



Bustos Jaimes I, Castañeda Patlán C, Oria Hernández J, Rendón Huerta E, Reyes Vivas H, Romero Álvarez I (eds). **Mensaje Bioquímico, Vol. XXXII**. Depto de Bioquímica, Fac de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Cd. Universitaria, México, D.F., MÉXICO (2008).
(<http://bq.unam.mx/mensajebioquimico>)
(ISSN-0188-137X)

BIOLOGÍA MOLECULAR EN MEDICINA

José Navarro Partida¹, Ana Soledad Sandoval Rodríguez¹,
Juan Armendáriz Borunda^{1,2*}

1. Instituto de Biología Molecular en Medicina y Terapia Génica
Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara
Sierra Mojada No. 950, Puerta 7. Col. Independencia. C.P. 44340 Tel/Fax (33)1058-5317
2. OPD Hospital Civil de Guadalajara
*armendb@cucs.udg.mx

Resumen

La medicina molecular, la medicina genómica, la farmacogenómica el diagnóstico molecular y la terapia génica han sido el resultado del impacto de la biología molecular en las ciencias médicas. Estas áreas de la investigación biomédica han permitido el avance en el conocimiento de la patogenia de los padecimientos humanos, el desarrollo de novedosas estrategias terapéuticas (como es el caso de la medicina del RNA), el mejoramiento de tratamientos farmacológicos y la implementación de métodos diagnósticos precisos.

Palabras clave: *Medicina molecular, medicina genómica, farmacogenómica, diagnóstico molecular, terapia génica.*

Abstract

Molecular medicine, genomic medicine, pharmacogenomics, molecular diagnosis and gene therapy resulted from the impact of molecular biology on medical sciences. These biomedical research areas have a strong impact in the knowledge of the pathological basis of human diseases, the development of new therapeutic strategies (like RNA medicine), the improvement of pharmacological therapies and the implementation of accurate diagnostic methods.

Keywords: *Molecular medicine, genomic medicine, pharmacogenomics, molecular diagnosis, gene therapy.*

Introducción

Las células son las unidades funcionales de cualquier organismo vivo. Las instrucciones necesarias para dirigir sus actividades están contenidas en los cromosomas del núcleo celular y son conocidas en su conjunto como información genética. La información genética se encuentra almacenada en el ácido desoxirribonucleico (DNA) en forma de un código, denominado código genético. Un segmento de DNA de localización cromosómica precisa que contiene el código para un producto (proteína o RNA) de función definida se denomina gen. La información del gen es transferida a los diferentes compartimentos celulares a través del ácido ribonucleico (RNA) y es transmitida de una célula madre a las hijas por duplicación del material genético (DNA) [1].

Los procesos celulares involucrados en la transferencia y transmisión de la información genética en la célula constituyen la materia de estudio de la biología molecular. La biología molecular puede ser definida como una disciplina que se ocupa del estudio de la vida a nivel molecular. Se fundamenta en un “dogma central” (Figura 1), que establece el flujo de la información genética en la célula (DNA → RNA → Proteína) [1].

Para el estudio de la transferencia y la transmisión de la información genética, los biólogos moleculares han desarrollado técnicas que permiten la manipulación de los ácidos-nucleicos (DNA y RNA), denominadas técnicas del DNA recombinante; con este mismo fin han propuesto y perfeccionado procedimientos para el estudio de los productos de la expresión de los genes (RNA y proteínas) [1,2].

La medicina molecular es la ciencia biomédica que utiliza las técnicas de la biología molecular en el estudio de las enfermedades humanas.

El impacto de la biología molecular en las ciencias médicas se vio potenciado por el “Proyecto Genoma Humano”, investigación multinacional que estableció la secuencia de bases del DNA contenido en los cromosomas humanos. El Proyecto del Genoma Humano ha logrado determinar el orden preciso de los cerca de 3,200 millones de nucleótidos del genoma y elaborar un mapa que ubica a sus 30 a 40 mil genes. [3,4]. Para la medicina, el conocimiento de la secuencia completa del DNA humano constituye una poderosa herramienta para la investigación en biomedicina que ha permitido el avance en el conocimiento de la patogenia, el desarrollo de nuevas terapias y la implementación de métodos diagnósticos precisos (Figura 2).

