

ASSIGNATURA: Genètica humana (24941)

PART I: BASES PRELIMINARS

1.Introducció. La genètica humana com a ciència bàsica i aplicada. Camps d'estudi. Breu desenvolupament històric.

2. Organització del genoma humà.

El genoma nuclear. El genoma mitocondrial. DNA de còpia única i repetitiu. DNA repetitiu. DNA satèl·lit: minisatèl·lit, microsatèl·lit. DNA repetitiu disseminat. Família Alu. Família L1 o Kpn. Famílies de gens. Gens de rRNA, tRNA, globines, HLA. Organització molecular dels cromosomes metafàsics humans. Centrímers. Telòmers. Regions organitzadores del nuclèol. Bandes cromosòmiques. Isocores.

3. Aplicacions dels mètodes d'anàlisi del DNA models animals per a malalties genètiques

Diagnòstic de malalties genètiques mitjançant DNA recombinant. Anàlisi directa: sondes de gens clonats. Seqüència directa. Anàlisi indirecta: Anàlisi de lligament mitjançant polimorfismes de DNA. Models animals per a l'estudi de malalties genètiques. Transferència de gens. Ratolins transgènics.

PART II: GENÈTICA DEL DESENVOLUPAMENT

4.Reproducció humana

Estadis del desenvolupament embrionari. Període de preimplantació. Període embrionari. Període fetal. Control genètic del desenvolupament embrionari: Gens d'efecte matern. Gens de segmentació. Gens homeòtics (HOX). Gens paired-box (PAX). Noves tecnologies reproductives. Fecundació *in vitro* i transferència d'embrions. Naixements múltiples. Classes de bessons i diagnòstic. Limitacions dels estudis de bessons.

5.Determinació i diferenciació sexual

Desenvolupament embrionari de les gònades masculina i femenina. Diferenciació dels conductes genitals interns i externs. Determinació genètica del sexe. Factor de determinació testicular (TDG): gen SRY. Diferenciació sexual. Testosterona. Hormona antimülleriana. Control genètic de l'espermatogènesi: gen AZF. Anomalies del desenvolupament sexual. Inversió de sexe: Barons XX. Dones XY. Hermafroditisme vertader. Pseudohermafroditisme: Masculí, Femení.

6.Empremta genòmica

Concepte. Evidències. Embrions ginogenètics (teratomes / teratocarcinomes) i androgenètics (moles hidatiformes). Triploides. Disomies cromosòmiques uniparentals. Establiment de l'empremta. Possibles mecanismes. Metilació del DNA. empremta durant el desenvolupament embrionari. empremta genòmica en síndromes. Síndrome de Prader-Willi. Síndrome d'Angelman.

7.Inactivació del cromosoma X

Compensació de dosi. La massa Barr. Hipòtesi de Lyon. Inici de la inactivació. Inactivació en cèl·lules extraembrionàries: empremta. Replicació tardana i inactivació. Caracterització genètica i molecular del centre d'inactivació (XIC). El gen XIST. Extensió de la inactivació. Gens que s'escapen de la inactivació. Manteniment de la inactivació. Patrons de metilació en cèl·lules somàtiques. Estructura de la cromatina sexual i inactivació. Inactivació en cèl·lules germinals: patrons de metilació, expressió de XIST.

8. Defectes congènits

Conceptes. Incidència. Etiologia. Base molecular de la embriogènesis i defectes congènits. Agents teratògens. Medicaments i productes químics. Infeccions: virus, bacteris paràsits. Tòxics habituals: síndrome alcohòlica fetal. Agents físics. malalties i mala nutrició materna. Epidemiologia dels defectes congènits: interès. Defectes del tub neural. Incidència Etiologia. Prevenció.

PART III. GENÈTICA DE POBLACIONS

9.Genètica de poblacions i mutació

Mutació espontània. Taxa de mutació en l'home. Taxa de mutació i edat del pare. Tipus de mutacions que causen malalties genètiques. Mutació induïda. Radiacions ionitzants. Fonts: natura, a causa de la civilització moderna. Efectes genètics de les radiacions ionitzants. Mecanismes moleculars. Efectes en poblacions exposades: Hiroshima, Nagasaki, Txernòbil. Camps electromagnètics. Mutagènesi química. Compostos mutagènics. Mètodes de detecció: intercanvi de cromàtides germanes (SCE).

