



Asignatura: BASES MOLECULARES DE LA PATOLOGIA I
Código: 18224
Centro: Facultad de Ciencias
Titulación: Grado en Bioquímica
Nivel: Grado
Tipo: Formación obligatoria
Número de créditos: 6

1. ASIGNATURA / COURSE

BASES MOLECULARES DE LA PATOLOGIA / MOLECULAR BASIS OF PATHOLOGY I

1.1. Código / Course Code

18224

1.2. Materia / Content area

Bases Moleculares de la Patología / Molecular Basis of Pathology

1.3. Tipo / Course type

Formación obligatoria / Compulsory subject

1.4. Nivel / Course level

Grado/ Bachelor

1.5. Course / Year

3º/ 3rd

1.6. Semestre / Semester

1º / 1st (Fall semester)

1.7. Número de créditos / Credit Allotment

6 créditos ECTS / 6 ECTS credits

1.8. Requisitos Previos / Prerequisites

Se recomienda haber cursado las asignaturas de los dos primeros cursos del Grado y tener buen nivel de comprensión de inglés / It is encouraged to have done the first two bachelor courses and to have a good comprehension level of English.



Asignatura: BASES MOLECULARES DE LA PATOLOGIA I
Código: 18224
Centro: Facultad de Ciencias
Titulación: Grado en Bioquímica
Nivel: Grado
Tipo: Formación obligatoria
Número de créditos: 6

1.9. Requisitos mínimos de asistencia a las sesiones presenciales / **Minimun attendance requirement**

La asistencia a las clases de teoría es muy recomendable. La asistencia a los seminarios de casos prácticos es obligatoria / **Attendance to lectures is highly recommended. Attendance to seminars and workshops is mandatory.**

1.10. Datos del equipo docente / **Faculty Data**

Jesús Cruces Pinto	Departamento de Bioquímica Facultad de Medicina Despacho B-17 C/ Arzobispo Morcillo, 4 Teléfono: 91 497 5406 e-mail: jesus.cruces@uam.es Página Web: http://www.bq.uam.es/ Horario de tutorías personales: previa cita
Margarita Cervera Jover	Departamento de Bioquímica Facultad de Medicina Despacho B-20 C/ Arzobispo Morcillo, 4 Teléfono: 91 497 5402 e-mail: margarita.cervera@uam.es Página Web: http://www.bq.uam.es/ Horario de tutorías personales: previa cita
Gema Moreno Bueno	Departamento de Bioquímica Facultad de Medicina Despacho B-16 C/ Arzobispo Morcillo, 4 Teléfono: 91 497 5427 e-mail: gema.moreno@uam.es Página Web: http://www.bq.uam.es/ Horario de tutorías personales: previa cita
Isabel Lastres Becker	Departamento de Bioquímica Facultad de Medicina Despacho IIB-Lab1.7B C/ Arzobispo Morcillo, 4 Teléfono: 91 497 5427 e-mail: isabel.lastres@uam.es Página Web: http://www.bq.uam.es/ Horario de tutorías personales: previa cita



Asignatura: BASES MOLECULARES DE LA PATOLOGÍA I
Código: 18224
Centro: Facultad de Ciencias
Titulación: Grado en Bioquímica
Nivel: Grado
Tipo: Formación obligatoria
Número de créditos: 6

Jesús Solera García

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
Despacho Edificio Quirúrgico Planta -2 INGEMM
Hospital Universitario La Paz
C/ Arzobispo Morcillo, 4
Teléfono: 91 2071010 (Ext. 258)
e-mail: jesus.solera@uam.es
Página Web: <http://www.bq.uam.es/>
Horario de tutorías personales: previa cita

1.11. OBJETIVOS DEL CURSO / **OBJETIVE OF THE COURSE**

El objetivo general del curso es el estudio de: **a)** los principios esenciales de las bases moleculares de la patología, patrones de herencia, genes causantes de enfermedad y diagnóstico genético; **b)** los conocimientos básicos de Bioquímica clínica, conociendo el origen de la variabilidad biológica y fisiológica de los datos bioquímicos y su aplicación al diagnóstico; y **c)** las bases moleculares de la tumorigénesis, y de los procesos de invasión y metástasis de células tumorales, así como las estrategias diagnósticas moleculares del cáncer familiar.

De acuerdo con el documento VERIFICA del Grado en Bioquímica, en esta asignatura se contemplan las siguientes competencias:

Competencias Generales

Poseer y comprender los conocimientos fundamentales acerca de la organización y función de los sistemas biológicos en los niveles celular y molecular, siendo capaces de discernir los diferentes mecanismos moleculares y las transformaciones químicas responsables de un proceso biológico. Estos conocimientos se apoyarán en los libros de texto avanzados, pero también incluirán algunos aspectos provenientes de fuentes de la literatura científica de la vanguardia del conocimiento en el ámbito de la Bioquímica y Biología Molecular.

Saber aplicar los conocimientos en Bioquímica y Biología Molecular al mundo profesional, especialmente en las áreas de investigación y docencia, y de actividades biosanitarias, incluyendo la capacidad de resolución de cuestiones y problemas en el ámbito de las Biociencias Moleculares utilizando el método científico.

Capacidad de reunir e interpretar datos relevantes dentro del área de la Bioquímica y Biología Molecular, así como de extraer conclusiones y reflexionar críticamente sobre las mismas en distintos temas relevantes en el ámbito de las Biociencias Moleculares.

Capacidad para transmitir información, ideas, problemas y soluciones dentro del área de la Bioquímica y Biología Molecular, incluyendo la capacidad de



comunicar aspectos fundamentales de su actividad profesional a otros profesionales de su área, o de áreas afines, y a un público no especializado.

