

PATOLOGIA MOLECULAR

Professors: Jaume Farrés (C2/325), Anna Bassols (V0/189), Fàtima Bosch (V0/187), Pedro Otaegui (CBATEG, H/138) i Anna Pujol (CBATEG, H/138).

Pràctiques: Emma Borràs (C2/335), Francesc Llorens (C2/351), Susana Navarro (C2/239), Zoran Nikolovski (C2/239).

Objectius

Proporcionar un coneixement general sobre les **bases moleculars** del desenvolupament de **malalties genètiques** i aprofundir en l'aplicació de tècniques **bioquímiques i de biologia molecular** per al seu estudi, diagnòstic i terapèutica. Per tal d'integrar aquesta informació, es descriuran a nivell molecular alguns exemples seleccionats de malalties genètiques.

Programa Curs 2004/2005

1. Introducció a les malalties genètiques.

Importància de les malalties genètiques. Tipus de malalties genètiques segons el seu origen: monogèniques, poligèniques i multifactorials. Tipus d'herència: Autosòmica dominant, autosòmica recessiva, lligada al cromosoma X. Freqüències de malalties genètiques en la població.

2. Mutacions en el DNA com a causa de les malalties genètiques.

Organització i expressió del genoma humà. Tipus de mutacions i com afecten als diferents nivells de l'expressió gènica: transcripció, traducció i funció del producte gènic (proteïna). Exemple: Gens de l'hemoglobina. Hemoglobinopaties. Enzimopaties: bloqueig d'una via metabòlica. Exemples.

3. Diagnòstic genètic molecular. Medicina predictiva. Diagnòstic prenatal i de portadors. Tipus i origen de les mostres. Tècniques no invasives. Tria del sexe. Mètodes per a la detecció de mutacions puntuals (SNP), mutacions dinàmiques i delecions. Genotipatge. *Microarrays*: xips de DNA.

4. Bases moleculars de l'herència i de les malalties genètiques.

Pèrdua de funció. Recessivitat. Dominància. Haploinsuficiència. Efecte dominant negatiu. Guany de funció. Expressivitat variable. Penetrància incompleta. *Imprinting* genòmic. Síndromes de Prader-Willi i d'Angelman. Inactivació del cromosoma X. Hemizigositat funcional. Femelles mosaics. Gen *XIST* i centre d'inactivació del cromosoma X (*XIC*).

5. Identificació de gens responsables de malalties.

Estratègies. Clonatge funcional. Clonatge posicional. Gens candidats. Mapes genètics i mapes físics. Anàlisi de lligament. *LOD score*. Pèrdua d'heterozigositat. Marcadors genètics: RFLPs i VNTRs. *Zoo blots*. Illes CG. *Exon trapping*. Predicció d'exons. *Chromosome jumping*.

6. Projecte Genoma Humà. Objectius. Fases. Calendari. Estratègies: *Top-down* i *bottom-up*. Vectors: BAC i YAC. Mapa físic d'alta resolució. *STS* i *EST*. Seqüenciació i ensamblatge. Mapes de *contigs*. Bases de dades de seqüències. Anàlisi preliminar dels resultats. Genòmica funcional. Perspectives i consideracions ètiques.

7. Malalties monogèniques: Fibrosi quística.

Aïllament del gen responsable. Funció del regulador transmembranal de la fibrosi quística (*CFTR*). Mutacions més freqüents.

8. **Malalties degudes a mutacions dinàmiques.**
Característiques generals: Pre-mutació. Anticipació. Exemples de malalties: Síndrome del cromosoma X fràgil. Gen *FMR-1*. Malaltia de Huntington. Gen de la huntingtina
9. **Malalties poligèniques: Malaltia d'Alzheimer.**
Gen del precursor de la proteïna β -amiloide (*APP*). Altres gens candidats i de susceptibilitat. Possibles aproximacions terapèutiques.
10. **Malalties cromosòmiques: Síndrome de Down (Trisomia 21).**
Origen de la no disjunció cromosòmica. Factors de risc. Efecte de dosi gènica. Gens candidats. Regió crítica de la Síndrome de Down. Models animals. Diagnòstic prenatal.
11. **Malalties del metabolisme dels aminoàcids.**
Fenilcetonúria i altres hiperfenilalaninèmies. Diagnòstic neonatal i prevenció.
12. **Malalties del metabolisme dels lípids.**
Hipercolesterolèmia familiar. Efecte de les mutacions sobre la funció del receptor de LDL. Aproximacions terapèutiques.
13. **Malalties del metabolisme dels glúcids.**
Malalties de l'emmagatzematge del glicògen. Galactosèmies.
14. **Diabetis mellitus.**
Diabetis tipus I. Diabetis tipus II.
15. **Malalties de la biosíntesi i estructura del col·làgen.**
Osteogènesi imperfecta. Síndrome d'Ehlers-Danlos. Síndrome d'Alport.
16. **Distròfies musculars.**
Distròfia muscular de Duchenne. Distròfia muscular de Becker. Distròfia muscular *limb-girdle*. Estructura de la distrofina i del complex distrofina-distroglicà.
17. **Malalties relacionades amb els sistemes de reparació del DNA.**
Xeroderma pigmentosum. Síndrome de Cockayne. Ataxia telangiectasia. Anèmia de Fanconi.
18. **Bioquímica i Biologia Molecular del càncer (I).**
El càncer com a procés multicausal. Epidemiologia del càncer i factors de risc. Les alteracions fonamentals de la cèl·lula cancerosa.
19. **Bioquímica i Biologia Molecular del càncer (II).**
Oncogens i protooncogens: mecanismes d'activació, oncoproteïnes de membrana, citoplasmàtiques i nuclears. Gens supressors de tumors: bases moleculars i relació amb càncers hereditaris. Càncer i apoptosi.
20. **Bioquímica i Biologia Molecular del càncer (III).**
Bases moleculars de la invasió i la metàstasi. Aproximacions terapèutiques.
21. **Tècniques de Biologia Molecular per a l'estudi dels mecanismes de desenvolupament de malalties (I).**
Introducció a les tècniques de transferència de gens a animals. Microinjecció de DNA a ovocits fecundats. Microinjecció de cèl·lules embrionàries totipotencials a blastocists.

