

**Transgénesis y Terapia Génica: del Animal a la Clínica**

Código: 42891  
Créditos ECTS: 9

Titulación	Tipo	Curso	Semestre
4313772 Biotecnología Avanzada	OT	0	1
4313794 Bioquímica, Biología Molecular y Biomedicina	OT	0	1

### Contacto

Nombre: Maria Fátima Bosch Tubert

Correo electrónico: Fatima.Bosch@uab.cat

### Equipo docente

Ana Carretero Romay

Marc Navarro Beltrán

Jesús Ruberte París

Miguel Chillon Rodriguez

Pedro José Otaegui Goya

Víctor Nacher García

Assumpció Bosch Merino

Miguel García Martínez

Anna Maria Pujol Altarriba

Ivet Elias Puigdomenech

Verónica Jiménez Cenzano

### Uso de idiomas

Lengua vehicular mayoritaria: inglés (eng)

### Prerequisitos

Graduado en el campo de Ciencias de la Vida, por ejemplo:

Biología, Bioquímica, Biomedicina, Biotecnología, Farmacia, Genética, Medicina, Veterinaria.

### Objetivos y contextualización

Los estudiantes ampliarán sus conocimientos en los siguientes temas:

- Tecnologías utilizadas para la generación de animales transgénicos que sobre-expresan transgenes o que presenten mutaciones en genes concretos del genoma (animales knockout y Knockin).
- Aplicaciones de la transgénesis animal en biomedicina, biotecnología y producción animal.
- Legislación actual para la experimentación animal.
- Anatomía y embriología del ratón y estudio del desarrollo embrionario de órganos para el análisis de alteraciones morfológicas y anatómicas en modelos de ratón modificados genéticamente.
- Terapia génica in vivo y ex vivo. Estudio de los diferentes tipos de vectores (virales y no virales) utilizados

para la transferencia génica, y sus ventajas y limitaciones. Rutas de administración y aplicaciones de la terapia génica en el tratamiento de enfermedades humanas hereditarias y no hereditarias.

## Competencias

### **Biotecnología Avanzada**

- Aplicar las técnicas de modificación de los seres vivos o parte de ellos para mejorar procesos y productos farmacéuticos y biotecnológicos, o para desarrollar nuevos productos. (Especialidad biotecnología molecular y terapéutica)
- Integrar y hacer uso de herramientas de Biotecnología avanzada para resolver problemáticas en ámbitos biotecnológicos emergentes.
- Poseer y comprender conocimientos que aporten una base u oportunidad de ser originales en el desarrollo y/o aplicación de ideas, a menudo en un contexto de investigación.
- Que los estudiantes sepan aplicar los conocimientos adquiridos y su capacidad de resolución de problemas en entornos nuevos o poco conocidos dentro de contextos más amplios (o multidisciplinares) relacionados con su área de estudio.
- Que los estudiantes sepan comunicar sus conclusiones y los conocimientos y razones últimas que las sustentan a públicos especializados y no especializados de un modo claro y sin ambigüedades.
- Utilizar y gestionar información de forma responsable información bibliográfica y recursos informáticos relacionados con la Biotecnología.

### **Bioquímica, Biología Molecular y Biomedicina**

- Analizar los resultados de investigación para obtener nuevos productos biotecnológicos o biomédicos para su transferencia a la sociedad.
- Analizar y explicar la morfología y los procesos fisiológicos normales y sus alteraciones a nivel molecular utilizando el método científico.
- Aplicar las técnicas de modificación de los seres vivos o parte de ellos para mejorar procesos y productos farmacéuticos y biotecnológicos, o para desarrollar nuevos productos.
- Concebir, diseñar, desarrollar y sintetizar proyectos científicos y/o biotecnológicos en el ámbito de la bioquímica, la biología molecular o la biomedicina.
- Poseer y comprender conocimientos que aporten una base u oportunidad de ser originales en el desarrollo y/o aplicación de ideas, a menudo en un contexto de investigación.
- Que los estudiantes sepan aplicar los conocimientos adquiridos y su capacidad de resolución de problemas en entornos nuevos o poco conocidos dentro de contextos más amplios (o multidisciplinares) relacionados con su área de estudio.
- Que los estudiantes sepan comunicar sus conclusiones y los conocimientos y razones últimas que las sustentan a públicos especializados y no especializados de un modo claro y sin ambigüedades.
- Utilizar terminología científica para argumentar los resultados de la investigación y saber comunicarlos oralmente y por escrito.
- Utilizar y gestionar información bibliográfica y recursos informáticos relacionados con la bioquímica, la biología molecular o la biomedicina.

