Ministerio de Cultura y Educación
Universidad Nacional de San Luis
Facultad de Química Bioquímica y Farmacia
Departamento: Bioquímica
Area: Quimica Biologica

(Programa del año 2021)

I - Oferta Académica

Materia	Carrera	Plan	Año	Período
QUIMICA BIOLOGICA PATOLOGICA	LIC. EN BIOQUÍMICA	11/10 -CD	2021	2° cuatrimestre

II - Equipo Docente

Docente	Función	Cargo	Dedicación
VARAS, SILVIA MABEL	Prof. Responsable	P.Tit. Exc	40 Hs
NAVIGATORE FONZO, LORENA SILVI	Prof. Co-Responsable	P.Adj Exc	40 Hs
FERRAMOLA, MARIANA LUCILA	Responsable de Práctico	JTP Exc	40 Hs
LACOSTE, MARIA GABRIELA	Responsable de Práctico	JTP Semi	20 Hs

III - Características del Curso

Credito Horario Semanal				
Teórico/Práctico	Teóricas	Prácticas de Aula	Práct. de lab/ camp/ Resid/ PIP, etc.	Total
Hs	5 Hs	Hs	4 Hs	9 Hs

Tipificación	Periodo
B - Teoria con prácticas de aula y laboratorio	2º Cuatrimestre

Duración			
Desde	Hasta	Cantidad de Semanas	Cantidad de Horas
23/08/2021	26/11/2021	14	120

IV - Fundamentación

En la actualidad la Química Biológica Patológica es una herramienta indispensable para el diagnóstico bioquímico y molecular de las enfermedades metabólicas, constituyendo un aporte fundamental a la Medicina. De esta manera, este curso le proporciona al estudiante de bioquímica las herramientas metodológicas actualizadas para hacer el diagnóstico más eficiente. A esta altura de la carrera el alumno ya tiene las bases teóricas y prácticas suficientes para encarar el aprendizaje de técnicas de laboratorio bioquímicas y moleculares de avanzada junto a la discusión teórica de casos clínicos relacionando procesos patológicos con la significancia de los cambios metabólicos y las alteraciones en el equilibrio fisiológico que se producen en este tipo de enfermedades. Se suma a lo anterior y en base a la responsabilidad social que les compete la posibilidad de participar activamente en la promoción de la salud referida especialmente a los desórdenes congénitos del metabolismo.

V - Objetivos / Resultados de Aprendizaje

1- Conocer las bases genéticas que provocan las enfermedades hereditarias, analizar las alteraciones metabólicas, las enzimas deficientes y metabolitos acumulados.
2- Aprender las destrezas y técnicas de laboratorio necesarios para la determinación de metabolitos, actividades de enzimas y mutaciones que conlleven al diagnóstico bioquímico y molecular de aquéllas enfermedades.
3-Resaltar todas las patologías que integran el panel de enfermedades genéticas detectadas por el Programa Nacional de

Pesquisa Neonatal.
4- Integrar los conocimientos obtenidos en distintos cursos como inmunología, fisiología, química biológica, genética y biología molecular para el correcto diagnóstico de estas enfermedades.

VI - Contenidos

PROGRAMA ANALITICO Y/O DE EXAMEN

GENÉTICA Y CANCER

Tema 1: Errores congénitos del metabolismo. Conceptos. Epidemiología. Patogenia: bases genéticas. Manifestaciones clínicas generales. Diagnóstico individual y poblacional. Prevención. Pesquisa neonatal. Bases del tratamiento. Clasificación de mutaciones y polimorfismos. Técnicas de Biología Molecular aplicadas al diagnóstico de enfermedades hereditarias: fundamentos e interpretación de resultados.

TEMA 2: Bases genéticas del cáncer: mutaciones de ganancia de función, virus cancerígenos, mutaciones con pérdida de función en genes supresores de tumores. Cáncer y mutaciones de los reguladores de la división celular y los puntos de control. Pérdida de los sistemas de reparación del ADN: cáncer hereditario de mama. Perfil metabólico de la célula cancerosa.
Muerte celular: tipos. Apoptosis: vía extrínseca e intrínseca. Necrosis. Ejemplos.

