

Guía docente de la asignatura

**Terapia Génica y Celular
(M58/56/1/81)**Fecha de aprobación por la Comisión
Académica: 28/07/2022**Máster**

Máster Universitario en Genética y Evolución

MÓDULO

Módulo Docente. Especialidad Biosanitaria

RAMA

Ciencias

**CENTRO RESPONSABLE
DEL TÍTULO**

Escuela Internacional de Posgrado

Semestre

Segundo

Créditos

4

Tipo

Optativa

**Tipo de
enseñanza**

Presencial

PRERREQUISITOS Y/O RECOMENDACIONES

Los alumnos deberán tener conocimiento básicos de genética y de biología celular para acceder al curso.

Además se recomienda tener conocimientos avanzados de genética y básicos en inmunología para poder sacar el mayor provecho posible al curso.

BREVE DESCRIPCIÓN DE CONTENIDOS (Según memoria de verificación del Máster)

Este curso pretende enseñar todos los aspectos relacionados con la Terapia génica. Se empezará hablando de los diferentes sistemas de modificación genética de la terapia génica "clásica" (vectores virales y vectores no-virales) y se valorará el uso de la edición genómica (ZFNs, TALENs, CRISPR/Cas) como alternativa a los sistemas tradicionales. Se hará énfasis en la necesidad de diferentes sistemas (integrativos y no integrativos) en función del tipo celular a modificar genéticamente y de la enfermedad a tratar. Se analizará el porqué determinados tipos celulares son más relevantes para su aplicación en clínica: células diferenciadas (células T, NKs, macrófagos), células multipotenciales (MSCs, HSCs) y pluripotenciales (iPSCs). Finalmente se analizarán en detalle los casos donde la terapia génica está sustituyendo a las terapias convencionales o donde existen datos que indican que podrían hacerlo en un futuro cercano.

COMPETENCIAS

COMPETENCIAS BÁSICAS

- CB6 - Poseer y comprender conocimientos que aporten una base u oportunidad de ser originales en desarrollo y/o aplicación de ideas, a menudo en un contexto de investigación.
- CB7 - 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.
- CB8 - 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.
- CB9 - 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.
- CB10 - 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.

COMPETENCIAS GENERALES

- CG01 - Adquirir una comprensión sistemática de los distintos campos de estudio de la Genética y de la Biología evolutiva y un dominio en las habilidades y métodos de investigación propios de estas disciplinas científicas y de sus aplicaciones.
- CG02 - Aplicar a entornos nuevos o poco conocidos, dentro de contextos más amplios o multidisciplinares, los conocimientos adquiridos y su capacidad de resolución de problemas relacionados con el área de estudio de las distintas ramas de la Genética y de la Biología evolutiva.
- CG03 - Desarrollar habilidades de análisis y síntesis de la información científica, incluyendo capacidades de comprensión, razonamiento y crítica científica, así como de expresión oral, debate y argumentación lógica.
- CG04 - Elaborar adecuadamente y con cierta originalidad composiciones escritas o argumentos motivados, redactar planes, proyectos de investigación y artículos científicos.
- CG05 - Formular con cierta originalidad hipótesis razonables.
- CG06 - 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.
- CG07 - 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.
- CG08 - Desarrollar habilidades de aprendizaje que les permitan continuar estudiando de un modo que habrá de ser en gran medida autodirigido o autónomo.
- CG09 - Aplicar el método científico en la investigación.
- CG10 - Trabajar eficazmente en equipo.
- CG11 - Trabajar de forma organizada y planificada.
- CG12 - Demostrar motivación por la calidad.
- CG13 - Tener creatividad.
- CG14 - Incrementar la conciencia social y solidaria, así como el sentido ético de la ciencia y de sus aplicaciones.
- CG15 - Aplicar los conocimientos adquiridos al desarrollo futuro de actividades profesionales en el campo de la investigación.



