de nuestros cromosomas?

31. ¿Qué es un marcador genético y por qué pueden emplearse los mini y microsatélites para hacer huellas de DNA o la identificación de individuos?

32. ¿Qué porcentaje de nuestro genoma corresponde a elemento genéticos móviles o transposones, en que proporción se encuentran los diferentes tipos de retrotransposones y los transposones de DNA y cuáles son las principales diferencias entre la familia *Alu*, la L1, los SVA y los retrotransposones con secuencias LTR y que implicaciones tienen o ha tenido su existencia en nuestro genoma en cuanto al proceso evolutivo y a la generación de enfermedades genéticas.

33. ¿Qué son las SNV (antes SNP) y las indel? ¿Qué son las variantes estructurales SV , (balanceadas y CNV)?¿Cuál es la proporción del genoma que varia en cada tipo de variante entre los humanos?

34. Indique qué significa que una variante genética sea benigna o neutra y qué significa que una variante genética sea patogénica. De un ejemplo de cada una en el humano. ¿Qué significa que una variante sea una VUS (*variant of uncertain significance*)?

35. Señale cuál es la relevancia de la publicación de la secuenciación de un genoma humano completo o llamada de telómero a telómero (T2T) en abril del año 2022 (Science), el primer pangenoma humano de referencia publicado en mayo de 2023 (Science mayo 11), la secuenciación de un genoma con cromosoma Y y los estudios en genoma de mexicanos publicados en octubre del año pasado (Nature).

36. Señale cuales son las principales características de los cromosomas sexuales humanos y por qué puede decirse que provienen de un par homólogo ancestral.

UNIDAD 4 Bioinformática.

Equipo	Gen a investigar
1	***FGFR3***
2	***FBN1***
3	***NF1***
4	***PAH***
5	***CFTR***
6	***F8***
7	***MECP2***
8	***DYRK1A***
9	***TBX1***

INVESTIGUE, PARA EL GEN INDICADO A CADA EQUIPO, EN LAS BASES DE DATOS EN LA RED, LO SIGUIENTE:

(1) Nombre, localización y función(es) del gen
(2) Caracterización de la estructura del gen (Tamaño, num. exones e intrones, tamaño de cada uno, etc)
(3) Tamaño y características del(os) mRNA(s)
(4) Tamaño y características del(os) ncRNA(s)
(5) Tamaño y características de la(s) proteína(s)
(6) ¿Qué dominios conservados presenta la proteína principal y cuál es su función?
(7) El nombre de la(s) familia(s) y/o superfamilias de genes a la que pertenece
(8) ¿Sus variantes patogénicas qué enfermedades humanas producen? NO cáncer
(9) ¿En qué dominios caen las variantes patogénicas, de que tipo son y qué efecto tienen en los dominios conservados de la proteína?
(10) Mencionen algunas de las variantes patogénicas que corresponden a SNV ¿cuál es su clave de identificación? ¿Cuántas SNV patogénicas están reportadas en el gen?
(11) ¿Cuál sería la a secuencia de un par de oligonucléotidos (primers) y su valor de Tm, para amplificar una región conservada de la pregunta 6 (utilice STS) en el que caigan variantes patogénicas, y el tamaño del fragmento resultante.
(12) ¿Que aplicación tendría la reacción de PCR anterior?
(13) ¿Existen genes parálogos, dónde se localizan y que función tienen?
(14) ¿Existen pseudogenes del gen estudiado, dónde se localizan, se transcriben?
(15) ¿En que otras especies está el gen y qué tanto difiere del gen humano?

Unidad 5. Patología Molecular I

1. Señale las principales diferencias entre un mapa genético o de ligamiento y un mapa físico.

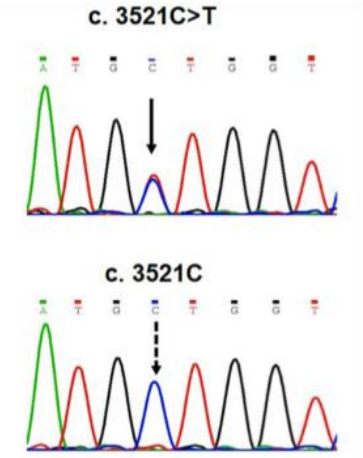
2. Se identificó un gen humano, a partir de bibliotecas de cDNA que fueron tamizadas para encontrar genes ortólogos a un gen de *Xenopus laevis* implicado en la regulación de la ovogénesis.
A. ¿Qué significa o que importancia puede tener el hecho de emplear una biblioteca de cDNA y no una de DNA genómico?
B. ¿Por qué a partir de un gen de otra especie se puede identificar un gen humano?
C. ¿Qué tipo de metodología se empleó para el tamizaje y cuál es la metodología que se puede emplear en la actualidad para hacer lo anterior?
D. Si se desea investigar en que tejidos y en que momento del desarrollo se expresa este gen humano ¿qué tipo de experimentos llevaría a cabo o que bases de datos utilizaría?
E. Explique ¿cómo identificaría a los productos proteicos de este gen, en el laboratorio y por bioinformática?

