

Mutagènesi**2012/2013**

Codi: 101980

Crèdits: 6

Titulació	Pla	Tipus	Curs	Semestre
2500890 Graduat en Genètica	833 Graduat en Genètica	OB	2	2

Professor de contacte

Nom: Amadeu Creus Capdevila

Correu electrònic: Amadeu.Creus@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 cap prerequisit oficial més que els propis de l'accés a la titulació.

Objectius

La Mutagènesi fa referència a la naturalesa dels canvis mutacionals, als diferents factors i mecanismes involucrats en la inducció de dany genètic i a la seva relació amb diferents malalties, en especial el càncer i les síndromes associades amb inestabilitat cromosòmica i deficiències en reparació. L'assignatura de Mutagènesi també serveix per introduir els assaigs més emprats en l'avaluació genotòxica i que són utilitzats en les bateries estàndard. Així mateix, estableix els lligams entre els fonaments dels sistemes d'avaluació mutagènica, el seu paper en les anàlisis de mutagenicitat i llur aplicació en els estudis de biomonitoratge de poblacions humanes. És una assignatura que té aspectes bàsics i aplicats i que integra diferents nivells, des del molecular a l'individual i poblacional. L'assignatura de Mutagènesi és de segon curs i desenvolupa bàsicament els següents aspectes: bases moleculars de la mutagènesi, agents mutagènics físics i químics, sistemes de detecció mutagènica, mutagènesi i malalties, avaluació mutagènica i biomonitoratge.

Els principals objectius d'aquesta assignatura són:

- La comprensió de les bases i els mecanismes de la mutació gènica i cromosòmica, així com la relació entre la mutagènesi i algunes malalties i síndromes humanes.
- La capacitat per interpretar els resultats de les proves de genotoxicitat i per dissenyar estudis destinats a l'avaluació mutagènica.
- El coneixement de les fites més rellevants de la mutagènesi i la toxicologia genètica, posant èmfasi en les perspectives de futur.

Competències

- Definir la mutació i els seus tipus, i determinar els nivells de dany gènica, cromosòmic i genòmic en el material hereditari de qualsevol espècie, tant espontani com induït, i avaluar-ne les conseqüències.
- Desenvolupar l'aprenentatge autònom.
- Raonar críticament.
- Tenir capacitat d'anàlisi i de síntesi.
- Utilitzar i gestionar informació bibliogràfica o recursos informàtics o d'Internet en l'àmbit d'estudi, en les llengües pròpies i en anglès.

Resultats d'aprenentatge

1. Descriure els diferents tipus de mutacions, gèniques i cromosòmiques, i les seves conseqüències somàtiques i germinals.
2. Descriure els fonaments dels principals mètodes d'avaluació mutagènica.
3. Descriure les bases moleculars de la mutacions i els mecanismes de reparació en procariotes i eucariotes.
4. Desenvolupar l'aprenentatge autònom.
5. Raonar críticament.
6. Reconèixer l'aplicació dels principals mètodes d'avaluació mutagènica en estudis de biomonitoratge.
7. Tenir capacitat d'anàlisi i de síntesi.
8. Utilitzar i gestionar informació bibliogràfica o recursos informàtics o d'Internet en l'àmbit d'estudi, en les llengües pròpies i en anglès.

Continguts

Tema 1. INTRODUCCIÓ

Breu història del desenvolupament de la Mutagènesi. Aspectes bàsics i aplicats. El seu paper dins la Genètica i la Toxicologia Genètica. La Mutagènesi Ambiental.

Tema 2. LA MUTACIÓ GÈNICA

Les mutacions. Tipus de mutacions. Les mutacions gèniques. Efectes fenotípics de les mutacions. Tipus de mutants. Reversió i supressió. Mutacions espontànies. Causes endògenes i exògenes de les mutacions. Bases moleculars de les mutacions gèniques. Mecanismes que contribueixen a la mutació espontània.

