



**Universidad de Buenos Aires**  
**Facultad de Ciencias Exactas y Naturales**  
**Comisión de Carrera de Ciencias Biológicas**

<http://cccbfcen.wixsite.com/cccb>

Int. Güiraldes 2620

Ciudad Universitaria - Pab. II, 4º Piso

CPA: C1428EHA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
ARGENTINA.

☎: +54 11 4576-3349 / 5285-8665

**Asignatura: GENETICA MOLECULAR**

Carrera: Licenciatura en Ciencias Biológicas	Código de la carrera: 05
CARÁCTER:	Código de la asignatura:
Curso obligatorio de licenciatura (plan 2019)	Electivo
Curso electivo/optativo de licenciatura (plan 2019)	NO
	Electivo

Duración de la asignatura (en semanas)	16
Cuatrimestre(s) en que dicta (indicar cuatrimestre o verano):	2º
Frecuencia en que se dicta (cuatrimestral, anual, bianual, etc.)	ANUAL

ACTIVIDAD	Horas semanales	Número de semanas	Horas totales
Teóricas	6	11	66
Problemas/Seminarios	6	11	66
Laboratorios	5	4	20
Evaluaciones			8
Si corresponde, especifique las horas de otras actividades (salidas de campo, etc.)			
Carga horaria semanal máxima			
Carga horaria semanal mínima			
Carga horaria total:	160		

<b>Asignaturas correlativas:</b>	<b>Ciclo troncal completo</b>
<b>Forma de Evaluación:</b>	<p>Dos (2) parciales teóricos escritos a “libro abierto” (60% de la nota).</p> <p>Una (1) exposición en grupo de <i>paper</i> pertinente, elegido por los alumnos (25% de la nota)</p> <p>Una (1) evaluación de TP separada (15% de la nota).</p> <p>Si el promedio ponderado da 7 o mayor, promocionan sin dar examen final. Si no, el examen final es oral.</p>

## OBJETIVOS<sup>II</sup>

- Brindar al alumno herramientas conceptuales que le permitan ejercitar el razonamiento en variados aspectos de la Biología Molecular moderna con énfasis en aspectos genéticos (no ejercitados con profundidad en otras materias de la carrera).
- Que el alumno se enfrente con variadas situaciones biológicas que lo obliguen a pensar y razonar tanto en cuestiones relativamente abstractas como en casos bien concretos y contemporáneos de la genética a nivel molecular en una variada gama de organismos modelo.

## CONTENIDOS MÍNIMOS (ya aprobados Anexo IV Plan 2019 )

Historia de los descubrimientos y conceptos más relevantes en biología y genética molecular. Teorías sobre el origen de la vida. Modelos de génesis de las primeras macromoléculas. Genómica pre-proyectos genoma. Familias génicas; genes parálogos y *enhancers* aparentemente redundantes; sub-funcionalización y neofuncionalización. Reloj molecular. Genomas de organelas. Los genomas como entidades dinámicas: perpetuación (fidelidad) e integridad del DNA; mecanismos de reparación; fenómenos de recombinación. DNA-transposones y retrotransposones en procariotas y eucariotas; ejemplos de ventajas adaptativas de su selección natural. Estrategias de búsqueda e identificación de genes desconocidos con función determinada (a partir del fenotipo). Búsqueda de función de genes conocidos mediante *knockout* (KO) en unicelulares, plantas y animales. Metodología CRISPR y otras; denominadores comunes; reconocimiento de los mecanismos endógenos subyacentes. *Knock-in* y transgénesis sitio-dirigida. Genómica moderna: proyectos Genoma utilizando BACs y secuenciación de última generación (*high throughput sequencing*). El Proyecto Genoma Humano. Aplicaciones de los resultados de los Proyectos Genoma: clonado posicional in silico; microarrays. Arquitectura del DNA en eucariotas. Cromatina. Epigenética. ¿Herencia transgeneracional de marcas epigenéticas adquiridas? *Imprinting* (impronta genómica). Inactivación del cromosoma X. Células madre. *Induced pluripotential stem cells* derivadas de células somáticas. Silenciamiento génico transcripcional y post-transcripcional. El intrigante mundo de los microRNAs. Ejemplos de genes que gobiernan el ciclo celular en eucariotas; respuesta a daño en el DNA, control y descontrol; oncogenes y cáncer. Virus oncogénicos. Envejecimiento; telómeros y telomerasas. Modelos moleculares de senescencia. Genética humana; mutaciones responsables de enfermedades; concepto de mutaciones dominantes negativas o por haploinsuficiencia del alelo salvaje. Captura y secuenciación de exomas. Terapia génica; sistemas de vectores virales para el ensamblado de partículas infectivas deficientes en su replicación; ejemplos de éxitos y fracasos.

