



GENÉTICA: CONTENIDOS

Ciclo Lectivo 2024

Departamento de Histología, Embriología, Biología Celular y Genética.

Unidad 1: GENOMA HUMANO Y MUTACIONES

1.1.GENOMA HUMANO

Tamaño y organización del genoma humano. Genoma nuclear y mitocondrial. Comparación del genoma humano con el genoma de otras especies. Tipos de secuencias de ADN: repetitivas, de secuencia única. ADN codificante y no codificante. Concepto de gen. Concepto de locus y alelo. Características de un gen humano promedio. Conceptos de genotipo y fenotipo. ¿Cómo se logró conocer y caracterizar las secuencias del genoma humano? Secuenciación de ADN. Método de Sanger y métodos de secuenciación de alto rendimiento (high-throughput). Técnicas involucradas en la caracterización del transcriptoma: Aplicación de métodos de alto rendimiento para secuenciar ARN (RNA-seq) Proyecto ENCODE. Proyecto POBLAR Argentina.

1.2. MUTACIONES

Mutaciones: definición y clasificación. Mecanismos mutacionales. Agentes considerados mutagénicos. Mutaciones en la evolución. Distinción entre los conceptos de: variante wild type (salvaje); patogénica, de significado incierto y polimorfismos. Familias génicas. Pseudogenes. Mutaciones en células somáticas y en células germinales. Concepto de mosaicismo. Conceptos de genotipo y fenotipo. Efectos fenotípicos de las mutaciones en diferentes niveles de organización de un individuo. Concepto de anomalías congénitas. Clasificación etiopatológica: monogénicas, cromosómicas, multifactoriales y ambientales. Heterogeneidad genética y fenocopias.

Unidad 2: TECNICAS DE BIOLOGIA MOLECULAR APLICADAS A LA INVESTIGACION Y DIAGNOSTICO EN GENETICA

Técnicas involucradas en la caracterización del genoma: Extracción de ADN. Utilización de Enzimas de restricción, Electroforesis de los ácidos nucleicos. Secuenciación de ADN. Método de Sanger y métodos de secuenciación de alto rendimiento (high-throughput). Southern blot; PCRy subtipos (alelo específico, RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism). Aplicación en la detección de variantes y su aplicación en pruebas de paternidad e identificación forense. Concepto de haplotipo. Uso de modelos animales y técnicas de biología molecular en investigación biomédica: Bibliotecas génicas. Vectores. Obtención de ratones knock-out y knock-in mediante la técnica de CRISPR/Cas.



Unidad 3: PATRONES DE HERENCIA CLÁSICA

3.1. PATRONES DE HERENCIA CLÁSICA MONOGÉNICAS AUTOSÓMICAS

Características de la herencia monogénica mendeliana. Conceptos de dominancia y recesividad. Características diferenciales entre los patrones de herencia: autosómico dominante, autosómico recesivo. Correlación genotipo-fenotipo. Aplicación de los conceptos de: variante wild type (salvaje); patogénica y polimorfismo. Conceptos de: homocigota; heterocigota; compuesto heterocigota y hemicigota. Variabilidad de las manifestaciones fenotípicas: expresividad variable; penetrancia incompleta; modulación por producto de genes modificadores. Aplicación del concepto de Patrón de herencia autosómico dominante y mecanismo molecular involucrado, en ejemplos de enfermedades: Acondroplasia, Hipercolesterolemia familiar, Neurofibromatosis 1. Aplicación del concepto de Patrón de herencia autosómico recesivo y mecanismo molecular involucrado, en ejemplos de enfermedades: Fibrosis quística, Fenilcetonuria, Albinismo, Hiperplasia Suprarrenal Congénita. Nociones de diagnóstico molecular, aplicación de técnicas analizadas en el SG1 y SG2. Factores de riesgo en relación a la herencia autosómica recesiva: consanguinidad y endogamia. Implicancia en salud pública: Pesquisa neonatal de enfermedades metabólicas.

