



Foto: Aquiles Salcedo Bolívar (aquilessalcedo.b@gmail.com)

Serendipia

DETECTABILIS

Revista Electrónica del Programa de Cooperación Interfacultades

ISSN: 2443-44-34

Vol. 6 N° 12 Julio – Diciembre 2017

ESTRATEGIA DIDÁCTICA EXPERIMENTAL PARA LA ENSEÑANZA DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN MEDICINA¹

Carmen González-Luna
cdeyaniragonzalez@gmail.com

Miguel Ortiz

Paola Loreto

Elvia Azuaje

María Fernanda Correa

Vanessa Miguel

Universidad Central de Venezuela.
Facultad de Medicina, Escuela de Medicina “Luis Razetti”, Cátedra de
Bioquímica, Venezuela.

RESUMEN

Las ciencias básicas en la educación médica son en muchas ocasiones un desafío académico, tanto para los estudiantes como para los docentes, cuya integración puede facilitarse a través de la aplicación de estrategias didácticas de aprendizaje, que vinculen la enseñanza médica con la investigación científica y la producción del conocimiento. En este sentido, se elaboró un kit de enseñanza en genética mediante técnicas moleculares y diagnósticas, para incorporar a los estudiantes en actividades de investigación, utilizando como ejemplo la determinación de polimorfismos genéticos del gen que codifica para la Lipoproteína Lipasa humana, una enzima esencial en el metabolismo de los lípidos y para la cual se han identificado variantes que son estudiadas actualmente por su posible relación con enfermedades metabólicas y cardiovasculares. El kit contiene clones recombinantes, contruidos mediante técnicas de biología molecular a partir de segmentos polimórficos del gen de interés, y lleva inserto el instructivo diseñado para el uso del kit. Se evaluó la satisfacción de los estudiantes al utilizar el kit de enseñanza de polimorfismos genéticos en las clases prácticas de genética, como parte del contenido programático de la Cátedra de Bioquímica. Los resultados indican una amplia satisfacción con el uso y utilidad del kit de enseñanza entre la población estudiantil.

¹ Presentada en las Jornadas Investigación, Tecnología y Sociedad, JITS'17, organizado por la Universidad Nueva Esparta, celebrado en Caracas, en noviembre de 2017.

Palabras Clave: educación médica; método de enseñanza; polimorfismo genético.

EXPERIMENTAL DIDACTIC STRATEGY FOR THE TEACHING OF GENETIC POLYMORPHISMS IN MEDICINE

ABSTRACT

The basic sciences in medical education are often an academic challenge, both for students and teachers, whose integration can be facilitated through the application of didactic learning strategies, linking medical education with scientific research and production of knowledge. therefore, a genetic teaching kit was developed using molecular and diagnostic techniques to incorporate students into research activities, using as an example the determination of genetic polymorphisms of the gene encoding the human Lipoprotein Lipase, an essential enzyme in lipid metabolism and for which variants have been identified that are currently being studied for their possible relationship with metabolic and cardiovascular diseases. The kit contains recombinant clones, constructed by molecular biology techniques from polymorphic segments of the gene of interest, and includes the instruction manual designed for use of the kit. Student satisfaction was assessed using the genetic polymorphism teaching kit in practical genetics classes as part of the academic program of Biochemistry. The results indicate a great satisfaction with the use and utility of the teaching kit among the student population.

Keywords: medical education; teaching method; polymorphism genetic.

1.- Introducción

Los descubrimientos genéticos cada día tienen mayor impacto en el ejercicio de la medicina, lo que ha llevado a explorar las necesidades educativas de los estudiantes de medicina en esta área (Bryce y Gray, 2004; Korf, 2002; Redfield, 2012; Telner, Carroll y Talbot, 2008) y las estrategias didácticas más apropiadas para su enseñanza (Andramoni, 2012).

2014; Casanoves, Salvadó, González, Valls y Novo, 2017; Correa 2008; Knippels, Waarlo y Boersma, 2005).

Uno de los conceptos en el área de genética con importantes aplicaciones médicas es el de polimorfismo genético, el cual se define como una variación en la secuencia del ADN (mutación) que ocurre en al menos un 1% de la población; siendo las más frecuentes las que ocurren por el cambio de una sola base por otra de ADN, llamados polimorfismos genéticos de un solo nucleótido (SNP, del inglés single nucleotide polymorphisms) (Checa, 2007). Se ha asociado la presencia de los SNP con diversas enfermedades, incluyendo enfermedades comunes como hipertensión arterial (HTA), obesidad, artritis reumatoide y enfermedad arterial coronaria (Ramírez-Bello, Vargas-Alarcón, Tovilla-Zárate y Frago, 2013).

