

# GENÈTICA MOLECULAR HUMANA

Codi :234026

**Tipus d'assignatura:** Optativa

**Crèdits:** 4.5 Teòrics 1.5 Pràctics

**Departament responsable:** GENÈTICA

**Professorat:** Susana Balcells / Daniel Grinberg

**Coordinadora:** Dra. Susana Balcells

**Semestre:** Quart.

## OBJECTIUS

1. Aprendre els principals *conceptes* relacionats amb la base genètica de patologies humanes.
2. Aprendre el fonament de les *tecnologies* que s'apliquen en l'estudi d'aquestes malalties.
3. Estudiar en detall algunes d'aquestes *patologies*, que serveixen per il·lustrar els conceptes i les tècniques.

*Conceptes:* Patró d'herència; Dominància i Recessivitat; Lligament genètic; Polimorfisme genètic, Marcador genètic, Microsatèl·lit, VNTR, RFLP, SNP, Desequilibri de lligament, Haplotips; Heterogeneïtat genètica; Mecanismes mutagènics; Mutacions de pèrdua de funció o de guany; Efecte de dosi gènica; Haploinsuficiència i Dominància negativa; Malaltia monogènica, Malaltia cromosòmica, Malaltia Complexa o Multifactorial, Heredabilitat; Patologia Molecular; Models Animals de patologies hereditàries humanes; Diagnostic Molecular; Teràpia Gènica

*Tècniques:* Anàlisi de Segregació, Anàlisi de lligament, Càlcul de desequilibri de lligament, Tècniques de rastreig i diagnòstic de mutacions, Tècniques d'expressió d'al·lels mutats, Tècniques per a l'obtenció de ratolins transgènics, Tècniques de teràpia gènica.

*Patologies:* Distròfia muscular de Duchenne; Malaltia de Huntington; Malaltia del cromosoma X fràgil; Malaltia de Gaucher; Retinitis Pigmentosa; Síndrome de Down; Síndromes de Prader-Willi i d'Angelman; MERRF i LHON; Espina Bífida; Osteoporosi.

## CRITERIS D'AVUACIÓ

Es proporcionarà un petit questionari tipus test al final de cada lliçó, que pot computar en la nota final.

Optativament, l'alumne podrà fer la presentació oral d'un article (enmarcada en les sessions de seminaris), que comptarà en la nota final (fins a 20 punts sobre 100).

Es realitzarà una prova de síntesi que inclourà A) preguntes tipus test sobre els temes teòrics, els seminaris i problemes i les pràctiques (80 punts sobre 100) i B) preguntes sobre un article no vist a classe, on cal interpretar experiments i redactar respostes breus (20 punts sobre 100).

## PROGRAMA DE TEORIA

**Tema 1.** La **distròfia muscular de Duchenne**: un paradigma de malaltia mendeliana lligada al cromosoma X; DMD és el gen humà més gran que coneixem; la distrofina i el complex proteic del que forma part en el sarcolemma; delecions gèniques i patologia; heterogeneïtat al·lèlica i clínica; delecions i diagnòstic; PCR múltiple; el ratolí *mdx*; teràpia gènica muscular.

**Tema 2.** La **Malaltia de Huntington**: una patologia amb herència autosòmica dominant, penetrància depenent d'edat i anticipació; l'anàlisi de lligament va permetre trobar-ne el locus; tipus de polimorfismes i la seva aplicació a l'anàlisi de lligament; mutació dinàmica per amplificació de triplets; funció de la Huntingtina; la patogènica de les poliglutamines: un exemple de guany de funció; diagnòstic presimptomàtic.

**Tema 3.** **Malaltia del cromosoma X fràgil**, el retard mental més prevalent en varons. Herència lligada al X dominant. Citogenètica i llocs fràgils. Clonació del gen FMR1. Concepte d'illa CpG. Mutació d'amplificació de triplet i hipermetil·lació: un exemple de pèrdua de funció. Models animals. FMR1 és una proteïna que uneix mRNAs.

**Tema 4.** **Malaltia de Gaucher**; identificació clàssica del gen; mètodes per a detectar mutacions; mutacions per recombinació gen-pseudogen; mapatge genètic del gen, estudis d'haplotips i origen de les mutacions més prevalents; càlcul de desequilibri de lligament; diagnòstic molecular indirecte; teràpia de reemplaçament enzimàtic; teràpia gènica.

