



FACULDADE DE  
MEDICINA  
LISBOA

ÁREA  
ACADÉMICA

## Unidade de Curricular Optativa

**Designação da Unidade Curricular: Genómica e Medicina Personalizada**

**Ano letivo 2020/2021**

### Tipologia da Unidade Curricular

• disciplina optativa

**Palavras chave:** Medicina de precisão; Genoma humano; Transcriptómica; Farmacogenómica; Farmacogenética; Design racional de fármacos; Edição de genomas; Inteligência artificial.

**Área Científica:** Anatomia e Biologia Celular

**Esta Unidade Curricular pode ser frequentada por estudantes do 3º ao 5º ano**

**Número de vagas - 25**

### Breve descrição da Unidade Curricular

A disciplina optativa de “Genómica e Medicina Personalizada” inserida no Núcleo Curricular Optativo – Tronco Opcional do Mestrado Integrado em Medicina, tem como objetivo principal alargar e aprofundar os conhecimentos dos futuros médicos na área da Genómica Médica. As novas técnicas de análise do genoma e da sua transcrição dinâmica têm vindo a revelar-se como excelentes ferramentas que podem ser aplicadas na medicina personalizada, tanto a nível de diagnóstico e prognóstico como a nível do design de tratamentos mais adequados. Os objetivos desta disciplina visam introduzir os fundamentos das modernas técnicas de análise genómica e as suas aplicações diretas à clínica, incluindo as novas estratégias terapêuticas baseadas na edição de genomas ou no design racional de fármacos. Para ilustrar estas aplicações, serão analisados diversos casos clínicos exemplares dentro de áreas médicas tão diversas como a infeção, o cancro ou as doenças metabólicas. Os alunos serão

treinados para utilizar bases de dados especializadas, analisar dados de genómica e transcriptómica, e aplica-los na caracterização funcional de doenças específicas e no seu tratamento personalizado.

## Equipa docente

Regente: **Francisco J. Enguita.**

O Prof. Francisco J. Enguita é Licenciado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de Granada, Espanha e Doutorado em Microbiologia e Genética pela Universidade de Salamanca, Espanha, e exerce funções de docência como Professor Auxiliar na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa desde 2008, nas áreas de Biologia Molecular e Celular, Oncobiologia, e Genómica. Durante este período, o Prof. Enguita tem participado em diversas iniciativas docentes em programas de Doutoramento e Mestrado nas Universidade de Lisboa, Porto e Coimbra, como organizador de cursos especializados. Os seus atuais interesses educativos incluem a utilização das plataformas de e-learning para o desenvolvimento de conteúdos pedagógicos flexíveis na área biomédica.

## Conteúdo programático

Os conteúdos da cadeira de opção serão divididos em módulos de aulas teóricas e teórico práticas. As aulas teóricas terão carácter monográfico, tratando tópicos fundamentais na genómica aplicada à medicina. As aulas teórico-práticas estarão baseadas na aplicação dos conceitos estabelecidos nas aulas teóricas, mediante o estudo de casos clínicos. Os alunos serão também treinados para utilizar recursos online e bases de dados de livre acesso. No final da disciplina, os alunos terão de elaborar um informe de análise genómica de um caso clínico de livre escolha com aplicação dos conceitos e as técnicas estudadas. O programa está dividido em 5 módulos: Estrutura e dinâmica do genoma humano, GWAS, Farmacogenómica e farmacogenética, Terapêuticas avançadas e design racional de fármacos.

**Módulo 1:** Estrutura e dinâmica do genoma humano. Os objetivos deste módulo são a descrição da estrutura do genoma humano e a sua dinâmica funcional no contexto da biologia celular e a doença. Serão abordados os conceitos de variação genética e a sua aplicação em clínica. Tópicos principais:

- Genoma codificante e não codificante
- Técnicas e bases de dados de análise genómica
- Variações genéticas
- Bases de dados e exemplos práticos

**Módulo 2:** “Genome-Wide association studies” (GWAS). O objetivo deste módulo é aprofundar na metodologia do GWAS e as suas aplicações clínicas. Tópicos principais:

- Definição de GWAS. Aplicações.
- Potencialidades da utilização das análises GWAS em medicina

- Bases de dados com estudos GWAS e exemplos.
- Métodos de Análise dinâmica de “Quantitative trait loci” (eQTL) e “Transcriptomic wide association studies” (TWAS).

**Módulo 3:** Farmacogenómica e Farmacogenética. Os objectivos do módulo são a definição dos conceitos básicos de Farmacogenómica e Farmacogenética, e a utilização das regras genéticas para o estabelecimento de protocolos personalizados de diagnóstico, prognóstico e tratamento de doenças. Tópicos principais:

- Definições de Farmacogenómica e Farmacogenética
- Terapêuticas personalizadas. Exemplos práticos (cancer e analgésia)
- Variantes funcionais na terapêutica farmacológica

**Módulo 4:** Terapêuticas avançadas. Neste módulo os estudantes serão confrontados com as bases das novas terapêuticas baseadas em moléculas de RNA e na edição de genomas, e com a utilização destas estratégias no tratamento de doenças genéticas, assim como com as aplicações da inteligência artificial em medicina. Tópicos principais:

- Terapêuticas baseadas no RNAi. Entrega de moléculas de RNA.
- Aptámeros
- Edição de genomas. Métodos baseados na utilização de nucleases programáveis.
- Sistema CRISPR-Cas9. Aplicações e variantes. Exemplos terapêuticos em doenças genéticas.
- Inteligência artificial em medicina. “Expert systems”, “Machine learning” e “Deep learning” aplicados à análise de dados e imagens médicas.