Debido a la importancia del concepto y de las técnicas de biología molecular que se utilizan para el estudio de los polimorfismos genéticos, en la Cátedra de Bioquímica de la Escuela de Medicina Luis Razetti de la Universidad Central de Venezuela se planteó la utilización de una estrategia didáctica experimental basada en el desarrollo de un kit biotecnológico para la enseñanza de la determinación de los mismos. En este trabajo se describe el desarrollo del kit de enseñanza y se evalúa la experiencia de su utilización con los estudiantes de medicina del en las clases prácticas de genética de la asignatura Bioquímica.

2.- MARCO REFERENCIAL

La Lipoproteína Lipasa (LPL) es una enzima encargada de la hidrólisis de triacilglicérols, liberando ácidos grasos y 2 monoacilglicérols provenientes de lipoproteínas circulantes como quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), removiendo a éstas de

circulación (Goldberg, 1996). El gen que codifica para la LPL se localiza en el cromosoma 8p22 y se han identificado cerca de 100 mutaciones y SNP en el gen que producen alteraciones en la enzima. Algunas de estas mutaciones han sido asociadas con una disminución de la actividad enzimática o con cambios en la función catalítica de la enzima (Murthy y Gagne, 1996; Velásquez, Vargas y Silva, 2016).

La identificación de polimorfismos asociados con el aumento o con la disminución del riesgo de padecer una enfermedad puede facilitar la identificación de la variante funcional que puede ser responsable del mismo. Las variantes de la LPL han sido ampliamente estudiadas por su vinculación al desarrollo de diferentes patologías como las dislipidemias y por su efecto en la formación de la placa aterosclerótica, lo cual incrementa el riesgo de eventos isquémicos y enfermedades cardiovasculares (Velásquez, Vargas y Silva, 2016). Por su importancia, se escogió para el diseño del kit de enseñanza dos SNP de la LPL denominados polimorfismos *HindIII* y *PvuII*, encontrados en una región del gen que codifica para la enzima cuya presencia puede ser determinada por la aparición de un sitio de restricción para las enzimas *HindIII* y *PvuII* respectivamente.

3.- MARCO METODOLÓGICO

Se diseñó un kit de enseñanza de polimorfismos genéticos que contiene clones recombinantes con segmentos de los alelos del gen polimórfico que codifica para la LPL humana. Dichos segmentos fueron amplificados mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y posteriormente clonados en un plásmido vector. Se determinaron las condiciones de experimentación y se diseñó el material instruccional del estuche para llevar a cabo cada uno de los pasos que permiten enseñar distintas técnicas de biología molecular a través de la demostración del

polimorfismo de la LPL como son: amplificación de los segmentos de ADN seleccionados mediante PCR, digestión del producto de PCR con enzimas de restricción, determinación del polimorfismo mediante electroforesis en geles de agarosa. El desarrollo del kit de enseñanza se llevó a cabo siguiendo los siguientes pasos:

1. Construcción de los clones recombinantes
2. Diseño y construcción del prototipo del estuche del kit
3. Elaboración del manual de instrucciones para el uso del kit
4. Implementación y evaluación del kit

Construcción de los clones recombinante. A partir de ADN genómico humano aislado mediante el método de *salting out*, el cual ha sido adaptado y parcialmente modificado de Nasari y col; 2005. Se realizó la amplificación de dos segmentos correspondientes a los alelos con los polimorfismos *HindIII* y *PvuII* (ganancia de un sitio de restricción) del gen que codifica la LPL humana mediante PCR según el procedimiento descrito por Kosaka y col; 2006. Los productos de PCR fueron analizados mediante electroforesis en gel de agarosa al 1,5 %, verificándose de esta manera la integridad del ADN aislado y la existencia de una única banda de ADN del tamaño esperado, 350 pb y 431 pb en cada caso. Posteriormente, se hizo el análisis de los polimorfismos con las enzimas de restricción *HindIII* y *PvuII* para determinar la presencia de los homócigos con sitio de corte (+/-) y homócigos sin sitio de corte (-/-). Los productos de las digestiones enzimáticas fueron analizados de acuerdo al patrón de restricción mostrado en geles de agarosa al 2%.