3. Explique brevemente como puede identificarse un gen responsable de una enfermedad monogénica por el método de clonación posicional y cómo puede hacerse a partir de conocer el producto o la función del gen implicado en una enfermedad mendeliana. Como se determina que una variante en un gen, encontrada por NGSy que previamente, este gen no se había relacionado con esa enfermedad monogénica es patogénica, es decir causa la enfermedad. Señale un ejemplo de un gen humano cuyas VP se hayan identificado por cada uno de los métodos anteriores.

4. ¿Qué es el LOD score o el valor LOD y para que se utiliza? ¿qué significa obtener un valor LOD de 3?

5. Entre los mecanismos de dominancia ¿cuál es la diferencia entre dominancia negativa, una dominancia positiva o ganancia de función y la haploinsuficiencia y qué tipo de variantes pueden tener ese efecto? Den un ejemplo de una enfermedad humana producida por cada uno de esos mecanismos.

6. El siguiente electroferograma corresponde a una parte de la secuencia del gen *COL1A1* de un paciente con osteogénesis imperfecta, el segundo electroferograma corresponde a un control sano. Este cambio en el cDNA genera en la proteína el cambio del residuo de alanina 1174 por valina.

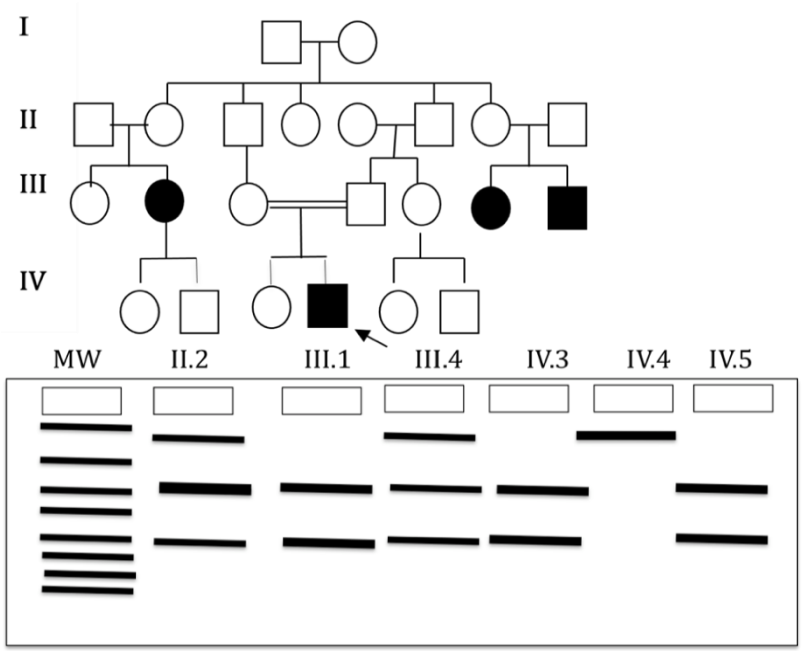


A. ¿Cuáles son los fundamenro de la secuenciación Sanger automatizada y por qué se considera el estándar de oro?
B. ¿Qué tipo de mutación presenta el paciente en el gen *COL1A1*? ¿Está en estado homocigoto o heterocigoto?
C. Escriba con la notación internacional la descripción de la mutación en el cDNA y en la proteína.
D. Explique por qué generalmente una mutación de sentido equivocado cerca del extremo 3' de un gen de colágena tipo 1 puede producir un cuadro severo o grave de la enfermedad.
E. Sin embargo, la mutación anterior aún cuando cae cerca del extremo 3' del gen, produce un cuadro moderado de la enfermedad. ¿Cómo podría explicarlo y cuál sería el mecanismo de dominancia?
F. ¿Cuál será el riesgo de recurrencia para la descendencia del sujeto afectado por esta variante patogénica si se une con un individuo sano de la población general?

7. La variante patogénica del gen *FGFR3* c.1138G>A (p.Gly380Arg) produce acondroplasia por un mecanismo de ganancia de función. Explique de que tipo de variante se trata, es decir que quiere decir la nomenclatura empleada para describir la mutación y por qué produce una ganancia de función y como se genera la enfermedad.

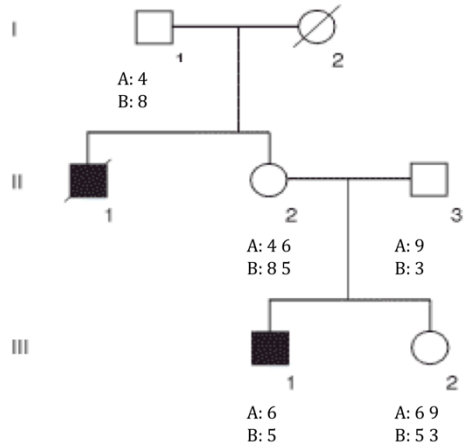
8. El siguiente árbol genealógico corresponde a una familia con fenilcetonuria (PKU), un error innato del metabolismo, en la cual la variante patogénica (VP) responsable fue identificada por secuenciación del exón 12 del gen *PAH*, y debido a que esta VP genera un RFLP, al tratarse con la enzima *Hind*III el producto obtenido al amplificar por PCR el exón mutado, se empleó PCR-RFLP para el análisis molecular en la familia.

