



Assignatura	TERÀPIA GÈNICA I MEDICINA REGENERATIVA
Codi	
Crèdits ECTS	3'5
Departament/s	
Coordinador/s	Jose Carlos Perales, Anna Maria Gómez Foix, Florenci Serras
Professorat	.Jose Carlos Perales (Departament de Ciències Fisiològiques II, UB), Anna Maria Gomez Foix (Departament Bioquímica i Biologia Molecular, UB), Florenci Serras (Departament de Genètica, UB), Jordi Barquinero (Hospital de la Vall d'Hebrón, Barcelona), Ramon Eritja (Institut de Biologia Molecular de Barcelona, CSIC), Cèlia García Martínez (Departament Bioquímica i Biologia Molecular, UB), Jaume Bagueña (Departament de Genètica, UB), Antonio Del Rio (Departament de Biologia Cel·lular, UB), Eduardo Soriano (Departament de Biologia Cel·lular, UB), Anna Manzano (Departament de Ciències Fisiològiques II, UB)

JUSTIFICACIÓ DE L'ASSIGNATURA

El coneixement de les alteracions moleculars que modifiquen el fenotip o regulació cel·lular i que estan associades a malaltia ha impulsat la recerca de noves estratègies terapèutiques. La transferència de seqüències de DNA codificants té utilitat general per a substituir l'administració d'una proteïna amb valor terapèutic, en aconseguir la generació *in situ* de la proteïna de manera perllongada, regulada i específica. També es poden administrar molècules de DNA o RNA per tal de bloquejar l'expressió d'una proteïna que és causa de patologia (tecnologia antisentit). Per això, cal definir protocols d'administració i vehicles (vectors gènics) per a introduir de manera eficient, específica i innòcua els àcids nucleics a cèl·lules de teixits, i en la dosi apropiada. D'altra banda, la identificació de les cèl·lules amb fenotips deficitaris i el seu reemplaçament per l'administració de cèl·lules funcionals és la base de la teràpia cel·lular regenerativa. Aquestes estratègies terapèutiques estan fonamentalment en fase de desenvolupament i són un dels camps de recerca biomèdica aplicada més actius en l'actualitat.

OBJECTIUS

L'alumne haurà d'adquirir els següents coneixements:

1. Naturalesa, origen i característiques de les molècules d'àcids nucleics utilitzades en teràpia gènica
2. Factors limitants en l'administració de gens i en l'ajust al rang terapèutic.
3. Aplicabilitat de la teràpia gènica
4. Biologia de les cèl·lules mare (Stem Cells)
5. Bases metodològiques i aplicacions terapèutiques en medicina regenerativa

CONTINGUTS I TEMARI

CLASSES TEÒRIQUES MAGISTRALS

PART 1: TERÀPIA GÈNICA

Bloc 1: Conceptes bàsics

Tema 1. Introducció a la teràpia gènica. Transferència de seqüències codificants. Transferència de seqüències inhibidores de l'expressió. Reparació gènica. Aplicabilitat.

Tema 2. Etapes limitants en la transferència de gens a cèl·lules aïllades. Mecanismes d'entrada a la cèl·lula. Transport al nucli. Transferència transitòria i estable. Integració i replicació episomal.

Bloc 2: Molècules d'àcids nucleics d'ús terapèutic

Tema 3. Definició i característiques de les unitats transcripcionals. Estructura del transgen. Seqüències reguladores de la transcripció: d'especificitat tissular, d'especificitat tumoral, sistemes d'inducció on/off o d'altres modulables. Senyals de poliadenilació. Construccions multicistròniques i IRES. Aïlladors de la unitat transcripcional. DNA plasmídic. DNA inserit a genomes vírics. Cromosomes artificials.

Tema 4. Molècules inhibidores de l'expressió. RNA antisentit. Ribozims. DNazims. Petits RNA d'interferència (sRNAi). Oligonucleòtids antisentit i triplets (TFOs).

Bloc 3: Tècniques de transferència i vectors

Tema 5. Vectors no vírics. Liposomes. Electroporació. Policonacions. Proteïnes lligands de receptors cel·lulars. Pèptids translocants. Pistoles de DNA. Nanopartícules.

Tema 6. Vectors vírics. Retrovirus. Adenovirus. Virus adenoassociats. Virus Herpes. Altres virus. Virus híbrids.

Bloc 4: Aspectes farmacològics de la teràpia amb àcids nucleics

Tema 7. Administració i distribució *in vivo*. Vies d'administració *in vivo*. Estudi farmacocinètic de la distribució en els teixits de macromolècules. Barreres anatòmiques. Interacció amb molècules plasmàtiques. Resposta immune.

