

Animals transgènics

Codi: 100937
Crèdits: 6

Titulació	Tipus	Curs	Semestre
2500253 Biotecnologia	OT	4	0

Professor/a 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
Miguel García Martínez
Anna Maria Pujol Altarriba
Ivet Elias Puigdomenech
Verónica Jiménez Cenzano

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 d'Animals Transgènics es 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 experimentació animal; Aplicacions de la transgènesi en animal en el camp de la biomedicina, la biotecnologia i la ramaderia.

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 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.
- 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.
- 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 diferents estratègies per optimitzar l'obtenció i estudi d'animals modificats genèticament (soca de ratolí, metodologia a aplicar, organització de les colònies d'animals i anàlisis fenotípiques a realitzar en cada generació/edat).
3. Aplicar els recursos informàtics per a la comunicació, la recerca d'informació, el tractament de dades i el càlcul.
4. Aplicar les normes de seguretat i funcionament d'un laboratori i de la manipulació d'animals per a realitzar experiments de fenotipació.
5. Avaluar els riscos biotecnològics associats a la manipulació genètica i als vectors que s'hi utilitzen.
6. Buscar i gestionar informació procedent de diverses fonts.
7. Buscar i interpretar articles científics relacionats amb la transgènesi per a poder dissenyar l'obtenció de models d'animals transgènics.
8. Descriure els principis ètics i la legislació vigent en relació amb la manipulació genètica animal i l'experimentació animal.
9. Descriure la composició dels distints tipus de constructes d'ADN utilitzats per a la generació d'animals modificats genèticament: transgènics convencionals, knock-out, knock-in i gene trap.
10. Descriure les aproximacions de fenotipació d'animals transgènics.

11. Descriure les metodologies i les seves limitacions per a la generació de models animals transgènics i clònics.
12. Dissenyar experiments de continuació per resoldre un problema.
13. Dissenyar i obtenir models d'animals transgènics per donar resposta a determinats objectius biomèdics, biotecnològics o ramaders.
14. Enumerar els avantatges i inconvenients de la transgènesi per a determinades aplicacions biomèdiques i biotecnològiques.
15. Explicar els fonaments fisicoquímics de la transgènesi.
16. Explicar les aplicacions dels animals transgènics en biomedicina (estudi de ciències bàsiques, obtenció d'animals model de malalties, bioreactors, xenotransplantament) i ramaderia, i saber dissenyar models d'animals modificats genèticament per a les aplicacions esmentades.
17. Explicar les diferents metodologies útils per a l'obtenció d'animals transgènics i animals clònics.
18. Explicar què és una patent, la seva utilitat, i la legislació vigent en el camp dels animals transgènics.
19. 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.
20. Identificar els fonaments bioquímics de la transgènesi.
21. Interpretar resultats experimentals i identificar elements consistents i inconsistents.
22. Llegir textos especialitzats tant a llengua anglesa com a les llengües pròpies.
23. Pensar d'una forma integrada i abordar els problemes des de diferents perspectives.
24. Prendre decisions.
25. Raonar de forma crítica.
26. Treballar de forma individual i en equip.
27. Utilitzar aquestes tècniques per a l'obtenció d'animals transgènics.

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

Obtenció d'animals transgènics per adició de transgens. Preparació del constructe de DNA o transgén. Recol·lecció dels embrions. Microinjecció de DNA al pronucli d'embrions d'una cèl·lula. Transferència dels embrions manipulats a femelles receptores. Anàlisi del genotip dels animals modificats genèticament. Integració i transmissió del caràcter a la progènie. Animals mosaic. Expressió del transgén i fenotip.

TEMA 3

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

TEMA 4

Obtenció d'animals transgènics de granja. Integració de nous caràcters 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

Mutagènesis dirigida en animals mitjançant cèl·lules mare embrionaris (*ES cells*): definició de *ES cells*, propietats, obtenció i cultiu. Reprogramació i *Induced Pluripotent Stem cells (iPS cells)*.

TEMA 7

Obtenció d'animals Knockout / in per recombinació homòloga a 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 per injecció d'ES cells recombinants en blastocists, injecció / agregació d'embrions de 8 cèl·lules, injecció / agregació d'embrions tetraploides. Obtenció de ratolins Knockout / in heterozigots i homozigots. Aplicacions.

TEMA 9

Animals *Knockout/in* Condicionals: 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. Avantatges i limitacions. Aplicacions.

TEMA 10

Mutagènesi a l'atzar per *Gene Trap*. Vectors i tecnologia *Gene Trap*. Aplicacions.

TEMA 11

Utilització de Transposons per atransgènesi per adició.

Noves Tecnologies: Generació d'animals *Knockout/in* mitjançant Edició Genòmica utilitzant *Zing Finger Nucleasas*, *TALENs* o *CRISPR-Cas9*. Avantatges i Limitacions. Aplicacions.

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 colònies/línies de ratolins i rates transgènics i *Knockout/in*. Nomenclatura. Fenotip: afectacions degudes a la tècnica de transgènesi, factors ambientals i fons genètic.

