

**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

### Prerequisitos

No hay prerequisites 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.

### Competencias

- Aplicar los recursos informáticos para la comunicación, la búsqueda de información, el tratamiento de datos y el cálculo
- Colaborar con otros compañeros de trabajo
- Demostrar que conoce los cambios bioquímicos y genéticos que se dan en muchas patologías y explicar los mecanismos moleculares implicados en estos cambios
- Diseñar experimentos y comprender las limitaciones de la aproximación experimental
- Interpretar resultados experimentales e identificar elementos consistentes e inconsistentes
- Leer textos especializados tanto en lengua inglesa como en las lenguas propias
- Manejar bibliografía e interpretar la información de las principales bases de datos biológicos, así como saber usar las herramientas informáticas básicas
- Pensar de una forma integrada y abordar los problemas desde diferentes perspectivas
- Saber hacer una presentación oral, escrita y visual de su trabajo a una audiencia profesional y no profesional en inglés y entender el lenguaje y propuestas de otros especialistas

- Tener capacidad de aprendizaje autónomo demostrando la capacidad de auto-dirigirse en las actividades de aprendizaje tras recibir instrucciones específicas generales
- Tener capacidad de autoevaluación
- Utilizar las técnicas que se realizan en un laboratorio clínico para la determinación de marcadores bioquímicos y genéticos asociados a distintas patologías y evaluar los resultados de manera crítica sugiriendo la orientación de las posibles patologías subyacentes a las alteraciones encontradas

## Resultados de aprendizaje

1. Analizar e interpretar correctamente los datos publicados sobre estudios de ligamiento genético y clonaje posicional para la identificación de genes asociados a enfermedades genéticas
2. Aplicar los recursos informáticos para la comunicación, la búsqueda de información, el tratamiento de datos y el cálculo
3. Colaborar con otros compañeros de trabajo
4. Definir el concepto y las aplicaciones generales de la terapia molecular y génica
5. Describir las bases moleculares de las enfermedades genéticas en sus diferentes mecanismos patogénicos
6. Describir las metodologías y las limitaciones para la generación de modelos animales de enfermedades humanas
7. Describir y utilizar las técnicas bioquímicas y de la biología molecular para la detección de mutaciones responsables de enfermedades genéticas en diferentes tipos de muestras y para el diagnóstico prenatal
8. Diseñar experimentos y comprender las limitaciones de la aproximación experimental
9. Ejemplificar cada tipo de mecanismo patogénico, su repercusión funcional y sus aproximaciones terapéuticas
10. Explicar las bases moleculares de fenómenos como pérdida y ganancia de función, penetrancia incompleta, anticipación, expresividad variable, imprinting genómico e inactivación del cromosoma X
11. Interpretar e integrar los datos analíticos de las principales pruebas bioquímicas y de genética molecular, con los datos clínicos, para el cribado, diagnóstico, pronóstico y seguimiento de patologías
12. Interpretar resultados experimentales e identificar elementos consistentes e inconsistentes
13. Leer textos especializados tanto en lengua inglesa como en las lenguas propias
14. Pensar de una forma integrada y abordar los problemas desde diferentes perspectivas
15. Realizar una interpelación básica a bases de datos de genes y enfermedades genéticas e interpretar los resultados
16. Relacionar los distintos tipos de mutaciones en el DNA con sus efectos sobre la expresión génica
17. Saber hacer una presentación oral, escrita y visual de un trabajo a una audiencia profesional y no profesional en inglés
18. Tener capacidad de aprendizaje autónomo demostrando la capacidad de auto-dirigirse en las actividades de aprendizaje tras recibir instrucciones específicas generales
19. Tener capacidad de autoevaluación

## 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  $\beta$ -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.

Fenilcetonuria 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

Suggested topics:

1. Pigmentary retinosis
2. Charcot-Marie-Tooth's disease
3. Parkinson's disease
4. Colorectal cancer

5. Lesch-Nyhan Syndrome
6. Amyotrophic lateral sclerosis
7. Adrenoleukodystrophy
8. Rett syndrome
9. Gaucher's disease
10. Malignant hyperthermia
11. Marfan Syndrome
12. Friedreich's Ataxia
13. Neurofibromatosis
14. Colorectal cancer
15. Mitochondrial diseases
16. Immunodeficiencies
17. Narcolepsy
18. Schizophrenia
19. Alcoholism
20. Pharmacogenomics and toxicogenomics

## **Metodología**

Material disponible en el Campus Virtual de la asignatura

Guía docente

Calendario de las actividades docentes (clases de aula, tutorías, evaluaciones, entregas ...)

