

Guía docente de la asignatura

Fecha de aprobación por la Comisión Académica: 11/12/2024

Estrategias Terapéuticas Basadas en Bioingeniería Genética (MB3/56/2/6)

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

Créditos

3

Tipo

Optativa

Tipo de enseñanza

Presencial

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

- Conceptos básicos de la bioingeniería genética.
- Estudio de las técnicas fundamentales en bioingeniería genética. Vectores de transferencia genética.
- Estudio de los métodos de transferencia génica. Métodos físico químicos o no virales:
 - ♦ Microinyección; Precipitación con fosfato cálcico; Electroporación; Inyección directa de ADN “desnudo”; Conjugados ADN-proteínas; Liposomas.
 - ♦ Métodos virales de transferencia génica: Adenovirus; Virus adenoasociados; Virus vaccinia; Herpesvirus y Retrovirus.
- Construcción de vectores: manipulación enzimática de ácidos nucleicos, transformación de E. coli, técnicas de blotting y clonación de genes.
- Estudio de la secuencia y expresión génica
- Aplicaciones clínicas: visión general y posibilidades terapéuticas.

COMPETENCIAS

RESULTADOS DE APRENDIZAJE (Objetivos)

El alumno sabrá/comprenderá: La relevancia de la manipulación genética y su posible aplicación terapéutica. El alumno será capaz de: Diseñar ensayos de bioingeniería genética, mediante el uso de genes y/o ácidos nucleicos como herramienta para modificar el repertorio genético de las células, con el objeto de curar tanto enfermedades de origen hereditario como adquirido.

PROGRAMA DE CONTENIDOS TEÓRICOS Y PRÁCTICOS

TEÓRICO

- Conceptos básicos de la bioingeniería genética.
- Estudio de las técnicas fundamentales en bioingeniería genética. Vectores de transferencia genética.
- Estudio de los métodos de transferencia génica. Métodos físico químicos o no virales: Microinyección; Precipitación con fosfato cálcico; Electroporación; Inyección directa de ADN “desnudo”; Conjugados ADN-proteínas; Liposomas.
- Métodos virales de transferencia génica: Adenovirus; Virus adenoasociados; Virus vaccinia; Herpesvirus y Retrovirus.
- Construcción de vectores: manipulación enzimática de ácidos nucleicos, transformación de E. coli, técnicas de blotting y clonación de genes.
- Estudio de la secuencia y expresión génica
- Aplicaciones clínicas: visión general y posibilidades terapéuticas.
- Como desarrollar un modelo de enfermedad. Aplicación a terapia génica:

- Modelos animales
- Modelos celulares humanos

- Edición genómica definiciones y aplicaciones terapéuticas.
- Tipos de edición genómica (Estrategias)
- Diferentes herramientas
 - ZFN
 - TALEN
 - CRISPR-CAS

- ♦ Entrega de las Herramientas de edición genómica
 - Sistemas de entrega virales
 - Sistemas de entrega no virales
- ♦ Limitaciones de la edición genómica
 - Off target, definiciones y conceptos
 - Como detectar los off targets
 - Como reducir los off targets
- ♦ Aplicaciones de la edición genómica
 - Edición genómica en la investigación básica
 - Edición genómica en biomedicina
- Edición genómica aplicada a inmunoterapia

- Células CAR-T alogénicas generadas mediante técnicas de edición genómica
- Fuente de las células CAR-T alogénicas
- Como evitar el riesgo de Injerto contra huésped
- Como expandir las células universales editadas genéticamente
- ¿Son persistentes las células Universales?
- Mejorar las poblaciones T Cells, mediante ingeniería genética.
- Aplicación de la ingeniería genética en la inmunoterapia en el campo del cáncer

hematológico.

- ♦ Aplicación de la ingeniería genética en tumores sólidos.

Seminarios:

El alumno asistirá a algunos seminarios del programa de seminarios de GENYO con el objetivo de adquirir información sobre los últimos avances en investigación oncológica, genómica y terapias avanzadas.

Descripción de la Actividad: Todos los estudiantes deberán asistir al menos a dos seminarios programados por GENYO durante el periodo de la asignatura. Los seminarios abordarán temas relacionados con la asignatura, presentados por investigadores de renombre y expertos del sector.