## Resultados de aprendizaje

1. Analizar los resultados de investigación para obtener nuevos productos biotecnológicos o biomédicos para su transferencia a la sociedad.
2. Demostrar que conoce las diferentes metodologías usadas para obtener animales transgénicos que permiten la sobre-expresión, bloqueo o modificación de genes endógenos de forma ubicua o específica de tejido y/o inducible.
3. Describir los fundamentos de la terapia génica in vivo y ex vivo.
4. Descriure els fonaments de la teràpia gènica in vivo i ex vivo.
5. Distingir les diferents metodologies usades per a obtenir animals transgènics que permeten la sobreexpressió, el bloqueig o la modificació de gens endògens de manera ubiqüa o específica de teixit i/o induïble.
6. Explicar las características de los distintos tipos de vectores usados para la transferencia génica, sus ventajas e inconvenientes, así como su utilidad para cada enfermedad o tejido.

7. 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.
8. Interpretar las alteraciones moleculares o fisiológicas de un animal transgénico.
9. Interpretar los resultados de los ensayos clínicos de terapia génica en humanos.
10. Poseer y comprender conocimientos que aporten una base u oportunidad de ser originales en el desarrollo y/o aplicación de ideas, a menudo en un contexto de investigación.
11. Proponer un protocolo de utilización de terapia génica.
12. Proposar un protocol d'utilització de teràpia gènica.
13. Que los estudiantes sepan aplicar los conocimientos adquiridos y su capacidad de resolución de problemas en entornos nuevos o poco conocidos dentro de contextos más amplios (o multidisciplinares) relacionados con su área de estudio.
14. Que los estudiantes sepan comunicar sus conclusiones y los conocimientos y razones últimas que las sustentan a públicos especializados y no especializados de un modo claro y sin ambigüedades.
15. Utilizar terminología científica para argumentar los resultados de la investigación y saber comunicarlos oralmente y por escrito.
16. Utilizar y gestionar información bibliográfica y recursos informáticos relacionados con la bioquímica, la biología molecular o la biomedicina.
17. Utilizar y gestionar información de forma responsable información bibliográfica y recursos informáticos relacionados con la Biotecnología.
18. Visualizar los cambios morfológicos en un animal transgénico.

## **Contenido**

### **PARTE 1. FENOTIPAJE MORFOGÓGICO DEL RATÓN**

Por J. Ruberte, A. Carretero, M. Navarro i V. Nacher. Dept. Sanidad y Anatomía Animales, UAB.

1. Terminología Anatómica y Regiones Corporales
2. Desarrollo Embrionario y Placenta
3. Osteología
4. Artrología y Miología
5. Sistema Cardiovascular
6. Aparato respiratorio
7. Aparato digestivo
- 8: Órganos urinarios
9. Órganos genitales del Macho y de la Hembra
10. Sistema Nervioso
11. Órgano de la visión
12. Órgano vestibulococlear

### **PARTE 2- ANIMALES TRANSGÉNICOS Y TERAPIA GÉNICA**

Profesores: F. Bosch, A. Pujol, P. Otaegui, S. Frankhauser, V. Haurigot and M. Garcia, Verónica Jiménez.

Dept. Bioquímica y Biología Molecular, UAB

Parte 2.1: Animales Transgénicos

- 1- Generación de animales transgénicos por microinyección pronuclear. Aplicaciones.