A. ¿Qué patrón de herencia tiene la fenilcetonuria? ¿Cumple el árbol genealógico mostrado los criterios para este tipo de herencia?
B. Señale de acuerdo al árbol genealógico, quienes son portadores obligados de la enfermedad y ¿cuál es la probabilidad de IV.3 de ser portadora, antes de hacerle el estudio molecular?
C. ¿Cuál es el riesgo para III.3 y III.4 en su próximo embarazo de tener un hij@ afectado?
D. ¿Qué son los RFLP? ¿Por qué se emplearon RFLP para el diagnóstico molecular en esta familia, de acuerdo a lo observado en el gel, de qué tipo de mutación se trata?
E. ¿Con los datos del análisis molecular señalados en el árbol se puede decir si IV?3 es o no portadora? Expliquen su respuesta
F. ¿Qué son los errores innatos del metabolismo y que es el tamizaje neonatal?
G. Explique la patofisiología de la PKU con base en el tipo de mutaciones más frecuentes en el gen *PAH.*
H. ¿Cuáles son las estrategias de tratamiento empleadas para esta enfermedad? Y¿qué ventajas representa
tener un diagnóstico molecular preciso?



9. El siguiente árbol genealógico corresponde a una familia con distrofia muscular de Duchenne en la cual no fue posible encontrar la mutación en el individuo II.1 empleando una PCR múltiple para identificar deleciones en los exones 43-60 del gen *DMD, lo cuál constituye las variantes patogénicas* más frecuentes implicadas en esta enfermedad. Para determinar si III.2 es portadora se emplearon 2 marcadores STR intragénicos para hacer análisis de ligamiento.
A. ¿Qué patrón de herencia tiene la distrofia muscular de Duchenne? ¿Cumple el árbol genealógico mostrado los criterios para este tipo de herencia?
B. Si de acuerdo al árbol genealógico, existen portadores obligados de la enfermedad, diga quienes son y ¿cuál es la probabilidad de III.2 de ser portadora por árbol genealógico, antes de hacer el análisis de ligamiento?
C. ¿Con los datos del análisis molecular señalados en el árbol se puede decir si III.2 es o no portadora? Explique su respuesta

D. ¿Por qué se emplearon marcadores STR intragénicos para el análisis de ligamiento?
E. Explique la patofisiología de la enfermedad con base en el tipo de VP más frecuentes en el gen *DMD.*
F. Explique los mecanismos por los que una mujer portadora (heterocigota) de VP en *DMD* tendría enfermedad
G. ¿Cuáles son las estrategias terapéuticas genómicas para está enfermedad y por qué se requiere un diagnóstico molecular preciso para aplicarlas?



10. Con respecto a las hemoglobinopatías conteste lo siguiente:
La secuencia que se muestra corresponde al segmento inicial del gen *HBB*,**NM_000518.5 → NP_000509.1 hemoglobin subunit beta,** el ORF del cDNA se inicia en el codón señalado en verde. El nucleótido señalado en rojo y sombreado en amarillo, sufrió una mutación.

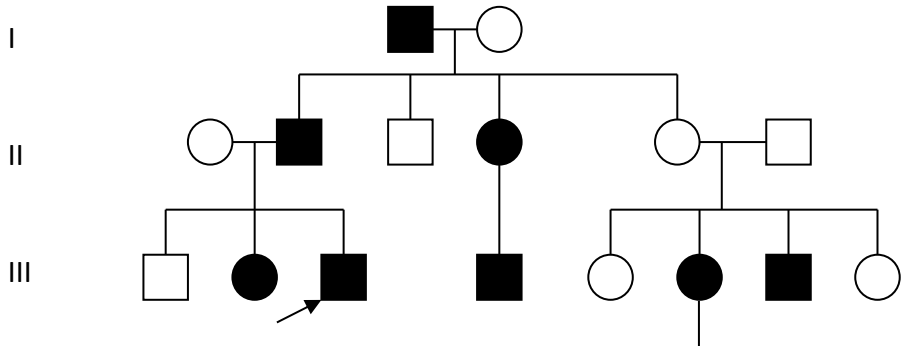
1 acatttgctt ctgacacaac tgtgttcact agcaacctca aacagacacc atggtgcatc
61 tgactcctga ggagaagtct gccgttactg ccctgtgggg caaggtgaac gtggatgaag

A. cambio de un nucleótido (SNV), cambio A x T
B. deleción de ese nucleótido (indel), el par en el DNA
Señale en cada caso a que tipo de mutación corresponde, indicando las secuencias del gen, mRNA y de la proteína normales y mutados y la nomenclatura para referirnos a esos cambios en el cDNA y en la proteína.
C. ¿Cuál es la mutación responsable de la anemia de células falciformes? ¿Por qué esta variante se considera un alelo recesivo y cuál es su efecto en la patofisiología de la enfermedad?
D. ¿Por qué los individuos portadores del alelo *HBS* son resistentes a la malaria?
E. ¿Por qué las variantes en los genes de globina alfa que generan cuadros de cianosis crónica por metahemoglobina presentan dominancia negativa? Explique con un ejemplo la patofisiología de estas hemoglobinopatías.