Haber desarrollado las habilidades de aprendizaje necesarias para emprender estudios posteriores de especialización con un alto grado de autonomía, incluyendo la capacidad de asimilación de las distintas innovaciones científicas y tecnológicas que se vayan produciendo en el ámbito de las Biociencias Moleculares.

Competencias específicas

Conocer y entender los cambios bioquímicos, moleculares y genéticos que ocurren en un amplio rango de patologías humanas, y saber explicar los mecanismos moleculares implicados en estos cambios.

Conocer los principales problemas actuales y los retos futuros de las Biociencias Moleculares, así como las implicaciones éticas y sociales de las aplicaciones prácticas de la Bioquímica y Biología Molecular en los sectores sanitario y biotecnológico.

Conocer como se determinan en el laboratorio clínico los marcadores genéticos, moleculares y bioquímicos asociados a las diferentes patologías, y ser capaz de evaluar de forma crítica como pueden usarse en el diagnóstico y en el pronóstico de las enfermedades.

Poseer las habilidades matemáticas, estadísticas e informáticas para obtener, analizar e interpretar datos, y para entender modelos sencillos de sistemas y procesos biológicos a nivel celular y molecular.

Saber buscar, obtener e interpretar la información de bases de datos de enfermedades humanas y animales.

Competencias transversales

Capacidad de razonamiento crítico y autocrítico.

Capacidad para trabajar en equipo de forma colaborativa y con responsabilidad compartida.

Compromiso ético y preocupación por la deontología profesional.

Capacidad de aprendizaje y trabajo autónomo.

Capacidad para aplicar los principios del método científico.

Capacidad para reconocer y analizar un problema, identificando sus componentes esenciales, y planear una estrategia científica para resolverlo.

Capacidad de utilizar las herramientas informáticas básicas para la comunicación, la búsqueda de información, y el tratamiento de datos en su actividad profesional.

Capacidad de lectura de textos científicos en inglés.

Capacidad de comunicar información científica de manera clara y eficaz, incluyendo la capacidad de presentar un trabajo, de forma oral y escrita, a una



audiencia profesional, y la de entender el lenguaje y propuestas de otros especialistas.

The general objective of this course is the study of: **a)** the fundamentals of the Molecular Basis of Pathology, patterns of inheritance, disease-causing genes and genetic diagnosis; **b)** the basic knowledge of the Clinical Biochemistry, knowing the origin of the biological and physiological variability from the biochemical data and its application to diagnostic; and **c)** the Molecular Basis of Tumorigenesis, and the invasion and metastasis processes of tumoral cells, and the molecular diagnostic strategies in familiar cancer.

According to the VERIFICA document in the Biochemistry degree, in this course are contemplate the following competences:

General competences

To have and to understand the fundamental knowledge about the organization and function of the biological systems at the cellular and molecular levels, being able to discern the different molecular mechanisms and the chemical transformations responsible of a biological process. This knowledge will be supported by advanced textbooks, but also will include some aspects from the scientific literature sources in the vanguard of knowledge in the field of the Biochemistry and Molecular Biology.

To know how apply the in Biochemistry and Molecular Biology knowledgement to the professional world, especially in the research and teaching areas, and from Health and Biosciences activities, including the ability to resolve questions and problems in the field of Molecular Biosciences using the scientific method.

Ability to gather and to interpret relevant data within the area of Biochemistry and Molecular Biology, and to draw conclusions and critically reflect on them in different relevant topics in the field of Molecular Biosciences.

Ability to communicate information, ideas, problems and solutions within the Biochemistry and Molecular Biology area, including the ability to communicate fundamental aspects of their work to other professionals in this area, or related areas, and also to a lay audience.

To have developed the necessary learning skills to undertake further studies of specialization with a high degree of autonomy, including the ability to assimilate different scientific and technological innovations that are occurring in the field of Molecular Biosciences.

Specific competences

To know and to understand the biochemical, molecular and genetic changes occurring in a wide range of human diseases, and be able to explain the molecular mechanisms involved in these changes.



Asignatura: BASES MOLECULARES DE LA PATOLOGÍA I
Código: 18224
Centro: Facultad de Ciencias
Titulación: Grado en Bioquímica
Nivel: Grado
Tipo: Formación obligatoria
Número de créditos: 6

To know the principal current problems and the future challenges of the Molecular Biosciences, as well as the ethical and social implications of the practical applications of the Biochemistry and Molecular Biology in the healthcare and biotechnology fields.

To know how in a clinical laboratory are determined genetic, molecular and biochemical markers associated with different pathologies, and be able to critically evaluate how they can be used in the diagnosis and prognosis of disease.

To possess mathematical, statistics and computational abilities to obtain, analyze and interpret data, and to understand simple models of biological systems and processes at the cellular and molecular level.

To be able to find, to obtain and to interpret the information from human and animal diseases databases.

Transverse competences

Ability of critical and self-critical reasoning.

Ability to work collaboratively in a team and with shared responsibility

Ethical commitment and concern for professional deontology.

Ability to learn and autonomous work.

Ability to apply the scientific method principles.

Ability to recognize and to analyze a problem, identifying its essential components, and to plan a scientific strategy to solve it.

Ability to use basic computer tools for communication, information retrieval, and processing of data in their professional activity.

Ability reading of scientific texts in English.

Ability to communicate scientific information clearly and efficiently, including the ability to present a paper, in both oral and written form, to a professional audience, and ability to understand the language and proposals from other specialists.

1.12. Contenidos del Programa / Course Contents

Clases teóricas:

BLOQUE I: Conceptos básicos de las Bases Moleculares de la Patología.

1. Organización del genoma humano.

Proyecto genoma humano. Secuenciación de organismos modelo. Genoma nuclear y mitocondrial. Características más importantes de ambos. Tipos de secuencias. Genes codificantes y no codificantes de proteínas.

