

PROGRAMA DE GENETICA HUMANA Curso 1994-1995

I. BASES PRELIMINARES

TEMA 1. INTRODUCCION

La genética humana como ciencia básica y aplicada. Campos de estudio. Breve desarrollo histórico.

TEMA 2. ORGANIZACION DEL GENOMA HUMANO.

El genoma nuclear. El genoma mitocondrial. ADN de copia única y repetitivo.

ADN repetitivo. ADN satélite: Satélite α , satélite β . Minisatélite: VNTR. Microsatélite.

ADN repetitivo diseminado. Familia Alu. Familia L1 ó Kpn.

Familias de genes. Genes de ARNr, ARNt, Globinas, HLA.

Organización molecular de los cromosomas metafásicos humanos. Centrómeros. Telómeros. Regiones organizadoras del nucléolo. Bandas cromosómicas. Isocoras.

TEMA 3. PRINCIPIOS Y APLICACIONES DE LOS METODOS DE ANALISIS DEL ADN. MODELOS ANIMALES PARA ENFERMEDADES GENETICAS.

Principios de la tecnología del ADN recombinante. Enzimas de restricción. Mapas de restricción. Vectores. Clonaje funcional. Clonaje posicional (Genética inversa). Sondas sintéticas de oligonucleótidos. Marcaje de sondas.

Southern blot: aplicaciones. **Dot blot:** aplicaciones. **Northern blot:** aplicaciones. **Reacción en cadena con polimerasa (PCR):** aplicaciones.

Diagnóstico de enfermedades genéticas mediante ADN recombinante. Análisis directo: Sondas de genes clonados. Secuenciación directa. **Análisis indirecto:** análisis de ligamiento mediante polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción (RFLPs).

Modelos animales para el estudio de enfermedades genéticas. Transferencia de genes. Ratones transgénicos.

II. GENETICA DEL DESARROLLO

TEMA 4. REPRODUCCION HUMANA.

Espermatogénesis. Fase proliferativa. Fase meiótica. Espermiogénesis.

Ovogénesis. Etapa prenatal. Proliferación de ovogonias. Inicio de la 1ª división meiótica. Bloqueo en dictiotene. **Etapa postnatal.** Crecimiento y diferenciación del ovocito I y del folículo. Reanudación de la Meiosis I y nuevo bloqueo. **Diferencias entre espermatogénesis y ovogénesis.**

Fecundación. Maduración y capacitación del espermatozoide. Penetración de las cubiertas ovocitarias. Fusión de las membranas de los gametos. **Activación del ovocito fecundado.** Reacción cortical y bloqueo de la polispermia. Finalización de la meiosis II. Reunión de los cromosomas en la placa metafásica.

Estadios del desarrollo embrionario. Período preimplantacional. Período embrionario. Período fetal.

Control genético del desarrollo embrionario: Genes de efecto materno. Genes de segmentación. Genes homeóticos (HOX). Genes "paired-box" (PAX).

Nuevas tecnologías reproductivas. Fecundación in vitro y transferencia de embriones.

Nacimientos múltiples. Clases de gemelos y diagnóstico. Limitaciones de los estudios en gemelos.

TEMA 5. DETERMINACION Y DIFERENCIACION SEXUAL.

Desarrollo embrionario de las gónadas masculina y femenina. Diferenciación de los conductos genitales internos y externos. Determinación genética del sexo. Factor de Determinación Testicular (TDF): gen SRY. **Diferenciación sexual.** Testosterona. Hormona anti-Mülleriana. Control genético de la espermatogénesis: gen AZF. **Anomalías del desarrollo sexual. Inversión de sexo:** Varones XX. Mujeres XY. **Hermafroditismo verdadero. Pseudohermafroditismo:** Masculino. Femenino.

TEMA 6. IMPRONTA GENOMICA.

Concepto. Evidencias. Embriones ginogenéticos (teratomas-teratocarcinomas) y androgenéticos (Molas hidatiformes). Triploides. Disomías cromosómicas uniparentales.

Establecimiento de la impronta.

Posibles mecanismos. Metilación del ADN. Impronta durante el desarrollo embrionario. **Impronta genómica en síndromes.** Síndrome de Prader-Willi. Síndrome de Angelman. Síndrome de Beckwith-Wiedemann. **Impronta en cáncer.** Pérdida de impronta.

