

Transgènesi i Teràpia Gènica: de l'Animal a la Clínica

Codi: 42891
Crèdits: 9

Titulació	Tipus	Curs	Semestre
4313772 Biotecnologia Avançada	OT	0	1
4313794 Bioquímica, Biologia Molecular i Biomedicina	OT	0	1

Professor/a de contacte

Nom: Maria Fátima Bosch Tubert

Correu electrònic: Fatima.Bosch@uab.cat

Equip docent

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

Utilització d'idiomes a l'assignatura

Llengua vehicular majoritària: anglès (eng)

Prerequisits

Graduat en el camp de Ciències de la Vida, per exemple:

Biologia, Bioquímica, Biomedicina, Biotecnologia, Farmàcia, Genètica, Medicina, Veterinària.

Objectius

Els estudiants ampliaran els seus coneixements en els següents temes:

- Tecnologies utilitzades per la generació d'animals transgènics que sobreexpressin transgens o que presentin mutacions a gens concrets del genoma (animals knockout i knockin).
- Aplicacions de la transgènesi animal en biomedicina, biotecnologia i producció animal.
- Legislació actual per a l'experimentació animal.
- Anatomia i embriologia del ratolí i estudi del desenvolupament embrionari d'òrgans per l'anàlisi d'alteracions morfològiques i anatòmiques en models de ratolí modificats genèticament.

- Teràpia gènica *in vivo* i *ex vivo*. Estudi dels diferents tipus de vectors (virals i no virals) utilitzats per la transferència gènica, i les seves avantatges i limitacions. Rutes d'administració i aplicacions de la teràpia gènica en el tractament de malalties humanes hereditàries i no hereditàries.

Competències

Biotecnologia Avançada

- Aplicar les tècniques de modificació dels éssers vius o part d'aquests per millorar processos i productes farmacèutics i biotecnològics, o per desenvolupar nous productes. (Especialitat biotecnologia molecular i terapèutica)
- Integrar i fer ús d'eines de biotecnologia avançada per resoldre problemàtiques en àmbits biotecnològics emergents.
- Que els estudiants sàpiguen aplicar els coneixements adquirits i la seva capacitat de resolució de problemes en entorns nous o poc coneguts dins de contextos més amplis (o multidisciplinaris) relacionats amb la seva àrea d'estudi.
- Que els estudiants sàpiguen comunicar les seves conclusions, així com els coneixements i les raons últimes que les fonamenten, a públics especialitzats i no especialitzats d'una manera clara i sense ambigüitats
- Tenir coneixements que aportin la base o l'oportunitat de ser originals en el desenvolupament o l'aplicació d'idees, sovint en un context de recerca
- Utilitzar i gestionar de manera responsable informació bibliogràfica i recursos informàtics relacionats amb la biotecnologia.

Bioquímica, Biologia Molecular i Biomedicina

- Analitzar els resultats de la recerca per a obtenir nous productes biotecnològics o biomèdics i transferir-los a la societat
- Analitzar i explicar la morfologia i els processos fisiològics normals i les alteracions que s'hi produeixen a escala molecular utilitzant el mètode científic.
- Aplicar les tècniques de modificació dels éssers vius o part d'aquests per millorar processos i productes farmacèutics i biotecnològics, o per desenvolupar nous productes.
- Concebre, dissenyar, desenvolupar i sintetitzar projectes científics i biotecnològics en l'àmbit de la bioquímica, la biologia molecular o la biomedicina.
- Que els estudiants sàpiguen aplicar els coneixements adquirits i la seva capacitat de resolució de problemes en entorns nous o poc coneguts dins de contextos més amplis (o multidisciplinaris) relacionats amb la seva àrea d'estudi.
- Que els estudiants sàpiguen comunicar les seves conclusions, així com els coneixements i les raons últimes que les fonamenten, a públics especialitzats i no especialitzats d'una manera clara i sense ambigüitats
- Tenir coneixements que aportin la base o l'oportunitat de ser originals en el desenvolupament o l'aplicació d'idees, sovint en un context de recerca
- Utilitzar i gestionar informació bibliogràfica i recursos informàtics relacionats amb la bioquímica, la biologia molecular o la biomedicina.
- Utilitzar terminologia científica per a argumentar els resultats de la recerca i saber comunicar-los oralment y per escrit.

Resultats d'aprenentatge

1. Analitzar els resultats de la recerca per a obtenir nous productes biotecnològics o biomèdics i transferir-los a la societat
2. Demostrar que coneix les diferents metodologies usades per a obtenir animals transgènics que permeten la sobreexpressió, bloqueig o modificació de gens endògens de manera ubiqüa o específica de teixit i/o induïble.
3. Descriure els fonaments de la teràpia gènica *in vivo* i *ex vivo*.
4. 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.

5. 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.
6. Interpretar els resultats dels assajos clínics de teràpia gènica en humans.
7. Interpretar les alteracions moleculars o fisiològiques d'un animal transgènic.
8. Proposar un protocol d'utilització de teràpia gènica.
9. Que els estudiants sàpiguen aplicar els coneixements adquirits i la seva capacitat de resolució de problemes en entorns nous o poc coneguts dins de contextos més amplis (o multidisciplinaris) relacionats amb la seva àrea d'estudi.
10. Que els estudiants sàpiguen comunicar les seves conclusions, així com els coneixements i les raons últimes que les fonamenten, a públics especialitzats i no especialitzats d'una manera clara i sense ambigüitats
11. Tenir coneixements que aportin la base o l'oportunitat de ser originals en el desenvolupament o l'aplicació d'idees, sovint en un context de recerca
12. Utilitzar i gestionar de manera responsable informació bibliogràfica i recursos informàtics relacionats amb la biotecnologia.
13. Utilitzar i gestionar informació bibliogràfica i recursos informàtics relacionats amb la bioquímica, la biologia molecular o la biomedicina.
14. Utilitzar terminologia científica per a argumentar els resultats de la recerca i saber comunicar-los oralment y per escrit.
15. Visualitzar els canvis morfològics en un animal transgènic.

