

Tema 11: Herramientas y recursos de utilidad para la aplicación de la farmacogenética por el farmacéutico de Hospital

Dr.Andrés Corno.Doctor en Farmacia.Genetista Clínico.Director Análisis Genéticos ANCOR Alicante.

Dr. Rafael Ferriols Lisart. Doctor en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria.Servicio de Farmacia. Hospital General de Castellón.

Dr.Patricio Más Serrano. Doctor en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria.Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Alicante.

1.- Introducción

2.- Bases de Datos de Utilidad Clínica

2.1.-OMIM

2.2.-PharmGkb

2.3-HuGENet

3.- Bases de Datos de genes, variaciones y nomenclatura.

3.1.-Nomenclatura HUGO

3.2.- HGVS

3.3.- GenBank y Entrez Gene

3.4- Bases de datos de variaciones dbSNP

3.5.-Algunas Familias génicas de interés en Farmacogenómica

3.5.1.- Familias de Genes CYPs

3.5.2.- Familias de Genes Transportadores

4.- Epigenetica y ARNs

4.1.- Epigenética y MVPs

4.2.- microRNAs, iRNA

5.- Proyectos Cooperativos Internacionales en Farmacogenómica

5.1.-Reacciones Adversas: EUDRAGENE y otros

5.2.-PGRN The NIH Pharmacogenomics Research Network

6.- Bibliografía

7.-Índice de Imágenes

8.-Índice de Tablas

1.- Introducción

Actualmente existe una escasa actualización, tanto en los conocimientos como en las aplicaciones prácticas de la Genética entre los diferentes profesionales de la salud. Del mismo modo, los estudiantes de medicina y farmacia parecen encontrarse en una especie de “nebulosa” cuando se les habla de genética. Este confusionismo se extiende a la población en general que es incapaz de discernir lo que es ficción de la realidad.

Sin embargo, con la perspectiva de más de 10 años de experiencia profesional en Genética Médica, con una visión clínica, investigadora y docente/divulgadora, son evidentes los avances logrados en este campo. El ingente trabajo científico-técnico realizado por los investigadores, partiendo del Proyecto Genoma Humano, ha permitido tener un nuevo conocimiento del ser humano y de sus relaciones con el entorno que le rodea y de forma particular con los fármacos.

El **objetivo** principal de este módulo es presentar una serie de herramientas y recursos seleccionados y disponibles “*on-line*” que se utilizan en el campo de la farmacogenómica y que pueden ser de utilidad para su aplicación en el campo de la Farmacia Hospitalaria.

Existen multitud de herramientas en la red. Sin embargo, no suelen estar elaboradas o diseñadas para un uso clínico directo y son, en muchas ocasiones, difíciles de utilizar para un farmacéutico no iniciado en estos temas. La información se encuentra dispersa; no recoge todas las variaciones genéticas que pueden influir en la respuesta farmacológica a un tratamiento, como por ejemplo, las variaciones que afectan al genoma de los agentes causales de patologías humanas como el HIV y son determinantes en la aparición de resistencias y la selección de fármacos, o de las variaciones adquiridas (mutaciones) en determinadas patologías tumorales y que determinan la selección del tratamiento antineoplásico más adecuado. Igualmente, tampoco se recoge en la base de datos con mayor utilidad actual, **PharmGkb®**, aspectos relacionados con la dosis, la posología, no sólo de principios activos de uso farmacoterapéutico sino de otras sustancias como vitaminas, minerales, etc., en

los que al igual que ocurre con muchos fármacos, conocemos variaciones genéticas que afectan a su metabolización.

Otra dificultad añadida es la terminología genética. Su origen es fundamentalmente anglosajón y todavía no se han establecido criterios de castellanización. Tampoco existen criterios validados, universalmente aceptados, para la descripción de las variaciones genéticas, a pesar de las recomendaciones de la Sociedad de Variaciones del Genoma Humano.

Los retos y las oportunidades en este campo para el Farmacéutico de Hospital y para la profesión en general son de gran transcendencia. Cuando Hepler y Strand (1) definen la Atención Farmacéutica y establecen que: “el profesional farmacéutico tiene que asumir su responsabilidad social para reducir la morbilidad y mortalidad prevenible asociada al uso del fármaco”, tenemos el convencimiento de que estos principios filosóficos deben ser actualizados y replanteados por los nuevos conocimientos generados en el campo de la farmacogenómica. La posibilidad de evitar un gran número de efectos adversos, es posible mediante el genotipado del paciente y la reducción de la dosis, pero requiere una actualización en los conocimientos y la adquisición de habilidades.

Otra cuestión también relacionada con la variabilidad en la respuesta farmacológica que Hepler y Strand aluden genericamente, es el relativo al grado de respuesta de las terapias farmacológicas. En palabras de FW Frueh (2) comentando los resultados de Spear (*Clinical application of pharmacogenetics. Trends Mol Med. 2001; 7: 201-4*), estas son: “**inaceptablemente bajas**” ya que se ha objetivado una respuesta farmacológica media del **50%**, variando desde un **20%** en antineoplásicos hasta valores superiores al **70%** en analgésicos. Aspecto que no debe sorprendernos puesto que el desarrollo farmacológico se ha sustentado fundamentalmente en el empirismo del ensayo-error, ante enfermedades con mecanismos etiopatogénicos poco o escasamente conocidos. Hoy podemos analizar estas mismas patologías con una nueva óptica gracias al conocimiento generado por la investigación genómica. Con algunos fármacos podemos empezar a estratificar a los pacientes para utilizar el más eficaz en función de las características moleculares de la enfermedad y del paciente.

Un cambio fundamental en la Profesión Farmaceútica se produjo cuando los Servicios de Farmacia Hospitalaria asumieron la validación de la prescripción médica. No obstante, la responsabilidad social del farmacéutico, puede y debe plantearse en aspectos concretos y prácticos, **no debe centrarse únicamente en la disminución de la morbi-mortalidad asociada al uso del fármaco**, sino también en el desarrollo de fármacos o moléculas mas eficaces para los pacientes. La adecuada estratificación y selección de los pacientes, la mejor comprensión de los mecanismos moleculares de la enfermedad y de la acción de los principios activos cuentan, actualmente, con nuevos conocimientos.

Confiemos en que esta iniciativa de la SEFH de lugar a un grupo de profesionales que desarrollen una base de datos en español que supla todas estas limitaciones señaladas y dispongamos en un futuro próximo de una herramienta adecuada para **desarrollar la atención farmaceútica propia del siglo XXI**. El ánimo que ha guiado la redacción de este módulo es colaborar en ese proyecto.

2.-Bases de Datos de Utilidad Clínica

2.1.-OMIM On Line Mendelian Inheritance in Man

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>)

Imagen 11.1.- Página de inicio en OMIM

OMIM, acrónimo de Herencia Mendeliana en el Hombre *on line*, es una de las bases de datos de utilidad clínica más antigua y base de consulta frecuente de los profesionales clínicos. Fue desarrollada en 1960 por el médico americano Victor A. McKusick como un catálogo de rasgos y síndromes mendelianos, agrupados inicialmente (cuando la información sobre la secuencia no existía) en función de los fenotipos clínicos y patrones de transmisión. Para el farmacéutico tiene la utilidad de que entre los fenotipos clínicos que se recogen, se encuentran algunos relativos a la capacidad de metabolización de los fármacos, caracterizados en las décadas de 1960-2000 por las diferentes concentraciones plasmáticas del fármaco y/o metabolitos en sangre o en orina.

Hay que tener presente que muchos de los genes cuyas variaciones genéticas se evalúan por su interés o utilidad clínica en la respuesta a los fármacos, son también genes que intervienen en la metabolización de otros sustratos exógenos (xenobióticos, etc.) o endógenos (hormonas, vitaminas, neurotransmisores, etc.) por lo que la información obtenida del genotipo de estos genes con frecuencia también proporciona información sobre el riesgo frente a exposiciones en portadores, como sucede con los polimorfismos de CYP2D6 y los tumores de pulmón en fumadores, o son factores de riesgo de una determinada patología, como los pobres metabolizadores de CYP2D6 y la enfermedad de parkinson. Algunos genes de importancia en el metabolismo general, fueron inicialmente caracterizados por el fenotipo clínico de metabolización anómala de xenobióticos, como los genes de la familia **PON** (paroxanasa) asociados a la intoxicación con insecticidas organofosforados.

La versión *on line* de OMIM fue creada en 1985 por la Biblioteca Nacional de Medicina y la Web fue desarrollada por el NCBI en 1995.

Es la forma más rápida de acceder a la información clínica de los 12000 genes que contiene y a la sinopsis clínica de los fenotipos o síndromes asociados a alteraciones genotípicas. Contiene una abundante información actualizada que incluye referencias y links con otras bases de datos como el GenBank, Entrez Gene, Ref Seq etc.

Conviene saber el sistema de numeración empleado en OMIM y el significado de los símbolos que preceden al número MIM. Cada entrada de OMIM viene asociada a un número de 6 dígitos (al que con mucha frecuencia se alude en la literatura científica). Por ej: **OMIM 608902** (CYP2D6). Tiene significado el primer número de los 6 dígitos. Si empieza por **1 ó 2** se está refiriendo a los *locus* autosómicos o fenotipos (entradas creadas con anterioridad a 1994), el **3** a *locus* o fenotipos ligados al cromosoma X, el **4** a *locus* o fenotipos ligados al cromosoma Y, el **5** a *locus* o fenotipos mitocondriales y el **6** a *locus* autosómicos o fenotipos de entradas creadas con posterioridad a 1994.

La presencia de distintos símbolos colocados antes de un número OMIM conlleva distintos significados y así:

- Un asterisco (*) antes de un número OMIM revela que se trata de un gen de secuencia conocida.
- Una almohadilla (#) antes del número OMIM significa que se trata de una entrada descriptiva, usualmente de un fenotipo y no representa un locus único.
- Un signo mas (+) antes del número OMIM indica que la entrada contiene la descripción de un gen de secuencia conocida y un fenotipo.
- Un signo de tanto por ciento (%) antes del número OMIM indica que la entrada describe un fenotipo mendeliano confirmado o un locus fenotípico para el que la bases moleculares no son conocidas.
- La no presencia de símbolo antes del número OMIM indica la descripción de un fenotipo para el que las bases mendelianas se sospechan, pero no están establecidas o que no son claras las diferencias entre ese fenotipo y el correspondiente a otra entrada en OMIM.

Lo interesante

La descripción detallada de fenotipos de síndromes clínicos y rasgos clínicos de variaciones genéticas. En la actualidad es la base de datos que permite obtener la información más concreta, sobre genes sobre todo en lo relativo a lo conocido sobre sus implicaciones clínicas y su función.

De especial interés, en muchas referencias de OMIM, son los resúmenes clínicos de patologías o sinopsis clínicas.

Búsquedas

La búsqueda de información se puede realizar por el número de referencia OMIM, citado con frecuencia en la literatura, por el acrónimo de un gen, por el nombre de una patología o un síndrome, por el nombre de un fármaco o incluso también pueden hacerse búsquedas por rasgos.

Ejercicio: Realizar una búsqueda del CYP2D6 en OMIM.

Imagen 11.2.-Página de inicio en NCBI –Desplegado “Search” y accediendo a OMIM

Imagen 11.3.-Resultado de la búsqueda en OMIM de CYP2D6 (+124030 y #608902)

Imagen 11.4.-Ejemplo de sinopsis clínica-OMIM # 608902-CYP2D6

2.2.-PharmKgb Pharmacogenomics Knowledge Base

(<http://www.pharmgkb.org/>)

Imagen 11.5.- Página de inicio en PharmGkb Pharmacogenomics Knowledge base

Esta herramienta en la red de uso público es la de mayor interés para el farmacéutico de hospital. Está bien organizada y su misión es recoger, codificar y diseminar el conocimiento existente sobre la repercusión de las variaciones genéticas humanas (**SNP**= single nucleotide polymorphism y **CNV**= copy number variation) en la respuesta a fármacos. Se recopilan los datos primarios de genotipos y fenotipos, se registran las variaciones genéticas y las relaciones gen-fármaco-enfermedad partiendo de revisiones bibliográficas y se revisan los genes más importantes (43 en la actualidad, ver tabla 11.I), las rutas metabólicas o las pruebas

farmacogenéticas empleadas para la identificación de los diferentes genes (tabla 11.II).

Es una herramienta desarrollada por la Universidad de Stanford con fondos del NIH (National Institutes of Health) y es parte de **PGRN** Red de Investigación en Farmacogenómica del NIH; siendo su investigador principal Russ B. Altman, MD. Es por tanto una base que recoge datos genéticos, genómicos, moleculares de fenotipos celulares e información clínica de personas que han participado en estudios de investigación farmacogenómica.

Lo interesante

Permite un acceso rápido y sencillo a información relativa a genes, variaciones, fármacos y enfermedades, sobre la base de lo recogido en fuentes bibliográficas y otras bases de datos. Incluye tutorías, información actualizada de artículos de interés clínico y entre otras cosas interesantes, dispone de un listado de pruebas farmacogenómicas.

Búsquedas

Se pueden realizar por denominación de los genes, variaciones genéticas, rutas metabólicas, fármacos y enfermedades y dentro de cada una de ellas, relaciones con el resto de campos. Campos generales en genes y fármacos agrupados por la inicial respectiva (por ej. buscar genes con genotyped variants).

Resulta muy útil cuando se busca información relativa al conocimiento disponible sobre la farmacogenómica de un fármaco concreto (por ej. clopidogrel) la pestaña “Related Genes”, que aporta un resumen general rápido de los genes implicados y el tipo de información disponible clasificada de cada uno de ellos: **GN** = genotipo y Fenotipo; **CO** = clinical outcome; **PK** = Pharmacokinetics; **PD** = Pharmacodynamics; **FA** = Molecular and Cellular Funcional Assays. Los resúmenes **VIP** de genes son también de gran interés.

Imagen 11. 6.-Resultado parcial de la búsqueda de variaciones en el gen CYP2C9

Imagen 11.7.-Búsqueda por fármaco: Clopidogrel y pestaña de “Related genes”

Lo que no tiene

Información de variaciones genéticas que afectan al metabolismo de moléculas pequeñas de utilidad farmacológica, por ejemplo vitaminas, minerales, fitonutrientes y metabolitos.

En las tablas elaboradas con las variantes, mayoritariamente SNPs, las variaciones en el número de copias CNV o Ins/del (inserciones/delecciones) no están bien definidas. Con relación a los SNPs se indica su número de referencia (**rs**) lo que permite su rápida localización en la base de datos de **SNPs**, se indica el cambio nucleotídico en el ejemplo C/T, donde está (en el ejemplo es un variación C→T en un exon), el cambio si lo hay en la secuencia aminoacídica, en el ejemplo Arg/Cys(144), pero no respeta las recomendaciones de la HGVS para la descripción de las variaciones, lo que dificulta en ocasiones encontrar su correlación con la variación analizada en una publicación.

chr10:96692037	rs1799853	C/T	Exon	Arg/Cys (144)	★★★ [view]
--------------------------------	---------------------------	-----	------	-------------------------------	------------------------------

Por otra parte en las tablas no se reflejan las formás más comunes de nombrar en la literatura a aquellos genes de metabolización, en los que la variación se designa con denominación de un alelo específico en forma de acrónimo del gen seguido de asterisco y número arábigo identificativo de alelo.

En el ejemplo, el **SNP** designado como **rs1799853**, corresponde al alelo 2 de **CYP2C9** (CYP2C9*2, denominación no incluida en la tabla de variaciones) caracterizado por el cambio en la secuencia de la proteína, Arg144Cys o R144C (R=Arg, C=Cys) , este alelo de CYP2C9 se asocia con actividad reducida. Información que puede verse pulsando la pestaña (genetics).

Por otra parte los criterios adoptados para clasificar las implicaciones en la respuesta farmacológica de una determinada variación que son: In Depth annotation, Curated annotation y Non-Curated annotation , tres estrellas★★★, dos estrellas ★★ y una estrella, ★; no quedan claros. En ellas hay links con las evidencias que les han servido para esta clasificación.

Tampoco tiene información relativa a genes de interés farmacogenómico cuya actividad está afectada por mecanismos epigenéticos, como es el caso de CYP2E1, CYP1A1, entre otros o mutaciones adquiridas que afectan a la respuesta farmacológica (antineoplásicos) o variaciones en el genoma de agentes causales (variaciones en el genoma de HIV o *Mycobacterium Tuberculosis*, etc) que afectan a la respuesta y son determinantes en la elección del fármaco.

2.3- HuGENet

(<http://www.cdc.gov/genomics/hugenet/default.htm>)

Imagen 11. 8.- Página de inicio en HuGENet

En 1998 la oficina de Salud Pública Genómica estableció la Red de Epidemiología del Genoma Humano **HuGENet** para ayudar a trasladar los hallazgos de la investigación genética en oportunidades en medicina preventiva y salud pública. Avanzando en la síntesis, interpretación y diseminación de datos basados en la población, sobre las asociaciones entre variaciones genéticas y enfermedades o rasgos. En octubre del 2010 contenía información de **2259 enfermedades o rasgos** indexados y **10448 genes**. Las búsquedas se realizan con el navegador de HUGENet (**HuGENet Navigator**), disponible en esta misma página

Imagen 11. 9.- Herramienta de búsqueda HuGENet Navigator

En las búsquedas en esta base de datos, sobre una base bibliográfica orientada a genes no a variaciones, es posible obtener los estudios publicados sobre un determinado gen (SNPs) con relación a un fenotipo clínico, metanálisis, si se ha estudiado en algún **GWA** (genome-wide association study) y su posible relación con factores ambientales.

Lo interesante

La incorporación de la herramienta de búsqueda HuGeNavigator por genes o por fenotipos clínicos de enfermedades o rasgos, no bajo el punto de vista de la genética mendeliana (un gen asociado a una enfermedad con patrones de transmisión mendeliano) sino bajo la perspectiva de una concepción poligénica o multifactorial de las enfermedades.

Para el farmacéutico de hospital tiene varias posibles utilidades: identificar los genes relacionados con un determinado síntoma, por ejemplo con la hipersensibilidad a fármacos, vómitos, etc. La tabla 11.III muestra algunos síntomas de interés farmacéutico que pueden encontrarse en Phenopedia, dentro del HUGENavigator. Otro punto de interés indudable se centra en la prevención de enfermedades y no menos importante es el conocimiento de los genes implicados en las bases moleculares de la enfermedad, búsqueda de nuevas dianas terapéuticas y la estratificación de pacientes.

Búsquedas

Para el farmacéutico lo más interesante es buscar por el fenotipo de interés, en la fenopedia. Por ejemplo: **“Neurotoxicity Síndromes”**.

Imagen 11.10.- Ejemplo de resultado de búsqueda en Hugenavigator por fenopedia de : “Neurotoxicity Síndromes”.

La búsqueda también se puede hacer por genes, introduciendo un gen, la búsqueda nos ofrece todas aquellas patologías en la que se hayan realizado estudios en ese gen concreto.

Imagen 11.11.- Ejemplo de resultado de búsqueda en Hugenavigator por genopedia del Gen GNB3.

3.-Bases de Datos de Nomenclatura de genes y sus variaciones

3.1.-Nomenclatura HUGO

Página de la Organización del Genoma Humano (HUGO): http://www.hugo-international.org/comm_genenomenclaturecommittee.php

Página del Comité para la nomenclatura de los genes de HUGO (HGNC): <http://www.genenames.org/>

Imagen 11.12.- HUGO Comité para la nomenclatura de genes

Los problemas relativos a la nomenclatura en genética humana se empezaron a percibir en los años 60. En Edimburgo se presentó en 1979 una guía completa para la nomenclatura de los genes humanos. Al realizar búsquedas bibliográficas es frecuente encontrar que un mismo gen, sobre todo si fue secuenciado y conocida su importancia clínica con anterioridad al proyecto Genoma Humano, haya recibido diferentes nombres por los investigadores que han trabajado en el mismo. El Comité de Nomenclatura de los Genes de HUGO (**HGNC**) aprueba un nombre para cada uno de los genes humanos conocidos y le asigna un símbolo o acrónimo. Todos los símbolos aprobados se almacenan en la base de datos de HGNC. Cada símbolo es único, lo que facilita que todos los investigadores se refieran del mismo modo cuando investigan sobre un gen determinado. También facilita la recuperación electrónica de información. Se procura que cada símbolo mantenga un paralelismo en su construcción en los diferentes miembros de una misma familia génica y también que pueda emplearse en otras especies, especialmente en el ratón. En la actualidad HGNC ha aprobado unos 24000 símbolos para genes codificantes de proteínas, pseudogenes, RNA, fenotipos y características genómicas. Su prioridad actual se centra en asignar una nomenclatura a unos 3000 genes sin nombre que codifican proteínas, especialmente aquellos identificados en el proyecto consensuado de secuencias codificantes (**Consensus Coding Sequence CCDS**)

Lo interesante

Es útil para verificar que el acrónimo para un gen, utilizado en una publicación científica, es el correcto y está aprobado por HGNC y revisar los diferentes miembros de una misma familia génica.

Búsquedas

Se pueden buscar los genes mediante el acrónimo aprobado por el HGNC para un gen o solicitar un acrónimo nuevo a dicho comité de nomenclatura.

También se pueden buscar genes pertenecientes a una misma familia génica.

3.2.- Human Genome Variation Society

Imagen 7.13.- Página de inicio en la “Human Genome Variation Society”

El objetivo de la **Sociedad de Variaciones del Genoma Humano** (HGVS) es fomentar el descubrimiento y caracterización de las variaciones genómicas incluyendo además, su distribución en la población y las asociaciones fenotípicas de las mismas. Promueve la colección, la documentación, la libre distribución y el desarrollo de la metodología y la informática, relativas a las citadas variaciones y sus repercusiones clínicas. Su misión final es mejorar la salud humana por medio de la caracterización de aquellos cambios en el genoma que afectan a la susceptibilidad de los pacientes frente a las diferentes patologías y a la enfermedad. Coteja la información genómica necesaria para el diagnóstico molecular, la investigación sobre los mecanismos básicos y el diseño de tratamientos de enfermedades humanas. La revista de esta sociedad se denomina **“Human Mutation “**

Lo interesante

Son las guías para la descripción de las variaciones en las secuencias.

Las tablas 11.IVa, 11.IVb y 11.IVc muestran un ejemplo de estas guías y resumen con los aspectos más importantes.

La Tabla 11.IVa - HGVS- Muestra los caracteres empleados en la descripción de cambios en la secuencia a nivel de ADN, ARN o proteína.

La tabla 11.IVb.- Muestra un ejemplo de secuencia de referencia a nivel de ADN genómico, ADN codificante y de proteínas y aplicación del sistema de numeración de posiciones según las recomendaciones de la guía de HGVS.

La tabla 11.IVc.- muestra la descripción numérica a nivel de la secuencia nucleotídica genómica, codificante y proteica de las regiones exónicas, intrónicas y UTRs de un gen.

La tabla 11.IVd.-muestra las abreviaturas empleadas para identificar los diferentes aminoácidos.

La tabla 11.IVe.- HGVS-Muestra los caracteres empleados en la descripción de cambios en la secuencia. Ejemplo 1.

La tabla 11.IVf.- HGVS-Muestra los caracteres empleados en la descripción de cambios en la secuencia. Ejemplo 2, con dos sustituciones.

La tabla 11.IVg -HGVS-Caracteres empleados en la descripción de cambios en la secuencia. Ejemplo 3 con dos deleciones.

La tabla 11.IVh -HGVS-Caracteres empleados en la descripción de cambios en la secuencia. Ejemplo 4 con dos inserciones.

Búsquedas

Permite la conexión con las diferentes bases de datos de mutaciones (relacionadas con patologías humanas) que a continuación se citan:

- Locus Specific Mutation Database
- Disease Centered Central Mutation Database
- Central Mutation & SNP Databases
- National & Ethnic Mutation Databases
- Mitochondrial Mutation Databases
- Chromosomal Variation Databases, etc.

3.3.- GenBank , Ref Seq y Entrez Gene

3.3.1.-GenBank. Una base de datos de secuencias de nucleótidos

Dirección GenBank: (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>)

Dirección de Base de datos de nucleótidos de GenBank:

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=nucleotide>)

El GenBank es una base de datos disponible públicamente que alberga una colección de secuencias nucleotídicas que incluye secuencias de mRNA con las regiones codificantes, segmentos de ADN genómico con un solo gen, múltiples genes y clusters de genes de rARN. Contiene secuencias no sólo del hombre sino también de todo tipo de organismos vivos, incluyendo virus. Se genera en el National Center for Biotechnology Information (NCBI) como parte de un proyecto de

colaboración internacional con el European Molecular Biology Laboratory (**EMBL**), el European Bioinformatics Institute (**EBI**) y el Data Bank of Japan (**DDBJ**).