TEMA 7. INACTIVACION DEL CROMOSOMA X.

Compensación de dosis. La masa Barr. Hipótesis de Lyon.

Inicio de la inactivación. Inactivación en células extraembrionarias: impronta. Replicación tardía e inactivación. Caracterización genética y molecular del centro de inactivación (XIC). El gen XIST.

Extensión de la inactivación. Genes que escapan de la inactivación. **Mantenimiento de la inactivación.** Patrones de metilación en células somáticas. Estructura de la cromatina sexual e inactivación. Inactivación en células germinales: patrones de metilación, expresión de XIST.

TEMA 8. DEFECTOS CONGENITOS.

Concepto. Incidencia. Etiología. Agentes teratógenos. Medicamentos y productos químicos. Infecciones: virus, bacterias parásitos. Tóxicos habituales: Síndrome alcohólico fetal. Agentes físicos. Enfermedades y malnutrición materna. **Genes homeóticos y dismorfología. Epidemiología de los defectos congénitos:** interés.

Defectos del tubo neural. Incidencia. Etiología. Prevención.

III. GENETICA DE POBLACIONES

TEMA 9. GENETICA DE POBLACIONES I. MUTACION.

Mutación espontánea. Tasa de mutación en el hombre. Tasa de mutación y edad del padre. Tipos de mutaciones que causan enfermedades genéticas.

Mutación inducida. Radiaciones ionizantes. Fuentes: natural, debida a la civilización moderna. **Efectos genéticos de las radiaciones ionizantes.** Mecanismos moleculares. Efectos en poblaciones expuestas: Hiroshima, Nagasaki, Chernobyl. **Campos electromagnéticos. Mutagénesis química.** Compuestos mutagénicos. Métodos de detección: intercambio de cromátides hermanas (SCE).

TEMA 10. GENETICA DE POBLACIONES II. POLIMORFISMO EN LA ESPECIE HUMANA.

Concepto de polimorfismo genético. Polimorfismo equilibrado. Polimorfismo transitorio.

Polimorfismos bioquímicos. Proteínas. Enzimas. Singularidad del individuo.

Polimorfismo de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. Deficiencia de la G6PD. Selección.

Polimorfismo en el ADN. Polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción (RFLPs). Número variable de repeticiones en tándem (VNTR). Microsatélites. Polimorfismos en el ADN mitocondrial. **Perfiles (huellas dactilares) de ADN. Aplicación del análisis del polimorfismo al estudio de la evolución de poblaciones humanas.** Genes, poblaciones y lenguas.

Aplicaciones del análisis del polimorfismo en medicina legal y forense. Diagnóstico de paternidad. Identificación de individuos.

IV. CITOGENETICA

TEMA 11. EL CARIOTIPO HUMANO: METODOS DE ESTUDIO.

Técnicas de cultivo. Linfocitos. Médula ósea. Piel y otros tejidos. Tumores sólidos. Líquido amniótico. Vellosidades coriales. **Obtención de cromosomas del espermatozoide humano. Técnicas de bandas.** Bandas G. Bandas Q. Bandas R. Bandas C. Bandas NOR. Bandas mediante enzima de restricción.

Técnicas citogenéticas especializadas. Alta resolución. Intercambios de cromátides hermanas (SCE). Fragilidad cromosómica. Condensación prematura de cromosomas (PCC).

Citometría de flujo. Hibridación in situ. Cromosomas metafásicos. Núcleos en interfase (citogenética interfásica). Pintado de cromosomas. **El cariotipo humano normal. Análisis cromosómico automatizado. Nomenclatura cromosómica. Heteromorfismos cromosómicos. Lugares frágiles. Evolución del cariotipo Humano.** Filogenia cromosómica.

TEMA 12. INCIDENCIA DE LAS ALTERACIONES CROMOSOMICAS.