3.2. PATRONES DE HERENCIA CLÁSICA MONOGÉNICAS LIGADAS AL SEXO Y DIFERENCIACIÓN SEXUAL PRIMARIA

Bases genéticas de la diferenciación sexual primaria (sexo génico y sexo gonadal) en individuos XXy XY. Individuos XY; características de la recombinación meiótica de los cromosomas sexuales. Individuos XX e Inactivación del cromosoma X (Lyonización): mecanismos moleculares implicados en la inactivación del cromosoma X: XIC (centro de inactivación en el cromosoma X); expresión del gen Xist; rol del ARN-XIST; modificación de histonas. Fases: inicio (apareamiento meiótico, conteo, elección del X a inactivar; expresión de XIST y tXist); amplificación; mantenimiento-estabilización de X inactivado). Mosaico de inactivación. Regiones de ADN en el X inactivado que escapan al proceso de inactivación.

Características del patrón de herencia ligada al X. Concepto de "portadora" en mujeres heterocigotas para genes con locus en cromosoma X y su correlación fenotípica. Aplicación del concepto de Patrón de herencia ligada al X (recesivo/dominante) y mecanismo molecular involucrado, en ejemplos de enfermedades: Distrofia muscular de Duchenne, Hemofilia A, Incontinencia Pigmenti, Raquitismo hipofosfatémico, Síndrome de Rett. Nociones de diagnóstico molecular, aplicación de técnicas analizadas en el SG1 y en el SG2. Concepto de patrón de herencia ligada al cromosoma Y.

Unidad 4. PATRONES DE HERENCIA NO CLÁSICA

Concepto de mutaciones dinámicas por expansión de tripletes. Correlación con el fenómeno de la anticipación. Concepto de alelos premutados y con mutación completa. Ejemplos de enfermedades y mecanismo molecular involucrado (Enfermedad de Huntington, Fragilidad del cromosoma X). Concepto de Impronta genómica (Imprinting). Ciclos de conversión de impronta materna y paterna en las células germinales. Mecanismos moleculares involucrados. Casos de alteraciones en los patrones de impronta: mutaciones de centros reguladores de impronta; delección en regiones genéticas sometidas a impronta; el caso de la Disomía uniparental. Aplicación de estos conceptos en las siguientes entidades clínicas: Síndromes de Prader-Willi y Angelman. Revisión de las características del genoma mitocondrial y su diferencia con el nuclear. Distinción entre los conceptos de enfermedades mitocondriales y enfermedades de herencia mitocondrial. Características de la herencia mitocondrial. Conceptos de heteroplasmia, segregación



replicativa y efecto umbral. Aplicación de estos conceptos en las siguientes entidades clínicas: Neuropatía óptica del Leber (LHON), Síndrome de Kearn-Sayre.

Unidad 5: HERENCIA MULTIFACTORIAL

Características de la herencia multifactorial. Consanguinidad como factor de riesgo. Poligenia en rasgos de valores continuos. La regresión a la media. Hipótesis del umbral. Genética de los desórdenes comunes del adulto: diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria, malformaciones congénitas aisladas, enfermedad de Parkinson. Los riesgos de recurrencia en las enfermedades de herencia multifactorial. Concepto de SNP (sigla de *Single Nucleotide Polymorphism*: Polimorfismos de un único nucleótido) y su uso en el estudio de loci predisponentes en enfermedades multifactoriales. Bases genéticas de entidades tumorales esporádicas y hereditarias.

Unidad 6. CROMOSOMOPATÍAS

6.1. TÉCNICAS DE CITOGENÉTICA CLÁSICA Y MOLECULAR

El cariotipo humano. Nomenclatura. Revisión del concepto de cromosoma. Cromosomas, estados de la cromatina y ciclo celular. Tipos de cromosomas: metacéntricos; submetacéntricos y acrocéntricos. Estudios del material cromosómico: utilidad y fundamentos de las técnicas de citogenética clásica y molecular: Cariotipo con bandeado G; Cariotipo de alta resolución; FISH (Hibridación in situ y fluorescencia); Micromatrices de ADN (CGH-arrays); MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification). Clasificación de las anomalías cromosómicas: numéricas y estructurales.