SANGRE

TEMA 3: Hemoglobinopatías: Variantes estructurales y talasemias. Fisiopatología. Mecanismos de hemólisis. Diagnóstico de laboratorio. Mutaciones más frecuentes. Técnicas de diagnóstico molecular. Enzimopatías eritrocitarias: Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. Variantes. Anemia hemolítica inducida por fármacos, infección y favismo. Deficiencia de piruvato quinasa: manifestaciones clínicas, hallazgos hematológicos. Isoenzimas.

TEMA 4: Porfirias y Bilirrubinemias congénitas. Biosíntesis de las porfirinas. Porfirias hepáticas y eritropoyéticas, defectos metabólicos, manifestaciones clínicas, diagnóstico. Bilirrubinemias genéticas, conjugadas y no conjugadas.

TEMA 5: Errores congénitos del metabolismo de las purinas. Hiperuricemia y gota primaria, formación de tofos. Polimorfismos en los genes de los transportadores de ácido úrico. Síndrome de Lesch Nyhan. Características clínicas y metabólicas. Herencia. Diagnóstico.

ALTERACIÓN EN LA SÍNTESIS DE LAS HORMONAS

TEMA 6: Glándula Suprarrenal. Síndrome adrenogenital. Defectos enzimáticos. Consecuencias clínicas y bioquímicas. Diagnóstico.

TEMA 7: Desórdenes de la glándula tiroides: Hipotiroidismo congénito: Dishormonogénesis: Deficiencia del cotransportador Na/I; Defectos en la tiroglobulina; Deficiencia de la tiroperoxidasa; Deficiencia de Pendrina; Defectos en la producción de peróxido de hidrógeno. Disgenesia de la glándula: Deficiencia de TTF1; TTF2 y PAX8; Defectos del receptor de TSH y resistencia periférica a las hormonas tiroideas. Consecuencias clínicas y bioquímicas. Técnicas de estudio y diagnóstico. Algoritmos.

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

TEMA 8: Síndrome de Malabsorción de Hidratos de Carbono. Malabsorción de glucosa, galactosa, sacarosa, lactosa y maltosa. Disacaridasas, ubicación. Defectos enzimáticos. Consecuencias clínicas. Diagnóstico bioquímico y molecular diferencial.

TEMA 9: Galactosemia (Deficiencia de Galactoquinasa, Deficiencia de Galactosa-1P uridiltransferasa, Deficiencia de Galactosa 4'-epimerasa). Manifestaciones clínicas. Metabolismo de la galactosa en la galactosemia. Defectos enzimáticos. Metabolito tóxico. Diagnóstico. Prevención. Detección de portadores. Fructosuria. Metabolismo de la fructosa. Fructosuria esencial. Intolerancia hereditaria a la fructosa. Cuadro clínico. Mecanismo bioquímico. Diagnóstico. Algoritmos.

TEMA 10: Glucogenosis. Clasificación. Tipo I o Enfermedad de von Gierke, deficiencia de glucosa 6-fosfatasa; Tipo II o Enfermedad de Pompe, deficiencia de alfa-glucosidasa lisosomal; Tipo III, deficiencia de la enzima desramificante; Tipo IV, deficiencia de la enzima ramificante; Tipo V o Enfermedad de McArdle, deficiencia de la fosforilasa muscular; Tipo VI, deficiencia de la fosforilasa hepática; Tipo VII, deficiencia de fosfofructoquinasa muscular; Tipo IX, deficiencia de fosforilasa quinasa. Alteraciones bioquímicas. Cuadro clínico. Diagnóstico. Detección de portadores.

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS

TEMA 11: Hiperfenilalaninemias. Fenilcetonuria clásica. Diagnóstico. Hiperfenilalaninemia materna.Algoritmos diagnósticos. Tirosinemias. Tirosinemia hereditaria del recién nacido. Albinismo. Clasificación. Diagnóstico bioquímico y molecular.

TEMA 12: Alcaptonuria. Acidemias orgánicas de cadena ramificada. Alteración metabólica. Defectos enzimáticos. Cuadro clínico. Diagnóstico. Cistinuria. Alteración de los sistemas de transporte a través de membrana. Enfermedad de Hartnup. Síndrome renal de Fanconi.

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

Tema 13: Las dislipemias primarias (o genéticas): características generales. Alteraciones en Vía exógena, endógena y reversa. Clasificación de las dislipemias: según la etiopatogenia y fenotipo. Alteraciones genéticas vía exógena: hiperlipoproteinemia tipo I y V. Déficit en LPL (Hiperlipoproteinemia tipo I familiar); Déficit en apoproteína C-II (Hiperlipoproteinemia tipo Ib) y déficit de GPIHBP1. Manifestaciones clínicas del síndrome quilomicronemia. Características bioquímicas. Hiperlipoproteinemia III (Disbetalipoproteinemia): Rol de Apo E en el metabolismo de lipoproteínas normal y patológico.

