

ASSIGNATURA: **DIAGNÒSTIC MOLECULAR****CRÈDITS :** **4****COORDINADORS
L'ASSIGNATURA:** **DE** Dra. Susana Balcells
Dra. Rosina Gironès
Dra. Montserrat Portús
Dra. Dolors Serra
Dr. Antonio Zorzano

1 OBJECTIUS I JUSTIFICACIÓ DE L'ASSIGNATURA

1.1 Justificació de l'assignatura

Un dels àmbits on cada vegada més tenen aplicació les noves tecnologies és el del diagnòstic molecular de les diverses malalties, on hi poden aportar una major sensibilitat, especificitat i rapidesa de detecció. Això permet una actuació sobre el curs de la malaltia i també decidir entre les diferents opcions terapèutiques. Per tant, té un gran interès que els alumnes d'aquest Master en Biotecnologia tinguin una visió de l'aplicabilitat d'aquestes tecnologies no solament en camps tant importants com la indústria, el medi ambient, etc, sinó també en el camp de la salut per tal d'obtenir un diagnòstic més fiable.

1.2 Objectius :

L'objectiu principal d'aquesta assignatura és proporcionar els coneixements necessaris per a la comprensió de les bases moleculars del diagnòstic de malalties genètiques i la detecció i identificació d'agents infecciosos mitjançant tècniques de biologia molecular; l'aplicabilitat d'aquestes tècniques en diferents situacions (clínica, epidemiologia, tractament), així com les avantatges i inconvenients que presenten enfront de les considerades tècniques tradicionals. Així mateix, també es pretén incloure una explicació detallada de les diverses tècniques experimentals que es poden emprar per dur a terme els diferents tipus de diagnòstic i utilitzar algunes d'aquestes tècniques en pràctiques de laboratori.

2 CONTINGUTS, TEMARI I PROFESSORS PARTICIPANTS

2.1 Continguts

Diagnòstic de malalties hereditàries monogèniques: directe i indirecte. Diagnòstic de malalties complexes; gens de susceptibilitat. Diagnòstic de malalties infeccioses: parasitàries, fúngiques, bacterianes, víriques i agents subvirals. Farmacogenètica i farmacogenòmica.

2.2 Temari

Bloc I. Introducció (4 h)

Tema 1. Diagnòstic molecular. Patologies hereditàries i infeccioses. Disseny experimental i recursos bioinformàtics per a ús al laboratori (bases de dades) Tècniques de Biologia Molecular aplicades al diagnòstic molecular. Diagnòstic a nivell de DNA, RNA o proteïna. Diagnòstic "in situ". Diagnòstic mitjançant la utilització de "microarrays" i proteòmica.

Tema 2. Controls de qualitat en diagnòstic molecular. Verificació d'assaigs moleculars. Estàndards i estandardització del diagnòstic molecular. Desenvolupament de tests en diagnòstic molecular.

Tema 3. Aspectes ètics, socials i legals relacionats amb el diagnòstic molecular. Interès de l'epidemiologia molecular. Consideracions del consell genètic en el diagnòstic molecular. Per què, quan i com.

Bloc II. Malalties genètiques (10 h)

Tema 4. Diagnòstic de cromosomopaties. Tècniques: cariotip, FISH i pintat cromosòmic. Aneuploidïes: síndromes de Down, Turner, Klinefelter, Translocacions. Delecions. Duplicacions. Fragilitats cromosòmiques i càncer. Diagnòstic prenatal i preimplantacional.

Tema 5. Malalties monogèniques. 1) diagnòstic directe. Detecció dels diferents tipus de mutacions conegudes per Southern, PCR o RFLP. Aplicacions de les anàlisis a partir de DNA i de RNA. Anàlisi de codons d'aturada prematurs. Exemples: distròfia muscular de Duchenne, fibrosi quística, síndrome del cromosoma X fràgil.