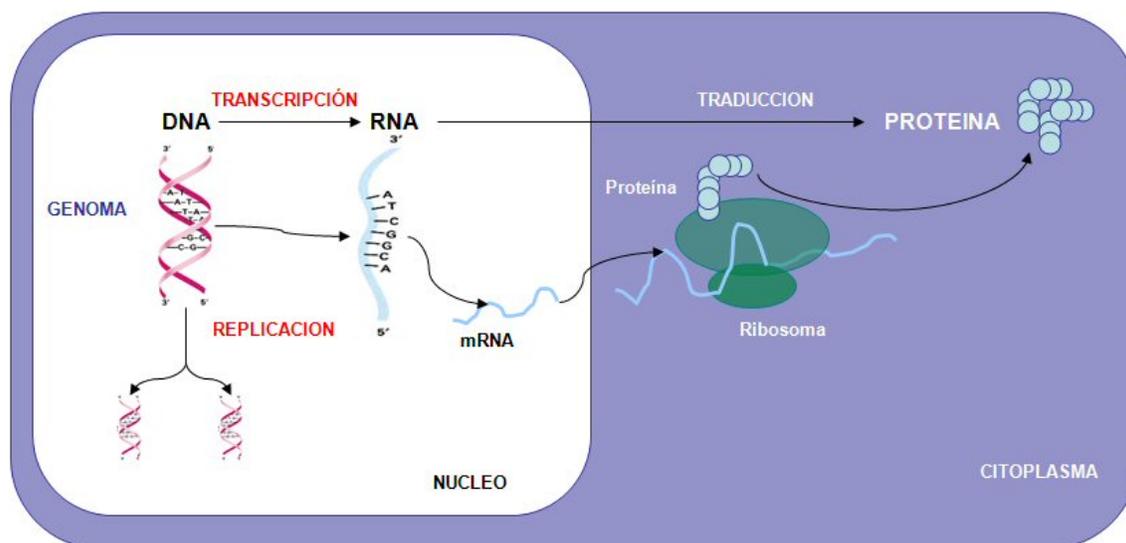


Figura 1. Dogma central de la biología molecular.

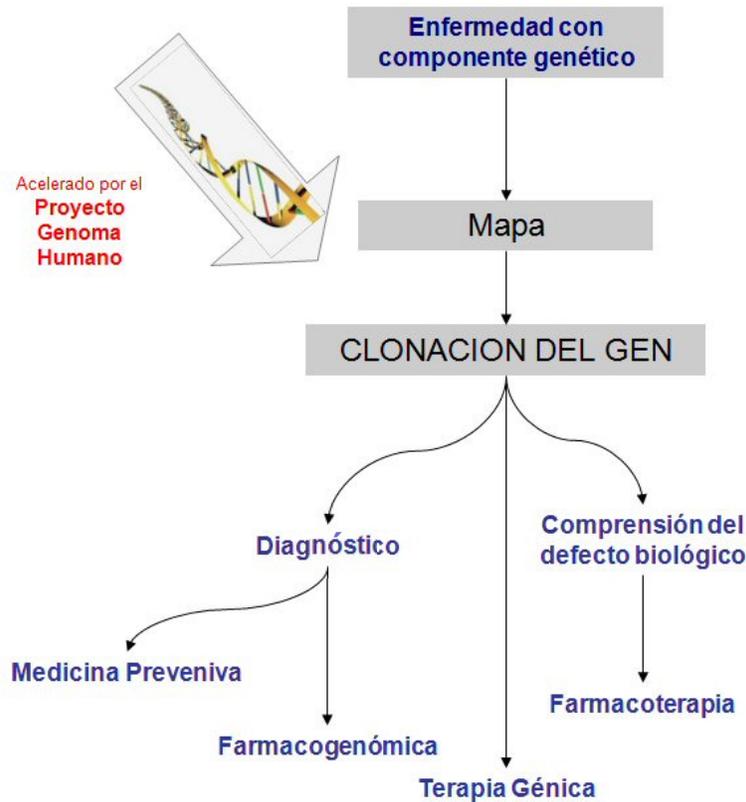


Figura 2. Impacto de la biología molecular en la medicina. El conocimiento y las técnicas generadas por la biología molecular influyen en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades humanas. La incorporación de la biología molecular a la medicina ha sido impulsada por el avance tecnológico y la comprensión de la información genética producidos por el Proyecto Genoma Humano.

Medicina genómica

Las diferencias morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y moleculares entre individuos de la misma especie (diferencias fenotípicas), son producto de las variaciones en la secuencia del DNA (variaciones genotípicas). Los cambios en la secuencia del DNA que se presentan con una incidencia superior al 1% reciben el nombre de polimorfismos, si la incidencia es menor son llamadas mutaciones. En el genoma se identifican diferentes tipos de polimorfismos; VNTRs (de *Variable Number Tandem Repeats*) y SNPs (de *single nucleotide polymorphism*). Los SNPs (variaciones heredadas en una sola base) explican alrededor del 90% de la diversidad fenotípica en el humano [5,6].

El estudio de los polimorfismos y su asociación con las enfermedades humanas es el área de investigación de la llamada medicina genómica, la cual se define como el uso de análisis genotípicos rutinarios para mejorar los cuidados de la salud del individuo [7]. De la relación entre los polimorfismos y las enfermedades humanas que se derivan de las investigaciones en medicina genómica surge el término de “susceptibilidad genética”, es decir, un polimorfismo o conjunto de estos que confieren propensión genética al desarrollo de ciertas enfermedades o bien a complicaciones de estas. La capacidad de predecir con cierta exactitud los riesgos de padecer enfermedades donde los genes jueguen un papel fundamental hace posible la aplicación de medidas preventivas que limiten o incluso eviten los padecimientos y sus complicaciones. La variabilidad genética no sólo es capaz de identificar la susceptibilidad a los

padecimientos, puede predecir además la evolución de estos y su respuesta a las terapias farmacológicas; claro ejemplo de ello son los polimorfismos encontrados en pacientes con DM que se asocian a nefropatía diabética severa [8].

