

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO EL HOMBRE Y SU AMBIENTE
LICENCIATURA EN BIOLOGÍA

INFORME DE FINAL DE SERVICIO SOCIAL
POR ACTIVIDADES RELACIONADAS CON LA PROFESIÓN

**FORTALECIMIENTO DE LAS ACTIVIDADES DE LA
INSTITUCIÓN. PROYECTO: POLIMORFISMOS DE
GENES ASOCIADOS AL NACIMIENTO
PRETÉRMINO EN POBLACIÓN MEXICANA.**

QUE PRESENTA LA ALUMNA:

Daniela Santillán Gómez

Matrícula: 2182035929

ASESORAS:

**Dra. Noemi Meraz Cruz (Céd. Prof. 5627331)- Asesora externa
Instituto Nacional de Medicina Genómica**

**Dra. Gabriela Vázquez Silva (No. 30288)-Asesora interna
Laboratorio de Limnobiología y Acuicultura, DEHA**

Resumen

El estudio de la medicina genómica en México ha contribuido de manera significativa al campo de la investigación científica, tal es el caso del nacimiento pretérmino donde se ha encontrado que el factor genético tiene un papel significativo en el desenlace del parto espontáneo antes de llegar al término de la gestación y existen reportes de polimorfismos asociados con el proceso inflamatorio, por ello el objetivo de las actividades de servicio social, es apoyar en la investigación de polimorfismos de genes asociados al nacimiento pretérmino, realizado dentro de la Unidad de Vinculación Científica en el Instituto Nacional de Medicina Genómica. Se realizaron diversas técnicas de laboratorio para extracción y purificación de DNA, así como validación de su calidad con pruebas cuantitativas y cualitativas. Al finalizar la estancia de servicio social se obtuvieron conocimientos referentes a las técnicas, donde a través de la practica constante se desarrollaron y afinaron las habilidades para poder lograr obtener mejores resultados cada vez. Se adquirieron conocimientos sobre el uso adecuado de materiales y equipos de laboratorio, preparación de diluciones, cálculos, esterilización de instrumentos, limpieza y desinfección. También durante la estadía se llevaron a cabo múltiples revisiones bibliográficas de artículos científicos afines al objetivo del proyecto y se tuvo la oportunidad de estar presente en los diferentes seminarios organizados dentro del instituto, logrando profundizar en temas de polimorfismos, interleucinas y su relación con el nacimiento pretérmino. Asimismo, se asistió al taller de actualización de bioquímica organizado por la Universidad Nacional Autónoma de México, donde se abordaron diferentes temas sobre genética. Para finalizar, los avances del proyecto en el cual se participo fueron presentados durante el Congreso internacional “Avances de las mujeres en las ciencias, las humanidades y todas las disciplinas”, dando la oportunidad de aprender y crecer aún más proporcionando herramientas útiles para el desarrollo profesional.

Palabras clave: Genómica, nacimiento pretérmino, polimorfismos.

Índice

Resumen	2
Palabras clave	2
1. Introducción	4
2. Marco institucional	4
4. Misión y visión de la institución	7
5. Compromiso social	7
7. Objetivo de las actividades realizadas	8
8. Objetivo general del proyecto	8
9. Descripción específica de las actividades desarrolladas	8
10. Descripción del vínculo de las actividades desarrolladas con los objetivos de formación del plan de estudios	12
11. Referencias	13
12. Visto Bueno	14

1. Introducción

El ADN no sólo contiene la información para construir proteínas, sino que constituye un archivo de información que nos permite reconstruir la historia evolutiva de los grupos y las relaciones entre los organismos, es decir, nos da la mejor herramienta posible para entender su evolución y sistemática (Cornejo Romero et al, 2014).

A través del tiempo se han desarrollado diferentes procedimientos de análisis para los ácidos nucleicos. Conocer su estructura y conformación química es de gran importancia para los procesos de replicación, transcripción y traducción genética. La síntesis de proteínas en estos procesos determina el código genético necesario para cada tejido, órgano y sus funcionamientos (Hudson, 2008).

El estudio de caracteres hereditarios de los seres vivos ha cobrado mayor importancia en las últimas décadas debido al avance tecnológico para el análisis y procesamiento del material genético (Schlötterer, 2004). Se han desarrollado diferentes técnicas basadas en ADN que permiten obtener una gran cantidad de información para analizar patrones y procesos ecológico-evolutivos, así como el comportamiento; la selección natural; las interacciones biológicas; la composición, funcionamiento y dinámica de comunidades microbianas; las relaciones filogenéticas, además de múltiples patologías a diferentes escalas espaciales y temporales.