11. En enfermedades como el síndrome de Noonan (una rasopatía) en las que hay heterogeneidad alélica y de locus; el método ideal para el diagnóstico molecular en esta enfermedad es por el análisis de un panel de genes por WES (whole exome sequencing).
A. ¿Cuál es la diferencia entre heterogeneidad alélica y heterogeneidad de *locus?*
B. ¿Cuál es el fundamento de un WES y que porcentaje del genoma se estudia?

C. ¿Qué diferencia hay entre realizar un WES, un WGS (Whole genome sequencing), un exoma clínico o solo analizar un panel de genes?
D. Explique por qué el panel de genes es el método ideal en esta enfermedad.

12. El siguiente árbol genealógico muestra la forma en que está segregando una enfermedad monogénica en una familia humana.



A. Determine que tipos de herencia monogénica pueden excluirse definitivamente indicando por qué.
B. De los tipos restantes indique cuál sería el patrón de herencia más probable para este padecimiento en esta familia, explicando por qué.
C. Se realizó estudio molecular por MLPA en esta familia para el gen *NF1* ¿Cuál es el fundamento de esta técnica y qué ventaja tiene si se compara con la secuenciación Sanger?
D. Se encontró una mutación por deleción en esta familia que abarca los exones 24-28 del gen *NF1*
E. ¿Cuál es la enfermedad que se produce por esta variante patogénica y cuál sería el mecanismo patogénico?
F. ¿Como explicaría que aparentemente el individuo II.5, no esté afectado y los individuos III.6 y III.7 si lo estén, considerando que este tipo de variantes en NF1 tienen penetrancia completa?
G. Indique que riesgos tendrán el individuo III.3 y el individuo III.5 para su descendencia si se unen con individuos sanos de la población general.

13. ¿Qué significa y como se explica que en las mujeres una variante patogénica dominante ligada al cromosoma X tenga penetrancia incompleta y por qué algunas variantes patogénicas de genes localizados en el cromosoma X son letales en los embriones o fetos masculinos, por ejemplo en la incontinencia de pigmento causada por VP en el gen *IKBKG (*antes NEMO*).* ¿cuál es el riesgo para una mujer afectada con esa enfermedad de trasnmitirla a su descendencia?

14. ¿Por qué decimos que en la herencia multifactorial se requiere de muchos genes o sus variantes y su interacción con el medio ambiente para tener el fenotipo?

15. ¿Qué es la heredabilidad y por qué se usan los estudios en gemelos mono y dicigotos para determinarla? ¿Qué significa que la obesidad tenga una heredabilidad de 15-20%?

16. ¿Qué significa la frase "la presencia de un alelo no es ni necesaria ni suficiente para la presentación de un rasgo o enfermedad multifactorial?

17. Explique por qué en las formas de presentación temprana de diabetes mellitus (MODY) se considera que tienen un patrón de herencia autosómica dominante (¿En que genes se encuentran las VP implicadas?) y por qué las formas de presentación a edades mas avanzadas se comportan como multifactoriales.

18. ¿Cuál es el fundamento de los estudios de asociación para encontrar genes de susceptibilidad o resistencia para enfermedades multifactoriales? ¿Y qué es un GWAS? ¿Qué es el riesgo relativo y qué son los valores poligénicos de riesgo?

19. ¿Qué son los priones? ¿Cómo producen enfermedad? y ¿Por qué hay enfermedades por priones autosómicas dominantes y a la forma adquirida (o "infecciosa") se le considera multifactorial?

20. En las enfermedades neurodegenerativas causadas por agregación de proteínas como las enfermedades de Alzheimer o de Parkinson ¿cuáles son los mecanismos patogénicos implicados?

Unidad 6 Patología Molecular II

1. ¿Cuál es la principal diferencia entre un mosaico y una químera en genética, considerando que su fenotipo para una enfermedad no permite distinguir entre uno y otro?

2. ¿Por qué por lo general, un individuo con Neurofibromatosis I segmentaria (debida a mosaicismo somático) no tiene riesgo de transmitir la enfermedad a su descendencia y por qué un individuo sano, sin la variante patogénica en sangre, puede tener varios hijos afectados por NF1?

3. Mutaciones en el gen MT-TL1, que produce el mt-tRNALeu$^{(UUR)}$, producen diferentes cuadros clínicos, por ejemplo m.3243G>A puede producir MELAS, cardiomiopatía, diabetes o sordera o la variante m.3303C>T causa diabetes, sordera, miopatía o cardiomiopatía hipertrófica.
A. ¿Qué características presenta la herencia mitocondrial y por qué generalmente no todos los hijos de una mujer afectada están afectados?
B. ¿Por qué en una familia con síndrome MELAS, los individuos afectados presentan manisfestaciones clínicas diferentes? Por ejemplo algunos tienen todos los datos del síndrome, otro puede tener sólo una alteración renal, otro diabetes y otro una cardiomiopatía y retinosis pigmentaria?
C. Explique como se produce la patofisiología por las mutaciones en el tRNA mitocondrial señaladas en el enunciado de la pregunta 3.

