

ASSIGNATURA:

GENÈTICA MÈDICA

CRÈDITS:

Totals: **4,5**

Teòrics: **2,5**

Pràctics: **2**

OBJECTIU GENERAL

Proporcionar a l'alumnat el llenguatge i els coneixements necessaris en genètica humana que li permetin conèixer les bases per comprendre la fisiopatologia i desenvolupar aptituds en els aspectes d'identificació clínica, recerca d'informació, aprenentatge autònom en genètica, formació continuada, reconeixement de les limitacions professionals pròpies, respecte a l'autonomia e individualitat dels pacients, consell genètic i possibilitats de tractament de les alteracions amb base genètica.

OBJECTIUS ESPECÍFICS

Els objectius específics enunciats a continuació segueixen com a model les recomanacions publicades per l'Associació Americana de Genètica ("*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), seguides per nombroses facultats de Medicina. A més també s'han tingut en compte les recomanacions complementàries d'altres societats ("*Association of Professors of Human or Medical Genetics*", i "*American Academy of Family Physicians*"). Aquests objectius específics són congruents amb els objectius generals de la nostra Facultat de Medicina i amb el nostre pla d'estudis.

Els objectius específics s'organitzen en 3 parts: Coneixements, aptituds i actituds. Com que alguns d'aquests objectius es treballen en diverses lliçons del temari, la numeració i ordre que tenen és diferent a la de les lliçons especificades en el temari.

Coneixements:

La pràctica de medicina moderna inclou el reconeixement del paper dels factors genètics en la salut i en la malaltia. Això requereix el coneixement de l'estructura, de la funció, i dels mecanismes i regles de transmissió dels gens, comprenent al mateix temps les relacions entre els gens, i entre els gens i l'ambient. Per tant els estudiants haurien de conèixer:

- Què són els gens, com s'organitzen i controlen, què fan, i com se segreguen.
- La naturalesa de les mutacions i de les permutacions i com aquestes contribueixen a generar variabilitat humana o/i malaltia.
- Els patrons d'herència característica de l'herència autosòmica dominant, autosòmica recessiva, lligada al X dominant, i lligada al X recessiva.
- Els factors que afecten l'expressió fenotípica en les alteracions monogèniques, incloent-hi els conceptes d'expressivitat variable i de penetrància incompleta.
- La base de les malalties mitocondrials i patró d'herència en l'herència mitocondrial (materna).
- Com s'organitzen els gens en els cromosomes, com es repliquen i segreguen els cromosomes en la mitosi i en la meiosi, i com es transmeten a la descendència.
- Les manifestacions clíniques de les anomalies cromosòmiques numèriques, estructurals, i en mosaic més corrents.
- Els conceptes i la importància dels fenòmens d'empremta gènica i de disomia uniparental.
- Els principis de genètica de poblacions i les implicacions en salut pública de l'epidemiologia genètica.
- L'aplicació a la medicina dels polimorfismes, de l'anàlisi de lligament, i de les estratègies de mapeig gènica.
- Els principis bàsics dels errors innats del metabolisme, de les variacions farmacogenètiques i de les seves manifestacions clíniques generals.

- La naturalesa multifactorial de la majoria dels trets humans, tant normals com anormals, i els principis de l'herència multifactorial.
- Els mecanismes de teratogènesi i els principals efectes de teratògens humans.
- Com reconèixer i classificar a les anomalies congènites i quin és el mètode per diagnosticar les síndromes congènites.
- El paper de la genètica en la patogènia de les neoplàsies i en la predisposició al càncer.
- Com es poden utilitzar els principis evolutius per comprendre tant la biologia humana com la malaltia.
- Com varia la freqüència de la malaltia hereditària en els diferents grups ètnics.
- Les tècniques moleculars i diagnòstiques citogenètiques més comunes i la seva aplicació al diagnòstic de les alteracions gèniques.
- Els procediments disponibles per al diagnòstic genètic prenatal i les malalties més comunes detectades a nivell prenatal.
- Mètodes de consell genètic.
- Les avantatges, les limitacions, i els perills dels tests predictius.
- L'existència i justificació de programes de prevenció de malalties hereditàries.
- Els avenços i enfocaments disponibles en el tractament de les malalties gèniques.
- Com es poden avaluar els avenços científics en un context clínic i com es poden aplicar de manera apropiada per l'atenció dels pacients.
- Aspectes organitzatius i econòmics del sistema de la salut sistema en relació amb la genètica.
- Els aspectes legals i ètics involucrats en la pràctica de la genètica mèdica.
- La història de les aplicacions beneficioses i de les aplicacions indegudes de la genètica humana.

