

**Teràpia gènica i cel·lular**

Codi: 101969

Crèdits: 6

Titulació	Tipus	Curs	Semestre
2500890 Genètica	OT	4	0

### Professor de contacte

Nom: Maria Fátima Bosch Tubert

Correu electrònic: Fatima.Bosch@uab.cat

### Utilització d'idiomes a l'assignatura

Llengua vehicular majoritària: català (cat)

Grup íntegre en anglès: No

Grup íntegre en català: Sí

Grup íntegre en espanyol: No

### Equip docent

Pedro José Otaegui Goya

Federico Mingozzi

Virginia Areba Haurigot Mendoza

### 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 cèl·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 cèl·lules somàtiques diferenciades (illots, hepatòcits, medul·la òssia). Trasplantament de cèl·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

- Assumir un compromís ètic
- Definir la mutació i els seus tipus, i determinar els nivells de dany gènica, cromosòmic i genòmic en el material hereditari de qualsevol espècie, tant espontani com induït, i avaluar-ne les conseqüències.

- Demostrar que es comprenen les bases genètiques del càncer.
- Demostrar sensibilitat en temes mediambientals, sanitaris i socials.
- Descriure i interpretar els principis de la transmissió de la informació genètica a través de les generacions.
- Descriure l'organització, l'evolució, la variació interindividual i l'expressió del genoma humà.
- Percebre la importància estratègica, industrial i econòmica de la genètica i de la genòmica en les ciències de la vida, la salut i la societat.
- Prendre la iniciativa i mostrar esperit emprenedor.
- Saber comunicar amb eficàcia, oralment i per escrit.
- Tenir capacitat d'anàlisi i de síntesi.

## Resultats d'aprenentatge

1. Assumir un compromís ètic
2. Demostrar que es comprenen les bases genètiques del càncer.
3. Demostrar sensibilitat en temes mediambientals, sanitaris i socials.
4. Descriure l'estructura i la variació del genoma humà des d'una perspectiva funcional, clínica i evolutiva.
5. Determinar la base genètica i calcular el risc de recurrència de malalties humanes.
6. Prendre la iniciativa i mostrar esperit emprenedor.
7. Reconèixer la importància estratègica dels avenços genètics en l'àmbit de la salut humana, especialment les aplicacions de la genòmica a la medicina personalitzada, la farmacogenòmica o la nutrigenòmica.
8. Reconèixer les anomalies gèniques, cromosòmiques i genòmiques humanes i avaluar-ne les conseqüències clíniques.
9. Saber comunicar amb eficàcia, oralment i per escrit.
10. Tenir capacitat d'anàlisi i de síntesi.

## 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 hematopoiètiques.

### **TEMA 11**

Introducció a les Cèl.lules Mare Embrionàries (ES cells). Diferenciació d'ES cells. Aplicacions clíniques 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. Distrofies 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.

### **TEMA20**

Teràpia cel·lular per la diabetis 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 la 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 com realitzar una hepatectomia parcial per a teràpies gèniques dirigides a fetge.

Contingut de les pràctiques de laboratori:

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

## **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/Moodle 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/Moodle 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 3h cadascuna (de 15h a 19h), 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/Moodle de l'assignatura.

L'assistència a les classes pràctiques és obligatòria.

El Manual de Pràctiques estarà disponible en el Campus Virtual/Moodle. 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'habituen a la recerca 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**

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

### **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 obligatòria.

#### **Un examen teòric final**

Comptarà un 90% 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 teòric de recuperació de l'assignatura, amb les mateixes característiques que l'examen 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 document 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
Examen teoria / pràctiques	90%	6	0,24	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10
Presentació oral de treballs	10%	0	0	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

## 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.