

ASIGNATURA:

GENÉTICA MÉDICA

CRÉDITOS:

Totales:

4,5

Teóricos:

2,5

Prácticos:

2

OBJETIVO GENERAL

Proporcionar al alumnado el lenguaje y los conocimientos necesarios en genética humana que le permitan conocer las bases para comprender la fisiopatología y desarrollar aptitudes en los aspectos de identificación clínica, búsqueda de información, aprendizaje autónomo en genética, formación continuada, reconocimiento de las limitaciones profesionales propias, con respecto a la autonomía e individualidad de los pacientes, consejo genético y posibilidades de tratamiento de las alteraciones con base genética.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Los objetivos específicos enunciados a continuación siguen como modelo las recomendaciones publicadas por la Asociación Americana de Genética (*Report from the American Society of Human Genetics Information and Education Committee: Medical School Core Curriculum in Genetics Am. J. Hum. Genet. 56:535-537, 1995*), seguidas por numerosas facultades de Medicina. Además también se han tenido en cuenta las recomendaciones complementarias de otras sociedades (*Association of Professors of Human or Medical Genetics, y American Academy of Family Physicians*). Estos objetivos específicos son congruentes con los objetivos generales de nuestra Facultad de Medicina y con nuestro plan de estudios.

Los objetivos específicos se organizan en 3 partes: conocimientos, aptitudes y actitudes. Como algunos de estos objetivos se trabajan en diversas lecciones del temario, la numeración y orden que tienen es diferente al de las lecciones especificadas en el temario.

Conocimientos

La práctica de la medicina moderna incluye el reconocimiento del papel de los factores genéticos en la salud y en la enfermedad. Esto requiere el conocimiento de la estructura, de la función y de los mecanismos y reglas de transmisión de los genes, comprendiendo al mismo tiempo las relaciones entre los genes, y entre los genes y el ambiente. Por lo tanto, los estudiantes deberían conocer:

- Qué son los genes, cómo se organizan y controlan, qué hacen y cómo se segregan
- La naturaleza de las mutaciones y de las permutaciones y como éstas contribuyen a generar variabilidad humana o/y enfermedad
- Los patrones de herencia característica de la herencia autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al X dominante, y ligada al X recesiva
- Los factores que afectan a la expresión fenotípica en las alteraciones monogénicas, incluyendo los conceptos de expresividad variable y de penetrancia incompleta
- La base de las enfermedades mitocondriales y patrón de herencia en la herencia mitocondrial (materna)
- Cómo se organizan los genes en los cromosomas, cómo se replican y segregan los cromosomas en la mitosis y en la meiosis y cómo se transmiten a la descendencia
- Las manifestaciones clínicas de las anomalías cromosómicas numéricas, estructurales, y en mosaico más corrientes
- Los conceptos y la importancia de los fenómenos de huella génica y de disomía uniparental
- Los principios de genética de poblaciones y las implicaciones en salud pública de la epidemiología genética
- La aplicación a la medicina de los polimorfismos, del análisis de ligamiento y de las estrategias de mapeo génico

- Los principios básicos de los errores innatos del metabolismo, de las variaciones farmacogenéticas y de sus manifestaciones clínicas generales
- La naturaleza multifactorial de la mayoría de los rasgos humanos, tanto normales como anormales, y los principios de la herencia multifactorial
- Los mecanismos de teratogénesis y los principales efectos de teratógenos humanos
- Cómo reconocer y clasificar las anomalías congénitas y cuál es el método para diagnosticar los síndromes congénitos
- El papel de la genética en la patogenia de las neoplasias y en la predisposición al cáncer
- Cómo se pueden utilizar los principios evolutivos para comprender tanto la biología humana como la enfermedad
- Cómo varía la frecuencia de la enfermedad hereditaria en los diferentes grupos étnicos
- Las técnicas moleculares y diagnósticas citogenéticas más comunes y su aplicación al diagnóstico de las alteraciones génicas
- Los procedimientos disponibles para el diagnóstico genético prenatal y las enfermedades más comunes detectadas a nivel prenatal
- Métodos de consejo genético
- Las ventajas, las limitaciones, y los peligros de los test predictivos
- La existencia y justificación de programas de prevención de enfermedades hereditarias
- Los avances y enfoques disponibles en el tratamiento de las enfermedades génicas
- Cómo se pueden evaluar los avances científicos en un contexto clínico y cómo se pueden aplicar de manera apropiada para la atención de los pacientes
- Aspectos organizativos y económicos del sistema de la salud en relación con la genética
- Los aspectos legales y éticos involucrados en la práctica de la genética médica
- La historia de las aplicaciones beneficiosas y de las aplicaciones indebidas de la genética humana