Farmacogenómica

La evaluación de las reacciones tóxicas y adversas de los fármacos es un requisito indispensable para su uso terapéutico. Idiosincrasia es el término acuñado por la farmacología para definir las reacciones individuales (tanto terapéuticas como tóxicas) que puede experimentar un individuo tras la administración de una terapia farmacológica; en definitiva, la respuesta individual a las drogas es determinada por el genotipo [9,10].

De los estudios de variabilidad genética se derivó la farmacogenómica, disciplina que evalúa la influencia de los polimorfismos genéticos en la respuesta a los fármacos. Las evaluaciones farmacogenómicas de los nuevos activos e incluso de los ya existentes permitirán incrementar la eficiencia y bioseguridad de los tratamientos farmacológicos para generar un tratamiento justo a la medida del genotipo, en otras palabras, fármacos hechos a la medida [10].

Medicina molecular y patogenia

Es clara la implicación de la biología molecular en el estudio, diagnóstico y tratamiento de padecimientos genéticos hereditarios ocasionados por mutaciones; sin embargo, todas las enfermedades humanas poseen un componente genético bien hereditario o como resultado de la respuesta del organismo a los estímulos del medio, como las toxinas o los virus.

La exploración de las funciones de cada gen humano y de sus implicaciones en la enfermedad revela cómo el genotipo se relaciona con la génesis y evolución de los padecimientos. Con el conocimiento de las bases moleculares de las enfermedades es posible identificar marcadores para el diagnóstico temprano y nuevos blancos terapéuticos, así como desarrollar estrategias terapéuticas novedosas y efectivas que en su conjunto permitan mejorar la atención a la salud.

Por ejemplo, actualmente está bien documentada la estrecha asociación entre la génesis del cáncer de mama y las mutaciones de los genes BRCA. Los genes BRCA 1 y 2 funcionan como supresores tumorales [11,12]; mutaciones en estos genes producen la pérdida de su función y por lo tanto conducen a proliferación celular descontrolada. La detección de portadores de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 tiene un gran impacto sobre la práctica médica, permite implementar estrategias de prevención y diagnóstico temprano en miembros de familias con individuos afectados, además de permitir predecir la evolución (agresividad) del cáncer de mama para en última instancia determinar el manejo más adecuado [13].

Diagnóstico molecular

La biología molecular ha venido a revolucionar los estudios diagnósticos de enfermedades hereditarias y adquiridas. Las técnicas moleculares aplicadas al diagnóstico ofrecen mayor sensibilidad, especificidad y rapidez con requerimientos mínimos de muestra en comparación con las pruebas convencionales. Esto permite el inicio temprano del mejor esquema terapéutico, disminuyendo de esta manera la probabilidad de complicaciones (Figura 3) [14-16].

Las técnicas moleculares aplicadas al diagnóstico de enfermedades infecciosas en ocasiones superan las limitaciones que imponen los organismos para su aislamiento. Los ácidos nucleicos microbianos extraídos de una muestra clínica pueden ser analizados para buscar la presencia de secuencias de DNA específicas de los organismos sin importar los requerimientos fisiológicos para la viabilidad de los organismos [16]. El análisis y la clonación del genoma del virus de la hepatitis C (HCV) ha permitido conseguir antígenos virales necesarios para el desarrollo de pruebas serológicas. Actualmente, las técnicas de biología molecular permiten la identificación, cuantificación y el análisis de la secuencia del genoma de HCV en individuos infectados.