Incidencia de los distintos tipos de alteraciones cromosómicas. En espermatozoides. En ovocitos. En pérdidas preimplantacionales. En embriones y fetos del 1er. trimestre. En abortos espontáneos. En nacidos muertos. En nacidos vivos. En poblaciones seleccionadas: infértiles, afectados de retraso mental. **Análisis de las diferencias en las frecuencias con relación a su etiología.**

TEMA 13. ALTERACIONES CROMOSOMICAS NUMERICAS: ETIOLOGIA.

Aneuploidías. Trisomías. Monosomías. **Etiología: no disyunción.** Causas. Efecto de la edad materna. **Pérdida anafásica. Separación precoz de centrómeros. Disomía Uniparental:** completa y parcial. **Poliploidías.** Triploidía. Tetraploidía. Etiología: errores en la fecundación, endomitosis, endoreduplicación. **Mosaicos y Quimeras.** Tipos. Origen. Mosaicismo confinado a la placenta.

TEMA 14. ANEUPLOIDIAS AUTOSOMICAS.

Características fenotípicas generales de los síndromes autosómicos.

Trisomías. Síndrome de Down (Trisomía 21). Incidencia. Rasgos fenotípicos: genes responsables. Tipos citogenéticos. Etiología. Análisis enzimáticos poblacionales en suero materno. Modelos animales para el síndrome de Down.

Síndrome de Edwards (Trisomía 18). Incidencia. Rasgos fenotípicos. Tipos citogenéticos. Etiología.

Síndrome de Patau (Trisomía 13). Incidencia. Rasgos fenotípicos. Tipos citogenéticos. Etiología.

Monosomías. Monosomía 21.

TEMA 15. ALTERACIONES ESTRUCTURALES DE LOS AUTOSOMAS I.

Origen. Roturas de cromátide o de cromosoma. **Tipos.** Estables. Semiestables. Inestables. **Puntos de rotura.**

Deleciones (Monosomías parciales). Síndrome del Cri du Chat. Otros síndromes por deleción. **Duplicaciones (Trisomías parciales).** **Cromosomas en anillo. Isocromosomas.**

Inversiones. Pericéntricas. Paracéntricas. Aneusomía de recombinación. Estudios de segregación en cromosomas de espermatozoide.

Citogenética molecular. Microdeleciones. Microduplicaciones. **Cromosomas marcadores.** Caracterización citogenética y molecular.

TEMA 16. ALTERACIONES ESTRUCTURALES DE LOS AUTOSOMAS II.

Translocaciones Robertsonianas. Incidencia. Origen. Cromosomas dicéntricos y monocéntricos. Puntos de rotura (caracterización molecular). Frecuencias relativas de los distintos tipos. Portadores equilibrados. Segregación meiótica. Infertilidad. Análisis de la segregación en cromosomas de espermatozoide. Portadores desequilibrados.

Translocaciones recíprocas. Incidencia. Puntos de rotura. Portadores equilibrados. Segregación meiótica. Infertilidad. Análisis de la segregación en cromosomas de espermatozoide. Portadores desequilibrados.

Translocaciones dicéntricas. Translocaciones múltiples simultáneas ("jumping translocations").

Inserciones. Directas. Invertidas.

TEMA 17. LOS CROMOSOMAS SEXUALES Y SUS ALTERACIONES.

Estructura de los cromosomas X e Y. Regiones pseudoautosómicas. Diferencias entre los efectos fenotípicos de las autosomopatías y gonosomopatías. **Aneuploidías de los cromosomas sexuales. Síndrome de Turner (45,X).** Características fenotípicas. Origen. Mosaicismo. ¿Gen RPS4? **Mujeres 47,XXX. Síndrome de Klinefelter (47,XXY).** Características fenotípicas. Origen. **Varones XYY. Alteraciones estructurales.** Alteraciones estructurales del X. Alteraciones estructurales del Y. **Mosaicismo.**

V. MAPA DEL GENOMA HUMANO

TEMA 18. CARTOGRAFIADO DEL GENOMA HUMANO.

Métodos para la elaboración de un mapa genético. Análisis de ligamiento. Polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción (RFLPs), número variable de repeticiones en tándem (VNTR) y microsatélites como marcadores.

Métodos para la elaboración de un mapa físico de baja resolución. Hibridación interespecífica de células somáticas. Dosis génica. Separación de cromosomas individuales. Hibridación in situ.