2. Epigenética.

Epigenoma. Mecanismos epigenéticos. Procesos en los que participa. Proyecto ENCODE. Modificaciones de histonas: técnicas de estudio; enfermedades humanas. Metilación del DNA: técnicas de estudio; relación con la metilación de histonas; enfermedades humanas. Interferencia de RNA: tipos de ncRNAs; enfermedades humanas. Imprinting. Enfermedades humanas. Inactivación del cromosoma X.

3. Mecanismos de segregación cromosómica.

Origen de las patologías genéticas: meiosis versus mitosis. Meiosis: reproducción sexual como fuente de variación genética. Gametogénesis. Efecto de la edad paterna o materna. Mitosis. Mosaicismo genético. Quimeras. Disomía uniparental. Síndromes asociados. Aneuploidías y otras alteraciones cromosómicas.

4. Patrones de herencia.

Autosómica dominante; autosómica recesiva; dominante y recesiva ligada al cromosoma X; holándrica ligada al cromosoma Y; mitocondrial. Características, patrones de herencia y ejemplos de enfermedades de cada una de ellas. Factores que afectan a las proporciones mendelianas: dominancia incompleta, codominancia, epistasis, penetrancia, expresividad, etc. Lyonización versus herencia ligada al cromosoma X. Patrón de herencia en la región pseudoautosómica.

5 y 6. Estudios de polimorfismos humanos I y II.

Genoma, mutación, polimorfismo. Definición de polimorfismo. Polimorfismo genético: polim. BQ y polim. DNA. Polimorfismo de nucleótido sencillo (SNPs). Tipos de polimorfismos: SNPs, RFLP. VNTRs, Satélites, Minisatélites, Microsatélites. Localización SNPs en el genoma. Variación de la secuencia y distribución SNP's. Mapeo de los SNP's. Patologías causadas por SNP's. Polimorfismo de restricción o RFLPs. Métodos de identificación de SNPs. Aplicación de los polimorfismos. Polimorfismos de repetición: VNTR, satélite, minisatélites hipervariables y teloméricos, microsatélite. Mecanismo de anticipación. Polimorfismos de Inserción/Delección (INDEL). Copy number variation (CNV). Significado de los polimorfismos.

7 y 8. Estudios poblacionales: asociación y ligamiento I y II.

Equilibrio Hardy-Weinberg. Cálculo de frecuencia de portadores. Factores que cambian las frecuencias génicas en las poblaciones. Migración. Deriva genética. Consanguinidad. Selección natural. Análisis de ligamiento genético. Índice de heterocigosidad. Mapas genéticos. Mapeo por dos puntos. "LOD score". Análisis multipuntos. Mapeo por homocigosidad. Desequilibrio de ligamiento. Ligamiento paramétrico y no paramétrico.

9. Genes candidatos e identificación de mutaciones.

Aplicabilidad de los polimorfismos. Variantes de susceptibilidad. Asociación a enfermedades. ¿Por qué mapear y caracterizar los genes de enfermedades?. Identificación de genes responsables de enfermedad. Mapeo de ligamiento o clonación posicional. Paseo cromosomal. Estudios de asociación genética. Abordaje de gen candidato. Estudios de asociación a escala de genoma (GWAS). Clonaje funcional.

10. Estudio de enfermedades multifactoriales y complejas.

Herencia multifactorial o no mendeliana. Herencia multifactorial: características. Determinación genética. Enfermedades con herencia multifactorial. Enfermedades del adulto. Herencia poligénica y rasgos cuantitativos. QTL. Heredabilidad. Estudio de concordancia en gemelos. Genes de susceptibilidad. Hipótesis del umbral de predisposición. Asesoramiento genético y riesgos empíricos. Obesidad: causas y mecanismos. Una misma enfermedad puede tener formas monogénicas y multifactoriales. Métodos para estudiar las enfermedades multifactoriales.

11 y 12. Técnicas de análisis molecular aplicadas al diagnóstico I y II.

Diagnóstico genético: Método diagnóstico (definición, objetivo, factores de sensibilidad/especificidad, estrategias de diagnóstico). Metodología aplicada al diagnóstico en patologías "cromosómicas": FISH, SKY, CGH. Metodología aplicada al diagnóstico en patologías no cromosómicas: PCR (RFLP, SSC, DHPLC), secuenciación. Medicina genómica: técnicas "high throughput" ("arrays" de expresión, "arrays" de CGH, secuenciación masiva).

BLOQUE II: Bioquímica Clínica.

13 y 14. Principios básicos de Bioquímica Clínica I y II.

Concepto de Bioquímica Clínica. Breve desarrollo histórico. Solicitud de las pruebas bioquímicas en clínica. Recolección y manipulación de las muestras biológicas. Procesamiento, estabilidad y conservación de las muestras biológicas. Concepto de normalidad y valores de referencia. Sensibilidad y especificidad de una prueba. Automatización y control de calidad del proceso analítico. Protección de datos. Fundamentos y fases del adecuado proceso analítico, Objetivos de la automatización total del laboratorio, modelos de automatización, planificación de procedimientos de control de calidad y sus requerimientos. Control de calidad interna. Reglas de Westgard, Sistema de gestión de calidad. Mapa de procesos. Reglamentos de medidas de seguridad en ficheros automatizados. Protección de datos.

15 y 16. Proteínas plasmáticas I y II.

Proteínas plasmáticas. Tipos de proteínas plasmáticas y su abundancia relativa. Funciones generales de las proteínas del plasma. Regulación de la presión oncótica y el balance intra/extravasal del agua. El metabolismo de las proteínas plasmáticas. Síntesis, distribución y catabolismo. Métodos de análisis cualitativo de proteínas plasmáticas: Electroforesis. Proteinograma normal. Proteínas más representativas. Alteraciones típicas del proteinograma. Reacción en fase aguda y crónica. Análisis cuantitativo de proteínas plasmáticas. Medida de la proteína total y proteínas específicas.

