La revolució actual de la genètica a través de les paraules

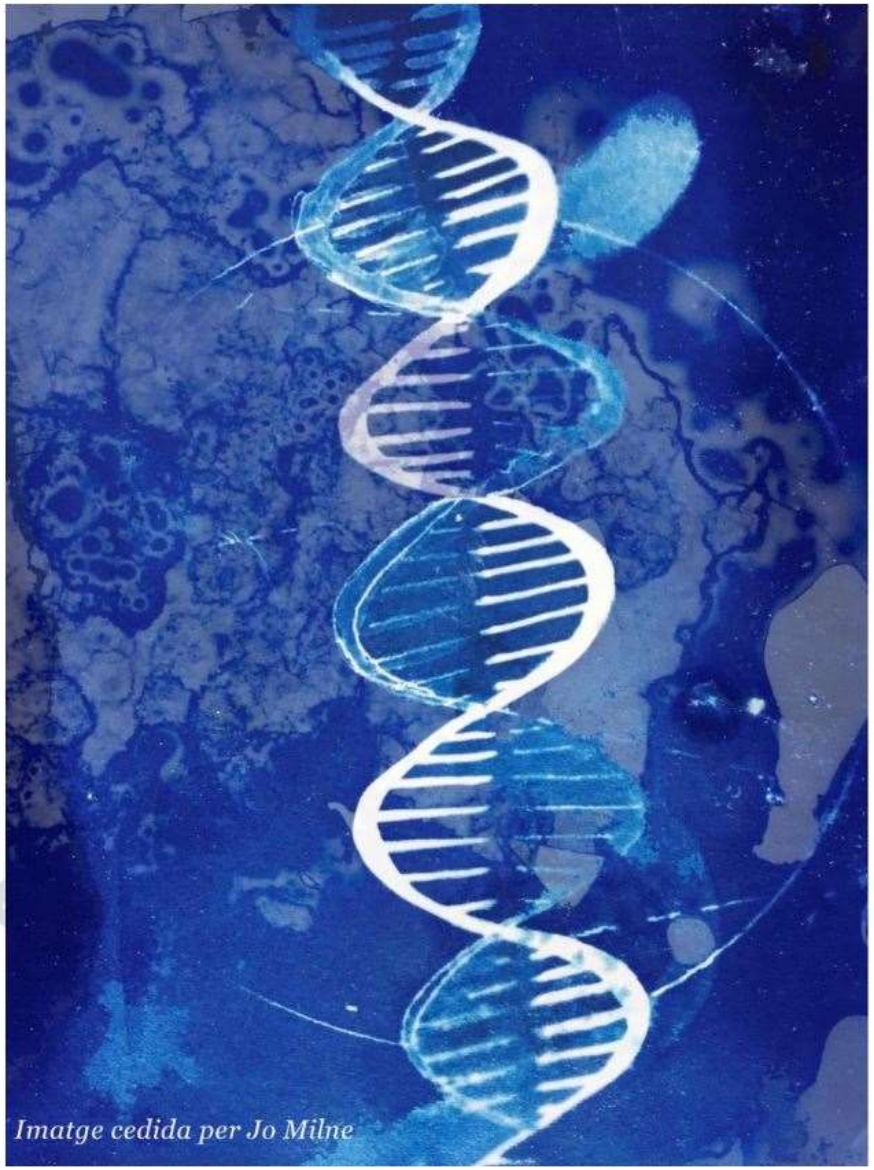
@LluisMontoliu
CNB-CSIC y CIBERER-ISCIII
montoliu@cnb.csic.es
wwwuser.cnb.csic.es/montoliu

- “He llegit un *paper* que descrivia un ratolí *knockout* fet amb *genome editing CRISPR tools* on no troben efectes *off-target* i proposen fer servir les darreres eines de *prime editing* per a desenvolupar noves estratègies de *gene therapy*”

- “He llegit un *paper* que descrivia un ratolí *knockout* fet amb *genome editing CRISPR tools* on no troben efectes *off-target* i proposen fer servir les darreres eines de *prime editing* per a desenvolupar noves estratègies de *gene therapy*”

- “He llegit un **article científic** que descrivia un ratolí **amb un gen anul·lat** fet amb les **eines CRISPR d’edició genòmica** on no troben efectes **fora de la seqüència diana** i proposen fer servir les darreres eines d’**edició de qualitat** per a desenvolupar noves estratègies de **teràpia gènica**”

Terminologia de la genètica, la genòmica i l'enginyeria genètica humana



Equip de treball

ASSESSORAMENT TERMINOLÒGIC
TERMCAT

Coordinació terminològica
M. Antònia Julià

Revisió terminològica
Laura Vilaplana
Maria Auquer

ASSESSORAMENT CIENTÍFIC
Secció de Ciències Biològiques
Institut d'Estudis Catalans

Coordinació científica
Montserrat Aguadé
Ramon Bartrons
Oriol Ramis

Revisió científica

Montserrat Aguadé *(Genètica humana; Genètica mendeliana > Cromosomes; Genètica molecular)*

Ramon Bartrons *(Genètica humana; Genètica mendeliana)*

Jaume Bertranpetit *(Genètica humana; Genètica mendeliana > Conceptes generals)*

Ferran Casals *(Genètica humana)*

Bru Cormand (Genètica mendeliana > Citologia)

Mercè Durfort (Genètica mendeliana > Reproducció)

Àurea Navarro-Sabaté (Genètica mendeliana > Dotació cromosòmica; Genètica molecular)

Virginia Nunes (Genètica mendeliana > Gens)

Rafael Oliva (Genètica mendeliana > Herència)

Núria Sala (Genètica humana; Genètica mendeliana > Citologia)

Concepció Soler (Genètica humana; Genètica mendeliana > Al·lels)

PREPUBLICACIÓ

AGRAÏMENTS

A la Societat Catalana del Diccionari Enciclopèdic de Medicina (SocDEMCAT) per la implicació i el suport en l'elaboració d'aquesta Terminologia.

A tot el personal i col·laboradors del TERMCAT que han contribuït al projecte; particularment a Dolors Montes Pérez, Joan Rebagliato Nadal i Lluís Pérez-Carrasco per la tasca de normalització terminològica, a Marta Grané Franch per la supervisió i orientacions, a Mariona Torra Ginestà per la recerca documental.

1981-1986

Facultad de Biologia (UB, Barcelona)

Antoni Prevosti

Roser González

Estructura i expressió de gens de les α-tubulines en el blat de moro (*Zea mays L.*)

LLUIS MONTOLIU I JOSE

Barcelona 1990

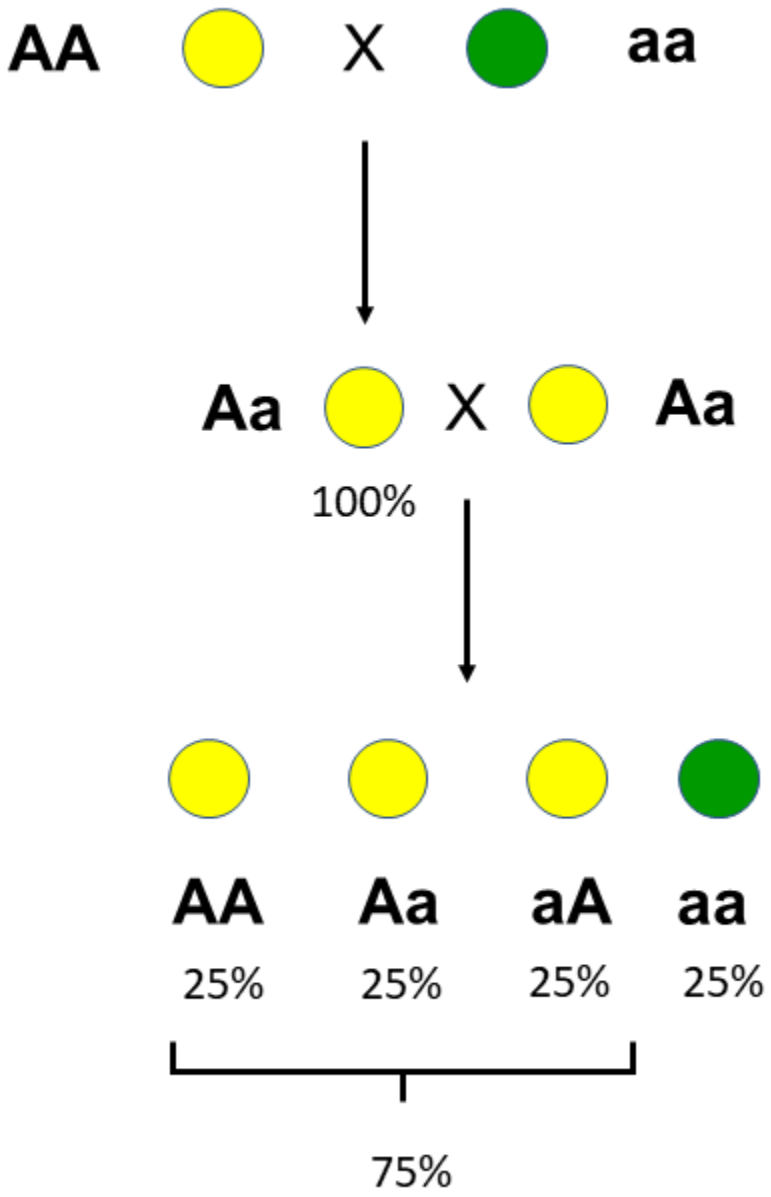
Pere Puigdomènech

Blat de moro ***Zea mays***

1986-1990

1865 – 1900 – 1944 – 1953 – 1973 – 1975 – 1981 – 1983 - 1989 – 1997 – 1998 – 2001 – 2013

Gregor Mendel



Dominant / dominància
Recessiu / recessivitat

Heterocigosis / heterocigots
Homocigosis / homocigots

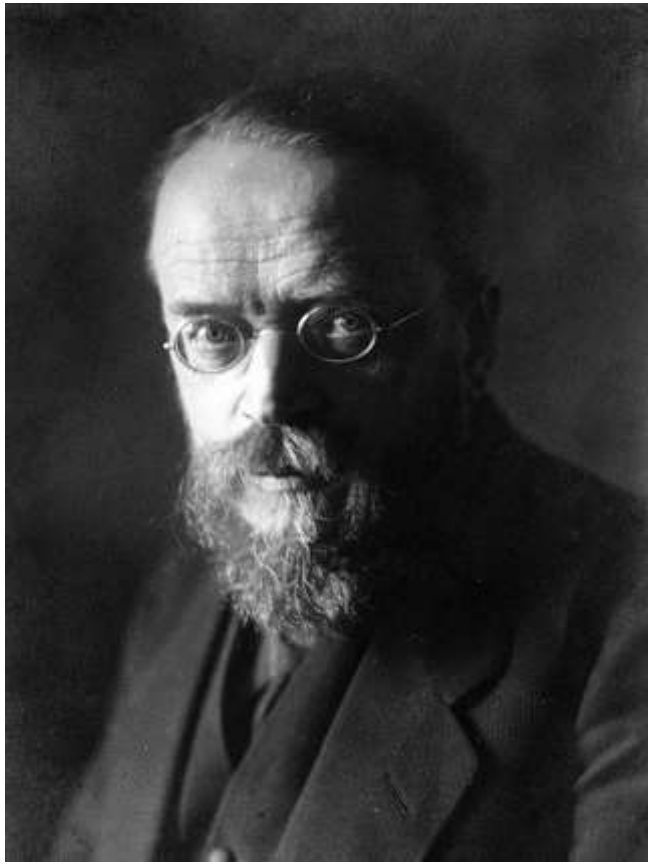
Lleis de l'**herència**

AB	Ab	aB	ab	♂ / ♀
AABB	AAbB	aABB	aAbB	AB
AABb	AAbb	aABb	aAbb	Ab
AaBB	AabB	aaBB	aabB	aB
AaBb	Aabb	aaBb	aabb	ab

Segregació
Transmissió
Caràcters independents
Lligament genètic

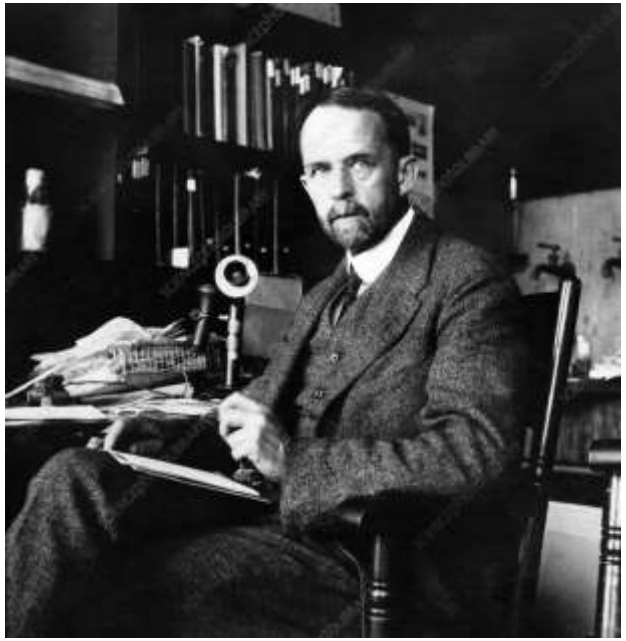
1865 – **1900** – 1944 – 1953 – 1973 – 1975 – 1983 – 1987 - 1989 – 1997 – 1998 – 2001 – 2013

Hugo de Vries



Carl Correns

El gen / locus *white*

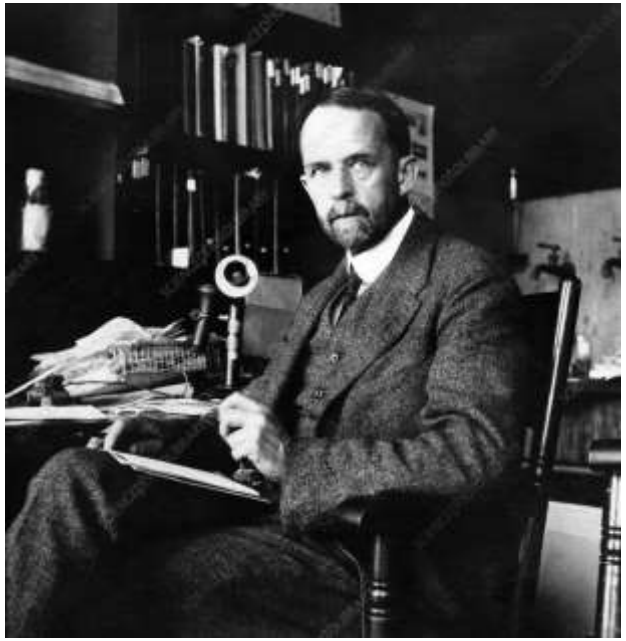


Thomas H. Morgan (1910)

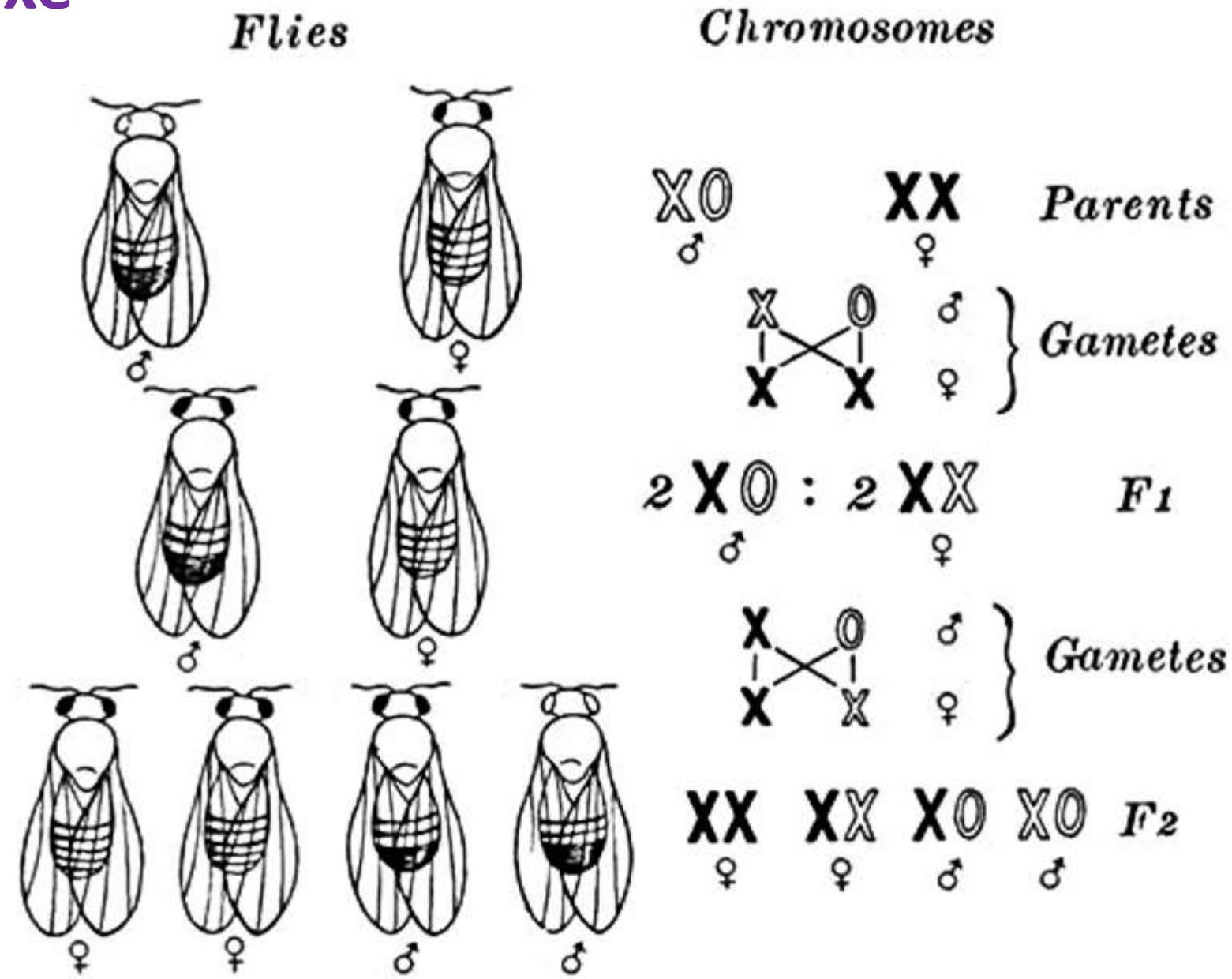
Drosophila melanogaster

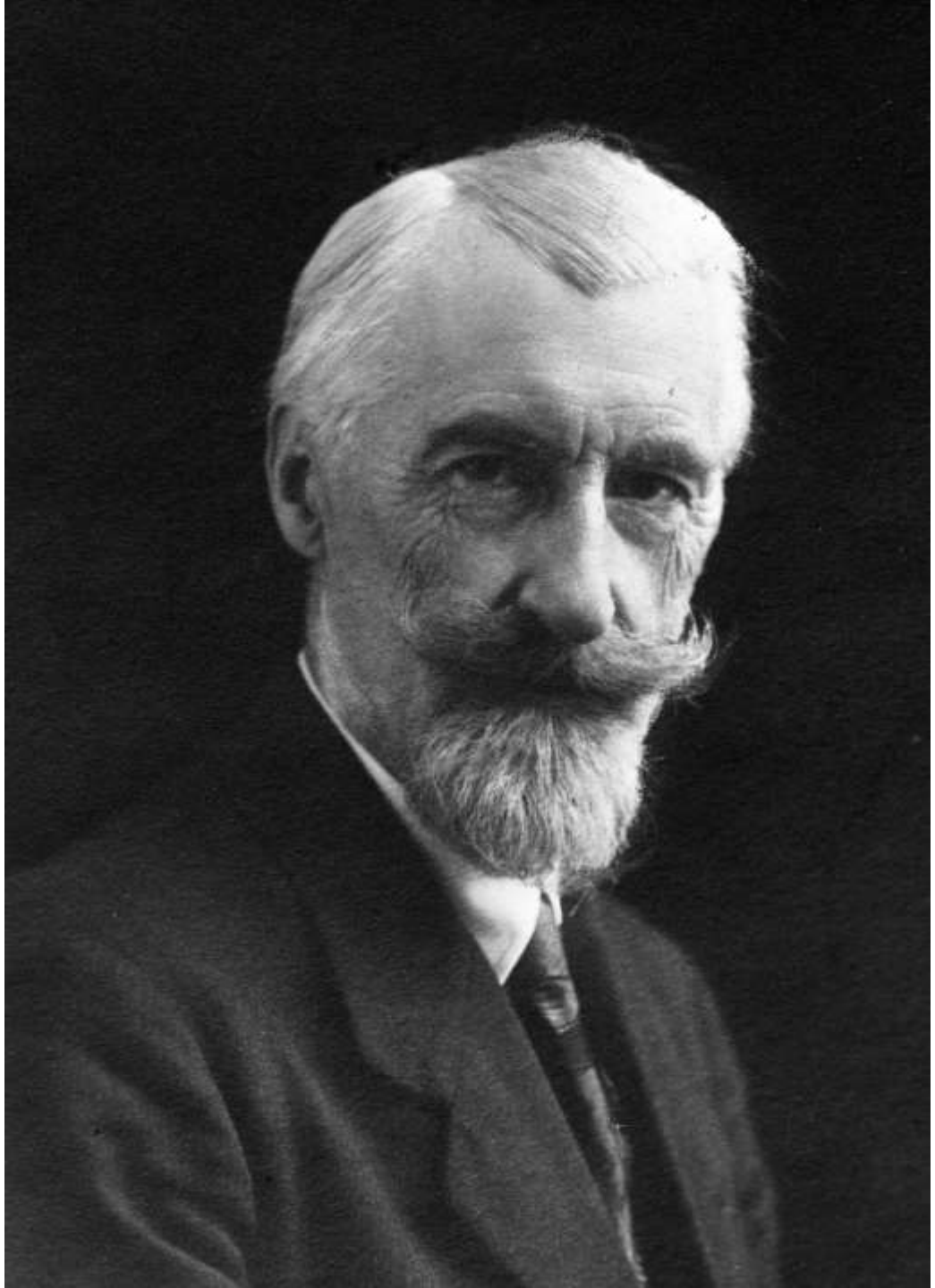
Mutació / mutant

Herència lligada al sexe



Thomas H. Morgan (1915)





