

# Máster 2008-2009 UAM

## Biomedicina Molecular Biología Molecular y Celular Biotecnología

### Módulo BM5 GENÓMICA, PROTEÓMICA Y MODIFICACIÓN GENÉTICA

#### Clases de la parte de "GENOMICA Y PROTEOMICA"

17 octubre - 31 octubre 2008

Todos los días, 14:00-15:30 horas

Aula I de la Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Madrid

#### Profesores:

**M<sup>a</sup> Jesús Bullido (CBMSO-UAM/CSIC)**

tel. 911964567

[mariajesus.bullido@uam.es](mailto:mariajesus.bullido@uam.es)

**Jesús Cruces (IIB-UAM/CSIC)**

tel. 914975406

[jesus.cruces@uam.es](mailto:jesus.cruces@uam.es)

**Belén Peral (IIB-UAM/CSIC)**

tel. 915854478

[bperal@iib.uam.es](mailto:bperal@iib.uam.es)

**José Fernández Piqueras (CBMSO-UAM/CSIC)**

tel. 914978202

[jfpiqueras@uam.es](mailto:jfpiqueras@uam.es)

#### Profesores invitados

**Janet Hoenicka (Hospital 12 de Octubre)**

tel. 913908765

[jhoenicka.hdoc@salud.madrid.org](mailto:jhoenicka.hdoc@salud.madrid.org)

**Damián García Olmo (Hospital La Paz)**

tel. 914975494

[damian.garcia@uam.es](mailto:damian.garcia@uam.es)

## CLASES

### **Viernes, 17 de octubre de 2008**

Organización del Genoma Humano.

**José Fernández Piqueras**, CBMSO-UAM/CSIC

### **Lunes, 20 de octubre de 2008**

Epigenética

**José Fernández Piqueras**, CBMSO-UAM/CSIC

### **Martes, 21 de octubre de 2008**

Mapas físicos del Genoma Humano

**Jesús Cruces**, IIB-UAM/CSIC

### **Miércoles, 22 de Octubre de 2008**

Mapas genéticos. Bases de datos de variantes del Genoma Humano

**M<sup>a</sup> Jesús Bullido**, CBMSO-UAM/CSIC

### **Jueves, 23 de octubre de 2008**

Enfermedades hereditarias monogénicas. Mutaciones patológicas

**Belén Peral**, IIB-UAM/CSIC

### **Viernes, 24 de octubre de 2008**

Enfermedades complejas. Mecanismos patogénicos. Interacciones genes/ambiente

**M<sup>a</sup> Jesús Bullido**, CBMSO-UAM/CSIC

### **Lunes, 27 de octubre de 2008**

Herramientas genómicas para el estudio de patología humana

**M<sup>a</sup> Jesús Bullido**, CBMSO-UAM/CSIC

### **Martes, 28 de octubre de 2008**

Proteómica comparativa para el estudio de patología humana

**Belén Peral**, IIB-UAM/CSIC

### **Miércoles, 29 de octubre de 2008**

Realidades clínicas de la terapia celular. Aplicaciones e investigación traslacional.

**Damián García Olmo**, Hospital La Paz

### **Jueves, 30 de octubre de 2008**

Farmacogenética y farmacogenómica

**Janet Hoenicka**, Hospital 12 de octubre

### **Viernes, 31 de octubre de 2008**

**EXAMEN**

## GUIONES DE CLASES

### **GENOME ORGANIZATION**

**José Fernández Piqueras, CBMSO-UAM/CSIC**

- Structure and organization of the human genome
- DNA sequences and patterns of distribution
- Coding and non-coding genes
- RNA interference
- HapMap and ENCODE projects
- The human gene in the post-ENCODE era

#### **References:**

- Feuk L, Carson AR and Scherer SW (2006) Structural variation in the human genome. *Nature Rev Genet* 7: 85-97.
- Gerstein et al (2007) What is a gene, post-ENCODE?. History and updated definition. *Genome Res* 17: 669-681.
- Huttenhofer A and Schattner P (2006) The principles of guiding by RNA: chimeric RNA-protein enzymes. *Nature Rev Genet* 7: 475-482.
- Levy et al (2007) The diploid genome of an individual human. *PLoS Biol* 5: e254.
- Lupski JR (2007) Structural variation in the human genome. *NEJM* 356: 1169-1171.
- Strachan T. and Reads (2004) *Human Molecular genetics* 3. Garland Science.
- Science: número monográfico de 16 de Febrero de 2001
- Nature: número monográfico de 15 de Febrero de 2001.
- The International HapMap Consortium (2005) A haplotype map of the human genome *Nature* 437 (27 de Octubre)
- Southeimer EJ & Carthew RW (2005) Silence from within: siRNAs and miRNAs. *Cell* 122: 9-12.
- Zeng Y (2006) Principles of micro-RNA production and maturation. *Oncogene* 25: 6156-6162.