GenBank y sus colaboradores reciben secuencias, de más de 100.000 especies, de todos los laboratorios del mundo. Crece a un ritmo exponencial y se dobla cada 10 meses. En Febrero 2003 contenía unos 29300 millones de bases nucleotídicas de más de 23 millones de secuencias.

El GenBank se gestó en “Los Alamos National Laboratory “. En los años 90 el Congreso de Estados Unidos encomendó esta misión al NCBI. Inicialmente este organismo escaneaba las secuencias de la literatura científica e introducía manualmente las secuencias publicadas en la base de datos creada. Posteriormente, se añadían anotaciones basadas en la información disponible en el artículo publicado.

La misión del GenBank es constituir un archivo primario de secuencias. Estas son remitidas por los autores que han secuenciado el fragmento de ácido nucleico. El NCBI solo realiza algún proceso de chequeo o control de la secuencia remitida, por ello no se trata de una base de datos de secuencias, precisa. El autor tiene la decisión final sobre la secuencia remitida y registrada y se anima desde el NCBI a que se actualicen los registros con nuevas secuencias o anotaciones, pero en la práctica rara vez se actualizan. Dado que el GenBank es un archivo de secuencias que incluye todas las remitidas, contiene múltiples entradas para un mismo locus. El NCBI intercambia datos diariamente en el INSDC (International Nucleotide Sequence Database Collaboration) con el EBI y DDBJ. Si parte de una secuencia nucleotídica del GenBank, que codifica una proteína, se registra una traducción conceptual de la misma llamada **CDS** (coding sequence).

Lo interesante

Las diferentes secuencias remitidas pueden reflejar variaciones genéticas entre individuos u organismos y el analizar estas diferencias es una forma de identificar polimorfismos.

Búsquedas

A la base de datos de secuencias del GenBank se puede acceder tanto directamente a través de la página de inicio del NCBI como a través de enlaces desde otras bases de datos.

Para apreciar las diferencias en los resultados según la forma de acceso se sugiere realizar dos búsquedas de las secuencias nucleotídicas almacenadas disponibles, una a partir de NCBI-OMIM-G (GenBank) y otra a partir de NCBI-Nucleotide. Las Imágenes 11.14 y la 11.15 muestran parte de ambos resultados.

Imagen 11.14.- Resultado de búsqueda de secuencias nucleotídicas de CYP2D6 siguiendo la ruta: NCBI-OMIM-G (GenBank)

Imagen 11.15.-Secuencias nucleotidicas en GenBank siguiendo la estrategia de búsqueda: NCBI-Nucleotide-CYP2D6.

3.3.2.-RefSeq. Una base de datos de secuencias de referencia

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/RefSeq/>)

La base de datos **RefSeq** es una colección precisa de secuencias de **ADN, ARN y Proteínas** elaborada por el NCBI. A diferencia del GenBank, RefSeq proporciona un solo ejemplo de cada molécula biológica natural para los organismos vivos más importantes, abarcando desde virus hasta eucariotas. Para cada organismo modelo RefSeq aspira a proporcionar registros separados y ligados del ADN genómico, los transcritos y las proteínas derivadas de los transcritos. RefSeq se limita a los organismos más importantes para los que se dispone de registros suficientes. En enero de 2007 contenía secuencias de 4.000 organismos a diferencia del GenBank que contiene registros de 250.000 especies.

Para producir un registro de RefSeq, el NCBI selecciona la mejor información disponible de cada molécula y actualiza los registros a medida que se dispone de nueva información. Cuando el NCBI crea un registro de RefSeq, el registro refleja inicialmente sólo la información del registro fuente del GenBank y sus enlaces, se identifica como “provisional”. Cuando el registro ha sido revisado por el personal del NCBI, añadiendo con frecuencia información de otros registros del GenBank como por ejemplo las secuencias de las regiones 5'UTR y 3'UTR el registro de RefSeq se anota como “revisado”.

Tabla 11.V- Características de la información proporcionada por GenBank respecto a RefSeq.

3.3.3.- Entrez Gene. Un directorio de genes.

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>)

El objetivo principal de los proyectos de secuenciación genómica es la identificación y caracterización de genes. Este directorio ha sido puesto en marcha por el NCBI para organizar la información disponible de genes. Sirve como un nodo de relación entre diferentes bases de datos, mapas genómicos, secuencias, expresión, estructura de la proteína, SNPs, función, homología, etc. A cada registro de un gen en Entrez Gene se le asigna un identificador único, el “**GeneID**”. Los registros en Entrez Gene están establecidos para genes conocidos o predichos que son definidos por una secuencia nucleotídica o posición. Contiene enlaces a bibliografía referente a la función del gen.

Búsqueda

A partir de NCBI-GENE-CYP2D6

Imagen 11.16.- Entrez Gene de CYP2D6, ID 1565

3.4- Bases de datos de variaciones. Bases de datos de Polimorfismos de nucleótidos simples dbSNP

Búsqueda

Sobre variaciones podemos encontrar las siguientes bases de datos a través del *NCBI: Variation* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/variation/>):

dbVar - Base de datos de variaciones genómicas estructurales.

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar>)

Esta base de datos se ha desarrollado para archivar la información asociada a variaciones genómicas a gran escala, incluyendo inserciones grandes, deleciones, translocaciones e inversiones. Esta base de datos también registra las asociaciones entre variaciones definidas con información del fenotipo.

dbGaP. - Base de datos de genotipos y fenotipos.

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gap>)

Esta base de datos registra y distribuye los resultados de estudios que han evaluado las interacciones entre genotipos y fenotipos. Estos estudios incluyen GWA, secuenciación médica, ensayos de diagnóstico molecular, así como asociaciones entre genotipos y rasgos no clínicos.

dbMHC. Base de datos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad.

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gv/mhc/main.cgi?cmd=init>)

Se trata de una plataforma pública y abierta relacionada con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad y contiene los siguientes recursos:

- 1) “Alignment Viewer” interactivo para el complejo de genes HLA y otros relacionados;
- 2) base de datos de microsatélites en MHC
- 3) un sitio para la interpretación de secuencias para el genotipado basado en la secuenciación (SBT)
- 4) base de datos de oligonucleótidos y pruebas.

Lo importante

dbSNP. - Base de datos de polimorfismos de nucleótido sencillo o simple.

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>)

Un aspecto clave de la investigación en genética y en particular en farmacogenómica es la asociación de variaciones en la secuencia con fenotipos heredables (efectos adversos como toxicidad hepática, renal, mialgias, sangrado, hiper o hipotensión, reacciones de hipersensibilidad, baja metabolización, transporte, excreción, etc.). Las variaciones mas frecuentes son los SNPs o polimorfismos de nucleótido sencillo. Estas variaciones están presentes en una de cada 300 pb (pares de bases). Dentro de ellos los mas frecuentes son los bialélicos en los que se cambia una base determinada por otra (por ejemplo, la C se cambia por la T). Aunque también existen otros tipos, como los trialélicos en los que una base se puede cambiar por otras dos (por ejemplo la C puede cambiar por la G o la A).

Dadas las repercusiones de los SNPs en numerosos procesos biológicos y patológicos y sus implicaciones clínicas, tiene un gran interés su descubrimiento y

determinación analítica y son objeto de un gran número de proyectos de investigación en todos los campos de la biomedicina. Su análisis se ha visto acelerado por el desarrollo de plataformas tecnológicas y formación de consorcios que permiten reclutar miles de pacientes y analizar simultáneamente entre 300.00 y 500.000 SNPs conocidos como estudios **GWAs** (Wide Genome Association).

En colaboración con el Instituto Nacional de Investigación sobre el Genoma Humano, el NCBI ha creado una base de datos para el registro de SNPs y de polimorfismos de inserción o delección (ganancia o pérdida de un número reducido de nucleótidos) de pequeño tamaño. Una vez descubiertos estos polimorfismos pueden ser utilizados por otros laboratorios gracias a la información sobre la secuencia que bordea el cambio de secuencia y las condiciones experimentales específicas para su análisis. Hay que precisar que en este caso el término SNP se emplea en su concepción mas amplia, de tal manera que no se delimita una frecuencia mínima para su inclusión en esta base de datos, que se encuentra integrada y ligada a otras bases del NCBI y proyectos y son de libre acceso para la comunidad científica.

Es una base de datos recientemente rediseñada y de gran utilidad en el diseño experimental de oligonucleótidos para el análisis de variaciones en farmacogenómica. También contiene frecuencias de los SNPs, específicas de poblaciones humanas (caucásicos, asiáticos, afroamericanos, etc.) y otro tipo de información de utilidad.

Imagen 11.17.- Diagrama de Bases de datos y sus interrelaciones. NCBI Model de Entrez Database Acceso NCBI-Variation-dbSNP

En la leyenda de la base del diagrama de la página Web (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Database/datamodel/>) se explica que el color es indicativo del número de registros en cada base. Otra de las bases de datos incluidas dentro del NCBI de interés en farmacogenómica es la base *PubChem Substance* (100.000 registros) que incluye sustancias químicas con actividad biológica (especialmente fármacos) (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Imagen 11.18.- Base de datos Pub Chem

Búsquedas

Búsqueda general de SNP: acceder a la página inicial del NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/>) y en la opción Search seleccionar SNP.

Búsqueda de SNP con límites: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/limits>

Se pueden realizar diferentes tipos de búsquedas. La mas frecuente en farmacogenómica es la que se realiza una vez conocida la referencia del SNP, normalmente por medio de su número o descripción de los cambios en la secuencia nucleotídica o aminoacídica en una publicación científica (por ejemplo: **rs1801028**). Se introduce la referencia directamente y se obtiene información sobre el gen, secuencia, cambios en el aminoácido, frecuencia en distintas poblaciones, localización, identificación de las secuencias, etc. No obstante, se pueden realizar otras búsquedas limitando los campos de acuerdo a los criterios que se muestran en la imagen 11.19. y que se describen a continuación.

Campo de búsqueda	Denominación	Descripción
Alelo	[Allele]	Ejemplo N[Allele]
Cromosoma	[CHR]	Ejemplo 2[CHR] Valores posibles [1-22,W-Z y Un (desconocido)]
Posición de la base	[CHRPOS]	Ejemplo: 7[CHR] AND 88556398:88580389[CHRPOS]
Clase de función	[FUNC]	Ejemplo: "coding synonymous"[FUNC] Clases de función: Locus region, coding nonsynonymous, coding synonymous, exception, intron, mrna utr, reference, splicesite
Nombre del gen	[GENE]	Ejemplo LPL[GENE]
Método identificación	[METHOD]	Ejemplo: "sequence"[METHOD] Computed, dhplc, hybridize, other, rflp, sequence, sscp, unknown
Versión acceso	[ACC]	Ejemplo: NT_030737[ACC]
Referencia identificación ID SNP	[RS]	Ejemplo: rs709932[RS]
Clase de SNP	[SLCS]	Ejemplo: "snp"[SLCS] Heterozygopus, in del, multinucleotide polymorphism, named locus, microsatellite, mixed,

		no variation, snp
Organismo	[ORGN]	Ejemplo: "human"[ORGN]
Validación	[VALIDATION]	Ejemplo: "by cluster "[VALIDATION]
Con "*, ".", ,AND ,OR y NOT		
BRC*	*	Busca SNPs de todos los genes empezando con las letras BRC
1:5[HET]	:	Busca SNPs con heterocigosidad entre 1-5%

3.5.- Algunas familias génicas de interés en Farmacogenómica

En este apartado se revisan algunas familias génicas de interés específico en farmacogenómica, en concreto aquellas que modifican la farmacocinética: genes de la familia del citocromo P450 y genes transportadores.

3.5.1.- Familias de Genes CYPs

(<http://www.cypalleles.ki.se/>)

Imagen 11. 20.- Página de inicio en la base de datos de Alelos de la Familia del Citocromo P450

Las primeras formas de genes de la familia del Citocromo P450 aparecieron hace 3500 millones de años, antes de la divergencia en seres unicelulares/pluricelulares. Las funciones de las formas primitivas fueron metabolizar compuestos endógenos como esteroides o ácidos grasos. Estos genes existen en la mayoría de seres vivos y constituyen una superfamilia de casi 500 miembros. De los numerosos genes de esta superfamilia presentes en el hombre, los que pertenecen a los tipos 1-3 juegan un papel importante en el metabolismo de carcinógenos y otras sustancias químicas. Es una de las bases de datos mas antigua, en lo que se refiere a diseño y links con otras bases de datos y necesita una actualización.

Lo interesante

La nomenclatura de genes de la superfamilia del Citocromo P450 (que es una de las familias génicas determinantes de la respuesta a fármacos más conocida) empleada, se basa en utilizar la denominación del gen seguida de un asterisco y un número arábigo y es por ser la mas antigua y sencilla, una nomenclatura

ampliamente reconocida en lugar de la que implica la descripción de los cambios en las secuencias nucleotídicas o aminoacídicas.

Búsquedas

Las búsquedas se limitan al gen de interés. Algún enlace interesante como la pagina de interacciones farmacológicas.

3.5.2.- Familias de Genes Transportadores

Transporter Classification Database (<http://www.tcdb.org/>)

Imagen 11.21.- Base de datos de Clasificación de Transportadores

El transporte de moléculas es una función esencial en todos los organismos vivos. La investigación en estas proteínas de membrana ha sufrido una explosión en la última década. Los transportadores desempeñan un papel crítico en las industrias que trabajan en las ciencias de la vida, en especial en la Industria Farmacéutica. Los procesos de absorción, transporte y excreción de fármacos en el cuerpo humano son regulados por transportadores cuyo estudio debe incluirse en la investigación farmacológica.

La base de datos de clasificación de transportadores es un recurso Web de uso público, en el que el acceso a los datos se realiza en base al sistema de clasificación **TC** (sistema de nomenclatura aprobado internacionalmente para la clasificación de las proteínas de transporte). Los datos incluidos son una recopilación de la información publicada en unas 10.000 referencias (Nucleic Acid Research 2006), de unas 3000 proteínas en todo tipo de organismos vivos, organizadas en más de 400 familias basadas en el sistema TC antes señalado. Los datos que almacena se refieren a secuencias de las proteínas, sus estructuras macromoleculares y dominios. Contiene proteínas transportadoras humanas con nomenclatura aprobada por el comité de nomenclatura HUGO. En el hombre las familias de transportadores se clasifican en siete tipos distintos: anexinas, ATPasas, transportadores con cassette de unión a ATP, canales de calcio, canales de sodio, canales de potasio y transportadores de solutos.

Posee enlaces directos a OMIM de enfermedades humanas asociadas a transportadores (http://www.tcdb.org/disease_explore.php). Y dispone de una serie de herramientas de análisis de secuencias como son: el análisis de similitudes, predicción de función, hidropatía, hidrofobicidad, carácter anfipático, análisis del árbol filogenético, alineamientos, etc.

3.5.2.2. Pharmacogenetics of Membrane Transporter

(<http://pharmacogenetics.ucsf.edu/>)

Imagen 11.22.- Base de datos Farmacogenética de Transportadores de membrana

Los transportadores de membrana desempeñan un papel central en la respuesta farmacológica: por un lado, porque muchos fármacos actúan específicamente sobre estas proteínas transportadoras y por otro, porque estas proteínas modifican las concentraciones plasmáticas de los fármacos en el organismo al intervenir en los procesos de absorción, transporte y eliminación. Los transportadores también son determinantes en los mecanismos de resistencia farmacológica. La investigación se centra actualmente en dos grandes superfamilias: la superfamilia de transportadores de solutos (**SLC**) y la superfamilia **ABC** de unión al casete de ATP.

El proyecto *Pharmacogenetics of Membrane Transporter* se puso en marcha en el 2000 por el NIH y fue renovado posteriormente en el 2005. Este proyecto es una parte de la red de investigación en Farmacogenética y de la base de datos *The Pharmacogenomics Knowledge Base* (PharmGkb). Esta base de datos proporciona información de los SNP y de las inserciones/delecciones en genes de transportadores de membrana, así como datos relacionados con las posiciones y frecuencias alélicas en los grupos étnicos mayoritarios.

De cada transportador se ofrece una ficha con información sobre: la localización del SNP; el número de identificación en la base de datos de SNP, el rsSNP; el número de identificación en la base de datos de *Pharmacogenetics of membrane transporter*; si está disponible en soporte array; la posición a nivel genómico, a nivel de transcrito y de ADN codificante; un fragmento de la secuencia nucleotídica con el cambio descrito; el cambio en el aa; su posición; y estadística de las frecuencias alélicas.

Así como una representación gráfica en la estructura secundaria de la proteína de aquellas variantes que alteran la secuencia de la proteína de transporte.

Imagen 11.23.- Información del transportador de membrana ABC1 que ofrece la Base de Datos Farmacogenéticos de transportadores

3.5.2.3. Human Membrana Transporter Database

(<http://lab.digibench.net/transporter/>)

Búsquedas

Existen solo dos posibilidades de búsqueda:

A.- Una lista de transportadores de las dos familias aludidas **ABC y SLC**

B.- Acceso a una serie de bases de datos de microarrays de expresión (Novartis Data, Novartis data set II NCI60 data, Sadee Data, NCI60 Cancer Cell line data).

Imagen 11. 24.- Base de datos de Transportadores de membrana Humanos. Dr. Qing Yan.

Se trata de una base de datos relacional, con información relativa a mas de 250 proteínas transportadoras de membrana y proteínas relacionadas. Ofrece información sobre la función de dichas proteínas, su estructura, sus variaciones en la secuencia y los sustratos, especialmente fármacos. Además proporciona información estructural sobre el tamaño del gen y de la proteína, sus secuencias y el número de exones, la localización cromosómica, topología como los dominios transmembrana, familia génica y su distribución tisular.

Lo interesante

Ofrece información relacionada y complementaria con otras bases de datos. La dos últimas reseñadas son especialmente interesantes; la primera por la descripción de las variaciones y la segunda por la información relacionada con el sustrato (fármaco) y la localización tisular, que lo hace especialmente interesante si conocemos los tejidos diana del fármaco cuyas variaciones en proteínas transportadoras nos interese analizar.

Actualmente se ha quedado un poco anticuada con relación a las búsquedas posibles: genes, familias, enfermedades, SNPs, sustratos, fármacos o tejidos.

Quizás este último aspecto es hoy el más interesante de esta base de datos superada por PharmGkb.

4.- Epigenetica. RNAs y varios.

4.1.- Epigenética

4.1.1.- Mapa de rutas en epigenómica del NIH

(<http://nihroadmap.nih.gov/epigenomics/>)

Imagen 11. 25.- Página de inicio del Mapa de rutas en Epigenómica del NIH

La hipótesis general de la iniciativa del NIH “Programa del Mapa de Rutas en Epigenómica” es que los orígenes de la salud y la susceptibilidad a las enfermedades son el resultado en parte de la regulación epigenética del código genético. Concretamente de mecanismos epigenéticos que controlan la diferenciación de células madres y la organogénesis y que contribuyen a la respuesta biológica frente a estímulos endógenos y exógenos responsables de la aparición de la enfermedad. Para descifrar y caracterizar estos mecanismos, el “Programa de Mapas de Rutas en Epigenómica” propone:

- a) crear un Comité Internacional
- b) desarrollar plataformas estandarizadas, procedimientos y reactivos para la investigación epigenómica
- c) realizar proyectos de demostración para evaluar cómo cambia el epigenoma
- d) desarrollar nuevas tecnologías para el análisis epigenómico de células individuales e imágenes *in vivo* de la actividad epigenética
- e) crear un recurso de datos públicos para acelerar la aplicación de las aproximaciones epigenómicas. Este programa transformará la investigación biomédica desarrollando tanto mapas epigenómicos de referencia como nuevas tecnologías de análisis epigenómico.

La página contiene la posibilidad de acceder a grupos de investigación en EE.UU., fondos de investigación, noticias, publicaciones, información básica, etc.

El acceso a las bases de datos de la página Web del *Mapa de rutas en epigenómica del NIH* se puede realizar a través de:

1.- Datos y protocolos

2.- Atlas del Epigenoma Humano que incluye datos de referencia del epigenoma humano, resultados del análisis comparativo e integrado, con detalles de locus epigenómicos específicos, marcas en histonas, marcas de metilación en el ADN en tejidos específicos, tipos celulares, estadios en el desarrollo, estados fisiológicos, genotipos y enfermedades.

Imagen 11.26.- Atlas del Epigenoma Humano (*RoadMap Epigenomics*)

4.1.2.- Human Epigenome Project HEP

(<http://www.epigenome.org/>)

Imagen 11. 27.- Página de inicio del *Human Epigenome Project HEP*

El objetivo del Proyecto Epigenoma Humano (HEP) es identificar, catalogar e interpretar los patrones de metilación del ADN de todos los genes humanos, en todos los tejidos importantes. La metilación es el único parámetro genómico flexible que puede cambiar la función de genes por influencia exógena. Por ello constituye el principal eslabón, y por tanto tiempo perdido, entre genes, enfermedad y ambiente. Se considera que juega un papel decisivo en la etiología de virtualmente todas las patologías humanas. La metilación se produce de forma natural en las citosinas en secuencias CpG y están implicadas en la expresión genética. Citosinas diferencialmente metiladas dan lugar a distintos patrones específicos para cada tejido y estado de enfermedad. Estas posiciones de metilación variable (**MVPs**) son los marcadores epigenéticos más comunes y como los SNPs, nos proporcionaran avances significativos en la capacidad de entender y diagnosticar las enfermedades humanas.

El Proyecto Epigenoma Humano es una colaboración pública/privada desempeñada por los miembros del Consorcio del Epigenoma Humano. Los MVPs identificados como parte del HEP serán accesibles públicamente.

Los miembros del Consorcio son:

- a) *The Wellcome Trust Sanger Institute*, líder reconocido en la secuenciación del genoma y el desarrollo de sistemas de alto rendimiento en informática y análisis de la función génica en varios organismos modelo y en el hombre.
- b) *Epigenomics AG* que es una compañía privada Biotecnológica con sede en Berlín y Washington, pioneros en medicina personalizada que explota la información de los patrones de metilación en el ADN
- c) *Centre Nacional de Genotypage* que es un Instituto de Investigación Nacional del Gobierno Francés puesto en marcha en 1998 para el uso de la información de la secuenciación para la identificación de genes y sus funciones.

El HEP desarrolló entre 1999-2006 un Proyecto Piloto, hoy finalizado, que tenía como objetivo el estudio de los patrones de metilación del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), una región del cromosoma 6 que está asociada a más enfermedades que cualquier otra región del genoma humano. En tejidos de distintos individuos se identificaron MVPs en la proximidad del promotor y de otras regiones relevantes en aproximadamente 150 locus en el MHC. Los resultados de este estudio han proporcionado una visión sin precedentes de las complejas relaciones que subyacen entre la genética y la epigenética, tanto en la homeostasis celular en situaciones fisiológicas, como en los estados de enfermedad y de una forma particular en las enfermedades autoinmunes.

Para el Proyecto Piloto se desarrollaron plataformas tecnológicas genómicas integradas que implican procedimientos automatizados de tratamiento con bisulfito del ADN a partir de cantidades pequeñas de tejidos, procedentes de biopsias, PCR-Bisulfito gen específicas y secuenciación a gran escala de los amplicones generados por PCR. El análisis y cuantificación de los patrones de metilación se realizó por espectrometría de masas y ensayos con microarrays.

Esta página Web permite el acceso a los datos generados así como a los oligonucleótidos utilizados.

4.1.3.- Base de Datos de Metilación del ADN (*MethDB*)

(<http://www.methdb.de/>)

Imagen 11.28.- Base de datos MethDB de metilación del ADN

Esta base de datos se creó con el objetivo de estandarizar y recoger en una fuente común datos dispersos del fenómeno epigenético. Contenía en 2006, 19.905 registros de metilación y 5.382 patrones de metilación de 48 especies, 1511 individuos, 198 tejidos y líneas celulares y 79 fenotipos. MethDB ha incorporado un sistema de anotación distribuida (DAS) que permite la integración de esta base con otras redes de bases biológicas e incorpora los datos del primer análisis de metilación a gran escala del genoma humano.

