

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

2015/2016

Codi: 42891

Crèdits: 9

Titulació	Tipus	Curs	Semestre
4313772 Biotecnologia Avançada	OT	0	1
4313794 Bioquímica, Biologia Molecular i Biomedicina	OT	0	1

Professor de contacte

Nom: Maria Fátima Bosch Tubert

Correu electrònic: Fatima.Bosch@uab.cat

Utilització de llengües

Llengua vehicular majoritària: anglès (eng)

Equip docent

Ana Carretero Romay

Marc Navarro Beltrán

Jesús Ruberte París

Miguel Chillón Rodríguez

Pedro José Otaegui Goya

Víctor Nacher García

Assumpció Bosch Merino

Anna Maria Pujol Altarriba

Virginia Areba Haurigot Mendoça

Prerequisits

Graduat en el camp de Ciències de la Vida, per exemple:

Biologia, Bioquímica, Biomedicina, Biotecnologia, Farmàcia, Genètica, Medicina, Veterinària.

Objectius

Els estudiants ampliaran els seus coneixements en els següents temes:

- Tecnologies utilitzades per la generació d'animals transgènics que sobreexpressin transgens o que presentin mutacions a gens concrets del genoma (animals knockout i knockin).
- Aplicacions de la transgènesi animal en biomedicina, biotecnologia i producció animal.
- Anatomia i embriologia del ratolí i estudi del desenvolupament embrionari d'òrgans per l'anàlisi d'alteracions morfològiques i anatòmiques en models de ratolí modificat genèticament.
- Teràpia gènica *in vivo* i *ex vivo*. Estudi dels diferents tipus de vectors (virals i no virals) utilitzats per la transferència gènica, i les seves avantatges i limitacions. Rutes d'administració i aplicacions de la teràpia gènica en el tractament de malalties humanes hereditàries i no hereditàries.

Competències

Biotecnologia Avançada

- Aplicar les tècniques de modificació dels éssers vius o part d'aquests per millorar processos i productes farmacèutics i biotecnològics, o per desenvolupar nous productes. (Especialitat biotecnologia molecular i terapèutica)
- Integrar i fer ús d'eines de biotecnologia avançada per resoldre problemàtiques en àmbits biotecnològics emergents.
- 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 de manera responsable informació bibliogràfica i recursos informàtics relacionats amb la biotecnologia.

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 s'hi produeixen a escala molecular utilitzant el mètode científic.
- Aplicar les tècniques de modificació dels éssers vius o part d'aquests 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.

Resultats d'aprenentatge

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. Interpretar les alteracions moleculars o fisiològiques d'un animal transgènic.
9. Proposar un protocol d'utilització de teràpia gènica.

10. Que els estudiants sàpiguen 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 sàpiguen 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
12. 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
13. Utilitzar i gestionar de manera responsable informació bibliogràfica i recursos informàtics relacionats amb la biotecnologia.
14. Utilitzar i gestionar informació bibliogràfica i recursos informàtics relacionats amb la bioquímica, la biologia molecular o la biomedicina.
15. Utilitzar terminologia científica per a argumentar els resultats de la recerca i saber comunicar-los oralment y per escrit.
16. Visualitzar els canvis morfològics en un animal transgènic.

Continguts

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, S. Frankhauser, V. Haurigot and M. Garcia, Verónica Jiménez.

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...

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. MChillon
- 2-Development and production of vectors for clinical trials. MChillon
- 3-Regulation on the use of Genetically Modified Organisms. Biosafety level and quality of production (GMP and GLP conditions). MChillon
- 4-Clinical trials using non viral vectors. MChillon
- 5-Strategies to improve biosecurity and to reduce the immune response in clinical trials using adenoviral vectors. MChillon
- 6-Adenoassociated vectors in clinical trials. Increased tissue specificity using pseudotyped AAV vectors. Immune response. ABosch
- 7-Vectors derived from herpes virus in clinical trials. ABosch
- 8-Advantages and disadvantages of retroviral and lentiviral vectors in clinical trials. ABosch
- 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. ABosch, MChillon

Metodologia

Combinació de classes, pràctiques de laboratori i presentació d'un projecte supervisat pel professor.

Teoria 72%
Laboratori 11%
Treball supervisat 14%
Tutories 3%

Activitats formatives

Títol	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Tipus: Dirigides			
Classes magistrals i pràctiques	55	2,2	1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16
Tipus: Supervisades			
Preparació de treballs i pràctiques	44	1,76	1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16
Tipus: Autònomes			
Preparació d'èxàmens i recerca bibliogràfica	120	4,8	1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16

Avaluació

L'avaluació del mòdul estarà basada en el treball realitzat pels estudiants, la assistència i participació a classe, les pràctiques, la presentació oral d'un article científic i nota de l'examen de final de curs.

Es considerarà que un estudiant obtindrà la qualificació de "No Avaluable" quan el nombre d'activitats d'avaluació realitzades sigui inferior al 50% de les programades per l'assignatura.

Activitats d'avaluació

Títol	Pes	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Assistència a pràctiques	8%	0	0	2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16
Assistència i participació activa a classe	10%	0	0	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16
Defensa oral de treballs	32%	2	0,08	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16
Proves teòrico-pràctiques	50%	4	0,16	2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16

Bibliografia

Bibliografia

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. Braintree 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 Genetics2. T. Strachan i A.P. Read. John Wiley & Sons, Inc., Publication. 1999.

Enllaços web

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

EUMORPHIA

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.vspub.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