Les habilitats o aptituds

Els estudiants tenen que aprendre tant a sintetitzar els fets objectius relacionats amb les malalties gèniques com a fer servir aquesta informació per a la formulació d'un pla apropiat per a l'avaluació diagnòstica i el tractament o prevenció en el pacient o família. Els estudiants també tenen que aprendre a comunicar o a transmetre la informació relacionada amb les diferents alteracions genètiques, de forma clara, no directiva i sense biaix personal, a individus procedents d'estrats molt variats que difereixin tant en la seva educació, com en aspectes socio-econòmics, ètnics o culturals. Per tant, els estudiantes haurien de poder:

- Fer una història clínica de genètica mèdica integral i construir un arbre genealògic.
- Fer una exploració física i ésser capaç de reconèixer les principals anomalies majors i menors, amb una atenció especial en l'identificació d'alteracions anatòmiques i antropomètriques.
- Formular un diagnòstic diferencial apropiat i establir un pla diagnòstic que inclogui l'ús de exploracions complementàries, ja siguin bioquímiques, citogenètiques o moleculars.
- Utilitzar de forma eficaç els diferents sistemes de recerca d'informació, incloent la biblioteca, l'hemeroteca i els recursos electrònics, en el procés d'avaluació i diagnòstic o consell genètic de malalts amb malalties gèniques, el diagnòstic de síndromes congènits, o el reconeixement d'exposicions teratogèniques.
- Comprendre o interpretar informes de laboratori citogenètics, bioquímics, o moleculars.
- Apreciar la importància de la recerca biomèdica i desenvolupar les tècniques i aptituds para a l'anàlisi crític dels desenvolupaments científics actuals.
- Coordinar la informació procedent de fonts diverses en un pla d'acció coherent i racional.
 - Proporcionar que les persones o malalts tinguin accés a les proves diagnòstiques i predictives apropiades a l'alteració present en la seva família, i informar els malalts sobre la utilitat i beneficis, limitacions, i riscos d'aquest tipus de proves.
 - Proporcionar als malalts el tractament apropiat a cada cas, incloent-hi les opcions de reposició enzimàtica, restricció dietètica, tractament farmacològic, trasplantament, i teràpia gènica.
 - Comunicar la informació genètica d'una manera apropiada a cada pacient particular o família.
 - Comprendre les diferents etapes del desenvolupament normal del comportament humà, de la maduració, i de la intel·ligència, amb la fi de facilitar el consell genètic a individus d'edats o de característiques molt diverses.
 - Tolerar, o fins i tot potenciar, la reiteració d'informació per part del pacient amb l'objectiu de reduir la seva ansietat o desconeixement dels conceptes que es plantegin.

- Aplicar tècniques apropiades per transmetre males notícies.
- Reconèixer els mecanismes de defensa dels malalts i ser capaç de determinar quan es millor deixar-los intactes, i quan pot resultar precís fer-hi front.
- Fer front a les respostes emocionals dels malalts.
- Interpretar les actituds ètiques, culturals, religioses i ètniques dels malalts i desenvolupar la habilitat de individualitzar a cada pacient o a cada membre de la família.
- Comprendre i actuar d'acord amb les diverses actituds culturals, socials o religioses en relació amb assumptes com ara la contractació, l'avortament, la custòdia dels fills, o els papers de cada membre d'una parella.
- Utilitzar de forma apropiada els serveis de recolzament de la comunitat.

Les actituds

Els estudiants tenen que aprendre a ser empàtics, a no emetre judicis de valors i a proporcionar un consell genètic no directiu. Al mateix temps tenen que reconèixer les pròpies limitacions, a saber com buscar ajuda quan sigui necessària, i a estar motivats per seguir amb aprenentatge autònom i formació continuada fins el final de les seves carreres professionals. Per tant els estudiants haurien de:

- Apreciar la importància de la capacitat de predicció i prevenció de la malaltia.
- Respectar les creences religioses, morals i ètiques dels malalts, fins i tot en el cas que difereixin substancialment de les pròpies creences de l'estudiant.
- Presentar totes les opcions disponibles de forma equilibrada, rigorosa, i no directiva.
- Adonar-se de la importància de la confidencialitat i de les dificultats que sorgeixen quan es detecta que un familiar d'un consultant presenta un risc important de desenvolupar una malaltia seria i potencialment evitable.
- Adonar-se dels avantatges i els inconvenients de referir els malalts i les famílies a associacions o grups de suport.
- Reconèixer les limitacions de la capacitat pròpia i demanar ajuda quan sigui necessari.