En ella no hay restricciones en cuanto al tipo de datos que recoge, por ejemplo: estimaciones del contenido global de citosinas metiladas (HPLC), datos de análisis de alta resolución (secuenciación). Se recomienda a los investigadores que remiten datos sobre metilación que dichos datos se acompañen de otros como el origen de la muestra, fenotipo o expresión del gen relacionado. No contiene herramientas de análisis pero sí numerosos enlaces a otras bases de datos sobre metilación como: REBASE (Base de datos de enzimas de restricción), MethPrimerDB (base de datos de secuencias de oligonucleótidos empleados en métodos de metilación basados en PCR), MethCancerDB (base de datos de metilación aberrante de islas CpG en tumores humanos), NCBI Epigenomics Sample Browser (acceso a gran número de datos epigenéticos), etc.

Lo interesante

Los enlaces a programas informáticos:

- **CpG island Searcher** analiza secuencias de ADN que puedan albergar islas CpG y genera un gráfico.
- **Methylator** es una herramienta de predicción de la probabilidad de que una región con islas CpG en una secuencia de ADN esté metilada. Aplicación orientada al diseño de oligonucleótidos y su verificación.
- **MethPrimers** es una herramienta *on line* que permite el diseño de oligonucleótidos para MSP (metilación específica PCR) y secuenciación tras tratamiento con bisulfito o restricción tras tratamiento con bisulfito.
- **Snake-Charmer** es una herramienta para la selección de enzimas de restricción para cobra, etc

Imagen 11.29.- Enlaces de Meth Data Base con otras Bases de Datos, herramientas de programas informáticos, sitios relacionados, revistas, blogs, compañías, etc.

4.1.4 .- Red de excelencia Europea de Investigación en Epigenética -*The Epigenome Network of Excellence (NoE)*
(<http://www.epigenome-noe.net/>)

Imagen 11.30.- Página de inicio en la Red de excelencia Europea de Investigación en Epigenética - *The Epigenome Network of Excellence (NoE)*

Se trata de la Web de la Red de Laboratorios de investigación Europeos en Epigenética (25 grupos de investigación y 26 miembros asociados y 12 NETs) auspiciados por el VI Programa Marco de la Unión Europea para establecer una área de investigación europea coherente (2004-2009). Sus objetivos son:

- avanzar en los descubrimientos científicos a través de un programa conjunto de investigación
- integrar a jóvenes colegas vía un programa en red
- establecer un diálogo abierto construyendo Web interactivas para la comunidad científica y el público en general.

Esta web contiene numerosos recursos que van desde protocolos de trabajo como herramientas o contenidos formativos, a oportunidades de trabajo, etc.

Imagen 11. 31.- Página de acceso a la Base de datos de protocolos de Epigenome NoE

Así en el apartado de metilación podemos acceder a los siguientes protocolos de trabajo:

Protocolo 14.- Plant DNA methylation analysis by "bisulfite genomic sequencing"

Protocolo 33.- Methylated DNA Immunoprecipitation (MeDIP)

Protocolo 34.- DNA Methylation Analysis by Bisulfite Sequencing (BS)

Protocolo 35.- Bisulfite sequencing of small DNA/cell samples

Protocolo 37.- Bisulfite sequencing of very small samples

Protocolo 38.- Methyltransferase-based single-promoter analysis assay.

Las líneas de investigación básica tienen como objetivo contestar a preguntas como:

¿Hay un código de histonas además del código genético?

¿Cuales son los mecanismos moleculares de la plasticidad epigenética?

¿Cuál es la función de los RNAs no codificantes?

¿Cuál es la naturaleza molecular de la memoria celular?

¿Cómo se propagan la marcas de cromatina, están la líneas germinales imprintadas?

¿Qué es la pluripotencia? ¿Cómo la disfunción epigenética afecta a la enfermedad?

¿Es la intervención farmacológica un objetivo alcanzable en el caso de una programación epigenética errónea del desarrollo o la proliferación celular?

4.1.5.- Base de genes marcados (imprinting)

Imagen 11.32.- Página inicial de la web Geneimprint
(<http://www.geneimprint.com>)

El fenómeno de “**imprinting**”, marcado o marcado gamético, consiste en la expresión diferente, por silenciamiento epigenético, de los alelos paternos y maternos de algunos genes. Este fenómeno puede tener lugar en todos o sólo en una parte de los tejidos en el adulto.

Esta Web contiene una relación de genes marcados en las siguientes especies: Bos Taurus, Canis lupus familiares, Mus Musculus, Ovis Aries, Rattus Norvegicus, Sus Scrofa y Homo Sapiens. Indicando para cada gen su localización cromosómica y si el alelo expresado es el materno o el paterno.

Con relación al hombre, la tabla contiene mas de 200 genes, entre los que se encuentran genes de metabolización de fármacos, transportadores, receptores, etc como por ejemplo: **CYP1B1, ABCG8, SLC22A2, SLC4A2, ABCA1, HTR2A, KCNQ1**

Tabla 11.VIII.- Tabla de genes con imprinting en el hombre.

4.2.- microARNs, iRNA

Conceptos Previos

Un micro ARN (miARN) es una secuencia de entre 21-25 nucleótidos de ARN monocatenario que posee la capacidad de regular la expresión de otros genes. Fueron descritos por Lee y colaboradores en 1993 y el término se acuñó en el 2001. Se trata de reguladores post-transcripcionales que se unen a secuencias complementarias de la región 3'UTR de los ARN mensajeros y que normalmente conducen al silenciamiento génico. El genoma humano puede codificar unos 1000 microARNs (miARNs) pudiendo representar el 3% de los genes humanos. Su diana puede suponer alrededor del 60% de los genes en mamíferos, son abundantes en muchos tipos celulares en el hombre. Cada miARN puede reprimir a cientos de mARNs (ARN mensajeros), están bien conservados en eucariotas y se cree que evolutivamente son un componente ancestral de regulación génica.

La expresión anómala de miARNs está implicada en enfermedades humanas como infecciones virales y cáncer; también se ha comprobado su participación en el desarrollo del sistema inmune. Así mismo, se conoce su importancia en etapas tempranas del desarrollo embrionario en ratones y otras especies.

Estas razones de tipo biológico y en especial el que sean hoy en día un campo activo de investigación en el desarrollo de terapias en el hombre, justifica que exponamos algunos conceptos sobre los miARNs.

La secuencia de ADN que codifica un miARN tiene una longitud mayor que el propio miARN, dado que incluye la región miARN y una región complementaria a la anterior con la que se aparea. Durante la transcripción de la secuencia de ADN se forman regiones que dan lugar a la formación de horquillas de un ARN bicatenario primario que se conoce como pri-miARN. Una enzima nuclear llamada drosha corta las bases de la horquilla formando lo que se denomina pre-miARN, que es transportado por la

exportina 5 desde el núcleo al citoplasma y una vez en el citoplasma es cortado por la enzima Dicer en fragmentos de 20-25 nucleótidos.

Como características generales de los miARN podemos señalar:

- Se aparean a la región 3' UTR de los mRNA diana.
- Es necesaria la unión a muchos sitios para activar la respuesta de los miARN. Uno solo no produce efectos significativos.
- Un mRNA puede estar regulado por diferentes miARN.
- Un único miARN puede controlar la actividad de cientos de mRNA diferentes.
- La especificidad y la función de los miARN está determinada por los nucleótidos 2-7 de los extremos 5' de los miARN maduros, es la región semilla que debe ser complementaria del mRNA diana.
- Los miARN pueden ser funcionales aunque no hayan sido sintetizados en el núcleo. Un miARN introducido en una célula por transfección puede inhibir la síntesis de proteínas siendo esta una de las razones por las que se investiga con estas moléculas a nivel terapéutico.

4.2.1. Base de datos de miARNs

Imagen 11.33.- Base de datos de miARNs - miRBase
(<http://microrna.sanger.ac.uk/>)

Es una base de datos inicialmente creada por el *Wellcome Trust Sanger* y en la actualidad mantenida por la *Facultad de Ciencias de la Vida de la Universidad de Manchester* con fondos del Gobierno Inglés (BBSRC). Contiene secuencias de miARNs identificados en distintos organismos y de transcritos de genes que son dianas de miARNs.

Hay un sistema estandarizado de nomenclatura para los miARNs en los que se asigna una numeración a los miARNs confirmados experimentalmente, en el que los números arábigos indican el orden de denominación. La denominación de un miARN consiste en el prefijo “**mir**” seguido de un guión y un número (por ej.: **mir-123**). Si en el prefijo “**mir**” la “**r**” es minúscula se refiere a un pre-miARN y si la “**r**” es mayúscula “**miR**” se refiere a una forma madura. Cuando dos miARN presentan

una secuencia casi idéntica se les diferencia con una letra minúscula adicional (por ej.: **miR-123a y miR-123b**). La especie a la que pertenece un miARN se designa con un prefijo de tres letras (hsa= *Homo sapiens*, oar=*Ovis aries* (oveja), v=*Virus*, d=*Drosophila*, etc). Por ejemplo: **hsa-miR-123** sería un miARN humano. Existen otras anotaciones que se refieren a la localización y niveles de expresión (sufijo -3p o -5p y *)

Lo interesante

Se trata de una base de datos relacional que contiene toda la información disponible acerca de miARN y la base de datos de referencias bibliográficas. Además de las secuencias, identificadores, descripción, organismos, tejido (en el hombre tejido embrionario), miRBase hace referencia a patologías donde se ha investigado sobre los miARN (por ej.: leucemias)

Imagen 11.34.- Opciones de búsqueda en la base de datos miRBase

Imagen 11.35.- Resultado de una búsqueda en miRBase de hsa-mir-15a

Búsquedas

En la pestaña *Search* se accede a la base de datos miRBase en la que se pueden hacer diferentes tipos de búsqueda seleccionando por: Nº Identificador o palabra clave, por localización genómica, por clusters, por expresión tisular y por secuencia. En la pestaña *Browse* se puede realizar la búsqueda a partir de especies que abarcan todos los órdenes.

5.-Proyectos Cooperativos Internacionales en Farmacogenómica

5.1.-Reacciones Adversas: EUDRAGENE, GATC, DILIN, SAEC e IWPC

En los últimos años se han establecido distintas redes de trabajo para el estudio de las reacciones adversas graves (SADRs), es decir, aquellas que requieren hospitalización, prolongación de la misma que son fatales o suponen una minusvalía o incapacidad permanente. Las reacciones adversas graves pueden derivarse tanto de reacciones Tipo A (prolongación del efecto terapéutico del fármaco) o de Tipo B

(reacciones de idiosincrasia, impredecibles teniendo lugar en sujetos susceptibles). Se han establecido diferentes redes cooperativas que se citan a continuación:

- European collaboration for studying the genetics basis of adverse drug reactions – EUDRAGENE (<https://www.eudragene.org/>)

Se trata de una red Europea de Colaboración para recoger muestras de ADN como fuente para el estudio de genes que influyen en reacciones adversas graves. La identificación de genes que influyen en la susceptibilidad, permitirán avanzar en el conocimiento de las bases de estas reacciones y también pueden permitir el desarrollo de pruebas analíticas que posibiliten su predicción.

Inicialmente el grupo seleccionó un grupo de seis reacciones adversas que son importantes por que dan lugar a patologías severas en un número reducido de los pacientes a los que se les prescribe el fármaco cuyos efectos adversos son fácilmente identificables ya que los efectos adversos producidos no están relacionados con la enfermedad para la que se prescribe el fármaco.

Estas son:

- 1) inflamación muscular (miopatía) producida por hipocolesterolemiantes
- 2) recuentos bajos en la serie blanca (agranulocitosis) causadas por sulfasalazina (utilizada en la artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal), fármacos tiroideos y la clozapina (antipsicótico)
- 3) rupturas del tendón y tendinitis producidas por fluoroquinolonas
- 4) alargamiento del QT producido por varios tipos de fármacos como antiarrítmicos, antibióticos y antipsicóticos
- 5) daño hepático causado por antiinflamatorios no esteroideos
- 6) reacciones neuropsiquiátricas causadas por mefloquina (antimalárico).

Fármacos estudiados: Hipocolesteromiantes, tiroideos, sulfasalazina, clozapina, fluoroquinolonas, Antibióticos y Antiarrítmicos.

- Genotype-specific Approaches to Therapy in Childhood program - GATC

(<http://www.genomebc.ca/portfolio/projects/health-projects/completed/genotype-specific-approaches-to-therapy-in-childhood-gatc/>). **Fármacos estudiados:**

amoxicilina, carbamazepina, ácido valproico, cefprozil, infliximab, isotretinoin

- **United States Drug Induced Liver Injury Network - DILIN**

(<http://dilin.dcri.duke.edu>)

Fármacos estudiados: isoniazida, fenitoina, ácido clavulánico/amoxicilina

- **International Warfarin Consortium - IWPC**

(http://www.pharmgkb.org/contributors/consortia/iwpc_profile.jsp)

Apoyado por NIH, Pharmacogenetics Research Network y PharmGKB

Fármaco estudiado: Warfarina

- **International Serious Adverse Event Consortium - iSAEC**

(<http://www.saeconsortium.org/>)

Es una organización internacional sin ánimo de lucro fundada en el 2007; integrada por compañías farmacéuticas, el Wellcome Trust e instituciones académicas con asesoramiento científico y estratégico por parte de agencias reguladoras como la FDA y otras. Su misión es la identificación de variaciones en el ADN útiles para predecir el riesgo de reacciones adversas graves asociadas a fármacos.

5.2.- NIH Pharmacogenomics Research Network (PGRN)

(<http://www.nigms.nih.gov/Initiatives/PGRN>)

El objetivo de esta red es avanzar en el conocimiento de las bases genéticas de las variaciones en la respuesta a los fármacos.

Imagen 11.36.- Red de investigación en Farmacogenómica del NIH - NIH Pharmacogenomics Research Network (PGRN)

Las áreas de trabajo en la actualidad de esta red son las siguientes:

- **NWAP** Pharmacogenetics in Rural and Underserved Populations
- **PAAR4Kids** Pharmacogenomics of Anticancer Agents Research in Children
- **PARC** Pharmacogenomics and Risk of Cardiovascular Disease
- **PEAR** Pharmacogenomic Evaluation of Antihypertensive responses
- **PHAT** Pharmacogenetics of Asthma Treatment

- **PAAR** Pharmacogenetics of Anticancer Agents
- **PAPI** The Amish Pharmacogenomics of Anti-Platelet Intervention Study
- **PAT** Pharmacogenomics of Arrhythmia Therapy
- **PGBD** Pharmacogenomics of Mood Stabilizer in Bipolar disorder
- **PhRAT** Pharmacogenomics of Rheumatoid Arthritis Therapy
- **PMT** Pharmacogenetics of Membrane Transporters
- **PNAT** Pharmacogenetics of Nicotine Addiction and Treatment
- **PPII** Pharmacogenetics of Phase II Drug Metabolizing Enzymes
- **XGEN** Expression Genetics in Drug Therapy

Los recursos son:

- **BCM-HGSC** Next Gen sequencing Baylor/Mayo
- **P-STAR PGRN** Statistical Analysis Resource
- **WU-NGS** Pharmacogenomics Research Network-Next Generation Sequencing
- **PGPop** Pharmacogenomic discovery and replication in very large patient POPulations
- **PHONT** PGRN Ontology Network Resource
- **UW-EXOME** PGRN Network Resource : Human Exome Resequencing

6.-Bibliografía

1. Hepler CD, Strand LM. *Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care.* *Am J Hosp Pharm.* 1990; 47: 533-43
2. Frueh FW. *Office of Clinical Pharmacology CDER/RDA R&L Leaders Forum Spring 2007 Philadelphia)*
- 3.- Klein TE, Chang JT, Cho MK, Easton KL, Fergerson R, Hewett M, et al. Integrating Genotype and Phenotype Information: An Overview of the PharmGKB Project. *The Pharmacogenomics Journal* 2001; 1: 167-70.
- 4.- Wilke RA, Lin DW, Roden DM, Watkins PB, Flockhart P, Zineh I, et al. Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6(11):904-16.

- 5- Wain HM, Bruford EA, Lovering RC, Lush MJ, Wright MW, Povey S. Guidelines for Human Gene Nomenclature. *Genomics* 2002; 79(4):464-70.
- 6.-Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009; 136(2): 215–33.
- 7.- Bentwich I, Avniel A, Karov Y, Aharonov R, Gilad S, Barad O, et al. Identification of hundreds of conserved and nonconserved human microRNAs. *Nat Genet* 2005; 37: 766-70.
- 8.-Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res* 2009; 19: 92-105.
- 9.- Bartel DP, Chen CZ. Micromanagers of gene expression: the potentially widespread influence of metazoan microRNA. *Nat Rev Genet.* 2004; 5 (5): 396-400.
- 10.- Saumet A, Lecellier CH. Anti-viral RNA silencing: do we look like plants? *Retrovirology* 2006; 3(3): 3.
- 11.-Eulalio A, Huntzinger E, Izaurralde E. Getting to the root of miRNA-mediated gene silencing. *Cell* 2008; 132(1): 9-14.
- 12.-Hayden EC. Thousands of proteins affected by miRNA. *Nature* 2008; 545: 562.
- 13.-Shan G, Li Y, Zhang J, Li W, Szulwach KE, Duan R, et al. A small molecule enhances RNA interference and promotes microRNA processing. *Nat Biotechnol.* 2008; 26 (8): 933-40.
- 14.-Lecellier CH, Dunoyer P, Arar K, Lehmann-Che J, Eyquem S, Himber C, et al. A cellular microRNA mediates antiviral defense in human cells. *Science* 2005; 22(308): 557-60.
- 15.- Jopling CL, Yi M, Lancaster AM, Lemon SM, Sarnow P. *Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific MicroRNA.* *Science* 2005; 2 (309):1577-81.
- 16.-Lodish HF, Zhou B, Liu G, Chen CZ. *Micromanagement of the immune system by microRNAs.* *Nat Rev Immunol.* 2008; 8(2):120-30
- 17.-Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2006; 6(4):259-69
- 18.-Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, et al. *Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 2(101):2999-3004
- 19.-Ambros V, Bartel B, Bartel DP, Burge CB, Carrington JC, et al. A uniform system for microRNA annotation. *RNA* 2003; 9, 277-9.
- 20.-Griffiths-Jones S, Grocock RJ, van Dongen S, Bateman A, Enright AJ. miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: D140-144.

- 21.- Yan Q, Sadée W. Human Membrana Transporter Database: A Web-Accessible Relational Database for Drug Transport Studies and Pharmacogenomics. AAPS Pharmsci 2002; (3):a20.
- 22.- Cotton RGH, Auerbach AD, Brown AF, Carrera P, Christodoulou J, et al. A structured simple form for ordering genetic tests is needed to ensure coupling of clinical detail (Phenotype) with DNA variants (Genotype) to ensure utility in publication and databases. Human Mutation 2007; 28(10),931-2.
- 23.- Grunau C, Renault E, Roizes G. DNA methylation Database "MethDB: a user guide. J Nutr. 2002; 132 (24): 35S-39S.
- 24.- Amoreira C, Hindermann W, Grunau C. An improved version of the DNA methylation database (MethDB). Nucleic Acids Research 2003, 31(1): 75-7.
- 25.- Povey S, Lovering K, Bruford E, Wright M, Lush M, Wain H. The HUGO gene Nomenclature Committee (HGNC). Hum Genet 2001; 109:678-80
- 26.- Negre V, Grunau C. The MethDB DAS Server. Adding an Epigenetic information layer to the Human Genome. Epigenetics 2006; 1(2): 101-5.
- 27.- Sim S, Miller WI, Zhong XB, Arlt W, Ogata T, et al. Nomenclature for alleles of the cytochrome P450 oxidoreductase gene. Pharmacogenet Genomics 2009; 19(7): 565-66.
- 28.- Bruford EA, Lush MJ, Wright MW, Sneddon TP, Povey S, Birney E. The HGNC Database in 2008: a resource for the human genome. Nucleic Acids Research 2008, 36 (Database issue): D445-D8
- 29.- Saier MH Jr, Tran CV, Barabote RD. TCDB: the Transporter classification Database for membrane transport protein analyses and information. Nucleic Acids Research 2006, 34 (Database issue): D181-D6
- 30.- Packer BR, Yeager M, Staats B, Welch R, Crenshaw A, et al. SNP500 Cancer: a public resource for sequence validation and assay development for genetic variation in candidate genes. Nucleic Acids Research 2004; 32 (Database issue): D528-D32.
- 31.- Hediger MA, Romero MF, Peng JB, Takanaga AR, Bruford EA. The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins. Eur J Physiol. 2004; 447: 465-8
- 32.- Ozawa N, Shimizu T, Morita R, Yokono Y, Occhiai T, et al. Transporter Database, TP-Search: A Web Accesible Comprehensive Database for research in Pharmacogenetics of drug. Pharmaceutical Research 2004; 21: (11) ,2133-2134.
- 33.- Wilke RA, Lin DW, Roden DM, Watkins PB, flockhart B, et al. Identifying genetic risk factors for seious adverse drug reactions: current progres and challenges. Nat Rev Drug Discov 2007; 6(11): 904-16

34.- Zheng CJ, Han LY, Xie B, Liew CB, Ong S, et al. PharmGED:Pharmacogenetic Effect Database. Nucleic Acids Research 2007; 35: D794-D799.

7.-Índice de Imágenes

11.1.-Página de inicio en OMIM.

11.2.-Página de inicio en NCBI –Desplegando Search y accediendo a OMIM.

11.3.-Resultado de la búsqueda en OMIM de CYP2D6.

11.4.-Ejemplo de sinopsis clínica-OMIM #608902+124030 de CYP2D6.

11.5.- Página de inicio en PharmGkb Pharmacogenomics Knowledge base.

11.6.-Imagen parcial del resultado búsqueda de variaciones del gen CYP2C9.

11.7.-Búsqueda por fármaco: Clopidogrel y pestaña de “ Related genes”.

11.8.-Página de inicio en HuGENet.

11.9.-Herramienta de búsqueda HuGE Navigator.

11.10.- Ejemplo de resultado de búsqueda en HugeNavigator por fenopedia de “ Neurotoxicity Syndromes “.

11.11.- Ejemplo de resultado de búsqueda en HugeNavigator por genopedia del Gen GNB3

11.12.- HUGO Comité para la nomenclatura de los genes

11.13.- Página de inicio en la “Human Genome Variation Society”

11.14.- Resultado de búsqueda de secuencias nucleotídicas de CYP2D6 siguiendo la ruta: NCBI-OMIM-G (GenBank)

11.15.- Secuencias nucleotídicas en GenBank siguiendo la estrategia de búsqueda: NCBI-Nucleotide-CYP2D6.

11.16.- Entrez Gene de CYP2D6 ID 1565

11.17.- Diagrama de Bases de datos y sus interrelaciones. NCBI Model de Entrez Database Acceso NCBI-Variation-dbSNP

11.18.- Base de datos Pub Chem

11.19.- Selección de campos de búsqueda en la base de datos dbSNP

11.20.- Página de inicio en la base de datos de Alelos de la Familia del Citocromo P450

- 11.21.- Base de datos de Clasificación de Transportadores
- 11.22.- Base de datos Farmacogenética de Transportadores de membrana
- 11.23.- Información del transportador de membrana ABC1 que ofrece la Base de Datos Farmacogenéticos de transportadores
- 11.24.- Base de datos de Transportadores de membrana Humanos .Dr Ping Yan
- 11.25.- Página de inicio del Mapa de rutas en Epigenómica del NIH
- 11.26.-Atlas del Epigenoma Humano-RoadMap Epigenomics
- 11.27.- Página de inicio del Human Epigenome Project HEP
- 11.28.-Base de datos MethDb de metilación del ADN
- 11.29.- Links de Meth Data Base con otras Bases de Datos, herramientas de Software, sitios relacionados, revistas, blogs, compañías, etc
- 11.30.- Página de inicio en la Red de excelencia Europea de Investigación en Epigenética. El Epigenome NoE
- 11.31.- Pagina de acceso a la Base de datos de protocolos de Epigenome NoE
- 11.32.- Página de inicio en Geneimprint
- 11.33.- Base de datos de miRNAs
- 11.34.- Opciones de búsqueda en la base de datos miRBase
- 11.35.-Resultado de una búsqueda en miRBase de hsa-mir-15a
- 11.36.- Red de investigación en Farmacogenómica del NIH

8.-Índice de Tablas

11.I.-Tabla de Farmacogenes VIP en la Web PharmGkb

11.II.-Tabla de test farmacogenómicos de la Web PharmGkb (4/15/2009)

11.III.- Tabla con algunos fenotipos de Huger Navigator relacionados con la respuesta farmacológica, efectos adversos, toxicología, intolerancias, etc.