# PROGRAMA ANALÍTICO

## Unidad 1. Teorías sobre el origen de la vida

Génesis de las primeras bio-macromoléculas en posibles escenarios pre-bióticos. Grandes pensadores en esta temática: Darwin, Oparin y Miller. Experimento de Miller y sus implicancias. El mundo primitivo de los supuestos ribo-organismos. Intrones autocatalíticos en procariontes y eucariotes. Transcripción reversa ancestral? Buscando la madre de todas las células. Árbol filogenético universal propuesto por Carl Woese. El rRNA como marcador evolutivo. El dominio "Archae". Organismos extremófilos: lecciones evolutivas y aprovechamiento biotecnológico. Distintas teorías para explicar el origen de organelas en eucariotes. Organelas ancestrales: el hidrogenosoma.

## Unidad 2. Genómica "antigua". Evolución de los genomas procariontes y eucariotes. Perpetuación e integridad del DNA

Organización estructural de los genomas procariontes y eucariotes. Genomas nucleares y en organelas. Comparación de diferentes organizaciones genómicas y génicas a lo largo de la Evolución. Reloj molecular. Elección de regiones génicas útiles para estimar tiempo evolutivo. DNA repetitivo y no repetitivo; ejemplos. Secuencias Alu. Familias génicas: su génesis, evolución y sentido biológico (p. ej., especialización funcional). Genes ortólogos y parálogos. Influencia de la selección natural positiva Darwiniana. Parámetro  $K_a/K_s$ . Repaso de DNA polimerasas. Replicones procariontes y eucariotes en moléculas de DNA circulares y lineales. Fidelidad. Sistemas moleculares que reparan el DNA dañado.

## Unidad 3. Los genomas como entidades dinámicas

Fenómenos de recombinación, tanto en procariontes y células somáticas de eucariotes (función en reparación) como en germinales (función en variabilidad genética). Avances del conocimiento de sus sistemas enzimáticos. La proteína RecA, como recombinasa y co-proteasa. DNA-transposones; mecanismo de acción (enzima transposasa) y su aprovechamiento en investigación para creación de mutantes con el objeto de dilucidar fenómenos biológicos (transposon tagging y sus variantes, ej.: enhancer trapping). Retrotransposones, p.ej. LINEs. Modelos in vivo para su estudio: células en cultivo y animales enteros. Reconocimiento de casos notables de dinamismo: ejemplos de transferencia horizontal del material genético entre células.

## Unidad 4. Estrategias de clonado o de identificación de genes por función o fenotipo

Elección de estrategias de clonado de acuerdo a la información disponible. Repaso de construcción de genotecas enfatizando las mutaciones que las células usadas en ingeniería genética necesariamente deben tener. Diferentes vectores moleculares de clonado. Plásmidos; fago lambda (contextualización con la historia de pioneras investigaciones en fagos). Complementación de mutantes y rescate fenotípico en unicelulares. Detección de interacciones génicas en levaduras. Generación y selección de mutantes producidas por transposon tagging en unicelulares, insectos y plantas. Hibridización diferencial. Display diferencial de RNA. Clonado posicional (genética reversa) en plantas, animales y humanos. Clonado posicional in silico.

## Unidad 5. Modificación de genomas

Knock-out (KO) génico sitio-dirigido para descubrir función fisiológica de genes clonados por estrategias que no involucran visualización de fenotipos mutantes. Historia de las ideas y experimentos pioneros. Su aplicación en bacterias, levaduras y animales; uso de células stem embrionarias de ratón para la metodología clásica (individuos quimera). KO condicional mediante el sistema Cre/lox. Nuevas metodologías: KO y Knock-in (KI) mediante Zn-finger-nucleasas o la moderna metodología CRISPR/Cas9.