TEMA 14: Alteraciones en el metabolismo de las LDL y VLDL. Desórdenes en la biogénesis y secreción de lipoproteínas que contienen Apolipoproteínas B: Abetalipoproteinemia. Hipercolesterolemia Familiar. Características clínicas. Aspectos genéticos y moleculares. Receptor de LDL. Tipos de mutaciones del receptor de LDL. Diagnóstico bioquímico y molecular. Tratamiento. Aterogénesis. Mecanismo de formación de la placa ateromatosa.

TEMA 15: Desórdenes familiares del metabolismo de las HDL: Deficiencia de lecitina: colesterol aciltransferasa

familiar y enfermedad de ojos de pez. Enfermedad de Tangier. Deficiencia de CETP y Apo AI. Lipoproteínas anómalas. Características clínicas y bioquímicas.

ALTERACIONES EN LA ESTRUCTURA DEL TEJIDO MUSCULAR

TEMA 16: Distrofias musculares. Clasificación. Distrofias musculares sarcolémicas: Enfermedad de Duchenne/Becker; Sarcoglicanopatías; Distrofias musculares de cintura. Distrofia muscular de Emery-Dreifuss. Genética. Cuadro clínico. Tratamiento. Mecanismo bioquímico y molecular de la patogénesis.

ALTERACIONES EN EL SISTEMA DE TRANSPORTE A TRAVÉS DE MEMBRANA

TEMA 17: Fibrosis Quística. Tipos de mutaciones en el gen CFTR. Alteraciones en el sistema respiratorio, páncreas y glándulas sudoríparas. Diagnóstico bioquímico y molecular. Nuevos tratamientos. Manejo de algoritmos diagnósticos.

ALTERACIONES EN EL SISTEMA DE DEGRADACIÓN LISOSOMAL

Tema 18: Mucopolisacaridosis: Clasificación. Deficiencia de alfa-L-Iduronidasa (Enfermedades de Hurler, Scheie y Hurler-Scheie); Deficiencia de Iduronato sulfatasa (Enfermedad de Hunter); Deficiencia de Heparan N-sulfatasa (Sanfilippo A); Deficiencia de alfa-N-Acertilglucosaminidasa (Sanfilippo B); Deficiencia de Acetil-CoA alfa-glucosaminida acetiltransferasa (Sanfilippo C); Deficiencia de N-Acetilglucosamina 6-sulfatasa (Sanfilippo D); Deficiencia de Galactosa 6-sulfatasa (Morquio A); Deficiencia de beta-Galactosidasa (Morquio B). Cuadro clínico. Nuevos tratamientos.

TEMA 19: Esfingolipidosis. Deficiencia de ceramidasa. Enfermedad de Niemann-Pick tipo A y B; Enfermedad de Gaucher, Enfermedad de Krabbe. Deficiencia de Arilsulfatasa A (Leucodistrofia metacromática); Deficiencia de alfa-Galactosidasa A (Enfermedad de Fabry); Deficiencia de beta-Galactosidasa (GM1-gangliosidosis); GM2-gangliosidosis: Enfermedad de Tay-Sachs, Enfermedad de Sandhoff, Deficiencia de factor activador). Alteraciones en el tráfico de lípidos (Niemann-Pick tipo C, Enfermedad de Wolman. Diagnóstico. Enzimoterapia. Diagnóstico prenatal.

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LAS VITAMINAS

TEMA 20:Desordenes del metabolismo de biotina
Requerimientos de biotina: captación y catabolismo. Deficiencia de biotina. Biotinilación de apocarboxilasas. Biotinidasa. Gen. Formas, origen y sitios de acción de biotinidasa. Deficiencia de biotinidasa: diagnóstico y tratamiento. Programa nacional de enfermedades congénitas. Algoritmos.

VII - Plan de Trabajos Prácticos

TRABAJOS PRACTICOS DE AULA: PROBLEMAS DE CASOS CLÍNICOS:

-Práctico Nº1: Hemoglobinopatías Estructurales. Enzimopatías Eritrocitarias. Hiperbilirrubinemias congénitas.
-Práctico Nº2: Hipotiroidismo Congénito. Galactosemia y Fructosuria

- Práctico Nº3: Dislipoproteinemias Hereditarias: Alteraciones del metabolismo de los QM y remanentes. Alteraciones del metabolismo LDL. Alteraciones del metabolismo HDL.