Las habilidades o aptitudes:

Los estudiantes tienen que aprender tanto a sintetizar los hechos objetivos relacionados con las enfermedades génicas como a utilizar esta información para la formulación de un plan apropiado para la evaluación diagnóstica y el tratamiento o prevención en el paciente o familia. Los estudiantes también tienen que aprender a comunicar o a transmitir la información relacionada con las diferentes alteraciones genéticas, de forma clara, no directiva y sin sesgo personal, a individuos procedentes de estratos muy variados que difieran tanto en su educación, como en aspectos socioeconómicos, étnicos o culturales. Por lo tanto, los estudiantes tendrían que poder:

- Hacer una historia clínica de genética médica integral y construir un árbol genealógico
- Hacer una exploración física y ser capaz de reconocer las principales anomalías mayores y menores, con una atención especial en la identificación de alteraciones anatómicas y antropométricas
- Formular un diagnóstico diferencial apropiado y establecer un plan diagnóstico que incluya el uso de exploraciones complementarias, ya sean bioquímicas, citogenéticas o moleculares
- Utilizar de forma eficaz los diferentes sistemas de búsqueda de información, incluyendo la biblioteca, la hemeroteca y los recursos electrónicos, en el proceso de evaluación y diagnóstico o consejo genético de enfermos con enfermedades génicas, el diagnóstico de síndromes congénitos, o el reconocimiento de exposiciones teratogénicas
- Comprender o interpretar informes de laboratorio citogenéticos, bioquímicos o moleculares
- Aprender la importancia de la investigación biomédica y desarrollar las técnicas y aptitudes para el análisis crítico de los desarrollos científicos actuales
- Coordinar la información procedente de fuentes diversas en un plan de acción coherente y racional
- Proporcionar que las personas o enfermos tengan acceso a las pruebas diagnósticas y predictivas apropiadas a la alteración presente en su familia, e informar a los enfermos sobre la utilidad y beneficios, limitaciones y riesgos de este tipo de pruebas
- Proporcionar a los enfermos el tratamiento apropiado en cada caso, incluyendo las opciones de reposición enzimática, restricción dietética, tratamiento farmacológico, trasplante y terapia génica
- Comunicar la información genética de una manera apropiada a cada paciente particular o familia

- Comprender las diferentes etapas del desarrollo normal del comportamiento humano, de la maduración y de la inteligencia, con el fin de facilitar el consejo genético a individuos de edades o de características muy diversas
- Tolerar, o incluso potenciar, la reiteración de información por parte del paciente con el objetivo de reducir su ansiedad o desconocimiento de los conceptos que se planteen
- Aplicar técnicas apropiadas para transmitir malas noticias
- Reconocer los mecanismos de defensa de los enfermos y ser capaz de determinar cuándo es mejor dejarlos intactos y cuándo es preciso hacerle frente
- Hacer frente a las respuestas emocionales de los enfermos
- Interpretar las actitudes éticas, culturales, religiosas y étnicas de los enfermos y desarrollar la habilidad de individualizar en cada paciente o cada miembro de la familia
- Comprender y actuar de acuerdo con las diversas actitudes culturales, sociales o religiosas en relación con asuntos como la contratación, el aborto, la custodia de los hijos, o los papeles de cada miembro de una pareja
- Utilizar de forma apropiada los servicios de apoyo de la comunidad

Las actitudes:

Los estudiantes tienen que aprender a ser empáticos, a no emitir juicios de valores y a proporcionar un consejo genético no directivo. Al mismo tiempo tienen que reconocer sus propias limitaciones, a saber, cómo buscar ayuda cuando sea necesaria, y a estar motivados para seguir con aprendizaje autónomo y formación continuada hasta el final de sus carreras profesionales. Por lo tanto, los estudiantes deberían:

- Apreciar la importancia de la capacidad de predicción y prevención de la enfermedad
- Respetar las creencias religiosas, morales y éticas de los enfermos, incluso en caso de que difieran sustancialmente de las propias creencias del estudiante
- Presentar todas las opciones disponibles de forma equilibrada, rigurosa y no directiva
- Darse cuenta de la importancia de la confidencialidad y de las dificultades que surgen cuando se detecta que un familiar de un consultante presenta un riesgo importante de desarrollar una enfermedad seria y potencialmente evitable
- Darse cuenta de las ventajas y los inconvenientes de referir los enfermos y las familias a asociaciones o grupos de apoyo
- Reconocer las limitaciones de la capacidad propia y pedir ayuda cuando sea necesario