## Unidad 6. Genómica moderna. Proyectos Genoma

Proyectos Genoma en organismos modelo en Genética: procariontes, levaduras, *A. thaliana*, *D. Melanogaster*, *C. elegans* y ratón. Megaproyectos "Genoma Humano" con financiamiento público y

privado. Diferentes estrategias utilizadas para su logro. Herramientas técnicas, características de los plásmidos BAC y otros vectores usados. Secuenciamiento shotgun y por previo mapeo. Procesamiento bioinformático de los datos resultantes. El genoma humano. Mapas genéticos. Mapas físicos. Regiones repetitivas. Elementos transponibles. LINES y SINES. Secuencias Alu; implicancias evolutivas. ¿Resabios de eventos de transposición? Nuevos métodos de secuenciación en gran escala (high throughput o deep sequencing): p. ej. pirosecuenciación. Distintos tipos de instrumental y costos. Ejemplos de Proyectos Genoma con dicha metodología: H. Neanderthal y genomas mínimos de Mycoplasma (Craig Venter). RNAseq. Secuenciación de DNA de organismos desconocidos dentro de comunidades: “metagenómica”. Aplicaciones de los resultados de los Proyectos Genoma: clonado posicional in silico. Microarrays de DNA para genómica comparativa entre especies y para análisis de expresión a escala genómica (transcriptomas). Genómica funcional: la posibilidad de descubrir la función de muchos genes a la vez. PCR arrays. Metodología superadora: RNAseq. Enfoques alternativos: nociones muy básicas de proteómica. Anexo (si es que se considera necesario): Búsqueda en la Internet: bases de datos de abstracts (Pubmed) y de secuencias de ácidos nucleicos y proteínas y de estructuras de proteínas. Sitio web <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. Programa BLAST. Displays informáticos ordenados por cromosoma, disponibles a partir de los resultados de los distintos proyectos Genoma. Ejemplos de displays de genomas de Arabidopsis y Humano.

### **Unidad 7. Arquitectura del DNA en eucariotas. Cromatina**

Estructura del nucleosoma. Niveles de empaquetamiento. Relación con etapas del ciclo celular. “Nuevos” factores proteicos reguladores de la transcripción. Acetilinasas y desacetilasas de histonas. Complejos remodeladores dependientes de ATP. Metilación de histonas. Métodos in vivo e in vitro para identificar sitios de unión a factores regulatorios y estimar el grado de asociación con histonas de determinadas regiones genómicas. Regiones hipersensibles y resistentes a nucleasas. Inmunoprecipitación de cromatina (ChIP) como estrategia genome wide in vivo para identificación de genes target de factores de transcripción conocidos. Posicionamiento de nucleosomas y su preferencia en exones.

### **Unidad 8. Epigenética. Imprinting (Impronta genómica)**

DNA metil transferasas de novo y de mantenimiento. Modelos de relación causa-efecto entre metilación de DNA, modificaciones covalentes en histonas, grado de heterocromatinización e influencia en los niveles de expresión. Métodos para detectar regiones genómicas metiladas, p. ej. bisulfito. Herencia de epialelos adquiridos en animales y plantas. ¿Hay herencia transgeneracional de marcas epigenéticas adquiridas debidas al ambiente?

Herencia de la expresión de genes sujetos a imprinting. Ejemplos de enfermedades humanas influidas: síndromes de Prader-Willi y Angelman. Consecuencias en el tipo de herencia. Mecanismos postulados p. ej. metilación en gametas. “Centros” responsables de imprinting en el genoma de mamíferos. Inactivación del cromosoma X; modelos de mecanismos; genes y RNAs Xist y Tsix como ejemplos de lncRNAs (long non-coding) regulatorios

Aportes de Shinya Yamanaka en el campo de las stem cells: induced pluripotential stem cells derivadas de células somáticas.

### **Unidad 9. Epigenética. Silenciamiento génico**

Silenciamiento génico transcripcional (TGS) y post-transcripcional (PTGS). Trabajos pioneros de Macino, Hannon, Baulcombe y Mello usando diferentes modelos biológicos. Inmunidad a nivel de ácidos nucleicos contra transgenes, virus e hiper-actividad de transposones. Interferencia mediada por RNA (RNAi) en hongos, plantas, *C. elegans*, y *D. Melanogaster*. Genes y maquinarias enzimáticas involucradas. Modelos de mecanismos. Ultimos avances del fenómeno. Aprovechamiento del fenómeno como método de silenciamiento transitorio para descubrir función o interacciones génicas. El intrigante mundo de los microRNAs.

