

## Teràpia gènica i cel·lular

2015/2016

Codi: 100930

Crèdits: 6

Titulació	Tipus	Curs	Semestre
2500253 Biotecnologia	OT	4	0

### Professor de contacte

Nom: Maria Fátima Bosch Tubert

Correu electrònic: Fatima.Bosch@uab.cat

### Equip docent

Pedro José Otaegui Goya

Anna Maria Pujol Altarriba

Virginia Areba Haurigot Mendoza

### Utilització de llengües

Llengua vehicular majoritària: català (cat)

### 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, Tècniques Instrumentals Bàsiques i Avançades, Biologia i Genètica 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

- Adquirir nous coneixements i tècniques de forma autònoma.
- Aplicar els criteris d'avaluació de riscos biotecnològics.
- Aplicar els principis ètics i les normes legislatives en el marc de la manipulació dels sistemes biològics.
- Aplicar els recursos informàtics per a la comunicació, la recerca d'informació, el tractament de dades i el càlcul.

- 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 principals tècniques associades a l'ús de sistemes biològics: DNA recombinant i clonació, cultius cel·lulars, manipulació de virus, bacteris i cèl·lules animals i vegetals, tècniques immunològiques, tècniques de microscòpia, proteïnes recombinants i mètodes de separació i caracterització de biomolècules.
- Buscar i gestionar informació procedent de diverses fonts.
- Buscar, obtenir i interpretar la informació de les principals bases de dades biològiques, bibliogràfiques i de patents i usar les eines bioinformàtiques bàsiques.
- Comprendre la legislació que regula la propietat intel·lectual, en l'àmbit del coneixement i l'aplicació de la biotecnologia.
- Demostrar que es té una visió integrada d'un procés d'R+D+I, des del descobriment del coneixement bàsic, el desenvolupament d'aplicacions i la introducció al mercat, i saber aplicar els principals conceptes d'organització i gestió en un procés biotecnològic.
- Demostrar que es tenen criteris científics clars i objectius que permetin oferir a l'entorn social, econòmic i polític una imatge transparent i positiva de la biotecnologia i de les seves aplicacions.
- Descriure les bases moleculars, cel·lulars i fisiològiques de l'organització, el funcionament i integració dels organismes vius en el marc de la seva aplicació als processos biotecnològics.
- Dissenyar experiments de continuació per resoldre un problema.
- Dissenyar i executar un protocol complet d'obtenció i purificació d'un producte biotecnològic.
- Fer una presentació oral, escrita i visual d'un treball a una audiència professional i no professional, tant en anglès com en les llengües pròpies.
- Identificar les estratègies de producció i millora de productes de diferents sectors de producció amb mètodes biotecnològics i demostrar que es té una visió integrada del procés d'R+D+I.
- 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.
- Prendre decisions.
- Raonar de forma crítica.
- Treballar de forma individual i en equip.
- Utilitzar els fonaments de matemàtiques, física i química necessaris per a comprendre, desenvolupar i avaluar un procés biotecnològic.

## Resultats d'aprenentatge

1. Adquirir nous coneixements i tècniques de forma autònoma.
2. Aplicar aquestes tècniques per al disseny i l'obtenció de vectors/línies cel·lulars perquè expressin els gens i proteïnes diana.
3. Aplicar el coneixement d'aquestes normes per a implementar-les correctament en protocols de teràpia gènica in vivo i ex vivo.
4. Aplicar els recursos informàtics per a la comunicació, la recerca d'informació, el tractament de dades i el càlcul.
5. Avaluar els avantatges i inconvenients de la metodologia i les aplicacions de la teràpia gènica.
6. Avaluar els riscos de la utilització dels diferents vectors/línies cel·lulars per a la seva aplicació en protocols de teràpia gènica in vivo i ex vivo.
7. Buscar i gestionar informació procedent de diverses fonts.
8. Descriure els fonaments fisicoquímics dels protocols de teràpia gènica in vivo i ex vivo.
9. Descriure els mètodes de producció de vectors virals i no virals, i les seves aplicacions en teràpia gènica.
10. Descriure els principis ètics i les lleis que regulen la manipulació dels sistemes biològics que seran utilitzats en protocols de teràpia gènica.
11. Descriure la legislació sobre patents en el camp de la teràpia gènica.
12. Dissenyar, desenvolupar i avaluar les diferents fases de què consta un protocol bàsic de teràpia gènica.
13. Dissenyar experiments de continuació per resoldre un problema.
14. Executar i avaluar un protocol bàsic per al disseny i obtenció de vectors/línies cel·lulars, i de les diferents vies d'administració, per a la seva utilització en protocols de teràpia gènica.

15. Fer una presentació oral, escrita i visual d'un treball a una audiència professional i no professional, tant en anglès com en les llengües pròpies.
16. Interpretar resultats experimentals i identificar elements consistents i inconsistents.
17. Llegir textos especialitzats tant a llengua anglesa com a les llengües pròpies.
18. Pensar d'una forma integrada i abordar els problemes des de diferents perspectives.
19. Prendre decisions.
20. Raonar de forma crítica.
21. Treballar de forma individual i en equip.
22. Utilitzar aquestes bases de dades per a aplicar-les en el disseny de protocols de teràpia gènica *in vivo* i *ex vivo*.
23. Utilitzar el coneixement del funcionament dels organismes vius per aplicar-lo en el disseny i l'obtenció de nous vectors per a aplicacions de teràpia gènica.

## 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" i altres "Meganucleases". Aplicació al camp de la teràpia gènica.

### **TEMA 10**

Teràpia Gènica *ex vivo*; Cèl.lules mare hematopoètiques.

### **TEMA 11**

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

### **TEMA 12**

Cèl.lules Mare Adultes i les seves aplicacions.

### **TEMA 13**

Reprogramació i *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 la regeneració de l'ós i cartíleg.

### **TEMA 18**

Teràpia cel·lular per a la regeneració de la pell. Teràpia cel·lular per la regeneració de malalties oculars.

### **TEMA 19**

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

### **TEMA 20**

Teràpia cel·lular per la diabetes i malalties cardiovasculars.

### **TEMA 21**

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
<b>Tipus: Dirigides</b>			
Classes pràctiques	12	0,48	1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23
Classes teòriques	34	1,36	2, 4, 8, 9, 10, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23
Presentació oral de treballs	9	0,36	1, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23
<b>Tipus: Supervisades</b>			
Tutories	5	0,2	3, 5, 6, 12, 16, 18, 19, 20
<b>Tipus: Autònomes</b>			
Presentació oral de treballs	10	0,4	4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21
Temps d'estudi individual	74	2,96	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23

## 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 exàmen teòric final

Comptarà un 90% de la nota final. Consisteix en un exàmen 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 teòric de recuperació de l'assignatura, amb les mateixes característiques que l'exàmen teòric final, pels alumnes que no l'hagin superat.

### Presentació oral de treballs

Comptarà un 10% 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.

Un estudiant obtindrà la qualificació de No Avaluable si el número d'activitats d'avaluació realitzades ha estat inferior al 50% de les programades per l'assignatura.

## Activitats d'avaluació

Títol	Pes	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Exàmen teoria / pràctiques	90%	6	0,24	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23
Presentació orals de treballs	10%	0	0	1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23

## **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. 2<sup>nd</sup> 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.