

**Teràpia gènica i cel·lular**

Codi: 101969

Crèdits: 6

Titulació	Típus	Curs	Semestre
2500890 Genètica	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

Federico Mingozzi

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 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 gènic, 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. 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.

## **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	1, 3, 6, 7, 9, 10
Classes teòriques	34	1,36	1, 2, 3, 6, 7, 9, 10
Presentació oral de treballs	9	0,36	1, 3, 6, 7, 9, 10
<b>Tipus: Supervisades</b>			
Tutories	5	0,2	1, 3, 6, 7, 9, 10
<b>Tipus: Autònomes</b>			
Presentació oral de treballs	10	0,4	1, 3, 6, 7, 9, 10
Temps d'estudi individual	74	2,96	1, 3, 6, 7, 9, 10

### **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**

<b>Títol</b>	<b>Pes</b>	<b>Hores</b>	<b>ECTS</b>	<b>Resultats d'aprenentatge</b>
Assistència a la presentació oral de treballs d'investigació	10%	0	0	1, 3, 6, 7, 9, 10
Examen de les classes de pràctiques de laboratori	15%	1	0,04	1, 3, 6, 7, 9, 10
Examen teòric final	50%	3	0,12	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10
Exercici d'autoaprenentatge	10%	1	0,04	1, 3, 6, 7, 9, 10
Presentació oral de treballs d'investigació	15%	1	0,04	1, 3, 6, 7, 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.