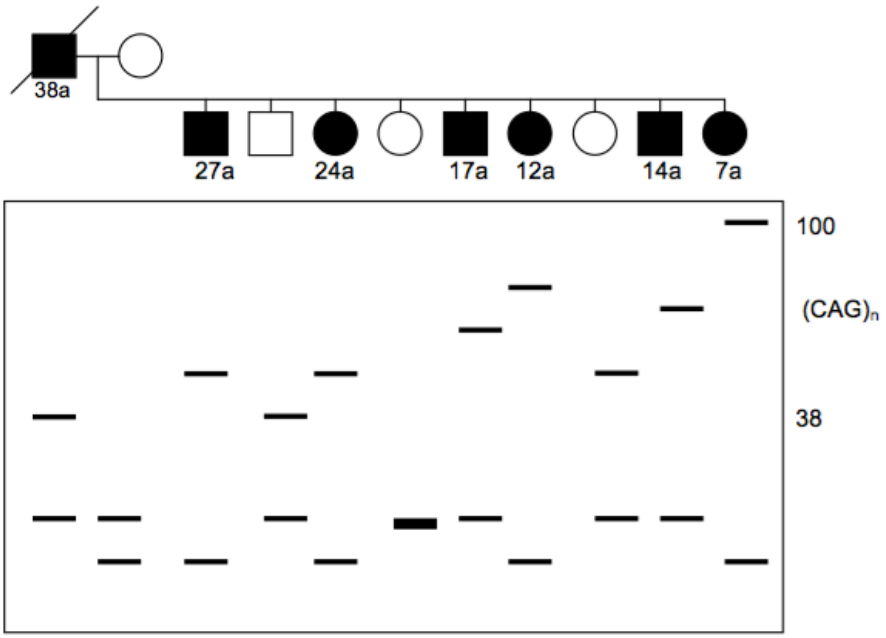
4. ¿Por qué las enfermedades que se deben a la amplificación de microsatélites, aún cuando presentan un patrón de herencia monogénico, se consideran dentro de la herencia no clásica? Explique el término mutación dinámica.

5. Los datos mostrados en el esquema siguiente corresponden al gel en que se separaron los productos de la amplificación por PCR empleando oligonucleótidos específicos del exón 1 del gen de la huntingtina. El individuo I.1 desarrolló la enfermedad a los 38 años. Este hombre tuvo 9 hijos de los cuáles 6 ya han desarrollado la enfermedad, la edad a la que se presentó la enfermedad se muestra en el árbol genealógico que acompaña a los resultados moleculares.

A. ¿Cómo se hereda la enfermedad de Huntington? ¿Qué tipo de mutaciones presenta el gen implicado?¿Por qué se considera un mecanismo no clásico de herencia?

B.¿Cuál es el mecanismo por el que las proteínas con tractos de poliglutamina amplificados producen neurodegeneración?

C. ¿Cuál es el pronóstico para los hijos sanos de I.1 con base en los estudios moleculares? ¿Cómo puede explicarse en esta familia el fenómeno de anticipación? ¿Es posible establecer una correlación genotipo-fenotipo?



6. ¿Por qué en la distrofia miotónica el mecanismo patogénico se debe a un efecto de ganancia de función (toxicidad) del mRNA con la expansión del repetido en tándem CTG en el UTR3' del gen *DMPK*? Explique como se da este efecto.

7. Con respecto al síndrome de X frágil señale:
A. El mecanismo patogénico implicado en el síndrome de X frágil
B. Por qué principalmente hay varones afectados, si se trata de un padecimiento dominante ligado al X por expansión de repetidos en tándem; es decir por qué sólo la mitad de las mujeres con la mutación completa presentan la enfermedad.
C. ¿Por qué los varones con premutación del gen *FMR1* pueden presentar síndrome de tremor y ataxia, el cuál también puede presentarse en las mujeres, en quienes puede haber además falla ovárica prematura? ¿Cuál es el mecanismo patogénico que produce estas enfermedades?

8. Haga un esquema del ciclo celular indicando donde se localizan los principales puntos de control o chequeo, así como todas las fases de la etapa M.

9. Señale 5 diferencias entre la meiosis femenina y la masculina en humanos. Los nombres de las células y gónadas no son diferencias.

10. ¿Qué se requiere para hacer un cariotipo con técnicas citogenéticas de bandeo y observación directa de los cromosomas al microscopio?

11. ¿Cómo se hace un cariotipo molecular por microarreglos de CGH y/o de SNP y CNV y qué ventajas y desventajas tiene vs realizar uno viendo los cromosomas con técnicas de bandeo?

12. ¿Cómo se obtiene el patrón de bandas GTG e indique las características principales de las regiones que se tiñen oscuras y de las que se tiñen claras con esta técnica?

