



Universitat Autònoma de Barcelona

**TITULACIÓ:** Biotecnologia  
**NOM DE L'ASSIGNATURA:** 26623 Patologia molecular  
**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

### 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*.

### 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 transmembranar 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  $\beta$ -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.**

### **17. Distròfies musculars.**

Distròfia muscular de Duchenne. Distròfia muscular miotònica.

### **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).**

Control de la proliferació i diferenciació cel·lular: el cicle cel·lular. Factors activadors i inhibidors del creixement cel·lular.

### **20. 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.

### **21. Bioquímica i Biologia Molecular del càncer (III).**

Carcinogènesi. Bases moleculars de la metastasi.

### **22. Malalties d'origen víric.**

Mecanisme d'acció dels virus patògens. Virus i càncer.

### **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.

## 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

### Bibliografia 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.
- 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.

### Bibliografia 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.
- Pàmpol, 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.
- 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.

**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/>