

Terapia Celular y Tisular. Banco de Tejidos

Código: 43319
Créditos ECTS: 15

Titulación	Tipo	Curso	Semestre
4314643 Medicina Transfusional y Terapias Celulares Avanzadas / Transfusion Medicine and Advanced Cell Therapies	OB	0	2

Contacto

Nombre: Joaquim Vives Armengol

Correo electrónico: Joaquim.Vives@uab.cat

Uso de idiomas

Lengua vehicular mayoritaria: inglés (eng)

Otras observaciones sobre los idiomas

El idioma de trabajo será el inglés, pero será posible comunicarse en español. El material de la asignatura también estará en inglés.

Equipo docente

Joaquim Vives Armengol

Prerequisitos

Es necesario tener un nivel B2 de inglés o equivalente.

Objetivos y contextualización

Empezaremos introduciendo la terapia celular y conceptos básicos para continuar con la profundización de la terapia celular hematopoyética, la inmunoterapia y la medicina regenerativa.

El módulo se adentra en los bancos de células, el banco de sangre de cordón, las normas de seguridad y la acreditación de calidad de los biobancos, así como en los aspectos regulatorios y éticos.

Competencias

- Aplicar los principios biológicos de las terapias celulares en el tratamiento de procesos patológicos locales y sistémicos.
- Diseñar y desarrollar investigaciones utilizando las metodologías adecuadas.
- 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 posean las habilidades de aprendizaje que les permitan continuar estudiando de un modo que habrá de ser en gran medida autodirigido o autónomo.
- Que los estudiantes sean capaces de integrar conocimientos y enfrentarse a la complejidad de formular juicios a partir de una información que, siendo incompleta o limitada, incluya reflexiones sobre las responsabilidades sociales y éticas vinculadas a la aplicación de sus conocimientos y juicios.

- 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.

Resultados de aprendizaje

1. Comprender los diferentes conceptos y niveles de la manipulación celular ex vivo.
2. Conocer el estado de la cuestión de los diferentes conceptos de la medicina regenerativa.
3. Conocer las bases biológicas y tecnológicas de la inmunoterapia celular.
4. Desarrollar actitudes coherentes con el código deontológico médico.
5. Describir los diferentes conceptos y procesos de un banco de tejidos.
6. Diseñar y desarrollar investigaciones utilizando las metodologías adecuadas.
7. 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.
8. Que los estudiantes posean las habilidades de aprendizaje que les permitan continuar estudiando de un modo que habrá de ser en gran medida autodirigido o autónomo.
9. Que los estudiantes sean capaces de integrar conocimientos y enfrentarse a la complejidad de formular juicios a partir de una información que, siendo incompleta o limitada, incluya reflexiones sobre las responsabilidades sociales y éticas vinculadas a la aplicación de sus conocimientos y juicios.
10. 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.
11. 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.

Contenido

1. Introducción a las terapias con células madre.
2. Conceptos generales sobre células madre.
3. Terapia de células madre hematopoyéticas (HSC).
4. Inmunoterapia.
 - 4.1. Conceptos generales.
 - 4.2. Inmunoterapia con linfocitos T.
 - 4.2.1. Infusiones de linfocitos de donante (DLI).
 - 4.2.2. Linfocitos T citotóxicos (CTL).
 - 4.2.3. Células T reguladoras (Tregs).
 - 4.3 Células *natural killer* (células NK).
 - 4.4 Células dendríticas (DC).
 - 4.4.1. Parainmunoterapia con células T.
 - 4.4.2 Tolerogénicas.
 - 4.5 Células T con antígenos quiméricos (células CAR-T).
 - 4.6 Células estromales mesenquimales (MSC).

5. Terapia celular para la reparación de tejidos y órganos, medicina regenerativa y terapias avanzadas.
6. Banco de células: sangre del cordón umbilical.
7. Banco de tejidos.
8. Biobancos.
9. Problemas éticos de la terapia de células y tejidos y los biobancos: ¿Por qué la terapia de células y tejidos necesita bioética?

Metodología

Este curso seguirá una metodología activa y constructiva. No cuenta solo el contenido, además hay que leer, reflexionar y aplicar el conocimiento a situaciones razonablemente cercanas, creando un aprendizaje significativo.

Así pues, se trabajará en ejemplos de la vida real y en estudios de casos, reflexionando sobre situaciones complejas y poco estructuradas para encontrar soluciones adecuadas.

Fieles a la metodología propuesta, los estudiantes son el centro del proceso de aprendizaje y generan conocimiento interactuando de forma significativa con sus compañeros, con el material docente y con el medio ambiente. Este programa no solo enseña sobre el entrenamiento en un medio virtual, sino que el estudiante también vivirá cada día esta experiencia de aprendizaje.