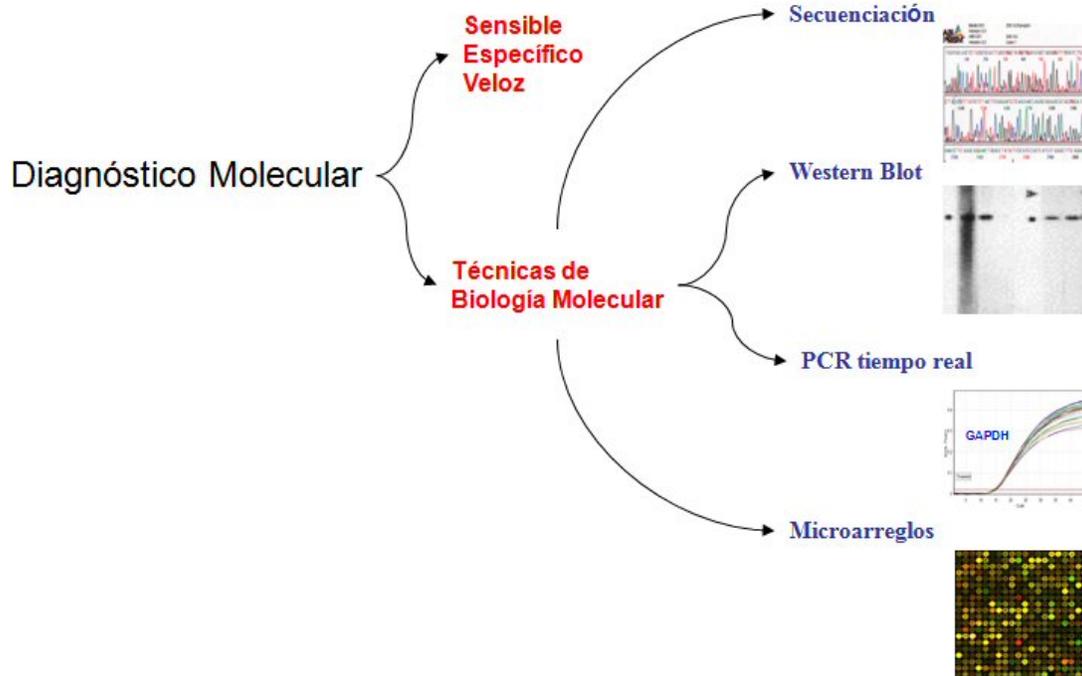


Figura 3. Diagnóstico Molecular. Las técnicas generadas por la Biología Molecular ofrecen ventajas sobre las técnicas convencionales en el diagnóstico de enfermedades hereditarias y adquiridas.

Terapia génica

La terapia génica se define como la transferencia o introducción de material genético para modificar el repertorio genético de células, destinada a curar enfermedades de origen tanto hereditario como adquirido. Las enfermedades posibles de tratar con esta estrategia terapéutica incluyen desde las monogénicas hereditarias hasta las poligénicas e infecciosas; dada esta diversidad, cada enfermedad requiere un abordaje particular. Las opciones en la manipulación genética son variadas e incluyen la adición o supresión de genes. La adición de genes (insertar un gen funcional que exprese la proteína terapéutica en el tejido indicado), incluye la corrección de genes defectuosos, insertar genes para inducir funciones nuevas o incrementar la expresión de un gen de interés. Por otro lado, la supresión génica se realiza a través de RNA de interferencia, oligonucleótidos anti-sentido o bien ribozimas para disminuir o anular la expresión de genes.

Según el procedimiento que se aplique a las células para introducir el gen, la terapia génica se divide en terapia génica *ex vivo* e *in vivo* (Figura 4). En la terapia *ex vivo* las células a transfectar son cultivadas para posteriormente introducirles el material genético; una vez que

estas células expresan el gen terapéutico son introducidas nuevamente al paciente. Por otro lado; la terapia *in vivo* consiste en la introducción directa del gen terapéutico al torrente sanguíneo o en la administración directa en el órgano o tejido diana. Cuando la terapia génica se aplica en células germinales se origina un cambio permanente de todo el organismo y en generaciones posteriores. Por el contrario, la aplicación en células somáticas implica que solo tejidos u órganos sean transfectados mediante administración sistémica, inyección directa o previa extirpación del tejido. Este tipo de terapia génica se aplica a prácticamente cualquiera de las células del organismo y es la más aplicada en la clínica.

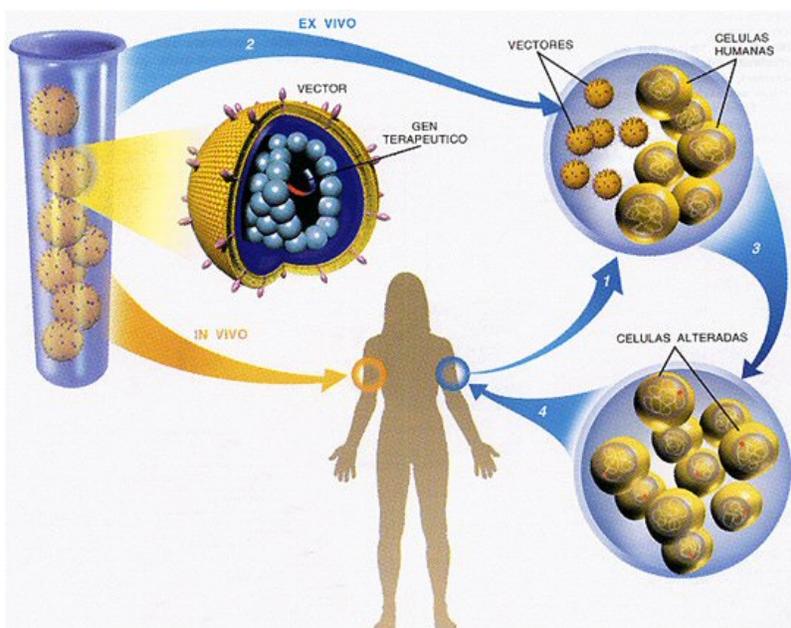


Figura 4. Modalidades de la Terapia Génica.