13. ¿Por qué las plantas poliploides con un número par de complementos cromosómicos (4n, 6n, …) son generalmente más fértiles que las que tienen un número non de complementos (3n, 5n…)? ¿Cómo se producen plantas poliploides para la agricultura y qué ventajas tienen?

14. ¿Por qué mecanismo se producen la mayoría de los embriones triploides en humanos y cómo se producen los tetraploides?

15. Explique el significado del término no-disyunción y que diferencia hay con la separación prematura de cromátidas hermanas.

16. Señale por qué la meiosis femenina en humanos es más susceptible a errores en la segregación cromosómica (aneuploidías) que la masculina y la masculina es más susceptible a mutaciones y rearreglos estructurales, ambas con efecto de edad.

17. Para la rata (*Rattus norvegicus*) con número cromosómico 2n de 42, complete el siguiente cuadro:

Tipo de célula	**Número de cromosomas por célula**	**Número total de moléculas de DNA por célula**
Ovogonia		
Espermatogonia B		
Espermatocito primario		
Ovocito secundario		
Espermátida		
Neurona		
Célula somática triploide		
Célula somática trisómica		
Célula somática monosómica		
Gameto disómico		
Gameto nulisómico		

18. ¿Qué significa cada uno de los siguientes cariotipos? ¿Cuál será el fenotipo de un individuo con el cariotipo encontrado a partir de un cultivo de linfocitos de sangre periférica en forma constitutiva?

A) 46,XY,inv(2)(p23q31)
B) 46,XY,r(4)(p16.3q35)
C) 46,XX,t(14;21)(p11;p11),+21.
D) 47,XX,+13
E. mos 45,X/46,X,i(X)(q10)

19. Explique por qué un individuo con cariotipo 45,XX,rob(13;14)(q10;q10) por lo general presenta un fenotipo normal. ¿Cuál será el riesgo teórico por embarazo de producir un feto con trisomía 13 si se une con un individuo con cariotipo 46,XY? Y ¿cuál es el riesgo empírico de tener un hijo vivo con trisomía 13?

20. Señale los principales mecanismos moleculares por los que se origina una aneusomía segmental o síndrome de genes contiguos, también llamados síndromes por microdeleción/microduplicación o desórdenes genómicos, y dé un ejemplo de uno indicando como se produce y a qué se debe el fenotipo de la enfermedad.

21. Indique cuál sería el sexo fenotípico para cada uno de los siguientes organismos, señalando por qué y si serán fértiles o no explicando por qué.
***A) Drosophila melanogaster* con un número normal de autosomas con dos cromosomas X y un Y**
B) Humano con un número normal de autosomas con un cromosoma X y ningún cromosoma Y
E) Paloma con un número normal de autosomas y dos cromosomas Z.

22. En un individuo con cariotipo 48,XXYY, ¿cuál será el número de cromatinas X (corpúsculo de Barr) y de cromatinas Y (Corpúsculo F) en los núcleos en interfase de sus células? Y ¿Cuál será su fenotipo, femenino o masculino? ¿será fértil?¿presentará otros datos clínicos?

23. Mencione brevemente cómo se produce a nivel molecular la inactivación de un cromosoma X en las hembras de mamíferos euterios, resalte la participación de *XIST*. ¿Por qué en una paciente con síndrome de Turner y cariotipo 46,X,i(X)(q10) se inactiva preferentemente el cromosoma X anormal y en una mujer sana con un cariotipo 46,X,t(X;21)(q26;q21) se sesga la inactivación hacia el X normal?

24. Indique cuál es el mecanismo por el que se producen la mayoría de los varones XX o trastorno del desarrollo sexual 46,XX testicular, explicando la patofisiología de la enfermedad y en base a ello las causas por las que acuden a consulta.

25. ¿Qué es la disomía uniparental? Indique como puede producirse una isodisomía uniparental materna. Señale un ejemplo de un padecimiento que se origine por este mecanismo.

26. ¿Qué es el código de las histonas y cuáles son las principales modificaciones postraduccionales de las histonas presentes en la cromatina transcripcionalmente activa y en la inactiva?

27. Dentro de la epigenética, usamos los términos escritores, lectores y borradores para referirnos a la maquinaria que produce y reconoce las modificaciones en la cromatina. Si consideramos la marca producto de la metilación de la citosina en los dinucléotidos CpG, que actividades tienen los escritores, lectores y borradores.

28. ¿Qué es la impronta? Señale un padecimiento en el cuál esté alterada y explique la patofisiología.

29. ¿Qué son los oncogenes e Indique los principales mecanismos por los que se activan?