Tema 6. Malalties monogèniques. 2) diagnòstic indirecte. Tipus de marcadors per al diagnòstic indirecte: SNPs, VNTRs i microsatèl·lits. El mapa genètic del genoma humà. Recombinació, cosegregació i distància genètica. Avaluació d'un diagnòstic indirecte en funció de la distància genètica.

Tema 7. Diagnòstic de malalties metabòliques. Avaluació clínica i mesures en sang i orina. "Screening" de nounats. Utilització de tècniques específiques: determinacions d'activitats enzimàtiques, espectrometria de masses en tàndem (MS/MS), detecció de mutacions.

Tema 8. Diagnòstic molecular de malalties complexes. Característiques de les malalties multifactorials o complexes. Tipatge d'HLAs mitjançant la utilització de mètodes moleculars. Gens de susceptibilitat i significació en el diagnòstic.

Tema 9. Patogènesi molecular del càncer humà. Marcadors moleculars i diagnòstic. Aplicacions del diagnòstic molecular en el tractament del càncer. Cas de la leucèmia, càncers de mama, colon i pròstata.

Bloc III. Malalties infeccioses (10 h)

Tema 10. Tècniques de virologia molecular per a la identificació de virus patògens. Aplicació del western-blot. Hibridació d'àcids nucleics i tècniques d'amplificació. Tècniques moleculars quantitatives: PCR a temps real i NASBA.

Tema 11. Tècniques d'epidemiologia molecular de les infeccions víriques. Tipificació i anàlisi filogenètica. Tècniques de tractament de mostres i concentració de virus per al diagnòstic de virus en aigua i aliments.

Tema 12. Diagnòstic de virus de l'hepatitis de transmissió sanguínia: hepatitis B, C i D. Diagnòstic de virus de l'hepatitis de transmissió hídrica: hepatitis A i E. Diagnòstic de virus respiratoris: virus de la grip, virus parainfluenza, virus respiratori sincitial, rinovirus, adenovirus, coronavirus (SARS). Diagnòstic de retrovirus: HIV i HTLVs.

Tema 13. Diagnòstic d'infeccions causades per d'agents subvirals: prions.

Tema 14. Tècniques aplicades al diagnòstic molecular de malalties bacterianes emergents. *Micobacterium tuberculosis* i altres espècies d'interès clínic. Diagnòstic de laboratori: mètodes tradicionals vs moleculars. Avantatges i inconvenients.

Tema 15. Diagnòstic molecular de toxines bacterianes. Diagnòstic de neurotoxines: *Clostridium botulinum*, *Clostridium tetani*. Aplicació de sistemes d'immunocaptura pel diagnòstic d'enterotoxines.

Tema 16. Patògens intracel·lulars. Un paradigma: *Legionella*. Investigació dels focus de contaminació i mètodes de diagnòstic de la malaltia.

Tema 17. Tècniques moleculars per al diagnòstic de les malalties fúngiques. El cas d'*Aspergillus niger* i les infeccions nosocomials.

Tema 18. Diagnòstic de malalties parasitàries. Complexitat biològica i estructural dels paràsits i la seva repercussió en diagnòstic. Mètodes moleculars d'identificació d'organismes paràsits: principals tècniques i dianes.

Tema 19. Diagnòstic molecular de protozoosis sistèmiques. Alguns exemples: malaltia de Chagas, leishmaniosis, paludisme, toxoplasmosi. Diagnòstic molecular de protozous intestinals en productes patològics, a l'aigua i als aliments. Tècniques utilitzades.

Tema 20. Diagnòstic molecular d'helminthiasis intestinals i sistèmiques. Problemes diagnòstics d'aquestes parasitosis. Aplicació de les tècniques moleculars al diagnòstic específic.

Bloc IV. Farmacogenètica i farmacogenòmica (2 h)

Tema 21. Resposta a fàrmacs, a nutrients i a compostos tòxics. Aplicacions del diagnòstic molecular a la identificació dels factors genètics responsables de la resposta variable a fàrmacs, a nutrients i a xenobiòtics. Farmacogenètica i farmacogenòmica. Toxicogenètica i toxicogenòmica. Nutrigenòmica.