Lucien Cuénot (1866-1951)

albinisme

IV

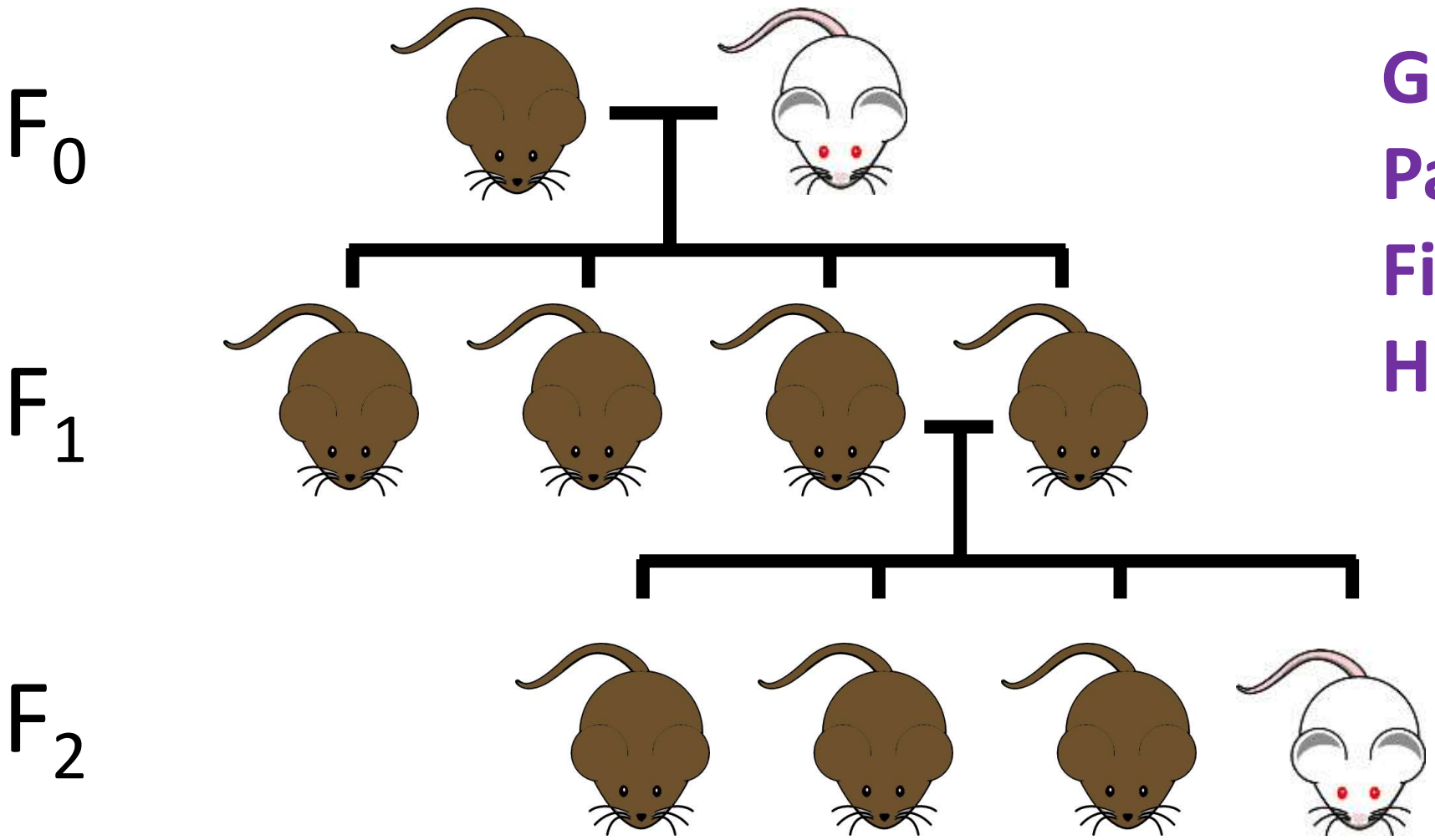
LA LOI DE MENDEL
ET L'HÉRÉDITÉ DE LA PIGMENTATION CHEZ LES SOURIS

par L. Cuénot

En 1865, Gregor Mendel, à la suite d'expériences d'hybridation sur les Pois, a formulé clairement et complètement une loi d'hérédité, qui a été redécouverte récemment et confirmée par de Vries, Correns, E. Tschermak, Webber.

Supposons que l'on croise deux plantes qui diffèrent entre elles par n caractères, dont le plus frappant est par exemple la couleur de la fleur : appelons a la couleur de l'une des plantes, et b celle de l'autre. Si ces caractères suivent la règle de Mendel, les produits du croisement présentent une uniformité absolue : tous les hybrides

Lucien Cuénot (1902)



Generacions
Parentals
Filials
Híbrids

Lucien Cuénot (1902)

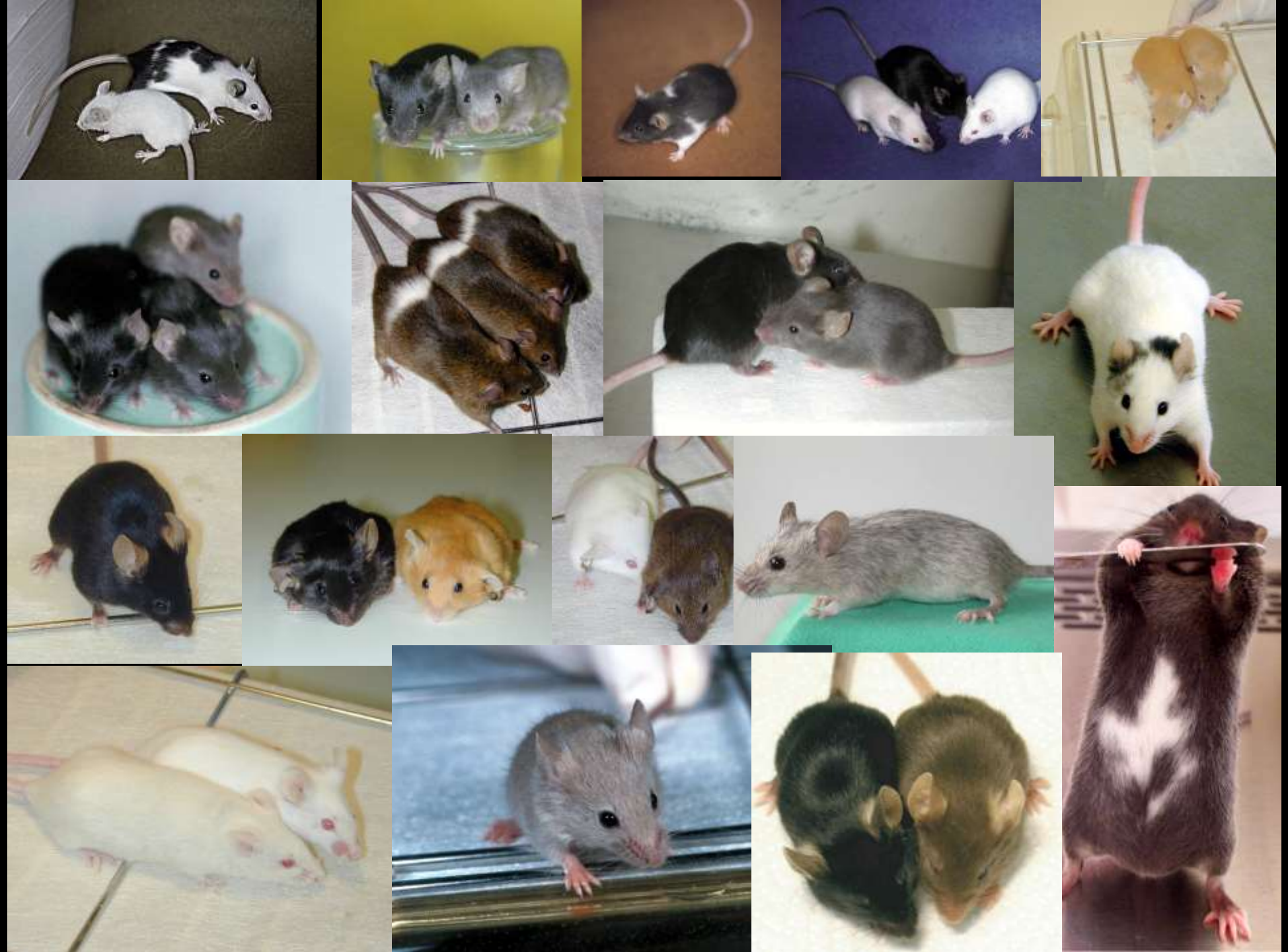
Clarence C. Little
(1888-1971)

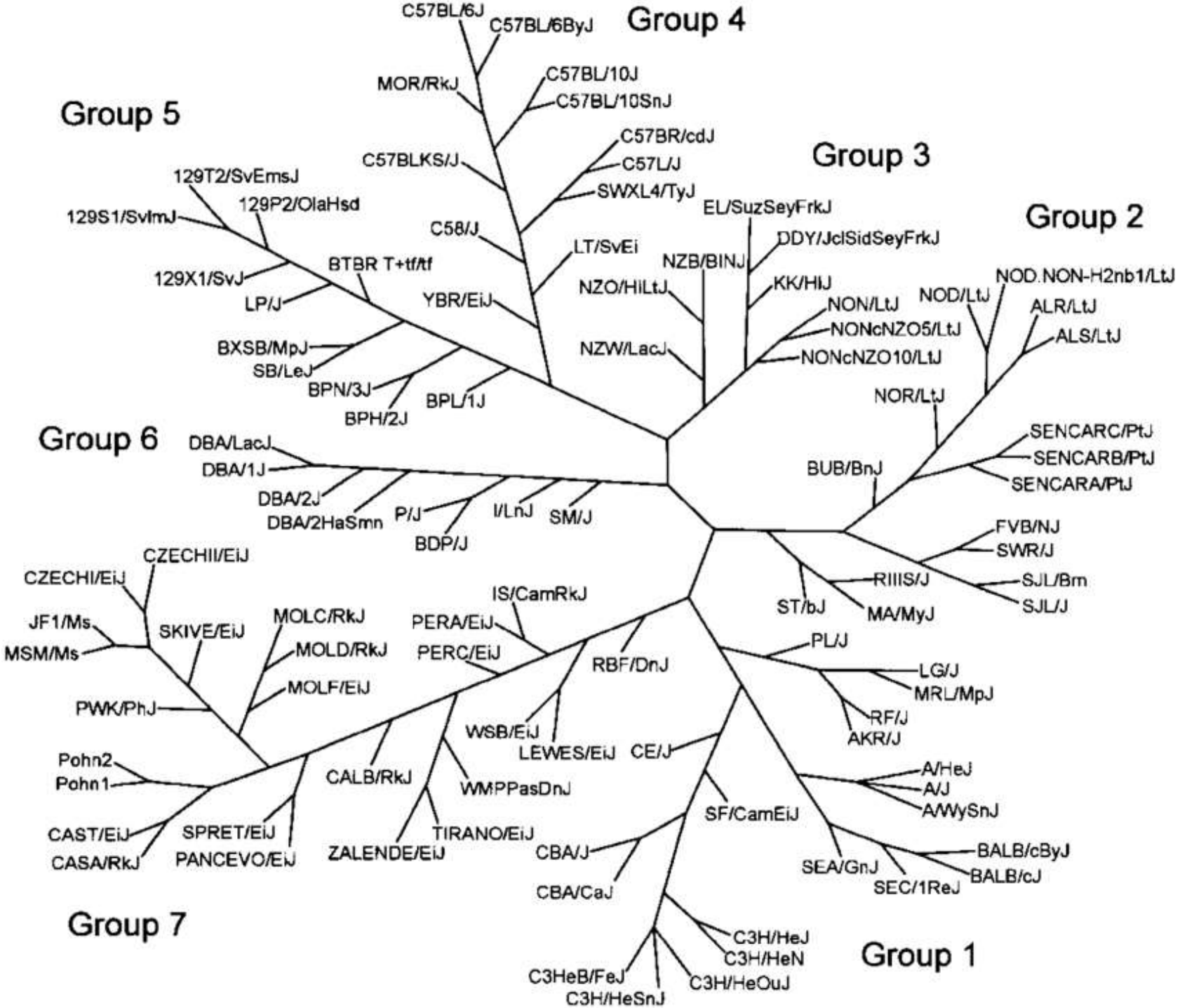
The Jackson Laboratory

1929

Abbie Lathrop (1868 – 1918)