Para transferir los genes terapéuticos, la terapia génica utiliza vehículos de origen viral o no viral llamados vectores. La transferencia de genes y cambios fenotípicos provocados por un vector viral se denomina “transducción”; en cambio, la transferencia de genes por un sistema no viral se denomina “transfección” (Figura 5).

Los vectores no virales muestran una baja toxicidad y en general son de bajo costo; sin embargo, la transferencia de genes es generalmente ineficiente y transitoria. La transfección por vectores no virales se divide a su vez en métodos físicos (electroporación, bombardeo de partículas, inyección directa de DNA, etc.) y químicos (precipitación con fosfato de calcio, liposomas, etc.).

Electroporación; consiste en el uso de una corriente eléctrica para generar orificios en la membrana celular a través de los cuales el material genético se introduce, generalmente por precipitación de complejos DNA-sales. Usada para cultivos celulares.

Bombardeo de partículas; consiste en el uso de un aparato de balística que dispara micropartículas de oro rodeadas de DNA plasmídico; estas partículas atraviesan la pared celular depositando el material genético en el citoplasma. Es el método de elección para la transfección de células vegetales.

Inyección directa del DNA; consiste en la introducción directa de DNA en el núcleo celular mediante una especie de jeringa y un microscopio. Se utiliza principalmente para la producción de animales transgénicos.

Precipitación con fosfato de calcio; consiste en formar un precipitado insoluble entre el cloruro de calcio y el DNA que forma microagregados que se depositan sobre la membrana celular y posteriormente son endocitados. Es la técnica de elección para experimentos *in vitro*.

Liposomas; se basa en polímeros de poliamidoaminas y lipopoliaminas con cargas positivas que se unen a las cargas negativas del DNA formando vesículas multilaminales que interactúan con los lípidos de la membrana celular, facilitando la transferencia de los ácidos nucleicos al interior de las células.

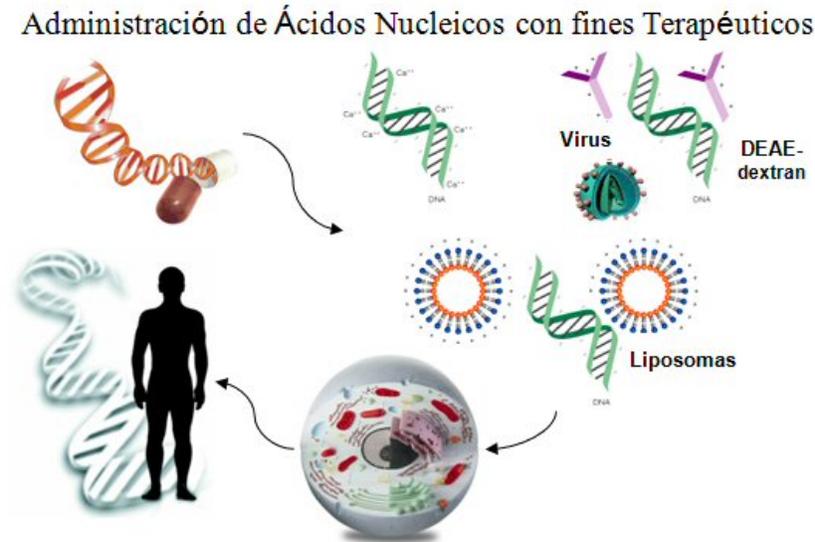


Figura 5. Vectores útiles en la Terapia Génica

Por otro lado, los vectores virales presentan una mayor eficiencia de transducción comparados con los sistemas no virales, por lo que son los vectores de elección en los modelos *in vivo* y en protocolos clínicos de terapia génica. Hasta el momento se usan retrovirus, adenovirus, adenoasociados, herpesvirus y baculovirus. Para su uso como vectores, los virus son modificados genéticamente para que sean deficientes en replicación; en algunas ocasiones además, su cápside es modificada con la finalidad de dirigir o re-direccionar su célula blanco. Cada uno de estos vectores posee ventajas y limitaciones respecto a los otros dependiendo del transgen, el tipo celular y la vía de administración. En general, un vector ideal debe producirse de manera fácil y eficiente, no ser tóxico o inducir reacciones inmunológicas, ser capaz de infectar a células tanto en reposo como en replicación y transducir tipos celulares de manera específica.

Con base en la naturaleza de su genoma los vectores virales pueden ser divididos en vectores de RNA y DNA; dada su capacidad de integrar o no su genoma viral dentro del DNA cromosómico de la célula huésped pueden ser clasificados como vectores integrativos o no-integrativos. Los vectores integrativos se basan en retrovirus; los no integrativos incluyen a los vectores adenovirales (Ad), virus adeno-asociados (AAV) y los virus de herpes simple tipo 1 (HSV-1).