Después del análisis con las enzimas de restricción, se continuó con la fase de clonamiento. Para ello, los productos de PCR fueron purificados y clonados en el vector de multicopia pCR 2.1 TOPO® en una relación

molar de 3:1 y posteriormente transformados en células de *E.coli* químicamente competentes según las indicaciones del kit TOPO *cloning* (Invitrogen). La cuantificación del ADN se realizó mediante espectrofotometría a 260 nm. La selección de los clones recombinantes se llevó a cabo en placas de Agar-LB, conteniendo ampicilina y X-gal. Los plásmidos recombinantes, conteniendo el inserto con polimorfismo *HindIII* de 4.250pb se denominó pCRH4.3 y el plásmido conteniendo el inserto con polimorfismo *PvuII* de 4.331pb se denominó pCRP4.2. El aislamiento y purificación de los plásmidos recombinantes contenidos en el kit de enseñanza se llevó a de acuerdo al protocolo del Kit AxyPrep Plasmid Miniprep (Axygen biosciences).

Diseño y construcción del prototipo del estuche del kit. Para la construcción del estuche se utilizó un diseño modificado de un cubo cuyas dimensiones se adaptaron al contenido. El material de elaboración que se utilizó fue cartón de 3mm de espesor y etiquetas identificadoras en cada cara de dicho cubo. Los envases utilizados para contener los reactivos y muestras son del tipo Eppendorf® cónicos, plásticos, transparentes de 200, 500 y 1000 microlitros, adecuados al volumen de cada reactivo.

Manual de instrucciones para el uso del kit. Se elaboró un instructivo de uso del kit de enseñanza con el siguiente contenido: a) descripción, b) componentes del estuche, c) procedimiento general, d) consideraciones antes de comenzar, e) protocolo experimental, f) variables de error y g) referencias bibliográficas.

Implementación y evaluación del kit. El primer prototipo del kit fue utilizado en la actividad práctica correspondiente a la III unidad del programa de la asignatura bioquímica en los grupos de seminario del período escolar 2011-2012. Se elaboró un instrumento de opinión a fin de

evaluar la satisfacción estudiantil con el uso del kit de enseñanza en relación a los siguientes aspectos:

1. Cumplimiento de la asignación práctica.
2. Claridad de las instrucciones dadas para la realización de la actividad práctica.
3. Claridad de la redacción del protocolo experimental.
4. Claridad en los pasos a seguir en el protocolo experimental.
5. Claridad de la letra del protocolo experimental.
6. Claridad de los rótulos de los tubos del kit.
7. Color seleccionado de las etiquetas de los tubos del kit.
8. Facilidad para identificar los tubos con las muestras de ADN.
9. Facilidad para identificar los tubos con los reactivos del kit.
10. Utilidad del kit para su aprendizaje.

Se utilizó la escala de satisfacción del 1 al 5 con la siguiente relación: (1) Muy Insatisfecho, (2) Insatisfecho, (3) Medianamente Satisfecho, (4) Satisfecho y (5) Muy Satisfecho. La puntuación total del instrumento estuvo en un rango entre 10 y 50, de manera que una mayor puntuación reflejaba una mayor satisfacción *general*. El instrumento se aplicó de forma anónima a 206 estudiantes al final de la actividad práctica de utilización del kit de enseñanza.

4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este trabajo se planteó el diseño e implementación de un kit de enseñanza de polimorfismos genéticos para los estudiantes de medicina en el marco de una estrategia didáctica experimental para el desarrollo de las siguientes competencias:

1. Discute el concepto de polimorfismo genético y sus implicaciones en medicina
2. Explora las técnicas de PCR, digestión enzimática y electroforesis en agar.
3. Implementa adecuadamente un protocolo experimental.
4. Valora la importancia del uso adecuado y seguro de equipos, reactivos y materiales de laboratorio.
5. Valora la importancia el trabajo en equipo
6. Analiza las limitaciones que el enfoque experimental

Construcción de los clones recombinantes En la Figura 1 se muestran los productos de PCR, obtenidos a partir del gen de la LPL humana, que contienen lo polimorfismos de interés en este estudio. Cuando los productos de PCR fueron digeridos con las enzimas de restricción correspondientes *Hind*III y *Pvu*II y posteriormente observados en geles de agarosa a través de electroforesis se observaron distintos patrones de bandeo. En los casos en que hubo aparición del sitio de restricción para la enzima *Hind*III, la digestión originó dos fragmentos de 210 y 140 pares de bases. En los casos en que hubo aparición del sitio de restricción para la enzima *Pvu*II, la digestión originó dos fragmentos de 222 y 209 pares de bases.