En la Unidad de Vinculación Científica de la Facultad de Medicina, UNAM en el Instituto Nacional de Medicina Genómica se desarrollan estudios vinculados con diferentes factores que inducen el parto pretérmino. Este es un evento donde el nacimiento ocurre antes de la semana 37 de gestación o menos de 259 días provocando alteraciones fisiológicas, complicaciones respiratorias y cardíacas en el neonato (Khandre et al, 2022). Mi estancia de servicio social en la Unidad de Vinculación, permitió la participación en el desarrollo de la búsqueda de polimorfismos asociados al parto pretérmino a través del estudio de genes.

2. Marco institucional

El Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) es el undécimo Instituto Nacional de Salud, fundado en el año 2004, como resultado del trabajo efectuado desde 2001 por el Consorcio Promotor del Instituto de Medicina Genómica, integrado por la Universidad Nacional Autónoma de México, el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de la Secretaría de Salud, y la Fundación Mexicana para la Salud (Gobierno de México, 2018).

Fue creado como un organismo público descentralizado, que pasó a formar parte de los Institutos Nacionales coordinados por la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud de la Secretaría de Salud, y fue ubicado dentro del primer objetivo del Programa Nacional de Salud: “Mejorar las condiciones de salud de la población”; así como en la estrategia: “Fortalecer la investigación y la enseñanza en salud para el desarrollo del conocimiento y los recursos humanos”. Estableciéndose como objetivo institucional: “Impulsar una plataforma en Medicina Genómica en el país, mediante el desarrollo permanente de la investigación científica, la formación de recursos humanos y la vinculación académica con otras instituciones similares a nivel nacional e internacional, a fin de contribuir al mejoramiento en el cuidado de la salud de los mexicanos” (Secretaría de salud, 2016). Todo esto mediante la investigación, la formación de recursos humanos, así como la vinculación con el sector productivo para acelerar el acceso a bienes y servicios innovadores que elevan los niveles en la calidad de vida de los mexicanos e impulsen una cultura de prevención que ayude a disminuir los costos en salud. Lo anterior regido por investigación de punta para desarrollar nuevas tecnologías enfocadas en la detección oportuna de las enfermedades más frecuentes en México.

Entre sus funciones destacan:

1. Autorizar la cartera de proyectos de investigación que incluya el desarrollo de estudios e investigaciones clínicas, básicas y aplicadas en Medicina Genómica y áreas afines; alineadas a los problemas prioritarios de salud para contribuir a la solución de estos.
2. Conducir la difusión de los resultados de los estudios e investigaciones realizadas mediante su publicación en revistas especializadas y de divulgación científica, así como en congresos y simposios, para contribuir al avance de la ciencia y de la Medicina Genómica.
3. Establecer convenios de coordinación o cooperación con instituciones afines y participar en reuniones de carácter científico, a nivel nacional e internacional, a fin de intercambiar información científica y difundir los avances que se registren.
4. Autorizar la estrategia académica del Instituto para la formación de recursos humanos especializados en Medicina Genómica y áreas afines.
5. Conducir la asesoría a través de sus áreas de especialización, a los centros especializados de investigación, de enseñanza, de salud y en general a cualquiera de sus instituciones públicas de salud, en materia de Medicina

Genómica y disciplinas afines, cuando así lo soliciten, para contribuir al avance de la ciencia y sus aplicaciones.

6. Autorizar la emisión de opinión técnica y normativa en materia de medicina genómica cuando sea requerido por la secretaría de salud y otras dependencias y entidades de la administración pública federal, así como a título oneroso a personas de derecho privado para proporcionar información especializada que contribuya al conocimiento en la materia.

7. Autorizar la implementación de normas o procedimientos técnicos específicos que resulten de las recomendaciones emitidas por las comisiones de investigación, ética y bioseguridad para el buen desarrollo de la actividad científica.

8. Conducir la vinculación con instituciones nacionales e internacionales para conformar una red de investigación y desarrollo en Medicina Genómica y disciplinas afines.

9. Autorizar los proyectos de desarrollo tecnológico con potencial de innovación, relacionados con nuevos métodos de diagnóstico, farmacogenómica y terapia génica, entre otros, con el fin de generar nuevos productos y servicios de salud para la población.

10. Dirigir el desarrollo e implementación de nuevos servicios de diagnóstico molecular y genómico, para su incorporación y mejora de la práctica clínica.