Continguts

PART 1. FENOTIPATGE MORFOGÒGIC DEL RATOLÍ

Per J. Ruberte, A. Carretero, M. Navarro i V. Nacher. Dept. Sanitat i Anatomia Animals, UAB.

1. Terminologia Anatòmica i Regions Corporals
2. Desenvolupament i Placenta
3. Osteologia
4. Artrologia i Miologia
5. Sistema cardiovascular
6. Aparell respiratori
7. Aparell digestiu
8. Òrgans urinaris
9. Òrgans genitals del Mascle i de la Femella
10. Sistema Nerviós
11. Òrgan de la visió
12. Òrgan vestibulococlear

PART 2: ANIMALS TRANSGÈNICS I TERÀPIA GÈNICA

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

Dept de Bioquímica i Biologia Molecular, UAB

Part 2.1: Animals Transgènics:

- 1- Generació d'animals transgènics per microinjecció pronuclear. Aplicacions.
- 2- Generació d'animals *Knockou /in* constitutius o condicionals (específics de teixit i / o induïbles) per *Gene Targeting* en cèl·lules mare embrionàries. Aplicacions.
- 3- Edició Genòmica mitjançant *ZFNs*, *TALNs* i *CRISPR/Cas9* per a la generació d'animals *Knockout/in*.
- 4- Animals clònics per transferència nuclear. Aplicacions.
- 5- Consorcis Internacionals per a la mutació del genoma de ratolí i anàlisi fenotípic: Clínicas de Ratolí.
- 6- Gestió de colònies de ratolins transgènics. Legislació en experimentació animal.
- 7- Aplicacions dels animals transgènics en l'estudi de diabetis, obesitat, malalties hereditàries...

Part 2.2. Teràpia Gènica:

- 1- Introducció a la Teràpia Gènica.
- 2- Característiques dels vectors Adenivirals. Aplicacions.
- 3- Característiques dels vectors recombinants derivats de virus adenoassociats. Aplicacions en Teràpia Gènica per a la Diabetis Mellitus.
- 4- Teràpia Gènica *Ex vivo*: vectors retrovirals i lentivirus. Aplicacions.
- 5- Teràpia Gènica No Viral.
- 6- Teràpia Gènica per a malalties hereditàries. Teràpia Gènica per Mucopolisacaridosis (MPS).
- 7- Edició Genòmica *In vivo* mitjançant *Zing-Finger nucleases (ZFNs)*

PART 3. INTRODUCCIÓ I DISSENY D'ASSAJOS CLÍNICS DE TERÀPIA GÈNICA PER AL TRACTAMENT DE MALALTIES HUMANES

Per M. Chillon i A. Bosch, Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, UAB

Ponent convidat: Manel Cascalló, VCN

- 1- Introducció als assajos clínics. Factors a considerar en el disseny d'assajos clínics de teràpia gènica. M Chillon
- 2- Desenvolupament i producció de vectors per a assajos clínics de teràpia gènica. M Chillon
- 3- Reglament sobre l'ús d'organismes genèticament modificats. Nivell de bioseguretat i qualitat de producció (condicions GMP i GLP). M Chillon
- 4- Assajos clínics que utilitzen vectors no virals. M Chillon
- 5- Estratègies per millorar la bioseguretat i reduir la resposta immune en assajos clínics utilitzant vectors adenovirals. M Chillon
- 6- Vectors adeno-associats en assajos clínics. Augment de l'especificitat del teixit utilitzant vectors AAV pseudotipats. Resposta immune. A Bosch
- 7- Assajos clínics que utilitzen vectors derivats del virus de l'herpes. A Bosch
- 8- Avantatges i desavantatges dels vectors retrovirals i lentivirals en assajos clínics. A Bosch

9- Assaigs clínics en curs per a malalties específiques: hemofília, β -talassèmia, immunodeficiències primàries, fibrosi quística, distròfia muscular de Duchenne, malalties d'emmagatzematge lisosomal, malalties neurodegeneratives, ceguesa, càncer, etc. A Bosch, M Chillon

Metodologia

Combinació de classes, pràctiques de laboratori i presentació d'un projecte supervisat pel professor.

Teoria 72%

Laboratori 11%

Treball supervisat 14%

Tutories 3%

Activitats formatives

Títol	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Tipus: Dirigides			
Classes magistrals i pràctiques	55	2,2	1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15
Tipus: Supervisades			
Preparació de treballs i pràctiques	44	1,76	1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15
Tipus: Autònomes			
Preparació d'exàmens i recerca bibliogràfica	120	4,8	1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15

Avaluació

L'avaluació del mòdul estarà basada en el treball realitzat pels estudiants, la assistència i participació a classe i a les pràctiques, la presentació oral d'un article científic i la nota dels exàmens.

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 tercers 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.

Important: Si es detecta plagi en algun dels treballs entregats podrà comportar que el alumne suspengui el mòdul sencer.

Activitats d'avaluació

Títol	Pes	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Assistència a pràctiques (part 1)	8%	0	0	2, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15
Assistència i participació activa a classe	10%	0	0	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15
Defensa oral de treballs (part 2)	32%	2	0,08	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15
Proves teòrico-pràctiques (part 1 i 3)	50%	4	0,16	2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15

Bibliografia

Bibliografia

- 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 i A.P. Read. John Wiley & Sons, Inc., Publication. 1999.

Enllaços web

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

Revistes especialitzades

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

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