Al comienzo de la unidad, el profesor presentará al grupo una propuesta de planificación del aprendizaje con los objetivos específicos que se deben alcanzar, las actividades de aprendizaje que se realizarán, los recursos necesarios y las fechas recomendadas para cada actividad.

Las fechas para llevar a cabo estas actividades son *recomendadas* para el seguimiento y uso apropiados del curso. Las únicas fechas que se consideran *inmóviles* son el principio y el final de las unidades didácticas. Esto significa que los estudiantes podrán seguir su propia planificación, pero deberán respetar las fechas de inicio y finalización de cada unidad didáctica.

Se recomienda tratar de actuar de forma continua y constante y no dejar que las tareas se acumulen en cada fecha límite. Acumular tareas para una sola fecha puede llevar a un trabajo acelerado, presionado por el tiempo, y a no permitir disfrutar del aprendizaje o de la realización de reflexiones adicionales. Además, el curso proporciona actividades de dinámica de grupo y, para llevar a cabo un trabajo cooperativo, se necesita un mínimo de sincronización temporal.

Algunas actividades deberán ser enviadas al profesor *on-line* para que puedan ser valoradas, junto con la evolución del aprendizaje. El profesor devolverá el trabajo comentado y, junto con él, el estudiante podrá seguir reflexionando y aprendiendo. La fecha límite máxima para estas actividades será la fecha final de cada unidad didáctica. Otras actividades consistirán en discutir y trabajar juntos en espacios compartidos.

Actividades

Título	Horas	ECTS	Resultados de aprendizaje
Tipo: Dirigidas			
Discusiones en el Campus Virtual	40	1,6	1, 2, 3, 5, 4, 6, 9, 10, 11, 8, 7
Tipo: Supervisadas			
Casos virtuales/Resolución de problemas	35	1,4	2, 5, 4, 6, 9, 10, 11, 8, 7
Elaboración de trabajos	35	1,4	2, 5, 4, 6, 9, 10, 11, 8, 7

Tipo: Autónomas

Estudio personal	30	1,2	1, 2, 3, 5, 4, 6, 9, 10, 11, 8, 7
Lectura de artículos/Reportajes de interés/Videos	30	1,2	1, 2, 3, 5, 4, 6, 9, 10, 11, 8, 7
Prueba/Esquema	30	1,2	1, 2, 3, 5, 4, 6, 9, 10, 11, 8, 7

Evaluación

El módulo se evaluará de la siguiente manera:

1. Discusiones moderadas en el Campus Virtual. Estas intervenciones representarán el 20 % de la nota.
2. Elaboración de trabajos, pruebas, casos virtuales y resolución de problemas. Estas actividades representarán el 60 % de la nota.
3. Estudio personal, lectura de artículos e informes de interés y/o vídeos. Este trabajo autónomo representará el 20 % de la nota.

Actividades de evaluación

Título	Peso	Horas	ECTS	Resultados de aprendizaje
Ejercicio 1	7%	22	0,88	3, 6, 9, 10, 11, 8, 7
Ejercicio 10	7%	22	0,88	1, 4, 6, 9, 10, 11, 8, 7
Ejercicio 11	3%	10	0,4	4, 6, 9, 10, 11, 8, 7
Ejercicio 2	13%	20	0,8	2, 6, 9, 10, 11, 8, 7
Ejercicio 3 y 4	28%	45	1,8	5, 6, 9, 10, 11, 8, 7
Ejercicio 5 y 6	10%	12	0,48	4, 6, 9, 10, 11, 8, 7
Ejercicio 7 y 8	7%	22	0,88	1, 4, 6, 9, 10, 11, 8, 7
Ejercicio 9	7%	22	0,88	1, 4, 6, 9, 10, 11, 8, 7

Bibliografía

ü Friedenstein AJ, Petrakova KV, Kurolesova AI, Frolova GP. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. Transplantation. 1968;6:230-247.

ü Friedenstein AJ, Deriglasova UF, Kulagina NN, et al. Precursors for fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the in vitro colony assay method. Exp Hematol. 1974;2:83-92.

ü Young HE, Steele TA, Bray RA, et al. Human reserve pluripotent mesenchymal stem cells are present in the connective tissues of skeletal muscle and dermis derived from fetal, adult and geriatric donors. Anat Rec. 2001;264:51-62.

ü Campagnoli C, Roberts IA, Kumar S, Bennet PR, Bellantuono I, Fisk NM. Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver, and bone marrow. Blood. 2001;98:2396-2402.