3. Antecedentes del programa o proyecto

El estudio de diferentes genes asociados al nacimiento pretérmino ha sido objeto de diferentes grupos de investigación: Macones et al, en 2004, encontró que el alelo TNF- α -308G > A estaba asociado con un mayor riesgo de parto prematuro, pero el riesgo era aún mayor si la mujer también tenía vaginosis bacteriana. Por otra parte, Moura et al, en 2009, describió un estudio de casos y controles de mujeres brasileñas con embarazos únicos con diagnóstico de parto prematuro espontáneo (PPE), en el que investigó la asociación entre los polimorfismos promotor TNFA -308 G > A, promotor IL10 -1082 A > G, -819 C > T, -592 C > A, promotor IL6 -174 G > C e intrón 1 IFNG +874 A > T y el riesgo de nacimientos prematuros. En sus resultados no encontraron asociación independiente entre ningún SNP y el riesgo a parto prematuro espontáneo, su análisis reveló una asociación significativa entre el PPE y la combinación de genotipos TNFA(GG)/IL6(GG)/IFNG(AA), que fue confirmada mediante regresión logística. Los datos sugieren que la combinación de polimorfismos de los genes maternos TNF-alfa, IFN-gamma e IL-6 podría contribuir a la susceptibilidad del PPE y por lo tanto este hallazgo es un posible marcador genético del riesgo de parto prematuro espontáneo.

4. Misión y visión de la institución

Misión

Contribuir a la salud de la población de México, mediante la investigación, la formación de recursos humanos, así como la vinculación con el sector productivo para acelerar el acceso a bienes y servicios innovadores que elevan los niveles en la calidad de vida de los mexicanos e impulsen una cultura de prevención que ayude a disminuir los costos en salud. Todo esto regido por investigación de punta para desarrollar nuevas tecnologías enfocadas en la detección oportuna de las enfermedades más frecuentes en México.

Visión

Hacia el año 2024, el INMEGEN será el referente nacional e internacional de investigación, desarrollo de políticas públicas e innovación en la salud preventiva. Sentando precedente de cómo la investigación en genómica puede tener un impacto directo en la toma de decisiones que cambien el panorama de las enfermedades que más afectan a México.

5. Compromiso social

Impulsar una plataforma en medicina genómica en el país, mediante el desarrollo permanente de la investigación científica, la formación de recursos humanos y la vinculación académica con otras instituciones similares a nivel nacional e internacional, con el propósito de contribuir en el cuidado de la salud de los mexicanos.

6. Lugar donde se realizó el servicio social

El servicio social se desarrollará en el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) ubicado en Periférico Sur No. 4809, Col. Arenal Tepepan, Delegación Tlalpan, Ciudad de México. C.P. 14610 (Figura 1).



Figura 1. Ubicación general vía satélite del Instituto Nacional de Medicina Genómica (Fuente: Google Maps).

7. Objetivo de las actividades realizadas

Extracción y purificación de DNA

Obtener ácidos nucleicos de gran calidad y pureza para darle variedad de aplicaciones clínicas y experimentales, debido a que es una etapa inicial en muchas secuencias de trabajo en biología molecular y genómica.

Cuantificación de DNA

Garantizar que la concentración y pureza del DNA extraído sea el adecuado para los procesos posteriores.

Electroforesis

Separar moléculas de DNA genómico de acuerdo con su tamaño y carga eléctrica.

Bancos de DNAg

Conservar las muestras de DNA con la calidad necesaria para ser utilizadas en futuros proyectos.

8. Objetivo general del proyecto

El programa fortalecimiento de las actividades de la institución tiene como objetivo dirigir actividades de investigación científica en Medicina Genómica y áreas afines, a través del desarrollo de proyectos de investigación básica, clínica, médica y de genómica poblacional, de la participación en la formación de recursos humanos y de la vinculación con otras instituciones similares tanto en México como en el extranjero, con la finalidad de contribuir al avance del conocimiento científico, del desarrollo tecnológico y del diagnóstico molecular, en beneficio de la salud de la población.