Granby, Massachusetts, USA





Soca

Soques de ratolins

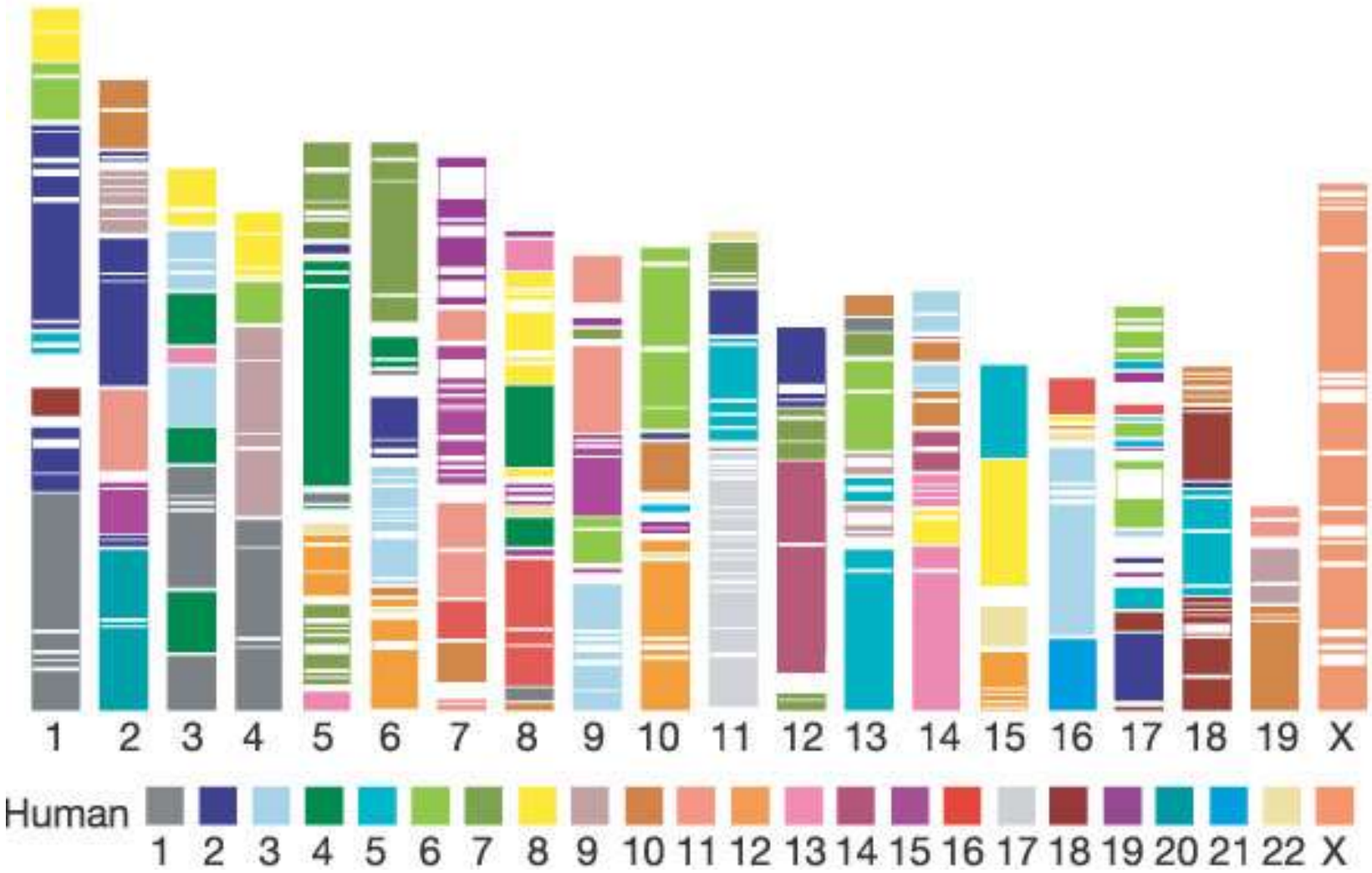
Consanguinitat

Consanguini

No consanguini

Congenicitat

Congènit



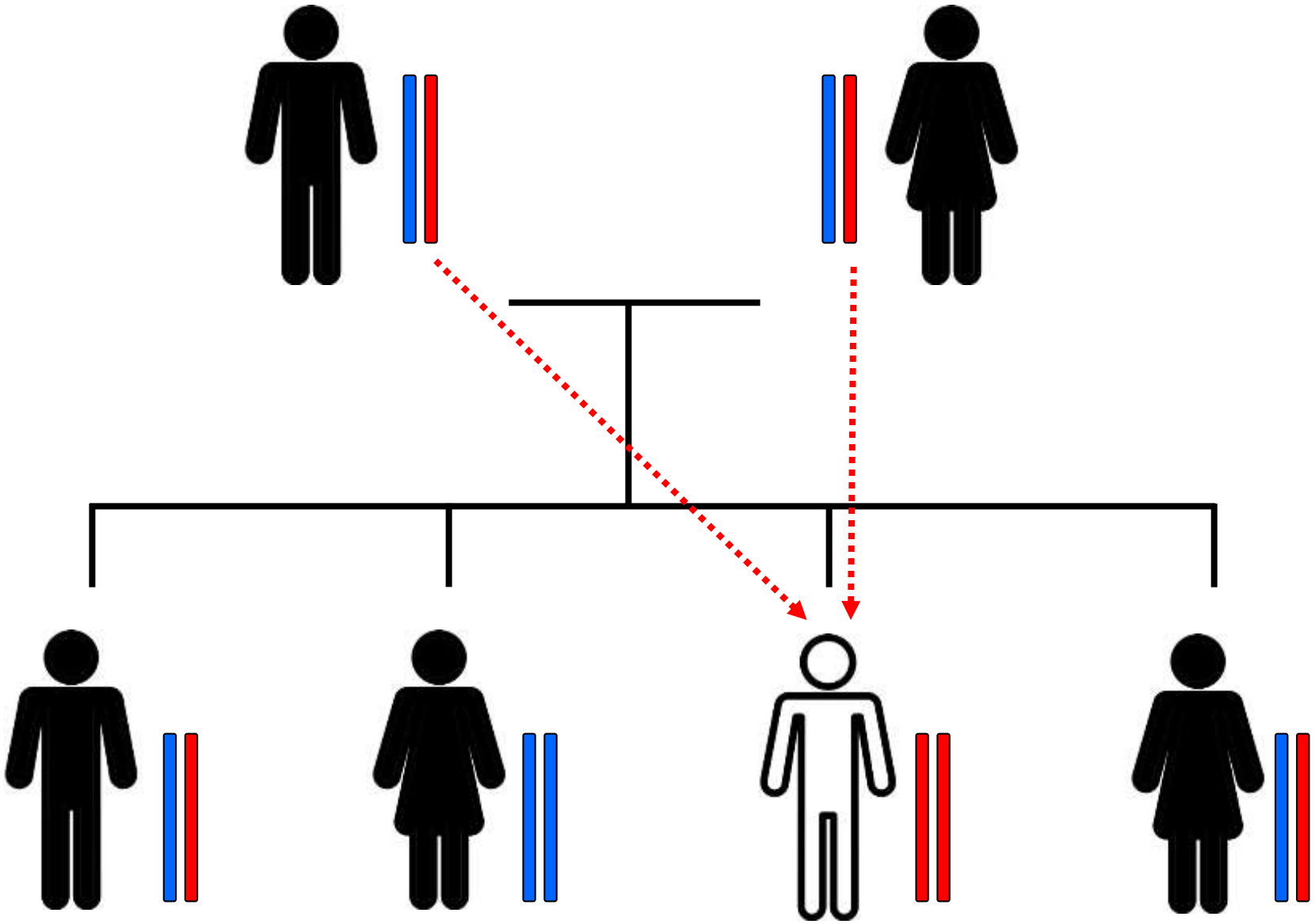
Cromosoma
Cromosomes

Sintènia
Haplotips

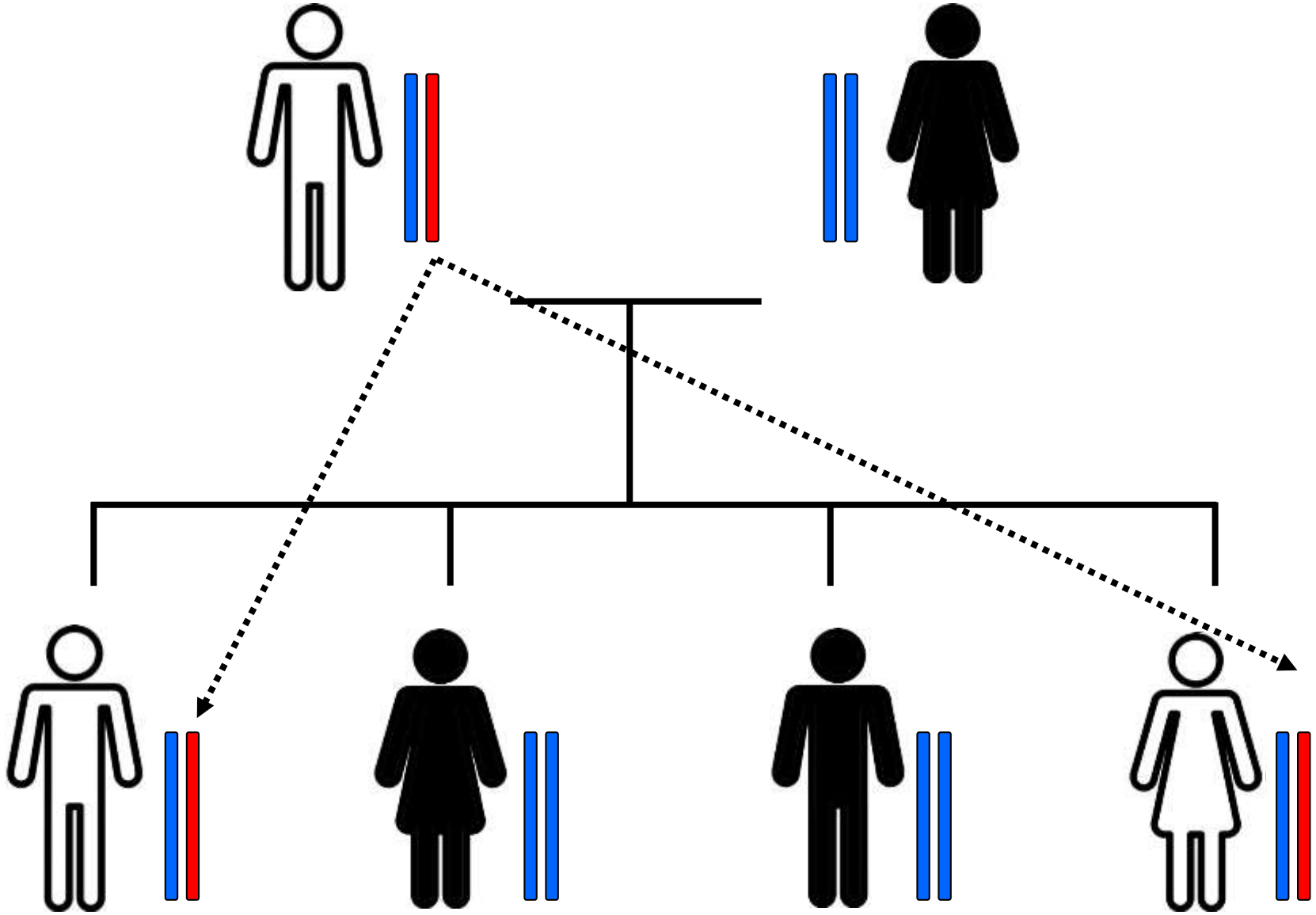
Acrocèntric
Metacèntric

Ratolins i humans compartim la majoria dels gens

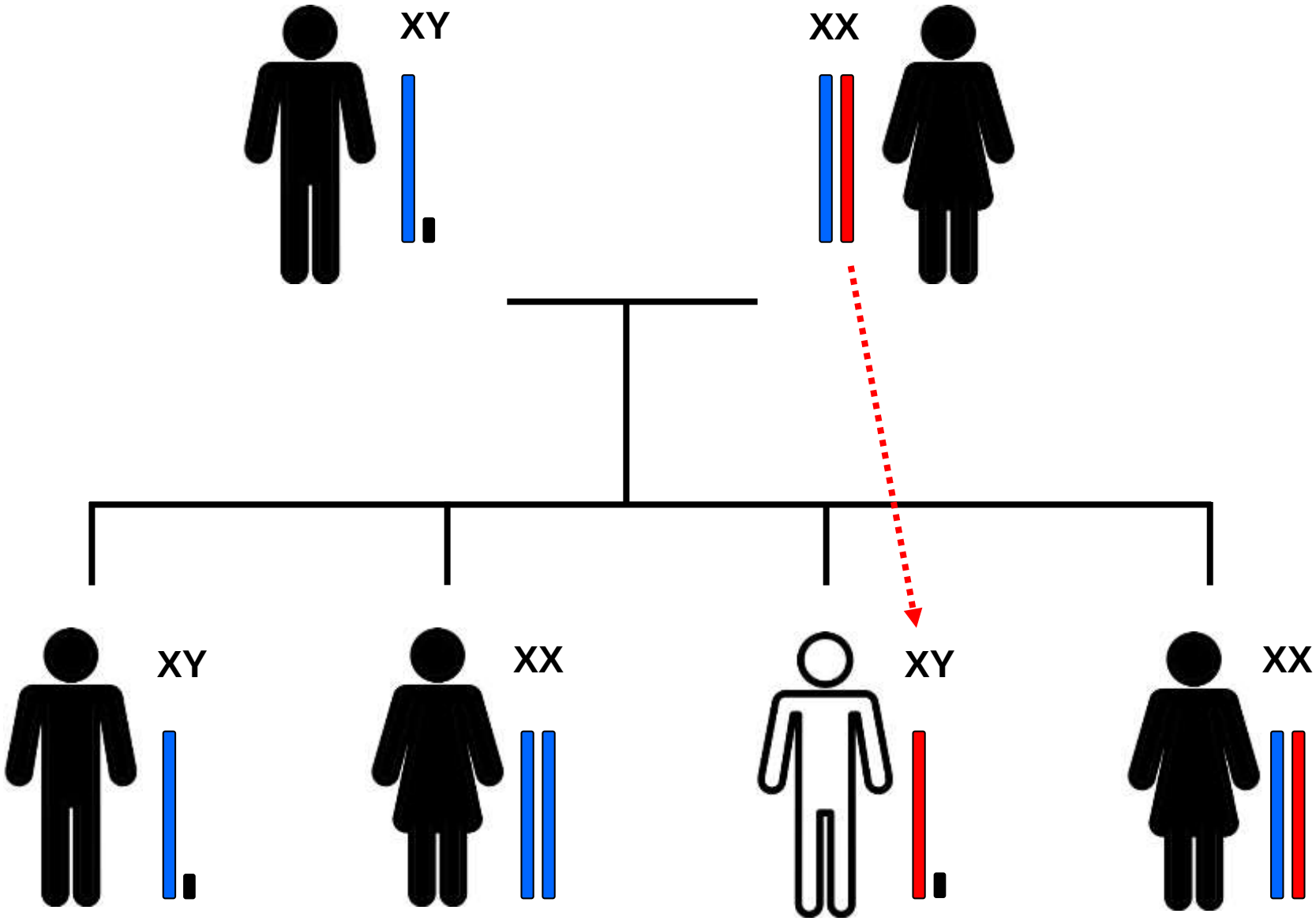
Herència autosòmica recessiva



Herència autosòmica dominant

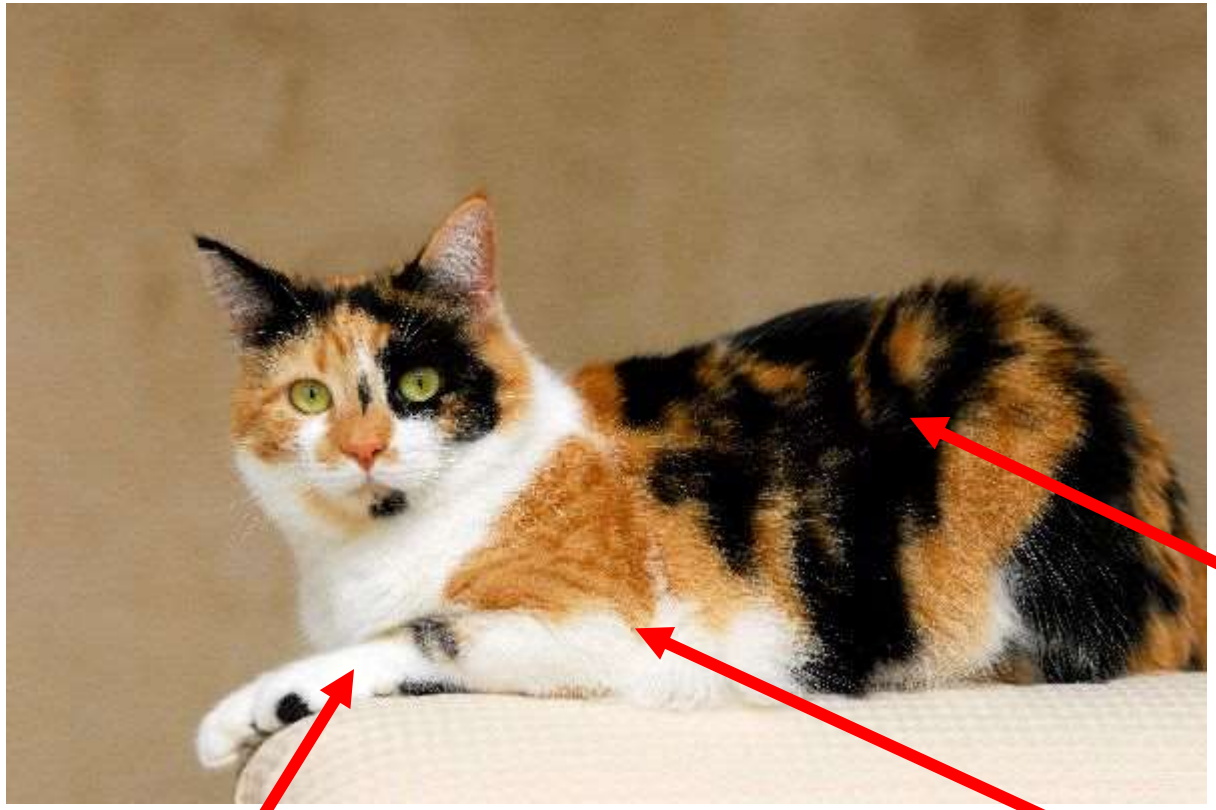


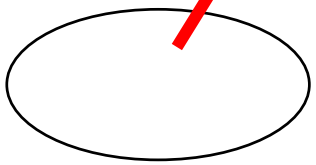
Herència lligada al sexe



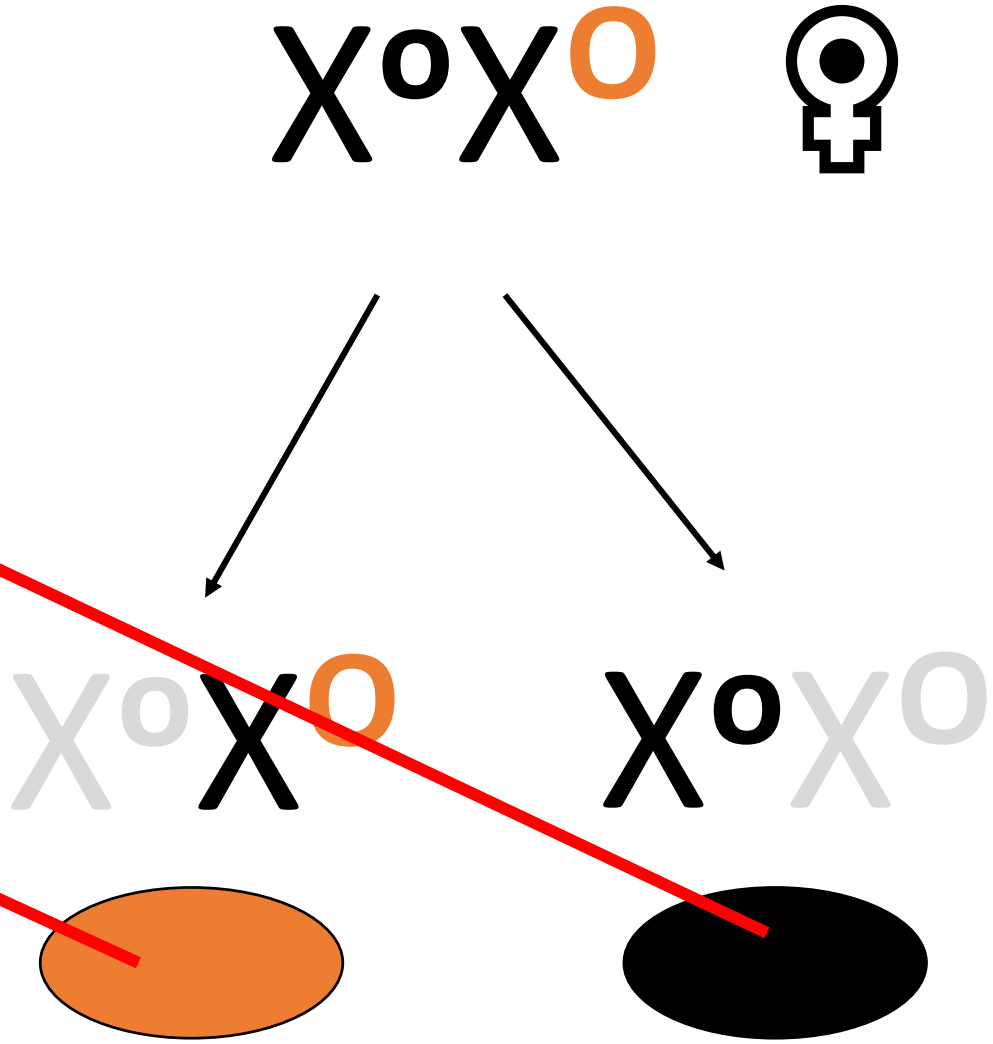
Mosaic / Mosaïcisme

Inactivació del cromosoma X

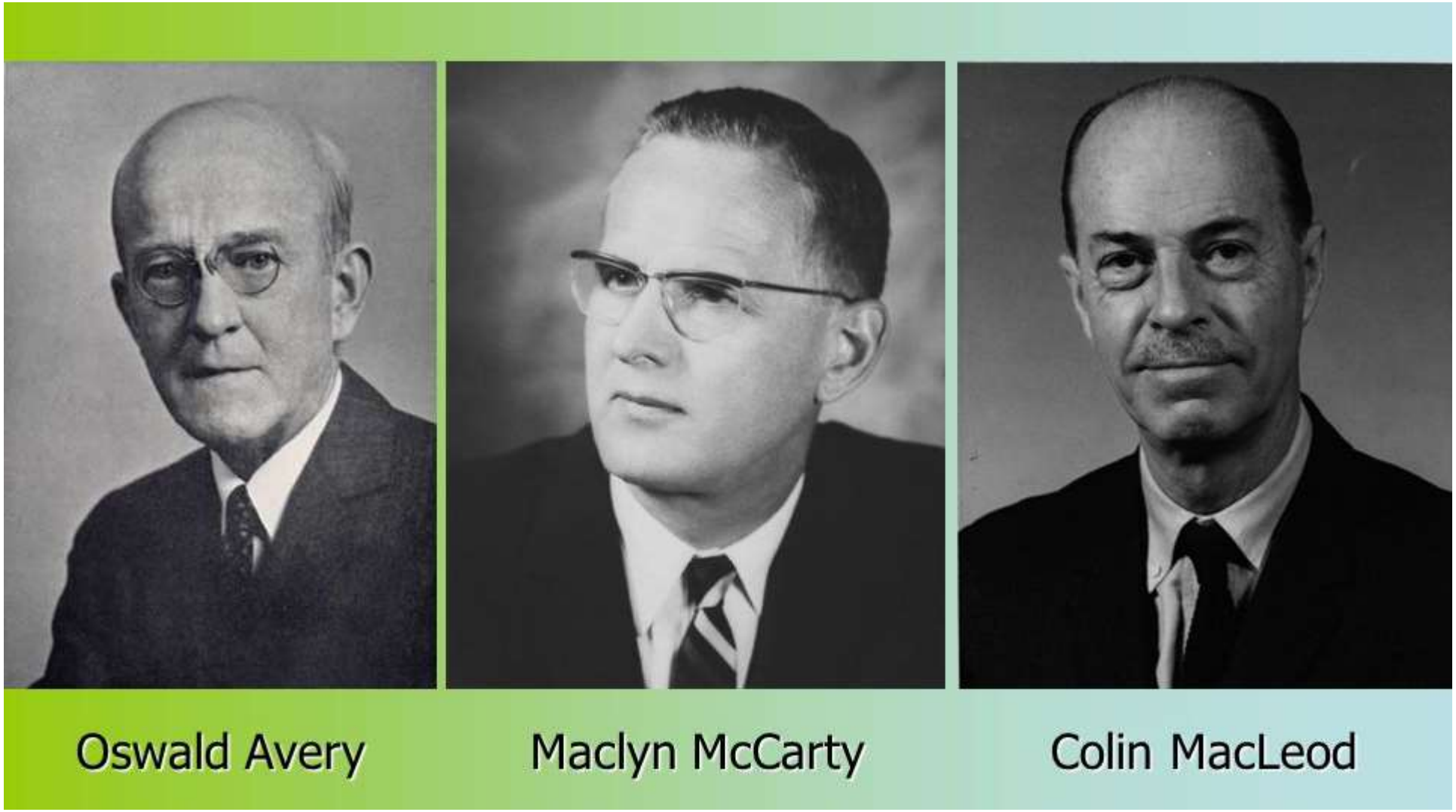




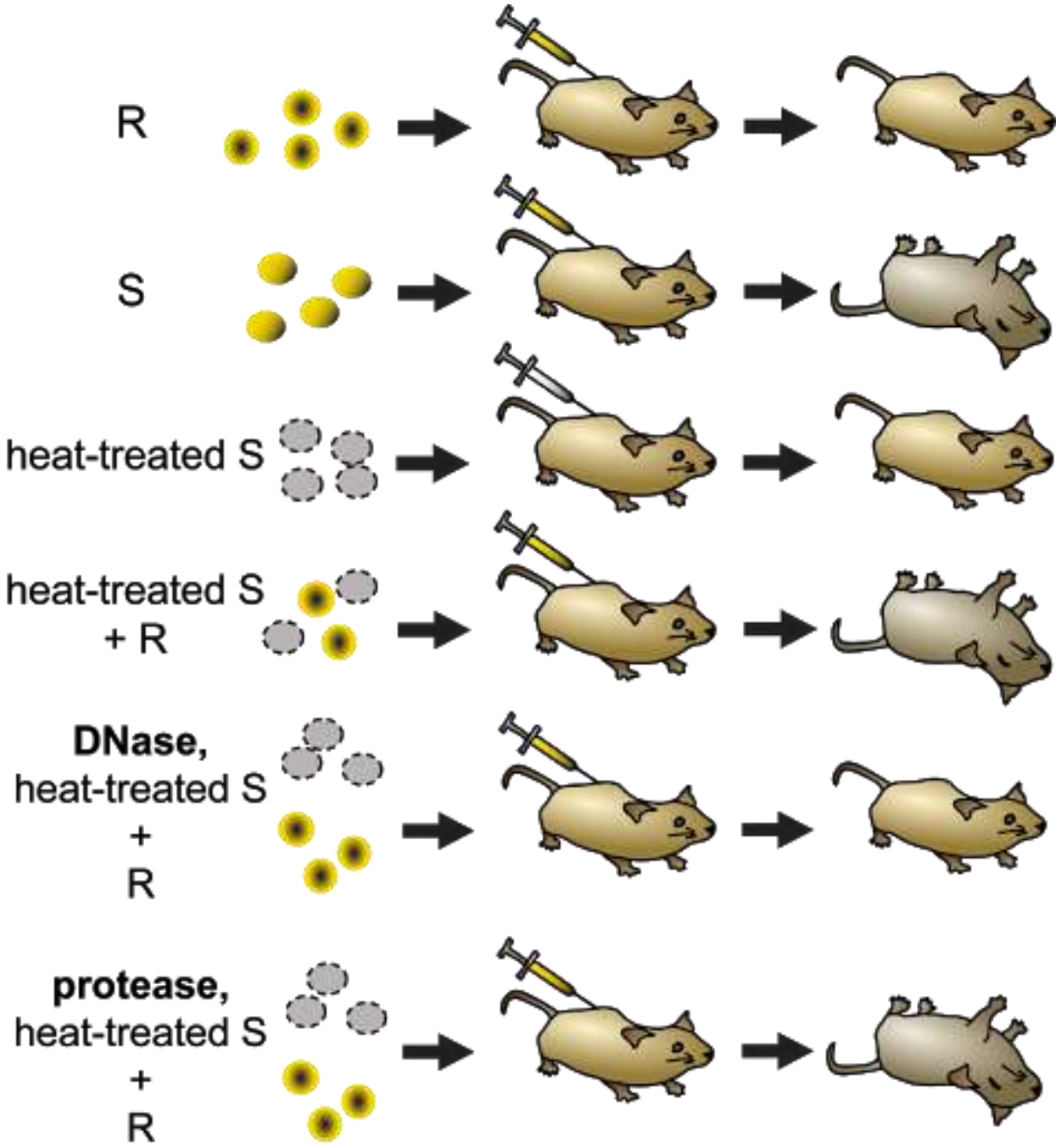
Calicó



1865 – 1900 – **1944** – 1953 – 1973 – 1975 – 1981 – 1983 - 1989 – 1997 – 1998 – 2001 – 2013



ADN (àcid desoxiribonucleic) o proteïnes ?