TEMARIO

Teórico

Tema 1. Concepto e historia de la genética

La ciencia de la genética. Breve historia de la genética. Mendel. Ámbitos de la genética. Genética humana, genética médica, genética molecular, genética bioquímica, citogenética y genética clínica. Fenotipo y genotipo. Ejemplos de genética en medicina. Proporción de la población afectada por alteraciones monogénicas, cromosómicas y multifactoriales. Aspectos actuales organizativos y económicos del sistema de salud en relación con la genética

Tema 2. Genoma humano y estructura y expresión de los genes

Composición del genoma humano. Genoma nuclear y genoma mitocondrial. Organización de la secuencia del genoma y número de genes. Estructura de los genes. Exones. Intrones. *Splicing*. Traducción. Código genético. Regulación de la expresión génica

Tema 3. Replicación, recombinación y mutación del genoma

Ciclo celular. Mitosis. Replicación del DNA. Mutágenos. Errores en la replicación del DNA. Corrección de errores. Tasas de mutación. Meiosis. Recombinación meiótica. Concepto de ligamiento. Consecuencias de la recombinación no homóloga

Tema 4. Bases metodológicas del análisis genético

Aislamiento de ácidos nucleicos. Enzimas de restricción. Generación de recombinantes. Clonación molecular. PCR. Electroforesis de ácidos nucleicos. Análisis southern. Secuenciación del DNA

Tema 5. Estado actual de la información disponible del genoma humano

El proyecto genoma. Resultados e información disponibles derivados del análisis del genoma. Aplicaciones para la investigación. Consulta de bases de datos de información genómica y obtención de información genética. OMIM (*On-line Mendelian Inheritance in Man*) y otras bases de datos. Aplicaciones médicas y clínicas

Tema 6. Patrones de herencia monogénica

Herencia autosómica dominante. Herencia autosómica recesiva. Herencia ligada al X. Reconocimiento de los diferentes tipos de herencia. Cálculo de riesgos de transmisión en la herencia monogénica

Tema 7. Aspectos de la expresión fenotípica y patrones no clásicos de herencia monogénica

Penetrancia. Expresividad. Edad de inicio. Pleiotropía. Fenotipos influidos por el sexo. Herencia mitocondrial. Mosaicismo somático. Mosaicismo germinal. Huella genómica: síndromes de Prader-Willi y de Angelman. Disomía uniparental. Inactivación del X. Mutaciones dinámicas

Tema 8. Los genes en las poblaciones

La población humana. Ley de Hardy-Weinberg. Equilibrio Hardy-Weinberg. Factores que modifican el equilibrio Hardy-Weinberg y consecuencias: estratificación, unión dirigida, consanguinidad, selección natural, deriva génica, cuellos de botella, efecto fundador, migración. Aplicaciones de la ley de Hardy-Weinberg. Cálculo de riesgos

Tema 9. Exploración en genética clínica

Árbol genealógico e interrogatorio familiar. Exploración física en genética clínica. Dermatoglifos. Exploraciones complementarias. Fuentes de información y de consulta. OMIM. Búsqueda de laboratorios de análisis

Tema 10. Estudios citogenéticos

Cariotipo humano. Estrategia metodológica. Bando cromosómico. Identificación de los cromosomas. Polimorfismos cromosómicos. Hibridación *in situ* fluorescente (FISH). Hibridación genómica comparativa (CGH)

Tema 11. Alteraciones cromosómicas. Autosomopatías. Gonosomopatías

Alteraciones numéricas: poliploidía, aneuploidía y mosaico. Alteraciones estructurales: deleción, duplicación, inversión, translocación, anillo, isocromosoma. Mecanismos de producción. Autosomopatías: generalidades, incidencia, y descripción clínica y citogenética de las más frecuentes. Gonosomopatías: síndromes de Turner y de Klinefelter

Tema 12. Determinación del sexo, desarrollo embrionario y alteraciones asociadas al fracaso reproductivo

Fenotipo sexual y criterios de asignación del sexo. Diferenciación de la gónada primitiva. Cromosomas sexuales. Gen SRY. Estados intersexuales y hermafroditismos. Receptor de andrógenos. Genes implicados en el desarrollo embrionario y principales alteraciones. Esterilidad en el hombre. Microdeleciones del cromosoma Y, síndrome de Klinefelter y agenesia de deferentes. Infertilidad en la mujer. Déficit de 21-hidroxilasa. Consecuencias reproductivas de las translocaciones equilibradas

Tema 13. Enfermedades ligadas al cromosoma X

Criterios para reconocer la herencia ligada al X. Número y ejemplos de enfermedades ligadas al cromosoma X. Alteraciones de la visión al color. Hemofilia. Síndrome del cromosoma X frágil