30. Explique la hipótesis de Knudson para la aparición de los tumores hereditarios.

31. ¿Por qué las variantes patogénicas de los genes supresores de tumor actúan en forma recesiva a nivel de tumor y se heredan en forma autosómica dominante? Indique los mecanismos que pueden llevar a la pérdida de heterocigocidad para un gen supresor de tumores

Unidad 7 Genética de poblaciones

1. En una muestra de 1,000 individuos de la ciudad de México se determinó el grupo sanguíneo MN; lo cuál puede hacerse empleando anticuerpos específicos para los antígenos M y N en una muestra de sangre, estos antígenos se comportan de forma codominante Los resultados obtenidos fueron:

Tipo sanguíneo	Número de individuos	Genotipo	Frecuencia genotípica	Frecuencia alélicas
M	400	MM		M=
MN	510	MN		N=
N	90	NN		

A. Empleando los datos proporcionados calcule las frecuencias genotípicas y alélicas en la población.
B. Usando la prueba de chi cuadrada, señale si la población se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg

2. El gen *CCR5* codifica para un receptor de citocinas que es co-receptor en la infección del VIH a los linfocitos CD4+. En la población europea está presente una variante que presenta una deleción de 32nt (*CCR5Δ32*). Los individuos homocigotos para este alelo son resistentes a la infección por VIH y los heterocigotos desarrollan SIDA mucho más tardíamente.
A. ¿Cuál es el efecto de la mutación en la proteína?
B. ¿Cómo diseñaría un método de biología molecular o qué método emplearía para genotipificar una población para determinar las frecuencias alélicas de *CCR5*? Haga un esquema
C. En una población del norte de Europa se encontraron los siguientes datos: 647 individuos *CCR5/CCR5*, 134 CCR5/*CCR5Δ32* y 7 homocigotos para *CCR5Δ32*. Con estos datos calcule las frecuencias alélicas y genotípicas.
D. Señale si la población se encuentra en equilibrio de Hardy –Weinberg.

3. En un poblado pequeño de la costa del estado de Oaxaca, con una población predominante de origen africano, la frecuencia de anemia de células falciformes (ss) es de 9%. ¿Cuál es el porcentaje de esa población que será resistente a la malaria debido a que son heterocigotos (Ss) para el alelo falciforme? Expliqué por qué en esa población la frecuencia del alelo patogénico es tan alta.

4. La fibrosis quística es una condición autosómica recesiva que afecta a 1 en 7,000 niños en la población mestiza mexicana que acude al INP. De acuerdo a este dato calcule:
A. La frecuencia del alelo recesivo en la población
B. La frecuencia del alelo dominante en la población.
C. El porcentaje de individuos heterocigotos (portadores) en la población.

5. La habilidad para probar la fenil-tiocarbamida (PTC) se debe a un alelo dominante “T”. Se muestreo una población de 370 individuos de los cuales 310 pudieron detectar el sabor amargo de PTC y 60 no pudieron sentirlo. Calcule las frecuencias alélicas y genotípicas en esa población y diga si se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg.

6. En diferentes poblaciones se estableció la frecuencia de grupos sanguíneos del sistema ABO

empleando anticuerpos específicos contra los antígenos A y B. Con los datos de la tabla calcule las frecuencias alélicas y genotípicas en cada población y señale si se encuentran en equilibrio de Hardy Weinberg. ¿Qué significa que las poblaciones estudiadas tengan diferentes frecuencias genotípicas y alélicas?

Población	A	B	O	AB
EUA	42%	10%	45%	3%
Chinos	31%	28%	34%	7%
Pies Negros	76%	-----	24%	-----
Navajos	24%	-----	76%	-----
Tzetzales	6%	-----	94%	-----
Mestizos mexicanos	14%	4%	80%	2%

7. La frecuencia de síndrome de Hunter, una mucopolisacáridosis con patrón de herencia recesivo ligado al X, es de 1 en 2,500 recién nacidos varones en algunas poblaciones de judíos Askenazí. Es posible calcular con este dato las frecuencias alélicas y de portadoras en esa población. ¿Si es así cuáles serían?

8. En una población con 9.5 millones de nacimientos en 40 años, nacieron 86 niños diagnosticados con acondroplasia, una condición autosómica dominante, de padres no afectados por esta condición. Asumiendo que estos casos fueron mutaciones nuevas, ¿cuál sería la tasa de mutación estimada para el *locus* de acondroplasia (*FGFR3*). ¿Se puede considerar si el dato obtenido es alto o bajo? Explique

9. En una población estudiada para un VNTR se encontraron 5 alelos diferentes (A, B, C, D y E), cada uno con una frecuencia de 0.20, 0.25, 0.15, 0.22, 0.18 respectivamente ¿qué proporción de individuos se esperaría que fueran heterocigotos en este *locus* en la población estudiada? ¿Sería este un buen marcador para emplearlo en pruebas forenses en esa población? Fundamente su respuesta.

Unidad 8 Farmacogenética y Estrategias Terapeúticas. Unidad 9 Médicina genómica y bioética

1.¿Qué estudia la farmacogenética?

2 ¿Qué patrón de herencia tiene la deficiencia de glucosa 6 fostato deshidrogenasa? ¿Por qué se considera un rasgo farmacogenético y cuántas variantes de *G6PD* existen en la población mundial? ¿En qué regiones del planeta hay mayor prevalencia y por qué?

3. ¿Por qué para CYP2D6 hay metabolizadotes lentos, eficientes o rápidos y ultrarrápidos? ¿A qué genotipos corresponde cada uno?