10.Genètica de poblacions II. polimorfisme en l'espècie humana

Concepte de polimorfisme genètic. Polimorfisme equilibrat. Polimorfisme transitori. Polimorfismes bioquímics. Proteïnes. Enzims. Singularitat de l'individu. Polimorfisme de la glucosa-6-fosfatdeshidrogenasa. Deficiència de la G6PD. Selecció. Polimorfisme en el DNA. Polimorfismes de longitud dels fragments de restricció (RFLP). Nombre variable de repeticions en tàndem (VNTR). Microsatèl·lits. Polimorfismes en el DNA mitocondrial
Perfils (empremtes digitals) del DNA. Aplicació de l'anàlisi del polimorfisme a l'estudi de l'evolució de poblacions humanes. Gens, poblacions i llengües. Aplicacions de l'anàlisi del polimorfisme en medicina legal i forense. Diagnòstic de paternitat. Identificació d'individus.

PART IV. CITOGENÈTICA

11.El cariotip humà: mètodes d'estudi

Tècniques de cultiu. Limfòcits. Medul·la òssia. Pell i altres teixits. Tumors sòlids. Líquid amniòtic. Vellositats coriòniques. Obtenció de cromosomes de l'espermatozoide humà. Tècniques de bandes. Bandes G. Bandes Q. Bandes R. Bandes C. Bandes NOR. Bandes per mitjà d'enzims de restricció. Tècniques citogenètiques especialitzades. Alta resolució. intercanvis de cromàtides germanes (SCE). Fragilitat cromosòmica. Condensació prematura de cromosomes (PCC). Citometria de flux. Hibridació *in situ*. Cromosomes metafàsics. Nuclis en interfase (citogenètica interfàsica). Pintat de cromosomes. El cariotip humà normal. Anàlisi cromosòmica automatitzada. Nomenclatura cromosòmica. Heteromorfismes cromosòmics. Zones fràgils. Evolució del cariotip humà. Filogènia cromosòmica.

12.Incidència de les alteracions cromosòmiques

Incidència dels diferents tipus d'alteracions cromosòmiques. En espermatozoides. En ovòcits. En pèrdues preimplantacionals. En embrions i fetus del primer trimestre. En avortaments. espontanis: En nascuts morts. En nascuts vius. En poblacions seleccionades: infèrtils, afectats de retard mental. Anàlisi de les diferències en les freqüències en relació amb la seva etiologia.

13.Alteracions cromosòmiques numèriques: etiologia

Aneuploïdies. Trisomies. Monosomies. Etiologia: no-disjunció. Causes. Efectes de l'edat materna. Pèrdua anafàsica. Poliploïdies. Triploïdia. Tetraploïdia. Etiologia: errors en la fecundació, endomitosi, endoreduplicació. Mosaics i quimeres. Tipus. Origen. Mosaïcisme confinat a la placenta.

14.Aneuploïdies autosòmiques

Característiques fenotípiques generals de les síndromes autosòmiques. Trisomies. Síndrome de Down (trisomia 21). Incidència. Trets fenotípics: gens responsables. Tipus citogenètics. Etiologia. Anàlisis enzimàtiques poblacionals en sèrum matern. Models animals per a la síndrome de Down. Síndrome

d'Edwards (trisomia 18). Incidència. Trets fenotípics. Tipus citogenètics. Etiologia. Síndrome de Patau (trisomia 13). Incidència. Trets fenotípics. Tipus citogenètics. Etiologia. Monosomies. Monosomia 21.

15. Alteracions estructurals dels autosomes i

Origen. Ruptures de cromàtide o de cromosoma. Tipus. Estables. Semiestables. Inestables. Punts de ruptura. Delecions (monosomies parcials). Síndrome del *cri du chat*. Altres síndromes per deleció. Duplicacions (trisomies parcials). Cromosomes anuals. Isocromosomes. Inversions. Pericèntriques. Paracèntriques. Aneusomia de recombinació. Estudis de segregació en cromosomes d'espermatozoide. Microcitogenètica. Microdelecions. Microduplicacions. Cromosomes marcadors. Caracterització citogenètica i molecular.

16. Alteracions estructurals dels autosomes ii

Translocacions robertsonianes. Incidència. Origen. Cromosomes dicèntrics y monocèntrics. Punts de ruptura (caracterització molecular). Freqüències relatives dels diferents tipus. Portadors equilibrats. Segregació meiótica. Infertilitat. Anàlisi de la segregació en cromosomes d'espermatozoide. Portadors desequilibrats. Translocacions dicèntriques. Translocacions múltiples simultànies (*jumping translocations*). Insercions. Directes. Invertides.

