

Genètica Clínica (20545)

Titulació / Estudis: grau en Medicina

Curs: tercer

Trimestre: primer

Nombre de crèdits ECTS: 4

Hores de dedicació de l'estudiant: 100

Llengua o llengües de la docència: castellà / català

Professors: el coordinador de l'assignatura és el Dr. Luis Pérez Jurado. També participen en la docència els doctors Victoria Campuzano, Xavier Estivill i Miguel del Campo, i col·laboren en les pràctiques Olaya Villa, Ivon Cuscó i Clara Serra

1. Presentació de l'assignatura

La genètica, un component de virtualment totes les àrees de la biologia, està en fase de creixement ràpid i presenta nombroses implicacions i aplicacions. En medicina la genètica és la base per entendre l'herència de determinades malalties, per proporcionar consell a les famílies i per desenvolupar la recerca científica encaminada a entendre els mecanismes moleculars de les malalties que permetin desenvolupar nous mètodes diagnòstics i abordatges terapèutics. La indústria biotecnològica està creixent molt ràpidament mitjançant estris genètics per desenvolupar productes farmacèutics o diagnòstics, entre d'altres. La genètica s'aplica també de manera rutinària a finalitats forenses, en la identificació d'individus o per determinar minúscules contaminacions d'organismes.

Les variacions genètiques individuals són responsables de la variabilitat molecular i bioquímica dels individus. Aquesta variabilitat es deu en part a la composició variable de la seqüència de l'ADN i a les seves modificacions químiques. Les mutacions contribueixen a aquesta variabilitat, però no totes les mutacions tenen significat biològic. Algunes poden ser deletèries, d'altres neutres i algunes poden conferir avantatges evolutius. Sense variació i sense mutacions no hi hauria diversitat, i consegüentment no hi hauria evolució. El fenotip variable en els éssers humans és el resultat de la interacció entre els gens i el medi ambient, la qual varia en quantitat i al llarg del temps. Les variacions tenen una expressió molecular en la seqüència, l'estructura i la funció de proteïnes i àcids nucleics reguladors. També són responsables de la malaltia, la qual des d'aquest punt de vista suposa un desequilibri en la relació homeostàtica normal entre el genoma i el medi ambient.

Aquest curs pretén ser una oportunitat perquè els estudiants es familiaritzin amb l'àrea de la genètica, tot centrant-se en la seva aplicació a l'estudi de la fisiologia i de la

patologia humana. Com passa en la pràctica professional, l'assignatura estarà integrada i coordinada amb àrees relacionades. La genètica i l'estudi del genoma són fonamentals per definir unes bases científiques sòlides en els professionals de la salut.

2. Competències a assolir en l'assignatura

Es pretén que l'estudiant:

1. Entengui les bases genètiques de la patologia i la variabilitat humana, i en conegui la terminologia.
2. Entengui la rellevància mèdica de l'exploració genètica i de la història familiar, així com la importància psicològica i social de les dades genètiques.
3. Conegui les interaccions entre gens i ambient en la susceptibilitat a malalties.
4. Conegui els aspectes ètics, legals i socials i els riscos i els beneficis de la recerca i de l'aplicació mèdica de la tecnologia genètica.
5. Utilitzi les diferents fonts d'informació escrita i telemàtica per aprofundir en aspectes concrets de la genètica.
6. Sigui capaç d'integrar els conceptes de la genètica amb la resta de disciplines biomèdiques.
7. Estigui capacitat per aplicar els coneixements adquirits al desenvolupament futur d'activitats professionals com el diagnòstic genètic, la predicció de risc empíric i l'assessorament genètic a les famílies, o la recerca biomèdica.

3. Continguts

Classes teòriques

Tema 1

Introducció a la genètica mèdica. Morbiditat i mortalitat de les malalties genètiques. Herència mendeliana en l'home. Construcció de genealogies. Anàlisi de segregació. Teorema de Bayes.

Tema 2

Herència no mendeliana. Mosaïcisme somàtic i mosaïcisme germinal. Herència citoplasmàtica. empremta gamètica. Anticipació genètica. Biologia de la bessonada. Diagnòstic de cigositat.