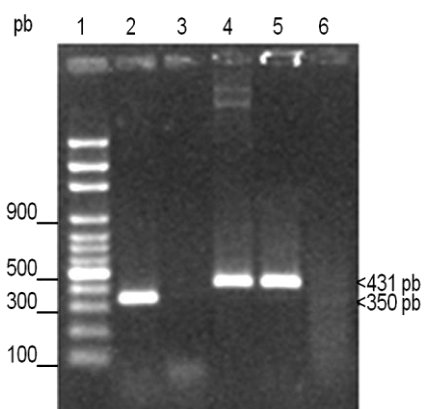


Figura 1: Electroforesis de los productos de PCR.

Nota. Carril 1: marcador de peso molecular (1kb DNA leader). Carril 2: producto de PCR de 350pb conteniendo el polimorfismo HindIII del gen de la LPL. Carril 3: control negativo. Carriles 4 y 5: Productos de PCR de 431 pb conteniendo el polimorfismo PvuII. Carril 6: control negativo.)

Diseño e implementación del kit Se elaboró el instructivo del kit con el siguiente contenido: descripción, componentes del estuche, procedimiento general, consideraciones antes de comenzar, protocolo experimental, variables de error y referencias bibliográficas. En la Figura 2 se ilustran y en la Tabla 1 se listan los componentes del kit. Cabe destacar que sólo los plásmidos *recombinantes* fueron producidos en el presente trabajo, los otros reactivos utilizados fueron comerciales. También hay que hacer notar que previamente al uso del kit, los estudiantes reciben clases teóricas sobre el tema el tema de polimorfismos genéticos y se les proporciona una guía de práctica que requieren llevar previamente revisada al día de la actividad práctica.

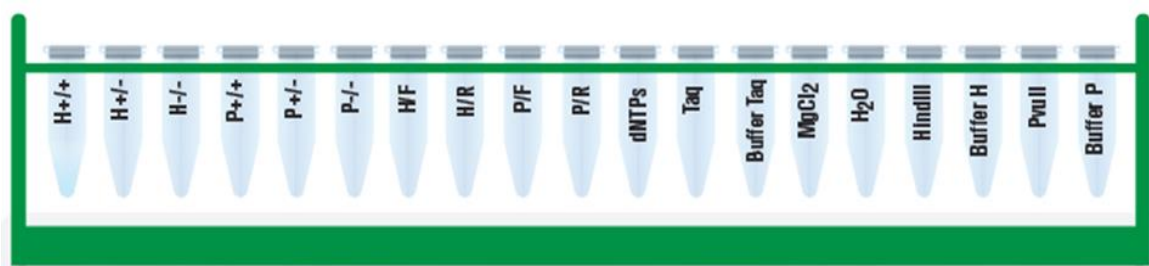


Figura 2. Arreglo de reactivos en el kit para la determinación de polimorfismos genéticos

El protocolo experimental se resume en la Tabla 2. En la sesión de clase, el profesor organiza a los estudiantes en pequeños grupos y cada uno recibe un kit completo de reactivos y el manual de instrucciones para

el uso del kit, junto con el material de laboratorio necesario para llevar a cabo la actividad práctica, la cual se ilustra en la Figura 3.

Todos los equipos son supervisados por el profesor, quien evalúa el desempeño individual y en equipo. Al finalizar la actividad, el profesor solicita a cada estudiante que llene la encuesta de opinión.

Tabla 1. Componentes del kit de enseñanza de polimorfismos genéticos.