### **EPIGENETIC**

**José Fernández Piqueras, CBMSO-UAM/CSIC**

- Concept of Epigenetic
- Molecular mechanisms.
- Epigenetic changes during gametogenesis and embryogenesis.
- Gametic and post-zigotic imprinting.
- Epigenetic, aging and cancer.

#### **References:**

- Bernstein BE, Meissner A and Lander ES (2007) The mammalian epigenome *Cell* 128: 669-681.
- Feinberg AP et al (2006) The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nat Rev Genet* 7: 21.
- Esteller M (2007) Cancer Epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nature Rev Genet* 8: 286-298.
- Esteller M (2008) Epigenetics in cancer. *New England J Med.* 358: 1148.
- Fraga M & Esteller M (2002) DNA methylation: a profile of methods and applications. *Biotechniques* 297: 1807.
- Jones PA & Baylin SB (2002) The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 3: 415.
- Laird (2003) The power and the promise of DNA methylation markers. *Nature Rev Genet* 3: 253-266
- Lee (2003) Molecular links between X-inactivation and autosomal imprinting: X-inactivation as a driving force for the evolution imprinting. *Current Biol* 13: 242-254
- Li (2002) Chromatin modification and epigenetic reprogramming in mammalian development *Nat Rev Genet* 3: 662.

- Minucci S & Pelicci PG (2006) Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments of cancer. *Nat Rev Cancer* 6: 38.
- Park KY & Pfeifer K (2003) Epigenetic interplay. *Nat Genet* 34: 126.
- Reik W & Walter J (2001) Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat Rev Genet* 2: 21.
- Robertson KD (2006) DNA methylation and human disease. *Nat Rev Genet* 6: 597.
- Suzuki MM & Bird A (2008) DNA methylation landscapes: provocative insights from epigenomics. *Nature Rev. Genet* 9: 465.

## **PHYSICAL MAPPING OF THE HUMAN GENOME: LOW- AND HIGH-RESOLUTION**

**Jesús Cruces, IIB-UAM/CSIC**

### **Physical Maps:**

#### **1.- Low-Resolution Physical Maps:**

- a) Chromosome mapping
- b) Somatic Cell Hybrid Panels
- c) Radiation hybrids panels

#### **2.- High-Resolution Physical Maps:**

- a) Chromatin and DNA fiber FISH
- b) Long-range restriction mapping
- c) Assembly of high molecular weight genomic clones (contigs)
- d) STSs (Sequence Tag Sites) map
- e) ESTs (Expressed Sequence Tags) map

**Genetic Maps:** To be explained the next day.

**Integrated Physical And Genetic Maps:** *Genomic browsers.* Explained in BM1.

### **References:**

- Brown, T.A. (2002). "Genomes". BIOS Scientific Publishers Limited. Oxford. Second edition.
- Strachan, T. and Read, A. (2004). "Human Molecular Genetics". BIOS Scientific Publishers Limited. Oxford. Third edition.
- Pasternak, D. (2005). "An Introduction to Human Molecular Genetics: Mechanisms of Inherited Diseases". Wiley-Liss. Second edition.
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K and Walter, P. (2007) "Molecular Biology of the Cell". Garland. Fifth Edition.
- Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C., Krieger, M., Scott, M., Bretscher, A., Ploegh, H., Matsudaira, P., (2007). "Molecular Cell Biology". Freeman. Sixth edition.
- Dennis, C. and Gallagher, R. (2002). "The Human Genome". Palgrave Macmillan.

