

Animals transgènics

2015/2016

Codi: 101925

Crèdits: 6

Titulació	Tipus	Curs	Semestre
2501230 Ciències Biomèdiques	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 Genètica i Biologia Cel·lular.

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 d'Animals Transgènics se centraran en proporcionar a l'alumne coneixements en transgènesi animal i tecnologies associades. Així, els continguts de la matèria seran: Descripció i tipus d'animals transgènics; Estudi de les diferents metodologies utilitzades per a obtenir animals transgènics, de diferents espècies, que permetin la sobre-expressió de gens o bé el bloqueig o modificació de gens endògens de forma ubíqua o específica de teixit i/o induïble; Establiment i gestió de colònies d'animals transgènics, criopreservació d'embrions i esperma, IVF, rederiva sanitària; Aspectes i implicacions ètiques de la generació i utilització d'animals transgènics; Legislació vigent relacionada amb la transgènesi animal; Aplicacions de la transgènesi en animal en el camp de la biomedicina, la biotecnologia i la ramaderia.

Competències

- Actuar respectant els aspectes ètics i legals de la investigació i de les activitats professionals.
- Comunicar i aplicar els coneixements en el debat públic i cultural.
- Demostrar que coneix i comprèn les tècniques relacionades amb les tecnologies genètiques i de la reproducció.
- Desenvolupar coneixement científic, pensament crític i creativitat.
- Desenvolupar habilitats d'autoaprenentatge i motivació per continuar la seva formació en el nivell de postgrau.
- Identificar i comprendre els continus avenços i reptes en la investigació.

- Llegir i criticar articles científics originals i de revisió en el camp de la biomedicina, i ser capaç d'avaluar i escollir les descripcions metodològiques adequades per al treball de laboratori biomèdic.
- Treballar com a part d'un grup juntament amb altres professionals, comprendre'n els punts de vista i cooperar-hi de forma constructiva.

Resultats d'aprenentatge

1. Actuar respectant els aspectes ètics i legals de la investigació i de les activitats professionals.
2. Buscar i gestionar la informació procedent de diverses fonts
3. Comunicar i aplicar els coneixements en el debat públic i cultural.
4. Demostrar que coneix i comprèn les tècniques relacionades amb les tecnologies genètiques i de la reproducció.
5. Desenvolupar coneixement científic, pensament crític i creativitat.
6. Desenvolupar habilitats d'autoaprenentatge i motivació per continuar la seva formació en el nivell de postgrau.
7. Explicar i aplicar les tècniques d'intervenció sobre gàmetes i embrions.
8. Identificar i comprendre els continus avenços i reptes en la investigació.
9. Interpretar les bases de la transgènesi en animals, les tècniques per a la generació d'animals manipulats genèticament i els mètodes per a estudiar-los.
10. Llegir textos especialitzats tant a llengua anglesa com a les llengües pròpies
11. Reconèixer i distingir els principis ètics i la legislació vigent en relació amb la manipulació genètica animal i l'experimentació animal, la teràpia gènica i les tècniques de reproducció, en la seva aplicació a la biomedicina.
12. Treballar com a part d'un grup juntament amb altres professionals, comprendre'n els punts de vista i cooperar-hi de forma constructiva.

Continguts

A les **clASSES DE TEORIA** s'impartiran els següents continguts o temari:

TEMA 1

Introducció a les tècniques de manipulació genètica animal. Animals transgènics: definició i tipus. El ratolí com a model en biomedicina. Avantatges.

TEMA 2

Transgènesi per adició. Preparació del DNA o transgèn. Recol·lecció dels embrions. Microinjecció de DNA al pronucli d'embrions d'una cèl·lula. Transferència dels embrions manipulats a femelles receptores. Genotipació dels animals. Integració i transmissió del caràcter a la progènie. Animals mosaic. Expressió del transgen i fenotip.

TEMA 3

Disseny i obtenció de gens quimèrics/transgens: promotors, sistemes induïbles, insulators, enhancers. Anàlisi de l'expressió del transgen *in vitro*: Tècniques per a la introducció de DNA exogen a cèl·lules en cultiu. Transfeccions transitòries i estables. Transgens de gran tamany: BACs i YACs.

TEMA 4

Obtenció d'animals transgènics de granja. Integració de nous caràcter d'interès ramader. Aplicacions biotecnològiques. Producció de proteïnes d'interès farmacèutic en la glàndula mamària. Animals transgènics per xenotransplantament.

TEMA 5

Obtenció d'animals transgènics utilitzant vectors virals (lentivirus). Obtenció d'animals transgènics a través de l'esperma.

TEMA 6

Transgènesi per manipulació genètica en *ES cells* Dirigida o Substitutiva: animals *Knockout* i *Knockin*. Cèl·lules Mare Embrionaries (*ES cells*): definició, propietats, obtenció, cultiu. Reprogramació i *Induced Pluripotent Stem cells (iPS cells)*.

TEMA 7

Obtenció d'animals *Knockout/in* per recombinació homòloga en *ES cells* o *Gene targeting*. Disseny de vectors de recombinació. Recombinació homòloga. Selecció de clons d'*ES cells* recombinants.

TEMA 8

Obtenció de ratolins quimera: Injecció d' *ES cells* recombinants a blastocists, injecció/agregació d'embrions de 8 cèl·lules, injecció/agregació d'embrions tetraploids. Obtenció de ratolins *Knockout/in* heterozigots i homozigots. Aplicacions.