### **Unidad 10. Los genes que gobiernan la transducción de señales del ciclo celular en animales. Control y descontrol. Oncogenes y cáncer**

Genes que rigen el ciclo celular. Redes de transducción de señales. Control y descontrol. Oncogenes y cáncer. Teorías de carcinogénesis. Mutaciones supuestamente desencadenantes. Retrovirus con oncogenes. Ejemplos paradigmáticos de genes supresores de tumores: Rb y p53. Fallas en checkpoints de respuesta a daño. Racionalidad en el diseño de drogas anti-tumorales. Concepto de “inestabilidad genómica”: ¿causa o consecuencia? Tumorigénesis vs. apoptosis. Genes y mutaciones asociados a procesos de metástasis. Factores de crecimiento tumoral: p. ej. VEGF. Angiogénesis y anti-angiogénesis. Epigenética en cáncer.

### **Unidad 11. Envejecimiento y telomerasas**

Radicales libres. Anión superóxido. Superóxido dismutasa. Anti-oxidantes. Senescencia a nivel celular. Observaciones de Hayflick. Acortamiento de telómeros en células somáticas. Trabajos de Thomas Cech y Elizabeth Blackburn. Clonado de los genes de telomerasa. Mecanismo de acción de la telomerasa en el contexto de la replicación de DNA (hebra lagging). ¿Se puede detener el envejecimiento? Animales modelo p. ej. C. elegans. Proteínas protectoras en los extremos de los cromosomas. Relación entre niveles de expresión de telomerasa y fenotipos tumorales. Individuos knock-out para telomerasa y clonados por transferencia nuclear; fenotipos resultantes. Mecanismos propuestos de senescencia y muerte celular resultantes del acortamiento telomérico: señalización de “daño” en el DNA.

### **Unidad 12. Genética Humana**

Estrategias para la búsqueda de genes responsables de enfermedades hereditarias. Asociaciones fenotipo-genotipo; análisis de ligamiento; LOD score. Enfermedades monogénicas y multifactoriales. Factores de riesgo. Tipos de herencia de enfermedades humanas. Causas: mutaciones dominantes por haplo-insuficiencia, dominantes negativas y recesivas, inserción de transposones, expansión de tripletes. Captura y secuenciación de exomas. Posibilidades de diagnósticos a nivel poblacional y discusión sobre decisiones familiares y médicas.

### **Unidad 13. Terapia génica**

Conceptos de terapia génica en humanos. In vivo y ex vivo. Vectores virales y no virales. Ventajas y riesgos de cada tipo de vector. Manipulación de su tropismo. Generación de partículas infectivas defectivas en su replicación usadas como vectores. Vectores basados en HIV. Estabilidad de los genes transducidos. Vías de administración. Estrategias “anti-sense”. Ribozimas como genes terapéuticos. Construcciones CRISPR/Cas9 anti-agentes infecciosos, p ej HIV. Ejemplos de investigaciones en terapia génica con énfasis en potenciales aplicaciones a enfermedades del sistema nervioso. Modelos animales. Ejemplos clínicos de casos exitosos.

## **BIBLIOGRAFIA III**

La materia no tiene bibliografía en forma de libros de texto sino en trabajos científicos originales y reviews (explicitados en la página web de la materia), con el objeto de que los alumnos vean cómo se construye el conocimiento de primera mano y que a menudo no hay verdades tajantes sino que los mismos expertos pueden dudar en las interpretaciones de los experimentos.

<b>Profesores/as a cargo:</b>	<b>Norberto Daniel Iusem</b>	
<b>Firmas</b>	<b>y</b>	<b>Fecha: 14/05/2018</b>
<b>Aclaraciones</b>		

## ANEXO I

### CONTENIDOS DESGLOSADOS <sup>IV</sup>

#### a) Clases de Problemas/Seminarios (combinados)

Contamos con una Guía de Problemas de ejercitación (unos 60) , corregida y actualizada todos los años, basados en *papers* científicos reales, ya sea de años atrás o recientes, pero en todos los casos con importante valor didáctico. Y también con una Guía de Seminarios con 8 *papers* cuidadosamente elegidos, con la misma filosofía, abarcando una gran diversidad de modelos biológicos (procariotas, levaduras, plantas, mamíferos). En todos los casos, se ven las clases teóricas correspondientes con antelación.