2.3 Professors participants

-Susana Balcells, Rosina Gironès, Montserrat Portús, Dolors Serra, Antonio Zorzano i Dolors Simón
-altres professors dels departaments de Bioquímica i Biologia Molecular (Biologia i Farmàcia), Genètica, Microbiologia i Microbiologia i Parasitologia Sanitàries (a concretar).
-professors convidats.

3 AVALUACIÓ

3.1 Criteris d'avaluació

L'avaluació es basa en un examen final escrit en el que l'alumne ha de desenvolupar alguns dels temes importants treballats. També s'avalua la participació continuada de l'estudiant durant el curs incloent els treballs que realitzi. Les classes pràctiques no tenen un examen específic, encara que els coneixements adquirits seran avaluats dins de l'examen final de l'assignatura, i en els aspectes purament pràctics es considerarà suficient l'assistència.

3.2 Procediments de l'avaluació

- 1.- Prova escrita basada en els conceptes explicats a les classes.
- 3.- Preguntes sobre les conferències impartides per professors convidats.
- 4.- Preguntes sobre les pràctiques.

4 RECURSOS D'APRENENTATGE I MÈTODES D' ENSENYAMENT

4.1 Ensenyament presencial

4.1.1 Classes teòriques

Es proposen 26 hores de teoria que es desglossaran en quatre blocs. Bloc I, Introducció (4 hores); Bloc II, Malalties Genètiques (10 hores); Bloc III, Malalties Infecioses (10 hores); Bloc IV, Farmacogenètica i Farmacogenòmica (2 hores).

4.1.2 Ensenyament pràctic

Es proposen unes 10 hores de pràctiques. Es realitzaran els experiments necessaris per a dur a terme el diagnòstic molecular directe d'una malaltia monogènica, mitjançant la identificació de mutacions concretes, el diagnòstic indirecte d'una altra malaltia, mitjançant l'anàlisi de marcadors polimòrfics, en una família i la identificació d'un patògen viral. Aquests experiments impliquen la utilització de diverses tècniques de laboratori (PCR, electroforesi en gel d'agarosa i en gel d'acrilamida, entre d'altres). Així mateix, es comentaran una sèrie de casos pràctics de diagnòstic per a diferents malalties genètiques o infeccioses que prèviament s'hauran donat a l'alumne en forma de problemes.

4.2 Treball no presencial

4.2.1 Tasques a desenvolupar

- Buscar i llegir la bibliografia adequada per assimilar els conceptes impartits a les classes teòriques
- Resoldre una sèrie de problemes referits a casos de diagnòstic per a diferents malalties.
- Comentari d'un article científic relacionat amb algun dels temes tractats a l'assignatura.

4.2.2 Estudi de l'alumne

- Cada hora de classe presencial requereix una tasca addicional per part de l'alumne d'entre 1,5 a 2 hores.
- Resolució de les qüestions plantejades a les pràctiques, això requereix per part de l'alumne una dedicació de 5 hores.
- La lectura i el comentari de l'article científic requereix una dedicació de l'alumne de 5 hores.

5 BIBLIOGRAFIA

Murray, P.R. et al 2003. Manual of Clinical Microbiology, 8^a Ed., ASM Press, Washington

Nussbaum, McInnes and Willard 2004. Thompson and Thompson Genetics in Medicine

Strachan, T. and Read, A.W. 2004. Human Molecular Genetics 3. Garland Publishing Publishers Ltd

Sudbery, P. 2002. Human Molecular Genetics. Second edition. Prentice Hall

Specter, S., Hodinka, R.L., Young, S.A. 2000 Clinical Virology Manual. 3^a Ed., ASM Press, Washington DC.

6 TUTORIES

Els alumnes podran consultar al professor els dubtes o problemes que tinguin relació amb l'assignatura mentre s'imparteixi, tant en les hores de consulta com per e-mail.