TRABAJOS PRÁCTICOS DE LABORATORIO:
Práctico Nº 1: PROBLEMAS DE TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR APLICADAS AL DIAGNOSTICO DE ENFERMEDADES HEREDITARIAS.
Práctico Nº2: PCR I. PROBLEMAS PRÁCTICOS EN LA ESTANDARIZACIÓN DE UNA REACCIÓN DE PCR.
Práctico Nº3: PCRII: AMPLIFICACIÓN DE UN FRAGMENTO DEL GEN DE CFTR. DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA POR MAS-PCR.
Práctico Nº 4: DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DE BETA-TALASEMIA. ELECTROFORESIS DE HEMOGLOBINA.
Práctico Nº 5: DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DE PORFIRIAS.
Práctico Nº 6: DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DE AMINOACIDURIAS.
Práctico Nº 7: PESQUISA NEONATAL: DIAGNÓSTICO DE FENILCETONURIA Y GALACTOSEMIA.

VIII - Regimen de Aprobación

ESTA ASIGNATURA SE APRUEBA A TRAVÉS DE LA REGULARIZACIÓN CON APROBACIÓN DE LOS TRABAJOS PRÁCTICOS DE AULA Y DE LABORATORIO, SEMINARIOS Y PARCIALES Y CON EL EXAMEN FINAL

IX - Bibliografía Básica

[1] Charles R. Scriver, Arthur L. Beaudet, William S. Sly and David Valle: The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases (OMMBID)http://ommbid.mhmedical.com/. Con actualizaciones permanentes online de los distintos capítulos.
[2] Lehninger Principles of Biochemistry (Inglés) Eighth Edición Editorial : W. H. Freeman; Eighth edición (2021). ISBN-10 : 1319228003. David L. Nelson, Michael M. Cox
[3] Lehninger Principles of Biochemistry 7th Edition, EDICIONES OMEGA, S.A.; 1st Edición (2018)Publisher: W.H. Freeman; ISBN-13: 978-8428216678.
[4] Stryer Lubert, Berg Jeremy M., Tymoczko John L. Biochemistry: A Short Course.Fourth Edición(2018).ISBN-13: 978-1319114633 Editorial: W. H. Freeman.
[5] Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. By Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, David E. Bruns. 2012. ISBN 978-1-4160-6164-9.
[6] Molecular Diagnostics. 3rd Edition Editors: George P. Patrinos Wilhelm Ansorge Phillip B. Danielson. Hardcover ISBN: 9780128029718. Academic Press (2016)
[7] Molecular Diagnostics: Techniques and Applications for the Clinical Laboratory.2010. Edited by Wayne W. Grody, Robert M. Nakamura, Frederick L. Kiechle, Charles. ISBN 978-1-12-369428-7
[8] Thompson, James Scott y Thompson, Margaret W. Genética en Medicina, 7ma Edición. Año 2008
[9] Molecular Diagnostics: Current Technology and Applications (Horizon Bioscience)by Juluri R. Roa, Colin C. Fleming, John E. Moore. 2006. ISBN-13: 978-1904933199
[10] Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments Publisher: Wiley; 7 edition (2013) ISBN-13: 978-1118206737
[11] Williams Textbook of Endocrinology. 12 edition. Publisher: Saunders (2011) ISBN-13: 978-1437703245
[12] Harrison's Endocrinology, McGraw-Hill Professional; 3 edition (2013). ISBN-13: 978-0071814867
[13] Williams Hematology, Eighth Edition Publisher: McGraw-Hill Professional; 8 edition (2010) ISBN-13: 978-0071621519. CD ISBN 978-0-07-162145-8.
[14] BRS Biochemistry, Molecular Biology, and Genetics, Fifth Edition, By Todd A. Swanson M.D. Ph. D, Sandra I. Kim MD PhD, Marc J. Glucksman PhD. 2009. ISBN-13: 978-0781798754
[15] Wilson J & Hunt T. Molecular Biology of the Cell. The problem book. Fifth Edition. 2007.Garland Publishing. ISBN-10: 0815341105
[16] Sambrook J, Fritsch EF and Maniatis T: Molecular Cloning. A Laboratory Manual. Tomo 1, 2 y 3. 1989 Publisher: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2nd edition. Language: English. ISBN-10: 0879693096

