

Teràpia Cel·lular i Tissular. Banc de Teixits

Codi: 43319

Crèdits: 15

Titulació	Tipus	Curs	Semestre
4314643 Medicina Transfusional i Teràpies Cel·lulars Avançades / Transfusion Medicine and Advanced Cell Therapies	OB	0	2

La metodologia docent i l'avaluació proposades a la guia poden experimentar alguna modificació en funció de les restriccions a la presencialitat que imposin les autoritats sanitàries.

Professor/a de contacte

Nom: Sergio Querol Giner

Correu electrònic: Sergio.Querol@uab.cat

Utilització d'idiomes a l'assignatura

Llengua vehicular majoritària: anglès (eng)

Altres indicacions sobre les llengües

Llidioma de treball serà l'anglès, però serà possible comunicar-se en espanyol. El material de l'assignatura també serà en anglès.

Equip docent

Joaquim Vives Armengol

Luciano Rodríguez Gómez

Prerequisits

Cal tenir un nivell B2 d'anglès o equivalent.

Objectius

Començarem introduint la teràpia cel·lular i conceptes bàsics per continuar aprofundint en la teràpia cel·lular hematopoètica, la immunoteràpia i la medicina regenerativa.

El mòdul s'endinsa en els bancs de cèl·lules, el banc de sang de cordó, les normes de seguretat i l'acreditació de qualitat dels biobancs, així com en els aspectes reguladors i ètics.

Competències

- Aplicar els principis biològics de les teràpies cel·lulars en el tractament de processos patològics locals i sistèmics.
- Dissenyar i desenvolupar investigacions utilitzant les metodologies adequades.
- Que els estudiants siguin capaços d'integrar coneixements i enfrontar-se a la complexitat de formular judicis a partir d'una informació que, tot i ser incompleta o limitada, inclogui reflexions sobre les responsabilitats socials i ètiques vinculades a l'aplicació dels seus coneixements i judicis.

- 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.
- Que els estudiants tinguin les habilitats d'aprenentatge que els permetin continuar estudiant, en gran manera, amb treball autònom a autodirigit.
- 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.

Resultats d'aprenentatge

1. Comprendre els diferents conceptes i nivells de la manipulació cel·lular ex vivo.
2. Conèixer l'estat de la qüestió dels diferents conceptes de la medicina regenerativa.
3. Conèixer les bases biològiques i tecnològiques de la immunoteràpia cel·lular.
4. Descriure els diferents conceptes i processos d'un banc de teixits.
5. Desenvolupar actituds coherents amb el codi deontològic mèdic.
6. Dissenyar i desenvolupar investigacions utilitzant les metodologies adequades.
7. Que els estudiants siguin capaços d'integrar coneixements i enfrontar-se a la complexitat de formular judicis a partir d'una informació que, tot i ser incompleta o limitada, inclogui reflexions sobre les responsabilitats socials i ètiques vinculades a l'aplicació dels seus coneixements i judicis.
8. 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.
9. 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.
10. Que els estudiants tinguin les habilitats d'aprenentatge que els permetin continuar estudiant, en gran manera, amb treball autònom a autodirigit.
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.

Continguts

1. Introducció a les teràpies amb cèl·lules mare.
2. Conceptes generals sobre cèl·lules mare.
3. Teràpia amb cèl·lules mare hematopoètiques (HSC).
4. Immunoteràpia.
 - 4.1. Conceptes generals.
 - 4.2. Immunoteràpia amb limfòcits T.
 - 4.2.1. Infusions de limfòcits de donant (DLI).
 - 4.2.2. Limfòcits T citotòxics (CTL).
 - 4.2.3. Cèl·lules T reguladores (Treg).
 - 4.3. Cèl·lules *natural killer* (cèl·lules NK).
 - 4.4. Cèl·lules dendrítiques (DC).
 - 4.4.1. Paraimmunoteràpia amb cèl·lules T.

- 4.4.2. Tolerògenes.
- 4.5. Cèl·lules T amb antígens quimèrics (cèl·lules CAR-T).
- 4.6. Cèl·lules mare mesenquimàtiques (MSC).
- 5. Teràpia cel·lular per a la reparació de teixits i òrgans, medicina regenerativa i teràpies avançades.
- 6. Banc de cèl·lules: sang del cordó umbilical.
- 7. Banc de teixits.
- 8. Biobancs.
- 9. Problemes ètics de la teràpia de cèl·lules i teixits i els biobancs: per què la teràpia de cèl·lules i teixits necessita bioètica?

Metodologia

Aquest curs seguirà una metodologia activa i constructiva. No compta només el contingut, a més cal llegir, reflexionar i aplicar el coneixement a situacions raonablement properes, per crear un aprenentatge significatiu.

Així doncs, es treballarà amb exemples de la vida real i amb estudis de casos, reflexionant sobre situacions complexes i poc estructurades per trobar-hi solucions adequades.

Fidels a la metodologia proposada, els estudiants són el centre del procés d'aprenentatge i generen coneixement interactuant de manera significativa amb els seus companys, amb el material docent i amb l'entorn. Aquest programa no només ensenya sobre l'entrenament en un mitjà virtual, sinó que l'estudiant també viurà cada dia aquesta experiència d'aprenentatge.

Al començament de la unitat, el professor o professora presentarà al grup una proposta de planificació de l'aprenentatge amb els objectius específics que s'han d'assolir, les activitats d'aprenentatge que es duran a terme, els recursos necessaris i les dates recomanades per a cada activitat.

