

PROGRAMA DE GENÈTICA HUMANA

Curs 1996-1997

I. BASES PRELIMINARS

Tema 1. INTRODUCCIÓ

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

Tema 2. ORGANITZACIÓ DEL GENOMA HUMÀ

El genoma nuclear. El genoma mitocondrial. DNA de còpia única i repetitiu.

DNA repetitiu. DNA satèl·lit: Satèl·lit α , satèl·lit β . Minisatèl·lit: VNTR. 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. Centròmers. Telòmers. Regions organitzadores del nuclèol. Bandes cromosòmiques. Isocores.

Tema 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 longitud dels fragments de restricció (RFLP).

Models animals per a l'estudi de malalties genètiques. Transferència de gens. Ratolins transgènics.

II. GENÈTICA DEL DESENVOLUPAMENT

Tema 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.

Tema 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 (TDF): gen SRY. **Diferenciació sexual.**

Testosterona. Hormona antimülleriana. Control genètic de l'espermatoïgenesis: gen AZF. **Anomalies del desenvolupament sexual. Inversió de sexe:** Barons XX. Dones XY. **Hermafroditisme vertader.**

Pseudohermafroditisme: Mascull. Femení.

Tema 6. EMPREMTA GENÒMICA

Concepte. Evidències. Embrions ginogenètics (teratomes / teratocarcinomes) i androgenètics (moles hidatiformes).

Triplòides. Disomies cromosòmiques uniparentals.

Establiment de l'empremta.

Possibles mecanismes. Metil·lació del DNA. Empremta durant el desenvolupament embrionari. **Empremta genòmica en síndromes.** Síndrome de Prader-Willi. Síndrome d'Angelman. Síndrome de Beckwith-Wiedemann. **Empremta en càncers.** Pèrdua d'empremta.

Tema 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 metil·lació en cèl·lules somàtiques. Estructura de la cromatina sexual i inactivació. Inactivació en cèl·lules germinals: patrons de metil·lació, expressió de XIST.

Tema 8. DEFECTES CONGÈNITS

Concepte. Incidència. Etiologia. Agents teratògens. Medicaments i productes químics. Infeccions: virus, bacteris paràsits. Tòxics habituals: síndrome alcohòlica fetal. Agents físics. Malalties i mala nutrició materna. **Gens homeòtics i dismorfologia. Epidemiologia dels defectes congènits:** Interès.

Defectes del tub neural. Incidència. Etiologia. Prevenció.

III. GENÈTICA DE POBLACIONS

III. GENÈTICA DE POBLACIONS

Tema 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: natural, 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).

Tema 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.

IV. CITOGENÈTICA

Tema 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.**

Tema 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.**

Tema 13. ALTERACIONS CROMOSÒMIQUES NUMÈRIQUES: ETIOLOGIA

Aneuploidies. Trisomies. Monosomies. **Etiologia: no-disjunció.** Causes. Efectes de l'edat materna. **Pèrdua anafàsica. Separació precoç de centròmers. Disomia uniparental: Completa i parcial.**

Poliploidies. Triploidia. Tetraploidia. Etiologia: errors en la fecundació, endomitosi, endoreduplicació.

Mosaics i quimeres. Tipus. Origen. Mosaïcisme confinat a la placenta.

Tema 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.

Tema 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 anulars. Isocromosomes.**

Inversions. Pericèntriques. Paracèntriques. Aneusomia de recombinació. Estudis de segregació en cromosomes d'espermatozoide.

Citogenètica molecular. Microdelecions. Microduplicacions. **Cromosomes marcadors.** Caracterització citogenètica i molecular.

Tema 16. ALTERACIONS ESTRUCTURALS DELS AUTOSOMES II

Translocacions robertsonianes. Incidència. Origen. Cromosomes dicèntrics i monocèntrics. Punts de ruptura (caracterització molecular). Freqüències relatives dels diferents tipus. Portadors equilibrats. Segregació meiótica. Infertilitat. Anàlisi de la segregació en cromosomes d'espermatozou. Portadors desequilibrats.

Translocacions recíproques. Incidència. Punts de ruptura. 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.

Tema 17. ELS CROMOSOMES SEXUALS I ALTERACIONS D'AQUESTS CROMOSOMES

Estructura dels cromosomes X i Y. Regions pseudoautosòmiques. Diferències entre els efectes fenotípics de les autosomopaties i de les gonosomopaties. **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.**

V. MAPA DEL GENOMA HUMÀ

Tema 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. Electroforesi 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.

VI. GENÈTICA BIOQUÍMICA

Tema 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.

Tema 20. ERRORS CONGÈNITS DEL METABOLISME I

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 dels aminoàcids. La fenilcetonúria i altres hiperfenilalaninèmies. Fenotip. Tractament.

Diagnòstic neonatal poblacional. Heterogeneïtat genètica de les hiperfenilalaninèmies. Alteracions en el metabolisme de la tetrahidrobiopterina. Mutacions en el gen de la fenilalanina hidroxilasa (PAH). Anàlisi d'haplotipus i diagnòstic prenatal. Diagnòstic d'heterozigots. Base molecular de l'heterogeneïtat de fenotipus. Anàlisi d'haplotipus en diferents poblacions: migració, deriva genètica.