TEMARI

Teòric

Tema 1. Concepte i història de la genètica

La ciència de la genètica. Breu història de la genètica. Mendel. Àmbits de la genètica. Genètica humana, genètica mèdica, genètica molecular, genètica bioquímica, citogenètica i genètica clínica. Fenotip i genotip. Exemples de genètica en medicina. Proporció de la població afectada per alteracions monogèniques, cromosòmiques i multifactorials. Aspectes actuals organitzatius i econòmics del sistema de salut en relació amb la genètica.

Tema 2. Genoma humà i estructura i expressió dels gens

Composició del genoma humà. Genoma nuclear i genoma mitocondrial. Organització de la seqüència del genoma i nombre de gens. Estructura dels gens. Exons. Introns. *Splicing*. Traducció. Codi genètic. Regulació de l'expressió gènica.

Tema 3. Replicació, recombinació i mutació del genoma

Cicle cel·lular. Mitosis. Replicació del DNA. Mutàgens. Errors en la replicació del DNA. Correcció de errors. Tasques de mutació. Meiosi. Recombinació meiótica. Concepte de lligament. Conseqüències de la recombinació no homòloga.

Tema 4. Bases metodològiques de l'anàlisi genètica.

Aïllament d'àcids nucleics. Enzims de restricció. Generació de recombinants. Clonació molecular. PCR. Electroforesi d'àcids nucleics. Anàlisi southern. Seqüenciació del DNA.

Tema 5. Estat actual de la informació disponible del genoma humà

El projecte genoma. Resultats i informació disponible derivats de l'anàlisi del genoma. Aplicacions per a la recerca. Consulta de bases de dades de informació genòmica i obtenció d'informació genètica. OMIM (*On Line Mendelian Inheritance in Man*) i altres bases de dades. Aplicacions mèdiques i clíniques.

Tema 6. Patrons d'herència monogènica

Herència autosòmica dominant. Herència autosòmica recessiva. Herència lligada al X. Reconeixement dels diferents tipus de herència. Càlcul de riscos de transmissió en l'herència monogènica

Tema 7. Aspectes de l'expressió fenotípica i patrons no clàssics d'herència monogènica

Penetrància. Expressivitat. Edat d'inici. Pleiotropia. Fenotips influïts pel sexe. Herència mitocondrial. Mosaïcisme somàtic. Mosaïcisme germinal. empremta genòmica: síndromes de Prader-Willi i d'Angelman. Disomia uniparental. Inactivació del X. Mutacions dinàmiques.

Tema 8. Els gens en les poblacions

La població humana. Llei de Hardy Weinberg. Equilibri Hardy-Weinberg. Factors que modifiquen l'equilibri Hardy-Weinberg i conseqüències: estratificació, unió dirigida, consanguinitat, selecció natural, deriva gènica, colls d'ampolla, efecte fundador, migració. Aplicacions de la llei de Hardy-Weinberg. Càlcul de riscos.

Tema 9. Exploració en genètica clínica

Arbre genealògic i interrogatori familiar. Exploració física en genètica clínica. Dermatòglifs. Exploracions complementàries. Fonts d'informació i de consulta. OMIM. Recerca de laboratoris d'anàlisi:

Tema 10. Estudis citogenètics

Cariotip humà. Estratègia metodològica. Bandeix cromosòmic. Identificació dels cromosomes. Polimorfismes cromosòmics. Hibridació *in situ* fluorescent (FISH). Hibridació genòmica comparativa (CGH).

Tema 11. Alteracions cromosòmiques. Autosomopaties. Gonosomopaties.

Alteracions numèriques: poliploidia, aneuploidia, i mosaic. Alteracions estructurals: delecio, duplicació, inversió, translocació, anell, isocromosoma. Mecanismes de producció. Autosomopaties: generalitats, incidència, i descripció clínica i citogenètica de les més freqüents. Gonosomopaties: síndromes de Turner i de Klinefelter.

Tema 12. Determinació del sexe, desenvolupament embrionari i alteracions associades al fracàs reproductiu

Fenotip sexual i criteris d'assignació del sexe. Diferenciació de la gònada primitiva. Cromosomes sexuals. Gen SRY. Estats intersexuals i hermafroditismes. Receptor d'andrògens. Gens implicats en el desenvolupament embrionari i principals alteracions. Esterilitat en l'home. Microdeleccions del cromosoma y, síndrome de Klinefelter i agenèsia de deferents. Infertilitat en la dona. Dèficit de 21-hidroxilasa. Conseqüències reproductives de les translocacions equilibrades.

Tema 13. Malalties lligades al cromosoma X

Criteris per reconèixer l'herència lligada al X. Nombre i exemples de malalties lligades al cromosoma X. Alteracions de la visió al color. Hemofília. Síndrome del cromosoma X fràgil.

