

PROGRAMA DE GENÈTICA HUMANA

Curs 2007-2008

I. BASES PRELIMINARS

Tema 1. INTRODUCCIÓ. La genètica humana com a ciència bàsica i aplicada. Camps d'estudi. Breu desenvolupament històric. Malaltia genètica Humana. Malalties monogèniques. Trastorns multifactorials o complexos.

Tema 2. ORGANITZACIÓ DEL GENOMA HUMÀ. **El genoma nuclear. Organització molecular dels cromosomes metafàsics humans.** Centròmers. Telòmers. Regions organitzadores del nuclèol. Bandes cromosòmiques. Isocores. **DNA de còpia única i repetitiu. DNA no codificant de repeticions en tàndem.** DNA satèl·lit: minisatèl·lit. microsatèl·lit. **DNA no codificant repetitiu disseminat.** Família Alu. Família L1 o Kpn. **Famílies de gens.** **El genoma mitocondrial. Mutacions en el genoma mitocondrial.**

Tema 3. TESTS GENÈTICS EN INDIVIDUS I POBLACIONS. MODELS ANIMALS PER A MALALTIES GENÈTIQUES **Diagnòstic de malalties genètiques. 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.**

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. s. 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.** gen SRY. **Diferenciació sexual.** Testosterona. Hormona antimülleriana. **Anomalies del desenvolupament sexual. Inversió de sexe:** Barons XX. Dones XY. **Hermafroditisme vertader. Pseudohermafroditisme:** Masculí. Femení.

Tema 7. EMPREMTA GENÒMICA. **Concepte. Evidències.** Embrions ginogenètics androgenètics 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.. Efectes genètics de les radiacions ionitzants.** Mecanismes moleculars. Efectes en poblacions exposades: Hiroshima, Nagasaki, Txernòbil. **Camps electromagnètics. Mutagènesi química.** Compostos mutagènics.

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.. 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 C. Bandes NOR.. **Tècniques citogenètiques especialitzades.** Alta resolució. intercanvis de cromàtides germanes (SCE). Fragilitat cromosòmica. Condensació prematura de cromosomes (PCC). **Citometria de flux. Hibridació in situ.. 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.

Tema 13. ALTERACIONS CROMOSÒMIQUES NUMÈRIQUES: ETIOLOGIA. Aneuploïdies. Trisomies. Monosomies. **Etiologia: no-disjunció.** Causes. Efectes de l'edat materna. **Pèrdua anafàsica. Poliploïdies.** Triploïdia. Tetraploïdia. 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. . **Síndrome d'Edwards** (trisomia 18). Incidència. Trets fenotípics. Tipus citogenètics. Etiologia. **Síndrome de Patau** (trisomia 13). Incidència. Trets fenotípics. Tipus citogenètics. Etiologia.

Tema 15. ALTERACIONS ESTRUCTURALS DELS AUTOSOMES I. Origen. Ruptures de cromàtide o de cromosoma. **Tipus.** Estables. Semiestables. Inestables. **Punts de ruptura. Delecions** (monosomies parcials).. Altres síndromes per delecio. **Duplicacions** (trisomies parcials). **Cromosomes en anell. Isocromosomes. Inversions.** Pericèntriques. Paracèntriques.. 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.. . **Insercions.**

Tema 17. ELS CROMOSOMES SEXUALS I ALTERACIONS D'AQUESTS CROMOSOMES. Estructura dels cromosomes X Y. Regions pseudoautosòmiques. Diferències entre els efectes fenotípics de les autosomopaties i de les gonosomopaties. **Aneuploïdies dels cromosomes sexuals. Síndrome de Turner** (45,X). Característiques fenotípiques. Origen. Mosaïcisme. **Dones 47,XXX. Síndrome de Klinefelter** (47,XXY). Característiques fenotípiques. Origen. **Barons XYY. Alteracions estructurals:** del cromosoma X, del cromosoma Y.

V. GENÈTICA BIOQUÍMICA

Tema 18. 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. Talassèmia beta. **Persistència heretada de l'hemoglobina fetal (HPFH).** **Variants polimòrfiques.** Distribució mundial i genètica de poblacions. HbS i malària. Talassèmies i malària.

Tema 19. 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. **Anomalies en el metabolisme de les lipoproteïnes. Hiperlipoproteïnèmies.** Classificació. **Defectes en receptors de proteïnes. Hipercolesterolèmia familiar.** Fenotip. Classes de mutacions. **Anomalies en el transport a través de membranes. Mucoviscidosi o fibrosi quística.** Incidència. Fenotip. Mutacions en el gen CFTR. Correlació genotip-fenotip. Diagnòstic poblacional d'heterozigots.

