

MODUL 3 : TERAPÈUTICA I PREVENCIÓ DE LA MALALTIA

ASSIGNATURA:	Teràpia gènica i medicina regenerativa
CRÈDITS:	3,5
COORDINADORS L'ASSIGNATURA:	DE Jose Carlos Perales (jperales@ub.edu) Anna Maria Gómez Foix (agomezfoix@ub.edu) Francesc Cebrià (fcebrias@ub.edu)

1 OBJECTIUS I JUSTIFICACIÓ DE L'ASSIGNATURA

1.1 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 deficients 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.

1.2 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

2 CONTINGUTS I TEMARI

CLASSES TEÒRIQUES MAGISTRALS

PART 1: Teràpia gènica

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

Tema 2. 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 multicistroniques i IRES. Aïlladors de la unitat transcripcional. DNA plasmídic. DNA inserit a genomes vírics. Cromosomes artificials.

Tema 3. Molècules inhibidores de l'expressió. RNA antisentit. Ribozims. DNAzims. Petits RNA d'interferència (sRNAi). Oligonucleòtids antisentit i triplets (TFOs).

Tema 4. Vectors no vírics. Liposomes. Electroporació. Policonacions. Proteïnes lligands de receptors cel·lulars. Pèptids translocants. Pistoles de DNA. Nanopartícules.

Tema 5. Vectors vírics. Retrovirus. Adenovirus. Virus adenoassociats. Virus Herpes. Altres virus. Virus híbrids.

Tema 6. 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.

Tema 7. Administració i distribució *in vivo*. Factors que modulen l'efectivitat de la transferència gènica. Vies d'administració *in vivo*. Estudi farmacocinètic de la distribució en els teixits de les molècules d'àcids nucleics o vectors. Barreres anatòmiques. Dosificació i estabilitat de les molècules d'àcid nucleics. Resposta immune.

PART 2: Cèl·lules mare i medicina regenerativa

Tema 1. Desenvolupament embrionari de mamífers i origen de les cèl·lules mare embrionàries. El clivellament als mamífers. Estadis embrionaris inicials. Origen de les cèl·lules mare. Concepte de pluripotència.

Tema 2. Biologia de les cèl·lules mare. Concepte de "niche" per a les cèl·lules mare. Cèl·lules mare i càncer. Memòria cel·lular. Reprogramació i iPS (*induced pluripotent stem cells*).

Tema 3. La regeneració en el món animal. Definició de regeneració. Tipus de regeneració. Regeneració epimòrfica i morfolàctica. Origen de les cèl·lules regeneratives. Models animals per estudiar la regeneració

Tema 4. Exemple de models per estudiar la regeneració animal. Regeneració d'extremitat a amfibis. Regeneració neuronal a planàries.

Tema 5. Tècniques d'aïllament, expansió i cultiu de cèl·lules mare. Obtenció de cèl·lules mare pluripotents embrionàries (ES). Obtenció de cèl·lules mare pluripotents a l'adult: Alguns exemples pràctics; Cèl·lules hematopoètiques, Cèl·lules mare de medul·la osea, 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. Cèl·lules neurals i glials. Diferenciació mesodèrmica. Cèl·lules hematopoètiques i cèl·lules musculars.

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 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

SEMINARIS

Seràn impartits per professors convidats experts en la matèria que presentaran la seva activitat de recerca.

3. AVALUACIÓ

3.1. 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 resolució de problemes.

3.2. Procediments de l'avaluació

- Prova tipus test realitzada en ordinador durant la darrera sessió de classe. La prova constarà de 20 qüestions, que són certes o falses. Les sentències avaluades correctament per l'alumne computaran un punt (+1), les avaluades erròniament restaran 0.33 punts (-0.33), les qüestions no contestades no comptabilitzaran. Les preguntes versaran sobre el temari teòric exclusivament. El resultat es convertirà en una escala de 10.

- Amb relació a les classes teòriques, es plantejaran als alumnes problemes. Els alumnes hauran de resoldre aquests problemes per escrit i entregar-los al professor a través del campus virtual. Cadascun dels escrits es qualificarà en una escala de 10.

- La preparació pels estudiants en grups de 3 d'un mínim de 3 qüestions que plantejaran en els seminaris dels professors convidats. L'assignació de seminaris es realitzarà a través del campus virtual.

- L'assistència a les sessions de classe és un requisit per l'avaluació, llevat que es proporcioni un justificant formal de l'absència. S'admetrà un màxim d'un 20% d'absències no justificades, si es produeix un nombre superior d'absències es deduirà puntuació de manera gradual per aquest concepte.

Còmput de l'avaluació

La qualificació final resultarà del següent còmput: 50% la qualificació de la prova test sobre les classes teòriques, 20% la mitjana de les qualificacions dels problemes, 20% la qualificació de les qüestions plantejades als seminaris i 10% l'assistència a les classes.