17. Enzimología clínica.

Origen de los enzimas presentes en el suero. Liberación y aclaramiento renal. Enzimas de interés diagnóstico: creatina quinasa, lactato deshidrogenasa, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, gamma-glutamil transferasa, colinesterasa sérica, fosfatasa alcalina, PSA, amilasa y lipasa pancreáticas. Determinaciones enzimáticas: unidades de medida. Valor clínico

de la determinación de isoenzimas. Procedimientos de análisis enzimático en el laboratorio clínico.

18. Exploración de la función renal.

Marcadores bioquímicos de la función renal. Función glomerular, tubular y endocrina. Concepto de aclaramiento. Cálculo del aclaramiento de creatinina como indicador de la velocidad de filtrado glomerular. La concentración de urea en suero, su significado y factores que la modifican. La concentración de creatinina en suero, su significado y factores que la modifican. Análisis cualitativo y cuantitativo de la orina. Valoración de la capacidad de concentración de orina. Valoración de la reabsorción de sodio. Valoración de la excreción de potasio. Sedimento urinario. Proteinuria. Fracaso renal agudo.

19. Exploración de la función hepática.

Recuerdo de las funciones metabólicas del hígado y de la estructura y función del lobulillo hepático. Formación y excreción de bilirrubina. Interpretación de los resultados de la medición de bilirrubina en suero y orina, y pruebas subsiguientes. Enzimas séricas en el diagnóstico de la enfermedad hepática. Parámetros bioquímicos de lesión hepatocelular y colestasis. Pruebas de función hepática. Pruebas bioquímicas en el diagnóstico diferencial de las ictericias.

20. Exploración del metabolismo del hierro. Hemocromatosis.

Metabolismo del hierro. Sistemas de control y sus alteraciones. Control celular de las proteínas implicadas en el metabolismo del hierro. Valoración de los parámetros bioquímicos marcadores del metabolismo del hierro. Alteraciones moleculares de la Hemocromatosis Hereditaria. Indicaciones e interpretación de los resultados del estudio molecular. Anemia de los trastornos crónicos, mecanismos fisiopatológicos.

21. Exploración de la función gastrointestinal.

Función gástrica. Composición y propiedades del jugo gástrico. Estudio del pepsinógeno y de la pepsina. El factor intrínseco y la absorción de vitamina B12. Estudio de la digestión y de la absorción intestinal. Estudio de las hidrolasas: lactasa, sucrasa-isomaltasa y glucoamilasa. Métodos invasivos (biopsias) y no invasivos. Estudio de la absorción de sales biliares. Estudio de las carboxipeptidasas y aminopeptidasas. Evaluación del paciente con Síndrome de malabsorción. Pruebas del laboratorio clínico para la identificación de la maldigestión de grasas, carbohidratos o proteínas. Test de Schilling.

22. Exploración de la función del páncreas exocrino.

Fisiología de la secreción exocrina pancreática. Exploración selectiva de los trastornos pancreáticos: amilasa, lipasa, fosfolipasas, tripsina y quimotripsina. Pruebas utilizadas en el diagnóstico de la pancreatitis aguda. Escalas de valoración pronóstica de la pancreatitis aguda. Evaluación bioquímica de la pancreatitis crónica. Pruebas de estimulación de la secreción pancreática.

23. Exploración funcional de la hemostasis y coagulación.

Evaluación de la hemostasia y coagulación en el laboratorio clínico. Aspectos clínicos de las diátesis hemorrágicas. Trombocitopenia. Trombofilia. Alteraciones de la coagulación. Pruebas básicas y específicas de evaluación de la función plaquetaria. Algoritmo diagnóstico de coagulopatías. Pruebas para el



diagnóstico y caracterización de las trombofilias. Estudio molecular de tromofilias hereditarias.

24. Exploración de la función cardiaca.

Características de los marcadores de isquemia cardiaca. Marcadores de isquemia cardiaca. Perfil bioquímico del infarto agudo de miocardio. Isoforma cardiaca de la creatin-kinasa. Utilidad clínica de las troponinas cardiacas. Marcadores bioquímicos de insuficiencia cardiaca. Valor pronóstico del NT-proBNP.

BLOQUE III: Bases moleculares de la transformación celular y la tumorigénesis.

25 - 27. Bases moleculares de la tumorigénesis I, II y III.

Transformación celular, tumorigénesis. Crecimiento celular. Clonalidad, expansión clonal y cáncer. “Hallmarks” en cáncer. Genes supresores tumorales y oncogenes. Alteraciones genéticas y genómicas. Ciclo celular y cáncer: mecanismos de control, G0/G1, G1/S, G2/M, ciclinas/CDK. Células madre en cáncer (CSC): modelo estocástico versus modelo CSC. Implicaciones terapéuticas de las CSC. Modelos experimentales de tumorigénesis (Carcinogénesis química). Microentorno tumoral. Epigenética. Clasificación tumoral. -Omics en cáncer. Tratamiento: hacia la medicina personalizada.

28. Bases moleculares de la angiogénesis.

Vasculatura: formación de vasos (definición de angiogénesis, linfangiogénesis, asculogénesis). Estructura y función de los vasos. Angiogénesis: fisiológica y patológica. Angiogénesis y cáncer: etapas de la angiogénesis tumoral. Angiogénesis tumoral: Hipoxia. “Switch” angiogénico: Un balance de factores. Importancia del VEGF en la angiogénesis tumoral: tratamiento versus resistencia. Vasculogénesis. Linfangiogénesis.