COMPETENCIAS ESPECÍFICAS

- CE09 - Comprender y saber aplicar las tecnologías utilizadas en genética y genómica en el área biosanitaria.
- CE10 - Comprender las posibilidades y las limitaciones de las aproximaciones genéticas y genómicas en el área biosanitaria.
- CE11 - Integrar la información genómica y de diagnóstico en los trastornos genéticos.
- CE12 - Adquirir el conocimiento sobre las bases biológicas de las enfermedades genéticas.
- CE13 - Relacionar el genoma humano y la individualidad genética.
- CE14 - Adquirir los conocimientos de la medicina genómica y saber aplicarlos.
- CE15 - Integrar la genética y la genómica con la terapéutica.
- CE16 - Interpretar los perfiles genéticos obtenidos en un análisis molecular.
- CE17 - Aplicar los conocimientos adquiridos al desarrollo futuro de actividades profesionales en el campo de la biomedicina.

COMPETENCIAS TRANSVERSALES

- CT01 - Mostrar interés por la calidad y la excelencia en la realización de diferentes tareas.
- CT02 - Tener un compromiso ético y social en la aplicación de los conocimientos adquiridos.
- CT03 - Ser capaz de trabajar en equipos interdisciplinarios para alcanzar objetivos comunes desde campos expertos diferenciados

RESULTADOS DE APRENDIZAJE (Objetivos)

OBJETIVOS GENERALES:

- CT1. Adquirir una comprensión sistemática de los distintos campos de estudio de la Genética y de la Biología evolutiva y un dominio en las habilidades y métodos de investigación propios de estas disciplinas científicas y de sus aplicaciones.
- CT2. Aplicar a entornos nuevos o poco conocidos, dentro de contextos más amplios o multidisciplinares, los conocimientos adquiridos y su capacidad de resolución de problemas relacionados con el área de estudio de las distintas ramas de la Genética y de la Biología evolutiva.
- CT3. Desarrollar habilidades de análisis y síntesis de la información científica, incluyendo capacidades de comprensión, razonamiento y crítica científica, así como de expresión oral, debate y argumentación lógica.
- CT4. Elaborar adecuadamente y con cierta originalidad composiciones escritas o argumentos motivados, redactar planes, proyectos de investigación y artículos científicos.
- CT5. Formular con cierta originalidad hipótesis razonables.
- CT6. Integrar conocimientos y enfrentarse a la complejidad de formular juicios a partir de una información que, siendo incompleta o limitada, incluya conocimientos y reflexiones acerca del potencial terapéutico de la TERAPIA GÉNICA Y CELULAR, así como reflexiones sobre las responsabilidades sociales y éticas vinculadas a la aplicación de sus conocimientos y juicios.
- CT7. 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.
- CT8. Desarrollar habilidades de aprendizaje que les permitan continuar estudiando de un modo



que habrá de ser en gran medida autodirigido o autónomo.
CT9. Aplicar el método científico en la investigación.
CT10. Trabajar eficazmente en equipo.
CT11. Trabajar de forma organizada y planificada.
CT12. Demostrar motivación por la calidad.
CT13. Tener creatividad.
CT14. Incrementar la conciencia social y solidaria, así como el sentido ético de la ciencia y de sus aplicaciones.
CT15. Aplicar los conocimientos adquiridos al desarrollo futuro de actividades profesionales en el campo de la investigación.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

CEB1. Comprender y saber aplicar las tecnologías utilizadas en genética y genómica en el área biosanitaria.
CEB2. Comprender las posibilidades y las limitaciones de las aproximaciones genéticas y genómicas en el área biosanitaria.
CEB3. Integrar la información genómica y de diagnóstico al abordaje de terapia genica de las diferentes patologías.
CEB4. Adquirir el conocimiento sobre las bases biológicas de las diferentes patologías y ,en base a este conocimiento, desarrollar estrategias de terapia genica personalizadas para cada paciente.
CEB5. Adquirir conocimientos avanzados de los diferentes sistemas de modificación genética y aprender a valorar aquellos que son de aplicación en terapia.
CEB6. Aprender a diseñar estrategias de terapia génica directa (in vivo) y estragias de terapia celular-génica (ex-vivo).
CEB7. Aprender a diseñar vectores virales de terapia genica a partir de virus y a valorar su utilidad en función del propósito de la modificación genética.
CEB8. Aprender a diseñar vectores no-virales de terapia genica y a valorar su utilidad en función del propósito de la modificación genética.
CEB9. Aprender a diseñar sistemas de edición genómica utilizando vectores virales y no virales y a valorar su utilidad en función del propósito de la modificación genética.
CEB10. Comprender el potencial de las diferentes tipos celulares para aplicaciones en estrategias ex vivo
CEB11. Comprender el potencial de las diferentes vectores y herramientas de terapia genica para aplicaciones in vivo.
CEB12. Aprender a evaluar los riesgos de cada aproximación de terapia genica en función del tipo de vector, la estrategia y la célula diana.
CEB13. Aplicar los conocimientos adquiridos para diseñar estrategias terapéuticas para patologías sin un tratamiento adecuado.

