

Universidad del Sureste

Escuela de Medicina

Temas de cuarta unidad.

**Materia:
Biología molecular.**

**Docente:
QFM: Hugo Nájera Mijangos.**

**Semestre:
4“B”**

**Alumna:
Michelle Junuem Maldonado
Hernández.**

TEMAS DE UNIDAD

Bases moleculares de la patología

Objetivo

Es el conocimiento de la enfermedad desde el punto de vista de su alteración molecular para contribuir a su diagnóstico y terapéutica.

Diagnóstico molecular

Se basa en criterios genotípicos que alteran la constitución del genoma. Desde el punto de vista molecular, las enfermedades se pueden clasificar en: genéticas, exógenas y mixtas.

Se define por las técnicas que se utilizan en ella y por los elementos que se analizan, básicamente ácidos ribonucleico (ARN) y desoxirribonucleico (ADN)

La microdissección de tejidos es una técnica que permite establecer una correlación exacta entre las características citológicas e histopatológicas de los especímenes

Las células microdissecadas han sido utilizadas exitosamente en el estudio de alteraciones genéticas y moleculares del cáncer mediante análisis de ADN

Enfermedades infecciosas

Estas técnicas están referidas fundamentalmente a métodos de hibridación in situ y amplificación por PCR de los ácidos nucleicos.

Enfermedades hereditarias.

Se realizan en muestras de sangre de los individuos afectados o con sospecha de poseer la enfermedad y aún no corresponden estrictamente al campo de la Patología Molecular.

Diagnóstico de neoplasias

- Gen APC en la poliposis coli adenomatosa
- Gen RET en neoplasia endocrina múltiple tipo 2^a
- Gen RBI en retinoblastoma familiar
- Gen VHL en síndrome de von-hippel-lindau
- Gen TP53 en síndrome de li-fraumeni
- Gen MEN-1 en neoplasia endocrina múltiple tipo I
- Genes BRCA1 y BRCA2 en el sx de cáncer hereditario de ovario y mama

Genes encargados de la reparación del ADN (hMSH2, hMLH1, hPMS1 y hPMS2) en el síndrome de Lynch o cáncer de colon no-poliposo hereditario (HNPCC)

Bases genéticas de la patología.

Las enfermedades de base genética constituyen un grupo de patologías muy importante alrededor de un 1% de los bebés nacen con algún tipo de anomalía genética,

Se caracterizan por comprometer la calidad de vida de los afectos, causando una grave discapacidad intelectual o física.

Clasificación de las alteraciones genéticas

Monogénicas

- Causadas por genes mutantes.
- Autosómicas dominantes (un solo alelo mutante).
- Autosómicas recesivas (Dos alelos mutantes)
- Ligadas al cromosoma X.

Por ejemplo

- Acondroplasia.
- Distrofia de Duchenne

Cromosómicas

- Exceso o deficiencia de genes de un solo cromosoma, segmento cromosómico o grupos de cromosomas.
- Aneuploidías:** falta o exceso de cromosomas individuales.
- Monosomias, trisomias, tetrasomias.
- Alteraciones estructurales: deleciones, inversiones, translocaciones.

Por ejemplo

- Trisomía 21: Síndrome de Down.
- Trisomía 18: Síndrome de Edwards.
- Trisomía 13: Síndrome de Patau

Multifactoriales

- Genética/ambiente
- Rasgos normales.
- Algunas malformaciones congénitas
- Enfermedades comunes en la vida adulta.
- Sin patrón Mendeliano clásico.
- Poliploidias: exceso de varios cromosomas de todo un set completo

Aplicaciones de la biología molecular al estudio del sistema nervioso.

Estrategias de terapia celular y con terapia de genes tanto in vivo como en ex vivo, así con células progenitoras de origen neuronal derivadas del SNC.

Esclerosis lateral amiotrófica

Genes

Factor neurotrófico derivado de la neuroglia (GDNF) y el ciliar (CNF), IGF-1, Bcl-2, Bcl-xL

Efectos

Neuronas Daérgicas y motoras

Modelos de estudio

Implantación de mioblastos con vector adenoviral con gen para GDNF y CNF

Huntington

Genes

Desconocido Factores neurotróficos: ciliar (CNF), derivado del cerebro (GDNF), crecimiento (NWF)

Efectos

Neuronas GABAérgicas de estriado

Modelos de estudio

Implante intraventricular de microcápsulas con células productoras de CNF; adenovirus con GDNF, NWF

Parkinson

Genes

Desconocido; sinucleína α ; parkina Ubiquitina carboxiterminal hidrolasa- L1; descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (DAA), hidroxilasa de tirosina (TH), receptor D2,

Efectos

Pérdida de neuronas DAérgicas en estriado

Modelos de estudio

Inyección de adenovirus con el gen de: GDNF, DAA, TH, R-D2, dismutasa de superóxido, neurotrofina 3, ciclohidrolasa 1 de GTP, Bcl-2

Alzheimer

Genes

Desconocido Proteína amiloide β , y su precursora; secretasas τ

Efectos

Pérdida de neuronas colinérgicas de los núcleos basales de Mayner

Modelos de estudio

Implantación de fibroblastos con adenovirus que transporta factor de crecimiento nervioso, ApoE

Biología molecular del cancer.

