

Patología molecular

Código: 100868
Créditos ECTS: 6

Titulación	Tipo	Curso	Semestre
2500252 Bioquímica	OB	3	2

Contacto

Nombre: Assumpció Bosch Merino

Correo electrónico: Assumpcio.Bosch@uab.cat

Uso de idiomas

Lengua vehicular mayoritaria: catalán (cat)

Algún grupo íntegramente en inglés: No

Algún grupo íntegramente en catalán: No

Algún grupo íntegramente en español: No

Equipo docente

Anna Maria Bassols Teixidó

Maria Fátima Bosch Tubert

Prerrequisitos

No hay prerrequisitos oficiales. Sin embargo, se supone que el alumno ha adquirido los conocimientos impartidos en las asignaturas de primer y segundo curso como Bioquímica I y II, Biología Molecular, Genética y Técnicas Instrumentales Básicas y Avanzadas.

Objetivos y contextualización

Proporcionar un conocimiento general sobre las **bases moleculares** del desarrollo de enfermedades genéticas y profundizar en la aplicación de **técnicas bioquímicas y de biología molecular** para su estudio, diagnóstico y terapéutica. Para integrar esta información, se describirán a nivel molecular algunos ejemplos seleccionados de enfermedades genéticas.

Contenido

TEORÍA

1. Introducción a las enfermedades genéticas.

Concepto de salud y enfermedad. Concepto de enfermedad genética. Contribución de Garrod: Errores congénitos del metabolismo. Bases de datos de enfermedades genéticas. Enfermedades monogénicas, poligénicas y multifactoriales. Herencia mendeliana. Incidencia y prevalencia de enfermedades genéticas en la población.

2. Mutaciones en el ADN como causa de enfermedades genéticas.

Concepto de mutación. Tasa de mutación. Tipos de mutaciones moleculares y efecto en la expresión génica. Hemoglobinopatías. Enzimopatías: Bloqueo de una vía metabólica. Deficiencia de glucosa-6-fosfatasa, galactosemia y fenilcetonuria.

3. Diagnóstico genético molecular.

Tipos y origen de las muestras analizadas. Diagnóstico prenatal y de portadores. Técnicas no invasivas. Métodos para la detección de mutaciones puntuales (SNP), mutaciones dinámicas, deleciones y reordenamientos cromosómicos. Microarrays.

4. Bases moleculares de la herencia y de las enfermedades genéticas.

Pérdida de función. Recesividad. Dominancia. Haploinsuficiencia. Efecto dominante negativo. Ganancia de función. Expresividad variable. Penetrancia incompleta. Epigenética. Imprinting genómico. Síndromes de Prader-Willi y de Angelman. Inactivación del cromosoma X. Hemizigosidad funcional. Hembras mosaicos. Gen XIST y centro de inactivación del cromosoma X (XIC).

5. Identificación de genes asociados a enfermedades.

Estrategias. Clonación funcional. Clonación posicional. Mapas genéticos y mapas físicos. Análisis de ligamiento. LOD score. Zoo blots. Islas CG. Exon trapping. Predicción de exones. Chromosome jumping. Genes candidatos.

6. Proyecto Genoma.

Objetivos. Cronología. Genomas completados. Estrategias: Top-down y bottom-up. Mapas físicos de alta resolución: STS. Secuenciación y ensamblaje. Mapas de contigs. Análisis de los resultados. Genómica funcional. Biología de sistemas. El nuevo paradigma en medicina. Farmacogenómica y toxicogenómica.

7. Enfermedades monogénicas: Fibrosis quística.

Alteración en el transporte de iones cloruro. Aislamiento del gen responsable. Estructura y función del regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Efectos de la mutación $\Delta F508$ y otros. Heterocigotos compuestos. Aproximaciones terapéuticas.

8. Enfermedades debidas a mutaciones dinámicas.

Clasificación. Mecanismo propuesto. Características generales: Penetrancia incompleta, anticipación, premutación. Síndrome del cromosoma X frágil. Efecto de la expansión del trinucleótido CGG. Función del gen FMR1.