29. Bases moleculares de la metástasis.

Principios básicos comunes a la generación y progresión del cáncer. Propiedades emergentes de la progresión tumoral. Etapas de la metástasis: Invasión, intravasación, diseminación, extravasación, proliferación. Adhesión celular. Transición epitelio-mesénquima. Degradación de la matriz extracelular. Adquisición de motilidad y migración. Genes responsables de la metástasis. Tropismo metastásico. Definición de nicho pre-metastásico.

30. Indicaciones y estrategias diagnósticas en de cáncer familiar.

Modelo de Fearon-Vogelstein. Concepto de mutación precigótica y postcigótica. Características familiares de predisposición al cáncer hereditario. Criterios de selección del caso índice. Estrategias de estudio molecular de cáncer de mama y cáncer colorectal. Incorporación de la secuenciación masiva al diagnóstico del cáncer familiar. Algoritmo de interpretación de mutaciones y variantes de significado incierto en el proceso diagnóstico.

Seminarios de casos prácticos (talleres):

1. Conceptos básicos de las bases moleculares de la patología I.
2. Conceptos básicos de las bases moleculares de la patología II.
3. Bioquímica clínica I.



4. Bioquímica clínica II.
5. Bases moleculares de la transformación y tumorigénesis.

Lectures:

SECTION I: Fundamentals of Molecular Basic of Pathology

1. Organization of the human genome.

The Human Genome Project. Sequencing of model organisms. Nuclear and mitochondrial genomes. Key features of both. Types of human sequences. Protein-coding and noncoding genes.

2. Epigenetics.

Epigenome. Epigenetic mechanisms. Processes in which it participates. ENCODE Project. Histone modifications: study methods; human diseases. DNA methylation: study methods; relation to histone methylation; human diseases. RNA interference: types of ncRNAs; human diseases. Imprinting; human diseases. X-chromosome inactivation.

3. Mechanisms of chromosomal segregation.

Origin of the genetic disorders: meiosis versus mitosis. Meiosis: sexual reproduction as a source of genetic variation. Gametogenesis. Paternal or maternal age effects. Mitosis. Genetic mosaicism. Chimeras. Uniparental disomy. Syndromes. Aneuploidy and other chromosomal abnormalities.

4. Patterns of inheritance.

Autosomal dominant, autosomal recessive, dominant and recessive X-linked, holandric Y-linked; mitochondrial. Features, inheritance patterns and examples of diseases for each of them. Factors affecting to Mendelian ratios: incomplete dominance, codominance, epistasis, penetrance, expressivity, etc. Lyonization versus X-linked inheritance. Inheritance pattern in the pseudoautosomal region.

5 and 6. Human polymorphism studies I & II.

Genome, mutation, polymorphism. Definition of polymorphism. Genetic polymorphism: Biochemical polym. and DNA polym. Single nucleotide polymorphisms (SNPs). Polymorphism types: SNPs, RFLP. VNTRs, satellites, minisatellites, microsatellites. SNPs location in the genome. Sequence variation and distribution SNPs. Mapping SNP's. Pathologies caused by SNP's. How to detect polymorphisms?. Restriction polymorphism or RFLP. Methods to identify SNPs. Application of polymorphisms. Repeat polymorphisms: VNTR, satellite and telomeric hypervariable minisatellite, microsatellite. Genetics anticipation mechanism. Insertion/deletion (indel) polymorphisms. Copy number variation (CNV). Meaning of polymorphisms.

7 and 8. Population genetics. Association and linkage I & II.

The Hardy-Weinberg equilibrium. Calculating of carriers frequency. Factors that change the gene frequencies in populations. Migration. Genetic drift. Consanguinity. Natural selection. Genetic linkage analysis. Heterozygosity index. Genetic maps. Two-points mapping. "LOD score." Multipoint analysis. Homozygosity mapping. Linkage disequilibrium. Parametric and nonparametric linkage.



9. Identifying candidate genes and mutations.

Applicability of polymorphisms. Susceptibility variants. Disease Association. Why map and characterize disease genes?. Identification of genes responsible for disease. Chromosomal walk. Genetic association studies. Candidate gene approach. Studies of genome-wide association (GWAS). Functional cloning.

10. Studies of complex multifactorial diseases.

Non-Mendelian or multifactorial inheritance. Multifactorial inheritance: characteristics. Genetic determination. Diseases with multifactorial inheritance. Adult diseases. Polygenic inheritance and quantitative traits. QTL. Twin concordance studies. Susceptibility genes. Predisposing threshold hypothesis. Genetic counseling and empirical risks. Obesity: causes and mechanisms. The same disease may have monogenic and multifactorial forms. Methods for studying multifactorial diseases.

11 and 12. Molecular analysis used in the diagnosis I & 2.

Genetic diagnosis: Diagnostic Method (definition, objective, sensibility/specificity, diagnostic strategies). Methodology applied to diagnosis in chromosomal pathologies: FISH, SKY, CGH. Methodology used in non-chromosomal pathologies diagnose: PCR (RFLP, SSC, DHPLC), sequencing. Genomic medicine: “High throughput” (expression arrays, CGH arrays, next-generation sequencing).

SECTION II: Clinical Biochemistry

13 and 14. Fundamentals of Clinical Biochemistry I & II.

Concept of Clinical Biochemistry. Brief history. Request of biochemical tests. Collection and handling of biological samples. Processing, stability and conservation of biological samples. Normal and reference values. Sensitivity and specificity of a test. Quality control and automation on the analytical process. Data protection. Fundamentals and proper analytical process phases. Objectives of the total laboratory automation, models of the automation, planning of quality control procedures and requirements. Internal quality control. Westgard Rules. Quality management system. Process Map. Regulations of security measures in automated files.

15 and 16. Plasma proteins I & II.

Plasma proteins. Types of human plasma proteins and their relative abundance. General functions. Oncotic pressure regulation and balance intra/extravascular water. Plasma protein metabolism. Regulation of synthesis, distribution, and degradation. Methods of qualitative analysis of plasma proteins: electrophoresis, proteinogram. Representative proteins. Altered proteinogram. Acute and chronic phase response. Quantitative analysis of serum proteins. Measurement of total protein and specific proteins.