ü In 't Anker PS, Scherjon SA, Kleijburg-van der Keur C, de Groot-Swings GM, Claas FH, Fibbe WE. Isolation of mesenchymal stem cells of fetal or maternal origin from human placenta. Stem Cells. 2004;22:1338-1345.

- ü In 't Anker PS, Scherjon SA, Kleijburg-van der Keur C, et al. Amniotic fluid as a novel source of mesenchymal stem cells for therapeutic transplantation. *Blood*. 2003;102:1548-1549.
- ü Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284:143-147.
- ü Sanchez-Ramos J, Song S, Cardozo-Pelaez F, et al. Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro. *Exp Neurol*. 2000;164:247-256.
- ü Schwartz RE, Reyes M, Koodie L, et al. Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells. *J Clin Invest*. 2002;109:1291-1302.
- ü Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*. 2002;418:41-49.
- ü Wang L, Li Y, Chen X, et al. MCP-1, MIP-1, IL-8 and ischemic cerebral tissue enhance human bone marrow stromal cell migration in interface culture. *Hematology*. 2002;7:113-117.
- ü Ringdén O, Uzunel M, Sundberg B, et al. Tissue repair using allogeneic mesenchymal stem cells for hemorrhagic cystitis, pneumomediastinum and perforated colon. *Leukemia*. 2007;21:2271-2276.
- ü Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol*. 2007;213:341-347.
- ü Le Blanc K and Ringdén O. Immunomodulation by mesenchymal stem cells and clinical experience. *J Intern Med*. 2007;262:509-525.
- ü Ball LM, Bernardo ME, Roelofs H, et al. Cotransplantation of ex vivo expanded mesenchymal stem cells accelerates lymphocyte recovery and may reduce the risk of graft failure in haploidentical hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2007;110:2764-2767.
- ü Thomas, E. Donnall, et al. "Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man." *Journal of Clinical Investigation* 38.10 Pt 1-2 (1959): 1709.
- ü Reiffers, J., et al. "Successful autologous transplantation with peripheral blood hemopoietic cells in a patient with acute leukemia." *Experimental hematology* 14.4 (1986): 312-315.
- ü Gianni, Alessandro M, et al. "Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to harvest circulating haemopoietic stem cells for autotransplantation." *The Lancet* 334.8663 (1989): 580-585.
- ü Dreger, Peter, et al. "G-CSF-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic transplantation: safety, kinetics of mobilization, and composition of the graft." *British journal of haematology* 87.3 (1994): 609-613.
- ü Broxmeyer HE, Gordon GW, Hangoc G et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989; 86 (10):3828-32.
- ü Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med*. 1989;321 (17):1174-1178.
- ü Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(2):219-34.
- ü Ballen, Karen K., et al. "Selection of optimal alternative graft source: mismatched unrelated donor, umbilical cord blood, or haploidentical transplant." *Blood* 119.9 (2012): 1972-1980.
- ü Svane IM, Boesen M, Engel AM. The role of cytotoxic T-lymphocytes in the prevention and immune surveillance of tumors--lessons from normal and immunodeficient mice. *Med.Oncol*. 1999;16:223-238.
- ü Little MT, Storb R. History of haematopoietic stem-cell transplantation. *Nat.Rev.Cancer* 2002;2:231-238.