Reactivo	Contenido	Cantidad
H +/+	Plásmido recombinante homocigoto para la presencia del sitio de restricción de <i>Hind</i> III	22 µL
H +/-	Plásmido recombinante heterocigoto para el sitio de restricción de <i>Hind</i> III	22 µL
H -/-	Plásmido recombinante homocigoto para la ausencia del sitio de restricción de <i>Hind</i> III	22 µL
P +/+	Plásmido recombinante homocigoto para la presencia del sitio de restricción de <i>Pvu</i> II	22 µL
P +/-	Plásmido recombinante heterocigoto para el sitio de restricción de <i>Pvu</i> II	22 µL
P -/-	Plásmido recombinante homocigoto para la ausencia del sitio de restricción de <i>Pvu</i> II	22 µL
H/F	Cebador (primer) “forward” para el segmento del alelo con el polimorfismo en el sitio de restricción reconocido por <i>Hind</i> III	176 µL
H/R	Cebador (primer) “reverse” para el segmento del alelo con el polimorfismo en el sitio de restricción reconocido por <i>Hind</i> III	176 µL
P/F	Cebador (primer) “forward” para el segmento del alelo con el polimorfismo en el sitio de restricción reconocido por <i>Pvu</i> II	176 µL
P/R	Cebador (primer) “reverse” para el segmento del alelo con el polimorfismo en el sitio de restricción reconocido por <i>Pvu</i> II	176 µL
dNTPs	Desoxirribonucleósidos trifosfato (dATP, dGTP, dCTP, dTTP)	704 µL
Taq	<i>Taq</i> polimerasa	176 µL
Buffer	Buffer de la enzima <i>Taq</i> polimerasa	528 µL
Taq		
MgCl₂	Cloruro de magnesio como cofactor de la <i>Taq</i>	264 µL

	polimerasa	
H₂O	Agua libre de ADNasas y ARNasas	3,5 mL
HindIII	Endonucleasa de restricción <i>HindIII</i>	66 µL
Buffer H	Buffer de la enzima <i>HindIII</i>	132 µL
PvuII	Endonucleasa de restricción <i>PvuII</i>	66 µL
Buffer P	Buffer de la enzima <i>PvuII</i>	132 µL

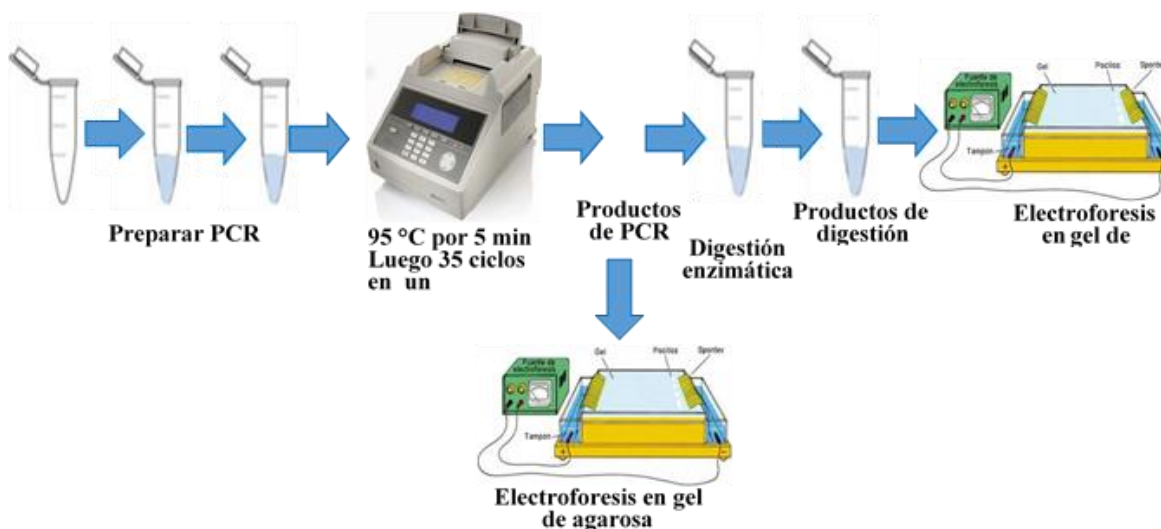


Figura 3. Esquema del procedimiento general para la determinación de polimorfismos genéticos.

Evaluación del kit En la Figura 4 se muestran los resultados obtenidos al medir la satisfacción estudiantil con el uso del kit de enseñanza de polimorfismos genéticos observándose un elevado porcentaje de satisfacción general entre la población estudiantil respecto a la actividad práctica, el material didáctico y el proceso de aprendizaje al utilizar el kit de enseñanza para la determinación de polimorfismos genéticos. Los indicadores medidos reflejan interés y motivación por parte de los estudiantes durante la realización de la actividad práctica. La

mayoría de los estudiantes consideró útil el kit para el proceso de aprendizaje.

