

Animales transgénicos

Código: 100937
Créditos ECTS: 6

Titulación	Tipo	Curso	Semestre
2500253 Biotecnología	OT	4	0

Contacto

Nombre: Maria Fátima Bosch Tubert
Correo electrónico: Fatima.Bosch@uab.cat

Uso de idiomas

Lengua vehicular mayoritaria: catalán (cat)
Algún grupo íntegramente en inglés: No
Algún grupo íntegramente en catalán: Sí
Algún grupo íntegramente en español: No

Equipo docente

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

Prerequisitos

No existen prerequisites para cursar esta asignatura. Sin embargo, es aconsejable para facilitar el buen seguimiento de la materia y el logro de los resultados de aprendizaje planteados que el alumno tenga conocimientos previos de Biología Celular, Genética, Biología Molecular y Tecnología del DNA Recombinante.

Es aconsejable también que los estudiantes tengan conocimiento de inglés para poder utilizar fuentes de información del campo.

Objetivos y contextualización

Los objetivos de la asignatura de Animales Transgénicos se centrarán en proporcionar al alumno conocimientos en transgénesis animal y tecnologías asociadas. Así, los contenidos de la materia serán: Descripción y tipos de animales transgénicos; Estudio de las diferentes metodologías utilizadas para obtener animales transgénicos, de diferentes especies, que permitan la sobre-expresión de genes o bien el bloqueo o modificación de genes endógenos de forma ubicua o específica de tejido y/o inducible; Establecimiento y gestión de colonias de animales transgénicos, criopreservación de embriones y esperma, IVF, rederivación sanitaria; Aspectos e implicaciones éticas de la generación y utilización de animales transgénicos; Legislación vigente relacionada con la experimentación animal; Aplicaciones de la transgénesis en animal en el campo de la biomedicina, la biotecnología y la ganadería.

Competencias

- Aplicar las normas generales de seguridad y funcionamiento de un laboratorio y las normativas específicas para la manipulación de diferentes sistemas biológicos.

- Aplicar las principales técnicas asociadas a la utilización de sistemas biológicos: DNA recombinante y clonación, cultivos celulares, manipulación de virus, bacterias y células animales y vegetales, técnicas inmunológicas, técnicas de microscopía, proteínas recombinantes y métodos de separación y caracterización de biomoléculas.
- Aplicar los criterios de evaluación de riesgos biotecnológicos.
- Aplicar los principios éticos y las normas legislativas en el marco de la manipulación de los sistemas biológicos.
- Aplicar los recursos informáticos para la comunicación, la búsqueda de información, el tratamiento de datos y el cálculo.
- Aprender nuevos conocimientos y técnicas de forma autónoma.
- Buscar y gestionar información procedente de diversas fuentes.
- Buscar, obtener e interpretar la información de las principales bases de datos biológicos, bibliográficos y de patentes y usar las herramientas bioinformáticas básicas.
- Comprender la legislación que regula la propiedad intelectual, en el ámbito del conocimiento y la aplicación de la Biotecnología.
- Demostrar que posee criterios científicos claros y objetivos que permitan ofrecer al entorno social, económico y político una imagen transparente y positiva de la Biotecnología y sus aplicaciones.
- Demostrar que posee una visión integrada de un proceso de I+D+I, desde el descubrimiento del conocimiento básico, el desarrollo de aplicaciones y la introducción en el mercado y saber aplicar los principales conceptos de organización y gestión en un proceso biotecnológico.
- Describir las bases moleculares, celulares y fisiológicas de la organización, funcionamiento e integración de los organismos vivos en el marco de su aplicación a los procesos biotecnológicos.
- Diseñar experimentos de continuación para resolver un problema.
- Diseñar y ejecutar un protocolo completo de obtención y purificación de un producto biotecnológico.
- Hacer una presentación oral, escrita y visual de un trabajo a una audiencia profesional y no profesional, tanto en inglés como en las lenguas propias.
- Identificar las estrategias de producción y mejora de productos de diferentes sectores de producción por métodos biotecnológicos, demostrando una visión integrada del proceso de I+D+I.
- Interpretar resultados experimentales e identificar elementos consistentes e inconsistentes.
- Leer textos especializados tanto en lengua inglesa como en las lenguas propias.
- Pensar de una forma integrada y abordar los problemas desde diferentes perspectivas.
- Razonar de forma crítica.
- Tomar decisiones.
- Trabajar de forma individual y en equipo.
- Utilizar los fundamentos de matemáticas, física y química necesarios para comprender, desarrollar y evaluar un proceso biotecnológico.