Medicina de RNA

La medicina de RNA utiliza diversas estrategias basadas en el uso de moléculas de RNA con fines terapéuticos. De estas estrategias, la primera en ser desarrollada fue la terapia

antisentido; es decir, aquella basada en el empleo de oligonucleótidos antisentido expresamente diseñados para bloquear la acción de determinados genes. Esta idea inicio promisoriamente hacia 1992 en la Universidad de Harvard, donde se propuso inicialmente que la terapia antisentido podría resultar eficaz para tratar enfermedades vinculadas con una actividad genética anormal y donde se inició la elaboración comercial de oligonucleótidos antisentido.

Esta terapia se basa en la síntesis de un oligonucleotido antisentido a un mRNA para el que se desea bloquear su traducción, evitando así la producción de una proteína nociva. En un abordaje alterno, el oligonucleótido puede ir dirigido a unirse a un DNA de doble cadena que contiene una mutación causante de una patología; de esta manera, la triple cadena formada no será transcrita, impidiendo la expresión del gen defectuoso.

Las desventajas presentadas por esta estrategia estriban en la gran cantidad de oligonucleótidos que se requieren administrar para sistemas *in vivo* y en la facilidad de degradación de estos RNA de cadena sencilla (a veces aun antes de alcanzar su objetivo); además, dada la conformación espacial tanto del DNA como del RNA, aun con un diseño teórico correcto no es posible asegurar la hibridación del oligonucleótido. Esta estrategia ha probado ser útil para bloquear la expresión del oncogén kRAS, los efectos fibróticos del TGF- β y para inhibir la expresión vírica del VHC.

El sistema de inhibición conocido como RNA de interferencia (RNAi) se descubrió al observarse que algunas moléculas de RNA de longitud pequeña podían anular la expresión de genes en células de plantas y animales al hibridar con las cadenas de RNA mensajero, con lo que la síntesis proteica se veía inhibida [17,18]. Este proceso de inhibición con RNA de doble cadena se da en las células naturalmente, por ejemplo, las plantas lo utilizan como defensa contra infecciones virales; otros procesos dentro de la célula utilizan mecanismos similares.

El siguiente aporte en esta historia, después del descubrimiento de los RNA pequeños, ocurrió a mediados del 2002 cuando se identificó una enzima con actividad de ribonucleasa llamada Dicer. Esta enzima es la encargada de producir en la célula las moléculas de RNA pequeño a partir de moléculas de RNA grandes. Los segmentos cortados pueden ser, según el gen que los produjo, microRNAs y RNAs interferentes cortos (siRNAs).

Los siRNAs se originan por el procesamiento de un RNA largo de doble cadena (dsRNA) por la enzima Dicer que genera fragmentos de 20-25 nucleotidos de longitud. Este siRNA se incorpora a un complejo denominado Complejo Silenciador Inducido por RNA (RISC) que contiene proteasas. Al constituirse el RISC, las hebras complementarias (sentido y antisentido) del siRNA son desapareadas. El siRNA desapareado antisentido se asocia, mediante hibridación, con el RNA blanco y guía al complejo RISC hacia su secuencia blanco (mRNA sentido) al cual es complementario. La actividad de endorribonucleasa corta el RNA blanco en la porción media de la región pareada y algunas exonucleasas completan la degradación. Esta estrategia se ha utilizado como herramienta para silenciamiento de genes específicos en células de mamífero. Otras estrategias que se han implementado para inducir la expresión de estas moléculas son la inyección de dsRNA (sintetizado químicamente o transcrito *in vitro*), el bombardeo de partículas recubiertas del RNAi o la transfección con vectores que portan secuencias para la expresión endógena del RNAi (transitoria o estable).

Las posibilidades y aplicaciones del RNA pequeño han cambiado la manera de entender la producción de proteínas, la cual ya no se puede explicar sin la participación de estos RNA que pueden inactivar genes completos. Como estrategia terapéutica, su poderosa acción de inhibición y la posibilidad de propagarse de una célula a otra podrá generar nuevas terapias genéticas altamente eficaces. Por su tamaño pequeño, su participación en la expresión o inexpressión de proteínas y sus funciones todavía desconocidas, los RNA pequeños se han convertido en moléculas clave que repercutirán en la forma en que nos acercamos a los mecanismos de la vida.

Los microRNAs (miRNA) son RNA de cadena sencilla de 21-23 nucleótidos de longitud que regulan la expresión génica. Fueron descritos por primera vez por el grupo de Víctor Ambros en 1993 como *small RNAs*, aunque el término micro RNA se acuñó hasta el 2001 por Ruvkun [19,20]. Los miRNA son codificados por genes que son transcritos mas no traducidos; estos transcritos son procesados a un forma llamada pri-miRNA que originan las estructuras pre-miRNA que contienen una pequeña horquilla; finalmente se originan los miRNA maduros. Los genes que los originan son transcritos primariamente a pri-miRNA con una CAP y una cola de poli A que es procesado en el núcleo de la célula a un segmento corto de 70 nucleótidos con estructura de pasador llamado pri-miRNA. Este procesamiento lo realiza un complejo llamado "*Microprocessor complex*", que incluye una nucleasa llamada Drosha y una proteína de unión a RNA de doble cadena denominada Pasha. Posteriormente, en el citoplasma, el pre-miRNA es procesado a su forma madura por la nucleasa Dicer que inicia la formación del complejo RISC (complejo inductor del silenciamiento de RNA). El corte por Dicer origina dos moléculas pequeñas complementarias de RNA, de las cuales solo una, conocida como hebra "guía", es seleccionada por la proteína Argonauta (RNAasa del complejo RISC) para integrar el complejo RISC mientras que la cadena sobrante es degradada. El miRNA generado complementara a su secuencia blanco la cual será degradada por el complejo RISC.