Bacteris
Inoculació
ADNasa
Proteasa

1865 – 1900 – 1944 – **1953** – 1973 – 1975 – 1981 – 1983 - 1989 – 1997 – 1998 – 2001 – 2013

Francis Crick

Doble hèlix

James Watson

ADN

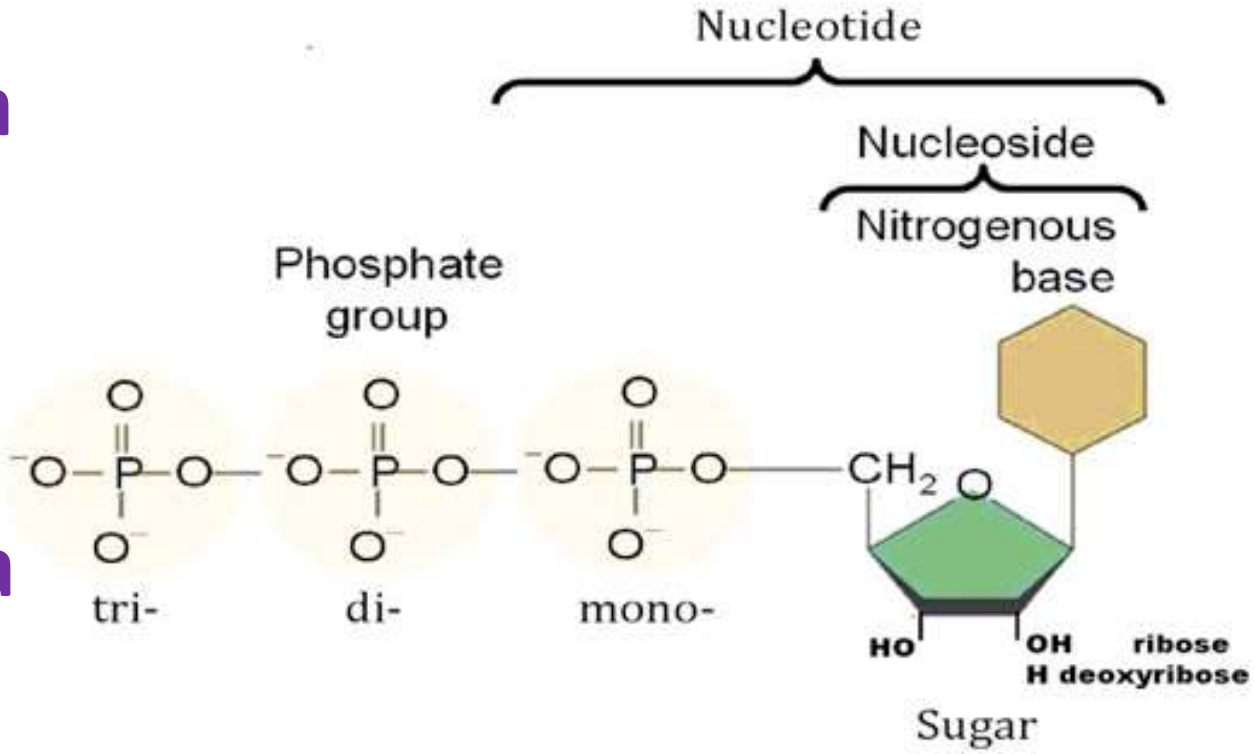
AAGTGCCT

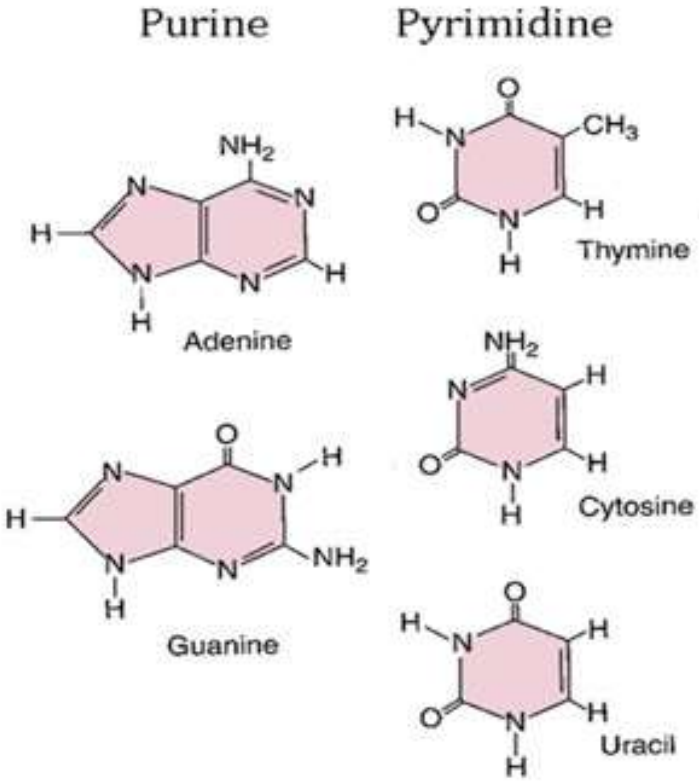
TTCACGGA

Complementària

Antiparal·lela

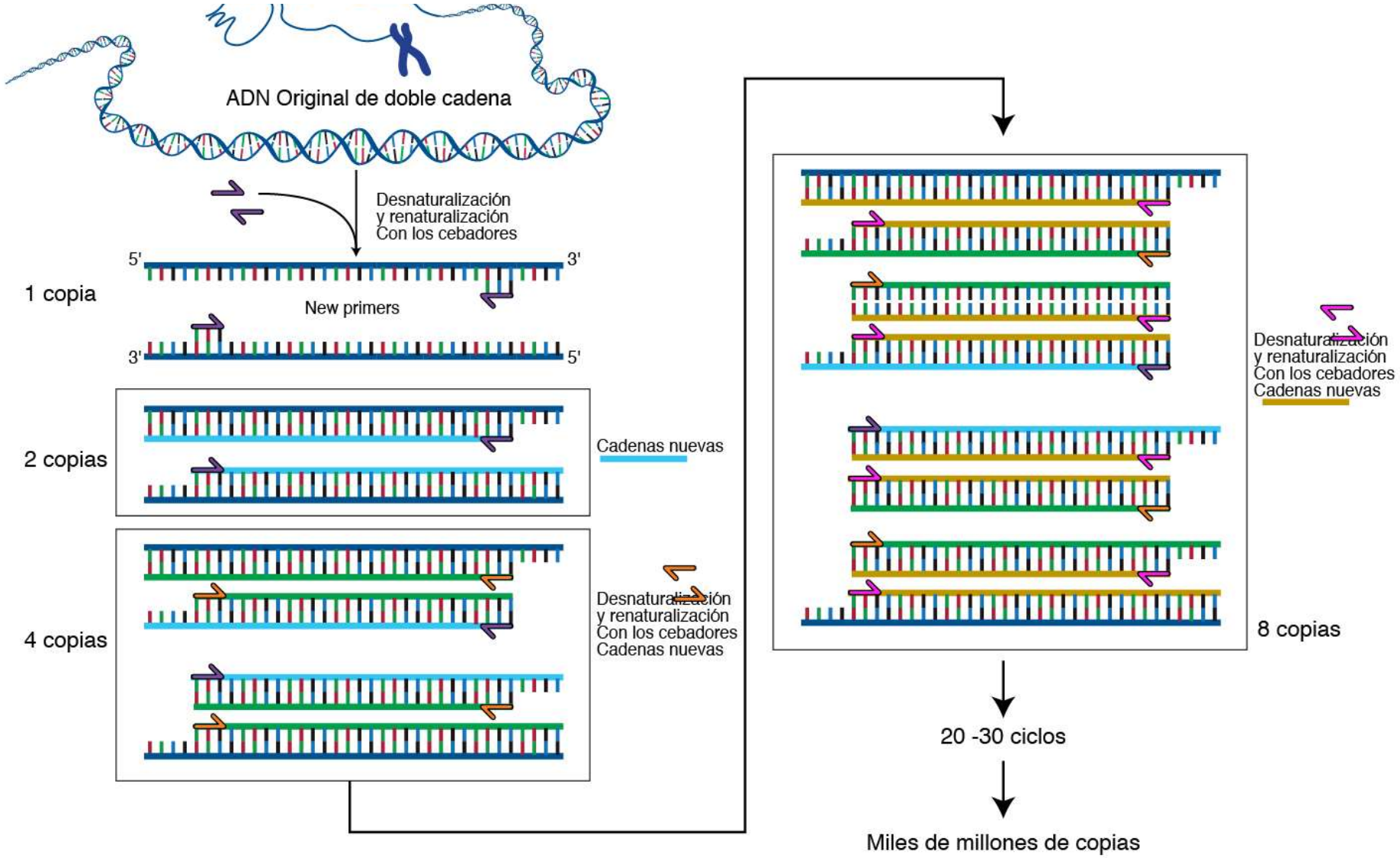
Nucleòtid
Nucleòsid
Adenina
Adenosina
Timina
Timidina
Guanina
Guanosina
Citosina
Citidina
Uràcil



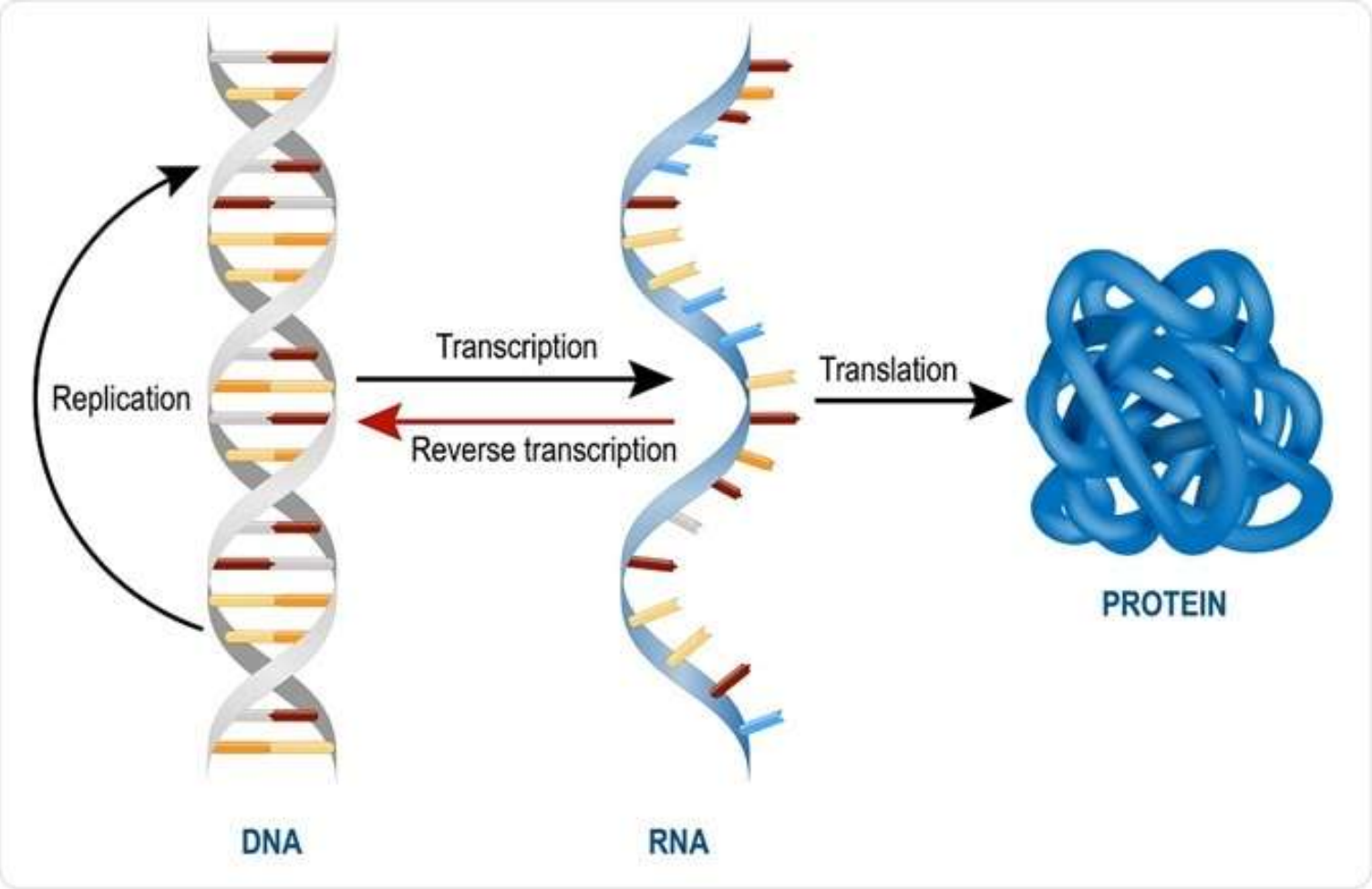


ADN

Reacció en cadena per la polimerasa (PCR)



PCR



Replicació
Transcripció
Traducció
Proteïna
ADN
ARN
Transcripció inversa

ARN

AAGUGCCU

Àcid ribonucleic

ADN

AAGTGCCT
TTCACGGA

ARN

Published: 13 May 1961

An Unstable Intermediate Carrying Information from Genes to Ribosomes for Protein Synthesis

S. BRENNER, F. JACOB & M. MESELSON

Nature **190**, 576–581 (1961) | Cite this article

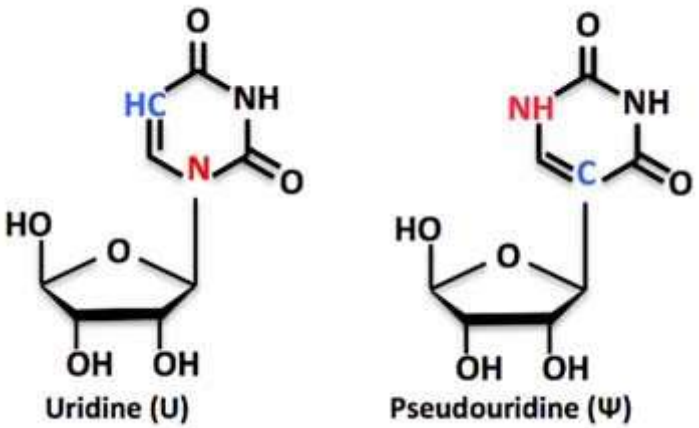
Perelman
School of Medicine
University of Pennsylvania
Katalin Karikó
Drew Weissman

Immunity, Vol. 23, 165–175, August, 2005, Copyright ©2005 by Elsevier Inc. DOI 10.1016/j.immuni.2005.06.008

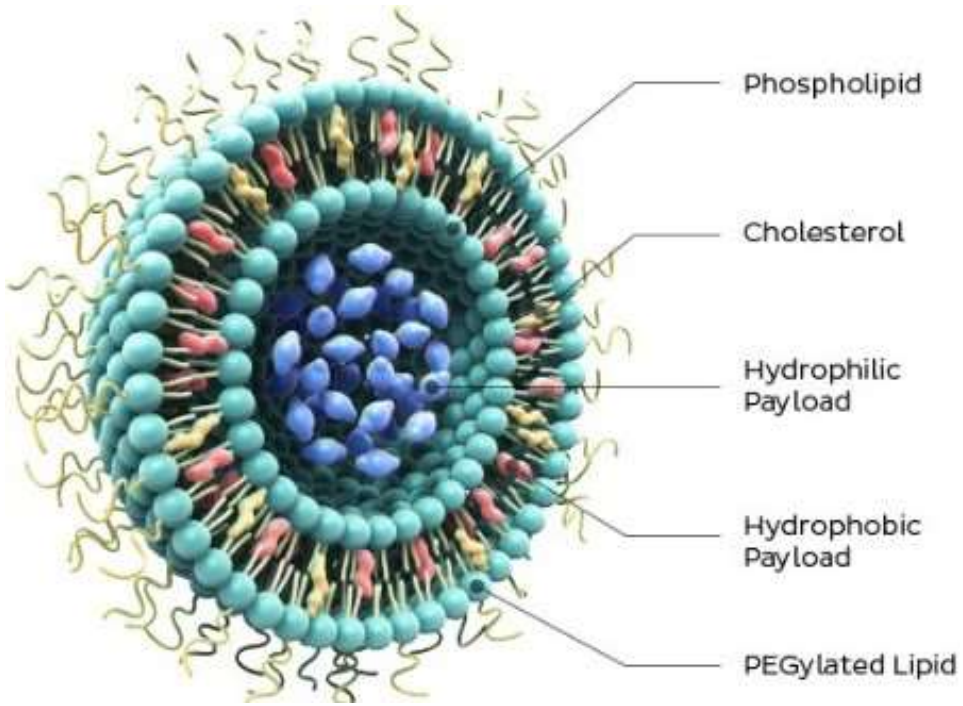
2005

Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The Impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA

Katalin Karikó,[1,*] Michael Buckstein,[2] Houping Ni,[2] and Drew Weissman[2]
[1]Department of Neurosurgery
[2]Department of Medicine
University of Pennsylvania School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania 19104



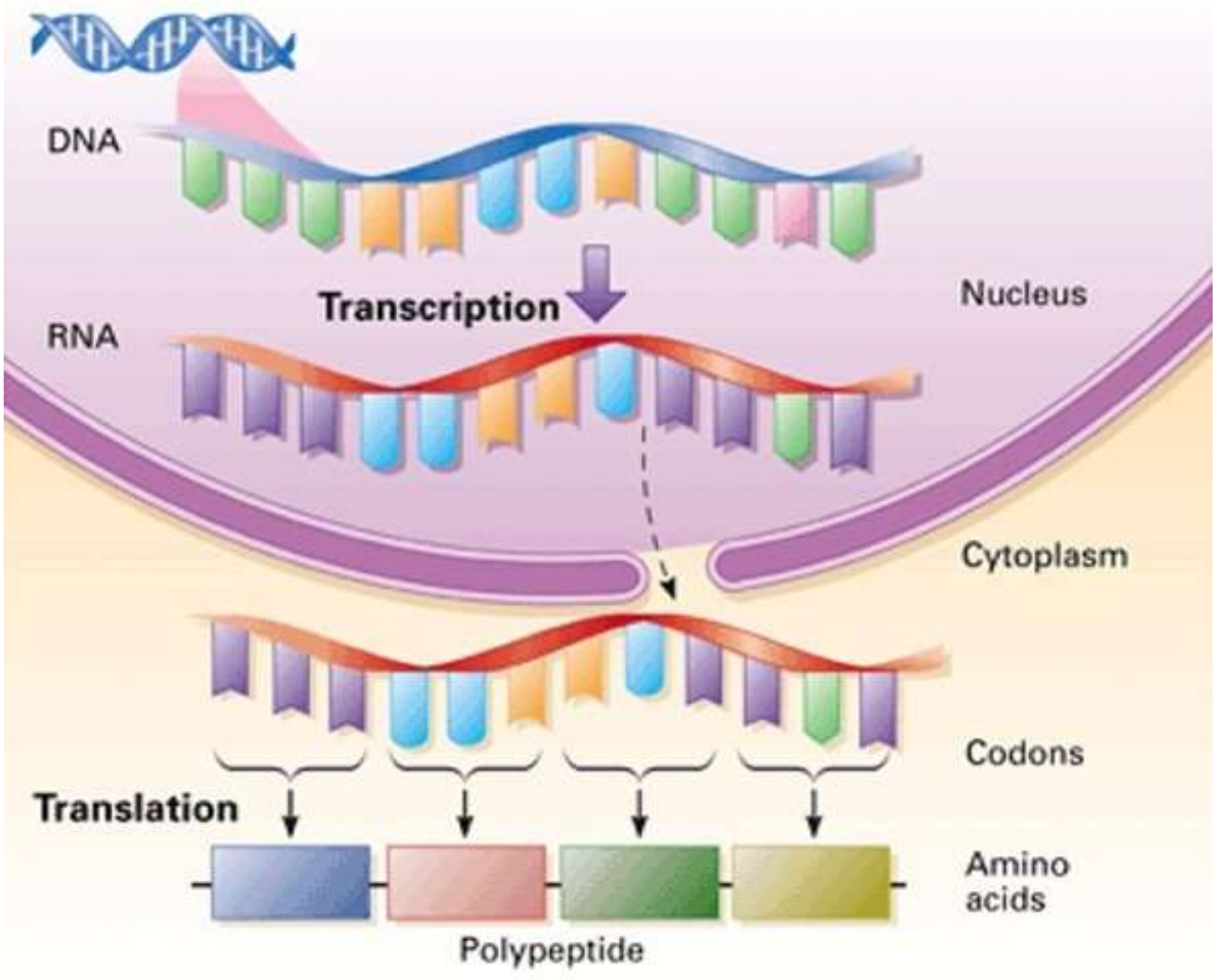
Nanopartícules lipídiques (LNP)



ARNm
ARN missatger

COVID-19 first vaccines approved

Pfizer-BioNTech	FDA	11 Dec 2020
Moderna	FDA	18 Dec 2020


DNA
Transcription
RNA
Nucleus
Cytoplasm
Codons
Translation
Amino acids
Polypeptide

El codi genètic

1st letter	Second Letter: U		Second Letter: C		Second Letter: A		Second Letter: G		3rd letter
U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U
	UUC		UCC		UAC		UGC		C
	UUA	Leu	UCA		UAA	Stop	UGA	Stop	A
	UUG		UCG		UAG	Stop	UGG	Trp	G
C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U
	CUC		CCC		CAC		CGC		C
	CUA		CCA		CAA	Gln	CGA		A
	CUG		CCG		CAG		CGG		G
A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U
	AUC		ACC		AAC		AGC		C
	AUA		ACA		AAA	Lys	AGA	Arg	A
	AUG	Met	ACG		AAG		AGG		G
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U
	GUC		GCC		GAC		GGC		C
	GUA		GCA		GAA	Glu	GGA		A
	GUG		GCG		GAG		GGG		G