#### b) Prácticos de Laboratorio

El TP versa sobre **herencia transgeneracional de marcas epigenéticas adquiridas por el ambiente**, usando el modelo **Drosophila**. La anécdota molecular es muy interesante y está basada en el siguiente paper: “ Inheritance of Stress-Induced,ATF-2-Dependent Epigenetic Change”. Seong et al. Cell 145, 1049-1061 (2011)

Se trabaja con líneas mutantes. Una de ellas tiene una inversion del gen white (responsable del color rojo de los ojos) heterocromatinizado y silenciado, que se des-silencia por calor al estadio larval, y que se hereda en la progenie sin estresar!

#### e) Salidas de campo/viajes<sup>V</sup>: no hay

ANEXO II Adjuntar un ejemplo del cronograma de la Materia, o de los cronogramas en caso de que tenga distintas formas (cuatrimestrales, verano, etc.) <sup>VI</sup>

## GENETICA MOLECULAR 2017

### Cronograma

	Seminarios/Problemas/TP	Teóricas	Seminarios/Problemas/TP	Teóricas
lunes	Martes 18-21 hs	Miércoles 18-21 hs	Jueves 18-21 hs	Viernes 18-21 hs
		<b>16-8</b> Presentación. Panorámica de tópicos a ver. Algunos aspectos históricos de la Biología Molecular en el mundo (este año incluiré GFP y mutantes fluorescentes)		<b>18-8</b> Origen de la vida. Evolución de las células primitivas
<b>feriado</b>	<b>22-8</b> Presentación de docentes y alumnos	<b>23-8</b> Genómica "antigua". Organización y evolución de los genomas. Familias génicas. Parálogos y enhancers aparentemente redundantes. Reloj molecular. Genomas de organelas	<b>24-8</b> Origen de la vida. Evolución de las células primitivas (problemas [5])	<b>25-8</b> Perpetuidad y dinamismo del genoma: Repaso de replicación de DNA Perpetuación (fidelidad). Recombinación. Reparación
	<b>29-8</b> Genómica "antigua". Familias génicas, reloj molecular (problemas [3]).  Dinamismo de genomas I (problemas [2]).	<b>30-8</b> Dinamismo del genoma (cont.): Transposición en procariotas y eucariotas. Ejemplos de ventajas adaptativas: "exaptación" de transposones por parte de enhancers en vertebrados	<b>31-8</b> Dinamismo de genomas II (paper LINES y problemas [3])	<b>1-9</b> Estrategias de identificación de genes con función (o expresión) determinada
	<b>5-9</b> Estrategias de identificación de genes con función determinada (problemas [5])	<b>6-9</b> (continuación clase anterior)	<b>7-9</b> Estrategias de identificación de genes con función determinada (problemas [5])	<b>8-9</b> Búsqueda de función de genes conocidos (KO) en unicelulares, plantas y animales. Metodología moderna CRISPR (clase de 3 hs con intervalo)
	<b>12-9</b>  Estrategias de identificación de genes (paper complementación sobre genes de susceptibilidad a Anthrax)	<b>13-9</b>  Genómica "moderna" Proyectos Genoma. Genoma Humano	<b>14-9</b>  Knockout y Knockin (problema CRISPR [1])  Paper CRISPR anti-HIV	<b>15-9</b> Microarrays. Genómica comparativa y funcional. Secuenciación profunda o <i>high throughput</i> . RNAseq Genoma del Neanderthal. Metagenómica
	<b>19-9</b> Proyectos genoma. (problemas [6])	<b>20-9</b> Cromatina Epigenética ¿Hay herencia trans-generacional de marcas epigenéticas adquiridas? (clase de 3 hs con intervalo)	<b>21-9</b> <b>asueto</b>	<b>22-9</b> <i>Imprinting</i> . Inactivación del cromosoma X
	<b>26-9</b> Cromatina (problemas [4]) Epigenética (problemas [2])	<b>27-9</b> <b>Repaso para parcial</b>	<b>28-9</b> <b>Repaso para parcial</b>	<b>29-9</b> <b>Primer parcial</b>
	<b>3-10</b> <i>Imprinting</i> . Inactivación del cromosoma X (problemas [5])	<b>4-10</b> <i>Stem cells</i> (células madre) pluripotenciales inducidas. Aportes pioneros de S. Yamanaka <b>Alejandra Guberman</b>	<b>5-10</b> Inactivación del cromosoma X (paper gen Xist ectópico en cromosoma 21 extra como modelo condicional de Down)	<b>6-10</b> Silenciamiento génico (clase de 3 hs con intervalo)

