

Guía docente de la asignatura

Fecha de aprobación por la Comisión
Académica: 15/07/2024**Utilización de Modelos Animales
en Investigación: Generación de
Animales Transgénicos y
Deficientes (MB3/56/2/8)****Máster**Máster Universitario en Investigación Traslacional y Medicina
Personalizada**MÓDULO**

Módulo II: Modelos Experimentales in Vivo de Enfermedad

RAMA

Ciencias de la Salud

**CENTRO RESPONSABLE
DEL TÍTULO**

Escuela Internacional de Posgrado

Semestre

Primero

Créditos

3

Tipo

Obligatorio

**Tipo de
enseñanza**Semiprese
ncial**BREVE DESCRIPCIÓN DE CONTENIDOS (Según memoria de verificación del Máster)**

Los animales de laboratorio son las especies más utilizadas en el estudio de infinidad de patologías entre las cuales destaca el área oncológica. Tanto la generación como la implantación tumoral en los animales de investigación son actividades experimentales de vital importancia que requieren la consideración del efecto del tumor o tumores en el animal. Por otro lado la ingeniería genética es la tecnología del control y transferencia de ADN de un organismo a otro, lo que posibilita la corrección de defectos genéticos y la fabricación de genes como medicamentos. Los ratones modificados genéticamente (RMGs) son herramientas clave para el estudio de la función génica y de las bases genéticas de las enfermedades, así como para la generación de modelos animales de múltiples patologías.

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.

COMPETENCIAS ESPECÍFICAS

- CE05 - Adquirir las habilidades y destrezas necesarias para diseñar, planificar y desarrollar ensayos de bioingeniería genética a nivel celular y animal para obtener diferentes modelos de enfermedad experimental y saber analizarlos mediante técnicas específicas, todo ello con fines terapéuticos.

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)

Mediante esta asignatura los alumnos obtendrán un aprendizaje altamente específico en la generación de los ratones modificados genéticamente (RMGs) que son herramientas clave para el estudio de la función génica y de las bases genéticas de las enfermedades, así como habilidades para analizar y evaluar modelos experimental de múltiples patologías como base del diseño de investigación básica.

PROGRAMA DE CONTENIDOS TEÓRICOS Y PRÁCTICOS



TEÓRICO

- Tema 1. El síndrome Metabólico en ratas obesas diabéticas Zucker como modelo experimental: Role de la melatonina.
- Tema 2. Aproximaciones para manipular el genoma.
 1. Los animales transgénicos convencionales
 2. Mutagénesis dirigida del genoma o “gene targeting”
 3. Modelos Knockout y Knockin condicionales
 4. Modelos Knockout inducibles
 5. Edición del genoma (CRISPR/Cas9)
- Tema 3. El pez cebra en investigación:
 1. Introducción
 2. Aspectos éticos, métodos alternativos, y las 3R
 3. Regulaciones legales
 4. El pez cebra como modelo experimental
- Tema 4. El pez cebra en investigación preclínica:
 1. Modelo de early- ADMETox en el descubrimiento de fármacos.
 2. La importancia del pez cebra en el descubrimiento y desarrollo de fármacos: del hit al lead.
 3. El pez cebra como modelo de toxicidad: ensayo FET y otros procedimientos normalizados.
 4. El pez cebra en modelos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de los fármacos en desarrollo.
- Tema 5. Modelo de enfermedades en investigación preclínica:
 1. Introducción a los modelos genéticos
 2. El pez cebra para investigación de enfermedades cardiovasculares
 3. El pez cebra para investigación de enfermedades neurodegenerativas
 4. El pez cebra para investigación oncológica
 5. Otras enfermedades

PRÁCTICO

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA FUNDAMENTAL

Aproximaciones para manipular el genoma

- https://acnp.org/wp-content/uploads/2017/11/CH19_241-252.pdf
- <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2010/v108n5a10.pdf>
- Metzger D, Chambon P. Site- and time- specific gene targeting in the mouse. Methods. 2001;24(1):71-80. doi:10.1006/meth.2001.1159