Tabla 2. Resumen del protocolo experimental para la determinación de polimorfismos genéticos de la LPL

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	Electroforesis de los productos de la PCR	Digestión enzimática de los productos de la PCR	Electroforesis de los productos de la digestión enzimática
<p>1. Tomar 8 tubos de 0,2 mL e identificarlos: "H +/+ 1", "H +/- 1", "H -/- 1", "H (-)", "P +/+ 1", "P +/- 1", "P -/- 1", "P (-)".</p> <p>2. Agregar a todos los tubos :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15,5 µL de H₂O. • 4 µL de dNTPs • 3 µL de Buffer Taq • 1,5 µL de MgCl₂ a los 8 tubos. • 1 µL de Taq. <p>3. Agregar</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 µL de H/F y 2 µL de H/R a los tubos "H +/+ 1", "H +/- 1", "H -/- 1" y "H (-)". • 2 µL de P/F y 2 µL de P/R a los tubos "P +/+ 1", "P +/- 1", "P -/- 1" y "P (-)". • 1 µL de H +/+ al tubo "H +/+ 1". • 1 µL de H +/- al tubo "H +/- 1". • 1 µL de H -/- al tubo "H -/- 1". • 1 µL de P +/+ al tubo "P +/+ 1". • 1 µL de P +/- al tubo "P +/- 1". • 1 µL de P -/- al tubo "P -/- 1". • 1 µL de H₂O a los tubos "H (-)" y "P (-)". 	<p>1. Preparar un gel de agarosa al 20% (20 g/L) de un grosor de 0,5 cm.</p> <p>2. Cargar en el primer bolsillo un marcador de peso molecular de 100 pb.</p> <p>3. Cargar en los bolsillos siguientes 10 µL del contenido de los siguientes tubos (en este orden): "H +/+ 1", "H +/- 1", "H -/- 1", "H (-)", "P +/+ 1", "P +/- 1", "P -/- 1", "P (-)".</p> <p>4. Realizar la electroforesis durante 40-50 minutos.</p>	<p>1. Tomar 6 tubos de 0,2 mL e identificarlos: "H +/+ 2", "H +/- 2", "H -/- 2", "P +/+ 2", "P +/- 2", "P -/- 2".</p> <p>Agregar:</p> <p>2. 12 µL del contenido del tubo "H +/+ 1" al tubo "H +/+ 2".</p> <p>3. 12 µL del contenido del tubo "H +/- 1" al tubo "H +/- 2".</p> <p>4. 12 µL del contenido del tubo "H -/- 1" al tubo "H -/- 2".</p> <p>5. 12 µL del contenido del tubo "P +/+ 1" al tubo "P +/+ 2".</p> <p>6. 12 µL del contenido del tubo "P +/- 1" al tubo "P +/- 2".</p> <p>7. 12 µL del contenido del tubo "P -/- 1" al tubo "P -/- 2".</p> <p>8. 5 µL de H₂O a los 6 tubos ("H +/+ 2", "H +/- 2",</p>	<p>1. Preparar un gel de agarosa al 20% (20 g/L) de un grosor de 0,5 cm.</p> <p>2. Cargar en el primer bolsillo un marcador de peso molecular de 100 pb.</p> <p>3. Cargar en los bolsillos siguientes 10 µL del contenido de los siguientes tubos (en este orden): "H +/+ 2", "H +/- 2", "H -/- 2", "P +/+ 2", "P +/- 2", "P -/- 2".</p> <p>4. Realizar la electroforesis durante 40-50 minutos</p>

4. Centrifugar todos los tubos por 5 segundos y colocarlos en el termociclador con los siguientes parámetros: desnaturalización inicial a 95°C por 5 minutos, seguido de 35 ciclos de amplificación, cada uno conteniendo desnaturalización a 95°C por 30 segundos, hibridación de los cebadores a 61°C por 30 segundos y elongación a 72°C por 30 segundos).

“H -/- 2”, “P +/+ 2”, “P +/- 2”, “P -/- 2”).

9. 2 µL de Buffer H a los tubos “H +/+ 2”, “H +/- 2” y “H -/- 2”.

10. 1 µL de HindIII a los tubos “H +/+ 2”, “H +/- 2” y “H -/- 2”.

11. 2 µL de Buffer P a los tubos “P +/+ 2”, “P +/- 2” y “P -/- 2”.

12. 1 µL de PvuII a los tubos “P +/+ 2”, “P +/- 2” y “P -/- 2”.