17. Clinical enzymology.

Origin of enzymes present in serum. Liberation and renal clearance. Enzymes of diagnostic interest: creatine kinase, lactate dehydrogenase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma-glutamyl transferase, serum cholinesterase, alkaline phosphatase, PSA, pancreatic amylase and lipase. Enzymatic determinations: measurement units. Clinical value of the



determination of isoenzymes. Enzymatic analysis procedures in the clinical laboratory.

18. Exploration of the renal function.

Biochemical markers of renal function. Glomerular function, tubular and endocrine. Concept of clearance. Creatinine clearance calculation as an indicator of glomerular filtration rate. The concentration of urea in serum, its meaning and factors which modify. The serum creatinine concentration, clinical use. Qualitative and quantitative analysis of the urine. Assessment of the ability to concentrate urine. Rating sodium reabsorption. Rating potassium excretion. Urinary sediment. Proteinuria. Acute renal failure.

19. Exploration of the hepatic function.

Review of the metabolic functions of the liver and the structure and function of the liver lobule. Formation and excretion of bilirubin. Interpretation of the results of measuring bilirubin in serum and urine, and subsequent tests. Serum enzymes in the diagnosis of liver disease. Biochemical parameters of hepatocellular injury and cholestasis. Liver function tests. Biochemical tests in differential diagnosis of jaundice.

20. Exploration of the iron metabolism. hemochromatosis.

Iron metabolism. Control Systems and their alterations. Control of cellular proteins involved in iron metabolism. Assessment of biochemical markers of iron metabolism. Molecular alterations of hereditary hemochromatosis. Indications and interpretation of the results of the molecular study. Anemia of chronic disease, pathophysiological mechanisms.

21. Study of the gastrointestinal function.

Gastric function. Composition and properties of gastric juice. Study of pepsinogen and pepsin. Intrinsic factor and vitamin B12 absorption. Study of digestion and intestinal absorption. Hydrolases study: lactase, sucrase-isomaltase and glucoamylase. Invasive methods (biopsy) and noninvasive. Study of the absorption of bile salts. Study of aminopeptidases and carboxypeptidases. Evaluation of patients with malabsorption syndrome. Clinical laboratory tests for identification of the maldigestion of fats, carbohydrates or proteins. Schilling test.

22. Study of the exocrine pancreas function.

Physiology of pancreatic exocrine secretion. Selective scanning of pancreatic disorders: amylase, lipase, phospholipase, trypsin and chymotrypsin. Tests used in the diagnosis of acute pancreatitis. Scales prognostic evaluation of acute pancreatitis. Biochemical evaluation of chronic pancreatitis. Tests stimulation of pancreatic secretion.

23. Exploration of the hemostasis and coagulation.

Evaluation of hemostasis and coagulation in the clinical laboratory. Clinical aspects of bleeding diathesis. Thrombocytopenia. Thrombophilia. Coagulation disorders. Basic tests and specific assessment of platelet function. Diagnostic algorithm for coagulopathies. Tests for the diagnosis and characterization of thrombophilia. Molecular study of hereditary thrombophilia.



24. Exploration of cardiac function.

Markers of cardiac ischemia and their characteristics. Biochemical profile of acute myocardial infarction. Cardiac isoform of creatine kinase. Clinical utility of cardiac troponins. Biochemical markers of heart failure. Prognostic value of NT-proBNP.

SECTION III: Molecular basis of transformation and tumorigenesis.

25 - 27. Molecular bases of the tumorigenesis I, II, & III.

Cellular transformation, tumorigenesis. Cell growth. Clonality, clonal expansion and cancer. Cancer “Hallmarks”. Tumor suppressor genes, oncogenes. Genetic and genomic alterations. Cell cycle and cancer: control points, G0/G1, G1/S, G2/M, cyclins/CDKs. Cancer stem cells (CSC): stochastic model versus CSC model. Therapeutic implication of the CSCs. Experimental models in tumorigenesis (Chemical carcinogenesis). Tumoral microenvironment. Epigenetic. Tumor classification. -Omics in cancer. Treatment: towards personalized medicine.

28. Angiogenesis.

Vasculature: vessel formation (Angiogenesis definition, lymphangiogenesis, vasculogenesis). Structure and function of vessels. Angiogenesis: physiological versus pathogenic. Angiogenesis and cancer: steps of angiogenesis. Tumor angiogenesis: Hypoxia. Angiogenic “switch”: factor balance. Role of VEGF in the tumor angiogenesis: treatment versus resistance. Vasculogenesis. Lymphangiogenesis.

29. Metastasis.

Main bases of the tumor initiation and progression. Emergent properties in the tumor progression. Metastasis steps: Invasion, intravasation, dissemination, extravasation, proliferation, cell adhesion. Epithelial to mesenchymal transition. Extracellular matrix degradation. Motility acquisition and migration. Genes involved in the metastasis. Metastatic tropism. Pre-metastatic niche concept.

30. Indications and diagnostic strategies in familial cancer.

Fearon-Vogelstein model. Concept of postzygotic and prezygotic mutations. Family characteristics of hereditary cancer predisposition. Selection criteria of the index case. Strategies for molecular study of breast cancer and colorectal cancer. Incorporation of massive sequencing of familial cancer diagnosis. Interpretation algorithm for mutations and variants of uncertain significance in the diagnostic process.

Case Study Seminars (workshops):

1. Fundamentals of Molecular Basic of Pathology I.
2. Fundamentals of Molecular Basic of Pathology II.
3. Clinical Biochemistry I.
4. Clinical Biochemistry II.
5. Molecular basis of transformation and tumorigenesis.