17. Els cromosomes sexuals i alteracions d'aquests cromosomes

Estructura dels cromosomes X i Y. Regions pseudoautosòmiques. Diferències entre els efectes fenotípics de les autosomaties i de les gonosomaties. Aneuploidies dels cromosomes sexuals. Síndrome de Turner (45,X). Característiques fenotípiques. Origen. Mosaïcisme. Gen RPS4? Dones 47,XXX. Síndrome de Klinefelter (47,XXY). Característiques fenotípiques. Origen. Barons XYY. Alteracions estructurals. Alteracions estructurals del cromosoma X. Alteracions estructurals del cromosoma Y. Mosaïcisme.

PART V. MAPA DEL GENOMA HUMÀ

18. Cartografiat del genoma humà

Mètodes per a l'elaboració d'un mapa genètic. Anàlisi de lligament. Polimorfismes de la longitud dels fragments de restricció (RFLP), nombre variable de repeticions en tàndem (VNTR) i microsatèl·lits com a marcadors. Mètodes per a l'elaboració d'un mapa físic de baixa resolució. Hibridació interespecífica de cèl·lules somàtiques. Dosi gènica. Separació de cromosomes individuals. Hibridació *in situ*. Mètodes per a l'elaboració d'un mapa físic d'alta resolució. Electrofòresi de camp polsat. Encadenament de seqüències contigües. *Chromosome walking*. *Chromosome jumping*. Identificació de gens en DNA clònic: cromosomes artificials de llevat (YAC). Mapa de seqüències expressades (ETS). Seqüència. Integració dels dos tipus de mapes: físic i genètic. Estat actual del mapa genètic humà. Projecte Genoma Humà.

PART VI. GENÈTICA BIOQUÍMICA

19. Les hemoglobines i les hemoglobinopaties

Hemoglobines normals. Síntesi de globines durant el desenvolupament. Estructura dels gens de globines. Regulació de la síntesi durant el desenvolupament. Hemoglobinopaties. Classificació. Variants estructurals. Substitució de base. Deleció. Inserció o addició de bases. Fusió de cadenes. Efectes clínics de les variants estructurals. Anèmia falciforme. Alteracions de la síntesi de globina. Talassèmia alfa: α^0 , α^+ . Talassèmia beta: β^0 , β^+ . Talassèmia db. Persistència heretada de l'hemoglobina fetal (HPFH). Variants polimòrfiques. Distribució mundial i genètica de poblacions. HbS i malària. Talassèmies i malària. Diagnòstic prenatal.

20. Errors congènits del metabolisme

Característiques generals dels errors congènits del metabolisme. Bloqueigs metabòlics en rutes biosintètiques i degradatives. Bloqueig en el transport. Errors en la unió de cofactors. Errors en receptors.

Principis generals del tractament de les malalties metabòliques. *Anomalies en el metabolisme de les lipoproteïnes*. Lipoproteïnes: tipus, apolipoproteïnes. Hiperlipoproteïnèmies. Classificació. Defectes en receptors de proteïnes. Hipercolesterolèmia familiar. Fenotip. Classes de mutacions. Haplotipus. Estudis poblacionals: efecte fundacional. *Anomalies en el transport a través de membranes*. Mucoviscidosi o fibrosi quística. Incidència. Fenotip. Mutacions en el gen CFTR. Correlació genotip-fenotip. Freqüència dels diferents tipus de mutacions en poblacions diverses: migració, avantatge selectiu d'heterozigots. Diagnòstic prenatal. Diagnòstic poblacional d'heterozigots. Tractament: teràpia gènica.

PART VII. IMMUNOGENÈTICA

21. El complex més gran d'histocompatibilitat

El sistema HLA. Antigen de classe I (A, B, C). Antigen de classe II (DR, DG, DP, DO, DN). Mètodes de tipatge. Estructura, polimorfisme i evolució dels gens HLA. Haplotips. Desequilibris de lligament. Associació entre al·lels HLA i algunes malalties.

22. Base genètica de la diversitat d'anticossos. immunodeficiències hereditàries Organització dels gens de les immunoglobulines. Gens de la cadena lleugera. Gens de la cadena pesada. Mecanismes d'encadenament dels gens de la regió variable: Recombinació somàtica V(D)J. Seqüències senyal. Activació de la recombinació: gens RAG-1 i RAG-2. Unions D-J imprecises. Hipermutació somàtica. Exclusió al·lèlica. Recombinació per canvi de classe en la cadena pesada. Gm, Km. Immunodeficiències hereditàries. Immunodeficiència combinada severa (SCID). Síndrome de Wiskott-Aldrich. Agamaglobulinèmia lligada al cromosoma X. Síndrome hiperIgM. Deficiència IgA.