9. Descripción específica de las actividades desarrolladas

Colaboración en las siguientes actividades:

Mes 1, 3 y 5

Extracción y purificación de DNA

En esta actividad se trabajaron muestras de saliva humana previamente tomada con el kit de recolección de saliva oragene DNA OGR-500, donde obtuvimos 4mL de muestra y la trabajamos de la siguiente forma:

1. Se llevaron los tubos con muestra de saliva a baño maría durante 1 hora a 50°C para la inactivación de nucleasas, lo cual permitió lograr la obtención de fragmentos relativamente largos de DNA.
2. Una vez transcurrido el tiempo, se homogenizaron las muestras para precipitar impurezas e inhibidores y se transfirió 1mL de la misma a nuevos tubos eppendorf de 1.5mL.
3. Se añadió reactivo de lisis, por cada mL de muestra se agregaron 40µL, se mezcló en vortex durante 15 segundos y se colocaron en hielo para mantenerlas a 4°C.
4. Se llevaron las muestras a centrifugar durante 10 minutos a 3500 rpm y al finalizar se transfirió el sobrenadante a nuevos tubos eppendorf sin tomar el precipitado.
5. Para deshidratar el DNA se añadió etanol al 95% dejando que resbale por el tubo y se mezcló por inversión 15 veces. En este punto se observaron fibras blanquecinas que indicaron la presencia del DNA.
6. Para precipitar el DNA y remover el etanol se transfirieron alícuotas de 1.5mL a tubos eppendorf previamente rotulados y se llevaron a centrifugar a 13000 rpm durante 5 minutos.
7. Se desechó el sobrenadante de cada tubo sin tocar el pellet y se dejaron secar los tubos boca abajo sobre papel absorbente durante 10 minutos.
8. Posteriormente se rehidrató el DNA con agua para cultivo, en los tubos sin pellet o con poco pellet se añadieron 15µL y en tubos con buena cantidad de pellet 30µL.
9. Para finalizar se llevaron los tubos a mezclar en vortex hasta disolver el pellet cuidando que no se degrade el DNA y se mandaron a incubar a 50°C durante 10 minutos.
10. Terminando este proceso se obtuvo el DNA purificado y se llevó a refrigerar para mantenerlo a 4°C

Cuantificación de DNA

Evaluación de la pureza de los ácidos nucleicos.

1. Nanodrop, se encendió el equipo de cómputo que está conectado para iniciar con la cuantificación.
2. Las muestras se mantuvieron en hielo durante todo el procedimiento y antes de comenzar se homogenizaron en vortex para disolver el pellet.
3. Una vez listas las muestras se abrió el programa nanodrop en la computadora, se ajustó la absorbancia a 260nm y se llevó a cabo una verificación de rutina.
4. Para limpiar el área donde se agregó la muestra en el espectrofotómetro, se colocó 1µl de agua milli-Q, este procedimiento se realizó 5 veces.
5. Calibración, primero se colocó una muestra blanco de agua en el pedestal (1µl) y se leyó en la computadora (esta muestra debe presentar valores en la cantidad de DNA de 0 preferentemente).

6. Una vez terminada la lectura de la muestra blanco, se limpió el pedestal con agua milli-Q, aproximadamente 3 veces entre cada muestra.
7. Antes de colocar la muestra se homogenizó nuevamente con micropipeta de 1-10 ajustada en 5µl.
8. Posteriormente se ajustó la micropipeta nuevamente a 1 µl, se tomó la muestra y se colocó en el pedestal para ser leída por el nanodrop.
9. Este procedimiento se repitió con todas las muestras y se hicieron anotaciones de cada muestra.
10. Una vez terminado todo lo anterior, se guardaron las muestras en una caja de cartón previamente rotulada y se llevaron a refrigeración.

Las bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos absorben luz ultravioleta. Esta propiedad se utiliza para calcular la concentración y pureza de los ácidos nucleicos gracias al empleo de un espectrofotómetro. El procedimiento nos permite validar de manera cuantitativa la calidad del DNA estudiado. (Villareal Gómez et al, 2019).

Electroforesis

La electroforesis en gel es una técnica utilizada para separar fragmentos de ADN según su tamaño.

1. Primero se limpió y desinfectó la zona de trabajo.
2. Se calculó que las muestras tuvieran la misma concentración, aplicando la siguiente formula a cada una para ajustarlas:

$$C1 V1 = C2 V2$$

Donde:

C1= concentración de DNA en la muestra

V1= X (muestra DNA)

C2= concentración de la solución diluida (100ng/µl)

V2= cantidad de muestra que necesitamos

Esto tiene la finalidad de calcular el volumen de la alícuota que hay que tomar de la disolución estándar.