## **MAPAS GENÉTICOS. BASES DE DATOS DE VARIANTES DEL GENOMA HUMANO.**

**María Jesús Bullido, CBMSO-UAM/CSIC**

- Tipos de variantes: Inserciones/delecciones
- Microsatélites/Repeticiones (STR)
- Polimorfismos de base única (SNPs)
- Variantes de número de copia (CNVs)
- Bases de datos "estructurales": dbSNP, DGV,....
- Relaciones con mapas físicos del genoma humano
- Polimorfismos en otras especies
- Bases de datos de haplotipos: HapMap
- Herramientas de selección de polimorfismos funcionales: PupaSuite, F-SNP,...
- Bases de datos de polimorfismos asociados a enfermedades: AlzGene, Polygenic Pathways,

### **Referencias:**

- Phillips C. Online resources for SNP analysis: a review and route map. *Mol Biotechnol.* 2007 Jan;35(1):65-97. Review.
- Teufel A, Krupp M, Weinmann A, Galle PR. Current bioinformatics tools in genomic biomedical research (Review). *Int J Mol Med.* 2006 Jun;17(6):967-73. Review.
- Reumers J, Conde L, Medina I, Maurer-Stroh S, Van Durme J, Dopazo J, Rousseau F, Schymkowitz J. Joint annotation of coding and non-coding single nucleotide polymorphisms and mutations in the SNPeff and PupaSuite databases. *Nucleic Acids Res.* 2008 Jan;36(Database issue):D825-9. Epub 2007 Dec 17.
- Conde L, Vaquerizas JM, Dopazo H, Arbiza L, Reumers J, Rousseau F, Schymkowitz J, Dopazo J. PupaSuite: finding functional single nucleotide polymorphisms for large-scale genotyping purposes. *Nucleic Acids Res.* 2006 Jul 1;34(Web Server issue):W621-5.
- Lee PH, Shatkay H. F-SNP: computationally predicted functional SNPs for disease association studies. *Nucleic Acids Res.* 2008 Jan;36(Database issue):D820-4. Epub 2007 Nov 5.

#### **Páginas WEB:**

Entrez (NCBI): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/gquery>

ENSEMBL: <http://www.ensembl.org/index.html>

UCSC: <http://genome.ucsc.edu/>

#### **Bases de datos de variantes en el genoma humano**

dbSNP: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>

HapMap: <http://www.hapmap.org/index.html.en>

DGV: <http://projects.tcag.ca/variation/>

#### **Herramientas de búsqueda de SNPs funcionales**

Pupasuite: <http://pupasuite.bioinfo.cipf.es/>

F-SNP: <http://compbio.cs.queensu.ca/F-SNP/>

## **ENFERMEDADES HEREDITARIAS MONOGÉNICAS. MUTACIONES PATOLÓGICAS**

**Belén Peral, IIB-UAM/CSIC**

#### **• Enfermedades monogénicas**

- Autosómicas Dominantes
- Autosómicas Recesivas
- Recesivas ligadas al cromosoma X
- Dominantes ligadas al cromosoma X

#### **• Enfermedades mitocondriales**

#### **• Enfermedades complejas ó de herencia poligénica.**

#### **• Diagnóstico genético directo**

- Enfermedades monogénicas
  - Gen conocido, y/o gen muy pequeño, y/o con una ó muy pocas mutaciones
  - Enfermedades debidas a expansiones de trinucleótidos

• **Estrategias para identificar genes en enfermedades monogénicas;** complicaciones (heterogeneidad genética, penetrancia incompleta, expresividad variable y genes modificadores)

#### **• Diagnóstico genético indirecto**

- Enfermedades monogénicas
- Heterogeneidad alélica y/o gen grande (análisis de ligamiento)
- Gen desconocido
- Localizado en una región cromosómica concreta
- No localizado en el genoma
- Enfermedades complejas

#### **• Qué es una mutación y tipos de mutaciones**

1. Silenciosas: Cambios sinónimos y Cambios no sinónimos
2. No-silenciosas: Cambios no sinónimos (cambios sin sentido, deleciones, inserciones, mutaciones que afectan al proceso de *splicing*)
3. Mutaciones que conllevan un cambio en la fase de lectura ó que mantienen la fase de lectura: consecuencias.

- **Métodos de screening de mutaciones:** Secuenciación, Digestión con enzimas de restricción.
- **Métodos de búsqueda de mutaciones:** Análisis citogenético (bandeo G y FISH), Southern blot, Secuenciación directa, Análisis de heteroduplex, Análisis de SSCP (Single Strand Conformation Polymorphism), Test de la proteína truncada ó PTT, DHPLC, Chips de oligonucleótidos.

