



Universitat Autònoma de Barcelona

TITULACIÓ: Bioquímica

NOM DE L'ASSIGNATURA: 20179 Patologia molecular II

CURS: 2002/2003

CRÈDITS: 6

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 DE TEORIA

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.

Recessivitat. Dominància. Insuficiència haploide. 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*.

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.

Malalties monogèniques: Fibrosi quística.

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

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

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.

11. Malalties del metabolisme dels aminoàcids.

Fenilcetonúria i altres hiperfenilalaninèmies. Diagnòstic neonatal i prevenció.

12. Malalties del metabolisme de les bases puríniques.

Deficiència d'hipoxantina fosforibosil transferasa (síndrome de Lesch-Nyhan). Immunodeficiència causada per deficiència d'adenosina desaminasa.

13. Malalties del metabolisme dels lípids.

Hipercolesterolèmia familiar. Efecte de les mutacions sobre la funció del receptor de LDL. Aproximacions terapèutiques.

14. Malalties del metabolisme dels glúcids.

Malalties de l'emmagatzematge del glicògen. Galactosèmies.

15. Diabetis mellitus.

Diabetis tipus I. Diabetis tipus II.

16. **Malalties de la biosíntesi i estructura del col·làgen.**
Osteogènesi imperfecta. Síndrome d'Ehlers-Danlos. Síndrome d'Alport.
17. **Distròfies musculars.**
Distròfia muscular de Duchenne. Distròfia muscular de Becker. Distròfia muscular *limb-girdle*. Estructura de la distrofina i del complex distrofina-distroglíca.
18. **Malalties relacionades amb els sistemes de reparació del DNA.**
Xeroderma pigmentosum. Ataxia telangiectasia. Anèmia de Fanconi.
19. **Bioquímica i Biologia Molecular del càncer (I).**
El càncer com a procés multicausal. Epidemiologia del càncer i factors de risc. Control de la proliferació i diferenciació cel·lular: El cicle cel·lular.
20. **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.
21. **Bioquímica i Biologia Molecular del càncer (III).**
Virus i càncer. Bases moleculars de la metastasi. Aproximacions terapèutiques
22. **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.
23. **Tècniques de Biologia Molecular per a l'estudi dels mecanismes de desenvolupament de malalties (II).**
Obtenció de models de malalties humanes mitjançant animals transgènics.
24. **Introducció a la teràpia gènica.**
Tipus de vectors. Desenvolupament d'estratègies per a la transferència de gens a cèl·lules i teixits específics.

SEMINARIS

Temes proposats:

1. Retinosi pigmentària.
2. Cistinúria.
3. Esclerosi lateral amiotròfica.
4. Malalties priòniques.
5. Adrenoleucodistròfia.

6. Hipertèrmia maligna.
7. Síndrome de Marfan.
8. Malalties mitocondrials
9. Esquizofrènia.
10. Alcoholisme.

PRÀCTIQUES

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

AVALUACIÓ

Prova escrita al final del curs (80%) i participació en seminaris (20%). En l'examen, hi haurà una pregunta sobre un tema tractat en els seminaris.

BIBLIOGRAFIA

A. Bàsica

- Cox, T.M., Sinclair, J. *Biología Molecular en Medicina*. Médica Panamericana, 1998.
- González-Sastre, F., Guinovart, J.J. *Lliçons de Patologia Molecular*. Springer-Verlag, Universitat de Barcelona, Barcelona, 2000.
- 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.
- 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, 1995.
- Strachan, T., Read, A.P. *Human Molecular Genetics 2*. Bios Scientific Publishers. Oxford, 1999.

B. Complementària

- Bartrons, R. *Patologia Molecular*. Treballs de la Societat Catalana de Biologia. Vol. 49. Barcelona, 1999.
- Emery, A.E.H., Rimoin, D.L. *Principles and Practice of Medical Genetics*. 3rd. ed. Vols. 1 and 2. Churchill Livingstone. New York, 1997.
- Fuentes, X., Castiñeiras, M.J., Queraltó, J.M. *Bioquímica Clínica y Patología Molecular*. Reverté. Barcelona, 1998.
- Gelehrter, T.D., Collins, F.S., Ginsburg, D. *Principles of Medical Genetics*. 2nd. ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.
- Grant Cooper, N. *The Human Genome Project: Deciphering the Blueprint of Heredity*. University Science Books. Mill Valley, 1994.
- Holton, J.B. *The Inherited Metabolic Diseases*. Ed. Churchill Livingstone. 2nd. ed., 1994.

- Jorde, L.B., Carey, J.C., Bamshad, M.J., White, R.L. *Genética Médica*. 2ª ed. Harcourt. Madrid, 2000.
- Leder, P., Clayton, D.A., Rubenstein, E. *Introduction to Molecular Medicine*. Scientific American, Inc. New York, 1994.
- Lewin, B. *Genes VII*. Oxford University Press. Oxford, 2000.
- McKusick, V.A. *Mendelian inheritance in man*. 11ª ed. Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1994.
- Muñoz, A. *Cáncer: Genes y Nuevas Terapias*. Hélice, 1996.
- 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. 2ª 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*. 2ª 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/>