13. Dejar los 6 tubos (“H +/+ 2”, “H +/- 2”, “H -/- 2”, “P +/+ 2”, “P +/- 2”, “P -/- 2”) a 37°C durante 12-16 horas.

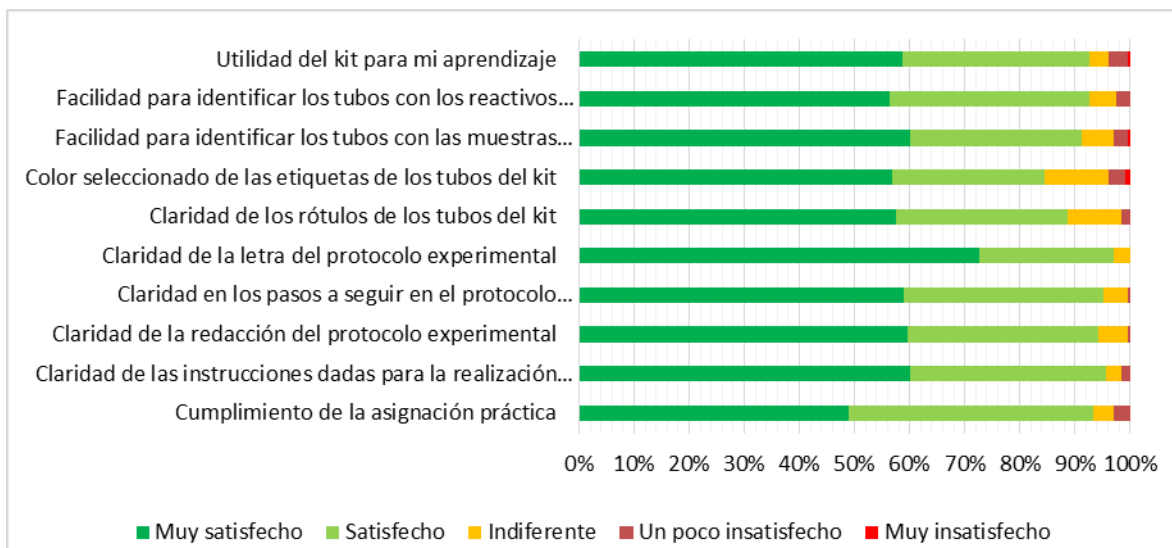


Figura 4. Satisfacción estudiantil con el uso del kit de enseñanza de polimorfismos genéticos

Para aprender las ciencias experimentales es necesario que los estudiantes aprendan los procedimientos con los cuáles se construye el conocimiento de una manera contextualizada a su área de saber, donde puedan aprender, como propusieron Insausti y Merino (2000), tanto los contenidos cognitivos y declarativos como los metacognitivos; es decir, los métodos y destrezas que permiten acceder a dichos conocimientos. La utilización del kit de enseñanza para la determinación de polimorfismos genéticos constituye una herramienta motivadora, que despierta el interés por los aspectos genéticos abordados para el aprendizaje efectivo de los estudiantes. Así mismo, facilita al profesorado la transmisión del conocimiento científico y la práctica docente e introduce a los estudiantes en el manejo de las técnicas moleculares y diagnósticas, mejorando la comprensión de los nuevos avances científicos y sus aplicaciones en materia de biotecnología, así como el desarrollo de competencias y habilidades tales como: capacidad para trabajar eficazmente y con seguridad en un laboratorio; habilidad para diseñar experimentos y

entender las limitaciones que el enfoque experimental tiene para ayudarnos a entender la realidad; administración y utilización adecuada de los recursos, así como desarrollar la capacidad de trabajo colaborativo.

5.- CONCLUSIONES

Se elaboró un kit de enseñanza en genética para la determinación de polimorfismos genéticos con todos los reactivos necesarios para llevar a cabo la experimentación en el aula de clases, que permitió involucrar a los estudiantes en una estrategia didáctica que los acercó a la investigación científica.

El kit de enseñanza fue implementado con éxito por los estudiantes y docentes en las prácticas de bioquímica de la carrera profesional de medicina, con lo cual se pusieron en práctica competencias con diferentes habilidades y destrezas respecto al concepto de polimorfismo genético, técnicas de biología molecular, funcionamiento de un protocolo experimental, trabajo en equipo y el uso adecuado y seguro de equipos, reactivos y materiales de laboratorio.