Presentaciones utilizadas por los profesores a clases de teoría

Temas de autoaprendizaje (Seminarios)

Preguntas cortas, casos clínicos, enunciados de problemas

## Modelo de preguntas tipo test

Las actividades formativas están repartidas en tres apartados: clases de teoría y seminarios, cada una de ellas con su metodología específica. Estas actividades serán complementadas por una serie de sesiones de tutoría que se programarán adicionalmente y una colección de entregas de tests de evaluación continuada.

### Clases de teoría

El profesor/a explicará el contenido del temario con el apoyo de material gráfico (presentaciones de clase) que se pondrá a disposición de los estudiantes a través de la intranet de la asignatura. Este material de apoyo estará escrito en catalán, castellano o inglés. Las sesiones expositivas constituirán la parte más importante del apartado de teoría.

### Seminarios

Los conocimientos de algunas partes escogidas del temario deberán ser explorados mediante aprendizaje autónomo por parte de los estudiantes. Estos trabajos se presentarán en las sesiones de seminarios y también se subirán como material de estudio en la intranet para todos los estudiantes. Los trabajos se realizarán y se impartirán en inglés.

El grupo se dividirá en dos subgrupos (máximo 30 estudiantes por subgrupo), cuyas listas publicarán a comienzos de curso. Se realizarán 10 sesiones de seminarios durante el curso donde los alumnos expondrán los trabajos de autoaprendizaje propuestos (ver contenidos de los seminarios). Las presentaciones en formato powerpoint y un resumen de media página como máximo, deberán enviarse al profesor una semana antes de la presentación. El profesor podrá sugerir cambios o modificaciones durante esa semana que deberán incorporarse a la presentación.

La exposición del tema tendrá una duración mínima de 20 min., con el siguiente esquema:

- Herencia y epidemiología,
- clínica (sintomatología),
- genética molecular (localización cromosómica e identificación del gen),
- bioquímica (mutaciones / variantes alélicas y correlación genotipo-fenotipo),
- diagnóstico y terapéutica.

El resto del tiempo se dedicará a resolver dudas, contestar preguntas, plantear un debate, etc., donde podrán intervenir todos los asistentes al seminario.

El tiempo de exposición se repartirá entre los miembros del grupo (2 alumnos), de forma que todos tengan la oportunidad de hablar (mínimo 10 min por persona).

La asistencia y presentación a los seminarios es obligatoria para todos los alumnos, excepto en los casos en que haya una causa justificada documentalmente. Se valorará la participación activa de los alumnos en los seminarios, lo que incidirá en la nota de seminarios. La falta de asistencia a los seminarios descontará un porcentaje de la nota de seminarios.

### Entrega de casos clínicos, preguntas cortas o problemas

Cada 10-12 temas de teoría se entregarán a través de la herramienta de la intranet una colección de preguntas que podrán contener casos clínicos, preguntas cortas o problemas y que deberán responderse por el mismo sistema en el plazo de 5 días. Las preguntas estarán relacionadas con los conceptos explicados en teoría pero también con temas de autoaprendizaje que deberán ser buscados y estudiados mediante aprendizaje autónomo por parte de los alumnos.

### Tutorías

Se realizarán tutorías individuales a petición de los alumnos. Si el número de solicitudes fuera muy elevada, sobre todo en vista a exámenes parciales o a la resolución de casos clínicos o preguntas cortas, se podrían realizar hasta 3 tutorías de aula que se anunciarían oportunamente a través de la intranet. El objetivo de estas sesiones será resolver dudas, repasar conceptos básicos, solucionar problemas o casos clínicos propuestos a través del campus virtual, orientar sobre las fuentes de información consultadas y llevar a cabo debates sobre los temas para los que hay programado aprendizaje autónomo o que hayan sido propuestos por los profesores. Estas sesiones no serán expositivas ni en ellas se avanzará materia del temario oficial, sino que serán sesiones de debate y discusión.

## Actividades

Título	Horas	ECTS	Resultados de aprendizaje
Tipo: Dirigidas			
Clases de teoría	35	1,4	1, 4, 7, 5, 6, 9, 10, 15, 16
Tipo: Supervisadas			
Entrega de casos clínicos, preguntas cortas y resolución de problemas a través de la Intranet	3	0,12	2, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 18
Seminarios	10	0,4	1, 4, 7, 5, 6, 9, 10, 11, 16
Tutorías individualizadas	6	0,24	1, 4, 7, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16
Tipo: Autónomas			
Entrega de casos clínicos, preguntas cortas y resolución de problemas a través de la Intranet	12	0,48	1, 2, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18
Estudio personal	50	2	1, 4, 7, 5, 6, 9, 10, 11, 13, 16, 18, 19
Preparación de seminarios	26	1,04	1, 2, 3, 9, 13, 15, 16, 17, 18

## Evaluación

La evaluación de esta asignatura tendrá el formato de continuada con una prueba final de recuperación. El objetivo de la evaluación continuada es incentivar el esfuerzo del alumno a lo largo de todo el semestre, permitiendo monitorizar su grado de seguimiento y comprensión de la materia. La prueba final de recuperación sirve para comprobar que el estudiante ha alcanzado el grado necesario de integración de conocimientos de la asignatura. Para participar en la recuperación, los alumnos deben haber sido previamente evaluados en un conjunto de actividades con un peso mínimo de dos terceras partes de la calificación total de la asignatura. Por lo tanto, los alumnos obtendrán la calificación de "No Evaluable" cuando las actividades de evaluación realizadas tengan una ponderación inferior al 67% en la calificación final.