Codons

Codons sense sentit

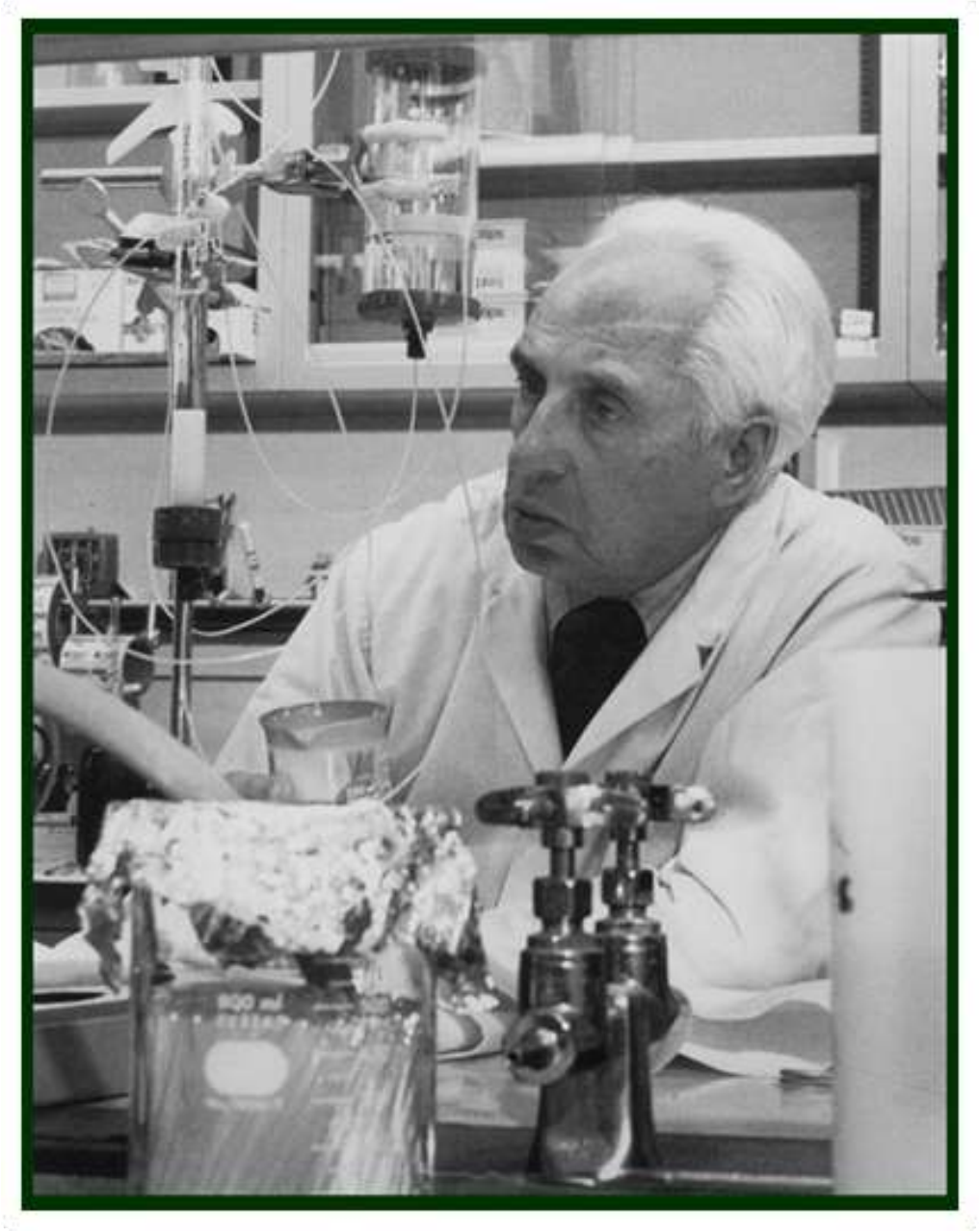
Codó de terminació

Codó d'inici

Codó amb sentit

Codi degenerat

Codi redundant



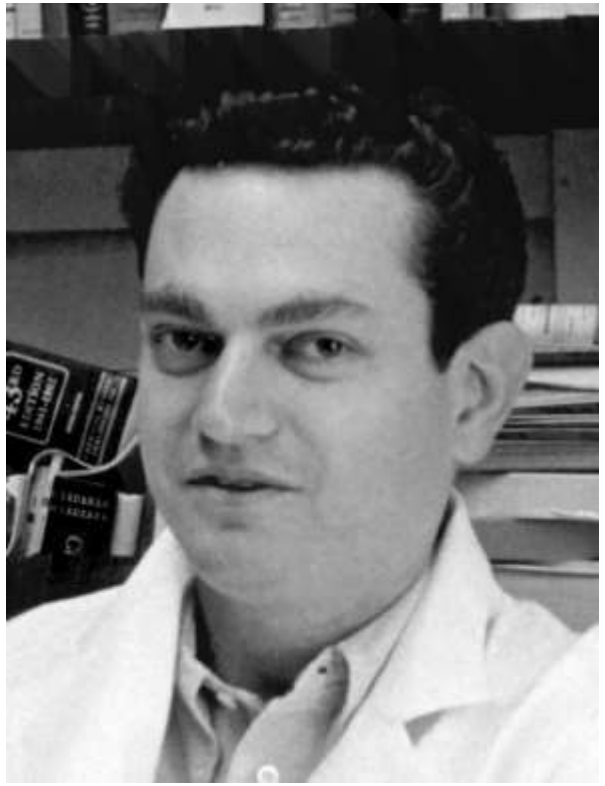
Severo Ochoa

poliribonucleòtid nucleotidil-transferasa

ADN polimerasa (Arthur Kornberg)

Premi Nobel de Medicina 1959

El codi genètic (1960s…)



Marshall W. Nirenberg

Johann H. Matthaei

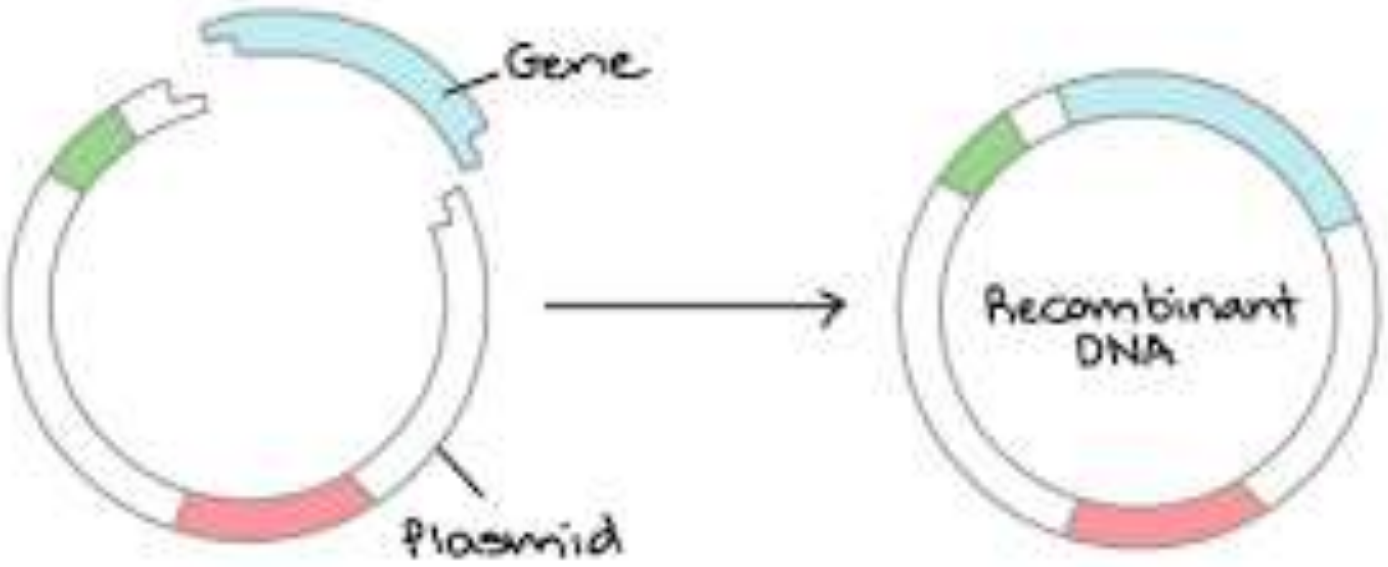
Robert W. Holley

Har Gobind Khorana

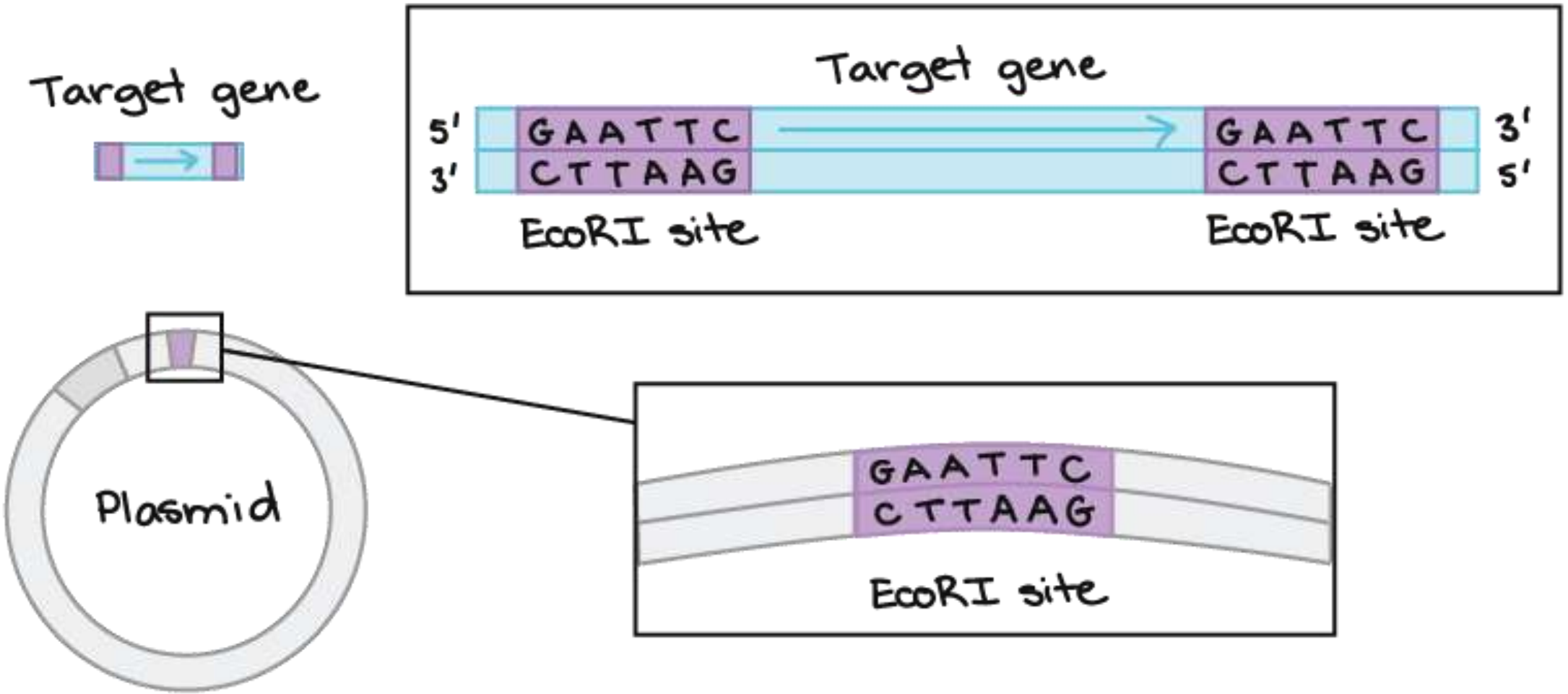
Premi Nobel de Medicina 1968

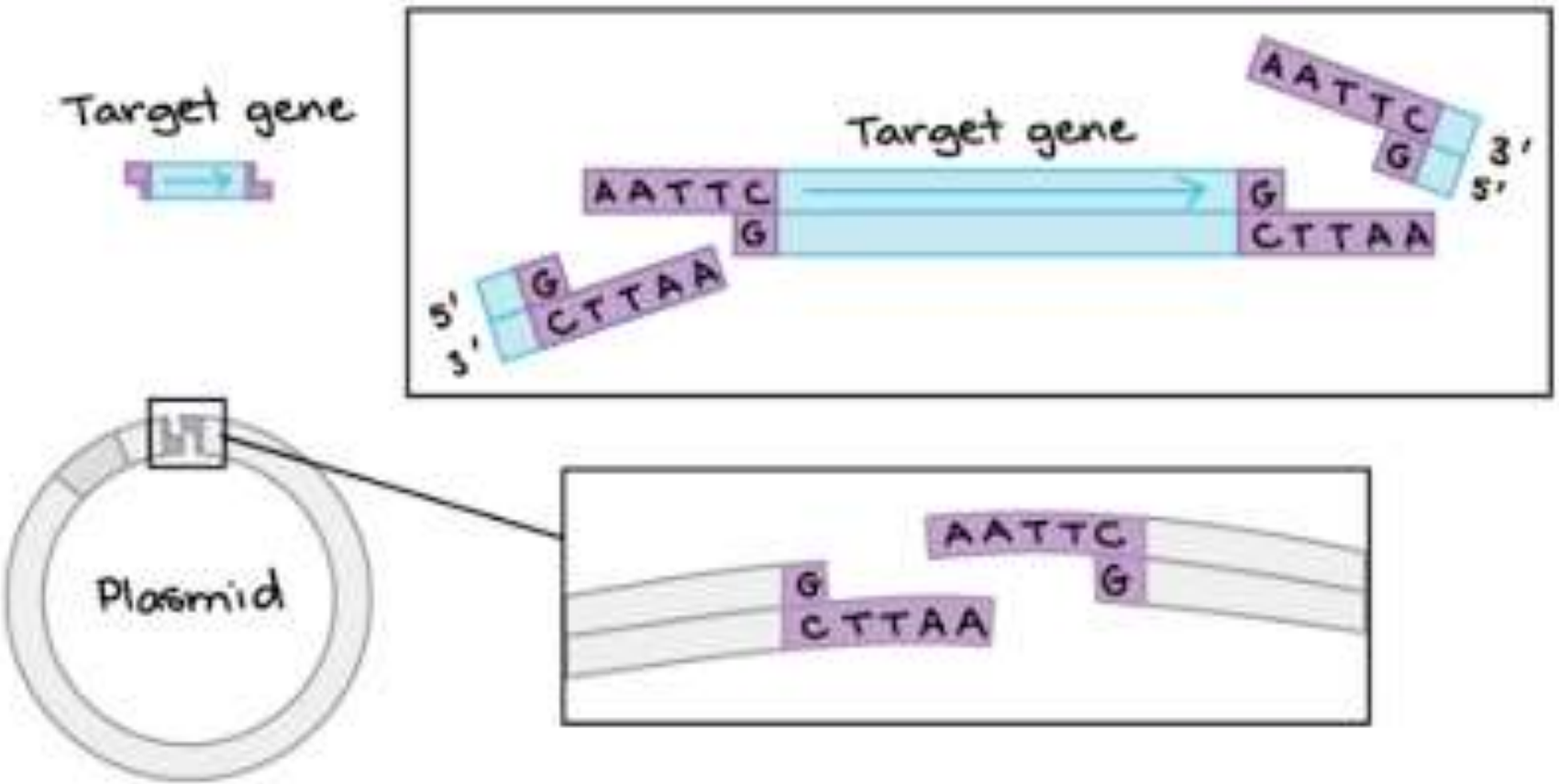
1865 – 1900 – 1944 – 1953 – **1973** – 1975 – 1981 – 1983 - 1989 – 1997 – 1998 – 2001 – 2013

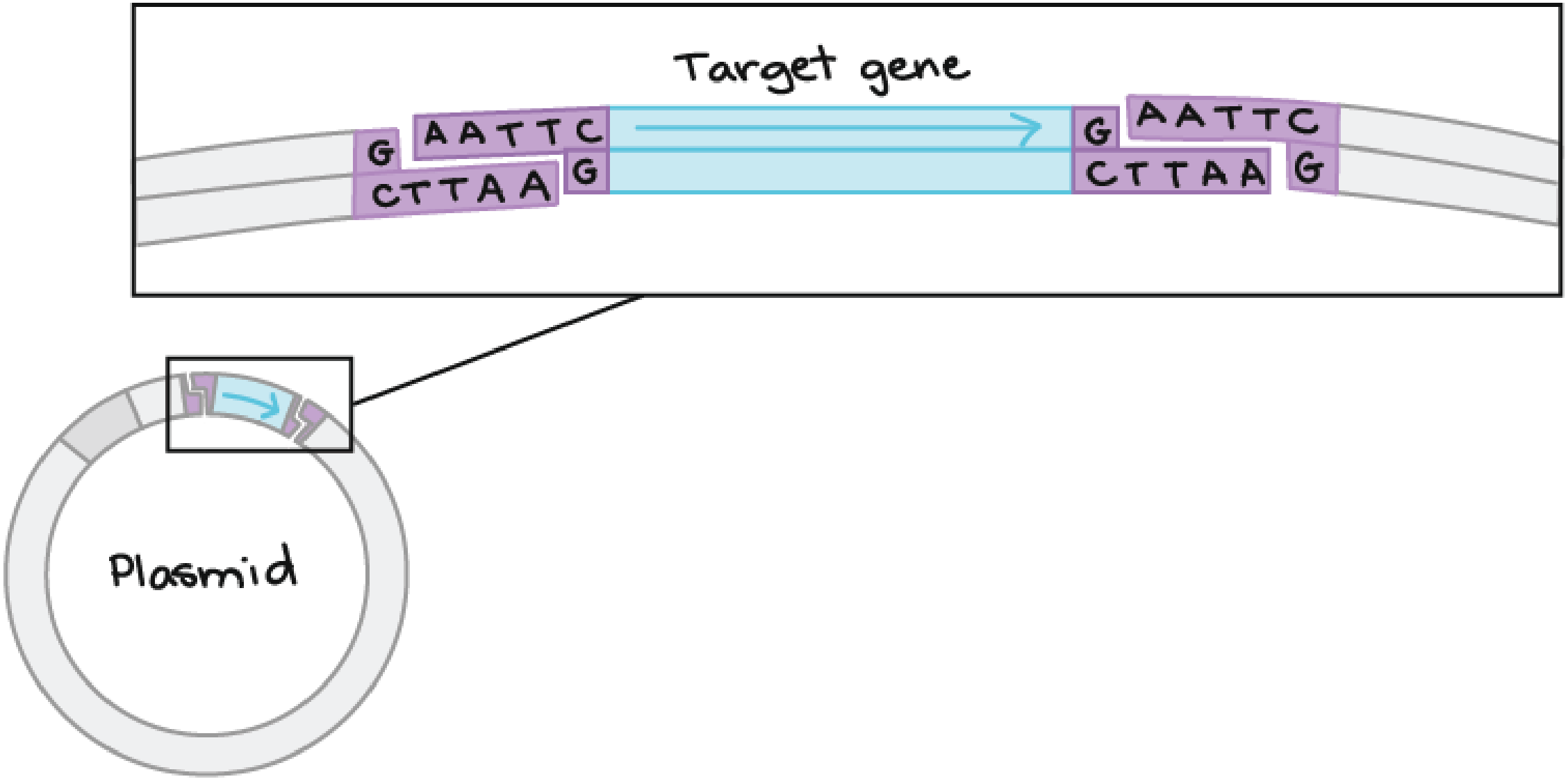
Herbert Boyer **Stanley Cohen**



Plasmidi
ADN recombinant
Enginyeria genética
Enzims o endonucleases de restricció


Target gene
Target gene
5'
3'
GAATTC
CTTAAG
GAATTC
CTTAAG
3'
5'
EcoRI site
EcoRI site
Plasmid
GAATTC
CTTAAG
EcoRI site

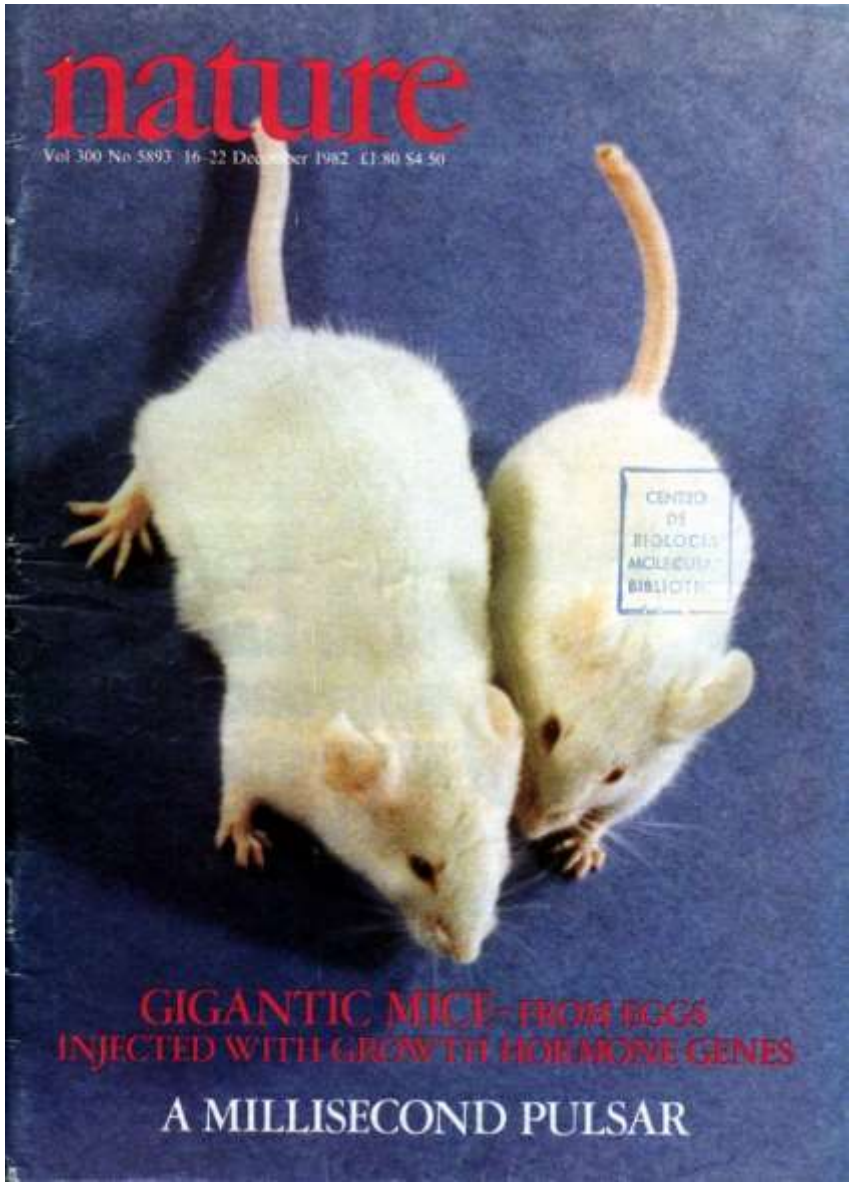

Target gene
Target gene
AATTC
G
G
CTTAA
AATTC
G
3'
5'
G
CTTAA
5'
3'
Plasmid
AATTC
G
G
CTTAA


Target gene
G
AATTC
CTTAA
G
G
AATTC
CTTAA
G
Plasmid

1865 – 1900 – 1944 – 1953 – 1973 – **1975** – 1981 – 1983 - 1989 – 1997 – 1998 – 2001 – 2013

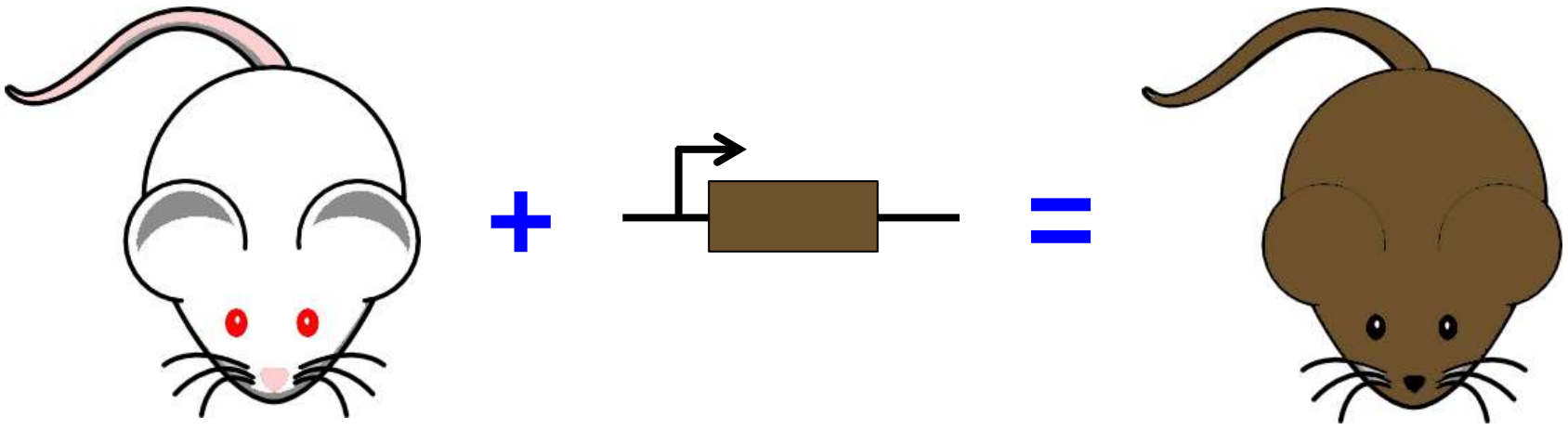
Conferència d'Asilomar

1865 – 1900 – 1944 – 1953 – 1973 – 1975 – **1981** – 1983 - 1987 – 1997 – 1998 – 2001 – 2013



Animals transgènics
Transgènesi

Què és un animal transgènic?