- Manis JP. Knock out, knock in, knock down--genetically manipulated mice and the Nobel Prize. *N Engl J Med.* 2007;357(24):2426-2429. doi:10.1056/NEJMp0707712
- LePage DF, Conlon RA. Animal models for disease: knockout, knock-in, and conditional mutant mice. *Methods Mol Med.* 2006;129:41-67. doi:10.1385/1-59745-213-0:41
- Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science.* 2012;337(6096):816-821. doi:10.1126/science.1225829
- Ran FA, Hsu PD, Wright J, Agarwala V, Scott DA, Zhang F. Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system. *Nat Protoc.* 2013;8(11):2281-2308. doi:10.1038/nprot.2013.143
- Mojica FJM, Montoliu L. On the Origin of CRISPR-Cas Technology: From Prokaryotes to Mammals. *Trends Microbiol.* 2016;24(10):811-820. doi:10.1016/j.tim.2016.06.005
- Charpentier E, Doudna JA. Biotechnology: Rewriting a genome. *Nature.* 2013;495(7439):50-51. doi:10.1038/495050a
- Knott GJ, Doudna JA. CRISPR-Cas guides the future of genetic engineering. *Science.* 2018;361(6405):866-869. doi:10.1126/science.aat5011

El pez cebra en investigación:

- Directiva 2003/65/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de Julio de 2003, disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros respecto a la protección de los animales utilizados para experimentos y otros fines científicos.
- Convenio Europeo sobre protección de los animales vertebrados utilizados con fines experimentales y otros fines científicos firmado en Estrasburgo (Francia) el 18 de marzo de 1986.
- Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de septiembre de 2010 relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos.
- Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia.
- Nüsslein-Volhard, C. and Dahm R. (2002). Zebrafish , A practical approach
- Spence R et al. (2008). The behavior and ecology of the zebrafish, *Danio rerio*.
- Westerfield M. (1993). The Zebrafish Book, A guide for the laboratory use of zebrafish
- Westerfield M. (2007). The zebrafish book. A Guide for the Laboratory Use of Zebrafish (*Danio rerio*), 5th Edition. University of Oregon Press, Eugene.
- Carter, K.M., Woodley, C.M., Brown, R.G. (2011) A review of tricaine methanesulfonate for anesthesia of fish. *Rev. Fish Biol. Fisheries* 21: 51-59.

Modelo de early- ADMETox en el descubrimiento de fármacos:

- OECD (1992) Test Guideline 203. OECD Guideline for Testing of Chemicals. Fish, Acute Toxicity.
- OECD (1992) Test Guideline 210. OECD Guideline for Testing of Chemicals. Fish, Early-life Stage Toxicity Test.
- OECD (2012) Test Guideline 236. OECD Guideline for Testing of Chemicals. Fish Embryo Acute Toxicity (FET) Test.
- Belanger, S. E., Rawlings J. M. and Carr G. J. (2013). Use of Fish Embryo Toxicity Tests for the Prediction of Acute Fish Toxicity to Chemicals. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 8: 1768-83.
- Lammer, E., Carr, G. J., Wendler, K., Rawlings, J. M., Belanger, S. E., Braunbeck, T. (2009). Is the fish embryo toxicity test (FET) with the zebrafish (*Danio rerio*) a potential alternative for the fish acute toxicity test? *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol*, 149: 196-209.
- Knobel M., Bassar F.J.M., Rico A.R., Kramer N.I., Hermens J.M.L. and Hafner C. (2012).



Predicting adult fish acute lethality with the zebrafish embryo: relevance of test duration, endpoint, compound properties, and exposure concentration analysis. *Environmental Science Technology*, 46: 9690-9700.

- Alfaro JM, Prades A, Ramos MC, Peris E, Ripoll-Gómez J, Poyatos M, Burgos JS. (2010). Biomedical properties of a series of ruthenium-N-heterocyclic carbene complexes based on oxidant activity in vitro and assessment in vivo of biosafety in zebrafish embryos. *Zebrafish*, 7: 13-21.
- Yang, L., et al. (2009). Zebrafish embryos as models for embryotoxic and teratological effects of chemicals. *Reproductive toxicology*, 28(2): 245-53.
- Zon LI and Peterson RT. (2005). In vivo drug discovery in the zebrafish. *Nature Reviews Drug Discovery* 4: 35-44.