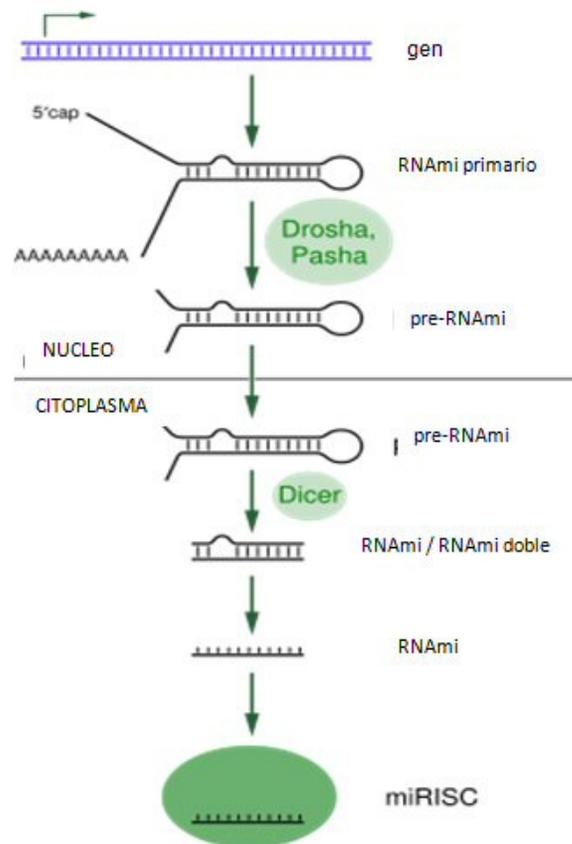


Figura 5. Vía del miRNA

En plantas, la función de estas moléculas parece ser similar a la del RNAi (facilitar el corte del mRNA); en el caso de los animales, se cree funciona previniendo la traducción proteica sin degradar el mRNA. Los miRNA parecen también regular la metilación de secuencias.

La actividad de un miRNA puede ser bloqueada por un “*locked nucleic acid*” (LNA), que es un oligonucleótido modificado (2'-O-methyl RNA oligo), o por un oligonucleótido bloqueador estérico [21]. Los miRNA [22,23] han sido vinculados a patologías como cirrosis, cáncer, daño muscular, etc; y su bloqueo está siendo explorado como una estrategia terapéutica para el tratamiento de varios padecimientos [21].

Referencias

1. Alberts, B., Jhnsonn, D., Lewis, J. et al. (2002) *Molecular Biology of the cell* 4th Edition. Garland Science. New Cork.
2. Dole, J. W., y Shantz, M. (2002) *From genes to genomes. Concepts and applications of DNA technology.* John Willey & Sons, Ltd.
3. Lander, E. S., et al. (2001) *Nature*. **409**, 860-921.
4. Venter, J. C., et al. (2001) *Science*. **291**, 1304-1351.
5. Taillon-Miller, P., Piernot, E. E., y Kwok, P. Y. (1999) *Genome Res.* **9**, 499-505.
6. Wangk, D. G., et al. (1998) *Science*. **280**, 1077-82.
7. Beaudet, A. L. (1999) *Am J Hum Genet.* **64**, 1-13.
8. Freire, M. B., Ji, L., Onuma, T., Orban, T., Warran, J. H., y Krolewski, A. S. (1998) *Hypertension*. **31**, 896-9.
9. Gould-Rothberg, B. E. (2001) *Nat Biotechnol.* **19**, 209-11.
10. Pfost, D. R., Boyce-Jacino, M.T., y Grant, D. M. (2000) *Trends in Biotechnology.* **18**, 334-338.
11. Wooster, R. (1995) *Nature*. **378**, 789-792.
12. Welcsh, P.L., y King, M. C. (2001) *Hum Mol Genet.* **10**, 705-713.
13. Mann, G. B., y Borgen, P. I. (1998) *J Surg Oncol.* **67**, 267-274.
14. Tenover, F. C., Arbeit, R., Archer, G., Biddle, J., Byrne, S., y Goering R. (1994) *J Clin Microbiol.* **32**, 407-415.
15. Fredricks, D. N., y Relman, D. A. (2000) *CMAJ.* **163**, 301-309.
16. Kearns, A. M., Freeman, R., Murphy, O. H., Seiders, P. R., Steward, M., y Wheeler, J. (1999) *J Clin Microbiol.* **37**, 3434
17. Hamilton, A., y Baulcombe, D. (1999) *Science.* **286**, 950-952.
18. Elbashir, S., Harborth, J., Lendeckel, W., Yalcin, A., Weber, K., y Tuschl, T. (2001) *Nature.* **411**, 494-498.
19. Lee, R. C., Feinbaum, R. L., y Ambros, V. (1993) *Cell* **75**, 843-854.
20. Ruvkun, G. (2001) *Science.* **294**, 797-799.
21. Weiler, J. *Gene Therapy.* (2006); **13**, 496-502
22. O'Donnell, K. A., Wentzel, E. A., Zeller, K. I., Dang, C. V., y Mendell, J. T. (2005) *Nature.* **435**, 839-843.
23. Lu, J., Getz, G., Miska, E. A., Alvarez-Saavedra, E., Lamb, J., Peck, D., Sweet-Cordero, A., Ebert, B. L., Mak, R. H., Ferrando, A. A., Downing, J. R., Jacks, T., Horvitz, H. R., y Golub, T. R. (2005) *Nature.* **435**, 834-838.