Tema 3. LA MUTACIÓ CROMOSÒMICA

Recordatori dels principals tipus d'alteracions cromosòmiques. Cicle cel·lular i expressió dels canvis cromosòmics estructurals. Paper dels trencaments de cadena simple i de cadena doble en les alteracions cromosòmiques. Els punts fràgils. Aneuploidia i pèrdua cromosòmica. Causes i conseqüències de la no disjunció.

Tema 4. MECANISMES DE REPARACIÓ

Reparació i mutagènesi. Mecanismes de reparació. Reparació per reversió del dany induït. Reparació per escissió de bases. Reparació per escissió de nucleòtids. Reparació de mals aparellaments. Tolerància al dany genètic. Regulació de la mutagènesi en les cèl·lules eucariotes.

Tema 5. MUTÀGENS QUÍMICS I FÍSICS

Naturalesa fisicoquímica dels mutàgens. Mutàgens químics que requereixen activació metabòlica. Mutàgens químics que són activats per la llum. Mutàgens directes. Mutàgens indirectes. Agents intercalants. Anàlegs de base. Radiació ionitzant. Llum ultraviolada. Fibres.

Tema 6. CARCINOGENÈSI

La naturalesa del càncer. Claus sobre l'origen del càncer. Base genètica del càncer. Protooncogens. Gens supressors de tumors. Distorsió del creixement en les cèl·lules canceroses. La carcinogènesi com un procés multifàsic. Gens importants en la clínica del càncer.

Tema 7. FARMACOGENÈTICA

Variabilitat genètica en la biotransformació dels xenobiòtics. Polimorfismes de *loci* enzimàtics implicats en la biotransformació. Citocrom P450. Glutatió-S-transferases. *N*-acetiltransferases. Altres enzims. Polimorfismes farmacogenètics i susceptibilitat a les malalties. Factors que influeixen en el metabolisme dels xenobiòtics.

Tema 8. SUSCEPTIBILITAT HEREDITÀRIA A LA MUTACIÓ

Mecanismes de susceptibilitat heretada a la mutació. Malalties hereditàries caracteritzades per deficiències en la reparació: xeroderma pigmentosum i anèmia de Fanconi. Malalties hereditàries caracteritzades per respostes cel·lulars deficients al dany genètic: ataxia telangiectasia i síndrome de Bloom. Altres malalties amb possibles defectes en el processament del DNA danyat.

Tema 9. ASSAIGS DE MUTAGÈNESI

Assaigs amb bacteris: el test d'Ames. Assaigs amb cultius de cèl·lules de mamífer: mutació gènica, mutació cromosòmica, micronuclis i intercanvis entre cromàtides germanes. Assaigs amb *Drosophila*: mutacions letals recessives lligades al sexe i mutació-recombinació somàtica. Assaigs in vivo amb mamífers més comuns: de genotoxicitat i de mutacions germinals.

Tema 10. NOVES TÈCNiques EN ASSAIGS DE MUTAGÈNESI

Detecció d'adductes en el DNA i a les proteïnes. L'assaig d'electroforesi en microgel de cèl·lules aïllades (cometa). Utilització de tècniques d'hibridació in situ fluorescent. Detecció d'aneuploidia. Utilització d'animals transgènics.

Tema 11. DESENVOLUPAMENT DE BATERIES D'ASSAIGS

Filosofia general. Sistemes matricials i sistemes jerarquitzats. Aproximacions al desenvolupament d'una bateria d'assaigs. Recomanacions bàsiques. Interpretació de les dades de les bateries d'assaigs. Importància dels controls.

Tema 12. PRINCIPIS BÀSICS DE BIOMONITORATGE

Monitoratge ambiental. Monitoratge biològic. Monitoratge humà. Biomarcadors. Marcadors d'exposició a genotoxines. Marcadors d'interaccions genotoxines-DNA. Marcadors de dany genètic irreversible. Epidemiologia molecular. Correlacions epidemiològiques.

