

PLA DOCENT

ASSIGNATURA:	CÀNCER FAMILIAR HEREDITARI
MATÈRIA:	CÀNCER
DEPARTAMENT:	CIÈNCIES FISIOLÒGIQUES I
UNITAT:	GENÈTICA
CRÈDITS TOTALS:	4,5
COORDINACIÓ:	PROF. JOSEP ORIOLA AMBRÓS
PROFESSORAT:	JOSEP ORIOLA AMBROS, RAFAEL OLIVA VIRGILI, CRISTOBAL MEZQUITA PLA.

OBJECTIUS GENERALS

Proporcionar a l'alumnat els criteris i coneixements necessaris per la correcta diagnosi, tant en els aspectes clínics com moleculars, de la majoria de càncers hereditaris familiars, ja sigui dins del context o no d'una síndrome.

Aquesta assignatura és un complement de la troncal GENÈTICA MÈDICA. Permet aprofundir en el camp del càncer hereditari, que en la assignatura troncal es dona de forma molt general.

OBJECTIUS ESPECÍFICS

Al finalitzar l'assignatura l'estudiant ha de ser capaç de:

- Saber reconèixer els patrons hereditaris en càncer.
- Reconèixer a la majoria de les síndromes en que es pot presentar un càncer familiar.
- Conèixer els gens implicats en els càncers hereditaris.
- Conèixer les relacions genotip-fenotip i la utilitat del diagnòstic molecular.
- Saber valorar el risc que presenten els familiars de persones afectes, de desenvolupar la malaltia.

TEMARI: Classes, Seminaris i Practiques

TEMA 1- Explicació de la assignatura i introducció al tema.

Quants càncers hereditaris hi ha. Repàs històric del descobriment de gens implicats en càncers hereditaris. Mètodes utilitzats per a la detecció dels gens implicats: estudis de lligament i pèrdua de heterozigositat. Patrons hereditaris: Dominants i Recessius. Exposició de les síndromes conegudes. Fenocòpies.

TEMA 2- Gens implicats en els càncers hereditaris familiars: Protooncogens, gens supressors de tumor (TSG) / teoria de Knudson i gens mutadors. Tipus de mutacions: missense, nonsense, insercions, delecions, splice-sites i el seu significat. Mosaics gonadals: Genètic vs hereditari. Un gen, diferents síndromes i diferents gens, una síndrome.

Mètodes que es fan servir pel diagnòstic molecular. Detecció de mutacions petites, grans, recurrents, etc. Quins i quan emprar-los.

TEMA 3- Càncer de mama/ovari familiar (HBOC). Gens *BRCA1* i *2*, S. de Li-Fraumeni (gen *TP53*), S. de Cowden (gen *PTEN*) i S. de Peutz-Jeghers (gen *STK11*). Guies diagnòstiques. Tractament.

TEMA 4- Càncer colorectal hereditari. Poliposi Adenomatosa Familiar (FAP): S. de Gardner (gen *APC*). Correlació genotip-fenotip. Forma atenuada (gen *MYH*). Càncer de colon hereditari No polipósic (HNPCC): criteris de inclusió. Característiques clíniques, inestabilitat de microsatèl·lits, gens mutadors / reparadors. Guies diagnòstiques. Tractament.

TEMA 5- Neoplàsia Endocrina Múltiple tipus 1 (S. Wermer). Gen *MEN1*. Hiperparatiroidisme primari, tumors pancreàtics endocrins (Síndrome Zollinger-Ellison), tumors hipofisaris. Criteris de inclusió.

TEMA 6- Neoplàsia Endocrina Múltiple tipus 2 (S. Sipple). *MEN2A*, *MEN2B*, *FMTC*. Protooncogèn *RET*. Guany de funció. Espectre tumoral: Carcinoma medul·lar de tiroide, feocromocitoma i hiperparatiroidisme. Test de Pentagastrina. Correlació genotip-fenotip. Utilitat del Diagnòstic precoç. Tractament.

TEMA 7- Von Hippel-Lindau: gen *VHL*. Diagnòstic Clínic. Carcinoma renal de cèl·lules clares, hemangioblastomes en la retina i cerebel, feocromocitomes. Correlació genotip-fenotip. Paragangliomes familiars. Gens implicats. Imprinting.