Los indicadores medidos mostraron satisfacción general entre la población estudiantil, reflejándose el interés y motivación por parte de los estudiantes durante la realización de la actividad práctica.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos al FONACIT por el financiamiento otorgado para el desarrollo del Proyecto PEII-201204324.

REFERENCIAS

- Andramoniú, Z. (2014). *La genética humana y su aplicación en estudios de caso, una estrategia de aula para mejorar la comprensión de la herencia*. Tesis de Maestría, Maestría en Enseñanza de las Ciencias Exactas y Naturales, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá; Colombia. Disponible en <http://www.bdigital.unal.edu.co/49044/1/tesis%20zamara%20andramunio%202015.pdf>
- Bryce, T. y Gray, D. (2004). Tough acts to follow: the challenges to science teachers presented by biotechnological progress. *International Journal of Science Education* 26 (6), 717-733. <http://dx.doi.org/10.1080/0950069032000138833>.
- Casanoves, M., Salvadó, Z., González, A., Valls, C. y Novo, M.T. (2017). Learning genetics through a scientific inquiry game. *Journal of Biological Education*, 51 (2), 99-106. <http://dx.doi.org/10.1080/00219266.2016.1177569>.
- Checa, M: (2007). Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Mexicano*, 20 (3), 213-221. <http://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2007/in073h.pdf>.
- Correa MF, Sánchez, MR.y Mujica, A. (2008). Evaluación de una prueba piloto para incorporar a los estudiantes de medicina a la producción de conocimiento científico *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 28 (1).
- Goldberg IJ. (1996). Lipoprotein lipase and lipolysis: central role in lipoprotein in metabolism and atherogenesis. *Journal of Lipid Research*. 37(4), 693-707.

http://www.anmm.org.mx/GMM/2013/n2/GMM_149_2013_2_22_0-228.pdf

- Insausti, M.J. y Merino, M. (2000). Una propuesta para el aprendizaje de contenidos procedimentales en el laboratorio de física y química. *Investigações em Ensino de Ciências*, 5(2), 93-119.
- Knippels, MC., Waarlo, A. y Boersma, K. (2005). Design criteria for learning and teaching genetics. *Journal of Biological Education*, 39 (3), 108-112. <http://dx.doi.org/10.1080/00219266.2005.9655976>.
- Korf, B. (2002). Integration of genetics into clinical teaching in medical school education. *Genetics in Medicine*, 4 (6, Supplement), 33S-38S. <http://bit.ly/2xDcrGR>.
- Kosaka Toshihito, Yoshino Junji, Inui Kazuo, Wakabayashi Takao, Okushina Kazumu, Kobayashi Takashi, Miyoshi Hironao, Nakamura Yuta, Hayashi Shigekazu, Shiraishi Taizou, Watanabe Masatoshi, Yamamoto Takayuki, Nakahara Ai, Katoh Takahiko. (2006). Impact of lipoprotein lipase gene polymorphisms on ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*. 12(39), 6325-6330.
- Murthy V, P Julien, Gagne C. Molecular pathobiology of the human lipoprotein lipase gene. (1996). *Pharmacological Therapy*. 70(2), 101-135.
- Nasiri H, Forouzandeh M, Rasae MJ, Rahbarizadeh F. (2005) Modified salting-out method: high-yield, high-quality genomic DNA extraction from whole blood using laundry detergent. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 19(6), 229-232.

- Ramírez-Bello y col; (2013). Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): Implicaciones funcionales de los SNP reguladores (rSNP) y de los SNP-ARN estructurales (srSNP) en enfermedades complejas. *Gaceta Médica de México*, 149, 220-228. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2013/gm1321.pdf>
- Redfield, RJ. (2012). Why Do We Have to Learn This Stuff?—A New Genetics for 21st Century Students. *PLoS Biology*, 10 (7), 1-4. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001356>
- Telner, D., Carroll, J. y Talbot, Y. (2008). Genetics education in medical school: a qualitative study exploring educational experiences and needs. *Medical Teacher*, 30 (2), 192-198. <http://dx.doi.org/10.1080/01421590701827353>
- Velásquez, L., Vargas, C., y Silva, F. (2016). Polimorfismos en el gen lipoproteína lipasa como marcadores genéticos para enfermedad cerebrovascular en la población colombiana: estudio de casos y controles. *Colombia Médica*, 47(4), 189-195. Disponible en http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342016000400189&lng=es&tlng=es.