

Patologia molecular

2012/2013

Codi: 100868

Crèdits ECTS: 6

Titulació	Pla	Tipus	Curs	Semestre
2500252 Graduat en Bioquímica	814 Graduat en Bioquímica	OB	3	1

Professor de contacte

Nom: Assumpció Bosch Merino

Correu electrònic: Assumpcio.Bosch@uab.cat

Utilització d'idiomes

Llengua vehicular majoritària: català (cat)

Algun grup íntegre en anglès: No

Algun grup íntegre en català: Sí

Algun grup íntegre en espanyol: No

Prerequisits

No hi ha prerequisits oficials. Tot i això, se suposa que l'estudiant ha adquirit els coneixements impartits a les assignatures de primer i segon curs com Bioquímica I i II, Biologia Molecular, Genètica i Tècniques Instrumentals Bàsiques i Avançades.

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.

Competències

- Aplicar els recursos informàtics per a la comunicació, la recerca d'informació, el tractament de dades i el càlcul.
- Col·laborar amb altres companys de treball.
- Demostrar que coneix els canvis bioquímics i genètics que es donen en moltes patologies i explicar els mecanismes moleculars implicats en aquests canvis.
- Dissenyar experiments i comprendre les limitacions de l'aproximació experimental.
- Interpretar resultats experimentals i identificar elements consistents i inconsistents.
- Llegir textos especialitzats tant a llengua anglesa com a les llengües pròpies.
- Manejar bibliografia i interpretar la informació de les principals bases de dades biològiques, així com saber usar les eines informàtiques bàsiques.
- Pensar d'una forma integrada i abordar els problemes des de diferents perspectives.
- Saber fer una presentació oral, escrita i visual del seu treball a una audiència professional i no professional en anglès i entendre el llenguatge i propostes d'altres especialistes.
- Tenir capacitat d'aprenentatge autònom demostrant la capacitat d'autodirigir-se en les activitats d'aprenentatge després de rebre instruccions específiques generals.
- Tenir capacitat d'autoavaluació.
- Utilitzar les tècniques que es realitzen en un laboratori clínic per a la determinació de marcadors bioquímics i genètics associats a diferents patologies i avaluar els resultats de manera crítica suggerint l'orientació de les possibles patologies subjacents a les alteracions trobades.

Resultats d'aprenentatge

1. Analitzar i interpretar correctament les dades publicades sobre estudis de lligament genètic i clonació posicional per a la identificació de gens associats a malalties genètiques.
2. Aplicar els recursos informàtics per a la comunicació, la recerca d'informació, el tractament de dades i el càlcul.
3. Col·laborar amb altres companys de treball.
4. Definir el concepte i les aplicacions generals de la teràpia molecular i gènica.
5. Descriure i utilitzar les tècniques bioquímiques i de la biologia molecular per a la detecció de mutacions responsables de malalties genètiques en diferents tipus de mostres i per al diagnòstic prenatal.
6. Descriure les bases moleculars de les malalties genètiques als seus diferents mecanismes patogenètics.
7. Descriure les metodologies i les limitacions per a la generació de models animals de malalties humanes.
8. Dissenyar experiments i comprendre les limitacions de l'aproximació experimental.
9. Exemplificar cada tipus de mecanisme patogenètic, la seva repercussió funcional i les seves aproximacions terapèutiques.
10. Explicar les bases moleculars de fenòmens com a pèrdua i guany de funció, penetrància incompleta, anticipació, expressivitat variable, impressió genètica i inactivació del cromosoma X.
11. Interpretar i integrar les dades analítiques de les principals proves bioquímiques i de genètica molecular, amb les dades clíniques, per al garbellament, diagnòstic, pronòstic i seguiment de patologies.
12. Interpretar resultats experimentals i identificar elements consistents i inconsistents.
13. Llegir textos especialitzats tant a llengua anglesa com a les llengües pròpies.
14. Pensar d'una forma integrada i abordar els problemes des de diferents perspectives.
15. Realitzar una interpel·lació bàsica a bases de dades de gens i malalties genètiques i interpretar els resultats.
16. Relacionar els diferents tipus de mutacions en el DNA amb els seus efectes sobre l'expressió gènica.
17. Saber fer una presentació oral, escrita i visual del seu treball a una audiència professional i no professional en anglès i entendre el llenguatge i propostes d'altres especialistes.
18. Tenir capacitat d'aprenentatge autònom demostrant la capacitat d'autodirigir-se en les activitats d'aprenentatge després de rebre instruccions específiques generals.
19. Tenir capacitat d'autoavaluació.

Continguts

TEORIA

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 transmembranar de la fibrosi quística (*CFTR*). Efectes de la mutació 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 -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. *Loci* implicats. Estructura i funció del receptor de LDL. Efecte de les mutacions.