VI. GENÈTICA I COMPORTAMENT

Tema 22. GENÈTICA I COMPORTAMENT. Paper de l'herència en el comportament humà normal i alterat. **Demències presenils: malaltia d'Alzheimer.** Fenotip. Esporàdica. Familiar. Polimorfisme ApoE. **Psicosis. Esquizofrènia.** Fenotip. Predisposició genètica. **Malaltia maniacodepressiva.** Fenotip. Predisposició genètica. **Malalties per addicció. Alcoholisme.** Predisposició genètica. Polimorfismes bioquímics: alcohol deshidrogenasa (ADH), aldehid deshidrogenasa (ALDH).

VII. MUTACIONS DINÀMIQUES

Tema 23. 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. Malaltia de Huntington. Fenotip. Genètica molecular: gen IT15. Consell genètic presimptomàtic.

VIII. GENÈTICA I CÀNCER

TEMA 22. BASES GENÈTIQUES DEL CÀNCER HUMÀ. Les cèl·lules tumorals. Tumors sòlids. carcinomes. Leucèmies. Limfomes. Factors ambientals: carcinògens. Mutacions somàtiques i càncer. **Oncogens.** 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. Gens mutadors. **Factors de predisposició al càncer.** Inestabilitat genètica. Síndromes d'inestabilitat genètica **Alteracions cromosòmiques i càncer.** Tipus d'alteracions cromosòmiques. Translocacions i oncogens: leucèmia mieloide crònica (LMC). Deleccions i pèrdua de gens supressors. Càncer de colon. Paper de les alteracions cromosòmiques en el diagnòstic i en el pronòstic de leucèmies.

IX. CONSELL GENÈTIC

Tema 23. CONSELL GENÈTIC. Importància d'un diagnòstic precís.. 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 24. 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. Ecografia. **Anàlisis.** Citogenètica. Hibridació *in situ*. Bioquímica DNA:. Determinació del sexe: reacció en cadena amb polimerasa (PCR), hibridació *in situ*. **Diagnòstic preimplantacional.** PCR. Hibridació *in situ*.

Tema 25 TERÀPIA GÈNICA Mètodes convencionals per al tractament de les malalties genètiques. 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... Malalties susceptibles de teràpia gènica.**

X. IMMUNOGENÈTICA

Tema 26. EL COMPLEX PRINCIPAL D'HISTOCOMPATIBILITAT. El sistema HLA. Antigens de classe I i classe II. Estructura, polimorfisme i evolució dels gens HLA. Haplotips. Desequilibris de lligament. Associació entre al·lels HLA i algunes malalties.

Tema 27. 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. **Recombinació somàtica V(D)J. . Unions D-J imprecises. Hipermutació somàtica. Exclusió al·lèlica. Immunodeficiències hereditàries.**

Bibliografia General

Cummings MR (2006). Human Heredity: principles and issues Thomson Books/Cole Spain

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.

McConkey EH(2004).How the Human Genome Works. Jones and Bartlett Publishers

Maroni G (2001). Molecular and Genetic Analysis of Human Traits. Blackwell Science

Nora JJ and Fraser (1994). Medical Genetics: Principles and Practice. Lea and Febiger. London.

Novo FJ (2007). Genética Humana. Conceptos, mecanismos y aplicaciones de la genética en el campo de la biomedicina. Pearson, Prentice Hall

Nussbaum RL, Mc Innes RR, Willard HF(2004).Thompson and Thompson Genetics in Medicine. Sixth Ed, Saunders Elsevier

Oliva R Ballesta F Oriola J Clària J (2004).Genética Médica.Publicacions i Edicions Universitat de Barcelona.

Rimoin D, ConnorJM, Pyeritz R and Korf B (2006). Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics (3 Vol).Elsevier. Philadelphia

Rooney DE Ed (2001) Human Cytogenetics : constitutional analysis practical approach 3th Edition Oxford University Press

Serre JL et al(2002) Les Diagnosticcs Génétiques DUNOD, Paris

Solari AJ (2004). Genética Humana. Fundamentos y aplicaciones en medicina.3ª edición Panamericana. Buenos Aires.

Strachan T and Read AP (2006). Genética Humana.3ª edición, Mc Graw Hill Interamericana Editores. México DF.

Sudbery P (2004). Genética Molecular Humana. Pearson, Prentice Hall.

Therman E and Susman M (1993). Human chromosomes: structure, behavior and effects. Springer-Verlag. Berlín.

Turnpenny P D Ellard S (2007). Emery's elements of medical genetics13 th edition Churchill Livinstone

Vogel F and Motulsky AG (1997). Human Genetics: Problems and Approaches. Springer-Verlag. Berlín.

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/>