Métodos para la elaboración de un mapa físico de alta resolución. Electroforesis de campo pulsado. Ensamblaje de secuencias contiguas (contig). "Chromosome Walking". "Chromosome Jumping". Identificación de genes en ADN clonado: cromosomas artificiales de levadura (YACs). Mapa de secuencias expresadas (ETS).

Secuenciación.

Integración de los dos tipos de mapas físico y genético. Estado actual del mapa genético humano. Proyecto "Genoma Humano".

VI. GENETICA BIOQUIMICA

TEMA 19. LAS HEMOGLOBINAS Y HEMOGLOBINOPATIAS.

Hemoglobinas normales. Síntesis de globinas durante el desarrollo. Estructura de los genes de globinas. Regulación de la síntesis durante el desarrollo.

Hemoglobinopatías. Clasificación. Variantes estructurales. Sustitución de base. Deleción. Inserción o adición de bases. Fusión de cadenas.

Efectos clínicos de las variantes estructurales. Anemia falciforme.

Alteraciones de la síntesis de globina. Talasemia Alfa: α^0 , $\alpha+$. Talasemia beta: β^0 , $\beta+$. Talasemia $\delta\beta$.

Persistencia heredada de la hemoglobina fetal (HPFH).

Variantes Polimórficas. Distribución mundial y genética de poblaciones. HbS y malaria. Talasemias y malaria.

Diagnóstico prenatal.

TEMA 20. ERRORES CONGENITOS DEL METABOLISMO I.

Características generales de los errores congénitos del metabolismo. Bloqueos metabólicos en rutas biosintéticas y degradativas. Bloqueos en el transporte. Fallos en la unión de cofactores. Fallos en receptores. Principios generales del tratamiento de las enfermedades metabólicas.

Anomalías en el metabolismo de los aminoácidos. La Fenilcetonuria y otras hiperfenilalaninemias. Fenotipo. Tratamiento. Diagnóstico neonatal poblacional. **Heterogeneidad genética de las hiperfenilalaninemias.** Alteraciones en el metabolismo de la tetrahidrobiopterina. Mutaciones en el gen de la fenilalanina hidroxilasa (PAH). Análisis de haplotipos y diagnóstico prenatal. Diagnóstico de heterocigotos. Base molecular de la heterogeneidad de fenotipos. Análisis de haplotipos en diferentes poblaciones: migración, deriva genética.

TEMA 21. ERRORES CONGENITOS DEL METABOLISMO II.

Anomalías en el metabolismo de las lipoproteínas. Lipoproteínas: tipos, apolipoproteínas.

Hiperlipoproteinemias. Clasificación. Defectos en receptores de proteínas. Hipercolesterolemia familiar. Fenotipo. Clases de mutaciones. Haplotipos. Estudios poblacionales: efecto fundacional.

Genes de apolipoproteínas. Conjunto apoAI-apoCIII-apoAIV e hiperlipemia combinada familiar. Conjunto apoCI-apoCII-apoE, Gen apoAII. Gen apoB (defecto apoB-100 familiar). Gen apoD. Polimorfismos de las apolipoproteínas y su asociación con niveles de colesterol y triglicéridos.

Anomalías en el transporte a través de membranas. Mucoviscidosis ó fibrosis quística. Incidencia. Fenotipo. Mutaciones en el gen CFTR. Correlación genotipo-fenotipo. Frecuencia de los distintos tipos de mutaciones en diferentes poblaciones: migración, ventaja selectiva de heterocigotos. Diagnóstico prenatal. Diagnóstico poblacional de heterocigotos. Tratamiento: terapia génica.

VII. INMUNOGENETICA

TEMA 22. EL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATILIDAD

El sistema HLA. Antígenos de clase I (A, B, C). Antígenos de clase II. (DR, DG, DP, DO, DN). Métodos de tipaje. Estructura, polimorfismo y evolución de los genes HLA. Haplotipos. Desequilibrios de ligamiento. Asociación entre alelos HLA y algunas enfermedades.

TEMA 23. BASE GENÉTICA DE LA DIVERSIDAD DE ANTICUERPOS. INMUNO-DEFICIENCIAS HEREDITARIAS.