<b>feriado</b>	<b>10-10</b> Silenciamiento génico: TGS (paper remodelación cromatina y problema [1])	<b>11-10</b> Ciclo celular. Respuesta a daño	<b>12-10</b> Silenciamiento génico: PTGS (paper microRNAs y problemas [3])	<b>13-10</b> Envejecimiento. Telómeros y telomerasas
<b>feriado</b>	<b>17-10</b> Telomerasas (paper y problemas [4])	<b>18-10</b> Cáncer Virus oncogénicos	<b>19-10</b> Ciclo celular, cáncer, virus oncogénicos (problemas [7])	<b>20-10</b> Genética Molecular Humana I <b>Liliana Dain</b>
	<b>24-10</b> Genética Humana (problemas [3])	<b>25-10</b> Terapia Génica	<b>26-10</b> Terapia génica (paper estrategia lentiviral, expansión tripletes y problema [1])	<b>27-10</b> Genética Molecular Humana II <b>Liliana Dain</b>
	<b>31-10</b> Problemas integratorios [3] <b>Repaso para parcial</b>	<b>1-11</b> <b>Consulta/Repaso para 2do parcial</b>	<b>2-11</b> Problemas integratorios [3] <b>Repaso para parcial</b>	<b>3-11</b> <b>2do parcial, integratorio</b>
	<b>7-11</b> <b>TP</b>	<b>8-11</b> <b>libre</b>	<b>9-11</b> <b>TP</b>	<b>10-11</b> <b>libre</b>
	<b>14-11</b> <b>TP</b>	<b>15-11</b> <b>libre</b>	<b>16-11</b> <b>TP</b>	<b>17-11</b> <b>Libre</b>
	<b>21-11</b> <b>TP</b>	<b>22-11</b> <b>libre</b>	<b>23-11</b> <b>TP</b>	<b>24-11</b> <b>PRESENTACIONES ORALES</b>
<b>feriado</b>	<b>28-11</b> <b>TP</b>	<b>29-11</b> <b>PRESENTACIONES ORALES</b>	<b>30-11</b> <b>TP</b>	<b>1-12</b> <b>PRESENTACIONES ORALES</b>

---

Notas:

<sup>I</sup>El contenido de este documento se ratificará o rectificará bianualmente

<sup>II</sup>Objetivos: redactados en función de los aprendizajes buscados (no en función de lo que los docentes hacen para alcanzar esa meta). Por ejemplo, la redacción de cada objetivo debería comenzar con alguna frase como “Que los/as estudiantes sean capaces de... conozcan... comprendan..., etc.”.

Por favor evitar frases *imprecisas* (ej.; “Se hará énfasis en las distintas estrategias y en las distintas metodologías de estudio”) o *incorrectas* (ej.; “El docente fomentará...)

Si un el objetivo es que el/la estudiante priorice el espíritu crítico sobre dogmas, entonces, debería estar redactado de ese modo, en términos de lo que debe lograr el/la estudiante. Si se incluyen estos objetivos cognitivos de largo plazo como el anterior deben ser coherentes con las actividades y evaluaciones que permitan alcanzar los mismos. Para la elaboración y/o redacción de los objetivos puede consultar al CEFIEC a través de los emails: [emeinardi@gmail.com](mailto:emeinardi@gmail.com) o [leomgalli@gmail.com](mailto:leomgalli@gmail.com)

<sup>III</sup> Bibliografía obligatoria. De manera optativa bibliografía sugerida para ampliar temas.

<sup>IV</sup>De acuerdo a lo indicado en los ítems de “Actividad”: Títulos y muy breve descripción del tema a desarrollar, de 160 caracteres como máximo.

<sup>V</sup>Máximo: 320 caracteres.

<sup>VI</sup>Los cronogramas pueden ser enviado en cualquier formato.