Tema 8. Factors que modulen l'efectivitat de la transferència gènica i la concentració de les proteïnes generades *in situ* per transcripció. Dosificació del gen i activitat de la unitat transcripcional. Estabilitat del gen. Secreció constitutiva i regulable de la proteïna extracel·lular generada.

Tema 9. Recombinació homòloga i reparació gènica. Quimeroplasties.

Bloc 5: Aplicacions

Tema 10. Aplicació de la teràpia gènica al tractament del càncer.

Tema 11. Teràpia gènica en cèl·lules de la medul·la òssia.

Tema 12. Teràpia gènica de la fibrosi cística

Tema 13. Vacunes de DNA.

PART 2: CÈL·LULES MARE I MEDICINA REGENERATIVA

Bloc 1: Conceptes bàsics de desenvolupament embrionari i regeneració cel·lular.

Tema 1. Conceptes bàsics del desenvolupament inicial del mamífers. El clivellament als mamífers. Compactació. La massa cel·lular interna *versus* trofoblast. Origen de les cèl·lules mare embrionàries.

Tema 2. Genètica i Biologia molecular de la regeneració. Models per a l'estudi de la regeneració cel·lular. Regeneració epimòrfica i morfolàctica. Regeneració compensatòria. S'utilitzen els mateixos gens en el desenvolupament que en la regeneració?

Tema 3. Memòria cel·lular. Concepte de pluripotència. Remodelació de la cromatina pels gens PcG i els TrxG en el manteniment de l'estat de determinació cel·lular. Transdeterminació i Metaplàsia.

Tema 4. Cèl·lules mare i clonatge. Proves de l'equivalència genòmica. Clonatge reproductor. Cèl·lules mare embrionàries i clonatge terapèutic. Cèl·lules mare adultes. Cèl·lules mare transgèniques.

Bloc 2: Bases metodològiques

Tema 5. Tècniques d'aïllament, expansió i cultiu de cèl·lules mare. Obtenció de cèl·lules mare pluripotents embrionàries. Obtenció de cèl·lules mare pluripotents a l'adult: Alguns exemples pràctics; Cèl·lules hematopoètiques, Cèl·lules mare de medul·la òssia, Cèl·lules neurals pluripotents i progenitors neuronals, Cèl·lules pluripotents del cordó umbilical

Tema 6. Inducció i diferenciació fenotípica de les cèl·lules mare pluripotents. Diferenciació endodèrmica. Hepatòcits i cèl·lules beta pancreàtiques. Diferenciació ectodèrmica. Cèl·lules neurals i gials. Diferenciació mesodèrmica. Cèl·lules hematopoètiques i cèl·lules musculars
Bioreactors cel·lulars i expansió de cèl·lules mare per aplicacions terapèutiques.

Bloc 3: Aplicacions terapèutiques bàsiques en medicina regenerativa

Tema 7: Limitacions a l'ús de la teràpia regenerativa amb cèl·lules mare. Limitacions biològiques: Desdiferenciació cel·lular i proliferació cel·lular, supervivència cel·lular, resposta immune, migració cel·lular. Aspectes ètics en medicina regenerativa amb cèl·lules mare.

Tema 8. Aplicacions de les cèl·lules mare en medicina regenerativa cardíaca. Introducció al factors moleculars implicats en la cardiogènesi. Tipus cel·lulars emprats en cardioplàstia. Potencial terapèutic de les cèl·lules mare en malalties cardíques. Limitacions actuals i aplicació futura.

Tema 9. Aplicacions de les cèl·lules mare a la diabetis. Trasplantament cel·lular en la teràpia de la diabetes. Potencial terapèutic de les cèl·lules mare en el tractament de la diabetis. Limitacions actuals i aplicacions futures.

Tema 10. Aplicacions de les cèl·lules mare en neurodegeneració. Factors moleculars implicats en la diferenciació de cèl·lules mare neurals. Reparació i recuperació funcional del sistema nerviós en malalties neurodegeneratives. Limitacions actuals i aplicacions futures

Tema 11. Aplicacions de les cèl·lules mare en regeneració axonal. Factors implicats en la absència de regeneració axonal en el sistema nerviós central. Teràpia cel·lular regenerativa en lesions traumàtiques del sistema nerviós central. Limitacions actuals i aplicacions futures

SEMINARIS

- Regulació administrativa per l'aprovació de l'ús de fàrmacs biològics.
- Teràpia gènica de les malalties del genoma mitocondrial
- Altres temes a determinar

□ METODOLOGIA I ORGANITZACIÓ DE L'ASSIGNATURA

Ensenyament presencial

L'ensenyament presencial comprendrà les classes teòriques, magistrals i seminaris. Les classes teòriques s'impartiran emprant les eines adients pel seguiment de l'explicació com ara les presentacions en suport electrònic (ex. Power-Point), els vídeos, les col·leccions d'imatges, etc. . Les presentacions seran publicades en el dossier de l'assignatura amb anterioritat a la sessió, sempre que sigui possible.

