

GUÍA DOCENTE DE LA ASIGNATURA: PATOLOGÍA MOLECULAR

CURSO 2012-2013

CURSO: QUINTO (Curso Preferente con Horario Compatible)
CARÁCTER: OPTATIVA
PERIODICIDAD: SEGUNDO CUATRIMESTRE
CRÉDITOS: 5
C. TEÓRICOS: 2,5
C. PRÁCTICOS: 2,5
ÁREA DE CONOCIMIENTO: ANATOMÍA PATOLÓGICA

Coordinador: Prof. Mariano Aguilar Peña

- 1. OBJETIVOS**
- 2. PROGRAMA**
- 3. CRITERIOS DE EVALUACIÓN**
- 4. BIBLIOGRAFÍA**

1. OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

- Conocer los retos que tiene que asumir y capitalizar la Anatomía Patológica en los estudios moleculares, tanto de enfermedades no-neoplásicas como neoplásicas.
- Ofrecer formación sobre aspectos metodológicos en Patología Molecular que permita la comprensión de estas nuevas técnicas y de sus aplicaciones.
- Conocer los fundamentos básicos de la Patología Molecular.
- Identificar las aplicaciones del diagnóstico molecular en la práctica clínica.
- Reconocer la importancia del diagnóstico molecular en la Patología neoplásica.
- Reconocer las aplicaciones de la Reacción en cadena de la polimerasa en la Patología infecciosa.
- Iniciarse en el conocimiento de técnicas y aplicaciones innovadoras en patología molecular.

2. PROGRAMA

2.1. PROGRAMA TEÓRICO

NÚCLEO TEMÁTICO I: *INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA MOLECULAR:*

Objetivos Docentes:

- Entender la evolución histórica y conceptual de la Patología Molecular.
- Aprender nociones generales de la metodología inmunohistoquímica y molecular de utilidad en Anatomía Patológica.
- Describir los fundamentos de los principales métodos inmunohistoquímicos.
- Conocer las limitaciones de los diversos métodos de estudio en Patología Molecular y sus posibilidades de error.
- Aprender nociones generales de la metodología molecular tanto de técnicas "in vitro" como "in situ".

- Resumir las aplicaciones diagnósticas de las diferentes técnicas.

Contenidos:

Lección 1.- Presentación. Concepto, historia y evolución de la Patología Molecular.

Programación teórico - práctica de la asignatura y exámenes. Bibliografía recomendada.

Lección 2.- Técnicas inmunohistoquímicas I. Procedimientos básicos de diagnóstico y de investigación.

Factores que intervienen en la reacción antígeno-anticuerpo. Tipos de antígenos titulares. Tipos de anticuerpos de uso en Anatomía Patológica. Anticuerpos monoclonales y anticuerpos policlonales. Métodos de obtención. Métodos de visualización en tejidos de la reacción antígeno anticuerpos. Tipos de métodos inmunohistoquímicos: inmunofluorescencia e inmunoenzimáticos. Trazadores de la inmunorreacción. Métodos inmunohistoquímicos actuales de uso en Anatomía Patológica. Inmunoteñidores automáticos.

Lección 3.- Técnicas inmunohistoquímicas II. Marcadores de interés en el diagnóstico anatomopatológico.

Reconocimiento de los patrones de inmunotinción tisular. Utilidad de los anticuerpos en patología. Anticuerpos con finalidad diagnóstica. Marcadores de diferenciación organoespecíficos. Determinación tisular de antígenos tumorales. Objetivos generales y aportación de los estudios con métodos inmunohistoquímicos. Inmunohistoquímica genogénica: Nuevas aplicaciones.

Lección 4.- Estructura Genética. Conceptos básicos en Biología Molecular.

Diagnóstico Molecular: concepto. Patología Molecular: definición, beneficios. Recuerdo histórico principales avances en Patología Molecular. Conceptos básicos: genoma humano, ADN., cromosomas, genes, ARNm y proteínas. Procesamiento de ARN mensajero. Código genético. Expresión genética. Mutaciones. Tipos. Alteraciones cromosómicas. Amplificación génica. Variaciones genéticas: polimorfismos de nucleótido simple (SNPs), pérdida de heterocigosidad (LOH). Perfiles de expresión génica. Inestabilidad genética. Epigenética.

Lección 5.- Metodología I. Introducción a las técnicas moleculares "in vitro"(1).