Resultados de aprendizaje

1. Aplicar diferentes estrategias para optimizar la obtención y estudio de animales modificados genéticamente (cepa de ratón, metodología a aplicar, organización de las colonias de animales y análisis fenotípicos a realizar en cada generación/edad).
2. Aplicar las normas de seguridad y funcionamiento de un laboratorio así como la manipulación de animales para realizar experimentos de fenotipación.
3. Aplicar los recursos informáticos para la comunicación, la búsqueda de información, el tratamiento de datos y el cálculo.
4. Aprender nuevos conocimientos y técnicas de forma autónoma.
5. Buscar e interpretar artículos científicos relacionados con la transgénesis para poder diseñar la obtención de modelos de animales transgénicos
6. Buscar y gestionar información procedente de diversas fuentes.
7. Describir la composición de los distintos tipos de constructos de ADN utilizados para la generación de animales modificados genéticamente: transgénicos convencionales, knock-out , knock-in y gene trap.
8. Describir las aproximaciones de fenotipación de animales transgénicos.
9. Describir las metodologías y sus limitaciones para la generación de modelos animales transgénicos y clónicos.
10. Describir los principios éticos y la legislación vigente en relación a la manipulación genética animal y la experimentación animal.
11. Diseñar experimentos de continuación para resolver un problema.

12. Diseñar y obtener modelos de animales transgénicos para dar respuesta a determinados objetivos biomédicos, biotecnológicos o ganaderos.
13. Enumerar las ventajas e inconvenientes de la transgénesis, para determinadas aplicaciones biomédicas y biotecnológicas.
14. Evaluar los riesgos biotecnológicos asociados a la manipulación genética y a los vectores que se utilizan.
15. Explicar las aplicaciones de los animales transgénicos en biomedicina (estudio de ciencias básicas, obtención de animales modelo de enfermedades, bioreactores, xenotransplante) y ganadería y saber diseñar modelos de animales modificados genéticamente para dichas aplicaciones.
16. Explicar las diferentes metodologías útiles para la obtención de animales transgénicos y animales clónicos.
17. Explicar los fundamentos físico-químicos de la transgénesis.
18. Explicar que es una patente, su utilidad, y la legislación vigente en el campo de los animales transgénicos.
19. Hacer una presentación oral, escrita y visual de un trabajo a una audiencia profesional y no profesional, tanto en inglés como en las lenguas propias.
20. Identificar los fundamentos bioquímicos de la transgénesis.
21. Interpretar resultados experimentales e identificar elementos consistentes e inconsistentes.
22. Leer textos especializados tanto en lengua inglesa como en las lenguas propias.
23. Pensar de una forma integrada y abordar los problemas desde diferentes perspectivas.
24. Razonar de forma crítica.
25. Tomar decisiones.
26. Trabajar de forma individual y en equipo.
27. Utilizar estas técnicas para la obtención de animales transgénicos.

Contenido

En las clases de teoría se impartirán los siguientes contenidos o temario:

TEMA 1

Introducción a las técnicas de manipulación genética animal. Animales transgénicos: definición y tipos. El ratón como modelo en biomedicina. Ventajas.

TEMA 2

Obtención de animales transgénicos por adición de transgenes. Preparación del constructo de ADN o transgén. Recolección de los embriones. Microinyección de ADN al pronúcleo de embriones de una célula. Transferencia de los embriones manipulados a hembras receptoras. Análisis del genotipo de los animales modificados genéticamente. Integración y transmisión del carácter a la progenie. Animales mosaico. Expresión del transgén y fenotipo.

TEMA 3

Diseño y obtención de genes quiméricos/transgenes: promotores, sistemas inducibles, *Insulator*, *enhancers*. Análisis de la expresión del transgén *in vitro*: Técnicas para la introducción de ADN exógeno en células en cultivo. Transfecciones transitorias y estables. BACs y YACs.