X - Bibliografia Complementaria

[1] Trabajos originales obtenidos de revistas especializadas: Human Molecular Genetics, ISSN 1460-2083; European Journal of Human Genetics, ISSN: 1018-4813; Journal of Inherited Metabolic Disease, ISNN1573-2665; Nature Genetics, ISSN:

1061-4036; Orphanet Journal of Rare Diseases, ISSN: 1750-1172; PLoS Genetics, ISSN 1553-7390; The Lancet; Haematologica (The Hematology Journal), ISSN 1592-8721; Blood (American Society of Hematology), ISSN: 1528-0020; Hemoglobin, ISSN: 0363-0269; New England Journal of Medicine (NEJM, ISSN 0028-4793; Clinical Chemistry (American Association for Clinical Chemistry), ISSN 0009-9147; Nucleic Acids Research, ISSN 1362-4962;etc.
[2] Buscadores en Internet: OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/;
[3] Human Gene Mutation Database: HGMD: http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php
[4] PubMed (U.S. National Library of Medicine): http://www.ncbi.nlm.nih.gov
[5] Todas las revistas recomendadas en el blog del curso: http//qbpatologica.wordpress.com

XI - Resumen de Objetivos

1- Conocer los trastornos genéticos que provocan alteraciones metabólicas y dan lugar a las enfermedades hereditarias.
2- Desarrollar los conocimientos necesarios para desempeñarse en un laboratorio para llevar a cabo el diagnóstico bioquímico y molecular de aquéllas enfermedades.
3- Enfatizar la enfermedades detectadas por pesquisa neonatal.

XII - Resumen del Programa

PROGRAMA SINTÉTICO:
1- Herencia. Enfermedades genéticas. Mutaciones y Polimorfismos. Técnicas de Biología Molecular usadas para su detección.
2- Biología Molecular del Cáncer. Apoptosis. Genes supresores.
3- Hemoglobinopatías estructurales. Talasemias. Enzimopatías eritrocitarias.
4- Alteración en el metabolismo de las Porfirinas: Porfirias. Hiperbilirrubinemias Congénitas.
5- Alteración en el metabolismo de las Purinas: Gota, Lesch Nyhan.
6- Alteración en la síntesis de Hormonas: Síndrome Adrenogenital.
7- Alteración en la síntesis de Hormonas: Hipotiroidismo congénito. Diagnóstico.
8- Alteración en el metabolismo de Hidratos de Carbono: Deficiencia de beta- galactosidasa.
9- Galactosemia. Fructosuria.
10- Glucogenosis.
11- Alteración en el metabolismo de Aminoácidos: Aminoacidurias: Fenilcetonurias, Tirosinemias, Albinismo.
12-Alcaptonuria, Cistinuria, Hartnup, Fanconi.
13- Alteración en el metabolismo de las Lipoproteínas: Generalidades. Síndrome de Hiperquilomicronemia. Disbetalipoproteinemia.
14- Alteraciones en el metabolismo de LDL y VLDL. Hipercolesterolemia familiar. Abeta Abetalipoproteinemia. Aterogénesis. Etapas en la formación placa ateromatosa
15- Alteraciones en el metabolismo de HDL. Deficiencia LCAT. Enfermedad de Tangier.
16- Distrofias Musculares.
17- Fibrosis Quística.
18- Mucopolisacaridosis
19- Esfingolipidosis.
20- Desordenes del metabolismo de biotina. .

Bolillas:
1- Temas 1 y 20
2- Temas 2 y 19
3- Temas 3 y 18
4- Temas 4 y 17
5- Temas 5 y 16
6- Temas 6 y 15
7- Temas 7 y 14
8- Temas 8 y 13
9- Temas 9 y 12
10- Temas 10 y 11

XIII - Imprevistos

El curso se dictará en una modalidad dual: presencial y virtual. Las teorías se dictarán en forma presencial y virtual en tiempo real usando la plataforma de google-meet. Se publicaran las clases y toda la bibliografía recomendada en el blog del curso.
En referencia a los Trabajos Prácticos de Laboratorio (3 al 6) se dictarán en forma presencial. Los TPs de Aula (1 al 3) y los TPs de Laboratorio Nº 1, 2 y 7 se realizaran con una modalidad virtual.

XIV - Otros