Técnicas moleculares aplicadas en Patología: motivaciones, ventajas, tipos. Técnicas moleculares "in vitro". Southern Blotting, Northern Blotting, secuenciación de ácidos nucleicos: descripción, ventajas, limitaciones. Técnicas de amplificación. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): concepto, objetivos, reactivos, pasos, requerimientos. Electroforesis de ácidos nucleicos.

Lección 6.- Metodología II. Introducción a las técnicas moleculares "in vitro"(2).

Variantes de la PCR: RT-PCR, "Nested" PCR, "Real time PCR". Aplicaciones de la PCR: áreas importantes, detección de mutaciones, procesos linfoproliferativos,

enfermedad mínima residual, diagnóstico prenatal, seguimiento en trasplante de médula, análisis de microsatélites. Aplicaciones en medicina legal/forense.

Lección 7.- Metodología III. Introducción a las técnicas moleculares "in situ"(1).

Citogenética convencional y molecular. Técnicas de análisis citogenético. Citogenética convencional. Cariotipo de bandas G: ventajas, inconvenientes.

Lección 8.- Metodología IV. Introducción a las técnicas moleculares "in situ"(2).

Citogenética molecular: FISH convencional (Hibridación "in situ" con fluorescencia), CGH (Hibridación genómica comparada), SKY-FISH (Cariotipo espectral), M-FISH (Multiplex FISH). FISH: qué es, ventajas, metodología, tipos sondas, análisis de resultados, aplicaciones (detección de translocaciones, amplificación). CGH: qué es, metodología, aplicaciones. Cariotipos espectrales. Análisis de perfiles de expresión génica en tumores.

NÚCLEO TEMÁTICO II: *APLICACIONES DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR EN PATOLOGÍA. PATOLOGÍA MOLECULAR EN PRINCIPALES NEOPLASIAS*

Objetivos Docentes:

- Conocer las aplicaciones de la Biología Molecular en Anatomía Patológica.
- Reconocer los diferentes niveles de estudio de la Patología.
- Identificar las aplicaciones del diagnóstico molecular en la práctica clínica.
- Reconocer la importancia del diagnóstico molecular en la Patología tumoral.
- Diferenciar entre alteraciones genéticas y epigenéticas.
- Relacionar los virus oncogénicos con diferentes neoplasias inducidas por ellos.
- Valorar los métodos de diagnóstico morfológico, inmunohistoquímico y molecular de las neoplasias.
- Analizar las peculiaridades morfológicas, inmunohistoquímicas y moleculares de las neoplasias mas frecuentes: aparato respiratorio, aparato digestivo, mama, aparato genital femenino y masculino, tumores neuroendocrinos, tumores del sistema nervioso central y de partes blandas (sarcomas).

Contenidos:

Lección 9.- Generalidades sobre aplicaciones de la patología molecular.

Mecanismos genéticos de tumores. Deleciones, amplificaciones génicas. Reordenamientos génicos. Translocaciones cromosómicas. Inestabilidad genética. Capacitación de la malignidad. Reparación del ADN: reparación de los errores de replicación, reparación por escisión de nucleótidos. Fenotipo mutador. Cáncer de mama hereditario: genes BRCA 1, BRCA 2. Análisis de la inestabilidad genética.

Lección 10.- Alteraciones epigenéticas del Cáncer.

Epigenética: concepto, historia. Mecanismos epigenéticos: metilación ADN, impronta genómica, modificación de las histonas, nucleosoma. Epimutaciones. Epigenética en cáncer. Hipometilación del ADN en tumores humanos. Hipermetilación de genes supresores de tumores. Inactivación de microRNA (miRNA) mediante metilación del

ADN. Aberraciones epigenéticas en diferentes tipos de tumores. Aplicaciones al diagnóstico, pronóstico y seguimiento de tumores.

Lección 11.- Virus y Cáncer.

Definición de virus oncogénicos. Clasificación y tumores relacionados. Mecanismos de acción y patogénica de los virus oncogénicos. Principales productos génicos alterados. Mecanismos epigenéticos de inducción de neoplasias por virus. Papilomavirus. Métodos de estudio moleculares de los virus oncogénicos en patología.

Lección 12.- Análisis morfológico, inmunohistoquímico y molecular en Neoplasias del Aparato Respiratorio-I.

Generalidades: epidemiología y etiopatogenia del carcinoma pulmonar. Clasificación histopatológica, clínico-patológica y citogenética. Características clínico-patológicas del carcinoma de células escamosas, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes. Características inmunohistoquímicas diferenciales.

Lección 13.- Análisis morfológico, inmunohistoquímico y molecular en Neoplasias del Aparato Respiratorio-II.