Modelo de enfermedades en investigación preclínica:

- Lieschke GJ and Currie PD (2007) Animal models of human disease: zebrafish swim into view. *Nat. Rev. Genet.* 8, 353-67.
- Ablain J, Durand EM, Yang S, Zhou Y, Zon LI. (2015). A CRISPR/Cas9 vector system for tissue-specific gene disruption in zebrafish. *Dev Cell*, 32(6):756-64
- Peterson, R.T., et al. (2004). Chemical suppression of a genetic mutation in a zebrafish model of aortic coarctation. *Nature biotechnology*, 22(5): p. 595-9.
- Asnani A, Peterson RT. (2014). The zebrafish as a tool to identify novel therapies for human cardiovascular disease. *Dis Model Mech*, 7(7):763-7.
- Wilkinson RN, Jopling C, van Eeden FJ. (2014). Zebrafish as a model of cardiac disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 124:65-91.
- Santana S, Rico E.P, Burgos J.S. (2012). Can zebrafish be used as animal model to study Alzheimer's disease? *Am J Neurodegener. Dis.*, 1: 32-48.
- Ramesh TM, Shaw PJ, McDermid J. (2014). A zebrafish model exemplifies the long preclinical period of motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85(11):1288-9.
- Barriuso J, Nagaraju R, Hurlstone A. (2015). Zebrafish in oncology. *Aging (Albany NY)*, 5:286-7.
- Martin, C.S., A. Moriyama, and L.I. Zon. (2011). Hematopoietic stem cells, hematopoiesis and disease: lessons from the zebrafish model. *Genome medicine*, 3(12): 83.

BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA

ENLACES RECOMENDADOS

El pez cebra en investigación:

http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/eurl-ecvam

<http://www.felasa.eu/working-groups/working-groups-present/zebrafish-housing-husbandry-and-health-monitoringrecommendations>

METODOLOGÍA DOCENTE



- MD01 Lección magistral/expositiva
- MD02 Sesiones de discusión y seminarios
- MD03 Resolución de problemas y estudio de casos prácticos
- MD06 Ejercicios de simulación
- MD07 Búsqueda y análisis de fuentes y documentos
- MD10 Acción tutorial
- MD15 Material audiovisual editado por el profesor (Presentaciones con audio, capturas de pantalla con video, grabación de clases, páginas web)
- MD17 Cuestionarios de autoevaluación on-line

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.

Para la calificación final se contempla la siguiente distribución de puntuación y método de seguimiento:

- E1: Pruebas, ejercicios y problemas, resueltos en clase o individualmente a lo largo del curso con un 70% de peso sobre la calificación final.
- E2: Valoración final de informes, trabajos, proyectos, etc. (individual o en grupo) con un 10% de peso sobre la calificación final.
- E4: Presentación y discusión de casos prácticos. Exposiciones con un 20% de peso sobre la calificación final.

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.

- Consistirá en la valoración de un trabajo elaborado y presentado por el alumno (100% de la nota) de cuyas características se informará una vez que el alumno no se haya presentado o suspendido la convocatoria ordinaria.

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.

- Consistirá en la valoración de un trabajo elaborado y presentado por el alumno (100% de la nota) de cuyas características se informará una vez que el alumno no se haya presentado o suspendido la convocatoria ordinaria.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Durante el curso se establecerá la "Plataforma de Recursos de Apoyo a la Docencia" (PRADO2), accesible mediante el acceso identificado en la página web de UGR, como sistema de comunicación y transmisión de información a los alumnos. A través del correo electrónico institucional se podrán recibir notificación

Evaluación de estudiantes con discapacidad u otras necesidades específicas de apoyo educativo (NEAE). Se realizará la evaluación adaptándose a sus necesidades.

Información de interés para estudiantado con discapacidad y/o Necesidades Específicas de Apoyo Educativo (NEAE): [Gestión de servicios y apoyos](https://ve.ugr.es/servicios/atencion-social/estudiantes-con-discapacidad) (<https://ve.ugr.es/servicios/atencion-social/estudiantes-con-discapacidad>).

