

Premis Extraordinaris de Batxillerat. Convocatòria 2020-2021

Les proves s'estructuren en:

- Primera prova (1 hora i 30 minuts): comentari crític d'un tema general.
- Segona prova (1 hora i 15 minuts): redacció en llengua estrangera.
- Tercera prova (1 hora i 30 minuts): matèria de modalitat.

Biologia

Etiqueta identificadora de l'alumne/a

Qualificació:

Instruccions

La prova consisteix en l'anàlisi d'una situació actual relacionada amb aquesta matèria. A partir dels documents de suport, haureu de redactar un text en el qual haureu d'aplicar els vostres coneixements per descriure i analitzar alguns dels processos, factors i implicacions del context proposat.

S'ha de respondre en aquest quadernet. Si necessiteu fulls per fer esborranys, el tribunal us en proporcionarà, i caldrà lliurar-los juntament amb el quadernet. La prova no es pot fer a llapis ni amb bolígraf esborrable.

Material

- Regle graduat.
- Calculadora (no s'autoritza l'ús de les que portin informació emmagatzemada o puguin transmetre-la).

Criteris generals d'avaluació

- Utilitzar correctament la terminologia específica de la matèria (lèxic, unitats...) i redactar amb correcció ortogràfica.
- Respondre amb precisió i de manera concreta als temes que es demanen, amb rigor científic, claredat i coherència. Es valorarà la capacitat de síntesi i d'argumentació; també, la correcta estructuració formal del text.
- Utilitzar models científics en un context determinat.
- Utilitzar exemples contextualitzats que desenvolupin les idees expressades en el text.

Enunciat

Escriviu un text a partir dels vostres coneixements científics de biologia molecular i genètica. Podeu fer servir la informació dels documents de suport, però a la resposta no hi ha d'haver còpies literals ni paràfrasis (la mateixa versió del text amb altres paraules) dels textos. En aquest text heu de:

- Identificar quina era la hipòtesi de Følling al 1934 sobre la causa de la PKU (*Phenylketonuria* o fenilcetonúria), així com les evidències que el van portar a formular aquesta hipòtesi, i raonar si els resultats experimentals el podien portar a validar o a descartar la hipòtesi.
- Deducir quin és el patró d'herència de la PKU, tot indicant els genotips de la família Egeland.
- Raonar la importància del genotip i de l'ambient en la determinació del fenotip en els afectats de PKU.
- Deducir les dues causes metabòliques de la PKU (la corresponent al 98% de casos i la corresponent al 2% restant) i relacionar-ho amb la simptomatologia pròpia dels afectats.
- Explicar com funciona en l'àmbit molecular la teràpia gènica que es va fer en ratolins, tot relacionant-ho amb el cicle d'un AAV (virus adenoassociat), i detallant com té lloc l'expressió gènica.
- Comentar detalladament els resultats obtinguts, tot relacionant-los amb el mecanisme de la teràpia gènica que es va portar a terme, i discutir si aquests resultats es mantindrien en el temps amb l'única dosi subministrada o si caldria subministrar més dosis amb els problemes que això podria comportar.

Document 1

El descobriment de la PKU

Borgny i Harry Egeland eren un matrimoni que vivia a Oslo; van tenir dos fills i tots dos van desenvolupar retard mental. Al 1934 la filla gran, anomenada Liv, tenia sis anys i mig i no aconseguia construir una frase. El germà petit anomenat Dag tenia quatre anys i no podia parlar ni menjar sense ajut. Els pares percebien un "olor peculiar" en ambdós nens, tan intens que el pare el trobava intolerable.

El Sr. Egeland va contactar amb el metge noruec Ivar Asbjørn Følling, que va accedir a estudiar els nens. El resultat de l'examen clínic no va aportar cap pista. Tanmateix, en els estudis de laboratori rutinaris per buscar cetones, Følling va fer un estrany i inesperat descobriment: en afegir clorur fèrric a l'orina dels nens, es va tornar de color verd fosc. En les orines normals que no contenen cetones, en afegir aquest compost, la mescla es torna vermelloosa; en canvi, si hi ha cetones, la mescla es torna porpra.

Decidit a resoldre el misteri, Følling va treballar per aïllar la substància responsable de l'estranya reacció química. Aquesta substància era l'àcid fenilpirúvic. Aquest àcid era el responsable de l'olor característica dels malalts de PKU.