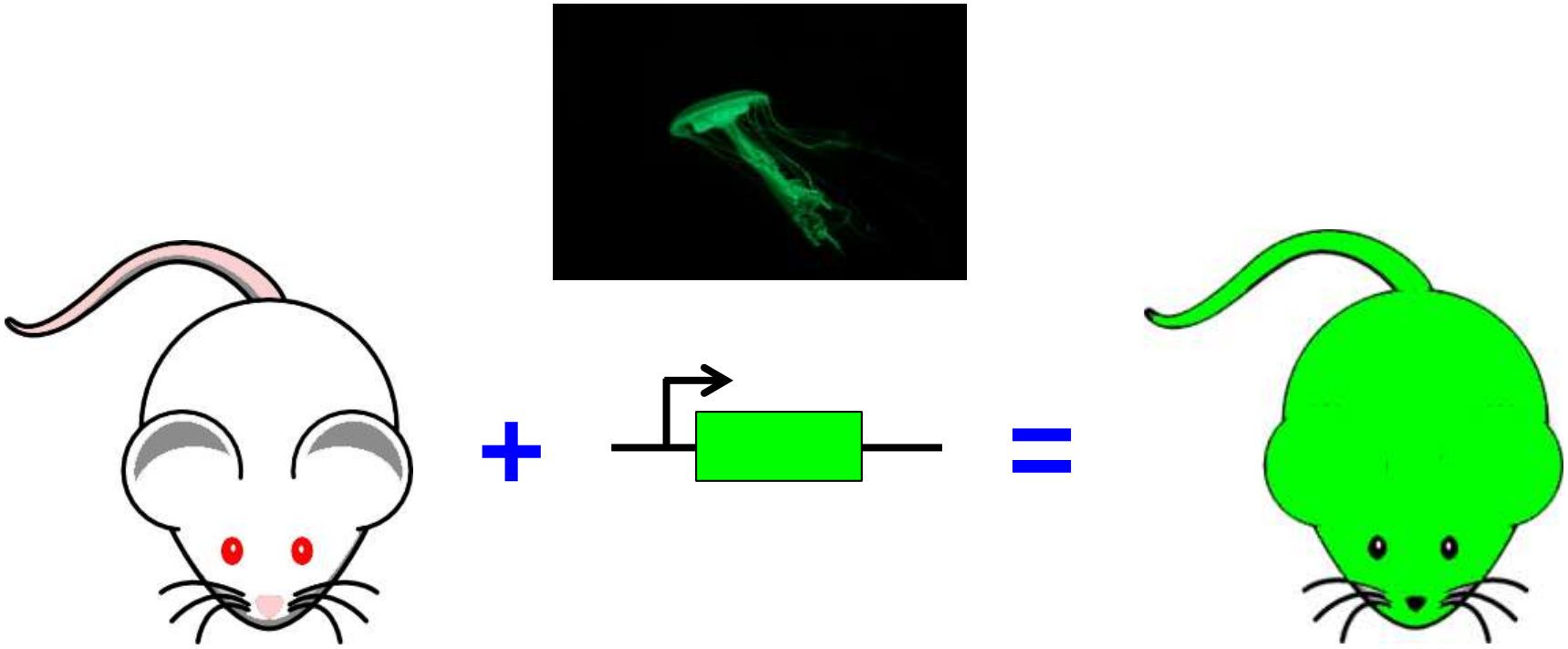


animal

transgèn

transgènic

Què és un animal transgènic?

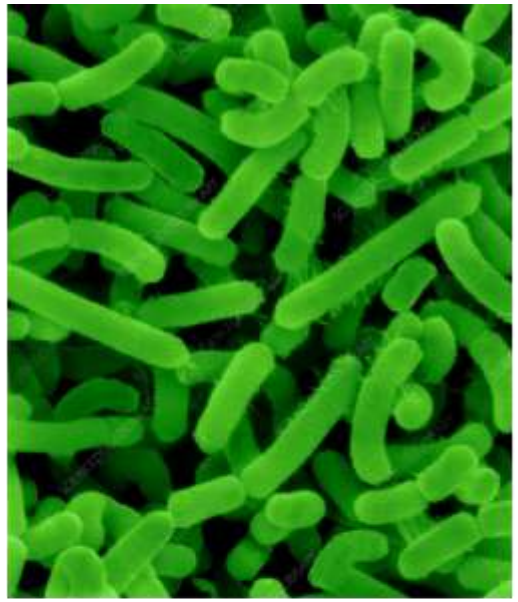


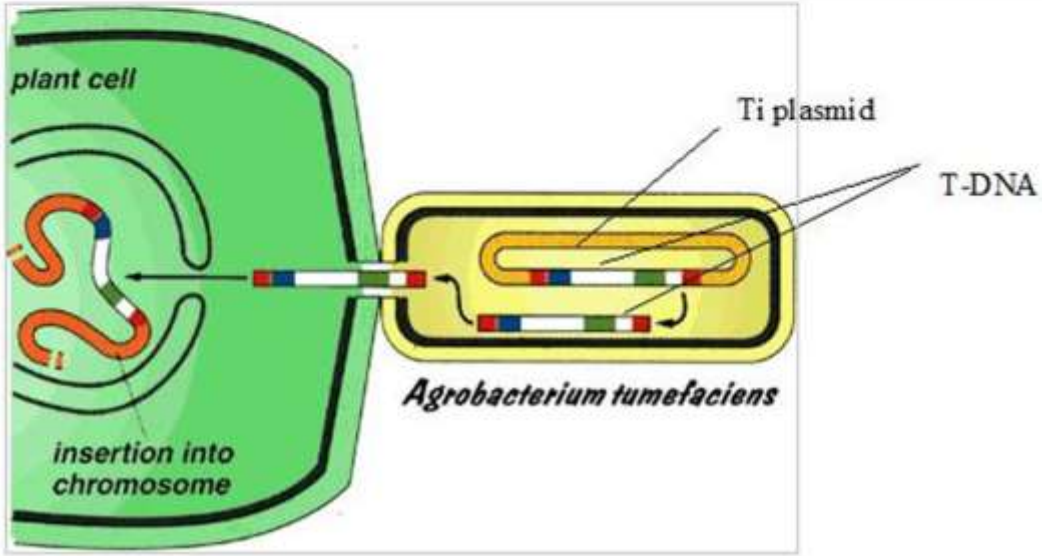
animal

transgèn

transgènic

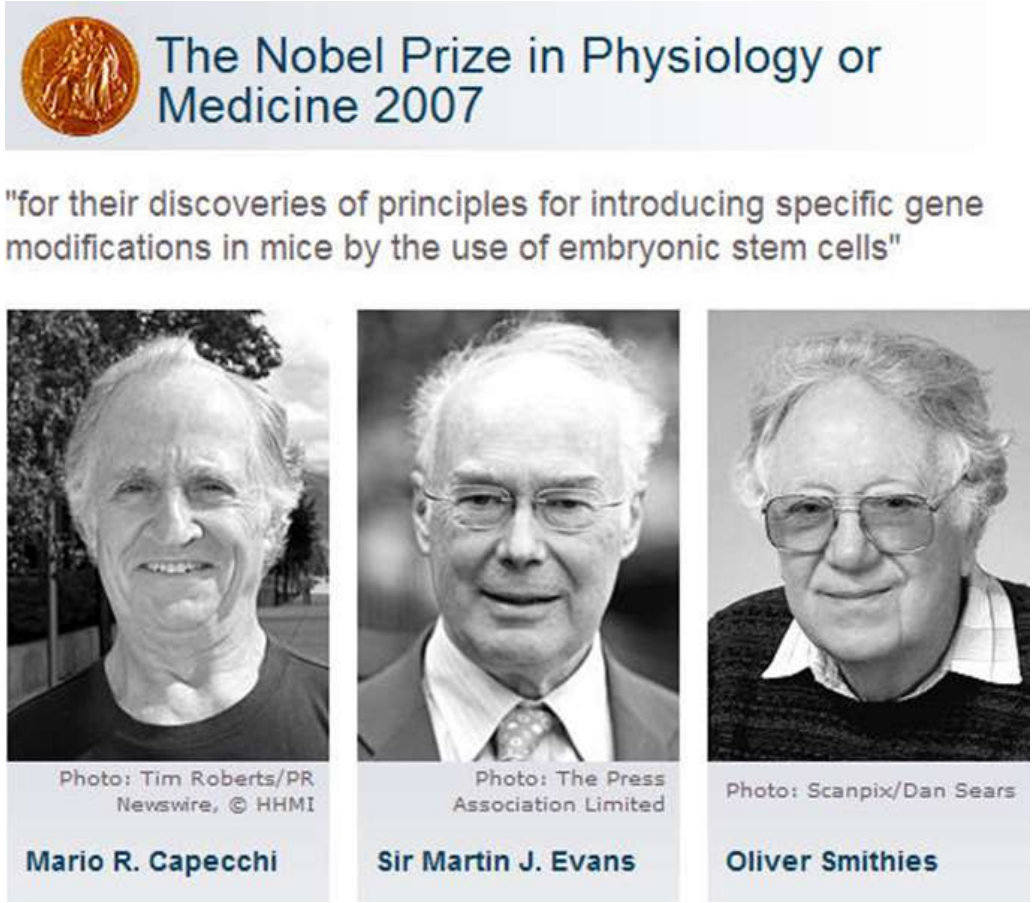
1865 – 1900 – 1944 – 1953 – 1973 – 1975 – 1981 – **1983** - 1989 – 1997 – 1998 – 2001 – 2013

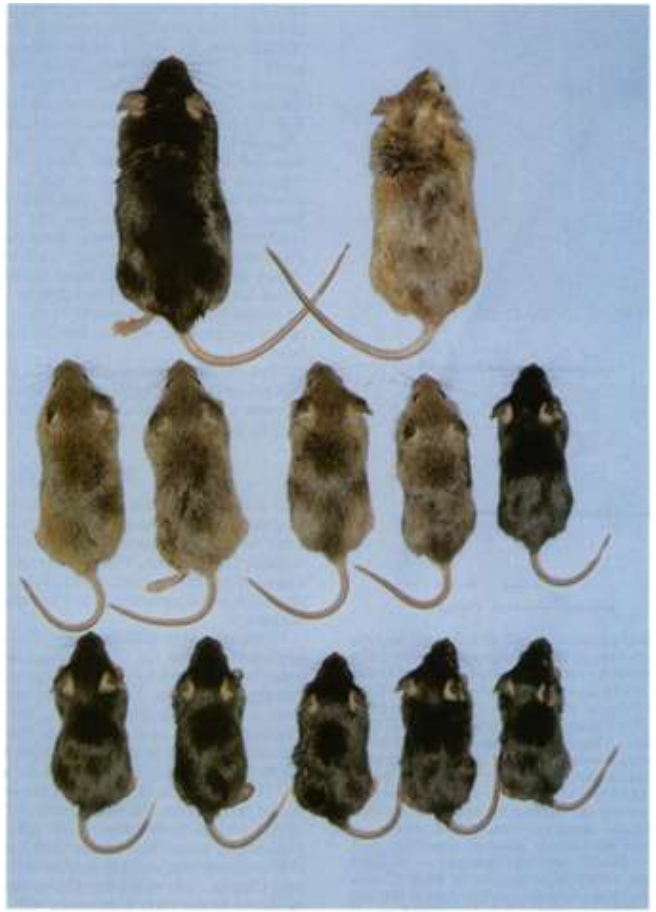




Plantes transgèniques

1865 – 1900 – 1944 – 1953 – 1973 – 1975 – 1981 – 1983 - **1989** – 1997 – 1998 – 2001 – 2013