Tema 3

L'exploració en genètica mèdica. Dismorfologia. El pacient amb anomalies congènites.

Tema 4

El genoma humà i la seva complexitat. Gens i cromosomes. Elements funcionals i seqüències repetitives. El Projecte Genoma. Cartografiat de gens humans. Anàlisi genòmica.

Tema 5

Recombinació genètica i anàlisi de lligament. El “LOD score”. Elaboració de mapes genètics. Desequilibri de lligament i desequilibri de transmissió. Caràcters quantitius (QTL). Anàlisis paramètriques i anàlisis no paramètriques, associació.

Tema 6

Identificació i aïllament de gens responsables de malalties. Clonació funcional. Clonació posicional / candidat posicional. Noves tecnologies i estratègies genòmiques.

Tema 7

Bases moleculars de malalties monogèniques: autonòmiques recessives, dominants i lligades al cromosoma X. Mecanismes de dominància. Exemples dels diversos models.

Tema 8

Heterogeneïtat genètica en malalties monogèniques. Heterogeneïtat de locus. Heterogeneïtat al·lèlica. Malalties neurosensorials.

Tema 9

Base molecular del fenomen d'anticipació genètica. Rellevància clínica i mecanismes moleculars. Síndrome del cromosoma X fràgil, corea de Huntington i atàxies espinocerebel·loses.

Tema 10

Herència mitocondrial i els seus trastorns. Homoplàsmia i heteroplàsmia. Encefalomiopaties mitocondrials. Envelliment i ADN mitocondrial.

Tema 11

Citogenètica I. Alteracions cromosòmiques i nomenclatura citogenètica. Malalties amb base cromosòmica. Aneuploidies autonòmiques i gonosòmiques. Alteracions estructurals: translocacions recíproques i robertsonianes. Mecanismes de producció i segregació.

Tema

12

Citogenètica II. Alteracions estructurals: insercions, duplicacions, delecions, disomies uniparentals. Mutacions genòmiques recurrents. Duplicacions segmentàries. empremta genòmica. Regulació i patologia.

Tema 13

Bases genètiques de la determinació i la diferenciació sexual humana i la seva patologia. Control genètic de la determinació sexual.

Tema 14

Bases genètiques de les malalties complexes. Malalties multifactorials. Bases biològiques de la conducta. Psiquiatria genètica.

Tema 15

Bases genètiques de la resposta a fàrmacs i drogues. Susceptibilitat individual. Farmacogenètica i farmacogenòmica.

Tema 16

Genètica del càncer. El càncer com a malaltia genètica somàtica. Gens de reparació de l'ADN, oncogens i gens supressors. Citogenètica del càncer. Càncer familiar.

Tema 17

Diagnòstic genètic. Diagnòstic directe i diagnòstic indirecte. Diagnòstic presimptomàtic i de predisposició. Cribratge poblacional.

Tema 18

Assessorament genètic. Diagnòstic prenatal. Diagnòstic preimplantació amb reproducció assistida.

Tema 19

Tractament de les malalties genètiques. Desenvolupament de fàrmacs específics. Teràpia gènica i cel·lular.

Tema 20

Medicina genòmica i medicina predictiva. Medicina personalitzada. Present i futur.

Resolució de problemes i seminaris

PRO1. Genealogies i lligament genètic (2 h)

PRO2. Risc empíric. Assessorament. Teorema de Bayes (2 h)

PRO3. Citogenètica i citogenètica molecular (2 h)

PRO4. Genètica molecular, diagnòstic de càncer (2 h)

SEM1. Aspectes ètics de la recerca i de les aplicacions diagnòstiques i terapèutiques de la tecnologia genètica (2 h)

Programa de pràctiques

PRA1. Cariotipatge i citogenètica molecular (4 h)

PRA2 (informàtica). Disseny experimental en genètica diagnòstica. Recursos informàtics (2 h)

PRA3. Diagnòstic molecular indirecte. Lligament genètic (4 h)

PRA4. Diagnòstic molecular directe (4 h)

4. Avaluació

El sistema principal d'avaluació serà la realització d'un examen escrit que constarà exclusivament de preguntes d'elecció múltiple sobre temes teòrics i activitats pràctiques i que inclourà la resolució de problemes de genètica. Aquest examen suposarà el 60%

de la nota final, i cal obtenir-hi una nota parcial superior a 4 sobre 10 perquè es prenguin en consideració la resta d'avaluacions.