1.13. Referencias de Consulta Básicas / **Recommended Reading.**

a) Libros de texto recomendados / **Recommended text books**

- Principles of Molecular Medicine. Editores M.S. Runge & C. Patterson et al. Humana Press, New Jersey. 2nd Edition. (2006).
- An Introduction to Human Molecular Genetics. Mechanisms of inherited diseases. Jack J. Pasternak. 2nd Edition. Wiley-Liss. (2005)
- Human Molecular Genetics. T. Strachan & A. Read. 4th Edition. Garland Science. (2010).
- Human Genetics. A. Gardner & T. Davies. 2nd Edition. Scion. (2009).
- Nueva Genética Clínica. A. Read & D. Donnai. Ediciones Omega. (2009).
- Essential Concepts in Molecular Pathology. W.B. Coleman & G.J. Tsongalis (Eds.). Elsevier. (2010).
- Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects. Editores W.J. Marshall & S.K. Bangert. Churchill Livingstone Elsevier. 2nd Edition. (2008).
- Clinical Biochemistry. Allan Gaw, Michael Murphy, Robert Cowan, Denis O'Reilly, Michael Stewart & James Shephard. Elsevier Health Sciences. 4th Edition. (2008).
- Bioquímica Clínica. Ed. F. González Sastre. Barcanova, (1994).
- Química Clínica. L.A. Kaplan y A.J. Pesce. Panamericana. Buenos Aires (1989).
- Clinical Chemistry. S.C. Anderson & S. Cockayne. McGraw-Hill Pub. Division. (2002).
- Bioquímica Clínica. J.M. González de Buitrago. McGraw Hill-Interamericana (1998)
- The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. C.R. Scriver et al. McGraw-Hill, New York, 8th Edition. (2001).
- The Biology of Cancer. Weinberg RA. Garland Science (2007).

b) Revisiones de cáncer y tumorigénesis / **Cancer and tumorigenesis reviews**

- Hanahan D & and Weinberg RA. (2000). The hallmarks of cancer Cell, 100: 57-70
- Hanahan D & and Weinberg RA. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell, 144: 646-674.
- Valastyan S. & Weinberg RA. (2011) Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. Cell, 147: 275-92.

c) Direcciones de Internet / **Internet addresses**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=Books>

<http://www.labtestsonline.org/>

y otras que se les proporcionan a los alumnos en la página web de la asignatura / *and others that are provided to students on the course website*

<http://www.bq.uam.es/docencia/>



Asignatura: BASES MOLECULARES DE LA PATOLOGIA I
Código: 18224
Centro: Facultad de Ciencias
Titulación: Grado en Bioquímica
Nivel: Grado
Tipo: Formación obligatoria
Número de créditos: 6

d) Recursos en la página de docencia en red (moodle) de la asignatura / [Web resources \(moodle\) of the Department of Biochemistry](#)

2 Métodos Docentes / Teaching methodology

1. **Clases teóricas:** exposición oral por parte del profesor de los contenidos teóricos fundamentales de cada tema. En las sesiones se utilizará material audiovisual (presentaciones) disponible en la página de docencia en red que servirán de guía, pero no sustituirán otras lecturas obligatorias.
 2. **Seminarios de casos prácticos:** resolución por parte de los alumnos de ejercicios y casos prácticos propuestos por el profesor. La asistencia a estas actividades es **obligatoria**, ya que, además, una parte de los problemas o casos prácticos serán representativos de preguntas a resolver en las pruebas cortas y el examen final.
 3. **Tutorías programadas:** 3 sesiones correspondientes a cada uno de los 3 bloques para la resolución de dudas de los diferentes temas de la asignatura antes de la evaluación final.
 4. **Tutorías no programadas:** a petición de los alumnos, y fuera del horario oficial, se realizarán tutorías individuales o en pequeños grupos, dirigidas a resolver dudas sobre cuestiones o aspectos específicos de la asignatura.
 5. **Estudio personal:** aprendizaje autónomo académicamente dirigido por el profesor a través de las tareas publicadas en la página de docencia en red.
-
1. **Lectures:** Scheduled sessions in which the lecturer will introduce the theoretical fundamentals of each topic, using different teaching methodologies, including audiovisual material that may be available at the department Web page. The material will serve as a guide, and will not replace other mandatory readings.
 2. **Practical cases seminars:** Resolution by the students of exercises and practical cases proposed by the teacher. Attendance at these activities is **mandatory**, because several problems or case studies will be representative of questions to solve in the short tests and in the final exam.
 3. **Scheduled Tutorials:** 3 sessions for each of the three blocks to resolve doubts of different topics of the course before the final evaluation.
 4. **Unscheduled Tutorials:** upon request the students, and out of official schedule, will be carried out individual tutorials or in small groups, aimed at resolving questions or doubts about specific aspects of the subject.



5. **Personal study time:** Autonomous learning academically directed by the lecturer through the tasks published in the network page.

3 Tiempo estimado de Trabajo del Estudiante / Estimated workload for the student

		Nº de horas	Porcentaje
Presencial / Personal attendance	Clases teóricas / Lectures	30 h (20%)	49 horas (32,7%)
	Seminarios sobre casos prácticos / Practical cases seminars	10 h (6,7%)	
	Tutorías programadas a lo largo del semester / Scheduled tutorials	3 h (2%)	
	Evaluaciones parciales (controles) / Evaluation tests	3 h (2%)	
	Realización del examen final / Final exam	3 h (2%)	
No presencial / No attendance	Resolución de casos prácticos / Resolution of practical cases	20 h (13,3%)	101 horas (67,3%)
	Estudio semanal (2 h por h de clase teórica) / weekly study (2 h for 1 lecture hour)	60 h (40%)	
	Preparación de exámenes parciales y final / Preparation of exams	21 h (14%)	
Carga total de horas de trabajo / Total hours: 25 horas x 6 ECTS		150 h	

4 Métodos de Evaluación y Porcentaje en la Calificación Final / Assessment Methods and Percentage in the Final marks

Examen final de teoría y problemas de casos prácticos:

Habrá un examen final al término del semestre en el que se incluirán todos los contenidos de la asignatura con un valor del 65% de la nota final. Para poder calificar la asignatura se exigirá un mínimo de nota de 4 sobre 10 en el examen final. En este examen se evaluará la adquisición por parte de los alumnos de los conceptos, conocimientos y habilidades programadas para el curso.