RESULTADOS ESPERABLES:

Se espera que los estudiantes aprendan y/o sean capaces de:

RESULTADOS ESPERABLES GENERALES

CT1. Tener una amplia visión de como el conocimiento de las bases genéticas de las diferentes patologías nos puede dar la clave para desarrollar estrategias terapéuticas mas eficaces y seguras.
CT2. Entender que las herramientas utilizadas en terapia genica pueden aplciarse a desarrollar diferentes modelos de patologías, así como herramientas de investigación básica en multiples



areas de investigación.

CT3. Desarrollar habilidades de análisis y síntesis de la información científica, incluyendo capacidades de comprensión, razonamiento y crítica científica, así como de expresión oral, debate y argumentación lógica.

CT4. Elaborar adecuadamente y con cierta originalidad composiciones escritas o argumentos motivados, redactar planes, proyectos de investigación y artículos científicos.

CT5. Formular con cierta originalidad hipótesis razonables.

CT6. 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.

CT7. Comunicar sus conclusiones en base a los resultados que las sustentan a públicos especializados y no especializados, de un modo claro y sin ambigüedades.

CT8. Desarrollar habilidades profesionales que les permitan continuar formandose en el campo de la investigación.

CT9. Trabajar eficazmente en equipo, de forma organizada y planificada.

CT10. Valorar la excelencia científica, la calidad y la originalidad.

CT11. Evaluar los diferentes aspectos éticos de las diferentes investigaciones en el ámbito de la terapia génica.

RESULTADOS ESPERABLES ESPECÍFICOS:

CEB1. Entender como aplicar el conocimiento que nos viene de la genética y la genómica para diseñar estrategias de terapia génica más eficaces y seguras.

CEB5. Aprender a seleccionar los sistemas de modificación genética más apropiados para su aplicación en terapia génica en función de la estrategia a utilizar y la patología a tratar.

CEB6. Aprender a diseñar estrategias de terapia génica directa (in vivo) y estrategias de terapia celular-génica (ex-vivo).

CEB7. Aprender a diseñar vectores virales de terapia genica a partir de virus y a valorar su utilidad en función del propósito de la modificación genética.

CEB8. Aprender a diseñar vectores no-virales de terapia genica y a valorar su utilidad en función del propósito de la modificación genética.

CEB9. Aprender a diseñar sistemas de edición genómica utilizando vectores virales y no virales y a valorar su utilidad en función del propósito de la modificación genética.

CEB10. Comprender el potencial de las diferentes tipos celulares para aplicaciones en estrategias ex vivo

CEB11. Comprender el potencial de las diferentes vectores y herramientas de terapia genica para aplicaciones in vivo.

CEB12. Aprender a evaluar los riesgos de cada aproximación de terapia genica en función del tipo de vector, la estrategia y la célula diana.

CEB13. Aplicar los conocimientos adquiridos para diseñar estrategias terapéuticas para patologías sin un tratamiento adecuado.

PROGRAMA DE CONTENIDOS TEÓRICOS Y PRÁCTICOS

TEÓRICO



Tema 1. 1- INTRODUCCIÓN A LA TERAPIA GÉNICA: VECTORES NO VIRALES.

Introducción a los diferentes tipos de sistemas de modificación genética que no están basados en virus.

- 1.1 Métodos físicos de transfección.
- 1.2 Métodos bioquímicos de transfección.

Tema 2. INTRODUCCIÓN A LA TERAPIA GÉNICA: VECTORES VIRALES.