Treball no presencial

- **Tasques a desenvolupar:**
 - L'aprenentatge dels conceptes que s'impartiran a les classes presencials teòriques.
 - La preparació de la presentació oral d'un article de recerca original. Els articles seran proposats pels coordinadors, alternativament l'alumne podrà escollir un article que ha d'ésser aprovat pel professor. Les exposicions es faran a la classe en un temps d'entre 20 i 30 minuts. Les presentacions han de situar el treball de recerca en l'estat del coneixement actual, descriure i analitzar els resultats i les conclusions dels autors i discutir-los amb la participació de l'audiència. Les presentacions es poden basar en transparències o en programes d'ordinador com Power-Point.
- **Estudi per part de l'alumne.** L'alumne haurà d'estudiar el contingut de les classes amb l'ajut dels materials que el professor disposarà al dossier de l'assignatura (presentacions, texts, etc. ..) i la bibliografia indicada. L'alumne haurà d'estudiar i fer recerca bibliogràfica dels conceptes que formen part de l'article d'investigació que presentarà, per tal de situar els antecedents del tema de l'article i entendre l'estat de la qüestió.

Tutories

L'acció tutorial es concreta en al menys dues entrevistes per alumne o grup d'alumnes (2-3) que preparen una presentació en comú. A la primera entrevista s'escollirà el tema a desenvolupar i el professor donarà als alumnes les indicacions per començar el treball, fixant els continguts i la metodologia. En la segona es revisarà el treball a presentar, que els alumnes hauran enviat al professor uns dies abans.

A més el professor establirà els canals de comunicació més adients per facilitar el seu accés a l'alumne. Aquests canals seran com a mínim: un horari de visites que es comunicarà al principi de l'assignatura, una adreça electrònica mitjançant la qual els alumnes es podran comunicar amb el professor i la construcció d'un dossier de l'assignatura basat en els dossiers electrònics de la Universitat de Barcelona.

□ AVALUACIÓ

Criteris d'avaluació

S'avaluaran els coneixements adquirits durant el curs, les habilitats de l'ús, la integració i presentació de coneixements i la participació de l'alumne en les activitats organitzades, seminaris i presentacions de treballs.

Procediments de l'avaluació

Per avaluar l'alumne s'utilitzaran com a procediments: un examen escrit i la presentació oral d'un article de recerca. L'examen escrit i la presentació oral d'un article es puntuaran cadascun sobre 10. La qualificació de cadascuna de les proves contribuirà un 45% a la nota final. El 10% restant es qualificarà en funció de l'assistència a les classes presencials.

□ BIBLIOGRAFIA

Llibres:

- Ingeniería genética y Transferencia génica. Marta Izquierdo Rojo. Editorial Pirámide. 2001.
- Gene Therapeutics. Joan A. Wolff, Editor. Birkhäuser, 1993.
- Gene Therapy. Larrick, J.W., Burek, K.L. Elsevier, 1991
- Gene Transfer and Expression Protocols. E.J. Murray. Humana Press, 1991.
- Essentials of Stem Cell Biology. Robert Lanza (Ed). Academic Press, 2005.
- Viral Vectors for Gene Therapy: Methods and Protocols de Jules G Constant, Curtis A Machida. Humana Press
- Cellular Drug Delivery: Principles and Practice editado por D Robert Lu, Svein Oie. Humana Press
- Gene Silencing by RNA Interference de Laurie Kelly, Muhammad Sohail. CRC Press
- Polymeric Gene Delivery de Mansoor M Amiji. CRC Press
- Pharmaceutical Gene Delivery Systems de Alain Rolland, Sean M Sullivan. Editorial Marcel Dekker
- Developmental Biology. S.E. Gilbert. (7th ed) Ed. Sinauer. 2003.

Llocs a la Web :

- Human genome project information. http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/medicine/genetherapy.shtml#status
- The Journal of Gene Medicine: Gene therapy clinical trials worldwide. <http://www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/>
- NIH Stem Cell information web. <http://stemcells.nih.gov/index.asp>