Se caracteriza

Por el descontrol en el crecimiento y la proliferación celular, transformación maligna. Pérdida de características y funciones normales de las cel. tejido

La regulación del ciclo celular involucra a las ciclinas y las cinasas dependientes de ciclinas y otro tipo de proteínas, que son producto de los protooncogenes y los genes supresores de tumor

Oncogenes

El gen SRC pertenece a una familia cinasas de tirosina que participa en la regulación del desarrollo embrionario y crecimiento celular.

Protooncogenes

Genes que codifican proteínas que regulan de manera normal y fisiológica. para mantener el control del ciclo celular y diferenciación de la célula.

Las versiones alteradas de estos protooncogenes por mutaciones dan lugar a los oncogenes.

Factores de crecimiento

PDGF: Oncogén descrito como factor de crecimiento fue v-sis

Receptor tirosina cinasa

EGF: El receptor del factor de crecimiento epidérmicomutado en carcinoma pulmonar

Proteínas asociadas membrana

GEN ras: Harvey (ha)-ras, Kirsten (Ki)-ras y N-ras, activación del ras por la vía de señalización de las cinasas

Genes supresores tumores

Retinoblastoma

Localizado en el cromosoma 13 brazo q14.1-q14.2

Tumoración maligna en la retina desde la infancia y se ubicaba el gen rb. Enfermedad hereditaria. La inactivación del gen (enfermedades retinoblastoma, el osteosarcoma y el cáncer pulmonar)

P53

Situado en 17p13.1.

Codifica para un factor transcripcional que activa la transcripción de ciertos genes y, en respuesta al daño en el DNA, detiene el ciclo celular.

Terapia génica conceptos y metodología.

Se define

Como el conjunto de técnicas que permiten vehiculizar secuencias de ADN o de ARN al interior de células diana, con objeto de modular la expresión de determinadas proteínas que se encuentran alteradas, revirtiendo así el trastorno biológico que ello produce.

Clasificación: Según el tipo celular

Terapia génica en células germinales

(Espermatozoides y óvulos). Al insertar genes en estas células se provoca un cambio genético permanente en el organismo que se deriva de esa célula, la modificación genética la adquieren generaciones posteriores.

Terapia génica en células somáticas.

Tratamiento directo o previa extirpación del tejido. Se involucra la transfección de material genético en prácticamente cualesquiera de las células del organismo y es el que se aplica en los protocolos clínicos.

Clasificación: Según metodología

Terapia génica ex vivo

Se basa en la obtención y el aislamiento de un tipo celular específico del paciente que se va a tratar estas células se cultivan en el laboratorio, en donde se les introduce el gen terapéutico con ayuda de un vector

Terapia génica in vivo

Consiste en la introducción directa del gen terapéutico al torrente sanguíneo del paciente, que llegará al órgano blanco, o bien se administra directamente en el órgano o tejido (músculo, piel, etc.) blanco dentro del organismo.

Terapia génica in situ

Microinyección que introduce el ácido nucleico directamente a la célula, para lograr la obtención de organismos recombinantes. También se aplica en la denominada terapia génica "suicida", que expresa los genes sólo en las células malignas.

Aplicaciones de la terapia génica

Contra el cáncer

El cáncer es la enfermedad en la que se encuentran registrados la mayor cantidad de protocolos clínicos con terapia génica,

El empleo de oligonucleótidos antisentido o estrategias de silenciamiento contra una variedad de oncogenes, como k-ras, c-myc, bcrabl y bcl-2.

En general la respuesta inmune de los pacientes con cáncer está disminuida, ésta se ha tratado de potenciar mediante terapia génica ex vivo en células tumorales o células inmunes efectoras.

La terapia suicida es una estrategia de terapia génica que suele aplicarse en tumores sólidos.

Contra agentes infecciosos.

Se enfoca en la transducción de genes que bloqueen o disminuyan la expresión de genes involucrados en la replicación del agente infeccioso, o bien que limiten o impidan su diseminación en el organismo infectado.

Contra enfermedades monogénicas

Los niños que padecen inmunodeficiencia severa combinada (SCID) por deficiencia de la enzima ADA no tienen respuesta inmune adecuada.

La estrategia de terapia génica dirigida a estos pacientes consistió en aislar linfocitos T de los niños afectados e introducir el gen ADA normal usando un vector retroviral.

Contra la cirrosis hepática

Las estrategias de terapia génica para el abordaje de la cirrosis incluyen la inhibición de la expresión del TGF- β , el aumento de la expresión de MMP o de moléculas fibrolíticas para aumentar la degradación de la cicatriz fibrótica

Bibliografía

- ❑ Salazar montes, A. M., Sandoval rodríguez, A. S., & Armendáriz borunda, J. S. (2013). Biología molecular: fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud / adriana maría salazar montes, ana soledad sandoval rodríguez y juan socorro armendáriz borunda (1a. Ed.--.). México d.F.: Mcgraw hill.
- ❑ BibliografíaO., I. I. (jul de 2001). patología molecular. Obtenido de Scielo : https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872001000700014
- ❑ Olvera, S. G., Barragán, J. M., & Flores, J. S. (2016). Biología molecular . bogota colombia: McGraw Hill.