11.IV.-Descripciones de variaciones en la secuencia.

11.IVa HGVS-Caracteres empleados en la descripción de cambios en la secuencia a nivel de ADN, ARN o proteína.

11.IVb.-Ejemplo de secuencia de referencia a nivel de ADN genómico, ADN codificante y de proteínas y aplicación del sistema de numeración de posiciones según las recomendaciones de la guía de HGVS.

11.IVc.-Descripción numérica a nivel de la secuencia nucleotídica, genómica, codificante y proteica, de regiones exónicas, intrónicas y UTRs de un gen ejemplo tipo.

11.ICd.-Abreviaturas de nomenclatura de aminoácidos.

11.IVe HGVS-Caracteres empleados en la descripción de cambios en la secuencia.
Ejemplo 1

11.IVf. HGVS-Caracteres empleados en la descripción de cambios en la secuencia.
Ejemplo 2 sustituciones

11.IVg.-.- HGVS-Caracteres empleados en la descripción de cambios en la secuencia.
Ejemplo 3 deleciones

11.IVh.- HGVS-Caracteres empleados en la descripción de cambios en la secuencia.
Ejemplo 4 inserciones

Tabla 11.V.-Características del GenBank versus RefSeq

Tabla 11.VI.-Genes humanos de la familia del Citocromo P450

Tabla 11.VII.-Ejemplo de tabla de SNPs y sus consecuencias fenotípicas: actividades enzimáticas in vitro e in vivo de CYP1A1.

Tabla 11.VIII.-Tabla de genes con imprinting en el hombre.

Modulo 8: Herramientas para la Farmacogenética

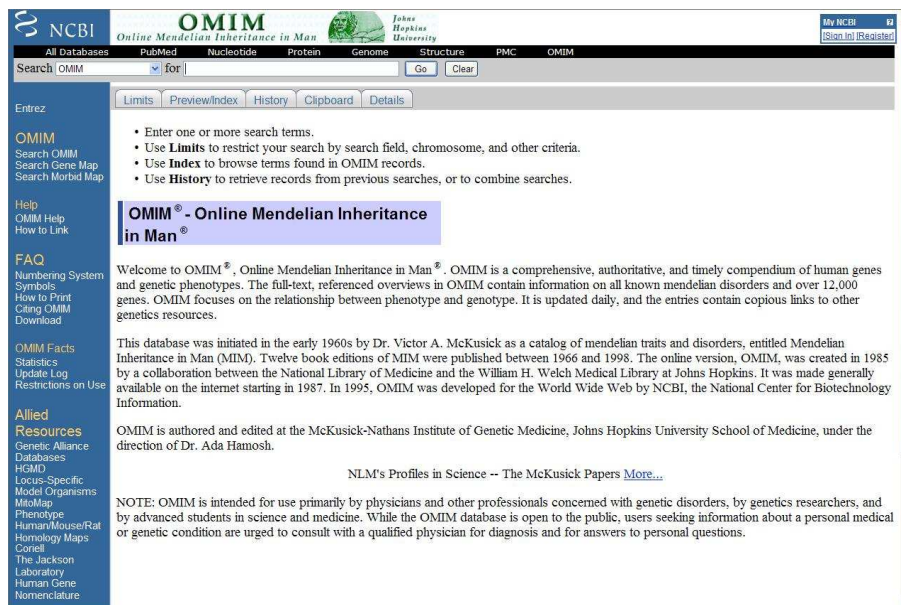
Tema 11: Herramientas y recursos de utilidad para la aplicación de la farmacogenética por el farmacéutico de Hospital

7.-Índice de Imágenes

- 11.1.-Página de inicio en OMIM.
- 11.2.-Página de inicio en NCBI –Desplegando Search y accediendo a OMIM.
- 11.3.-Resultado de la búsqueda en OMIM de CYP2D6.
- 11.4.-Ejemplo de sinopsis clínica-OMIM #608902+124030 de CYP2D6.
- 11.5.- Página de inicio en PharmGkb Pharmacogenomics Knowledge base.
- 11.6.-Imagen parcial del resultado búsqueda de variaciones del gen CYP2C9.
- 11.7.-Búsqueda por fármaco: Clopidogrel y pestaña de “ Related genes”.
- 11.8.-Página de inicio en HuGENet.
- 11.9.-Herramienta de búsqueda HuGE Navigator.
- 11.10.- Ejemplo de resultado de búsqueda en HugeNavigator por fenopedia de “ Neurotoxicity Syndromes “.
- 11.11.- Ejemplo de resultado de búsqueda en HugeNavigator por genopedia del Gen GNB3
- 11.12.- HUGO Comité para la nomenclatura de los genes
- 11.13.- Página de inicio en la “Human Genome Variation Society”
- 11.14.- Resultado de búsqueda de secuencias nucleotídicas de CYP2D6 siguiendo la ruta: NCBI-OMIM-G (GenBank)
- 11.15.- Secuencias nucleotídicas en GenBank siguiendo la estrategia de búsqueda: NCBI-Nucleotide-CYP2D6.
- 11.16.- Entrez Gene de CYP2D6 ID 1565
- 11.17.- Diagrama de Bases de datos y sus interrelaciones. NCBI Model de Entrez Database Acceso NCB1-Variation-dbSNP
- 11.18.- Base de datos Pub Chem
- 11.19.- Selección de campos de búsqueda en la base de datos dbSNP
- 11.20.- Página de inicio en la base de datos de Alelos de la Familia del Citocromo P450
- 11.21.- Base de datos de Clasificación de Transportadores
- 11.22.- Base de datos Farmacogenética de Transportadores de membrana

- 11.23.- Información del transportador de membrana ABC1 que ofrece la Base de Datos Farmacogenéticos de transportadores
- 11.24.- Base de datos de Transportadores de membrana Humanos .Dr Ping Yan
- 11.25.- Página de inicio del Mapa de rutas en Epigenómica del NIH
- 11.26.-Atlas del Epigenoma Humano-RoadMap Epigenomics
- 11.27.- Página de inicio del Human Epigenome Project HEP
- 11.28.-Base de datos MethDb de metilación del ADN
- 11.29.- Links de Meth Data Base con otras Bases de Datos, herramientas de Software, sitios relacionados, revistas, blogs, compañías, etc
- 11.30.- Página de inicio en la Red de excelencia Europea de Investigación en Epigenética. El Epigenome NoE
- 11.31.- Pagina de acceso a la Base de datos de protocolos de Epigenome NoE
- 11.32.- Página de inicio en Geneimprint
- 11.33.- Base de datos de miRNAs
- 11.34.- Opciones de búsqueda en la base de datos miRBase
- 11.35.-Resultado de una búsqueda en miRBase de hsa-mir-15a
- 11.36.- Red de investigación en Farmacogenómica del NIH

11.1 Página de inicio en OMIM



NCBI OMIM Online Mendelian Inheritance in Man

Search OMIM for

Entrez

OMIM

- Enter one or more search terms.
- Use **Limits** to restrict your search by search field, chromosome, and other criteria.
- Use **Index** to browse terms found in OMIM records.
- Use **History** to retrieve records from previous searches, or to combine searches.

OMIM® - Online Mendelian Inheritance in Man®

Welcome to OMIM®, Online Mendelian Inheritance in Man®. OMIM is a comprehensive, authoritative, and timely compendium of human genes and genetic phenotypes. The full-text, referenced overviews in OMIM contain information on all known mendelian disorders and over 12,000 genes. OMIM focuses on the relationship between phenotype and genotype. It is updated daily, and the entries contain copious links to other genetics resources.

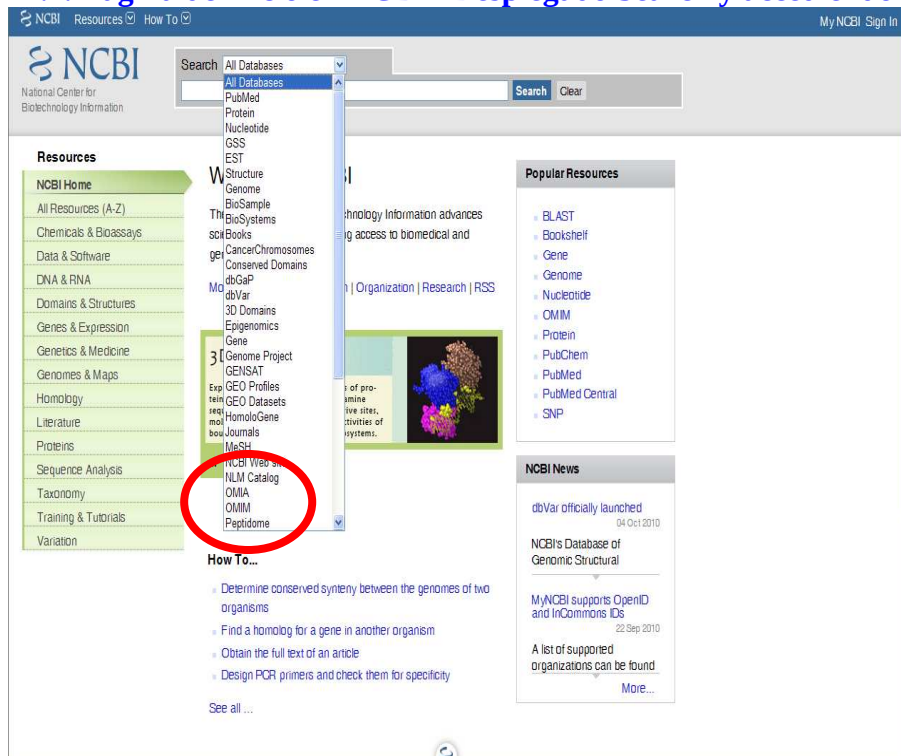
This database was initiated in the early 1960s by Dr. Victor A. McKusick as a catalog of mendelian traits and disorders, entitled Mendelian Inheritance in Man (MIM). Twelve book editions of MIM were published between 1966 and 1998. The online version, OMIM, was created in 1985 by a collaboration between the National Library of Medicine and the William H. Welch Medical Library at Johns Hopkins. It was made generally available on the internet starting in 1987. In 1995, OMIM was developed for the World Wide Web by NCBI, the National Center for Biotechnology Information.

OMIM is authored and edited at the McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, under the direction of Dr. Ada Hamosh.

NLM's Profiles in Science -- The McKusick Papers [More...](#)

NOTE: OMIM is intended for use primarily by physicians and other professionals concerned with genetic disorders, by genetics researchers, and by advanced students in science and medicine. While the OMIM database is open to the public, users seeking information about a personal medical or genetic condition are urged to consult with a qualified physician for diagnosis and for answers to personal questions.

11.2.-Página de inicio en NCBI –Desplegado Search y accediendo a OMIM



NCBI Resources How To My NCBI Sign In

Search All Databases

Search Clear

Resources

- NCBI Home
- All Resources (A-Z)
- Chemicals & Bioassays
- Data & Software
- DNA & RNA
- Domains & Structures
- Genes & Expression
- Genetics & Medicine
- Genomes & Maps
- Homology
- Literature
- Proteins
- Sequence Analysis
- Taxonomy
- Training & Tutorials
- Variation

Popular Resources

- BLAST
- Bookshelf
- Gene
- Genome
- Nucleotide
- OMIM
- Protein
- PubChem
- PubMed
- PubMed Central
- SNP

NCBI News

dbVar officially launched 04 Oct 2010

NCBI's Database of Genomic Structural Variants

MyNCBI supports OpenID and InCommons IDs 22 Sep 2010

A list of supported organizations can be found [More...](#)

How To...

- Determine conserved synteny between the genomes of two organisms
- Find a homolog for a gene in another organism
- Obtain the full text of an article
- Design PCR primers and check them for specificity

See all ...

11.3.-Resultado de la búsqueda en OMIM de CYP2D6

MIM ID #608902
DRUG METABOLISM, POOR, CYP2D6-RELATED

Other entities represented by this entry
DRUG METABOLISM, ULTRARAPID, CYP2D6-RELATED, INCLUDED
DEBRISOQUINE, POOR METABOLISM OF, INCLUDED
DEBRISOQUINE, ULTRARAPID METABOLISM OF, INCLUDED
SPARTEINE, POOR METABOLISM OF, INCLUDED
NORTRIPTYLINE, POOR METABOLISM OF, INCLUDED
CODEINE, ULTRARAPID METABOLISM OF, INCLUDED

Gene map locus: 22q13.1

Clinical Synopsis

Text

A number sign (#) is used with this entry because poor and/or ultrarapid metabolism of several drugs, including debrisoquine, sparteine, nortriptyline, and codeine, is caused by mutation in the cytochrome P450 subfamily IID6 gene (CYP2D6; 124030).

Clinical Features

Debrisoquine is an adrenergic-blocking medication used for the treatment of hypertension. Oral legend has it that the poor metabolizer phenotype was discovered when the head of the pharmacology unit in England that was testing debrisoquine as an antihypertensive agent collapsed with vascular hypotension on taking a trial dose of the new drug. He was found to be a 'poor metabolizer' (PM), showing greater sensitivity to the antihypertensive effects of the drug (Idle et al., 1978).

Mahgoub et al. (1977) found a sharp bimodality in the ratio of urinary debrisoquine to its oxidized metabolite 4-hydroxydebrisoquine in individuals after an oral dose of 10 mg of debrisoquine. About 3% of the study population were poor or nonmetabolizers, and the authors showed that a polymorphism in hydroxylation of the drug was responsible. Family data suggested that the poor metabolizers were homozygous for a recessive gene, although an extensive and systemic family study was not reported.

Gonzalez et al. (1988) described 2 phenotypes: poor metabolizers and extensive metabolizers (EM) of debrisoquine. EM individuals, displaying the wildtype phenotype (and presumably genotype), excreted 10 to 200 times more of the urinary

Table of Contents

- MIM #608902
- Text
- Clinical Features
- Other Features
- Inheritance
- Diagnosis
- Mapping
- Molecular Genetics
- Population Genetics
- Clinical Synopsis
- See Also
- References
- Creation Date
- Edit History

Links

Selected Gene Related Links

- Entrez Gene
- Nomenclature
- RefSeq
- GenBank
- Protein
- UniGene

Other NCBI Links

- BioSystems
- Free in PMC
- GEO Profiles
- Gene
- GeneView in dbSNP
- Homologene
- PubMed (calculated)
- PubMed (cited)
- UniGene
- Related Entries
- EST
- Nucleotide
- Protein

11.4.-Ejemplo de sinopsis clínica-OMIM 608902-CYP2D6

MIM ID #608902
DRUG METABOLISM, POOR, CYP2D6-RELATED

Clinical Synopsis

Heading	Subheading	Feature
Inheritance	-	Autosomal recessive
Neurologic	Central nervous system	Association between poor metabolizers (PM) and Parkinson disease
Metabolic features	-	PMs show impaired metabolism of debrisoquine and related drugs PMs show increased sensitivity to effects of medication
Neoplasia	-	Statistical association of extensive metabolism (EM, wildtype) and malignancy, especially smoking-induced lung cancer
Laboratory abnormalities	-	PMs show deficient oxidation of debrisoquine PMs show decreased levels of hepatic CYP2D6 enzyme PMs excrete 10 to 200 times less metabolite in urine than wildtype (EM) PMs have increased metabolic ratio of unchanged drug-to-metabolite in urine
Miscellaneous	-	CYP2D6 enzyme is located in the endoplasmic reticulum of the liver CYP2D6 represents about 1% of total liver cytochrome P450 content Ultrarapid metabolizers have multiple copies of the CYP2D6 gene (124030.0007)
Molecular basis	-	Caused by mutation in the cytochrome P450, subfamily IID6 gene (CYP2D6, 124030.0001)

Contributors

Cassandra L. Kniffin - updated : 9/14/2004

Table of Contents

- Clinical Synopsis of MIM 608902
- Full OMIM Report

Recent activity

- DRUG METABOLISM, POOR, CYP2D6-RELATED
- CYP2D6 (14)

11.5.- Página de inicio en PharmGkb Pharmacogenomics Knowledge base


PharmGKB
 Pharmacogenomics Knowledge Base

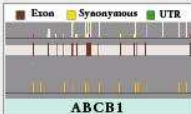
[Home](#)
[Search](#)
[Submit](#)
[Download](#)
[Help](#)
[PGRN](#)
[Contributors](#)
[Clinical PGx](#)

Our Mission: To collect, encode, and disseminate knowledge about the impact of human genetic variations on drug response. We curate primary genotype and phenotype data, annotate gene variants and gene-drug-disease relationships via literature review, and summarize important PGx genes and drug pathways.


Find Data By Type

You can find what you're looking for by browsing or searching the four major data types we store. If you need a pointer, check out our [tutorial](#). You can also do a general search in the search box at the top of the page.

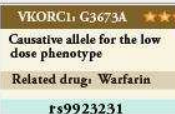
Genes



- Important PGx genes
- Pharmacokinetic genes
- Pharmacodynamic genes
- Genotyped genes

[examples](#)
hint: enter a gene, rsid, drug, disease

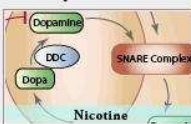
Variants



- Annotated SNPs by gene
- Annotated SNPs by drug
- Annotated SNPs by disease
- Download all annotated SNPs

[examples](#)
hint: enter a gene, rsid, drug, disease

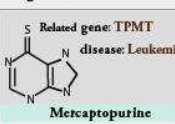
Pathways



- Pathways by therapeutic categories
- Pharmacokinetic pathways
- Pharmacodynamic pathways
- All pathways

[examples](#)
hint: enter a gene, drug, disease

Drugs & Small Molecules



- Drugs by therapeutic categories
- Drugs with genetic information
- Drugs with data

[examples](#)
hint: enter a gene, rsid, drug, disease

Diseases



- Diseases with genetic information
- Diseases with curated information
- All diseases

[examples](#)
hint: enter a gene, rsid, drug, disease

Opportunities to Contribute:

Seeking Input on PGx Drug Relabeling Opportunities

Curators' Favorite Papers

- CYP1A2 is more variable than previously thought [GN](#)
- Identification of genetic factors associated with susceptibility to angiotensin-converting enzyme inhibitors-induced cough [GN](#)
- Deciphering calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a pharmacological approach [PD](#) [GN](#)

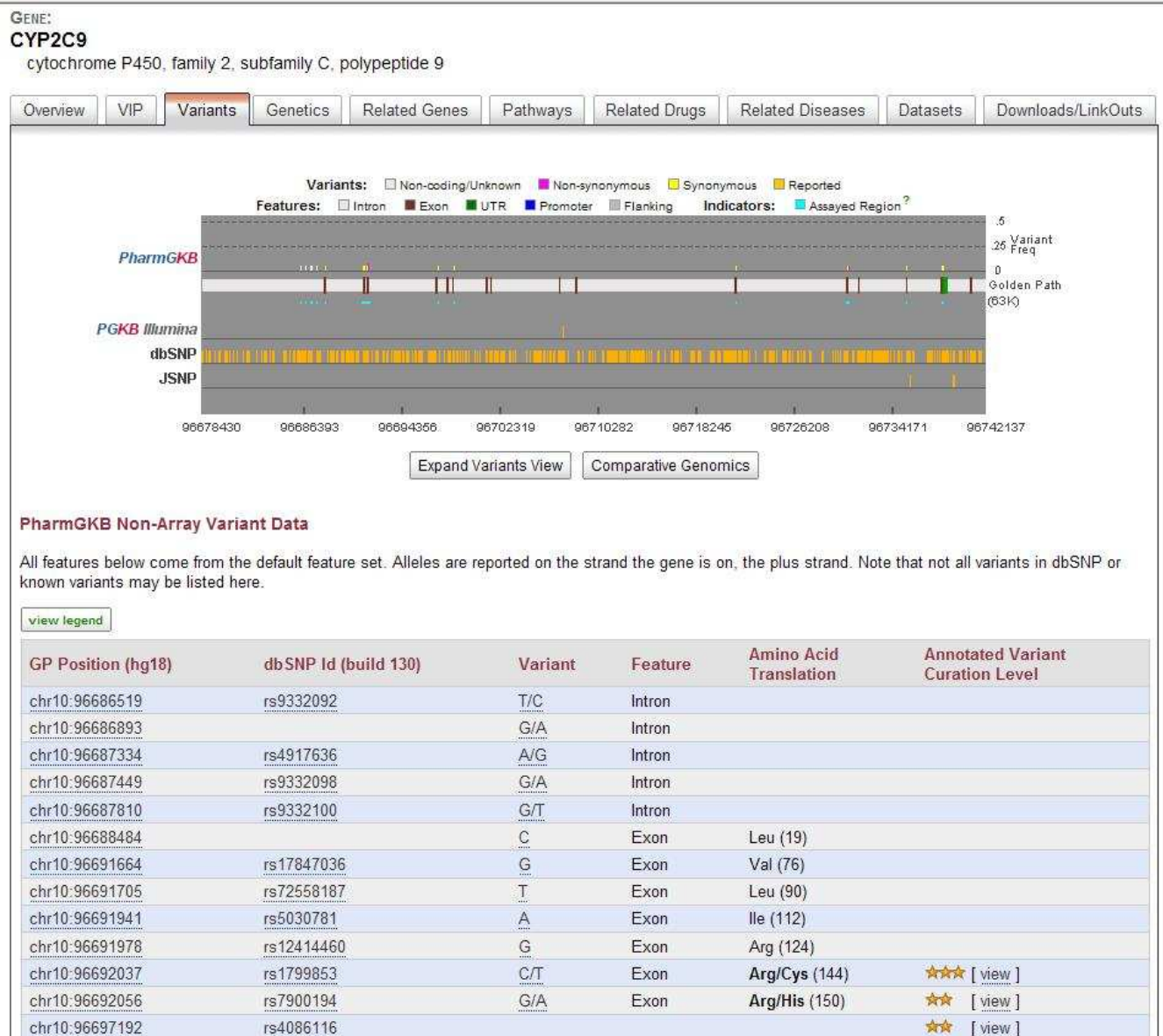
Updated 22/11/10. See the [archives](#) for more.

PGx in the News

- 23andMe Upgrades to Higher-Density Array. Offers Detailed Analysis of Rx Response, Disease Risk
- Tufts Survey Paints Optimistic Outlook for Personalized Rx in Drug Development
- PharmGKB adds simple chemoinformatics
- FDA's Lesko Provides Update on Personalized Medicine Efforts: Three Guidances Slated for Release

See more news.
 [Subscribe to RSS feed.](#)

11.6.-Imagen parcial del resultado búsqueda de variaciones del gen CYP2C9



11.7.-Búsqueda por fármaco: Clopidogrel y pestaña de “Related genes”

PharmGKB
Pharmacogenomics Knowledge Base

Search PharmGKB

[Sign In](#) [Feedback](#)

Home ▾ Search ▾ Submit ▾ Download Help ▾ PGRN ▾ Contributors ▾ Clinical PGx

DRUG/SMALL MOLECULE:
clopidogrel

Overview Properties Genetics **Related Genes** Pathways Related Drugs Related Diseases Downloads/LinkOuts

The following genes are in curated knowledge about this drug.

[view legend](#)

	Gene	Relationship	Evidence
	ABCB1	CO PK FA GN	Publications, Variants
	CYP1A2	PD PK GN	Publications
	CYP2B6	PD PK FA GN	Publications
	CYP2C19	CO PD PK GN	Publications, Variants
	CYP2C9	CO PD PK GN	Publications
	CYP3A	PD PK	Publications
	CYP3A4	CO PD PK GN	Publications
	CYP3A5	PD PK GN	Publications
	F2R		Publications
	ITGA2		Publications
	ITGB3		Publications
	MED12L		Variants
	P2RY1		Publications
	P2RY12	CO PD PK GN	Publications, Variants

A list of non-curated publications that mention this drug along with other genes is available.