Tema 14. Enfermedades autosómicas dominantes

Criterios para reconocer las enfermedades autosómicas dominantes. Número y ejemplos de enfermedades autosómicas dominantes. Enfermedad de Huntington. Hipercolesterolemia familiar. Enfermedad de Alzheimer familiar y presenil

Tema 15. Enfermedades autosómicas recesivas

Criterios para reconocer las enfermedades autosómicas recesivas. Número y ejemplos de enfermedades autosómicas recesivas. Fibrosis quística. Hemocromatosis hereditaria. Metabolopatías recesivas. Fenilcetonuria. Acidosis láctica

Tema 16. Herencia poligénica y multifactorial

Concepto de enfermedad compleja y multifactorial. Determinación de la base genética en la herencia multifactorial. Teoría poligénica de caracteres cuantitativos. Teoría poligénica de caracteres discontinuos. Umbral. Riesgo empírico: concepto y usos. Búsqueda de *loci* de susceptibilidad. Estudios de asociación. Análisis de *sib pairs*. Test de desequilibrio de transmisión (TDT). Número, frecuencia y ejemplo de enfermedades multifactoriales. Enfermedad de Alzheimer senil no familiar

Tema 17. Cáncer

Oncogenes y genes supresores de tumores. Mecanismos de activación de oncogenes: amplificación, mutación puntual, translocación y formación de genes quiméricos. Translocación t(9;22) y leucemia mieloide crónica. Genes supresores. Retinoblastoma. Cánceres familiares. Pérdida de heterocigosidad. Mutilación. Control del ciclo celular. Defectos en la reparación del DNA. Control de la integridad del genoma. Inestabilidad de los microsátélites. Actividad telomerasa. Cáncer colorrectal. Cáncer de mama

Tema 18. Genética de algunos procesos fisiológicos

Expresión de los genes de las globinas en fases embrionarias, fetales y posnatales. Talasemias. Genética de la pigmentación: melanocitos y melanosomas. Pro-opiomelanocortina. Albinismo. Síndrome de Waardenburg. Tejido adiposo. Regulación del peso corporal. Obesidad. Cambios de expresión génica en el ejercicio. Hipertrofia muscular. Distrofia muscular de Duchenne. Genética del envejecimiento. Progeria

Tema 19. Prevención de las enfermedades con base génica. Consejo genético

Detección de familias y de individuos de alto riesgo. Cribaje poblacional. Diagnóstico presintomático. Riesgos pretest y riesgos posttest. Diagnóstico prenatal y neonatal: generalidades, descripción e indicaciones. Consejo genético

Tema 20. Tratamiento de las enfermedades hereditarias

Estado actual del tratamiento de las enfermedades hereditarias. Estrategias posibles de tratamiento. Trasplante de órganos. Terapia génica. Modulación farmacológica de la expresión génica. Sustitución proteica. Intervención metabólica: restricción dietética, suplementos, inhibición y eliminación. Corrección quirúrgica. Técnicas de reproducción asistida. ICSI. Aspectos éticos y jurídicos de la terapia génica y de las nuevas técnicas de tratamiento

Clases prácticas

1. Elaboración e interpretación del cariotipo

Metodología de obtención de metafases. Nomenclatura de los cromosomas y de las bandas cromosómicas. Cariotipo normal. Identificación de las alteraciones más corrientes en el cariotipo (45,X; 47,XXY; 47,XX, +21; translocación 13:14)

2. Amplificación por PCR, digestión, PCR e interpretación de resultados de genotipado por PCR-RFLP y por PCR-SSCP

Metodologías disponibles para la detección de mutaciones y polimorfismos. Interpretación de resultados de análisis de PCR, PCR-RFLP y PCR-SSCP. Alelos del APOE, polimorfismo. Inserción / delección del gen de la ECA, alelos C282Y y H63D del gen HFE

3. Obtención e interpretación de resultados de secuenciación del DNA

Metodología de la secuenciación del DNA. Secuenciadores automáticos. Interpretación de electroferogramas en la identificación de mutaciones o polimorfismos. Identificación del polimorfismo. Inserción / delección del gen de la ECA

4. Construcción de un árbol genealógico. Historia clínica en genética humana

Obtención de un árbol genealógico. Interrogatorio familiar en genética humana. Metodología de la exploración física. Petición de pruebas complementarias. Búsqueda de laboratorios para hacer estudios moleculares a través de Internet

5. Interpretación de historias clínicas en genética médica

Lectura de historias clínicas de forma cronológica y estructurada. Acciones para llevar a cabo en las diversas fases del proceso de evaluación clínica y consejo genético. Búsqueda de información