- 22. Tècniques de Biologia Molecular per a l'estudi dels mecanismes de desenvolupament de malalties (II).**
Obtenció de models de malalties humanes mitjançant animals transgènics.
- 23. Introducció a la teràpia gènica.**
Tipus de vectors. Desenvolupament d'estratègies per a la transferència de gens a cèl·lules i teixits específics.

Seminaris

Calendari: Dilluns, de 12.00 a 12.50 del matí, a partir del 7 de març de 2005.

Temes proposats:

1. Retinosi pigmentària
2. Cistinúria
3. Malaltia de Parkinson
4. Malalties priòniques
5. Esclerosi lateral amiotròfica
6. Adrenoleucodistrofia
7. Malaltia de Gaucher
8. Hipertèrmia maligna
9. Síndrome de Marfan
10. Neurofibromatosi
11. Càncer colorectal
12. Malalties mitocondrials
13. Immunodeficiències
14. Esquizofrènia
15. Alcoholisme
16. Farmacogenòmica i toxicogenòmica

Pràctiques

Estudi de la diabetis en un model de ratolí transgènic. Immunodetecció d'insulina i glucagó.

Laboratori: C2/413

Grup 1: 5, 6 i 9 de maig de 2005

Grup 2: 2, 3 i 4 de maig de 2005

Grup 3: 10, 11 i 12 de maig de 2005

Avaluació

Prova escrita al final del curs (68%), participació en seminaris (17%) i pràctiques de laboratori (15%). En l'examen, hi haurà una pregunta sobre un tema tractat en els seminaris. Dates d'examen final:

- Primera convocatòria: 23 de juny de 2005
- Segona convocatòria: 9 de setembre de 2005

CALENDARI DELS SEMINARIS DE PATOLOGIA MOLECULAR

Data	Tema/Grup
7-3	1. Retinosi pigmentària
	2. Cistinúria
14-3	3. Malaltia de Parkinson
	4. Malalties priòniques
4-4	5. Esclerosi lateral amiotròfica
	6. Adrenoleucodistrofia
11-4	7. Malaltia de Gaucher
	8. Hipertèrmia maligna
18-4	9. Síndrome de Marfan
	10. Neurofibromatosi
25-4	11. Càncer colorectal
	12. Malalties mitocondrials
2-5	13. Immunodeficiències
	14. Esquizofrènia
9-5	15. Alcoholisme
	16. Farmacogenòmica i toxicogenòmica

NOTES IMPORTANTS:

- Tots els grups hauran d'estar integrats per un màxim de 4 estudiants, amb un màxim de 16 grups.

- Cada grup haurà de preparar un resum de la seva exposició que inclogui una llista de la bibliografia consultada. Aquest resum, juntament amb l'arxiu en format PowerPoint, es lliurarà al professor la setmana abans del dia de l'exposició.

- L'exposició del tema tindrà una durada màxima de **20 min.**, amb el següent esquema: Herència i epidemiologia, clínica (simptomatologia), genètica molecular (localització cromosòmica i identificació del gen), bioquímica (mutacions/variants al·lèliques i correlació genotip-fenotip), diagnòstic i terapèutica. La resta del temps es dedicarà a resoldre dubtes, contestar preguntes, plantejar un debat, etc., on hi podran intervenir tots els assistents al seminari.

- El temps d'exposició es repartirà entre els membres del grup, de forma que tots tinguin l'oportunitat de parlar (5 min per persona).