#### **Referencias:**

- Jorde, Carey, Bamshad, White (2000). "Genética Médica". Harcourt. Segunda edición.
- Ward CJ, Peral B, Hughes J et al (1994). The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. *Cell* 77:881-894.
- Brook-Carter PT, Peral B, Ward CJ, Thompson P, Hughes J, Maheshwar MM, Nellist M, Gamble V, Harris PC, Sampson JR. (1994). Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease - a contiguous gene syndrome. *Nature Genet* 8:328-332.
- Peral B, Gamble V, San Millán JL, Strong C, Sloane-Stanley J, Moreno F, Harris PC. (1995). Splicing mutations of the polycystic kidney disease 1 (*PKD1*) gene induced by intronic deletion. *Hum Mol Genet* 4:569-57.
- Peral B, Gamble V, Strong C, Ong A C M, Sloane-Stanley J, Zerres K, Winearls C G, Harris P. (1997). Identification of mutations in the duplicated region of the polycystic kidney disease 1 gene (*PKD1*) by a novel approach.. *Am J Hum Genet* 60: 1399-1410.
- Rossetti S, Strmecki L, Burton S, Sneddon V, Peral B, Roy S, Bakkaloglu A, Komel R, Winearls C Harris P. (2001). Mutation analysis of the entire *PKD1* Gene: Genetic and Diagnostic Implications. *Am J Hum Genet* Vol 68: 46-63.

## **ENFERMEDADES COMPLEJAS. MECANISMOS PATOGENICOS. INTERACCIONES GENES-AMBIENTE.**

**María Jesús Bullido, CBMSO-UAM/CSIC**

- Métodos para determinar la participación de los genes en las enfermedades complejas. Asociación genética, ligamiento.
- Enfermedades complejas o "cuantitativas": Interacciones gen-gen, gen-factor ambiental. Módulos genéticos
- Aplicaciones de la genética a las enfermedades complejas:
  - Estudio de los mecanismos patogénicos
  - Definición de "perfiles de riesgo"
  - Búsqueda de dianas terapéuticas

#### **Referencias:**

- "Genetic Dissection of Complex Traits" (D. C. Rao and C. C. Gu, eds.), 2nd Edition (2008). Series "Advances in Genetics. Volume 60, Pages 1-760". Academic Press, San Diego.
- Zhang X, Li L, Wei D, Yap Y, Chen F. Moving cancer diagnostics from bench to bedside. *Trends Biotechnol.* 2007 Apr;25(4):166-73. Review.
- Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE. (2007) "Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database." *Nat Genet* 39(1): 17-23.
- Carter, CJ: Schizophrenia susceptibility genes converge on interlinked pathways related to glutamatergic transmission and long-term potentiation, oxidative stress and oligodendrocyte viability *Schiz. Res*, 86, 1-14, 2006
- Carter, CJ: Convergence of genes implicated in Alzheimer's disease on the cerebral cholesterol shuttle: APP, cholesterol, lipoproteins and atherosclerosis. *Neurochem. Int* 50, 12-38, 2007

#### **Páginas WEB:**

Genes asociados con enfermedades neuro-psiquiátricas complejas:  
[www.alzgene.org](http://www.alzgene.org)  
[www.pdgene.org](http://www.pdgene.org)  
[www.szgene.org](http://www.szgene.org)  
[www.polygenicpathways.co.uk](http://www.polygenicpathways.co.uk)

## HERRAMIENTAS GENÓMICAS PARA EL ESTUDIO DE PATOLOGÍA HUMANA.

María Jesús Bullido, CBMSO-UAM/CSIC

- Microarrays de DNA. Fundamento de la técnica
- Estudio del genoma a nivel de RNA. DNA microarrays como técnica para el análisis comparado de la expresión génica. Aplicaciones en biomedicina (Ejemplos)
- Estudio del genoma a diferentes niveles: microRNA
- Estudio del genoma a diferentes niveles: variantes de splicing
- Estudio del genoma a diferentes niveles: SNPs. Aplicación a los estudios de asociación genética
- Estudio del genoma a diferentes niveles: variantes de numero de copia (CNV)
- Uso de microarrays en la clínica (ejemplos)

