

Guía docente de la asignatura

## Diferenciación Celular (MB3/56/2/5)

Fecha de aprobación por la Comisión Académica: 06/06/2022

**Máster**

Máster Universitario en Investigación Traslacional y Medicina Personalizada

**MÓDULO**

Módulo I: Fundamentos de la Investigación Traslacional

**RAMA**

Ciencias de la Salud

**CENTRO RESPONSABLE DEL TÍTULO**

Escuela Internacional de Posgrado

**Semestre**

Primero

**Créditos**

5

**Tipo**

Optativa

**Tipo de enseñanza**

Presencial

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

- Introducción al concepto de Diferenciación Celular: del cigoto pluripotente a la célula especializada, mecanismos de regulación.
- Vías de diferenciación celular, factores que determinan la estirpe celular.
- Inducción de la diferenciación celular en el laboratorio, principales métodos: factores de transcripción, medios específicos, co-cultivo, agentes físicos (polímeros, scaffolds), método de extracto celular...
- Estudio de la plasticidad celular como herramienta en terapia celular.
- Bases de la remodelación epigenética: desdiferenciación y reprogramación.
- El fenómeno de la transdiferenciación: patologías relacionadas y aplicaciones.
- Aplicaciones clínicas de la diferenciación celular.

### 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 y comprender conocimientos que aporten la base suficiente para desarrollar y/o aplicar ideas originales en un contexto de la investigación.
- CG05 - Desarrollar habilidades de aprendizaje que les permitan continuar estudiando de un modo que habrá de ser en gran medida autodirigido o autónomo.
- CG06 - Fomentar el trabajo interdisciplinar entre los profesionales sanitarios y biomédicos, con el objeto de integrar ambos conocimientos como base para el desarrollo de la investigación.

### COMPETENCIAS ESPECÍFICAS

- CE04 - Adquirir la habilidad necesaria para el cultivo celular, así como saber planificar y realizar estudios de diferenciación celular usando diferentes factores para inducir el destino de las células madre.

### COMPETENCIAS TRANSVERSALES

- CT01 - Desarrollar capacidad crítica y autocrítica y de toma de decisiones.
- CT02 - Manejar fuentes de información científica
- CT03 - Ser capaz de trabajar en equipos multidisciplinares y de establecer la unión entre las ciencias básicas y la investigación médica clínica.
- CT04 - Identificar las técnicas experimentales avanzadas más comúnmente utilizadas en investigación traslacional y ser capaz de aplicarlas adecuadamente para el desarrollo de un trabajo de investigación.
- CT05 - Desarrollar un trabajo de investigación basado en un proyecto predefinido

## RESULTADOS DE APRENDIZAJE (Objetivos)

El alumno sabrá/comprenderá:

- La importancia de la manipulación de la diferenciación celular como herramienta fundamental de la medicina regenerativa.
- Los estudiantes dominarán las pautas del desarrollo embrionario que fijan el destino celular, conociendo los métodos establecidos para lograr la diferenciación celular, in vitro e in vivo

El alumno será capaz de:

- Entender en detalle el fenómeno de la Transdiferenciación y sus posibles aplicaciones clínicas. Así mismo, obtendrán conocimiento en reprogramación celular como herramienta para la



creación de células con pluripotencialidad inducida a partir de células adultas obtenidas de biopsias de pacientes, que puedan ser utilizadas como modelos de enfermedades.