**Tema 5.** **Retinitis Pigmentosa**, un clar exemple d'heterogeneïtat gènica El fenotip RP i la fototransducció. Anàlisi de lligament versus gens candidats. Candidats funcionals i posicionals. Mutacions dominants negatives a la rodopsina; Heterogeneïtat clínica i RP: els gens *periferin*/*RDS* i *ABCR*. RP digènica. Models animals de RP.

**Tema 6.** **Síndrome de Down**, el defecte genètic més prevalent. Citogenètica i malalties cromosòmiques. Orígens de la trisomia 21. Mapes i seqüència del cromosoma 21. Efecte de la dosi gènica. Models animals i sintènia. Diagnòstic prenatal; tècniques citogenètiques i moleculars. Altres cromosomopaties.

**Tema 7.** **Malalties de Prader-Willi (PWS) i d'Angelman (AS)**, l'exemple clàssic de malalties d'*imprinting*. Concepte d'*imprinting* genòmic. Bases moleculars de PWS i AS. Mètodes de diagnòstic. Gens de la regió 15q11-q13 implicats. La delecio de 15q11-q13 com exemple de malaltia genòmica. Síndromes de gens contigus.

**Tema 8.** **LHON i MERRF** (Leber hereditary optic neuropathy and myoclonus epilepsy with ragged red fibers), exemples de malaltia mitocondrial. Herència materna; heteroplàsmia; mutacions mitocondrials; altres malalties mitocondrials.

**Tema 9.** **Defectes del tub neural**, una malformació congènita freqüent. Herència multifactorial. Evidència de la implicació de factors genètics. Risc de recurrència. Heredabilitat. Model del llindar. Importància de l'àcid fòlic en els NTDs. El

polimorfisme MTHFR 677C>T com exemple de factor genètic de susceptibilitat. Models animals de NTDs: *curly tail* i *Splotch*.

**Tema 10. Osteoporosi**, una malaltia comú de l'adult. Estudis de lligament paramètics, no paramètrics i d'associació; gens candidats; el gen COL1A1 en osteoporosi; estudis funcionals; blocs haplotípics; HAPMAP

## BIBLIOGRAFIA

- Strachan, T & Read, AP. **Human Molecular Genetics 3**. GarlandScience, (2004)
- Nussbaum, McInnes & Willard. **Genetics in Medicine**. 6th Ed, Thompson & Thompson. Saunders, Philadelphia (2001)
- Sudbery, P. **Human Molecular Genetics 2<sup>nd</sup> edition**. Prentice Hall, Harlow UK (2002)
- Strachan, T & Read, AP. **Genética Molecular Humana**. Omega, Barcelona (1999) (Traducció de la 1<sup>a</sup> edició anglesa de 1996)
- Pasternak, JJ. **An introduction to human molecular genetics**. Fitzgerald Science press, Bethesda (1999)
- Korf, BR. **Human genetics, a problem based approach**. Blackwell Science, Oxford (2000)
- Lewis, R. **Human Genetics, fourth edition**. Mc Graw Hill, Boston (2001)
- Brown, T.A. **Genomes**. 2<sup>nd</sup> Edition. BIOS, Oxford (2002)
- Luque, J i Herráez, A. **Biología Molecular e Ingeniería Genética**. Harcourt, Madrid (2001)
- Vogel, F & Motulsky, AG. **Human Genetics. Problems and Approaches**. 3<sup>rd</sup> Ed. Springer, Berlin (1997).
- Latchman, DS. **From Genetics to Gene Therapy**. Bios Scientific Publishers (1994)

## PROGRAMA DE CLASSES PRÀCTIQUES

1. Utilització del programa LINKAGE per al càlcul del *lod score*.
2. Realització de cerques en bancs de dades de genètica humana com l'OMIM, el HGMD, etc.
3. Anàlisi del fenomen de *Nonsense-mediated decay* (NMD).
4. Anàlisi de mRNAs generats per *splicing* alternatiu.
5. Interpretació i discussió de dades sobre casos reals.