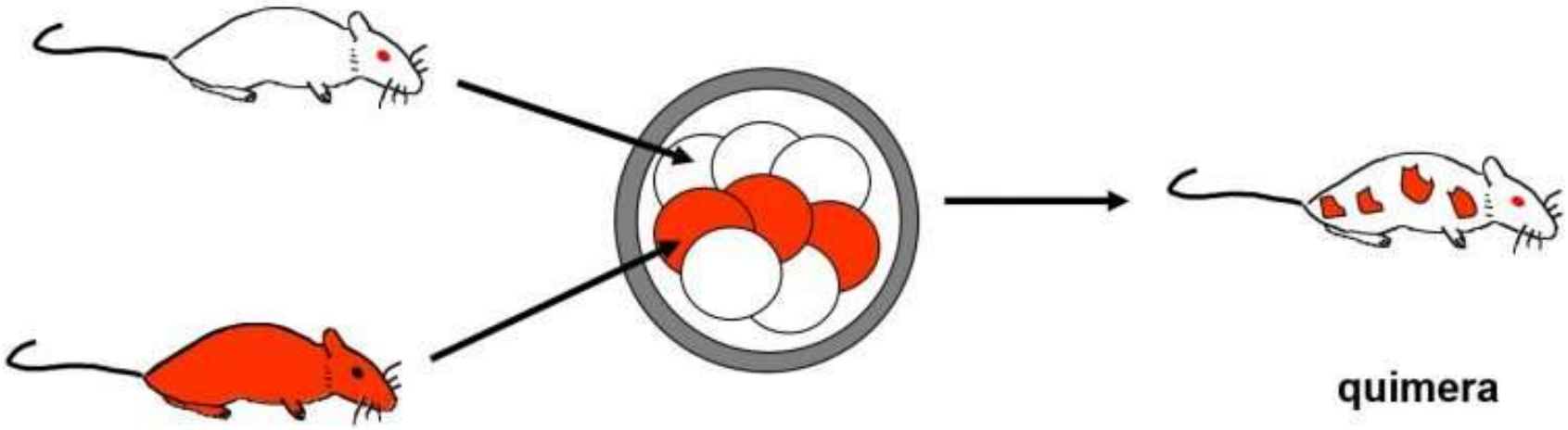




Ratolins amb un gen anul·lat
Cèl·lules troncals embrionàries

Ratolins mutants
genoanul·lats

Quimeres intraespècie

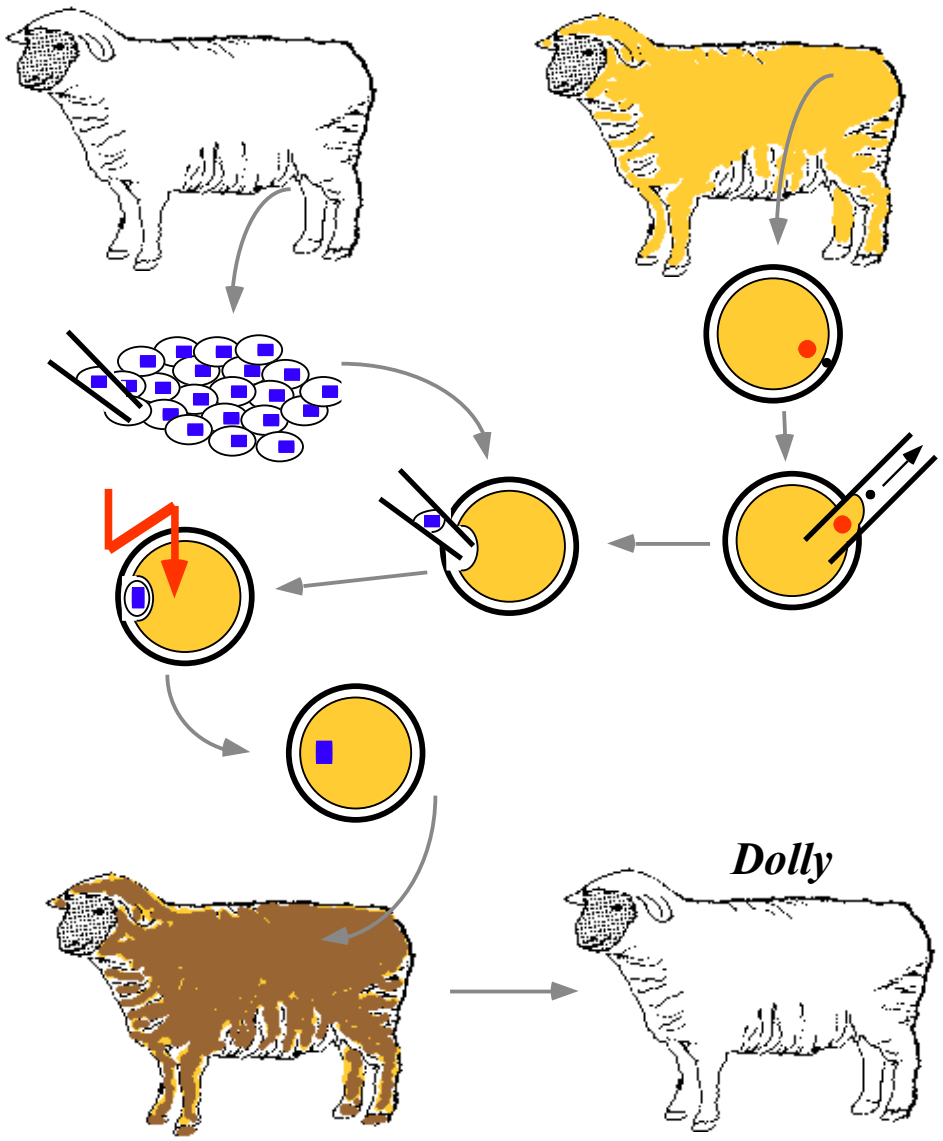


quimera

quimera

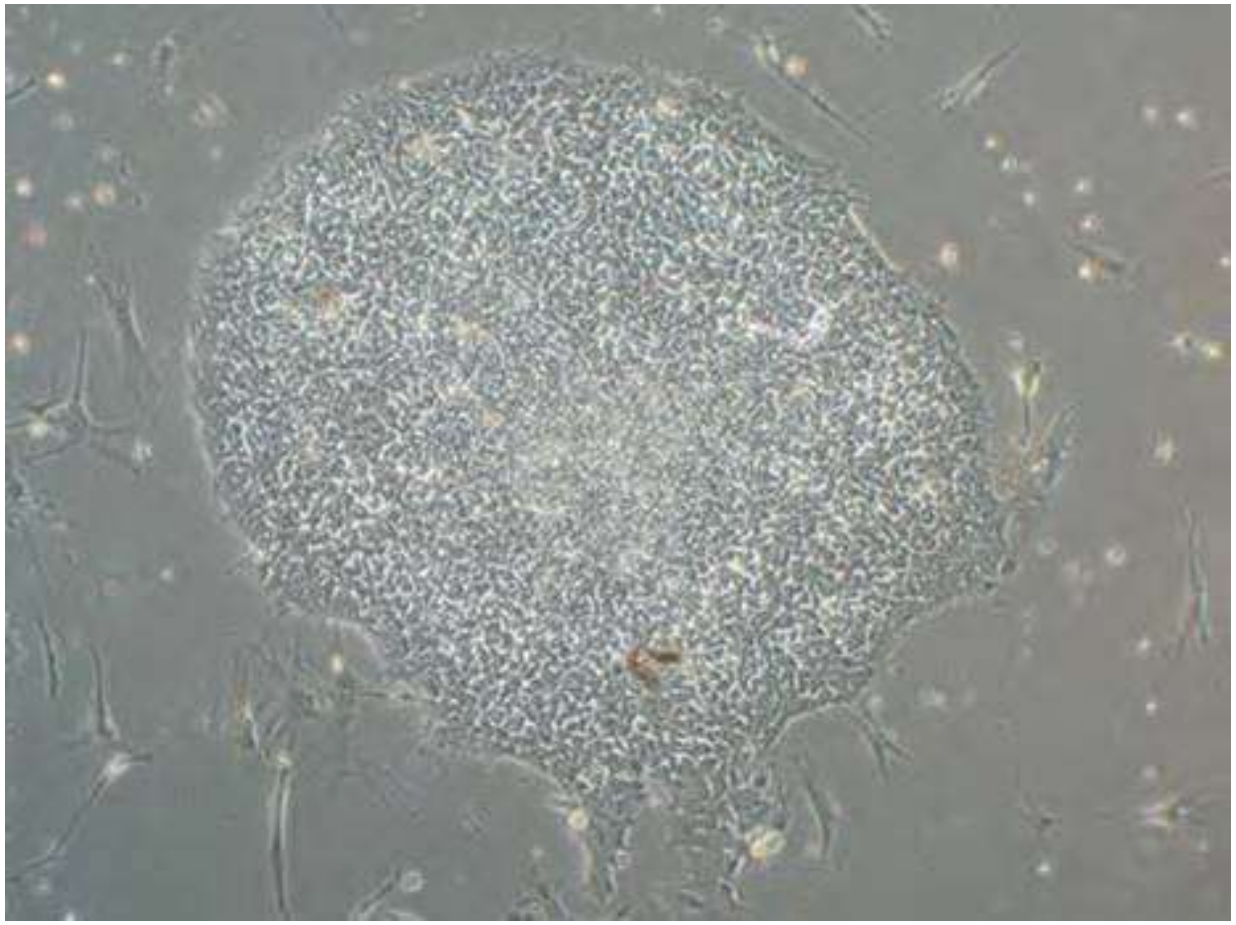
Wang et al. Cell Stem Cell 2023

Ian Wilmut & Dolly

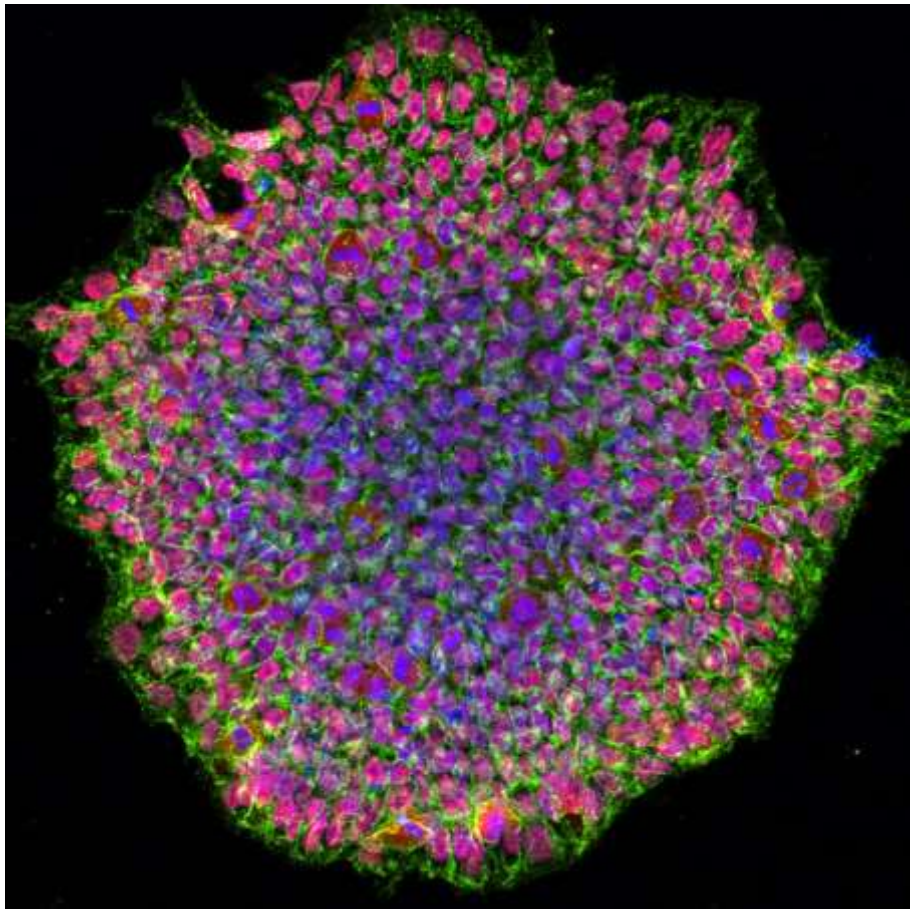


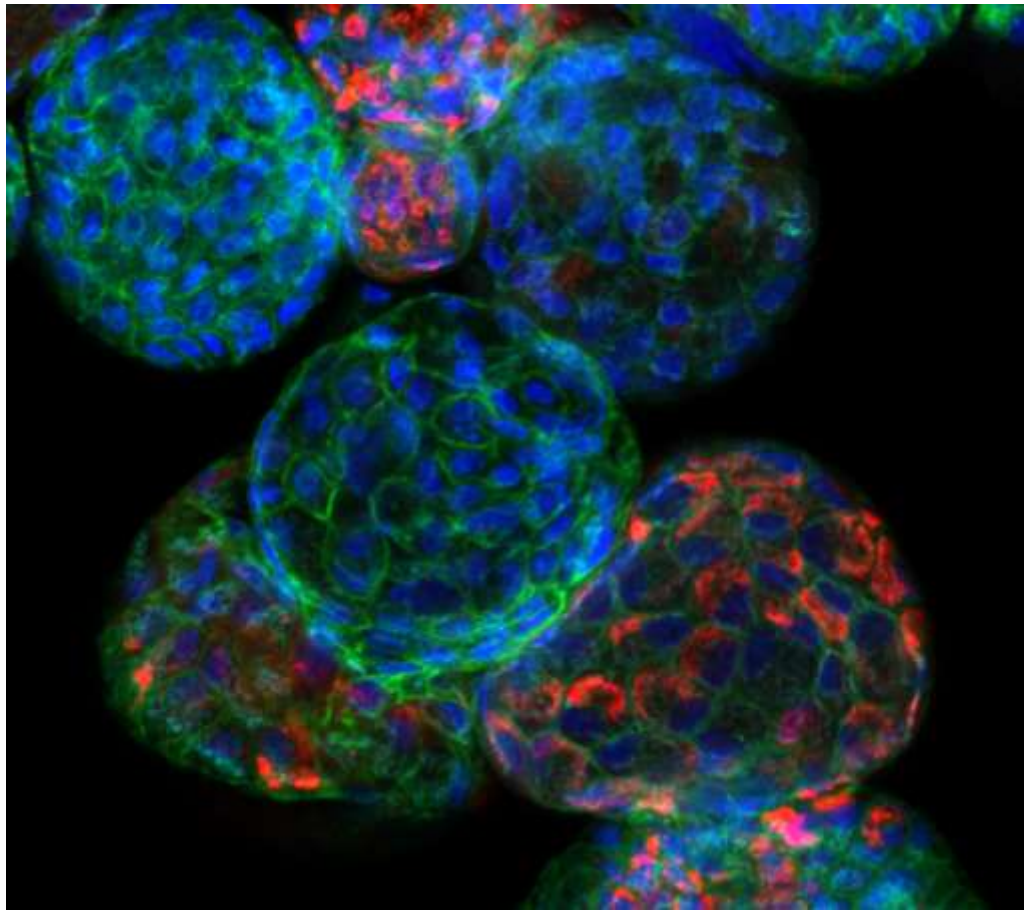
Clonació
Transferència nuclear
Reconstrucció d'embrions
Reprogramació nuclear

1865 – 1900 – 1944 – 1953 – 1973 – 1975 – 1981 – 1983 - 1989 – 1997 – **1998** – 2001 – 2013



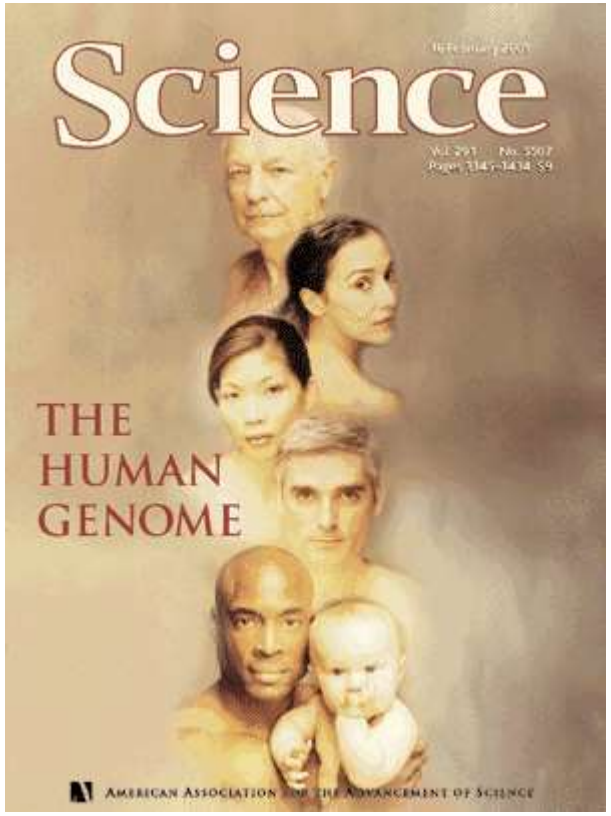
Cèl·lules troncals embrionàries pluripotents





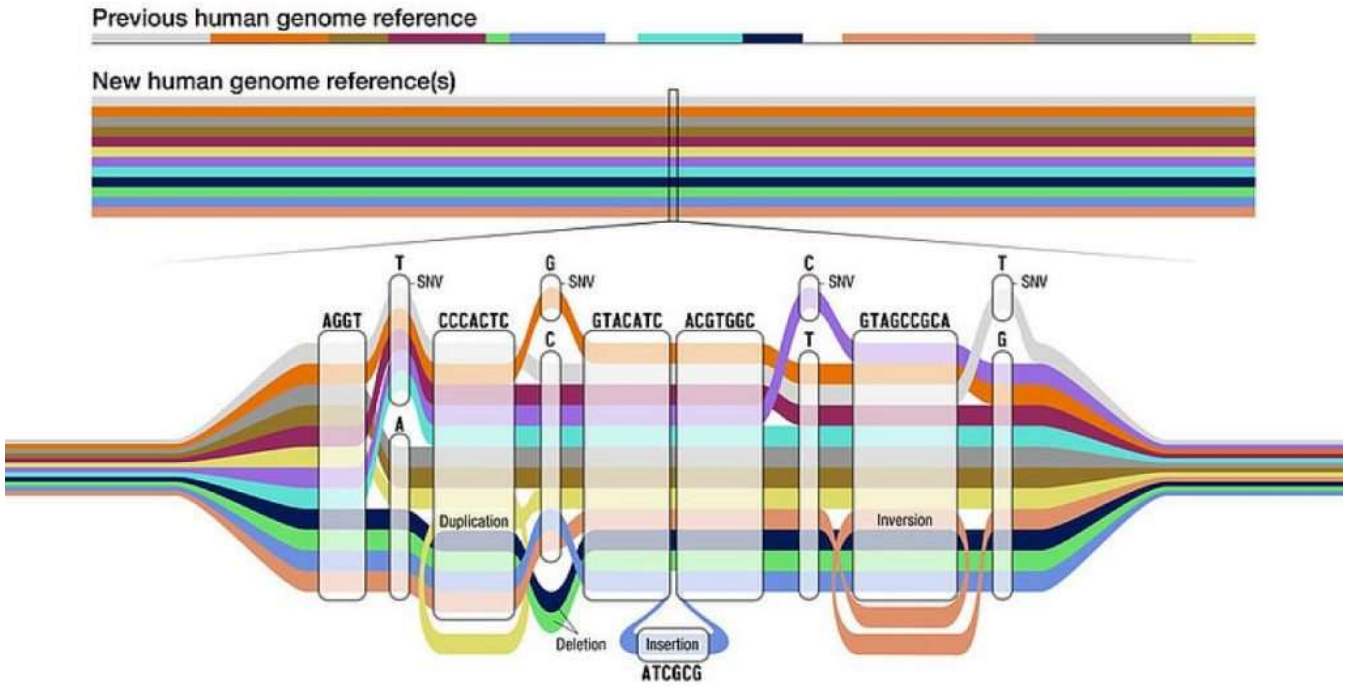
Cèl·lules troncals embrionàries pluripotents induïdes (iPSC) Organoids

1865 – 1900 – 1944 – 1953 – 1973 – 1975 – 1981 – 1983 - 1987 – 1997 – 1998 – **2001** – 2013



Genoma Humà

Pangenoma

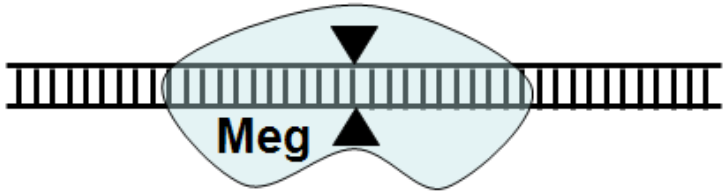


Variants genètiques
Polimorfismes d'un sol nucleòtid (SNPs)
Marcador genètic
Al·lels
Polimorfismes de longitud de fragments de restricció (RFLPs)

1865 – 1900 – 1944 – 1953 – 1973 – 1975 – 1981 – 1983 - 1987 – 1997 – 1998 – 2001 – **2013**

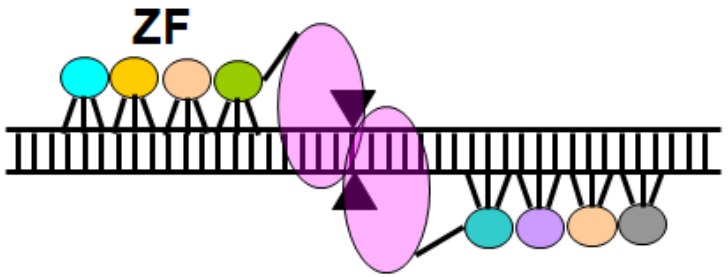
Edició Genòmica

1995



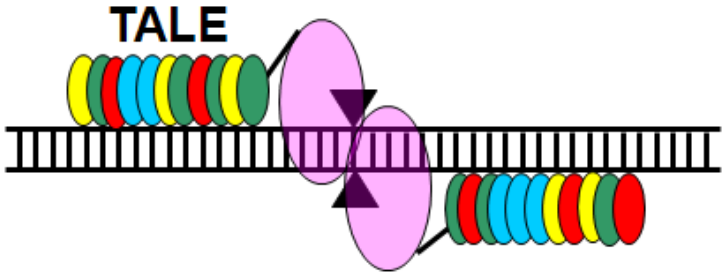
Meganuclease **meganucleasa**

2001



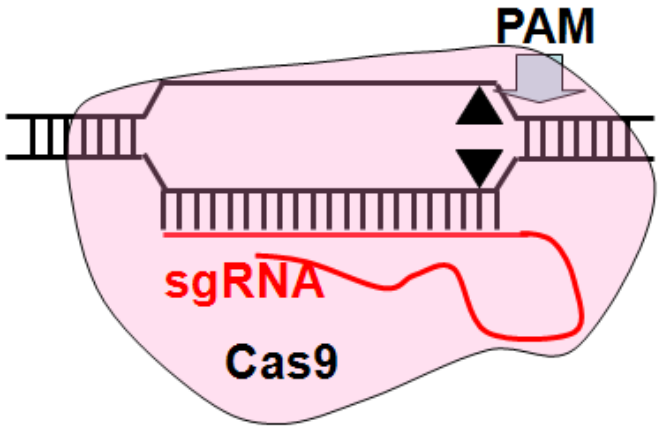
ZFN **nucleasa de dits de zinc**

2011



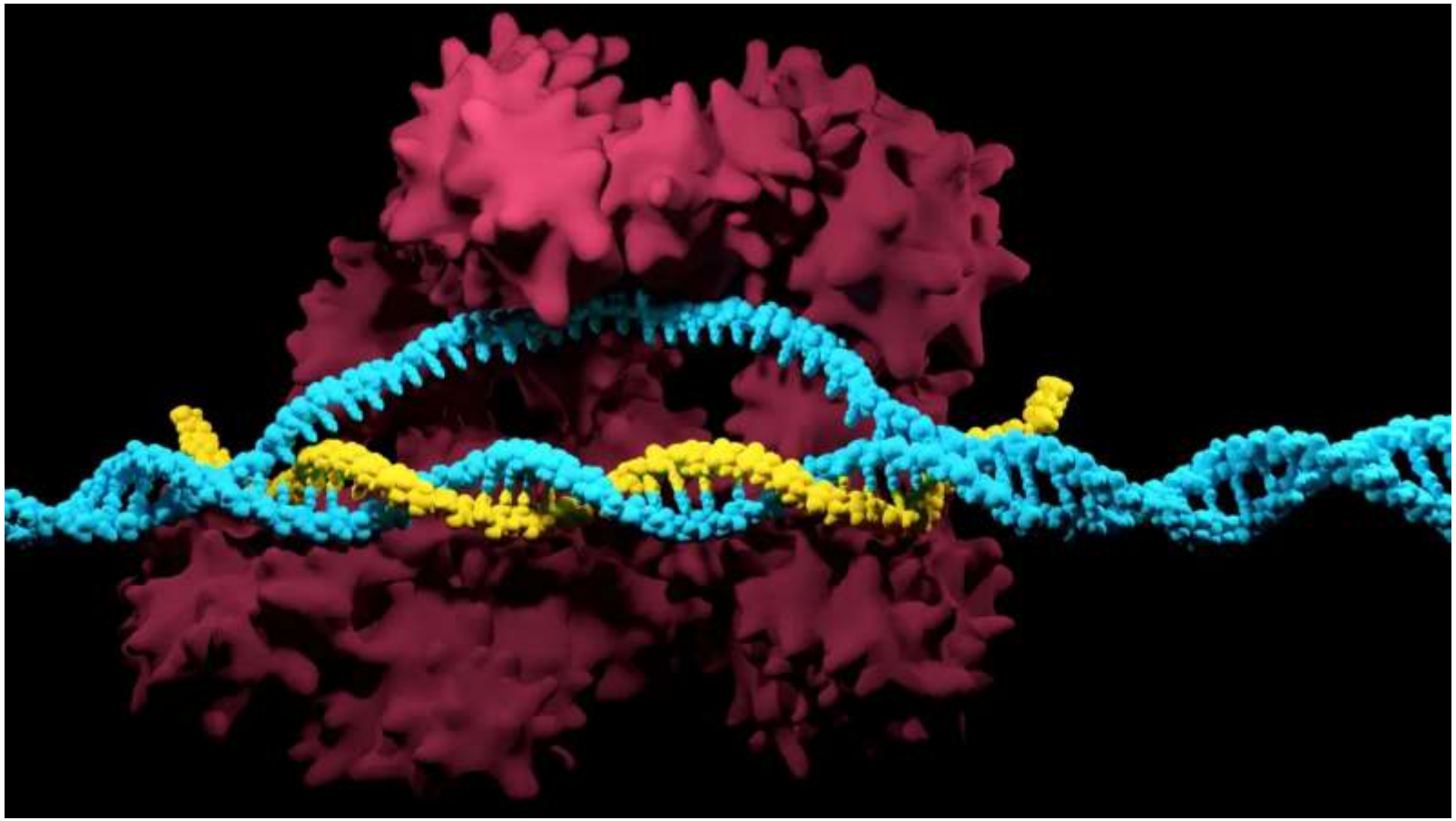
TALEN **nucleasa associada a efector similar a un activador transcripcional**