Semblanza del Dr. Juan Armendáriz Borunda



El Dr. Juan Armendáriz Borunda nació en Delicias, Chih., el día 09 de marzo de 1957. Obtuvo su Maestría y Doctorado en Bioquímica en el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional en la Ciudad de México e hizo un Posdoctorado en Biología Molecular en la Universidad de Tennessee, donde logró después el nombramiento de Profesor Asociado en el Departamento de Medicina. Cuenta con una antigüedad de 10 años en la Universidad de Guadalajara, Jalisco y es actualmente Investigador Titular "C" de tiempo completo, Director del Instituto de Biología Molecular y Terapia Génica, del cual es fundador, en el Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la UdG, e Investigador Nacional Nivel II del SNI. Su trabajo de investigación ha estado dirigido desde hace 25 años al estudio de la cirrosis hepática. Siendo uno de los más importantes Hepatólogos a nivel Internacional. Debido a la trascendencia y éxito de sus investigaciones, pionero a nivel mundial, en el área de terapia génica, ha desarrollado e implementado varios desarrollos Biotecnológicos para la cura de la cirrosis hepática. Como resultado de su quehacer científico ha producido más de 70 artículos en revistas de investigación Nacional e Internacionales, ha presentado más de 170 trabajos en encuentros científicos Nacionales e Internacionales, 8 capítulos en libros. En el rubro de la formación de recursos humanos, ha dirigido 23 tesis de doctorado, 5 de maestría y 3 de licenciatura. Único Conferencista Mexicano invitado por la UEGW Berlín 2006, al 14th United European Gastroenterology Week. Ha sido Profesor Visitante de la Universidad de Florencia, Italia, e invitado a impartir conferencias en Universidades del extranjero como: Baylor College, Harvard, University of Tennessee, Veterans Administration Medical Center, Universidad de Florencia, Rhodes, Grecia, entre otras, así como en el CINVESTAV y varias Universidades Estatales y Dependencias de la Universidad de Guadalajara, además de ser miembro de varios Comités Nacionales e Internacionales para la evaluación de proyectos de investigación, definición de políticas y arbitraje en la revisión de artículos científicos en las áreas de Hepatología y Terapia Génica. Es miembro de la Academia Mexicana de Ciencias, Presidente de la Asociación Mexicana de Biología Molecular en Medicina, forma parte de la Comisión Nacional para el Genoma Humano. Esta producción científica lo ha hecho merecedor de numerosos premios y distinciones por sus investigaciones en el campo de la Biología Molecular, principalmente aplicada a la Medicina, en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades

Actualmente el Dr. Armendáriz, es el investigador principal a nivel mundial de dos protocolos clínicos en pacientes con cirrosis hepática ("Pirfenidone, un fármaco antiinflamatorio y antifibrótico en el tratamiento de pacientes con Cirrosis inducida por el virus de la hepatitis C, un estudio de Fase II/III") y cicatrices queloides e hipertróficas: ("Estudio Piloto del uso tópico de Kitoscell en el tratamiento de Cicatrices Hipertróficas y Queloides de diferentes etiologías"). También ha dirigido y concluido tres protocolos clínicos, en pacientes con: cirrosis hepática: ("Uso de una nueva droga antifibrotica: Pirfenidone en el tratamiento de la Cirrosis Hepática de diferentes etiologías. Estudio Fase I/II"); cáncer cervicouterino ("Estudio de la Fase II de TG4001(HPV-IL2) como agente inmunoterapéutico en mujeres con cáncer por HPV16 en estadio IIIB-IVA y resistente o recurrente después de radioterapia") y nefropatía diabética ("Uso de Pirfenidone en el Tratamiento de Pacientes con Nefropatía Inducida por Diabetes Tipo 2". En fase de estudio I/II").