Drug Targets

Gene		Description
P2RY12	★	(source: Drug Bank)
SELP	★	(source: Drug Bank)

11.8.-Página de inicio en HuGENet

CDC Home
 Centers for Disease Control and Prevention
Your Online Source for Credible Health Information

Genomics
All CDC Topics

A-Z Index [A](#) [B](#) [C](#) [D](#) [E](#) [F](#) [G](#) [H](#) [I](#) [J](#) [K](#) [L](#) [M](#) [N](#) [O](#) [P](#) [Q](#) [R](#) [S](#) [T](#) [U](#) [V](#) [W](#) [X](#) [Y](#) [Z](#) <#>

Public Health Genomics

Genomics

- About Us
- Weekly Update
- Genomics and Health
- Population Research
- HuGENet™**
- NHANES
- Genomics Translation
- Family Health History
- Genetic Testing
- Genomics Resources
- Site Map

[Genomics](#) > [Population Research](#)

Population Research

Human Genome Epidemiology Network (HuGENet™)



In 1998, the Office of Public Health Genomics established the Human Genome Epidemiology Network (HuGENet™) to help translate genetic research findings into opportunities for preventive medicine and public health by advancing the synthesis, interpretation, and dissemination of population-based data on human genetic variation in health and disease.

HuGENet™ is interested in establishing collaborations with individuals and organizations working on population-based research involving genetic information. [Learn how to participate in HuGENet™.](#)

Email the HuGE team at HuGE@cdc.gov.

HuGENet™ Resources

- [HuGE Navigator](#)
- [Coordinating centers](#)
- [Collaborators](#)
- [Guidelines](#)
- [Workshops](#)
- [Reviews](#)

What's New

New HuGENet coordinating centers:

- Erasmus University Medical Center (4/2010)
- NCI (3/2010)

New article: [Replication of past candidate loci for common diseases and phenotypes in 100 genome-wide association studies](#) (3/2010)

New book: [Human Genome Epidemiology](#) (1/2010)

Text size: [S](#) [M](#) [L](#) [XL](#)

 [Email page](#)

 [Print page](#)

 [Bookmark and share](#)

 **Get email updates**

To receive email updates about this page, enter your email address:

[What's this?](#)

Contact Us:

 CDC-INFO
Contact Center
Phone: 800-232-4636 (800-CDC-INFO)

Hearing Impaired:
888-232-6348

 cdcinfo@cdc.gov

 Additional information for Public Health Genomics is available on our contact page.

11.9.-Herramienta de búsqueda HuGE Navigator


HuGE Navigator (version 2.0)
 An integrated, searchable knowledge base of genetic associations and human genome epidemiology.

[Home](#) | [HuGENet™](#) | [Open Source Projects](#) | [Contact](#)



10/05/2010 - If you want to keep informed including our Curator's weekly recommended HuGE articles, the alert for new weekly HuGE article additions, new features and services and others, please join us on Facebook and follow us on Twitter.

[Refresh](#)

HuGE Navigator is a continuously updated knowledge base in human genome epidemiology, including population prevalence of genetic variants, genetic associations... [more](#)

To be informed any new updates on the site, please join us on Facebook  and follow us on Twitter .

Site citation: W Yu, M Gwinn, M Clyne, A Yesupriya & M J Khoury. *A Navigator for Human Genome Epidemiology*. *Nat Genet* 2008 Feb;40(2): 124-5.

 Phenopedia: Look up genetic associations and human genome epidemiology summaries by disease. ?	 Genopedia: Look up genetic associations and human genome epidemiology summaries by gene. ?
 HuGE Literature Finder: Find published articles in genetic associations and human genome epidemiology. ?	 Gene Prospector: A gateway for evaluating genes in relation to disease and risk factors. ?
 GWAS Integrator: Explore published GWAS and relevant information. new ?	 Cancer GAMAdb: Database of cancer genetic associations from meta analyses and GWAS. new ?
 HuGE Watch: Track the evolution of published literature in human genome epidemiology. ?	 Variant Name Mapper: Map common names and rs numbers of genetic variants. ?
 HuGE Investigator Browser: Find investigators in a particular field of human genome epidemiology. ?	 Genotype Prevalence Catalog: Present genotype prevalence estimates in US population. ?
 HuGE Track : A custom track built for HuGE data in the UCSC Genome Browser. ?	 GAPscreen: Screening tool for published literature on human genetic associations. ?
 HuGE Risk Translator: Calculate the predictive value of genetic markers for disease risk. ?	 Open Source: Infrastructure for managing knowledge and information from PubMed. ?


 © 2010 HuGE Navigator All rights reserved.

[Home](#) | [HuGENet™](#) | [Open Source Projects](#) | [Contact](#) | [Disclaimer](#)

**11.10.- Ejemplo de resultado de búsqueda en Hugenavigator por fenopedia de “
Neurotoxicity Síndromes “**



Phenopedia

Data collected since 2001

[Home](#) | [About](#) | [Search Instructions](#) | [FAQs](#)

Search

Phenopedia

Neurotoxicity Syndromes

Related Diseases

Summary

Total Publications	176
Meta-Analyses	6
Genes	105
GWAS	3
Investigators	240(F/L) 551(All)
Trend	

Last Update: 06 Oct 2010

Field Synopsis [?](#)

NA

NCBI Entry [?](#)

NA

GWAS Database [?](#)

NA

Disease Site [?](#)

NA

105 genes have been reported with Neurotoxicity Syndromes.

[Click to re-sort the table]

Group genes by [KEGG](#) | Display genes in [UCSC](#)

Gene ?	Total ?	Meta ?	GWAS ?	Gene-Env ?	Trend ?
DRD3 SNP	24	3	0	3	
DRD2 SNP	22	1	0	5	
CYP2D6 SNP	14	0	0	6	
GSTM1 SNP	13	0	0	3	
SOD2 SNP	13	2	0	5	
GSTP1 SNP	12	0	0	5	
GSTT1 SNP	11	0	0	4	
HTR2A SNP	9	1	0	2	
DRD4 SNP	9	0	0	1	
COMT SNP	9	1	0	1	
SLC6A4 SNP	9	0	0	1	
CYP1A2 SNP	7	1	0	2	
APOE SNP	6	0	0	0	
BDNF SNP	6	0	0	3	
SLC6A3 SNP	6	0	0	0	
AS3MT SNP	6	0	0	1	
HTR2C SNP	6	0	0	2	
ALAD SNP	6	0	0	3	
NQO1 SNP	6	1	0	1	
MTHFR SNP	4	0	0	2	
ERCC2 SNP	3	0	0	1	
ALDH2 SNP	3	0	0	0	
GPX1 SNP	3	0	0	1	
ACE SNP	3	0	0	0	
GSTO2 SNP	3	0	0	2	
GSTO1 SNP	3	0	0	2	
TP53 SNP	2	0	0	2	
CAT SNP	2	0	0	0	
NPY SNP	2	0	0	0	
NOS1 SNP	2	0	0	1	
ABCB1 SNP	2	0	0	0	
ADH1C SNP	2	0		1	
ADH4 SNP	2	0	0	0	

11.11 Ejemplo de resultado de búsqueda en Hugenavigator por genopedia del Gen GNB3



Genopedia

Data collected since 2001

[Home](#) | [About](#) | [Search Instructions](#) | [FAQs](#)

Search for

GNB3 SNP

Related Disease Genes

Summary

135 disease terms (MeSH) have been reported with GNB3 gene.

☐ Total Publications
265
☐ Gene Prevalence
☐ Meta-Analyses
☐ GWAS
☐ Trend

Links:

[Entrez Gene](#)
[GeneCard](#)
[PharmGKB](#)
[ALFRED](#)
[GHR](#)
[OMIM](#)
[dbSNP](#)
[GeneTest](#)
[more ...](#)

[Click  to re-sort the table]						
	 Disease Term (MeSH)	 Total 	Meta 	GWAS 	Gene-Env 	Trend 
	Hypertension 	66	5	0	12	
	Obesity 	30	2	0	11	
	Schizophrenia 	10	1	0	8	
	Diabetes Mellitus, Type 2 	10	1	0	2	
	Depressive Disorder, Major 	9	0	0	4	
	Hypertrophy, Left Ventricular 	8	0	0	0	
	Insulin Resistance 	8	0	0	0	
	Cardiovascular Diseases 	7	1	0	1	
	Disease Progression 	6	0	0	0	
	Irritable Bowel Syndrome 	6	1	0	1	
	Myocardial Infarction 	6	1	0	2	
	Weight Gain 	6	1	0	4	
	Weight Loss 	6	2	0	5	
	Depressive Disorder 	5	0	0	2	
	Coronary Disease 	5	2	0	1	
	Dyspepsia 	5	0	0	0	
	Brain Ischemia 	4	0	0	0	
	Bipolar Disorder 	4	0	0	1	
	Hypercholesterolemia 	4	1	0	1	

11.12. HUGO Comité para la nomenclatura de genes



HUGO Gene Nomenclature Committee

Giving unique and meaningful names to every human gene



[About HGNC](#)
[Gene Search](#)
[Guidelines](#)
[New Submission](#)
[Downloads](#)
[Home](#)

[HGNC Activities](#)

[Useful Links](#)

[HCOF Search Tool](#)

[Public Engagement of Science](#)

[FAQs](#)

[International Advisory Committee](#)

[Gene Families/Groupings](#)

[BioMart](#)

FEEDBACK - we welcome your feedback, please click [here](#) to leave your comments and/or suggestions.

[Quick Gene Search](#)

Advanced Gene Search
 We have approved over 29,000 human gene symbols and names. Each symbol is unique and we ensure that each gene is only given one approved gene symbol. Search the HGNC database for your gene.

Request a Gene Symbol - online request form
 Obtaining a gene symbol before publication will avoid any possible conflicts with existing symbols and will ensure that your gene is promptly recorded in our database and others. Any information that you provide will be treated in the strictest confidence. For bulk data submissions please email us at hgnc@genenames.org prior to submission.

Gene Families and Groupings
 We strongly encourage the use of a stem (or root) symbol as a basis for a hierarchical series that allows the easy identification of other related members in both database searches and the literature. Please contact us as soon as possible with new members of gene families, as some symbols may be reserved in our database.

NEW New on genenames.org
 Our [Gene Search](#) page now includes a "list search" option.
 Our [Downloads](#) page has been reformatted to include statistics.



 [Custom Search](#)





The work of the HGNC is supported by National Human Genome Research Institute (NHGRI) grant P41 HG03345 and Wellcome Trust grant 081979/Z/07/Z.



Contact us: hgnc@genenames.org

[Back to top](#)

July 16, 2007 →

11.13.- Página de inicio en la “Human Genome Variation Society”



October 8, 2010

- [society information](#)
- [databases & tools](#)
- [guidelines](#)
- [meetings](#)
- [projects](#)
- [contact us](#)

ABOUT THE SOCIETY

The Society aims to foster discovery and characterization of genomic variations including population distribution and phenotypic associations. Promote collection, documentation and free distribution of genomic variation information and associated clinical variations. Endeavor to foster the development of the necessary methodology and informatics.

The Society is an Affiliate of the International Federation of Human Genetics Societies ([IFHGS](#)) and also the Human Genome Organisation ([HUGO](#)).

[Human Mutation](#) is the Society journal. Members will receive a reduced subscription to the journal if they choose to subscribe.

The Society runs two scientific [meetings](#) per year as satellites of the American or European Societies of Human Genetics annual meetings. The next meeting will be held 2nd November 2010, in Washington DC as a satellite to ASHG (see link right). The following meeting will be held on 29th May, 2011 in Amsterdam, The Netherlands as a satellite to ESHG.

Members of the Society have [published](#) a number of papers in relation to human genome variation and in particular mutation databases. The Society maintains a substantial collection of links to [mutation databases](#) and has made [recommendations](#) for nomenclature of variations, and content of mutation databases.

To join the Society and more information such as Board of Directors, Bylaws, Membership etc. click [here](#).

FORTHCOMING EVENTS

"Exploring the functional consequences of genomic variation"

2nd November 2010
Washington DC
A Satellite to ASHG

[Details on the Website](#)

NEWS & EVENTS

Successful Meeting in Honolulu

We had an extremely successful meeting in Honolulu recently as a satellite to ASHG. 162 registrants attended the "Impact of Next Gen Seq" meeting and more were turned away. A [position](#) report has recently been published in

11.14.- Resultado de búsqueda de secuencias nucleótídicas de CYP2D6 siguiendo la ruta: NCBI-OMIN-G (GenBank)

NCBI Resources How To My NCBI Sign In

Nucleotide

Alphabet of Life

Search: Nucleotide Limits Advanced search Help

Search Clear

Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Default order Send to:

The following accessions do not belong to Nucleotide: [46951599](#), [38558769](#), [28085456](#), [27828021](#).

Results: 1 to 20 of 44 << First < Prev Page 1 Next > Last >>

- ☐ [Homo sapiens cDNA, FLJ98159](#)
1. 1,492 bp linear mRNA
AK308211.1 GI:164694371
[GenBank](#) [FASTA](#) [Graphics](#) [Related Sequences](#)
- ☐ [Homo sapiens cDNA, FLJ99641](#)
2. 1,731 bp linear mRNA
AK309600.1 GI:164689785
[GenBank](#) [FASTA](#) [Graphics](#) [Related Sequences](#)
- ☐ [Homo sapiens cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6, mRNA \(cDNA clone MGC:120392 IMAGE:40024719\), complete cds](#)
3. 1,561 bp linear mRNA
BC126858.1 GI:117558700
[GenBank](#) [FASTA](#) [Graphics](#) [Related Sequences](#)
- ☐ [Homo sapiens CYP2D6, mRNA \(cDNA clone IMAGE:10000056\), complete cds, without stop codon, in Gateway system](#)
4. 1,372 bp linear mRNA
CU013501.1 GI:109452161
[GenBank](#) [FASTA](#) [Graphics](#) [Related Sequences](#)
- ☐ [Homo sapiens CYP2D6, mRNA \(cDNA clone IMAGE:100000152\), complete cds, with stop codon, in Gateway system](#)
5. 1,375 bp linear mRNA
CU013213.1 GI:109451567
[GenBank](#) [FASTA](#) [Graphics](#) [Related Sequences](#)

Filter your results:

All (44)

Bacteria (0)

[INSDC \(GenBank\) \(44\)](#)

[mRNA \(20\)](#)

[RefSeq \(0\)](#)

[Manage Filters](#)

Top Organisms [Tree]

Homo sapiens (42)

synthetic construct (2)

Find related data

Database: Select

Find items

Recent activity Turn Off Clear

CYP2D6 (1053) Nucleotide

DRUG METABOLISM, POOR, CYP2D6-RELATED omim

CYP2D6 (14) OMIM

11.15.-Secuencias nucleotídicas en GenBank siguiendo la estrategia de búsqueda: NCBI-Nucleotide-CYP2D6.

NCBI Resources How To My NCBI Sign In

Nucleotide

Alphabet of Life

Search: Nucleotide Save search Limits Advanced search Help

CYP2D6 Search Clear

Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Default order Send to:

Found 1062 nucleotide sequences. Nucleotide (1053) EST (7) GSS (2)

This search in Gene shows 38 results, including:

[CYP2D6](#) (*Homo sapiens*): cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6

[cyp2d6](#) (*Xenopus (Silurana) tropicalis*): cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6

[cyp2d6](#) (*Xenopus laevis*): cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6

Results: 1 to 20 of 1053 << First < Prev Page 1 Next > Last >>

- ☐ [Homo sapiens cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6 \(CYP2D6\), transcript variant 2, mRNA](#)
1. 1,520 bp linear mRNA
NM_001025161.1 GI:68509920
[GenBank](#) [FASTA](#) [Graphics](#) [Related Sequences](#)
- ☐ [Homo sapiens cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6 \(CYP2D6\), transcript variant 1, mRNA](#)
2. 1,673 bp linear mRNA
NM_000106.4 GI:68509919
[GenBank](#) [FASTA](#) [Graphics](#) [Related Sequences](#)
- ☐ [Homo sapiens cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6 \(CYP2D6\) gene, complete cds](#)
3. 12,387 bp linear DNA
GQ374179.1 GI:262234619
[GenBank](#) [FASTA](#) [Graphics](#) [Related Sequences](#)
- ☐ [Felis catus cytochrome 2D6 \(CYP2D6\), mRNA](#)
4. 1,668 bp linear mRNA
NM_001195406.1 GI:306482579
[GenBank](#) [FASTA](#) [Graphics](#) [Related Sequences](#)

Filter your results:

All (1053)

Bacteria (0)

[INSDC \(GenBank\) \(1018\)](#)

[mRNA \(29\)](#)

[RefSeq \(35\)](#)

[Manage](#)

Top Organisms [Tree]

Homo sapiens (415)

synthetic construct (406)

unidentified (120)

Macaca fascicularis (24)

Macaca mulatta (8)

All other taxa (26)

More...

Find related data

Database: Select

Find items

Search details

CYP2D6[All Fields]

11.16.- Entrez Gene de CYP2D6 ID 1565

NCBI Resources How To

Entrez Gene
Genes and mapped phenotypes

Search: Gene Limits Advanced search Help

Display Settings: ☒ Full Report

CYP2D6 cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6 [*Homo sapiens*]
Gene ID: 1565, updated on 29-Sep-2010

Summary

Official Symbol: CYP2D6 provided by HGNC
Official Full Name: cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6 provided by HGNC
Primary source: HGNC:2625
Locus tag: RP4-869P10.2
See related: Ensembl: ENSG00000100197; HPRD:00487; MIM:124030
Gene type: protein coding
RefSeq status: REVIEWED
Organism: Homo sapiens
Lineage: Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorhini; Catarrhini; Hominidae; Homo
Also known as: CPD6; CYP2D; CYP2DL1; CYP1D6; P450C2D; P450DB1; CYP2D7AP; CYP2D7BP; CYP2D7P2; CYP2D8P2; P450-DB1; MGC120389; MGC120390; CYP2D6
Summary: This gene encodes a member of the cytochrome P450 superfamily of enzymes. The cytochrome P450 proteins are monooxygenases which catalyze many reactions involved in drug metabolism and synthesis of cholesterol, steroids and other lipids. This protein localizes to the endoplasmic reticulum and is known to metabolize as many as 20% of commonly prescribed drugs. Its substrates include debrisoquine, an adrenergic-blocking drug; sparteine and propafenone, both anti-arrhythmic drugs; and amitriptyline, an anti-depressant. The gene is highly polymorphic in the population; certain alleles result in the poor metabolizer phenotype, characterized by a decreased ability to metabolize the enzyme's substrates. The gene is located near two cytochrome P450 pseudogenes on chromosome 22q13.1. Alternatively spliced transcript variants encoding different isoforms have been found for this gene. [provided by RefSeq]

Genomic regions, transcripts, and products

(minus strand) Go to [reference sequence details](#) [Go to nucleotide graphics](#)

22, GRCh37 primary reference assembly

Sequence: nc_000022.10: Homo sapiens chromosome 22, GRCh37 primary reference assembly

NCBI genes

CYP2D6
M_000106.4
U01025161.1
LOC100289171
NR_070581.1

NG Alignments

NG_003190.2

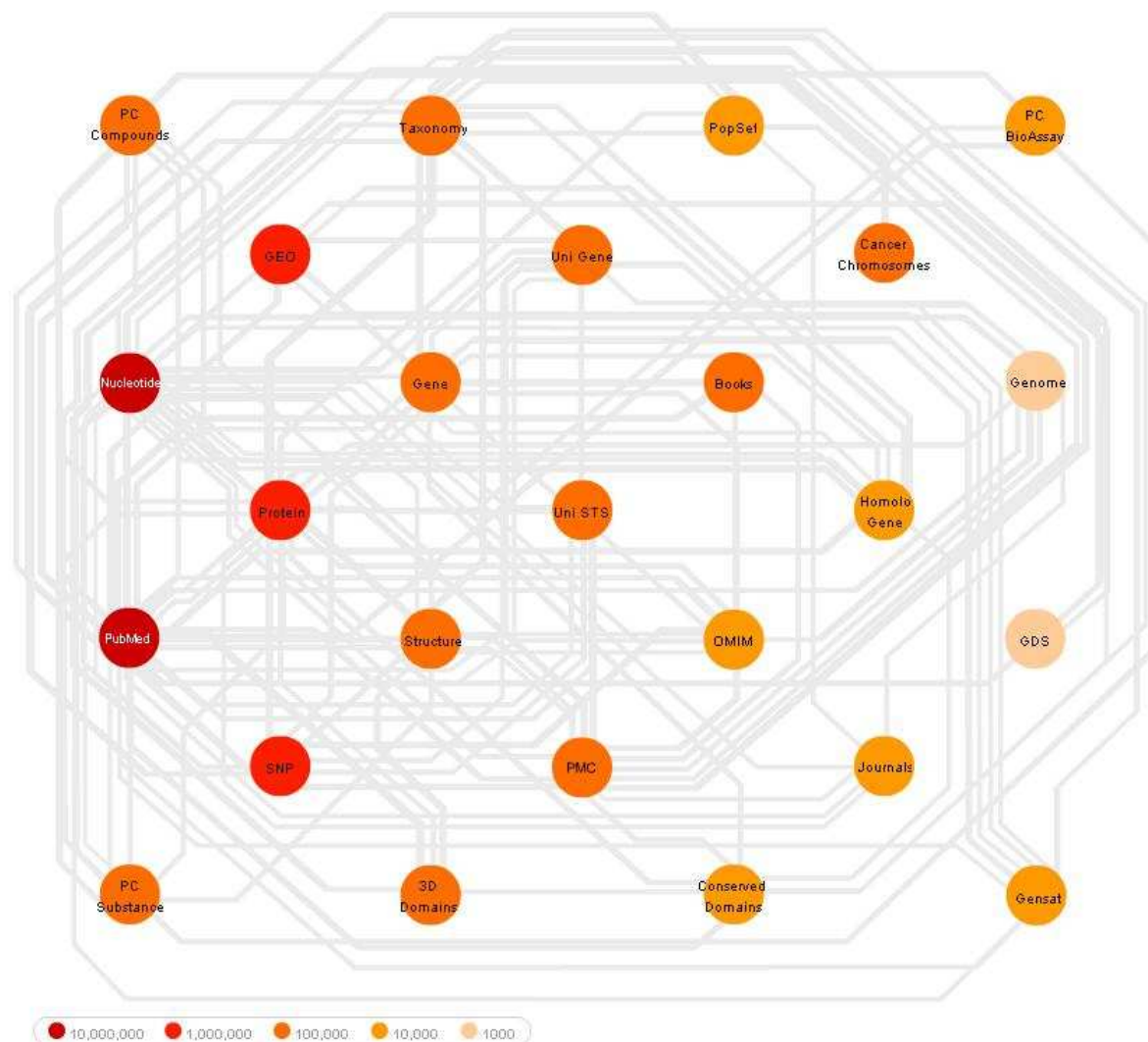
STS Markers

GOB:632773 GOB:632777 GOB:270262 GOB:632780 RH427796 GOB:187815 GOB:632785 GOB:187817 GOB:222783 GOB:632790

Table of contents
Summary
Genomic regions, transcript
Genomic context
Bibliography
Phenotypes
Interactions
General gene info
General protein info
Reference sequences
Related sequences
Additional links

Links
Order cDNA clone
BioAssay, by Gene target
BioSystems
CCDS
Conserved Domains
EST
Full text in PMC
GEO Profiles
GEO Profiles
Genome
HomoloGene
Map Viewer
Nucleotide
OMIM
Probe
Protein
PubChem Compound
PubChem Substance
PubMed
PubMed (GeneRIF)
PubMed (OMIM)
RefSeq Proteins
RefSeq RNAs
RefSeqGene

11.17 Diagrama de Bases de datos y sus interrelaciones. NCBI Model de Entrez Database Acceso NCBI-Variation-dbSNP



Revised November 19, 2004

11.18.- Base de datos Pub Chem

The screenshot shows the PubChem homepage. At the top is the PubChem logo. Below it are three tabs: BioAssay, Compound, and Substance. A search bar is present with a 'GO' button and a link to 'Advanced search'. Below the search bar are links for 'Chemical structure search' and 'BioActivity analysis'. A news banner mentions 'New Structures from Zancheng Functional Chemicals'. At the bottom, there are links for 'Write to Helpdesk', 'Disclaimer', 'Privacy Statement', and 'Accessibility', along with the text 'National Center for Biotechnology Information' and 'NLM | NIH | HHS'. On the right side, there is a vertical menu with links to 'Bioactivity summary', 'Bioactivity datatable', 'Bioactivity structure-activity', 'Chemical structure search', '3D conformer viewer', 'Chemical structure clustering', 'Deposition gateway', 'Structure download', and 'PubChem FTP'.

11.19.-Selección de campos de búsqueda en la base de datos dbSNP

ENTREZ SNP
Single Nucleotide Polymorphism

PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM

for

Limit your search by any of the following criteria.