3. Después de tener los cálculos, se preparó el gel de agarosa para correr las muestras: se pesaron 0.6g de agarosa y se agregaron en 30ml de TAE, se llevaron a calentar en microondas donde se revolvió cada 5 segundos hasta observarse transparente, finalmente se sacó y agregó 1µl de red gel.
4. La mezcla ya lista se colocó en un portageles previamente nivelado con la tabla de nivelación y se dejó durante 15 minutos a que gelificara.

5. En el tiempo de espera se comenzó a preparar las diluciones de las muestras con las cantidades que se obtuvieron de los cálculos previos.
6. Para la cámara de electroforesis se agregó TAE nuevo hasta la marca max fill y se colocó el porta geles con el gel listo al centro de la cámara.
7. Se forró una tapa con parafilm y se agregaron 2 μ l de loading buffer, 2 μ l de muestra (así para cada muestra) y se homogenizó con micropipeta.
8. Para colocar las muestras en la cámara de electroforesis se comenzó de izquierda a derecha, en el primer pozo se agregó marcador de pares de bases (2 μ l) y se fueron colocando las demás muestras en los siguientes pozos (cada una en un pozo distinto).
9. Se cerró la cámara, se conectaron los cables y se programó a:
 - 400mA
 - 60 minutos
 - 60 voltios
10. Se corrieron las muestras y una vez pasado el tiempo se desconectó y sacó el gel para llevarlo al foto-documentador donde se obtuvo una imagen de las muestras corridas en función de su tamaño y carga eléctrica.

La electroforesis en gel es una técnica utilizada para separar fragmentos de ADN (u otras macromoléculas, como ARN y proteínas) por su tamaño y carga. La electroforesis consiste en aplicar una corriente a través de un gel que contiene las moléculas de interés. Con base en su tamaño y carga, las moléculas se desplazan por el gel en diferentes direcciones o a distintas velocidades, con lo que se separan unas de otras (Reece et al, 2012).

Mes 2, 4 y 6

Creación de bancos de DNAg

Para crear los bancos, se guardaron las muestras en cajas de cartón rotuladas con la fecha, tipo de muestra y nombre del laboratorio, después se llevaron a almacenar en ultracongelador a -70°C para asegurar que se mantuvieran en perfecto estado.

El banco es un repositorio de muestras de ADN mantenidas en condiciones que no permiten su degradación, promueve y facilita el desarrollo de proyectos de investigación en genómica a través de la disposición de muestras biológicas con las garantías de que esta se encuentre en excelentes condiciones (Peraza et al, 2016).

En conclusión, durante los 6 meses de servicio social dentro de la Unidad de Vinculación Científica UNAM en el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), se adquirieron conocimientos acerca de diferentes técnicas de

laboratorio como extracción, purificación y cuantificación de DNA, así como electroforesis. También se aprendió sobre el uso adecuado de equipos de laboratorio como centrifuga, nanodrop, incubadora, ultracongeladores, entre otros. Se realizaron revisión bibliográfica de artículos científicos y se asistió a seminarios de genética, lo cual permitió profundizar y aprender acerca de polimorfismos, interleucinas y su relación con el nacimiento pretérmino. Asimismo, se tuvo la oportunidad de asistir al taller de actualización de bioquímica organizado por la UNAM donde se escucharon ponencias de diferentes profesionales reconocidos dentro de la comunidad científica, sobre temas como:

- El estudio inmunoproteómico de las alergias alimentarias en México.
- Las modificaciones postraduccionales de la triosafosfato isomerasa de humano la hacen un potencial objetivo farmacológico contra el cáncer.
- Subtipo como herramienta potenciadora en análisis de asociación de genoma completo (gwas).
- La visualización de la transcriptómica espacial en tejidos: fundamentos y nuevos descubrimientos.
- Perspectiva inmunológica en la estratificación del riesgo de parto pretérmino en mujeres saludables.
- El papel de las proteínas de choque térmico en la homeostasis cardiovascular.
- Diseño y prueba de terapia génica con vectores adenovirales en tuberculosis experimental.
- El papel del microbioma en el desarrollo de la tuberculosis pulmonar.
- Pasado, presente y futuro de las vacunas contra la viruela símica.
- Lo que el pez cebra nos ha enseñado sobre el betaglicano, un misterioso co-receptor del factor beta.
- La visualización de la transcriptómica espacial en tejidos: fundamentos y nuevos descubrimientos.
- Endosimbiosis y evolución celular: historia de una teoría.

De igual modo, se llevo a cabo la participación en el Congreso internacional “Avances de las mujeres en las ciencias, las humanidades y todas las disciplinas”, donde se presentaron avances del proyecto.