4. Ser metabolizador lento de CYP2C19 es autosómico recesivo ¿por qué? Y ¿cuál es su relación con el omeprazol y la infección por *Helicobacter pylori* y úlcera gástrica?

5. ¿Por qué los metabolizadores lentos de NAT2 tienen mayor riesgo de cáncer de vejiga y menor de cáncer de colon que los eficientes, así como mayor riesgo de enfermedad de Parkinson o Alzheimer?

6. En el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en niños con 6 mercapto purina, en los metabolizadores lentos (homocigotos para variantes con pérdida de función o heterocigotos compuestos) la dosis se debe reducir a 1/10 de la dosis estándar ¿por qué? La genotipificación es necesaria antes de administrar el fármaco, ¿qué se debe hacer sino se puede genotipificar?

27. ¿Cuál sería la principal diferencia entre los términos Farmacogenética y Farmacogenómica? y ¿Cuáles son las principales metas de la farmacogenómica con respecto al diseño actual de fármacos?
8. ¿Qué estudia la nutrigenética y qué estudia la nutrigenómica? ¿Por qué los fitoestrógenos (¿qué son, dónde se encuentran?) son un ejemplo nutrigenómico y cuál es su importancia en la salud?
9. ¿Cómo la administración de megadosis de vitaminas puede corregir un error innato de metabolismo (por ej B6 en homocistinuria, B1 en enfermedad de jarabe de Maple o BH4 (KUVAN) en fenilcetonuria?
10. Señale dos ejemplos de enfermedades cuyo tratamiento sea la restricción dietética, explicando el fundamento
11. ¿Qué son los Fármacos Genómicos?
12. ¿Cuál es el mecanismo por el que la hidroxiurea o la decitabina actúan en el tratamiento de la anemia de células falciformes? Son fármacos genómicos si o no y por qué.
13. Para las enfermedades infecciosas es importante el conocimiento de dos genomas, el del agente y el del hospedero. En la terapia anti VIH (SIDA) hay diferentes agentes dirigidos a blancos moleculares del virus, ahora hay también contra blancos moleculares del hospedero (p ej el Maraviroc dirigido a CCR5) ¿qué ventajas tiene que estos sean los blancos terapéuticos y no moléculas del virus?
14. ¿Qué son los organismos genéticamente modificados (GMO) o transgénicos? ¿Qué es el maíz BT? ¿Produce cáncer su consumo? Si o no y por qué.
15. Una de las estrategias terapéuticas más empleadas en enfermedades hereditarias monogénicas es la administración de la proteína faltante (proteínas recombinantes) ¿Qué características debe tener la construcción de los transgenes empleados para obtenerlas en células de mamífero en cultivo y por qué se usan estas células y no *E. coli*?
16. ¿Qué son los ratones knock-in y knock-out y por qué son importantes para el estudio de las enfermedades humanas?
17. ¿Por qué en la clonación o transferencia nuclear de mamíferos la célula donadora del núcleo puede ser cualquier célula somática y la receptora o donadora del citoplasma sólo puede ser un ovocito secundario o un cigoto recién fertilizado a los que se les extraen los núcleos?
18. ¿Cuál es la estrategia principal empleada en la terapia génica para el tratamiento de enfermedades monogénicas y cuál es la diferencia entre la terapia *in vivo* y *ex vivo*? ¿cuáles son las ventajas y desventajas de emplear retrovirus como vectores?
19. En la actualidad se cuenta con nuevas estrategias que permiten la edición de genes (sistema CRISPR-CAS9) ¿cuáles serían las ventajas o desventajas de esta estrategia vs la adición de genes para tener el producto faltante?
20. Mencione cuáles son los fármacos genómicos ya aprobados por FDA para el tratamiento de la fibrosis quística y cuáles son sus blancos terapéuticos, asi como por qué se requiere conocer la(s) variante(s) patogénica(s) presentes en el paciente.
21. ¿Qué es el ataluren (PTC Therapeutics) y para qué enfermedades se está usando?
22. ¿Qué son los anticuerpos monoclonales recombinantes y que diferencias hay en que tengan terminación omab, imab o umab? ¿Cuál es el blanco molecular del Traztuzumab (herceptina) que se emplea en el tratamiento del cáncer de mama y que características deben tener los tumores para que se emplee?
23. Las estrategias terapéuticas empleando moléculas de RNA o transgenes que las produzcan incluyen estrategias de moléculas antisentido, ribozimas o interferencia por RNA (RNAi) Señale cuál es el fundamento de cada una.
24. Señale el mecanismo de acción del eteplirsen empleado en el tratamiento de pacientes con distrofia muscular de Duchenne.

25. Indique las principales características de las vacunas que emplean vectores no replicativos y de las de mRNA, indicando sus principales ventajas y desventajas.
26. ¿Qué es la medicina genómica o medicina personalizada?
27. ¿Qué es el consentimiento informado?
28. Señale cuáles son los 4 principios fundamentales de la bioética
29. ¿Cuáles son los objetivos del programa ELSI derivado del Proyecto Genoma Humano?