TEMA 9

Transgènesi Substitutiva Condicional: Sistemes de recombinases (*Cre-LoxP*, *FLP-Frt*). Animals *Knockout/in* específics de teixit. Animals Knock-out/in induïbles; sistemes induïbles; control transcripcional i control post-transcripcional. Ventatges i limitacions. Aplicacions.

TEMA 10

Transgènesi per manipulació genètica en *ES cells* a l'atzar: obtenció d'animals *Gene Trap*. Vectors *Gene Trap*. Aplicacions.

TEMA 11

Noves tecnologies: Modificació genètica mitjançant Transposons i edició del genoma mitjançant *Zinc Finger Nucleasas* / TALEN / CRISPR-Cas9. Aplicacions per a la transgènesi en animals.

TEMA 12

Obtenció d'Animals Clònics :Transferència de nuclis. Aspectes mecànics i implicacions biològiques de la transferència de nuclis. Reprogramació. Aplicacions. Avantatges per a l'obtenció d'animals de granja transgènics. Clonació terapèutica.

TEMA 13

Establiment i manteniment de colonies/línies de ratolins transgènics i *Knockout/in*. Nomenclatura. Limitacions dels animals transgènics: degudes a la tècnica, factors ambientals i fons genètic.

TEMA 14

Tècniques de suport: criopreservació d'embrions i esperma. Fecundació *in vitro* (IVF). Rederivació sanitària. Transferència d'ovaris.

TEMA 15

Establiment i manipulació dels animals transgènics. Legislació actual sobre manipulació gènica animal i sobre experimentació animal.

TEMA 16

Aspectes ètics. Comitès d'Ètica i d'Experimentació Animal. Impacte Social. Patents.

TEMA 17

Grans Consorcis Internacionals de mutagènesi en ratolí. Centres de fenotipat a gran escala: "Mouse Clinics".

TEMA 18

Obtenció de peixos transgènics. Aplicacions biotecnològiques.

TEMA 19

Utilització d'animals transgènics per a l'estudi de malalties (I): Diabetes mellitus. Obesitat. Utilització d'animals transgènics per al desenvolupament de nous protocols de teràpia gènica per aquestes malalties.

TEMA 20

Utilització d'animals transgènics per a l'estudi de malalties (II): Càncer. Estudi d'oncogènesi i antioncogènesi en animals transgènics.

TEMA 21

Utilització d'animals transgènics per a l'estudi de malalties (III): Models de malalties hereditàries.

TEMA 22

Utilització d'animals transgènics en les Neurociències. Utilització d'animals transgènics en el camp de la Immunologia.

A les **clASSES DE PRÀCTIQUES** es planteja com es dissenya i s'obtenen diferents tipus d'animals transgènics, *knockout* i *knockin*, com es monta una colònia de ratolins transgènics i com es genotipen els animals. També es realitzen diferents experiments de fenotipació de models d'animals transgènics. Utilitzant un model de ratolí transgènic es realitza un experiment de fenotipació "in vivo".

Contingut de les pràctiques de laboratori:

- Generació d'animals transgènics i Knockout/in. Vídeos relacionats.
- Disseny de transgens i vectors de recombinació.
- Manipulació i cultiu *in vitro* d'embrions preimplantacionals
- Genotipació. Establiment de colonies de ratolins transgènics i *knockout/in*.
- Fenotipació: tècniques d'histopatologia, necròpsia, experiments *in vivo*.

Metodologia

L'assignatura d'Animals Transgènics 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 aprenguin les metodologies de producció d'animals transgènics, establiment de colònies d'animals i la seva genotipació, i disseny i realització de diferents anàlisis de fenotip de models d'animals transgènics.

Es tracta de 3 sessions de 4h cadascuna (de 15h a 19h), treballant en grups de 2-3 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.

Durant les pràctiques, els alumnes hauran de respondre un qüestionari. Tant el Manual de Pràctiques com el qüestionari estaran disponibles en el Campus Virtual. A cada sessió de pràctiques, és obligatori que l'estudiant porti: la seva pròpia bata, un rotulador permanent 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 transgènesi animal 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 estàn 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	1, 3, 4, 6, 9, 11, 12
Classes teòriques	35	1,4	2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11
Presentació oral de treballs	8	0,32	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12
Tipus: Supervisades			
Tutories	5	0,2	2, 3, 6, 8, 9, 10, 12
Tipus: Autònomes			

Presentació oral de treballs	10	0,4	1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12
Temps d'estudi individual	74	2,96	2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11

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:

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.

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

Hi haurà un exàmen 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	3, 4, 5, 7, 8, 9, 11
Presentació oral de treballs	10%	0	0	2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12

Bibliografia

Bibliografia:

- Transgenic animals. Generation and use. L.M. Houdebine. Harwood Academic Publishers 1997.
- Mouse Genetics and Transgenics. A practical approach. Edited by: I.J. Jackson and C.M. Abbott. Oxford University Press. 2000. (www.oup.co.uk/PAS)
- Gene Targeting. A practical approach. Edited by: A.L. Joyner. Oxford University Press. 2000. (www.oup.co.uk/PAS)
- Manipulating the Mouse Embryo. A laboratory manual. (3rd Edition) Edited by: Andras Nagy et al. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2003.
- 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.
- Advanced Protocols for Animal Transgenesis. An ISTT Manual. Shirley Pease & Tomas L. Saunders (Editors). Springer. 2011.

Adreces d'interés:

<http://www.transtechsociety.org/>

<http://www.knockoutmouse.org/>

<http://www.emmanet.org/>