Tumores neuroendocrinos pulmonares: clasificación. Características del tumor carcinoide y carcinoide atípico. Carcinogénesis: mecanismos de carcinogénesis y cambios moleculares. Lesiones precursoras de los distintos tipos de carcinoma. Secuencia morfológica y molecular en el carcinoma de células escamosas. Tipos moleculares de adenocarcinoma. Factores pronósticos del carcinoma pulmonar.

Lección 14.- Análisis morfológico, inmunohistoquímico y molecular en Neoplasias del Aparato digestivo I. Patología molecular del carcinoma colorrectal (CCR) (I).

Introducción y características generales del CCR. Tipos clínico-patológicos: esporádico y hereditario. Lesiones precursoras. Síndromes (S) de poliposis: clasificación. Poliposis adenomatosa familiar y variantes. S de poliposis hamartomatosa: clasificación. S de Peutz-Jeghers.

Lección 15.- Análisis morfológico, inmunohistoquímico y molecular en Neoplasias del Aparato digestivo II. Patología molecular del carcinoma colorrectal (CCR) (II).

Tipos moleculares de CCR y mecanismos generales. CCR con inestabilidad cromosómica (CIN): formas esporádica y hereditaria. CCR con inestabilidad de microsatélites (MSI): formas esporádica y hereditaria; diagnóstico inmunohistoquímico-molecular. CCR con fenotipo metilador.

Lección 16.- Análisis morfológico, inmunohistoquímico y molecular en Neoplasias mamarias I.

Generalidades: epidemiología y etiopatogenia del carcinoma mamario. Clasificación histopatológica. Características clínico-patológicas del carcinoma in situ (lobulillar y ductal) e infiltrante (lobulillar y ductal). Otros tipos histopatológicos.

Lección 17.- Análisis morfológico, inmunohistoquímico y molecular en Neoplasias mamarias II.

Inmunohistoquímica en el diagnóstico del carcinoma mamario. Factores, pronósticos y predictivos. Alteraciones moleculares generales en el carcinoma de mama. Tipos moleculares de carcinoma mamario.

Lección 18.- Análisis morfológico, inmunohistoquímico y molecular en Neoplasias del Aparato Genital Femenino.

Carcinoma de cérvix y endometrio. La complejidad fenotípica y genética de los tumores del ovario.

Lección 19.- Análisis morfológico, inmunohistoquímico y molecular en Neoplasias del Aparato Genital Masculino.

Inmunofenotipo y genética de los tumores prostáticos y de células germinales del testículo.

Lección 20.- Análisis morfológico, inmunohistoquímico y molecular en Neoplasias del Sistema Endocrino/Neuroendocrino.

Síndromes (S.) de tumores endocrinos hereditarios: Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN) tipo 1 (MEN 1), MEN tipo 2 A y 2 B , S. de Von-Hippel-Lindau, S. de paraganglioma-feocromocitoma familiar y Neurofibromatosis tipo 1. Características generales. Genética: Estructura, expresión y función de los genes RET, VHL, SDHB, SDHC y SDHD y NF1. Relación genotipo-fenotipo.

Lección 21.- Análisis morfológico, inmunohistoquímico y molecular en Neoplasias del Sistema nervioso central (gliomas).

Epidemiología y clasificación. Mecanismos citogenéticos y moleculares. Subtipos moleculares del glioblastoma multiforme. Dianas terapéuticas en los gliomas.

Lección 22.- Análisis morfológico, inmunohistoquímico y molecular de las Neoplasias de Partes Blandas I.

Concepto, generalidades y clasificación. Características histopatológicas e inmunohistoquímicas. Sarcomas: Parámetros anatomopatológicos pronósticos y sistemas de gradación.

Lección 23.- Análisis morfológico, inmunohistoquímico y molecular de las Neoplasias de Partes Blandas II.

Alteraciones citogenéticas y moleculares. Tipos moleculares de sarcomas. Técnicas de detección de alteraciones moleculares. Ejemplos de alteraciones citogenéticas y moleculares. Presentación de casos prácticos: sarcoma de células redondas y de células fusiformes.

NÚCLEO TEMÁTICO III: *NUEVAS PERSPECTIVAS EN PATOLOGÍA MOLECULAR.*

Objetivos Docentes:

- Iniciarse en el conocimiento de técnicas y aplicaciones innovadoras en patología molecular.
- Proporcionar al alumno una visión general del papel de los nuevos marcadores moleculares con valor diagnóstico y pronóstico en Patología.
- Identificar y comprender las técnicas moleculares más utilizadas en la actualidad.
- Identificar y comprender las nuevas técnicas de genómica (DNA arrays, cDNA arrays) y de proteómica.

