

**Patologia molecular**

Codi: 100868  
Crèdits: 6

Titulació	Tipus	Curs	Semestre
2500252 Bioquímica	OB	3	2

**Professor/a de contacte**

Nom: Assumpció Bosch Merino  
Correu electrònic: [assumpcio.bosch@uab.cat](mailto:assumpcio.bosch@uab.cat)

**Utilització d'idiomes a l'assignatura**

Llengua vehicular majoritària: català (cat)  
Grup íntegre en anglès: No  
Grup íntegre en català: No  
Grup íntegre en espanyol: No

**Altres indicacions sobre les llengües**

Els seminaris s'imparteixen en anglès, la resta majoritàriament en català

**Equip docent**

Anna Maria Bassols Teixido  
Maria Fátima Bosch Tubert

**Prerequisits**

No hi ha prerequisits oficials. Tot i això, se suposa que l'alumne 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**

- Actuar amb responsabilitat ètica i amb respecte pels drets i deures fonamentals, la diversitat i els valors democràtics.
- Actuar en l'àmbit de coneixement propi avaluant les desigualtats per raó de sexe/gènere.
- Actuar en l'àmbit de coneixement propi valorant l'impacte social, econòmic i mediambiental.
- 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.
- Introduir canvis en els mètodes i els processos de l'àmbit de coneixement per donar respostes innovadores a les necessitats i demandes de la societat.
- 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. Actuar amb responsabilitat ètica i amb respecte pels drets i deures fonamentals, la diversitat i els valors democràtics.
2. Actuar en l'àmbit de coneixement propi avaluant les desigualtats per raó de sexe/gènere.
3. Actuar en l'àmbit de coneixement propi valorant l'impacte social, econòmic i mediambiental.
4. 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.
5. Aplicar els recursos informàtics per a la comunicació, la recerca d'informació, el tractament de dades i el càlcul.
6. Col·laborar amb altres companys de treball.
7. Definir el concepte i les aplicacions generals de la teràpia molecular i gènica.
8. 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.
9. Descriure les bases moleculars de les malalties genètiques als seus diferents mecanismes patogenètics.
10. Descriure les metodologies i les limitacions per a la generació de models animals de malalties humanes.
11. Dissenyar experiments i comprendre les limitacions de l'aproximació experimental.
12. Exemplificar cada tipus de mecanisme patogenètic, la seva repercussió funcional i les seves aproximacions terapèutiques.
13. 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.
14. 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.
15. Interpretar resultats experimentals i identificar elements consistents i inconsistents.
16. Introduir canvis en els mètodes i els processos de l'àmbit de coneixement per donar respostes innovadores a les necessitats i demandes de la societat.
17. Llegir textos especialitzats tant a llengua anglesa com a les llengües pròpies.
18. Pensar d'una forma integrada i abordar els problemes des de diferents perspectives.
19. Realitzar una interpel·lació bàsica a bases de dades de gens i malalties genètiques i interpretar els resultats.
20. Relacionar els diferents tipus de mutacions en el DNA amb els seus efectes sobre l'expressió gènica.
21. 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.
22. Tenir capacitat d'aprenentatge autònom demostrant la capacitat d'autodirigir-se en les activitats d'aprenentatge després de rebre instruccions específiques generals.
23. 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  $\Delta F508$  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. *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 d'acumulació lisosomal.

Teràpia de reemplaçament enzimàtic.

16. Malalties de la biosíntesi i estructura del col·làgen.

Osteogènesi imperfecta. Síndrome d'Ehlers-Danlos. Síndrome d'Alport.

17. Distròfies musculars.

Distròfia muscular de Duchenne. Distròfia muscular de Becker. Distròfia muscular *limb-girdle*. Estructura de la distrofina i del complex distrofina-distroglucà.

18. Malalties relacionades amb els sistemes de reparació del DNA.

Xeroderma pigmentosum. Síndrome de Cockayne. Ataxia telangiectasia. Anèmia de Fanconi.

19. 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.

20. Bioquímica i Biologia Molecular del càncer (II).

Oncògens: mecanismes d'activació, relació amb les vies de transducció del senyal. Gens supressors de tumors: bases moleculars i relació amb càncers hereditaris. Apoptosi, senescència i càncer. Angiogènesi.

21. Bioquímica i Biologia Molecular del càncer (III).

Bases moleculars de la invasió i la metàstasi. Aproximacions terapèutiques.

22. Tècniques de Biologia Molecular per a l'estudi dels mecanismes de desenvolupament de malalties (I).

Introducció a les tècniques de transgènesi en animals. Microinjecció de DNA a oòcits fecundats.