9. Enfermedades poligénicas: Enfermedad de Alzheimer.

Tipos de lesiones. Genes candidatos y de susceptibilidad. Precursor de la proteína β -amiloide (APP). Papel de las secretasas en el procesamiento del APP. Presenilinas. Fármacos: Inhibidores de acetilcolinesterasa. Otras aproximaciones terapéuticas.

10. Enfermedades cromosómicas: Síndrome de Down (Trisomía 21).

Efecto de la edad materna. Fenotipo. Causas. Efecto de dosis génica. Genes candidatos. Región crítica del Síndrome de Down. Modelos animales. Diagnóstico prenatal.

11. Enfermedades del metabolismo de los aminoácidos.

Fenilketonuria y otras hiperfenilalaninemias. Deficiencia de fenilalanina hidroxilasa. Estructura y efecto de las mutaciones. Diagnóstico neonatal y prevención.

12. Enfermedades del metabolismo de los lípidos.

Hipercolesterolemia familiar. Metabolismo del colesterol y LDL. Loci implicados. Estructura y función del receptor de LDL. Efecto de las mutaciones.

13. Enfermedades del metabolismo de los glúcidos.

Enfermedades por acúmulo de glucógeno. Galactosemia.

14. Diabetes mellitus.

Diabetes tipo I. Diabetes tipo II.

15. Enfermedades de la biosíntesis y estructura del colágeno.

Osteogénesis imperfecta. Síndrome de Ehlers-Danlos. Síndrome de Alport.

16. Distrofias musculares.

Distrofia muscular de Duchenne. Distrofia muscular de Becker. Distrofia muscular *limb-girdle*. Estructura de la distrofina y del complejo distrofina-distroglucano.

17. Enfermedades relacionadas con los sistemas de reparación del DNA.

Xeroderma pigmentosa. Síndrome de Cockayne. Ataxia telangiectasia. Anemia de Fanconi.

18. Bioquímica y Biología Molecular del cáncer (I).

El cáncer como proceso multicausal. Epidemiología del cáncer y factores de riesgo. Las alteraciones fundamentales de la célula cancerosa.

19. Bioquímica y Biología Molecular del cáncer (II).

Oncogenes y proto-oncogenes: mecanismos de activación, oncoproteínas de membrana, citoplasmáticas y nucleares. Genes supresores de tumores: bases moleculares y relación con cánceres hereditarios. Cáncer y apoptosis.

20. Bioquímica y Biología Molecular del cáncer (III).

Bases moleculares de la invasión y la metástasis. Aproximaciones terapéuticas.

21. Técnicas de Biología Molecular para el estudio de los mecanismos de desarrollo de enfermedades (I).

Introducción a las técnicas de transgénesis en animales. Microinyección de ADN a oocitos fecundados. Microinyección de células madre embrionarias recombinantes en blastocitos. Introducción del sistema CRISPR/Cas9.

22. Técnicas de Biología Molecular para el estudio de los mecanismos de desarrollo de enfermedades (II).

Obtención de modelos de enfermedades humanas mediante animales transgénicos.

23. Introducción a la Terapia Génica.

Tipos de vectores. Desarrollo de estrategias para la transferencia de genes a células y tejidos específicos.

SEMINARIOS

Temas propuestos:

1. Retinosis pigmentaria
2. Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth
3. Enfermedad de Parkinson
4. Enfermedad de Huntington
5. Síndrome de Lesch-Nyhan

6. Esclerosis lateral amiotrófica
7. Adrenoleucodistrofia
8. Síndrome de Rett
9. Enfermedad de Gaucher
10. Hipertermia maligna
11. Síndrome de Marfan
12. Ataxia de Friedreich
13. Neurofibromatosis
14. Cáncer colorrectal
15. Enfermedades mitocondriales
16. Inmunodeficiencias
17. Narcolepsia
18. Esquizofrenia
19. Alcoholismo
20. Farmacogenómica y toxicogenómica