El 25% derivarà de l'avaluació contínua en els seminaris de resolució de problemes i de la valoració del quadern de pràctiques, mentre que el 15% restant dependrà de l'exercici pràctic individual.

5. Bibliografia i recursos didàctics

5.1. Bibliografia bàsica

No hi ha un únic llibre de text ideal que cobreixi exactament i íntegrament el programa de l'assignatura. Es penjaran al Campus Global resums amb el contingut de cada tema, així com els problemes a realitzar (i posteriorment les seves solucions).

1. STRACHAN, T.; READ, A. P. *Human molecular genetics* 3. Nova York: Garland Science, 2004.
2. RIMOIN, D. L.; CONNOR, J. M.; PYERITZ, R. E.; KORE, B. R. (ed.). *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*. (4a. ed.). Londres: Churchill Livingstone, 2002.
3. JORDE, L. B.; CAREY, J. C.; BAMSHAD, M. J.; WHITE, R. L. *Medical Genetics*. (3a. ed.). Mosby, 2005.

5.2. Bibliografia complementària

- HESLOP-HARRISON, J. S.; FLAVELL, R. B. *The Chromosome*. Bios Scientific Publishers, 1993.
- LACADENA, J. R. *Citogenética*. Madrid: Editorial Complutense, 1996.
- WAGNER, R. P.; MAGUIRE, M. P.; STALLINGS, R. L. *Chromosomes. A synthesis*. Wiley-Liss, 1993.
- VISERAS, E. *Cuestiones y problemas resueltos de genética*. Granada: Universidad de Granada, 1998.

5.3. Recursos didàctics

Compendi de recursos realitzat per la Biblioteca:

<http://www.upf.edu/bibtic/bio/biogene.html>

Recursos docents del genoma humà, citogenètica i genètica mèdica:

<http://www.genome.gov/Education/>

<http://www.tokyo-med.ac.jp/genet/mfi-e.htm>

<http://medgen.genetics.utah.edu>
<http://www.nchpeg.org/>

Registre / enciclopèdia de malalties genètiques i informació molecular:

OMIM: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>
ORPHANET: <http://www.orpha.net>

Societats:

Associació Espanyola de Genètica Humana: <http://www.aegh.org/>
Societat Americana de Genètica Humana: <http://www.ashg.org/>
Societat Europea de Genètica Humana: <http://www.eshg.org/>

6. Metodologia

El curs consta d'un temari teòric que inclou vint temes que aborden la genètica mèdica. Per incentivar al màxim l'aprenentatge actiu per part dels alumnes, setmanalment es plantejaran problemes de genètica relacionats amb la matèria seguint els models utilitzats en les classes teòriques. Aquests problemes s'han d'intentar resoldre individualment o per grups i després es debateran durant classes dedicades a aquest efecte.

Hi ha, a més, un programa de pràctiques que cobreix aspectes experimentals i de disseny de les diverses àrees de la genètica amb el qual es pretén consolidar els coneixements adquirits a les classes teòriques. Les pràctiques es realitzaran en grups de quinze alumnes. Cada pràctica es desenvoluparà durant dues setmanes, en les quals a cada grup li correspondrà un dia, de tal manera que tots els grups realitzaran la pràctica al mateix temps i s'intentarà que coincideixin amb les classes teòriques. A més de completar el guió de pràctiques, on hi ha determinades qüestions, s'haurà de realitzar un exercici pràctic individual independent.

7. Programació d'activitats

Classes teòriques: vint classes magistrals de 45-50 minuts cadascuna.

Resolució de problemes i seminaris: cinc sessions de dues hores, una hora d'activitat en grups i una hora tutelada per completar la resolució.

Programa de pràctiques: tres pràctiques de laboratori de quatre hores cadascuna i una pràctica bioinformàtica de dues hores.