En general, esta etapa de servicio social fue enriquecedora en muchos aspectos.

10. Descripción del vínculo de las actividades desarrolladas con los objetivos de formación del plan de estudios

Las actividades realizadas dentro de INMEGEN están dirigidas al área de investigación de la biología molecular, dándole un enfoque a los procesos de investigación, aplicación y desarrollo de la genómica, cumpliendo con las áreas de conocimiento vinculadas al plan y programa de estudios de la Licenciatura

de Biología de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. La unidad de Enseñanza- aprendizaje (UEA) “Procesos celulares fundamentales” se asocia con temas como: ácidos nucleicos, replicación, expresión génica, código genético, evolución, citocinas y sistema inmune. “Energía y Consumo de Substancias Fundamentales”, con los temas de: aminoácidos, proteínas, sus estructuras y función biológica. “Historias de Vida”, con aspectos fenotípicos, genotípicos, ambientales y descendencia. Estos conocimientos previamente adquiridos durante mi formación profesional fueron fundamentales para cumplir con las distintas tareas a lo largo de la estancia.

11. Referencias

- Castaño, L., Bilbao, J. & Urrutia, I., 2018. Introducción a la biología molecular y aplicación a la pediatría (2): Purificación de ácidos nucleicos. 45(5), pp. 541-545.
- Cornejo Romero, A., Serratos Díaz, A., Rendón Aguilar, B. & Rocha Munive, M. G., 2014. In: D. L. E. E. Fruns, ed. Herramientas moleculares aplicadas en ecología: aspectos teóricos y prácticos. México: UNAM, pp. 1-5.
- Drews-Piasecka E, Seremak-Mrozikiewicz A, Barlik M, Kurzawińska G, Wolski H, Woyciechowska A, Czerny B, Drews K. 2014. The significance of TNF-alpha gene polymorphisms in preterm delivery. *Ginekol Pol.* 85(6):428-34.
- Gobierno de México, 2018. *inmegen.gob.mx*. [En línea] Available at: <https://www.inmegen.gob.mx/el-instituto/> [Último acceso: 10 05 2023].
- Hudson, M. E. 2008. Sequencing breakthroughs for genomic ecology and evolutionary biology. *Molecular Ecology Resources.* 8:3–17.
- Khandre, V., Potdar, J., & Keerti, A. (2022). Preterm Birth: An Overview. *Cureus*, 14(12).
- Liang J, Jiang T, Yao RY, Liu ZM, Lv HY, Qi WW. 2010. The combination of ERCC1 and XRCC1 gene polymorphisms better predicts clinical outcome to oxaliplatin-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 66(3):493-500.
- Macones GA, Parry S, Elkousy M, Clothier B, Ural SH, Strauss JF 3rd. 2004. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 190(6):1504-8.

Moura E, Mattar R, de Souza E, et al. Inflammatory cytokine gene polymorphisms and spontaneous preterm birth. *J Reprod Immunol* 2009;80: 115–21.

Pandey, M., Awasthi, S., Singh, U., & Mahdi, A. A. (2017). Association of IL-10 Gene Polymorphism (-819C > T, -592C > A and -1082G > A) with Preterm Birth. *The Indian Journal of Pediatrics*, 85(2), 93–101.

Peraza, P., Navajas, E.A., Montossi, F., Branda Sica, A., Ravagnolo, O., Ciappesoni, C.G., Dalla Rizza, M. 2016. Organización y gestión del banco de ADN genómico. INIA Las brujas, pp. 1-3.

Reece, J., Taylor, M., Simon, E. & Dickey, J., 2012. Gel electrophoresis of DNA. En: *Campbell biology: concepts & connections*. Pearson. p. 243.

Secretaría de Salud, 2016. Manual de organización específico del Instituto Nacional de Medicina Genómica, México: s.n.

Roberts R, Topless R, Phipps-Green A, Gearry R, Barclay M, Merriman T. 2010. Evidence of interaction of CARD8 rs2043211 with NALP3 rs35829419 in Crohn's disease. *Genes Immun*.11:351–356.

Schlötterer, C. 2004. The evolution of molecular markers –just a matter of fashion? *Nature Reviews* 5: 63-69.

Villareal, R., García, J. C. & Ferreira, J. R., 2001. Anteproyecto para establecer la unidad del sur de la Universidad Autónoma Metropolitana. *Revista de la educación superior*, 2(2), pp. 8-10.

12. Visto Bueno



Dra. Noemi Meraz Cruz



Dra. Gabriela Vázquez Silva