

Transgènesi i Teràpia Gènica: de l'Animal a la Clínica

2013/2014

Code: 42891

ECTS Credits: 9

Degree	Type	Year	Semester
4313794 Bioquímica, Biologia Molecular i Biomedicina	OT	0	1

Contact

Name: Maria Fátima Bosch Tubert

Email: Fatima.Bosch@uab.cat

Use of languages

Principal working language: anglès (eng)

Prerequisites

Graduate in the field of life sciences, for example: Biology, Biochemistry, Biomedicine, Biotechnology, Pharmacy, Genetics, Medicine, Veterinary Medicine.

Objectives and Contextualisation

The student will gain insight into:

- Technologies used to generate transgenic animals overexpressing specific transgenes or knocking down the expression of endogenous genes.
- Application of the aforementioned technologies in biomedicine and livestock.
- Mouse anatomy and embryology in order to understand the embryonic development of organs and to analyze morphological/anatomical abnormalities in genetically modified mouse models.
- *In vivo* and *ex vivo* gene therapy, including characteristics of the different types of vectors (viral and non-viral) used for gene transfer as well as their advantages and disadvantages, administration routes and applications of gene therapy in the treatment of hereditary and non-hereditary human diseases.

Skills

Bioquímica, Biologia Molecular i Biomedicina

- Analitzar els resultats de la recerca per a obtenir nous productes biotecnològics o biomèdics i transferir-los a la societat
- Analitzar i explicar la morfologia i els processos fisiològics normals i les alteracions que shi produeixen a escala molecular utilitzant el mètode científic.
- Aplicar les tècniques de modificació dels éssers vius o part daquests per millorar processos i productes farmacèutics i biotecnològics, o per desenvolupar nous productes.
- Concebre, dissenyar, desenvolupar i sintetitzar projectes científics i biotecnològics en l'àmbit de la bioquímica, la biologia molecular o la biomedicina.
- Que els estudiants sàpiguin aplicar els coneixements adquirits i la seva capacitat de resolució de problemes en entorns nous o poc coneguts dins de contextos més amplis (o multidisciplinaris) relacionats amb la seva àrea d'estudi.
- Que els estudiants sàpiguin comunicar les seves conclusions, així com els coneixements i les raons últimes que les fonamenten, a públics especialitzats i no especialitzats d'una manera clara i sense ambigüitats
- Tenir coneixements que aportin la base o l'oportunitat de ser originals en el desenvolupament o l'aplicació d'idees, sovint en un context de recerca
- Utilitzar i gestionar informació bibliogràfica i recursos informàtics relacionats amb la bioquímica, la

biologia molecular o la biomedicina.

- Utilitzar terminologia científica per a argumentar els resultats de la recerca i saber comunicar-los oralment y per escrit.

Learning outcomes

1. Analitzar els resultats de la recerca per a obtenir nous productes biotecnològics o biomèdics i transferir-los a la societat
2. Demostrar que coneix les diferents metodologies usades per a obtenir animals transgènics que permeten la sobreexpressió, bloqueig o modificació de gens endògens de manera ubiqua o específica de teixit i/o induïble.
3. Descriure els fonaments de la teràpia gènica in vivo i ex vivo.
4. Distingir les diferents metodologies usades per a obtenir animals transgènics que permeten la sobreexpressió, el bloqueig o la modificació de gens endògens de manera ubiqua o específica de teixit i/o induïble.
5. Explicar les característiques dels diferents tipus de vectors usats per a la transferència gènica, els seus avantatges i inconvenients, així com la seva utilitat per a cada malaltia o teixit.
6. Interpretar els resultats dels assajos clínics de teràpia gènica en humans.
7. Interpretar les alteracions moleculars o fisiològiques d'un animal transgènic.
8. Proposar un protocol d'utilització de teràpia gènica.
9. Que els estudiants sàpiguin aplicar els coneixements adquirits i la seva capacitat de resolució de problemes en entorns nous o poc coneguts
10. Que els estudiants sàpiguin aplicar els coneixements adquirits i la seva capacitat de resolució de problemes en entorns nous o poc coneguts dins de contextos més amplis (o multidisciplinaris) relacionats amb la seva àrea d'estudi.
11. Que els estudiants sàpiguin comunicar les seves conclusions, així com els coneixements i les raons últimes que les fonamenten, a públics especialitzats i no
12. Que els estudiants sàpiguin comunicar les seves conclusions, així com els coneixements i les raons últimes que les fonamenten, a públics especialitzats i no especialitzats d'una manera clara i sense ambigüitats
13. Tenir coneixements que aportin la base o l'oportunitat de ser originals en el desenvolupament o l'aplicació d'idees, sovint en un context de recerca
14. Utilitzar i gestionar de manera responsable informació bibliogràfica i recursos informàtics relacionats amb la biotecnologia.
15. Utilitzar i gestionar informació bibliogràfica i recursos informàtics relacionats amb la bioquímica, la biologia molecular o la biomedicina.
16. Utilitzar terminologia científica per a argumentar els resultats de la recerca i saber comunicar-los oralment y per escrit.
17. Visualitzar els canvis morfològics en un animal transgènic.