Følling va començar a investigar si en altres nens amb retard mental estava present aquesta substància. Va recollir orina de quatre-cents pacients a Oslo i va trobar vuit casos similars, incloent-hi dos germans més. A més de la presència d'àcid fenilpirúvic a l'orina, va trobar que els individus afectats compartien altres característiques: tots tenien la pell molt clara, complexió ampla i retard mental accentuat. Følling va anomenar aquesta malaltia "idiòcia fenilpirúvica" i al 1937 el genetista anglès Lionel Penrose va suggerir el terme fenilcetonúria (PKU) que ha persistit fins l'actualitat.

Følling va trobar una soca bacteriana de *Proteus vulgaris* que converteix la fenilalanina en àcid fenilpirúvic i va poder demostrar l'origen de l'àcid fenilpirúvic a l'orina. Følling va decidir ser ell mateix subjecte d'investigació ingerint una gran quantitat de fenilalanina en pols, va fer proves amb la seva orina i va corroborar la presència d'àcid fenilpirúvic.

Text adaptat de M. Vela-Amieva et al., *Historia de la fenilcetonúria*, 2011

Document 2

PAH: ni poc ni massa

El gen PAH fabrica un enzim anomenat hidroxilasa de la fenilalanina (PAH). Aquest enzim està implicat en el metabolisme d'un aminoàcid concret anomenat fenilalanina. La fenilalanina és un aminoàcid molt important. Es diu que és essencial perquè el nostre cos no el pot fabricar i l'hem d'ingerir necessàriament amb l'aliment. Participa en la formació de moltes proteïnes diferents, i a més és el precursor de diversos neurotransmissors. Ara bé, quan hi ha massa fenilalanina dins del cos, s'esdevenen uns quants problemes. Per això la funció de l'enzim PAH és degradar l'excés de fenilalanina i mantenir-ne la quantitat dins uns valors normals.

Quan hi ha massa fenilalanina es produeix una malaltia metabòlica anomenada fenilcetonúria (PKU). Tothom que ha tingut fills en deu haver sentit parlar, perquè és una de les primeres proves que es fan als nadons just acabats de néixer. La fenilcetonúria és provocada per un excés de fenilalanina, a causa generalment de la presència del gen PAH defectuós. Aquest trastorn genètic es caracteritza per retard mental i color clar de la pell. L'excés de fenilalanina dificulta la fabricació d'altres neurotransmissors.

Tanmateix la fenilcetonúria és molt senzilla de solucionar: n'hi ha prou de seguir una dieta molt controlada, per ingerir la fenilalanina necessària per al manteniment de la nostra activitat vital però sense cap mena d'excés per evitar que se n'acumuli massa. Amb això ja n'hi ha prou per evitar-ne els efectes perjudicials. Per això fa molts anys que es fa la prova a tots els nounats.

David Bueno i Torrens: *100 gens que ens fan humans*. Cossetània Edicions, 2015

Document 3

Correcció sostinguda de la fenilcetonúria en un model murí després d'una única administració intravenosa de AAVHSC15-PAH

La fenilcetonúria (PKU) és un desordre genètic del metabolisme del fetge degut, en un 98% dels casos, a la pèrdua de funció de l'enzim hepàtic hidroxilasa de la fenilalanina (PAH) causada per mutacions en el gen PAH. En presència del cofactor tetrahidrobiopterina (BH₄), una vitamina que s'obté a partir de la dieta, l'enzim PAH hidroxila la fenilalanina (Phe) per produir tirosina (Tyr) a partir de la qual es fabriquen els neurotransmissors dopamina i adrenalina i el pigment melanina.

