

## PATOLOGIA MOLECULAR II

Professors: Jaume Farrés , Anna Bassols, Fàtima Bosch, Pedro Otaegui i Anna Pujol.

Pràctiques: F. Xavier Ruiz

### 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 Curs 2008/2009

- 1. Introducció a les malalties genètiques.**  
Concepte de salut i malaltia. Concepte de malaltia genètica. Contribució de Garrod: Errors congènits del metabolisme. Bases de dades de malalties genètiques. Malalties monogèniques, poligèniques i multifactorials. Herència mendeliana. Incidència i prevalença de malalties genètiques en la població.
- 2. Mutacions en el DNA com a causa de malalties genètiques.**  
Concepte de mutació. Taxa de mutació. Tipus de mutacions moleculars i efecte en l'expressió gènica. Hemoglobinopaties. Enzimopaties: Bloqueig d'una via metabòlica. Deficiència de glucosa-6-fosfatasa, galactosèmia i fenilcetonúria.
- 3. Diagnòstic genètic molecular.** Tipus i origen de les mostres analitzades. Diagnòstic prenatal i de portadors. Tècniques no invasives. Mètodes per a la detecció de mutacions puntuals (*SNP*), mutacions dinàmiques, delecions i rearranjaments cromosòmics. *Microarrays*.
- 4. Bases moleculars de l'herència i de les malalties genètiques.**  
Pèrdua de funció. Recessivitat. Dominància. Haploinsuficiència. Efecte dominant negatiu. Guany de funció. Expressivitat variable. Penetrància incompleta. Epigenètica. *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 associats a malalties.**  
Estratègies. Clonatge funcional. Clonatge posicional. Mapes genètics i mapes físics. Anàlisi de lligament. *LOD score*. *Zoo blots*. Illes CG. *Exon trapping*. Predicció d'exons. *Chromosome jumping*. Gens candidats.
- 6. Projecte Genoma.**  
Objectius. Cronologia. Genomes completats. Estratègies: *Top-down* i *bottom-up*. Mapes físics d'alta resolució: *STS*. Seqüenciació i assemblatge. Mapes de *contigs*. Anàlisi dels resultats. Genòmica funcional. Biologia de sistemes. El nou paradigma en medicina. Farmacogenòmica i toxicogenòmica.
- 7. Malalties monogèniques: Fibrosi quística.**  
Alteració en el transport d'ions clorur. Aïllament del gen responsable. Estructura i funció del regulador transmembranal de la fibrosi quística (*CFTR*). Efectes de la mutació  $\Delta F508$  i altres. Heterozigots compostos. Aproximacions terapèutiques.