**Módulo 5:** Design racional de fármacos. Este módulo irá descrever as técnicas e estratégias para a caracterização estrutural de biomoléculas com objetivos e aplicações médicas, incluindo a cristalografia de proteínas e a microscopia eletrónica no contexto do design racional de fármacos assistido por computador (CADD: computer aided drug design). Tópicos principais:

- Bases estruturais de macromoléculas biológicas. Métodos de determinação de estruturas tridimensionais (cristalografia de raios-X e microscopia electrónica).
- Design racional de fármacos assistido por computador (CADD). Bases do design racional de fármacos. Screening virtual de fármacos. Farmacóforos e métodos QSAR. Aplicações práticas na terapêutica personalizada de infeções virais e cancro.

## Metodologia de ensino

A disciplina optativa de “Genómica e Medicina Personalizada” está composta por 20h de aulas teóricas e 10h de aulas teórico-práticas. Nas aulas teóricas serão apresentados conceitos básicos sobre a organização do genoma humano, assim como serão descritas técnicas avançadas de análise genómica e novas estratégias terapêuticas e de design racional de fármacos. Os fundamentos teóricos serão abordados desde o ponto de vista da sua aplicação direta à clínica.

As aulas teórico-práticas serão organizadas com base em casos clínicos bem documentados, onde a aplicação das técnicas previamente descritas apresenta vantagens diretas no diagnóstico, prognóstico e/ou opções terapêuticas. As diferentes doenças serão analisadas utilizando bases de dados especializadas, e dados de análise genómica previamente obtidos, estabelecendo relações funcionais com o processo patológico estudado. Os alunos serão finalmente treinados no uso racional desses dados para tomar uma decisão terapêutica dirigida e personalizada em aulas teórico-práticas onde a componente de discussão será maioritária.

## Bibliografia

A natureza da disciplina condiciona necessariamente o tipo de bibliografia recomendada, que será constituída fundamentalmente por artigos científicos de revisão. Os temas associados a casos clínicos serão complementados com bibliografia focada no tema e escolhida de forma seletiva em cada caso e disponibilizada de forma ativa na plataforma de e-learning da Universidade de Lisboa.

*Artigos de revisão gerais recomendados:*

- Xie L, Ge X, Tan H, Xie L, Zhang Y, Hart T, Yang X, Bourne PE. 2014. Towards Structural Systems Pharmacology to Study Complex Diseases and Personalized Medicine. PLoS Comput Biol. 2014 May 15;10(5):e1003554. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003554.
- Kamalakaran S, Varadan V, Janevski A, Banerjee N, Tuck D, McCombie WR, Dimitrova N, Harris LN. 2013. Translating next generation sequencing to practice: opportunities and necessary steps. Mol Oncol. 2013 Aug;7(4):743-55. doi: 10.1016/j.molonc.2013.04.008.
- Pasic MD, Samaan S, Yousef GM. 2013. Genomic medicine: new frontiers and new challenges. Clin Chem. 2013 Jan;59(1):158-67. doi: 10.1373/clinchem.2012.
- Woollard PM, Mehta NA, Vamathevan JJ, Van Horn S, Bonde BK, Dow DJ. 2011. The application of next-generation sequencing technologies to drug discovery and development. Drug Discov Today. 2011 Jun;16(11-12):512-9. doi: 10.1016/j.drudis.2011.03.006.
- Werner T. Next generation sequencing in functional genomics. Brief Bioinform. 2010 Sep;11(5):499-511. doi: 10.1093/bib/bbq018.

## Carga horária de contacto, duração e distribuição ao longo do ano letivo

A disciplina optativa de “Genómica e Medicina Personalizada” está composta por 20h de aulas teóricas e 10h de aulas teórico-práticas. A disciplina irá decorrer duas vezes por ano no período letivo destinado às disciplinas optativas (Fevereiro e Setembro).

## Critérios de avaliação

A aprendizagem dos alunos será avaliada mediante a elaboração de um informe genético utilizando casos clínicos previamente escolhidos, com aplicação dos métodos estudados. Idealmente o trabalho será realizado por grupos de alunos com um número mínimo de 2 elementos. O objetivo da avaliação será determinar o nível de aprendizagem dos alunos, focado fundamentalmente na análise da informação genética fornecida, e as correspondentes decisões terapêuticas aplicadas. Como critérios

adicionais de avaliação também serão tidos em conta a pontualidade, participação e assiduidade dos alunos.

**Creditação a atribuir: 2 ECTS**

<b>Tipologia</b>	<b>Carga horária</b>	<b>ECTS</b>
Disciplinas Optativas	20h contacto + 36h estudo	2