### Referencias:

- Beaudet AL, Belmont JW. Array-based DNA diagnostics: let the revolution begin. *Annu Rev Med.* 2008;59:113-29. Review.
- Trevino V, Falciani F, Barrera-Saldaña HA. DNA microarrays: a powerful genomic tool for biomedical and clinical research. *Mol Med.* 2007 Sep-Oct;13(9-10):527-41. Review
- Nie L, Wu G, Culley DE, Scholten JC, Zhang W. Integrative analysis of transcriptomic and proteomic data: challenges, solutions and applications. *Crit Rev Biotechnol.* 2007 Apr-Jun;27(2):63-75. Review.
- Maynard JA, Myhre R, Roy B. Microarrays in infection and immunity. *Curr Opin Chem Biol.* 2007 Jun;11(3):306-15. Review

## PROTEÓMICA COMPARATIVA PARA EL ESTUDIO DE PATOLOGÍA HUMANA

Belén Peral, IIB-UAM/CSIC

- Introducción al concepto de **proteómica comparativa** para el estudio de cambios de expresión proteica entre dos condiciones.
  - Separación mediante geles bidimensionales y cromatografía líquida
  - Identificación de proteínas: espectrometría de masas
  - Geles bidimensionales de proteínas: infraestructura necesaria
    - Preparación de la muestra
    - Primera dimensión: separación por punto isoeléctrico
    - Segunda dimensión: separación por peso molecular
    - Tecnología "DIGE", marcaje fluorescente, análisis diferencial mediante el *Decyder*
  - Ejemplos de diversos proteomas
  - Estudio de proteómica comparativa aplicado a patología humana
  - Identificación de proteínas por espectrometría de masas: MALDI-TOF

### Bibliografía:

- Alban A, David SO, Bjorkesten L,. A novel experimental design for comparative two-dimensional gel analysis: two-dimensional difference gel electrophoresis incorporating a pooled internal standard. *Proteomics* 2003;3:36-44
- Alfonso P, Catala M, Rico-Morales ML, Durante-Rodriguez G, Moro-Rodriguez E, Fernandez-Garcia H, et al. Proteomic analysis of lung biopsies: Differential protein expression profile between peritumoral and tumoral tissue. *Proteomics* 2004;4:442-
- Baker MA, Witherdin R, Hetherington L, Cunningham-Smith K, Aitken RJ. Identification of post-translational modifications that occur during sperm maturation using difference in two-dimensional gel electrophoresis. *Proteomics* 2005;5:1003-12.
- Celis JE, Moreira JM, Cabezon T, Gromov P, Friis E, Rank F, Gromova I. Identification of extracellular and intracellular signaling components of the mammary adipose tissue and its interstitial fluid in high risk breast cancer patients: toward dissecting the molecular circuitry of epithelial-adipocyte stromal cell interactions. *Mol Cell Proteomics* 2005;4:492-522.
- Corton, M., Villuendas, G., Botella, J. I, *et al.*, Improved resolution of the human adipose tissue proteome at alkaline and wide range pH by the addition of hydroxyethyl disulfide

*Proteomics* 2004, 4, 438-441

- Corton M, Botella-Carretero JI, Lopez JA, et al. Proteomic analysis of human omental adipose tissue in the polycystic ovary syndrome using two-dimensional difference gel electrophoresis and mass spectrometry. *Hum Reprod* 2008;23:651-61
- Görg AA, Boguth G, Obermaier C, et al. Two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis with immobilized pH gradients in the first dimension (IPG-Dalt): the state of the art and the controversy of vertical versus horizontal systems. *Electrophoresis*. 16: 1079-1086 (1995)
- Jones MB, Krutzsch H, Shu H, et al. Proteomic analysis and identification of new biomarkers and therapeutic targets for invasive ovarian cancer. *Proteomics* 2: 76-84 (2002).
- Schonberger SJ, Edgar PF, Kydd R, et al. Proteomic analysis of the brain in Alzheimer's disease: Molecular phenotype of a complex disease process. *Proteomics* 1: 1519-28 (2001).

## **REALIDADES CLÍNICAS DE LA TERAPIA CELULAR: APLICACIONES E INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL.**

**Damián García Olmo, Hospital La Paz**

- 1.- Conceptos
  - Células madre
  - Terapia Celular
  - Medicina Regenerativa
- 2.- Bases para una buena investigación traslacional en terapia celular
  - El ensayo clínico y sus fases
  - Bioseguridad
- 3.- Ensayos clínicos en terapia celular
  - Desarrollo histórico
  - Situación actual: realidades clínicas
- 4.- Terapia celular en cirugía: Nuestro proyecto
  - Células madre y cicatrización
  - Cura de fístulas con células madre: de la clínica al laboratorio...y del laboratorio a la clínica.
- 5.- Una mirada al futuro