6.2. CROMOSOMOPATÍAS NUMÉRICAS

Anomalías cromosómicas numéricas: Aneuploidias (trisomías, monosomías) y Poliploidías (triploidías, tetraploidías). Mecanismos involucrados en la producción de aneuploidías: no-disyunción anafásica meiótica y mitótica. Mosaicismos cromosómicos. Aplicación de los conceptos de aneuploidías, mecanismos involucrados, y técnicas diagnósticas, en ejemplos de enfermedades frecuentes en nacidos vivos: Síndrome de Down (trisomía del cromosoma 21), Síndrome de Edwards (trisomía del cromosoma 18), Síndrome de Patau (trisomía del cromosoma 13), Síndrome de Turner (Monosomía del cromosoma X) Síndrome de Klinefelter (Trisomía XXY). Relación entre edad materna avanzada como factor de riesgo y la producción de trisomías. Mecanismos involucrados en la producción de poliploidías: Fallas en la citocinesis ovocito-cuerpo polar; poliespermia. Aplicación de los conceptos de poliploidías, mecanismos involucrados, y técnicas diagnósticas, en el ejemplo de gestaciones triploides.

6.3. CROMOSOMOPATÍAS ESTRUCTURALES

Las anomalías cromosómicas estructurales: tipos y mecanismos involucrados. Concepto de rearrreglos cromosómicos balanceados y desbalanceados: consecuencias en el fenotipo del individuo y en su descendencia. Aplicación de los conceptos de anomalías cromosómicas balanceadas y desbalanceadas, mecanismos involucrados, y técnicas diagnósticas vistas en SG8, en las siguientes entidades: Translocaciones recíprocas; Inversiones; Translocaciones Robertsonianas (Caso especial: Síndrome de Down por translocaciones Robertsonianas); Deleciones: (Síndrome de Wolf-Hirschhorn y Síndrome de Cri du chat); Isocromosomas (Caso especial: Síndrome de Turner por isocromosoma Xq); Duplicaciones; Cromosomas marcadores; Síndromes por microdeleción (Síndrome de DiGeorge por microdeleción 22q11)



Unidad 7: GENÉTICA, SOCIEDAD y ASPECTOS ÉTICOS

Conceptos de prevención en relación a entidades genéticas (prevención primaria, secundaria y terciaria; el caso de prevención basada en opciones reproductivas) Factores de riesgo en genética. Pesquisa de portadores. Test presintomáticos. Diagnóstico prenatal. Tipos de tratamiento de las enfermedades genéticas (Tratamientos sintomáticos; tratamientos basados en el defecto celular-molecular involucrado- terapia génica-).

Asesoramiento genético. Aplicación de estos conceptos en las siguientes entidades clínicas y su contexto sociocultural y económico en Argentina:

- Enfermedad de Huntington; Cáncer de mama hereditario (con mutaciones en el gen BRCA1): en relación a Test presintomáticos. Asesoramiento genético
- Hiperplasia suprarrenal congénita: en relación a Diagnóstico prenatal. Asesoramiento genético
- Fibrosis Quística; Hemofilia; Enfermedad de Parkinson: Tratamientos basados en el defecto celular-molecular involucrado- terapia génica. Asesoramiento genético

BIBLIOGRAFÍA DE GENÉTICA MÉDICA

A) Textos básicos:

- EMERY'S., escrito por TURNPENNY P. "Elementos de Genética Médica". 2022, 16ª Edición, Editorial Elsevier.
- JORDE L., CAREY J., BAMSHAD M. "Genética Médica". 2020, 6ª. Edición, Editorial Elsevier.

B) Textos de consulta:

- THOMPSON & THOMPSON, escrito por NUSSBAUM R. "Genética en Medicina". 2016, 8ª Edición, Editorial Elsevier.
- LEWIN, escrito por: KREBS J., GOLDSTEIN E., KILPATRICK S. "Genes. Fundamentos". 2013, 2ª Edición, Editorial Panamericana.
- STRACHAN T. "Genética molecular humana". 2018, 5ª Edición, Editorial McGraw-Hill-Interamericana.