8. **Malalties degudes a mutacions dinàmiques.**  
Classificació. Mecanisme proposat. Característiques generals: Penetrància incompleta, anticipació, premutació. Síndrome del cromosoma X fràgil. Efecte de l'expansió del trinucleòtid CGG. Funció del gen *FMR1*.
9. **Malalties poligèniques: Malaltia d'Alzheimer.**  
Tipus de lesions. Gens candidats i de susceptibilitat. Precursor de la proteïna  $\beta$ -amiloide (*APP*). Paper de les secretases en el processament de l'*APP*. Presenilines. Fàrmacs: Inhibidors d'acetilcolinesterasa. Altres aproximacions terapèutiques.
10. **Malalties cromosòmiques: Síndrome de Down (Trisomia 21).**  
Efecte de l'edat materna. Fenotip. Causes. Efecte de dosi gènica. Gens candidats. Regió crítica de la Síndrome de Down. Models animals. Diagnòstic prenatal.
11. **Malalties del metabolisme dels aminoàcids.**  
Fenilcetonúria i altres hiperfenilalaninèmies. Deficiència de fenilalanina hidroxilasa. Estructura i efecte de les mutacions. Diagnòstic neonatal i prevenció.
12. **Malalties del metabolisme dels lípids.**  
Hipercolesterolèmia familiar. Metabolisme del colesterol i LDL. *Locis* implicats. Estructura i funció del receptor de LDL. Efecte de les mutacions. Aproximacions terapèutiques. Estatines.
13. **Malalties del metabolisme dels glúcids.**  
Malalties de l'emmagatzematge del glicògen. Galactosèmies.
14. **Diabetis mellitus.**  
Diabetis tipus I. Diabetis tipus II.
15. **Malalties de la biosíntesi i estructura del col·làgen.**  
Osteogènesi imperfecta. Síndrome d'Ehlers-Danlos. Síndrome d'Alport.
16. **Distròfies musculars.**  
Distròfia muscular de Duchenne. Distròfia muscular de Becker. Distròfia muscular *limb-girdle*. Estructura de la distrofina i del complex distrofina-distroglucà.
17. **Malalties relacionades amb els sistemes de reparació del DNA.**  
Xeroderma pigmentosum. Síndrome de Cockayne. Ataxia telangiectasia. Anèmia de Fanconi.
18. **Bioquímica i Biologia Molecular del càncer (I).**  
El càncer com a procés multicausal. Epidemiologia del càncer i factors de risc. Les alteracions fonamentals de la cèl·lula cancerosa.
19. **Bioquímica i Biologia Molecular del càncer (II).**  
Oncògens i protooncògens: mecanismes d'activació, oncoproteïnes de membrana, citoplasmàtiques i nuclears. Gens supressors de tumors: bases moleculars i relació amb càncers hereditaris. Càncer i apoptosi.
20. **Bioquímica i Biologia Molecular del càncer (III).**  
Bases moleculars de la invasió i la metàstasi. Aproximacions terapèutiques.

21. 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 ovòcits fecundats.  
Microinjecció de cèl·lules embrionàries totipotencials a blastocists.
22. Tècniques de Biologia Molecular per a l'estudi dels mecanismes de desenvolupament de malalties (II).  
Obtenció de models de malalties humanes mitjançant animals transgènics.
23. Introducció a la teràpia gènica.  
Tipus de vectors. Desenvolupament d'estratègies per a la transferència de gens a cèl·lules i teixits específics.

### Seminaris

Calendari: Divendres, de 12.00 a 12.50 del matí, a partir del 13 de març de 2009.

Temes proposats:

1. Retinosi pigmentària.
2. Cistinúria.
3. Esclerosi lateral amiotròfica.
4. Malalties priòniques.
5. Adrenoleucodistrofia.
6. Hipertèrmia maligna.
7. Síndrome de Marfan.
8. Síndrome de Rett.
9. Esquizofrènia.
10. Alcoholisme.

### Pràctiques

Laboratori: C2/437

Dates: 4, 5 i 6 de maig de 2009

### Avaluació

Prova escrita al final del curs (68%), participació en seminaris (17%) i pràctiques de laboratori (15%). En l'examen, hi haurà una pregunta sobre un tema tractat en els seminaris. Dates d'examen final:

- Primera convocatòria: 8 de juny de 2009
- Segona convocatòria: 2 de setembre de 2009

## CALENDARI DELS SEMINARIS DE PATOLOGIA MOLECULAR II

<b>Data</b>	<b>Tema/Grup</b>
13-3	<b>1. Retinosi pigmentària.</b>
20-3	<b>2. Cistinúria.</b>
27-3	<b>3. Esclerosi lateral amiotròfica.</b>
3-4	<b>4. Malalties priòniques.</b>
17-4	<b>5. Adrenoleucodistròfia.</b>
24-4	<b>6. Hipertèrmia maligna.</b>
8-5	<b>7. Síndrome de Marfan.</b>
15-5	<b>8. Síndrome de Rett.</b>
22-5	<b>9. Esquizofrènia.</b>
29-5	<b>10. Alcoholisme</b>

