

# 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,



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.**