PRÁCTICO

Transfección génica de células eucariotas

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA FUNDAMENTAL

- 1: Áyen Á, Jiménez Martínez Y, Boulaiz H. Targeted Gene Delivery Therapies for Cervical Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020 May 21;12(5):1301. doi: 10.3390/cancers12051301. PMID: 32455616; PMCID: PMC7281413.
- 2: Jiménez-Martínez Y, Griñán-Lisón C, Khaldy H, Martín A, Cambrils A, Ibáñez Grau A, Jiménez G, Marchal JA, Boulaiz H. LdrB Toxin with In Vitro and In Vivo Antitumor Activity as a Potential Tool for Cancer Gene Therapy. *Cancers (Basel)*. 2019 Jul 20;11(7):1016. doi: 10.3390/cancers11071016. PMID: 31330822; PMCID: PMC6678987.
- 3: Áyen Á, Jiménez Martínez Y, Marchal JA, Boulaiz H. Recent Progress in Gene Therapy for Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 30;19(7):1930. doi: 10.3390/ijms19071930. PMID: 29966369; PMCID: PMC6073662.
- 4: Navarro SA, Carrillo E, Griñán-Lisón C, Martín A, Perán M, Marchal JA, Boulaiz H. Cancer suicide gene therapy: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*. 2016 Sep;26(9):1095-104. doi: 10.1080/13543776.2016.1211640. Epub 2016 Jul 20. PMID: 27424657.
- 5: Prados J, Alvarez PJ, Melguizo C, Rodriguez-Serrano F, Carrillo E, Boulaiz H, Vélez C, Marchal JA, Caba O, Ortiz R, Rama A, Aranega A. How is gene transfection able to improve current chemotherapy? The role of combined therapy in cancer treatment. *Curr Med Chem*. 2012;19(12):1870-88. doi: 10.2174/092986712800099820. PMID: 22414080.
- 6: Boulaiz H, Marchal JA, Prados J, Melguizo C, Aránega A. Non-viral and viral vectors for gene therapy. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2005 Sep 2;51(1):3-22. PMID: 16171561.
- 7: Pavlovic K, Tristán-Manzano M, Maldonado-Pérez N, Cortijo-Gutierrez M, Sánchez-Hernández S, Justicia-Lirio P, Carmona MD, Herrera C, Martin F, Benabdellah K. Using Gene

Editing Approaches to Fine-Tune the Immune System. *Front Immunol.* 2020 Sep 29;11:570672. doi: 10.3389/fimmu.2020.570672. PMID: 33117361; PMCID: PMC7553077.

8: Muñoz P, Tristán-Manzano M, Sánchez-Gilabert A, Santilli G, Galy A, Thrasher AJ, Martin F. WAS Promoter-Driven Lentiviral Vectors Mimic Closely the Lopsided WASP Expression during Megakaryocytic Differentiation. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020 Sep 16;19:220-235. doi: 10.1016/j.omtm.2020.09.006. PMID: 33102615; PMCID: PMC7558809.

9: Tristán-Manzano M, Justicia-Lirio P, Maldonado-Pérez N, Cortijo-Gutiérrez M, Benabdellah K, Martin F. Externally-Controlled Systems for Immunotherapy: From Bench to Bedside. *Front Immunol.* 2020 Sep 4;11:2044. doi: 10.3389/fimmu.2020.02044. PMID: 33013864; PMCID: PMC7498544.

10: Sánchez-Hernández S, Aguilar-González A, Guijarro-Albaladejo B, Maldonado-Pérez N, Ramos-Hernández I, Cortijo-Gutiérrez M, Sánchez Martín RM, Benabdellah K, Martin F. Development of Cellular Models to Study Efficiency and Safety of Gene Edition by Homologous Directed Recombination Using the CRISPR/Cas9 System. *Cells.* 2020 Jun 18;9(6):1492. doi: 10.3390/cells9061492. PMID: 32570971; PMCID: PMC7349026.