### Seminarios

#### Evaluación del trabajo en equipo:

La nota obtenida será la misma para todos los miembros del equipo, siempre y cuando todos hayan preparado y expuesto de forma equivalente. La implicación de los diferentes miembros del equipo se comprobará

mediante una pequeña encuesta individual y confidencial. El peso de la evaluación del trabajo en equipo será el 25% del total.

#### Evaluación del aprendizaje individual:

Los dos apartados (Teoría y Seminarios) son inseparables, por lo que el estudiante debe participar, y ser evaluado, en ambos para superar la materia. Por lo tanto, la participación en los seminarios es obligatoria, tanto el día de la presentación como la asistencia al resto de seminarios de los compañeros. Los alumnos obtendrán la calificación de "No Evaluable" cuando se ausente de un número superior al 40% de las sesiones programadas. La participación activa de los alumnos en los seminarios incidirá en la nota de seminarios. Una selección del temario de los seminarios, que también forman parte de los contenidos de la asignatura, se evaluará con una pregunta en el examen del 2º parcial, y contribuirá de manera proporcional a la nota de este examen. En el examen de recuperación también habrá una pregunta de seminarios.

#### Teoría

Evaluación individual mediante:

- Dos pruebas parciales con preguntas cortas.
- Una prueba final de recuperación que tendrá el mismo formato que las parciales y cubrirá todo el temario de la asignatura. Este examen está dirigido a aquellos estudiantes que no hayan superado anteriormente las pruebas parciales.
- Entrega de respuestas a los casos clínicos, problemas y tests de evaluación continuada a través del CV (máximo 2 entregas)

El peso de la evaluación de teoría será del 75% del total. De este, un 15% corresponderá a la nota de entrega de respuestas a través del CV, y un 60% a los exámenes de teoría (30% para cada parcial).

Para poder hacer media entre pruebas parciales, sin tener que presentarse a la prueba final de recuperación, el alumno deberá alcanzar en cada uno de los dos parciales de teoría una calificación igual o superior a 4,5. La materia correspondiente a las pruebas parciales de teoría con una calificación inferior a 4,5 será evaluada en la prueba final de recuperación, donde también será necesario obtener una calificación igual o superior a 4,5 de cada parcial para poder promediar con el resto de las calificaciones. Sin embargo, aquellos alumnos que habiendo superado las pruebas parciales de teoría quieran mejorar su calificación podrán optar a presentarse a la prueba final de recuperación de la totalidad de la materia o de alguno de los parciales. El alumno que se presente para mejorar nota renuncia a la calificación del/de los parcial/es.

Es necesario obtener una calificación final igual o superior a 5 para superar la asignatura, bien sea a través de las pruebas parciales o a través de la prueba de recuperación final.

Se considerará que un alumno obtendrá la calificación de "No Evaluable" cuando el número de actividades de evaluación realizadas sea inferior al 67% de las programadas para la asignatura.

Los alumnos repetidores a partir de la segunda matrícula de la asignatura no deberán llevar a cabo las actividades docentes ni las evaluaciones de aquellas competencias superadas con una nota superior a 5, consistentes en los seminarios y en la entrega de cuestiones de evaluación continuada.

### Actividades de evaluación

Título	Peso	Horas	ECTS	Resultados de aprendizaje
Entrega de casos clínicos, preguntas cortas y resolución de problemas a través de la Intranet	15%	1	0,04	1, 2, 3, 7, 5, 9, 11, 13, 15, 16, 17, 18
Presentación, exposición y participación en los seminarios	25%	1	0,04	1, 2, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 16, 18
Pruebas parciales individuales de teoría	60%	6	0,24	1, 4, 7, 5, 6, 8, 9, 10,



## Bibliografía

### Bibliografía básica

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, Goodhip J, Chinnery P. *Genetics and Genomics in Medicine*. Garland Science, Taylor & Francis Group. NY & London, 2015.

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.

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.

### Bibliografía complementaria

Armstrong L. *Epigenetics*. Garland Science. New York. 2014.

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*. 6<sup>th</sup> ed. W.B. Saunders. Philadelphia, 2004.

Weinberg, R.A. *The Biology of Cancer*. 2nd ed. Garland Science. New York. 2014.

### Direcciones de 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>