Tema 14. Malalties autosòmiques dominants

Criteris per reconèixer les malalties autosòmiques dominants. Nombre i exemples de malalties autosòmiques dominants. Malaltia de Huntington. Hipercolesterolèmia familiar. Malaltia d'Alzheimer familiar i presenil.

Tema 15. Malalties autosòmiques recessives.

Criteris per reconèixer les malalties autosòmiques recessives. Nombre i exemples de malalties autosòmiques recessives. Fibrosi quística. Hemocromatosis hereditària. Metabolopaties recessives. Fenilcetonúria. Acidosis làctica.

Tema 16. Herència poligènica i multifactorial

Concepte de malaltia complexa i multifactorial. Determinació de la base genètica en l'herència multifactorial. Teoria poligènica de caràcters quantitativs. Teoria poligènica de caràcters discontinus. Llindar. Risc empíric: concepte i usos. Recerca de *loci* de susceptibilitat. Estudis d'associació. Anàlisi de "*sib pairs*". Test de desequi-

llibre de transmissió (TDT). Nombre, freqüència i exemple de malalties multifactorials. Malaltia d'Alzheimer senil no familiar.

Tema 17. Càncer

Oncògens i gens supressors de tumors Mecanismes d'activació d'oncògens: amplificació, mutació puntual, translocació i formació de gens quimèrics. Translocació t(9;22) i leucèmia mieloide crònica. Gens supressors. Retinoblastoma. Càncers familiars. Pèrdua d'heterocigositat. Metilació Control del cicle cel·lular. Defectes en la reparació del DNA. Control de la integritat del genoma Inestabilitat dels microsatèl·lits. Activitat telomerasa. Càncer colorectal. Càncer de mama.

Tema 18. Genètica d'alguns processos fisiològics.

Expressió dels gens de les globines en fases embrionàries, fetals i post-natals. Talassèmies. Genètica de la pigmentació: melanòcits i melanosomes. Pro-opiomelanocortina. Albinisme. Síndrome de Waardenburg. Teixit adipós. Regulació del pes corporal. Obesitat. Canvis d'expressió gènica en l'exercici. Hipertròfia muscular. Distròfia muscular de Duchenne. Genètica de l'envelliment. Progèria.

Tema 19. Prevenció de les malalties amb base gènica. Consell genètic.

Detecció de famílies i d'individus d'alt risc. Crivellatge poblacional. Diagnòstic pre-simptomàtic. Riscos pretest i riscs posttest. Diagnòstic prenatal i neonatal: generalitats, descripció i indicacions. Consell genètic.

Tema 20. Tractament de les malalties hereditàries.

Estat actual del tractament de les malalties hereditàries. Estratègies possibles de tractament. Trasplantament d'òrgans. Teràpia gènica. Modulació farmacològica de l'expressió gènica. Substitució proteica. Intervenció metabòlica: restricció dietètica, suplementos, inhibició i eliminació. Correcció quirúrgica. Tècniques de reproducció assistida. ICSI. Aspectes ètics i jurídics de la teràpia gènica i de les noves tècniques de tractament.

Classes pràctiques

1. Elaboració i interpretació del cariotip

Metodologia d'obtenció de metafases. Nomenclatura dels cromosomes i de les bandes cromosòmiques. Cariotip normal. Identificació de les alteracions més corrents en el cariotip (45,X ; 47,XXY; 47,XX, +21; translocació 13:14)

2. Amplificació per PCR, digestió, PCR i interpretació de resultats de genotipat per PCR-RFLP i per PCR-SSCP.

Metodologies disponibles per a la detecció de mutacions i polimorfismes. Interpretació de resultats d'anàlisis de PCR, PCR-RFLP i PCR-SSCP. Al·lels de l'APOE, polimorfisme Inserció / Deleció del gen de l'ECA, al·lels C282Y i H63D del gen HFE.

3. Obtenció i interpretació de resultats de seqüenciació del DNA

Metodologia de la seqüenciació del DNA. Seqüenciadors automàtics. Interpretació d'electroferogrames en la identificació de mutacions o polimorfismes. Identificació del polimorfisme Inserció / Deleció del gen de la ECA.

4. Construcció d'un arbre genealògic. Història clínica en genètica humana.

Obtenció d'un arbre genealògic. Interrogatori familiar en genètica humana. Metodologia de l'exploració física. Petició de proves complementàries. Recerca de laboratoris per fer estudis moleculars a través d'Internet.

5. Interpretació d'històries clíniques en genètica mèdica

Lectura d'històries clíniques de forma cronològica i estructurada. Accions a dur a terme en les diverses fases del procés d'avaluació clínica i consell genètic. Recerca d'informació.