Tema 13. BIOMONITORATGE DE POBLACIONS HUMANES

Espectre mutacional en poblacions exposades i no exposades. Poblacions exposades ambientalment. Poblacions exposades laboralment. Poblacions exposades mèdicament.

Tema 14. INTRODUCCIÓ A L'ESTIMA DEL RISC GENÈTIC

Consideracions bàsiques i definició de risc. Estratègies per a la caracterització qualitativa del risc. Organismes i rellevància pels humans. Categorització del risc. Caracterització quantitativa. Extrapolació dosi-resposta.

Metodologia

El desenvolupament de les activitats formatives del curs es basa en: classes de teoria, classes de problemes i anàlisi de situacions, classes adreçades a orientar l'aprenentatge autònom, i seminaris. Cadascuna d'aquestes activitats es farà seguint la seva metodologia específica i es complementaran amb tutories.

Classes de teoria: L'alumne adquireix els coneixements propis de la assignatura assistint a les classes de teoria: classes magistrals, que complementarà amb l'estudi personal de la matèria explicada. El material audiovisual utilitzat a classe el podrà trobar l'alumne a l'eina de "material docent" del Campus Virtual. Aquestes classes estan concebudes bàsicament com un mètode unidireccional de transmissió de coneixements del professor cap a l'alumne, que l'obliga a desenvolupar estratègies d'aprenentatge autònom.

Classes de problemes i anàlisi de situacions: Els coneixements adquirits en les classes de teoria i en l'estudi personal s'apliquen a la resolució de problemes i casos pràctics, prèviament enunciats, plantejant la manera d'interpretar-los i de resoldre'ls. Els alumnes treballen en grups reduïts, desenvolupant les capacitats de treball en grup, d'anàlisi de dades i de síntesi dels resultats. L'alumne trobarà al Campus Virtual els enunciats dels problemes i casos per treballar a classe. A més, disposarà de l'enunciat d'altres problemes i situacions que podrà treballar de manera autònoma.

Seminaris: Presentació i discussió de treballs de recerca originals. L'alumne podrà accedir als

treballsmitjançant el Campus Virtual.

Classes per orientar l'aprenentatge autònom: Aquestes classes serviran principalment per dirigir les activitats de busca d'informació i de consulta bibliogràfica, així com per planificar estratègies eficaces per l'aprenentatge.

Tutories: El seu objectiu és múltiple: resoldre dubtes, orientar sobre les fonts bibliogràfiques i explicar l'ús de les eines del Campus Virtual. Aquestes sessions no serviran per avançar matèria, sinó que seran de suport.

Activitats formatives

Títol	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Tipus: Dirigides			
Aprenentatge autònom dirigit	3	0,12	4, 5, 6, 7, 8
Classes de problemes i seminaris	10	0,4	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8
Classes de teoria	26	1,04	1, 2, 3, 5, 7
Seminaris	5	0,2	5, 6, 7, 8
Tipus: Supervisades			
Tutories de grup	4	0,16	4, 5, 6, 7, 8
Tipus: Autònomes			
Elaboració de treballs	10	0,4	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8
Estudi	65	2,6	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8
Resolució de problemes	20	0,8	5, 6, 7, 8

Avaluació

Les competències d'aquesta assignatura s'avaluaran d'acord a tres mòduls:

1.- Exàmens

Exàmens que inclouen l'avaluació dels continguts de les classes teòriques i de problemes.

Es realitzaran dues proves eliminatòries. Per a poder aprovar l'assignatura cal aconseguir una nota mínima en cada una d'aquestes dues parts de 4,5.

Per a millorar la nota, o per a superar les notes inferiors al 4,5, es podrà realitzar una recuperació al final de curs. Es considerarà la millora de la nota sempre i quan la nota de la recuperació sigui superior a la nota obtinguda abans. Si la nota de recuperació és igual o inferior en menys d'un punt es mantindrà la nota inicial. En cas que la nota de recuperació sigui inferior en 1 punt o més a l'aconseguia abans, la nota d'aquesta part correspondrà a la mitjana aritmètica de les dues notes.