Content

PART 1. MOUSE MORPHOLOGICAL PHENOTYPING

By J. Ruberte, A. Carretero, M. Navarro and V. Nacher. Dept. Animal Health and Anatomy, UAB

1. Anatomic Terminology and Regions
2. Development and Placenta
3. Osteology
4. Arthrology and Miology
5. Cardiovascular System
6. Respiratory Apparatus

7. Digestive Apparatus
8. Urinary Organs
9. Male and Female Genital Organs
10. Nervous System
11. Visual Organ
12. Vestibulocochlear Organ

PART 2: TRANSGENIC ANIMALS AND GENE THERAPY

By F. Bosch, A. Pujol, P. Otaegui, E. Riu, F. Mingozzi, S. Frankhauser, V. Haurigot and M. Garcia,
Dept. Biochemistry & Molecular Biology, UAB

Part 2.1. Transgenic Animals:

1. Generation of transgenic animals by pronuclear microinjection.
2. Constitutive and conditional (tissue specific and/or inducible) Knockout/in animals.
3. Cloned animals by nuclear transfer. Applications.
4. Consortia for genome mutagenesis and mouse phenotyping: Mouse Clinics.
5. Management of transgenic animal colonies. Current legislation on animal experimentation.
6. Applications of transgenic animal technology in the study of diabetes, obesity, inherited diseases...
7. Analysis of the mechanisms involved in epigenetic silencing / activation of transgenes in vivo.

Part 2.2. Gene Therapy:

1. Introduction to the gene therapy field.
2. Characteristics of adenoviral vectors. Applications.
3. Characteristics of recombinant vectors derived from adenoassociated viruses. Applications in gene therapy for diabetes mellitus.
4. "Ex vivo" Gene Therapy: retroviral and lentiviral vectors. Applications.
5. Non-viral gene therapy. Applications.
6. Gene Therapy for Hereditary Diseases. Gene Therapy for Mucopolysaccharidosis (MPS).
7. *In vivo* genome editing with Zinc-finger nucleases.

PART 3. INTRODUCTION AND DESIGN OF GENE THERAPY CLINICAL TRIALS FOR THE TREATMENT OF HUMAN DISEASES

By M. Chillón and A. Bosch, Dept. Biochemistry & Molecular Biology, UAB

Invited speaker: Manel Cascalló, VCN

- 1-Introduction to clinical trials. Factors to consider in the design of clinical trials of gene therapy.
- 2-Development and production of vectors for clinical trials.
- 3-Regulation on the use of Genetically Modified Organisms. Biosafety level and quality of production (GMP and GLP conditions).
- 4-Clinical trials using non viral vectors.
- 5-Strategies to improve biosecurity and to reduce the immune response in clinical trials using adenoviral vectors.
- 6-Adenoassociats vectors in clinical trials. Increased tissue specificity using pseudotyped AAV vectors. Immune response.
- 7-Vectors derived from herpes virus in clinical trials.
- 8-Advantages and disadvantages of retroviral and lentiviral vectors in clinical trials.
- 9-Ongoing clinical trials for specific diseases: Haemophilia, β -Thalassemia, Primary Immunodeficiencies, Cystic Fibrosis, Duchenne Muscular Dystrophy, lysosomal storage diseases, neurodegenerative diseases, blindness, cancer, etc.

Methodology

Combination of lectures and laboratory practices and presentation of a project supervised by the teacher.

Theory 72%

Laboratory 11%

Supervised work 14%

Tutoring 3%

Activities

Title	Hours	ECTS	Learning outcomes
Type: Directed			
classes magistrals i pràctiques	55	2.2	1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 17
Type: Supervised			
Preparació de treballs i pràctiques	44	1.76	1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 15, 16, 17
Type: Autonomous			
Preparació d'exàmens i recerca bibliogràfica	120	4.8	1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 11, 13, 15, 16, 17

Evaluation

The evaluation of the module will be based on work done by students, attendance and class participation, practices and the grade of an exam at the end of the course.