TEMA 4

Obtención de animales transgénicos de granja. Integración de nuevos caracteres de interés ganadero. Aplicaciones biotecnológicas. Producción de proteínas de interés farmacéutico en la glándula mamaria. Animales transgénicos para xenotransplante.

TEMA 5

Obtención de animales transgénicos con vectores virales (lentivirus). Obtención de animales transgénicos a través del espermatozoide.

TEMA 6

Mutagénesis dirigida en animales mediante células madre embrionarias (ES cells). definición de *ES cells*, propiedades, obtención y cultivo. Reprogramación y *Induced pluripotent stem cells (iPS cells)*.

TEMA 7

Obtención de animales *Knockout/in* por recombinación homóloga en *ES cells* o *Gene targeting*. Diseño de vectores de recombinación. Recombinación homóloga. Selección de clones de *ES cells* recombinantes.

TEMA 8

Obtención de ratones quimera por inyección de *ES cells* recombinantes en blastocistos, inyección/agregación de embriones de 8 células, inyección/agregación de embriones tetraploides. Obtención de ratones *Knockout/in* heterocigotos y homocigotos. Aplicaciones.

TEMA 9

Animales *Knockout/in* Condicionales: Sistemas de recombinasa (*Cre-LoxP*, *FLP-FRT*). Animales *Knockout/in* específicos de tejido. Animales *Knock-out/in* inducibles; sistemas inducibles; control transcripcional y control post-transcripcional. Ventajas y limitaciones. Aplicaciones.

TEMA 10

Mutagénesis al azar por *Gene Trap*. Vectores y tecnología *Gene Trap*. Aplicaciones.

TEMA 11

Utilización de transposones para transgénesis por adición.

Nuevas Tecnologías: Generación de animales *Knockout/in* mediante Edición Genómica utilizando *Zing Finger* Nucleasas, *TALENs* o *CRISPR-Cas9*. Ventajas y Limitaciones. Aplicaciones.

TEMA 12

Obtención de Animales Clónicos: Transferencia de núcleos. Aspectos mecánicos e implicaciones biológicas de la transferencia de núcleos. Reprogramación. Aplicaciones. Ventajas para la obtención de animales de granja transgénicos. Clonación terapéutica.

TEMA 13

Establecimiento y mantenimiento de colonias/líneas de ratones y ratas transgénicos y *Knockout/in*.

Nomenclatura. Fenotipo: afectaciones debidas a la técnica de transgénesis, factores ambientales y fondo genético.

TEMA 14

Técnicas de apoyo en la gestión de colonias de animales modificados genéticamente: criopreservación de embriones y esperma. Fecundación in vitro (IVF). Rederivación sanitaria. Transferencia de ovarios.

TEMA 15

Estabulación y manipulación de los animales transgénicos. Legislación actual sobre manipulación génica animal y sobre experimentación animal.

TEMA 16

Aspectos éticos. Comités de Ética y de Experimentación Animal. Impacto Social. Patentes.

TEMA 17

Grandes Consorcios Internacionales de mutagénesis en ratón. Centros de análisis de fenotipo a gran escala: "*Mouse Clinics*"

TEMA 18

Obtención de peces transgénicos. Aplicaciones biotecnológicas.

TEMA 19

Utilización de animales transgénicos para el estudio de enfermedades (I): Diabetes mellitus. Obesidad. Utilización de animales transgénicos para el desarrollo de nuevos protocolos de terapia génica para estas enfermedades.

TEMA 20

Utilización de animales transgénicos para el estudio de enfermedades (II): Cáncer. Estudio de oncogénesis y anti-oncogénesis en animales transgénicos.

TEMA 21

Utilización de animales transgénicos para el estudio de enfermedades (III): Modelos de enfermedades hereditarias.

TEMA 22

Utilización de animales transgénicos en las Neurociencias. Utilización de animales transgénicos en el campo de la Inmunología.