PART VIII. GENÈTICA I COMPORTAMENT

23. Genètica i comportament

Paper de l'herència en el comportament humà normal i alterat. Demències presenils: malaltia d'Alzheimer. Fenotip. Esporàdica. Familiar. Gen de la proteïna precursora de β -amiloide (APP). Polimorfisme ApoE, al antitripsina. Psicosis. Esquizofrènia. Fenotip. Predisposició genètica. Malaltia maniaco-depressiva. Fenotip. Predisposició genètica. Malalties per addicció. Alcoholisme. Predisposició genètica. Polimorfismes bioquímics: alcohol deshidrogenasa (ADH), al·dehid deshidrogenasa (ALDH).

PART IX. MUTACIONS DINÀMIQUES

24. Síndromes per expansió progressiva del nombre de trinucleòtids repetits Característiques de les mutacions de trinucleòtids repetits (mutacions dinàmiques o inestables). Síndrome de fragilitat del cromosoma X. Incidència. Fenotip. Característiques citogenètiques. Genètica molecular: gen FMR1, premutació, mutació completa. Metilació. empremta. Diagnòstic prenatal. Genètica de poblacions: cromosoma fundador. Malaltia de Huntington. Fenotip. Genètica molecular: gen IT15. Consell genètic presintomàtic. Distribució geogràfica i origen de les mutacions. Atàxia espinocerebral tipus 1.

PART X. GENÈTICA I CÀNCER

25. Bases genètiques del càncer humà

Les cèl·lules tumorals. Tumors sòlids. Carcinomes. Leucèmies. Limfomes. Epidemiologia. Factors ambientals: carcinògens. Mutacions somàtiques i càncer. Lesions genètiques. Hipòtesi de Knudson. Oncogens. Protooncogens (oncogens cel·lulars). Mecanismes d'activació de protooncogens: mutacions puntuals, reorganitzacions cromosòmiques. Gens supressors del tumor. Concepte. Pèrdues al·lèliques. Gen

de la proteïna p53. Gens del desenvolupament. empremta genòmica. Càncers hereditaris. Retinoblastoma. Tumor de Wilms. Factors de predisposició al càncer. Inestabilitat genètica. Síndromes d'inestabilitat genètica: Fragilitat cromosòmica. Virus i càncer en l'home. Gens mutadors. Alteracions cromosòmiques i càncer. Tipus d'alteracions cromosòmiques. Translocacions i oncogens: leucèmia mieloide crònica (LMC). Limfoma de Burkitt. Delecions i pèrdua de gens supressors: Meningioma. Càncer de còlon. Amplificació gènica: diminuts dobles (D), regions de tinció homogènia (HRS). Paper de les alteracions cromosòmiques en el diagnòstic i en el pronòstic de leucèmies i limfomes.

PART XI. CONSELL GENÈTIC

26. Consell genètic

Importància d'un diagnòstic precís. Detecció de portadors: Tests clínics, bioquímics, DNA (RLFP). Complicacions en el consell genètic. Penetració incompleta, expressivitat variable, fenocòpies, heterogeneïtat genètica. Mosaïcisme en la línia germinal. Matrimonis entre cosins. Consell genètic en malalties comunes amb predisposició genètica: riscos empírics. Acceptació del risc genètic. Caràcter multidisciplinari del consell genètic. Genètica, ètica i societat.

27. Diagnòstic prenatal i preimplantacional

Indicacions. Edat materna, anomalies cromosòmiques. Síndromes gèniques. Malalties recessives lligades al cromosoma X. Malformacions congènites. Defectes del tub neural. Procediments. Amniocentesi. Biòpsia de vellositats coriòniques. Cordocentesi. Biòpsia fetal. Ecografia. Anàlisis. Citogenètica. Hibridació *in situ*. Bioquímica (malalties metabòliques. DNA: directe, indirecte. Lligament amb RFLP). Determinació del sexe: reacció en cadena amb polimerasa (PCR), hibridació *in situ*. Diagnòstics enzimàtics poblacionals en sèrum matern. Diagnòstic preimplantacional. PCR. Hibridació *in situ*.

28. Teràpia gènica

Mètodes convencionals per al tractament de les malalties genètiques. Teràpia correctiva: problemes. Prerequisits per a l'aplicació de la teràpia gènica. Transferència de gens somàtica *versus* germinal. Tècniques d'inserció de gens. Retrovirus. Adenovirus. Mètodes físics. Recombinació homòloga. Teixits diana. Cèl·lules hematopoietiques, musculars, de pulmó, de fetge, del sistema nerviós central, cèl·lules endotelials. Models animals. Malalties susceptibles de teràpia gènica. Adenosina deaminasa (ADA). Muciviscidosi. Hipercolesterolèmia familiar. Hemofili B. Càncer: melanoma, neuroblastoma.