Tema 21. ERRORS CONGÈNITS DEL METABOLISME II

Anomalies en el metabolisme de les lipoproteïnes. Lipoproteïnes: tipus, apolipoproteïnes.

Hiperlipoproteinèmies. Classificació. Defectes en receptors de proteïnes. **Hipercolesterolèmia familiar.** Fenotip. Classes de mutacions. Haplotipus. Estudis poblacionals: efecte fundacional.

Gens d'apolipoproteïnes. Conjunt apoAI-apoCIII-apoAIV i hiperlipèmia combinada familiar. Conjunt apoCI-apoCII-apoE. Gen apoAII. Gen apoB (defecte apoB-100 familiar). Gen apoD. Polimorfismes de les apolipoproteïnes i la seva associació amb nivells de colesterol i de triglicèrids.

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.

VII. IMMUNOGENÈTICA

Tema 22: EL COMPLEX MÉS GRAN D'HISTOCOMPATIBILITAT

El sistema HLA. Antigens de classe I (A, B, C). Antigens 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.

Tema 23. 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. Polimorfismes de les immunoglobulines: Gm, Km. Immunodeficiències hereditàries. Immunodeficiència combinada severa (SCID). Síndrome de Wiskott-Aldrich. Agammaglobulinèmia lligada al cromosoma X. Síndrome hiperIgM. Deficiència IgA.

VIII. GENÈTICA I COMPORTAMENT

Tema 24. 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 b-amiloide (APP). Polimorfisme ApoE, ϵ 1 antiqumiotripsina.

Psicosis. Esquizofrènia. Fenotip. Predisposició genètica. **Malaltia maniacodepressiva.** Fenotip. Predisposició genètica.

Malalties per addicció. Alcoholisme. Predisposició genètica. Polimorfismes bioquímics: alcohol deshidrogenasa (ADH), aldehid deshidrogenasa (ALDH).

IX. MUTACIONS DINÀMIQUES

Tema 25. 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 presimptomàtic. Distribució geogràfica i origen de les mutacions. **Distròfia miotònica. Atàxia espinocerebral tipus 1.**

X. GENÈTICA I CÀNCER

Tema 26. GENÈTICA I CÀNCER

Les cèl·lules tumorals. Tumors sòlids: carcinomes. Leucèmies. Limfomes. Epidemiologia. Factors ambientals: carcinògens.

Bases genètiques del càncer humà. 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 (DM), regions de tinció homogenia (HSR).

Paper de les alteracions cromosòmiques en el diagnòstic i en el pronòstic de leucèmies i limfomes.

XI. CONSELL GENÈTIC

Tema 27. 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.

Tema 28. 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*.

Tema 29. 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 hematopoètiques, 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. Hemofília B. Càncer: melanoma, neuroblastoma.

BIBLIOGRAFIA GENERAL

(*) CONNOR, J. M.; FERGUSON-SMITH, M. A., *Essential Medical Genetics*. Blackwell, Scientific Publications, Oxford, 1993.

CUMMINGS, M. R., *Herencia humana. Principios y conceptos*. Interamericana, McGraw-Hill, Mèxic, 1995.

EDLIN, G., *Human Genetics*. Jones and Bartlett Publishers, Boston, 1990.

(*) EMERY, A. E. H.; MUELLER, R. F., *Principios de genética médica*. Churchill Livingstone, Madrid, 1992.

GELEHRTER, T. D.; COLLINS, F. S., *Principles of Medical Genetics*. Williams and Wilkins, Londres, 1990.

(*) MANGE, A. P.; MANGE, E. J., *Genetics: Human Aspects*. Sinauer Associates Inc., Sunderland, Massachusetts, 1990.

MANGE, E. J.; MANGE, A. P., *Basic Human Genetics*. Sinauer Associates Inc., Sunderland, Massachusetts, 1994.

MC CONKEY, E. H., *Human Genetics: The Molecular Revolution*. Jones and Bartlett Publishers, Londres, 1993.

NORA, J. J.; FRASER, *Medical Genetics: Principles and Practice*. Lea and Febiger, Londres, 1994.

(*) STINE, G. J., *The New Human Genetics*. WCB, Dubuque, Iowa, 1989.

(*) STRAEHAN, T.; READ, A. P., *Human Molecular Genetics*. Bios Scientific Publishers, Oxford, 1996.

(*) Sutton, H. E., *An Introduction to Human Genetics*. Harcourt Brace Jovanovich, Londres, 1988.

THERMAN, E.; SUSMAN, M., *Human Chromosomes: Structure, Behavior and Effects*. Springer-Verlag, Berlín, 1993.

(*) THOMPSON, M. W., et al., *Genética en Medicina*. Masson, Barcelona, 1996.

VOGEL, F.; MOTULSKY, A. G., *Human Genetics: Problems and Approaches*. Springer-Verlag, Berlín, 1997.

WEATHERALL, D. J., *The New Genetics and Clinical Practice*. Oxford University Press, Oxford, 1991.