## PROGRAMA DE CONTENIDOS TEÓRICOS Y PRÁCTICOS

### TEÓRICO

- Introducción a la Terapia Celular.
  - Introducción al concepto de Diferenciación Celular: del cigoto pluripotente a la célula especializada, mecanismos de regulación.
  - Vías de diferenciación celular, factores que determinan la estirpe celular.
    - Inducción de la diferenciación celular en el laboratorio, principales métodos: factores de transcripción, medios específicos, co-cultivo, agentes físicos (polímeros, scaffolds), método de extracto celular...
  - Estudio de la plasticidad celular como herramienta en terapia celular.
  - Bases de la remodelación epigenética: desdiferenciación y reprogramación.
  - El fenómeno de la transdiferenciación: patologías relacionadas y aplicaciones.
  - Aplicaciones clínicas de la diferenciación celular.
  - Reprogramación celular.
  - Conceptos básicos y protocolos de generación de iPS.
  - Aplicaciones clínicas y consideraciones éticas.
  - Transdiferenciación y de-diferenciación celular.
  - Conceptos básicos, protocolos de generación y ejemplos prácticos.
  - Aplicaciones clínicas y consideraciones éticas.
  - Editado genético de células pluripotentes.
  - Conceptos básicos.
  - Herramientas de editado: Zn fingers, TALENs, AAVs y CRISPR/Cas9.
- Aplicaciones clínicas y ejemplos prácticos.

### PRÁCTICO

- Diferenciación celular y caracterización de células madre mesenquimales hacia linaje condrogénico, lipogénico y osteogénico

## BIBLIOGRAFÍA

### BIBLIOGRAFÍA FUNDAMENTAL

- Takahashi K, et al. (2007) Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131:861-872.
- Yu J, et al. (2007) Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 318:1917-1920.
- Lowry WE, et al. (2008) Generation of human induced pluripotent stem cells from dermal fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci* 105:2883-2888.
- Meissner A, Wernig M, Jaenisch R (2007) Direct reprogramming of genetically unmodified fibroblasts into pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol* 25:1177-1181.
- Park IH, et al. (2008) Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. *Nature* 451:141-146.



- Daley GQ (2008) Common themes of dedifferentiation in somatic cell reprogramming and cancer. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 73:171-174.
- Kim JB, et al. (2009) Direct reprogramming of human neural stem cells by OCT4. *Nature* 461:649-643.
- Panopoulos AD, et al. (2011) Rapid and highly efficient generation of induced pluripotent stem cells from human umbilical vein endothelial cells. *Plos One* 6:e19743.
- Ruiz S, et al. (2010) High efficient generation of induced pluripotent stem cells from astrocytes. *Plos One* 5:e15526.
- Aasen T, et al. (2008) Efficient and rapid generation of induced pluripotent stem cells from human keratinocytes. *Nat Biotechnol* 26:1276-1284.
  
- Kelaini S, et al (2014) Direct reprogramming of adult cells: avoiding the pluripotent state. *Stem Cells Cloning*. 7: 19-29.
- Guo J, et al. (2013) Reprogramming and transdifferentiation shift the landscape of regenerative medicine. *DNA Cell Biol*. 32: 565-72.
- Mali, P., Yang, L., Esvelt, K.M., Aach, J., Guell, M., DiCarlo, J.E., Norville, J.E. and Church, G.M. (2013) RNA-guided human genome engineering via Cas9. *Science*, 339: 823-6.
- Cong, L., Ran, F.A., Cox, D., Lin, S., Barretto, R., Habib, N., Hsu, P.D., Wu, X., Jiang, W., Marraffini, L.A. and Zhang, F. (2013) Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science*, 339: 819-23.
- Wang, H., Yang, H., Shivalila, C.S., Dawlaty, M.M., Cheng, A.W., Zhang, F. and Jaenisch, R. (2013) One-step generation of mice carrying mutations in multiple genes by CRISPR/Cas-mediated genome engineering. *Cell*, 153: 910-8.
- Shalem, O., Sanjana, N.E., Hartenian, E., Shi, X., Scott, D.A., Mikkelsen, T.S., Heckl, D., Ebert, B.L., Root, D.E., Doench, J.G. and Zhang, F. (2014) Genome-scale CRISPR-Cas9 knockout screening in human cells. *Science*, 343: 84-7.
- Wang, T., Wei, J.J., Sabatini, D.M. and Lander, E.S. (2014) Genetic screens in human cells using the CRISPR-Cas9 system. *Science* 343: 80-4.
- Koike-Yusa, H., Li, Y., Tan, E-P., Velasco-Herrera, M. and Yusa, K. (2013) Genome-wide recessive genetic screening in mammalian cells with a lentiviral CRISPR-guide RNA library. *Nature Biotechnology*, 32: 267-73.
- Wissing S, Muñoz-Lopez M, Macia A, Yang Z, Montano M, Collins W, Garcia-Perez JL, Moran JV, Greene WC (2012). Reprogramming somatic cells into iPS cells activates LINE-1 retroelement mobility. *Hum Mol Genet*. 2012 Jan 1;21(1):208-18. doi: 10.1093/hmg/ddr455. Epub 2011 Oct 11.
- Coufal NG, Garcia-Perez JL, Peng GE, Yeo GW, Mu Y, Lovci MT, Morell M, O'Shea KS, Moran JV, Gage FH (2009). L1 retrotransposition in human neural progenitor cells. *Nature*. 2009 Aug 27;460(7259):1127-31. doi: 10.1038/nature08248. Epub 2009 Aug 5.
- Macia A, Blanco-Jimenez E, García-Pérez JL. (2015). Retrotransposons in pluripotent cells: Impact and new roles in cellular plasticity. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr;1849(4):417-426. doi: 10.1016/j.bbgrm.2014.07.007.

## BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA

## METODOLOGÍA DOCENTE

- MD01 Lección magistral/expositiva
- MD02 Sesiones de discusión y seminarios
- MD03 Resolución de problemas y estudio de casos prácticos
- MD04 Prácticas de laboratorio o clínicas
- MD05 Prácticas con aplicación informática



- MD08 Realización de trabajos en grupo
- MD10 Acción tutorial
- MD11 Aprendizaje no presencial a través del campus virtual
- MD12 Visitas a centros de I+D+i

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

### EVALUACIÓN ORDINARIA

El artículo 18 de la Normativa de Evaluación y Calificación de los Estudiantes de la Universidad de Granada establece que la convocatoria ordinaria estará basada preferentemente en la evaluación continua del estudiante, excepto para quienes se les haya reconocido el derecho a la evaluación única final.

- Asistencia y aprovechamiento en clase 10%
- Pruebas, ejercicios y problemas, resueltos en clase o individualmente a lo largo del curso 30%
- Valoración final de informes, trabajos, proyectos, etc. (individual o en grupo) 60%

### EVALUACIÓN EXTRAORDINARIA

El artículo 19 de la Normativa de Evaluación y Calificación de los Estudiantes de la Universidad de Granada establece que los estudiantes que no hayan superado la asignatura en la convocatoria ordinaria dispondrán de una convocatoria extraordinaria. A ella podrán concurrir todos los estudiantes, con independencia de haber seguido o no un proceso de evaluación continua. De esta forma, el estudiante que no haya realizado la evaluación continua tendrá la posibilidad de obtener el 100% de la calificación mediante la realización de una prueba y/o trabajo.

- Trabajo y exposición individual del mismo 100%

### EVALUACIÓN ÚNICA FINAL

El artículo 8 de la Normativa de Evaluación y Calificación de los Estudiantes de la Universidad de Granada establece que podrán acogerse a la evaluación única final, el estudiante que no pueda cumplir con el método de evaluación continua por causas justificadas. Para acogerse a la evaluación única final, el estudiante, en las dos primeras semanas de impartición de la asignatura o en las dos semanas siguientes a su matriculación si ésta se ha producido con posterioridad al inicio de las clases o por causa sobrevenidas. Lo solicitará, a través del procedimiento electrónico, a la Coordinación del Máster, quien dará traslado al profesorado correspondiente, alegando y acreditando las razones que le asisten para no poder seguir el sistema de evaluación continua.

La evaluación en tal caso consistirá en:

- Trabajo y exposición individual del mismo 100%

