

Teràpia gènica

2012/2013

Codi: 100901

Crèdits ECTS: 6

Titulació	Pla	Tipus	Curs	Semestre
2500252 Graduat en Bioquímica	814 Graduat en Bioquímica	OT	0	0

Professor de contacte

Nom: Maria Fátima Bosch Tubert

Correu electrònic: Fatima.Bosch@uab.cat

Utilització d'idiomes

Llengua vehicular majoritària: català (cat)

Algun grup íntegre en anglès: No

Algun grup íntegre en català: Sí

Algun grup íntegre en espanyol: No

Prerequisits

No existeixen prerequisits per cursar aquesta assignatura. Tot i així, és aconsellable per a facilitar el bon seguiment de la matèria per part de l'alumne i l'assoliment dels resultats d'aprenentatge plantejats que l'alumne tingui coneixements previs de Biologia Cel·lular, Genètica, Biologia Molecular i Tecnologia del DNA Recombinant.

És aconsellable també que els estudiants tinguin coneixement bàsic d'anglès per tal de poder utilitzar fonts d'informació del camp, que es troben bàsicament en aquest idioma.

Objectius

Els objectius de l'assignatura de Teràpia gènica i cel·lular se centraran en proporcionar a l'alumne coneixements en la manipulació gènica de les cel·lules amb finalitat terapèutica i tecnologies associades. Així, els continguts de la matèria seran: Descripció de la teràpia gènica in vivo i ex vivo; estudi dels diferents vectors utilitzats per a la transferència gènica, tant virals com no virals, les seves avantatges i desavantatges, les vies d'administració i les aplicacions al tractament de malalties humanes hereditàries i no hereditàries. Descripció de teràpia cel·lular. Trasplantament de cel·lules somàtiques diferenciades (illots, hepatòcits, medul·la òssia). Trasplantament de cel·lules mare pluripotencials (embrionàries i adultes). Fonts cel·lulars per a la teràpia cel·lular. Aplicacions terapèutiques de la teràpia cel·lular. Aspectes de bioseguretat, ètics i legals de la teràpia cel·lular en humans.

Competències

- Aplicar els recursos informàtics per a la comunicació, la recerca d'informació, el tractament de dades i el càlcul.
- Aplicar les bases legals i ètiques implicades en el desenvolupament i aplicació de les ciències moleculars de la vida.
- Aplicar les normes generals de seguretat i funcionament d'un laboratori i les normatives específiques per a la manipulació de diferents sistemes biològics.
- Aplicar les tècniques principals d'utilització en sistemes biològics: mètodes de separació i caracterització de biomolècules, cultius cel·lulars, tècniques de DNA i proteïnes recombinants, tècniques immunològiques, tècniques de microscòpia...
- Col·laborar amb altres companys de treball.
- Descriure estructural, fisiològica i bioquímicament les característiques dels diferents tipus cel·lulars i

explicar com s'adeqüen les seves propietats a la seva funció biològica.

- Interpretar resultats experimentals i identificar elements consistents i inconsistents.
- Llegir textos especialitzats tant a llengua anglesa com a les llengües pròpies.
- Pensar d'una forma integrada i abordar els problemes des de diferents perspectives.
- Saber combinar la recerca i la generació de coneixements amb la solució dels problemes del seu camp a través d'un sentit ètic i social.
- Saber fer una presentació oral, escrita i visual del seu treball a una audiència professional i no professional en anglès i entendre el llenguatge i propostes d'altres especialistes.
- Tenir capacitat d'aprenentatge autònom demostrant la capacitat d'autodirigir-se en les activitats d'aprenentatge després de rebre instruccions específiques generals.
- Tenir capacitat d'autoavaluació.
- Tenir capacitat de lideratge i direcció d'equips.
- Tenir i mantenir un coneixement actualitzat de l'estructura, l'organització, l'expressió, la regulació i l'evolució dels gens en els éssers vius.
- Tenir iniciativa i esperit emprenedor.