TEMA 8- Carcinoma renal hereditari (HRCC). Característiques generals. C. Renal de cèl·lules clares: model de 3 alteracions. C. Renal Papil·lar: Protooncogèn *MET*.

TEMA 9- Neurofibromatosi tipus 1 (malaltia de Von Recklinghausen): Criteris de inclusió. Gen *NF1*. Mutacions "de novo". Mosaïcisme embrionari/somàtic. Neurofibromatosi tipus 2 (Neuromes acústics): Diagnòstic clínic. Gen *NF2*. Merlin.

TEMA 10- Atàxia-telangiectàsia (AT). Degeneració neuronal, immunodeficiència, sensibilitat a la radiació i risc de càncer. Patró hereditari autosòmic recessiu. Gen *ATM*. Reparació del DNA. Portadors en la població general. Tipus de Mutacions. Correlació genotip-fenotip.

TEMA 11- Retinoblastoma. Criteris diagnòstics. El gen *Rb* com a exemple de Gen Supressor de Tumor i el seu paper en el control cel·lular. Teoria de Knudson. Criteris de inclusió. Casos “de novo”. Mosaïcisme. Correlació genotip-fenotip. Tractament.

TEMA 12- Importància del microambient cel·lular en el desenvolupament del càncer. Importància de les lesions repetitives (agressions / infeccions). Especificitat cel·lular en el desenvolupament de la neoplàsia. Factors Angiogènics: HIF (Factor induïble per hipoxia) i VEGF.

TEMA 13- Carcinogènesi Transgeneracional. Concepte de carcinogènesi transgeneracional. Evidència epidemiològica en l'espècie humana. Resultats derivats dels models animals. Integritat en la línia germinal. Efectes epigenètics i càncer.

Treball autònom: Aquest consistirà de dos tipus de treballs: seminaris i casos clínics.

Seminaris:

Preparació de un article de revisió a escollir pels alumnes, cada dues persones. Exposició oral de 10 minuts.

Casos Clínics: Desenvolupament de 2 casos clínics. Treball individual.

AVALUACIÓ

Contingut

Es valoraran els continguts teòrics, la exposició oral, els casos clínics i el grau de participació de l'alumne en la assignatura.

Procediment

Examen escrit tipus test de 40 preguntes de resposta múltiple, exposició oral, casos clínics i assistència.

Criteris d'avaluació

Demostrar que s'han assolit els coneixements per tal de poder fer un diagnòstic clínic, sol·licitar un diagnòstic molecular adequat i establir unes pautes d'actuació.

Criteris de qualificació final

Examen tipus test: 70%. Exposició oral: 10%. Casos Clínics: 10%. Assistència:10%. S'aprovarà amb un 55% global.

METODOLOGIA DOCENT I RECURSOS D'APRENENTATGE

Bibliografia

Llibres:

Genetic disorders of endocrine neoplasia.
Grossman AB Ed., (2001)

Inherited Cancer Syndromes.
C. Neal Ellis Ed., (2003)

Molecular Biology of Cancer. Macdonald, Ford & Casson
2nd edition. 2004.

Medical Genetics for the Modern Clinician.
J.A. Westman. (2006)

Revistes:

Human cancer syndromes: clues to the origin and nature of cancer.
Fearon ER. *Science.* 1997; 278:1043-50.

Genetic testing for cancer risk.
Ponder B. *Science.* 1997; 278:1050-4.

Highly penetrant hereditary cancer syndromes.
Nagy R, Sweet K, Eng C. *Oncogene* 2004; 23:6445-6470.

Genetic testing for cancer susceptibility: the promise and the pitfalls.
Lerman C, Shields AE. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4:235-41.

Hereditary Cancer Predisposition Syndromes
Garber JE & Offit K *Journal of Clinical Oncology.* 2005; 23:276-292.

Pàgines Web:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=gnd.chapter.10>

<http://www.cancerindex.org/geneweb/clink30.htm>

REQUISITS D'APRENTATGE

Per tal de poder seguir bé la assignatura, és necessari tenir coneixements bàsics de herència Mendeliana, patrons hereditaris, estructura del DNA i dels gens.