En las clases de prácticas se plantea cómo se diseña y se obtienen diferentes tipos de animales transgénicos y mutantes *Knockout* y *Knockin*, como se establece y gestiona una colonia de ratones transgénicos y como se analiza el genotipo de los animales modificados genéticamente. También se realizan diferentes experimentos de análisis de fenotipo de modelos de animales transgénicos. Utilizando un modelo de ratón transgénico se realiza un experimento de análisis de fenotipo *in vivo*.

Contenido de las prácticas de laboratorio:

- Generación de animales transgénicos y *Knockout/in*. Vídeos relacionados.
- Diseño de transgenes, de vectores de recombinación para *gene targeting* y de los componentes del sistema *CRISPR/Cas9*.
- Manipulación y cultivo *in vitro* de embriones pre-implantacional
- Análisis de Genotipo. Establecimiento de colonias de ratones transgénicos y *knockout/in*.
- Análisis de Fenotipo: técnicas de histopatología, necropsia, experimento *in vivo*.

Metodología

La asignatura de Animales Transgénicos consta de clases teóricas, clases prácticas, y presentaciones orales de trabajos tutorizados. Las actividades formativas de la asignatura se complementan.

Clases de Teoría

El contenido del programa de teoría será impartido principalmente por el profesor en forma de clases magistrales con soporte audiovisual. Las presentaciones utilizadas en clase por el profesor estarán a disposición de los alumnos en el Campus Virtual/Moodle de la asignatura. Estas sesiones expositivas constituirán la parte más importante del apartado de teoría. Se aconseja que los alumnos consulten de forma

regular los libros y enlaces recomendados en el apartado de Bibliografía de esta guía docente y en el Campus Virtual/Moodle para consolidar y clarificar, si es necesario, los contenidos explicados en clase.

Prácticas de laboratorio

Las clases prácticas están diseñadas para que los alumnos aprendan las metodologías de producción de animales transgénicos, establecimiento de colonias de animales y análisis de genotipo, y diseño y realización de diferentes análisis de fenotipo de modelos de animales transgénicos. Pretendemos que los alumnos puedan simular en unas prácticas la experiencia de realizar experimentos de diseño, obtención y estudio *in vivo* de modelos de ratones modificados genéticamente y vivan la emoción de la investigación que utiliza la tecnología de transgénesis en animales.

Se trata de 3 sesiones de 4h cada una (de 15h a 19h), trabajando en grupos de 2-3 personas bajo la supervisión de un profesor responsable. Las fechas de los diferentes grupos de prácticas y los laboratorios se podrán consultar con la suficiente antelación en el Campus Virtual/Moodle de la asignatura.

La asistencia a las clases prácticas es obligatoria.

Durante las prácticas, los alumnos deberán responder un cuestionario. Tanto el Manual de Prácticas como el cuestionario estarán disponibles en el Campus Virtual/Moodle. En cada sesión de prácticas, es obligatorio que el estudiante lleve: su propia bata, un rotulador permanente y el Manual de Prácticas.

Presentaciones orales de trabajos:

Los alumnos prepararán y realizarán una presentación oral, ante la clase, de un trabajo de investigación actual, relacionado con la transgénesis animal y publicado en revistas científicas internacionales. La preparación de esta exposición será en grupos de 2 alumnos y será tutorizada. La exposición oral será de 10 minutos, repartidos equitativamente entre los integrantes del grupo, más 5 minutos para preguntas (total 15 minutos). El objetivo es que los alumnos se habitúen a la búsqueda de publicaciones científicas, su lectura e interpretación, y en su caso visión crítica, de gráficas, tablas y resultados, de manera guiada. Por otra parte, los alumnos también profundizarán en las aplicaciones actuales de la tecnología de animales transgénicos.

Tutoría:

Las presentaciones orales de trabajos están tutorizadas. Además, a petición de los alumnos se realizarán tutorías individuales a lo largo de la asignatura. El objetivo de estas sesiones será el de resolver dudas, repasar conceptos básicos y orientar sobre las fuentes de información consultadas y sobre cómo hacer una exposición científica en público.