Bibliografia

Bibliografia bàsica

- Cox, T.M., Sinclair, J. *Biología Molecular en Medicina*. Médica Panamericana, 1998.
- Emery, A.E.H., Rimoin, D.L. *Principles and Practice of Medical Genetics*. 4th. ed. Vols. 1, 2 i 3. Churchill Livingstone. New York, 2002.
- González de Buitrago, J.M., Medina, J.M. *Patología Molecular*. McGraw-Hill Interamericana, 2001.
- González-Sastre, F., Guinovart, J.J. *Patología Molecular*. Masson, Barcelona, 2003.
- King, R.J.B. *Cancer Biology*. Prentice Hall/Pearson Education. 2ª ed. 2000.
- McConkey, E.H. *Human Genetics: The molecular revolution*. Jones and Barlett Publishers. Boston, 1993.
- Maroni, G. *Molecular and Genetic Analysis of Human Traits*. Blackwell Science, 2001.
- Oliva, R. *Genética Médica*. 3ª ed. Universitat de Barcelona. Barcelona, 2004.
- Scriber, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S., Valle, D. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8ª ed. Vols. 1-4. McGraw-Hill, Inc. New York, 2001.
- Strachan, T., Read, A.P. *Human Molecular Genetics* 3. Garland Science. London, 2004. Versió electrònica de *Human molecular genetics* 2, 1999.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?call=bv.View..ShowTOC&rid=hmg.TOC&depth=1>

Bibliografia complementària

- Bartrons, R. *Patologia Molecular*. Treballs de la Societat Catalana de Biologia. Vol. 49. Barcelona, 1999.
- Cooper, N.G. *The Human Genome Project: Deciphering the Blueprint of Heredity*. University Science Books. Mill Valley, 1994.
- Fuentes, X., Castiñeiras, M.J., Queraltó, J.M. *Bioquímica Clínica y Patología Molecular*. 2ª ed. Vols. 1 i 2. Reverté. Barcelona, 1998.
- Gelehrter, T.D., Collins, F.S., Ginsburg, D. *Principles of Medical Genetics*. 2nd. ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
- Holton, J.B. *The Inherited Metabolic Diseases*. 2nd. ed. Churchill Livingstone. Edinburgh, 1994.
- Jackson, I.J., Abbott, C.M. *Mouse Genetics and Transgenics. A practical approach*. Oxford University Press, 2000.
- Jorde, L.B., Carey, J.C., Bamshad, M.J., White, R.L. *Genética Médica*. 3ª ed. Elsevier. Madrid, 2005.
- Leder, P., Clayton, D.A., Rubenstein, E. *Introduction to Molecular Medicine*. Scientific American, Inc. New York, 1994.
- Lewin, B. *Genes VIII*. Pearson Prentice Hall. Upper Saddle River, 2004.
- Matthes, D.J. *Problems and solutions for Strachan & Read's Human Molecular Genetics* 2. Bios Scientific Publishers. Oxford, 2001.

McKusick, V.A. *Mendelian inheritance in man: a catalog of human genetic disorders*. 11^a ed. Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1994.

Muñoz, A. *Cáncer: Genes y Nuevas Terapias*. Hélice, 1996.

Nussbaum, R.L., McInnes, R.R., Willard, H.F. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine with clinical case studies*. 6th ed. W.B. Saunders. Philadelphia, 2004.

Pàmpols, T. *Del cromosoma al gen. Les anomalies cromosòmiques i les malalties metabòliques hereditàries: Dos models paradigmàtics de malaltia genètica*. Diputació de Barcelona. Barcelona, 1995.

Pasternak, J.J. *An Introduction to Human Molecular Genetics. Mechanisms of Inherited Diseases*. Fitzgerald Science Press, 1999.

Pickup, J., Williams, G. *Textbook of Diabetes*. Vol. 1 i 2 . Blackwell Science. 2^a ed. Oxford, 1997.

Vogel, F., Motulsky, A.G. *Human Genetics: Problems and Approaches*. 3rd. ed. Springer, 1997.

Watson, J.D., Gilman, M., Witkowski, J., Zoller, M. *Recombinant DNA*. 2^a ed. W.H. Freeman and Co. New York, 1992.

Oncogenes and cell proliferation. Current topics in genetics and development. Vol. 2., 1992.

Articles

International Human Genome Sequencing Consortium. *Initial sequencing and analysis of the human genome*. Nature 409, 860-921. (Número especial del 15 de febrer de 2001).

Venter, J.C. i cols. *The sequence of the human genome*. Science 291, 1304-1351. (Número especial del 16 de febrer de 2001).

Adreces Internet

On-line Mendelian Inheritance in Man (OMIM). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>

Molecular Medicine MedPulse®. <http://www.medscape.com/px/splash>

Medline Plus®. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/>