### NOTES IMPORTANTS:

- Tots els grups hauran d'estar integrats per 1-2 estudiants, amb un màxim de 10 grups.
- Cada grup haurà de preparar un guió de la seva exposició que inclogui una llista de la bibliografia consultada. Aquest resum, juntament amb l'arxiu en format PowerPoint, es lliurarà al professor una setmana abans del dia de l'exposició.
- L'exposició del tema tindrà una durada màxima de 35 min., amb el següent esquema: Herència i epidemiologia, clínica (simptomatologia), genètica molecular (localització cromosòmica i identificació del gen), bioquímica (mutacions/variants al·lèliques i correlació genotip-fenotip), diagnòstic i terapèutica. La resta del temps es dedicarà a resoldre dubtes, contestar preguntes, plantejar un debat, etc., on hi podran intervenir tots els assistents al seminari.
- El temps d'exposició es repartirà entre els membres del grup, de forma que tots tinguin l'oportunitat de parlar.

## Bibliografia

### Bibliografia bàsica

Cox, T.M., Sinclair, J. *Biología Molecular en Medicina*. Médica Panamericana, 1998.

Emery, A.E.H., Rimoin, D.L. *Principles and Practice of Medical Genetics*. 4th. ed. Vols. 1, 2 i 3. Churchill Livingstone. New York, 2002.

González de Buitrago, J.M., Medina, J.M. *Patología Molecular*. McGraw-Hill Interamericana, 2001.

González-Sastre, F., Guinovart, J.J. *Patología Molecular*. Masson, Barcelona, 2003.

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.

Oliva, R. *Genética Médica*. 3ª ed. Universitat de Barcelona. Barcelona, 2004.

Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S., Valle, D. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8ª ed. Vols. 1-4. McGraw-Hill, Inc. New York, 2001.

Strachan, T., Read, A.P. *Genética Humana*. McGraw-Hill Interamericana, México DF, 2006. Versió en castellà de *Human Molecular Genetics 3*. Garland Science. London, 2004. Versió electrònica de [Human Molecular Genetics 2](#), 1999.

Sudbery, P. *Genética molecular humana*. 2ª ed. Pearson Educación, Madrid, 2004. Versió en castellà de [Human molecular genetics](#), 2<sup>nd</sup> ed. Pearson Education, 2002.

### Bibliografia complementària

Bartrons, R. *Patología Molecular*. Treballs de la Societat Catalana de Biologia. Vol. 49. Barcelona, 1999.

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

Fuentes, X., Castiñeiras, M.J., Queraltó, J.M. *Bioquímica Clínica y Patología Molecular*. 2ª ed. Vols. 1 i 2. Reverté. Barcelona, 1998.

Gelehrter, T.D., Collins, F.S., Ginsburg, D. *Principles of Medical Genetics*. 2nd. ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1998.

Holton, J.B. *The Inherited Metabolic Diseases*. 2nd. ed. Churchill Livingstone. Edinburgh, 1994.

Jackson, I.J., Abbott, C.M. *Mouse Genetics and Transgenics. A practical approach*. Oxford University Press, 2000.

Jorde, L.B., Carey, J.C., Bamshad, M.J., White, R.L. *Genética Médica*. 3ª ed. Elsevier. Madrid, 2005.

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

Lewin, B. *Genes VIII*. Pearson Prentice Hall. Upper Saddle River, 2004.

Matthes, D.J. *Problems and solutions for Strachan & Read's Human Molecular Genetics 2*. Bios Scientific Publishers. Oxford, 2001.

McKusick, V.A. *Mendelian inheritance in man: a catalog of human genetic disorders*. 11<sup>a</sup> ed. Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1994.

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

Nussbaum, R.L., McInnes, R.R., Willard, H.F. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine with clinical case studies*. 6<sup>th</sup> ed. W.B. Saunders. Philadelphia, 2004.

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. 2<sup>a</sup> 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*. 2<sup>a</sup> 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/>

Molecular Medicine MedPulse®. <http://www.medscape.com/px/splash>

Medline Plus®. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/>

Genes and Disease. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?call=bv.View..ShowTOC&rid=gnd.TOC&depth=2>