### **Referencias**

- García Olmo D, García Verdugo JM, Alemany J, Gutierrez Fuentes JA. *Cell Therapy*. Madrid: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2008
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284 (5411): 143-147.
- Fodor WL. Tissue engineering and cell based therapies, from the bench to the clinic: the potential to replace, repair and regenerate. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1: 102-108.
- García-Olmo D, Herreros D, García-Arranz M. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula including Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8(9):1417-23.
- Grant MB, May WS, Caballero S, Brown GA, Guthrie SM, Mames RN, et al. Adult hematopoietic stem cells provide functional hemangioblast activity during retinal neovascularization. *Nat Med* 2002; 8 (6): 607-612.
- Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, Reitsma M, Dohse M, Osborne L, Wang X, Finegold M, Weissman IL, Grompe M. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nat Med* 2000; 6(11):1229-34.
- Morizono K, De Ugarte DA, Zhu M, Zuk P, Elbarbary A, Ashjian P, et al. Multilineage cells from adipose tissue as gene delivery vehicles. *Hum Gene Ther*. 2003 Jan 1;14(1):59-66.
- Phinney DG, Prockop DJ. Mesenchymal stem/ Multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair current views. *Stem Cells* 2007; 25: 2896-2902.
- Planat-Bernard V, Silvestre JS, Cousin B, André M, Nibbelink M, Tamarat R, et al. Plasticity of Human Adipose Lineage Cells Toward Endothelial Cells Physiological and Therapeutic Perspectives. *Circulation* 2004; 109: 656-663.
- Rasmusson I. Immune modulation by mesenchymal stem cells. *Exp Cell Res* 2006;312(12):2169-79.

- Reyes M, Lund T, Lenvik T, Aguiar D, Koodie L, Verfaillie CM. Purification and ex vivo expansion of postnatal human marrow mesodermal progenitor cells. *Blood* 2001; 98 (9): 2615-2625.
- Rigotti G, Marchi A, Galià M, Baroni G, Benati D, Krampera M, et al. Clinical Treatment of Radiotherapy Tissue Damage by Lipoaspirate Transplant: A Healing Process Mediated by Adipose-Derived Adult Stem Cells. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119(5):1409-1422.
- Rubio D, Garcia-Castro J, Martín MC, de la Fuente R, Cigudosa JC, Lloyd AC, Bernad A. Spontaneous human adult stem cell transformation. *Cancer Res.* 2005 Apr 15; 65 (8):3035-9.
- Schuldt A, Rosen M, Gaudette G, Cohen I. Repairing damaged myocardium: evaluating cells used for cardiac regeneration. *Curr treat options Cardiovasc Med* 2008; 10:59-72.
- Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007;131(5):861-72.
- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; 282 (5391): 1145-1147.
- Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, Black IB. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *J Neurosci Res* 2000; 61 (4): 364-370.
- Zhao LR, Duan WM, Reyes M, Keene CD, Verfaillie CM, Low WC. Human bone marrow stem cells exhibit neural phenotypes and ameliorate neurological deficits after grafting into the ischemic brains of rats. *Exp Neurol* 2002; 174 (1): 11-20.
- Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001;7(2):211-28.

## FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA

Janet Hoenicka, Hospital 12 de Octubre

1. Concepto y objetivos de la farmacogenética y farmacogenómica
2. Farmacogenética del metabolismo de fármacos
  - a. Reacciones de la Fase I: el gen *CYP2D6*
  - b. reacciones de la Fase II: el gen *TPMT*
3. Herencia de rasgos farmacogenéticos
  - a. Estudios farmacogenéticos en pacientes con esquizofrenia
4. Farmacogenómica
  - a. Descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas
  - b. Diferenciación de análogos farmacológicos
  - c. Toxicogenómica

### **Bibliografía:**

- Evans WE, Relling MV. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature* 2004; 429: 464–468.
- Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med* 2001; 250: 186–200.
- Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000; 356: 1667–1671.
- Goldstein DB, Tate SK, Sisodiya SM. Pharmacogenetics goes genomic. *Nat Rev Genet* 2003; 4: 937–947.
- Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 193–200.
- Wilke RA, Lin DW, Roden DM, et al. Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6:904-16. [Erratum, *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:185.]

**Página WEB** de la relación actualizada entre fármacos, enfermedades y genes  
<http://www.pharmgkb.org/index.jsp>