Evaluation activities

Title	Weighting	Hours	ECTS	Learning outcomes

Assistència a pràctiques	8%	0	0	1, 6, 7, 9, 13, 17
Assistència i participació activa a classe	10%	0	0	1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 17
Defensa oral de treballs	32%	2	0.08	1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 15, 16, 17
Proves teòrico-pràctiques	50%	4	0.16	1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 15, 16, 17

Bibliography

B i b l i o g r a f i a

Gene and Cell Therapy. Therapeutic and Strategies. 2nd Edition. Edited by Nancy Smith Templeton, 2000.
Molecular Medicine. Edited by R.J. Trent. 3rd Edition. Elsevier Academic Press. 2005.
DNA Pharmaceuticals. Formulation and Delivery in Gene Therapy, DNA Vaccination and Immunotherapy. Martin Scheef. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2005.
Gene Therapy Technologies, applications and regulations. From Laboratory to Clinic. Edited by Anthony Meager. John Wiley & Sons, LTD, 1999.
Gene Therapy. Therapeutic Mechanisms and Strategies. Edited by Nancy Smith Templeton, Danilo D Basic. Marcel Dekker, Inc, 2000.
Gene Therapy Protocols. 2nd Edition. Edited by Jeffrey R Morgan Humana Press, 2002.
Human Molecular Genetics 2. T Strachan & AP Read. John Wiley & Sons, Inc., 1999.
Molecular Biotechnology Principles and Applications of Recombinant DNA. Bernard R Glick and Jack J Pasternak. Washington ASM Press, 1994.
The anatomy of the laboratory mouse. M. J. Cook. Academic Press, 1965
A color atlas of sectional anatomy of the mouse. T. Iwaki, H Yamashita, T. Hayakawa. Brintree Scientific, Inc., 2001.
The atlas of mouse development. M. H. Kaufman. Academic Press, 1995.
Transgenic animals. Generation and use. L.M. Houdebine. Harwood Academic Publishers 1997.
Manipulating the mouse embryo. A laboratory manual. 3rd Edition. A Nagy, et al. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2003.
Mouse genetics and transgenics. A practical approach. Ed. IJ Jackson & CM Abbott. Oxford University Press, 2000.
Gene Targeting. A practical approach. 2nd Edition. Ed. AL Joyner. Oxford University Press, 2000.
Transgenesis Techniques. Principles and Protocols. Edited by: Alan R. Clarke. Humana Press. 2002. (2nd Edition).
Gene Knock-out Protocols. Edited by: Martin J. Tymms and Ismail Kola. Humana Press. 2001.
Embryonic Stem Cells. Methods and Protocols. Edited by: Kursad Turksen. Humana Press. 2002.
Human Molecular Genetics 2. T. Strachan i A.P. Read. John Wiley & Sons, Inc., Publication. 1999.

E n l l a ç o s

w e b

Gene Therapy Clinical Trials Worldwide www.wiley.co.uk/genmed/clinical
Human Genome Project Information
www.ornl.gov/sci/techresources/human_genome/medicine/genetherapy.shtml
The anatomy of the laboratory mouse jaxmice.jax.org/library/notes/498.html
International Society for Transgenic Technologies
www.transtechsociety.org
Transgenesis en mamíferos
www.cnb.uam.es/~transimp/index2.html
E U M O R P H I A
www.eumorphia.org
TBASE (The Transgenic/Targeted Mutation Database)
<http://tbase.jax.org/>
Database of Gene Knockouts
<http://www.bioscience.org/knockout/knockhome.htm>
BioMedNet Mouse Knockout Database
<http://biomednet.com/db/mkmd>

Revistes

especialitzades

Nature					(www.nature.com)
Nature		Medicine			(www.nature.com/nm/)
Nature		Biotechnology			(www.nature.com/nbt/)
Nature		Genetics			(www.nature.com/ng/)
Proc.	Natl.	Acad.	Sci.	USA	(www.pnas.org)
Journal		Clinical	Investigation		(www.jci.org)
Cancer		Gene	Therapy		(www.nature.com/cgt)
Current		Gene	Therapy		(bentham.org/cgt)
Gene			Therapy		(www.nature.com/gt)
Gene	Therapy	&	Molecular	Biology	www.gtmb.org/index_gtmb.html
Gene	Therapy	&	Regulation		www.vsppub.com/journals/jn-GenTheReg.html
Human		Gene	Therapy		(www.liebertonline.com/loi/hum)
The		Journal	of	Gene	Medicine
www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/jhome/10009391					
Journal		of	Molecular		Therapy
link.springer-ny.com/link/service/journals/00109					
Journal		of	Controlled		Release
www.sciencedirect.com/science/journal/01683659					
Journal		of	Virology		(jvi.asm.org)
Molecular Therapy www.sciencedirect.com/science/journal/15250016					