Actividades

Título	Horas	ECTS	Resultados de aprendizaje
Tipo: Dirigidas			
Clases prácticas	12	0,48	2, 6, 10, 9, 11, 12, 21, 23, 25, 24, 26, 27
Clases teóricas	35	1,4	2, 14, 6, 10, 7, 8, 9, 12, 13, 17, 15, 16, 18, 20, 22, 27
Presentación oral de trabajos	8	0,32	3, 6, 5, 7, 8, 9, 13, 15, 16, 19, 20, 22, 23, 25, 24, 26, 27
Tipo: Supervisadas			
Tutorías	5	0,2	3, 6, 5, 7, 8, 9, 13, 15, 16, 19, 20, 22, 23, 25, 24, 26, 27
Tipo: Autónomas			
Presentación oral de trabajos	10	0,4	3, 6, 5, 7, 8, 9, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 24, 26, 27

Evaluación

Para superar la asignatura será imprescindible obtener una calificación final igual o superior a 5 puntos (sobre 10) y haber asistido a las prácticas. Las actividades de evaluación programadas son:

1.- Un examen teórico final

Contará un 50% de la nota final (5 puntos sobre 10). Consiste en un examen final, con preguntas tipo test (Verdadero o Falso), referentes a la materia impartida en las clases teóricas. Se requerirá obtener una nota mínima de 2,5 puntos sobre 5 en este examen para aprobar la asignatura.

Habrà un examen teórico de recuperación de la asignatura, con las mismas características que el examen teórico final, para los alumnos que no lo hayan superado.

2.- Un examen de las clases de prácticas de laboratorio

Contará un 15% de la nota final (1,5 puntos sobre 10). Consiste en un examen con preguntas tipo test (Verdadero o Falso). Se realizará al final del periodo de las clases de prácticas.

La asistencia a las sesiones prácticas (o salidas de campo) es obligatoria". El alumnado obtendrá la calificación de "No Avaluable" cuando su ausencia sea superior al 20% de las sesiones programadas.

3.- Ejercicio de autoaprendizaje

Contará un 10% de la nota final (1 punto sobre 10), Consiste en un ejercicio que el alumno deberá desarrollar por su cuenta. Estará disponible en el Campus Virtual a finales de abril.

4.- Presentación oral de trabajos de investigación

Contará un 15% de la nota final (1,5 puntos sobre 10). Se evaluará lapresentación oral del trabajo a cada alumno de forma individual, así como la búsqueda bibliográficay el documento de apoyo audiovisual que hayan preparado en grupo.

5.- Asistencia a la presentación oral de trabajos de investigación

Contará hasta un 10% de la nota final (1 punto sobre 10). Se evaluará tanto la asistencia como la participación en las discusiones científicas de las sesiones, siguiendo el baremo:

Asistencia 90-100% = 1 punto

Asistencia 80-89% = 0,8 puntos

Asistencia 70-79% = 0,7 puntos

Asistencia 60-69% = 0,6 puntos

Asistencia 50-59% = 0,5 puntos

Asistencia 0-49% = 0 puntos

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 Avaluable" cuando las actividades de evaluación realizadas tengan una ponderación inferior al 67% en la calificación final.

Actividades de evaluación

Título	Peso	Horas	ECTS	Resultados de aprendizaje
Asistencia a la presentación oral de trabajos de investigación	10%	0	0	4, 3, 6, 5, 10, 7, 8, 9, 13, 17, 15, 16, 20, 21, 22, 23, 24, 26
Ejercicio de autoaprendizaje	10%	1	0,04	4, 1, 3, 2, 14, 6, 5, 10, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 17, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 24, 26
Examen de las clases de prácticas de laboratorio	15%	1	0,04	4, 1, 3, 2, 14, 6, 5, 10, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 17, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 24, 26, 27
Examen teórico final	50%	3	0,12	4, 1, 3, 2, 14, 6, 5, 10, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 17, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 24, 26, 27
Presentación oral de trabajos de investigación	15%	1	0,04	4, 1, 3, 2, 14, 6, 5, 10, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 17, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 24, 26

Bibliografía

Bibliografía:

- 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.
- Editando genes: recorta, pega y colorea. Las maravillosas herramientas CRISPR. Lluís Montoliu. Colección el Café Cajal. Next Door Publishers. 2019

Direcciones de interés:

<http://www.transtechsociety.org/>

<http://www.knockoutmouse.org/>

<http://www.emmanet.org/>