Organización de los genes de las inmunoglobulinas. Genes de la cadena ligera. Genes de la cadena pesada. **Mecanismos de ensamblaje de los genes de la región variable: Recombinación somática V(D)J.** Secuencias señal. Activación de la recombinación: genes RAG-1 y RAG-2. **Uniones D-J imprecisas. Hipermutación somática. Exclusión alélica. Recombinación por cambio de clase en la cadena pesada. Polimorfismos de las inmunoglobulinas: Gm, Km. Inmunodeficiencias hereditarias.** Inmunodeficiencia combinada severa (SCID). Síndrome de Wiskott-Aldrich. Agammaglobulinemia ligada al X. Síndrome hiper IgM. Deficiencia IgA.

VIII. GENETICA Y COMPORTAMIENTO

TEMA 24. GENETICA Y COMPORTAMIENTO.

Papel de la herencia en el comportamiento humano normal y alterado.

Demencias preseniles: Enfermedad de Alzheimer. Fenotipo. Esporádica. Familiar. Gen de la proteína precursora de β -amiloide (APP). Genes en los cromosomas 14 y 19.

Psicosis. Esquizofrenia. Fenotipo. Predisposición genética. **Enfermedad maniaco-depresiva.** Fenotipo. Predisposición genética. **Enfermedades por adicción. Alcoholismo.** Predisposición genética. Polimorfismos bioquímicos: alcohol deshidrogenasa (ADH), aldehído deshidrogenasa (ALDH).

IX. MUTACIONES DINAMICAS

TEMA 25. SINDROMES POR EXPANSION PROGRESIVA DEL NUMERO DE TRINUCLEOTIDOS REPETIDOS.

Características de las mutaciones de trinucleótidos repetidos (mutaciones dinámicas o inestables). **Síndrome de Fragilidad del cromosoma X.** Incidencia. Fenotipo. Características Citogenéticas. Genética molecular: gen FMR1, premutación, mutación completa. Metilación. Impronta. Diagnóstico prenatal. Genética de Poblaciones: cromosoma fundador.

Enfermedad de Huntington. Fenotipo. Genética molecular: gen IT15. Consejo genético presintomático.

Distribución geográfica y origen de las mutaciones. **Distrofia miotónica. Ataxia espinoocerebelar tipo 1.**

X. GENETICA Y CANCER

TEMA 26. GENETICA Y CANCER.

Las células tumorales. Tumores sólidos: carcinomas. Leucemias. Linfomas. Epidemiología. Factores ambientales: carcinógenos.

Bases genéticas del cáncer humano. Mutaciones somáticas y cáncer. lesiones genéticas hipótesis de Knudson. **Oncogenes.** Protooncogenes (oncogenes celulares). Mecanismos de activación de protooncogenes: mutaciones puntuales, reorganizaciones cromosómicas. **Genes supresores del tumor.** Concepto. Pérdidas alélicas. Gen de la proteína p53. **Genes del Desarrollo. Impronta genómica.**

Cánceres hereditarios. Retinoblastoma. Tumor de Wilms.

Factores de predisposición al cáncer. Inestabilidad genética. Síndromes de inestabilidad Genética: Fragilidad cromosómica. Virus y cáncer en el hombre. Genes mutadores.

Alteraciones cromosómicas y cáncer. Tipos de alteraciones cromosómicas. Translocaciones y oncogenes: Leucemia mieloide crónica (LMC). Linfoma de Burkitt. Deleciones y pérdida de genes supresores: Meningioma. Cáncer de colon. Amplificación génica: Diminutos dobles (DM), regiones de tinción

homogénea (HSR).

Papel de las alteraciones cromosómicas en el diagnóstico y pronóstico de leucemias y linfomas.

XI. CONSEJO GENETICO

TEMA 27. CONSEJO GENETICO.

Importancia de un diagnóstico preciso. Detección de portadores: Tests clínicos, bioquímicos, ADN (RLFPs). **Complicaciones en el consejo genético.** Penetrancia incompleta, expresividad variable, fenocopias, heterogeneidad genética. Mosaicismo en la línea germinal. **Matrimonios entre primos. Consejo genético en enfermedades comunes con predisposición genética:** riesgos empíricos. Aceptación del riesgo genético. **Carácter multidisciplinar del Consejo genético. Genética, ética y sociedad.**

TEMA 28. DIAGNOSTICO PRENATAL Y PREIMPLANTACIONAL.