2013



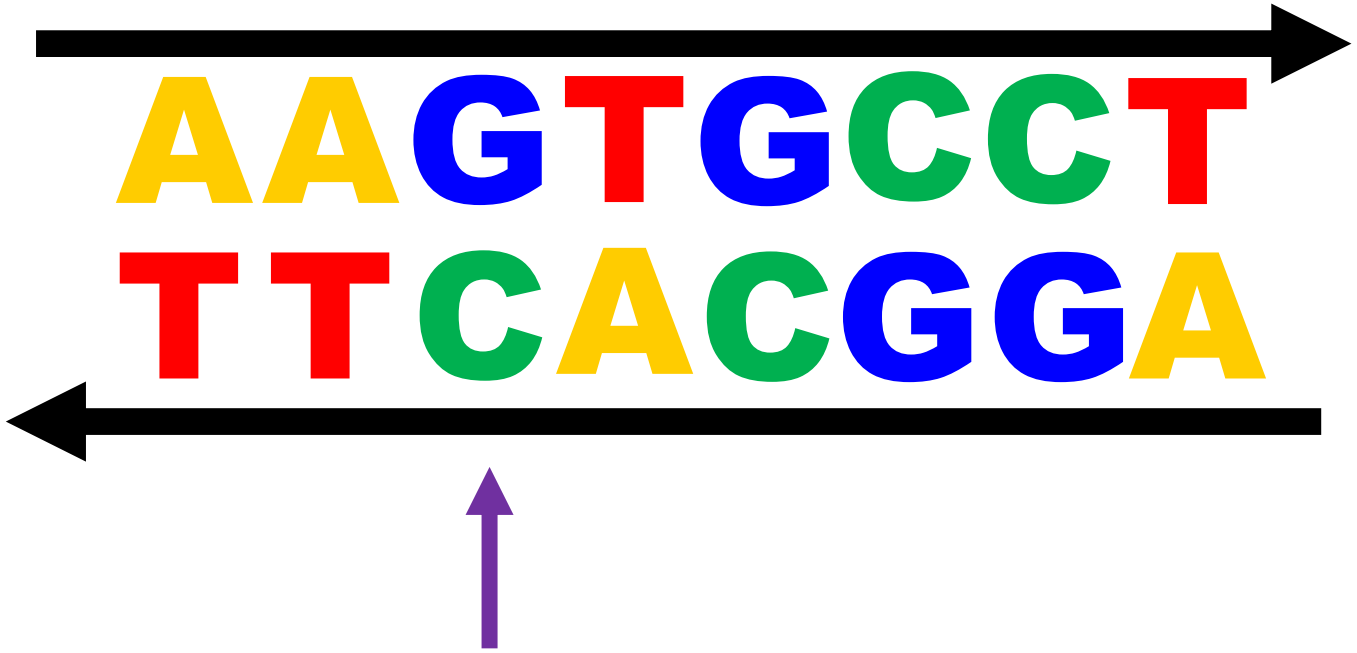
CRISPR-Cas **CRISPR/Cas9**

Fernández et al. Mammalian Genome 2017



Les eines CRISPR d’edició genòmica

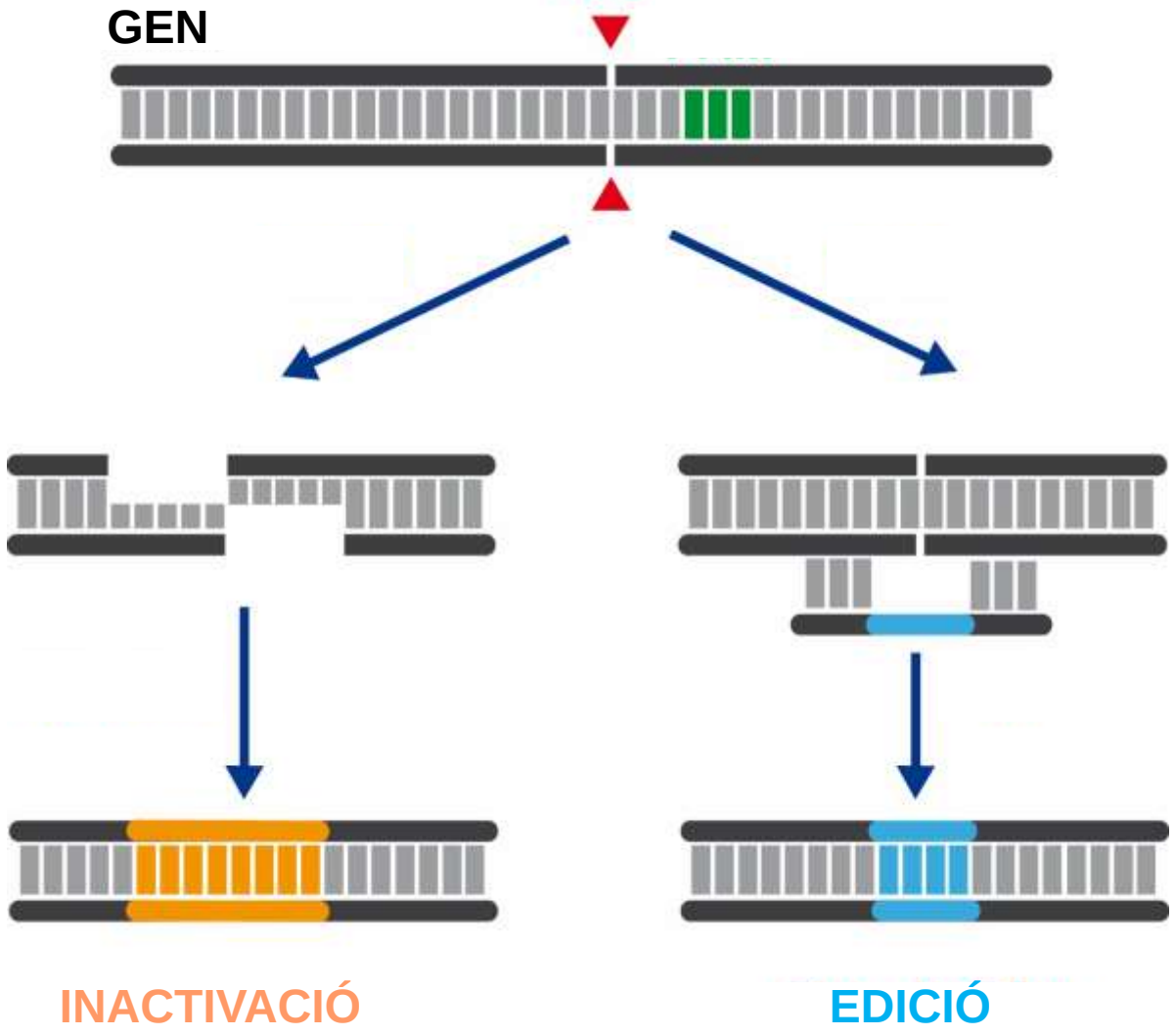
ADN



ADN

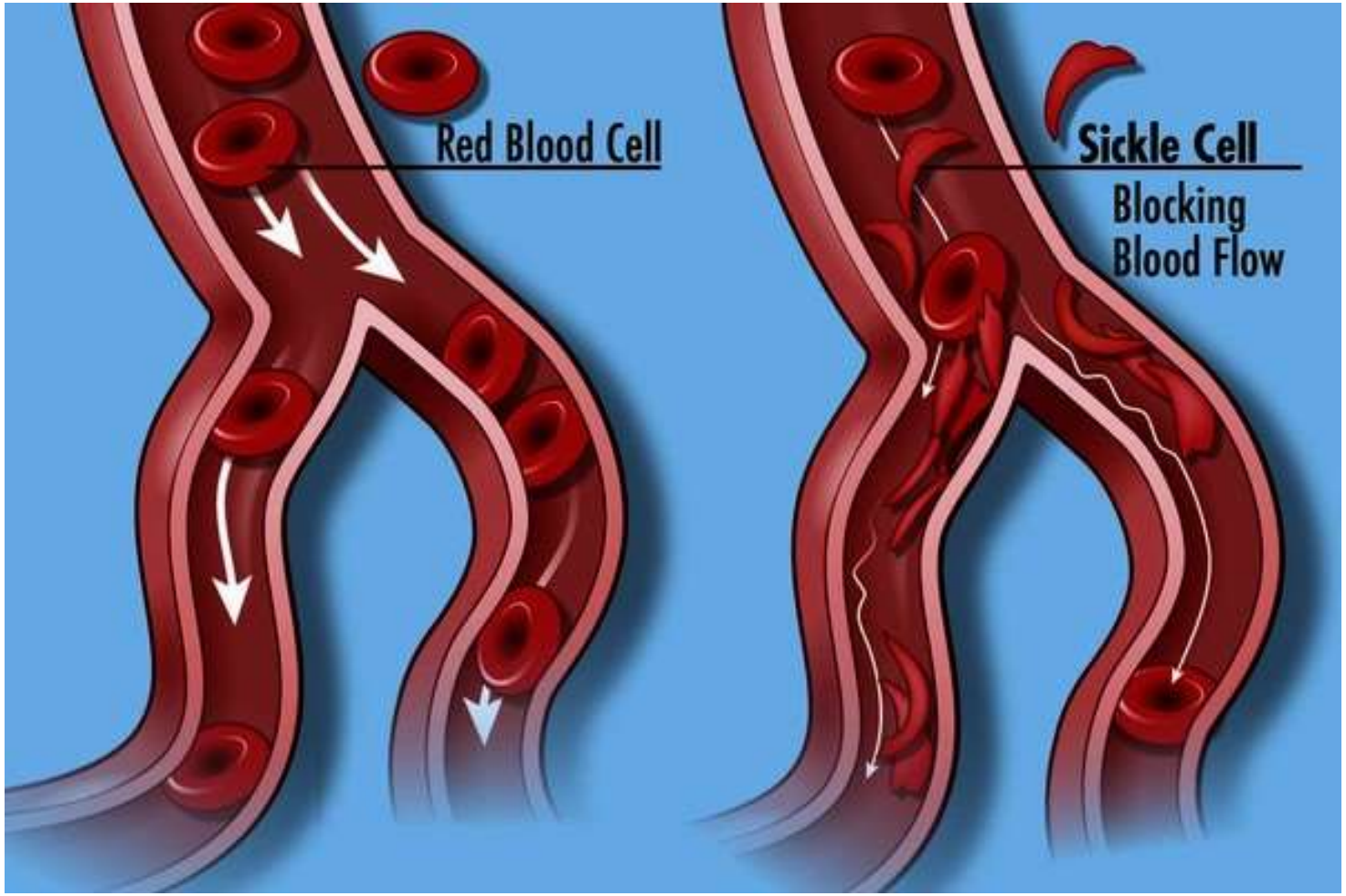
Com funcionen les CRISPR de primera generació?

Inserció
Deleció
INDELs
atzar

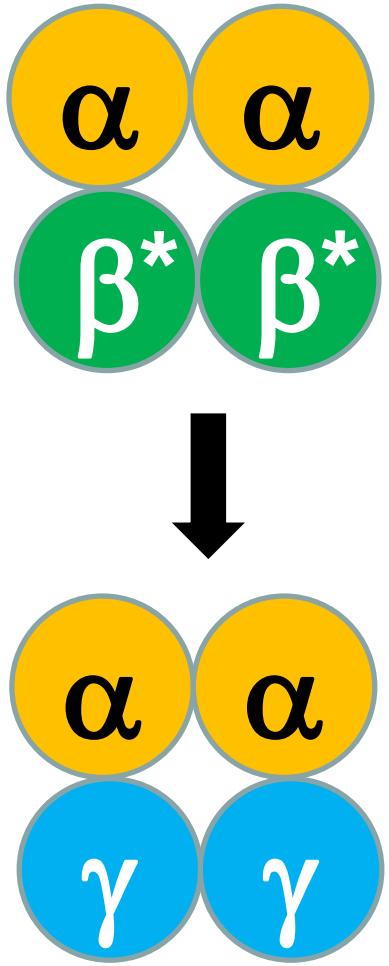


Recombinació
homòloga
Motlle

Teràpia CRISPR per l’anèmia falciforme



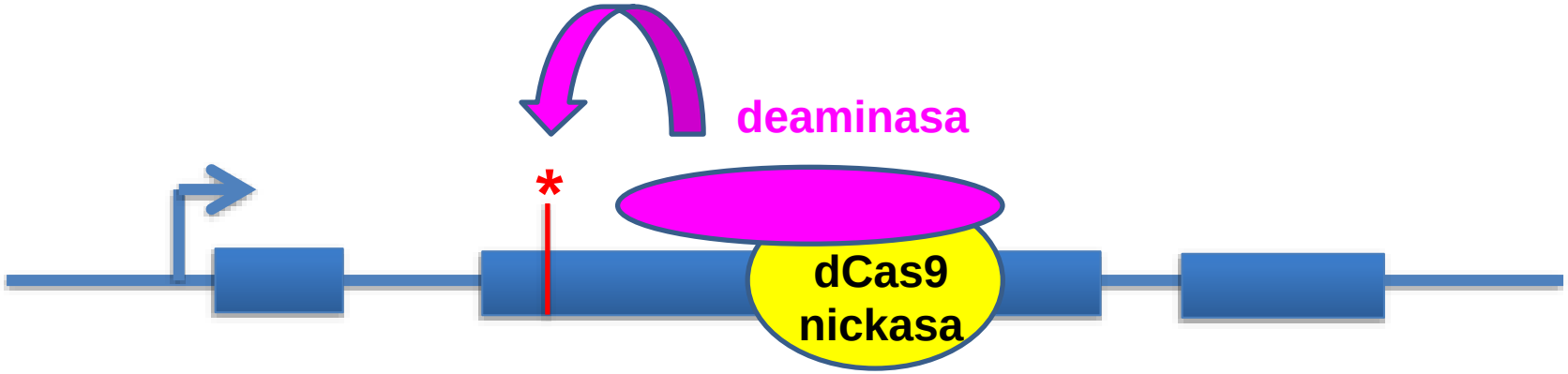
Hemoglobina adulta



Hemoglobina fetal

Victoria Gray
London, 6 March 2023

Editors de bases



Segona generació d’eines CRISPR

Leucèmia linfoblàstica aguda

Alyssa maig 2022

- **Editors de bases**

NEWS RELEASE 10-DEC-2022

World-first use of base-edited CAR T cells to treat resistant leukemia at Great Ormond Street Hospital

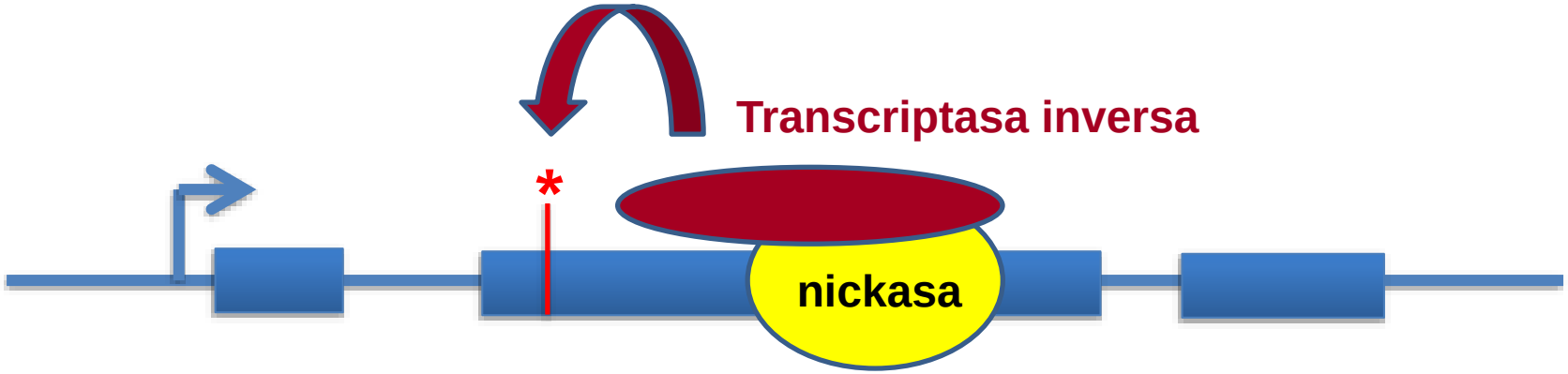
Clinical Trial | People

Reports and Proceedings

UNIVERSITY COLLEGE LONDON

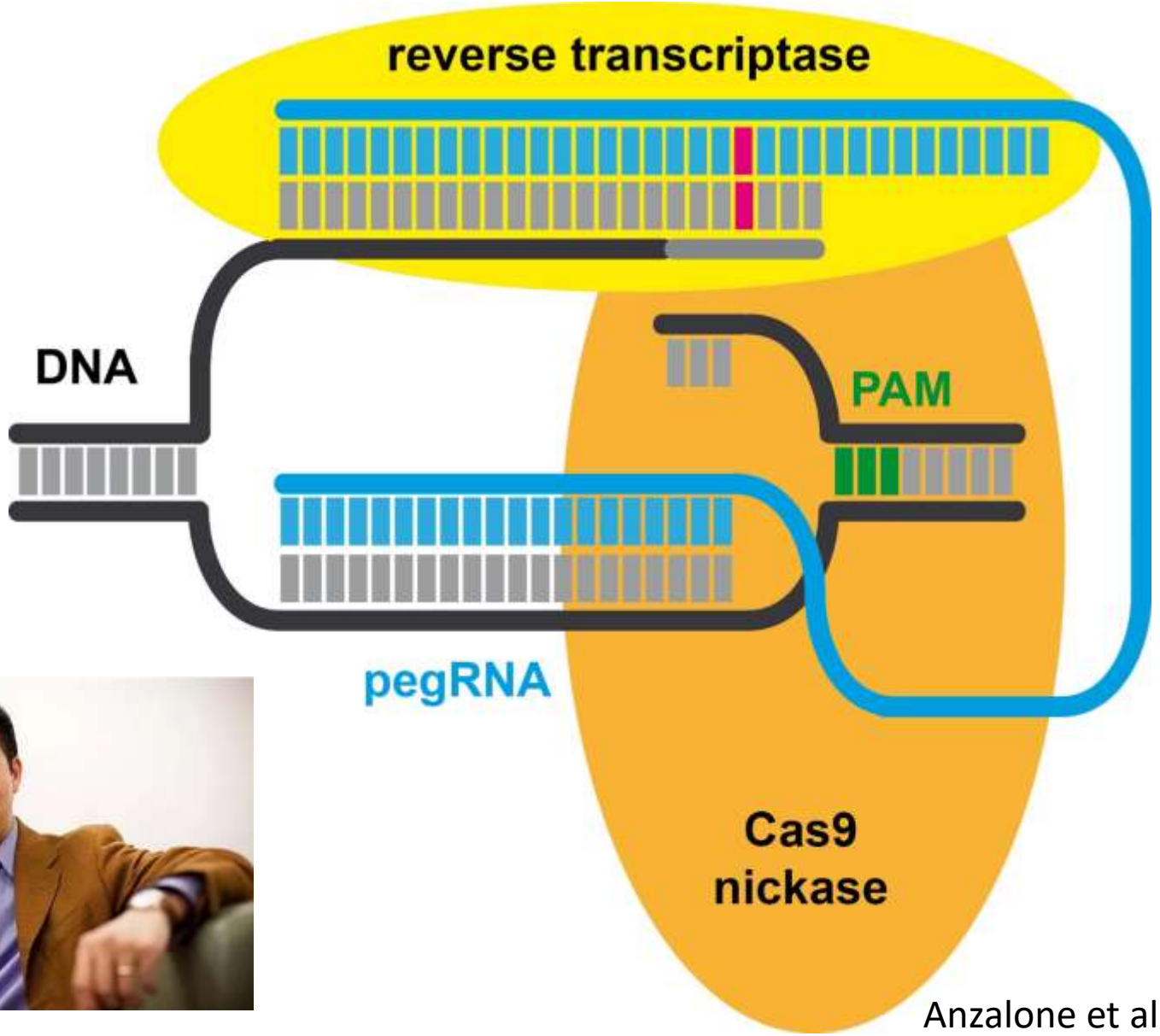
Chiesa et al. NEJM 2023

Editors de qualitat



Tercera generació d’eines CRISPR

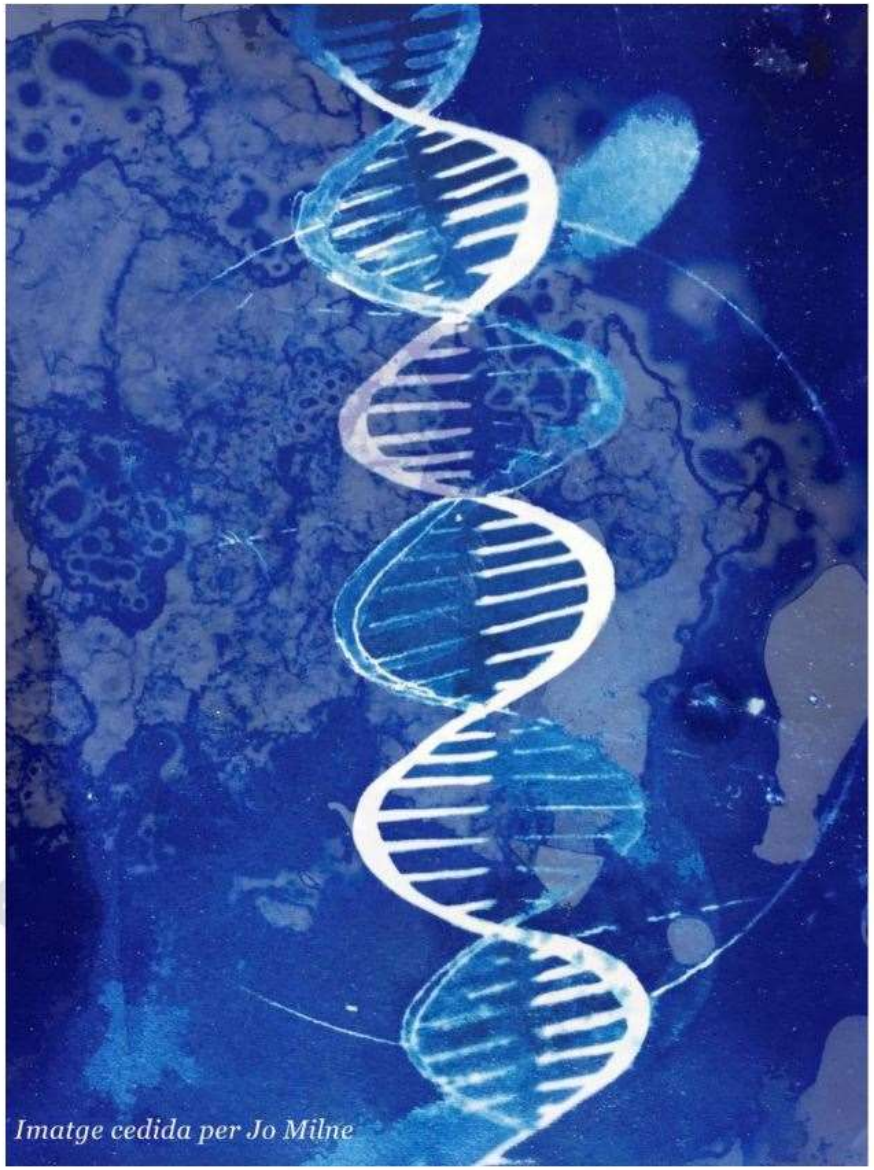
Editors de qualitat



David Liu Lab

Anzalone et al. Nature 2019

Terminologia de la genètica, la genòmica i l'enginyeria genètica humana



Equip de treball

ASSESSORAMENT TERMINOLÒGIC
TERMCAT

Coordinació terminològica
M. Antònia Julià

Revisió terminològica
Laura Vilaplana
Maria Auquer

ASSESSORAMENT CIENTÍFIC
Secció de Ciències Biològiques
Institut d'Estudis Catalans

Coordinació científica
Montserrat Aguadé
Ramon Bartrons
Oriol Ramis

Revisió científica

Montserrat Aguadé *(Genètica humana; Genètica mendeliana > Cromosomes; Genètica molecular)*

Ramon Bartrons *(Genètica humana; Genètica mendeliana)*

Jaume Bertranpetit *(Genètica humana; Genètica mendeliana > Conceptes generals)*

Ferran Casals *(Genètica humana)*

Bru Cormand (Genètica mendeliana > Citologia)

Mercè Durfort (Genètica mendeliana > Reproducció)

Àurea Navarro-Sabaté (Genètica mendeliana > Dotació cromosòmica; Genètica molecular)

Virginia Nunes (Genètica mendeliana > Gens)

Rafael Oliva (Genètica mendeliana > Herència)

Núria Sala (Genètica humana; Genètica mendeliana > Citologia)

Concepció Soler (Genètica humana; Genètica mendeliana > Al·lels)

PREPUBLICACIÓ

AGRAÏMENTS

A la Societat Catalana del Diccionari Enciclopèdic de Medicina (SocDEMCAT) per la implicació i el suport en l'elaboració d'aquesta Terminologia.

A tot el personal i col·laboradors del TERMCAT que han contribuït al projecte; particularment a Dolors Montes Pérez, Joan Rebagliato Nadal i Lluís Pérez-Carrasco per la tasca de normalització terminològica, a Marta Grané Franch per la supervisió i orientacions, a Mariona Torra Ginestà per la recerca documental.

Índexs

- Castellà – català
- Francès – català
- Anglès – català