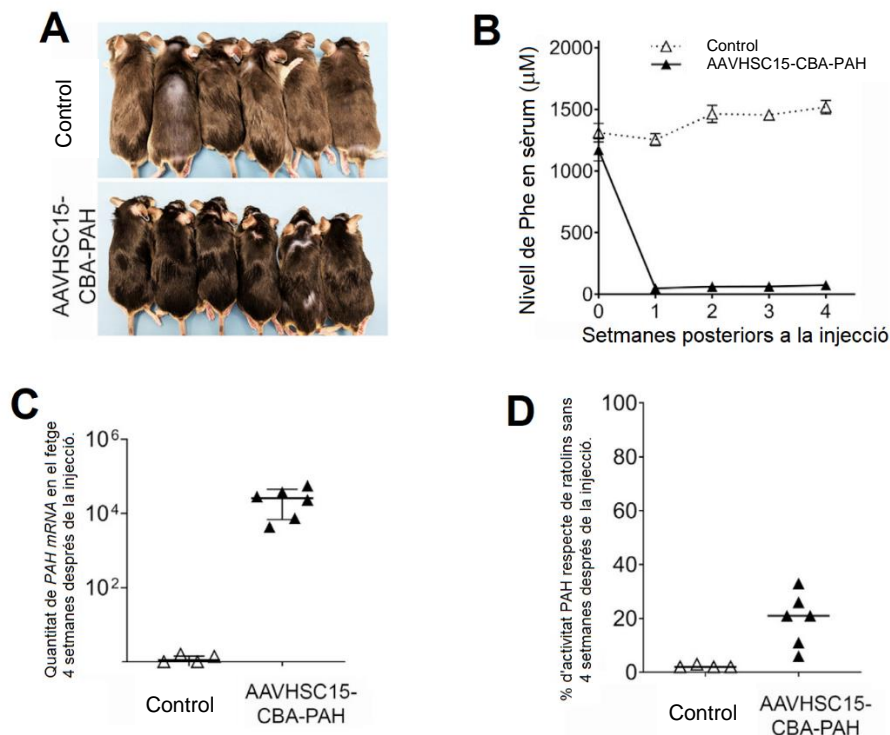
El model murí de PKU més àmpliament usat, el ratolí homozigòtic Pah^{enu2}, té una mutació al gen PAH que provoca un augment dels nivells de fenilalanina en sang 20 cops superiors als d'un ratolí normal així com hipopigmentació. Aquestes característiques són similars a la PKU dels humans, cosa que fa que aquest ratolí sigui un model vàlid per avaluar el potencial de la teràpia gènica per al tractament de la PKU.

Anteriors recerques han mostrat que la teràpia gènica dirigida al fetge usant un vector adenovirus en ratolins Pah^{enu2} disminueix els nivells de Phe en sang, però l'eficàcia es perd amb el temps a causa de la resposta immunitària contra la càpsida dels adenovirus.

Alternativament, els virus adenoassociats (AAV) són virus no patògens amb baixa immunogenicitat. És per això que hem intentat fer teràpia gènica amb el gen PAH usant AAV en ratolins Pah^{enu2}. Vam generar un DNA que contenia un promotor ubic (el promotor CBA) unit al gen que codifica PAH i el vam empaquetar en la càpsida de AAVHSC15, un virus adenoassociat que mostra un elevat tropisme per les cèl·lules hepàtiques. El vector obtingut el vam anomenar AAVHSC15-CBA-PAH.

En un dels nostres estudis vam injectar 6 ratolins Pah^{enu2} amb una dosi de 2×10^{12} VG (vectors genòmics)/ratolí de AAVHSC15-CBA-PAH. Els vam comparar amb un grup de 6 ratolins Pah^{enu2} del mateix sexe i edat, i en les mateixes condicions de dieta i habitatge, no tractats, que vam anomenar "control".

Els 6 ratolins tractats amb AAVHSC15-CBA-PAH van mostrar un enfosquiment del seu pelatge com s'observa a la figura A. Les figures B, C i D mostren els resultats obtinguts en els ratolins tractats respecte del control.



Text adaptat de S. Ahmed *et al.*, "Sustained Correction of a Murine Model of Phenylketonuria following a Single Intravenous Administration of AAVHSC15-PAH". *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development*. Juny de 2020.

Document 4

Els virus adenoassociats (AAV) com a vector per teràpia gènica

Els virus adenoassociats (AAV) consisteixen en una càpsida proteica que envolta un petit DNA monocatenari. Depenen de la coinfecció amb altres virus, adenovirus principalment, per poder replicar el seu DNA. Encara que hi ha molts aspectes de la biologia dels AAV salvatges que encara no coneixem, aquesta no és la forma en la que s'utilitzen en teràpia gènica.

Els AAV que s'utilitzen com vectors són essencialment càpsides d'AAV buides de DNA viral dissenyades per travessar la membrana cel·lular i alliberar una construcció de DNA dins del nucli. Aquesta construcció de DNA no s'integra al genoma de la cèl·lula sinó que es circularitza formant episomes susceptibles de ser transcrits però, com que no conté gens virals que codifiquin DNA polimerases, no es replica.

Text adaptat de Michael F. Nasso *et al.*, *Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy*. *Biodrugs*, 2017

