

PROGRAMA DE GENÈTICA HUMANA

Curs 2003-2004

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: minisatèl·lit. 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. TESTS GENÈTICS EN INDIVIDUS I POBLACIONS. 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 DNA. Models animals per a l'estudi de malalties genètiques. Transferència de gens. Ratolins transgènics.

II GENÈTICA DEL DESENVOLUPAMENT

Tema 4. DEFECTES CONGÈNITS Conceptes. Incidència. Etiologia. Base molecular de la embriogènesis i defectes congènits. Agents teratògens. Medicaments i productes químics. Infeccions: virus, bacteris paràsits. Tòxics habituals: síndrome alcohòlica fetal. Agents físics. malalties i mala nutrició materna. **Epidemiologia dels defectes congènits: interès. Defectes del tub neural.** Incidència Etiologia. Prevenció. **Tema 5. 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 6. 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 (TDG): gen SRY. **Diferenciació sexual.** Testosterona. Hormona antimülleriana. Control genètic de l'espermatoït: gen AZF. **Anomalies del desenvolupament sexual. Inversió de sexe:** Barons XX. Dones XY. **Hermafroditisme vertader. Pseudohermafroditisme:** Masculí. Femení. **Tema 7. EMPREMTA GENÒMICA. Concepte. Evidències.** Embrions ginogenètics (teratomes / teratocarcinomes) i androgenètics (moles hidatiformes). Triploides. Disomies cromosòmiques uniparentals. **Establiment de l'empremta. Possibles mecanismes.** Metilació del DNA. Empremta durant el desenvolupament embrionari. **Empremta genòmica en síndromes.** Síndrome de Prader-Willi. Síndrome d'Angelman. **Tema 8. 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 metilació en cèl·lules somàtiques. Estructura de la cromatina sexual i inactivació. Inactivació en cèl·lules germinals: patrons de metilació, expressió de XIST.

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: natura, 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. Poliploidies.** Triploidia. Tetraploidia. Etiologia: errors en la fecundació, endomitosi, endoreduplicació. **Mosaics i quimeres.** Tipus. Origen. Mosaïcisme confinat a la placenta. **Tema 14. ANEUPLOIDIES 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 anuals. Isocromosomes. Inversions**. Pericèntriques. Paracèntriques. Aneusomia de recombinació. Estudis de segregació en cromosomes l'espermatozoide. **Microcitogenètica**. Microdelecions. Microduplicacions. **Cromosomes marcadors**. Caracterització citogenètica i molecular. **Tema 16. ALTERACIONS ESTRUCTURALS DELS AUTOSOMES II. Translocacions robertsonianes**. Incidència. Origen. Cromosomes dicèntrics y monocèntrics. Punts de ruptura (caracterització molecular). Freqüències relatives dels diferents tipus. 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 autosomaties i de les gonosomaties. **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. CARTOGRAFIA 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**. Electrofòresi 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. 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 la heterogeneïtat de fenotipus. Anàlisi d'haplotipus en diferents poblacions: migració, deriva genètica. **Anomalies en el metabolisme de les lipoproteïnes. Hiperlipoproteïnèmies**. Classificació. **Defectes en receptors de proteïnes. Hipercolesterolèmia familiar**. Fenotip. Classes de mutacions. Haplotipus. Estudis poblacionals: efecte fundacional. **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 21. EL COMPLEX PRINCIPAL D'HISTOCOMPATIBILITAT. El sistema HLA. Antgens de classe I (A, B, C). Antgens 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 22. 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**. 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 23. 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 β -amiloide (APP). Polimorfisme ApoE, $\alpha 1$ antitripsina. **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 24. 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.

X. GENÈTICA I CÀNCER

TEMA 25. BASES GENÈTIQUES DEL CÀNCER HUMÀ. Les cèl·lules tumorals. Tumors sòlids. carcinomes. Leucèmies. Limfomes. Epidemiologia. Factors ambientals: carcinògens. 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 (D), regions de tinció homogènia (HSR). Paper de les alteracions cromosòmiques en el diagnòstic i en el pronòstic de leucèmies .

XI. CONSELL GENÈTIC

Tema 26. 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 27. 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 28 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 hematopoietiques, 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 JM and Ferguson-Smith MA (1993). Essential Medical Genetics. Blackwell. Scientific Publications. Oxford.
Cummings MR (1995). Herencia Humana. Principios y Conceptos. Interamericana. Mc Graw.Hill.
Edlin G (1990). Human Genetics. Jones and Bartlett Publishers. Boston.
Emery & Rimoin's (2001). Principles and practice of medical genetics (3 Vol). 4th edition W. B. Saunders.
Emery AEH and Rimoin DL (1997), Principles of Medical Genetics. Ed. by DL Rimoin, JM Connor and RE Pyeritz, Churchill Livingstone Edinburg.
(*) Jorde LB Carey JC Bamshad MJ White RL (2003). Genética médica. Ed Mosby 3ªed. Elsevier Science.
Gelehrter TD and Collins FS (1990). Principles of Medical Genetics. Williams and Wilkins. London.
Mange AP and Mange EJ (1990). Genetics: Human Aspects. Sinauer Associates Inc. Sunderland. Massachusetts.
Mange EJ and Mange AP (1994). Basic Human Genetics. Sinauer associates. Inc. Sunderland Massachusetts.
(*) Maroni G (2001). Molecular and Genetic Analysis of Human Traits. Blackwell Science.
McConkey EH (1993). Human Genetics: The Molecular Revolution. Jones and Bartlett Publishers London.
Mueller RF and Young ID (2001). Emery's Genética Médica. Marbán SL Madrid
Nora JJ and Fraser (1994). Medical Genetics: Principles and Practice. Lea and Febiger. London.
Novo J (2002). Apuntes de Genética Humana
Oliva R Ballesta F Clària J Oriola J (2002). Genética Médica. Edicions Universitat de Barcelona.
Rooney DE Ed (2001) Human Cytogenetics : constitutional analysis practical approach 3ed Edition Oxford University Press
Serre JL et al (2002) Les Diagnosticcs Génétiques DUNOD, Paris
(*) Solari AJ (1999). Genética Humana. Fundamentos y aplicaciones en medicina. Panamericana. Buenos Aires.
Stine GJ (1989). The New Human Genetics. WCB. Dubuque, Iowa.
Strachan T and Read AP (1999). Human Molecular Genetics. BIOS Scientific publishers Oxford
Sutton HE (1988). An Introduction to Human Genetics. Harcourt Brace Jovanovich. London.
Therman E and Susman M (1993). Human chromosomes: structure, behavior and effects. Springer-Verlag. Berlín. Thompson MW et al (1996). Genetica en Medicina. Masson. Barcelona
Vogel F and Motulsky AG (1997). Human Genetics: Problems and Approaches. Springer-Verlag. Berlin.
Weatherall DJ (1991). The New Genetics and Clinical Practice. Oxford University Press. Oxford.

Yao-Shan Fan Ed (2002).Methods in Molecular Biology. Molecular Cytogenetics: Protocols and Applications. Humana Press
Totowa, New Jersey

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

<http://bioinformatics.weizmann.ac.il/cards/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

OMIM