Asignatura: BASES MOLECULARES DE LA PATOLOGIA I
Código: 18224
Centro: Facultad de Ciencias
Titulación: Grado en Bioquímica
Nivel: Grado
Tipo: Formación obligatoria
Número de créditos: 6

Exámenes parciales de teoría y resolución de casos prácticos:

Se realizarán tres pruebas de evaluación parcial a lo largo del semestre que servirán como método de evaluación continua y que tendrán un valor del 30% de la nota final. En estos exámenes también se evaluará la destreza adquirida para la resolución de problemas de casos prácticos.

Resolución de casos prácticos:

Los alumnos realizarán problemas y supuestos prácticos relacionados con cada uno de los bloques del temario y los presentarán en las sesiones especificadas para ello. La evaluación de estos ejercicios supondrá un 5% de la nota final.

CONVOCATORIA EXTRAORDINARIA:

En esta convocatoria extraordinaria, los procedimientos, criterios de evaluación y porcentajes en la calificación final serán los mismos que en la convocatoria ordinaria.

La asignatura se calificará como “no evaluada” si el alumno no realiza el examen final de teoría y resolución de casos prácticos.

Final exam of theory and practical cases:

There will be a final exam at the end of the semester that will include all the contents of the course and that will account for 65 % of the final grade. To pass the complete course, the final score of this exam should be at least 4 out of 10 points. The acquisition of the concepts, knowledge and skills programmed for the course will be evaluated in this test.

Evaluation tests of theory and practical cases:

There will be two evaluation tests along the course that will cover defined topics of the course contents and that will serve as a method of continuous evaluation. The score assigned to these tests will contribute to 30% of the final grade.

Resolution of practical cases:

Students will perform practical cases relating to each of the blocks on the syllabus and it will be presented in sessions specified for it. The evaluation of these exercises will be a 5% of the final grade.

EXTRAORDINARY EXAM:

In this extraordinary exam, procedures, evaluation criteria and percentages in the final grade will be the same as in the ordinary exam.

The course will be considered as “not evaluated” if the student does not take the final exam of theory and case studies.



Asignatura: BASES MOLECULARES DE LA PATOLOGIA I
Código: 18224
Centro: Facultad de Ciencias
Titulación: Grado en Bioquímica
Nivel: Grado
Tipo: Formación obligatoria
Número de créditos: 6

Cuadro resumen de los porcentajes de evaluación / In summary, the final course grade will consist of:

Actividad evaluable / Evaluation activity	% de la nota final / % of final grade
Examen final de teoría y seminarios de casos prácticos / Final exam of theory and practical cases	65%
Pruebas parciales / Evaluation test	30%
Resolución de casos prácticos / Resolution of practical cases	5%
TOTAL	100%



Asignatura: BASES MOLECULARES DE LA PATOLOGIA I
Código: 18224
Centro: Facultad de Ciencias
Titulación: Grado en Bioquímica
Nivel: Grado
Tipo: Formación obligatoria
Número de créditos: 6

5 Cronograma / Course calendar

Semana / Week	Contenido / Contents	Horas presenciales / Teaching hours	Horas no presenciales / Non-contact hours
1	Temas 1, 2, 3, 4 y 5 / Lectures 1, 2, 3, 4 & 5	5 (5)	5x2=10
2	Temas 6, 7, 8, 9 y 10 / Lectures 6, 7, 8, 9 & 10 Seminario de casos prácticos 1 / Practical cases seminar 1	7 (5+2)	(5x2)+(2x2)=14
3	Temas 11, 12, 13, y 14 / Lectures 11, 12, 13, & 14	4 (4)	(4x2)=8
4	Seminario de casos prácticos 2 / Practical cases seminar 2 Tutoría 1 / Tutorial 1	3 (2+1)	2x2=4
5	Temas 15, 16 y 17 / Lectures 15, 16 & 17 Evaluación continua 1 / Evaluation test 1	4 (3+1)	(3x2)+(1x4)=10
6	Temas 18, 19 y 20 / Lectures 18, 19 & 20 Seminario de casos prácticos 3 / Practical cases seminar 3	5 (3+2)	(3x2)+(2x2)=10
7	Temas 21, 22, 23 y 24 / Lectures 21, 22, 23, & 24 Seminario de casos prácticos 4 / Practical cases seminar 4	6 (4+2)	(4x2)+(2x2)=12
8	Temas 25 y 26 / Lectures 25 & 26 Tutoría 2 / Tutorial 2	3 (2+1)	(2x2)=4
9	Temas 27 y 28 / Lectures 27 & 28 Evaluación continua 2 / Evaluation test 2	3 (2+1)	(2x2)+(1x4)=8
10	Temas 29 y 30 / Lectures 29 & 30 Seminario de casos prácticos 5 / Practical cases seminar 5 Tutoría 3 / Tutorial 3	5 (2+2+1)	(2x2)+(2x2)=8
11	Evaluación continua 3 / Evaluation test 3	1(1)	1x4=4
Enero	Examen final de teoría y casos prácticos / Final exam of theory and practical cases	3	3x3=9
	TOTAL	49	101

*Este cronograma tiene carácter orientativo / This is a tentative timeline.