TEMA 14

Tècniques de suport en la gestió de colònies d'animals modificats genèticament: criopreservació d'embrions i esperma. Fecundació *in vitro (IVF)*. Rederiva 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 demutagènesi en ratolí. Centres de anàlisis de fenotip 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): Diabetis 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 anti-oncogènesi 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, mutants *knockout* i *knockin*, com s'estableix i gestiona una colònia de ratolins transgènics i com s'analitza el genotip dels animals modificats genèticament. També es realitzen diferents experiments d'anàlisi de fenotip de models d'animals transgènics. Utilitzant un model de ratolí transgènic es realitza un experiment d'anàlisi de fenotip *in vivo*.

Contingut de les pràctiques de laboratori:

- Generació d'animals transgènics i *Knockout/in*. Vídeos relacionats.
- Disseny de transgens, de vectors de recombinació per *gene targeting* i dels components del sistema CRISPR/Cas9.
- Manipulació i cultiu *in vitro* d'embrions pre-implantacionals
- Anàlisi de Genotip. Establiment de colònies de ratolins transgènics i *knockout/in*.
- Anàlisi de Fenotip: tècniques d'histopatologia, necròpsia, experiment *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/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 aprenguin les metodologies de producció d'animals transgènics, establiment de colònies d'animals i anàlisi de genotip, i disseny i realització de diferents anàlisis de fenotip de models d'animals transgènics. Pretenem que els alumnes puguin simular en unes

pràctiques l'experiència de realitzar experiments de disseny, obtenció y estudis *in vivo* de models de ratolins modificats genèticament i visquin l'emoció de la recerca que utilitza la tecnologia de transgènesi en animals.

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/Moodle de l'assignatura.

L'assistència a les classes pràctiques és obligatòria.

Durant les pràctiques, els alumnes hauran de respondre un qüestionari. Tant el Manual de Pràctiques com el qüestionari estaran disponibles en el Campus Virtual/Moodle. A cada sessió de pràctiques, és obligatori que l'estudiant porti: la seva pròpia bata, un retolador 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 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

Títol	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Tipus: Dirigides			
Classes pràctiques	12	0,48	4, 6, 8, 11, 12, 13, 21, 23, 24, 25, 26, 27
Classes teòriques	35	1,4	4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 22, 27
Presentació oral de treballs	8	0,32	3, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27
Tipus: Supervisades			
Tutories	5	0,2	3, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27
Tipus: Autònomes			
Presentació oral de treballs	10	0,4	3, 6, 7, 9, 10, 11, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27
Temps d'estudi individual	74	2,96	3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 27

Avaluació

Per a superar l'assignatura serà imprescindible obtenir una qualificació final igual o superior a 5 punts (sobre 10) i haver assistit a les pràctiques. Les activitats d'avaluació programades són:

1.- Un examen teòric final

Comptarà un 50% de la nota final (5 punts sobre 10). Consisteix en un examen final, amb preguntes tipus test (Veritat o Fals), referents a la matèria impartida a les classes teòriques. Es requerirà obtenir una nota mínima de 2,5 punts sobre 5 en aquest examen per aprovar l'assignatura.

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.

2.- Un examen de les classes de pràctiques de laboratori

Comptarà un 15% de la nota final (1,5 punts sobre 10). Consisteix en un examen amb preguntes tipus test (Veritat o Fals). Es realitzarà al final del període de classes de pràctiques..

L'assistència a les sessions pràctiques (o sortides de camp) és obligatòria. L'alumnat obtindrà la qualificació de "No Avaluable" quan l'absència sigui superior al 20% de les sessions programades.

3.- Exercici d'autoaprenentatge

Comptarà un 10% de la nota final (1 punt sobre 10), Consisteix en un exercici que l'alumne haurà de desenvolupar pel seu compte. Estarà disponible al Campus Virtual a finals d'abril.

4.- Presentació oral de treballs d'investigació

Comptarà un 15% de la nota final (1,5 punts sobre 10). S'avaluarà la presentació oral del treball a cada alumne de forma individual, així com la seva de recerca bibliogràfica i el document de suport audiovisual que hagin preparat en grup.

5.- Assistència a la presentació oral de treballs d'investigació

Comptarà fins a un 10% de la nota final (1 punt sobre 10). S'avaluarà tant l'assistència com la participació en les discussions científiques de les sessions, seguint el barem:

Assistència 90-100% = 1 punt

Assistència 80-89% = 0,8 punts

Assistència 70-79% = 0,7 punts

Assistència 60-69% = 0,6 punts

Assistència 50-59% = 0,5 punts

Assistència 0-49% = 0 punts

Per participar a la recuperació, l'alumnat ha d'haver estat prèviament avaluat en un conjunt d'activitats el pes de les quals equivalgui a un mínim de dues terceres parts de la qualificació total de l'assignatura o mòdul. Per tant, l'alumnat obtindrà la qualificació de "No Avaluable" quan les activitats d'avaluació realitzades tinguin una ponderació inferior al 67% en la qualificació final.

Activitats d'avaluació

Títol	Pes	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Assistència a la presentació oral de treballs d'investigació	10%	0	0	1, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22, 23, 25, 26
Examen de les classes de pràctiques de laboratori	15%	1	0,04	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27

Examen teòric final	50%	3	0,12	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27
Exercici d'autoaprenentatge	10%	1	0,04	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26
Presentació oral de treballs d'investigació	15%	1	0,04	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26

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/>