Organism CLEAR ☐ Anopheles gambiae ☐ Apis mellifera ☐ Bison bison ☐ Bos indicus x bos taurus ☐ Bos taurus ☐ Caenorhabditis elegans ☐ Canis familiaris ☐ Danio rerio ☐ Felis catus ☐ Gallus gallus	Chromosomes CLEAR ☐ 1 ☐ 2 ☐ 2a ☐ 2b ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9	Chromosome Range CLEAR From: To:
Map Weight CLEAR ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3-10 ☐ 10+	Function Class CLEAR ☐ coding nonsynonymous ☐ nonsense ☐ missense ☐ frame shift ☐ intron ☐ coding synonymous ☐ locus region ☐ mRNA utr ☐ 5' utr ☐ 3' utr	SNP Class CLEAR ☐ het ☐ in del ☐ microsatellite ☐ mixed ☐ mnp ☐ named ☐ no variation ☐ snp
Method Class CLEAR ☐ computed ☐ dhplc ☐ hybridize ☐ other ☐ rflp ☐ sequence ☐ sscp ☐ unknown	Validation Status CLEAR ☐ by-cluster ☐ by-frequency ☐ by-submitter ☐ by-2hit-2allele ☐ no-info	Variation Allele CLEAR ☐ A ☐ C ☐ G ☐ T ☐ M ☐ R ☐ W ☐ S ☐ Y ☐ K ☐ ...
Annotation CLEAR ☐ Clinical/LSDB Submissions ☐ nucleotide ☐ OMIM ☐ protein ☐ structure ☐ PubMed ☐ Cited in PubMed	Heterozygosity CLEAR ☐ 0-10 ☐ 40-50 ☐ 10-20 ☐ 20-30 ☐ 30-40	Success Rate CLEAR ☐ 80-85 ☐ 85-90 ☐ 90-95 ☐ 95+

11.20.- Página de inicio de la base de datos de Alelos de la Familia del Citocromo P450

Home Page of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee

Allele nomenclature for Cytochrome P450 enzymes:

CYP1 family:

[CYP1A1](#); [CYP1A2](#); [CYP1B1](#)

CYP2 family:

[CYP2A6](#); [CYP2A13](#); [CYP2B6](#); [CYP2C8](#); [CYP2C9](#); [CYP2C19](#);
[CYP2D6](#); [CYP2E1](#); [CYP2F1](#); [CYP2J2](#); [CYP2R1](#); [CYP2S1](#);
[CYP2W1](#)

11.21.-Base de datos de Clasificación de Transportadores

**Transporter Classification Database**

about |

HOME | SEARCH | SUPERFAMILIES | ANALYZE | BROWSE

TCDB is operated by the Sailer Lab Bioinformatics Group

SOFTWARE/TOOLS
BLAST
SOFTWARE DOWNLOAD
BIO-TOOLS
FILE DOWNLOAD

QUICK ACCESS
STRUCTURE DATA
HUMAN TRANSPORTERS
TRANSPORTERS & DISEASES

What do you think of TCDB?
You can now **CONTRIBUTE** your sequence(s) or suggest **NEW FEATURES** that you would like to see, or ask any question or send US your **FEEDBACK**

Functional and Phylogenetic Classification of Membrane Transport Proteins
The database details a comprehensive IUBMB approved classification system for membrane transport proteins known as the Transporter Classification (TC) system. The TC system is analogous to the Enzyme Commission (EC) system for classification of enzymes, except that it incorporates both functional and phylogenetic information. Descriptions, TC numbers, and examples of over 600 families of transport proteins are provided. Transport systems are classified on the basis of five criteria, and each of these criteria corresponds to one of the five numbers or letters within the TC# for a particular type of transporter.
(you can **BROWSE** for more...)

Some facts about TCDB:
» TCDB is a curated database of factual information from over 10,000 [published references](#)
» The database contains about 5,600 unique [protein sequences](#)
» These proteins are classified into over 600 transporter [families](#) based on the [TC-system](#)

[1] Sailer MH Jr, Yen MR, Noto K, Tamang DG, Elkan C. (2009). The Transporter Classification Database: recent advances, Nucl. Acids Res., 37: D274-8. [19022853]
[2] Sailer MH Jr, Tran CV, Barabote RD. (2006). TCDB: the Transporter Classification Database for membrane transport protein analyses and information, Nucl. Acids Res., 34: D181-6. [16381841]

[+ references included in TCDB]

© 2005 - 2010 Sailer Lab. | Contact | FAQ
TCDB.Org is maintained by Sailer Lab. Group @ UCSD in collaboration with **SDSC**

11.22.- Base de datos Farmacogenética de Transportadores de membrana

Pharmacogenetics.UCSF.edu

Information ▾ Data Access ▾ Policies ▾ Intranet

Gene search:

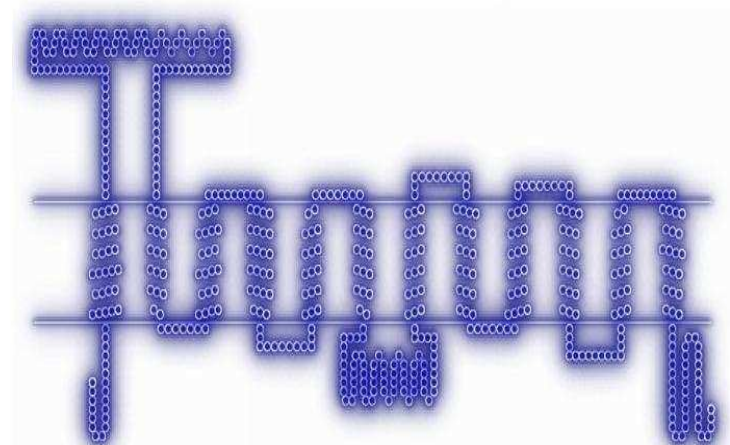
Pharmacogenetics of Membrane Transporters Database

You are in: Pharmacogenetics of Membrane Transporters Database

The UCSF Pharmacogenetics of Membrane Transporters (PMT) Project is sponsored by the National Institutes of Health's [National Institute of General Medical Sciences](#) (grant U01 GM61390). The Project is part of the Pharmacogenetics Research Network and Knowledgebase. Information about the entire Network can be found at [PharmGKB](#). Pharmacogenetics is the study of the genetic basis for variation in response to drugs. Membrane transporters play a major role in drug response in two ways. First, many drugs work by affecting function of transporters. Second, transporters determine the level of drugs within the body by mediating drug absorption, distribution and elimination. Transporters are also determinants of drug resistance. The goal of the UCSF PMT Project is to understand the genetic basis for variation in response for drugs that interact with membrane transporters. Support for the bioinformatics activities of the PMT project also comes from the NIH [National Center for Research Resources](#) (grant P41 RR01081).

The PMT project was funded in 2000 and renewed in 2005. Our current research focuses on two major superfamilies, the Solute Carrier Superfamily (SLC) and the ATP Binding Cassette (ABC) Superfamily. Our SNP discovery studies include coding and non-coding regions of transporter genes. These studies focus on identifying genetic variants in membrane transporters in ethnically diverse populations. A fairly complete list of SLC and ABC transporters in the human genome [is available](#). If you are a researcher in the Pharmacogenetics Research Network, please [let us know](#) if you are studying drug response pathways in these two superfamilies, as it may be possible to place the relevant transporters involved in these pathways in our high priority group for SNP discovery.

This database provides information on genetic variants (including single nucleotide polymorphisms (SNPs) and insertions/deletions) in membrane transporter genes that have been discovered by the PMT project. Positions of the SNPs and allele frequencies in major racial and ethnic populations are provided. All variants are mapped to the gene structure, and variants that alter the protein sequences of the transporters are mapped to the secondary structure of the transporters. Links to information on each transporter on NCBI databases are provided.



Model of organic cation transporter (OCT2)

11.23.-Información del transportador de membrana ABC1 que ofrece la Base de Datos Farmacogenéticos de transportadores

Pharmacogenetics.UCSF.edu

InformationData AccessPoliciesIntranet

Gene search:

Gene View

You are in: PMT » Data Access » Transporter List » ABCA1

Common Name: ABC1
HGNC Symbol: ABCA1
HGNC Description: ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 1
HGNC ID: 29
Chromosome: Chr. 9(-): 106583104-106730257
Location: 9q31.1
OMIM: 600540
OMIM Phenotype: Tangier disease; High density lipoprotein deficiency, type 2; Tangier disease, variant; High density lipoprotein deficiency; Coronary heart disease in familial hypercholesterolemia, protection against
Accessions: NM_005502
Nucleotide RefSeq: NM_005502
Protein RefSeq: NP_005493
Entrez: 19
Isoforms: 1
Evidence: Substrate In Vitro Evidence: 1. Free Cholesterol Efflux - Using J774 macrophages - Kellner-Weibel G, Atherosclerosis 2003; 235-243 2. Phospholipid efflux - Oram JF, Current Opinion in Lipidology 2002; 373-381 3. Interleukin 1-beta transport in Macrophages, but not monocytes from normal and TD patients- Xiaojin Zhou et al, Biochemical and Biophysical Research Communications, 2002; 298-304 4. Apolipoprotein E secretion from monocyte-derived macrophages- Von Eckardstein A et al, FASEB, 2001; 1555-1561 Substrate In Vivo Evidence: 1. Atherogenesis, Tangier's Disease, Familial Hypoalphalipoproteinemia (FHA) - Singaraja RR et al, Atherosclerosis Thrombosis and Vascular Biology 2003; 1322-1332 2. Apoptotic cell engulfment by macrophages - Broccardo C et al, Biochimica et Biophysica Acta, 1999; 395-404 3. ABCA1 modulates the development of aortic atherosclerosis in C57BL/6 and apoE-knockout mice, Joyce GW et al, PNAS 2002; 407-412 4. Glyburide inhibits ApoB secretion - Von Eckardstein A et al, FASEB, 2001; 1555-1561 Tissue Distribution Evidence: 1. Macrophages 2. Liver 3. Lymph node 4. Adrenals 5. Uterus 6. Low in Brain and Lung By Northern Blot Reference: C. Broccardo et al, Biochimica et Biophysica Acta 1451 (1999) 395-404
Tissues: Macrophages, liver, lymph nodes, adrenals, uterus
Type: protein coding
Sets: IV
PharmGKB ID: PA24373
HPRD ID: 02501
Substrates: Free cholesterol, phospholipids, ApoE
Trivial Names: TGD, ABC1, CERP, ABC-1, HDLDT1, FLJ14958, MGC164804, MGC165011
Transcripts: NM_005502 [Chr.9(-): 106583104-106730257]

[View on UCSC Genome Browser or Ensembl Genome Browser](#)

ABCA1 Resequencing

[Your browser is not displaying the SVG image of experimental data in gene context.]

Study Name: ABCA1 Resequencing
Experiments: 3'UTRa 3'UTRd 3'UTRe ABCA1-P SEQ

SNP Impact: ■ - Public ■ - Discovered ■ - Exclusive (dbSNP build 130)
SNP array availability: ■ - found on Illumina Human1M-Duo BeadChip ■ - found on Affymetrix Genome-Wide SNP Array 8.0

Feature	PMT SNP ID	dbSNP/ PublMed	SNP Array Availability	Genomic Position	Transcript Position	Coding Position	Nucleotide Change	Strand, + or -	Amino Acid Position	Amino Acid Change	Statistics	AA Freq	CA Freq	AS Freq	ME Freq	Sample Set
	2987	rs2246236 3 pubs		106730554	-297	-24773	CCAGCGCTTCCCGCGCGTCTTAGGC C - TGGCGGGCCCGGGCGGGGAAGGGGA	-			n= 134 136 132 124 C/C= 60 40 30 42 C/T= 7 23 31 18 T/T= 0 5 5 2 T= 0.002 0.243 0.311 0.177					PMT-272
	2988	rs1900970 9 pubs		106730530	-273	-24749	CCGGCGGGCCCGGGCGGGGAAGGG G - CACGCAGACCCCGGACCCCTAAGACAC	-			n= 134 136 132 124 G/G= 24 13 20 12 G/C= 29 36 31 37 C/C= 14 19 15 13 C= 0.425 0.544 0.492 0.508					PMT-272
Promoter	3177			106730478	-219	-24895	CTGTACCCCTCCACCCCCACCCACC C - CCACCC ACCTCCCCCAACTCCCTAGATGTG	-			n= 134 136 132 124 C/C= 60 45 35 44 C/G= 7 23 31 18 CCACCC/CCACCC= 0 0 0 0 CCACCC= 0.063 0.185 0.194 0.145					PMT-272

SNP ID	Position	Sequence	Strand	AA Pos	AA Change	Statistics	AA Freq	CA Freq	AS Freq	ME Freq	Sample Set
rs2246236	106730554	CCAGCGCTTCCCGCGCGTCTTAGGC C - TGGCGGGCCCGGGCGGGGAAGGGGA	-			n= 134 136 132 124 C/C= 60 40 30 42 C/T= 7 23 31 18 T/T= 0 5 5 2 T= 0.002 0.243 0.311 0.177					PMT-272
rs1900970	106730530	CCGGCGGGCCCGGGCGGGGAAGGG G - CACGCAGACCCCGGACCCCTAAGACAC	-			n= 134 136 132 124 G/G= 24 13 20 12 G/C= 29 36 31 37 C/C= 14 19 15 13 C= 0.425 0.544 0.492 0.508					PMT-272
rs2246236	106730554	CCAGCGCTTCCCGCGCGTCTTAGGC C - TGGCGGGCCCGGGCGGGGAAGGGGA	-			n= 134 136 132 124 C/C= 60 40 30 42 C/T= 7 23 31 18 T/T= 0 5 5 2 T= 0.002 0.243 0.311 0.177					PMT-272
rs1900970	106730530	CCGGCGGGCCCGGGCGGGGAAGGG G - CACGCAGACCCCGGACCCCTAAGACAC	-			n= 134 136 132 124 G/G= 24 13 20 12 G/C= 29 36 31 37 C/C= 14 19 15 13 C= 0.425 0.544 0.492 0.508					PMT-272
rs2246236	106730554	CCAGCGCTTCCCGCGCGTCTTAGGC C - TGGCGGGCCCGGGCGGGGAAGGGGA	-			n= 134 136 132 124 C/C= 60 40 30 42 C/T= 7 23 31 18 T/T= 0 5 5 2 T= 0.002 0.243 0.311 0.177					PMT-272
rs1900970	106730530	CCGGCGGGCCCGGGCGGGGAAGGG G - CACGCAGACCCCGGACCCCTAAGACAC	-			n= 134 136 132 124 G/G= 24 13 20 12 G/C= 29 36 31 37 C/C= 14 19 15 13 C= 0.425 0.544 0.492 0.508					PMT-272
rs2246236	106730554	CCAGCGCTTCCCGCGCGTCTTAGGC C - TGGCGGGCCCGGGCGGGGAAGGGGA	-			n= 134 136 132 124 C/C= 60 40 30 42 C/T= 7 23 31 18 T/T= 0 5 5 2 T= 0.002 0.243 0.311 0.177					PMT-272
rs1900970	106730530	CCGGCGGGCCCGGGCGGGGAAGGG G - CACGCAGACCCCGGACCCCTAAGACAC	-			n= 134 136 132 124 G/G= 24 13 20 12 G/C= 29 36 31 37 C/C= 14 19 15 13 C= 0.425 0.544 0.492 0.508					PMT-272

Extracellular

Cytoplasmic

Non-synonymous amino acid changes in red, indels (insertions and deletions) in blue, and synonymous changes in green. Amino acids indicated by their initials.

62

11.24.-Base de datos de Transportadores de membrana Humanos .Dr Ping Yan



Transporter Features

- Transporter List
- New Updates
- Family
- Chromosome
- Tissue
- Variants
- Disease
- 3D Structure
- Substrate/Drug

Relevant genes

- Channels and Porins

Links

- New Book **NEW!**
- Web Links
- Forum
- Classification
- Nomenclature
- BLAST

Welcome to The Human Membrane Transporter Database!

lab.digibench.net

Human Membrane Transporter Database Search Engine

Enter your keywords:

☐ Exact Match Search



Membrane Transporters in Health and Disease
Qing Yan
Best Price \$50.00
or Buy New \$107.44
[Buy amazon.com from](#)
Birkbeck Publishing

Browse the Human Membrane Transporters Database:

Category	Details
Genes	GeneList
Chromosome	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 X Y
Tissue	Brain Colon Heart Kidney Liver Lung SmallIntestine
Family	Family
Variants	SNPs Mutations
Diseases	DiseaseList DiseaseDetail
3D Structure	3D
Substrates/Drugs	Substrates/Drugs
Pathways	ABC transporters SLC28A1 SLC28A2 SLC28A3 OATP-A OATP-C OATP-8 UCP

The [paper](#) describing this database is available [here](#)

A Book about Membrane Transporters: [Membrane Transporters: Methods and Protocols](#)

Human Membrane Transporter Database and Search Engine
by [Dr. Qing Yan, CA](#)

11.25. Página de inicio del Mapa de rutas en Epigenómica del NIH

Division of Program Coordination, Planning, and Strategic Initiatives (DPCPSI)
National Institutes of Health • U.S. Department of Health and Human Services


The NIH Common Fund

Search:

[Home](#)
[Common Fund Programs](#)
[Funding Opportunities](#)
[Funded Research](#)
[News & Events](#)
[About the Common Fund](#)

Back to: [Common Fund Home](#) > [Programs](#)

Epigenomics

- Overview
- Implementation Group Members
- Program Initiatives
- Funding Opportunities
- Funded Research
- Meetings
- Press Releases
- Science News
- Science Publications

Access to Program Data

- Data and Protocols
- Human Epigenome Atlas

OVERVIEW

Epigenetics is an emerging frontier of science that involves the study of changes in the regulation of gene activity and expression that are not dependent on gene sequence. For purposes of this program, epigenetics refers to both heritable changes in gene activity and expression (in the progeny of cells or of individuals) and also stable, long-term alterations in the transcriptional potential of a cell that are not necessarily heritable. While epigenetics refers to the study of single genes or sets of genes, epigenomics refers to more global analyses of epigenetic changes across the entire genome.

The overall hypothesis of the NIH Roadmap Epigenomics Program is that the origins of health and susceptibility to disease are, in part, the result of epigenetic regulation of the genetic blueprint. Specifically, epigenetic mechanisms that control stem cell differentiation and organogenesis contribute to the biological response to endogenous and exogenous forms of stimuli that result in disease.

To accomplish this, the Roadmap Epigenomics Program proposes to: (1) create an international committee; (2) develop standardized platforms, procedures, and reagents for epigenomics research; (3) conduct demonstration projects to evaluate how epigenomes change; (4) develop new technologies for single cell epigenomic analysis and *in vivo* imaging of epigenetic activity; and (5) create a public data resource to accelerate the application of epigenomics approaches.

This program will transform biomedical research in the following ways:

- Develop comprehensive reference epigenome maps
- Develop new technologies for comprehensive epigenomic analyses

A series of five interrelated initiatives are being developed under this program.

For more information on the Epigenomics initiatives, contact epigenomics@nih.gov.

[Up to Top](#)

Related Information

- [What Is Epigenomics?](#)
- [Scientific Illustration of How Epigenetic Mechanisms Can Affect Health](#)
- [PBS: A Tale of Two Mice](#) [\(exit disclaimer\)](#)
- [Karate Black Belt Concentrates on Career in the Biological Sciences](#)

This page last reviewed: October 18, 2010

[DPCPSI Home](#)
[NIH Office of the Director](#)
[Contact Us](#)
[Site Map](#)
[Privacy Policy](#)
[Accessibility](#)
[FOIA](#)
[Disclaimers](#)

Division of Program Coordination, Planning, and Strategic Initiatives • National Institutes of Health • Bethesda, Maryland 20892





11.26.-Atlas del Epigenoma Humano-RoadMap Epigenomics



[HOME](#)
[PARTICIPANTS](#)
[DATA](#)
[PROTOCOLS](#)
[QUALITY METRICS](#)
[TOOLS](#)
[NEWS / PUBS](#)

DATA QUALITY

Click here to view the Consortium effort to develop uniform quality metrics for all histone modification and chromatin accessibility data.

CLICK HERE TO BE TAKEN TO THE NIH ROADMAP EPIGENOMICS PROJECT DATA LISTINGS SITE TO DOWNLOAD SAMPLES AND STUDIES

CLICK HERE TO BE TAKEN TO THE HUMAN EPIGENOME ATLAS FOR CURATED REFERENCE EPIGENOMES

Click any blue square to be taken to the Epigenome Browser to view the data. Cells marked "S" denote submitted data, but not yet available in the Epigenome Browser. Cells marked "P" denote planned submissions.

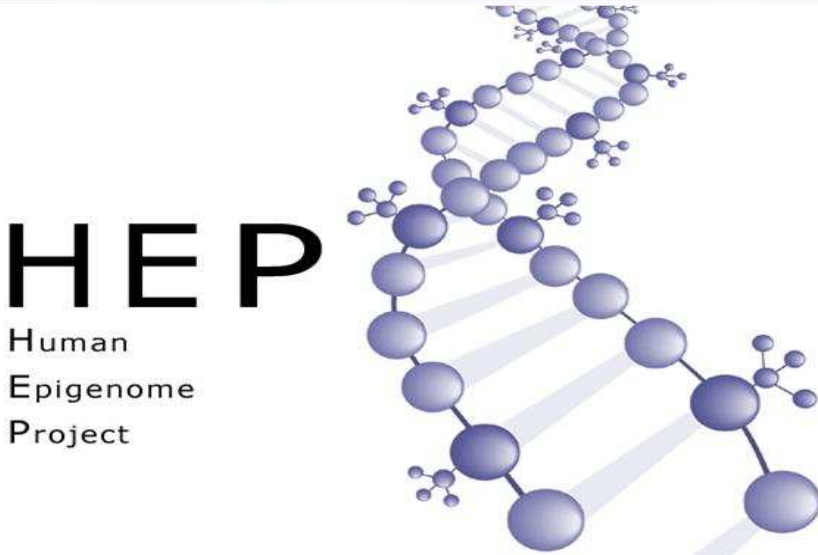
Show entries
Search:

	Bisulfite-Seq	MeDIP-Seq	MRE-Seq	RPPS	mRNA-Seq	miRNA-Seq	Exon Arrays	DNAse1 Profile	ChIP-Seq Input	H3K4me1	H3K4me2	H3K9me3	H3K27me3	H3K36me3	H3K9ac	H3K27me1	H3K27me2	H3K4ac	H3K9ac	H3K14ac	H3K18ac	H3K23ac	H3K27ac	H3K56ac	H4K91ac	H2BK12ac	H2BK15ac	H2BK20ac	H2BK120ac
H1			S																										
ES-43 Cell Line			S																										
ES-WA7 Cell Line			S																										
PS-4.7								P																					
PS-6.9								P																					
PS-11a																													
PS-15b			S																										
PS-18c																													
PS-19.7								P																					
PS-19.11								P																					
PS-20b			S																										
PS-18b			S																										
H1-BMP4 Cell Line																													
Fetal Brain d96 F																													
Fetal Brain d117 F																													
Fetal Brain d122 M																													
Fetal Brain, d112 U								P																					
Fetal Brain, d142 F								P																					
Fetal Lung d67 U																													
Fetal Lung, d82 M								P																					
Fetal Lung d85 F																													
Fetal Lung d96 F								P																					
Fetal Lung d101 U																													
Fetal Lung d103 M																													
Fetal Lung d108 F																													
Fetal Lung, d112 U								P																					
Fetal Lung d122 U																													
Fetal Lung, Left d117 F								P																					
Fetal Lung, Right, d117 F								P																					
Fetal Kidney d82 F																													

11.27.- Página de inicio del Human Epigenome Project HEP



- Consortium
- Human Epigenome Pilot Project
- Human Epigenome Project
- Data
- Data Release Policy
- Publications



HEP
Human
Epigenome
Project







11.28.-Base de datos MethDb de metilación del ADN



- Search
- Submit
- Info
- Help
- Public
- Links
- Home

(* = wildcard)

Find

MethDB - the database for DNA methylation and environmental epigenetic effects

version 1.8/2002 © Christoph Grunau

submitted 5mC content data:	20236
submitted individual patterns/profiles:	6312

last update: Sep 22, 2009

[Learn](#) how to attach MethDB to the Ensembl contig view (human data only)
 Contact our [help desk](#) for technical support and data submission.
 Proceed with [search](#) to send a query to MethDB.
 The [people](#) behind MethDB and [server statistics](#).
[Methods](#) in epigenetics and molecular biology.
[MethTools 2.0](#) - online analysis of bisulfite data.

download current [dump](#) (8/3/2008) ([format information](#))

The purpose of this database is to provide the scientific community with a resource to store DNA methylation data and to make these data readily available to the public. Future development of the database will focus on environmental effects on DNA methylation. Descriptions of MethDB has been published in the database issues of Nucleic Acids Research in 2001 ([PDF](#)) and 2003 ([PDF](#)) (reproduced with permission from [NAR Online](#)), the Journal of Nutrition ([PDF](#)) in 2002, and 2006 in Epigenetics ([PDF](#)).