Les dates per portar a terme aquestes activitats són *recomanades* per al seguiment i ús apropiats del curs. Les úniques dates que es consideren *immòbil* són el principi i el final de les unitats didàctiques. Això significa que els estudiants podran seguir la seva pròpia planificació, però hauran de respectar les dates d'inici i finalització de cada unitat didàctica.

Es recomana treballar de manera contínua i constant i no deixar que les tasques s'acumulin en cada data límit. Acumular tasques per a una sola data pot portar a un treball accelerat, pressionat pel temps, i a no gaudir de l'aprenentatge o de les reflexions addicionals. Amés, el curs proporciona activitats de dinàmica de grup i, per portar a terme un treball cooperatiu, cal un mínim de sincronització temporal.

Algunes activitats s'han d'enviar al professor o professora en línia perquè puguin ser valorades, juntament amb l'evolució de l'aprenentatge. El professor o professora tornarà el treball comentat de manera que l'estudiant podrà seguir reflexionant i aprenent. La data límit per a aquestes activitats és la data final de cada unitat didàctica. Altres activitats consistiran a discutir i treballar junts en espais compartits.

Activitats formatives

Títol	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Tipus: Dirigides			
Discussions al Campus Virtual	40	1,6	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11
Tipus: Supervisades			

Casos virtuals/Ressolució de problemes	35	1,4	2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11
Elaboració de treballs	35	1,4	2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11
Tipus: Autònomes			
Estudi personal	30	1,2	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11
Lectura d'articles/Reportatges d'interès/Vídeos	30	1,2	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11
Prova/Esquema	30	1,2	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11

Avaluació

El mòdul s'avaluarà de la manera següent:

1. Discussions moderades en el Campus Virtual. Aquestes intervencions representaran el 20% de la nota.
2. Elaboració de treballs, proves, casos virtuals i resolució de problemes. Aquestes activitats representaran el 60% de la nota.
3. Estudi personal, lectura d'articles i informes d'interès i/o vídeos. Aquest treball autònom representarà el 20% de la nota.

Activitats d'avaluació

Títol	Pes	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Exercici 1	7%	22	0,88	3, 6, 7, 8, 9, 10, 11
Exercici 10	7%	22	0,88	1, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11
Exercici 11	3%	10	0,4	5, 6, 7, 8, 9, 10, 11
Exercici 2	13%	20	0,8	2, 6, 7, 8, 9, 10, 11
Exercici 3 i 4	28%	45	1,8	4, 6, 7, 8, 9, 10, 11
Exercici 5 i 6	10%	12	0,48	5, 6, 7, 8, 9, 10, 11
Exercici 7 i 8	7%	22	0,88	1, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11
Exercici 9	7%	22	0,88	1, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11

Bibliografia

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*. 2002;418:41-49.

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.

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.

Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol*. 2007;213:341-347.

Le Blanc K and Ringdén O. Immunomodulation by mesenchymal stem cells and clinical experience. *J Intern Med*. 2007;262:509-525.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Little MT, Storb R. History of haematopoietic stem-cell transplantation. *Nat.Rev.Cancer* 2002;2:231-238.

Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat.Rev.Immunol.* 2012;12:443-458.

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.

Kolb HJ. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood*2008;112:4371-4383.

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.

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.

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.

Feuchtinger T, Opherk 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.

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

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.

Nauta AJ, Fibbe WE. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. *Blood* 2007 Nov 15;110(10):3499-506.

English K. Mechanisms of mesenchymal stromal cell immunomodulation. *Immunol Cell Biol* 2013 Jan;91(1):19-26.

NM, Carlo-Stella C, Magni M, Milanesi 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.

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.

Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005 Feb 15;105(4):1815-22.

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.

Fibbe WE, Nauta AJ, Roelofs H. Modulation of immune responses by mesenchymal stem cells. *Ann N Y Acad Sci* 2007 Jun;1106:272-8.

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.

Lowe, K.C., Blood substitutes: from chemistry to clinic. *Journal of Materials Chemistry*, 2006. 16(43): p. 4189-4196.

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.

Mountford, J.C., et al., Red blood cells from pluripotent stem cells for use in transfusion. *Regenerative medicine*, 2010. 5(3): p. 411-23.

Duan, L., et al., Highly Loaded Hemoglobin Spheres as Promising Artificial Oxygen Carriers. *Acs Nano*, 2012. 6(8): p. 6897-6904.

Winslow, R.M., Current status of blood substitute research: towards a new paradigm. *J Intern Med*, 2003. 253(5): p. 508-17.

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.

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.

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.

Ballen, K. K., E. Gluckman, and H. E. Broxmeyer. "Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond." *Blood* (2013).

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.

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.

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.

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.

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.

Sullivan, Michael J. "Banking on cord blood stem cells." *Nature Reviews Cancer* 8.7 (2008): 555-563.

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.

Querol, Sergio. "A case of mistaken identity." *Blood* 114.8 (2009): 1459-1460.

Peter Singer, *Rethinking Life and Death*, Oxford University Press, 1995.

Manuela Atienza, *Bioética, Derecho y Argumentación*, Themis, 2004.

Encyclopedia of Bioethics. Reich WTh., (Editor Simon & Schuster Macmillan 1995 pag 247.

