

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Páginas
CERTIFICACIÓN.....	II
HOJA DE LEGALIZACIÓN DE FIRMAS.....	III
DEDICATORIA.....	IV
AGRADECIMIENTO.....	V
ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	VI
LISTADO DE TABLAS.....	IX
LISTADO DE FIGURAS.....	X
LISTADO DE ANEXOS.....	XI
NOMENCLATURA.....	XII
RESUMEN.....	XIII
ABSTRACT.....	XIV
I. INTRODUCCIÓN.....	1
I.1 Introducción.....	1
I.2 Formulación del problema.....	2
I.3 Justificación del problema.....	3
I.4 Objetivos de la investigación.....	5
I.4.1 Objetivo general del proyecto.....	5
I.4.2 Objetivos específicos.....	5
I.5 Marco Teórico.....	6
I.5.1 Polimorfismos.....	6
I.5.2 Polimorfismos de un solo nucleótido.....	8
I.5.3 Complejo enzimático Citocromo P450.....	10
I.5.3.1 Clasificación del Citocromo P450.....	13

I.5.3.2	Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) del Cítocromo P450.....	16
I.5.4	Polimorfismos del gen <i>CYP2D6</i>	17
I.5.4.1	El gen <i>CYP2D6</i> y clases de metabolizadores...	22
I.5.4.2	Frecuencias de las variantes alélicas del gen <i>CYP2D6</i>	23
I.5.4.3	Variabilidad poblacional de <i>CYP2D6</i>	27
I.5.4.4	Relación fenotipo-genotipo metabólico del gen <i>CYP2D6</i>	30
I.5.5	Bases moleculares del gen <i>CYP2D6</i>	36
I.5.6	Estrategias y métodos de genotipificación del gen <i>CYP2D6</i>	40
I.5.7	Análisis estadístico de polimorfismos genéticos.....	42
I.5.7.1	Análisis descriptivo de un polimorfismo.....	43
I.5.7.2	Equilibrio de Hardy-Weinberg.....	44
I.5.7.3	Análisis de asociación de un polimorfismo con la enfermedad.....	46
I.5.8	Importancia clínica del estudio de polimorfismo de gen <i>CYP2D6</i>	49
II.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	51
II.1	Población de Estudio.....	51
II.1.1	Hipótesis.....	52
II.2	Cálculo del número de muestras a recolectar.....	52
II.3	Instituciones.....	53
II.4	Zona de estudio.....	54
II.4.1	Trabajo de campo.....	54
II.4.2	Trabajo de laboratorio.....	54
II.5	Protocolo general de investigación.....	54

II.5.1	Criterios de inclusión.....	55
II.5.2	Criterios de exclusión.....	55
II.5.3	Genotipificación del gen <i>CYP2D6</i>	55
II.6	Instrumentos, aparatos y reactivos.	56
II.7	Metodología.....	57
II.7.1	Obtención de la muestra.....	57
II.7.2	Codificación de los voluntarios sanos participantes.....	57
II.7.3	Conservación y transporte al laboratorio.....	58
II.7.4	Almacenamiento de las muestras.....	58
II.7.5	Aislamiento de ADN genómico.....	58
II.7.6	Determinación de las duplicaciones del gen <i>CYP2D6</i>	59
II.7.7	Detección del alelo <i>CYP2D6</i> *5.....	61
II.7.8	Detección de las multiplicaciones de alelos <i>CYP2D6</i> *1, *2 ó *4.....	62
II.7.8	Detección de los alelos <i>CYP2D6</i> *2, *3, *4, *10, *35 y *41.....	63
II.8	Método de genotipificación.....	64
II.9	Diseño bioestadístico.....	66
II.10	Definición de variables a estudiar.....	66
III.	RESULTADOS.....	68
III.1	Aislamiento de ADN genómico.....	68
III.2	Determinación de duplicaciones en el gen <i>CYP2D6</i>	69
III.3	Detección del alelo <i>CYP2D6</i> *5.....	70
III.4	Detección de las multiplicaciones de alelos <i>CYP2D6</i> *1, *2 ó *4.....	71
III.5	Detección de los alelos <i>CYP2D6</i> *2, *3, *4, *10, *35 y *41.....	73
III.6	Análisis bioestadístico.....	75
IV.	DISCUSIÓN.....	83

V. CONCLUSIONES.....	90
VI. RECOMENDACIONES.....	92
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	93
ANEXOS.....	113