Resultats d'aprenentatge

1. Aplicar els recursos informàtics per a la comunicació, la recerca d'informació, el tractament de dades i el càlcul.
2. Aplicar les normes generals de seguretat i funcionament d'un laboratori i les normatives específiques per a la manipulació de diferents sistemes biològics.
3. Col·laborar amb altres companys de treball.
4. Descriure els fonaments de la teràpia cel·lular i les aplicacions que té.
5. Descriure els fonaments de la teràpia gènica *in vivo* i *ex vivo*.
6. Interpretar resultats experimentals i identificar elements consistents i inconsistents.
7. Llegir textos especialitzats tant a llengua anglesa com a les llengües pròpies.
8. Pensar d'una forma integrada i abordar els problemes des de diferents perspectives.
9. Realitzar un protocol d'utilització de teràpia gènica.
10. Reconèixer els aspectes de bioseguretat, ètics i legals de la teràpia cel·lular en humans.
11. Saber combinar la recerca i la generació de coneixements amb la solució dels problemes del seu camp a través d'un sentit ètic i social.
12. Saber fer una presentació oral, escrita i visual del seu treball a una audiència professional i no professional en anglès i entendre el llenguatge i propostes d'altres especialistes.
13. Tenir capacitat d'aprenentatge autònom demostrant la capacitat d'autodirigir-se en les activitats d'aprenentatge després de rebre instruccions específiques generals.
14. Tenir capacitat d'autoavaluació.
15. Tenir capacitat de lideratge i direcció d'equips.
16. Tenir iniciativa i esperit emprenedor.

Continguts

A les **classes de teoria** s'impartiran els següents continguts o temari:

TEMA 1

Bases conceptuals de la Teràpia Gènica. Teràpia Gènica *in vivo* i *ex vivo*. Introducció a la Teràpia Cel·lular.

TEMA 2

Vectors retrovirals derivats del virus de la leucèmia murina. Cicle replicatiu dels retrovirus. Obtenció de vectors retrovirals. Expressió gènica a partir de vectors retrovirals. Aplicacions.

TEMA 3

Vectors lentivirals (LV). Estructura genètica dels lentivirus. Obtenció de vectors derivats de lentivirus. Característiques. Aplicacions.

TEMA 4

Vectors adenovírics. (Ad). Estructura i organització genòmica dels adenovirus. Obtenció de vectors adenovírics. Característiques. Aplicacions. Obtenció de vectors d'última generació menys immunogènics (HD-Ad). Adenovirus oncolítics.

TEMA 5

Vectors adenoassociats (AAV). Biologia dels virus adenoassociats. Obtenció de vectors recombinants derivats de virus adenoassociats. Característiques. Aplicacions.

TEMA 6

Vectors no virals (I). Utilització de liposomes catiónics en teràpia gènica. Transferència gènica mitjançada per polímers catiónics. Transferència gènica mitjançada per receptors.

TEMA 7

Vectors no virals (II). Transferència de DNA plasmídic en solució a múscul esquelètic. Electrotransferència. Transferència de DNA plasmídic en solució a fetge mitjançant procediments hidrodinàmics. Aplicacions.

TEMA 8

RNA d'interferència (siRNA). Teràpia gènica basada en la utilització de siRNA. Aplicacions.

TEMA 9

Modificació gènica mitjançant "Zinc-finger nucleases" i altres "nucleases". Aplicació al camp de la teràpia gènica i cel.lular.

TEMA 10

Teràpia Gènica *ex vivo* utilitzant cèl.lules mare hematopoiètiques. Característiques de les cèl.lules hematopoiètiques. Obtenció i transducció *in vitro* de les cèl.lules. Anàlisis de les integracions dels vectors en el genoma.

TEMA 11

Introducció a les cèl.lules mare embrionàries (*ES cells*). Diferenciació d'*ES cells* *in vitro*. Aplicacions de les *ES cells*.