Epigenetic Drug Discovery New Radiolabeled Assay Available Gold Standard for HTS & Profiling [www.ReactionBio](#)

Epigenetics Tools Solutions for Epigenetics Research. [www.activemotif.com](#)

Human Promoter Database Comprehensive TSS Predictions Experimental Promoter Resources [www.switchdb.com](#)

Ads by Google

Disclaimer: The contents of the MethDB database has been edited with great care. However, the data are distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. Neither the authors nor the distributors assume any liability for any alleged or actual damages arising from the use of or the inability to use this database. If not otherwise stated, the proof for the data is the original datasource. For the data, the original publications and not MethDB should be cited. If data are gathered and analyzed with the help of MethDB please cite the [publication in NAR](#) (2001). The appearance of external hyperlinks does not constitute endorsement by MethDB of the linked web sites, or the information, products or services contained therein. MethDB does not exercise any editorial control over the information you may find at these locations nor is it responsible for the content or activities of any linked sites.

11.29.- Links de Meth Data Base con otras Bases de Datos , herramientas de Software, sitios relacionados, revistas, blogs,compañías, etc



MethDB

Search
Submit
Info
Help
Public
Links
Home

(* = wildcard)

Welcome to
MethDB. You are
visitor #85265
since May 23,
2000

Software/Computational epigenetics

- Introduction:
 - [Computational epigenetics](#) in Wikipedia.
- for finding the region of interest:
 - [CpG Island Searcher](#) (D.Takai) screens DNA sequences for CpG islands and generates a graphical output.
- for prediction of methylation probability:
 - [Methylator](#) attempts to predict whether CpG in a DNA sequence are likely to be methylated or not.
- for primer design and verification:
 - [MethPrimer](#) (Long-Cheng Li) is a on-line tool for designing bisulfite-conversion-based Methylation PCR Primers. It can **design primers for Methylation-Specific PCR (MSP) and Bisulfite-Sequencing PCR or Bisulfite-Restriction PCR**. The input sequence is DNA sequence in any format. The program returns results in both text and graphic view.
 - [BiSearch](#) provides access to a PCR primer-test and primer-design algorithm that can used for both bisulfite converted and not modified sequences. You can search various genomes with the designed primers by a fast ePCR method.
 - Microsoft Word Macro for Analysis of Cytosine Methylation made by [Rakesh Singal, M.D.](#) This macro (i) converts genomic sequence to modified sequence that would result after bisulfite treatment facilitating primer design for bisulfite genomic sequencing and methylation-sensitive PCR assay and (ii) identifies restriction sites that are preserved in bisulfite-converted and PCR-amplified product only if cytosine residues at relevant CpG dinucleotides are methylated (and thereby not converted to uracil) in the genomic DNA.
 - [methBLAST](#) (Jo Vandesompele) allows you to **check your primers for bisulfite converted DNA** by blasting them against the unmethylated and methylated genomic sequences of man, mouse and rat. Work is in progress.
- for Combined Bisulfite Restriction Assay
 - [snake-charmer](#) - a tool for the selection of **restriction enzymes for COBRA**.
- for analysis of bisulfite sequencing data:
 - [MethTools 1.x](#) and [MethTools 2.x](#) - collection of software tools for the analysis of bisulfite treated DNA. The software does the comparison between unconverted mother sequences and deaminated sequences, generates graphical outputs of methylation patterns and methylation density, estimates the systematic error of the experiment and searches for conserved methylated nucleotide-patterns. **The software can be used to generate files suitable for the submission to MethDB.**
 - [BIQ Analyzer](#) (Christoph Bock) - this excellent java tool facilitates the data analysis considerably. **A must for each bisulfiter.** Generates archive files that can directly be uploaded to MethDB.
 - [CpGviewer](#) (Ian Carr) - a Windows program for the interactive editing of the bisulfite derived sequences that are aligned to a reference sequence.
 - [CpMATE](#) - analysis of bisulfite sequencing. Results are send back by email.
 - [BISMA](#) - Bisulfite Sequencing DNA Methylation Analysis at the University of Bremen
- for integration of your data into the **distributed annotation system (DAS)**
 - [eL-DASinator](#) - an LDAS upload file generator

Related databases

- [REBASE](#) - the Restriction enzyme database
- [The imprinted gene and parent-of-origin effect database](#)
- [List of Promoter CpG Island Hypermethylation in Cancer](#) (broken link)
- [Rett Syndrome database](#)
- [MECP2 variation database](#)
- [methPrimerDB](#) - a database of primer sequences used in PCR based methylation methods
- [CREMOCAP](#) - a database of amino acid sequences of chromatin remodeling factors
- [PubMeth](#) - a database of DNA methylation in cancer based on automated textmining of Medline/PubMed abstracts. The database is manually curated and annotated
- [MethCancerDB](#) - a database of aberrant CpG methylation in human tumours
- [MethyCancer](#) is part of the Cancer Epigenomics Project in China
- [NCBI Epigenomics Sample Browser](#) provides access to a large number of epigenetic data sets.

Ads by Google

[Primer Design](#)
[PCR Primer](#)
[DNA Sequencing](#)
[Real Time PCR](#)
[MGMT Methylation](#)

Ads by Google

[Antibodies and Assays](#)
for DNA
Methylation,
Bisulfite
Conversion and
ChIP
[www.activemotif.com](#)

[DNA Methyltransferase](#)
New Radiolabeled
Assay Available
Gold Standard for
HTS & Profiling
[www.ReactionBiology.com](#)

[NextGeneration Sequencing](#)
Need fast
sequencing of a
complete genome?
Submit your
request now!
[www.BaseClear.com/ne](#)

[Sequence Alignment Tool](#)
Easy-to-use
software to align
and edit DNA and
protein sequences
[www.Genetious.com](#)

11.30.-Página de inicio de la Red de excelencia Europea de Investigación en Epigenética. NoE



The EPIGENOME
Network of Excellence

The focal point for the European epigenetics research community

Home

- About Us
- Community
- Protocols
- Antibody Database
- Tools & Resources
- Educational Links
- FAQs & Glossary
- News & Events
- Opportunities
- Contact Us
- Login/Register



Epigenome NoE
XXX-XXXX-XXXX
intranet

facebook

 FOLLOW US

Latest News

Epigenome NoE's protocols are now listed by new categories [see new protocol lists](#)

Epigenome NoE Final Conference Ends



The Epigenome NoE and [Marie Curie Research](#) & Training Network [Chromatin Plasticity](#) have jointly held their final conferences on the Costa Brava, Spain: "Epigenome NoE and Chromatin Plasticity Advances in Epigenetics" (10 - 14 May 2010)

EPIC: Establishment of a Plant Epigenomics Consortium

The first phase has gone well, and a Research Coordination Network has been funded by NSF (see [letter from Doris Wagner](#)). Please find [the project summary](#) (PDF, 165Kb), and [responses to reviewers comments](#) which are helpful in that they explain more about how the programme will work (PDF, 40Kb).

The EPIC website will be up soon!

Newest Protocols

[A Guideline for ChIP - Chip Data Quality Control and Normalization](#)

[Peptide Pull-Down \(PPD\) Assay for Identification and Characterization of Histone PTM Effectors](#)

[DNA methyltransferase-based single-molecule \(MAPit\) assay for mapping protein-DNA interactions *in vitro*](#)

 [What is an RSS Feed?](#) [list all](#)

Latest Jobs and PhDs

[PhD position - The role of arginine methylation in gene expression](#)
IMT, Philipps-University, Marburg

[Group leader position in RNA biology](#)
MRC Human Genetics Unit, Edinburgh

[Postdoctoral Fellowship in Novel Regulators of Genomic Integrity](#)
BRIC, University of Copenhagen, Copenhagen

 [What is an RSS Feed?](#) [list all](#)

Upcoming Events

NCRI Cancer Conference 2010
07 Nov 2010 - 10 Nov 2010, in Liverpool

Fourth International Congress of the Society of Nutrigenetics / Nutrigenomics (ISNN)
18 Nov 2010 - 20 Nov 2010, in Pamplona, Navarra

1st Max-Planck Epigenetics Meeting
02 Dec 2010 - 04 Dec 2010, in Freiburg

 [What is an RSS Feed?](#) [list all](#)

11.31.-Pagina de acceso a la Base de datos de protocolos de Epigenome NoE



The EPIGENOME
Network of Excellence

The focal point for the European epigenetics research community

Home

- About Us
- Community
- Protocols
- Antibody Database
- Tools & Resources
- Educational Links
- FAQs & Glossary
- News & Events
- Opportunities
- Contact Us
- Login/Register

Epigenetics Protocols Database

The following protocols are **selected, solicited and reviewed** by Epigenome Network of Excellence members and are supplied with reviewer comments. They are specific and cutting-edge protocols designed especially for epigenetic research. Comments and questions are always encouraged.

Full Protocol List	
Bioinformatics	DNA Methylation
Chromatin Biochemistry	Fluorescence Microscopy
Chromatin-Immunoprecipitation (ChIP)	Histone Modifications/Antibodies
Chromosome Conformation	RNA Analysis
Complex Purification/Proteomics	Single Molecule
	Uncategorized Protocols

DNA Methylation Category

[Protocol 14](#)
Plant DNA methylation analysis by "bisulfite genomic sequencing"
Michael Mette

[Protocol 33](#)
Methylated DNA Immunoprecipitation (MeDIP)
Michael Weber and Dirk Schübeler

[Protocol 34](#)
DNA Methylation Analysis by Bisulfite Sequencing (BS)
Agustin Fernandez-Fernandez & Manel Esteller

Featured Protocol

☒ featured protocol

Methylated DNA immunoprecipitation (MeDIP)

Discuss protocols

We invite you to give feedback about your experiences with any of these protocols; add your comments at the bottom of each protocol's page

Our protocols are listed in:

- [Protocol Online](#)
- [Epigenetic Station's Top Hits](#)
- [Cold Spring Harbor Protocols](#)
- [The WWW Virtual Library: Drosophila Protocols](#)

11.32.-Página de inicio en Geneimprint


[home](#)
[features](#)
[articles](#)
[genes](#)
[meetings](#)
[jirtle lab](#)

WELCOME TO THE GENOMIC IMPRINTING WEBSITE

[portal](#)
[what is genomic imprinting?](#)
[about this site](#)

About Geneimprint

Geneimprint (accessed by either <http://www.geneimprint.com/> or <http://www.geneimprint.org/>) is a portal into the burgeoning field of genomic imprinting, collecting relevant articles and reviews, press reports, video and audio lectures, and genetic information. It began in 1995 as the MSP/IGF2R Information Core, disseminating information about the tumor suppressor and imprinted gene. It is maintained as service of the Jirtle Lab at Duke University, and was designed and programmed by WebWiz Design.

Here is some of the critical acclaim Geneimprint has received since its relaunch in 1997:

BioMed Central
"This site is an information mine for imprinting-related researchers."

HMS Beagle (BioMedNet magazine)
"...An excellent gateway to information about imprinted genes..."

Medaille d'Or Award Committee
"This highly technical yet very attractive site provides information about imprinting and imprinted genes as well as links to other resources, a discussion area and database."

Geneimprint is indexed by Thomson Scientific Current Web Contents.

Contact Geneimprint

For general questions about the website or its content, contact Dr. Randy L. Jirtle at jirtle@radonc.duke.edu.
For technician enquiries, contact James Jirtle, WebWiz Design.



11.33.- Base de datos de miRNAs



miRBase

MANCHESTER

[Home](#)
[Search](#)
[Browse](#)
[Help](#)
[Download](#)
[Blog](#)
[Submit](#)

Latest miRBase blog post

miRBase 16 and deep sequencing data
It's taken a while. miRBase is, after all, more than 8 years old. But we've dragged ourselves kicking and screaming into the blogosphere, on the off-chance a miRBase blog might be of some minor interest. So here you will find, in time, news of miRBase releases, discussion of new features, ideas for future development and [...]
[Read more...](#) By sam (October 13, 2010)

miRNA count: 15172 entries
[Release 16: Sept 2010](#)

Search by miRNA name or keyword

Download published miRNA data
[Download page](#) | [FTP site](#)

This site is featured in:
[NetWatch - Science 303:1741 \(2004\)](#)
[Highlights, Web watch - Nature Reviews Genetics 5:244 \(2004\)](#)

miRBase: the microRNA database

miRBase provides the following services:

- The **miRBase database** is a searchable database of published miRNA sequences and annotation. Each entry in the miRBase Sequence database represents a predicted hairpin portion of a miRNA transcript (termed *mir* in the database), with information on the location and sequence of the mature miRNA sequence (termed *miR*). Both hairpin and mature sequences are available for [searching](#) and [browsing](#), and entries can also be retrieved by name, keyword, references and annotation. All sequence and annotation data are also [available for download](#).
- The **miRBase Registry** provides miRNA gene hunters with unique names for novel miRNA genes prior to publication of results. Visit the [help pages](#) for more information about the naming service.
- The miRBase Targets database and pipeline has been rebranded as **microCosm**, and is now [hosted at the EBI](#). The microCosm resource continues to be maintained by the [Enright group](#). miRBase currently links miRNAs to targets predicted by microCosm, [TargetScan](#) and [Pictar](#), and aims to provide a more extensive target prediction aggregation service in the future.

To receive email notification of data updates and feature changes please subscribe to the [miRBase announcements mailing list](#). Any queries about the website or naming service should be directed at mirbase@manchester.ac.uk.

miRBase is hosted and maintained in the [Faculty of Life Sciences](#) at the [University of Manchester](#) with funding from the [BBSRC](#), and was previously hosted and supported by the [Wellcome Trust Sanger Institute](#).

References

If you make use of the data presented here, please cite the following articles in addition to the primary data sources:

[miRBase: tools for microRNA genomics](#).
Griffiths-Jones S, Saini HK, van Dongen S, Enright AJ.
NAR 2008 36(Database Issue):D154-D158

[miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature](#).
Griffiths-Jones S, Grocock RJ, van Dongen S, Bateman A, Enright AJ.
NAR 2006 34(Database Issue):D140-D144

[The microRNA Registry](#).
Griffiths-Jones S.
NAR 2004 32(Database Issue):D109-D111

The following publication provides guidelines on miRNA annotation:
[A uniform system for microRNA annotation](#).
Ambros V, Bartel B, Bartel DP, Burge CB, Carrington JC, Chen X, Dreyfuss G, Eddy SR, Griffiths-Jones S, Marshall M, Matzke M, Ruvkun G, Tuschl T.
RNA 2003 9(3):277-279

11.34.- Opciones de búsqueda en la base de datos miRBase

miRBase

HomeSearchBrowseHelpDownloadBlogSubmit

Search miRBase

By miRNA identifier or keyword
Enter a miRNA accession, name or keyword:

By genomic location
Select organism, chromosome and start and end coordinates. Leave the start/end boxes blank to retrieve all miRNAs on the selected chromosome.
Choose species: Chr: Start: End:

For clusters
Select organism and the desired inter-miRNA distance.
Choose species: Inter-miRNA distance:

By tissue expression
Select organism and tissue.
Choose species: Select tissue:

By sequence
Single sequence searches:
Paste a sequence here to search against miRNA sequences. You can choose to search against the intact precursor sequences or just the mature miRNAs. This search may take a few minutes. (Max size 1000bp's)

Search sequences:
Search method:
Choose BLASTN to search for a miRNA in a longer sequence. SSEARCH is useful for finding a short sequence within the library of miRNAs (for instance, find a short motif in a miRNA or precursor stem-loop, or find mature sequences that are related to your query).
E-value cutoff:
Maximum no. of hits:

Or: Select the sequence file you wish to use

11.35.-Resultado de una búsqueda en miRBase de hsa-mir-15a

70



miRBase

MANCHESTER 1804

[Home](#)
[Search](#)
[Browse](#)
[Help](#)
[Download](#)
[Blog](#)
[Submit](#)
[hsa-mir-15a](#)

Stem-loop sequence MI0000069

Accession	MI0000069
ID	hsa-mir-15a
Symbol	HGNC:MIR15A
Description	Homo sapiens miR-15a stem-loop
Stem-loop	<pre> gaguaaa ua ua ga u ccuug g gcagcaca augguugug uu u g ggaac c cguugugu uaccggaugu aa a auaaaa uc ua gg a </pre> Get sequence
Deep sequencing	80 reads, 2 experiments
Comments	Reference [1] named this sequence miR-15. This is renamed miR-15a here to avoid confusion with miR-15b (MI0000438) identified later by others. This gene and miR-16 are clustered within 0.5 kb at 13q14. This region has been shown to be deleted in more than half of B cell chronic lymphocytic leukemias (CLL). Both miR-15a and miR-16 are deleted or down-regulated in more than two thirds of CLL cases [2].
Genome context	Coordinates (GRCh37) 13: 50623255-50623337 [-] Overlapping transcripts sense OTTHUMT00000044954; DLEU2-001; intron 3 OTTHUMT00000044955; DLEU2-002; exon 3 OTTHUMT00000044956; DLEU2-003; exon 4 OTTHUMT00000044957; DLEU2-004; intron 4 OTTHUMT00000044960; DLEU2-007; intron 4 OTTHUMT00000044961; DLEU2-008; intron 4 OTTHUMT00000044958; DLEU2-005; intron 5 OTTHUMT00000044959; DLEU2-006; intron 5 ENST00000433070; DLEU2-001; intron 3 ENST00000421758; DLEU2-002; exon 3 ENST00000449579; DLEU2-003; exon 4 ENST00000425586; DLEU2-004; intron 4 ENST00000416253; DLEU2-007; intron 4 ENST00000458725; DLEU2-008; intron 4 ENST00000443582; DLEU2-005; intron 5 ENST00000438752; DLEU2-006; intron 5

11. 36.-Red de investigación en Farmacogenómica del NIH



National Institute of
General Medical Sciences
One of the National Institutes of Health

[NIGMS Home](#) | [Site Map](#) | [Staff Search:](#) [GO](#)



[Featured Areas](#) | [Research Funding](#) | [Training & Careers](#) | [Minority Programs](#) | [News & Events](#) | [Publications](#) | [About NIGMS](#)

[Back to: NIGMS Home > Featured Areas](#) [Print this page](#) [E-mail this page](#) [My Order](#)

NIH Pharmacogenomics Research Network

The [Pharmacogenomics Research Network](#) and [PharmGKB](#) have been renewed. Consider becoming an [affiliate member](#) of the PGRN to learn more about network activities. The next PGRN open scientific meeting will be held October 21, 2010 at Vanderbilt University.



The NIH Pharmacogenomics Research Network (PGRN) is a nationwide collaborative of scientists focused on understanding how a person's genes affect his or her response to medicines. Funded since 2000, the network now includes 14 scientific research projects and seven network resources.



The Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB) is an integrated knowledge base for pharmacogenetics linking phenotypes and genotypes.

[Bookmark & Share](#)
[Twitter](#) | [Facebook](#)

Related Information

- [Scientific Accomplishments and Background of the PGRN](#)
- [Story of Discovery: Pharmacogenetics Research Leads the Way to Individualized Therapy](#)
- [Five-Year Perspective on the Pharmacogenetics Research Network](#)

The following institutes contribute support to the Pharmacogenetics Research Network:
[NIGMS](#), [NHLBI](#), [NCI](#), [NIDA](#), [NICHD](#), [NHGRI](#), [NIMH](#), [NIAMS](#), [ORWH](#)



[Research Network](#)
Discover more about PGRN scientists, publications, and governing structure.

[Global Alliance for Pharmacogenomics](#)
Learn about partnerships between PGRN and global scientists.

[Funding Opportunities](#)

Modulo 8: Herramientas para la Farmacogenética

Tema 11: Herramientas y recursos de utilidad para la aplicación de la farmacogenética por el farmacéutico de Hospital

11.I.-Tabla de Farmacogenes VIP en la Web PharmGkb

11.II.-Tabla de test farmacogenómicos de la Web PharmGkb (4/15/2009)

11.III.- Tabla con algunos fenotipos de Huger Navigator relacionados con la respuesta farmacológica, efectos adversos, toxicología, intolerancias, etc.

11.IV.-Descripciones de variaciones en la secuencia.

11.IVa HGVS-Caracteres empleados en la descripción de cambios en la secuencia a nivel de ADN, ARN o proteína.

11.IVb.-Ejemplo de secuencia de referencia a nivel de ADN genómico, ADN codificante y de proteínas y aplicación del sistema de numeración de posiciones según las recomendaciones de la guía de HGVS.

11.IVc.-Descripción numérica a nivel de la secuencia nucleotídica, genómica, codificante y proteica, de regiones exónicas, intrónicas y UTRs de un gen ejemplo tipo.

11.ICd.-Abreviaturas de nomenclatura de aminoácidos.

11.IVe HGVS-Caracteres empleados en la descripción de cambios en la secuencia.
Ejemplo 1

11.IVf. HGVS-Caracteres empleados en la descripción de cambios en la secuencia.
Ejemplo 2 sustituciones

11.IVg.-.- HGVS-Caracteres empleados en la descripción de cambios en la secuencia.
Ejemplo 3 deleciones

11.IVh.- HGVS-Caracteres empleados en la descripción de cambios en la secuencia.
Ejemplo 4 inserciones

Tabla 11.V.-Características del GenBank versus RefSeq

Tabla 11.VI.-Genes humanos de la familia del Citocromo P450

Tabla 11.VII.-Ejemplo de tabla de SNPs y sus consecuencias fenotípicas: actividades enzimáticas in vitro e in vivo de CYP1A1.

Tabla 11.VIII.-Tabla de genes con imprinting en el hombre.