11: Benabdellah K, Sánchez-Hernández S, Aguilar-González A, Maldonado-Pérez N, Gutierrez-Guerrero A, Cortijo-Gutierrez M, Ramos-Hernández I, Tristán-Manzano M, Galindo-Moreno P, Herrera C, Martin F. Genome-edited adult stem cells: Next-generation advanced therapy medicinal products. *Stem Cells Transl Med.* 2020 Jun;9(6):674-685. doi: 10.1002/sctm.19-0338. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32141715; PMCID: PMC7214650.

12: Yang M, Tkach D, Boyne A, Kazancioglu S, Duclert A, Poirot L, Duchateau P, Juillerat A. Optimized two-step electroporation process to achieve efficient nonviral-mediated gene insertion into primary T cells. *FEBS Open Bio.* 2022 Jan;12(1):38-50. doi: 10.1002/2211-5463.13292. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34510816; PMCID: PMC8727936.

13: Depil S, Duchateau P, Grupp SA, Mufti G, Poirot L. 'Off-the-shelf' allogeneic CAR T cells: development and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2020 Mar;19(3):185-199. doi: 10.1038/s41573-019-0051-2. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31900462.

14: Sachdeva M, Busser BW, Temburni S, Jahangiri B, Gautron AS, Maréchal A, Juillerat A, Williams A, Depil S, Duchateau P, Poirot L, Valton J. Repurposing endogenous immune pathways to tailor and control chimeric antigen receptor T cell functionality. *Nat Commun.* 2019 Nov 13;10(1):5100. doi: 10.1038/s41467-019-13088-3. Erratum in: *Nat Commun.* 2020 May 7;11(1):2357. PMID: 31723132; PMCID: PMC6853973.

15: Gutierrez-Guerrero A, Abrey Recalde MJ, Mangeot PE, Costa C, Bernadin O, Périan S, Fusil F, Froment G, Martinez-Turtos A, Krug A, Martin F, Benabdellah K, Ricci EP, Giovannozzi S, Gijssbers R, Ayuso E, Cosset FL, Verhoeyen E. Baboon Envelope Pseudotyped "Nanoblades" Carrying Cas9/gRNA Complexes Allow Efficient Genome Editing in Human T, B, and CD34+ Cells and Knock-in of AAV6-Encoded Donor DNA in CD34+ Cells. *Front Genome Ed.* 2021 Feb 9;3:604371. doi: 10.3389/fgeed.2021.604371. PMID: 34713246; PMCID: PMC8525375.

16: Martín F, Tristán-Manzano M, Maldonado-Pérez N, Sánchez-Hernández S, Benabdellah K, Cobo M. Stable Genetic Modification of Mesenchymal Stromal Cells Using Lentiviral Vectors. *Methods Mol Biol.* 2019;1937:267-280. doi: 10.1007/978-1-4939-9065-8_17. PMID: 30706403.

17: Gutierrez-Guerrero A, Sanchez-Hernandez S, Galvani G, Pinedo-Gomez J, Martin-Guerra R, Sanchez-Gilabert A, Aguilar-González A, Cobo M, Gregory P, Holmes M, Benabdellah K, Martin F. Comparison of Zinc Finger Nucleases Versus CRISPR-Specific Nucleases for Genome Editing of

the Wiskott-Aldrich Syndrome Locus. Hum Gene Ther. 2018 Mar;29(3):366-380. doi: 10.1089/hum.2017.047. Epub 2017 Oct 25. PMID: 28922955.

18. Pavlovic K, Carmona-Luque M, Corsi GI, Maldonado-Pérez N, Molina-Estevez FJ, Peralbo-Santaella E, Cortijo-Gutiérrez M, Justicia-Lirio P, Tristán-Manzano M, Ronco-Díaz V, Ballesteros-Ribelles A, Millán-López A, Heredia-Velázquez P, Fuster-García C, Cathomen T, Seemann SE, Gorodkin J, Martin F, Herrera C, Benabdellah K. Generating universal anti-CD19 CAR T cells with a defined memory phenotype by CRISPR/Cas9 editing and safety evaluation of the transcriptome. Front Immunol. 2024 May 29;15:1401683. doi: 10.3389/fimmu.2024.1401683. PMID: 38868778; PMCID: PMC11167079.

BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA

Translating Gene Therapy to the Clinic (1st Edition): Techniques and Approaches. Editors: Jeffrey Laurence Michael Franklin. eBook ISBN: 9780128005644; Hardcover ISBN: 9780128005637. Imprint: Academic Press, November 2014.

Gene Therapy of Cancer (3rd Edition): Translational Approaches from Preclinical Studies to Clinical Implementation. Editors: Edmund Lattime Stanton Gerson. eBook ISBN: 9780123946324, Hardcover ISBN: 9780123942951, Imprint: Academic Press, August 2013

Cavazza A, Hendel A, Bak RO, Rio P, Güell M, Lainšček D, Arechavala-Gomez V, Peng L, Hapil FZ, Harvey J, Ortega FG, Gonzalez-Martinez C, Lederer CW, Mikkelsen K, Gasiunas G, Kalter N, Gonçalves MAFV, Petersen J, Garanto A, Montoliu L, Maresca M, Seemann SE, Gorodkin J, Mazini L, Sanchez R, Rodriguez-Madoz JR, Maldonado-Pérez N, Laura T, Schmueck-Henneresse M, Maccalli C, Grünewald J, Carmona G, Kachamakova-Trojanowska N, Miccio A, Martin F, Turchiano G, Cathomen T, Luo Y, Tsai SQ, Benabdellah K; COST Action CA21113. Progress and harmonization of gene editing to treat human diseases: Proceeding of COST Action CA21113 GenE-HumDi. Mol Ther Nucleic Acids. 2023 Oct 29;34:102066. doi: 10.1016/j.omtn.2023.102066. PMID: 38034032; PMCID: PMC10685310.

ENLACES RECOMENDADOS

Gene therapy Journal: <https://www.nature.com/gt/>

Sociedad Española de Terapia Génica y Celular : <https://www.setgyc.es/sobre-la-setgyc.aspx>

[GenE-HumDi - Gene Therapy for the treatment of human Disease Network \(genehumdi.eu\)](http://genehumdi.eu)

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

EVALUACIÓN ORDINARIA

CONVOCATORIA 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 y seminarios 10%.

Pruebas, ejercicios y problemas, resueltos en clase o individualmente a lo largo del curso 30%.

Valoración final de informes o reflexión crítica después de cada seminario, trabajos, proyectos, asistencia a seminarios etc. (individual o en grupo) 60%.

EVALUACIÓN EXTRAORDINARIA

CONVOCATORIA 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%

INFORMACIÓN ADICIONAL

ALUMNOS CON NECESIDADES ESPECÍFICAS DE APOYO EDUCATIVO (NEAE):

Siguiendo las recomendaciones de la CRUE y del Secretariado de Inclusión y Diversidad de la Universidad de Granada, los sistemas de adquisición y de evaluación de competencias recogidos en esta guía docente se aplicarán conforme al principio de diseño para todas las personas, facilitando el aprendizaje y la demostración de conocimientos de acuerdo a las necesidades y la diversidad funcional del alumnado. La metodología docente y la evaluación serán adaptadas a los estudiantes con necesidades específicas de apoyo educativo (NEAE), conforme al Artículo 11 de la Normativa de Evaluación y de Calificación de los estudiantes de la Universidad de Granada, publicada en el Boletín Oficial de la Universidad de Granada nº 112, de 9

de noviembre de 2016.

INCLUSIÓN Y DIVERSIDAD DE LA UGR

En el caso de estudiantes con discapacidad u otras necesidades específicas de apoyo educativo, el sistema de tutoría deberá adaptarse a sus necesidades, de acuerdo a las recomendaciones de la Unidad de Inclusión de la Universidad, procediendo los Departamentos y Centros a establecer las medidas adecuadas para que las tutorías se realicen en lugares accesibles. Asimismo, a petición del profesor, se podrá solicitar apoyo a la unidad competente de la Universidad cuando se trate de adaptaciones metodológicas especiales. 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/atencionsocial/estudiantes-con-discapacidad>).

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/atencionsocial/estudiantes-con-discapacidad) (<https://ve.ugr.es/servicios/atencionsocial/estudiantes-con-discapacidad>).