TEMA 12

Teràpia amb cèl.lules pluripotencials adultes. Obtenció de cèl.lules pluripotencials mesenquimals. Aplicacions.

TEMA 13

Generació de cèl.lules mare pluripotencials *in vitro* a partir de cèl.lules de teixit adult (*Induced Pluripotent Stem Cells (iPS)*).

TEMA 14

Teràpia gènica per a malalties hereditàries monogèniques: Immunodeficiències. Malalties lisosomals. Fibrosi quística. Malalties oculars. Hemofília. Distròfies musculars. Altres malalties.

TEMA 15

Teràpia gènica per a càncer. Immunoteràpia. Utilització de gens "suïcides". Teràpies

antiangiogèniques. Utilització de gens supressors de tumors. Utilització de seqüències antisentit. Altres estratègies terapèutiques.

TEMA 16

Teràpia gènica per a diabetis mellitus. Teràpia gènica per a malalties cardiovasculars. Teràpia gènica per a malalties neurodegeneratives. Teràpia gènica per a malalties infeccioses: Sida, Hepatitis. Vacunes de DNA.

TEMA 17

Teràpia cel·lular per a la regeneració de l'ós, cartíleg i la pell. Teràpia cel·lular per la regeneració de la retina..

TEMA 18

Teràpia cel·lular per Parkinson i altres malalties del Sistema Nerviós Central.

TEMA 19

Teràpia cel·lular per la diabetes i per malalties cardiovasculars.

TEMA 20

Protocols clínics de teràpia gènica i/o cel·lular. Fases. Regulació Europea. Regulació als USA. Aspectes ètics de la teràpia gènica i cel·lular.

A les **clASSES DE PRÀCTIQUES** es plantegen tres exercicis. En el primer es tracta d'un treball de disseny d'una estratègia de teràpia gènica o cel·lular per una malaltia des de la prova de concepte fins al estudis clínics amb pacients humans. Serveix com a treball de síntesis de tots els coneixements explicats a les classes teòriques. En el segon es tracta de tenir una experiència pràctica de l'utilització de animals en els estudis de teràpia gènica i cel·lular. Veiem mètodes d'administració de diferents vectors. En el tercer exercici els mostrem als alumnes resultats de la nostra recerca en teràpia gènica d'ulls.

Contingut de les pràctiques de laboratori:

- Disseny d'una estratègia de teràpia gènica o cel·lular. Discussió de les diverses opcions.
- Introducció a l'utilització d'animals en els estudis de teràpia gènica i cel·lular.
- Mètodes i vies d'administració de vectors virals i no virals.
- Recerca en teràpia gènica d'ulls.

Metodologia

L'assignatura de Teràpia Gènica i Cel·lular consta de classes teòriques, classes pràctiques, i presentacions orals de treballs tutoritzats. Les activitats formatives de l'assignatura es complementen.

Classes de Teoria:

El contingut del programa de teoria serà impartit principalment pel professor en forma de classes magistrals amb suport audiovisual. Les presentacions utilitzades a classe pel professor estaran a disposició dels alumnes al Campus Virtual de l'assignatura. Aquestes sessions expositives constituïran la part més important de l'apartat de teoria. S'aconsella que els alumnes consultin de forma regular els llibres i enllaços recomanats a l'apartat de Bibliografia d'aquesta guia docent i al Campus Virtual per tal de consolidar i clarificar, si és necessari, els continguts explicats a classe.

Pràctiques de laboratori:

Les classes pràctiques estan dissenyades perquè els alumnes integrin d'una manera experiencial els

coneixements impartits en les classes teòriques, tinguin una experiència directa del maneig d'animals d'experimentació en aquests estudis i visquin l'emoció de la recerca.

Es tracta de 3 sessions de 5h, 4h i 3h cadascuna (de 15h a 20h, 15h a 19h i 15h a 18h), treballant en grups de 2 persones sota la supervisió d'un professor responsable. Les dates dels diferents grups de pràctiques i els laboratoris es podran consultar amb la suficient antelació al Campus Virtual de l'assignatura. L'assistència a les classes pràctiques és obligatoria.