Contenidos:

Lección 24.- Microarrays de DNA y cDNA (Microchips). Bioinformática en el análisis genómico.

Definición de microarray. Tipos y clasificación de los arrays. Tissue arrays. Macro y microarray. Fundamento. Aplicaciones y limitaciones de los microarrays. Arrays de expresión. Aplicaciones específicas de los microarrays en patología.

Lección 25.- Era postgenómica: Proteómica y Cáncer. Sistemas de expresión de proteínas.

Postgenómica. Genómica funcional. Definición de proteómica, transcriptómica y metabolómica. Métodos de estudio de la postgenómica. Biomarcadores postgenómicos en patología como nuevos factores pronósticos.

2.2 PROGRAMA PRÁCTICO

El contenido teórico de la Asignatura se complementa con una formación práctica que se llevará a cabo mediante seminarios teórico-prácticos y sesiones clínicas a realizar en la sala de microscopios de la Facultad, según el siguiente esquema:

- Ciclos de prácticas: 2
- Duración de cada período: 5 semanas
- Horario: 9-11/Lunes – Viernes (primer ciclo); Lunes-Jueves (segundo ciclo)
- Lugar: Sala de Prácticas 2

Las sesiones clínicas preparadas por los profesores incluyen: Historia clínica, descripción e imágenes macroscópicas, descripción e imágenes microscópicas, imágenes y descripción de hallazgos inmunohistoquímicos y datos de biología molecular con imágenes. Se pondrá el material a disposición de los alumnos.

PRIMER CICLO DE PRÁCTICAS:

- **Práctica 1a: "Metástasis de carcinoma indiferenciado de origen desconocido" (Caso clínico). Práctica 1b: "Metástasis de Adenocarcinoma".**

- **Práctica 2: "Procedimientos de ganglio centinela en Anatomía Patológica" (Caso clínico).**
- **Práctica 3: "Diagnóstico molecular en Patología" (seminario teórico-práctico).**
- **Práctica 4: "Detección precoz del cáncer de cervix. Diagnóstico molecular" (seminario teórico-práctico).**
- **Práctica 5: "Infección congénita por Herpes" (Caso clínico).**

SEGUNDO CICLO DE PRÁCTICAS:

- **Práctica 6: Aplicaciones del diagnóstico molecular en patología infecciosa (seminario).**
- **Práctica 7: Feocromocitoma. Paraganglioma (Caso Clínico)**
- **Práctica 8: "Poliposis adenomatosa familiar de colon. Variante atenuada" (Caso clínico).**
- **Práctica 9: "Tumores de fosa posterior en la infancia" (Seminario).**

3. CRITERIOS DE EVALUACIÓN:

Para la evaluación de los alumnos se tendrá en cuenta los siguientes puntos

1. Evaluación de la enseñanza teórica:

Tipo de Examen:

Examen final: el examen constará de 50 preguntas de tipo test de respuesta múltiple, con cinco respuestas posibles entre las cuales solamente una de ellas es válida; no se puntúan negativamente las respuestas erróneas. Se exige un mínimo de un 60% de respuestas acertadas para aprobar la parte teórica.

La nota obtenida en la citada prueba supondrá el 80% de la calificación final

Los exámenes extraordinarios serán tipo pregunta extensiva (en número de 5) a desarrollar en 10 minutos cada una. La calificación de aprobado se obtendrá con 5 puntos.

2. Evaluación de la enseñanza práctica:

- En la evaluación de la enseñanza práctica se valora:
 - La receptividad activa del estudiante en prácticas
 - Su interés y colaboración en todas las actividades

- La valoración de los formularios de las prácticas impartidas

La nota obtenida en la citada prueba supondrá el 20% de la calificación final

4. BIBLIOGRAFÍA

- Kumar V, Abbas AK, Fausto N y Mitchell R . Robbins Patología Humana. Octava edición. Elsevier España. 2008.

-Tubbs RR, Stoler MH. Cell and tissue based Molecular Pathology (A volum in the series Foundations in Diagnostic Pathology, J R Goldblum). Edit. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, 2009.

-Coleman WB, Tsongalis GJ. Molecular Pathology. The Molecular Basis of Human Diseases. Edit . Elsevier, London, 2009.

-Coleman WB, Tsongalis GJ. Essential concepts in Molecular Pathology. Edit . Elsevier, London, 2010.