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-distroglia.

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

Temes proposats:

1. Retinosi pigmentària
2. Malaltia de Charcot-Marie-Tooth
3. Malaltia de Parkinson
4. Malalties priòniques
5. Síndrome de Lesch-Nyhan
6. Esclerosi lateral amiotròfica
7. Adrenoleucodistrofia
8. Síndrome de Rett
9. Malaltia de Gaucher
10. Hipertèrmia maligna
11. Síndrome de Marfan
12. Atàxia de Friedreich
13. Neurofibromatosi
14. Càncer colorectal
15. Malalties mitocondrials
16. Immunodeficiències
17. Narcolèpsia
18. Esquizofrènia
19. Alcoholisme
20. Farmacogenòmica i toxicogenòmica

Metodologia

Material disponible al Campus Virtual de l'assignatura

Guia docent

Calendari de les activitats docents (classes d'aula, tutories, avaluacions, lliuraments...)

Presentacions utilitzades pels professors a classes de teoria

Temes d'autoaprenentatge (Seminaris)

Preguntes curtes, casos clínics, enunciats de problemes

Recull-model de preguntes tipus test

Les activitats formatives estan repartides en tres apartats: classes de teoria i seminaris, cadascuna d'elles amb la seva metodologia específica. Aquestes activitats seran complementades per una sèrie de sessions de tutoria que es programaran addicionalment i una col·lecció de lliuraments de tests d'avaluació continuada.

Classes de teoria

El professor/a explicarà el contingut del temari amb el suport de material gràfic (presentacions de classe) que es posarà a disposició dels estudiants a través del Campus Virtual de l'assignatura. Aquest material de suport estarà escrit en català, castellà o anglès. Les sessions expositives constituïran la part més important de l'apartat de teoria.

Seminaris

Els coneixements d'algunes parts escollides del temari hauran de ser cercats mitjançant aprenentatge autònom per part dels estudiants. Aquests treballs es presentaran en les sessions de seminaris i també es penjaran com a material d'estudi al Campus Virtual per a que tots els estudiants hi tinguin accés. Els treballs podran ser realitzats en català, castellà o en anglès.

El grup es dividirà en dos subgrups (màxim 30 estudiants per subgrup), les llistes dels quals es faran públiques a començaments de curs. Es realitzaran 10 sessions de seminaris durant el curs on els alumnes exposaran els treballs d'autoaprenentatge proposats (veure continguts del seminaris). Les presentacions en format powerpoint i un resum d'una pàgina com a màxim que inclogui la bibliografia consultada, s'hauran d'enviar al professor una setmana abans a través del Campus Virtual. El professor podrà suggerir canvis o modificacions durant aquella setmana que s'hauran d'incorporar a la presentació.

L'exposició del tema tindrà una durada màxima de 20 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 (2-3 alumnes), de forma que tots tinguin l'oportunitat de parlar (7-10 min per persona).

L'assistència i presentació als seminaris és obligatòria per a tots els alumnes, excepte en els casos en què hi hagi una causa justificada documentalment. Es valorarà la participació activa dels alumnes en els seminaris.

Lliurament de casos clínics, preguntes curtes o problemes

Cada 10 temes de teoria es lliuraran a través de l'eina del campus virtual una col·lecció de preguntes que podran contenir casos clínics, preguntes curtes o problemes i que s'hauran de respondre pel mateix sistema

en el plaç d'una setmana. Les preguntes estaran relacionades amb els conceptes explicats a teoria però també amb temes d'autoaprenentatge que hauran de ser cercats i estudiats mitjançant aprenentatge autònom per part dels estudiants.

Tutories

Es realitzaran tutories individuals a petició dels alumnes. En el cas que el nombre de sol·licituds fos extremadament elevada, sobretot de cara a exàmens parcials o a la resolució de casos clínics o preguntes curtes, es podrien realitzar fins a 3 tutories d'aula que s'anunciarien oportunament a través del Campus Virtual. L'objectiu d'aquestes sessions serà el de resoldre dubtes, repassar conceptes bàsics, solucionar problemes o casos clínics proposats a través del campus virtual, orientar sobre les fonts d'informació consultades i dur a terme debats sobre els temes per als quals hi ha programat aprenentatge autònom o que hagin estat proposats pels professors. Aquestes sessions no seran expositives ni en elles s'avançarà matèria del temari oficial, sinó que seran sessions de debat i discussió.