11.I.-Tabla de Farmacogenes VIP en la Web

PharmGkb

	ABCB1 PGx Summary ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1
	ACE PGx Summary Angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 1
	ADH1A PGx Summary Alcohol dehydrogenase 1A (class I), alpha polypeptide
	ADH1B PGx Summary Alcohol dehydrogenase 1B (class I), beta polypeptide
	ADH1C PGx Summary Alcohol dehydrogenase 1C (class I), gamma polypeptide
	ADRB1 PGx Summary Adrenergic, beta-1-, receptor
	ADRB2 PGx Summary Adrenergic, beta-2-, receptor, surface
	AHR PGx Summary aryl hydrocarbon receptor
	ALDH1A1 PGx Summary Aldehyde dehydrogenase 1 family, member A1
	ALOX5 PGx Summary Arachidonate 5-lipoxygenase
	BRCA1 PGx Summary Breast cancer 1, early onset
	COMT PGx Summary Catechol-O-methyltransferase
	CYP2A6 PGx Summary Cytochrome P450, family 2, subfamily A, polypeptide 6
	CYP2B6 PGx Summary Cytochrome P450, family 2, subfamily B, polypeptide 6
	CYP2C19 PGx Summary Cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19
	CYP2C9 PGx Summary Cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9
	CYP2D6 PGx Summary Cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6
	CYP2J2 PGx Summary Cytochrome P450, family 2, subfamily J, polypeptide 2
	CYP3A4 PGx Summary Cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4
	CYP3A5 PGx Summary Cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 5
	DPYD PGx Summary Dihydropyrimidine dehydrogenase
	DRD2 PGx Summary Dopamine receptor D2
	F5 PGx Summary Coagulation factor V (proaccelerin, labile factor)
	GSTP1 PGx Summary Glutathione S-transferase pi 1
	HMGCR PGx Summary 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A reductase
	KCNH2 PGx Summary Potassium voltage-gated channel, subfamily H (eag-related), member 2
	KCNJ11 PGx Summary Potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11
	MTHFR PGx Summary 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH)
	NQO1 PGx Summary NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1
	NR1I2 PGx Summary Nuclear receptor subfamily 1, group I, member 2
	P2RY1 PGx Summary Purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 1
	P2RY12 PGx Summary Purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 12
	PTGIS PGx Summary Prostaglandin I2 (prostacyclin) synthase
	PTGS2 PGx Summary Prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase)
	SCN5A PGx Summary Sodium channel, voltage-gated, type V, alpha subunit
	SLC19A1 PGx Summary Solute carrier family 19 (folate transporter), member 1
	SLCO1B1 PGx Summary Solute carrier organic anion transporter family, member 1B1
	SULT1A1 PGx Summary Sulfotransferase family, cytosolic, 1A, phenol-preferring, member 1
	TPMT PGx Summary Thiopurine S-methyltransferase
	TYMS PGx Summary Thymidylate synthetase
	UGT1A1 PGx Summary UDP-glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1

11.II.-Tabla de test farmacogenómicos de la Web PharmGkb

Gene	Drug	PGx Test ¹	Variants Assayed	FDA Document ²
ABL1	imatinib, dasatinib	BCR-ABL Quantitation in CML; BCR-ABL Mutations in CML	BCR-ABL (reciprocal traslocation involving chromosomes 9 and 22; t(9;22)(q34; q11))	Not found
BCR	imatinib; dasatinib	BCR-ABL Quantitation in CML; BCR-ABL Mutations in CML	BCR-ABL (reciprocal traslocation involving chromosomes 9 and 22; t(9;22)(q34; q11))	Not found
CYP2C9	warfarin	TrimGen Corporation eQ-PCR LC Warfarin Genotyping Kit	CYP2C9*2, CYP2C9*3	CLIA ³ Record and 510(K) PMN ⁴ Number K073071
CYP2C19	clopidogrel, esomeprazole, omeprazole, phenytoin, others	Roche AmpliChip Cytochrome P450 Genotyping test and Affymetrix GeneChip Microarray Instrumentation System	CYP2C19*1, CYP2C19*2, CYP2C19*3	CLIA Document and 510(K) PMN Number K043576
CYP2C19	clopidogrel, esomeprazole, omeprazole, phenytoin, others	Infiniti CYP450 2C19	CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*4, CYP2C19*5, CYP2C19*6, CYP2C19*7, CYP2C19*8, CYP2C19*9, CYP2C19*10	Not found
CYP2D6	codeine, fluoxetine, metoprolol, risperidone, tamoxifen, others	Roche AmpliChip Cytochrome P450 Genotyping test and Affymetrix GeneChip Microarray Instrumentation System	CYP2D6*1, CYP2D6*2ABD, CYP2D6*3, CYP2D6*4ABDJ, CYP2D6*5, CYP2D6*6ABC, CYP2D6*7, CYP2D6*8, CYP2D6*9, CYP2D6*10AB, CYP2D6*11, CYP2D6*15, CYP2D6*17, CYP2D6*19, CYP2D6*20, CYP2D6*29, CYP2D6*35, CYP2D6*36, CYP2D6*40, CYP2D6*41, CYP2D6*1XN, CYP2D6*2XN, CYP2D6*4XN, CYP2D6*10XN, CYP2D6*17XN, CYP2D6*35XN, CYP2D6*41XN	CLIA Document and 510(K) PMN Number K043576
DPYD	capecitabine, 5-fluorouracil	TheraGuide 5-FU	Full gene sequence analysis	Not found
EGFR	erlotinib, gefitinib	DxS EGFR29 Mutation Test Kit	EGFR: 19 deletions in exon 19, T790M, L858R, L861Q, G719X (detects the presence of G719S,	Not found

			G719A or G719C but does not distinguish between them), S768I, 3 insertions in exon 20 (detects the presence of any of 3 insertions, but does not distinguish between them)	
ERBB2	trastuzumab	PathVysion HER-2 DNA Probe Kit	ERBB2 gene amplification	PMA ⁵ Number P980024
HLA-B	abacavir	HLA-B*5701 Test	HLA-B*5701	FDA Alert, July 2008
HLA-B	carbamazepine, phenytoin	HLA B*1502 Carbamazepine Sensitivity	HLA-B*1502	FDA Alert, December 2007
HLA-DQB1	clozapine	Pgx Predict: Clozapine	HLA-DQB1:G6672C	Not found
KRAS	cetuximab, panitumumab	K-RAS Mutation Test Kit	KRAS:Gly12Asp, KRAS:Gly12Ala, KRAS:Gly12Val, KRAS:Gly12Ser, KRAS:Gly12Arg, KRAS:Gly12Cys, KRAS:Gly13Asp	No PMN/PMA
KRAS	cetuximab, panitumumab	KRAS Mutation Detection Kit	KRAS:Gly12Asp, KRAS:Gly12Ala, KRAS:Gly12Val, KRAS:Gly12Ser, KRAS:Gly12Arg, KRAS:Gly12Cys, KRAS:Gly13Asp, KRAS:Gly13Ser, KRAS:Gly13Arg, KRAS:Gly13Cys, KRAS:Gly13Ala, KRAS:Gly13Val	No PMN/PMA
TPMT	azathioprine, mercaptopurine	Prometheus TPMT Genetics	Not available	Not found
TYMS	capecitabine, 5-fluorouracil	TheraGuide 5-FU	TYMS:2R, TYMS:3R, TYMS4R	Not found
UGT1A1	irinotecan	Invader UGT1A1 Molecular Assay	UGT1A1*28	CLIA Document and 510(K) PMN Number K051824
VKORC1	warfarin	TrimGen Corporation eQ-PCR LC Warfarin Genotyping Kit	VKORC1:G-1639A	CLIA Record and 510(K) PMN Number K073071

¹ Entries in this column link to test manufacturer's website.

² Information in this column was found using searches of the entire FDA website, searches of the FDA CDRH CLIA database, or searches of the FDA CDRH Premarket Approval Database.

³ CLIA = Clinical Laboratory Improvement Amendments

⁴ PMN = Premarket Notification

⁵ PMA = Premarket Approval

Table updated 4/15/2009.

11.III.- Tabla con algunos fenotipos de Huger Navigator relacionados con la respuesta farmacológica, efectos adversos, toxicología, intolerancias, etc.

- Abdominal Pain
- Acidosis
- Agammaglobulinemia
- Akathisia, drug-induced
- Amphetamine Related disorders
- Drug eruptions
- Drug hypersensitivity
- Drug toxicity
- Eczema
- Edema
- Habituation psychophysiologic
- Heroin dependence
- Hyperalgesia
- Hyperkinesia
- Iatrogenic disease
- Lactose intolerance
- Lead poisoning
- Neurotoxicity syndromes
- Overdose
- Pain
- Prurigo
- Pruritus
- Substance abuse, IntravenousSubstnacer Withdrawal Syndrome
- Substance –Related Disorders
- Vomiting

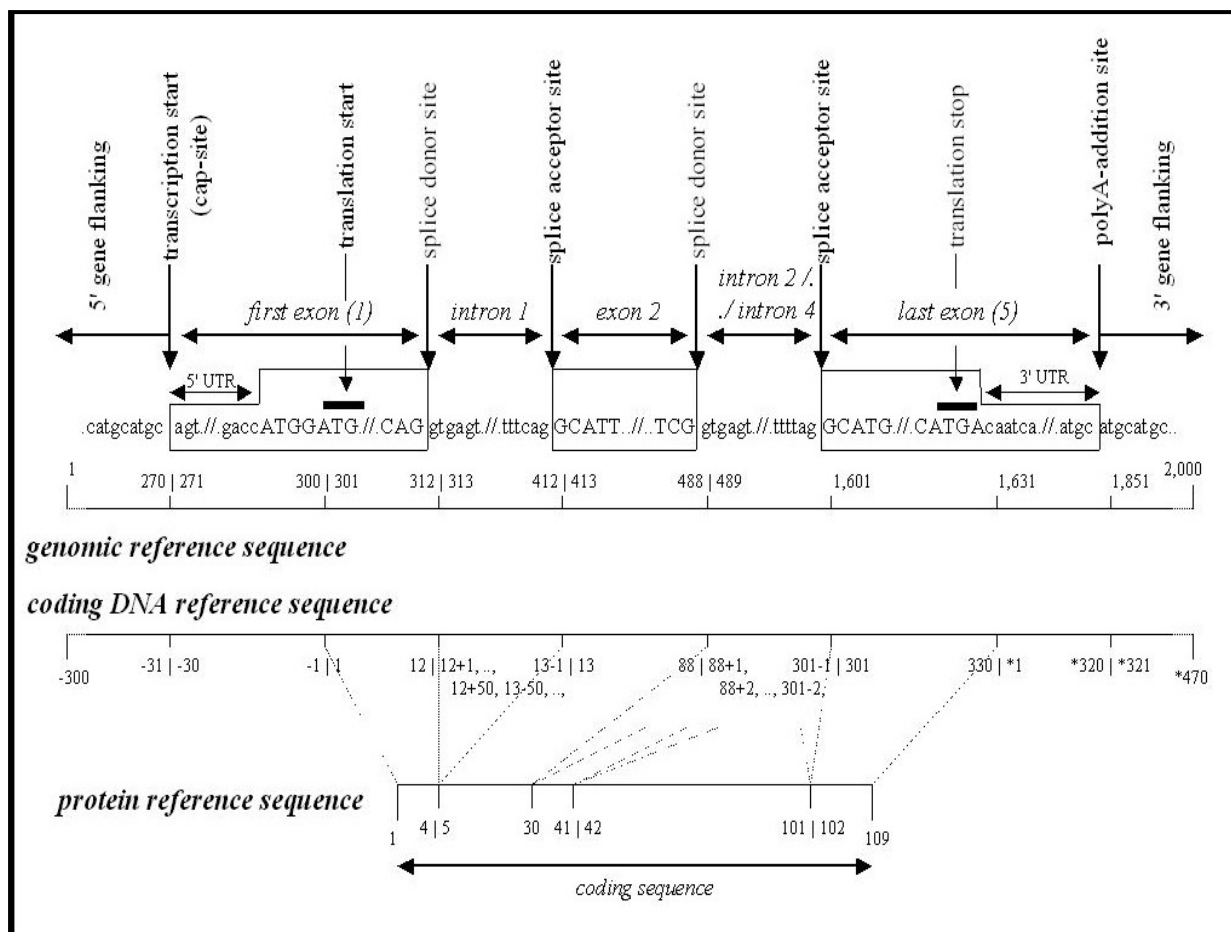
Tablas 11.IV.- Descripciones de variaciones en la secuencia

11-IVa.- HGVS-Caracteres empleados en la descripción de cambios en la secuencia a nivel de ADN , ARN o proteína.

Numeración	Caracteres específicos	Nucleótidos aminoácidos	Otros
-1=primer n 5' del codon ATG iniciación traducción	+ = numeración n	ADN A=adenina	chr=cromosoma
*1=primer n 3' del stop codon traducción	- = numeración n	C=citosina	del=delección
N+1=n en un intron 3' empalme dador N c	* = numeración n	G=guanina	dup= duplicación

N-1=n en un intron 5' empalme aceptor N c	=rango extensión con del,ins	T=timina	ext=extensión N o C término prot
Secuencia Referencia	>=cambio a	ARN a=adenina	ins=inserción
c.=Secuencia referencia ADN codificante	=separar indicador y descripción	c=citosina	inv=inversión
g.=Secuencia referencia genómica	;=separar diferente cambios en un alelo	g=guanina	con=conversión(gen)
m.=Secuencia referencia mitocondrial	,=separar dif. n, trans, prot	u=uracilo	fs=empalme
r.=Secuencia referencia de ARN	()=indica incertidumbre descripción cambio	Proteína	t=traslocación
p.=Secuencia referencia de proteína	[] =encierra varios cambios, trans, prot en un alelo	Código aa 1-3 let	Ej t(X,4)(p21.2,q34)
	?=desconocido	X=codon stop	

11.IVb.-Ejemplo de secuencia de referencia a nivel de ADN genómico, ADN codificante y de proteínas y aplicación del sistema de numeración de posiciones según las recomendaciones de la guía de HGVS.



11.IVc.-Descripción numérica a nivel de la secuencia nucleotídica genómica, codificante y proteica de regiones exónicas, intrónicas y UTRs de un gen ejemplo tipo

Part of gene	nucleotide numbering genomic Reference Sequence	nucleotide numbering coding DNA Reference Sequence	nucleotide numbering protein Reference Sequence
5' gene flanking region	1 to 270	(-300 to -31)	-
exon 1 5' UTR	271 to 300	-30 to -1	-
coding region	301 to 312	1 to 12	1 to 4
intron 1	313 to 412	12+1 ... 12+50, 13-50 ... 13-1	-
exon 2	413 to 488	13 to 88	5 to 29 (30)
intron 2	489 to 689	88+1 ... 88+100, 89-100 ... 89-1	-
exon 3	689 to 723	89 to 123	30 to 41
intron 3 contains rare alternatively spliced exon from 800 to 859 (coding DNA 123+77 to 123+136)	724 to 1023	123+1 ... 123+150, 124-150 ... 124-1	-
exon 4	1024 to 1200	124 to 300	42 to 100
intron 4	1201 to 1600	300+1 ... 300+200, 301-200 ... 301-1	-
coding region	1601 to 1630	301 to 330	101 to 109
exon 5 7-stretch from nt: 1700 to 1713 (coding DNA *70 to *83) poly-A addition site at 1825 (coding DNA *195)	1631 to 1850	*1 to *220	-
3' gene flanking region	1851 to 2000	(*221 to *370)	-

Leyenda: Nucleótido +1 en la secuencia de ADN codificante es la A del codon ATG de inicio de la traducción. nt=nucleótido nts=nucleótidos

UTR=Región no traducida del mRNA, dos en 5' y 3'

Para una secuencia de referencia de ADN codificante la recomendación básica es que debería representar el transcrito mayor y mayoritario del gen.

Los exones con empalme alternativo (5'inicio,internos o 3'término) derivados de un gen pueden numerarse como para las secuencias intrónicas

11.IVd.- Abreviaturas de nomenclatura de aa

NOMBRE	ABREVIATURA	SIGLA
Alanina	Ala	A
Arginina	Arg	R
Asparagina	Asn	N
Acido Aspártico	Asp	D
Cisteína	Cys	C
Acido Glutámico	Glu	E
Glutamina	Gln	Q
Glicina	Gly	G
Histidina	His	H
Isoleuceína	Ile	I
Leucina	Leu	L
Lisina	Lys	K
Metionina	Met	M
Fenilalanina	Phe	F
Prolina	Pro	P
Serina	Ser	S
Treonina	Thr	T
Triptófano	Trp	W
Tirosina	Tyr	Y
Valina	Val	V

11.IVe.- HGVS-Caracteres empleados en la descripción de cambios en la secuencia.

Ejemplo 1

- > mayor que
c.5T>G sustitución en secuencia de ADN codificante de timina por guanina.
- := para separar indicador referencia secuencia empleada de la descripción de cambio
M13855.3:c1A>G
- []=encierra varios cambios , transcritos , proteínas de un alelo
c.[76 A>C] + [83 G>C] cambios en dos alelos.
c.[76 A>C; 83 G>C] dos cambios en un alelo.
r.[76 a>c, 73_88del] dos transcritos de un alelo.

11.IVf.- HGVS-Caracteres empleados en la descripción de cambios en la secuencia.

Ejemplo 2 sustituciones

Secuencia referencia genómica	Secuencia referencia ADN codificante
5'UTR :Sustitución G por A del nt289, 12 uts arriba de codon ATG de inicio traducción (ADN codificante -12)	
g.289 G>A	c.-12 G>A
Región codificante :Sustitución G por C de nt 303 ej nt 3 de región codificante	
g.303 G>C	c.3 G>C
Intrón:Parte 5' intrón Sustitución T por G del segundo nt en el intron (88+2) posicionado entre los nts 88 y 89 de ADN codificante (intron2)	
g.490 T>G	c.88+2 T>G
Intrón:Parte 3' intrón Sustitución del último nt del intrón (89-1) posicionado entre los nucleotidos 88 y 89 de ADN codificante (intron 2)	
g.688 G>T	c.89-1 G>T
3'UTR :Sustitución T por A del nt 1700 (ADN codificante 70) localizado en el 3'UTR (70 nt abajo del stop codon)	
g.1700 T>A	c.*70 T>A

**11.IVg.- HGVS-Caracteres empleados en la descripción de cambios en la secuencia.
Ejemplo 3 deleciones**

Secuencia referencia <i>genómica</i>	Secuencia referencia <i>ADN codificante</i>
Se designan por "del" después del segmento delecionado, ej el primer (y el ultimo) nt/nts delecionados	
Delección de nt sencillo: delección del nt 13 de la región codificante	
g.413del (g.413del G)	c.13del (c.13del G)
Delección de varios nucleótidos: Delección de nts 92 y 94 (GAC) de región codificante	
g.692_694del (g.692_694 del GAC,g.692_694del3)	c.92_94del (c.92_94del GAC, c.92_94del .)
Delección de dinucleótido TG en secuencia: ATGTTG <u>T</u> CC a ATGTTG_CC	
g.307_308 del (g.307_308del TG, g307_308del 2)	c.7_8del (c.7_8 delTG,c7_8del 2)

**11.IVh.- HGVS-Caracteres empleados en la descripción de cambios en la secuencia.
Ejemplo 4 inserciones**

Secuencia referencia <i>genómica</i>	Secuencia referencia <i>ADN codificante</i>
Inserciones se designan por "ins" después los nt que bordean la inserción	
Inserción de nucleótido sencillo:inserción de una T entre nts 51 y 52 de región codificante	
g.451_452ins T	c.51_52ins T
Inserción de varios nucleótidos : inserción de la secuencia GAGA entre nts 51 y 52 de región codificante	
g.451_452ins GAGA	c.51_52ins GAGA
Gran inserción :inserción de secuencia de 345 nts en el intron 3 ,la secuencia de la inserción debe referenciarse a una base de datos (Genbak,EMBL;DDJB) indicando el número de acceso	
g.777_778ins345 (GenBankAB012345.2)	c.123+54_123+55ins345 (GenBankAB012345.2)

Tabla 11.V.-Características del GenBank versus RefSeq

GenBank	RefSeq
No precisa	Precisa (Curated)
Remitidas por los autores	Creadas por NCBI a partir de secuencias remitidas
Solo autor puede revisarlas	Revisadas por NCBI a partir de nuevos datos
Registros múltiples para el mismo locus	Un único registro para cada molécula de los organismos mas importantes
Los registros pueden contradecirse	
No limites en la inclusión especies	Limitada a organismos modelo
Datos intercambiados entre miembros INSDC	Base exclusiva del NCBI
Proteínas identificadas y ligadas	Proteínas y transcritos identificadas y ligados
Parecido a un artículo original	Parecido a un artículo de revisión

Tabla 11.VI.-Genes humanos de la familia del Citocromo P450

Familia	Genes
CYP 1	CYP1A1 ; CYP1A2 ; CYP1B1
CYP 2	CYP2A6 ; CYP2A13 ; CYP2B6 ; CYP2C8 ; CYP2C9 ; CYP2C19 ; CYP2D6 ; CYP2E1 ; CYP2F1 ; CYP2J2 ; CYP2R1 ; CYP2S1 ; CYP2W1
CYP 3	CYP3A4 ; CYP3A5 ; CYP3A7 ; CYP3A43
CYP 4	CYP4A11 ; CYP4A22 ; CYP4B1 ; CYP4F2
CYP >4	CYP5A1 ; CYP8A1 ; CYP19A1 ; CYP21A2 ; CYP26A1
Cytochrome P450 Oxidoreductase POR	

Tabla 11.VII.-Ejemplo de tabla de SNPs y sus consecuencias fenotípicas :actividades enzimáticas in vitro e in vivo de CYP1A1

Allele	Protein	Nucleotide changes, Gene	Trivial name	Effect	Enzyme activity		References
					In vivo	In vitro	
CYP1A1*1	CYP1A1.1	None	Wild-type		Normal	Normal	Jaiswal et al., 1985a Jaiswal et al., 1985b Kawajiri et al., 1986
CYP1A1*2A	CYP1A1.1	3798T>C (MspI)	m1				Bale et al., 1987 Spurr et al., 1987
CYP1A1*2B	CYP1A1.2	2454A>G ; 3698T>C (MspI)		I462V			Hayashi et al., 1991
CYP1A1*2C	CYP1A1.2	2454A>G	m2	I462V		Normal	Hayashi et al., 1991 Zhang et al., 1996 Persson et al., 1997
CYP1A1*3	CYP1A1.1	3204T>C	m3				Crofts et al., 1993
CYP1A1*4	CYP1A1.4	2452C>A	m4	T461N			Cascorbi et al., 1996
CYP1A1*5	CYP1A1.5	2460C>A		R464S			Chevalier et al., 2001
CYP1A1*6	CYP1A1.6	1635G>T		M331I			Chevalier et al., 2001
CYP1A1*7		2345_2346insT		426Frameshift			Saito et al., 2003
CYP1A1*8	CYP1A1.8	2413T>A		I448N			Saito et al., 2003
CYP1A1*9	CYP1A1.9	2460C>T		R464C			Saito et al., 2003
CYP1A1*10	CYP1A1.10	2499C>T		R477W			Saito et al., 2003
CYP1A1*11	CYP1A1.11	2545C>G		P492R			Saito et al., 2003
Additional SNPs, where the haplotype has not yet been determined							

Tabla 11.VIII.-Tabla de genes con imprinting en el hombre.

 home features articles genes meetings jirtle lab IMPRINTED GENE DATABASES genes by species genes by name genes by imprinting status resources				
Imprinted Genes: by Species Below are listings of genes by species, sorted by chromosomal location. Gene information has been gathered from NCBI, and some genes lack chromosomal coordinates; these are designated with ---. To switch species, select the appropriate tab. To view more information about a gene, click on its name. If there is a gene missing that you feel should be included in the catalog, please contact us. Bos taurus Canis lupus familiaris Homo sapiens Mus musculus Ovis aries Rattus norvegicus Sus scrofa Only display genes with imprint status: Any				
Gene	Aliases	Location	Status	Expressed Allele
DVL1	DVL, MGC54245	1:1260657-1294491 AS (1p36)	Predicted	Maternal
TMEM52		1:1839028-1860739 AS (1p36.33)	Predicted	Paternal
PEX10	NALD, RNF69, MGC1998	1:2326240-2354009 AS (1p36.32)	Predicted	Maternal
PRDM16	MEL1, PFM13, KIAA1675, MGC166915	1:2975743-3365184 (1p36.23-p33)	Predicted	Paternal
WDR8	FLJ20430, MGC99569	1:3537330-3576670 AS (1p36.3)	Predicted	Maternal
TP73	P73	1:3559128-3660466 (1p36.3)	Imprinted	Maternal
RPL22	EAP, HBP15, HBP15/L22	1:6235079-6269678 AS (1p36.3-p36.2)	Predicted	Paternal
FUCA1	FUCA	1:24161566-24204820 AS (1p34)	Predicted	Paternal
BMP8B	OP2, BMP8, MGC131757	1:40213902-40264532 AS (1p35-p32)	Predicted	Paternal
DIRAS3	ARHI, NOEY2	1:68501644-68526459 AS (1p31)	Imprinted	Paternal
GFI1	GFI-1, ZNF163, FLJ94509	1:92930317-92962432 AS (1p22)	Predicted	Paternal
NDUFA4P1	NDUFA4	1:108037749-108058249 (1p13.3)	Predicted	Paternal
HSPA6		1:161484035-161506686 (1q23)	Predicted	Maternal
PTPN14	PEZ, PTP36, MGC126803	1:214521010-214734641 AS (1q32.2)	Predicted	Maternal
HIST3H2BB		1:226702430-226722881 (1q42.13)	Predicted	Maternal
OBSCN	UNC89, FLJ14124, KIAA1556, KIAA1639, MGC120409, MGC120410, MGC120411, MGC120412, MGC138590, DKFZp666E245	1:228385860-228576574 (1q42.13)	Predicted	Paternal
OR11L1		1:247994229-248015197 AS (1q44)	Predicted	Paternal
CYP11B1	CP1B, GLC3A, P4501B1	2:38284745-38313322 AS (2p21)	Predicted	Paternal
ZFP36L2	BRF2, ERF2, ERF-2, TIS11D, RNF162C	2:43439540-43463744 AS (2p22.3-p21)	Predicted	Maternal
ABCG8	GBD4, STSL, MGC142217	2:44056102-44115604 (2p21)	Predicted	Maternal
CCDC85A	KIAA1912	2:56401257-56623308 (2p16.1)	Predicted	Paternal
COMMD1	MURR1, C2orf5, MGC27155	2:62122802-62373204 (2p15)	Not Imprinted	Biallelic
OTX1	FLJ38361, MGC15736	2:63267964-63294313 (2p13)	Predicted	Maternal
VAX2	DRES93	2:71117719-71170575 (2p13)	Predicted	Maternal