El Manual de Pràctiques estarà disponible en el Campus Virtual. A cada sessió de pràctiques, és obligatori que l'estudiant porti: la seva pròpia bata, un bolígraf i el Manual de Pràctiques.

Presentacions orals de treballs

Els alumnes prepararan i realitzaran una presentació oral, davant de la classe, d'un treball de recerca actual, relacionat amb la teràpia gènica i cel·lular i publicat en revistes científiques internacionals. La preparació d'aquesta exposició serà en grups de 2 alumnes i serà tutoritzada. L'exposició oral serà de 10 minuts, repartits equitativament entre els integrants del grup, més 5 minuts per preguntes (total 15 minuts). L'objectiu és que els alumnes s'habituin a la búsqueda de publicacions científiques, la seva lectura i interpretació, i si s'escau visió crítica, de gràfiques, taules i resultats, de manera guiada. D'altra banda, els alumnes també aprofundiran en les aplicacions actuals de la tecnologia d'animals transgènics.

Tutories

Les presentacions orals de treballs estan tutoritzades. A més, a petició dels alumnes es realitzaran tutories individuals al llarg de l'assignatura. L'objectiu d'aquestes sessions serà el de resoldre dubtes, repassar conceptes bàsics i orientar sobre les fonts d'informació consultades i sobre com fer una exposició científica en públic.

Activitats formatives

Títol	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Tipus: Dirigides			
Classes pràctiques	12	0,48	2, 3, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16
Classes teòriques	34	1,36	3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11
Presentació oral de treballs	9	0,36	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 15, 16
Tipus: Supervisades			
Tutories	5	0,2	3, 6, 8, 10, 12, 13
Tipus: Autònomes			
Presentació oral de treballs	10	0,4	1, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 16
Temps d'estudi individual	74	2,96	1, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16

Avaluació

Per a superar l'assignatura serà imprescindible obtenir una qualificació final de l'assignatura igual o superior a 5 punts (sobre 10) i haver assistit a les pràctiques. Les activitats d'avaluació programades són:

Per aprovar l'assignatura, l'assistència a les classes pràctiques és obligatoria.

Un examen teòric final

Comptarà un 85% de la nota final. Consisteix en un examen final, amb preguntes tipus test (veritat o fals), referents a la matèria impartida a les classes teòriques i a les classes pràctiques. Hi haurà un examen de recuperació al setembre.

Presentació oral de treballs

Comptarà un 15% de la nota final. S'avaluarà a l'alumne de forma individual la seva presentació oral del treball de recerca així com el documnet de suport audiovisual que hagin preparat en grup.

Activitats d'avaluació

Títol	Pes	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Exàmen teoria / pràctiques	85%	6	0,24	1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14
Presentació oral de treballs	15%	0	0	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 15, 16

Bibliografia

1- Gene and Cell Therapy. Therapeutic Mechanisms and Strategies. 2nd Edition. Edited by Nancy Smyth Templeton. Marcel Dekker, Inc. 2004.

2- Gene Therapy technologies, applications and regulations. From Laboratory to Clinic. Edited by Anthony Meager. John Wiley & Sons, LTD. 1999.

3- Gene Therapy Protocols. 2nd Edition. Edited by Jeffrey R. Morgan. Humana Press. 2002.

4- Human Molecular Genetics 2. T. Strachan i A.P. Read. John Wiley & Sons, Inc., Publication. 1999.

5- Cell Therapy. D. Garcia-Olmo, J.M. Garcia-Verdugo, J. Alemany, J.A. Gutierrez-Fuentes. McGraw-Hill Interamericana. 2008.

6- Gene and Cell Therapy. Therapeutic Mechanisms and Strategies. Second edition, Revised and Expanded. N.S. Templeton. Marcel Dekker, Inc. 2004.