

## PATOLOGIA MOLECULAR II

**Professors:** Jaume Farrés (C2-145)  
Anna Bassols (V0-189)  
Fàtima Bosch

### 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

- 1. Bases moleculars de les malalties genètiques.**  
Importància de les malalties genètiques. Tipus de malalties genètiques segons el seu origen: monogèniques, poligèniques i multifactorials. Tipus d'herència. 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. Bases moleculars de la dominància, recessivitat, penetrància incompleta, expressivitat variable i *imprinting* genòmic, inactivació del cromosoma X.**  
Exemples.
- 4. Identificació de gens responsables de malalties.**  
Estratègies. Clonatge funcional. Clonatge posicional. Gens candidats. Exemples concrets. Mapes genètics i mapes físics. Anàlisi de lligament. Marcadors genètics: RFLPs i VNTRs. Projecte Genoma Humà.
- 5. Malalties monogèniques: Fibrosi quística.**  
Aïllament del gen responsable. *Chromosome jumping*. Funció del regulador transmembranal de la fibrosi quística (*CFTR*). Mutació  $\Delta F508$  i altres mutacions més freqüents.
- 6. Malalties degudes a la inestabilitat de seqüències repetides.**  
Característiques generals: Pre-mutació. Anticipació. Exemples de malalties: Síndrome del cromosoma X fràgil. Malaltia de Huntington.
- 7. Malalties poligèniques: Malaltia d'Alzheimer.**

Gen del precursor de la proteïna  $\beta$ -amiloide (*APP*). Altres gens candidats i de susceptibilitat. Possibles aproximacions terapèutiques.

8. **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.
9. **Malalties del metabolisme dels aminoàcids.**  
Fenilcetonúria i altres hiperfenilalaninèmies. Diagnòstic neonatal i prevenció.
10. **Malalties del metabolisme de les bases puríniques.**  
Deficiència d'hipoxantina fosforibosil transferasa (síndrome de Lesch-Nyhan). Immunodeficiència causada per deficiència d'adenosina desaminasa.
11. **Malalties del metabolisme dels lípids.**  
Hipercolesterolèmia familiar. Efecte de les mutacions sobre la funció del receptor de LDL. Aproximacions terapèutiques.
12. **Deficiències d'enzims lisosomals.**  
Malaltia de Gaucher. Malaltia de Fabry. Malaltia de Tay-Sachs.
13. **Malalties del metabolisme dels glúcids.**  
Malalties de l'emmagatzematge del glicògen. Galactosèmies.
14. **Diabetes mellitus.**  
Diabetes tipus I. Diabetes tipus II.
15. **Malalties de la biosíntesi i estructura del col·làgen.**
16. **Distròfies musculars.**  
Distròfia muscular de Duchenne. Distròfia muscular miotònica.
17. **Malalties relacionades amb els sistemes de reparació del DNA.**  
Xeroderma pigmentosum. Ataxia telangiectasia. Anèmia de Fanconi.
18. **Bioquímica i Biologia Molecular del càncer (I).**  
Control de la proliferació i diferenciació cel·lular: el cicle cel·lular. Factors activadors i inhibidors del creixement cel·lular.
19. **Bioquímica i Biologia Molecular del càncer (II).**  
Oncogens i protooncogens: mecanismes d'activació, oncoproteïnes de membrana, citoplasmàtiques i nuclears. Antioncogens o gens supressors de tumors. El càncer com a procés multicausal.
20. **Bioquímica i Biologia Molecular del càncer (III).**  
Carcinogènesi. Bases moleculars de la metastasi.
21. **Malalties d'origen víric (I).**  
Mecanisme d'acció dels virus patògens. Virus i càncer.
22. **Malalties d'origen víric (II).**  
Síndrome d'immunodeficiència adquirida. La resposta cel·lular a la infecció vírica: interferons. Antivirals.

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

### **Seminaris**

- Projecte Genoma Humà.
  - Diagnòstic prenatal i de portadors: Mètodes per a la detecció de mutacions.
- 
1. Retinosi pigmentària.
  2. Cistinúria.
  3. Esclerosi lateral amiotròfica.
  4. Malalties causades per prions.
  5. Adrenoleucodistròfia.
  6. Hipertèrmia maligna.
  7. Síndrome de Marfan.
  8. Malalties mitocondrials.
  9. Avenços recents en l'estudi de malalties genètiques d'origen multifactorial.

### **Pràctiques**

Pràctica a realitzar en dues sessions:

#### **Anàlisi d'un polimorfisme genètic mitjançant PCR i RFLP.**

- Part I: Preparació de la mostra de sang seca.  
Part II: Extracció del DNA genòmic i preparació de la PCR.  
Part III: Digestió del producte de PCR amb endonucleases de restricció i electroforesi en gel d'agarosa.

### **Mètode d'avaluació**

Participació en seminaris i prova escrita al final del curs.

## Material de referència

### Libres

Cox, T.M., Sinclair, J. *Molecular Biology in Medicine*. Blackwell Science, 1997.

Emery, A.E.H., Rimoin, D.L. *Principles and Practice of Medical Genetics*. 2nd. ed. Vols. 1 and 2. Churchill Livingstone, 1990.

Estivill, X. i Nunes, V. *Genética Médica a Medicina Interna* (Farreras, P. i Rozman, C., eds.) 13ª ed. Barcelona, 1995.

Gelehrter, T.D., Collins, F.S. *Principles of Medical Genetics*. Williams and Wilkins. Baltimore, 1990.

Grant Cooper, N. *The Human Genome Project: Deciphering the Blueprint of Heredity*. University Science Books. Mill Valley, 1994.

Leder, P., Clayton, D.A., Rubenstein, E. *Introduction to Molecular Medicine*. Scientific American, Inc. New York, 1994.

Levin, B. *Genes V*. Oxford University Press. Oxford, 1994, Cap. 39.

McConkey, E.H. *Human Genetics: The molecular revolution*. Jones and Barlett Publishers. Boston, 1993.

McKusick, V.A. *Mendelian inheritance in man*. 11ª ed. Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1994.

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

Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S., Valle, D. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7ª ed. Vols. I, II i III. McGraw-Hill, Inc. New York, 1994.

Strachan, T., Read, A.P. *Human Molecular Genetics*. Bios Scientific Publishers Ltd. Oxford, 1995.

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*. 2ª ed. W.H. Freeman and Co. New York, 1992.

Weinberg, R.A. *Oncogenes and the molecular origins of cancer*. Cold Spring Harbor Laboratory Press. Cold Spring Harbor, 1989.

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

### Adreces Internet

On-line Mendelian Inheritance in Man (OMIM). <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>