- 2- Generación de animales *Knockout/in* constitutivos o condicionales (específicos de tejido y/o inducibles) por *Gene Targeting* en células madre embrionarias. Aplicaciones.
- 3- Edición Genómica mediante *ZFNs*, *TALNs* y *CRISPR/Cas9* para la generación de animales *Knockout/in*.
- 4- Animales clónicos por transferencia nuclear. Aplicaciones.
- 5- Consorcios Internacionales para la mutación del genoma de ratón y análisis fenotípico: Clínicas de Ratón.
- 6- Gestión de colonias de ratones transgénicos. Legislación en experimentación animal.
- 7- Aplicaciones de los animales transgénicos en el estudio de diabetes, obesidad, enfermedades hereditarias...

## Parte 2.2. Terapia Génica

- 1- Introducción a la Terapia Génica.
- 2- Características de los vectores Adenivirales. Aplicaciones.
- 3- Características de los vectores recombinantes derivados de virus Adenoasociados. Aplicaciones en Terapia Génica para la Diabetes Mellitus.
- 4- Terapia Génica *Ex vivo*: vectores retrovirales y lentivirus. Aplicaciones.
- 5- Terapia Génica No Viral.
- 6- Terapia Génica para enfermedades hereditarias. Terapia Génica para Mucopolisacaridosis (MPS).
- 7- Edición Genómica *In vivo* mediante *Zinc-Finger nucleases (ZFNs)*

## **PARTE 3. INTRODUCCIÓN Y DISEÑO DE ENSAYOS CLÍNICOS DE TERAPIA GÉNICA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES HUMANAS**

Por M. Chillón y A. Bosch, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, UAB

Ponente invitado: Manel Cascalló, VCN

- 1- Introducción a los ensayos clínicos. Factores a considerar en el diseño de ensayos clínicos de terapia génica. M Chillón
- 2- Desarrollo y producción de vectores para ensayos clínicos de terapia génica. M Chillón
- 3- Reglamento sobre el uso de organismos genéticamente modificados. Nivel de bioseguridad y calidad de producción (condiciones GMP y GLP). M Chillón
- 4- Ensayos clínicos que utilizan vectores no virales. M Chillón
- 5- Estrategias para mejorar la bioseguridad y reducir la respuesta inmune en ensayos clínicos utilizando vectores adenovirales. M Chillón
- 6- Vectores adeno-asociados en ensayos clínicos. Aumento de la especificidad del tejido utilizando vectores AAV pseudotipados. Respuesta inmune. A Bosch
- 7- Ensayos clínicos que utilizan vectores derivados del virus del herpes. A Bosch
- 8- Ventajas y desventajas de los vectores retrovirales y lentivirales en ensayos clínicos. A Bosch
- 9- Ensayos clínicos en curso para enfermedades específicas: hemofilia,  $\beta$ -talasemia, inmunodeficiencias primarias, fibrosis quística, distrofia muscular de Duchenne, enfermedades de almacenamiento lisosomal, enfermedades neurodegenerativas, ceguera, cáncer, etc. A Bosch, M Chillón

## Metodología

Combinación de clases, prácticas de laboratorio y presentación de un proyecto supervisado por el profesor.

Teoría 72%

Laboratorio 11%

Trabajo supervisado 14%

Tutorías 3%

## Actividades

Título	Horas	ECTS	Resultados de aprendizaje
<b>Tipo: Dirigidas</b>			
Clases magistrales y prácticas	55	2,2	1, 2, 3, 6, 9, 8, 11, 13, 14, 10, 16, 15, 18
<b>Tipo: Supervisadas</b>			
Preparación de trabajos y prácticas	44	1,76	1, 2, 3, 6, 9, 8, 11, 13, 14, 10, 16, 15, 18
<b>Tipo: Autónomas</b>			
Preparación de exámenes y búsqueda bibliográfica	120	4,8	1, 2, 3, 6, 9, 8, 11, 13, 14, 10, 16, 15, 18

## Evaluación

La evaluación del módulo estará basada en el trabajo realizado por los estudiantes, la asistencia y participación en clase y en las prácticas, la presentación oral de un artículo científico y la nota de los exámenes.