Indicaciones. Edad materna, anomalías cromosómicas. Síndromes génicos. Enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X. Malformaciones congénitas. Defectos del tubo neural.

Procedimientos. Amniocentesis. Biopsia de vellosidades coriales. Cordocentesis. Biopsia fetal. Ecografía.

Análisis. Citogenético. Hibridación in situ. Bioquímico (enfermedades metabólicas. ADN: directo, indirecto (ligamiento con RFLPs). Determinación del sexo: reacción en cadena con polimerasa (PCR), hibridación in situ. **Diagnósticos enzimáticos poblacionales en suero materno.**

Diagnóstico preimplantacional. PCR. Hibridación "in situ".

TEMA 29. TERAPIA GENICA

Métodos convencionales para el tratamiento de las enfermedades genéticas.

Terapia correctiva: problemas. Prerrequisitos para la aplicación de la terapia génica. Transferencia de genes somática versus germinal.

Técnicas de inserción de genes. Retrovirus. Adenovirus. Métodos físicos. Recombinación homóloga.

Tejidos diana. Células hematopoyéticas, musculares, de pulmón, de hígado, del sistema nervioso central, células endoteliales.

Modelos animales.

Enfermedades susceptibles de terapia génica. Adenosin deaminasa (ADA). Mucoviscidosis. Hipercolesterolemia familiar. Hemofilia B. Cáncer: melanoma, neuroblastoma.

Bibliografía General

- (*) **Connor JM and Ferguson-Smith MA (1993)**. Essential Medical Genetics. Blackwell. Scientific Publications. Oxford.
- Edlin G (1990)**. Human Genetics. Jones and Bartlett Publishers. Boston.
- (*) **Emery AEH and Mueller RF (1992)**. Principios de Genética Médica. Churchill Livingstone. Madrid.
- Gelehrter TD and Collins FS (1990)**. Principles of Medical Genetics. Williams and Wilkins. London.
- Kaplan J-C and Delpech M (1989)**. Biologie Moléculaire et Médecine. Flammarion Médecine-Sciences. Paris.
- Kingston HM (1989)**. ABC of Clinical Genetics British Medical Association. London.
- Levitan M (1988)**. Textbook of Human Genetics. Oxford University Press. Oxford.
- Lewin B (1990)**. Genes IV. Oxford University Press. Oxford.
- (*) **Mange AP and Mange EJ (1990)**. Genetics: Human Aspects. Sinauer Associates Inc. Sunderland. Massachusetts.
- Maxson LR and Daugherty Ch H (1989)**. Genetics: A Human Perspective. WCB. Dubuque, Iowa.
- McConkey EH (1993)**. Human Genetics: The Molecular Revolution. Jones and Bartlett Publishers London.
- McKusick VA (1992)**. Mendelian Inheritance in Man. Vol 1 y Vol 2. John Hopkins University Press. Baltimore.
- Nora JJ and Fraser (1994)**. Medical Genetics: Principles and Practice. Lea and Febiger. London.
- Singer M and Berg P (1983)**. Genes y Genomas. Ediciones Omega, S.A. Barcelona.
- (*) **Stine GJ (1989)**. The New Human Genetics. WCB. Dubuque, Iowa.
- (*) **Sutton HE (1988)**. An Introduction to Human Genetics. Harcourt Brace Jovanovich. London.
- (*) **Thompson MW et al (1991)**. Genetics in Medicine. W.B. Saunders Company. London.
- Vogel F and Motulsky AG (1986)**. Human Genetics: Problems and Approaches. Springer-Verlag. Berlin.
- Watson JD et al (1992)**. Recombinant DNA. W.H. Freeman and Company. New York.
- Weatherall DJ (1991)**. The New Genetics and Clinical Practice. Oxford University Press. Oxford.

Libros de divulgación

- Bishop JE and Waldholz M (1992)**. Genoma. Plaza Janés Editores, S.A. Barcelona.
- Shapiro R (1993)**. La Impronta Humana. Acento Editorial.