La nota corresponent al mòdul d'exàmens serà la mitjana de les notes de les dues parts i per a poder aprovar cal una nota mínima de 4,5. La qualificació obtinguda per aquest concepte representarà el 75% de la nota final de l'assignatura.

2.- Participació

S'avaluarà, així mateix, la participació en els treballs de grup proposats al llarg del curs.

La qualificació d'aquest mòdul representarà un 10% de la nota final. No cal una nota mínima del mateix per poder aprovar l'assignatura.

3.- Treball individual

S'avaluarà la qualitat i l'adequació a l'assignatura d'un treball de lliure elecció elaborat per l'alumne i l'anàlisi d'un cas d'estudi. La nota d'aquest mòdul representarà un 15% del total. Cal obtenir un mínim de 5 punts per poder aprovar.

Consideracions finals:

- L'assignatura s'aprovarà quan l'alumne compleixi les condicions requerides i la nota resultant de les diferents avaluacions (exàmens, participació i treball individual) sigui igual o superior a 5.
- 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 dos exàmens eliminatòris, les sessions de seminaris i els treballs individuals).
- Els estudiants que no puguin assistir a una prova d'avaluació individual per causa justificada i aportin la documentació corresponent al Coordinador de Grau, tindran dret a realitzar la prova en qüestió en una altra data.

Respecte a la superació de l'assignatura per part dels alumnes repetidors, no caldrà que l'alumne realitzi les activitats docents ni les avaluacions d'aquelles competències ja superades, a partir de la segona matrícula de l'assignatura.

Resum de les condicions per a poder aprovar l'assignatura

Mòduls	% sobre la nota final	Condicions
Exàmens	75%	Nota mínima de cada una de les dues parts: 4,5 Nota mínima de la mitjana dels exàmens: 4,5
Participació	10%	Cap
Treballs individuals	15%	Com a mínim cal presentar-ne un

Activitats d'avaluació

Títol	Pes	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Exàmens	75%	7	0,28	1, 2, 3, 5, 6, 7
Presentació de treballs	15%	0	0	4, 5, 6, 7, 8

Bibliografia

Bibliografia bàsica:

Migliore, L. (Editor) Mutagenesi Ambientale. Zanichelli (2004).

Paz y Miño, C., Creus, A., Cabré, O., Leone, P.E. Genética Toxicológica y Carcinogénesis. PUCE/FUNDACYT (2003).

Bibliografia especialitzada:

Álvarez, E., Cunha, R. (Editors) DNA Adducts. Formation, Detection and Mutagenesis. Nova Biomedical Press

(2010).

Brusick, D. (Editor) Methods for Genetic Risk Assessment. Lewis Publishers (1994).

Friedberg, E.C., Walker, G.C., Siede, W., Wood, R.D., Schultz, R.A., Ellenberger, T. DNA Repair and Mutagenesis. 2nd edition. ASM Press (2005).

Kocsis, A., Molnar, H. (Editors) Genotoxicity: Evaluation, Testing and Prediction. Nova Biomedical Press (2009).

Li, A.P., Heflich, R.H. (Editors) Genetic Toxicology. CRC Press (1991).

Phillips, D.H., Venitt, S. (Editors) Environmental Mutagenesis. BIOS Scientific Publishers (1995).

Tardiff, R.G., Lohman, P.H.M., Wogan, G.N. (Editors) Methods to Assess DNA Damage and Repair. John Wiley & Sons (1994).

Wilson, S.L., Suk, W.A. (Editors) Biomarkers of Environmentally Associated Disease. Technologies, Concepts and Perspectives. Lewis Publishers (2002).

Enllaços web:

www.eems-eu.org/

www.ems-us.org/

www.ukems.org/