Introducción a los diferentes tipos de sistemas de modificación genética basados en virus; Como generar un vector a partir de un virus.

- 2.1 Vectores integrativos.
- 2.2 Vectores episomales.

Tema 3 ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS (I): TIPOS DE MODIFICACIÓN GENÉTICA.

Introducción a los diferentes tipos de modificaciones genéticas que se pueden realizar para conseguir terapia en diferentes patologías.

- 3.1 Terapia génica clásica (Introducción de material genético (ADN o ARN)).
 - 3.1.1 Adición de genes.
 - 3.1.2 Eliminación de genes (RNAi).
- 3.2. Terapia génica 2.0 - edición genómica.
 - 3.2.1 Reparación del gen mutado (HDR y otros mecanismos).
 - 3.2.2 Eliminación de gen (NHEJ y otros mecanismos).
 - 3.2.3 Inserción de casete de expresión en sitio específico (HDR y otros mecanismos).

Tema 4 ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS (II): CÉLULAS DIANA Y APLICACIÓN DE LOS VECTORES.

Introducción a los diferentes tipos de estrategias para aplicar la terapia genética a los pacientes.

- 4.1 Terapia Génica In vivo.
- 4.2 Terapia Génica Ex vivo (terapia celular-génica).

Tema 5. ÉXITOS RECIENTES DE LA TERAPIA GÉNICA.

Introducción a los diferentes estrategias que han sido exitosas tras aplicaciones a pacientes: Medicamentos aprobados por las agencias reguladoras de Europa y EEUU.

- 5.1. Enfermedades monogénicas.



5.2. Cáncer.

PRÁCTICO

TEMARIO PRÁCTICO:

Seminarios/Talleres

- Presentación y discusión de artículos relacionados con los potenciales beneficios y peligros de la terapia génica

- Prácticas de Laboratorio. En estas prácticas se aprenderá a generar vectores lentivirales expresando el gen de interés y a determinar su eficacia para modificar genéticamente unas células diana: Se procederá a

1. Expansión células empaquetadoras y transfección de plásmidos para producción de vectores lentivirales expresando GFP
2. Recogida de vectores lentivirales y transducción de células diana
3. Recogida de las células modificadas genéticamente y análisis por citometría de flujo

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA FUNDAMENTAL

- [Gene therapy returns to centre stage](#). Naldini L. Nature. 2015 Oct 15;526(7573):351-60. doi: 10.1038/nature15818. PMID: 26469046

- [GENE THERAPY - TOOLS AND POTENTIAL APPLICATIONS](#). INTECH EDITED BY FRANCISCO MARTIN. ISBN: 978-953-51-1014-9.

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwi7xNiGxZT5AhWaw4UKHT60CbkQFnoECAyQAQ&url=http%3A%2F%2Flibrary.um.edu.mo%2Fbooks%2Fb28045804.pdf&usq=A0vVaw1e7-qGfLn2zr65qQzKnW>

- [The Promise and the Hope of Gene Therapy](#). Papanikolaou E, Bosio A. Front Genome Ed. 2021 Mar 24;3:618346. doi: 10.3389/fgeed.2021.618346.

- [Gene therapy for inherited retinal diseases](#). Nuzbrokh Y, Ragi SD, Tsang SH. Ann Transl Med. 2021 Aug;9(15):1278. doi: 10.21037/atm-20-4726.

- [How Far Are Non-Viral Vectors to Come of Age and Reach Clinical Translation in Gene Therapy](#)? Sainz-Ramos M, Gallego I, Villate-Beitia I, Zarate J, Maldonado I, Puras G, Pedraz JL. Int J Mol Sci. 2021 Jul 14;22(14):7545. doi: 10.3390/ijms22147545.

BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA



- ENGINEERING TARGETED VIRAL VECTORS FOR GENE THERAPY. Waehler R, Russell SJ, Curiel DT. Nat RevGenet. 2007 Aug;8(8):573-87.
- Externally-controlled systems for immunotherapy: from bench to bedside. Tristán-Manzano ET AL. Frontiers in Immunology.2020;11:2044 PMID: 33013864 PMCID: [PMC7498544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33013864/) DOI: [10.3389/fimmu.2020.02044](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02044)
- Using Gene Editing Approaches to Fine-Tune the immune system. Pavlovic et al. Frontiers in Immunology. 2020;11:570672. PMID: 33117361 DOI: [10.3389/fimmu.2020.570672](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.570672)
- [New Indications for Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy in Lysosomal Storage Disorders.](#) Rossini L, Durante C, Marzollo A, Biffi A. Front Oncol. 2022 May 13;12:885639. doi: 10.3389/fonc.2022.885639. eCollection 202
- [Immunological barriers to haematopoietic stem cell gene therapy.](#) Charlesworth CT, Hsu I, Wilkinson AC, Nakauchi H. Nat Rev Immunol. 2022 Mar 17;1-15. doi: 10.1038/s41577-022-00698-
- [Durability of transgene expression after rAAV gene therapy.](#) Muhuri M, Levy DI, Schulz M, McCarty D, Gao G. Mol Ther. 2022 Apr 6;30(4):1364-1380. doi: 10.1016/j.ymthe.2022.03.004.
- [dCas9-VPR-mediated transcriptional activation of functionally equivalent genes for gene therapy.](#) Riedmayr LM, Hinrichsmeyer KS, Karguth N, Böhm S, Splith V, Michalakis S, Becirovic E. Nat Protoc. 2022 Mar;17(3):781-818. doi: 10.1038/s41596-021-00666-3.
- [Gene Therapy for Neuronopathic Mucopolysaccharidoses: State of the Art.](#) de Castro MJ, Del Toro M, Giugliani R, Couce ML. Int J Mol Sci. 2021 Aug 25;22(17):9200. doi: 10.3390/ijms22179200
- [Gene Therapy in Hemophilia: Recent Advances.](#) Rodríguez-Merchán EC, De Pablo-Moreno JA, Liras A. Int J Mol Sci. 2021 Jul 17;22(14):7647. doi: 10.3390/ijms22147647.
- [Gene therapy clinical trials, where do we go? An overview.](#) Arabi F, Mansouri V, Ahmadbeigi N. Biomed Pharmacother. 2022 Jun 29;153:113324. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113324. Online ahead of print. PMID: 35779421

ENLACES RECOMENDADOS

<https://www.esgct.eu/>

<https://www.setgyc.es/>

<https://asgct.org/>

<http://www.intechopen.com/books/gene-therapy-tools-and-potential-applications/gene-therapy-for-primary-immunodeficiencies>



METODOLOGÍA DOCENTE

- MD01 Lección magistral/expositiva
- MD02 Sesiones de discusión y debate
- MD03 Resolución de problemas y estudio de casos prácticos
- MD04 Prácticas de laboratorio o clínicas
- MD05 Seminarios
- MD06 Ejercicios de simulación
- MD07 Análisis de fuentes y documentos
- MD09 Realización de trabajos individuales

EVALUACIÓN (instrumentos de evaluación, criterios de evaluación y porcentaje sobre la calificación final)

EVALUACIÓN ORDINARIA

Se propone un sistema de evaluación continua en el que se valorará:

1. Adquisición de las competencias, aptitudes y conocimientos propios de cada materia, mediante exámenes de su valoración. = 30%
2. Las aportaciones del alumno en: a) Las Sesiones de Discusión en términos de ideas interesantes, dudas, y cualquier intervención que demuestre su interés por la materia y su estudio continuado a lo largo del curso. b) La actitud del alumno en el laboratorio durante las Prácticas de Laboratorio, su interés por aprender las técnicas y su destreza con éstas. c) La actitud del alumno en el aula durante las Prácticas con ordenador, su interés por aprender los procedimientos y su destreza con éstos. = 10%
3. Realización de ejercicios propuestos tanto para su resolución en clase como para su realización en horas no presenciales. Igualmente, se valorará la capacidad del alumno para la elaboración de trabajos e informes. = 30%
4. Capacidad de análisis y de síntesis de cada alumno en los actividades de búsqueda bibliográfica (análisis de trabajos científicos, trabajos en equipo, seminarios), así como la claridad en la exposición de su trabajo. = 30%

EVALUACIÓN EXTRAORDINARIA

EVALUACIÓN ÚNICA FINAL