Activitats formatives

Títol	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Tipus: Dirigides			
Classes de teoria	35	1,4	1, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 15, 16
Tipus: Supervisades			
Lliurament de casos clínics, preguntes curtes, resolució de problemes a través del Campus Virtual	3	0,12	2, 5, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 18
Seminaris	10	0,4	1, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 16
Tutories individualitzades	6	0,24	1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16
Tipus: Autònomes			
Estudi	50	2	1, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 13, 16, 18, 19
Preparació de seminaris	26	1,04	1, 2, 3, 9, 13, 15, 16, 17, 18
Resolució de casos clínics, preguntes curtes i problemes a través del Campus Virtual	12	0,48	1, 2, 5, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18

Avaluació

L'avaluació d'aquesta assignatura tindrà el format de continuada amb una prova final de recuperació. L'objectiu de l'avaluació continuada és el d'incentivar l'esforç de l'estudiant al llarg de tot el semestre, permetent monitoritzar el seu grau de seguiment i comprensió de la matèria. La prova final de recuperació serveix per a comprovar que l'estudiant ha assolit el grau necessari d'integració de coneixements de l'assignatura.

Seminaris

Avaluació del treball en equip:

La nota obtinguda serà la mateixa per a tots els membres de l'equip, sempre i quan tots ells hagin preparat i exposat de forma equivalent. La implicació dels diferents membres de l'equip es comprovarà mitjançant una petita enquesta individual i confidencial. El pes de l'avaluació de problemes en equip serà el 25% del total.

Avaluació de l'aprenentatge individual:

Els dos apartats (Teoria i Seminaris) són indistriables, de manera que l'estudiant ha de participar, i ser avaluat, en tots dos per tal de superar la matèria. Per tant, la participació als seminaris és obligatòria, tant el dia de la presentació com l'assistència a la resta de seminaris dels companys. Cada falta d'assistència no justificada documentalment serà penalitzada sobre la nota final de seminaris.

Teoria

Avaluació individual mitjançant:

- Dues proves parcials amb preguntes curtes.
- Una prova final de recuperació que tindrà el mateix format que les parcials i cobrirà tot el temari de l'assignatura. Aquest examen està dirigit a aquells estudiants que no hagin superat anteriorment les proves parcials.
- Lliurament de respostes als casos clínics, problemes i tests d'avaluació continuada a través del CV (màxim 3 lliuraments)

El pes de l'avaluació de teoria serà del 75% del total. D'aquest, un 10% correspondrà a la nota de lliurament de respostes a través del CV, i un 65% als examens de teoria (32,5% per cada parcial).

Per poder fer mitjana entre proves parcials, sense anar a la prova de recuperació final, l'estudiant haurà d'assolir en cadascun dels dos parcials de teoria una qualificació igual o superior a 4,5. La matèria corresponent a les proves parcials de teoria amb una qualificació inferior a 4,5 serà avaluada en la prova final de recuperació. Tanmateix, aquells alumnes que havent superat les proves parcials de teoria vulguin millorar la seva qualificació podran optar a presentar-se a la prova final de recuperació de la totalitat de la matèria o d'algun dels parcials. L'alumne que es presenti a pujar nota renuncia a la nota del parcial.

Els estudiants als quals no els sigui possible participar a l'avaluació continuada per proves parcials i als lliuraments de respostes d'avaluació continuada a través del Campus Virtual, podran ésser avaluats mitjançant la prova de recuperació. Tanmateix, la màxima qualificació que és possible assolir en aquesta situació és equivalent aproximadament al 65% del màxim, en no poder cobrir les exigències d'algunes de les competències i resultats d'aprenentatge de l'assignatura descrits en aquesta guia docent.

És necessari obtenir una qualificació final igual o superior a 5 per superar l'assignatura, bé sigui a través de les proves parcials o a través de la prova de recuperació final.

Es considerarà que un estudiant obtindrà la qualificació de "No Presentat" quan el nombre d'activitats d'avaluació realitzades sigui inferior al 50% de les programades per l'assignatura.

Els alumnes repetidors a partir de la segona matrícula de l'assignatura no hauran de dur a terme les activitats docents ni les avaluacions d'aquelles competències superades amb una nota superior a 5, consistents en els seminaris i en el lliurament de qüestions d'avaluació continuada.

Activitats d'avaluació

Títol	Pes	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Lliurament de casos clínics, preguntes curtes, resolució de problemes a través del Campus Virtual	10%	1	0,04	1, 2, 5, 8, 11, 12, 14, 15, 16, 18
Presentació, Exposició i participació en seminaris	25%	1	0,04	1, 2, 3, 5, 6, 9, 11,

				13, 15, 16, 17, 18
Proves parcials o final individuals de teoria	65%	6	0,24	1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 16, 18, 19

Bibliografia

Bibliografia bàsica

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

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. *Human Molecular Genetics 4th Edition*. Garland Science, Taylor & Francis Group. London, 2010.

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](#), 2nd ed. Pearson Education, 2002.

Bibliografia complementària

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.

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.

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*. 6th ed. W.B. Saunders. Philadelphia, 2004.

Pàmols, 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.

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>