Para participar en la recuperación, el alumnado debe haber estado previamente evaluado en un conjunto de actividades el peso de las cuales equivalga a un mínimo de dos terceras partes de la calificación total de la asignatura o módulo. Por tanto, el alumnado obtendrá la calificación de "No Agradable" cuando las actividades de evaluación realizadas tengan una ponderación inferior al 67% en la calificación final.

**Importante:** Si se detecta plagio en alguno de trabajos entregados podrá comportar que el alumno suspenda el módulo entero.

## Actividades de evaluación

Título	Peso	Horas	ECTS	Resultados de aprendizaje
Asistencia a prácticas (parte 1)	8%	0	0	2, 6, 9, 8, 11, 13, 10, 17, 16, 15, 18
Asistencia y participación activa en clase	10%	0	0	2, 4, 3, 5, 7, 6, 9, 8, 12, 13, 14, 10, 17, 16, 15, 18
Defensa oral de trabajos (parte 2)	32%	2	0,08	1, 2, 4, 3, 5, 7, 6, 9, 8, 12, 13, 14, 10, 17, 16, 15, 18
Pruebas teórico-prácticas (parte 1 y 3)	50%	4	0,16	2, 4, 3, 7, 6, 9, 8, 12, 11, 13, 14, 17, 16, 15, 18

## Bibliografía

### Bibliografía

- 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 Genetics 2. T. Strachan & A.P. Read. John Wiley & Sons, Inc., Publication. 1999.

### Web links

- Gene Therapy Clinical Trials Worldwide [www.wiley.co.uk/genmed/clinical](http://www.wiley.co.uk/genmed/clinical)
- Human Genome Project Information  
[www.ornl.gov/sci/techresources/human\\_genome/medicine/genetherapy.shtml](http://www.ornl.gov/sci/techresources/human_genome/medicine/genetherapy.shtml)
- The anatomy of the laboratory mouse [jaxmice.jax.org/library/notes/498.html](http://jaxmice.jax.org/library/notes/498.html)
- International Society for Transgenic Technologies  
[www.transtechsociety.org](http://www.transtechsociety.org)
- Transgenesis en mamíferos  
[www.cnb.uam.es/~transimp/index2.html](http://www.cnb.uam.es/~transimp/index2.html)
- EUMORPHIA  
[www.eumorphia.org](http://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>

### Specialized journals

- Nature ([www.nature.com](http://www.nature.com))
- Nature Medicine ([www.nature.com/nm/](http://www.nature.com/nm/))
- Nature Biotechnology ([www.nature.com/nbt/](http://www.nature.com/nbt/))
- Nature Genetics ([www.nature.com/ng/](http://www.nature.com/ng/))
- Proc. Natl. Acad. Sci. USA ([www.pnas.org](http://www.pnas.org))
- Journal Clinical Investigation ([www.jci.org](http://www.jci.org))
- Cancer Gene Therapy ([www.nature.com/cgt](http://www.nature.com/cgt))
- Current Gene Therapy ([bentham.org/cgt](http://bentham.org/cgt))
- Gene Therapy ([www.nature.com/gt](http://www.nature.com/gt))

Gene Therapy & Molecular Biology [www.gtmb.org/index\\_gtmb.html](http://www.gtmb.org/index_gtmb.html)  
Gene Therapy & Regulation [www.vspub.com/journals/jn-GenTheReg.html](http://www.vspub.com/journals/jn-GenTheReg.html)  
Human Gene Therapy ([www.liebertonline.com/loi/hum](http://www.liebertonline.com/loi/hum))  
The Journal of Gene Medicine  
[www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/jhome/10009391](http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/jhome/10009391)  
Journal of Molecular Therapy  
[link.springer-ny.com/link/service/journals/00109](http://link.springer-ny.com/link/service/journals/00109)  
Journal of Controlled Release  
[www.sciencedirect.com/science/journal/01683659](http://www.sciencedirect.com/science/journal/01683659)  
Journal of Virology ([jvi.asm.org](http://jvi.asm.org))  
Molecular Therapy [www.sciencedirect.com/science/journal/15250016](http://www.sciencedirect.com/science/journal/15250016)