- ü Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat.Rev.Immunol.* 2012;12:443-458.
- ü Fefer A, Sullivan KM, Weiden P et al. Graft versus leukemia effect in man: the relapse rate of acute leukemia is lower after allogeneic than after syngeneic marrow transplantation. *Prog.Clin.Biol.Res.* 1987;244:401-408.
- ü Kolb HJ. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood*2008;112:4371-4383.
- ü Walter EA, Greenberg PD, Gilbert MJ et al. Reconstitution of cellular immunity against cytomegalovirus in recipients of allogeneic bone marrow by transfer of T-cell clones from the donor.*N.Engl.J.Med.* 1995;333:1038-1044.
- ü Meij P, Jedema I, Zandvliet ML et al. Effective treatment of refractory CMV reactivation after allogeneic stem cell transplantation with in vitro-generated CMV pp65-specific CD8+ T-cell lines. *J.Immunother.* 2012;35:621-628.
- ü Einsele H, Roosnek E, Rufer N et al. Infusion of cytomegalovirus (CMV)-specific T cells for the treatment of CMV infection not responding to antiviral chemotherapy. *Blood* 2002;99:3916-3922.
- ü Feuchtinger T, Opher K, Bethge WA et al. Adoptive transfer of pp65-specific T cells for the treatment of chemorefractory cytomegalovirus disease or reactivation after haploidentical and matched unrelated stem cell transplantation. *Blood* 2010;116:4360-4367.
- ü Bollard CM, Aguilar L, Straathof KC et al. Cytotoxic T lymphocyte therapy for Epstein-Barr virus+ Hodgkin's disease. *J.Exp.Med.* 2004;200:1623-1633.B
- ü Baron F, Storb R. Mesenchymal stromal cells: a new tool against graft-versus-host disease? *Biol Blood Marrow Transplant* 2012 Jun;18(6):822-40.
- ü Nauta AJ, Fibbe WE. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. *Blood* 2007 Nov 15;110(10):3499-506.
- ü English K. Mechanisms of mesenchymal stromal cell immunomodulation. *Immunol Cell Biol* 2013 Jan;91(1):19-26.
- ü NM, Carlo-Stella C, Magni M, Milanese M, Longoni PD, Matteucci P, et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood* 2002 May 15;99(10):3838-43.
- ü Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, Ferrer K, McIntosh K, Patil S, et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol* 2002 Jan;30(1):42-8.
- ü Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005 Feb 15;105(4):1815-22.
- ü Ryan JM, Barry F, Murphy JM, Mahon BP. Interferon-gamma does not break, but promotes the immunosuppressive capacity of adult human mesenchymal stem cells. *Clin Exp Immunol* 2007 Aug;149(2):353-63.
- ü Fibbe WE, Nauta AJ, Roelofs H. Modulation of immune responses by mesenchymal stem cells. *Ann N Y Acad Sci* 2007 Jun;1106:272-8.
- ü Leberbauer, C., et al., Different steroids co-regulate long-term expansion versus terminal differentiation in primary human erythroid progenitors. *Blood*, 2005. 105(1): p. 85-94.4.
- ü Lowe, K.C., Blood substitutes: from chemistry to clinic. *Journal of Materials Chemistry*, 2006. 16(43): p. 4189-4196.

- ü Lu, S.J., et al., Biologic properties and enucleation of red blood cells from human embryonic stem cells. *Blood*, 2008. 112(12): p. 4475-84.
- ü Mountford, J.C., et al., Red blood cells from pluripotent stem cells for use in transfusion. *Regenerative medicine*, 2010. 5(3): p. 411-23.
- ü Duan, L., et al., Highly Loaded Hemoglobin Spheres as Promising Artificial Oxygen Carriers. *Acs Nano*, 2012. 6(8): p. 6897-6904.
- ü Winslow, R.M., Current status of blood substitute research: towards a new paradigm. *J Intern Med*, 2003. 253(5): p. 508-17.
- ü Li, T., X. Jing, and Y. Huang, Polymer/hemoglobin assemblies: biodegradable oxygen carriers for artificial red blood cells. *Macromol Biosci*, 2011. 11(7): p. 865-75.
- ü Sharma, A., et al., Recent innovations in delivery of artificial blood substitute: A review. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 2011. 3(2): p. 1-5. Broxmeyer HE, Gordon GW, Hangoc G et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86 (10):3828-32.
- ü Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med*. 1989; 321 (17):1174-1178.
- ü Ballen, K. K., E. Gluckman, and H. E. Broxmeyer. "Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond." *Blood* (2013).
- ü Gluckman E, Rocha V, Boyer Chammard A et al. Outcome of cord blood transplantation from related and unrelated donors. *New Engl. J. of Med*. 1997;337 (6):373-81.
- ü Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, et al: Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 1998; 339 (22): 1565-77.
- ü Wagner JE, Barker JN, DeFor TE et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood*. 2002; 100 (5):1611-1618.
- ü Gluckman E, Rocha V , Arcese W et al. on behalf of Eurocord group. Factors Associated with Outcome of Unrelated Cord Blood Transplant: Guidelines for Donor Choice. *Experimental Hematol*. 2004;32 (4):397-407.
- ü Laughlin, Mary J., et al. "Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia." *New England Journal of Medicine* 351.22 (2004): 2265-2275.
- ü Sullivan, Michael J. "Banking on cord blood stem cells." *Nature Reviews Cancer* 8.7 (2008): 555-563.
- ü McCullough, Jeffrey, et al. "Mislabelled units of umbilical cord blood detected by a quality assurance program at the transplantation center." *Blood* 114.8 (2009): 1684-1688.
- ü Querol, Sergio. "A case of mistaken identity." *Blood* 114.8 (2009): 1459-1460.
- ü Peter Singer, *Rethinking Life and Death*, Oxford University Press, 1995.
- ü Manuela Atienza, *Bioética, Derecho y Argumentación*, Themis, 2004.
- Encyclopedia of Bioethics. Reich WTh., (Editor Simon & Schuster Macmillan 1995 pag 247.