23. Tècniques de Biologia Molecular per a l'estudi dels mecanismes de desenvolupament de malalties (II).

Introducció a les tècniques d'alteració genòmica dirigida: Obtenció d'animals *knock-out* i *knock-in* mitjançant tècniques clàssiques i de CRISPR/Cas9.

24. 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. Càncer Colorectal
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 de la intranet 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 a la intranet per a que tots els estudiants hi tinguin accés. Els treballs es realitzaran i s'impartiran 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 dels seminaris). Les presentacions en format powerpoint i un resum de mitja pàgina com a màxim, s'hauran d'enviar al professor una setmana abans. 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 mínima 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 alumnes), de forma que tots tinguin l'oportunitat de parlar (mínim 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, de manera que incidirà en la nota de seminaris. La falta d'assistència als seminaris descomptarà un percentatge de la nota de seminaris.

Lliurament de casos clínics, preguntes curtes o problemes

Cada 10-12 temes de teoria es lliuraran a través de l'eina de la intranet una col·lecció de preguntes que podran contenir casos clínics, preguntes curtes o problemes i que s'hauran de respondre pel mateix sistema en un termini curt, que serà definit quan es faci la proposta. 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 de la intranet. 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.

Nota: es reservaran 15 minuts d'una classe, dins del calendari establert pel centre/titulació, per a la complementació per part de l'alumnat de les enquestes d'avaluació de l'actuació del professorat i d'avaluació de l'assignatura/mòdul.

## **Activitats formatives**

Títol	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Tipus: Dirigides			
Classes de teoria	35	1,4	1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 16, 19, 20
Tipus: Supervisades			
Lliurament de casos clínics, preguntes curtes, resolució de problemes a través de la Intranet	3	0,12	5, 8, 11, 14, 15, 17, 18, 19, 22
Seminaris	10	0,4	1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 16, 20
Tutories individualitzades	6	0,24	4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 19, 20
Tipus: Autònomes			
Estudi	50	2	4, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 17, 20, 22, 23
Lliurament de casos clínics, preguntes curtes, resolució de problemes, a través de la Intranet	12	0,48	4, 5, 8, 11, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 22
Preparació de seminaris	26	1,04	4, 5, 6, 12, 17, 19, 20, 21, 22

## 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. Per participar a la recuperació, l'alumnat ha d'haver estat prèviament avaluat en un conjunt d'activitats el pes de les quals equivalgui a un mínim de dues terceres parts de la qualificació total de l'assignatura o mòdul. Per tant, l'alumnat obtindrà la qualificació de "No Avaluable" quan les activitats d'avaluació realitzades tinguin una ponderació inferior al 67% en la qualificació final.

### 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 del treball en equip serà el 25% del total.

#### Avaluació de l'aprenentatge individual:

Els dos apartats (Teoria i Seminaris) són indestriables, 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. L'alumnat obtindrà la qualificació de "No Avaluable" quan l'absència sigui superior al 40% de les sessions programades. La participació activa dels alumnes en els seminaris incidirà en la nota de seminaris. Una sel·lecció el temari dels seminaris, que també formen part dels continguts de l'assignatura, s'avaluarà amb una pregunta a l'examen del 2n parcial, i contribuirà de manera proporcional a la nota d'aquest examen. A l'examen de recuperació també hi haurà una pregunta 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 2 lliuraments)

El pes de l'avaluació de teoria serà del 75% del total. D'aquest, un 15% correspondrà a la nota de lliurament de respostes a través del CV, i un 60% als examens de teoria (30% 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, on també caldrà obtenir una qualificació igual o superior a 4,5 de cada parcial per poder promitjar amb la resta de les qualificacions. 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/s parcial/s.

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 Avaluable" quan el nombre d'activitats d'avaluació realitzades sigui inferior al 67% 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 de la Intranet	15%	1	0,04	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 22
Presentació, Exposició i participació en seminaris	25%	1	0,04	4, 5, 6, 8, 9, 12, 14, 17, 19, 20, 21, 22
Proves parcials individuals de teoria	60%	6	0,24	1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 20, 22, 23

## Bibliografia

Bibliografia bàsica

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

Valle, D. L., Antonarakis, S., Ballabio, S., Beaudet, S.L., Mitchell, G.A. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill, Inc. New York, 2019.

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 5th Edition*. Garland Science, Taylor & Francis Group. London, 2019.

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

Amstrong L. Epigenetics. Garland Science. New York. 2014.

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.

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.

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>

## Programari

No n'hi ha